

XXIX SEDYT 2007

Palencia



## Papel del líquido de hemodiálisis en la inflamación de los pacientes

Rafael Pérez-García

Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los contaminantes del líquido de diálisis (LD) pueden producir toxicidad aguda y crónica en los pacientes en hemodiálisis. Estos contaminantes pueden provenir del agua tratada para hemodiálisis, de los concentrados y otros solutos sólidos y de los circuitos hidráulicos de los monitores de hemodiálisis. Los contaminantes, generalmente, se clasifican como químicos y microbiológicos. Estos últimos, fundamentalmente las sustancias pirogénicas provenientes de la contaminación bacteriana, no son fáciles de eliminar. Se pueden lograr fluidos apirógenos evitando la contaminación bacteriana, por esterilización o eliminando las endotoxinas y otras sustancias pirogénicas mediante filtros específicos. El ideal del LD es que cumpla los criterios de calidad de los fluidos para infusión intravenosa. Si esto no se hace así es por cuestiones económicas. No hacen falta evidencias científicas para afirmar que evitar los contaminantes es bueno. En la mayoría de las guías y recomendaciones sobre agua y LD se mencionan dos niveles de calidad, el primero, que denominaremos estándar, señala las concentraciones máximas de contaminantes en el agua y LD aceptables para realizar una hemodiálisis, el otro nivel es el que corresponde al agua y LD ultrapuro, mucho más exigente y que actualmente se recomienda para todo tipo de hemodiálisis. El principal condicionante para conseguir un LD de alta calidad es contar con un tratamiento de agua moderno, con doble ósmosis, sistema automáti-

co de esterilización del anillo de distribución y conexión directa con los monitores, y el otro es contar con monitores modernos de flujo continuo.

Recientemente hemos concluido un trabajo en el que describimos el grado de contaminación bacteriana y concentraciones de endotoxinas del agua tratada y LD en nuestra unidad de hemodiálisis desde enero de 1997 a marzo de 2007 y estudiamos los factores de los que ha dependido.

El tratamiento del agua para hemodiálisis ha pasado por 3 períodos: primero, enero de 1997 a septiembre de 2002, en el que se contaba con un sistema antiguo con ósmosis inversa (OI), distribución PVC y desinfecciones manuales; segundo, octubre de 2002 a diciembre de 2003, traslado de la unidad, con un tratamiento del agua nuevo pero inadecuado, y tercero, enero de 2004 a marzo de 2007, cambio a un tratamiento con doble OI en línea, distribución con PEX-A, esterilización automática por vapor y eliminación de espacios muertos. La unidad de hemodiálisis tiene 23 puestos, mensualmente se realizan 6 determinaciones de agua tratada, 8 del LD y 4 de los drenajes, más los controles poscontaminación-desinfección. En los períodos 1 y 2 los cultivos se sembraban en agar-sangre y en el 3 además en R2A y TSA. Se han analizado 2.822 muestras bacteriológicas y 100 de endotoxinas. Las muestras de agua tratada > 100 ufc/ml fueron del 17, el 19 y el 0,4 % en los períodos 1, 2 y 3, respectivamente ( $p < 0,01$ ). En el

LD estándar las muestras  $> 1.000$  ufc/ml fueron del 6,3, el 9,2 y el 2,5 % en los períodos 1, 2 y 3, respectivamente ( $p < 0,01$ ), y entre 100 y 1.000 ufc/ml, del 9,7, el 5 y el 2,5 % en los 3 períodos ( $p < 0,01$ ). Los monitores en los que se detectó más y menos contaminación fueron: Monitral, 23,9 %; Integra, 12,8 %; Multimat-Formula, 6 %, y 4008 H/S, 4,6 % ( $p < 0,01$ ). Las concentraciones de endotoxinas fueron: 0,13 (0,14), 0,56 (0,9) y 0,11 (0,26) UE/ml en los períodos 1, 2 y 3, respectivamente ( $p < 0,025$ ); 2 respecto a 1 y 3,  $p < 0,041$ . Se demuestra una relación temporal significativa ( $p \leq 0,01$ ) entre la contaminación bacteriana y las concentraciones de endotoxinas. La contaminación de los drenajes fue significativamente mayor en el período 2 respecto al 3 ( $p < 0,01$ ). En este estudio concluimos: la contaminación del agua tratada para diálisis es dependiente en gran medida del tipo del sistema de tratamiento del que se dispone. Esta contaminación influye en la contaminación de los monitores, y algunos de éstos son más proclives a la contaminación que otros. Las concentraciones de endotoxinas se relacionan con la contaminación bacteriana. En el período 3 las muestras de LD ultrapuro siempre han estado dentro del rango exigido.

Las sustancias pirogénicas desde el LD son capaces de pasar a la sangre a través del dializador, por cualquier dializador, pues hay sustancias pirogénicas con peso molecular muy bajo que pueden atravesar los poros de las membranas de baja permeabilidad, como se ha demostrado con marcado isotópico. El problema es mayor con las membranas de alta permeabilidad, incluso con las hidrófugas capaces de adsorber sustancias pirogénicas, porque cuando se usan estas membranas para hemodiálisis se combinan con polivinilpirrolidona para crear zonas hidrófilas por las que pueden pasar las sustancias pirogénicas. Las endotoxinas son transportadas en la sangre por una proteína específica, la LBP, que tiene un efecto dual, las presentan a su receptor (CD14) monocitario aumentando la respuesta y, por otro lado,

las pueden transferir a las HDL como vía de neutralización. Otra proteína, la BPI, también modula esta respuesta. La coexistencia de varios estímulos inflamatorios, como las endotoxinas, activación del complemento, CD16, y acetato en unas células inmunocompetentes preactivadas que no entran en apoptosis, puede aumentar en gran medida la respuesta inflamatoria. Hay citocinas antiinflamatorias que pueden contrarrestar el efecto proinflamatorio. De lo anterior podemos deducir que la respuesta a las sustancias pirogénicas del LD es muy variable y, por tanto, su traducción clínica. Hay poblaciones en hemodiálisis con concentraciones muy elevadas de proteína C reactiva (PCR), mientras que, en otras, estas concentraciones son más moderadas. Esto explica la diversidad de resultados, sobre todo en los estudios *in vitro*, aunque también en clínica.

La inflamación aguda es un epifenómeno de la respuesta inmunitaria completamente normal. Cuando se cronifica y se escapa al control, se transforma en algo dañino, que condiciona pluripatología, como sucede en muchos pacientes en hemodiálisis. La aparición de esta inflamación anormal y crónica aparece en muchos pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 sin diálisis. En el estudio ANSWER se observa que la PCR media disminuye durante el primer año en los pacientes incidentes en hemodiálisis. La insuficiencia renal sería, por tanto, un coadyuvante proinflamatorio. Los estímulos proinflamatorios específicos de la hemodiálisis se suman a los anteriores: endotoxinas y otras sustancias pirogénicas del LD; acetato; activación del complemento por materiales bioincompatibles, la membrana de diálisis; accesos vasculares, activos o no, infectados; injertos renales trasplantados no funcionantes. Habitualmente coinciden varios de estos estímulos que potencian su efecto en las células presentadoras de antígeno, monocitos, dendríticas, etc. Estas células liberan citocinas proinflamatorias que son las que mantienen el proceso inflamatorio, y dan lugar a los siguientes efectos clínicos: estímulo de citocinas

proinflamatorias; aumento de marcadores de inflamación; reacciones a pirógenos; síndrome posdiálisis o del día después; alteración de la respuesta inmunitaria (inmunodeficiencia); amiloidosis asociada a diálisis; disminución de la respuesta a los agentes eritropoyéticos; arteriosclerosis; debilidad muscular; pérdida de masa ósea; desnutrición y disminución de la función renal residual. De todas estas alteraciones hay numerosos trabajos clínicos referidos en la bibliografía, que demuestran la bondad del uso de un LD ultrapuro y muy pocos que no demuestran

su efecto beneficioso. Estas excepciones no quitan valor a los resultados positivos. Las endotoxinas son sólo uno de los estímulos y sus características y repercusión clínica, muy variables. Todas las guías y organizaciones internacionales sobre LD recomiendan el ultrapuro. En unos años veremos como normal su uso, como sucede ahora con el LD con bicarbonato, aunque haya algún trabajo a favor del acetato.

**No existe conflicto de intereses.**

## Bibliografía

- Pegues DA, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, Arduino MJ, Agüero SM, et al. A prospective study of pyrogenic reactions in hemodialysis patients using bicarbonate dialysis fluids filtered to remove bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:1002-7.
- De Francisco ALM, Pérez García R. Ultrapure dialysate and its effect on patients outcome. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2001;12:406-12.
- Real Farmacopea Española. Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis. *Real Farmacopea Española.* 1997;1167:375-7.
- Real Farmacopea Española. Hemodiálisis, disoluciones para. *Real Farmacopea Española.* 1997;0128:1064-7.
- Pérez García R, et al. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis. *Nefrología.* 2004;24:1-42.
- AAMI. Standard and recommended practices. *Dialysis;* 2001.
- European Pharmacopoea. Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting. 3.<sup>a</sup> ed. Supplement 2001: Monograph 1997:1167. Corrected 2000.
- European Pharmacopoea. Solutions for haemodialysis. 3.<sup>a</sup> ed. Supplement 2001: Monograph 2000: 0128.
- Lonnemann G. Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int.* 1993;43 Suppl 41:195-200.
- Pérez-García R, Rodríguez Benítez P. Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:760-4.
- Panichi V, Migliore M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Pérez García R, et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif.* 2000;18:30-6.
- Pérez García R, Rodríguez Benítez P, Lorenzo I, López JM, Jofre R, Junco E, et al. Inducción de citoquinas en la hemodiafiltración en línea: su comparación con la hemodiálisis convencional. *Nefrología.* 1999;19:345-53.
- The EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 7:45-62.
- Ouseph R, Ward RA. Water treatment for hemodialysis: ensuring patient safety. *Semin Dial.* 2002;15:50-2.
- Pass T, Wright R, Sharp B, Harding GB. Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperature underestimate microbial contamination. *Blood Purif.* 1996;14:136-45.
- Furuya R, et al. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005;23:311-6.
- Hsu Y, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients – a prospective cross-over study. *J Nephrol.* 2004;17:693-700.
- Lederer SR, et al. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron.* 2002;91:452-5.
- Matsuhashi N, et al. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron.* 2002;92:601-4.
- Sato T, et al. Preparation of ultrapure dialysate in Japan—clinical usefulness and short-term future. *Blood Purif.* 2004;22 Suppl 2:55-9.
- Zoltan Wagner GA, Solf A, Bahner U, Heidland A, Vienken J, Schinzel R. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1045-9.
- Arizono K, et al. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22 Suppl 2:26-9.
- Schiffli H, et al. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1814-8.
- Jofre R, Rodríguez Benítez P, López-Gómez JM, Pérez-García R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:S274-80.