

Contaminación de monitores de hemodiálisis por *Pseudomonas aeruginosa*. Consecuencias clínicas

J. Martín García, M. A. Alvarez de Lara, O. Ortega, I. Ferreras y A. Gómez Gómez *

Servicios de Nefrología. * Sección de Microbiología. Hospital Nuestra Señora de Alarcos. Ciudad Real.

RESUMEN

En el intervalo de veintidós días, se constataron en la unidad de hemodiálisis cuatro episodios graves, consistentes en fiebre, hipotensión severa, cianosis y dolor lumbar, en cuatro pacientes, durante la primera hora de la sesión de hemodiálisis. Se estableció un estudio epidemiológico, hallándose contaminación masiva de siete monitores (Monitral®) por *Pseudomonas aeruginosa* en tres puntos del circuito interno: a) toma de muestras; b) líquido de desagüe; y c) líquido de ultrafiltración. Todos los enfermos se dializaban con membrana de poliacrilonitrilo AN-69®. La baja ultrafiltración horaria inicial pudo desencadenar fenómenos de retrofiltración. Se descartó septicemia por cultivo sanguíneo negativo.

Las reacciones cedieron al cambiar el dializador por un capilar de membrana de cuprofán, y la recuperación de los enfermos fue completa en pocas horas.

Se realizó desinfección de cada monitor, con calor y ácido acético, consiguiendo la erradicación total de la contaminación. Desde entonces se realiza un nuevo protocolo de desinfección con ácido acético. En un período de seguimiento de ocho meses no se ha vuelto a observar ninguna reacción a pirógenos, y cultivos reiterados del líquido de diálisis muestran ausencia de contaminación bacteriana.

Palabras clave: **Hemodiálisis. *Pseudomonas aeruginosa*. Reacciones a pirógenos.**

CONTAMINATION OF HEMODIALYSIS MONITORS BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA: CLINICAL EFFECTS

SUMMARY

During a period of 22 days, we observed 4 severe episodes in 4 patients on dialysis which consisted of fever, hypotension, cyanosis and lumbar pain, during the first hour of hemodialysis. All patients were dialysed with AN-69 membranes using volumetric control ultrafiltration monitors (Monitral®) and acetate dialysate. The hourly ultrafiltration rate was low in all cases.

A bacteriological study showed contamination with *Pseudomonas aeruginosa* ($> 10^5$ col/ml) at three different points of the internal circuit of 7 monitors, but these

Recibido: 30-VI-88.
En versión definitiva: 8-XI-88.
Aceptado: 17-I-89.

Correspondencia: Dr. J. Martín García.
Hospital Nuestra Señora de Alarcos.
Barriada de Pío XII.
Ciudad Real.

episodes only appeared in the 4 patients dialysed with AN-69 membranes, suggesting a backfiltration phenomenon of Pseudomonas endotoxins through the AN-69 highly permeable membrane. None of the patients on Cuprophan had pyrogen reactions.

Blood cultures performed in all 4 cases were negative, and these episodes disappeared completely after stopping dialysis. The AN-69 membrane was changed to a cuprophan dialyser.

No bacterial growth was found after heat and acetic acid disinfection of the 7 monitors was performed. No bacterial growth was observed and no more episodes of pyrogen reactions were observed during a follow-up period of 8 months.

Key words: *Hemodialysis. Pseudomonas aeruginosa. Pyrogens.*

Introducción

Al comienzo de la hemodiálisis (HD) como tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), uno de los principales problemas eran las reacciones a pirógenos que aparecían en el curso de la sesión de hemodiálisis; más raramente ocurrían bacteriemias motivadas por contaminación del baño de diálisis^{1, 2, 3}.

Una serie de progresos, como circulación del dializado en paso único, utilización de dializadores de un solo uso, duración de la sesión inferior a cinco horas y normas de higiene adecuadas en las instalaciones hidráulicas y en los circuitos de distribución del líquido de diálisis, han reducido considerablemente la aparición de estas reacciones.

Ultimamente la reutilización del tampón bicarbonato y el empleo de membranas biocompatibles y de alta permeabilidad, como poliacrilonitrilo, polisulfona, poliamida, etc., más «porosas» que el cuprofán y las celulósicas, han determinado que estas reacciones sean de nuevo frecuentes y constituyan un problema práctico.

En este trabajo aportamos un estudio de una epidemia de reacciones a pirógenos ocurridas en la Unidad de Hemodiálisis en un período de tiempo inferior a un mes, la investigación epidemiológica que se efectuó y las medidas adoptadas para su erradicación.

Material y métodos

Investigación epidemiológica

El hospital Nuestra Señora de Alarcos, de Ciudad Real, consta aproximadamente de 400 camas de enfermos agudos, con una Unidad de HD donde se dializan semanalmente 48 pacientes con IRCT; para ello dispone de 14 monitores: cuatro Centry-2, un Centry-2000, dos Drake-Willock-7200 y siete Monitral. Se utilizan en la misma proporción dializadores capi-

lares de membrana de cuprofán como dializadores de placa AN-69, y concentrado de acetato. Revisamos las reacciones febriles agudas ocurridas durante la diálisis en el período comprendido entre los meses de julio de 1987 y abril de 1988.

Cultivos ambientales

Se realizaron tomas de cultivo en el período intra-diálisis: a) de la sangre del enfermo en la línea arterial; b) del líquido de diálisis en los siguientes puntos del monitor: 1) en el toma el lado de la electroválvula de muestras; 2) en el desagüe; 3) en el líquido de ultrafiltración, y c) del agua tratada en los depósitos y tuberías de aporte a los monitores.

Métodos de cultivo

Las muestras se sembraron según el siguiente protocolo: alícuotas de 1 ml en medio líquido de tioglicolato, y alícuotas de 0,1 ml por diseminación en agar-sangre y agar-McConney. La identificación bioquímica se llevó a cabo mediante el sistema comercial Api-20 para enterobacteriáceas, y pruebas complementarias de movilidad oxidación-fermentación; los bacilos grampositivos se identificaron por morfología colonial y tinción de Gram característica. No se realizó el test de lisado de *limulus lps* por no disponer de la técnica en el laboratorio.

Métodos de desinfección

Habitualmente tras cada sesión de HD se realiza lavado y desinfección de cada monitor con hipoclorito sódico al 4 % durante media hora; limpieza de los suelos dos veces al día con Limoseptic® (cloruro de n-alquildimetilbencilamonio-metanal-17-etanodial-5-pentanodial) al 0,25 %; limpieza general de paredes y material estático una vez por semana con hipoclorito sódico al 4 %, y formolización de monitores durante veinte horas cada tres meses.

Después de la epidemia de reacción a pirógenos se realizó desinfección de cada monitor con calor

Tabla I

Paciente/ edad	Fecha de RP	Signos y síntomas	Tratamiento	Evolución	Ul/h.
A/57	13-7-87	Dolor lumbar, escalofríos, vómitos, cianosis, TA 90/40, 39° (2 episodios)	Antiterm.	Favorable en 12 h	600 ml
B/56	17-7-87	Escalofríos, vómitos, TA 80/40, 38,5°	No	Favorable en 2 h	500 ml
C/60	3-8-87	Dolor lumbar, tiritona, TA 80/40, 38,5°	No	Favorable en 2 h	400 ml
D/59	5-8-87	Dolor lumbar, tiritona, cianosis, TA 80/50, fiebre de 39,5°	No	Favorable en 2 h	600 ml

RP: Reacción a pirógenos.
Ul/h: Ultrafiltración horaria.

(90 °C) y ácido acético (AA) al 30 % durante una hora, y se efectuó un lavado generalizado de paredes, suelos y material estático con AA. El *staff* cambió de uniforme y calzado.

Desde entonces se realiza una vez por semana lavado y desinfección de todos los monitores con AA al 30 % durante una hora, además de las medidas habituales.

Resultados

Pacientes

Las reacciones febriles se desarrollaron en cuatro pacientes en la primera hora de sesión de HD, en el intervalo de veintidós días (13-7-1987 al 8-8-1987); dos de ellos se dializaban en el mismo monitor, aunque en diferente turno. Todos se dializaban con Monitral, dializador de placa de membrana AN-69 (Biospal-2400S®) y concentrado de acetato. Todos iniciaron la sesión de HD en buena situación clínica, presentando de forma brusca tiritona, sudoración profusa, dolor lumbar, cianosis, hipotensión severa que respondía mal a la infusión de salino y macromoléculas, y fiebre elevada (tabla I).

En tres pacientes la sintomatología, excepto la fie-

bre, desapareció tras sustituir líneas sanguíneas y dializador por un capilar de membrana de cuprofán. La fiebre persistió unas horas más y remitió espontáneamente. En el paciente A se observaron dos reacciones en el intervalo de una hora; en este caso se sustituyó el dializador por otro similar de membrana AN-69, siendo la segunda reacción más intensa, obligando a suspender la diálisis. La recuperación fue completa con tratamiento sintomático. En los cuatro casos la tasa de ultrafiltración horaria inicial estuvo comprendida entre 400 y 600 ml/h.

Cultivos ambientales

Los cultivos de sangre y del agua tratada fueron negativos. Los cultivos tomados del líquido de diálisis y del ultrafiltrado, y su relación con los pacientes se expresan en la tabla II.

Los enfermos que sufrieron reacciones febriles se dializaban en los monitores M-14, M-15 y M-17, donde se aisló *Pseudomonas aeruginosa* del líquido de diálisis antes y después de su paso por el dializador, y en el líquido de ultrafiltración.

A pesar del hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en otros monitores, con el mismo lote de dializadores, otros pacientes no desarrollaron reacciones febriles. Todos ellos tuvieron una ultrafiltración horaria

Tabla II

Monitor	Fecha de toma	Lugar de toma			Paciente
		M	D	LU	
M-14	10-8-87	Ps. aerug.	N	Ps. aerug.	B y C
M-15	10-8-87	Ps. aerug.	Ps. aerug.	Ps. aerug.	A
M-16	10-8-87	N	Ps. aerug.	Ps. aerug.	Otros
M-17	10-8-87	Ps. aerug.	N	Ps. aerug.	D
M-19	10-8-87	E. coli	N	E. coli	Otros
M-20	10-8-87	Ps. aerug.	Ps. aerug.	E. coli	Otros
M-26	10-8-87	Ps. aerug.	N	N	Otros

M = Toma de muestras.
D = Líquido de desagüe.
LU = Líquido de ultrafiltración.

Ps. aerug. = *Pseudomonas aeruginosa*.
N = No confirmado germen patógeno.

inicial superior a 700 ml/h. Descartamos que el lote de dializadores fuera defectuoso en cuanto a estructura o esterilización, ya que una vez desinfectadas las máquinas se siguieron utilizando dializadores del mismo lote sin que ocurrieran nuevas reacciones febriles.

Después de la desinfección con calor y AA se tomaron cultivos en los mismos lugares de todos los monitores, siendo negativos para *Pseudomonas aeruginosa*, creciendo de forma esporádica escasas colonias de *Bacillus spp.*

En el período de seguimiento de los ocho meses siguientes no hemos evidenciado ningún otro episodio de reacciones febriles y nuevos cultivos han sido negativos, salvo para menos de 100 colonias de *Klebsiella e.* en M-16, M-17 y M-20.

Discusión

Las reacciones febriles que ocurren en la sesión de hemodiálisis son secundarias a fallo en el control de la temperatura del equipo y a infecciones y/o reacciones a pirógenos. Estas últimas son las más frecuentes, aunque su aparición casi nunca reúne carácter epidémico; se achacan al paso de endotoxinas a la sangre procedentes de gérmenes que contaminan el equipo de diálisis^{1, 2}. En la mayoría de las ocasiones no es posible detectar la existencia de endotoxinas en sangre, bien porque su título es bajo para la sensibilidad del test de *limulus lps*, o porque la efectividad de aclaramiento del sistema reticuloendotelial de algunos pacientes es elevada, o bien porque sólo se transfieren fragmentos de endotoxina que no positivizan el test de *limulus lps*.^{1, 10}

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo aerobio gramnegativo que forma parte regularmente de la flora bacteriana de hospitales. Rara vez produce infección en personas normales, pero sí es causa frecuente de sepsis en huésped con defensas disminuidas. Posee un amplio arsenal de toxinas, y la endotoxina de la pared es la que parece tener el mayor poder patógeno. Es resistente a antisépticos habituales^{5, 6}.

En los pacientes presentados los hemocultivos negativos descartaban bacteriemia y la clínica orientaba a la presencia de reacciones febriles por actividad de endotoxina. El hallazgo prácticamente generalizado de contaminación de monitores por *Pseudomonas aeruginosa* induce a pensar que la toxina de este bacilo es la responsable de las reacciones y del carácter epidémico de las mismas.

En nuestro estudio no se realizó el test de *limulus lps*, pero un hipotético resultado negativo del mismo no invalidaría el diagnóstico de presunción por las consideraciones antes expuestas. Además, aunque algunos autores han encontrado las endotoxinas circulantes en la sangre de los pacientes durante los

episodios febriles^{1, 7}, se discute su paso a través de la membrana del dializador, ya que su poro es demasiado pequeño para permitir el paso de endotoxinas (lipopolisacáridos de pm = 100-900 Kd), a no ser que se produzcan roturas de la membrana. Estudios recientes *in vitro*, con membrana de polisulfona, efectuados por Bommer y cols. en 1987⁸, muestran que no existe transferencia de endotoxinas en ninguna dirección, en contra de los trabajos de Klinkmann y cols.⁹. No excluyen, sin embargo, la transferencia de fragmentos de peso molecular más bajo. Así, Mann¹⁰ presentó un modelo *in vitro* en el que mostró que fragmentos de la toxina de *Pseudomonas ae.* disociados por hidrólisis tenían un pm = 2-20 Kd, pudiendo atravesar membranas de alta permeabilidad. Estos fragmentos después podrían, en función del medio ambiente, agregarse de nuevo y constituir complejos de endotoxina.

El paso de endotoxinas o fragmentos puede igualmente estar favorecido si existen fenómenos de retrofiltración. Estos pueden ocurrir cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad, si la ultrafiltración horaria no es suficientemente alta para mantener un gradiente de presión positiva en el compartimento sanguíneo del dializador, fundamentalmente en las primeras horas de HD. En los cuatro casos la tasa de ultrafiltración fue inferior a 600 ml/h. Si bien ésta es una tasa habitual para los pacientes en HD, estudios *in vitro* han demostrado que por debajo de estas cifras se pueden producir fenómenos de retrofiltración, dependiendo del hematocrito, concentración de proteínas plasmáticas del enfermo y de la composición química, carga eléctrica y estructura de la membrana^{11, 12}.

Ultimamente se postula que la reacción febril sea motivada por la producción de un pirógeno endógeno: la interleukina 1 (IL-1), al ser los monocitos estimulados por el contacto de endotoxinas bacterianas y de las membranas de diálisis¹³⁻¹⁶. Bingel y cols.¹⁷ han demostrado que la endotoxina de *E. coli* en el líquido de diálisis aumenta la producción de IL-1 de forma considerable. También se ha demostrado que exotoxinas polipeptídicas (pm = 20-30 Kd) y muramyl-dipéptidos (fragmentos de bajo peso molecular de las membranas bacterianas) pueden inducir aumento de IL-1; éstos pueden liberarse al destruirse las membranas bacterianas por lisozima y enzimas de los granulocitos activados por las membranas de HD. Las membranas de poliacrilonitrilo poseen mayor capacidad para la activación de monocitos que otras membranas^{18, 19}. Todos los enfermos se dializaban con este tipo de membrana (AN-69), y el cambio a cuprofán hizo desaparecer la reacción.

Estas consideraciones muestran la necesidad de utilizar un baño de diálisis desprovisto de toda contaminación bacteriana posible, sobre todo cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad, ya que

actualmente los métodos convencionales de hemodiálisis no garantizan un tratamiento libre de retrofiltración al 100 %, aunque se utilicen tasas de ultrafiltración/hora elevadas²⁰.

Bibliografía

1. Raij L, Shapiro FL y Michael AF: Endotoxemia in febrile reactions during hemodialysis. *Kidney Int.* 4:57-60, 1973.
2. Blagg CR y Tenckhoff H: Microbial contamination of water used for hemodialysis. *Nephron* 15:81-86, 1975.
3. Mned ARN, Yu VL, Hanchett JE y Rihs DJ: Pseudomona Stutzeri bacteriemia associated with hemodialysis. *Arch Intern Med* 143:1909-1912, 1983.
4. Favero MS, Carson LA, Bond WW y Peterson NJ: Factors that influence microbial contamination of fluids associated with hemodialysis machines. *Appl Microbiol* 28:822-830, 1974.
5. Reynolds HY, Levine AS, Wood RE, Zierdt CH, Dale DC y Pennington JE: Pseudomona Aeruginosa infections: persisting problems and current research to find new therapies. *Ann Intern Med* 82:819-831, 1975.
6. Woods D y Iglewsky B: Toxins of Pseudomona Aeruginosa: New perspectivas. *Rev Infec Diseases* 5 (suppl. 4): S715-S721, 1983.
7. Gazenfield-gazit E y Eliahov HE: Endotoxin antibodies in patients on maintenance hemodialysis. *Israel J Med Sci* 5:1032-1036, 1969.
8. Bommer J, Becker KP, Urbascher R, Ritz E y Urbascher B: No evidencie for endotoxin transfer across high flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol* 27:278-282, 1987.
9. Klinkmann H, Falkenhasen D y Smollich BP: Investigation of the permeability of highly permeable polysulfone membranes for pyrogens. *Contr Nephrol* 46:174-183, 1985.
10. Man NK, Ciancioni C, Faivre JM, Diab N, London G, Maret J y Wambergue FP: Dialysis-Associated adverse reactions with high-flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contr Nephrol*, 62:24-34, 1988.
11. Schmidt M, Baldamus CA y Schoeppe H: Backfiltration in hemodialyzers with highly permeable membranes. *Blood Purification* 2:108-114, 1984.
12. Stiller S, Mann H y Brunner H: Backfiltration in hemodialysis highly permeable membranes. *Contr Nephrol* 46:23-32, 1985.
13. Luger A, Kovarik J, Stummuull HK, Urbanska A y Luger TA: Blood membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int* 32:84-88, 1987.
14. Descamp-Latschc B, Herbelin A, Nguyen AT, Uzan M y Zingraff J: Hemodialysis membrane induced phagocyte oxidative metabolism activation and Interleukin-1 production. *Life Support Syst* 4:349-353, 1986.
15. Maury CPJ: Interleukin-1 and the phatogenesis of inflamatory diseases. *Acta Med Scan* 220:290-294, 1986.
16. Dinarello CA: Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 6:51, 1984.
17. Bingel M, Lonnenmann G, Shaldon S, Koch KM y Dinarello CA: Human Interleukin-1 (IL-1) production during hemodialysis. *Nephron* 43:161-163, 1986.
18. Shaldon S, Koch KM, Bingel M, Lonnenmann G y Dinarello CA: Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrologia* 7 (suppl 3):21-25, 1987.
19. Horl WH, Steinhaver HB y Schollmayer P: Plasma levels of granulocyte elastase during hemodialysis: Effects of diferent dialyzer membranes. *Kidney Int* 28:791-796, 1985.
20. Ronco C: Backfiltration: A controversial issue in modern dialysis. *Int J Art Org* 11:69-74, 1988.