

Polivinilpirrolidona yodada en esterilización de filtros de hemodiálisis. Experiencia de 14 años

A. R. Martín

Centro Nefrológico Integral. Wilde, provincia de Buenos Aires (República Argentina).

Introducción

La decisión de ensayar una nueva sustancia antiséptica, la polivinilpirrolidona yodada (PVPI), en la esterilización de filtros de hemodiálisis la podemos dividir en dos etapas de investigación distintas, donde las motivaciones y las necesidades también eran en parte diferentes. En la primera etapa, a partir de marzo de 1978 a mayo de 1979, nuestra unidad se hallaba equipada con hemodializadores de flujo paralelo Kill Multipoint, modificados por el doctor Arce y el principal inconveniente era la cantidad de equipos que había que tener y la gran superficie que se necesitaba para ellos, además del depósito durante el tiempo de esterilización de las membranas que era de veinticuatro horas con formol al 4 % o esterilizarlos con formol al 40 % durante dos horas. Cuando se usaba el método rápido, el lavado del dializador era muy problemático, ya que la eliminación del formol necesitaba mucha cantidad de solución salina, quedando aún restos que traían trastornos a los pacientes^{1-2, 10, 16, 29, 31}.

A partir de mayo de 1979, se comenzaron a utilizar filtros de fibra hueca de flujo paralelo que se utilizaban tres veces, siendo unos de fibras de acetato de celulosa y otros de cuprofán. Con ellos no teníamos el problema de la sobredimensión del espacio, pero sí los inconvenientes derivados del uso del formol al 4 % utilizado para la esterilización en su reuso y que se realizaba en pocos lugares en el mundo, ya que la mayoría de los centros no reutilizaban material filtrante, usándose sólo en las membranas del Kill. Los problemas técnicos que se superponían en ambos periodos eran los provocados por el formol en los pacientes; flebitis químicas, sensación urente en brazos y ahogos que ocurrían aun con pruebas de Clinitest negativas. Otro problema era la anemia que tenían los pacientes que utilizaban equipos formalizados, por los cambios en la membrana de los glóbulos rojos y de las proteínas plasmáticas atrapadas en los capilares del dializador, que se modificaba, haciéndolos antigénicos y productores de anticuerpos^{1-2, 10, 16, 29, 31}.

El formol produce, aun en pequeñas cantidades, modificación estructural de las proteínas plasmáticas, uniéndose a un grupo amino que deja de ser básico y se transforma en elemento ácido. En cuanto a toxinas bacterianas, si las hay, las modifica con características de toxoide que no pierde su efecto y poder antigénico. En los glóbulos rojos produce un efecto reductor, inhibiendo la reacción NAD en NADH, esta alteración del sistema redox del eritrocito altera la glucólisis a nivel del gliceraldehído 3 fosfato dehidrogenasa, que hace que disminuya rápidamente las reservas de ATP celular, alterando la vida media del eritrocito. La modificación en la membrana produce, además, la formación de anticuerpos antieritrocitarios en la sangre de pacientes cuando se utiliza formol como elemento de esterilización, y en mayor cantidad en aquellos que tienen un mayor periodo de exposición al mismo^{12-16, 18-19, 30}.

Diversos autores describen una serie de anticuerpos antiglobulinos rojos, distintos al anticuerpo anti-N, que denominaron anti-Ndp, para diferenciarlo de otros anti-N o M de superficie del eritrocito asociado al uso de formol. Otros estudios demostraron que tomando eritrocitos incubados en líquido extraído de la guía venosa durante el «blood out» y que fueron testados luego para antígenos a la formalina NF y enfrentados al suero de un paciente que se sabía se hallaba libre de anti-N aglutinina, se detectaron células con NF en cultivos de un minuto, desarrollando el anti-N después de veinte minutos de exposición. La reacción se incrementó cuando se utilizó sangre heparinizada en lugar de eritrocitos lavados. Se estudiaron luego tres tomas distintas durante el lavado, al comienzo, en la mitad, al final, y en todas las pruebas realizadas en dializadores no formolizados fueron negativas. En los formolizados, las primeras muestras fueron todas positivas, la media en forma parcial, y la última fue toda negativa. Los testigos que fueron positivos se fueron acentuando a medida que se fue reutilizando el dializador, lo que demostró que la alteración antigénica del eritrocito ocurre siempre ante la presencia de formol, incluso sin reuso^{1-2, 10, 12-16, 18-19, 30}.

Con los antecedentes enunciados y en base a todo lo descrito anteriormente nos abocamos a la tarea de hallar una sustancia de características similares al formol desde el punto de vista antiséptico, uso ampliamente demostra-

Correspondencia: Dr. A. R. Martín.
Centro Nefrológico Integral.
Wilde, provincia de Buenos Aires.
República Argentina.

do, pero sin los efectos adversos de éste y que no fuese perjudicial para los componentes de los dializadores. De una larga lista de antisépticos examinada se fueron descartando aquellos que habían demostrado en otros usos efecto antiséptico lento e inseguro, además de aquellos que pudieran producir efectos tóxicos aun en pequeñas dosis, como el cloruro del éster alifático del etilaminoetanolpiridonio que produce hemólisis severas y en un caso descrito de insuficiencia renal aguda mortal³⁻⁹.

Material y método

A mediados de 1977 aparece en el mercado farmacéutico argentino un nuevo producto antiséptico, acompañado de abundante experiencia mundial, con importantes ensayos químicos, clínicos y experimentales, que nos motivó a estudiar su utilización en hemodiálisis para la esterilización rápida y segura de los filtros en sus reusos, cosa que anteriormente veníamos idealizando; se trataba de la polivinilpirrolidona yodada. La PVPI es un compuesto de polivinilpirrolidona más un agregado de yodo. La primera es un compuesto de características similares a los expansores plasmáticos, se trata del producto final de una serie de reacciones que comienzan con el formaldehído y el acetileno, terminando finalmente con las características químicas de las sustancias formadas por la descomposición del grupo HEM, pero con anillos pirroles y con otro tipo de unión química como el metilo de los carbonos adyacentes en lugar de las uniones vinilo de los nitrógenos. Es un polvo soluble en agua y en algunos solventes orgánicos, es higroscópico y de efecto semejante a las proteínas plasmáticas. La droga posee un efecto potenciador y retardador de las acciones farmacológicas de algunas drogas o asociaciones de éstas. Posee efectos desintoxicantes, por lo que Shelanski y Cantor descubren la PVPI, buscando drogas de ese tipo. La naturaleza química de la asociación povidona-yodo es similar a la de las proteínas plasmáticas-yodo y esta unión hace posible que no se halle yodo libre, que es cáustico en ese estado, pues es liberado en forma paulatina evitando ese efecto indeseado. Los estudios químicos han demostrado que la PVPI posee la misma cantidad de yodo que la tintura y la solución de lugol, para ejercer el efecto bactericida, fungicida, esporicida y, según varios estudios, también viricida, pero su acción es más sostenida por el agregado de povidona. Los estudios realizados sobre el efecto tóxico en animales han demostrado que la DL 50 es tres veces superior a la correspondiente a la tintura y a la solución de lugol (1.300 mg para la tintura y 400 mg para el lugol). Los estudios sobre el efecto antiséptico se realizaron comparándola con alcohol 70, tintura de yodo (USP), solución de melbromio NF, netromersol NF, trimerosal NF, hexaclorofeno NF, solución de benzalconio NF y tinturas de las mismas sustancias. Gershenfield estudio con los preparados anteriores los efectos sobre distintas bacterias como *Bacillus subtilis*, *Clostridium tetanii*, *Clostridium*

perfringens entre los principales. La PVPI al 1 % y la tintura de yodo exterminaron las formas vegetativas en diez minutos, en cepas de incubación de veinticuatro horas, y bacterias en noventa y ciento veinte minutos; el resto de los antisépticos no eran esporicidas ni bactericidas en distintas diluciones. En lo que respecta al poder bactericida *in vitro*, sobre el coco piógeno, estafilococo aureus, *E. coli*, *Clostridium sporogenes* y *Pseudomona aeruginosa* la efectividad fue del 100 % en presencia de suero en este caso de procedencia equina^{3-8, 11}.

En lo que respecta al material de los hemodializadores, encontramos una respuesta adecuada a la acción antiséptica sin deterioro de los elementos plásticos, PVC y teflón, así como tampoco alteraciones en su transparencia y coloración.

Se recopilaron estudios sobre efectos tóxicos del yodo en animales, no hallándose descrito efecto agudo alguno. En humanos se hallaron reacciones en pacientes alérgicos al yodo. Se describieron efectos adversos en el uso prolongado de sustancias yodadas, que consistían en hipertrofia de glándula tiroidea, hipertrofia de glándulas lagrimales, hipertrofia de glándula tiroidea, hipertrofia de glándulas lagrimales, hipertrofia de glándulas salivares e hipertrofia pancreática, en animales de laboratorio, no existiendo evidencias de estos efectos en seres humanos, excepto la acción sobre la glándula tiroidea, a pesar de la ingestión de sustancias con importante contenido de yodo como la amiodarona^{1-8, 11}.

De la bibliografía se extrajo métodos varios de antisepsia efectuadas con PVPI en lugares donde la absorción era importante. Una de ellas, el tratamiento de 11 pacientes con cuadros sépticos peritoneales de distintas etiologías con solución de PVPI 1 %, en solución de diálisis peritoneal por goteo intraperitoneal hasta solucionar el cuadro séptico de base, haciéndolo por los drenajes dejados. En 14 pacientes se utilizó al 1 % en solución fisiológica para el lavaje continuo tras operaciones de mediastino con complicaciones sépticas. Se utilizó en 24 pacientes para efectuar lavados continuos en solución al 1 % con solución fisiológica en cavidad pleural. Otros trabajos describen su utilización en esterilización rápida de colon, efectuada por enema, antes de efectuar intervenciones de urgencia sobre éste. En operaciones cardíacas se utilizó para el lavaje de pericardio, prótesis y cavidades. La limpieza tanto de piel como mucosas, bocas de traqueotomía y cánulas de respiradores se realizaron sin problemas en unidades respiratorias. La NASA adopta en la década de los setenta a la PVPI como el antiséptico para realizar la esterilización de las naves Apolo y el laboratorio Skylab antes de ser enviados al espacio. Con todo este cúmulo de experiencias en casi todos los terrenos comenzamos a estudiar con pruebas *in vitro* la sustitución del formaldehído por PVPI en hemodiálisis^{21-28, 33}.

En nuestro Centro, en 1978, comenzamos a ensayar en primer lugar una solución de PVPI al 10 % (presentación comercial sin diluir) sobre acrílicos, gomas, elementos metálicos del Kill, cuprofán PT 150 y PT 300, luego sobre fi-

bras de acetato de celulosa de 25 micras y cuprofán de 15 micras, extendiéndose luego a cuprofán de 11 y 8 micras, poliacrilonitrilo y cupramonio, no apreciándose cambios en su transparencia, en sus cualidades filtrantes y en su resistencia a las presiones, siendo los resultados exactamente iguales con la inmersión en formaldehído al 4 % y la PVPI al 10 %. El paso de PVPI desde el compartimiento sanguíneo del dializador al del dializado, con un flujo de 500 ml por minuto de este último, fue de diez minutos para el 100 %, con una preparación al 1 %. Una vez lavado el filtro cabado con PVPI al 1 % con distintas cantidades de solución fisiológica (500-1.000-1.500-2.000 cc) se tomaron muestras seriadas del líquido de lavado dosificando el yodo por el método del yoduro de plata, con vestigios en la primera muestra posterior a 500 cc y negativa en las otras tres, siempre pasando líquido por el compartimiento del dializado. Los cultivos del material tomado al azar fueron en un 100 % de las muestras negativos, para bacterias, hongos y parásitos, y con métodos especiales de cultivo igual porcentaje.

A partir de 1980 se realizaron, al ingreso de los pacientes a nuestro Centro, dosajes de T3-T4 y TSH, repitiéndose cada seis meses. Se dosó a partir de ese año anticuerpos anti-N like, tanto a los pacientes que ingresaban de otros centros, como a los nuestros, cada seis meses si eran positivos, hallándose un porcentaje de 45 % de positividad en aquellos que se habían hemodializado previamente con elementos esterilizados con formol por más de doce meses. En el curso de 1990 se comenzó a estudiar la relación anticuerpos anti-N like y mayores requerimientos de eritropoyetina o resistencia a ella.

Para realizar el procedimiento de reesterilización, una vez terminada la hemodiálisis se lava el dializador con máquina o con agua corriente a media presión por el compartimiento sanguíneo y del dializado. Posteriormente se le pasa por los mismos espacios agua oxigenada y se vuelve a enjuagar con agua. Se introduce posteriormente por los mismos una solución de PVPI al 1 %, que tiene la siguiente fórmula cualicuantitativa: povidona iodo 10 g; lauril éter sulfato de sodio 0,2 g; fosfato trisódico csp pH 5,5-6, se ocluyen los orificios de las entradas y salidas de sangre y líquido de hemodiálisis, colocándose el dializador en un refrigerador a una temperatura no menor de 4 grados centígrados, hasta su próximo reuso. Para comenzar éste se liberan las entradas y salidas se conectan guías y mangueras del dializado haciendo pasar éste en forma contemporánea a solución fisiológica por el compartimiento sanguíneo, en cantidad no mayor de 1.000 cc y se cierra todo hasta la conexión. La solución de PVPI utilizada en dializadores Kill se recogía en un recipiente y se reutilizaba en varias oportunidades hasta que su coloración se aclaraba lo que indica que ha perdido yodo y ha disminuido su potencial antiséptico. Es importante recordar que la solución utilizada para ello es al 10 %. En los reusos la solución se descausa, enviándola por las cañerías de desgate para que actúe sobre ellas en parte, esto se efectúa en otros dializadores diferentes al modelo Kill.

Para corroborar estudios anteriores se ha dejado en varias oportunidades filtros cebados en una solución al 1 %, durante treinta días a temperatura ambiente, cultivándose el líquido posteriormente, siendo los resultados negativos en todos los casos. También se constató que una vez lavados con el método antes descrito no ha quedado coloración en las fibras ni plásticos, ensayándose en filtros de acetato de celulosa de 24 y 15 micras, cuprofán de 15, 11 y 8 micras, cupramonio y poliacrilonitrilo.

Con este protocolo se efectuaron en nuestro Centro desde marzo de 1978 a diciembre de 1991, un total de 78.910 hemodiálisis en 73 pacientes crónicos, con un promedio de uso de PVPI de 5,2 años^{1-2, 17, 31, 34, 29}.

Resultados

Recopilando los datos obtenidos durante catorce años de uso y los resultados publicados por otros centros de la República Argentina en más de una decena de trabajos presentados en distintos Congresos y Simposios, llegamos a los siguientes resultados:

1) No se produjeron en el ámbito de las áreas de hemodiálisis reacciones urticantes en ojos, vías aéreas, piel y mucosa, en oposición a vapores de formaldehído. No se manifestaron reacciones alérgicas entre el personal médico, técnico y pacientes. También cesaron, en todos los pacientes que eran vomitadores habituales en centros donde se esterilizaba con formol, las emesis.

2) El uso de PVPI no altera los elementos de sostén de las membranas de los filtros ni los colorea. No altera la permeabilidad, la dializancia y la resistencia a la presión propia de la hemodiálisis a membranas de cuprofán, acetato de celulosa, cupramonio y poliacrilonitrilo.

3) No se registraron procesos inflamatorios químicos en accesos vasculares ni crisis de ahogos durante la conexión, tan comunes con el uso de formol. No se produjo ningún caso de hemólisis en el compartimiento sanguíneo ni alguna otra reacción por restos de PVPI que accidentalmente quedaron tras un mal lavado.

4) No se registró ningún cuadro séptico cutáneo o del acceso vascular, tanto de vena como goretex, luego del lavado del brazo con jabón de povidona y la limpieza posterior de la zona con solución al 10 %.

5) No se registró ningún caso documentado de bacteriemia ni otro tipo de sepsis generalizada atribuibles, o no, a fallas en las esterilización.

6) La cantidad de solución fisiológica utilizada para el lavado es de 1.000 cc para la remoción total de la PVPI del compartimiento sanguíneo, pasando en forma paralela, líquido de diálisis por el del dializado.

7) No se detectaron efectos tóxicos o alérgicos agudos atribuibles al uso de sustancias yodadas, aun en pequeños pasajes al torrente sanguíneo en forma accidental.

8) Durante su uso en forma prolongada, pacientes dializados con este método durante trece años como máximo, no se evidenció cambios estructurales de glándulas

salivares, lagrimales, tiroides y páncreas por métodos palpatorios, centellográficos y ecográficos. No hubo alteración funcional tiroidea en los controles periódicos dosando T3, T4 y TSH, evidenciándose sí una mejor función de la glándula.

9) El índice transfuncional disminuyó en forma notable con el inicio del uso de PVPI, tanto en pacientes en diálisis en general, como en aquellos que se dializaban previamente usando formol en sus dializadores, siendo mucho mayor el requerimiento transfuncional en aquellos con anticuerpos anti-N like positivo, negativizándose éste en un período de seis a doce meses.

Es claro que el formol actúa disminuyendo el funcionamiento del sistema redox del eritrocito, así como la resistencia de su membrana a la presión y roce de bomba y guías de diálisis.

10) En pacientes que se mantenían con hematócritos bajos, sin formalización de equipos y sin anticuerpos anti-N like presentes, con valores de laboratorio dentro de los parámetros habituales de los pacientes en hemodiálisis crónica, se le comenzó a aplicar una vez aparecida en el mercado interno eritropoyetina recombinante humana. En un trabajo realizado en nuestro Centro se demostró la menor dosis semanal, aplicada en una vez, por vía subcutánea que osciló entre 1.000 y 2.000 U, luego de aplicar tres dosis i.v. de 2.000 U posdiálisis y tres dosis posdiálisis de 2.000 U subcutánea luego. Así se llegó a Htos. de 28 a 30 %, con mejoría de la sintomatología anóxica, mejoramiento de la vida de relación diaria y sin efectos colaterales.

11) Desde que se comenzó con el uso de PVPI no se detectaron contagios dentro de la unidad de diálisis, de infecciones entre los pacientes, personal técnico y médico, exceptuando virosis producidas por pinchazos con agujas por mal manejo de ellas a pesar de utilizar guantes en forma preventiva.

12) Del estudio comparativo de los diferentes preparados de PVPI en venta en Argentina, se llegó a la conclusión que no todos ellos eran aptos para su uso en hemodiálisis, pues no poseían la misma fórmula estructural y la producción no original de la sustancia madre de PVPI. Todo el estudio se realizó con una preparación que se produce con: PVPI BASF al 10 %; etilauril sulfato de sodio 0,2 g; fosfato trisódico csp pH 5,5-6.

13) En un paciente que era alérgico al yodo no se utilizó para la antiséptica de piel, reemplazándose por cloruro de éter alifático del etil amino etanoilpiridonio. Dado que no se podía utilizar formol en este paciente por tener alergia a éste y al primer uso del filtro se decidió utilizar PVPI, duplicando la cantidad de líquido de lavado, sin problemas técnicos ni médicos^{1-2, 17, 20, 29-32, 34}.

Conclusiones

Por los resultados obtenidos durante catorce años de uso de PVPI en la esterilización en el reuso de filtros para hemodiálisis y la esterilización de equipos Kill, documen-

tados en más de una decena de trabajos científicos, se llega a la conclusión que el uso de PVPI, en reemplazo del formaldehído, es más beneficioso tanto respecto a los efectos indeseables orgánicos y ambientales como en la inocuidad y confiabilidad del método. Los resultados más importantes son: mayor confort y seguridad en el ámbito de hemodiálisis, la no alteración de filtros y equipos, falta de efectos inflamatorios químicos, mejor espectro antiséptico, no posee efectos tóxicos agudos o crónicos, aumenta la vida media del eritrocito, disminuye el requerimiento transfuncional, no produce anticuerpos anti-N like, mejora la efectividad de la EPO y disminuye las dosis necesarias para mejorar el hematocrito y el estado general del paciente. En la actualidad hay pacientes que se hallan en diálisis con este método desde hace trece años, sin problemas de ninguna índole.

Bibliografía

- Martín AR y cols.: PVPI en hemodiálisis. *Semana Médica*, 162:3, 1983.
- Martín AR y cols.: PVPI en reuso de dializadores. Congreso Argentino de Nefrología. Bs As, 1984.
- Asokoff H: Mouth germicide in practice dental. 102 Annual Session Ammerican Dental Association, pp. 1-11, octubre, 1961.
- Bogash R. Polyvinylpyrrolidone Iodine. *Am Soc Pharmacist*, 13:26, 1956.
- German A: Study of activity bactericide from PVPI. *Agressologia*, 1:39-47, 1973.
- Gershenfeld L: Iodine solution as a sporicidal agent. Ed. SCI, 44:177 (mar), 1955.
- Gershenfeld L: Iodine as viricidal agents. Ed. SCI, 41:451 (Aug), 1952.
- Gershenfeld L: *Antiseptics, disinfectants, fungicides and chemical and physical sterilization*. Ed. Redish, Lea & Tobiger, Philadelphia, p. 195, 1954.
- Morelli O y Moledo L: IRA post arteriografía renal con hemólisis intravascular. II Congreso Argentino de Nefrología, 1974.
- Martín Arias V: *Intoxicación crónica por el formol*. EDM, vol. LIII, pp. 260-63, 1981.
- Shelansky H y Shelansky M: History, toxicity and utilizing PVPI. *Inter Colleg Surgery* 25:27, 1956.
- Mattem J: Formaldehyde induced hemolysis during chronic hemodialysis. *New Englad J Medical*, 294:605, 1976.
- Harrison J: Crioaglutinine in patients dialized. Relation with reused filter. *N Z Medical*, 15:195, 1975.
- Grosson y Houls: Anti N DP, in plasm from patients in hemodialysis chronic. *Kidney*, 10:463, 1976.
- Achkrill y cols.: Formalin sterilization factor determiniting the formation of anti N like. *Abs VII Long Isl*. Montreal, p. 25, 1978.
- Lewis K: Formation of anti N like antibodies in dialysis patients: effect of differents methods of dialyzae rinsing to remove formaldehyde. *Clin Nef*, 15:39, 1981.
- Martín A: Estudio comparativo de soluciones de PVPI. Congreso Argentino de Nefrología, 1992.
- Sagardoy Arce: Efecto terapéutico de PVPI en anticuerpo anti N like. Congreso Argentino de Nefrología, 1986.
- Carreras Vescio: Anticuerpo anti N like en hemodiálisis crónica. Congreso Argentino de Nefrología, 1986.
- Martín A: Estudio de la función tiroidea y PVPI. Congreso Argentino de Nefrología, 1992.
- Jones F: Experimental evaluation of «instant» preparation of the colun with PVPI. *Ann Surg*, 184:74, 1976.
- Castaiting R: Utilization de la PVPI pour la desinfection dans un Centre de Reanimation Respiratoire. *Bord Med*, 4:37-59, 1971.
- Salazar J: Empleo del Iodo Povidona en asepsia y antisepsia qui-

A. R. MARTIN

- rúrgica. *Ginec y Obst. México*, vol. 33, núm. 198, año 28, abril de 1973.
24. Close S: Preparation of the skin with PVPI until surgery. *Am Journal of Surgery*, 10:398, enero, 1974.
 25. Guignier M: Les lavages peritoneaux a la PVPI. A propos de 11 cas.
 26. Brambilla C: Les lavages pleuraux a la PVPI. A propos de 25 observations. *Lyon Med*, 237:61, 1977.
 27. Gilmore O: Prophylactic interparietal PVPI in abdominal surgery. *Br J Surg*, 62:792, 1975.
 28. Thurer D: The management of mediastinal infection followin cardiac surgery. An experience utilizing continous irrigation with PVPI. *Torax and Cardiology Surgery*, 68:126, 1974.
 29. Martín A: Experiencia con PVPI en 18.886 hemodiálisis. Congreso Argentino de Nefrología, 1986.
 30. Martín A: PVPI y anticuerpos anti N like. Jornadas Htal Fino chietto, Avellaneda, Argentina, 1986.
 31. Martín A: Seguimiento de diez pacientes por siete años en hemodiálisis crónica. Congreso Argentino de Nefrología, 1990.
 32. Martín A: Disminución del efecto EPO en presencia de anticuerpos anti N like. Congreso Argentino de Nefrología, 1992.
 33. Martín A: Lavajes intraperitoneales con PVPI en post quirúrgicos por peritonitis. Jornadas Htal de Wilde, 1984.
 34. Martín A: Uso de PVPI en hemodiálisis crónica. Seguimiento 55.000 hemodiálisis.