

AGUA ULTRAPURA E ÍNDICE DE RESISTENCIA DEL FACTOR ESTIMULANTE ERITROPOYÉTICO

Antonia Alfaro Cuenca, M^a Isabel Beltrán Redondo, Berta Gallego Jordán, Mónica Martín Piñero, Esther Romero Espinosa, Virginia Sidrach de Cardona García

*Hospital Santa M^a del Rosell
Nefroclub Carthago S.L. Murcia*

INTRODUCCIÓN

El agua constituye el 97% del líquido de diálisis (LD), por lo que la exposición del paciente a sus posibles contaminantes es muy intensa. La utilización cada vez más frecuente de membranas de alta permeabilidad con el consiguiente riesgo de retrofiltración, ha convertido la contaminación bacteriana y la presencia de endotoxinas en el agua, y por lo tanto en el líquido de diálisis, en un problema clínico de primer orden [1]. Por ello, la calidad y pureza del LD es uno de los principales requisitos de la técnica de hemodiálisis. De hecho, la presencia de contaminantes en el LD expone al paciente a un riesgo de acumular sustancias tóxicas, dando lugar a complicaciones tanto agudas como crónicas. Se conoce desde hace años que las bacterias dan lugar a endotoxinas (ET) que desde el LD son capaces de pasar a la sangre a través del dializador, activar a las células sanguíneas, producir citoquinas y dar lugar a una situación inflamatoria crónica en el paciente [2]. Esta situación condiciona, entre otras, la disminución de la respuesta a la eritropoyetina [3].

El presente estudio fue desarrollado con el propósito de evaluar y comparar los efectos de dos líquidos de diálisis, que se diferencian en su calidad microbiológica, en la anemia renal y su tratamiento.

OBJETIVOS

1. Determinar la influencia de la utilización de agua ultrapura para hemodiálisis en el índice de factor de resistencia del factor estimulante eritropoyético (IRFEE) y compararla con un LD de menor calidad microbiológica.
2. Determinar la influencia de la utilización de agua ultrapura para hemodiálisis en la inflamación crónica del paciente, comparándola con un LD de menor calidad microbiológica.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes (Criterios de Inclusión)

Pacientes mayores de 18 años de nuestra Área de salud en tratamiento con hemodiálisis de alta eficacia y/o alto flujo durante más de 6 meses. Todos

los pacientes se dializan 3 veces por semana durante 4 horas con dializadores de alta permeabilidad: 84 helixona (89,4%) y 10 polisulfona (10,6%).

En tratamiento para la anemia renal con factor estimulante eritropoyético (Darbeopetina) por vía intravenosa posthemodiálisis, con una hemoglobina entre 10 y 15 gr/dl y depósitos adecuados de hierro (ferritina sérica > 150 mg/ml; IST > 20%). Permaneciendo estables los niveles de hemoglobina y las dosis de factor estimulante eritropoyético en las últimas 8 semanas.

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio prospectivo de 12 meses de duración.

Los pacientes seleccionados, dializados anteriormente (año 2004) con un líquido de diálisis potencialmente contaminado biológicamente, se dializan contra un líquido de diálisis elaborado con agua ultrapura durante un año (2005).

Para obtener agua ultrapura se instalan una serie de filtros:

- Filtros submicrónicos premáquina de polisulfonas.
- Filtro postosmosis de nylon hidrófilo, que retiene partículas de hasta 0,22 μ

De forma mensual, tanto en el año 2004 como 2005 se realizan controles periódicos para determinar el número de bacterias y endotoxinas en el agua utilizada para diálisis:

- Bacterias: UFC (método de recuento por incorporación en gelosa nutritiva) < 10 UFC/ml. (año 2004 y 2005).
- Endotoxinas:
 - Método Gel-Clot. < 0,125 EU/ml. (año 2004)
 - Método cuántico cromogénico (método más sensible que el anterior). < 0,0050 EU/ml. (año 2005).

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable primaria:

• Índice de resistencia de factor estimulante eritropoyético (IRFEE), determinado cada 2 meses y definido como dosis/kg/semana de darbepoetina partido por la hemoglobina.

Variables secundarias:

- Hemoglobina y dosis semanal de darbepoetina. Se determina cada 2 meses.
 - PCR y albúmina. Determinados cada 6 meses, para evaluar la relación de agua ultrapura y parámetros inflamatorios.
 - Depósitos de hierro (ferritina e IST). Determinados cada 2 meses.
 - Kt/V. Determinado cada 2 meses por el método de Daugirdas de 3ª generación.

Los parámetros clínicos de laboratorio se obtuvieron según el protocolo de extracciones sanguíneas de nuestra unidad, para evitar extracciones de sangre adicionales.

El PCR se determina mediante una prueba de inmunoturbidimétrica: Test Tina-quant CRP (Látex) HS.

Las dosis de Darbepoetina se ajustan para mantener cifras de hemoglobina entre 11 y 14 g/dl, según recomendaciones de las guías europeas.

Se administra hierro intravenoso para mantener los niveles de ferritina entre 200- 500 mg/ml e IST entre 20-40%.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se empleo el programa spss 13.0 Windows (Chicago Inc.). Las variables cuantitativas se expresan como media, rango y desviación estándar; y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Se realiza la prueba de Kolmogorov- Smirnof para comprobar la normalidad de las variables. Para la comparación de muestras cuantitativas pareadas se usó, para las variables no normales (IRFEE, dosis de darbepoetina y PCR) la prueba no paramétrica de Wilcoxon y t de student para variables normales (hemoglobina, ferritina, IST, albúmina y Kt/V). Para determinar la significación clínica de los resultados se realiza la prueba de Friedman desde el inicio hasta los 12 meses. Se acepta significación estadística para $p < 0,005$.

RESULTADOS

Análisis de la muestra

Se seleccionan un total de 107 pacientes y finalizan el estudio 94 (5 éxitos, 1 pérdida y 7 trasplantes). Las características demográficas de la muestra se reflejan en la Tabla I y las características basales en la Tabla II.

Tabla I. Características demográficas.

Permanencia en hemodiálisis, meses	62,13 ± 51,05 (rango 12 - 290)
Edad, años	64,84 ± 15,56 (rango 21-87)
Sexo, n (%)	
Hombres	54 (57,4%)
Mujeres	40 (42,6%)
Causas de insuficiencia renal, n (%).	
Desconocida	14 (14,9 %)
Diabetes	22 (23,4 %)
Vascular	17 (18,1 %)
Intersticial	8 (8,5 %)
Hereditarias	12 (12,8 %)
Glomerular	21 (22,3%)

Los datos aparecen como media ± desviación estándar y porcentajes.

Tabla II. Características basales.

	PREVIO (Noviembre 2004)	BASAL (Enero 2005)
IRFEE	0,0516 ± 0,0448	0,0533 ± 0,0468
Hemoglobina	12,39 ± 0,97	12,35 ± 1,05
Dosis FEE	0,64 ± 0,57	0,64 ± 0,58
IST		29,15 ± 8,69
Ferritina		325,73 ± 141,53
PCR		1,45 ± 2,67
Albúmina		4,01 ± 0,22
Kt/V		1,44 ± 0,18

Los datos aparecen como media ± desviación estándar.

Índice de Resistencia del Factor Estimulante Eritropoyético (IRFEE)

La tabla III compara el IRFEE basal con previo, para comprobar la estabilidad de éste:

	PREVIO	BASAL	P*
IRFEE (dosis semanal/peso/hemoglobina)	0,0516 ± 0,0448	0,0533 ± 0,0468	ns

*Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon.*

La Tabla IV muestra y compara el IRFEE basal con 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses:

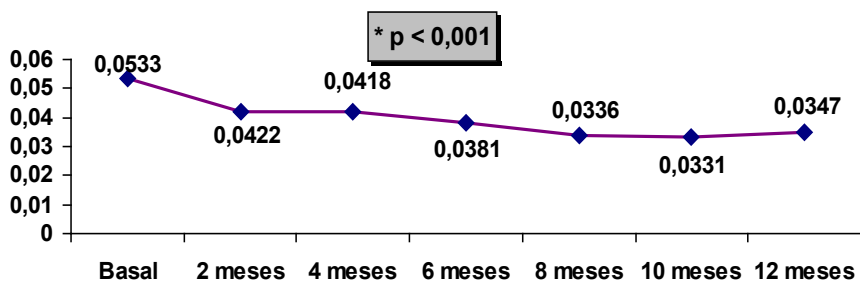
	IRFEE	p*
BASAL	0,0533 ± 0,0468	< 0,001
2 meses	0,0422 ± 0,0439	
BASAL	0,0533 ± 0,0468	< 0,001
4 meses	0,0418 ± 0,0465	
BASAL	0,0533 ± 0,0468	< 0,001
6 meses	0,0381 ± 0,0472	
BASAL	0,0533 ± 0,0468	< 0,001
8 meses	0,0336 ± 0,0364	
BASAL	0,0533 ± 0,0468	< 0,001
10 mese	0,0331 ± 0,03507	
BASAL	0,0533 ± 0,0468	< 0,001
12 meses	0,0347 ± 0,0307	

*Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon.*

Se aprecian diferencias significativas hasta los 6 meses, pero no desde los 6 meses hasta 12 meses (Tabla V):

	IRFEE	p*
2 meses	0,0422 ± 0,0439	0,040
6 meses	0,0381 ± 0,0472	
4 meses	0,0418 ± 0,0465	0,001
6 meses	0,0381 ± 0,0472	
8 meses	0,0336 ± 0,0364	0,053
6 meses	0,0381 ± 0,0472	
10 meses	0,0331 ± 0,03507	0,100
6 meses	0,0381 ± 0,0472	
12 meses	0,0347 ± 0,0307	0,504
6 meses	0,0381 ± 0,0472	

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon. Para determinar la significación clínica se realiza la prueba de Friedman, desde el inicio hasta los 12 meses:



Hemoglobina

La tabla VI compara la hemoglobina basal con la previa, para comprobar la estabilidad:

	PREVIA	BASAL	P*
HEMOGLOBINA (mg/dl)	12,39 ± 0,97	12,35 ± 1,05	0,373 (ns)

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *"t" student.

La Tabla VII muestra y compara la hemoglobina basal con 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses:

	Hgb	p*
BASAL	12,35 ± 1,05	0,931 (ns)
2 meses	12,36 ± 0,97	
BASAL	12,35 ± 1,05	0,552 (ns)
4 meses	12,43 ± 0,93	
BASAL	12,35 ± 1,05	0,007
6 meses	12,69 ± 0,85	
BASAL	12,35 ± 1,05	< 0,001
8 meses	13,16 ± 1,05	
BASAL	12,35 ± 1,05	< 0,001
10 mese	13,09 ± 1,02	
BASAL	12,35 ± 1,05	< 0,001
12 meses	13,16 ± 1,18	

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *"t" student.

Dosis de Darbeopetina (semanal)

La tabla VI compara la dosis basal con la previa, para comprobar la estabilidad:

	PREVIA	BASAL	P*
Darbeopetina (mcg/ kg/semana)	0,64 ± 0,57	0,64 ± 0,58	0,778 (ns)

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon.

Tabla IX , compara la dosis semanal de darbeopetina basal con 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses:

	Darbeopetina	p*
BASAL	0,64 ± 0,58	0,931 (ns)
2 meses	0,51 ± 0,55	
BASAL	0,64 ± 0,58	0,552 (ns)
4 meses	0,51 ± 0,56	

BASAL	0,64 ± 0,58	0,007
6 meses	0,46 ± 0,52	
BASAL	0,64 ± 0,58	< 0,001
8 meses	0,41 ± 0,47	
BASAL	0,64 ± 0,58	< 0,001
10 mese	0,38 ± 0,37	
BASAL	0,64 ± 0,58	< 0,001
12 meses	0,42 ± 0,35	

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon.

Estabilidad Ferrocínica

	FERRITINA	p*	IST	p*
BASAL	325,73 ± 141,53	ns	29,15 ± 8,69	ns
2 meses	337,36 ± 192,18		28,29 ± 7,94	
BASAL	325,73 ± 141,53	ns	29,15 ± 8,69	ns
4 meses	327,40 ± 197,43		27,83 ± 7,53	
BASAL	325,73 ± 141,53	ns	29,15 ± 8,69	ns
6 meses	311,27 ± 112,03		30,02 ± 7,62	
BASAL	325,73 ± 141,53	ns	29,15 ± 8,69	ns
8 meses	319,82 ± 106,68		30,59 ± 8,21	
BASAL	325,73 ± 141,53	ns	29,15 ± 8,69	ns
10 meses	317,28 ± 87,04		30,52 ± 9,05	
BASAL	325,73 ± 141,53	ns	29,15 ± 8,69	ns
12 meses	326,20 ± 106,64		28,15 ± 7,55	

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. **"t" student.

PCR

Basal	6 meses	p*	12 meses	p*
1,45 ± 2,67	0,75 ± 0,81	< 0,001	0,64 ± 0,77	< 0,001

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon.

Albúmina

Basal	6 meses	p*	12 meses	p*
4,01 ± 0,22	3,99 ± 0,24	ns	3,98 ± 0,26	ns

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. **"t" student.

Estabilidad Pauta Dialítica (Kt/V)

	Kt/V	p*
BASAL	1,44 ± 0,18	ns
2 meses	1,43 ± 0,26	
BASAL	1,44 ± 0,18	ns
4 meses	1,43 ± 0,20	
BASAL	1,44 ± 0,18	ns
6 meses	1,43 ± 0,19	
BASAL	1,44 ± 0,18	ns
8 meses	1,44 ± 0,18	
BASAL	1,44 ± 0,18	ns
10 mese	1,43 ± 0,21	
BASAL	1,44 ± 0,18	ns
12 meses	1,43 ± 0,17	

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. *"t" student.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio demuestran la efectividad del uso de agua ultrapura en el líquido de diálisis para el tratamiento de la anemia renal, reduciendo las dosis administradas de factor estimulante eritropoyético (darbeopetina), y alcanzando una respuesta biológica mayor, ya que se observa un aumento significativo de la hemoglobina, a partir de los seis meses de tratamiento.

El aumento significativo de las cifras de hemoglobina y la reducción de las dosis administradas de factor estimulante eritropoyético (darbeopetina) de forma significativa, ya descrita por otros autores [4, 5, 6, 7] da lugar a la reducción del índice de resistencia al factor estimulante eritropoyético de forma clínicamente significativa.

Esta menor resistencia al factor estimulante eritropoyético puede estar favorecida por el aumento de la dosis de diálisis y/o una menor respuesta inflamatoria.

Numerosos estudios demuestran que el aumento de la dosis de diálisis mejora la anemia renal, ya que aumenta la respuesta a los factores estimulantes eritropoyéticos [8]. Y actualmente, sabemos que muchos de nuestros pacientes están expuestos a endotoxinas, las cuales no sólo son responsables de la aparición de las llamadas reacciones a pirógenos,

sino que, además, condicionan una situación inflamatoria crónica que repercute a lo largo en diversos aspectos clínicos de nuestros pacientes, como la menor respuesta a los factores estimulantes eritropoyéticos [9].

En nuestro estudio las pautas de diálisis apenas sufren variaciones sustanciales durante todo el periodo, manteniéndose estable la dosis de diálisis (Kt/V sin cambios significativos); sin embargo la proteína C-reactiva, utilizada como marcador de procesos inflamatorios y asociada a la respuesta inadecuada a la eritropoyetina [5,10, 11], ha disminuido significativamente durante el periodo de agua ultrapura. Este dato indica una menor inflamación de los pacientes, lo que favorece el aumento de la respuesta a la eritropoyesis.

CONCLUSIÓN

La utilización de agua ultrapura en el preparado del concentrado de diálisis aumenta la respuesta a los factores estimulantes eritropoyéticos, con una menor respuesta inflamatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Escallada Cotero R. Tratamiento del agua. En: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramirez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt Brace; 1997: 401-410.
2. Pérez García R, Rodríguez Benitez P, Ayala JA. Tratamiento del agua para hemodiálisis. Características del líquido de diálisis. En: Valderrábano F. Tratado de Hemodiálisis. Barcelona: Médica Jims; 1999: 74-89.
3. Sánchez Sancho M, Ribao N, Valderrábano F. El tratamiento médico del enfermo en hemodiálisis. En: Valderrábano F. Tratado de Hemodiálisis. Barcelona: Médica Jims; 1999: 74-89.
4. Martín López L, Pérez de Mingo R, Pérez Esteban C, Anda Requena MJ, Celis Bascones R, Arnaiz Fernández E, et al. Disminución de la dosis de eritropoyetina (EPO) en diálisis, con agua ultrapura. Libro de comunicaciones del XXX Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Málaga, 2005: 120-121.
5. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Rev Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207-1211.
6. Po-Yaur H, Chun-Liang L, Chun-Chen CH, Tian-Gu H, Ten-Hui S, Lan-Mei H, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodiálisis patients. A prospective cross-over study. *Rev J Nephrol* 2004; 17: 693-700.
7. Richardson D. Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Rev Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 53-59.

8. López Gómez JN, Lorenzo I, Jofré R. Hemodiafiltración en línea. En: Valderrábano F. Tratado de Hemodiálisis. Barcelona: Médica Jims; 1999: 163-173.
9. Valderrábano F. Erythropoietin in chronic renal failure. Rev Kidney 1996; 50: 1373-1391.
10. López-Gómez J, Valderrábano F. Anemia. En: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramirez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt Brace; 1997: 571-583.
11. Lorenzo V, Hernández D. Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. Rev Nefrología 1992; V.XII, Supl. 1: 1-5.