

¿Somos los Nefrólogos los responsables del tratamiento del agua para hemodiálisis?

A.A. Sánchez-Casajús*, P. Sánchez Borque**

*Sección Nefrología. Hospital San Millán. Logroño.

**Universidad de Cantabria.

INTRODUCCIÓN

La utilización, cada vez más generalizada, de membranas de alta permeabilidad así como la técnica de hemodiafiltración "on-line" en la que se utiliza un líquido de infusión producido de forma simultánea a partir del propio líquido de diálisis implica, como requisito fundamental, el empleo de una fuente de agua tratada altamente purificada^{1,2}.

El hecho de que el Sistema de Tratamiento de agua está ubicado, en general, fuera de las propias Unidades de Hemodiálisis, junto con la manipulación y control, cuando se hace, por parte de los diversos trabajadores de oficio que componen los Servicios de Mantenimiento, obliga a recapacitar sobre la importancia de este "Tratamiento" y la responsabilidad de los nefrólogos ante las consecuencias que pudieran derivarse hacia sus pacientes.

AGUA A TRATAR

La contaminación tanto química como microbiológica del agua de diálisis constituye un serio problema en la calidad de diálisis por lo que es necesario un correcto tratamiento del agua de red que se vaya a utilizar. Teniendo en cuenta que el agua municipal varía mucho dependiendo de lugares geográficos, de su procedencia, forma de clorar por los Ayuntamientos e incluso por épocas estacionales, dicho tratamiento debe ser individualizado, adaptarse a la situación de cada Unidad de Hemodiálisis y proceder a los necesarios controles de funcionamiento de cada uno de los elementos que constituyen el "Sistema de Tratamiento del Agua". La monitorización rutinaria de una serie de parámetros de calidad del agua es una condición indispensable para evitar riesgos y dar un tratamiento óptimo a los pacientes, los cuales, no podemos olvidar, están expuestos a unos 300-600 litros de agua semanales, lo que, unido a que son personas con un débil sistema inmunológico los hace más expuestos a la contaminación que la población sana.

El agua suministrada por la red municipal, puede tener

varios contaminantes químicos pudiendo ser tanto sustancias orgánicas como inorgánicas, de origen agrícola (pesticidas, compuestos nitrogenados), industrial, productos añadidos por las autoridades sanitarias (cloro, cloraminas, fluor), propios de la conducción de agua (plomo, cobre, zinc) u otros, siendo los más importantes iones (Na, Ca, K, Mg) y elementos traza (aluminio, cobre, plata ...) que ocasionarán sintomatología, tanto aguda como crónica en los pacientes de diálisis.^{3,4} En la Tabla I se describen los contaminantes más importantes y sus niveles permitidos.

Tabla I.

- Contaminantes y niveles máximos permitidos

CONTAMINANTES (mg/L)	AAMI	PhEu
Calcio	2	2
Magnesio	4	2
Potasio	8	2
Sodio	70	50
Fluoruro	0,2	0,2
Cloruro	—	50
Cloro libre	0,5	0,1
Cloraminas	0,1	—
Nitratos	2	2
Sulfatos	100	50
Aluminio	0,01	0,01
Cobre	0,1	0,1
Cromo	0,014	—
Plomo	0,005	—
Zinc	0,1	0,1
Mercurio	0,0002	0,001
Bario	0,1	—
Arsénico	0,005	—
Cadmio	0,001	—
Selenio	0,009	—
Amoniaco	—	0,2
Metales pesados	—	0,1

Asociación Americana para el avance de la instrumentación Médica (AAMI). Farmacopea Europea (PhEu)

Con respecto a los contaminantes infecciosos, no solamente se pueden encontrar normalmente hongos, levaduras o bacterias, casi siempre Gram negativas, sino también sus productos de lisis y sustancias biológicamente activas, denominadas pirógenos por su capacidad para producir fiebre, siendo la más importante las endotoxinas, peptidoglicanos y muramilo péptidos, procedentes de la pared celular de dichas bacterias. También se han encontrado exotoxinas procedentes de bacterias en crecimiento, como las pseudomonas. Por lo tanto es necesario disponer de un Sistema de Tratamiento del agua para hemodiálisis que elimine todos estos contaminantes, sin olvidar que los microorganismos son capaces de colonizar formando superficies sésiles, conocidas como biofilm, que actúan como importante fuente de contaminación, especialmente desde que se utilizan concentrados de bicarbonato para las hemodiálisis. Dentro de este biofilm las bacterias están protegidas y, mientras que en el agua no se observe crecimiento, dentro del mismo puede haber miles de colonias, produciendo todo ello, además reacciones de oxidación-reducción y cambios de pH que aumentan la corrosión de la tubería.

Si bien es cierto que las membranas de diálisis sirven como barrera para el paso de bacterias a la sangre de los pacientes, los pirógenos pueden hacerlo por medio de la retrodifusión, especialmente cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad, o por retrofiltración en técnicas de hemodiafiltración on-line que utiliza el transporte convectivo. Una vez en el torrente sanguíneo, los pirógenos estimulan los monocitos de la sangre liberando citoquinas 011, 116, TNF- α que producen en los enfermos, no solamente reacciones a pirógenos (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión, mialgias, cefaleas) y cuadros infecciosos que pueden evolucionar hacia la sepsis, sino, sobre todo, un estatus inflamatorio crónico con sintomatología como anemia, resistencia a la eritropoyetina, amiloidosis, desgaste muscular, pérdida progresiva de masa ósea o patología cardiovascular que conducen, como resultado, a una mayor morbimortalidad. El hecho de que las principales causas de mortalidad en hemodiálisis sean los problemas cardiovasculares y las infecciones obliga a que, entre otras cosas, debemos ocuparnos seriamente del sistema de Tratamiento del agua para Hemodiálisis.

SISTEMA DE TRATAMIENTO

Si bien existe una diversidad de sistemas de tratamiento, en lo esencial, entendemos debe atender a las siguientes características:

Debe estar ubicado lo más cerca posible de la Unidad de Hemodiálisis para evitar contaminaciones y crecimiento de biofilm, por lo que se realizará mediante un anillo de conducción de agua de flujo continuo con caudal dependiente de su utilización, con una longitud mínima y libre de tramos muertos.

En general deben contar con los siguientes elementos: 13-15):

1. Prefiltros: Necesarios para eliminación de arena, grava, etc. en redes de alimentación con un nivel SOI > 3 (Soil Density Index o Índice de Densidad del Sedimento) o un nivel de NTU > 1 (unidades de turbidez nefelométrica), existiendo dos tipos: Reutilizables multimedia que eliminan partículas mayores de 5-10 μ m y Cartuchos desechables (media de cuatro semanas) para partículas mayores de 1 μ m.

2. Descalcificador: Se requiere cuando la dureza del agua es mayor de 10 ppm CaCO₃. La regeneración del aparato, nunca superior a 72 horas en aguas cloradas y menor de 12 horas para agua libre de cloro, debe ser automática y tener lugar antes de alcanzar el 10-20% de la capacidad teórica del descalcificador, consiguiendo, de esta manera, evitar en lo posible la proliferación bacteriana.

3. Filtros de Carbón: El carbón actúa para eliminar una variedad de elementos químicos, particularmente el cloro libre (cloro y cloraminas) por lo que es necesario en equipos que utilizan agua clorada. Se aplica el concepto de "tiempo de contacto del agua con el lecho de carbón" para determinar las tasas máximas de flujo que será de unos 6 minutos para el cloro y 10 para las cloraminas, debiendo sustituirse antes de la aparición de cloro.

4. Filtro de partículas post-carbón: Hay que instalar siempre un filtro de 5 μ m después del filtro de carbón para recoger cualquier partícula que pudiera desprenderse, recomendando instalar un segundo filtro de 1 μ m para mayor seguridad.

5. Ósmosis Inversa: Las membranas utilizadas son de celulosa (acetato o triacetato), sintéticas (poliamida, polisulfonada o film lino de membrana compuesta, siendo necesaria la monitorización rutinaria de presión, temperatura y conductividad. La eficacia de funcionamiento debe ser mayor del 70% del agua de recuperación y, de no alcanzarlo, habrá que proceder al cambio de la membrana.

Red de Distribución:

- Tanques de almacenamiento del agua tratada, al menos para 24 horas, opacos, cilíndricos, herméticos y con una base que facilite el desagüe.

- Anillo de distribución: Diseñado para evitar el crecimiento de biofilm, serie continuo, de longitud mínima y con el menor número posible de conexiones o juntas y construido con materiales como el acero inoxidable o ABS propileno. La tasa mínima de flujo será de 1-3 m/s, no existiendo áreas estancadas. Los puntos muertos en las juntas deben ser mínimos y no más de 5 por el diámetro de la sección menor de la tubería, debiendo desinfectarse con regularidad.

Post-tratamiento (aconsejables):

- Ultrafiltro: De polisulfono o de poliamidu. utilizado para eliminar bacterias y endotoxinas por medio de la adsorción. manteniendo su eficacia mediante un drenaje continuo. Es un refuerzo en la consecución de agua ultrapura, pero puede saturarse en caso de funcionar con agua mal tratada y por tanto altamente contaminada.
- Filtro de membrana de submicrones: Se instalará un filtro menor de 0.2 μm para eliminar bacterias debiendo reemplazarse cada 6-8 meses o antes de una desinfección.
- Esterilización ultravioleta: Constituida con vapor de mercurio de baja presión con una longitud de onda definida de radiación mínima y utilizado para matar bacterias.
- Desionizadores eléctricos continuos: Ayuda a reducir los contaminantes del agua utilizando un campo eléctrico para regenerar la resina.

Desinfección:

Los filtros son susceptibles de acumular bacterias, especialmente cuando pasa el agua en ausencia de cloro, por su estancamiento o por presencia de materia orgánica, por lo que es necesaria la desinfección con inyección continua de cloro hasta alcanzar niveles de 0,3 mg/L en el pretratamiento, mientras que los filtros de ósmosis inversa y los ultrafiltros se lavarán con formaldehído, ácido paracético o cloro, siguiendo las instrucciones del fabricante. Si bien hay disparidad de criterios en cuanto a la desinfección, nosotros la aconsejamos realizar mensualmente de forma rutinaria y siempre que ha habido manipulación o apertura del Sistema.

CONTROL

El líquido de diálisis debe considerarse como cualquier otro fármaco administrado al paciente y como tal, debe cumplir unos requisitos de seguridad, controles periódicos y un buen mantenimiento del sistema empleado, dejando constancia documentada de los controles realizados y resultados de los mismos, utilizando unos estándares de calidad que cumplan con la Farmacopea Europea, con la Normativa europea, la Asociación para el avance de la instrumentación médica (AATVIL USA)^(14,16-18) o con los estándares de las Consejerías de Sanidad Autonómicas si las hubiese, recomendándose como niveles máximos los que se adjuntan en la Tabla I, mientras que los parámetros físicos (pH, temperatura, dureza, conductividad, resistencia, presiones o flujos) deberán cumplir con las instrucciones del fabricante de cada uno de los elementos utilizados. El sistema de tratamiento deberá diseñarse por empresa o personal experto y una vez analizados los contaminantes locales.

La dureza del agua deberá medirse semanalmente y

mantener resultados máximos de 2° F. Deberá medirse diariamente el cloro y cloraminas que necesariamente serán 0. Ph postósmosis debe estar entre 5-7,4 y la conductividad en 100 microS/cm o 25 semanalmente (1-3)

El estudio microbiológico deberá realizarse mensualmente y, en caso de repetirse la negatividad, podrá renlizarse cada tres o cuatro meses. De forma extraordinaria se hará control microbiológico cuando se observen reacciones a pirógenos por parte de los pacientes, cambios de elementos del sistema, instrumentalización con apertura del circuito o después de la desinfección del anillo de distribución. El hallazgo accidental de cultivos de más de 1000 unidades formadoras de colonias por milímetro (UFC/ml) en el circuito hidráulico de las máquinas se asocia con frecuencia a la formación de un biofilm bacteriano⁽¹⁹⁾ por lo que será necesario eliminarlo mediante los desincrustantes adecuados.

La toma de muestras se realizará a la entrada del agua en la Unidad de Hemodiálisis y en un muestreo de, al menos, el 10% de los monitores de diálisis, siendo recomendable realizar la toma de muestra a los quince minutos de funcionamiento

Existe en la actualidad diversidad de criterios en cuanto a los valores admitidos de colonias bacterianas y endotoxinas tanto en el agua de diálisis (a la entrada en la Unidad) como en el líquido de diálisis (antes del dializador), variando desde ≤ 100 UFC/ml en recuentos de colonias y $\leq 0,25$ UI/ml de endotoxinas en el agua y $< 0,25$ UI/ml de endotoxinas en el líquido de diálisis (no especificando los recuentos de colonias bacterianas), según recomendaciones de la Farmacopea Europea⁽¹⁾, hasta los más permisivos de ≤ 200 UFC en el agua y ≤ 2000 UFC/ml de colonias en el líquido de diálisis, así como de ≤ 5 UI/ml de endotoxinas, según criterios de la AATVIL⁽¹⁶⁾. El estudio se renlizará mediante cultivo en placas tras una incubación de siete días a unos $22^\circ \pm 2^\circ$ con agar bajo en nutriente y, si en la muestra hubiera hongos o levaduras, su recuento deberá ser inferior de 10 UFC/ml. La medida de endotoxinas, por el método de LAL (Limulus-Amoebocyt-assay) mediante técnicas de coágulo de Gel (semicuantitativo) deberá ser completado por técnicas cromogénicas para su cuantificación.

Los peptidoglicanos y mramil-dipéptidos no pueden detectarse por la prueba del LAL pero pueden detectarse mediante técnicas con plasma del gusano de seda o por la inducción de producción de citoquinas en las células mononucleares de la sangre⁽²⁾: Signos que orientan a la presencia y actuación de citoquinas son la anemia difícilmente corregible, albúmina sérica bajo o elevación de PCR y B2-microglobulina⁽³⁾.

Los resultados de los controles, tanto químicos como bacteriológicos, deberán comunicarse al Servicio de Nefrología, mensualmente, o siempre que exista un resultado anómalo, para evitar los peligros potenciales hacia el enfermo e iniciar las acciones inmediatas necesarias en cada caso.

CONCLUSIONES

El agua utilizada para hemodiálisis, dadas las características inmunológicas de estos pacientes y la potencial presencia de contaminantes tanto químicos como microbianos, creemos necesita un tratamiento adecuado por medio de los sistemas actualmente diseñados para ello, así como un estricto mantenimiento y control de los resultados.

Dicho control deberá realizarse por el Servicio de Mantenimiento del Centro, mediante la elaboración de unos estadillos que deberá enviar al Servicio de Nefrología mensualmente o cuando surjan resultados por encima de los niveles acordados. Así mismo, el Servicio de Nefrología, último responsable del tratamiento suministrado a sus enfermos, deberá llevar un Libro de incidencias con los resultados anómalos y toma de decisiones realizadas, tanto clínicas como de mantenimiento del Sistema de agua.

La Dirección médica debe tener claro que, el conseguir un agua "altamente purificada", sobre todo si se utilizan membranas de alta permeabilidad o técnicas de hemodiafiltración on-line, es una necesidad cuya responsabilidad debe ajustarse a los siguientes Servicios:

- Servicio de Mantenimiento en todo lo referente a la instalación, averías, controles, limpieza y funcionamiento del sistema de tratamiento, realizando, con la periodicidad descrita, undlisis de cloro, cloruminas, dureza de agua, pH y conductividad, así como rendimiento y funcionamiento de los distintos elementos de dicho sistema, a partir del agua de red hasta que el agua sale de la zona de tratamiento hacia la Unidad de Hemodiálisis.
- Servicio de Medicina Preventiva: Realizando el correspondiente protocolo de desinfección y desincrustación del agua, así como especificando las medidas a seguir cuando se sobrepasen los niveles máximos definidos,
- Servicio de Nefrología confeccionando el correspondiente Protocolo del Sistema de Tratamiento de agua a utilizar, control semestral de elementos traza y control bacteriológico mensual a fin de tener conocimiento del agua utilizada en el tratamiento de sus pacientes, debiendo concretar las actuaciones clínicas ante resultados que sobrepasen los niveles máximos. En caso de que los resultados de los análisis sean negativos durante tres o cuatro estudios continuados, éstos podrían realizarse cada tres o cuatro meses.
- El Comité de Calidad hospitalario, comprobando que se cumple este procedimiento mediante la realización de audiotortas internas.

Unicamente entendiendo que el agua a utilizar en las hemodiálisis necesita un tratamiento protocolizado destinado a eliminar contaminantes químicos y bacteriológicos hasta conseguir un líquido de diálisis ultrapuro, podremos considerarla como parte del tratamiento a los pacientes y, por lo tanto, aceptar que es un fármaco más. De esta manera, podremos evitar riesgos a estos pacientes y suministrar-

les una diálisis eficaz para su supervivencia y calidad de vida.":." Es por lo tanto función del nefrólogo responsable de los enfermos el conocimiento del Sistema de tratamiento utilizado en su Centro, así como de los controles que realicen cada uno de los Servicios implicados.

Entendemos igualmente que es deber de las Sociedades Científicas, tanto Regionales como Nacionales, el desarrollar normas y procedimientos de actuación sobre los requerimientos básicos de este tratamiento y niveles recomendados de los componentes del agua, puedan acreditar a los Centros que, disponiendo de ellos, lo soliciten y, finalmente, sirvieran de apoyo a los nefrólogos, tanto hacia las gerencias de nuestros Centros como ante cualquier problema legal que pudiera derivarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bommer J, Beckcr KP, Urbaschek R. Potential transfer of endotoxin across high flux polysulfone membranes. *J. Amer Soc Nephrol* 1996. 7:883-888
2. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998.13 Suppl 5: 11-16
3. Ismail N, Becker BN, Hakim RM. Water treatment for hemodialysis. *Ann J Nephrol* 1996. 16:60-71
4. Laurence RA, Lapicerc ST. Quality of hemodialysis water: a 7-year multicenter study. *Am J Kid Dis* 1995.25 (51):738-750
5. Ronco C, Fabris A, Frisani M. Hemodialysis fluid composition. In *replacement of renal function by dialysis*, edited by: Jacobs E, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JE Netherlands, Kluwer 1996. pg 156-171
6. Cappelli G, Ballestrí M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiu P, Albertazzi A. Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purif* 1000.18(3):114-130
7. Degremont A, Collet M, Vaillant P, Darbord J, Man NK. Evidence of bacterial biofilm in tubing from fluid pathway of a hemodialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 1993. 8:984-90
8. Canaud B, Bose JY, Leray H, Morena M, Slee F. Microbiologic purity of dialysate: nomenclature and technical aspects. *Blood Purif* 1000. 18(3): 100-U
9. Roth VR, Jarvis WR. Outbreaks of infections and/or pyrogenic reactions in dialysis patients. *Sem Dial* 2000. 13(1): 91-96

10. Vaaslaki L, Weber C, Minereggcr R, Falkcnhagen D. Cytokine induction in patients undergoing regular on-line hemodiafiltration treatment. *Artif Organs* 2000. 24(7): 514-8
11. Sitter T, Bergner A, Schiffel H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000.15(8): 1207-11
12. Morena JM, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct this prooxidant imbalance. *Blood Purif* 2000.18(3): 191-9
13. Cross J: The development of water treatment technology for hemodialysis. *Dialysis and Transplant* 1997. 26(9): 596-620
14. Bounie-Schorn E, Grassmann A, Uhlenbusch-Korwer L, Weber C, Vienken J. Water quality in hemodialysis. *Fresenius Medical Care Textbook* 1998
15. Sociedad Española de Nefrología. Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica: Normas de Actuación. Ed Hurcut España S.A. 1999. Pag 19-26
16. AAMI Standards and recommended practices. Arlington, Virginia. in Association of the Advanced Medical Instrumentation, vol 3: Dialysis 1993.
17. European Pharmacopoeia 3rd edit-Supplement 2001: Monograph 1997: 1167 corrected 2000. Hemodialysis solutions, concentrated. water for diluting.
18. European Pharmacopoeia 3rd edit-Supplement 2001: Monograph 2000:0861, Hemofiltration. Solutions for hemodialysis.
19. Degremont A. Microbiological quality of the dialysate: benefit of a procedure including cleaning and steam sterilization for a dialysis machine. *Pharm Hosp*, 1997. 32:31-36
20. Man NK, Degremont A, Darbord J, Collet M, Vaillant P. Evidence of bacterial biofilm in tubing of a hydraulic pathway of hemodialysis system. *Artif Organs* 1998. 22:596-600
21. Tsuchida K, Takemoto Y, Yamaguchi S, Edney H, Niwa M, Tsuchiyu M, Kishimoto T, Shalton S. Detection of peptidoglycan and endotoxin in dialysate. using Silkworm larvae plasma and Limulus amoebocyte lysate methods. *Nephron* 1997. 75:438-443
22. Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum E-reactive protein in a strong predictor of increased mortality and mortality, serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Nephrol* 1995. 6:573
23. Favero MS, Petersen NJ, Boyer KM, Cursen LA: Microbial contamination of renal dialysis systems and associated health risks. *Trans ASAIO* 1974. 20: 175-183
24. Schiffel H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001. 16(9): 1863-9
25. Penders C, Kooman JP, Stobberingh EE, van Del' Sande FM, Frederik Plv. Does ultrapure dialysate prevent the development of biofilm in dialysis therapy", *Nephrol Dial Transplant* 2001. 16(7): 1522-4
26. Ward RA. Ultrapure dialysate: a desirable and achievable goal for routine hemodialysis. *Semin Dial* 2000. 13(6): 378-80
27. Tielens E, Husson C, Schurmans T, Gastaldello G, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldrnan M, Vanherweghem JL Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996.49: 236-243
28. Lounanan G: Should ultra-pure dialysate be mandatory". *Nephrol Dial Transplant* 2000. 15 suppl 1:55-59