



GUÍAS de GESTIÓN de Calidad del Líquido de Diálisis (LD)

Coordinador: Dr. Rafael Pérez García

Última Actualización - Marzo-06

Guías de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD)

- Índice

Introducción.

Glosario de terminología y definiciones.

Abreviaturas.

1. Pureza y Calidad del Agua para Hemodiálisis.

1.1 Agua purificada para hemodiálisis.

1.1.1 Microbiología

1.1.2 Química.

1.2 Agua altamente purificada o ultra pura.

1.3 Diseño de un sistema de tratamiento de agua.

1.4 Almacenamiento y distribución del agua.

2. Concentrados para Diálisis.

2.1 Microbiología.

2.2 Contaminantes químicos.

2.3 Formas de presentación centralizadas.

3. Calidad del Líquido de Diálisis (LD).

3.1 Microbiología

3.2 Contaminantes químicos.

3.3 Preparación del LD.

4. Control de Calidad.

4.1 Técnico de los componentes del proceso.

4.2 Microbiológico.

4.3 Químico.

5. Métodos de prevención y corrección.

5.1 Métodos para el agua.

5.2 Métodos para los concentrados.

5.3 Métodos para el LD.

6 Gestión de calidad del LD.

6.1 Personal.

6.2 Medios necesarios.

6.3 Documentación.

6.4 Responsabilidades.

Justificación bibliográfica de las guías. Bibliografía.

Apéndice 1.

Anexos:

ANEXO 1 Equipos.

- 1.1 Componentes de los Sistemas de Purificación del Agua
- 1.2 Componentes de los Concentrados para Diálisis.
- 1.3 Componentes del Sistema de Preparación del Líquido de Diálisis.

ANEXO 2 Control microbiológico.

- 2.1 Metodología de toma de muestras y cultivos.
- 2.2 Metodología de toma de muestras y control de endotoxinas.

ANEXO 3. Sistemas de desinfección.

ANEXO 4 Control de contaminantes químicos.

ANEXO 5 Normas, recomendaciones y guías existentes sobre el Líquido de Diálisis y sus componentes.

Summary

Autores

Introducción.

El **líquido de diálisis** (LD) es un elemento fundamental de la **hemodiálisis** (HD). Es un medio líquido que se pone en contacto con la sangre a través de la membrana semipermeable del **dializador** durante la sesión de hemodiálisis. Permite el intercambio de sustancias, fundamentalmente solutos, con la sangre de forma bidireccional.

Se trata de una solución electrolítica preparada extemporáneamente por el **monitor de hemodiálisis** (MHD) a partir de **agua purificada** y **solutos** proporcionados en forma de **concentrados electrolíticos** o **sales no disueltas**. La composición del LD así formada es prácticamente isotónica y tiene una composición electrolítica parecida al plasma. Las diferencias de sus concentraciones están en función de los gradientes necesarios para lograr los balances adecuados de cada sustancia, en función de las necesidades del paciente.

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. Algunos contaminantes pueden interaccionar con células o proteínas, desencadenando fenómenos de bioincompatibilidad, que se añaden a los producidos por otros componentes del circuito sanguíneo extracorpóreo de la hemodiálisis.

La pureza y calidad del LD es la consecuencia de una compleja cadena de procesos en la que cualquier error tiene un gran impacto en el producto final. Es por tanto necesario cuidar todos los elementos y pasos necesarios para la producción del LD. Las condiciones de preparación, distribución y almacenamiento deben estar diseñadas para minimizar el riesgo de contaminación química y microbiológica.

Para facilitar su comprensión, esta guía se desarrolla en seis puntos fundamentales:

- 1/ Sistemas de tratamiento del agua.**
- 2/ Concentrados electrolíticos y sales en polvo.**
- 3/ Monitor de hemodiálisis.**
- 4/ Control de calidad.**
- 5/ Métodos de prevención y corrección.**
- 6/ Gestión de calidad del LD.**

La guía comprende un índice, una guía rápida con las normas, en negrilla, y recomendaciones fundamentales, un texto con los razonamientos y evidencias que sustentan las mismas y unos anexos donde se detallan componentes de equipos y metodología.

Glosario de terminología y definiciones.

Agua altamente purificada o ultra pura: Se define como agua altamente purificada o ultra pura la que se ajusta a un contenido de contaminantes químicos de acuerdo con lo recomendado en el apartado 3.1.2. Su conductividad máxima es $1,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, medida a 20°C *; el carbón orgánico total máximo es $0,5 \text{ mg/l}$; nitratos máximo $0,2 \text{ ppm}$; tiene menos contaminación bacteriana de $10 \text{ UFC}/100 \text{ ml}$, determinado por filtración con membrana, con al menos 200 ml de agua altamente purificada y menos de $0,25 \text{ UE/ml}$. Referencia: Real Farmacopea Española 2.1 07/2002:1927; pag. 2950. European Pharmacopoeia 4.3 07/2002:1927; pag. 3157. Esta Guía considera que el nivel de endotoxinas debe ser inferior a $0,03 \text{ UE/ml}$.

* Ver apéndice 1.

Agua de aporte o bruta: Se entiende como agua de aporte al agua que se va a tratar, bien si procede de la red municipal, se capta de un pozo o se recibe en camiones cisterna.

Agua de rechazo o “concentrado”: Es el agua que no ha pasado a través de las membranas de ósmosis y que lleva la práctica totalidad de las sales y de los contaminantes.

Agua estéril apirógena: Es el agua libre de organismos vivos y esporas. La esterilidad viene definida como la presencia de un número de bacterias viables inferior a $1 \times 10^{-6} \text{ UFC/ml}$ y $< 0,03 \text{ UE/ml}$.

Agua pretratada: Es el agua sometida a todos los procesos previos a su llegada al equipo de ósmosis o tratamiento.

Agua purificada: Es el agua destinada a la preparación de medicamentos o de líquidos de diálisis que no deben ser necesariamente estériles y exentos de pirógenos. Ver características en Real Farmacopea Española 2.1 07/2002, 0008, pag. 657. Ver apartado 3 de esta Guía.

AAMI – Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica: Recomendación estándares para procedimientos médicos en los Estados Unidos de América. www.aami.org. Ver anexo 5.

Bacterias heterótrofas: Bacterias que desde el punto de vista metabólico dependen para su desarrollo de la utilización de compuestos orgánicos. Este es un grupo muy amplio y diverso que incluye especies simbiotes, saprofitas y patógenas. El término heterótrofo se utiliza comúnmente como nombre genérico para las bacterias del agua con escasos requerimientos nutricionales.

Bacterias quimiosintéticas: Aquellas capaces de sintetizar sus nutrientes y de obtener energía a partir de compuestos inorgánicos.

Bidón tampón: Bidón instalado al inicio de una planta de tratamiento de agua para facilitar su control. Su función no es la de almacenar agua, sino la de estabilizar el proceso y no depender de la presión de alimentación del agua de aporte.

Biofilm: Colonias de bacterias asentadas sobre las superficies de los circuitos hidráulicos, protegidas por un ecosistema de precipitados minerales y una matriz polisacárida mucosa extracelular, que se reproducen y generan en lugares de estancamiento. Su presencia se asocia a fuerte contaminación bacteriana $>1000 \text{ UFC/ml}$. Es fuente activa de endotoxinas y otros derivados bacterianos biológicamente activos. Es resistente a la mayoría de los desinfectantes.

Caudal nominal: Es el caudal que produce un equipo de ósmosis inversa en condiciones ideales.

Conductividad: Es la densidad de corriente dividida por la amplitud del campo eléctrico e inversa de la resistividad. La concentración de electrolitos en el agua se relaciona de forma directa en la conductividad eléctrica de la solución. Se mide en $S.cm^{-1}$

Cloraminas: Productos formados por la combinación del cloro libre con amonio. El amonio puede proceder de la descomposición vegetal, otros contaminantes orgánicos o aportado por los responsables de la potabilidad del agua para desinfectarla. Son extremadamente oxidantes y tóxicas para los pacientes en hemodiálisis.

Cloro libre: Cloro molecular disuelto.

CSA: Asociación de Estándares Canadiense.

Descalcificador o “ablandador”: Dispositivo para reducir la dureza del agua, mediante la eliminación del calcio y magnesio por intercambio iónico con cationes ligados a resinas.

Desinfección: Proceso de destrucción de microorganismos, que reduce su número, pero no los elimina. La esterilización reduce el número hasta un nivel seguro, dado que la eliminación total es virtualmente imposible. Puede ser química o térmica.

Desionizador (DI): Dispositivo para reducir los iones libres en el agua, mediante lechos dobles o mixtos de resinas catiónicas y aniónicas.

Desionizador eléctrico continuo (CDI) o electrodesionizador: Dispositivo para reducir la concentración de iones libres en el agua, cationes y aniones, mediante un campo eléctrico.

Endotoxina: Sustancia pirógena y biológicamente activa, lipopolisacárida, liberada de la pared celular externa bacteriana Gram-negativa. Se miden en Unidades de Endotoxina UE/ml o en Unidades Internacionales UI/ml, que actualmente son equivalentes.

Esponjamiento de un lecho: Es el incremento de volumen aparente de un lecho al ser sometido a un lavado a contracorriente.

Exotoxina: Proteínas con capacidad pirogénica secretadas por los microorganismos.

Filtro de carbón activado: Filtro empleado para eliminar del agua cloro, cloraminas y sustancias orgánicas, por medio de la adsorción de la estructura micro porosa del carbón activado.

Filtro de cartucho: Esta formado por un cilindro de material poroso que al pasar el agua a través de él retiene las partículas de menor tamaño que el del poro.

Filtro de cartucho bobinado: Es un filtro de cartucho formado por un alma rígida perforada en el que el material poroso esta formado por un cordón que puede ser de algodón, polipropileno u otro similar y que dependiendo del tipo de hilo, del numero de hilos por vuelta y de la presión del bobinado se obtiene mayor o menor capacidad de filtrado. Pueden retener partículas entre 1 y 100 μm .

Filtro de cartucho plisado: Es un Filtro de cartucho formado por un alma rígida perforada en el que el material poroso es de poco espesor y mucha superficie, “una especie de papel” y doblado en zigzag, sellado por ambos extremos y unidos al alma. La capacidad de filtrado lo determina la porosidad del material filtrante. Pueden retener partículas y bacterias de hasta 0,2 μm .

Filtro de lecho: Filtro compuesto por un recipiente lleno de un material rígido granulado de tamaño homogéneo, que retiene las partículas en los espacios libres. Para eliminar las partículas retenidas hay que hacerle lavados a contracorriente.

LAL Limulus Amebocito Lisado (Análisis de Lisado de Amebocito de Limulus): Ensayo específico de detección de endotoxinas, basado en el lisado de amebocitos del cangrejo *Limulus polyphemus*.

Lavado a contracorriente: Proceso a que se somete un filtro de lecho consistente en introducir el agua por la parte inferior a un caudal ascendente para esponjar el lecho y permitir la eliminación de las partículas retenidas. Para el correcto lavado la velocidad del agua debe ser ligeramente superior a la **velocidad de fluidificación** para conseguir un **esponjamiento** del lecho en un 10% al menos.

Lavado a corriente: Proceso a que se somete un filtro de lecho consistente en introducir el agua por la parte superior y eliminar el agua utilizada en el lavado a contracorriente, que no ha sido filtrada.

Líquido de diálisis ultrapuro: Líquido de diálisis producido preferentemente con agua altamente purificada, con menos de 1 UFC/ml y menos de 0,03 UE/ml de endotoxinas y que ha pasado por un ultrafiltro inmediatamente antes del dializador.

Lipopolisacáridos (LPS): Endotoxinas compuestas por lípidos y azúcares (polisacáridos).

Microfiltro: Filtro que es capaz de eliminar partículas menores a 1 μm de diámetro. (0,1-0,3 μm según la AAMI).

Nanofiltración: retiene compuestos orgánicos con pesos moleculares entre 300 y 1000 D. retiene algunas sales y trabaja a menos presión que la OI.

Ósmosis Inversa (OI): Proceso de purificación del agua mediante el tamizado a través de una membrana y rechazo del concentrado iónico. Elimina iones y contaminantes orgánicos de peso molecular > 100 D.

Permeado o “filtrado”: Fluido que ha pasado a través de una membrana de ósmosis inversa.

Pirógeno: Sustancia que induce fiebre. Los pirógenos externos (endotoxinas / exotoxinas) inducen pirógenos internos, citoquinas, como IL-1 o $\text{TNF}\alpha$, que son mediadores en la inducción de fiebre e inflamación. Sustancias capaces de activar a las células mononucleares de la sangre.

Prefiltro o “filtro de sedimentación o de arena”: Filtro de lecho que elimina grandes partículas, entre 500 – 20 μm y se coloca en el agua de entrada al tratamiento. Permite contralavados.

R2A: Medio de cultivo para bacterias especialmente indicado para contaminantes del agua, por su alta sensibilidad. Ver composición en anexo 1.2

Resina: Cationes, aniones o mezcla fijada a gránulos, en los lechos de intercambio iónico como los de los descalcificadores y desionizadores.

Resistividad: Resistencia de un medio al paso eléctrico. Es la inversa de la conductividad. A menor número de electrolitos mayor resistividad. Una resistividad de 1 $\text{M}\Omega/\text{cm}$ es lo mismo que una conductividad de 1 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

TGEA: Medio de cultivo para bacterias, recomendado por las Guías Europeas, junto al R2A.

Tiempo de contacto, en inglés Empty Bed Contact Time “EBCT”: Tiempo de contacto del agua con el lecho de carbón activado. Se calcula con la siguiente ecuación $\text{EBCT} = (7,48 * V)/Q$, donde V es el volumen aparente del lecho y Q el flujo del agua expresado en galones /min.

TSA: Medio de cultivo para bacterias recomendado en esta Guía. Ver composición en anexo 2.1

Unidades de endotoxinas por ml (UE/ml): Unidades de endotoxinas (ET) tituladas mediante una prueba basada en la activación de un lisado de amebocitos *Limulus* (LAL). Las ET varían en su actividad según su composición, por lo que su

actividad se refiere al estándar de *E. Coli.*(O: 113: H10). La relación de la actividad y la masa varía con el lote de LAL y el lote de ET estándar. En general, 0,012 unidades de endoxinas equivalen aproximadamente a un picogramo. Genéricamente la relación es 10 UE por ng. La determinación cromogénica es la más sensible, aunque otros métodos (colorimétricos, fluorimétricos, GEL-CLOT) son utilizados de forma habitual en estas determinaciones. Ver anexo 2.2

Unidades formadoras de colonias (UFC): Unidad de medida de bacterias viables. Refiere el número de colonias bacterianas que se han desarrollado en un medio de cultivo sólido. Se expresan en UFC por mililitro de líquido.

Ultrafiltración, como método de diálisis: Transporte convectivo de solutos a través de una membrana, mediante un gradiente hidrostático de presiones (presión transmembrana).

Ultrafiltración, como tratamiento del LD: es un proceso similar a la OI. Rechaza contaminantes entre 1000 D y $0,1\mu\text{m}$. La ultrafiltración requiere presiones bajas para operar. Retiene fundamentalmente sustancias orgánicas, bacterias y pirógenos. La efectividad de las membranas en ultrafiltración se determina como el menor peso molecular que rechaza más del 90 % (En inglés, MWCO).

Ultrafiltro: Filtro de membrana (polisulfona, poliamida) empleado para eliminar los componentes microbianos del agua de diálisis, en el post-tratamiento del agua de diálisis o más comúnmente en los líquidos de diálisis. Algunos ultrafiltros retienen ET por adsorción. También se usa como sinónimo de dializador.

Ultravioleta: Radiación ultravioleta utilizada para eliminar microorganismos.

USP: United States Pharmacopoeia.

Velocidad de fluidificación: Es la velocidad de contralavado de un filtro de lecho a la que este se ve sometido a una fuerza ascendente igual a su peso. Su volumen aparente no varía, su esponjamiento es cero.

Venteo: Entrada y salida de aire que se produce cuando varía el volumen de un líquido almacenado en un bidón rígido. Puede estar dotado de un filtro de $0,2\mu\text{m}$ para que ese aire entre en las debidas condiciones.

Volumen aparente de un lecho: Es el volumen que ocupa un lecho cuando se esponja con un lavado contracorriente.

Volumen real de un lecho: Es el volumen que ocupa un lecho en un recipiente. Se entiende que el espacio existente entre las partículas es un volumen ocupado por el propio lecho.

Abreviaturas

AAMI: Association for the Advancement of Medical Instrumentation:

www.aami.org

CDI: Desionizador eléctrico continuo o electrodesionizador.

CQ: Citoquinas o Interleuquinas.

DI: Desionizador.

EBCT: TCL.

HD: Hemodiálisis.

LAL: Limulus Amebocito Lisado.

LD: Líquido de diálisis.

LPS: Lipopolisacáridos / Endotoxinas.

MHD: Monitor o maquina de HD.

OI : Osmosis inversa.

ppm : Partes por millón.

PTM : Presión transmembrana.

R2A : Medio de cultivo R2A de Reasoner

SP: Sustancias pirogénicas

Test LAL : Analisis de Lisado de Amebocito de Limulus.

TCL : Tiempo de contacto con el lecho, en ingles: Empty Bed Contact Time (EBCT)

TDS: Sólidos totales disueltos.

TSA: Bacto Tryptic Soy Agar, agar tripsonizado de caseina y soja

UE: Unidades de Endotoxinas = UI : Unidades internacionales de endotoxinas.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

USP: United States Pharmacopoeia

GUÍA 1.- PUREZA Y CALIDAD DEL AGUA PARA HEMODIÁLISIS.

1.1 Agua purificada para Hemodiálisis (HD).

Como norma básica, cualquier tratamiento de agua para hemodiálisis debe estar diseñado para satisfacer como mínimo las especificaciones de los niveles químicos y bacteriológicos recomendados en la Real Farmacopea Española y en la Farmacopea Europea, mencionados en esta guía, así como su mantenimiento en el tiempo.

1.1.1 Microbiología.

Nivel máximo admisible:

Siguiendo la Real Farmacopea Española, el agua purificada que se emplea para diluir el concentrado de diálisis, desde el punto de vista de los requisitos bacteriológicos, debe contener menos de 100 UFC/ml.

Especificaciones (Ver anexo 2.1):

Estos números de UFC corresponden a la media del número total de bacterias aerobias viables, capaces de generar una colonia visible, de cada muestra sembrada por duplicado, empleando el medio TSA, incubadas durante 5 días a una temperatura de 30 a 35° C.

Se considera que los resultados generales del muestreo son aceptables si ninguna de las muestras ofrece un recuento diez veces superior a los límites antes fijados, más de 1000 UFC/ml o no hay más de dos muestras que tengan recuentos iguales o superiores al nivel máximo fijado.

La Real Farmacopea Española no establece unos límites de contaminación específicos para hongos en el agua de diálisis. Lo que sí fija es que debe utilizarse un medio de cultivo para hongos, Sabouraud o similar y que la temperatura de incubación debe ser de 20 a 25°C.

Para mas especificaciones y recomendaciones sobre este apartado consultar el anexo 2.1.

Niveles de pureza microbiológica de actuación:

Recomendamos que se tomen medidas correctoras, desinfecciones, cuando los recuentos bacterianos alcancen una cantidad del 50 % de los exigibles: Presencia de más de 50 UFC/ml de bacterias aerobias viables en TSA leídas tras 5 días de incubación a una temperatura de 30 a 35° C.

Niveles de pureza microbiológica deseables:

Mientras no sea factible la utilización de agua estéril libre de pirógenos en la diálisis, sería deseable alcanzar los mismos niveles de recuento bacterianos, que se describieron antes como exigibles, pero empleando el método de detección más sensible. Este actualmente es el cultivo en medio R2A incubado a temperatura ambiente durante un mínimo de 14 días.

Aunque hay poca base bibliográfica que lo apoye sería deseable que los hongos no supongan un porcentaje superior al 10 % del total de las colonias de organismos aerobios.

En una segunda fase, se puede aumentar la calidad del agua de diálisis al nivel denominado “agua altamente purificada o ultra pura” cuyo nivel máximo de contaminación esta fijado en menos de 0,1 UFC/ml. Para poder medir con precisión estas cantidades es necesario analizar el contenido de una muestra mayor de 200 ml de agua ultra pura mediante filtración.

Niveles máximos admisibles de endotoxinas:

El contenido de endotoxinas en el agua purificada para hemodiálisis no debe exceder las 0,25 UE/ml, según especifica la Real Farmacopea Española, medido mediante una prueba LAL con suficiente sensibilidad.

La calidad bacteriológica del agua y del líquido de diálisis debe incluir la determinación de microorganismos y endotoxinas.

1.1.2 Niveles máximos de contaminantes químicos.

El agua purificada para hemodiálisis no debe contener una concentración de contaminantes mayor que las siguientes (Ver anexo 4):

- Aluminio: Espectrometría de absorción atómica.	0,01 mg/l (10 µg/l)
- Antimonio: Espectrometría de absorción atómica.	0,006 mg/l
- Arsénico: Espectrometría de absorción atómica.	0,005 mg/l
- Bario: Espectrometría de absorción atómica.	0,100 mg/l
- Berilio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0004 mg/l
- Cadmio: Espectrometría de absorción atómica.	0,001 mg/l
- Calcio: Espectrometría de absorción atómica.	2 mg/l o 0,05 mmol/l
- Cloraminas: Colorimétrico.	0,100 mg/l
- Cloro libre: Colorimétrico	0,500 mg/l
- Cromo: Espectrometría de absorción atómica.	0,0140 mg/l
- Cobre: Espectrometría de absorción atómica.	0,100 mg/l
- Cianida: Espectrofotometría.	0,0200 mg/l
- Fluor: Fotoluminiscencia molecular	0,200 mg/l
- Magnesio: Espectrometría de absorción atómica.	2 mg/l o 0.08 mmol/l
- Mercurio: Espectrometría de absorción atómica.	0,001 mg/l
- Nitrato, como N: Colorimétrico	2,0000 mg/l
- Plata: Espectrometría de absorción atómica.	0,005 mg/l
- Plomo: Espectrometría de absorción atómica.	0,005 mg/l
- Potasio: Fotómetro de llama.	2 mg/l o 0,08 mmol/l
- Selenio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0900 mg/l
- Sodio: Fotómetro de llama	50 mg/l o 2,2 mmol/l

- Sulfato: Método turbidimétrico	100 mg/l
- Talio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0020 mg/l
- Zinc: Espectrometría de absorción atómica.	0,100 mg/l

El agua purificada deberá tener una conductividad máxima de $4,3 \mu\text{S}.\text{cm}^{-1}$ a 20°C , según especifica la Real Farmacopea Española y en las Guías Europeas (Anexo 6). En lugares donde el agua de aporte sea muy dura, de forma transitoria, se puede admitir conductividades menores de $20 \mu\text{S}.\text{cm}^{-1}$. Ver apéndice 1. Para mas detalles consultar el anexo 4.

1.2 Agua altamente purificada (ultra pura).

Se define como agua altamente purificada o ultra pura la que con un contenido de contaminantes químicos de acuerdo con lo recomendado en el apartado 3.1.2, su conductividad máxima es $1,1 \mu\text{S}.\text{cm}^{-1}$ *; el carbón orgánico total máximo es 0,5 mg/l; nitratos máximo 0,2 ppm; tiene una contaminación bacteriana menor de 10 UFC/ 100ml, determinado por filtración con membrana, con al menos 200 ml de agua altamente purificada y menos de 0,03 UE/ml. Referencia: European Pharmacopoeia 4.3 07/2002:1927; pag. 3157.

* En lugares donde el agua de aporte sea muy dura, de forma transitoria, se puede admitir conductividades menores de $20 \mu\text{S}.\text{cm}^{-1}$. Ver apéndice 1.

El uso de agua altamente purificada es recomendable para fabricar un líquido de diálisis ultrapuro para las modalidades de hemodiálisis convencional y hemodiálisis de alto flujo. (Evidencia nivel: C)

1.3 Diseño de un Sistema de Tratamiento de Agua.

No existe un tratamiento de agua igual para todas las unidades de diálisis, pues dependerá de: calidad química y bacteriológica del agua de aporte a tratar, su procedencia y posibles variaciones de los elementos disueltos en ella a lo largo del tiempo, limitaciones arquitectónicas, necesidades cuantitativas, necesidades cualitativas, presupuesto económico, perspectivas de evolución tanto de los propios tratamientos de agua como de las nuevas técnicas de diálisis.

La composición básica de un sistema de tratamiento de agua para hemodiálisis debe consistir en un pretratamiento, donde se eliminaran la mayoría de los elementos indeseables, y un tratamiento con osmosis inversa y algún otro elemento que permita alcanzar el nivel de agua purificada en su funcionamiento normal, generalmente una segunda etapa de ósmosis.

El pretratamiento deberá contar al menos con un filtro de retención de partículas en suspensión o sedimentos, descalcificador y filtro de carbón (Anexo 1.1) diseñados para las características del agua de aporte, con aparatos duplicados si los niveles del elemento a eliminar se consideran muy altos y susceptibles de provocar graves problemas en caso de fallo. (Ver anexo 1)

Es básico tener presente los problemas que el mal diseño del pretratamiento puede tener en etapas posteriores: el cloro puede dañar las membranas de osmosis, la presencia de calcio puede saturarlas, o pasar estos elementos a la red de distribución y por tanto llegar hasta el paciente.

El filtro de carbón debe ir siempre instalado inmediatamente antes de la osmosis inversa, y lo más próximo a ésta, pues una vez que el agua esta declorada puede correr serios riesgos de contaminaciones, sobre todo al paso de otros filtros donde se ralentiza su velocidad.

Cuando el agua de aporte tenga niveles elevados de cloraminas u otros contaminantes orgánicos, contaminación municipal, industrial o agrícola del agua, se recomienda la utilización de dos filtros de carbón activado en serie, realizando las determinaciones analíticas de una toma entre los dos.

Después del pretratamiento debe instalarse las membranas de osmosis, interponiendo un filtro de al menos 5 μm , que evite la posibilidad de que pequeñas partículas de carbón pasen a la misma, entendiéndose ésta como el elemento básico de tratamiento para obtener agua de calidad de acuerdo a las normas reflejadas.

La instalación de otros elementos posteriores a la osmosis no solo garantiza una mayor calidad del agua, sino además, en caso de fallo de la osmosis pueda disponerse de agua que siga cumpliendo los criterios de calidad básicos. Estos elementos pueden ser una segunda etapa de osmosis, alimentada por el permeado de la primera y con bombas independientes entre ambas etapas de manera que en caso de fallo de una la otra pueda seguir suministrando agua, o un electrodesionizador. No se recomienda utilizar los desionizadores de resinas por su alto riesgo de contaminación. Ver anexo 1.1

Tanto el electrodesionizador como la lámpara ultravioleta deberían acompañarse siempre con la instalación de ultrafiltros, capaces de retener hasta el nivel de endotoxinas, pues en el caso del primero no tiene capacidad de filtro y la segunda puede aportar al agua endotoxinas derivadas de su acción bactericida.

El depósito de trabajo previo a la OI debe ser lo más pequeño posible. Los elementos posteriores a la primera etapa de osmosis deben estar dispuestos de forma que permitan distintas configuraciones, pudiendo sumarse o complementarse, la más recomendable es una segunda etapa de osmosis (en serie).

Los elementos que puedan ser sometidos a desinfección y/o desincrustación deben poder contar con accesorios que permitan realizar esta función de la manera más rápida y fiable posible: Bombas de adicción de desinfectante incorporadas, sistemas programados de lavado, programas de los propios equipos, etc.

1.4 Almacenamiento y distribución del agua.

Una vez tratada el agua se debe distribuir directamente a los puestos de consumo sin tanques o bidones de almacenamiento, retornando la sobrante a la entrada del tratamiento. El sistema de tuberías y fontanería debe diseñarse para prevenir la contaminación bacteriana y ser fácilmente desinfectado. (Evidencia nivel C).

Almacenamiento:

El agua tratada almacenada es susceptible de contaminaciones, por lo que se debe evitar. El almacenamiento de agua genera dificultades de desinfección. Cuando

existan depósitos de agua tratada, cualquiera que sea el volumen, deben estar herméticamente cerrados, opacos, preferiblemente de acero inoxidable, base cónica, con la salida de agua por la parte inferior y con filtro de venteo antibacteriano de 0,2 μm . La entrada de agua debe ser en forma de ducha.

Al prescindir de depósitos de agua tratada debe garantizarse el suministro de agua de aporte, los sistemas pueden ser:

- Doble acometida de agua.
- Depósito de agua de aporte, debiendo tener las mismas características que si se tratara de agua tratada.
- Depósito de agua pretratada, con las mismas características que el punto anterior. En estos dos casos cabe la posibilidad de tratamientos conservantes que garanticen la no contaminación del agua.

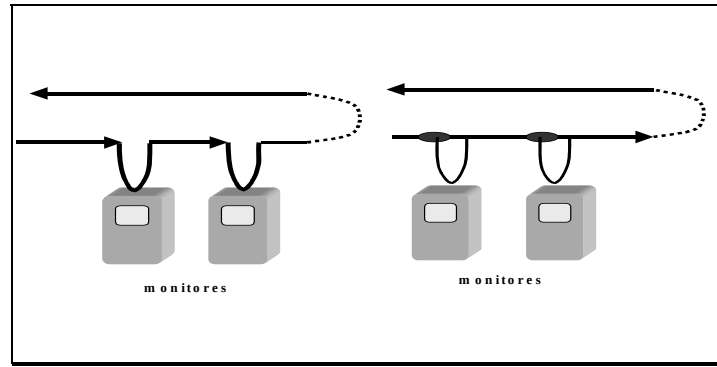
Red de distribución:

El agua tratada se muestra ávida de adquirir sustancias de los elementos que estén en contacto con ella, por lo que la red de distribución debe estar realizada con materiales que no aporten nada al agua o se sospeche puedan hacerlo; no se puede utilizar cañerías de cobre, hierro o aluminio; sin fondos de saco, en tubo continuo que evite empalmes e intersecciones, con la menor longitud posible. Si se utiliza acero inoxidable debe ser de calidad farmacéutica. El tubo que alimenta al monitor desde la red de distribución deberá considerarse como un elemento más de la propia red de distribución. Tiene que circular a velocidad que minimice los riesgos de contaminación y formación de biofilm, $> 1 \text{ m/seg}$, por lo que se debe calcular especialmente su sección. El agua no consumida debe retornar al tratamiento de agua y pasar de nuevo por él.

Las uniones en los materiales plásticos implican recovecos y alteraciones bruscas en la linealidad del tubo que implican reservorios y ruptura del flujo laminar. Estas uniones se encuentran tanto en los codos cuando éstos se colocan para cambiar la dirección del tubo, como en las derivaciones a los monitores y llaves. Cuando se opte por algún tipo de material, hay que tener presente cómo realiza las uniones, pegamentos o termo soldados, por la posibilidad de que los pegamentos sean capaces de aportar, con el paso del tiempo y por su degradación, elementos indeseables al agua. Si la opción es acero inoxidable presenta la ventaja de que se pueden utilizar sistemas de desinfección térmica o química y su resistencia a los golpes o tracciones que se puedan hacer sobre él accidentalmente. Es fundamental la forma de realizar las soldaduras en este tipo de tubo, para que no sufran oxidación posterior.

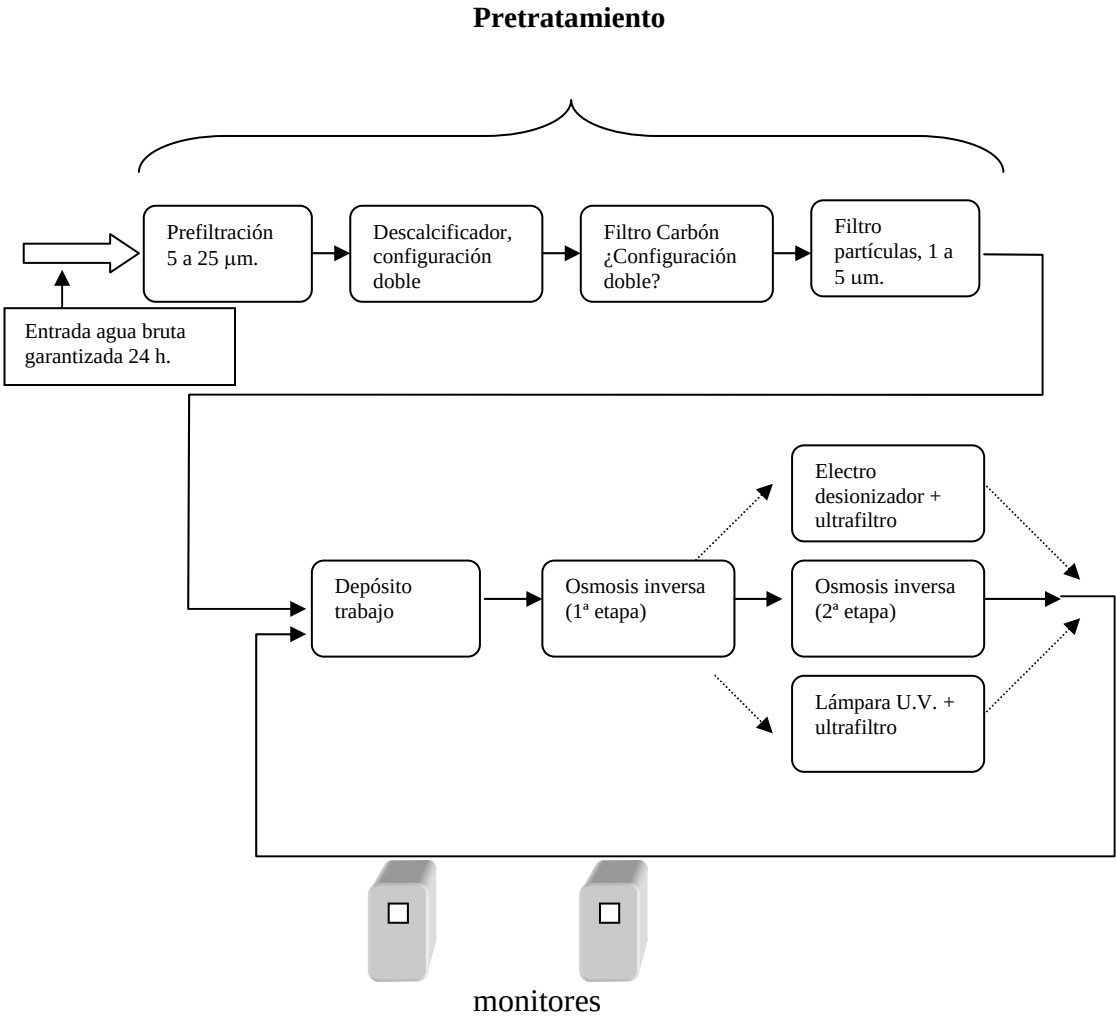
Es necesario garantizar la total ausencia de fondos de saco; las tomas de los monitores deben ser consideradas como tales y, por tanto, también deben ser eliminadas, enfatizando en aquellas donde los tubos son traslúcidos. Para ello la red de distribución debe llegar hasta el monitor; la forma de realizarlo puede ser mediante instalación denominada en **U**, donde la red de distribución va hacia el monitor y retorna, yendo posteriormente al siguiente monitor; presenta la desventaja de que el tubo que va hasta el monitor es de la misma sección que el resto de la red.

Otra forma de realizarlo es mediante anillos secundarios: un anillo primario es el encargado de distribuir el agua por toda la unidad; un segundo anillo secundario lleva el agua hasta el monitor, lógicamente la dimensión de este anillo secundario es más pequeña que el primario; en caso de rotura o estrangulamiento, solo afectaría al monitor conectado a él.



Las figuras muestran las diferentes configuraciones para garantizar la circulación constante del agua, hasta el monitor. A la izquierda, instalación en **U**, y a la derecha, con anillos secundarios.

El diagrama adjunto muestra una posibilidad de configuración de un tratamiento de agua.



GUÍA 2.- CONCENTRADOS PARA DIÁLISIS.

2 Concentrados para Diálisis.

Los sistemas de aporte de solutos para la producción de los LD pueden ser individuales, para un solo monitor de hemodiálisis o centralizados, para un grupo de monitores.

El agua utilizada para la fabricación del concentrado de diálisis debe cumplir al menos las normas exigidas para el agua purificada, especificadas en los apartados 1.1.1 y 1.1.2.

Idealmente deberían tener el grado de calidad exigido para soluciones inyectables.

En la actualidad debe utilizarse únicamente como concentrado básico el de bicarbonato.

Su composición se debería adecuar a la situación clínica de cada paciente, al igual que se hace con los demás factores que influyen en la eficacia y seguridad de la hemodiálisis.

La concentración de los solutos identificados en la etiqueta estarán presentes dentro de $\pm 5\%$ de margen de concentración y peso, con excepción del sodio y cloro cuyo margen de variabilidad será de $\pm 2\%$ (AAMI Edición 2001).

Todos los ingredientes deben constar en la etiqueta, así como sus cantidades y nivel de pureza. La dilución que se debe emplear se mencionara como partes de concentrado por partes solución final (LD). En la etiqueta figurara la fecha de caducidad, que garantiza su estabilidad.

Es recomendable el aporte por los fabricantes, de certificados de calidad química y microbiológica de los lotes de concentrados suministrados.

Los contenedores, incluidos los tapones, deben ser de materiales que no interactúen con el concentrado, contaminándolo y deben estar herméticos.

Concentrado ácido:

Es una solución ácida de sales concentradas, que puede contener dextrosa. Cuando se diluye con agua purificada y con el concentrado con bicarbonato produce el LD. En términos generales, la mayoría de los pacientes pueden dializarse con unas concentraciones iónicas estandarizadas del concentrado ácido, aunque es preferible individualizar el tipo de concentrado para cada paciente. (Evidencia nivel C)

Concentrado de bicarbonato:

Es una solución concentrada de bicarbonato sódico, que cuando se diluye con agua purificada y con el concentrado ácido se obtiene el LD. Algunos concentrados con bicarbonato también contienen cloruro sódico.

La forma de bicarbonato en polvo es actualmente el sistema recomendado para la fabricación del LD. El bicarbonato sobrante de una diálisis debe desecharse. Ver anexo 1.2. (Evidencia nivel C)

2.1 Nivel de contaminación microbiológica:

El grado de contaminación microbiológica máxima admitida estará de acuerdo con el nivel de pureza del agua purificada al final del periodo valido de

conservación. La Real Farmacopea Española establece un nivel máximo de endotoxinas admisible para los concentrados de 0,5 UE/ml.

El concentrado de bicarbonato, una vez abierto el envase, debe manejarse con cuidado para prevenir la contaminación bacteriana. El uso de envases previamente abiertos debe rechazarse, debe desecharse la fracción sobrante de una diálisis. (Evidencia nivel C)

Serán preferibles los concentrados esterilizados o desinfectados por algún procedimiento.

2.2 Niveles máximos de contaminantes químicos.

El grado de pureza de los elementos utilizados en la fabricación de los concentrados debe ser alto y seguir las normas al respecto. En su producción se debe usar agua purificada.

Es muy recomendable que el fabricante especifique los niveles de los contaminantes químicos exigibles para el agua purificada. En Estados Unidos el Grade Chemical está regulado por la USP/ National Formulary. Las sales usadas en la preparación de los concentrados puede ser fuente de contaminación e intoxicación por metales para el paciente.

2.3 Formas de presentación centralizadas.

Los sistemas individuales de concentrados son preferibles en cuanto a seguridad y posibilidad de individualización que los centralizados, aunque los primeros sean más costosos y creen mayores problemas de almacenamiento y desechos. Los sistemas centralizados de fabricación de concentrado con bicarbonato son los más susceptibles a la contaminación microbiológica.

En ocasiones se prefabrican en depósitos grandes, para luego distribuirlos directamente al mezclador del monitor de diálisis. Estos sistemas tienen que estar diseñados de manera que tengan una fuente de agua purificada, drenaje fácil, y toma de tierra, para descarga electrostática. Se realizaran con materiales que no causen contaminación al agua, que no sean corrosivos y que eviten la formación de hongos y algas.

Estos tanques de almacenamiento de la mezcla deberán ser vaciados y limpiados de restos antes de utilizar otros baños de concentrados, para prevenir la contaminación cruzada entre las diferentes formulas de concentrados. En el de ácido está prohibido usar aditivos, los cuales pueden distorsionar la composición del líquido de diálisis, únicamente se permite añadir potasio o calcio, indicando siempre la concentración final y mencionándolo en el etiquetado.

El tanque de bicarbonato sódico debe reunir las características descritas, pero además sus paredes y fondo deben ser limpiados y desinfectados. El bicarbonato sódico puede emplearse líquido o en polvo. En ambos casos, y sobre todo cuando se utilice en polvo, deberá controlarse su concentración, habitualmente entre 34 mEq/l y 40,8 mEq/l, previamente a su distribución.

La red de distribución de los concentrados deberá estar señalizada, de manera que las cañerías que distribuyan la mezcla ácida irán pintadas en su exterior de un color rojo y las del bicarbonato sódico de color azul. Así mismo, es recomendable, que los tanques sean translúcidos para conocer en todo momento sus niveles, no es

recomendable utilizar tubos que indiquen el nivel, sobre todo en el de bicarbonato para evitar el crecimiento de bacterias.

GUÍA 3.- CALIDAD DEL LÍQUIDO DE DIÁLISIS

3. Calidad del Líquido de Diálisis.

Existen dos rangos de calidad en cuanto al grado de pureza del líquido de diálisis: líquido de diálisis estándar y líquido de diálisis ultra puro

3.1 Niveles máximos de contaminación microbiológica del líquido de diálisis.

La contaminación bacteriana máxima admisible en el líquido de diálisis estándar predializador es de 1000 UFC/ml. La concentración de endotoxinas debe ser inferior a 0,5 UE/ml.

La Real Farmacopea Española no establece unos límites de contaminación para el líquido de diálisis pero la AAMI y la norma UNE consideran tolerables recuentos de hasta 2000 UFC/ml. La tendencia actual es tratar de que se mantenga al mismo nivel de pureza que el agua de diálisis 100 UFC/ml, siendo aplicables los métodos antes descritos para el agua de diálisis. Así lo entienden y mantiene la Swedish Pharmacopoeia RKI 1997, Robert Koch Institute. Germany.

La contaminación bacteriana máxima admisible en el líquido de diálisis ultrapuro predializador es de 1 UFC/ml y la de endotoxinas 0,03 UE/ml. Ver anexo 2.1

El líquido de diálisis altamente purificado o ultrapuro es absolutamente necesario cuando se usa como líquido de sustitución para técnicas de hemofiltración o hemodiafiltración en línea. Para minimizar la inflamación del paciente en hemodiálisis, todas las unidades de diálisis deberían trabajar para conseguir LD ultrapuro para todas las modalidades de diálisis. El uso rutinario de LD ultrapuro, exige la incorporación de ultrafiltros específicos en el circuito del LD. (Evidencia nivel B)

3.2 Niveles máximos de contaminantes químicos.

Las especificaciones son las mismas que las del agua purificada o altamente purificada, apartados 3.1.2 y 3.1.3 respectivamente, excepto para los solutos que aportan los concentrados y la conductividad resultante.

3.3 Preparación del LD.

El monitor de hemodiálisis es el elemento encargado de mezclar las soluciones concentradas de electrolitos o en polvo con el agua tratada a una concentración electrolítica, pH y temperatura determinados por prescripción médica. El agua del LD debe ser debidamente desgasificada. La cantidad de electrolitos diluidos en el agua se

controla por medio de la conductividad eléctrica, el pH de la solución final mediante un pHmetro y la temperatura ,mediante un termómetro.

La conductividad del líquido de diálisis y su composición deberán coincidir con la prescrita por el medico.

El uso regular de un LD altamente purificado o ultra puro es, a largo plazo, la forma de prevenir o retrasar ciertas complicaciones relacionadas con la hemodiálisis (Evidencia de nivel B).

GUÍA 4.- CONTROL DE CALIDAD.

4 Control de Calidad.

La pureza química y microbiológica del agua de HD debe monitorizarse regularmente y los resultados deben ser registrados. Han de existir protocolos con pautas de actuación en caso que los límites de actuación o permitidos sean sobrepasados. Estos protocolos deben tener en cuenta incluso el cierre temporal de la unidad de diálisis cuando los límites de seguridad exigidos alcancen niveles inadmisibles (Evidencia nivel C).

4.1 Control técnico de los componentes del proceso.

Se controlarán a diario: conductividad, presiones y flujos de los diferentes componentes del equipo de tratamiento de agua y distribución.

Las actuales características demandadas en la calidad del agua para hemodiálisis hacen necesario un mayor control de todos los elementos implicados en su producción. Es imprescindible llevar un correcto registro sobre todos los controles y actuaciones realizadas sobre el tratamiento de agua así como observar los protocolos de mantenimiento indicados para cada elemento del tratamiento. Es aconsejable haber realizado con antelación un protocolo de actuación en caso de detectarse anomalías, dependiendo éste del propio tratamiento de agua, personal implicado, características de la propia unidad, etc, por lo que debe ser realizado de forma individualizada por cada unidad de hemodiálisis. Los controles periódicos pueden variar en función de los equipos, en algunos casos puede ser necesario realizarlo con mayor frecuencia.

ELEMENTO	CONTROL DIARIO	CONTROL MENSUAL	SERVACIONES
MANÓMETROS	Comprobar a lo largo de todo el tratamiento posibles variaciones anómalas de las presiones.		Determinadas acciones automáticas del tratamiento, fundamentalmente auto limpiezas, implican variaciones en las presiones habituales.
ENTRADA DE AGUA BRUTA	Presión	Medir cloro, cloraminas y dureza.	Aumentar los controles si se sospecha que cambian las condiciones de la misma: sequía, proximidad de regadíos, manipulaciones en aljibes, etc. Cualquier cambio puede afectar a elementos del tratamiento o a la calidad final y ser necesarios modificación de ellos.
PREFILTROS	Diferencia de presión entre entrada/salida y estado si es visible.	Si son filtros auto lavables comprobar funcionamiento del ciclo de lavado.	El funcionamiento o estado de elementos posteriores pueden indicar el correcto funcionamiento de la prefiltración. Realizar los cambios necesarios de los mismos siguiendo las pautas del fabricante o instalador.

DESCALCIFICADOR	Medir dureza a la salida, registrarla indicando el descalcificador que funciona en ese momento y volumen restante para su regeneración. Estado del depósito de sal.	Comprobar consumos de sal, fases de la regeneración, funcionamiento de los elementos de control: caudalímetros, relojes, etc.	Alteraciones de la conductividad antes de la osmosis, disminución de los caudales de rechazo y producción, pueden ser indicativos de anomalías en los descalcificadores. No prolongar la vida de las resinas más tiempo del recomendado por el fabricante. Existen aparatos específicos para vigilar la dureza.
FILTRO DE CARBON	Medir cloro - cloraminas a la salida a máximo consumo. Una vez por turno si no hay depósitos de agua tratada. Registrarlo.	Comprobar funcionamiento del ciclo de lavado – esponjamiento. Estado de los elementos de control automático. Filtro posterior.	Sustituir el carbón al menos una vez año. Si existen dos filtros de carbón en serie o paralelo debe existir la posibilidad de realizar las mediciones de forma independiente. El estado del filtro posterior es un indicativo del funcionamiento del filtro de carbón.

ELEMENTO	CONTROL DIARIO	CONTROL MENSUAL	OBSERVACIONES
OSMOSIS	Conductividad de entrada y salida y/o Sólidos Totales Disueltos (TDS). Registrarlo. Presiones y caudales. Rechazo iónico.	Comprobar funcionamiento de lavados automáticos de las membranas, elementos de control y protección.	Realizar desinfección y desincrustaciones de la membrana de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Respetar caudales y presiones indicadas por el mismo, en caso de variarlas es conveniente realizar análisis detallado (químico, bacteriológico, endotoxinas)

DESIONIZADO RES	Conductividad o resistencia, pH. Registrarlo.	Verificar funcionamiento sistemas de alarma y medida.	El aumento de la conductividad (o disminución de la resistencia) o alteración del PH implica saturación o mal funcionamiento de alguno de los elementos derivando en altos riesgos de contaminación. La alarma debería estar ajustada a niveles muy bajos para permitir corregir el defecto ($\approx 2 \text{ Mohms/cm} = 0,5 \mu\text{S}$)
ULTRA- FILTROS	Presión de entrada y salida, flujos de entrada, salida y rechazo.	Aconsejable realizar análisis microbiológico y endotoxinas exclusivo para comprobar su eficacia a la entrada y salida independientemente de los realizados en el resto del tratamiento.	Riesgos de pérdida de presión elevados por colmatación. Respetar la vida máxima indicada por el fabricante (tiempo o colmatación) siempre que se proceda a su sustitución realizar la desinfección de la parte de circuito hidráulico donde este circunscrito (riesgo de liberar elementos retenidos)

LAMPARA U.V.	Intensidad luminosa		Cambiar la lámpara de acuerdo a las especificaciones técnicas del fabricante.
RED DE DISTRIBUCION (incluida tomas de los monitores)	Verificar presión a la entrada y salida del anillo de distribución. Hacer circular agua por los fondos de saco si existen.		Fijar calendario de desinfecciones en función de las características y longitud de red, calidad del agua producida, tipo de desinfección (térmica, química). Debe registrarse cada desinfección y los motivos (protocolo o por contaminación). La toma de un monitor sin funcionar debe considerarse como un fondo de saco.
DEPOSITOS	Si son de agua tratada medir cloro, cloraminas y dureza en red distribución .	Conmutar bombas de impulsión (existen sistemas automáticos). Comprobar funcionamiento de niveles y alarmas.	Si es agua tratada desinfectarlos junto con la red de distribución. Cambiar filtro de venteo según especificaciones. Si son de agua bruta o pretratada es necesario controlar niveles de cloro – cloraminas, suciedad y cloraminas regularmente.

4.2 Controles analíticos de la calidad del agua y líquido de diálisis.

La monitorización del sistema de agua debe ser realizada en diferentes puntos del proceso de producción del LD y con distinta frecuencia según las circunstancias:

- 1° Validación de un sistema nuevo de tratamiento de agua después de su instalación o de una reparación importante y validación después de haberse detectado niveles elevados de contaminación que han obligado a una acción correctora.
- 2° Mantenimiento de un sistema en su funcionamiento rutinario.

4.2.1 Microbiológico.

Los controles microbiológicos del agua purificada o altamente purificada deberán hacerse semanalmente durante los dos primeros meses de puesta en marcha de la unidad (fase de validación). Posteriormente y en la fase de mantenimiento se realizarán al menos una vez al mes.

Los controles del nivel de endotoxinas se realizarán mensualmente tanto en el periodo de validación como en el de mantenimiento.

Cada centro debe establecer un protocolo por escrito fijando la periodicidad método y responsabilidades de estos controles. Las unidades en funcionamiento deberán realizar como mínimo un control mensual de la calidad del agua de diálisis empleando la metodología de cultivo y los puntos de corte fijados en esta Guía. Es recomendable que con una periodicidad menor, que podría ser bianual, las muestras se procesen simultáneamente por el método habitual y por un sistema más sensible. Para mas detalles ver Anexo 2.1

Puntos de toma de muestras para cultivos microbiológicos: En el periodo de validación se tomarán muestras del agua de aporte; del agua descalcificada; del agua tratada a la salida de la osmosis; en el punto mas próximo al final del anillo de distribución y al menos en el 10 % de los puestos/monitores de la toma de agua, del LD a la entrada al dializador y del drenaje, con un mínimo de 2 puestos/monitores. En el periodo de mantenimiento no es necesario tomar muestras en el pretratamiento, a menos que se detecte contaminación significativa del agua tratada.

Puntos de toma de muestras para endotoxinas: Se tomarán muestras del agua tratada a la salida de la osmosis; en el punto mas próximo al final del anillo de distribución y al menos en el 10 % de los puestos/monitores de la toma de agua y del LD a la entrada al dializador, con un mínimo de 2 puestos/monitores.

Existen Normas y Guías locales más exigentes en cuanto al numero de muestras y la frecuencia de su control.

4.2.2 Químico.

La conductividad, corregida para 25° C, se medirá continuamente. Su lectura estará visible y conectada a algún sistema de alarma que alertará sobre sus cambios.

Se controlará diariamente: dureza, cloro libre y total (cloraminas).

El control de todos los contaminantes químicos especificados en el apartado 1.1.2 se realizara dos veces en el periodo de validación y anualmente en el de mantenimiento. El aluminio se controlara semestralmente.

Diariamente se medirá la dureza mediante un método de titulación o de manera permanente con un equipo de alarma. La regeneración debe ser adaptada al ciclo del volumen y actividad de sal y resinas, siendo comprobada su regeneración diariamente. Se deben detectar de forma indirecta la riqueza de cloraminas en el agua, midiendo el de cloro libre y el total y calculando la diferencia o mediante un sistema de alarma con monitorización continua.

Puntos de toma de muestras: En el periodo de validación se tomarán muestras del agua de aporte, agua descalcificada, agua tratada, toma de agua de un monitor por cada habitación de la Unidad de Hemodiálisis. En el periodo de mantenimiento no es necesario tomar muestras en el pretratamiento.

Existen Normas y Guías locales más exigentes en cuanto al número de muestras y la frecuencia de su control.

GUÍA 5.- MÉTODOS DE PREVENCIÓN Y CORRECCIÓN.

5 Métodos de prevención y corrección.

5.1 Métodos de prevención y corrección para el agua.

Los procedimientos de desinfección y desincrustación son parte integral del sistema de mantenimiento de la planta del agua y red de distribución. La frecuencia, tipo de desinfección y desincrustación (químico, calor, mixto) y cambios periódicos de sus componentes (filtros, resinas, lamparas ultravioleta) deberían hacerse de acuerdo a las instrucciones del fabricante y adaptándose a los resultados del control microbiológico. La desinfección completa del sistema de tratamiento debería hacerse al menos una vez al mes. (Evidencia de nivel B)

Los sistemas de desinfección automatizada, tanto por calor, químicos o mixtos, del circuito de distribución del agua tratada, asociados a un filtro de endotoxinas son muy recomendables. Permiten un mantenimiento más fácil y seguro de los estándares microbiológicos.

Deberá tenerse en cuenta que los materiales de fabricación de los circuitos no contribuyan a la contaminación química del agua (aluminio, zinc, cobre, etc) y sean compatibles con los diferentes desinfectantes a utilizar en su mantenimiento. Los materiales más adecuados para el circuito de distribución del agua son: acero inoxidable; acrilonitrilo butadieno estireno; polietileno expandido/reticulado (PEX-A); polipropileno; polifloruro de vinilo y policloruro de vinilo. En todo caso deberán estar etiquetados para uso sanitario y con marcado CE.

Los de acero inoxidable permiten la desinfección térmica y química, pero lo importante en este caso es que se trate de un acero homologado y que las soldaduras no provoquen oxidación posterior.

5.2 Métodos de corrección para los concentrados.

Los concentrados individuales deben cumplir las especificaciones del etiquetado. Si se demuestra que están contaminados se rechazarán, se notificará y se cambiarán por un lote correcto.

En los sistemas centralizados se realizarán las desincrustaciones y desinfecciones y otras formas de prevención y tratamiento según especifique la empresa proveedora.

Ante la presencia continuada de contaminación bacteriana del LD, con niveles adecuados en el agua, se debe sospechar como fuente de contaminación el concentrado, realizando los cultivos pertinentes.

5.3 Métodos de corrección para el LD.

El mantenimiento y desinfección periódica de los monitores de hemodiálisis son obligatorios para prevenir la proliferación bacteriana y formación de un biofilm en el circuito hidráulico. Para evitar la contaminación bacteriana y la transmisión de enfermedades vírales, se recomienda la desinfección después de cada sesión de hemodiálisis. (Evidencia de nivel B).

La realización de cualquier sesión de hemodiálisis requiere que la composición del líquido de diálisis sea la correcta y que cualquier desinfectante sea completamente aclarado antes del comienzo.

GUÍA 6.- GESTIÓN DE CALIDAD DEL LÍQUIDO DE DIÁLISIS.

6 Gestión de calidad del líquido de diálisis.

6.1 Personal.

El éxito del procedimiento de la gestión de calidad del agua y líquido de diálisis, incluye la colaboración de todo el personal que trabaja en la unidad de diálisis y se relaciona con los procedimientos a seguir: nefrólogos, enfermeras, técnicos, analistas, microbiólogos y preventivistas; todos deberán seguir de manera estricta los protocolos establecidos.

Debe haber, al menos, una persona encargada de realizar la gestión de calidad del tratamiento del agua. Puede ser el encargado del mantenimiento y reparación de la unidad de tratamiento de agua. En el caso de que se trate de un contrato externo, lo realizará conjuntamente con un responsable de la Unidad de Hemodiálisis. El personal encargado de realizar la gestión de calidad debe estar preparado específicamente para usar el equipo de tratamiento de agua, la metodología adecuada para los controles y acciones correctoras.

El personal encargado será sometido a auditorias periódicas, para confirmar su aptitud.

Los procedimientos incluirán la posibilidad del cierre temporal de la unidad de diálisis si se exceden los límites de seguridad por contaminantes.

6.2 Medios necesarios.

El protocolo de control de calidad del líquido de diálisis tiene que ser debidamente especificado y seguido por las personas responsables. Los medios para su correcto funcionamiento serán los especificados en esta guía, en cada uno de los apartados. Estos medios personales y materiales deben ser facilitados por la empresa encargada o la entidad administrativa responsable de la asistencia de los pacientes en tratamiento en hemodiálisis.

6.3 Documentación.

Debe existir un libro de registro paginado, donde se anotarán todas las actuaciones realizadas respecto al tratamiento del agua, según especifica esta guía. La persona responsable del tratamiento del agua será el encargado de cumplimentarlo.

Los resultados sobre la pureza química y bacteriológica del agua de diálisis deben ser monitorizados de forma periódica y regular, y esos resultados serán debidamente registrados. Se deben tener procedimientos bien documentados, en los cuales se informe sobre los pasos a seguir en el caso de que los límites sean excedidos. También deben quedar registradas las acciones correctoras.

6.4 Responsabilidades.

Cada persona que interviene en la gestión de la producción del líquido de diálisis es responsable de su cometido.

El último responsable de que el líquido de diálisis sea correcto, tanto en su composición química como respecto a la contaminación bacteriana, y de que cumplan los estándares descritos, es el Médico Encargado o Responsable de la Unidad de Diálisis.

La entidad pública o empresa concertada, responsable de la asistencia sanitaria a los pacientes en hemodiálisis, deberá garantizar todos los medios necesarios para llevar a cabo este estándar de calidad.

Los procedimientos incluirán la posibilidad del cierre temporal de la unidad de diálisis si se exceden los límites de seguridad por contaminantes.

JUSTIFICACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS GUÍAS. BIBLIOGRAFÍA.

Pureza y Calidad del Agua para Hemodiálisis.

El agua de hemodiálisis (HD) supone más del 96% del líquido de diálisis que se pone en contacto con el paciente a través del dializador, en una cantidad entre 90 y 240 litros por sesión aproximadamente. Algunos contaminantes del agua se pueden transferir al paciente y acumularse en grandes cantidades. A esto habría que sumar el hecho de que la insuficiencia renal le impide eliminar los contaminantes acumulados, pudiéndole ocasionar una verdadera intoxicación. Existen numerosas publicaciones en la literatura médica que mencionan intoxicaciones agudas y crónicas en pacientes en hemodiálisis producidas por contaminación del agua, que han condicionado importante morbi-mortalidad (1-17). Al ser el agua el principal componente del LD y el menos estandarizable es uno de los que precisa un mayor control en su producción.

Al principio de la hemodiálisis como técnica de tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica, el tratamiento del agua trataba de prevenir el síndrome de agua dura y las contaminaciones bacterianas (5). Posteriormente hubo que enfrentarse a contaminantes difíciles de eliminar como es el caso de algunos metales, como el aluminio, cuya intoxicación produce encefalopatía y osteomalacia (1,2); o el caso de las cloraminas, que pueden provocar epidemias de anemización por hemólisis en las unidades de hemodiálisis (3,8). Al tiempo se han ido publicando casos de intoxicación por diversos contaminantes (10-16).

En esta década la mayor preocupación ha pasado a un campo limítrofe entre la repercusión clínica y subclínica, como es el caso de los pirógenos-endotoxinas. Sabemos actualmente que aunque no siempre aparecen reacciones a pirógenos muchos de nuestros pacientes están expuestos a endotoxinas que condicionan una situación inflamatoria crónica, que repercute a la larga en diversos aspectos clínicos de los pacientes (17-28). Nuestro objetivo actual debe ser conseguir un líquido de hemodiálisis ultra puro, que solo contendrá agua y los componentes necesarios con un grado de pureza como el que se exige para las soluciones para infusión intravenosa. Una parte fundamental de la biocompatibilidad de la HD la constituye el líquido de diálisis y de ahí la importancia de su nivel de calidad (18,21,26,27,29).

Es difícil precisar dónde se debe establecer el punto de corte en los niveles de sustancias potencialmente tóxicas en el LD. La AAMI fijó sus niveles límite en función de la toxicidad de las sustancias (30). En una primera categoría incluyó aquellos solutos que son añadidos en el LD, como el Na, Ca, Mg y K y estos fueron fijados en niveles que no influyesen en la concentración final en el LD; en la segunda categoría incluyó las sustancias reguladas por las normas del agua potable, como el arsénico, cadmio, plomo, etc. (Ver Anexo 4), fijando su límite en un 10% de aquel; en la tercera se incluyó las sustancias con especial importancia en la intoxicación de los pacientes en diálisis, como las cloraminas o el aluminio, limitando su nivel en función de los valores bajos referidos como tóxicos en la literatura (30). Desde 1981 se han ido conociendo nuevos tóxicos potenciales provenientes del agua, componentes del sistema de tratamiento del agua, concentrados y monitores. Lo que ha obligado a añadir nuevos elementos en la lista de elementos a eliminar y controlar (31). También ha aumentado la atención prestada a la contaminación bacteriana y su consecuencia la endotoxemia. En

esta Guía se han tomado como límites máximos los marcados por la European Pharmacopoeia 4.3 y anteriores, complementados en ocasiones por las normas de la AAMI Edición 2001. Esta claro que se trata de un proceso en constante revisión, dependiendo de la aparición de nuevos tóxicos o nuevos niveles de toxicidad. En este sentido se deben destacar dos posibles cambios para el futuro.

El primero lo constituyen los niveles de aluminio. El aluminio en el agua se presenta como ion, asociado a sales y en forma coloidal, unido a materia orgánica. Dependiendo del pH la forma iónica puede variar entre un cation trivalente a un anion complejo. Los descalcificadores solo eliminarían sus formas cationicas. El aluminio coloidal no se podría eliminar con los desionizadores (DI) y solo la osmosis inversa (OI) seria capaz de eliminarlo. El aluminio se añade en ocasiones al agua como floculante de la materia orgánica, por lo que sus niveles pueden ser muy elevados. En estas situaciones la única forma de conseguir niveles óptimos en el LD es el trabajar en serie con dos OI o DI-OI **(1)**.

Por otro lado sabemos que el balance de aluminio durante la diálisis se establece entre el aluminio libre o ultrafiltrable del plasma, 5-10 % del total, y el aluminio del líquido de diálisis y si queremos hacer un balance claramente negativo, manteniendo niveles de Al en sangre inferiores a 30-50 µg/l, debemos mantener una concentración en el LD inferior a 5 µg/L **(32)**.

La medición de sustancias, como el aluminio, precisa una metodología exacta, utilizando agujas no metálicas, tubos especiales y evitando todo tipo de contaminaciones. La determinación se realizara por espectrofotometría de absorción atómica, en cámara de grafito para evitar contaminaciones. Dadas las características especiales del aluminio, si la determinación de aluminio en el agua esta en buenos niveles, < 5 µg/L y la resistividad del agua es mayor de 1 MΩ/cm, podemos presumir que las características del agua respecto a iones son correctas y que el resto de aniones y cationes tendrán niveles correctos. Tal vez la excepción a esta regla la constituyen las aguas con contenidos muy elevados de mercurio, que requiere para su eliminación sistemas de floculación y quelación.

El segundo tema de discusión lo constituye el nivel admisible de cloraminas. El cloro se añade al agua potable como bactericida a través de su gran capacidad oxidante. Esta función la realiza el cloro libre, que difunde rápidamente. La forma de mantener niveles estables de cloro libre es la formación de cloraminas, compuestos mono-bi o triclorados de nitrógeno, que liberan lentamente el cloro. Las cloraminas son capaces de atravesar la mayoría de los sistemas de tratamiento de agua, incluida la osmosis inversa **(33,34)**. Existen fundamentalmente dos sistemas para su eliminación del agua: su reacción con el carbón activado o con el bisulfito de sodio. La elección de un sistema u otro depende de las características del agua a tratar y del pH al que dan lugar estas reacciones, pues van a influir en el funcionamiento de la osmosis inversa, según el tipo de membrana. Para la producción de agua purificada para HD se recomienda el carbón activado **(31,34,35)** por tener un mantenimiento mas fácil, ser mas seguro y tener un espectro de retención mas amplio.

El mantenimiento adecuado del carbón y su renovación periódica es fundamental. El paso a la sangre de pequeñas cantidades de cloraminas va a condicionar efectos oxidantes siendo el más llamativo la hemólisis. Las cloraminas son difíciles de medir por lo que se suele recurrir a estimarlas como la diferencia entre cloro total y cloro libre, método poco sensible. Realizando la medición así los niveles admisibles de cloro total deberían ser inferiores a 0,06 mg/L o los de cloraminas inferiores a 0,05 mg/l, no 0,1 ml/L como se limita actualmente **(31,35,36)**. Se han publicado datos **(35,37)** que demuestran mayor anemia asociada a niveles de

cloraminas de alrededor de 0,1 ppm. Una solución alternativa que se utiliza en Norteamérica es la colocación de dos filtros de carbón activado en serie y hacer las determinaciones entre los dos.

Por tanto, de acuerdo con el grado de pureza deseada en el agua, la complejidad y coste del sistema de tratamiento difiere significativamente. Pueden usarse dos grados distintos de pureza para el agua en hemodiálisis: agua purificada y agua altamente purificada o ultra pura. El agua purificada es la forma básica de agua tratada, válida para las modalidades de hemodiálisis convencional. La contaminación microbiológica del agua purificada debería cumplir las Recomendaciones de la Farmacopea Europea, recuento bacteriano menor de 100 UFC/ml y menos de 0.25 UE/ml de endotoxinas. El agua altamente purificada o ultra pura debe contener menos de 10 UFC/ 100 ml y 0,03 UE/ml, así como otros requerimientos especificados en estas Guías.

El agua altamente purificada debe ser el estándar para producir un LD ultra puro. Para la producción de un LD ultra puro es necesario que sus tres componentes cumplan el estándar de pureza exigido. El LD tendrá el grado de pureza del peor de sus componentes. El agua ultra pura podría ser una alternativa para cualquier modalidad de hemodiálisis. Además es mucho más que deseable en la diálisis de alto flujo y es requisito previo en las modalidades de hemodiáfiltración y hemofiltración que usan la producción en línea del líquido de sustitución.

La dificultad técnica y económica para lograr un LD sin contaminación bacteriana ni ET es lo que ha propiciado que se admitan dos niveles de calidad. Lo óptimo es un LD de calidad farmacéutica semejante a la de las soluciones parenterales. Sabemos que se puede observar estimulación de los monocitos con niveles plasmáticos de ET tan bajos como 0,05 ng/ml (38). Hay que tener en cuenta que el estímulo se produce con la exposición acumulada durante la sesión de HD y además se potencia por otros estímulos coadyuvantes, como pueden ser el complemento, activado por la membrana del dializador o el acetato del LD. Por eso se ha escogido un nivel de ET para el LD ultra puro semejante al de los líquidos estériles, que son los que aseguran que no hay niveles suficientes de ET para estimular a los monocitos. La contaminación bacteriana es el origen de las ET y otras sustancias con capacidad pirogénica, por lo que debe ser la menor posible. El límite para el agua purificada es de 100 UFC/ml como señalan la mayoría de las normas al uso, incluida la Farmacopea Europea. El límite para el LD estándar se ha elevado a 1000 UFC/ml y no 100 UFC/ml como marcan algunas de las normas más avanzadas, para ser posibilistas y no dejar fuera parte de los estándares actuales de actuación. Hay que tener en cuenta que la AAMI por estas dificultades prácticas lo mantiene en 2000 UFC/ml. Se ha escogido 1000 UFC/ml por ser un nivel de contaminación que se relaciona con la aparición de biofilm, lo que representa un gran problema de contaminación por ser fuente de ET y difícil de eliminar. Conseguir un LD con una contaminación bacteriana baja implica que sea así la de sus tres componentes. También hay que tener en cuenta que el LD es un medio mejor que el agua para el crecimiento bacteriano por lo que el crecimiento exponencial bacteriano es mayor en el LD que en el agua purificada. A pesar de estas dificultades en un futuro no muy lejano este nivel para el LD deberá ser como el del agua, 100 UFC/ml.

Diseño de un Sistema de tratamiento de Agua.

Actualmente el componente fundamental del tratamiento de agua para hemodiálisis es la Osmosis Inversa (OI).

El diseño técnico consiste en la unión óptima de los distintos componentes del tratamiento del agua en lo que se refiere a tamaño, posición y pureza que garantice la calidad del agua tratada. La combinación de un sistema de pretratamiento de agua (descalcificador, carbón activado y microfiltros), módulos de ósmosis inversa, y un sistema de tuberías directo, sin depósito si es posible, representa la configuración mínima exigida para producir agua purificada y prevenir la contaminación microbiológica.

Para producir agua altamente purificada se utiliza un sistema basado en la existencia de un segundo módulo de ósmosis inversa y/o un desionizador electroquímico colocado en serie. Un sistema como este permite la producción de agua ultra pura de acuerdo a unos criterios de pureza muy exigentes. En este caso la conductividad es inferior a $1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ y la contaminación bacteriana es menor de 0.1 UFC/ml, entre otros requisitos.

Para prevenir la contaminación bacteriana y la formación de un biofilm, el sistema de distribución del agua debe estar diseñado a conciencia. Los materiales válidos para la red de tuberías están hechos de acero inoxidable o polietileno. El mayor esfuerzo debe dirigirse para conseguir una configuración adecuada del anillo de distribución, siendo las tuberías lineales, favoreciendo el flujo continuo y a alta velocidad y previniendo el estancamiento de agua evitando así los espacios muertos (4,17).

La destilación es un sistema de purificación del agua que se basa en su cambio de estado pasando de un estado líquido a gas mediante calor, para posteriormente, condensarse a través de su enfriamiento y volver a su estado líquido inicial. Es efectivo eliminando todo tipo de contaminantes, salvo los volátiles. A pesar de su gran efectividad, no se emplea habitualmente en hemodiálisis por resultar caro y aparatoso (4,17).

Concentrados para Diálisis.

El concentrado puede ser el punto de partida de la contaminación bacteriana del LD, sobre todo si se usa bicarbonato en forma líquida, que constituye un excelente medio de cultivo para el crecimiento bacteriano. Además, las sales usadas en la preparación del concentrado pueden dar lugar a intoxicación por metales pesados (39).

La Real Farmacopea Española y la European Pharmacopoeia (36) mencionan las características que deben cumplir los concentrados o disoluciones para hemodiálisis. Admite una variabilidad de $\pm 2,5 \%$ en las concentraciones finales de Na, variabilidad difícilmente admisible en clínica. Esta variación representa $\pm 3,5 \text{ mmol/l}$, que para una concentración de 140 mmol/l , representaría unos márgenes entre $136,5$ y $143,5 \text{ mmol/l}$ de Na. La hemodiálisis con esas dos concentraciones extremas es totalmente distinta (40). Aunque los monitores pueden corregir parcialmente estos errores, también tiene su variabilidad. Los márgenes de variabilidad para el K, Cl, Mg y Ca son $\pm 5 \%$, teniendo en este caso menos importancia clínica. Esta norma establece la concentración de endotoxinas admisible como menor de $0,5 \text{ UE /ml}$ en la solución ya diluida, aunque no menciona el método de determinación. Propone como método de detección de pirógenos la inoculación a conejos. En estas Guías se han admitido estos estándares salvo el del Na, cuyo margen de variabilidad se ha establecido en $\pm 2\%$ de acuerdo con la AAMI 2001 y la forma de determinar las ET mediante la prueba LAL, por estar mejor estandarizada.

La calidad de los concentrados se basa en el grado de pureza de los ingredientes, tanto el agua como los solutos. Keshaviah y col. (41) sugiere que los niveles de contaminación, fundamentalmente por metales traza, deben ser como máximo de una magnitud, que una vez diluidos para fabricar el LD no sobrepasen los niveles fijados para el agua purificada, apartado 3.1.2. La Farmacopea Europea 3ª Edición determina que el contenido de aluminio del cloruro sódico utilizado para los concentrados para hemodiálisis debe ser inferior a 0,2 ppm.

Calidad del Líquido de Diálisis.

Los monitores de hemodiálisis han mejorado en muchos aspectos técnicos, aunque todavía no se ha logrado que garanticen la esterilidad de su circuito hidráulico mientras trabajan. Las cubas del baño de diálisis de los primeros monitores era un punto de contaminación bacteriana, al igual que los sistemas de recirculación, Canister. Los sistemas de control de la ultrafiltración en circuito cerrado también han presentado problemas para su desinfección. Las máquinas actuales de flujo continuo del LD han representado una clara ventaja respecto a las anteriores. La utilización del bicarbonato como alcalinizante ha supuesto un verdadero problema respecto al riesgo de contaminación bacteriana. Cualquiera de los sistemas proporcionadores de bicarbonato no son estériles y su riesgo de contaminación es muy alto. El riesgo de contaminación bacteriana de los concentrados ácidos es mínimo en comparación con los de bicarbonato.

El uso rutinario de agua ultra pura para abastecer los monitores de HD no es suficiente para garantizar la pureza microbiológica del LD. El bicarbonato de los LD es un excelente medio de cultivo para el crecimiento bacteriano, pudiendo ser el origen de bacteriemias y reacciones a pirógenos. El monitor, facilita la contaminación del LD por la complejidad de su circuito hidráulico. Varios factores como el diseño del circuito hidráulico o una desinfección inadecuada favorecen el crecimiento bacteriano y la formación de un biofilm en el circuito. La contaminación microbiológica del LD o la presencia en este de productos derivados de las bacterias crean potencial patología en el paciente en HD, que debe prevenirse mediante el uso de líquido ultra puro. Por lo anterior se deben realizar controles periódicos de la calidad del LD, según se especifican en el apartado 6, comprobándose que se cumplen las especificaciones de calidad del apartado 5.

Existen microorganismos perfectamente aclimatados a un medio tan hostil como es el de los circuitos de agua tratada y LD, en los que por poner un ejemplo, apenas hay nutrientes. Son microorganismos especiales y que como tal es deben valorarse. La calidad bacteriológica del LD depende en gran medida del diseño de la planta de tratamiento del agua, de su sistema de distribución, de la calidad de los concentrados para diálisis y del método de desinfección del circuito y monitores y como no del método de control que utilicemos. En concreto nos referimos a la metodología para cultivar las muestras de agua y LD.

Los microorganismos, si el sistema esta estanco, no van a pasar del LD a la sangre, pero si van a poder pasar las ET y otras sustancias pirogénicas (SP). Las SP son productos bacterianos que se liberan con la lisis bacteriana o son excretadas por las mismas. Algunas de estas sustancias tienen pesos moleculares inferiores a 10 KD y por tanto pueden pasar las membranas de diálisis por difusión. Las endotoxinas más conocidas corresponden a lipopolisacáridos (LPS) de la membrana de los

microorganismos Gram negativos, la mayoría de ellos detectables por la prueba del LAL. Existen otras toxinas bacterianas (SP), como exotoxinas, peptidoglicanos y muramilpeptidos. La característica compartida por estas sustancias es su capacidad para actuar como pirógenos. Entre estos contaminantes, las ET son las que poseen una mayor potencia pirogenica.

La determinación de ET bacterianas se realiza mediante el test del limulus (LAL), y puede realizarse mediante: gelificación, quizás el mas habitual, se basa en la capacidad de estas sustancias para formar geles; turbidimetría, basado en la capacidad que tienen las endotoxinas para reaccionar con sustratos endógenos que se escinden generando turbidez y colorimétricos, que suponen una modificación del anterior y cuya base es la capacidad de endotoxinas para reaccionar con sustancias que desarrollen color. Además de estos métodos cuantitativos, existen otros métodos de detección de contaminación por ET basados en su actividad inmunógena, como son: la producción de citoquinas (CQ) por monocitos o neutrófilos o el marcaje isotópico y la determinación de anticuerpos anti-ET. Como hemos comentado con anterioridad, quizás el método mas utilizado es el LAL. Cuando se quiera controlar el agua purificada o el LD estándar bastará con utilizar una técnica sencilla como el Gel-Clot. Sin embargo, si se quiere que sea suficientemente sensible, 0,01 UE/ml, habrá que recurrir a pruebas cromogénicas cinéticas (36).

La determinación de ET puede interferirse por factores como la composición o el grado de turbidez del vehículo de la muestra, por lo que es aconsejable remitir diferentes muestra patrón al laboratorio, las cuales sirvan de referencia. Así mismo, las ET se adhieren con facilidad a ciertos plásticos, por lo que es aconsejable utilizar tubos de vidrio o plásticos de baja afinidad para proteínas (mini sorp tubes).

Las ET LAL detectables son solo una parte de las SP y además las de mayor peso molecular. El método más útil de determinación de SP en hemodiálisis es medir su repercusión en los pacientes a través de la producción de citoquinas por los monocitos, pero es un método laborioso y caro. Recientemente se ha propuesto un método más sencillo (29). Las SP pasan a la sangre en el dializador fundamentalmente por retrofiltración, pero las de pequeño peso molecular también pueden pasar por retrodifusión. El paso a sangre se ha demostrado con todas las membranas de diálisis y no solo depende de la cantidad de SP, sino también de su calidad. Con las membranas de alta permeabilidad las reacciones a pirógenos serían más frecuentes que con las de baja permeabilidad (10). Las SP atravesarían con mayor facilidad las primeras y la retrofiltración es más común con ellas. En la determinación de ET no solo seria importante el método utilizado, sino que también lo sería el momento de su toma y la conservación de las muestras. Una vez las SP están en la sangre, la inducción de los monocitos no es lineal, sino que entran en juego otros factores que pueden aumentar o disminuir la producción de CQ (42). Este proceso es multifactorial y en él influyen: la cantidad y tipo de toxina, el tipo de membrana, los factores plasmáticos y la actuación concomitante de otros sistemas de activación e inactivación monocitaria (43). Se sabe que la presencia de proteínas, o sangre entera, es un factor potenciador. Actualmente se conocen al menos dos proteínas, una transportadora (LBP) y otra con capacidad de permeabilidad necesarias en este proceso (BPI) (44). También entran en juego algunas CQ contrarreguladoras, como la IL-10 (45). El estado de nutrición y el sistema inmune jugarían un papel a este nivel. En la producción de CQ por los monocitos es muy importante la presencia de otros estímulos o señales al mismo tiempo, como puede ser la activación del complemento por la membrana del dializador o el acetato del LD.

Todo lo anterior explica por qué las correlaciones entre las unidades formadoras de colonias en los cultivos (UFC/ml), niveles de ET, LAL detectables y producción de

CQ sean generalmente malas. La destrucción de bacterias disminuye su concentración en el líquido, pero posiblemente dará lugar a un aumento de la concentración de ET y estas serán capaces de inducir la producción de CQ si atraviesan la membrana de diálisis y se unen a otros factores concomitantes activando a los monolitos. Algunas ET en niveles plasmáticos tan bajos como 0,05 ng/ml son capaces de inducir la formación de IL-1 (38).

La activación crónica de CQ da lugar a una serie de alteraciones de la respuesta inmune produciendo una situación de inflamación crónica (21-27). Las reacciones a pirógenos aparecerían en el 1-5 % de las hemodiálisis. Serían mas frecuentes con membranas de alta permeabilidad y disminuyen si el líquido de diálisis es filtrado con una membrana con capacidad adsorbente, como la polisulfona o poliamida (20,46,47). La utilización de ultrafiltros de polisulfona, poliamida o posidina para filtrar el líquido de diálisis es efectiva consiguiendo un líquido con un nivel ínfimo de endotoxinas y bacterias. Lo anterior implica una menor producción de CQ (18,20,21). Estos filtros logran su efecto por adsorción y no solo por su punto de corte, que es de 60 KD, y por tanto superior al PM de numerosas endotoxinas. Por esto es importante su recambio periódico (48).

Control de calidad.

La frecuencia del control del sistema de tratamiento de agua se basa en dos niveles: En primer lugar, en la validación de una nueva planta de tratamiento, reparación de una antigua o después de una contaminación que ha precisado una acción correctora, en segundo lugar en la supervisión del sistema de tratamiento en el día a día, una vez pasado el tiempo de validación. Los controles a realizar se pueden clasificar en: técnicos, químicos y microbiológicos (48).

Los controles técnicos de la producción del agua purificada comprenden: La correcta eficacia del descalcificador debería comprobarse diariamente, antes de comenzar con las sesiones diarias, midiendo la dureza del agua que sale del descalcificador. Pueden usarse kits de titulación desechables, sensibilidad < 1mg/dl o bien un sistema de medición permanente por medio de una sonda automática (Testomat ®), equipados con un sistema de alarma. El sistema de regeneración del descalcificador depende de la cantidad de resinas y sal del agua. El estado del sistema de regeneración debería comprobarse diariamente. Deberían hacerse controles diarios de cloro total o combinado y libre, mediante kits desechables o bien colocando un clorómetro en el circuito, con el fin de controlar el nivel de cloraminas y su eliminación después del filtro/s de carbón activado (34,35,37). El correcto funcionamiento de la ósmosis inversa y/o el desionizador debería comprobarse diariamente midiendo la conductividad del permeado, así como el porcentaje de agua de rechazo y presiones de trabajo (4,17,49,50).

Los detalles de la monitorización química se mencionan en el apartado 6.3 Siempre se deben hacer pensando en evitar intoxicaciones crónicas. Es fundamental tener información sobre los contaminantes del agua de aporte y sus cambios, en todo caso es necesario realizar su detección precoz, para evitar colapsos del tratamiento de agua e intoxicaciones masivas.

En cuanto a la contaminación microbiológica, lo primero es evitar que el LD sea una fuente de bacteriemia y de reacciones a pirógenos (51-53). En un segundo nivel, más exigente, se trata de evitar el paso de SP a los pacientes, lo que justifica su control periódico. Cuando se observen cultivos positivos reiterados, en alguna ocasión mayor

de 1000 UFC/ml y que son resistentes a las desinfecciones, se debe sospechar la existencia de biofilm y espacios muertos en las conducciones (54,55).

Es obligatoria la monitorización semanal durante la fase de validación, el primer mes. Durante la fase de mantenimiento el control debe ser al menos mensual. La monitorización microbiológica es parte integral de este proceso de garantía. Es fundamental la existencia de protocolos para registrar el grado de contaminación del agua a lo largo de la cadena. Deberían existir dispositivos de recogida de muestras, colocados en puntos clave, de cara a conseguir una correcta supervisión. Las muestras de agua deben cultivarse regularmente según en el apartado 6.2, buscando la mayor sensibilidad (56,57). En estas Guías se recomienda como medio de cultivo el TSA y en ocasiones, el R2A (58).

La frecuencia y métodos usados para el análisis microbiológico deben adaptarse al grado de contaminación de la planta en concreto y a la frecuencia de desinfección del sistema. Los métodos usados para el control microbiológico se describen en el anexo 2. Se debe usar el método más sensible, aunque ajustado al grado de contaminación. El control microbiológico debe hacerse con especial énfasis en las zonas críticas de la cadena, entre las que destaca el final del anillo de distribución del agua tratada.

El nivel de ET debe controlarse al menos mensualmente. Se recomienda realizar la prueba LAL, con un método con suficiente sensibilidad para la determinación a realizar (59).

El registro gráfico y almacenamiento de todos los controles físicos, microbiológicos y químicos es fundamental en todo este proceso de control.

Métodos de prevención y corrección.

Aunque no se pueden establecer normas generales se puede afirmar que la desinfección frecuente del sistema de tratamiento de agua es fundamental para prevenir la contaminación. Cuando se abre un nuevo sistema de tratamiento, hay que desinfectar semanalmente para limpiar de forma adecuadas las resinas y el sistema de tuberías. Después, la frecuencia de desinfección debe adaptarse a la configuración del sistema en cuestión y a los resultados de los controles microbiológicos. El intervalo óptimo entre desinfecciones debería establecerse en base a la cinética de recontaminación tras cada proceso de desinfección. La única forma de prevenir la formación de un biofilm es el uso precoz del método de desinfección adecuado. La frecuencia, tipo de desinfección, concentración y tiempo de exposición al agente dependen del tipo de material usado en el circuito, y deben adaptarse a las recomendaciones del fabricante. Es muy aconsejable una desinfección completa de todo el sistema al menos una vez al mes.

Se deben establecer normas para la desinfección regular del sistema de tratamiento de agua, que impidan la formación de un biofilm. El mantenimiento de la planta de tratamiento de agua incluye una serie de medidas que implican ciclos de desinfección frecuentes, ya sean químicos, por calor o mixtos, de la cadena completa, filtro y resinas de intercambio, que dependen del grado de contaminación, así como la destrucción del biofilm del circuito. Los cambios periódicos de los distintos componentes del sistema, como son las resinas, descalcificador y desionizador, el carbón activado y los filtros deben hacerse de acuerdo con los resultados microbiológicos y según la fecha de caducidad. Se consigue así evitar la diseminación a partir de resinas muy contaminadas (60).

Un problema de gran importancia es la formación de un biofilm bacteriano en los circuitos. Generalmente se relaciona con contajes de más de 1000 UFC/ml en el agua o líquido de diálisis. En su destrucción es fundamental usar tanto desinfectantes como detergentes en concentraciones y tiempo suficientes (54,56). En ocasiones obligan a revisar la instalación e incluso a cambiar componentes.

La desinfección de los monitores de HD, ya sea por calor o mediante uso de agentes químicos, debe llevarse a cabo tras finalizar cada sesión. El correcto mantenimiento de los monitores implica una limpieza regular del circuito hidráulico con un detergente que elimine residuos orgánicos, una descalcificación con una solución ácida para remover los precipitados de calcio y fosfatos, así como la desinfección con un agente químico y/o calor. En cualquier caso, la limpieza, descalcificación y desinfección han de adaptarse a las recomendaciones del fabricante. El recambio del circuito es aconsejable en casos de alta contaminación o presencia de un biofilm en el mismo.

La limpieza del sistema de tratamiento de agua, de su distribución y de las máquinas de hemodiálisis en general se realizará según las especificaciones de cada fabricante, que estarán de acuerdo con la resistencia a la corrosión de los materiales empleados. En ocasiones a pesar de seguir estas especificaciones, podemos encontrar contaminaciones bacterianas resistentes al tratamiento. En estos casos deberemos cambiar de producto, previo conocimiento de sus propiedades y forma de acción. Tres son los fines que debe alcanzar la limpieza: 1/ desinfección bacteriana, incluidas las esporas, fúngica y viral; 2 / desincrustación o descalcificación y 3/ limpieza o eliminación de los depósitos de proteínas, lípidos y otros productos orgánicos, mediante acción detergente. Las tres acciones están imbricadas. Sirva de ejemplo el tratamiento de la existencia de un biofilm bacteriano, en el que más importante que la acción bactericida es la limpieza y desincrustación. Cada uno de los productos químicos más usados en la limpieza tiene una acción predominante: el hipoclorito es, en concentraciones suficientes, buen bactericida y limpiador de depósitos orgánicos; el ácido peracético es fundamentalmente bactericida y algo desincrustante; el ácido acético es desincrustante y discretamente bactericida y el ácido cítrico es el mejor desincrustante. Lo anterior significa que lograr los tres requisitos precisa de la utilización de más de un producto, como son la clásica asociación de hipoclorito y ácido acético. Cuando existe evidencia de importantes depósitos de carbonato cálcico y magnésico en los circuitos de las máquinas, hay que recurrir al ácido cítrico.

En los métodos de desinfección hay que tener en cuenta el tiempo de contacto o exposición necesarios para la acción bactericida, que es muy variable según el desinfectante y el microorganismo a tratar y dependiente de la concentración lograda y la temperatura. El formaldehído al 4 % a 20° C necesita 24 horas para lograr una buena esterilización, mientras que el ácido peracético al 1% a 20° C necesita 11 h. y el glutaraldehído al 0,75% necesita solo 1h. Otro aspecto es la capacidad de estas sustancias para provocar corrosión: así, el hipoclorito de sodio (lejía), que mediante su capacidad oxidante es un buen detergente, es capaz de modificar las propiedades de ciertas membranas como la polisulfona, aumentando 10 veces su eliminación de proteínas (61). Entre las distintas sustancias desinfectantes existen incompatibilidades, por lo que no se pueden usar juntas; en todo caso, secuencialmente después de los convenientes aclarados. El ácido acético, peracético y cítrico no se deben mezclar con el hipoclorito ni con el peróxido de hidrógeno; en general, con todas las bases. Los aldehídos no se mezclarán con los ácidos, amoníaco ni fenol. En general, todas estas sustancias son tóxicas y deben manejarse con las debidas precauciones. La mayoría de ellas son capaces de desencadenar reacciones alérgicas. En el mercado existen mezclas

de desinfectantes especialmente diseñadas para la hemodiálisis, como son: Instrunet HD® (Clorito sódico al 1,15% y ácido peroxiacético al 0,06 %); Dialox® (Peroxido de hidrogeno, ácido acético y ácido peroxiacético) y Actril ® (Peroxido de hidrogeno al 0,8% y ácido peroxiacético al 0,06 %) (17)

La metodología para la desinfección del sistema de tratamiento del agua implicaría los siguientes aspectos: Se debe hacer periódicamente: mensualmente, antes de detectar un nivel de contaminación elevado. Se utilizará el producto o productos elegidos según las recomendaciones mencionadas y las especificadas por el fabricante. El esquema que se menciona a continuación está diseñado para el Dialox®, pero puede servir para otros desinfectantes cambiando la concentración y tiempo de contacto. En este caso la concentración a utilizar es del 5 %, 5 litros de Dialox® diluidos en 95 de agua. Es necesario que esta disolución alcance todos los puntos del sistema durante al menos 30 minutos. Es preferible que el contacto se realice en una situación dinámica, con el desinfectante circulando. Posteriormente se realizará un lavado riguroso y se comprobará en diversos puntos y fundamentalmente en las tomas de los monitores que el desinfectante se ha aclarado, para lo que se utilizarán los detectores adecuados. En el caso en cuestión, papel almidonado a base de yoduro de potasio, que detecta hasta 40 ppm o tiritas enzimáticas que detectan hasta 7 ppm. Antes de la desinfección se debe estar seguro de que todos los componentes del sistema son compatibles con el desinfectante.

Un control microbiológico regular es fundamental para optimizar la desinfección y comprobar su eficacia.

Respecto al LD y los monitores de hemodiálisis y para cumplir las normas básicas de seguridad, se deben definir de acuerdo con el tipo de monitor y su especificaciones técnicas, unas instrucciones que han de seguirse paso a paso antes del inicio de cada sesión. El usuario debe asegurarse de que:

- Los últimos controles del agua y de los concentrados son correctos.
- El monitor ha sido completamente desinfectado.
- Es fundamental aclarar completamente el desinfectante usado, no pudiéndose obviar en ningún caso este paso **(62,63)**.

La ultrafiltración del LD, mediante un ultrafiltro apropiado a baja presión, es el método que se está utilizando para obtener un LD ultra puro. La mayoría de estos filtros son de membranas sintéticas con un punto de corte o exclusión molecular de alrededor de 40 kD y con gran capacidad adsorptiva. Las membranas más usadas en estos filtros son la polisulfona y la poliamida. Actualmente se están usando para filtrar el líquido de diálisis justo antes del dializador **(18,64,65)**. Con ellos se eliminan todo tipo de partículas, bacterias y endotoxinas, muchas de ellas provenientes de los circuitos de la máquina de hemodiálisis. De esta forma se previene el paso al paciente a través del dializador. Tanto la hemofiltración como la hemodiafiltración en línea requieren monitores específicos que incluyan “esterilización fría” del LD por medio de dos o más ultrafiltros. Hoy por hoy, la ultrafiltración del LD es el único método que se ha demostrado efectivo en la práctica clínica diaria. Las características de estos ultrafiltros son:

- 1/ Principalmente son filtros de fibra hueca compuestos por membranas sintéticas (Polisulfona, poliamida, posidina)
- 2/ Tienen que estar colocados en serie en la línea del líquido de diálisis
- 3/ Purifica el líquido de diálisis mediante filtración (basándose en exclusión de tamaño y estructura de las paredes) y los mecanismos de adsorción (debido a las interacciones hidrofóbicas)
- 4/ Debe producir un líquido de diálisis de gran calidad "ultra puro"

- 5/ Debe garantizar una calidad microbiológica equivalente a la exigida para las soluciones parenterales (solución de infusión o hemofiltración)
- 6/ Se debe controlar su estanqueidad y desinfectar periódicamente.
- 7/ Ultrafiltro esterilizado con una capacidad de retención de (66):
 - Bacterias: Valor logarítmico > 7 *Pseudomonas diminuta*
 - Endotoxinas: Valor logarítmico > 3 - 4 E. coli y *P. aeruginosa*

Bibliografía.

- 1/ Hosokawa S., Oyamaguchi A., Yoshida O. Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 55 : 375-379, 1990.
- 2/ Consensus conference : Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 8, supl.1 : 1-4, 1993.
- 3/ Barril G, Pérez R, Torres T, Barrio V, Valderrabano F. Acute anemia in a hemodialysis program caused by the appearance of high chloramine levels in the water. *Med Clin (Barc)* 80 : 483-86, 1983.
- 4/ Canaud BJM, Mion CM : Water treatment for contemporary hemodialysis (Chap. 8), en : Replacement of renal function by dialysis, edited by : Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF. Netherlands 1996, Kluwer ed. pp 231-255.
- 5/ Ismail N., Becker BN., Hakim RM. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 16 : 60-72, 1996.
- 6/ Cannata JB. Aluminium toxicity: its relationship with bone and iron metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (suppl. 3): 69-73, 1996.
- 7/ Villforth JC. FDA safety alert : Chloramine contamination of hemodialysis water supplies. *Am J Kid Dis* 11 : 447, 1988.
- 8/ Botella J, Traver JA, Sanz-Guajardo D, Torres MT, Sanjuan I, Zabala P. Chloramines, an aggravating factor in the anemia of patients on regular dialysis treatment. *Proc EDTA* 14 : 192-199, 1977.
- 9/ Keshaviah P., Luehmann D. The importance of water treatment in haemodialysis and haemofiltration. *Proc EDTA ERA* 21 : 111-131, 1984.
- 10/ Pegues DA., Oettinger CW., Bland LA., Oliver JC., Arduino MJ., Agüero SM., McAllister SK., Gordon SM., Favero MS., Jarvis WR. A prospective study of pyrogenic reactions in hemodialysis patients using bicarbonate dialysis fluids filtered to remove bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 3 : 1002-1007, 1992.
- 11/ Pertosa G., Gesualdo L., Botalico D., Schena FP.: Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uraemic monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 10: 328-333, 1995.
- 12/ Ismail N., Becker BN., Hakim RM. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 16 : 60-72, 1996.
- 13/ CDC. Morbidity and mortality weekly. March 1980.
- 14/ Comty C, Luehmann D, Wathen R, Shapiro F. Prescription water for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 10: 189-196, 1974.
- 15/ Johnson WJ, Taves DR. Exposure to excessive fluoride during hemodialysis. *Kidney Int* 5: 451-454, 1974.
- 16/ Arduino MJ, Bland LA, Favero MS. Adverse patient reactions due to chemical contamination of hemodialysis fluids. *Dialysis & Transplantation* 18: 655-658, 1989.

- 17/ Pérez García R, Rodríguez Benítez P, Ayala JA. Tratamiento del agua para hemodiálisis. Características del líquido de diálisis. Capítulo 5. En Tratado de Hemodiálisis. Ed. F. Valderrábano. Edit. Médica Jims SL. Barcelona. 1999. Pp.75-90.
- 18/ Pérez-García R., Anaya F., Chisvert J., Valderrábano F. Association of high-flux dialysers and bacterial contamination of dialysate induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2.164-2.166, 1.995.
- 19/ Berland Y, Brunet P, Ragon A, Reynier JP. Dialysis fluid and water: their roles in biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 10, suppl.10: 45-47, 1995.
- 20/ Ureña P, Herbelin A, Zingraff J, Lair M, Man NK, Descamps-Latscha B, Drüeke T. Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 7: 16-28, 1992.
- 21/ Pertosa G., Gesualdo L., Bottalico D., Schena FP.: Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uraemic monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 10: 328-333, 1.995.
- 22/ Bárány P., Divino JC., Bergström J.: High C-Reactive Protein is a strong predictor of resistance to Erythropoietin in Hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 29: 565-568, 1.997.
- 23/ Haverkate F, Thompson SG, Pype SDM, Gallimore JR, Pepys MB : Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349 :462-466,1997.
- 24/ Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR : C-reactive protein as predictor for serum albumin and mortality in hemodialysis. *Gen Am Soc Nephrol* 6: 573, 1995.
- 25/ Panichi V, Migliore M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Pérez García R, Palla R, Rindi P, Cristofani R, Tetta C. Plasma C-Reactive Protein in Hemodialysis patients : A cross-Sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 2000, 18: 30-36.
- 26/ Pérez-García R, Rodríguez Benítez P. Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant* 15: 760-764, 2000.
- 27/ De Francisco ALM, Pérez García R. Ultrapure dialysate and its effect on patients outcome. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001; 12(3): 406-412.
- 28/ Schiff H et al. *NDT* 16: 1863, 2001.
- 29/ Lonnemann G. Assessment of the quality of dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 13, Suppl 5: 17-20, 1998.
- 30/ AAMI Standards for hemodialysis systems. ANSI/AAMI. RD 5. 1981.
- 31/ AAMI Standard and recommended practices. Dialysis. 2001 Edition.
- 32/ Cannata JB. Tratamiento de la intoxicación aluminica: limitaciones de los estudios sobre movilización del aluminio. *Nefrología* 13, supl 3: 119-122, 1993
- 33/ Cross J. The development of water treatment technology for hemodialysis. *Dial Transplant* 26 : 596-605, 1997.
- 34/ Pérez-García R, Rodríguez Benítez P. Chloramine, a sneaky contaminant of dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2579-2582, 1999.
- 35/ Pérez García R, Verde E, Sanz A, Valderrábano F. r-HuEPO Resistance and dialysate chloramine contamination in patients on hemodialysis. *Nephron* 86: 222-223, 2000.
- 36/ European Pharmacopoea 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 1997: 1167 corrected 2000. Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.
European Pharmacopoea 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 2000: 0128. Solutions for haemodialysis.
Real Farmacopea Española. Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis. *Real Farmacopea Española* 1167: 375-377, 1997.

Real Farmacopea Española. Hemodiálisis, disoluciones para. Real Farmacopea Española 0128: 1064-1067, 1997.

Ver índice y referencia en el anexo 6.

- 37/ Fluck S, Mckane W, Cairns T y col. Chloramine-induced haemolysis presenting as erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1687-1691, 1999.
- 38/ Baurmeister U, Vienken J, Daum V. High-flux dialysis membranes: endotoxin transfer by backfiltration can be a problem. *Nephrol Dial Transplant* 4: 89-93, 1989.
- 39/ Sabbioni E, Pietra R, Ubertalli L et al. Salts as a source of metals in dialysis fluids: an assessment study by means of neutron activation analysis. *Sci Total Environ* 84: 13-23, 1989.
- 40/ Krautzig S., Janssen U., Koch KM., Granolleras C., Shaldon S. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 13: 552-553, 1998.
- 41/ Keshaviah P, Luehmann D, Shapiro, F et al. Investigation of the risks and hazards associated with hemodialysis. (Technical report , Contract #223-78-5046) Silver Spring MD: US. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service/Food and Drug Administration/Bureau of Medical Devices. June 1980.
- 42/ Schindler R, Krautzig S, Lufft V y col. Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist during contaminated in-vitro dialysis with whole blood. *Nephrol Dial Transplant* 11: 101-108, 1996.
- 43/ Lonnemann G: Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int* 43, suppl. 41: 195-200, 1993.
- 44/ Sundaram S, King AJ, Pereira BJ. Lipopolysaccharide-binding protein and bactericidal /permeability-increasing factor during hemodialysis : clinical determinants and role of different membranes. *J Am Soc Nephrol* 8 : 463-470, 1997.
- 45/ Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Schlaak JF, Büschenfelde KHM, Fleischer B. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor α and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 47: 559-565, 1995.
- 46/ Mion CM, Canaud B, Garred LJ, Stec F, Nguyen QV. Sterile and pyrogen-free bicarbonate dialysate: a necessity for haemodialysis today. *Adv Nephrol Necker Hosp* 19: 275-314, 1990.
- 47/ Gault MH, Duffett AL, Murphy JF, Purchase LH. In search of sterile, endotoxin-free dialysate. *ASAIO J* 38: M431-M435, 1992.
- 48/ The EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 17, suppl. 7: Section IV, 45-62, 2002.
- 49/ Arnow PM, Bland LA, Garcia-Houchins S, Fridkin S, Fellner SK. An out break of fatal Fluoride intoxication in a long-term haemodialysis unit. *Ann Intern Med* 121: 339-344, 1994.
- 50/ Bland LA, Arnow PM, Arduino MJ, Bova .1, McAllister SK. Potential hazards of deionization systems used for water purification in haemodialysis. *Artif Organs* 20: 2-7, 1996.
- 51/ Vanholder R, Vanhaccke E, Ringoir S. Waterborne *Pseudomonas* septicemia. *ASAIO Trans* 36: M215-M516, 1990.
- 52/ Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA et al. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux haemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 2: 1436-1444, 1992.

- 53/ Wang SA, Levine RB, Carson LA et al. An outbreak of Gram-negative bacteremia in haemodialysis patients traced to haemodialysis machine waste drain ports. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 746-751, 1999.
- 54/ Vincent FC, Tibi AR, Oarbord JC. A bacterial biofilm in a haemodialysis system. Assessment of disinfection and crossing of endotoxin. *ASAIO Trans* 35: 310-313, 1989.
- 55/ Man NK, Degremont A, Darbord JC, Collet M, Vaillant P. Evidence of bacterial biofilm in tubing from hydraulic pathway of haemodialysis system. *Artif Organs* 22: 596-600, 1998.
- 56/ 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* 14: 136-145, 1996.
- 57/ Carter J. Evaluation of recovery filters for use in bacterial retention testing of sterilizing-grade filters. *PDA J Pharm Sci Technol* 50: 147-153, 1996.
- 58/ Van der Linde K, Lim BT, Rondeel JM, Antonissen LP, de Jong GM. Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids: a comparison between Tryptic soy agar and Reasoner's 2A media. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2433-2437, 1999.
- 59/ Harada T, Morita T, Iwanaga S, Nakamura S, Niwa M. A new chromogenic substrate method for assay of bacterial endotoxins using *Limulus* hemocyte lysate. *Prog Clin Biol Res* 29: 209-220, 1979.
- 60/ Mayr HU, Stec F, Mion CM. Standard methods for the microbiological assessment of electrolyte solution prepared on line for haemofiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 21: 454-460, 1985.
- 61/ Kerr PG, Argilés A, Cannaud B, Flavier JL, Mion C :The effects of reprocessing high-flux polysulfone dialyzers with peroxyacetic acid on β -microglobulin removal in hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 19: 433-438, 1992.
- 62/ Gordon SM, Bland LA, Alexandr SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. *Am J Nephrol* 10: 123-127, 1990.
- 63/ Arduino MJ. Proper mechanisms for assuring disinfectant concentrations for use in haemodialysis. *Nephrol News Issues*. 13: 18-27, 1999.
- 64/ Lonnemann G, Schindler R. Ultrafiltration using the polysulfone membrane to reduce the cytokine-inducing activity of contaminated dialysate. *Clin Nephrol* 42 , suppl 1: s37-s43, 1994.
- 65/ Mittelman MW, Jornitz MW, Meltzer TH. Bacterial cell size and surface charge characteristics relevant to filter validation studies. *PDA J Pharm Sci Technol* 52: 37-42 1998.
- 66/ B. Canaud, J. Y. Bosc, H. Leray, and F. Stec. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 15 (Suppl 2): 21-30, 2000.

Apéndice 1.

Agua ultra pura, Conductividad y TDS (Sólidos Disueltos Totales)

De forma generalizada se entiende como agua ultra pura aquella cuya conductividad no supera 0,5 μS dado de que es muy importante que el agua no pueda comportarse como un conductor eléctrico, sin especificar el uso para el que esta destinado (laboratorios de fotografía, fabricación de componentes electrónicos, etc.) Al

utilizar este mismo término para agua de hemodiálisis hay que tomar algunas precauciones:

Los solutos, sólidos o sales totales disueltos (TDS) en ppm o mg/l y la conductividad se relacionan de la siguiente manera: los TDS, en mg/l, son equivalentes a la conductividad del agua, en micro siemens, multiplicado por un factor que varía de 0,54 a 0,96 dependiendo del soluto, aunque generalmente se suele escoger un valor entre ambos, siempre el mismo. Según esta conversión, 2 mg/l de cualquier sustancia o de la suma de varias de ellas disueltas en el agua, implicaría una conductividad de entre 3,7 μ S y 2,08 μ S. Estando la concentraciones de algunos solutos dentro del margen establecido, la conductividad estaría fuera del margen para el agua ultra pura en la Farmacopea Española y si en vez de 2 mg/l fueran 4 mg/l el valor de TDS ocurriría lo mismo con el agua purificada.

Si comparamos esto con los valores máximos de los componentes químicos que pueden estar presentes en el agua para hemodiálisis, ultrapura o no, veremos que choca que determinados elementos puedan estar en cantidades hasta de 50 mg/l (el sodio) y sería imposible por tanto alcanzar la conductividad indicada, así si tuviéramos un agua con los niveles microbiológicos, endotoxinas y químicos por debajo de los límites indicados en la guía pero con los niveles de conductividad fuera de los rangos indicados ¿Sería correcto decir que esa agua no cumple con los requisitos recomendados para utilizarla en hemodiálisis?.

Hay que tener presente que el agua pretratada puede contener una concentración elevada de cloruro sódico procedente de los descalcificadores, en función de la dureza del agua de aporte. Es decir cuanto mayor intercambio se produzca en el descalcificador entre los iones de calcio y magnesio con los de cloruro sódico, mayor cantidad de este puede llegar a la osmosis. Esto se puede contrarrestar utilizando en serie una osmosis inversa y un electrodesionizador, con los que tendríamos unos niveles de TDS o Conductividades por debajo de 0,5 micro siemens. Este aparataje no se está utilizando habitualmente en los tratamientos de agua para hemodiálisis, aunque sería recomendable en aquellos sitios con agua de aporte de elevada dureza.

A la vez hay que tener en cuenta que los gases disueltos en el agua interfieren en la medida de la conductividad; uno de ellos, el CO₂, se añade en algunas ocasiones al agua para obtener un PH óptimo.

Teniendo en cuenta los datos y razonamientos anteriores, se puede admitir, aunque sea provisionalmente, que un agua purificada y altamente purificada o ultra pura, pueda tener una conductividad menor de 20 micro siemens, siempre que se compruebe el nivel correcto de los elementos de la tabla del apartado 1.1.2. Es fundamental que la conductividad que se logre en condiciones óptimas de funcionamiento, se mantenga en el tiempo y que los cambios, dentro de un margen preestablecido, impliquen un diagnóstico y corrección.

BIBLIOGRAFIA.

- Rebecca L. Amato. **What's good and not good about measuring water quality in diálisis facilities.** Contemporary Dialysis & Nephrology. Volume 23, number 12. December 2002.
- F. Javier Sánchez San Román. **Hidroquímica. Conceptos fundamentales.** Departamento de Geología. Universidad de Salamanca. España
web.usal.es/~javisan/hidro/temas/T110.pdf
- FERTIBERIA. **Análisis de agua**
http://www.fertiberia.es/fertirrigacion/guia_de_abonado/analisisaguas/parametros/

- Jorge Alonso Cárdenas León. **Calidad de aguas para estudiantes de Ciencias. Conductividad Eléctrica** Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Facultad de medio ambiente. Bogotá. Colombia
<http://gemini.udistrital.edu.co/comunidad/grupos/fluoreciencia/nuevaconfiguracion/calaguas/Capitulo8.htm>
- Guía educadores Globe. Investigación hidrología. **Protocolo de la Conductividad Eléctrica.** [http://archive.globe.gov/sda-bin/wt/ghp/tg+L\(es\)+P\(hidrologia/Conductividad\)](http://archive.globe.gov/sda-bin/wt/ghp/tg+L(es)+P(hidrologia/Conductividad))
- Arturo Bolaños y otros. **Tutorial analisis del agua. Determinación de la Conductividad eléctrica.** Universidad Autonoma de Tamaulipas.
<http://arturobola.tripod.com/conducti.htm>
- IDEAM. **Indicadores de calidad ambiental. Conductividad eléctrica.** Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial de Colombia. Sistema Nacional Ambiental
<http://www.ideam.gov.co/indicadores/calidad6.htm>

Anexos:

ANEXO 1.- EQUIPOS.

1.1 Componentes de los sistemas de purificación de agua.

ALIMENTACIÓN DE AGUA DE APORTE O BRUTA

Debe estar diseñada para garantizar una alimentación constante, bien por más de una acometida de agua, depósitos en la misma, duplicación de bombas, etc. La importancia de esto aumenta si el sistema de tratamiento de agua es en línea, es decir, el agua producida se suministra directamente a la red de distribución.

REGULADOR DE PRESIÓN

Se encarga de mantener una presión constante en la entrada de agua al tratamiento con el fin de evitar el exceso o subidas de presión que pueda haber en la red general, que pueden originar roturas de algún elemento del pretratamiento. Deben existir manómetros tanto a la entrada como a la salida.

MANOMETROS

Instalados en diversos puntos a lo largo del tratamiento nos permiten visualizar las pérdidas de presión en cada punto, ayudándonos a determinar posibles fallos de alguno de los elementos por la comparación de presiones.

PREFILTRACIÓN – FILTROS DE SEDIMENTOS

Elimina elementos en suspensión (1-7) que pueden ocasionar atascamiento prematuro de las membranas de osmosis o recubrimiento de las partículas de carbón activo y resinas del descalcificador, por lo que deben estar instalados como primer elemento del pretratamiento y estar intercalados en algún punto del circuito de pretratamiento. Pueden ser filtros de exclusión (bobinados o de pantalla) o de lecho de arena calibrada, estos regenerables por contra lavado. Aunque se constate que el agua bruta tenga niveles mínimos de elementos en suspensión es conveniente instalarlos siempre, pues presentan un bajo coste, incluido el de mantenimiento, y los beneficios que pueden aportar son considerables.

En algunos casos puede ser necesaria la instalación de más de un elemento en serie, con disminución del tamaño del poro paulatinamente en caso de un índice elevado de partículas en suspensión.

Los filtros de arena/antracita tienen la ventaja de poder ser contralavados. La dimensión en cuanto al tamaño de poro o capacidad de discriminación de la arena de los filtros puede llegar hasta la exclusión de partículas de $> 5 \mu\text{m}$, generalmente alrededor de $20 \mu\text{m}$. Si se quiere la eliminación de partículas por debajo de estas dimensiones habrá que recurrir a otros microfiltros posteriores en serie. Dependiendo de las características del agua bruta se realizara la elección de los filtros a colocar, siempre de mayor a menor poro.

DESCALCIFICADORES

Su misión es la eliminación de calcio y magnesio, (dureza del agua), mediante intercambio iónico a través de un lecho de resinas (1-7). El agua dura puede provocar

precipitaciones de carbonato cálcico. En caso de pasar a la red de distribución de agua tratada y así a los pacientes produce el llamado síndrome del agua dura.

Las resinas adquieren cationes de sodio a través de la regeneración, absorbiendo salmuera, agua saturada de cloruro sódico y haciéndola circular por la resina, adsorbiendo ésta cationes de Na; posteriormente, al paso del agua, intercambia estos cationes por cationes de calcio y magnesio fundamentalmente, aunque también puede intercambiar otros como hierro y manganeso.

Su montaje suele ser en sistema doble, consistente en dos filtros de resinas comandados por uno o dos cabezales, controlador automático, además de contar con un depósito para la sal. La configuración de los filtros puede ser:

- Uno de los filtros esta trabajando y el otro regenerando o en fase de espera.

- Los dos filtros trabajan al unísono, pero nunca regeneran simultáneamente.

Esto es debido a que el proceso de regeneración es lento ya que las resinas, una vez saturadas de Ca y Mg, necesitan un tiempo de contacto con la salmuera para realizar el intercambio de cationes. Además debe realizar un contra lavado para esponjamiento y limpieza de la resina, a la vez también es necesario que el agua que entra limpia en contacto con la sal esté un tiempo en contacto con ella para saturarse de cloruro sódico.

La regeneración se puede programar por:

- Volumen de agua que circule por él. Este volumen se programará en función del número de litros de resina, la capacidad de intercambio de ésta y la dureza del agua.

- Por tiempo: Realizando la regeneración en periodo nocturno. Los controles de dureza del agua descalcificada se deberían realizar antes de la regeneración. Los filtros deben realizar la regeneración al menos una vez al día.

En caso de aguas excesivamente duras puede ser necesario más de una batería de descalcificadores. En estos casos hay que tener presente que los descalcificadores pueden aportar gran cantidad de sodio derivado del intercambio de cationes que se producen en las resinas.

La sal utilizada para la regeneración debe cumplir las características **del R.D. 1424/83 y CE 91155 EWG**, pues utilizar sal poco refinada o sal marina directamente puede aportar elementos indeseables al resto de tratamiento, como partículas, yodo, etc.

FILTRO DE CARBON

Elimina por adsorción cloro y cloraminas presentes en el agua que han sido añadidas para preservar el agua de contaminaciones bacterianas; además puede eliminar sustancias orgánicas disueltas en el agua (1-10). Algunas instalaciones aprovechan el filtro de carbón como si fuera un filtro de arena, colocándolo como primer elemento del pretratamiento de agua. Esto se debe descartar totalmente para los tratamientos de agua para hemodiálisis, pues significa desproteger el agua de contaminaciones microbianas en el resto del mismo por la eliminación del cloro y por otra parte significa el sobredimensionamiento del filtro de carbón para evitar que la adsorción de otras sustancias implique que no sea capaz de eliminar todo el cloro y cloraminas presentes en el agua, lo que a la vez origina riesgos de contaminación en él mismo filtro de carbón.

Deben estar diseñados en cuanto a volumen de acuerdo con el nivel de cloración del agua. Colocar filtros de carbón en lugares donde no existe presencia de cloro y cloraminas es poco útil. Deben contener un carbón adecuado tanto por su origen como por su activación. Se recomienda utilizar carbón activado con un mínimo número de yodo de 900. Deben descartarse, siempre que sea factible, los cartuchos de carbón recambiables y optar por filtros de carbón con lavado por contracorriente. Esto es debido a que el carbón no tiene regeneración posible, por lo que va agotando su vida

paulatinamente. Esto significa que en el caso de los cartuchos recambiables podemos tener presencia de cloro o cloraminas por agotamiento parcial y no ser detectada de inmediato. El contra lavado significa hacer circular el agua en sentido contrario dentro del filtro de carbón, lo que conlleva que éste se esponje, pues durante la fase de trabajo se va apelmazando, pudiendo llegar a constituirse caminos para el agua en los cuales el contacto entre ambos, agua y carbón, es mínimo y da lugar a la no-eliminación del cloro y/o cloraminas. Este proceso ayuda a preservar en parte la posible contaminación del carbón al introducir el agua por la parte del circuito interno en la que siempre circula sin la presencia de cloro. El contra lavado debe realizarse al menos una vez al día. Generalmente se programa su realización en horas nocturnas, cuando la unidad no está demandando agua.

El diseño y tamaño de los filtros debe ser el adecuado para conseguir un EBCT total mayor de 7 minutos, recomendables más de 10 minutos.

El carbón, al no ser regenerable, debe ser cambiado con regularidad para evitar que pueda llegar a liberar sustancias adsorbidas por saturación, micro partículas de carbón que se han reducido por la fricción, etc. El número de filtros puede ser más de uno y su forma de instalación puede ser:

A/ En serie (2, 8, 10): un filtro después de otro, con lo que el agua pasa primero por los dos. Esto garantiza la mayor velocidad posible del agua y en caso de fallo de uno de los elementos el otro sigue funcionando. Como desventaja presenta que el segundo filtro nunca va a tener contacto con cloro y cloraminas, ni siquiera cuando realice los contra lavados, salvo que lo hagan los dos de forma simultanea, lo que puede provocar poca presión del agua para realizarla correctamente, pues el primer filtro va a eliminar todo el cloro en condiciones normales de trabajo. Debe existir la posibilidad de medir el nivel de cloro – cloraminas de forma independiente en ambos filtros. Este sistema es recomendado por la AAMI.

B/ En paralelo: el agua entra a los dos filtros simultáneamente y por lo tanto solo pasa por un filtro. En este caso el agua circula más lentamente y aumenta los riesgos de contaminación. En caso de fallo de alguno de los elementos, tendremos que una parte del agua irá con presencia de cloro y/o cloraminas. Presenta como ventaja que los dos filtros realizan el contra lavado con agua clorada.

C/ En trabajo y espera. Uno de los filtros permanece con el carbón cargado pero en seco, en espera para su uso. En caso de ser necesario hay que lavarlo previamente. Si el nivel de cloro y/o cloraminas es estable y la vigilancia del filtro es constante, al menos dos controles diarios, presenta la ventaja de conseguir la mayor velocidad posible del agua en su contacto con el carbón.

Después del filtro debe existir siempre un microfiltro, de 5 μm aproximadamente, mejor de 1 μm , que garantice que en caso de liberación de partículas de carbón puedan pasar a elementos posteriores del tratamiento.

La presencia de cloro puede provocar graves daños en algunas membranas de ósmosis, a la vez esta puede retener una parte de cloro y/o cloraminas en caso de presencia de alguno de los elementos pero no todo.

OSMOSIS INVERSA

Basado en el principio físico de osmosis producido en membranas semipermeables, se invierte el paso del agua mediante la presión ejercida por una bomba hidráulica (1-7, 11-16)

Las membranas son capaces de retener entre un 90 – 99 % de iones y del 95 a 99 % de elementos orgánicos. El grado de retención vendrá determinado por los caudales de producción y rechazo, siendo el caudal de producción o permeado el agua que cruza la

membrana de osmosis y se envía para su utilización y el caudal de rechazo o concentrado la que no cruza la membrana, con gran concentración de los elementos disueltos en el agua que no pueden atravesar la membrana y que es enviada al desagüe o de retorno al equipo parcialmente o en su totalidad; generalmente suelen estar en torno al 50 % en ambos, para equipos de una sola etapa de osmosis, y este porcentaje puede variar dependiendo del diseño del equipo, las características del agua bruta, del pretratamiento y de la calidad que se quiera obtener con los parámetros anteriores. La eficacia de la membrana o rechazo iónico vendrá determinada por la conductividad (parámetro eléctrico inverso de la resistencia) de entrada y salida, es decir del agua que llega a la ósmosis y la que sale de ella (permeado) lista para ser utilizada o pasar a elementos de tratamiento posteriores. La fórmula generalmente aplicada para saber la eficacia o rechazo iónico es:

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{Conductividad entrada} - \text{Conductividad permeado}}{\text{Conductividad entrada}} \times 100$$

Lógicamente, cuanto mayor sea la eficacia mayor es la calidad del agua, pero esto puede ser engañoso pues una conductividad de entrada muy alta se verá reflejada también en la salida o permeado con una conductividad elevada aunque consigamos eficacias superiores al 99 %; por el contrario, una conductividad baja a la entrada se verá reflejada con una conductividad también baja en la salida o permeado, pero estar con una eficacia baja (< 90 %). La conductividad debe utilizarse como el parámetro vigilante del correcto funcionamiento del equipo, nos indicará que no hay variaciones en los componentes iónicos del agua al contrastar los resultados de los análisis químicos con el valor usual de la misma. Hay parámetros que pueden afectar a la lectura de la conductividad sin mermar por ello la calidad del agua, como puede ser la presencia de microburbujas.

Además de la conductividad, la presión a la que se somete las membranas así como los flujos de permeado y rechazo sirven como controladores de la calidad del agua y una vez establecidos de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Los resultados de los análisis químicos, bacteriológicos y endotoxinas deben de respetarse y no actuar sobre ellos si no van acompañados de los correspondientes análisis y siempre dentro de los parámetros indicados por el fabricante.

El número de membranas a utilizar vendrá determinado por el consumo de agua tratada, lógicamente se debe ajustar todo lo posible, pues poner un número de membranas muy justas puede suponer tener que subir la presión de trabajo con el tiempo (saturación de las membranas) e incluso aumentar el caudal de permeado respecto del de concentrado (rechazo) lo que lleva consigo una disminución de la calidad final.

Periódicamente es necesario desincrustar y desinfectar el equipo de ósmosis; esta labor dependerá fundamentalmente de la calidad del agua de entrada al equipo, pero hay que evitarlas en lo posible, pues ambas operaciones redundan en una disminución de la efectividad de la membrana

Es fundamental para el correcto funcionamiento de la osmosis el correcto diseño y posterior control de los elementos del pretratamiento: prefiltración, descalcificación y decoloración; dada las importantes repercusiones que el fallo o mal diseño de estos pueden ocasionar en las membranas de ósmosis: garantizar la total eliminación de cloro (perforación de la membrana), eliminación de la dureza (atascamiento prematuro de la osmosis y posible paso del Ca y Mg hasta la línea de distribución.), excesiva presencia de materia en suspensión que puede originar contaminaciones, atascamiento, etc. e

incluso la presencia de elementos derivados del pretratamiento (carbón). Otro factor que puede incidir sobre las membranas es la temperatura del agua; a mayor temperatura, la membrana es capaz de aumentar su cantidad de producción, pero puede derivar en bajada de la calidad; a menor temperatura, actúa al contrario.

Membranas de osmosis.

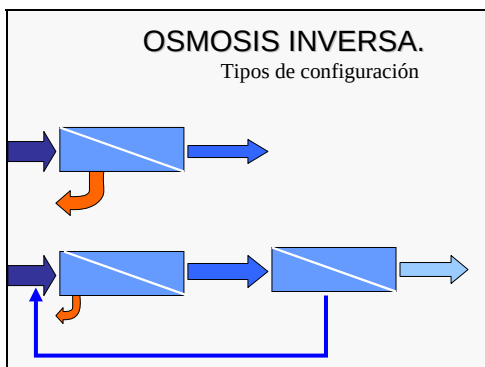
En el diseño del equipo de osmosis inversa hay que tener en cuenta cuál es la calidad del agua pretratada, ya que dependiendo de la misma habrá que fijar los parámetros de funcionamiento del equipo. En la siguiente tabla se mencionan las recomendaciones de una casa comercial para el diseño y funcionamiento de un sistema de osmosis inversa en función de las membranas a utilizar.

SE ENTIENDE QUE EL VALOR SE REFIERE A CADA ELEMENTO DE OSMOSIS.

TIPO DE AGUA DE APORTE	AGUA OSMOSIS	AGUA ULTRAFILTRADA	AGUA PRETRATADA Y DESCALCIFICADA	AGUA DE SUPERFICIE Y DESCALCIFICADA	AGU SUPER
INDICE DE ATASCAMIENTO	SDI<1	SDI<1	SDI<3	SDI 3-5	SDI
FLUJO MAX. U.S.GFD * (l/m ² /h)	38 (65)	35 (60)	24 (41)	21 (36)	19
% CONVERSIÓN MAXIMA	40	25	19	17	1
CAUDAL DE PERMEADO MAXIMO GPD ** (m ³ /d)	3000 (11)	2700 (10)	1800 (6.8)	1600 (6.1)	1500
CAUDAL DE PERMEADO MAXIMO EN m ³ /h				254	23
CAUDAL DE ALIMENTACION U.S.GPM *** (m ³ /h)	16 (3.6)	16 (3.6)	16 (3.6)	16 (3.6)	16

* galones U.S. por pie cuadrado y día. ** galones U.S. por día. *** galones U.S. por minuto. Galon = 4.546 litros.

DOBLE ETAPA DE OSMOSIS



La figura muestra la diferencia entre una sola etapa de ósmosis (superior) y una doble etapa (inferior) de forma básica:

➤ Una sola etapa: configuración clásica, pueden tener un retorno desde la salida a la entrada con el fin de mejorar el rendimiento (flujo redundante.) Tienen un consumo de agua elevado, pues un buen rendimiento estaría en un 40 % de rechazo, que se tira al desagüe, y un 60 % de producción, siendo lo habitual el 50%. Si el agua de entrada presenta altos niveles de elementos disueltos atravesarían parte de ellos la membrana, pues retiene en porcentaje (entre el 90 – 99 %.) En caso de fallo de la ósmosis la única alternativa es trabajar sin ella.

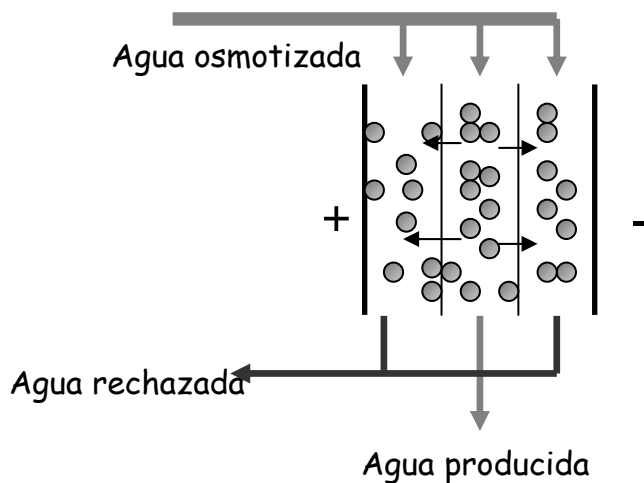
➤ Doble etapa (1,6,11-13): configuración de nuevos equipos para obtención de agua ultra pura. El agua de rechazo de la segunda etapa se recupera en su totalidad, enviándola a la entrada. Menor consumo de agua, ya que la configuración del equipo permite trabajar hasta con un 20% de rechazo. Aunque el agua de entrada presente gran cantidad de elementos disueltos, se consigue una calidad de agua muy buena (agua ultra pura) debido a la retención en porcentaje, pues la segunda actuaría únicamente sobre el agua de permeado de la primera. En caso de fallo de alguna de las etapas puede continuarse funcionando con la otra, produciendo un agua de calidad semejante a una sola etapa. Cada etapa irá provista de su propio sistema de bombas.

DESIONIZADORES (1-6,11,12,14-16)

Se suelen colocar como elemento complementario de una sola etapa de osmosis, también se podría colocar como complemento de una doble etapa. Entre el 1 al 10 % de los iones no son retenidos por la ósmosis (una sola etapa), por lo que, si estos son muy altos antes de ella, pueden tener una presencia elevada también en la salida. Estarían recomendados en lugares donde existe una gran cantidad de carga de elementos iónicos. Existen de dos clases en la actualidad:

➤ Electrodesionizador (1,11): conjunto de resinas mixtas, de pequeño volumen, separados por membranas y sometido a un campo eléctrico polarizado que provoca que aniones y cationes migren hacia el polo eléctrico correspondiente a través de la membrana. Una corriente de agua de desecho entre la otra cara de la membrana y el

polo eléctrico correspondiente provoca el arrastre de los iones que cruzaron la membrana, es decir, la regeneración continua.



- Intercambiador de iones (1-5): Funcionamiento similar al descalcificador, pero en este caso es un lecho mixto: un intercambiador de aniones y otro de cationes. Pueden estar en un solo depósito o en dos diferenciados. Cambia cationes de Na^+ , K^+ , Mn^+ , etc. por hidrogeniones (H^+) para el lecho intercambiador de cationes y aniones de HCO_3 , Cl , F , SO_4 , etc. por hidróxido (OH), como resultado de ambos se produce H_2O .

Es de fácil contaminación debido a su gran volumen y la inexistencia de elementos bactericidas en el agua; si se saturan, empiezan a liberar iones retenidos, por lo que debe tener una vigilancia constante mediante un medidor de conductividad a la salida, contar con un sistema de alarma y realizar periódicamente controles epidemiológicos. Debido a los agentes agresivos, ácido para regenerador de cationes y sosa para el regenerador de aniones, que hay que utilizar para su regeneración se suele hacer fuera del centro. Por lo anteriormente descrito no aparece muy aconsejable su colocación, sobre todo si tenemos en cuenta la alternativa del electrodesionizador.

ULTRAFILTRO O FILTRO SUBMICRÓNICO (1-3,5,11,13)

Se introducen generalmente cuando existe almacenamiento de agua tratada, como complemento de una sola etapa de ósmosis o ambos simultáneamente, para prevenir contaminaciones en los depósitos que puedan pasar a la red de distribución u obtener agua ultra pura, e incluso puede optarse por su colocación aún con doble etapa de ósmosis.

El filtro submicrónico o ultrafiltro retienen principalmente bacterias y otros elementos disueltos en el agua y que no hayan sido retenido por los sistemas anteriores; dependiendo del tamaño del poro del filtro elegido también retendrán endotoxinas. La capacidad de adsorción de endotoxinas varía según sea el tipo de membrana .

Algunos de ellos son muy similares a un dializador de gran tamaño, siendo las membranas que lo constituyen muy similares a éstos, teniendo una parte del agua que se rechaza directamente además de poder realizar contra lavados para prolongar su vida y

eficacia, por lo que llegarían a ser como una etapa de ósmosis trabajando a presión menor. Lógicamente, la rotura de estos filtros derivada de una sobrepresión o prolongación excesiva de su vida útil, originará contaminaciones en el resto del circuito. El tamaño de poro elegido irá en función del sistema anterior. Así, colocar ultrafiltros delante de la etapa de osmosis puede originar su rápido atascamiento. Si la osmosis proporciona un agua carente de elementos disueltos en grandes proporciones (bacteria, iones, etc.) el filtro a colocar sería uno que actuará como barrera de endotoxinas de un tamaño aproximado < 1 ángstrom.

En algunos casos se pueden colocar pequeños ultrafiltros justo antes de la toma de agua al monitor o en éste en línea con el líquido de diálisis, de hecho existen monitores que ya los incorporan y aquellos en que se realiza la técnica denominada “on line” deben ser requisito obligado su instalación.

LAMPARA ULTRAVIOLETA

Elimina bacterias por destrucción de éstas (1-3,5,17) lo que puede originar una presencia masiva de endotoxinas, por lo que debe contar siempre con un ultrafiltro posterior capaz de eliminarlas. El criterio para su colocación es similar al de ultrafiltro: como complemento a la osmosis, cuando existan depósitos de agua tratada susceptibles de poder contaminarse, etc.

Debe estar muy bien diseñada de acuerdo al flujo y velocidad del agua que circula por ella. Si existen otros elementos en suspensión en el agua restarán a la lámpara gran parte de su eficacia.

ADICCION DE SUSTANCIAS

Existen productos, que agregados al agua son capaces de eliminar, por reacciones químicas, elementos indeseables (ejemplo: bisulfito de sodio para la eliminación de cloro – cloraminas) o ser introducidos para realizar funciones germicidas (como el ozono). En principio deberíamos pensar en la necesidad de eliminar elementos no deseados sin tener que introducir otros que posteriormente tengamos que eliminar, dadas las finalidades de la calidad del agua que pretendemos obtener.

OTRAS CONSIDERACIONES:

- **Características de la sala de tratamiento de agua**
- **Ubicación de la sala de tratamiento de agua**
- **Residuos generados en una unidad de hemodiálisis**

Características de la sala de tratamiento de agua

La sala de tratamiento del agua para hemodiálisis debe estar situada lo mas cerca posible de la Unidad de Hemodiálisis (menos de 25 metros). La superficie estará en consonancia con el número y dimensión de los elementos. Se recomienda que al menos tenga 25 m². El suelo y parte de la pared deben estar impermeabilizados y con un drenaje que permita evacuar más de 5000 l/h. La sala debe estar bien ventilada y

mantener una temperatura entre 15 y 30° C. Debe permitir el acceso fácil de los suministros y , a ser posible, tener un acceso diferente al de la Unidad de Hemodiálisis.

Ubicación de la sala de tratamiento de agua

Es muy importante que la sala esté próxima a la unidad de hemodiálisis y no es nada recomendable disponer de un mismo tratamiento de agua para dos unidades distantes entre sí. Los largos recorridos no son adecuados por el riesgo de contaminación.

Residuos generados.

En el tratamiento de hemodiálisis cada sesión supone fabricar unos 120 litros de suero salino con una conductividad de 14 mS, 14.000 µS, que una vez utilizados y dado que son completamente biodegradables, se eliminan por el drenaje. Estos residuos no contienen metales pesados ni contaminantes peligrosos ya que son desechos orgánicos generados por la actividad fisiológica de los pacientes y no ocasionan ningún riesgo para la salud.

1.2- Componentes de los Concentrados para Diálisis.

Hay dos tipos de concentrado:

- Ácido: con iones, ácido acético y en ocasiones glucosa.
- Bicarbonato: bicarbonato sódico y a veces con cloruro sódico.

Pueden ser adquiridos en garrafas de pequeño tamaño para suministrar directamente a los monitores de diálisis, en cuyo caso no se precisa sistema de producción ni red de distribución y la responsabilidad de manufacturación será del fabricante.

También pueden ser suministrados en tanques de gran tamaño, en cuyo caso se precisará disponer de redes de distribución, aunque la responsabilidad de producción seguirá siendo del fabricante.

Si se fabrican los concentrados, se dispondrá de un sistema de mezcla de agua ultra pura y sales, con almacenaje y distribución para los mismos y se deberá disponer del correspondiente permiso y firma del responsable de la fabricación de dicho producto farmacéutico.

Preparación de Concentrados:

No se recomienda la producción y almacenaje in situ de concentrados de diálisis, por sus dificultades y la ausencia de normativa actual al respecto, sobretudo la de concentrado de bicarbonato al ser fácilmente contaminable.

Los componentes del sistema de preparación de los concentrados deberán estar fabricados con materiales compatibles, para que no produzcan reacciones químicas o físicas que afecten a su pureza.

Se requiere disponer de agua ultra pura y que se realicen los controles pertinentes para garantizar los estándares de calidad y pureza química y bacteriológica. Los concentrados ácidos pueden ser mas fácilmente fabricados si se dispone de agua ultra pura, con ultrafiltro, desinfecciones preventivas frecuentes y controlada

periódicamente, química, bacteriológica y endotoxinas. Con almacenaje cerrado y filtro hidrófobo de toma de aire, suelo cónico en el tanque, salida inferior y sistema de lavado/desincrustación/desinfección automática por spray regador de paredes. La red deberá ser cerrada, estar fabricada con tubos de alto flujo sin puntos muertos, estancamientos o acodaduras excesivas, en material compatible que no reaccione con el concentrado ni aporte sustancias contaminantes y diseñada para permitir lavados y desincrustaciones ocasionales, dado que es difícilmente contaminable.

No es recomendable producir, almacenar o distribuir concentrados de bicarbonato en red por su inestabilidad y contaminación frecuente (sobre todo a temperatura ambiente y sin sistemas o circuitos especiales). Para el bicarbonato, los cartuchos en sal sólida micronizada, disuelta en el monitor durante la sesión de diálisis con agua templada y consumo instantáneo aseguran una mejor disolución, estabilidad y pureza, siendo actualmente el mejor sistema de preparación del baño de diálisis de bicarbonato.

Distribución concentrados:

a/ Materiales compatibles

Todos los componentes utilizados para la distribución de concentrados ácidos para diálisis (tanques de almacenaje, bombas y red de distribución) deberán estar fabricados con materiales compatibles con los líquidos (materiales plásticos o acero inoxidable) para que no interaccionen y no aporten contaminaciones químicas.

b/ Diseño

Puede ser distribuido por gravedad desde un tanque elevado o mediante un circuito presurizado por una bomba.

En el caso de distribución por gravedad, el tanque debe ser de suelo cónico y salida inferior y disponer de mecanismo de spray para permitir su limpieza y desinfección. Deberá estar cerrado y con filtro hidrofóbico de toma de aire de 0,2 mm para evitar contaminaciones, y disponer de un sistema de alarma de nivel.

c/ Distribución de concentrado ácido:

Las redes de distribución de los diferentes concentrados ácidos deberán estar codificados en color rojo y siglas identificativas, así como las tomas de conexión a los monitores de diálisis.

Aunque los concentrados ácidos son difícilmente contaminables con bacterias, los circuitos deberán ser cerrados para evitar la evaporación o contaminación no bacteriana. No suelen necesitar desinfecciones periódicas, aunque sí desincrustaciones, lavados y revisiones periódicas.

d/ Distribución de concentrado de bicarbonato:

Debe codificarse en color azul tanto la red de distribución como las conexiones a los monitores de diálisis, que serán diferentes a las de la red de ácidos para impedir errores de conexiones.

Dado que el concentrado de bicarbonato es un excelente medio de crecimiento bacteriano, debe estar diseñado para que permita desinfecciones periódicas y frecuentes, con productos ácidos como desincrustantes, oxígeno activo como limpiador y cloro activo o aldehídos como desinfectantes. También pueden estar provistos de sistema de radiación ultravioleta o un generador de ozono.

1.3 Componentes del Sistema de Preparación del líquido de hemodiálisis.

Definición: El monitor de hemodiálisis es el elemento encargado de mezclar las soluciones concentradas de electrolitos o cartuchos en polvo con el agua tratada a una concentración electrolítica, PH, temperatura determinada por prescripción médica y debidamente desgasificada (1, 2). La cantidad de electrolitos diluidos en el agua se realiza por medio del control de la conductividad, determinando a la vez el PH de la solución final, controlando la temperatura para que sea la adecuada en el punto de contacto del baño con el paciente, a la propia del paciente y asimismo carente de aire en forma de micro burbujas.

- **Cumplimiento de los monitores de hemodiálisis de la norma UNE-EN 60601-2-16, corrigendum de Abril del 2000 (16)** y posteriores si así los hubiera, normas que incluye, entre otros, el control de la preparación del baño de diálisis y su temperatura. Deben cumplir además el resto de normas en cuanto a elementos eléctricos, médicos y todas aquellas por las que puedan verse afectados, debiendo llevar el marcado CE.
- **Cumplir las recomendaciones dadas por parte del fabricante de las labores de mantenimiento preventivo (1, 2) y especialmente del control de la preparación del líquido de hemodiálisis** (desgasificación, calentamiento y composición electrolítica controlada por medio de la conductividad) se deberá controlar y verificar el correcto funcionamiento al menos una vez cada 6 meses ó 2.000 horas de funcionamiento como máximo. Todas las acciones de mantenimiento o reparación serán realizadas por personal cualificado, bien de la propia empresa fabricante o distribuidora del monitor o bien por el personal técnico de la Unidad de Hemodiálisis debidamente formado y con la información técnica precisa, siendo ello responsabilidad del fabricante o distribuidor del monitor. Los elementos de medida externos al propio monitor utilizados para el control y revisión de la correcta preparación del baño de hemodiálisis deben ser contrastados periódicamente, bien por laboratorios especializados, fabricante del producto o mediante elementos patrones destinados a tal fin.
- **Desinfección y desincrustación después de cada sesión de diálisis, con ausencia de elementos desinfectantes en el circuito hidráulico antes del comienzo de la nueva sesión (1, 12, 13, 17). Garantía mínima de buen funcionamiento del monitor por la realización de autocomprobaciones (autotest) de los principales parámetros del mismo.** La desincrustación correcta se ha convertido en un elemento fundamental para garantizar por un lado la desinfección del monitor después de una sesión de diálisis y evitar así posibles contaminaciones al paciente siguiente y por otro lado garantizar el buen funcionamiento del monitor al evitar el depósito continuo de materia en sus diferentes componentes (biofilm) que provocan errores en los diferentes parámetros de preparación del baño. Con la utilización de determinadas técnicas de hemodiálisis, ciertos desinfectantes u otras circunstancias puede ser necesaria la implantación de comprobaciones, tras cada desinfección, asegurando la ausencia de elementos desinfectantes antes de comenzar una nueva sesión de diálisis, mediante tiras reactivas, colorimetrías, etc. La realización de los autotest de los monitores antes del inicio de cada sesión de diálisis se ha convertido en una parte importante de cara a garantizar el buen funcionamiento del monitor y proporcionar con ello un notable aumento de la seguridad

para el paciente, derivando a la vez en una garantía de confianza en el monitor para el personal médico, de enfermería y técnico. La realización de los autotests consiste, de forma general, en la simulación de diversos valores de conductividad y temperatura que deben ser comparados con valores predeterminados en el propio monitor y no superar el valor prefijado de desviación. Los monitores realizan otra serie de tests, que no analizamos aquí, donde controlan otra serie de parámetros garantes de su buen funcionamiento (BLD, U.F., estanqueidad del circuito hidráulico, flujos, controles electrónicos y alimentaciones eléctricas, etc.) En el caso de fallo de alguno de los tests puede existir la posibilidad de iniciar la sesión de diálisis bajo la responsabilidad del operador. Es recomendable evitar esta circunstancia y aún menos repetirla sesión tras sesión. Por lo tanto, cuando un monitor falle en alguno de los tests se debe repetir éste y, si no logra sobrepasarlo, retirar el monitor lo antes posible, vigilando atentamente el operador el funcionamiento del monitor en caso de tener que realizar la sesión de hemodiálisis con algún test fallido.

Inclusión de ultra filtro en línea con el líquido de diálisis (1,3,11-13). Como complemento a los tratamientos de agua de alta calidad, se hace necesaria la utilización de un ultrafiltro por parte de los monitores independientemente de que estos realicen la técnica “on line”, donde deben ser utilizados con obligatoriedad y siguiendo las directrices marcadas por el fabricante y/o distribuidor en cuanto a duración y desinfección del ultra filtro. La utilización de dializadores de alto flujo implica un mayor contacto de la sangre del paciente con el baño de diálisis, por lo que no sólo hay que evitar la posible presencia de pirógenos provenientes del agua, sino también los provenientes de los concentrados de diálisis, especialmente el bicarbonato en garrafa. Por lo tanto, la recomendación de que en aquellos monitores donde se empleen dializadores de alto flujo sean capaces de incorporarlos y así lo hagan, y de que no se utilizaran dializadores de alto flujo en aquellos monitores en que no incorporan sistemas de ultrafiltración del baño de diálisis. La inclusión de ultra filtro en línea con el baño debe llevar como intrínseco a su instalación la posibilidad de realizar su desincrustación y desinfección como una parte más del circuito, salvo que sean de un solo uso, en cuyo caso será estrictamente necesario que se cumpla este requisito.

Todos los equipos necesarios para producir el líquido de diálisis deben cumplir ciertos requisitos, especificaciones técnicas, para lograr y mantener una alta calidad (18-21).

Bibliografía del Anexo 1

1. European best Practice Guidelines for Haemodialysis (part 1). Section IV. Dialysis fluid purity. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 7:45-62.
2. Recommended Practice. AAMI Renal Disease and Detoxification Committee.
3. Bonnie-Schorn, E. A. Grassmann, I. Uhlenbusch-Körwer, C. Weber, J. Vienken. Calidad del agua en Hemodiálisis. Ed. PABST, 1999.
4. Pérez Sheriff M., Martín S., Ordas F. Guía de programación y diseño de unidades de hemodiálisis. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1986
5. Pérez-García R., Rodríguez P., Ayala J-A. Tratamiento del agua para hemodiálisis. Características del líquido de diálisis. (F. Valderrábano) TRATADO DE HEMODIALISIS. Ed. Médica JIMS. Barcelona. 1999.
6. Pérez-García R., Rodríguez P. La calidad del líquido de Hemodiálisis 2º Congreso Internacional de Nefrología por Internet. 2001
7. Andrés J., Fortuna C. Cuidados de Enfermería en la insuficiencia Renal

Ed. Gallery/Health Com. 1993

8. Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez P. Chloramine, a sneaky contaminant of dialysate. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Nov;14 (11):2579-82.
9. Barril G., Pérez R., Torres T., Barrio V., Valderrábano F. Anemización aguda en programa de Hemodiálisis por aparición de niveles elevados de cloraminas. *Med. Clin. (Barc)*; 80: 483-486
10. Pérez-García R. Importancia de la calidad del agua en la hemodiálisis de alta eficacia y en la HDF on line. Comunicación personal.
11. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 5:12-6.
12. Pérez-García R. Calidad del agua y del líquido de diálisis. Requisitos para la técnica HDF en línea. Comunicación personal.
13. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 5:3-11.
14. Rebecca L. Amato. What's good and not good about measuring water quality in dialysis facilities? *Contemporary Dialysis & Nephrology* 2002, V.23, nº12
15. NORMAS UNE. Características del agua utilizada en hemodiálisis UNE 111-301-90. AENOR 1990
16. NORMAS UNE. Equipos electromédicos. 2-16: Requisitos particulares para la seguridad de los equipos de hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración. AENOR 2000
17. Rebecca L. Amato. Chronic Inflammatory disease related to water purity in dialysis treatments. Water treatment. *Contemporary dialysis & nephrology* 2001, V.22, nº12
18. Vorbeck-Meister I, Sommer R, Vorbeck F, Horl WH. Quality of water used for haemodialysis: bacteriological and chemical parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Mar;14(3):666-75.
19. Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez PO. Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jun; 15 (6): 760-4.
20. [No authors listed] EDTNA/ERCA guidelines: technical section. 3.1 Quality assurance for diálisis-quality water and diálisis fluid. *EDTNA ERCA J*. 2002 Jul-Sep;28(3):107-15.
21. Ouseph R, Ward RA. Water treatment for hemodialysis: ensuring patient safety. *Semin Dial*. 2002 Jan-Feb;15 (1):50-2.

ANEXO 2.- CONTROL MICROBIOLÓGICO.

Desde el punto de vista metabólico, las bacterias se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Bacterias fotosintéticas, capaces de producir carbohidratos utilizando la energía solar (cianobacterias).
- Bacterias quimiosintéticas, capaces de sintetizar sus nutrientes y de obtener energía a partir de compuestos inorgánicos.

- Bacterias heterótrofas, que para su desarrollo dependen de la utilización de compuestos orgánicos. Este es un grupo muy amplio y diverso que incluye especies simbioses, saprofitas y patógenas. El término heterótrofo se utiliza comúnmente como nombre genérico para las bacterias del agua con escasos requerimientos nutricionales.

La mayor parte de las bacterias detectadas en el agua de diálisis corresponden a bacilos Gram negativos, generalmente Bacilos No Fermentadores de Glucosa. Utilizando sistemas de identificación diseñados para bacterias de interés clínico los géneros mas frecuentemente encontrados son *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Ralstonia*, *Agrobacter*, *Moraxella* etc. Con menor frecuencia se detectan bacilos Gram positivos (identificados como *Corynebacterium*) y enterococos. Los hongos no son raros en el agua de diálisis aunque su cantidad es mas baja que las bacterias. Los hongos más frecuentemente aislados son *Candida parapsilosis* y hongos filamentosos dematiáceos. Existen notables diferencias en la flora microbiana entre diferentes centros ¹⁻⁴

El número de bacterias viables, capaces de reproducirse, presentes en el agua se determina cultivando una cantidad conocida de agua en un medio de cultivo sólido (placa de agar) y contando el número de colonias visibles. El número de colonias se expresa como unidades formadoras de colonias (UFC) y depende del volumen de líquido inoculado, de la composición del medio de cultivo, la temperatura y el tiempo de incubación. Motivos históricos han convertido al medio que contiene cloruro sódico, caseína digerida con enzimas pancreáticos y harina de soja digerida con enzimas de papaya (llamado comúnmente TSA) como el medio de referencia para los estudios de cuantificación bacteriana en agua de diálisis. Los medios pobres en nutrientes, como el medio R2A ⁵, incubados a temperatura ambiente durante 14 días detectan mayor número de UFC que los medios mas ricos incubados durante menos tiempo o a mayor temperatura ⁶. Dicho medio es superior al TSA incluso si las otras condiciones de cultivo son las mismas ⁷⁻⁹.

Esto ha creado un conflicto que permanece sin resolver: Los métodos recomendados como referencia por la Real Farmacopea Española, la Farmacopea Europea y la AAMI subestiman el número de bacterias presentes en el agua. Por otro lado, con la aplicación de métodos más sensibles resulta más difícil mantener el nivel máximo fijado de UFC. Numerosos estudios no han encontrado correlación entre el número de UFC del agua y la cantidad de toxinas. En estas circunstancias consideramos aconsejable aceptar como mínimos los requisitos de dichas normas y tender a mejorarlos empleando el método más sensible

Para facilitar la comparación de nuestros propios resultados con los de otros centros es recomendable que se empleen sistemáticamente medios de cultivo

disponibles comercialmente y que estén respaldados por una experiencia más amplia. En ese sentido recomendamos el uso de placas de agar de TSA y de R2A.

El recuento de algas y hongos en agua de diálisis y su significado clínico es un fenómeno poco estudiado. De forma arbitraria el recuento máximo tolerable de hongos se ha fijado en una cantidad 10 veces inferiores al de las bacterias.

No está recomendado que se realice ningún tipo de identificación de los microorganismos recuperados en cultivo ya que no se ha demostrado que el significado clínico de los recuentos varíe en función de las especies presentes.

En el líquido de diálisis se detectan con frecuencia recuentos de bacterias más altos que en el agua de diálisis (ver Guía 3 –1) ⁸. El concentrado de bicarbonato, es un medio que se coloniza con bacterias con especial facilidad. Las unidades con circuitos de distribución de este concentrado deben prestar especial atención a su control. El control bacteriológico de los concentrados para diálisis es especialmente dificultoso de estandarizar ya que los microorganismos que se reproducen en este medio han desarrollado mecanismos de adaptación que dificultan su detección en cultivo. La sensibilidad de la detección de estas bacterias puede también mejorarse fabricando medios pobres en nutrientes a los que se añaden distintas concentraciones de bicarbonato ⁹ o de cloruro sódico ¹⁰.

2.1 Metodología de toma de muestras y cultivos.

Toma de muestras:

METODOLOGÍA DEL MUESTREO:

Los controles microbiológicos del agua purificada o altamente purificada deberán hacerse semanalmente durante la fase de validación de un mes. Posteriormente y en la fase de mantenimiento, se realizarán al menos una vez al mes.

Puntos de toma de muestras: En el periodo de validación se tomarán muestras del agua de aporte; del agua descalcificada; del agua tratada a la salida de la osmosis y al menos, en el 20 % de los monitores de la toma de agua; del LD a la entrada al dializador y del drenaje. En el periodo de mantenimiento no es necesario tomar muestras en el pretratamiento, a menos que se detecte contaminación significativa del agua tratada.

Las tomas de los puertos de toma de agua de los monitores se deberán realizar al comienzo de la sesión de diálisis.

RECOGIDA DE MUESTRAS

El punto de muestreo no debe limpiarse con desinfectantes del tipo hipoclorito o ácido acético, peracético etc. Es admisible el empleo de alcohol al 70 % permitiendo después su completa evaporación. Es recomendable el uso de guantes estériles y que la recogida se realice entre dos personas, tratando de minimizar la contaminación cruzada.

Si se emplean instrumentos para abrir la válvula de seguridad y permitir la salida de agua por los puertos de conexión de las máquinas de diálisis, estos elementos deberán haber sido esterilizados previamente (autoclave o gas).

La carga bacteriana de cada punto de muestreo de agua de diálisis debe recogerse después de dejar correr el chorro durante un periodo de tiempo estrictamente controlado, 1 minuto o, preferiblemente, hasta que drene una cantidad fija de agua de un

litro, ya que los primeros decilitros de agua suelen tener una carga bacteriana sensiblemente superior.

El líquido de diálisis deberá recogerse del monitor empleando una jeringuilla o un contenedor estéril ¹¹.

Las muestras se pueden recoger en cualquier recipiente de vidrio o plástico estéril. Un frasco de urocultivo de 50 ml de capacidad es adecuado para el agua purificada o el LD estándar. Es aconsejable etiquetar los recipientes previamente, indicando el lugar de recogida. Para determinar la carga bacteriana del agua o LD ultra pura, es necesario que se recoja un volumen de agua superior a un litro.

Los frascos conteniendo la muestra deben conservarse en hielo o refrigerarse a 4° C, entre 3 y 6 ° C, hasta el momento de su procesamiento para cultivo. Dicho cultivo deberá realizarse en el menor tiempo posible, con un máximo de 24 horas.

PROCEDIMIENTO DE CULTIVO

El número de colonias que se pueden llegar a contar a simple vista de forma fiable está ente 50 y 200. Los métodos propuestos a continuación son una adaptación de las normas de La Real Farmacopea Española ajustando el volumen inoculado para obtener la mayor precisión en el rango más cercano a los puntos de corte. Los recuentos que están por encima de 200, o por debajo de 50, sólo podrán ser tenidos en cuenta asumiendo que no corresponden a una aproximación al número real, excepto si se dispone de otras placas en las que se hayan sembrado otras cantidades o diluciones de la muestra que permitan mayor precisión en el contaje. En ocasiones, puede resultar necesario modificar el volumen del líquido a sembrar o diluir las muestras en agua estéril para cuantificar con precisión aquellas que tengan muy alto nivel de contaminación. El inóculo ningún caso deberá ser inferior a 0,1 ml

Para la lectura del número de colonias es aconsejable el empleo de una lupa (4-10 aumentos), picando con un asa o un punzón las colonias a medida que se cuentan. Si se emplea el método de dilución en masa, se pueden marcar con un rotulador en el envés de la placa.

Los dos medios recomendados son el TSA, que es el que recomiendan las normas más antiguas y el R2A, que es muy superior en cuanto a su capacidad de detectar microorganismos del agua. El agar sangre no está recomendado aunque un estudio comparativo observó que su rendimiento era similar al del TSA.

Métodos de recuento en placa

El recuento del número de colonias puede realizarse de tres formas: Por extensión de la muestra en superficie, por incorporación a un medio de agar licuado (dilución en masa o dilución en agar) y por filtración a través de membrana. La R. Farmacopea Española en referencia al control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles recomienda sembrar por duplicado cada muestra y cada dilución de la muestra y emplear medios selectivos (Sabouraud) para cultivo de hongos. Dado lo amplio de los rangos de valoración de los recuentos en agua de diálisis y los múltiples factores que intervienen es posible que no sea imprescindible cuantificar con tanta precisión el número de bacterias viables.

Método de extensión en superficie:

Utilice placas de Petri con Agar TSA. Con técnica aséptica inocule cada placa

con un volumen de 1 ml de la muestra y extiéndala con un asa angulada estéril sobre toda la superficie del medio. Una vez que el agar ha absorbido completamente el líquido inoculado voltee las placas para su incubación. Las placas habituales (de 9 cm de diámetro) pueden tardar 1 hora en absorber 1 ml de agua. Este tiempo puede reducirse empleando placas de 14 cm de diámetro.

Incube las placas a 30° C durante 5 días, a menos que un plazo más corto permita obtener un recuento más fiable (colonias grandes que puedan ocultar otras de menor tamaño). Registre el número de unidades formadoras de colonias por mililitro.

Método de dilución en agar:

Prepare medio de TAS o funda una cantidad del mismo medio previamente preparado (el agar envasado en botellas puede licuarse calentándolo en un horno microondas). Introduzca el recipiente con el agar en un baño a 45° C para reducir su temperatura sin que llegue a solidificarse. Evite las contaminaciones del medio de cultivo durante todo el proceso, y muy especialmente con el agua del baño. Una vez que el agar haya alcanzado la temperatura de 45° C cubra el fondo de una placa de Petri estéril con una cantidad de agar de unos 4 mm de grosor (para placas de Petri de 9 cm de diámetro, vierta en cada placa unos 15 a 20 ml de agar). Inmediatamente, inocule la placa con 1 ml de agua de diálisis asegurándose de que queda homogéneamente mezclado con el agar. Si se utilizan placas Petri mayores, la cantidad de medio sólido se incrementa proporcionalmente.

Una vez que se solidifica el medio, incube las placas de 30 ° C durante 5 días, a menos que un plazo más corto permita obtener un recuento más fiable ¹². Las colonias se observarán tanto en la superficie como en el interior del agar. Registre el número de unidades formadoras de colonias por mililitro.

Filtración a través de membrana:

Utilice filtros de membrana con un diámetro nominal de poro de 0,45 micras como máximo y cuya eficacia para retener bacterias haya sido demostrada. Por ejemplo, membranas de nitrato de celulosa con un diámetro nominal de poro de 0.22 micras. Para forzar el paso del líquido a través de la membrana pueden emplearse dispositivos de vacío conectados al polo de drenaje del portafiltros. Los equipos de filtración se diseñan para permitir con facilidad la transferencia del filtro al medio de cultivo.

Si el objetivo es detectar si hay microorganismos a concentraciones superiores a 0.1 UFC/ml (agua ultra pura) se debe de filtrar una cantidad de 100 a 1000 ml ¹³. La R. Farmacopea recomienda lavar cada filtro tres veces haciendo pasar por él 100 ml de un líquido adecuado, como es una disolución de peptona-cloruro de sodio tamponada a pH 7,0, cada vez. Si está validado, se pueden utilizar menos de tres lavados. Transferir uno de los filtros de membrana, destinado principalmente al recuento de bacterias a la superficie de una placa de medio sólido adecuado, como el medio sólido TSA y el otro filtro, destinado al recuento de hongos, a la superficie de una placa de medio sólido adecuado, como el medio de Sabouraud. Incubar la placa de TSA a una temperatura de 30° C y la placa de Sabouraud a una temperatura ambiente (de 20° C a 25° C), ambas durante 5 días, a menos que un plazo más corto permita obtener un recuento fiable. Se deben seleccionar las placas con el mayor número de colonias pero con menos de 100 colonias y calcular el número de unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra.

	Sensibilidad del método	Medio de cultivo	Volumen inoculado	Días de incubación	Temperatura
Agua purificada	Convencional	TSA	0.2-1 ml	5	30-35
	Mejorada	R2A	100-1000 ml (filtro)	14	Ambiente
Agua ultrapura	Convencional	TSA	200-1000 ml (filtro)	5	30-35
	Mejorada	R2A	200-1000 ml (filtro)	14	Ambiente

APÉNDICE DEL ANEXO 2

Composición de los medios de cultivo

Medio R2A de Reasoner (Modificado según la fórmula de la R. Farmacopea Española, referido como medio S)

Composición:

Extracto de levadura	0.5 g
Proteosa-Peptona	0.5 g
Hidrolizado de caseína	0.5 g
Glucosa	0.5 g
Almidón	0.5 g
K ₂ HPO ₄	0.03 g
MgSO ₄ anhidro	0.024 g
Piruvato sódico	0.3 g
Agar	15 g
Agua	1000 ml

Después de su esterilización en autoclave el pH 7.2 ± 0.2 (ajustado con K₂HPO₄ o KH₂PO₄).

TSA (Bacto Tryptic Soy Agar, Difco = CASO Agar, medio B)

Composición:

Digerido pancreático de caseína	15 g
Digerido papaíco de soja	5 g
Cloruro sódico	5 g
Agar	15 g
Agua destilada	1000 ml
Se deberá ajustar el pH 7.3 ± 0.2	

Bibliografía 2.1

- 1/ Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in the central United States. Klein E, Pass T, Harding GB, Wright R, Million C. *Artif Organs*. 1990 Apr;14 (2): 85-94.
- 2/ Bacterial contamination of hemodialysis center water and dialysate: are current assays adequate? Harding GB, Pass T, Million C, Wright R, DeJarnette J, Klein E. *Artif Organs*. 1989 Apr;13(2):155-9.
- 3/ Microbiological quality of water and dialysate in all haemodialysis centres of Greece. Arvanitidou M, Spaia S, Katsinas C, Pangidis P, Constantinidis T, Katsouyannopoulos V, Vayonas G. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Apr;13(4):949-54.
- 4/ High level of recovery of fungi from water and dialysate in haemodialysis units. Arvanitidou M, Spaia S, Velegraki A, Pazarloglou M, Kanetidis D, Pangidis P, Askepidis N, Katsinas C, Vayonas G, Katsouyannopoulos V. *J Hosp Infect*. 2000 Jul;45(3):225-30.
- 5/ A new medium for the enumeration and subculture of bacteria from potable water. Reasoner DJ, Geldreich EE. *Appl Environ Microbiol*. 1985 Jan;49(1):1-7.
- 6/ Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimate microbial contamination. Pass T, Wright R, Sharp B, Harding GB. *Blood Purif*. 1996;14(2):136-45
- 7/ Bacterial contamination of hemodialysis center water and dialysate: are current assays adequate? Harding GB, Pass T, Million C, Wright R, DeJarnette J, Klein E. *Artif Organs*. 1989 Apr;13(2):155-9.
- 8/ Bacteriology of hemodialysis fluids: are current methodologies meaningful? Harding GB, Pass T, Wright R. *Artif Organs*. 1992 Oct;16(5):448-56.
- 9/ Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids: a comparison between Tryptic soy agar and Reasoner's 2A media. van der Linde K, Lim BT, Rondeel JM, Antonissen LP, de Jong GM. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Oct;14(10):2433-7.
- 10/ Microbial contamination of dialysate and its prevention in haemodialysis units Oie S, Kamiya A, Yoneda I, Uchiyama K, Tsuchida M, Takai K, Naito K. *J Hosp Infect*. 2003 Jun;54(2):115-9.
- 11/ Defining the microbiological quality of dialysis fluid. Ledebø I, Nystrand R. *Artif Organs*. 1999 Jan;23(1):37-43.
- 12/ Effects of incubation time and temperature on microbiologic sampling procedures for hemodialysis fluids. Arduino MJ, Bland LA, Aguero SM, Favero MS. *J Clin Microbiol*. 1991 Jul;29(7):1462-5.
- 13/ Assessment of the quality of dialysate. Lonnemann G. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 5:17-20.

2.2 Metodología de toma de muestras y control de endotoxinas.

ENSAYOS DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

En lo que hace referencia a este texto, el ensayo de endotoxinas bacterianas se aplica a la determinación o cuantificación de endotoxinas provenientes de las bacterias Gram negativas. En la actualidad, es aconsejable emplear el método basado en la utilización como reactivo de lisados de amebocitos circulantes del cangrejo herradura de *Limulus polyphemus* (ensayo LAL).

Cuando se enfrenta el reactivo LAL a soluciones que contienen endotoxinas en presencia de cationes bivalentes, se produce una reacción enzimática que transforma la

proteína coagulable (coagulígeno) en un gel (coagulina). La velocidad de esta reacción depende de la concentración de endotoxina, del pH y de la temperatura. Con este método, se obtendrá una determinación semicuantitativa de la presencia de endotoxinas. La determinación del punto final de la reacción se hace mediante comparación directa con una Endotoxina control o de referencia. En todos los ensayos para determinar endotoxinas se utiliza una Endotoxina de referencia internacional (E. coli 0113:H10K) que sirve como muestra patrón para las diferentes determinaciones. Los resultados vienen expresados como UE (Unidad de endotoxina) o UI (Unidad internacional), siendo la equivalencia entre ambas $1\text{UI} = 1\text{UE}$.

En la actualidad se han desarrollado otros métodos espectrofotométricos (turbidimétricos y cromogénicos) que a partir de los ensayos LAL permiten estimaciones cuantitativas del contenido de endotoxina. Estos métodos están basados en el desarrollo de color, luego de la degradación de un péptido sintético que contiene un cromóforo.

La detección y cuantificación de las ET se realizara mediante una prueba LAL de acuerdo con las recomendaciones técnicas de la European Pharmacopoeia y European Best Practice Guidelines for haemodialysis (Part 1) NDT 17, suppl.7, 2002. Las técnicas utilizadas habitualmente son: 1/ Método Gel-Clot, (Mallinckrodt ® Inc.) Método semicuantitativo. 2/ Técnica turbido métrica (Endosafe ®, Charles River laboratorios Inc.), método cinético. 3/ Técnica cinética cromogénica (Endosafe ®, Charles River laboratorios Inc.), la de mayor sensibilidad. Para controlar el agua purificada y el LD estándar los dos primeros métodos son validos, para el agua y LD ultra puros se debe utilizar la tercera.

Las muestras para ET se recogerán como se menciona en el apartado 6.2 Una muestra de 5 ml en un tubo de plástico especial, libre de pirógenos y sin capacidad adsorbtiva para las ET. Las muestras se deben guardar congeladas y procesar lo antes posible.

No debemos olvidar que existen otros componentes bacterianos (tanto de la membrana bacteriana como del ADN bacteriano), que no son detectados por los métodos habituales, LAL, y que pueden inducir activación de las células inmunocompetentes. Algunos de estos productos son liberados a la circulación tras la lisis bacteriana, otros son secretados, como las exotoxinas. Muchos de ellos pueden difundir a través de las membranas de diálisis debido a su bajo peso molecular, la mayoría inferiores a 10 KD.

ANEXO 3.- SISTEMAS DE DESINFECCIÓN.

Sistemas germicidas.

Como se ha mencionado en el pretratamiento, en el momento que se retira el cloro y los otros sistemas oxidantes el peligro de contaminación bacteriana es muy alto. Los puntos de mayor peligro de contaminación son los filtros, las resinas de los descalcificadores y desionizadores y el filtro de carbón activado. Existe también la posibilidad de contaminación en los depósitos y en el circuito de distribución, sobre todo si existen zonas muertas fuera de la circulación. Para combatirlo se usan: 1 / infusión de cloro al inicio del pretratamiento. Se realiza mediante la adición permanente de hipoclorito de sodio o ácido clorhídrico en el sistema, logrando una concentración de 0,3 mg/l de cloro libre. Conviene recordar que el cloro y otros desinfectantes pueden alterar algunos tipos de membranas de ósmosis inversa. 2/ filtros submicrónicos, que impidan el paso de bacterias, 0,1 μm . 3/ Lámparas de radiación ultravioleta **(1)**. Son capaces de destruir todos los tipos de bacterias en sus diferentes estados. El efecto bactericida depende de la potencia de la lámpara, pureza del agua, flujo y tiempo de exposición. Estos parámetros tienen que estar bien diseñados para que sean efectivos. Es necesario el recambio periódico de las lámparas. Este sistema tiene el peligro de que, si el agua esta muy contaminada ,la destrucción masiva de bacterias puede provocar una liberación masiva de endotoxinas que alcancen al paciente. 4/ La desinfección mediante ozono. Este gas es inestable, con una vida media en medio acuoso de 30 minutos y con gran capacidad oxidante. Su eliminación conlleva el uso de una lámpara de UV del doble de capacidad de la utilizada como germicida; para un flujo dado, para la transformación del ozono en oxígeno molecular. Este sistema, comparado con otros como los de cloración, es más potente y mejor coste beneficio **(2)** y 5/ Desinfección periódica y efectiva de la planta de tratamiento de agua. Se recomienda la desinfección mensual, más frecuente en verano, mediante la utilización de sustancias desinfectantes y desincrustantes, como el ácido acético peracético, peróxido de hidrógeno, aldehídos. Solamente se podrán utilizar hipocloritos si las membranas de ósmosis inversa son compatibles.

Los sistemas de desinfección automatizada, tanto por calor, químicos o mixtos, del circuito de distribución del agua tratada, asociados a un filtro de endotoxinas son muy recomendables. Permiten un mantenimiento más fácil y seguro de los estándares microbiológicos.

Bibliografía anexo 3.

1/ Canaud BJM, Mion CM : Water treatment for contemporary hemodialysis (Chap. 8), en : Replacement of renal function by dialysis, edited by : Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF. Netherlands 1996, Kluwer ed. pp 231-255.

2/ Jensen E. Ozone : The alternative for clean dialysis water. Dial Transplant 27 : 706-712, 1998.

ANEXO 4.- CONTROL DE CONTAMINANTES QUÍMICOS.

ELEMENTOS INCLUIDOS EN LA AAMI, Eu. Pharm. y Norma UNE 111 (1-3)

En la tabla siguiente se comparan los niveles admisibles en el agua purificada de los elementos a controlar.

Contaminantes mg/L o ppm	AAMI (1981) (2001)*	UNE 111 (1990)	Farmacopea Europea 4.3
------------------------------------	----------------------------------	--------------------------	----------------------------------

1/ Sustancias incluidas en los LD.

Calcio	2	2	2
Magnesio	4	4	2
Sodio	70	70	50
Potasio	8	8	2

2/ Sustancias tóxicas reguladas para el agua potable.

Antimonio	0,006*		0,006
Arsénico	0,005	0,005	0,005
Bario	0,1	0,1	0,1
Berilio	0,0004*		0,0004
Cadmio	0,001	0,001	0,001
Cromo	0,014	0,014	0,014
Plomo	0,005	0,005	0,005
Mercurio	0,0002	0,0002	0,001
Selenio	0,09	0,09	0,09
Plata	0,005	0,005	0,005

3/ Otras sustancias identificadas como tóxicas en diálisis.

Aluminio	0,01	0,01	0,01
Amonio			0,2
Cloraminas o			
Cl total	0,1	0,1	0,1
Cloro libre	0,5	0,5	0,5
Cloro (cloruros)			50
Cobre	0,1	0,1	0,1
Flúor	0,2	0,2	0,2
Nitrato (como N)	2	2	2
Sulfatos	100	100	50
Talio	0,002*		0,002
Zinc	0,1	0,1	0,1
Metales pesados			0,1
Prueba de acidez o alcalinidad			*
Sustancias oxidantes			*

La metodología de determinación se describe en European Pharmacopoeia 4.3
01/2003:1167, Pag. 3049.

CLORO Y CLORAMINAS

El cloro se añade al agua potable como bactericida por su gran capacidad oxidante. Esta función la realiza el cloro libre, que difunde rápidamente. La forma de mantener niveles estables de cloro libre es la formación de cloraminas, compuestos mono-bi o triclorados de nitrógeno, que liberan lentamente el cloro. Las cloraminas son capaces de atravesar la mayoría de los sistemas de tratamiento de agua, incluida la ósmosis inversa. Existen fundamentalmente dos sistemas para su eliminación del agua: su reacción con el carbón activado o con el bisulfito de sodio. La elección de un sistema u otro depende de las características del agua a tratar y del pH al que dan lugar estas reacciones. En el caso del agua purificada para HD se recomienda el carbón activado por ser más fácil de mantener y dosificar y por eliminar otros productos orgánicos. El mantenimiento adecuado del carbón y su renovación periódica es fundamental. El paso a la sangre de pequeñas cantidades de cloraminas va a condicionar efectos oxidantes, siendo el más llamativo la hemólisis. Las cloraminas son difíciles de medir por lo que se suele recurrir a estimarlas como la diferencia entre cloro total y cloro libre. Realizando la medición así, los niveles admisibles de cloro total deberían ser inferiores a menos de 0,06 mg/l o los de cloraminas inferiores a 0,05 mg/l (4).

ALUMINIO

Otro de los temas complejos del LD lo constituye su contenido en aluminio. El aluminio en el agua se presenta como ion, asociado a sales, y en forma coloidal, unido a materia orgánica. Dependiendo del pH la forma iónica puede variar entre un catión trivalente a un anión complejo. Los decalcificadores solo eliminarían sus formas catiónicas. El aluminio coloidal no se podría eliminar con los desionizadores (DI) y solo la ósmosis inversa (OI) sería capaz de eliminarlo. El aluminio se añade en ocasiones al agua como floculante de la materia orgánica, por lo que sus niveles pueden ser muy elevados. En estas situaciones la única forma de conseguir niveles óptimos en el LD es trabajar en serie con dos OI o DI-OI (5).

Por otro lado sabemos que el balance de aluminio durante la diálisis se establece entre el aluminio libre o ultrafiltrable del plasma, 5-10 % del total, y el aluminio del líquido de diálisis y si queremos hacer un balance claramente negativo, manteniendo niveles de Al en sangre inferiores a 30-50 µg/l, debemos mantener una concentración en el LD inferior a 5 µg/L (6).

La medición de sustancias, como el aluminio, precisa una metodología exacta, utilizando agujas no metálicas, tubos especiales y evitando todo tipo de contaminaciones.

Bibliografía anexo 4

- 1/ Comité técnico Aenor. Nefrología 11: 7-8, 1991.
- 2/ AAMI Standards for hemodialysis systems. ANSA/AAMI. RD 5. 1981. www.aami.org
- 3/ European Pharmacopoeia 4.3 01/2003:1167, Pág. 3049.
- 4/ Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez P. Chloramine, a sneaky contaminant of dialysate. Nephrol Dial Transplant. 1999 Nov; 14(11): 2579-82.
- 5/ Hosokawa S., Oyamaguchi A., Yoshida O. Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis. Nephron 55 : 375-379, 1990.

| 6/ J.B.Cannata. Nefrología 13, supl 3 : 119-128, 1993.

ANEXO 6.- NORMAS, RECOMENDACIONES Y GUÍAS EXISTENTES SOBRE EL LD Y SUS COMPONENTES.

Habitualmente, el agua utilizada para la preparación del agua purificada es el agua de aporte, suministrada por la red local de agua potable. Este tipo de agua contiene una serie de sustancias disueltas, bien orgánicas o inorgánicas, que varían en su concentración dependiendo de la forma de captación y la actividad del área local. Así será diferente según se trate de una zona industrial, minera o agrícola, ésta última, con un mayor contenido en residuos específicos, como pesticidas o fertilizantes. Pese a la reglamentación de Medio Ambiente, cuando se vaya a instalar un sistema de tratamiento de agua para diálisis, se tendrá presente la posible existencia de estos contaminantes. También hay que tener en cuenta los aditivos que los responsables de la potabilización del agua añaden a la misma, como pueden ser: alúmina, amoníaco, flúor, etc.

Hasta la actualidad, la Reglamentación Técnico-Sanitaria para el abastecimiento y control de calidad de las aguas potables de consumo público para España se rige por el Real Decreto 1138/1990, de 14 septiembre. Éste dejará de estar vigente en enero de 2005, al haber sido derogado por el Real Decreto 140/2003 de 7 de febrero (BOE 21-2-03), Ministerio de la Presidencia, el cual establece los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano.

En este último real decreto se indica la normativa para la utilización de sustancias en el tratamiento del agua para su potabilización según las normas de la UNE-EN, así como los productos de conducción y construcción de la red de distribución y almacenamiento de la misma. En su Anexo I se indica el valor máximo permitido para los diferentes parámetros químicos y microbiológicos para el agua potable. En el Anexo II se describen las normas UNE-EN, acerca de las sustancias utilizadas en el tratamiento del agua de consumo humano. En el resto de Anexos se indica la normativa para los Laboratorios de Referencia, métodos a utilizar para la determinación de los diferentes parámetros, así como la frecuencia en la realización de los controles. Cuando se aplique esta normativa existirá una garantía de mayor calidad para el agua de aporte para la hemodiálisis.

Pese a todo lo reglamentado, el agua utilizada para la diálisis debe de cumplir unos criterios mucho más exigentes, al objeto de prevenir los efectos clínicos debidos a los contaminantes del agua de la red pública, por tanto todas estas sustancias disueltas: partículas, iones, sustancias orgánicas nitrogenadas y microorganismos, deben ser eliminados previamente a la entrada en el monitor de diálisis

A lo largo del desarrollo e implantación de la diálisis, han ido apareciendo una serie de complicaciones y patologías acompañantes a la misma, las cuales son consecuencia de las características del agua de abastecimiento, así como del sistema de purificación de agua para la diálisis, dando como resultado una pureza química y bacteriológica del agua no ideal para el fin utilizado, así como el uso de concentrados de forma no adecuada, sobre todo los de bicarbonato sódico.

El nivel de exigencia de pureza del LD, como el LD ultra puro, ha aumentado con la introducción de las hemodiálisis con membranas de alto flujo, así como nuevas técnicas, como la hemodiafiltración y hemofiltración “en línea”.

La normativa española para los tratamientos de agua para hemodiálisis se limita a establecer tres puntos:

- a.- El volumen de agua tratada almacenada debe cubrir las necesidades del centro durante 24 ò 48 horas.
- b.- El agua debe cumplir la norma UNE 111-301-90 tanto en cuanto a contaminantes químicos como a contaminantes bacteriológicos. Esta norma especifica la resistividad mínima del agua, las concentraciones máximas admisibles de diversos electrolitos y sustancias y fija en 200 el máximo de colonias bacterianas por mililitro de agua. No menciona ningún sistema de medición de endotoxinas. La resistividad recomendada o su equivalente en conductividad, es de $10.000 \Omega \times \text{cm}^2/\text{cm}^1$ cuando el agua proceda de un tratamiento de desmineralización por ósmosis inversa y $400.000 \Omega \times \text{cm}^2/\text{cm}^1$ cuando el agua proceda de un tratamiento de desmineralización por resinas de intercambio iónico. Esta norma en gran medida se basa en la Norteamericana aprobada en 1982 por el American National Standards Institute, Inc. (ANSI; AAMI), que fija lo aceptable en cuanto a contaminación bacteriana en $< 200 \text{ UFC/ml}$ para el agua y $< 2000 \text{ UFC/ml}$ para el LD.
- c.- El sistema empleado para la depuración del agua será la osmosis inversa y, a veces también se pide que sea doble, especificándose, o no, que se instalen en serie o en paralelo.

Estas normas están claramente desfasadas en la actualidad. Alguna Comunidad Autónoma ha dictado disposiciones particulares al respecto, que no desarrollan al completo la problemática existente en este tema.

Copiando textualmente de uno de los últimos concursos de Andalucía:

Tratamiento de aguas:

La empresa presentara el esquema de la planta de tratamiento de aguas y el control de la calidad al que la someten. Habrá de realizarse por el procedimiento de la osmosis inversa.

Deberá garantizarse un almacenamiento mínimo de agua tratada así como la reserva a través del siguiente algoritmo:

$$V = N_p \times N_t \times C_p \times t_s$$

donde:

V = Volumen de reserva en litros

N_p = Número de puestos de la Unidad

N_t = Número de turnos

C_p = Consumos de agua por puesto (en litros por minuto)

t_s = Tiempo estimado de la sesión (en minutos)

El producto $C_p \times t_s$, consumo por puesto y sesión, suele ser de 150 litros, considerando incluido el volumen necesario para la limpieza del riñón artificial. No obstante, puede cambiar en función del tipo de monitor.

La empresa concertada deberá garantizar la correcta composición del agua utilizada para la diálisis según los parámetros establecidos para el tratamiento de estos enfermos. Además deberá realizar, como mínimo, las siguientes comprobaciones periódicas del agua:

Diariamente: conductividad (aunque debe tener un dispositivo que permita en todo momento poder medirla y alerte sobre cambios), resistividad, dureza, cloro y cloraminas.

Mensualmente: Microbiología, Pirógenos. Igualmente se debe comprobar la calidad del agua del suministro exterior.

Trimestralmente: contenido de aluminio.

Todas estas determinaciones se harán de acuerdo con las normas técnicas adecuadas para la correcta extracción de muestras y determinaciones analíticas.

Estas comprobaciones periódicas podrán repetirse más frecuentemente según criterio médico.

Los resultados de estos controles deberán ser remitidos cada dos meses al Servicio de Nefrología del Hospital del Servicio Andaluz de Salud correspondiente. En concordancia con lo previsto en el párrafo (...) los servicios técnicos del Servicio Andaluz de Salud o de la Conserjería de Salud podrán realizar recogida de muestras de agua empleada para el tratamiento en cualquiera de las fases del circuito o almacenamiento.

La mayoría de los países de nuestro entorno han actualizado su legislación y normas sobre la producción del LD en los últimos años: Asociación de Estándares Canadiense (1986), Estándar Alemán de Diálisis (1993), Sociedad Japonesa para el Tratamiento de Diálisis(1995), Farmacopea Suiza (1997), Farmacopea Europea (FE-1997-2001) y la Asociación Americana para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI-2001)

A continuación se dan las referencias de los dos estándares fundamentales que existen sobre este tema. El otro referente fundamental lo constituye la publicación: European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (1), editado por la ERA-EDTA. También se aportan disposiciones españolas que afectan a la hemodiálisis.

Publicaciones: AAMI Standards and Recommended practices. Dialysis
www.aami.org

ANSI/AAMI RD5:1992	Hemodialysis systems, 2ed
ANSI/AAMI RD16:1996	Hemodialyzers, 2ed
ANSI/AAMI RD17:1994	Hemodialyzer blood tubing, 2ed
ANSI/AAMI RD47:1993	Reuse of hemodialyzers, 2ed
ANSI/AAMI RD6] :2000	Concentrates for hemodialysis, 1ed
ANSI/AAMI RD62:2001	Water treatment equipment for hemodialysis applications, 1ed
AAMI TIR6:1989	Reuse of hemodialyzer blood tubing, 1ed
AAMI HDR:1998	Current concepts in hemodialyzer reprocessing, 2ed
AAMIWQD:1998	Water quality for dialysis, 3ed

EUROPEAN PHARMACOPOEIA

www.pheur.org

European Pharmacopoeia 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 1997: 1167 corrected 2000. Haemodialysis solutions, concentrated , water for diluting.

European Pharmacopoeia 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 2000: 0128. Solutions for haemodialysis.

Referencias: EUROPEAN PHARMACOPOEIA 4.5 INDEX

Concentrated solutions for haemodialysis	4.3-3050
Concentrates for injections or infusions.....	550
Conductivity (2.2.38.).....	52
Haemodiafiltration and for haemofiltration, solutions for	1283
Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.....	4.3-3049
Haemodialysis, concentrated solutions for	4.3-3050
Haemodialysis, solutions for.....	4.3-3050
Haemofiltration and for haemodiafiltration, solutions for	1283

Peritoneal dialysis, solutions for.....	1728
Solutions for haemodialysis.....	4.3-3050
Solutions for haemodialysis, concentrated, water for diluting.....	4.3-3049
Solutions for haemofiltration and for haemodiafiltration.....	1283
Solutions for organ preservation.....	1935
Solutions for peritoneal dialysis	1728
Water for diluting concentrated haemodialysis solutions	4.3-3049
Water for injections	4.4-3552

Real Farmacopea Española

www.msc.es

www.cof.es

Existen actualizaciones periódicas de la Real Farmacopea Española, a continuación se mencionan dos de las referencias.

Real Farmacopea Española. Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis. Real Farmacopea Española 1167: 375-377, 1997.

Real Farmacopea Española. Hemodiálisis, disoluciones para. Real Farmacopea Española 0128: 1064-1067, 1997.

Referencias sobre las normas UNE que afectan a la hemodiálisis:

Comité técnico Aenor. Norma UNE 111-301-90. Características del agua utilizada en hemodiálisis. Nefrología 11:7-8,1991.

Comité técnico Aenor. Norma UNE 111-325-89: Hemodializadores, hemofiltros y hemoconcentradores. Nefrología 11 : 134-143,1991.

Pérez Sheriff M., Martín Moreno S., Ordas Izquierdo F. Unidades de hemodiálisis. Guías de Programación y Diseño. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaria General técnica. 2ª Ed. 1989. Pp 1-85.

1/ The EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 17, suppl. 7: Section IV, 45-62, 2002.

Sociedad Española de Nefrología: www.senefro.org

Summary

Guideline for Dialysate (LD) Quality of Spanish Society of Nephrology.

A Best Practice Guideline about Dialysis fluid purity has been developed under the leadership of the Spanish Society of Nephrology. The Guideline has established recommendations for standards for preparing dialysate: water, concentrates and hemodialysis proportioning systems. The Guideline was based on the European pharmacopoeia, the Real Farmacopea Española, the AAMI Standards and Recommended Practices, European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Section IV), literature reviews, according to their level of evidence, and the opinion of the expert spanish group.

Two levels of quality of water were defined: purified water and high purified water (Ultra pure) and for dialysate: standard dialysate and ultra pure dialysate. Regular use of ultra pure dialysate is necessary for hemofiltration and hemodiafiltration on-line and desirable for high-flux hemodialysis to prevent and delay the occurrence of complications: inflammation, malnutrition, anemia and amyloidosis.

Water, concentrates and dialysate quality requirements are defined as maximum allowable contaminant levels: chemicals (1.1.2), microbial and endotoxins:

	Microbial (CFU/ml)	Endotoxins LAL test (EU/ml)
Purified water	≤ 100	$\leq 0,25$
High purified water	≤ 10 CFU/ 100ml	$\leq 0,03$
Concentrates		$\leq 0,5$
Standard dialysate	≤ 1000	$\leq 0,5$
Ultra pure dialysate	≤ 1	$\leq 0,03$

Monitoring frequency, maintenance and corrective actions were specified. Methods of sampling and analysis were described in appendix (Anexos). For microbiological monitoring, TSA or R2A medium are recommended, incubated during 5 days at a temperature of 30- 35° C.

The dialysate quality assurance process involves all dialysis staff members and requires strict protocols. The physician in charge of hemodialysis has the ultimate responsibility for dialysate quality.

All suggestions and questions about this Guideline are wellcome to www.senefro.org

Key words: dialysate, water treatment for hemodialysis, contamination, hemodialysis, concentrate, endotoxins

Autores:

Comisión de Expertos de la Sociedad Española de Nefrología para la creación de unas Guías de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis.

- Coordinador: Rafael Pérez-García. Nefrólogo Hosp. G. U. Gregorio Marañón. Madrid.
- Coordinador (Responsable de la confección de Guías y representante de la S.E.N.): Emilio González Parra. Nefrólogo. Hosp. Central de la Defensa. Madrid.
- Francisco Ceballos Porras. Sistemas de Tratamiento del Agua FMC de España.
- Rafael Escallada Coteró. Nefrólogo. Hosp. Marques de Valdecilla. Santander.
- Maria Isaura Gómez-Reino. Farmacéutica. Dirección General de Medicamentos de Uso Humano.
- Pablo Martín-Rabadán Caballero. Microbiólogo. Hosp. G. U. Gregorio Marañón.
- Alfonso Pérez García. Nefrólogo. Hosp. General U. de Valencia.
- Rafael Ramírez Chamond. Investigador. Hosp. Reina Sofía. Córdoba.
- Pedro-Enrique Sobrino Pérez. Técnico de hemodiálisis. Hosp. De la Princesa. Madrid.
- Carlos Solozabal Campos. Nefrólogo. Hosp. Virgen del Camino. Pamplona.

Correos electrónicos:

-Rafael Pérez-García: rperezgarcia@senefro.org

-Emilio González Parra: egonzalezpa@meditex.es

-Francisco Ceballos Porras: f.ceballosp@recol.es

-Rafael Escallada Coteró: r_escallada@mundivia.es

- Maria Isaura Gómez-Reino: mgomezr@agedmed.es
- Pablo Martín-Rabadán Caballero: pmrabadan@efd.net
- Alfonso Pérez García: perez_alf@gva.es
- Rafael Ramírez Chamond:
manuelr.ramirez.sspa@juntadeandalucia.es
- Pedro-Enrique Sobrino Pérez:
pedroesobrino@telefonica.net
- Carlos Solozabal Campos: csolozac@cfnavarra.es