Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

GUÍAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE CONSENSO

ID GU-003

2023 Guías de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis

Rafael Pérez-García[1], Mª Patrocinio Rodríguez Benítez[2], Mercedes Salgueira Lazo[3], Mariana Rivera Pérez[3], Sagrario Soriano Cabrera[4], Raquel Ojeda López[4]

[1] Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
[2] Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
[3] Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
[4] Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Actualizado el **20 de abril de 2023**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rafael Pérez-García, Mª Patrocinio Rodríguez Benítez, Mercedes Salgueira Lazo, Mariana Rivera Pérez, Sagrario Soriano Cabrera, Raquel Ojeda López. 2023 Guías de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/guias-de-gestion-de-calidad-del-liquido-de-dialisis/

CONTENIDO

CAPÍTULO 0 Aproximación a la situación respecto al tratamiento de agua de hemodiálisis en nuestro país: encuesta de la S.E.N 2
- Introducción 2
- Resultados de la encuesta 3
- Conclusiones 4
- Bibliografía 4

CAPÍTULO 1 Los filtros de endotoxinas o ultrafiltros para hemodiálisis y hemodiafiltración en línea (HDF-OL). Anexo 2.7 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015 5
- Introducción al anexo sobre filtros de endotoxinas o ultrafiltros (FE) para la preparación del líquido de diálisis (LD) 6
- Sustancias pirogénicas y endotoxinas 6
- Evidencias clínicas sobre las ventajas de dializar con un líquido de diálisis ultrapuro (LD-UP) 7
- El papel fundamental de los FE en la fabricación de un LD-UP 8
- Características de los FE 9
- Conclusiones 11
- Bibliografía 11

CAPÍTULO 2 Desinfección por calor del tratamiento del agua y el anillo de distribución. Anexo 2.4.6.b y Anexo 4 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015 16
- Introducción 16
- Sistemas de Desinfección 17
- Desinfección por calor: conceptos generales 17
- Desinfección por calor del circuito hidráulico de hemodiálisis 19
- Conclusiones 21
- Bibliografía 22

CAPÍTULO 3 Individualización del Líquido de diálisis mediante cambios en la conductividad total y del bicarbonato. Anexo 7 (nuevo) de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015 23
Introducción 23
Individualización del LD cambiando la conductividad del sodio. Ventajas clínicas 24
Individualización del LD cambiando la conductividad del bicarbonato. Ventajas clínicas 25
Conclusiones 26
Bibliografía 28
CAPÍTULO 4 Concentración óptima de calcio y magnesio en el líquido de diálisis con citrato. Anexo 7 (nuevo) de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015 31
Introducción 31
Cuáles son los niveles óptimos de calcio (Ca 31
Cuáles son los niveles óptimos de magnesio con los que debemos dializar si el LD lleva citrato 32
Ventajas clínicas evidenciadas al dializar con un líquido de diálisis (LD) con citrato 33
Conclusiones 33
Bibliografía 35
CAPÍTULO 5 Como controlar la contaminación bacteriana y sustancias pirogénicas en el agua tratada para la hemodiálisis. Anexo 3 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015 37
Introducción 37
Contaminantes microbiológicos en el agua de hemodialisis 38
Como controlar la calidad microbiológica del agua 39
Conclusiones 42
Bibliografía 43

Esta actualización de la 2ª Edición de la Guía de gestión de calidad del líquido de hemodiálisis (GGCLD), tiene como objetivo contestar algunas de las consultas que hemos recibido sobre algunos aspectos concretos de la GGCLD.

Además, con el objeto de acercarnos a la realidad actual en España de la calidad del agua y líquido de diálisis, exponemos el resultado de una breve encuesta a nivel nacional, que se ha vehiculado a través de la S.E.N., a todos los hospitales y centros de diálisis del país.

CAPÍTULO 0
Aproximación a la situación respecto al tratamiento de agua de hemodiálisis en nuestro país: encuesta de la S.E.N

Autores: Mariana Rivera, Mercedes Salgueira, Rafael Pérez-García

Introducción

El agua que usamos durante la hemodiálisis es una parte importante del tratamiento del paciente, ya que constituye el principal componente del líquido de diálisis. Durante las sesiones, la sangre del paciente queda expuesta a grandes cantidades de agua (entre 90 y 190 litros por sesión) ; con la membrana semipermeable del dializador como la única barrera entre líquido de diálisis y sangre del paciente. La presencia de contaminantes químicos y biológicos en el agua y su contacto con la sangre tiene un impacto negativo, claramente documentado en la bibliografía, sobre la salud del paciente (1,2,3,4). Por tanto, garantizar la ausencia de contaminación química y microbiológica constituye una prioridad para todas las unidades de hemodiálisis.

Los medios técnicos actuales pueden garantizar con relativa seguridad la idoneidad química del agua, sin embargo, la pureza microbiológica es más compleja. Existen muchas etapas desde la entrada de agua donde podrían colonizar microorganismos, con la complicación añadida de la posibilidad de formación de biofilm en las paredes de los conductos de distribución y la dificultad de erradicación que este conlleva (5,6). Además, existen pirógenos de muy pequeño peso molecular y de difícil detección, capaces de iniciar una respuesta inmunitaria en el paciente contribuyendo a la inflamación crónica del mismo (7,8).

Según la cuantificación de unidades formadoras de colonias y endotoxinas que encontremos en las muestras de agua de hemodiálisis, se establecen dos niveles de pureza microbiológica del agua: pura y ultrapura, siendo la recomendación actual el uso de agua ultrapura para todas las modalidades de hemodiálisis (9). Las tecnologías más ampliamente utilizadas para su obtención son la ósmosis inversa combinada con el uso de filtros de entotoxinas. Este esquema esencial, debe ser respaldado por un diseño de la planta de agua enfocado a impedir la colonización bacteriana y a su vez con programas de desinfección frecuentes y automáticos que impidan el crecimiento y proliferación de biofilm bacteriano (10,11).

Esta combinación de tecnología adecuada, diseño y programas de desinfección no esta estandarizada en nuestro país, y carecemos de información sobre qué tipo de tecnología estamos utilizando mayoritariamente, qué pautas de desinfección utilizamos y qué resultados obtenemos. Con el objeto de intentar acercarnos a las pautas de actuación en nuestro medio, planteamos una breve encuesta a nivel nacional, que hemos vehiculizado a través de la S.E.N., a todos los hospitales y centros de diálisis del país. A través del cuestionario pretendemos conocer el tipo de agua que se utiliza, aproximarnos al diseño de nuestras unidades, la tecnología utilizada para la descontaminación microbiológica, la frecuencia y el tipo de desinfección que utilizamos, y finalmente, distinguir si estas pautas de actuación son o no uniformes a lo largo del país.

Resultados de la encuesta

La encuesta ha sido contestada por 53 Unidades, 45 hospitalarias (85%) y 8 centros periféricos de diálisis (15%). La totalidad de ellos utilizan agua ultrapura, incluso aquellas unidades que no hacen terapia convectiva con HD online.

De los centros encuestados el 92% realizan HD online y el promedio de pacientes en esta técnica respecto al total de las diálisis en todos los centros es de un 53%, una cifra muy superior a las que figuran reportadas en el momento de publicación de la Guía que oscilaba entre el 20-30%. De las 4 unidades que no realizan técnicas convectivas 2 de ellas utilizan dializadores de alto flujo en mas del 90% de los pacientes, y solo 2 unidades del total continuarían realizando solo HD convencional. El uso de dializadores de alto flujo se realiza en un 42% del total de las diálisis de los centros encuestados.

En cuanto al diseño de las plantas de agua todas las unidades cuentan con 2 módulos de osmosis inversa, excepto un hospital que posee tras una primera osmosis un electrodesionizador (EDI) y un desionizador (DI). A continuación de la doble osmosis inversa el 34 % llevan un

EDI (13%) o un DI (30%) o ambos (9%) y el 20% usan lámparas Ultravioletas. Llama la atención que aun el 41% de las unidades dispongan de depósitos de agua tratada, desaconsejados por las guías al ser mas susceptible de contaminación.

Respecto a los programas de desinfección preventiva llevados a cabo, en un 40% de los casos se usa desinfección mixta con calor y química con distintas periodicidades muy variables entre los centros. Un 33% de los centros utiliza desinfecciones exclusivamente por calor y el 27% restante solo desinfecciones químicas.

En los programas de desinfección por calor solo un 26% utiliza dosis Ao para conseguir desinfección óptima y la periodicidad varia desde diaria a mensual en 1 centro, siendo la semanal la mas frecuente (53%).

En los últimos 12 meses, 10 centros, lo que representa el 19% de los encuestados, han precisado llevar a cabo medidas correctivas Si vemos que tipo de desinfección realizaban nos encontramos que 5 de ellos usaban exclusivamente desinfección por calor (esto supone el 29% de todos los que desinfectaron exclusivamente con calor), 3 centros usaban desinfección mixta (el

14% de todo este grupo) y 2 centros desinfección exclusivamente química (14% de todos los de química). No observamos relación entre la frecuencia de la desinfección preventiva, aunque llama la atención que 7 de los 10 centros que precisaron acciones correctivas disponían de depósitos de agua tratada.

Conclusiones

Aunque el grado de cumplimentación de la encuesta ha sido menor al deseado, y la muestra no del todo representativa al ser mayoritariamente hospitalaria cuando en nuestro país la mayoría de la hemodiálisis se lleva a cabo en centros extrahospitalarios, ha sido suficiente para poner de manifiesto la falta de homogenidad en todos los aspectos que pretendíamos analizar, justificando claramente la necesidad de seguir trabajando todos los aspectos concernientes a la pureza del líquido de diálisis, así como los diseños de las unidades de diálisis y sus programas de desinfección enfocado siempre a obtener un liquido de diálisis lo mas puro posible con la finalidad de no inducir una respuesta inflamatoria en nuestros pacientes y contribuir al estado inflamatorio crónico al que ya están sometidos.

Bibliografía

1. Ousph R., Jones S., Dhananjaya. Use of ultrafiltered dialysate is associated with improvements in haemodialysis-associated morbidity in patients treated with reused dialysers. Nephrol. Dial. Transplant. 2007, 22(8) pp.2269–2275
2. Kim HW, Kim S-H, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Comparison of the impact of high-flux dialysis on mortality in hemodialysis patients with and without residual renal function. PLoS One. 2014;9(6):e97184.
3. Matsuhashi N, Yoshioka T. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. Nephron. 2002;92(3):601–4.

4. Rahmati MA, Homel P, Hoenich NA, Levin R, Kaysen GA, Levin NW. The role of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. Int J Artif Organs.2004;27(8):723–7.
5. Cappelli G, Ballestri M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiato P, Albertazzi A. Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. Blood Purif. 2000;18(3):224–30.
6. Zohra Khatoon, Christopher D. McTiernan, Erik J. Suuronen, Thien-Fah Mah, Emilio I. Alarcon. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. Heliyon 4 (2018) e01067.doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
7. Glorieux G, Neirynck N, Veys N, Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(11):4010–21.
8. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, et al. Dialysis Fluid Endotoxin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis: A Nation wide Cohort Study. American Journal of Kidney Diseases. 2015;65(6):899–904
9. R. Pérez García, R. García Maset, E. González Parra, y cols. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD) (segunda edición 2015). Nefrología. 2016; 36:e1e52.
10. HoenichN, Mactier R, Morgan I, el al.Guideline on water treatment systems, dialysis water and dialysis fluid quality for haemodialysis and related therapies. Clinical Practice Guideline Prepared on behalf of The Renal Association and The Association of Renal Technologists January 2016. Review Date January 2020.
11. Piergiorgio Bolasco. The production of on-line dialysis water for extracorporeal dialysis: proposals for an increased safety upgrade: a viewpoint. Journal of Nephrology (2020) 33:405–415

CAPÍTULO 1
Los filtros de endotoxinas o ultrafiltros para hemodiálisis y hemodiafiltración en línea (HDF-OL). Anexo 2.7 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015

Autores: Rafael Pérez-García y Mª Patrocinio Rodríguez Benítez. HU Infanta Leonor y HGU Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo: Revisión sobre las características y utilidad de los FE en diálisis. El texto serviría como referencia y recomendación a la hora de valorar un FE. 1

Abreviaturas: Citoquinas: CQ; Dializadores de baja permeabilidad: LF; Endotoxinas: ET; Filtros de endotoxinas o ultrafiltros: FE; Línea: HDF-OL; Hemodiálisis: HD; Limulus amoebocyte lysate: LAL; Lipopolisacáridos: LPS; Líquido de diálisis ultrapuro: LDUP; Líquido de diálisis: LD; Oligodesoxinucleótidos: ODN; Peso molecular: PM; Polivinilpirrolidona: PVP; Punto de PM de corte de la membrana: CO; Sustancias pirogénicas: SP; Unidades de endotoxinas: UE; Unidades formadoras de colonias: UFC; Logarítmica: VRL

Introducción al anexo sobre filtros de endotoxinas o ultrafiltros (FE) para la preparación del líquido de diálisis (LD)

Las sustancias pirogénicas (SP) son capaces de estimular a las células inmunocompetentes y desencadenar una respuesta inflamatoria (1-7). Aparecen en el LD en relación con la contaminación bacteriana de sus componentes: el agua tratada, los concentrados y el circuito hidráulico de las máquinas de hemodiálisis.

Durante la hemodiálisis pasan del LD a la sangre de los pacientes y actúan como coadyuvantes del estado inflamatorio, tanto agudo como crónico, que con frecuencia padecen y que es responsable de muchas de sus patologías (8-17). La mayoría de las normas y guías existentes sobre la calidad del LD recomiendan que el LD sea "ultrapuro", con una concentración máxima de endotoxinas (ET) de 0,03 UE/ml (18-20), 0,001 UE/ml, en Japón (21). Para mantener ese nivel de ET en el LD es fundamental la presencia de los FE (18-23). Revisar sus características es el objetivo de esta revisión.

Sustancias pirogénicas y endotoxinas

Las sustancias pirogénicas (SP) se definen como aquellas capaces de estimular a las células inmunocompetentes y desencadenar una respuesta inflamatoria. Las SP son productos bacterianos que se liberan con la lisis bacteriana o bien, son excretadas por las mismas. Las endotoxinas (ET) forman parte de las sustancias pirogénicas y de forma incorrecta se mencionan a veces como sinónimos, tabla 1. Las ET corresponden a lipopolisacáridos (LPS) de la membrana de los microorganismos gram negativos. La mayoría de las ET son detectables por la prueba del limulus amoebocyte lysate (LAL). Los LPS contienen un largo polisacárido hidrofílico en un extremo, un oligosacárido en el centro y en el otro extremo, un ácido graso hidrofóbico, el lípido A. El lípido A tiene una gran capacidad pirogénica. Los LPS por su característica bifílica tienden a agregarse, por lo que dependiendo del tipo de solución empleada se presentan como vesículas, micelas o subunidades, variando su peso molecular entre 1.000.000 y 10.000 daltons (24,25). Existen otras SP, entre las que se incluyen las exotoxinas, oligonucleótidos, peptidoglicanos y muramilpéptidos, que no son detectables por el método LAL, tabla1 (17,26-28). Además de la prueba LAL, existen otros métodos de detección de la contaminación por SP basados en su capacidad inmunogénica: la producción de citoquinas (CQ) por monocitos o neutrófilos, el marcaje isotópico y la determinación de anticuerpos anti-ET (5,26,29,30). En el anexo 3 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (19) se especifica la metodología para la determinación de las ET y otras SP. 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 de las SP desde el LD a la sangre en el dializador se ha demostrado con todas las 4 membranas de diálisis y no sólo depende de su concentración, sino también de sus características moleculares. Con las membranas de alta permeabilidad las reacciones a pirógenos son más frecuentes que con las de baja permeabilidad (29). Cuando las SP pasan a 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 (4-6,31). Las ET en el LD pueden estar fragmentadas en función de la concentración de los iones disueltos, del pH y de la presencia de enzimas bacterianas; estos fragmentos de menor peso molecular (PM) pueden atravesar más fácilmente las membranas (32). Las diferencias en la capacidad de eliminación

de las SP por los dializadores y los FE dependen de las condiciones de cada estudio: de que exista retrofiltración o no; del tipo de ET/ SP estudiadas; de las características del disolvente; del

Tabla 1 clasificación sustancias pirogénicas (SP) y endotoxinas (ET)

Molecula	PM daltons	LAL	ESTIMULO MONOCITOS liberación CQ
Aparecen con la lisis baceriana:			
- Membrana G			
Lipopolisacáridos (LPS) (ET)	100.000-10^6	+	+
Lípido A (ET)	2000 - 4000	+	+
Otros fragmentos de LPS (ET)	< 8000	+/-	+
- Otras SP			
Péptidoglicanos	1000 - 20000	-	+
Muramilpéptidos	400 - 1000	-	+
Oligodeoxinucleotidos bacterianos (FADN)	variable	-	+
- Secretadas por los micro-organismos			
Exotoxina A	71000	-	+
Fragmentos de exotoxina A	< 1000	-	+
Otros exotoxinas	20000-50000	-	+

PM: peso molecular, G: Gram, ET: endotoxinas, LPS: lipopolisacaridos, SP: sustancias pirogénicas, FADN: Fragmentos del acido desoxinucleico bacteriano, *Ácido_desoxirribonucleico*

procesado de las muestras y de la metodología para detectar las SP. Lo anterior explica la disparidad de resultados de los estudios al respecto. Por ello, se han publicado normas de estandarización de la utilización de los FE en hemodiálisis (33)

Evidencias clínicas sobre las ventajas de dializar con un líquido de diálisis ultrapuro (LD-UP)

La utilización del LD ultrapuro en hemodiálisis (HD) se acompaña de una reducción del estado inflamatorio del paciente (10,12,15,17). La mejoría de la inflamación reduce las necesidades de factores eritropoyéticos (11,34,35). Con el LDUP se disminuye la concentración sérica de B2 microglobulina (12) y la aparición de la amiloidosis relacionada con la diálisis, se mejora el perfil lipídico (13,14), se preserva más la función renal residual (9) y se mejora el estatus nutricional (8) y la elasticidad vascular (15). Un meta-análisis muestra cómo el uso del LD-UP en los pacientes en hemodiálisis disminuye los marcadores de inflamación y el estrés oxidativo, aumenta la albúmina sérica, la hemoglobina y desciende los requerimientos de eritropoyetina (36). También se ha descrito que la HD con LDUP mejora la supervivencia y disminuye los eventos cardiovasculares (37-40). El paso de SP desde el LD al paciente en HD es dependiente del tipo y permeabilidad de la membrana del dializador utilizado (41,42). El paso de SP es mayor con dializadores de alta permeabilidad. De hecho, las ventajas clínicas del uso de estos dializadores se pierden al usar un LD contaminado. Por eso, si queremos mejorar la situación clínica de nuestros pacientes, debemos utilizar dializadores de alta permeabilidad con LD ultrapuro. Asci G y cols. (43) refieren una mayor supervivencia en aquellos pacientes tratados

con hemodiálisis (HD) con dializadores "high-flux" o de alta permeabilidad hidráulica cuando se usa un líquido de diálisis ultrapuro en comparación con un LD convencional. Por otro lado, utilizando dializadores de baja permeabilidad (LF) no se observa una mejor respuesta de la anemia a la darbepoetina, a pesar de dializar con un LDUP (44), hecho que sí acontece con dializadores de alta permeabilidad (HF) (34,35). Las ventajas clínicas del LDUP se han puesto en duda basándose en que los estudios anteriores son observacionales (45). En HD hay pocos estudios controlados y 5 randomizados y la técnica se ha ido mejorando a través de la experiencia clínica observacional. A pesar de todo, se puede afirmar que el coste-beneficio sería mejor con la utilización de un LDUP en HD (16). La hemodiafiltración en línea (HDF-OL) basada en la utilización del LDUP y el LD de sustitución (46), ha demostrado una mejor supervivencia de los pacientes (47,48). La recomendación a favor de la utilización del LDUP de la mayoría de los autores y de las Guías sobre el tema (18-21) se basan en todo lo expuesto anteriormente.

El papel fundamental de los FE en la fabricación de un LD-UP

El líquido ultrapuro se consigue mediante el uso de agua ultrapura, FE (ultrafiltros estériles) interpuestos en el circuito del LD, en máquinas de HD bien diseñadas y en un estricto cumplimiento de los procedimientos de desinfección y monitorización microbiológica (19,33). El uso de FE, para la obtención de LD-UP se hace obligatorio cuando se realice diálisis con la técnica "online" (20,49,50) o cuando los dializadores utilizados sean de alto flujo (19). Los dializadores normales son diferentes a los FE y no se debe usar en su lugar. La mayoría de las máquinas de HD modernas cuentan con dos FE en serie. En la mayoría de los filtros, el LD atraviesa la membrana, flujo a través de la membrana. En algunos casos, el LD sólo se pone en contacto con la membrana, sin atravesarla, flujo tangencial. La presencia de dos FE en serie, predializador, en el sistema hidráulico de la máquina de HD, potencia la eliminación de microorganismos y ET, aumentando la seguridad del sistema. Existen máquinas de HD que contienen un FE en la entrada del agua tratada y otro FE en el circuito del LD, predializador y cuando la máquina trabaja en el modo HDF-OL, cuentan con un tercer FE desechable, predializador. Los FE pueden ser una fuente de contaminación si no se manejan adecuadamente (51). Los FE situados en línea en el circuito hidráulico de la máquina de HD, deben ser sometidos a desinfección y desincrustración, como una parte más del circuito, salvo que sean de un solo uso. Todos los equipos necesarios para producir el líquido de diálisis deben cumplir ciertos requisitos y especificaciones técnicas para alcanzar y también mantener una alta calidad del mismo (33,38,52-54). Para mantener adecuadamente los FE hay que tener en cuenta los siguientes aspectos: 1/ Limpieza y desinfección de los FE. Las máquinas de HD se deben limpiar y desinfectar según los métodos recomendados por el fabricante. La utilización de otros métodos o productos, puede alterar las propiedades de la membrana del FE. Por ejemplo, el hipoclorito de sodio puede alterar las propiedades de la polisulfona, disminuyendo el tiempo útil de uso del FE. En la ficha técnica, se debe especificar el número de ciclos de desinfección tolerados por el FE sin perder sus propiedades. 2/ La recomendación sobre la duración de uso de los FE debe ser establecida por los fabricantes. Se suele especificar en horas de utilización o en sesiones de HD y se basa en el tiempo a partir del cual no se puede asegurar que el LD cumpla los 6 estándares recomendados. Las máquinas de HD modernas avisan de la necesidad de cambiar los FE. Su duración estaría en función de la calidad del LD pre FE. 3/ En cada sesión, la máquina debe com-

probar la estanqueidad y grado de suciedad del FE, mediante una prueba de gradiente presión para un caudal determinado (55). 4/ Todos los eventos que afecten al FE deben quedar registrados. 5/ La Sociedad Japonesa de Diálisis (SJDT) publicó unas normas sobre la utilización y requisitos de los FE en HD (33); en estas recomendaciones se especifica la metodología para determinar si el FE cumple todos los requisitos. Ante la duda de que el FE haya sufrido alguna situación que comprometa su función, se debería cambiar.

Características de los FE

Los FE o ultrafiltros, son filtros empleados para eliminar los componentes microbianos, microorganismos y SP, del agua de diálisis, en el postratamiento o más comúnmente, en el líquido de diálisis (LD), predializador. Estos FE están compuestos por membranas capaces de retener los componentes microbianos mediante filtración y adsorción. Entre ellas destacan: polisulfonas, polietersulfona hidrofóbica, polietersulfona con carga positiva, polyeter polymer alloy hidrofóbica, poliarileteresulfona, medisulfona, posidina (tabla 2). Los FE retienen las SP por tres mecanismos: exclusión por tamaño / PM, en función del punto de corte de la membrana (CO), adsorción hidrofóbica y adsorción electrostática. La existencia de SP o sus fragmentos con PM bajos, tabla 1, hacen que el CO de la membrana sea importante pero no definitivo a la hora de la eficacia de un FE. La geometría de la membrana determina su capacidad adsortiva de ET (57,58) y bacterias (59). Las membranas asimétricas y gruesas tienen mayor capacidad de retener ET y otras SP. El grosor y tortuosidad de la membrana aumenta la superficie interna de adsorción y mejora la retención de ET (25). La presencia de una capa fina, tanto interna como externa en la membrana, “dual skin”, es capaz de aumentar la propiedad de retener ET (25). Las membranas hidrofóbicas retienen con mayor eficacia las ET por estar en su parte lipídica la mayor capacidad pirogénica (32,58). Las polisulfonas son hidrofóbicas, pero añaden polivinilpirrolidona (PVP) para aumentar su hidrofilia. De ahí que la cantidad y disposición en la membrana del PVP puedan modificar su capacidad de retener ET. La modalidad de esterilización de la membrana, también influye en la capacidad de retener ET (60,61). La adsorción electrostática se logra mediante membranas con una carga positiva, lo que potencia la retención de las SP con carga negativa, como son los LPS, peptidoglicanos y oligodesoxinucleótidos (ODN) (30). Los FE con una carga positiva pueden ayudar a eliminar ET en distintos tipos de soluciones (56). Las polisulfonas tienen una carga neta negativa en su superficie. Los FE con una membrana cargada positivamente respecto a los FE estándar de polietersulfona demuestran una

Tabla 2 Características de los filtros de endotoxinas comercializados.

Membrana	FE comercial	UFC/ml > VRL		membrana				duración	
		Bact	ET	CO	carga	grosor µ	superficie m^2		
Polisulfona hidrofilica	TET-1.0 y TE-12R,								
	Toray™ (22)	< 0,1	6	30.000		40	1	3-12 meses	
Polietersulfona hidrofobica	CF-609N, Nipro™ (22)	< 0,1	6	6.000		150	0,6	3-12 meses	
Polyeter polymer alloy hidrofobica	EF-01/02D Nikkiso™ (22)	< 0,1	4	30.000		30	1,2	3-12 meses	
Polisulfona de alta adsorción	Diacap ultra, Braun™		6					150 t/900h	Gamma
Polisulfona hidrofilica (PVP)	Diasafe Fresenius™ (63)		5	50.000	neg		1,8	12 sem o 100	
	DiasafePlus™ Fresenius™		6		neg		2,2	ciclos	
Poliariléteresulfona (PAES)	Diaclear, Baxter™								
Polyamix PAES/PVP/PA	Ultrafiltro U8000, Gambro™	7	3,5		neg	50	2,1		Vapor
Polyamix PAES/PVP/PA	Ultrafiltro U9000, Gambro™	7	3,5		neg	45	2,4		Vapor
Polietersulfona con carga positiva, NUF	Gambro™ (30) PGN y ODN		5		pos	114-140	0,25		
Medisulfona	Diapure™ 150/U	5					2,1 y 2,8	1 a 2 meses	
Polisulfona,	Asahi Kasei MDS-101								
Polifenileno LD	DiALYClean Bellco/ Medtronic					30	2,2	400 horas	Oxido etileno
Polifenileno agua	H_2OCLEAN Bellco/ Medtronic					30	2,2	400 horas	Oxido etileno
Polisulfona	Diaclean. Amicon (64)	?	?			75	2,4	4	

FE filtro de endotoxinas; UFC unidades formadoras de colonias; Bact. bacteria, ET endotoxinas; CO "cut-off" peso molecular de corte; neg. negativa; pos. positiva; PVP polivinilpirrolidona.

capacidad mayor de retención de LPS y ODN, estos últimos no se retienen con las membranas usuales (30). Estos FE se fabrican añadiendo grupos de amonio cuaternario en la membrana, con una superficie menor y un grosor mayor, 114-140 µ respecto a los 35-40 µ habituales (30). Los FE, al igual que otros filtros, actúan eliminando una proporción del contaminante prefiltro y por lo tanto, la concentración en el filtrado depende de la concentración prefiltro. El rendimiento de los FE se expresa como el valor de reducción logarítmica (VRL) (LRVs en inglés), que no es dimensional y se define como:

• VRL para ET = log10 (ET preFE/ ET postFE), siendo ETpreFE = Nivel de ET en la solución a estudiar, previo al FE y ET postFE = Nivel de ET en la solución filtrada (UE/ml). • VRL para bacterias = log10 (preFE/postFE), siendo preFE = Nivel de bacterias en la solución a estudiar, previo al FE y postFE = Nivel de bacterias en la solución filtrada (UFC/100ml).

Para conseguir un LD-UP, el FE debería mantener un VRL de al menos de 2 para ET y al menos de 4 para bacterias, asumiendo que el LD antes del FE mantiene la calidad microbiológica requerida para el LD estándar (19,21,33). Para conseguir un LD de sustitución estéril y sin piróge-

nos sería necesario un FE con un VRL de 3 para la ET y de 7 para las bacterias (33). Con las recomendaciones de calidad del LD estándar y LD-UP de la ISO 2019 (20) y de la S.E.N (19), para conseguir un LD-UP con seguridad, los FE deberían tener un VRL al menos de 7 para bacterias y de 3-4 para ET (62). La validación de los FE se suelen realizar mediante pruebas in vitro, con circuitos que simulan una hemodiálisis, midiendo la eliminación de ET provenientes de algunas cepas de microorganismos como el E.Coli 0111, B4 (22). Este tipo de pruebas excluyen la valoración de la eliminación de otros tipos de SP. Se ha comparado la eficacia y las características de tres tipos de FE (22): CF-609N, Nipro™; EF-02, Nikkiso™ y TET-1.0, Toray™. Los tres mantienen su eficacia VRL mayor de 3 para ET a los 1, 3, 6 y 12 meses de uso, destacando los dos primeros, con VRL > 6 a los 12 meses. Sus características son diferentes en cuanto al tipo de membrana, grosor, punto de corte (cut-off, CO) y superficie, tabla 2. El segundo tiene el doble de superficie que el primero. El CO y la superficie no parecen ser decisivos en la eficacia. Posiblemente sí lo sea el volumen de la membrana. En los FE utilizados se encontraron silicona, hierro y derivados del acero, elementos que contribuyen al ensuciamiento del FE. Los usuarios de los FE para HD deben seguir las instrucciones indicadas por los fabricantes, ya que cada producto tiene una información diferente respecto a su capacidad de eliminar ET, a su instalación, a los agentes desinfectantes y a la duración de uso. Cada máquina de HD suele recomendar un tipo de FE especifico.

Conclusiones

En el proceso de mantener los niveles de microorganismos, sustancias pirogénicas (SP) y endotoxinas (ET) dentro de los valores recomendados en el líquido de diálisis (LD) es fundamental la presencia de los Filtros de Endotoxinas (FE) en el circuito hidráulico de las máquinas de hemodiálisis. Los FE retienen las SP por tres mecanismos: exclusión por tamaño/peso molecular, en función del punto de corte de la membrana (CO); adsorción hidrofóbica/hidrofílica y adsorción electrostática. Las características de la membrana del FE es el principal determinante de su eficacia. La geometría de la membrana determina la capacidad adsortiva de ET y bacterias. Las membranas asimétricas y gruesas tienen mayor capacidad de retener ET y otras SP. El CO y superficie influyen menos en su eficacia. El valor de reducción logarítmico (VRL) para ET es el mejor parámetro para valorar la eficacia de los FE. Los FE deben demostrar al menos un VRL mayor de 7 para bacterias y mayor de 3 – 4 para ET. La ficha técnica de cada FE debería aportar, al menos, los datos descritos en la tabla 2. Los usuarios de los FE para HD deben seguir las instrucciones establecidas por los fabricantes, ya que cada producto tiene una información diferente respecto a su capacidad de eliminar ET, a su instalación, a los agentes desinfectantes y a la duración de uso. Cada máquina de HD suele recomendar un tipo de FE especifico.

Bibliografía

1. Kashiwagi T, Lonnemann G: Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. Kidney Int 1993; 43, suppl. 41: 195-200.
2. Pertosa G., Gesualdo L., Bottalico D., Schena FP.: Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 releases by uraemic monocytes. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 328-333.

3. Pérez García R, Anaya F, Chisvert J, Valderrábano F. Association of high-flux dialyzers and the bacterial contamination of dialysate-induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2164-2166.
4. Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Schlaak JF, Büschenfelde KHM, Fleischer B. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor a and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1995; 47: 559-565.
5. 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 1996; 11: 101-108.
6. 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 1997; 8 : 463-470.
7. Guo LL, Pan Y, Zhu XJ, Tan LY, Xu QJ, Jin HM. Conventional, but not high-purity, dialysate-induced monocyte apoptosis is mediated by activation of PKC-delta and inflammatory factors release. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(5): 1516-22.
8. Schiffl H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16 (9):1863-9.
9. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(10):1814-8.
10. Arizono K, Nomura K, Motoyama T, Matsushita Y, Matsuoka K, Miyazu R, et al. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. Blood Purif. 2004; 22 (Suppl 2):26-9.
11. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, Chien CC, Hsiau TG, Sun TH, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients – a prospective cross-over study. J Nephrol. 2004; 17(5):693-700.
12. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. Blood Purif. 2005; 23(4):311-6.
13. Honda H, Suzuki H, Hosaka N, Hirai Y, Sanada D, Nakamura M, et al. Ultrapure dialysate influences serum myeloperoxidase levels and lipid metabolism. Blood Purif. 2009; 28(1):29-39. 10
14. Tao J, Sun Y, Li X, Li H, Liu S, Wen Y, et al. Conventional versus ultrapure dialysate for lowering serum lipoprotein(a) levels in patients on long-term hemodialysis: a randomized trial. Int J Artif Organs. 2010; 33(5):290-6).
15. Kwan BC, Chow KM, Ma TK, Cheng PM, Leung CB, Li PK, Szeto CC. Effect of using ultrapure dialysate for hemodialysis on the level of circulating bacterial fragment in renal failure patients. Nephron Clin Pract. 2013; 123(3-4):246-53.
16. Upadhyay A, Susantitaphong P, Jaber BL. Ultrapure versus standard dialysate: A cost-benefit analysis. Semin Dial. 2017;30(5):398-402.

17. Di Iorio B, Di Micco L, Bruzzese D, et al. Ultrapure dialysis water obtained with additional ultrafilter may reduce inflammation in patients on hemodialysis [published correction appears in J Nephrol. 2017 Oct 6;:]. J Nephrol. 2017;30(6):795-801.
18. European Renal Best Practice Guidelines- Hemodialysis. Section IV. Dialysis fluid purity. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 45-62.
19. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD) (segunda edición 2015). R. Pérez García, R. García Maset, E. González Parra, C. Solozábal Campos, R. Ramírez Chamond y cols. Nefrología. 2016; 36:e1-e52.
20. Comité técnico CTN 111, FENIN. Preparación y gestión de la calidad de los fluidos para hemodiálisis y terapias relacionadas. ISO 23500 1-5: 2019. https://www.iso.org/standard/67610.html
21. Kawasaki T, Uchino J, Shinoda T, Kawanishi H; Japan Association for Clinical Engineering Technologists. Guidance of technical management of dialysis water and dialysis fluid for the Japan Association for Clinical Engineering Technologists. Blood Purif. 2009;27 Suppl 1:41-49.
22. Kashiwagi T, Sato K, Kawakami S, Kiyomoto M, Takei H, Suzuki T, Ginei H, Nakata H, Iino Y, Katayama Y. The performance evaluation of endotoxin retentive filters In haemodialysis. J Nippon Med Sch 2011; 78: 214-223.
23. Tsuchida K, Nakamura M, Yoshikawa K, Minakuchi J, Takesawa S. Current situation of endotoxin retentive filter. Blood Purif. 2009;27 Suppl 1:28-35.
24. Sweadner KJ, Forte M, Nelsen L. Filtration Removal of Endotoxin (Pyrogens) in Solution in Different States of Aggregation. Applied and Environmental Microbiology, 1977,34:382-385.
25. Henrie M, Ford Ch, Stroup E and Ho Ch-H. Dialysis Membrane Manipulation for Endotoxin Removal. Progress in Hemodialysis – From Emergent Biotechnology to Clinical Practice. Prof. Angelo Carpi (Ed.), ISBN: 978-953-307-377-4, InTech, Available from: http://www.intechopen.com/books/progress-in-hemodialysis-from-emergent-biotechnology-to-clinicalpractice/dialysis-membrane-manipulation-for-endotoxin-removal 11
26. Lonnemann G. Assessment of the quality of dialysate. Nephrol Dial Transplant 1998, 13, Suppl 5: 17-20.
27. Schindler, R. et al. Short bacterial DNA fragments: Detection in dialysate and induction of cytokines. J. Am. Soc. Nephrol 2004, 15, 3207–3214.
28. Glorieux, G. et al. A novel bio-assay increases the detection yield of microbiological impurity of dialysis fluid, in comparison to the LAL-test. Nephrol Dial Transplant 2009, 24, 548–554.
29. 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 1992, 3: 1002-1007.
30. Glorieux G, Hulko M, Speidel R, Brodbeck K, Krause B, Vanholder R. Looking beyond endotoxin: a comparative study of pyrogen retention by ultrafilters used for the preparation of sterile dialyis fluid. SCIENTIFIC REPORTS 2014, 4: 1-6. 6390

31. 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.
32. Takemoto Y, Nakatani T, Sugimura K, Yoshimura R, Tsuchida K. Endotoxin adsorption of various dialysis membranes: in vitro study. Artif Organs. 2003; 27(12): 1134-1137.
33. Masakane I, Kawanishi H, Mineshima M, Takemoto Y, Uchino J, Hoshino T, Igoshi T, Hirakata H, and Akizawa T. 2011 JSDT Standard on the Management of Endotoxin Retentive Filter for Dialysis and Related Therapies. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013; 17(2):229–240.
34. Valeri A, Lee B, Duffy J, Ferrer R, VilottaR. Benefits of the Nephros Dual Stage Ultrafilter in Chronic Hemodialysis Patients: Evidence for Improved ESA Responsiveness. Case Rep Nephrol Dial 2016; 6: 8–13.
35. Molina M, Navarro M J, Palacios M E, de Gracia M C, García Hernández M A, Ríos Moreno F y Pérez Silva F M. Importancia del líquido de diálisis ultrapuro en la respuesta al tratamiento de la anemia renal con darbepoetina en el paciente en hemodiálisis. Nefrología 2007, 27: 196-201.
36. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(2):438-46.
37. Lederer SR, Schiffl H. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. Nephron.2002; 91(3):452-5.
38. Ouseph R, Jones S, Dhananjaya N, Ward RA. Use of ultrafiltered dialysate is associated with improvements in haemodialysis associated morbidity in patients treated with reused dialysers. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(8):2269-75. 12
39. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimburger O,Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):505-21.
40. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nationwide cohort study. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):899-904.
41. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, et al. Effects of different levels of endotoxin contamination on inflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells after high-flux hemodialysis. Blood Purif. 2011;32(2):112-116.
42. Vanholder R, Van Haecke E, Veys N, Ringoir S. Endotoxin transfer through dialysis membranes: small- versus large-pore membranes. Nephrol Dial Transplant. 1992;7(4):333-339
43. Asci G, Tz H, Ozkahya M, Duman S, Demirci MS, Cirit M, Sipahi S, Dheir H, Bozkurt D, Kircelli F, Ok ES, Erten S, Ertilav M, Kose T, Basci A, Raimann JG, Levin NW, Ok E; EGE Study Group. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol. 2013; 24(6):1014-23.

44. Lamas JM, Alonso M, Sastre F, García-Trío G, Saavedra J, Palomares L. Ultrapure dialysate and inflammatory response in haemodialysis evaluated by darbepoetin requirements–a randomized study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(10):2851-2858.
45. Ward RA. Ultrapure dialysate. Semin Dial. 2004;17(6): 489-497.
46. Pérez-García R. On-line haemodiafiltration after the ESHOL study. Nefrologia. 2014;34(2):139-144.
47. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients [published correction appears in J Am Soc Nephrol. 2014 May;25(5):1130]. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):487-497.
48. Maduell F, Moreso F, Mora-Macià J, et al. ESHOL study reanalysis: All-cause mortality considered by competing risks and time-dependent covariates for renal transplantation. Nefrologia. 2016;36(2):156-163.
49. Ward RA, Vienken J, Silverstein DM, Ash S, Canaud B: Regulatory considerations for hemodiafiltration in the United States. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1444–1449.
50. Ledebo I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. Artif Organs 1999; 23:37–43.
51. Masakane I, Tsubakihara Y, Akiba T, Watanabe Y, Iseki K. Bacteriological qualities of dialysis fluid in Japan as of 31 December 2006. Ther Apher Dial 2008; 12:457–63.
52. Vorbeck-Meister I, Sommer R, Vorbeck F, Horl WH. Quality of water usedfor haemodialysis: bacteriological and chemical parameters. Nephrol Dial Transplant.1999 Mar;14(3):666-75. 13
53. Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez PO. Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 (6): 760-4.
54. [No authors listed] EDTNA/ERCA guidelines: technical section. 3.1 Quality assurance for diálysis-quality water and diálysis fluid. EDTNA ERCA J. 2002 Jul-Sep; 28(3):107-15.
55. Ledebo I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. J Am Soc Nephrol 2002; 13: S78–S83.
56. Gerba ChP and Kou H. Endotoxin Removal by Charge-Modified Filters. Applied and Environmental Microbiology 1985; 50: 1375-1377.
57. Vanholder R, Pedrini LA. All high-flux membranes are equal but some high-flux membranes are less equal than others. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(5):1481-1483.
58. Vaslaki, L., Karatson, A., Voros, P., Major, L., Petho, F., Ladanyi, E., Weber, C., Mitteregger, R., Falkenhagen, D. (2000). Can sterile and pyrogen-free on-line substitution fluid be routinely delivered? A multicentric study on the microbiological safety of online haemodiafiltration. Nephrology Dialysis Transplantation, Vol.15, Suppl.1, 74-78.
59. Waterhouse, S., Hall, G. (1995). The validation of sterilising grade microfiltration membranes with Pseudomonas diminuta. J Membrane Science, Vol.104, No.1, pp.1-9.
60. Gomila, M., Gasco, J., Gil, J., Bernabeu, R., Inigo, V., Lalucat, J. (2006). A molecular microbial ecology approach to studying hemodialysis water and fluid. Kidney International, 2006, 70: 1567-1576.

61. Krieter, D., Lemke, H., Wanner, C. (2008). A new synthetic dialyzer with advanced permselectivity for enhanced low-molecular weight protein removal. Artificial Organs, Vol.32, No.7, pp.547-554.
62. Ledebo I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration—optimal efficiency and safety. NDT Plus 2010, 3: 8–16.
63. Ikonomov V, Haase G, Stefanidis I, Melzer H, Mann H. Filtration fluid for hemodialysis treatment. Int J Artif Organs. 2002;25(5):379-385.
64. Ronco C, Cappelli G, Ballestri M, et al. On line filtration of dialysate: structural and functional features of an asymmetric polysulfone hollow fiber ultrafilter (Diaclean). Int J Artif Organs. 1994;17(10):515-520.

CAPÍTULO 2
Desinfección por calor del tratamiento del agua y el anillo de distribución. Anexo 2.4.6.b y Anexo 4 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015

Objetivo: Revisión de la utilidad de la desinfección por calor del tratamiento del agua y del anillo de distribución como herramienta básica para el mantenimiento y obtención de agua ultrapura en las unidades de hemodiálisis.

Introducción

El agua representa el 96% del volumen del líquido de diálisis. Un paciente en hemodiálisis está expuesto a una media de 30.000 litros de agua al año, ya que en cada sesión la sangre del paciente se enfrenta a una media de entre 90-190 litros en función de la modalidad terapéutica utilizada. La membrana semipermeable del dializador es la única barrera que separa el liquido de diálisis de la sangre del paciente, por lo que la presencia de contaminantes químicos y biológicos en el agua y su contacto con la sangre, puede tener efectos deletéreos en los pacientes. Cuando la carga de contaminación microbiana es elevada, puede condicionar la aparición de complicaciones graves que requieren una actuación urgente sobre el paciente. Sin embargo, si la carga de contaminación es baja es posible que no tengamos esta reacción tan dramática, pero las consecuencias de la exposición crónica pasan una gran factura a nuestros pacientes. Hoy en día disponemos de evidencia suficiente para afirmar que la exposición crónica a una baja carga de contaminación biológica provoca un estado de inflamación crónica de baja intensidad, que se relaciona con el desarrollo de ateromatosis, estrés oxidativo, malnutrición, anemia, resistencia a la eritropoyetina y mortalidad por cualquier causa (1-3).

Las principales guías de práctica clínica (4-6) establecen los estándares de calidad que debemos exigir al agua que utilizamos en las sesiones de hemodiálisis, así como los niveles admisibles de contaminantes biológicos para prevenir la aparición de complicaciones asociadas a la contaminación del líquido de diálisis. La Guía Española de Gestión de la calidad del líquido de diálisis recomienda el uso habitual de líquido ultrapuro en todo tipo de hemodiálisis para prevenir y retrasar la aparición de estas complicaciones (6).

Sistemas de Desinfección

Las modernas plantas de agua que disponemos en la actualidad son muy efectivas produciendo agua que cumpla los requisitos de calidad exigidos. No obstante, hay que tener en cuenta que el mayor riesgo de contaminación del agua se produce a partir de la entrada en la osmosis, ya que en el pretratamiento habremos retirado el cloro y otros productos oxidantes utilizados en la desinfección del agua municipal. Este hecho nos obliga a disponer de sistemas de desinfección adecuados que garanticen el mantenimiento de los estándares de calidad del agua a lo largo de todo el circuito de distribución. Disponemos de distintos sistemas germicidas incorporados a los sistemas de tratamiento de agua para conseguir este objetivo (6):

• Infusión Cloro al inicio del pretratamiento • Filtros submicrónicos • Lámparas de radiación ultravioleta • Ozono • Desinfección Química (con productos como acido acético, paracético, peróxido hidrógeno, aldehídos) • Desinfección por Calor

En todos los casos, no obstante, nos encontramos con limitaciones para garantizar una desinfección adecuada: la infusión de cloro al inicio del pretratamiento puede alterar las características de determinadas membranas de osmosis; los filtros submicrónicos impiden el paso de bacterias de tamaño superior a 0,1; las lámparas de radiación ultravioleta necesitan un buen diseño para ser efectivas, su efecto depende de la potencia de la lámpara, de la pureza del agua, del tiempo y flujo de exposición, y su principal peligro es la liberación masiva de endotoxinas en aguas muy contaminadas; el ozono precisa de una lámpara ultravioleta multifrecuencia de gran potencia para su transformación en peróxido molecular. La desinfección periódica de la planta mediante sustancias desinfectantes y desincrustantes requiere de aclaramiento de las sustancias utilizadas y comprobación posterior de su nivel residual (establecido para cada sustancia); y finalmente, la desinfección por calor debe utilizarse conociendo si la dosis aplicada garantiza la correcta desinfección.

Otros factores a tener en cuenta a la hora de garantizar la eficacia de los sistemas de desinfección son (5-6):

• Frecuencia de la desinfección. La frecuencia de las desinfecciones del circuito de distribución debe seguir una estrategia preventiva de contaminación. Es necesario incorporar un sistema de validación/revalidación, que garantice la evaluación periódica de resultados y la modificación de las estrategias de actuación en función de los resultados obtenidos • Distribución. La desinfección debe llegar a todos los elementos del sistema: membrana de osmosis inversa, anillo de distribución, entrada a los monitores y al propio monitor de diálisis. El diseño adecuado del circuito de distribución evitando zonas muertas y fondos de saco, resulta fundamental para facilitarlo.

Desinfección por calor: conceptos generales

Se denomina desinfección a un proceso físico o químico que mata o inactiva agentes patógenos que se encuentren en objetos inertes. El contexto y las circunstancias particulares, tanto del objeto en sí que queramos desinfectar (material, diseño, uso del mismo,...) como los microorganismos que contaminen dicho objeto y queramos eliminar/inactivar, hacen que al hablar de desinfección nos estemos refiriendo al cumplimiento de una serie de estándares de ca-

lidad determinados por estos aspectos antes mencionados. La desinfección por calor se basa en mantener una temperatura especificada durante un tiempo determinado para garantizar acción bactericida, viricida y fungicida, ya que la mayoría de los microorganismos se inactivan a temperaturas superiores a 65° C, debido a la desnaturalización de las proteínas, lípidos y carbohidratos que forman las estructuras celulares y virales (7).

Recientemente se ha introducido el concepto de dosis de calor, entendida como la energía necesaria para conseguir eliminar/inactivar unos determinados micro-organismos en un determinado contexto. Es decir, una determinada dosis de calor va a conseguir una determinada dosis de desinfección. Los parámetros que rigen la dosis de desinfección térmica están definidos y controlados por el valor Ao. Es un concepto teórico que expresa la relación existente entre la temperatura aplicada y el tiempo de exposición para conseguir una inactivación definida de microorganismos en una determinada superficie.

Ao= Energía = (Tª x Tiempo)

Según la norma EN ISO 15883-1, una unidad de Ao equivale a un segundo a 80º C. Cuando aplicamos esta temperatura durante este período de tiempo, originará cierto grado de desinfección, que es lo que conocemos como el “valor Z”. Este valor Z nos permite calcular cual es la temperatura necesaria para reducir el “valor D” para un determinado microorganismo. El valor D se refiere al tiempo requerido a una temperatura establecida para eliminar / inactivar el 90% de una población determinada de microorganismos en un determinado contexto; ya que, dependiendo del contexto, conseguiremos resultados diferentes para una misma dosis de calor (8-9, 19)

Una determinada dosis de Ao se puede conseguir mediante diferentes combinaciones de temperatura del agua y tiempo de exposición. En la TABLA 1 se muestra como mediante distintas combinaciones de ambos se consiguen dosis similares. La misma dosis de Ao, independientemente de qué combinación de temperatura y tiempo escojamos, producirá siempre la misma desinfección en el mismo contexto y para los mismos microorganismos (10). De esta manera, aplicando el concepto Ao podemos cuantificar la dosis de calor aplicada y estudiar su efecto en un determinado contexto (p.e. Hemodiálisis) y sobre unos determinados microorganismos. De esta manera, se puede conseguir estable-

Tabla 1 - Tiempos de exposición y temperaturas para valores Ao

Valores Ao	70ºC	75ºC	80ºC	85ºC	90ºC
600	100 min	31,5min	10 min	3,16 min	1 min
3000	500 min	158 min	50 min	15,8 min	5 min
12000	2000 min	632 min	200 min	63,2 min	20 min

Fuente: adaptado de Nystrand et al.

Tabla 2- Eliminación de diferentes microorganismos en fase fluida o en superficie

		Ao= 600 en log	Ao= 3000 en log
Microorganismos fáciles (Pseudomonas sp)	Fluido	3	5
	Superficie	0,5	3
Microorganismos medios (Flavobacterium sp)	Fluido	1,5	5
	Superficie	Casi imposible	1,5
Microorganismos difíciles (Exophilia sp)	Fluido	Casi imposible	2,5
	Superficie	Casi imposible	0,5

Fuente : adaptado de Nystrand et al.

cer niveles de dosis de referencia para una determinada aplicación. Por ejemplo, la ISO 158883-1 establece un Ao de 60 como la dosis de calor necesaria para la desinfección de dispositivos médicos que entren en contacto con la piel intacta, donde se presupone baja biocarga y poca capacidad patógena (9). La ISO 23500 estipula un Ao de 600 como requisito mínimo para la desinfección térmica de instrumentos quirúrgicos; sometidos a desinfecciones periódicas con frecuencia, con esta dosis se asegura eficacia contra diferentes bacterias (incluidas micobacterias), hongos resistentes al calor y diferentes virus, incluidos el VHB (11). En HD, la dosis no está establecida aún, pero los requisitos deben ser mucho más exigentes, ya que se trata de grandes instalaciones, se manejan muchos litros de agua, se realizan muchas sesiones y además existe la posibilidad de formación de biofilm.

Desinfección por calor del circuito hidráulico de hemodiálisis

En primer lugar, para aplicar la desinfección por calor al circuito hidráulico de hemodiálisis es necesario tener en cuenta unos requerimientos esenciales:

• Utilizar materiales resistentes a altas temperaturas: anillos de distribución fabricados en polietileno reticulado (PEXA) o PVDF (polivinildenofluoruro), en acrilonitrilo butadieno estireno (plástico ABS), PTFE (teflón) o acero inoxidable de grado farmacéutico.

• Se precisa un calentador que mantenga un volumen de agua recirculando por el área a desinfectar/sistema de distribución a una temperatura predeterminada durante un tiempo calculado.

• La temperatura debe alcanzarse y mantenerse en todos los puntos del anillo de distribución. Para ello, se necesita disponer un sistema de monitorización de la temperatura a lo largo de todo el circuito y en el punto mas distal al calentador.

• El sistema de desagüe debe poder soportar temperaturas elevadas (> 90º C)

Otro aspecto importante a tener en cuenta es diferenciar los conceptos de dosis de calor y desinfección producida, ya que implica matices a la hora de aplicarlo. Una determinada dosis de calor condiciona una determinada dosis de desinfección, que estará condicionada a su vez por el contexto en que se aplique, los tipos de microrganismos que queremos eliminar, y las características y aplicación del sistema a desinfectar. En nuestro caso, la aplicación será la misma: desinfección del circuito hidráulico de hemodiálisis; sin embargo, habrá que tener en cuenta varias cuestiones:

• Probablemente la desinfección requerida no será la misma en todas las plantas de agua, sino que estará determinada por las características particulares de cada instalación

• Los requerimientos para erradicar/inactivar el amplio espectro bacteriano existente en el agua de hemodiálisis son diferentes (tabla 2) (10,12). Microorganismos como la Exhophilia sp precisan dosis de calor mucho más elevadas que otros como las Pseudomonas sp.

• Otro aspecto a tener en cuenta, en la planta de agua de HD, es la particularidad de que el microorganismo puede ser hasta cinco veces más resistente si se localiza adherido a una superficie que si se encuentra en fase fluida. Los microrganismos necesitan nutrientes para sobrevivir y multiplicarse. En la fase fluida del agua de HD hay pocos nutrientes, por lo que encontraremos pocos microrganismos. Sin embargo, en las superficies de contacto, por adsorción y fenómenos electrostáticos, se acumulan los nutrientes, permitiendo a los microorganismos crecer adhiriéndose a ellas y dificultando su eliminación (13). Este fenómeno justifica una actitud proactiva y preventiva en el diseño del plan de desinfección. El objetivo fundamental del mismo debe ser la prevención de contaminación y del desarrollo de biofilm en los circuitos (3,17).

• También es importante tener en cuenta este último aspecto a la hora de interpretar los análisis periódicos que llevamos a cabo: estaremos analizando la fase fluida, ya que las superficies no se analizan. De este modo, pequeñas concentraciones de microorganismos/endotoxinas que pudieran ser considerados aceptables según los estándares, podrían ser una señal de alarma, indicando que existen microrganismos formando parte de un biofilm, lo que entonces requerirían mayores dosis de calor para su erradicación.

Ya hemos comentado que, a día de hoy, no existe un valor establecido de dosis de Ao para la desinfección de una planta de tratamiento de agua y del sistema de distribución de una unidad de hemodiálisis. Se considera que una dosis de 3000 Ao es suficiente para garantizar la desinfección de los monitores. Para el anillo de distribución se están utilizando dosis de 12.000 Ao diariamente con excelentes resultados, consiguiendo eliminar prácticamente la actividad microbiológica en el líquido de diálisis de manera permanente en el tiempo (14). La aplicación de 90º C durante 120 minutos en anillo es suficiente para alcanzar esta dosis. Sin embargo, hay que tener en cuenta las características de la instalación, ya que debe garantizarse que la temperatura se mantiene constante en todos los puntos del circuito el tiempo necesario; lo que obliga a calcular y extender el tiempo teórico de aplicación en la mayoría de los casos.

Los equipos modernos de desinfección por calor, se programan para iniciarse automáticamente, no es necesaria la intervención de personal. Tampoco requieren almacenaje ni transporte de desinfectantes. Ambos aspectos van permitir plantear aumentar la frecuencia de las desinfecciones. Las membranas de ósmosis inversa más avanzadas se desinfectan a sí mismas por

calor, y si los monitores de diálisis lo permiten, pueden incluirse en el protocolo, consiguiendo la desinfección de todo el circuito. Además, el efecto de la desinfección puede llegar a espacios menos accesibles por trasferencia de calor por convección. De esta manera, aumentando la frecuencia y proporcionando desinfección integral, garantizamos el objetivo fundamental de prevenir de contaminación, evitando la formación de biofilm en los circuitos.

Utilizar el concepto de Ao nos ofrece además la ventaja de medir y programar el nivel de dosis aplicada, consiguiendo una desinfección más eficiente y económica, mediante combinaciones entre tiempo y temperatura (18). Se abre así la puerta a la automatización y a la programación de las desinfecciones en función de las características de nuestras instalaciones.

La combinación de la desinfección térmica con el uso de acido cítrico de forma periódica como desincrustante, aumenta el efecto de eliminación de la biomasa, dado el mayor poder desincrustante y limpiador de éste, mejorando la eficacia de la desinfección tanto en modelos in vitro como en unidades de diálisis en uso (15-16, 20)

Conclusiones

La exposición crónica de la sangre del paciente, a través de la membrana semipermeable del dializador, a una baja carga de contaminación biológica, provoca un estado de inflamación crónica de baja intensidad con consecuencias nefastas para su salud.

Para minimizar estos efectos, las principales Guías de Práctica Clínica recomiendan utilizar líquido de diálisis ultrapuro en todas las modalidades de tratamiento; y para ello, es requisito fundamental contar en nuestras Unidades de Hemodiálisis con sistemas de desinfección adecuados que garanticen el mantenimiento de los estándares de calidad del agua a lo largo de todo el circuito de distribución. Disponemos de distintos sistemas germicidas incorporados a los sistemas de tratamiento de agua para conseguir este objetivo, sin embargo, todos ellos cuentan con limitaciones para garantizar una desinfección adecuada. El desarrollo de los modernos sistemas de desinfección por calor del circuito hidráulico puede aportar una serie de ventajas respecto a otras alternativas. Los parámetros que rigen la dosis de desinfección térmica están definidos y controlados por el valor Ao, como unidad de dosis de calor que consigue una determinada dosis de desinfección. La incorporación del concepto de Ao nos permite cuantificar, medir y estandarizar la dosis de calor necesaria para obtener una determinada desinfección en un determinado contexto. En el caso de la desinfección del circuito hidráulico de las Unidades de Hemodiálisis, aplicar este concepto ofrece la ventaja de poder programar el nivel de dosis aplicada mediante la combinación de tiempo y temperatura, garantizando una desinfección integral, llegando a espacios poco accesibles. Además, al no requerir intervención de personal, almacenaje o transporte de desinfectantes, se puede plantear aumentar la frecuencia de las desinfecciones, programándose incluso diariamente, aspecto éste muy relevante para evitar la formación de biofilm. Estas particularidades, hacen de los actuales sistemas de desinfección térmica una herramienta muy útil para conseguir el objetivo fundamental de un plan de desinfección: evitar de forma proactiva la contaminación y la formación de biofilm bacteriano en el circuito de distribución.

Bibliografía

1. Upadhyay A, Jaber BL. We use impure water to make dialysate for hemodialysis. Semin Dialysis. 2016;29:297–9
2. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: A meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:438–46.
3. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: A nationwide cohort study. Am J Kidney Dis. 2015;65:899–904
4. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update American journal of kidney diseases. Am J Kindney Dis. 2015;66:884–930.
5. European best practice guidelines for haemodialysis (part 1). Section IV. Dialysis fluid purity. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl7:45-62.
6. Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, Martín-Rabadán P, et al. Guía de gestión de calidad del líquido de diálisis (segunda edición, 2015). Nefrología. 2016;36:e52.
7. Hernández-Navarrete M, Celorrio-Pascual J, Lapresta Moros C, Solano Bernad V. Fundamentos de antisepsia, desinfección y esterilización. Enferm Infecc Microbiol Clín. 2014;32:681–8.
8. Röhm-Rodowald E, Jakimiak B, Chojecka A, Wiercinska O, Ziemba B, Kanclerski K. Recommendations for thermal disinfection based on the Ao concept according to EN ISO 15883. Przegl epidemiol. 2013;67: 687
9. ISO 15883-1:2006: Washer-disinfectors Part 2: General requirements, terms, and definitions and tests.
10. Nystrand R. Heat disinfection in dialysis. Spectrum der Dialyse & Apherese. 2015;05:1–5.
11. ISO 23500:2014: Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies.
12. Rosenberg U. Thermal disinfection – the A(0) concept and the biological background. Sterilizat Austral. 2003;22: 17
13. Cappelli G, Ballestri M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiato P, Albertazzi A. Biofilms invade nephrology: Effects in hemodialysis. Blood Purif. 2000;18:224–30.
14. Toapanta Gaibor NG, Gil Sacaluga L, De la Cerda Ojeda F, Molas Cotén JR, Salgueira Lazo M. Desinfección térmica en hemodiálisis usando el concepto A0 como dosificador. Nefrología 2019; 39:482-8
15. Sakuma K, Uchiumi N, Sato S, Aida N, Ishimatsu T, Igoshi T, Kodama Y, Hotta H. Experience of using heat citric acid disinfection method in central dialysis fluid delivery system. J Artif Organs. 2010 Sep;13(3):145-50. doi: 10.1007/s10047-010-0505-0. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20514548.

16. Alayoud A, Hamzi MA, Razkaoui A, Benyahia M. Experience in using thermal disinfection to remove viable bacteria and endotoxins in centraly distributed reverse osmosis water. Arab J Nephrol Transplant. 2014 Jan;7(1):27-31. PMID: 24702531.
17. Isakozawa Y, Migita H, Takesawa S. Efficacy of Biofilm Removal From Hemodialysis Piping. Nephrourol Mon. 2016 Aug 13;8(5):e39332. doi: 10.5812/numonthly.39332. PMID: 27878114; PMCID: PMC5111172.
18. Ogawa T, Matsuda A, Yamaguchi Y, Sasaki Y, Kanayama Y, Maeda T, Noiri C, Hasegawa H, Matsumura O, Mitarai T. Dialysate purification after introduction of automated hot water disinfection system to central dialysis fluid delivery system. ASAIO J. 2012 Mar-Apr;58(2):127-31. doi: 10.1097/MAT.0b013e318241f506. PMID: 22370682.
19. Mc Cormick PJ, Schoene MJ, Dehmler MA, McDonnell G. Moist Heat Disinfection and Revisiting the A0 Concept. Biomed Instrum Technol. 2016 Apr 2;50 Suppl 3:19-26. doi: 10.2345/0899-8205-50.s3.19. PMID: 27100072.
20. Holmes CJ, Degremont A, Kubey W, Straka P, Man NK. Effectiveness of various chemical disinfectants versus cleaning combined with heat disinfection on Pseudomonas biofilm in hemodialysis machines. Blood Purif. 2004;22(5):461-8. doi: 10.1159/000080791. PMID: 15359105.

CAPÍTULO 3
Individualización del Líquido de diálisis mediante cambios en la conductividad total y del bicarbonato. Anexo 7 (nuevo) de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015

Objetivo: Revisar los datos publicados en la literatura respecto a los niveles óptimos de sodio y bicarbonato en el líquido de diálisis (LD), que van a influir en la conductividad en hemodiálisis (HD).

Introducción

En las guías de práctica clínica se nos recuerda lo importante que es el líquido de diálisis (LD) puesto que dependiendo de su composición, se producirán cambios en la sangre del paciente durante cada sesión de hemodiálisis (HD) que pueden tener consecuencias clínicas. Es importante tener en cuenta que el monitor de HD es el elemento encargado de mezclar las soluciones concentradas de electrólitos o cartuchos en polvo, con el agua tratada a una concentración electrolítica, pH, temperatura determinada según la prescripción realizada por el médico y debidamente descalcificada, tal y como se explica en las guías de práctica clínica (1). La cantidad de electrólitos diluidos en el agua se realiza por medio del control de la conductividad. Es muy importante cumplir las normas respecto a este parámetro en el LD (2). La composición del LD es clave para obtener la eficacia y seguridad óptimas en HD (3). Uno de los puntos clave es la conductividad de este LD, que va a depender directamente de la cantidad total de electrolitos disueltos, del tamaño y distancia entre electrodos, y de los iones presentes, de su actividad iónica. Dos de los componentes químicos esenciales para mantener la correcta conductividad del LD, y por tanto la conductividad con la que dializamos al paciente, son el sodio (Na) y el bicarbonato (HCO3 -). Otro elemento que va a influir directamente en la con-

ductividad del LD es la temperatura, de forma general, la conductividad específica aumenta un 2% su valor por cada incremento de un grado de temperatura. La modificación de la conductividad total de la sesión de diálisis modificando los niveles de Na y/o del HCO3 -, son dos puntos muy importantes de la sesión de HD, ya que, pequeños cambios en uno o en ambos parámetros, pueden tener consecuencias clínicas relevantes para el paciente.

Individualización del LD cambiando la conductividad del sodio. Ventajas clínicas

Actualmente, establecer cuál es la mejor cifra de Na en el LD con la que dializar, sigue siendo un tema controvertido. Lo más frecuente es que en cada unidad de HD se trabaje con una concentración estándar de Na en el LD, y se modifiquen en la programación de HD las cifras de Na según las necesidades de cada paciente (4-8). Se debe tener en cuenta que la elección de Na inferior al del plasma del paciente puede provocar una pérdida del mismo por difusión durante la sesión de HD, lo que podría ser ventajoso en determinados pacientes como aquellos con una elevada ganancia de peso interdiálisis (GPID), o en los que están hipertensos, pero no debemos olvidar que esto puede aumentar la posibilidad de que el paciente presente cambios en el plasma durante la sesión que le pueden producir síntomas tan importantes como la aparición de hipotensión intradiálisis o calambres (9-13). Con un sodio bajo en el LD, -considerando en la mayoría de trabajos LD con bajo sodio (<138 mEq/L), hay estudios que han demostrado que este sodio bajo en LD se asocia con reducción de la presión arterial (9,10), posiblemente explicado por un descenso del agua corporal total, agua extracelular y sobrehidratación, medidos por bioimpedanciometría (11). En otros trabajos se observa una menor GPID, comparada con la diálisis con sodio alto (> 139 mEq/L), y también se han descrito efectos positivos en la función endotelial, estrés oxidativo e inflamación, incluso en la regresión de la masa de ventrículo izquierdo (12,13). Pero, a pesar de las ventajas demostradas en los trabajos publicados, es importante recordar que dializar con un LD con sodio bajo se puede asociar a la presencia de cuadros de hipotensión intradiálisis, calambres y cefalea. En una reciente revisión sistemática de la Cochrane (14) en la que se evaluaron 12 trabajos randomizados con un total de 310 pacientes, en el que valoraron dializar con Na bajo (<138 mEq/l), neutro (138-140 mEq/l) o alto (>140 mEq/l) no se encontraron ventajas en los pacientes dializados con sodio bajo, por lo que los autores de esta revisión concluyen que dializar con un LD con bajo sodio no ha demostrado ventajas, y se desaconseja generalizar ésta medida en la práctica clínica diaria. En el lado contrario, si decidimos dializar con Na alto en el LD (>140 mEq/l), superior al del plasma del paciente, corremos el riesgo de que el paciente refiera mayor sensación de sed, y por tanto mayor GPID (15). Estudios realizados en pacientes utilizando líquido de diálisis con alto o bajo Na, han puesto de manifiesto que cada paciente tiene su propio set-point individual osmolar, dependiendo de la cantidad de sal ingerida, de la pérdida de Na urinario (si preservan función renal residual) y de la respuesta fisiológica al Na (16-18). Por tanto, parece razonable, que más que trabajar con cifras estándar de Na, se individualice este parámetro según las características de cada paciente, siempre dentro de los márgenes recomendados por las guías de práctica clínica (1,2). El posible beneficio de la individualización en la prescripción del Na en el LD depende, principalmente de los niveles de Na plasmático del paciente prediálisis, por tanto es aconsejable individualizar este parámetro según las características de cada paciente, modificando la conductividad en los monitores en función el sodio plas-

mático, la GPID, la estabilidad hemodinámica intra e interdiálisis, el agua extracelular, la ingesta de sal y la pérdida de Na en orina de cada paciente (19-22). Otra opción disponible en la gran mayoría de monitores de los que disponemos actualmente, es dializar con perfiles de Na (23), lo que nos permite adaptarlo a lo largo de la sesión a los niveles prediálisis de cada paciente, aunque los resultados publicados respecto a este patrón de práctica clínica no siempre son positivos; recientemente se han publicado datos del estudio DOPPs en el que se objetiva mayor morbimortalidad en los pacientes dializados con perfiles de sodio (24). Por último, es importante recordar la importancia de los niveles de Na con los que dializamos, ya que estos se han relacionado en publicaciones recientes con modificación de la tasa de morbimortalidad en los pacientes en HD (25-27). En conclusión, con respecto a la conductividad del Na en el LD, a la vista de los resultados publicados parece razonable que mejor que trabajar con cifras estándar de Na, se debería adaptar la conductividad a cada paciente según las características clínicas y sus niveles plasmáticos prediálisis.

Individualización del LD cambiando la conductividad del bicarbonato. Ventajas clínicas

La acidosis metabólica es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (28), y se debe principalmente a la acumulación de sulfatos, fósforo y aniones orgánicos. La acidosis metabólica se correlaciona con un aumento de hospitalizaciones y de morbimortalidad en este grupo de pacientes. En los pacientes en HD, el equilibrio ácido-base depende de varios factores, entre los que se encuentran la producción de ácidos relacionada con la ingesta proteica, la cantidad de bicarbonato administrada en el baño de diálisis, la función renal residual y la duración del período interdialítico. Por otra parte, la alcalosis metabólica que se produce durante la sesión de diálisis y sobre todo al final de la sesión puede producir síntomas intra y post-hemodiálisis tales como cefalea, hipotensión, calambres, astenia y arritmias cardiacas (29), por tanto una corrección excesiva de la acidosis metabólica puede tener efectos nocivos para el paciente en HD. En el año 2000, la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) recomendó mantener los niveles de bicarbonato prediálisis por encima de 22 mEq/l (30). Los niveles de HCO3 – con los que se dializa en las unidades de HD, al igual que pasa con los del Na, suelen ser estándar y varia por áreas geográficas y mientras en Japón dializan con HCO3 – bajo (2530 mEq/l) (31), en Norteamérica y Europa se trabaja con cifras de HCO3 – entre 32-36 mEq/l (32). Para poder mantener correctamente el equilibrio ácido-base en un paciente en HD, se necesita una medición de bicarbonato plasmático pre y post-HD. Se recomiendan cifras de bicarbonato pre-HD: 20-23 mEq/l (no menor de 18 mEq/l) y de bicarbonato post-HD: 26-28 mEq/l (nunca mayor de 30 mEq/l) (33). Es muy importante tener en cuentas cuáles son los principales efectos adversos relacionados con niveles elevados de HCO3 -, que pueden aparecer en los pacientes en HD por la corrección de la acidosis metabólica durante la sesión. Debemos tener especial cuidado en:

• Pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, en los que una rápida corrección de la acidosis metabólica puede empeorar su patología pulmonar (34).

• Pacientes con niveles de calcio en límites alto o bajo de la normalidad, dado que influye en el balance de calcio iónico (iCa). La corrección de la acidosis, el pH del dializado y los niveles de HCO3 pueden influir de forma significativa en este balance, así como en los niveles de PTH durante la sesión de diálisis (35).

• Pacientes con antecedentes de arritmias y/o con patología cardiaca de base. Se conoce que la corrección de la acidosis metabólica favorece la aparición de arritmias, tanto por la rápida corrección de la acidosis que aumenta los niveles de HCO3 (36), como por el descenso rápido de los niveles de potasio (K) plasmático (37), o por el descenso del iCa (38).

• Pacientes con inestabilidad hemodinámica durante la sesión de HD. Se ha asociado ésta inestabilidad hemodinámica a los cambios electrolíticos, principalmente de K y de iCa (39).

• Pacientes con hepatopatía avanzada, en los que la corrección de la acidosis aumenta la concentración de hidrogeniones en plasma, y puede favorecer que el paciente entre en encefalopatía por hiperamoniemia (40), esta es una complicación poco frecuente en pacientes cirróticos que requieren diálisis, pero dada la gravedad del cuadro, es muy importante tenerla en cuenta cuando se realice la prescripción de la sesión en estos pacientes.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los trabajos publicados en los que se objetiva que la rápida y/o excesiva corrección de la acidosis metabólica tiene efectos deletéreos en los pacientes en HD, incluso se ha asociado a aumento de la mortalidad (30,33,41), no se recomienda dializar con niveles elevados de HCO3 -, siendo aconsejable no superar los 35-36 mEq/l (42, 43).

Otro punto importante a tener en cuenta, es cómo se corrige la acidosis en técnicas con alto trasporte convectivo, porque no está claro si es necesario modificar la conductividad del LD de HCO3 – en los pacientes que recibían este tratamiento, recientemente Montagud-Marrahi et al (44) han publicado un trabajo en el que comparan realizar Hemodiafiltración on-line con HCO3 – 35 vs 32 mEq/l, y no objetivaron cambios clínicos en ambos periodos de estudio, por lo que concluyen que ambas pautas son seguras, y recomiendan individualizar la conductividad del HCO3 – según las características de cada paciente.

En el momento actual no está bien definida cuál es la mejor pauta de bicarbonato en el baño de hemodiálisis, y los niveles con los que se dializan los pacientes son diferentes en distintos centros utilizándose concentraciones en el baño de diálisis entre 32-36 mEq/l en nuestro medio. A pesar de que se han publicado estudios en los que se ha intentado definir cuál es la cifra de HCO3 – en el LD mejor para dializar, hasta el momento presente no se ha demostrado que modificar la conductividad 1-3 mEq/L por encima o por debajo de los niveles recomendados aporte beneficios, por lo que parece razonable mantener la conductividad del HCO3 en el LD entre 32-36 mEq/l. De nuevo, como en el caso del Na, se recomienda, en determinados grupos de pacientes con aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con la alcalosis metabólica (pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de arritmias, o aquellos que presentan mala tolerancia hemodinámica a las sesiones de HD, así como pacientes cirróticos), individualizar la conductividad del HCO3 – en el LD. Las recomendaciones sobre el correcto control del equilibrio ácido-base en pacientes en HD vienen recogidas en la tabla.

Conclusiones

En relación con las características del LD, respecto a la conductividad total, cabe destacar que el Na y el HCO3 -, son los principales elementos que influyen en la conductividad total, y que por tanto, cambios en su conductividad van a influir significativamente en la conductividad

total del LD. Las cifras de Na y de HCO3 – con las que se dializan los pacientes son esenciales para que reciban una correcta dosis de diálisis, y lo hagan de una manera segura y eficaz. La modificación de ambos parámetros en el LD, tanto del Na como del HCO3 – , su ajuste a las características de cada paciente, nos va a permitir mejorar la tolerancia a las sesiones de HD, y nos aseguran que el paciente recibe un tratamiento óptimo y seguro. Por tanto, la individualización de la conductividad de Na y HCO3 -, son herramientas de trabajo para la práctica clínica diaria aconsejables en el campo de HD, ya que nos permiten dializar de un modo eficaz y seguro.

Corrección del equilibrio ácido-base en pacientes en HD. Individualización de la conductividad del bicarbonato.
1/ Acidosis preHD con bicarbonato normal o bajo postHD:
Posibles causas:
• Consejos dietéticos (asegurar una adecuada ingesta de proteínas).
• La diálisis contrarresta de forma insuficiente la acidosis generada.
✔ **Medidas:**
• Aumentar la conductividad del bicarbonato.
• Aumentar la eficacia de la diálisis.
• Retornar con bicarbonato 1/6 M.
• Aportar bicarbonato oral (solo en casos excepcionales).
2/ Acidosis preHD, alcalosis marcada postHD, bicarbonato mayor a 28 mEq/l:
Posibles causas:
• Indica, por un lado, una buena alcalinización durante la HD y por otro, producción elevada de ácidos o pérdida de álcalis.
✔ **Medidas:**
• Consejos dietéticos (asegurar una adecuada ingesta de proteínas).
• Bicarbonato sódico oral en pequeñas dosis diarias.
3/ Alcalosis metabólica pre HD con alcalosis postHD:
Posibles causas:
• Descartar una baja ingesta proteica o elevada ingesta de álcalis (bicarbonato, fármacos).
✔ **Medidas:**
• Estimular la ingesta protéica.
• Moderar la ingesta de alcalinos.
• Disminuir la conductividad de bicarbonato en el monitor.
4/ Alcalosis metabólica pre y bicarbonato postHD normal:
Posibles causas:
• Descartar una baja ingesta proteica o elevada ingesta de álcalis (bicarbonato, fármacos).
✔ Medidas:
• Estimular la ingesta protéica si el PCR es bajo
• Moderar la ingesta de alcalinos

Tabla. Corrección del equilibrio ácido-base en pacientes en HD. Papel de la individualización de la conductividad del bicarbonato. HD: hemodiálisis.

Bibliografía

1. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (part 1). Section IV. Dialysis fluid purity. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:45–62.
2. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD) (segunda edición 2015). R. Pérez García, R. García Maset, E. González Parra, C. Solozábal Campos, R. Ramírez Chamond y cols. Nefrología. 2016;36:e1-e52.
3. Locatelli F, La Milia V, Violo L, Del Vecchio L, Di Filippo S. Optimizing haemodialysate composition. Clin Kidney J. 2015;8:580-9.
4. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Why does the choice of dialysate sodium concentration remain controversial? Hemodial Int. 2018;22:435–444.
5. Flythe JE, Mc Causland FR. Dialysate Sodium: Rationale for Evolution over Time. Semin Dial. 2017;30:99-111.
6. Vareesangthip K, Davenport A. Reducing the risk of intradialytic hypotension by altering the composition of the dialysate. Hemodial Int. 2020;24:276-281.
7. Munoz Mendoza J, Arramreddy R, Schiller B. Dialysate Sodium: Choosing the Optimal Hemodialysis Bath. Am J Kidney Dis. 2015;66:710-20.
8. Marshall MR, Karaboyas A. Temporal changes in dialysate [Na+] prescription from 1996 to 2018 and their clinical significance as judged from a meta-regression of clinical trials. Semin Dial. 2020;33:372-381.
9. Chen Z, Sun F, Shen Y, Ma L, Liu J, Zhou Y. Impact of Dialysate Sodium Concentration Lowering on Home Blood Pressure Variability in Hemodialysis Patients. Ther Apher Dial. 2019;23:153-159.
10. Locatelli F, Covic A, Chazot C et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 785–796.
11. Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, Lindsay RM. Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system. Am J Kidney Dis. 2010;56:69-76.
12. Gümrükçüo| lu HA, Arı E, Akyol A, Akda| S, Sim~~ek~~ H, Sahin M et al. Effects of lowering dialysate sodium on carotid artery atherosclerosis and endothelial dysfunction in maintenance hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2012;44:1833-9.
13. Dunlop JL, Vandal AC, de Zoysa JR, Gabriel RS, Haloob IA, Hood CJ et al. Rationale and design of the Sodium Lowering In Dialysate (SoLID) trial: a randomised controlled trial of low versus standard dialysate sodium concentration during hemodialysis for regression of left ventricular mass. BMC Nephrol. 2013 15;14:149.
14. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD011204.
15. Jung ES, Lee J, Lee JW, Yoon HJ, Kim DK, Oh KH et al. Increasing the dialysate sodium concentration based on serum sodium concentrations exacerbates weight gain and thirst in hemodialysis patients. Tohoku J Exp Med. 2013;230:117-21.

16. Inrig JK, Molina C, D'Silva K, Kim C, Van Buren P, Allen JD, Toto R. Effect of low versus high dialysate sodium concentration on blood pressure and endothelial-derived vasoregulators during hemodialysis: a randomized crossover study. Am J Kidney Dis. 2015;65:464-73.
17. Basile C, Pisano A, Lisi P, Rossi L, Lomonte C, Bolignano D. High versus low dialysate sodium concentration in chronic haemodialysis patients: A systematic review of 23 studies. Nephrol Dial Transplant. 2016;31: 548–563.
18. Albalate Ramón M, de Sequera Ortiz P, Pérez-García R, Ruiz-Álvarez MJ, Corchete Prats E, Talaván T et al. Sodium set-point in haemodialysis: is it what we see clinically? Nefrologia 2013;33:808-15.
19. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. Kidney Int. 2004; 66:1232–1238.
20. Radhakrishnan RC, Varughese S, Chandran A et al. Effects of Individualized Dialysate Sodium Prescription in Hemodialysis – Results from a Prospective Interventional Trial. Indian J Nephrol. 2020;30:3-7.
21. Basile C, Lomonte C. It is Time to Individualize the Dialysate Sodium Prescription. Semin Dial. 2016;29:24-27.
22. Ságová M, Wojke R, Maierhofer A, Gross M, Canaud B, Gauly A. Automated individualization of dialysate sodium concentration reduces intradialytic plasma sodium changes in hemodialysis. Artif Organs. 2019;43:1002-1013.
23. Meira FS, Poli de Figueiredo CE, Figueiredo AE. Influence of sodium profile in preventing complications during hemodialysis. Hemodial Int. 2007;11:S29-32.
24. Dasgupta I, Thomas GN, Clarke J, Sitch A, Martin J, Bieber B et al. Associations between Hemodialysis Facility Practices to Manage Fluid Volume and Intradialytic Hypotension and Patient Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 7;14:385-393.
25. Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1613-8.
26. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Inaba M, Rayner H et al. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization, and mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:92-100.
27. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Hörl WH, Pisoni RL et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2012;59:238-48.
28. Rezende LR, Souza PB, Pereira GRM, Lugon JR. Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a review. J Bras Nefrol. 2017;39:305-311.
29. Basile C, Rossi L, Lomonte C. Dialysate bicarbonate concentration: Too much of a good thing? Semin Dial. 2018;31:576-582.
30. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2000;35:S1-140.

31. Sargent JA, Yamamoto T, Yamakawa T, De Waal D, Gennari FJ. Hemodialysis using a low bicarbonate dialysis bath: Implications for acid-base homeostasis. Semin Dial. 2020 Aug 15. doi: 10.1111/sdi.12902. PMID: 32798324.
32. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, Morgenstern H, Zhang J, Sen A, Ikizler TA, Rayner H, Fissell RB, Vanholder R, Tomo T, Port FK. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2013;62:738-46.
33. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2004;44:661-71.
34. Sombolos KI, Bamichas GI, Christidou FN, et al. pO2 and pCO2 increment in post-dialyzer blood: The role of dialysate. Artif Organs. 2005;29:892-898.
35. Havlin J and Vankova S. Intradialytic alkalinization is a neglected factor affecting calcium mass balance and parathyroid hormone level during haemodiafiltration. Clinical Kidney Journal, 2019; 12:149–156.
36. Krahn RE, Tulowitzki R, Gudleski GD, Murray B, Rajagopalan B, Su W et al. Effect of Bicarbonate-Buffered Dialysate on Ventricular Arrhythmias in Hemodialysis Patients. Am J Nephrol. 2019;49:74-80.
37. Heguil_en RM, Sciurano C, Bellusci AD, et al. The faster potassium lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:591-597.
38. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: Pilot study of single dialysis effects. J Nephrol. 2012;25:653-660.
39. Gabutti L, Ferrari N, Giudici G, Mombelli G, Marone C. Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:2369-2376.
40. Howard CS, Teitelbaum I. Renal replacement therapy in patients with chronic liver disease. Semin Dial. 2005;18:212-6.
41. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: Is it better to be acidotic or alkalotic? Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:70-78.
42. Perez-Garcia R et al. Necesidad del control individual del balance acido -base en hemodiálisis. Nefrología 1996,16:272-274.
43. Macario F, Pérez-García R, Junco E, López Gómez JM, Campos M, Marques A, Valderrábano F. Necessidade de correcçao individualizada da acidose nos doentes em hemodiálise. Rev Por Nef Hiper 1999;13:49-58.
44. Montagud-Marrahi E, Broseta JJ, Rodriguez-Espinosa D, Rodas L, Hermida-Lama E, Xipell M, Arias-Guillén M et al. Optimization of dialysate bicarbonate in patients treated with online haemodiafiltration, Clinical Kidney Journal, sfaa058, https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa058.

CAPÍTULO 4
Concentración óptima de calcio y magnesio en el líquido de diálisis con citrato. Anexo 7 (nuevo) de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015

Objetivo: Revisar los datos publicados sobre cuáles son los niveles aconsejados de calcio y magnesio con los que debemos trabajar cuando se dializa con líquido de diálisis con citrato.

Introducción

El líquido de diálisis (LD) es un elemento esencial en la diálisis, durante cada sesión se producen transferencias entre el LD y la sangre del paciente, por lo que conocer y optimizar composición debe ser uno de los puntos esenciales en la programación de hemodiálisis (HD) (1). En la preparación y selección del LD, para evitar la precipitación de calcio (Ca++) y magnesio (Mg++) que podría ocurrir al añadir bicarbonato, se debe utilizar un ácido. El ácido más ampliamente empleado clásicamente ha sido el acetato. El acetato, incluso a bajas concentraciones (3-4 mmol/l) como se utiliza en el LD, puede aumentar el estrés oxidativo, la liberación de citocinas proinflamatorias y la síntesis de óxido nítrico y puede actuar como coadyuvante al resto de estímulos proinflamatorios a los que están sometidos los pacientes en HD. Aunque se utiliza en pequeñas cantidades, durante la sesión de HD puede pasar parte de éste ácido a la sangre del paciente y contribuir en la aparición de síntomas, principalmente intolerancia a la sesión de HD por inestabilidad hemodinámica (2).

Por este motivo desde hace años se busca un ácido que sirva para estabilizar el líquido de diálisis (LD) y se evite la precipitación de calcio y magnesio, sin que se produzcan estos efectos no deseados. El ácido más estudiado y con el que se tiene más experiencia clínica es el citrato. En este caso se sustituye el ácido acético del LD por ácido cítrico, que es un ácido más fisiológico y produce una menor activación. La diálisis con citrato produce, de forma aguda una menor alcalemia postdiálisis (3) pero se sabe que modifica los niveles de Ca++, magnesio (Mg++) y PTH (4). Al trabajar con este ácido es muy importante tener en cuenta que el citrato puede actuar como quelante de cationes, por tanto puede actuar tanto de quelante de magnesio como de Ca++. Precisamente su actividad quelante de Ca++ es el motivo por el que el citrato se utiliza como anticoagulante para otras indicaciones como pueden ser el sellado de catéteres (5,6), o en técnicas continuas de reemplazo renal (7,8). Se sabe que, al igual que el acetato, el citrato también puede pasar al paciente durante la HD, por lo tanto, cuando se utiliza como ácido en el LD debemos tenerlo en cuenta porque se deberá valorar la necesidad de suplementar tanto con Ca++ como con magnesio para mantener un balance adecuado de estos cationes.

Cuáles son los niveles óptimos de calcio (Ca

++) con los que debemos dializar si el LD lleva citrato

Actualmente no existe un consenso claro sobre cuál debe ser el contenido de Ca++ en el LD (9-11). Las guías KDIGO sugieren niveles de Ca++ entre 1.25 y 1.50 mmol/L (2,5-3 mEq/L) y utilizar niveles más elevados, hasta 1.75 mmol/L (3.5 mEq/l) sólo en situaciones excepcionales como pueden ser los casos de hipocalcemia sintomática grave o en pacientes que tras reali-

zarle un paratiroidectomía presentan un cuadro de síndrome de hueso hambriento (12). En la práctica clínica cada vez se intenta individualizar más el Ca++ con el que se dializa al paciente según su situación con respecto al metabolismo óseo mineral. Se sabe que dializar con valores de Ca++ bajos (1.25 mmol/L) se asocia a un balance negativo de Ca++ y puede aumentar las cifras de PTH, mientras que con niveles más elevados de Ca++ (1.50 mmol/l), el balance va a ser mayor y puede favorecer la osteoporosis y calcificación vascular, por este motivo es importante valorar de forma individual cuál es mejor para cada paciente. En el caso de que se dialice con un LD con citrato, sabemos que por su capacidad de quelar Ca++, el balance del mismo va a disminuir, y cada vez se plantea más si es necesario aumentar su aporte. Este punto adquiere aún mayor importancia cuando el paciente se dializa con técnicas de alto trasporte convectivo como la hemodiafiltración en línea (HDF-OL), ya que el balance puede ser aún menor. En el trabajo de Steckiph (13) se compara el balance de Ca++ en HDF-OL utilizando un LD con citrato o con acetato, y tras valorar sus resultados concluyen que sería aconsejable aumentar los niveles de Ca++ en 0.15 mmol/l cuando se trabaja con líquido de diálisis con citrato. Resultados similares obtienen en el trabajo de Aniort (14) en el que por medio de un modelo matemático indican cómo suplementar de Ca++ cuando se dializa con LD con citrato. Por tanto, a la vista de los datos publicados, en los que se evidencia un balance negativo de Ca++ con un LD con citrato (13, 15), parece razonable dializar con valores mínimos en el LD de 1.5 mmol/l cuando se trabaje con citrato, y valorar para pacientes con riesgo de hipocalcemia aumentar el Ca++ del LD hasta cifras de 1.65 mmol/l.

Cuáles son los niveles óptimos de magnesio con los que debemos dializar si el LD lleva citrato

El magnesio (Mg++) es un catión muy importante para varias funciones fisiológicas básicas del cuerpo humano. La concentración de Mg++ del dializado es uno de los principales factores que influyen en el equilibrio del Mg++ y en los niveles séricos de Mg en pacientes en HD. El Mg++ atraviesa fácilmente las membranas de diálisis, y la cantidad eliminada va a depender del gradiente de concentración entre el suero y el dializado. Para evitar la hipomagnesemia en pacientes en HD, el LD va suplementado con Mg++, en el LD estándar la concentración de Mg++ es de 0.5 mMol/l. El Mg++ juega un importante papel en la práctica clínica, ya que la hipomagnesemia se ha relacionado en pacientes en HD con el desarrollo de calcificaciones vasculares (16) y con la aparición de hipotensión intradiálisis, disminuyendo la tolerancia hemodinámica al tratamiento dialítico (17,18). Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los niveles bajos de Mg++, la enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes en HD (19-21). Por este motivo es razonable plantear medir niveles de Mg++ en nuestros pacientes, y si se determinan cifras de hipomagnesemia plantear medidas terapéuticas para evitar este factor de riesgo, ya sea con suplementación dietética o farmacológica (22), o plantear si el paciente está en HD, aumentar la concentración de Mg++ en el LD. En pacientes el HD con un LD con citrato el problema de la hipomagnesemia puede ser aún mayor. Al dializar con un LD con citrato, debemos saber que al igual que pasa con el calcio, el citrato también quela magnesio lo que puede llevar a un descenso de los niveles de Mg++ en el plasma de los pacientes, por tanto cuando trabajamos con este LD debemos valorar si el Mg++ del LD estándar es suficiente o requiere que aumentemos la cantidad. En un reciente estudio (23) se determinó

in vitro los efectos a nivel celular tanto del estrés oxidativo como de la estimulación del sistema inmune de diferentes LDs con diferentes concentraciones de Mg++. En este estudió se objetivó que concentraciones elevadas de Mg++ en el LD tienen efectos beneficiosos sobre la reducción del estrés oxidativo y el daño en el sistema inmune. En clínica, en un trabajo reciente de R. Pérez-García et al (21) se describe como pacientes dializados con LD con citrato, presentan tendencia a la hipomagnesemia, por lo que los autores sugieren que para pacientes que se dializan con este ácido, se debería plantear aumentar los niveles de Mg++ de 0.5 mmol/l a 0.75 mmol/l. Aunque se necesitan estudios para confirmar que el aumento de los niveles de Mg++ en el LD mejora la morbimortalidad de los pacientes en HD, si que debemos tener en cuenta, a la vista de los trabajos publicados recientemente, que parece razonable recomendar el uso de un LD con niveles de Mg++ superiores cuando se use un LD con citrato, que cuando se dializa con LD con acetato.

Ventajas clínicas evidenciadas al dializar con un líquido de diálisis (LD) con citrato

El uso de LD con acetato, incluso a bajas concentraciones (3-4 mmol/l), aumenta el estrés oxidativo, la liberación de citocinas proinflamatorias y la síntesis de óxido nítrico y puede actuar como coadyuvante de otros estímulos proinflamatorios a los que están sometidos los pacientes en HD. La eliminación del acetato en la HD podría mejorar la supervivencia en los pacientes en HD. El LD con citrato no produce esta activación, por lo que podría suponer una importante alternativa en la práctica clínica. En trabajos recientes publicados se ha objetivado que en las diálisis con citrato produce menor alcalemia postdiálisis de forma aguda (3), mejora la tolerancia hemodinámica a las sesiones de HD (24) y modifica de forma significativa los niveles de Ca++, Mg++ y PTH (4). Estas modificaciones en el metabolismo óseo-mineral se han asociado a una disminución en las calcificaciones vasculares (25,26). Por otra parte, el efecto anticoagulante del citrato (que incluso es utilizado como tal tratamiento en las técnicas continuas de reemplazo renal), en los pacientes crónicos en HD se ha objetivado que disminuye la necesidad de terapia anticoagulantes, incluso puede llegar a permitir prescindir del uso de otro fármaco anticoagulante con buenos resultados (27,28). Posiblemente este efecto anticoagulante del citrato, que evita la coagulación de los sistemas, pueda permitir obtener una mejor dosis de diálisis manteniendo el resto de la prescripción sin cambios (29,30). Finalmente es importante destacar los datos de trabajos recientemente publicados en los que se objetiva una mejor supervivencia en aquellos pacientes que se dializan con LD sin acetato y que lo hacen principalmente con un LD con citrato (31-33). En la tabla se aportan las recomendaciones de concentrado de Ca++ y Mg++ con el que dializar a los pacientes cuando lo hacemos con LD con citrato.

Conclusiones

Los datos de los trabajos recientemente publicados, en los que se analizan y confirman las ventajas de dializar con un LD sin acetato, abalan el aumento del uso de LD con citrato en la práctica clínica diaria. Ante los resultados de estos trabajos en los que se ha utilizado un LD con citrato como ácido, parece razonable recomendar aumentar tanto las concentraciones de Ca++ como de Mg++ en este LD, para evitar efectos colaterales. En el caso del Ca++ la recomendación es aumentar 0.15 mmol/l la concentración cuando trabajemos con LD con citrato.

Aunque se podría individualizar, y en aquellos pacientes que no presenten riesgo de hipocalcemia, se podrían dializar con concentraciones de Ca++ de 1.50 mMol/l con un LD con citrato, y solo aumentar en aquellos pacientes con riesgo de sufrir hipocalcemia. Respecto al Mg++, aunque los datos son aún escasos, se ha visto una tendencia a la hipomagnesemia en aquellos pacientes dializados con LD con citrato, con una concentración de Mg++ de 0.5 mMol/l (actualmente la concentración estándar de Mg en nuestro medio), por lo que se aconseja aumentar la concentración de Mg++, siendo la concentración aconsejada en estos casos de 0.75 mMol/l. El aumento del uso del LD con citrato va a aportar ventajas clínicas a corto y largo plazo a nuestros pacientes, pero debemos adaptar los aportes de Ca++ y Mg++ en este LD para evitar los efectos colaterales de la disminución de los niveles plasmáticos que se han determinado cuando se utiliza este LD.

Tabla. Recomendaciones respecto a las concentraciones de calcio (Ca++) y magnesio (Mg++) cuando trabajamos con LD con citrato. Se valorarán los niveles de Ca++ y Mg++ en sangre, la tolerancia clínica a las sesiones de diálisis, el tratamiento médico que esté recibiendo, y control del metabolismo óseo mineral (MOM) del paciente.

	Ca++ líquido (mmol/l)	Mg++ líquido (mmol/l)
Según niveles de Ca++ prediálisis (mg/dl):		
<8.5	1.50	-
8.5-9.5	1.25-1.50	-
>9.5	1.25	-
Según niveles de Mg++ prediálisis (mg/dl):		
<1.5	-	0.50-0.75
1.5-2.5	-	0.50-0.75
>2.5	-	0.50
Según tolerancia clínica:		
***Hipotensión**	1.50-1.75*	
***Disfunción de VI**	1.50-1.75*	
Según tratamiento médico:		
***Quelantes cálcicos**	1.25	-
***Vitamina D o análogos**	1.25	-
***Quelantes no cálcicos**	1.25-1.50	-
***Calcimiméticos**	1.50-1.75*	-
Según control MOM:		
***Enfermedad ósea adinámica**	1.25	-
***"Hueso hambriento"**	1.5-1.75*	-
Según pauta de diálisis:		
***Diaria**	1.50-1.75*	0-50-0.75
***Nocturna**	1.50-1.75*	0.50-0.75

Ca^{++}: calcio, Mg^{++}: magnesio, VI: ventrículo izquierdo,MOM: metabolismo óseo-mineral.
*En los pacientes en los que dialice con Ca de 1.75 mmol/l, siempre se debe valorar estrechamente que el paciente no presente niveles elevados de calcio en sangre y que no haga balances excesivamente positivos de calcio durante la sesión de diálisis, realizando para ello controles de calcemia pre y post sesión de diálisis.

Bibliografía

1. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD) (segunda edición 2015). R. Pérez García, R. García Maset, E. González Parra, C. Solozábal Campos, R. Ramírez Chamond y cols. Nefrología. 2016;36:e1-e52.
2. Petitclerc T, Diab R, Le Roy F et al. Acetate-free hemodialysis: what does it mean?. Nephrol Ther 2011; 7: 92–98.
3. De Sequera Ortiz P, Albalate Ramón M, Pérez-García R, Corchete Prats E, Arribas Cobo P, Alcázar Arroyo R, et al. Efecto agudo del baño con citrato sobre la alcalemia posdiálisis. Nefrología. 2015;35:164–71.
4. Í afránek R, Mou-ka P, Vávrová J, Pali-ka V, Pavlíková L, Sulková SD. Changes of serum calcium, magnesium and parathyroid hormone induced by hemodialysis with citrate-enriched dialysis solution. Kidney Blood Press Res. 2015;40(1):13-21.
5. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, Fu P. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2014; 63:479-90.
6. Hussein WF, Gomez N, Sun SJ, Yu J, Yang F, Ajuria M et al. Use of a gentamicin-citrate lock leads to lower catheter-related bloodstream infection rates and reduced cost of care in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2020 Oct 1. doi: 10.1111/hdi.12880. Epub ahead of print. PMID: 33006269.
7. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J. Heparin-Free Regional Anticoagulation: There Are Significant Differences Between Citrate-Containing Dialysate and Regional Citrate Anticoagulation. Crit Care Med. 2018; 46: e176-e177.
8. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T et al; RICH Investigators and the Sepnet Trial Group. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 27:1629-1639.
9. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Arenas MD, Sainz-Prestel V, Gonzalez- Espinoza L, Muñoz-Rodriguez MA, et al. Individualization of dialysate calcium concentration according to baseline pre-dialysis serum calcium. Blood Purif. 2014;38:224–33.
10. Maduell F, Rodriguez N, Arias-Guillen M, Jimenez S, Alemany B, Duran C et al: Dialysate calcium individualisation: a pending issue. Nefrologia 2012;32:579-586.
11. Merle E, Roth H, London GM, Jean G, Hannedouche T, Bouchet JL, Drueke T, Fouque D, Daugas E, French C et al: Low parathyroid hormone status induced by high dialysate calcium is an independent risk factor for cardiovascular death in hemodialysis patients. Kidney Int 2016, 89(3):666-674.
12. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017;92:26-36.

13. Steckiph D, Bertucci A, Petraulo M, Baldini C, Calabrese G, Gonella M. Calcium mass balances in on-line hemodiafiltration using citrate-containing acetate-free and regular dialysis concentrates. Abstract ERA-EDTA Congress. 2013.
14. Aniort J, Chupin L, Cîndea N. Mathematical model of calcium exchange during haemodialysis using a citrate containing dialysate. Math Med Biol J IMA 2018;35:87–120.
15. R. Pérez-García, M. Albalate, P. De Sequera, M. Ortega. El balance de calcio es menor con un líquido de diálisis con citrato que con acetato. Nefrología 2017;37:93–113.
16. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, Inaba M, Nishizawa Y. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. Clin Nephrol. 2007 Oct;68(4):222-7
17. Pakfetrat M, Roozbeh Shahroodi J, Malekmakan L, Zare N, Hashemi Nasab M, Hossein NM. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? Hemodial Int. 2010;14:492–497.
18. Elsharkawy MM, Youssef AM, Zayoon MY. Intradialytic changes of serum magnesium and their relation to hypotensive episodes in hemodialysis patients on different dialysates. Hemodial Int. 2006;10:S16-23.
19. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2018;25:251–260.
20. Ikee, R. Cardiovascular disease, mortality, and magnesium in chronic kidney disease: Growing interest in magnesium-related interventions. Ren. Replace. Ther. 2018, 4, 1.
21. Pérez-García R, Jaldo MT, Puerta M, Ortega M, Corchete E, de Sequera P et al. Hypomagnesaemia in haemodialysis is associated with increased mortality risk: its relationship with dialysis fluid. Nefrologia. 2020;40:552-562.
22. Muñoz-Castañeda, J.R.; Pendón-Ruiz de Mier, M.V.; Rodríguez, M.; Rodríguez-Ortiz, M.E. Magnesium Replacement to Protect Cardiovascular and Kidney Damage? Lack of Prospective Clinical Trials. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 664.
23. Vida C, Carracedo J, Sequera P, Bodega G, Pérez R, Alique M, Ramírez R. Increasing the Magnesium Concentration in Various Dialysate Solutions Differentially Modulates Oxidative Stress in a Human Monocyte Cell Line. Antioxidants (Basel). 2020;9:319.
24. de Sequera Ortiz P, Pérez García R, Molina Nuñez M, Muñoz González RI, Álvarez Fernández G, Mérida Herrero E et al en representación del grupo del estudio ABC-treat; Grupo del estudio ABC-treat. Prospective randomised multicentre study to demonstrate the benefits of haemodialysis without acetate (with citrate): ABC-treat Study. Acute effect of citrate. Nefrologia. 2019;39:424-433.
25. Ter Meulen KJ, Dekker MJE, Pasch A, Broers NJH, van der Sande FM, van der Net JB et al. Citric-acid dialysate improves the calcification propensity of hemodialysis patients: A multicenter prospective randomized cross-over trial. PLoS One. 2019;14:e0225824.
26. Lorenz G, Mayer CC, Bachmann Q, Stryeck S, Braunisch MC, Haller B, Carbajo-Lozoya J et al. Acetate-free, citrate-acidified bicarbonate dialysis improves serum calcification propensity-a preliminary study. Nephrol Dial Transplant. 2018;33:2043-2051.

27. Richtrova P, Mares J, Kielberger L et al. Citrate-buffered dialysis solution (Citrasate) allows avoidance of anticoagulation during intermittent hemodiafiltration-at the cost of decreased performance and systemic biocompatibility. Artif Organs 2017; 41: 759–766.
28. Gabutti L, Lucchini B, Marone C et al. Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. BMC Nephrol 2009; 10: 7
29. Kossmann RJ, Gonzales A, Callan R, Ahmad S: Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1459-1464.
30. Ahmad S, Callan R, Cole JJ, Blagg CR: Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. Am J Kidney Dis 2000;35:493-499.
31. Mercadal L, Franck JE, Metzger M et al. Improved survival associated with acetate-free haemodialysis in elderly: a registry-based study. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1460–2385.
32. Couchoud C, Hannedouche T, Bauwens M, Ecochard R, Lassalle M, Frimat L et al. Impact of the dialysate acid component on haemodialysis mortality rates. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35: 1244-1249.
33. Neri L, Bellocchio F, Kircelli F, Jirka T, Levannier M, Guillaume J et al. Long-term mortality risk associated with citric acid- and acetic acid-based bicarbonate haemodialysis: a historical cohort propensity score-matched study in a large, multicentre, population-based study. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35:1237-1244.

CAPÍTULO 5
Como controlar la contaminación bacteriana y sustancias pirogénicas en el agua tratada para la hemodiálisis. Anexo 3 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis, segunda edición – 2015

Objetivo: Revisar los datos publicados en relación al control microbiológico y sus derivados en el agua de hemodiálisis.

Introducción

El liquido de diálisis forma parte activa del tratamiento de un paciente de hemodiálisis, pudiendo contribuir a reducir o incrementar el estado inflamatorio crónico al que estos pacientes están sometidos (1,2,3). Este líquido se forma directamente en los monitores al unir su principal componente que es el agua tratada con el concentrado ácido y el bicarbonato. El agua tratada de hemodiálisis es el resultado de un complejo sistema de tratamiento de agua que se compone fundamentalmente de tres fases. La primera o pretratamiento consiste en eliminar del agua de la calle la mayoría de las partículas en suspensión, sustancias orgánicas, reducir el número de cationes y eliminación de cloro, esto se realiza mediante los filtros de arena, descalcificadores y filtros de carbón activado correspondientemente. La segunda fase o de tratamiento tiene como objetivo eliminar restos de compuestos químicos y contaminantes bacterianos, con la ósmosis inversa como elemento principal. La tercera fase es la distribución del agua a los monitores, que precisa un diseño enfocado a impedir la proliferación bacteriana y

evitar la formación de biofilm bacteriano. Durante la hemodiálisis vamos a exponer la sangre del paciente a cientos de litros de agua, ya sea a través de una membrana, en el caso de técnicas eminentemente difusivas, o con la infusión directa en caso de técnicas convectivas, pudiendo desencadenar en el paciente complicaciones de forma aguda o crónica . En los últimos 15 años se ha generalizado el uso de membranas de alto flujo, con o sin hemodiafiltación, implicando de forma paralela la necesidad de producir agua ultrapura. Ésta, actualmente, se consigue mediante técnicas de membrana, siendo la doble osmosis inversa y los ultrafiltros el tratamiento mas habitual (4). El uso de líquido de diálisis ultrapuro disminuye en el paciente los niveles de inflamación y estrés oxidativo (5), mejora la albumina sérica y la hemoglobina disminuyendo los requerimientos de agentes estimulantes de la eritropoyesis (6) y ayuda a preservar la función renal residual (7). Partiendo de estas evidencias, reconocidas en los últimos años, a día de hoy en nuestro medio se recomienda el uso de liquido de diálisis ultrapuro en todas las modalidades de diálisis (8).

En el proceso de obteción de un líquido de diálisis ultrapuro, es fundamental el control microbiológico del agua utilizada, garantizando el control tanto del crecimiento bacteriano, como de cualquier otro componente del mismo capaz de poner en marcha la respuesta inflamatoria en el paciente. Estos componentes se denominan sustancias pirógenas, e incluyen fragmentos de la pared bacteriana (lipopolisacáridos conocidos como endotoxinas) o secretadas por ellas (exotoxinas) u otras fracciones como fragmentos cortos del acido desoxinucleico bacteriano (ADN).

Contaminantes microbiológicos en el agua de hemodialisis

Según las recomendaciones de la Guía de la Calidad del líquido de Diálisis de la S.E.N. (8), los requisitos microbiológicos que debe cumplir el líquido de diálisis ultrapuro son:

• Recuento microbiológico inferior a 10 UFC / 100 ml (O,1 UFC/ML) utilizando medio de cultivo el R2A como primera opción

• Recuento de endotoxinas inferior a 0.03 UE/ml, utilizando prueba de lisado de Amebocitus de Limulus (LAL) con suficiente sensibilidad

Ambos parámetros, son medidos rutinariamente en las Unidades de Diálisis de nuestro país. Sin embargo, en el líquido de diálisis, además de bacterias cultivables y de endotoxinas medibles por LAL, podemos encontrar otros contaminantes:

• Lipopolisacaridos de menos de 8000 Da no detectables mediante LAL y que pueden inducir la secreción de citoquinas en el paciente (11).

• Fragmentos cortos de ADN bacteriano y peptidoglicanos, sustancias de muy bajo peso molecular (1,250 Da) que pasan a través de los poros de las membranas de los dializadores hacia el compartimento sanguíneo induciendo igualmente una respuesta inflamatoria. Estos fragmentos de ADN no se pueden detectar mediante los métodos habituales de LAL (9-12) .

• Bacterias no cultivables o viables y no cultivables (12), capaces de inducir una reacción inflamatoria del paciente. La presencia de estas bacterias muertas o no viables puede determinarse recurriendo a técnicas como: Método de reacción cuantitativa en cadena de la polimera-

sa con monoazida de ropidio (PMA-qPCR) (13) medición de citoquinas, IL-6 o la medición de anticuerpos anti-endotoxinas, o el contaje bacteriano mediante fluorescencia directa (OliGreen- Bioplorer; KOYO SANGYO Co., Ltd., Tokyo, Japan)(14).

Mediante estas determinaciones podemos realizar una estimación relativa de la carga biológica del agua tratada, y aunque no estén disponibles en la práctica clínica habitual debemos ser conscientes de su existencia. Ignorar la presencia de estas sustancias pirógenas puede ser sinónimo de infraestimación de contaminación microbiológica del agua, lo que podría tener repercusión clínica a largo plazo. En Japón se recomienda el uso de agua ultrapura en todas las modalidades de hemodiálisis, con unos requisitos mas exigentes que el resto de países, estableciendo el limite de endotoxinas en valores inferiores a 0,001 UE/ml. Este dintel inferior de endotoxinas, podría llevar asociado una mayor pureza de contaminación microbiológica y consecuentemente de sustancias pirógenas no detectables habitualmente, pudiendo este aspecto tener relación con la menor mortalidad observada en los pacientes en hemodiálisis en este país comparado con los demás países desarrollados (15,16, 30,31). Actualmente no están regulada la concentración máxima de estos otros contaminantes microbiológicos que puede contener el líquido de diálisis.

Otro aspecto a tener en cuenta, es el control de la producción de Biofilm en el circuito hidráulico. Garantizar que el líquido al que exponemos la sangre del paciente cumple los requisitos establecidos requiere evitar la contaminación de el anillo de distribución y de los circuitos internos de los monitores, es decir contar con medidas preventivas dirigidas a evitar la formación de un biofilm bacteriano en todo el circuito hidráulico. (17, 18). El Biofilm esta formado por bacterianas envueltas en una matriz de polisacáridos, proteínas, y fragmentos de ácidos nucleicos, que le confiere protección contra los tratamientos antimicrobianos y desinfectantes, resultando muy difícil su eliminación. Es fuente de endotoxinas y otros derivados bacterianos biológicamente activos (19). Es importante tener en cuenta este aspecto a la hora de interpretar los análisis periódicos que llevamos a cabo: estaremos en todos los casos analizando la fase fluida, ya que las superficies no se analizan. De este modo, pequeñas concentraciones de microorganismos/endotoxinas que pudieran ser considerados aceptables según los estándares, podrían ser una señal de alarma, indicando que existen microrganismos formando parte de un biofilm.

Como controlar la calidad microbiológica del agua

Es un proceso complejo pues intervienen todos los componentes del sistema, desde el abastecimiento del agua hasta su llegada al monitor de diálisis, siendo esencial el diseño de la planta de tratamiento y las desinfecciones periódicas del anillo de distribución.

Requisitos previos al tratamiento del agua:

• Conocimiento de las características del agua de abastecimiento local (cloración local, cambios de pH podrían disminuir la eliminación de cloraminas por el carbón activado). Se debe estar informado de las variaciones de calidad del suministro de agua municipal y de las reparaciones del sistema de distribución del agua municipal que abastecen a las plantas de hemodiálisis (20,21)

• Es esencial el diseño de las plantas de agua y sobretodo de los circuitos de distribución que deben ser planteados de forma que impidan la proliferación bacteriana y eviten la formación de biofilm. Es necesario utilizar materiales adecuados con una configuración que evite que se generen espacios muertos y garantice el flujo continuo de agua a velocidad adecuada en toda su extensión. Las características que debe cumplir son:

• Circuito cerrado, sin espacios muertos ni fondos de saco. La toma desde el anillo de distribución a los monitores se recomienda que sea directamente con instalación en U o mediante anillos secundarios evitando así el estancamiento de agua mientras no estén funcionando.

• Materiales lisos, piezas simples, sin soldaduras y que sean resistentes a desinfecciones tanto por calor como químicas. Resaltar el polivinildifluoride (PVDF) o PEX polietileno que tolera temperaturas de hasta 90ºC. El acero inoxidable de grado farmacéutico, resistente al calor y no aporta contaminación química al agua, tendría como inconveniente que son piezas soldadas. En caso de elegir este componente se aconseja soldadura por arco de tungsteno y gas (Gas TungstenArcWelding, GTAW) u otro método que evite discontinuidad o fragmentos que puedan propiciar la formación de biofilm bacteriano, incluso una oxidación térmica tras desinfecciones por calor (22).

• Tuberías lineales con el diámetro menor calculado para el caudal necesitado, favoreciendo el flujo continuo y de alta velocidad.

• No se recomienda depósitos de agua tratada, en caso de tenerlos deben de ser opacos, tener una base cónica y drenar por el polo inferior, estar herméticamente cerrados con filtro de ventilación hidrofóbico antibacteriano de 0,2 um – 0,45 um. Si tuviera deposito se recomienda sistema germicida como lámpara UV con un posterior ultrafiltro capaz de retener las sustancias pirogénicas desencadenas.

• Lámparas UV: es un sistema germicida con Irradiación UV que se usa para la inactivación planctónica (organismos suspendidos en el agua) pero no es eficaz si existe biofilm en el sistema. Se instalan en el circuito o si existen tanques de almacenaje de agua, deben emitir una dosis de energía radiante de al menos 16 mWs/cm2, debiendo estar dimensionados para cada planta de agua y con el inconveniente de la posible generación de pirógenos secundarios a su acción bactericida, por lo que se recomienda el uso de un filtro de endotoxinas a continuación.

Requisitos del tratamiento del agua:

• Es importante contar con un buen sistema de pretratamiento del agua, conseguiremos de esta forma mejorar el rendimiento de la osmosis. • El sistema de Osmosis Inversa es el elemento principal del tratamiento de agua. Consigue filtrar el 95-98% de las sustancias químicas y la mayoría de partículas incluyendo microorganismos y sustancias de masa molecular menor de 200Da (23). Para producir agua ultrapura se debe utilizar un segundo módulo de Osmosis Inversa y/o un ElectroDesionizador así como filtros de retención de endotoxinas posterior. • Se recomienda el uso de filtros de endotoxinas en las máquinas de todas las modalidades de diálisis (nivel de evidencia 1B) (23), siendo necesario dos en caso de técnicas convectivas.

El tratamiento del agua se basa fundamentalmente en tecnología de membranas; como la osmosis inversa y los ultrafiltros de retención de endotoxinas.

Aunque poco utilizado en nuestro medio, para la obtención de agua ultrapura también se puede usar un ElectroDesionizador colocado tras una osmosis inversa que podría aportar mayor grado de pureza microbiológica al agua tratada. La electrodeionización comprende dos tecnologías de tratamiento de agua: resinas de intercambio iónico y electrodiálisis (EDI). Esta última es una tecnología que permite, bajo la influencia de un campo eléctrico continuo, extraer sustancias ionizadas disueltas en una 3%B3n_acuosa"disolución acuosa a través de membranas selectivas de intercambio iónico (27). Colocándolo después de la osmosis inversa permite eliminar posibles contaminantes tanto químicos como microbianos, ADN monocatenario y otros pirógenos de muy bajo peso molecular. Las resinas de intercambio iónico en el sistema EDI son resinas de intercambio aniónico y resinas de intercambio catiónico de lecho mixto, las cuales, además de utilizarse como intercambiadores de iones se utilizan como método de transferencia de iones. De esta manera, los iones pueden moverse en EDI con baja corriente incluso si el agua de alimentación tiene baja conductividad. Además, no se requieren productos químicos para regenerar las resinas. Tras administrar la corriente eléctrica el agua se desioniza en H + y OH−, regenerando continuamente las resinas de intercambio iónico. Éste fenómeno también juega un papel importante en el control microbiológico pues al generarse acido y base fuerte, se inactivarían bacterias y endotoxinas.

Tras el uso de la osmosis inversa, la conductividad del permeado es aproximadamente de 0.5–1 mS/m. Añadiendo un EDI a continuación, se puede disminuir hasta 0.006–0.01 mS/m, consiguiendo disminuir los iones inorgánicos al menos un 99%. También se conseguiría disminuir los niveles de endotoxinas a niveles inferiores a 0.001 EU/mL, así como el ADN monocatenario (14, 24, 25, 26).

Requisitos posteriores al tratamiento del agua:

Las actuales plantas de agua son efectivas produciendo agua que cumpla los requisitos de calidad exigidos, pero el mayor riesgo de contaminación del agua se produce a partir de la entrada en la osmosis, ya que en el pretratamiento habremos retirado el cloro y otros productos oxidantes utilizados en la desinfección del agua municipal. Este hecho nos obliga a disponer de sistemas de desinfección adecuados que garanticen el mantenimiento de los estándares de calidad del agua a lo largo de todo el circuito de distribución. El objetivo del mantenimiento de un tratamiento del agua para diálisis y de los monitores de diálisis es prevenir que se contaminen, no es tratar las contaminaciones. Para ello se requiere:

• Establecer programas de desinfección preventiva, siendo fundamental para su eficacia establecer una frecuencia adecuada y asegurar una distribución uniforme por todo el sistema. Podemos recurrir a desinfecciones por calor con programación automática, preferiblemente sincronizada con la de los monitores y anillos secundarios, combinadas con desinfecciones químicas mas esporádicas. La combinación de la desinfección térmica con el uso de acido cítrico, de gran poder desincrustante, aumenta el efecto de eliminación de la biomasa, dado el mayor poder desincrustante y limpiador, mejorando la eficacia de la desinfección tanto en modelos in vitro como en unidades de diálisis en uso (15, 20)

• Monitorización microbiológica, con sistema de registros para poder analizar tendencias.

• Existencia de protocolos a seguir si desviación de los estándares, que determinen una actuación precoz y dirigida en función de la desviación detectada.

Todas las recomendaciones enumeradas permiten alcanzar los requisitos establecidos, respecto a unidades formadoras de colonias y de endotoxinas medibles mediante LAL, para considerar el líquido de diálisis que utilizamos como ultrapuro. Sin embargo, en nuestra práctica clínica habitual, podríamos estar infraestimando la contaminación microbiológica del líquido al no monitorizar de manera sistemática otros contaminantes con potencial capacidad pirogénica e inflamatoria. En la revisión bibliográfica que hemos realizado, si bien se plantea esta posibilidad, no hemos encontrado evidencias que demuestren que la presencia de los mismos se traduzca en un claro efecto perjudicial sobre nuestros pacientes. Su determinación es compleja y no disponible en práctica clínica, lo que puede justificar que no existan estudios al respecto, así como que no contemos con estándares de referencia. Estos motivos nos impiden, a día de hoy, establecer de manera categórica si debemos monitorizar o no su presencia en el líquido de diálisis.

Conclusiones

El liquido de diálisis forma parte activa del tratamiento de un paciente de hemodiálisis. El grado de pureza microbiológica del mismo puede contribuir a reducir o incrementar el estado inflamatorio crónico de los pacientes sometidos a esta técnica de tratamiento sustitutivo. En base a las evidencias disponibles, en nuestro medio, se recomienda el uso de liquido de diálisis ultrapuro en todas las modalidades de diálisis.

De manera rutinaria, siguiendo las recomendaciones de las Guías de Practica Clínica disponibles, en las Unidades de Diálisis se determinan niveles de bacterias cultivables y de endotoxinas medibles por LAL.

En el líquido de diálisis se han descrito además otros contaminantes microbiológicos con potencial capacidad para poner en marcha la respuesta inflamatoria en el paciente: lipopolisacáridos, ADN bacteriano, peptidoglicanos y bacterias no viables o no cultivables. Existen técnicas específicas para la determinación de estos componentes que permiten realizar una estimación relativa de la carga biológica del agua tratada, no obstante no están disponible en la práctica clínica habitual. A día de hoy no están regulada la concentración máxima de estas sustancias en el líquido de diálisis, ni tampoco existen evidencias en la literatura de que la presencia de las mismas tenga un claro efecto perjudicial en nuestros pacientes, por lo que no podemos establecer de forma categórica la recomendación de monitorización de los mismos, aunque sí debemos se consciente de su existencia.

Otro aspecto importante para garantizar la pureza del líquido utilizado es la prevención de la formación del Biofilm en el circuito hidráulico, al ser una fuente de endotoxinas y otros derivados bacterianos biológicamente activos.

Las recomendaciones actuales recogidas en las Guía de la Calidad del líquido de Diálisis de la S.E.N. respecto al tratamiento del agua y de los programas de desinfección preventiva del circuito de distribución son suficientes para conseguir los requisitos establecidos para líquido ultrapuro en cuanto a numero de unidades formadoras de colonias y de endotoxinas medibles.

Bibliografía

1. Arizono K, Nomura K, Motoyama T, Matsushita Y, Matsuoka K, Miyazu R, et al. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. Blood Purif. 2004; 22(Suppl 2):26-29.
2. Schiffl H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16 (9):1863-9.
3. Ousph R., Jones S., Dhananjaya. Use of ultrafiltered dialysate is associated with improvements in haemodialysis-associated morbidity in patients treated with reused dialysers. Nephrol. Dial. Transplant. 2007, 22(8) pp.2269–2275
4. Blankestijn PJ, Ledebo I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. Kidney Int. 2010;77(7):5817. http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.541
5. Kim HW, Kim S-H, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Comparison of the impact of high-flux dialysis on mortality in hemodialysis patients with and without residual renal function. PLoS One. 2014;9(6):e97184. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097184.
6. Matsuhashi N, Yoshioka T. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. Nephron. 2002;92(3):601–4. http://dx.doi.org/10.1159/000064087.
7. Rahmati MA, Homel P, Hoenich NA, Levin R, Kaysen GA, Levin NW. The role of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. Int J Artif Organs.2004;27(8):723–7. http://dx.doi.org/10.1177/039139880402700811
8. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD) (segunda edición 2015). R. Pérez García, R. García Maset, E. González Parra, C. Solozábal Campos, R. Ramírez Chamond y cols. Nefrología. 2016; 36:e1-e52
9. Schindler R, Beck W, Deppisch R, Aussieker M, Wilde A, Göhl H, Frei U: Short bacterialDNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. J Am SocNephrol 2004; 15:3207–3214
10. Bossola, M.; Sanguinetti, M.; Scribano, D.; Zuppi, C., Giungi, S.; Luciani, G.; Torelli, R.; Posteraro, B.; Fadda, G.; Tazza, L. (2009) Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. ClinicalJournal of the American Society of Nephrology, 4 (2): 379–385
11. Glorieux G, Neirynck N, Veys N, Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(11):4010–21. http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs306
12. Lihua Chen1,2, Xuan Zhu3 *, Menglu Zhang1 , Yuxin Wang3J. Microbiol. Biotechnol. (2017), 27(5), 995–1004 https://doi.org/10.4014/jmb.1612.12002. Profiling Total Viable Bacteria in a Hemodialysis Water Treatment System.
13. Glorieux G, Hulko M, Speidel R, Brodbeck K, Krause B, Vanholder R (2014) Looking beyond endotoxin: a comparative study of pyrogen retention by ultrafilters used for the preparation of sterile dialysis fluid. Sci Rep. 17(4):6390.
14. Tomonobu Ase, Tomoichi Watabe& Toshio Sato (2017) Enhanced production of water for haemodialysis using electrodeionization, Separation Science and Technology, 52:2, 332-343, DOI: 10.1080/01496395.2016.1215332.

15. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Dialysis Fluid Endotoxin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis: A Nationwide Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):899–904. http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.12.009
16. Kawanishi H, Masakane I, Tomo T. The new standard of fluids for hemodialysis in Japan. Blood Purif. 2009; 27 (Suppl 1): 5-10).
17. NicHoenich and col. Guideline on water treatment facilities, dialysis water and dialysis fluid quality for haemodialysis and related therapies. Clinical Practice Guideline by the UK Renal Association and Association of Renal Technologists.
18. Cappelli G, Ballestri M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiato P, Albertazzi A. Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. Blood Purif. 2000;18(3):224–30. http://dx.doi.org/10.1159/000014421
19. Zohra Khatoon, Christopher D. McTiernan, Erik J. Suuronen, Thien-Fah Mah, Emilio I. Alarcon. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. Heliyon 4 (2018) e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
20. Kasparek T, Rodriguez O. What Medical Directors Need to Know about Dialysis Facility Water Management. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(6):1061–71. http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11851214
21. Coulliette AD, Arduino MJ. Hemodialysis and water quality. Semin Dial 2013;26:427-38.
22. Piergiorgio Bolasco. The production of on-line dialysis water for extracorporeal dialysis: proposals for an increased safety upgrade: a viewpoint. Journal of Nephrology (2020) 33:405–415 https://doi.org/10.1007/s40620-019-00667-2
23. Guideline on water treatment systems, dialysis water and dialysis fluid quality for haemodialysis and related therapies. Clinical Practice Guideline Prepared on behalf of The Renal Association and The Association of Renal Technologists January 2016 Review Date January 2020.
24. Harada N, Otomo T, Watabe T, Ase T, Takemura T, Sato T. Removal of viable bacteria and endotoxins by Electro Deionization (EDI). Biocontrol Sci. 2011 Sep;16(3):109-15. doi: 10.4265/bio.16.109. PMID: 21946321.
25. Wardani AK, Hakim AN, Khoiruddin, Wenten IG. Combined ultrafiltration-electrodeionization technique for production of high purity water. Water Sci Technol. 2017 Jun;75(12):2891-2899. doi: 10.2166/wst.2017.173. PMID: 28659529.
26. Wenten IG, Khoiruddin K, Alkhadra MA, Tian H, Bazant MZ. Novel ionic separation mechanisms in electrically driven membrane processes. Adv Colloid Interface Sci. 2020 Oct;284:102269. doi: 10.1016/j.cis.2020.102269. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32961418.
27. Park S, Kwak R. Microscale electrodeionization: In situ concentration profiling and flow visualization. Water Res. 2020 Mar 1;170:115310. doi: 10.1016/j.watres.2019.115310. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31770648.
28. Sakuma K, Uchiumi N, Sato S, Aida N, Ishimatsu T, Igoshi T, Kodama Y, Hotta H. Experience of using heat citric acid disinfection method in central dialysis fluid delivery system. J Artif Organs. 2010 Sep;13(3):145-50. doi: 10.1007/s10047-010-0505-0. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20514548.

29. Holmes CJ, Degremont A, Kubey W, Straka P, Man NK. Effectiveness of various chemical disinfectants versus cleaning combined with heat disinfection on Pseudomonas biofilm in hemodialysis machines. Blood Purif. 2004;22(5):461-8. doi: 10.1159/000080791. PMID: 15359105
30. Kawanishi H, Moriisha M, Sato T, et al. Fully automated dialysis system based on the central dialysis fluid deliverysystem. BloodPurif. 2009;27 Suppl 1:56–63.
31. Mineshima, M., Kawanishi, H., Ase, T. et al. 2016 update Japanese Society for Dialysis Therapy Standard of fluids for hemodialysis and related therapies. Ren Replace Ther 4, 15 (2018). https://doi.org/10.1186/s41100-018-0155-x

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/guias-de-gestion-de-calidad-del-liquido-de-dialisis/