

Principi Chimico-Fisici di un impianto di trattamento acqua, esperienze di nuove soluzioni

Dott.ssa Maria Antonietta Orani, Dott.ssa Sara Colzani, IP Miriam Colombo, IP Loreno Nardo, Dott. Renzo Scanziani
Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile di Vimercate" - Presidio di Desio - Divisione: Nefrologia e Dialisi

Introduzione

Un paziente in dialisi entra in contatto settimanalmente con un'ingente quantità d'acqua tramite il bagno di dialisi, circa 25.000 litri, pari a 500.000 nell'arco di 20 anni. E' pertanto essenziale che questa soluzione abbia un'elevata qualità e purezza e risponda ai requisiti fissati dalla Farmacopea Europea e dall'Associazione Americana per gli Strumenti Medici (AAMI), che stabiliscono i limiti delle sostanze in essa disciolte (1). L'acqua per dialisi è un farmaco preparato e somministrato al paziente sotto la responsabilità del nefrologo. Come un farmaco, è prodotta in impianti che non sono altro che dispositivi medici con una specifica certificazione di qualità. Infatti, visto l'allungamento della vita media del paziente in dialisi grazie all'utilizzo di nuove metodiche dialitiche, appare sempre più importante il ruolo di una possibile contaminazione microbiologica e chimica nel determinare complicanze a breve e lungo termine. Le prime associate al passaggio di prodotti batterici dal dialisato al sangue comprendono le reazioni da pirogeni, setticemie, nausea, cefalea, astenia e mialgia. Anche recentemente sono stati segnalati in letteratura gravi episodi di intossicazione in corso di emodialisi, talora mortali (2-11). Le complicanze croniche legate ad uno stato di cronica microinfiammazione uremica (12-15) comprendono la denutrizione (16), l'amiloidosi (17), l'anemia (18), le complicanze cardiovascolari (19) e l'osteodistrofia (20).

Metodi

Il nostro servizio comprende una dialisi ospedaliera, Desio, e tre centri di assistenza limitata (CAL): Seregno, Cesano Maderno e Besana Brianza. Dal marzo 2005 nei CAL di Seregno e Cesano Maderno è attivo un nuovo e moderno impianto, ideato da Farmacastelli e B.Braun, azienda leader nel settore della dialisi. L'innovazione riguarda fondamentalmente il pre-trattamento che consiste nel dosaggio proporzionale mediante due pompe dosatrici di due prodotti, antiprecipitante ed metabisolfito di sodio che sostituiscono rispettivamente la resina a scambio ionico ed il carbone attivo di un impianto classico. L'impianto prosegue poi con la bi-osmosi per il trattamento finale dell'acqua, il quadro di controllo elettronico che sovrintende e coordina tutte le fasi operative, l'anello di distribuzione in acciaio INOX ed un generatore di ozono per la sanitizzazione del sistema. Schematicamente il processo di produzione si suddivide in:

- Serbatoio di stoccaggio (break-tank) in polietilene, il quale garantisce autonomia in caso di insufficienza idrica a monte dell'impianto. Questi serbatoi sono insensibili agli effetti della corrosione e dei raggi U.V., pertanto non favoriscono la formazione delle alghe.
- Riciclo loop: l'acqua prodotta dalle unità ad osmosi inversa di ritorno dal loop distributivo viene riciclata nel break-tank e quindi ritrattata dall'unità O.I.
- Gruppo di rilancio, un sistema di pressurizzazione costituito da due elettropompe che lavorano in interscambio automatico garantendo una pressione adeguata e costante su tutto l'impianto.
- Pre-trattamento. Ha lo scopo di preservare le membrane dell'osmosi inversa dai danni provocati da impurità fisico-chimiche e da sostanze, organiche e non, presenti nell'acqua di rete. Gli stadi del pre-trattamento sono rappresentati da:
 - Filtrazione a 20µm. Un filtro a cartuccia costituito da una trama fittamente reticolata di fibre di polipropilene con pori dello spessore di 20 micron ha lo scopo di bloccare corpuscoli e residui che potrebbero danneggiare i letti filtranti e le testate di comando delle apparecchiature. I filtri a disposizione sono due. L'indice di sostituzione è rilevabile dalla pressione indicata da due manometri posti a monte e a valle del filtro (³ 0,8 bar). Il sistema è completo di valvole manuali per permettere in qualsiasi momento la sostituzione di una cartuccia filtrante garantendo la continuità di servizio.
 - Addolcimento classico. Rimozione di ioni calcio e magnesio presenti nell'acqua per scambio con ioni sodio su letti di resine cationiche in fase sodica. L'uso degli addolcitori è necessario per evitare precipitazioni di sali sulle membrane dell'osmosi e garantirne una prolungata efficienza. Le resine hanno un ciclo produttivo, oltre il quale perdono la loro efficienza, quindi devono essere rigenerate per esposizione ad una soluzione satura di cloruro di sodio, la salamoia, con un ciclo automatizzato attivato al di fuori delle normali ore di lavoro dell'impianto. (Nel nostro centro l'addolcimento avviene tramite additivi polimerici in soluzione acquosa ad elevato peso molecolare, che hanno il seguente meccanismo di funzionamento: il polimero attacca i nuclei dei microcristalli quando questi si formano, inibendone l'ulteriore crescita e favorendone la ridissoluzione. Essi hanno un'azione ad ampio spettro, cioè sono in grado non solo di evitare la precipitazione di sali di calcio e magnesio, ma anche di altri composti quali ferro e SiO₂; detti prodotti, definiti antiprecipitanti o antiscalant, essendo

ad elevatissimo peso molecolare vengono totalmente respinti dalle membrane senza nessuna possibilità di passare nel permeato.)

- Declorazione classica. Rimozione mediante carbone attivo granulare a superficie ampia e microporosa di cloro, clorammine, oltre che un'ampia varietà di sostanze organiche disciolte nell'acqua come i composti organo-alogenati, solventi industriali e pesticidi. Il carbone non può essere rigenerato e quindi deve essere periodicamente sostituito per evitare che i composti tossici, non adsorbiti dai carboni esausti giungano a contatto con i pazienti. La periodica sostituzione è necessaria perché i carboni possono rappresentare una fonte d'inquinamento, infatti sottoponendo il pre-trattamento alle analisi batteriologiche di routine si è potuto constatare che la conta microbica a valle dei carboni attivi risulta superiore rispetto a quella presente a monte dell'impianto. Questo perché i carboni (come anche le resine) hanno un alto potere di adsorbimento e quindi adsorbendo le sostanze organiche diventano un substrato nutritivo dei microrganismi favorendo la proliferazione batterica. (Per questo motivo la declorazione dell'acqua nel nostro impianto viene eseguita tramite un sistema di dosaggio di Metabisolfito di sodio che, reagendo secondo un processo di ossidoriduzione, elimina l'eventuale presenza di cloro. I prodotti vengono immessi in maniera proporzionale, direttamente nell'acqua grezza di alimentazione, attraverso due pompe dosatrici che lavorano in interscambio.)



Figura 1

- Filtrazione a 5 μ m. Due filtri a cartuccia dove l'acqua viene filtrata prima di essere inviata all'impianto di osmosi inversa con lo scopo di proteggere le membrane e le pompe dell'osmosi da particelle sospese nell'acqua, non trattenute dai precedenti processi di filtrazione. Controllo e manutenzione dei microfiltri sono simili a quelli dei filtri a cartuccia 20 μ m.
- Redox. Sensore in grado di misurare la concentrazione di soluti dell'acqua depurata in termini di conducibilità, permettendo un controllo continuo della qualità chimica dell'acqua.
- **Trattamento**
(Nel nostro centro due unità osmotiche anziché essere disposte in parallelo con funzionamento alternato, vengono intercollegate in modo da poter operare sia in parallelo che in serie (BI-OSMOSI detta anche osmosi + osmosi in serie di prodotto)). In bi-osmosi l'acqua prodotta dalla prima unità osmotica, che assume il ruolo di I stadio, va ad alimentare il II stadio ed il liquido di scarico del II viene interamente recuperato nel I stadio consentendo l'ottenimento di elevatissima purezza. Inoltre, in caso di avaria dei due moduli, è possibile operare in "mono-osmosi", garantendo la continuità di erogazione del trattamento dialitico.
- **Quadro elettronico di comando.**
I principali parametri di trattamento e di gestione automatizzata dell'impianto di distribuzione sono controllabili elettronicamente attraverso le funzioni del quadro elettronico di controllo, che presiede al comando/coordinamento di:
 - funzione in automatico o in manuale dei moduli di osmosi inversa
 - pompe di pretrattamento
 - allarmi
 - stato dell'impianto
 - sanitizzazione

- conducibilità.
- Sistema di distribuzione.
L'anello di distribuzione è stato realizzato in acciaio inox con configurazione ad anello chiuso, con tragitto diretto, con saldature fra le varie parti dell'anello del tipo "testa a testa".
- Disinfezione.
E' indispensabile che un impianto di trattamento e distribuzione dell'acqua di dialisi sia sottoposto ad un periodico, regolare, efficace e documentato processo di disinfezione preventiva per evitare l'inquinamento e prevenire incrostazioni ed intasamento. Se la disinfezione non è effettuata con regolarità, i microrganismi potrebbero aderire alla superficie delle tubature e produrre una matrice organica polimerica, il biofilm, che rappresenta una sorgente di continua contaminazione ed una barriera molto resistente all'azione degli agenti disinfettanti. Per la disinfezione degli impianti, è possibile usare agenti chimici a base di cloro, derivati delle aldeidi, acido peracetico, ozono o agenti fisici come il calore (acqua calda e vapore) o i raggi ultravioletti. Tipo d'agente disinfettante, sua concentrazione e durata d'azione dovrebbero essere scelti in base ai materiali ed alle caratteristiche tecniche dell'impianto, in accordo con quanto raccomandato dal costruttore. L'efficacia del processo di disinfezione dovrebbe essere regolarmente verificata con test chimico-fisici e microbiologici adeguati effettuati prima della disinfezione stessa. E' comunque raccomandabile una disinfezione con cadenza almeno mensile. (Nel nostro centro la procedura di disinfezione dell'impianto di osmosi e di distribuzione dell'acqua di dialisi è eseguita con ozono dai tecnici della ditta costruttrice, con una frequenza mensile. Il generatore converte l'ossigeno in ozono e quest'ultimo viene fatto ricircolare in tutto l'anello per la durata di circa 45 minuti ad una concentrazione di 0,2-0,5 mg/l, ottimizzando il controllo batterico del sistema.)
L'ozono (O₃) è un gas di colore blu molto instabile ed estremamente ossidante. La stabilità del prodotto nell'aria è di alcune ore mentre in acqua decade rapidamente riconvertendosi in ossigeno in 30 min. Dopo aver effettuato la sua azione disinfettante sparisce rapidamente senza lasciare tracce.

Controlli microbiologici e chimico-fisici

L'efficacia del processo di disinfezione dovrebbe essere regolarmente verificata con test microbiologici e chimico-fisici adeguati, rigorosamente effettuati prima della disinfezione, cioè nelle peggiori condizioni per quanto riguarda la contaminazione. In caso di livelli di contaminazione ripetutamente superiori a quanto raccomandato, il processo di disinfezione dovrebbe essere rivalutato e, se necessario, aggiornato. Sono stati fissati a livello nazionale ed internazionale i limiti massimi accettabili per vari contaminanti di documentata o potenziale tossicità (la tabella 1 mostra i limiti indicati per i test microbiologici e per le endotossine).

Modalità di prelievo

Punti di prelievo:

- inizio anello
- metà anello
- fine anello

Esame	Acqua di rete		Acqua trattata		Dialisato standard		Dialisato ultrapuro	
	valore	frequenza	valore	frequenza	valore	frequenza	valore	frequenza
Batteri UFC a 22 °C	< 100	6 mesi	< 100	1 mese	< 100	4 mesi	< 0.1	2 mesi
Muffe e lieviti/ml			< 10	6 mesi	< 10		0	
Endotossine/ml			< 0.25 UI	1 mese	< 0.25 UI		< 0.03 UI	

Caratteristiche del terreno di coltura (MHCP):

Composizione

- Digesto pancreatico di gelatina - 20 g/l
- Gelatina - 25 g/l

- Agar - 15 g/l
- pH finale - $7.1 \pm 0,2$

I campionatori Millipore sono dispositivi pronti all'uso. Sono costituiti da un supporto a cui aderisce il terreno MHCP rivestito da un filtro di $0,45 \mu\text{m}$ su cui è disegnata una griglia per il conteggio delle colonie. Il supporto si inserisce in un apposito contenitore (capacità 18 ml) a chiusura ermetica. Una volta immerso nel contenitore il filtro è in grado di assorbire 1 ml di campione.



Figura 2

Modalità di campionamento:

Il rubinetto in acciaio dell'anello viene sterilizzato chimicamente, immergendolo per un minuto in un contenitore sterile, contenente alcool al 70%. Indossando guanti sterili viene inserito il connettore di raccordo sterile nel rubinetto dell'anello precedentemente sterilizzato. Si apre il rubinetto lasciando scorrere l'acqua per due minuti. Si riempie la provetta sterile contenente all'interno il terreno di coltura, dopo un minuto la provetta viene svuotata del suo contenuto di acqua.

Modalità di incubazione:

Temperatura ambiente per 7 giorni.

Letture e calcolo:

La lettura veniva effettuata al termine del periodo di incubazione (dopo 7 giorni per i dispositivi incubati a temperatura ambiente). La lettura viene eseguita con lente per microbiologia. Il totale delle colonie cresciute sulla superficie del filtro venivano espresse come CFU/ml.



Figura 3

Obiettivo

Verifica della qualità dell'acqua di un impianto con trattamento alternativo (Seregno-Cesano Maderno) rispetto ad un trattamento tradizionale (Besana Brianza). Qualità valutata in termini di caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche.

Risultati

Dall'aprile 2005 vengono regolarmente effettuati i controlli microbiologici a cadenza mensile e chimico-fisici a cadenza

semestrale c/o i nostri CAL di Seregno, Cesano Maderno e Besana Brianza. I dati ottenuti sono sintetizzati nella tabelle n° 2, 3 e 4. La qualità dell'acqua è risultata sovrapponibile nei due differenti impianti. La tendenza osservata ad una maggior contaminazione microbica nel CAL di Seregno nei mesi iniziali è stata verosimilmente legata alla difficoltà tecnica di inserimento del connettore nell'anello durante il prelievo dell'acqua con maggior rischio di contaminazione. Infatti dopo la sostituzione dei connettori i valori osservati si sono mostrati sovrapponibili agli altri centri.

Microbiologici UFC/ml	Seregno			Cesano Maderno			Besana			
	Data	inizio	metà	fine	inizio	metà	fine	inizio	metà	Fine
	07/03/2005	12	23	36						
	20/04/2005							>500	19	200
	10/05/2005	90	4	30	0	0	0	0	0	3
	21/06/2005	20	23	27	8	0	1	5	0	1
	13/07/2005	5	3	54	2	0	0	0	1	0
	24/08/2005	40	>300	16	0	0	11	2	1	2
	20/09/2005	101	66	1	26	0	7	0	0	0
	24/10/2005	>100	16	>100	0	0	2	6	7	5
	24/11/2005	32	162	>200	0	4	0	0	11	4
	14/12/2005	17	7	6	0	1	0	2	0	2
	24/01/2006	10	6	2	1	0	0	0	3	1

Chimico-fisico	Seregno	Cesano Maderno	Besana	AAMI max	EU max
alluminio	<0.001	0,005	0,005	0,01	0,01
antimonio	0,0012	<0.0005	<0.0005	0,006	0,006
arsenico	<0.0005	<0.0005	0,0008	0,005	0,005
cadmio	<0.0005	0,0005	0,0007	0,001	0,001
calcio	<0.05	<0.05	0,11	2	2
clorammine	<0.1	<0.1	<0.1	0,1	0,1
cromo	<0.0023	<0.0005	<0.0005	0,014	0,014
fluoruri	<0.1	<0.1	<0.1	0,2	0,2
cloro libero	<0.25	<0.25	<0.25	0,5	0,5
piombo	<0.005	<0.005	<0.005	0,005	0,005
mercurio	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0,0002	0,001
nitrati	<0.5	<0.5	<0.5	2	2
selenio	<0.005	<0.005	<0.005	0,09	0,09
argento	<0.0005	<0.0005	0,0007	0,005	0,005
solforati	<1	<1	<1	100	100
zinco	<0.05	<0.05	<0.05	0,1	0,1

Tabella 4 Risultati chimico-fisici gennaio 2006

Chimico-fisico	Seregno	Cesano Maderno	Besana	AAMI max	EU max
alluminio	0,004	0,005	0,005	0,01	0,01
antimonio	0,0005	<0.0005	<0.0005	0,006	0,006
arsenico	0,0013	0,0017	0,0016	0,005	0,005
cadmio	0,0003	0,0008	0,001	0,001	0,001
calcio	<0.05	<0.05	<0.05	2	2
cromo	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0,014	0,014
piombo	0,0033	0,0014	0,0028	0,005	0,005
mercurio	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0,0002	0,001
selenio	<0.005	<0.005	<0.005	0,09	0,09
argento	<0.0005	<0.0005	0,0005	0,005	0,005
zinco	<0.05	<0.05	<0.05	0,1	0,1

Conclusioni

Questo nuovo impianto consente di ottenere un'acqua per dialisi ultrapura, sterile ed apirogena pari ad un impianto convenzionale, offrendo anche una serie di vantaggi legati al pre-trattamento alternativo:

- l'antiprecipitante ha un'azione ad ampio spettro, non solo è in grado di evitare la precipitazione dei sali di calcio e magnesio, ma anche di altri composti come il Fe ed il SiO₂;
- il non utilizzo dei carboni attivi, che adsorbono sostanze organiche, significa eliminare il substrato nutrizionale per la flora microbica;
- l'eliminazione del consumo di acqua necessario alla rigenerazione degli addolcitori ed al lavaggio del dechloratore;
- nessuno stoccaggio e movimentazione del sale necessario alla rigenerazione delle resine;
- nessuno scarico di reflui di rigenerazione degli addolcitori fuori norma per elevato tasso di cloruri;
- riduzione dei costi di gestione;
- essendo un impianto duplex in caso di guasto di un addolcitore è necessario intervenire entro 4-5 ore per la riparazione (in fase di rigenerazione l'addolcitore funzionante non garantisce acqua addolcita), mentre il dosaggio con pompa dosatrice fornisce una garanzia di almeno 24 ore

Bibliografia

1. G Fuiano, S Alloatti, P Bolasco, C Canadese, G Cappelli, L Pedrini, P Pizzarelli, G Pontoriero. Linee guida su acque e soluzioni per dialisi. G Ital Nefrol 2005; 22: 246-73
2. PM Arnow, LA Bland, S Garcia-Houchins, S Fridkin, SK Fellner. An outbreak of fatal floride intoxication in a long-term hemodialysis unit. Ann Inter Med 1994; 121: 339-44
3. EM Jochimsen, WW Carmichel, et al. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazl. N Engl J Med 1998; 338: 873-8
4. K Berend, GJ knoops GJ, FA De Wolff. Prosecution after an outbreak of subacute aluminum intoxication in a hemodialysis center. Leg Med 2004; 6: 1-10
5. LA Bland, PM Arnow, MJ Arduino, J Bova, SK McAlister. Potenzial hazard of deionization system used for water purification in hemodialysis. Artif Organs 1996; 20: 2-7
6. H Gietman. Chemical additives in new RO system. EDTNA ERCA J 2002; 28: 116-20
7. M Formica, A Vallero, G Forneris et al. Organohalogen contamination of a dialysis-water treatment plant. G Ital Nefrol 2002; 19: 479-82
8. KY Hung, CY Ho, YM Kuo et al. Trace elements burden in geriatric hemodialysis patients: a prospective multicenter collaborative study. Int J artif Organs 1997; 20:553.6
9. RV Calderaio, L Heller. Outbreak of hemolytic reactions associated with chlorine and chloramine residuals in hemodialysis water. Rev saude Publica 2001; 35: 481-6
10. SM Gordon, LA Bland, SR Alexander, HF Newman, MJ Arduino, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. Am J Nephrol 1990; 10: 123-7

11. MJ Arduino. Proper mechanisms for assuring disinfectant concentrations for use in haemodialysis. *Nephrol News Issues* 1999, 13: 18, 23, 27
12. RA Ward. Ultrapure dialysate: a desirable and achievable goal for routine hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 10:123-7
13. R Levin. The role of water in dialysis: why does it need to be more than “clean”. *Nephrol News Issues* 2001; 15: 21-3
14. C Tielemans, C Husson, Scurmans T et al. Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49: 236-43
15. A Gerdemann, Z Wagner, A Solf et al. Plasma levels of advanced glycation and products during haemodialysis, hemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1045-9
16. H Schiffel, SM Lang, D Stratakis, R Fisher. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1863-9
17. M Baz, C Durand, A Ragon et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681-5
18. N Matushashi, T Yoshioka. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 601-4
19. SR Lederer, H Schiffel. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron* 2002; 91: 452-5
20. MK Ward, TG Feest, HA Ellis, IS Parkinson, DN Kerr. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet* 1978 22; 1(8069): 841-5