

REVISION

Tratamiento del agua para hemodiálisis

I. Torregrosa, A. Pérez y M. Giménez

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario. Valencia.

INTRODUCCION

Entre los distintos elementos de la hemodiálisis, uno de los más importantes es el referente a la calidad del agua que se utiliza para la producción del líquido de diálisis, ya que la sangre de los pacientes entra en relación con ésta, pese a estar separada por la membrana del dializador, en unas cantidades mínimas entre los 120 a 150 litros por sesión de diálisis, superándose en ocasiones dichas cifras con las técnicas actualmente utilizadas.

La producción del líquido de diálisis se realiza habitualmente a partir del agua de la red pública, por lo que la mayoría de las complicaciones aparecidas a lo largo de los años, en relación con la calidad del agua utilizada, han sido consecuencia de los contaminantes contenidos en la misma y por lo tanto de los métodos utilizados para su depuración y potabilización. Además, dependiendo de las características del agua de la red pública de las distintas ciudades, para su aptitud se añaden sustancias tales como el cloro, dando lugar a la aparición de complicaciones como la metahemoglobinemia.

De manera retrospectiva, algunas de las principales complicaciones dependientes del agua aparecidas durante las sesiones de hemodiálisis o tras las mismas, fueron las reacciones a pirógenos, el síndrome del agua dura y la intoxicación por aluminio. Todas estas complicaciones dieron lugar a un progresivo perfeccionamiento en la obtención y producción del agua a utilizar para el baño de diálisis con el fin de poder evitar esta yatrogenia.

Con el tratamiento del agua mediante filtros de carbón activado y ósmosis inversa, la importancia de estos problemas se habían minimizado. Sin embargo, una serie de factores, como la generalización del uso del bicarbonato, la incorporación a la hemodiálisis de las membranas de alta permeabilidad y la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas

de gran eficacia, como las distintas variedades de hemodiafiltración, han dado lugar a un renovado interés por la calidad del agua, persiguiéndose la obtención de un agua de gran pureza, con una mínima contaminación tanto química como microbiológica. Ante el incremento del interés por este tema, se realiza una revisión y actualización del tratamiento del agua para hemodiálisis.

CONTAMINANTES DEL AGUA PARA DIALISIS

El agua que se utiliza para la producción del líquido de hemodiálisis contiene cantidades variables de contaminantes¹⁻⁶: partículas, tanto minerales como coloides, sustancias en disolución y microorganismos con sus productos de degradación. Desde un punto de vista práctico se pueden dividir en contaminantes químicos y microorganismos.

Contaminantes químicos

Existe una gran diversidad de potenciales contaminantes químicos en el agua que se utiliza para la hemodiálisis. Algunos son tóxicos en cualquier circunstancia, mientras que otros lo son tan sólo en las condiciones especiales que supone la hemodiálisis, durante la que se pone en contacto un gran volumen de agua con la sangre del paciente. En la [tabla I](#) se exponen los niveles máximos recomendados para cada uno de los contaminantes¹.

Tabla I. Niveles máximos de contaminantes en el agua (en mg/l) según la norma UNE 111-301-90.

Calcio	2	Cobre	0,1
Magnesio	4	Bario	0,1
Sodio	70	Cinc	0,1
Potasio	8	Arsénico	0,005
Cloro	0,5	Plomo	0,005
Cloraminas	0,1	Cromo	0,014
Flúor	0,2	Cadmio	0,001
Nitratos	2	Selenio	0,09
Sulfatos	100	Plata	0,005
Aluminio	0,01	Mercurio	0,0002

Correspondencia: Dr. Alfonso Pérez García.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario.
Avda. Tres Cruces, s/n.
46014 Valencia

El *aluminio*⁷ se usa como floculante en las aguas municipales. La intoxicación aguda produce una encefalopatía metabólica severa, mientras que la crónica se asocia a osteomalacia, anemia y una encefalopatía crónica conocida como demencia dialítica. El método más eficaz para su eliminación del agua es la ósmosis inversa.

Las *cloraminas*⁸ se forman al combinarse el cloro, añadido al agua de la red pública como bactericida, con el amonio añadido para reducir el olor y sabor a cloro. Desnaturalizan la hemoglobina por oxidación directa y por inhibición del ciclo de la hexosa monofosfato. Producen hemólisis aguda y crónica, formación de cuerpos de Heinz y metahe-moglobinemia.

El *flúor*^{9,10} se añade al agua urbana para prevenir la caries en la población. En caso de intoxicación severa se puede producir malestar general, prurito, arritmias e incluso parada cardíaca y muerte. Exposiciones prolongadas, aun a pequeñas cantidades, se asocian a enfermedad ósea.

Los *nitratos*¹¹ pueden aparecer como consecuencia de contaminación bacteriana o derivar del uso de fertilizantes en la agricultura. Con niveles por encima de 10 mg/dl aparece metahe-moglobinemia, con cianosis, náuseas e hipotensión.

El *cobre* puede estar en elevada concentración por añadirse al agua de la red pública para eliminación de algas o por liberarse de las tuberías del sistema de distribución si el pH es muy básico o muy ácido. La intoxicación por cobre puede conllevar náuseas, cefalea, escalofríos, hepatotoxicidad y anemia hemolítica¹².

Los niveles séricos de *zinc* están generalmente disminuidos en el paciente en diálisis. Sin embargo, se ha descrito la posibilidad de intoxicación en relación con el uso de hierro galvanizado en el sistema de tratamiento y distribución del agua, con la consecuente aparición de un cuadro agudo de anemia, náuseas, vómitos y fiebre.

La intoxicación por *sulfatos* produce náuseas, vómitos y acidosis metabólica.

Otros metales¹³⁻¹⁶ que se encuentran en muy pequeñas concentraciones en el agua, como el manganeso, el cadmio, el silicio, el estroncio y el cromo, también pueden acumularse en el paciente en hemodiálisis, siendo su repercusión clínica poco conocida en la mayoría de los casos. Sin embargo, se han encontrado niveles significativamente elevados de *estroncio* en pacientes en diálisis con osteomalacia en comparación con aquellos que presentan otras formas de enfermedad ósea. Los niveles de *cromo* también están aumentados en los pacientes en hemodiálisis, posiblemente como consecuencia de su exposición al líquido de diálisis; no se sabe

si estos niveles aumentados tienen repercusión clínica en el paciente en diálisis, pero sí está bien establecida la capacidad carcinogénica de esta sustancia.

Diversas sustancias utilizadas para el tratamiento del circuito o de las máquinas de diálisis pueden producir intoxicación. El *formaldehído*¹⁷ se ha utilizado para esterilizar los equipos de hemodiálisis. La intoxicación produce anemia hemolítica. Se han comunicado también episodios de hipotensión asociados al uso de *azida sódica*¹⁸ como solución preservadora de los ultrafiltros de los sistemas de tratamiento de aguas.

Los *pesticidas*^{19,20} utilizados en la agricultura pueden estar presentes en elevada concentración en el agua de la red pública y deben por tanto ser eliminados.

Otras sustancias como el *sodio*, el *potasio*, el *calcio* y el *magnesio* se encuentran habitualmente en el líquido de diálisis, pero si su concentración en el agua no tratada es demasiado elevada puede alterarse la composición final del baño y dar lugar a la aparición de complicaciones, como hipernatremia²¹, hipertensión y edema pulmonar en el caso del sodio, o el síndrome del agua dura²² por calcio y magnesio, que se caracteriza por náuseas, vómitos, debilidad, «flushing» y fluctuaciones en la tensión arterial.

Microorganismos

Son principalmente bacterias, pero también virus, hongos, algas y protozoos, los cuales pueden dañar elementos del sistema de tratamiento del agua, producir infecciones y también reacciones a pirógenos, a consecuencia del paso a la sangre de productos de degradación bacteriana. Las bacterias son casi siempre Gram negativas y las más comúnmente encontradas son las *pseudomonas*^{23,24}. El nivel máximo recomendado de bacterias en el agua es de 200 UFC/ml¹, y en el líquido de diálisis de 2.000 UFC/ml³.

SISTEMAS DE TRATAMIENTO DEL AGUA PARA HEMODIALISIS

Los sistemas de tratamiento de agua para hemodiálisis están compuestos por distintos elementos²⁻⁶:

Filtros de sedimentación. Se utilizan para eliminar partículas del agua. Pueden estar compuestos por arena, por paquetes de fibras entrelazadas o por una matriz porosa. Los primeros retienen partículas muy

grandes, mayores de 25 micras, y los segundos partículas mayores de 5 micras. Estos filtros son baratos y se utilizan para la prefiltración del agua a la entrada del circuito. Los últimos eliminan partículas menores de 5 micras (e incluso partículas submicrónicas y bacterias). Son más caros y se ubican a mitad del circuito (por ejemplo tras los filtros de carbón activado para depurar las partículas de carbón liberadas al agua, antes del sistema de ósmosis inversa, o tras los descalcificadores) o al final, para eliminar pequeñas partículas y bacterias.

Se pueden disponer varios filtros en serie (mejora la pureza del agua obtenida) o en paralelo (aumenta la capacidad del sistema). Su eficacia se monitoriza midiendo la caída de presión del agua a través del filtro. Cuando ésta sobrepasa un valor predeterminado debe ser reemplazado. Una complicación asociada al uso de estos filtros es la proliferación de microorganismos y consiguiente contaminación del agua o liberación de pirógenos. El reemplazo de los filtros con una periodicidad adecuada minimiza este problema.

Membranas de ultrafiltración. Son membranas de poro muy pequeño, menor que el de los filtros anteriores. Son muy permeables y los materiales utilizados para su fabricación son generalmente sintéticos, como la polisulfona. Se disponen en placas o capilares y son capaces de eliminar microorganismos, pirógenos, coloides y partículas. Son especialmente útiles para eliminar pirógenos. El poro no es suficientemente pequeño para eliminar iones inorgánicos. Se pueden colocar varios en serie para aumentar la eficacia. Estas membranas se disponen antes de los equipos de ósmosis inversa, para prevenir su contaminación, o al final del circuito de tratamiento del agua, para asegurar la pureza de la misma. La efectividad se monitoriza midiendo la caída de presión a través del filtro. Se desinfectan periódicamente con agentes químicos, y aunque pueden ser regenerados, periódicamente deben ser recambiados.

Descalcificadores. Contienen resinas de intercambio iónico que intercambian iones de sodio por calcio, magnesio y otros cationes polivalentes existentes en el agua. Se ubican al principio del circuito de tratamiento de aguas. Previenen el síndrome del agua dura y el deterioro que el depósito de calcio y magnesio produce en los distintos elementos, especialmente en los equipos de ósmosis inversa. La eficacia se monitoriza midiendo la dureza del agua después de su paso por la resina. Cuando se agota su capacidad, deben ser regenerados con cloruro sódico concentrado (salmuera). El proceso puede realizarse en el mismo equipo o en una planta industrial.

Los problemas asociados al uso de descalcificadores son:

- La proliferación bacteriana, que puede minimizarse realizando lavados cuando se regenera la resina, perfundiendo desinfectantes como el hipoclorito sódico periódicamente y controlando el efluente y disponiendo a continuación sistemas que eviten el paso de bacterias como microfiltros o ultrafiltros, si bien los equipos de ósmosis inversa también cumplen esta función.

- El aporte excesivo de sal al agua, cuando las aguas urbanas son extremadamente duras.

Filtros de carbón activado. Extraen por adsorción cloro libre, cloraminas, endotoxinas y contaminantes orgánicos. Es el único sistema eficaz para extraer las cloraminas del agua⁵, por lo que se previene el deterioro que éstas producen en los equipos de ósmosis inversa. Se puede aumentar la eficacia disponiendo dos cartuchos de carbón en serie^{3,5}. Se utilizan para el pretratamiento del agua. Es necesario realizar lavados periódicos del filtro para eliminar las sustancias orgánicas acumuladas. Cuando el filtro se satura, las sustancias adsorbidas empezarán a pasar al agua, siendo por tanto necesario monitorizar los niveles de cloro y cloraminas en el efluente y cambiar el filtro cuando sea necesario, ya que no se deben regenerar².

Problemas asociados al uso de estos filtros:

- Liberación de partículas de carbón.

- La gran porosidad y afinidad del carbón por las sustancias orgánicas facilita la proliferación bacteriana. Por ello son necesarios, además de los lavados, el tratamiento con cloro y la sustitución del filtro con la periodicidad adecuada.

La disposición posterior de un microfiltro o ultrafiltro es útil para eliminar tanto las partículas como los microorganismos liberados.

Equipos de ósmosis inversa. Es el componente principal de los sistemas de depuración de agua para hemodiálisis. La ósmosis inversa consiste en la aplicación a una solución dada de una elevada presión hidrostática a través de una membrana semipermeable, con el fin de conseguir la depuración de la misma. Las membranas pueden ser de distintos materiales (celulosa sustituida, poliamida, polisulfona) y geometrías, siendo en la actualidad las más eficaces y resistentes las de TFC³ (thin film composite).

Con este proceso se elimina del 90 al 95% de los iones univalentes y del 95 al 99% de los divalentes³. Además de sustancias inorgánicas —aluminio, calcio, cobre, hierro, zinc, magnesio, sulfato, nitratos— se eliminan compuestos orgánicos —herbicidas, pesticidas—, microorganismos y pirógenos. Sin embargo, no se extraen cloraminas. Si en el circuito se ubica un desionizador tras el equipo de ós-

mosis inversa, se eliminan contaminantes como el flúor que pudieran haber escapado al equipo de ósmosis inversa. Sin embargo, aumenta el peligro de contaminación del agua purificada por el desionizador.

La mayoría de los equipos de ósmosis inversa ofrecen un rendimiento máximo dentro de un rango de temperaturas no muy amplio por lo que es necesario elevar (y controlar) la temperatura del agua del circuito. La eficacia se monitoriza midiendo la resistencia del efluente. Requieren lavados y desinfección química periódicamente.

Problemas asociados a los equipos de ósmosis inversa: las cloraminas y las cantidades excesivas de calcio, magnesio, hierro y manganeso dañan las membranas, por lo que deben ser precedidas por un filtro de carbón activado y un descalcificador.

Desionizadores. Son resinas de intercambio iónico que se utilizan para eliminar todo tipo de iones inorgánicos disueltos en el agua (a diferencia de los descalcificadores, que sólo eliminan los polivalentes). No eliminan compuestos orgánicos ni microorganismos.

Las resinas pueden ser catiónicas, que intercambian hidrogeniones por otros cationes como sodio, potasio, calcio y magnesio, o aniónicas, que intercambian iones hidroxilo por otros aniones: bicarbonato, cloro, flúor y sulfato. Dependiendo de cómo se combinen las resinas, los desionizadores pueden ser mixtos o de doble lecho:

- Mixtos: los dos tipos de resinas están mezcladas. Los hidrogeniones y los hidroxilos liberados se combinan formando agua. Producen agua de alta calidad.

- De doble lecho, cuando se utilizan dos tanques, uno catiónico y otro aniónico. Producen agua de menor calidad que los anteriores, pero son más baratos.

La efectividad se monitoriza midiendo la resistencia del efluente. Las resinas son regenerables mediante lavados y adición de ácidos fuertes en el caso de las catiónicas y de bases fuertes en el de las aniónicas.

Problemas asociados al uso de desionizadores:

- Es necesario eliminar, previamente al paso por el desionizador, el nitrógeno orgánico del agua mediante filtros de carbón activado, con el fin de evitar la formación de nitrosaminas, que son potencialmente cancerígenas.

- Emisión de partículas de la resina.

- La contaminación y proliferación bacteriana se ve favorecida por la gran superficie y porosidad de la resina. Se puede evitar regenerando las resinas con una periodicidad adecuada.

- Cuando se agota la capacidad del equipo puede producirse la emisión de las sustancias retenidas.

Este problema es fácilmente prevenible con una correcta monitorización del efluente.

Equipos de radiación ultravioleta. La radiación ultravioleta se obtiene a partir de lámparas de mercurio. Se utiliza para destruir las bacterias del agua. Es efectiva para desinfectar el agua pero la misma acción bactericida aumenta el contenido del agua en productos de degradación bacterianos, que pueden actuar como pirógenos.

Destilación. No se utiliza actualmente en los equipos de tratamiento de agua para diálisis.

Por último, la propia máquina de diálisis puede contener un filtro para asegurar la pureza final del agua desde el punto de vista microbiológico.

Además de los elementos señalados, son necesarios otros para calentar, almacenar y distribuir el agua. En la mayoría de los centros es necesario disponer de tanques de almacenamiento de agua. Estos deben ser de un material inerte, opacos, cerrados, con una morfología cóncava tanto en la superficie inferior como en la superior y con la toma de agua en posición lo más inferior posible². La disposición de un microfiltro de poro submicrónico o ultrafiltro tras el tanque impide el paso de bacterias al agua. Respecto a las conducciones del agua, se debe evitar los espacios muertos y garantizar un flujo lineal y la máxima velocidad de conducción posible. Los mejores materiales son el acero⁶, o el PVC⁵, que es más barato. Debe evitarse el estancamiento del agua, que favorece la contaminación bacteriana. Por tanto, es necesario disponer de un circuito para hacer circular el agua de modo continuo.

Las bacterias, cuando se adhieren a las paredes internas de los conductos, producen una película o «biofilm» de exopolisacáridos que favorece la adhesión de más microorganismos y las protege de los agentes bactericidas. Las bacterias adheridas pueden corroer la pared de los conductos, siendo el acero el único material resistente a la corrosión.

El sistema requiere limpieza y desinfección periódicas. Se emplean esterilizantes químicos capaces de actuar sobre bacterias gram negativas, siendo necesario proporcionar un tiempo de contacto suficiente y comprobar la efectividad posteriormente. Los agentes capaces de destruir el biofilm son el cloro, el ácido peroxiacético y el hidróxido sódico. Los filtros de sedimentación, descalcificadores y filtros de carbón requieren el uso periódico de cloro para su desinfección. Para los ultrafiltros, equipos de ósmosis inversa y desionizadores se utilizan agentes químicos que vienen especificados por el fabricante en función del material utilizado.

El sistema de tratamiento de aguas es el resultado de la combinación de los distintos elementos. La

elección y distribución de los mismos dentro del sistema no está especificada en ninguna normativa, y debe ser individualizada en función de las características del agua de la red pública y de las necesidades de la unidad de diálisis. Además, un determinado elemento puede producir, añadidos al efecto beneficioso buscado, otros no deseables, como favorecer el crecimiento bacteriano o la emisión de partículas. Es por tanto necesario disponer los distintos componentes de manera que se sumen los beneficios y se contrarresten los efectos desfavorables.

El sistema más sencillo se compone de un filtro de sedimentación, un descalcificador y un filtro de carbón activado (sistema de pretratamiento del agua) y un equipo de ósmosis inversa, en serie con el anterior. Con este sistema se puede obtener agua de gran calidad, pero si se desea una mayor pureza es necesario ampliar el circuito, utilizando un equipo doble de ósmosis inversa o bien añadiendo tras el equipo sencillo de ósmosis inversa un desionizador. Al final del circuito es conveniente la presencia de un ultrafiltro o microfiltro de poro submicrónico para asegurar la pureza del agua.

En un estudio multicéntrico realizado en 30 centros de diálisis americanos a lo largo de siete años²⁵ se demostró, que aunque en más de la mitad de los centros se asociaba únicamente un equipo de ósmosis inversa al sistema de pretratamiento, los mejores resultados en los controles de calidad del agua se obtenía con la combinación de ósmosis inversa y desionización.

CONTROL DE CALIDAD. MONITORIZACION

Debido a que la composición del agua urbana no es constante y a que los componentes del sistema de tratamiento pueden perder eficacia e incluso favorecer la contaminación del agua, es necesario establecer un programa de control de calidad¹.

Debe hacerse una determinación de contaminantes químicos en el agua cada 6 ó 12 meses^{3,5}. El nivel de cloro y cloraminas debe medirse diariamente¹ y además la determinación debe realizarse in situ o como máximo 15 minutos tras la toma de las muestras². El control de los desionizadores y equipos de ósmosis inversa se realiza de forma continua con monitores de resistividad. Se recomienda que la resistividad sea igual o superior a 10.000 ohmios X cm²/cm¹ cuando el agua provenga de un equipo de ósmosis inversa o 400.000 ohmios X cm²/cm¹ cuando proceda de un tratamiento con resinas de intercambio iónico¹. La dureza del agua debe controlarse a diario¹ en el agua de salida del descalcificador y periódicamente en el agua de sa-

lida del circuito. Cuando se trabaja con desionizadores no es necesario medir la dureza del agua tratada.

El nivel de contaminación bacteriana debe medirse al menos una vez al mes¹ y siempre que aparezcan reacciones a pirógenos o bacteriemias inexplicadas. Además es conveniente comprobar el nivel de pirógenos al menos una vez al mes mediante la prueba de lisado del *Limulus* (LAL). La concentración máxima recomendada de bacterias es de 200 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) en el agua y de 2.000 UFC/ml en el dializado. Sin embargo, algunos autores recomiendan reducir estos límites²⁶. En la actualidad, cuando se realizan determinadas técnicas, como la hemodiafiltración «on line», parece lógico aumentar estos márgenes de seguridad. Las muestras para control bacteriológico deben ser recogidas cuidadosamente y procesadas antes de 60 minutos, o bien, conservadas a 5 °C un máximo de 24 horas⁵. Es conveniente usar medios de cultivos con sal y pobres en nutrientes, a temperatura entre 35 y 37 °C^{27,28}. Los medios ricos en nutrientes, aunque son adecuados para el crecimiento de enterobacterias como *E coli*, no lo son para valorar adecuadamente el crecimiento de las especies que habitualmente contaminan el agua y el líquido de diálisis.

REACCIONES APIROGENOS

La reacción a pirógenos en hemodiálisis se define como la aparición de escalofríos y/o fiebre en un paciente previamente afebril, sin signos ni síntomas de infección antes de la sesión de diálisis^{3,29}. Se puede acompañar de cefalea, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos e hipotensión. Los síntomas comienzan generalmente a los 30-60 minutos del inicio de la sesión y desaparecen al finalizar la misma.

En los primeros años de hemodiálisis, uno de los principales problemas durante las sesiones era la aparición de estas reacciones a pirógenos. Una serie de progresos —dializadores de un solo uso, disminución de la duración de la diálisis, normas de higiene adecuadas en las instalaciones hidráulicas y en los circuitos de distribución y otros— redujeron considerablemente este problema. Sin embargo, en la actualidad, aún se puede considerar la incidencia, que oscila entre 1 a 5 reacciones a pirógenos por cada mil sesiones de diálisis²⁹, como excesiva. Esta incidencia se ha relacionado con diversos factores dependientes de la diálisis, como el reuso de los dializadores, la sustitución del acetato por bicarbonato como tampón y el empleo de membranas de alta

permeabilidad³⁰⁻³³. La importancia de cada uno de estos factores es aún objeto de estudio y controversia. De todos ellos, el más claramente asociado a una mayor incidencia de reacciones a pirógenos es el reuso de dializadores³³, especialmente cuando el re-procesado se realiza de forma manual.

Clásicamente se ha considerado a los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) como los principales responsables de las reacciones a pirógenos, aunque actualmente se reconoce el importante papel que juegan también otros componentes^{34,35} de la pared celular como los peptidoglicanos y muramilo péptidos, y las exotoxinas. Además, fragmentos tanto de las exotoxinas como de las endotoxinas (como el lípido A de los LPS) pueden también inducir las reacciones. El mecanismo o mecanismos por los que las producen aún no ha sido totalmente aclarado. Los pirógenos pueden atravesar la membrana de hemodiálisis y pasar a la sangre. Una vez en la sangre, y en presencia del complemento y otros componentes del plasma, inducen la producción de citoquinas (IL-1 y TNF-alfa fundamentalmente) por los monocitos^{36,37}, que podrían ser las responsables de la sintomatología.

La prueba generalmente utilizada en la práctica habitual para medir el nivel de endotoxinas es el test LAL. Esta prueba es muy específica, pero no muy sensible. Detecta lipopolisacáridos bacterianos pero no exotoxina A ni otros pirógenos de pequeño tamaño^{34,35}. Experimentalmente, para detectar estos pirógenos se utilizan diversos sistemas: medición de la producción «in vitro» de citoquinas como la IL-1 y el TNF alfa por células mononucleares periféricas, medición de la activación de neutrófilos periféricos y marcado de fragmentos de LPS con radioisótopos³⁴.

Factores de riesgo

1. Tipo de membrana: se ha considerado que el uso de membranas de alta permeabilidad podría, debido al gran tamaño del poro y a la posibilidad de retrofiltración, favorecer el paso de pirógenos a la sangre. Así, se han publicado múltiples estudios experimentales^{34,35,38-44} comparando el paso de pirógenos a través de distintas membranas, siendo los resultados a menudo contradictorios, lo que parece justificarse por las importantes diferencias metodológicas entre los distintos estudios: diferentes microorganismos como fuente de pirógenos, distintos ensayos para determinación de los mismos y otras. Lo que sí parece actualmente demostrado es que todas las membranas permiten, en mayor o menor medida, el paso de pirógenos bacterianos^{34,35,39}. Los estudios clínicos realizados en los últimos años tam-

poco han aclarado aún si la incidencia de reacciones a pirógenos es superior durante la diálisis con membranas de alta o de baja permeabilidad³⁰⁻³³, si bien, parecen apuntar hacia una incidencia similar, y en todo caso, de existir diferencia ésta sería muy pequeña.

Por el contrario, la mayoría de los estudios «in vitro» han demostrado que las membranas sintéticas son menos permeables al paso de pirógenos que las celulósicas, ya sean éstas de alto o bajo flujo. Las diferencias parecen por tanto relacionarse más con el material con el que se fabrica la membrana que con la permeabilidad. El principal mecanismo por el que estas membranas sintéticas impedirían el paso de pirógenos sería por adsorción^{34,35,39,41,43,45,46} de los mismos. Se puede por tanto ultrafiltrar el líquido de diálisis con estas membranas, mejorando así considerablemente la calidad del mismo, consiguiéndose un contenido muy bajo en pirógenos.

Además, las membranas celulósicas activan, en mayor grado que las sintéticas, la vía alterna del complemento. Esta activación induce la producción de IL-1 por los monocitos durante la diálisis y podría por tanto amplificar la producción de citoquinas por los monocitos en respuesta a pequeñas cantidades de endotoxinas^{39,41,47}.

2. El uso de bicarbonato como tampón del líquido de diálisis también se ha asociado en algunos estudios a una mayor incidencia —respecto al acetato— de reacciones a pirógenos³¹ y en otros no^{32,33}.

El concentrado de bicarbonato puede favorecer el crecimiento de bacterias gram negativas. A los 10 días de su preparación puede contener de 100.000 a 1.000.000 UCF/ml³. Además estos microorganismos son anaerobios facultativos y su crecimiento en los medios de cultivo habituales puede ser difícil, por lo que es necesario añadir cloruro sódico y bicarbonato. De todos modos, si el líquido se maneja adecuadamente y se utiliza inmediatamente tras su preparación se puede evitar fácilmente este problema.

3. La reutilización de dializadores es el único factor que se asocia claramente con las reacciones a pirógenos^{32,33}, aunque existen diferencias según el método de procesado.

4. Por supuesto, el principal factor de riesgo es la contaminación del líquido de diálisis por bacterias y endotoxina. La mayoría de las epidemias de reacciones a pirógenos se deben a una insuficiente pureza del agua⁴⁸ por no cumplir el sistema de tratamiento de aguas los mínimos deseables y se resuelven actuando sobre este sistema.

Por tanto, la clave para evitar la aparición de estas reacciones es el mantenimiento del sistema de tratamiento de aguas en óptimas condiciones y una monitorización adecuada de las características del agua.

BIBLIOGRAFIA

1. Comité técnico AENOR: Norma UNE 111-301-90. Características del agua utilizada en hemodiálisis. *Nefrología* 11: 7-8, 1991.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de programación y diseño de unidades de hemodiálisis. Capítulo II. Características generales de tratamiento de agua para hemodiálisis: 63-103. Servicio de Publicaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1986.
3. Ismail N, Becker BN, Hakim RM: Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 16: 60-72, 1996.
4. Keshaviah PR: Pretreatment and preparation of city water for hemodialysis. En: Maher JF. Replacement of Renal Function by Dialysis. 3rd edition. Kluwer Academic Publishers 189-198, 1989.
5. Ward RA: Water treatment for in-center hemodialysis, including verification of water quality and disinfection. En: Nissenson, F. Dialysis therapy. 2nd edition. Hanley and Belfus, inc. Publishers 31-35, 1993.
6. Canaud BJM, Mion CM: Water treatment for contemporary hemodialysis. En: Replacement of renal function by dialysis. 4th edition. Kluwer Academic Publishers 231-255, 1996.
7. Chazan JA, Abuelo JG, Blonsky SL: Plasma aluminium levels (unstimulated and stimulated): clinical and biological findings in 185 patients undergoing chronic hemodialysis for 4 to 95 months. *Am J Kidney Dis* 13: 284-289, 1989.
8. FDA safety alert: chloramine contamination of hemodialysis water supplies. *Am J Kidney Dis* 11: 447, 1988.
9. Bello VAO, Gitelman HJ: High fluoride exposure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 15: 320-324, 1990.
10. Arnow PM, Bland LA, García-Houchins S, Fridkin S, Fellner SK: An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann Intern Med* 121: 339-344, 1994.
11. Carlson DJ, Shapiro FL: Methemoglobinemia from well water nitrates: a complication of home dialysis. *Ann Intern Med* 73: 757-759, 1970.
12. Manzler AD, Schreiner CW: Copper-induced acute hemolytic anemia: A new complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 73: 409-412, 1970.
13. Gault MH, Longrich L, Longrich H: Trace elements and hemodialysis. *Nephron* 58: 498-499, 1991.
14. Gitelman HJ, Alderman FR, Perry SJ: Silicon Accumulation in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 19: 140-143, 1992.
15. Padovese P, Gallieni M, Brancaccio D, Pietra R, Fortaner S, Sabbioni E, Minoia C, Markakis K, Berlin A: Trace elements in dialysis fluids and assessment of the exposure of patients on regular hemodialysis, hemofiltración and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 61: 442-448, 1992.
16. D'Haese PC, De Broe ME: Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 2): 92-97, 1996.
17. Orringer EP, Mattern WD: Formaldehyde-induced hemolysis during chronic hemodialysis. *N Engl J Med* 294: 1416-1420, 1976.
18. Gordon SM, Drachman J, Bland LA, Reid HM, Favero M, Jarvis WR: Epidemic hipotension in a dialysis center caused by sodium azide. *Kidney Int* 37: 110-115, 1990.
19. Becker FF, Janowsky U, Overath H, Stetter D: Ability to remove pesticides in the production of dialysis water. Abstract. *Biomed Tech Berlin* 34: 139-142, 1989.
20. Becker FF, Janowsky U, Overath H, Stetter D: Ability to remove pesticides in the production of dialysis water². Abstract. *Biomed Tech Berlin* 34: 215-220, 1989.
21. Nickey WA, Chinitz VL, Kim KE, Onesti G, Swartz C: Hyponatremia from water softener and malfunction during home hemodialysis. *JAMA* 214: 915-916, 1970.
22. Freeman RM, Lawton RL, Chamberlain MA: Hard-water syndrome. *N Engl J Med* 276: 1113-1118, 1967.
23. Watzke H, Mayer G, Schwarz HP, Stanek G, Rotter M, Hirschl AM, Graf H: Bacterial contamination of dialysate in dialysis-associated endotoxaemia. Abstract. *J Hosp Infect* 13: 109-115, 1989.
24. Klein E, Pass T, Harding GB, Wright R, Million C: Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in the central United States. *Artif Organs* 14: 85-94, 1990.
25. Laurence RA, Lapierre ST: Quality of hemodialysis water: a 7-year multicenter study. *Am J Kidney Dis* 25: 738-750, 1995.
26. Henderson L: Should hemodialysis fluid be sterile? *Semin Dial* 6: 26-27, 1993.
27. Arduino JM, Bland LA, Aguero SM, Favero MS: Effects of incubation time and temperature on microbiologic sampling procedures for hemodialysis fluids. *J Clin Microbiol* 29: 1462-1465, 1991.
28. Arduino JM, Bland LA, Aguero SM, Carson L, Ridgeway M, Favero MS: Comparison of Microbiologic assay methods for hemodialysis fluids. *J Clin Microbiol* 29: 592-594, 1991.
29. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, Arduino MJ, Aguero SM, McAllister SK, Favero MS, Jarvis WR: Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high efficiency, or high flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. Abstract. *J Am Soc Nephrol* 2: 1426-1444, 1992.
30. Lonemann G, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis. En: Replacement of renal function by dialysis. 4th edition. Editors: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF. *Kluwer Academic Publishers* 726-733, 1996.
31. Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA: National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1989. *ASAIO J* 37: 97-109, 1991.
32. Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA: National Surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States, 1990. *ASAIO J* 39: 71-80, 1993.
33. Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA: National Surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States, 1991. *ASAIO J* 39: 966-975, 1993.
34. Lonemann G: Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S195-S200, 1993.
35. Krautzig S, Linnenweber S, Schindler R, Shaldon S, Koch KM, Lonemann G: New indicators to evaluate bacteriological quality of the dialysis fluid and the associated inflammatory response in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 2): 87-91, 1996.
36. Dinarello CA: Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 41: 683-694, 1992.
37. Dinarello CA: Interleukin-1 and tumor necrosis factor and their naturally occurring antagonists during hemodialysis. *Kidney Int* 42 (Supl. 38): S68-S77, 1992.
38. Bommer J, Becker KP, Urbaschek R, Ritz E, Urbaschek B: No evidence for endotoxin transfer across high flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol* 27: 278-282, 1987.
39. Laude-Sharp M, Caroff M, Simard L, Pusineri C, Kazatchkine MD, Haeflner-Cavaillon N: Induction of IL-1 during hemodialysis: Transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kidney Int* 38: 1089-1094, 1990.
40. Evans RC, Holmes CJ: In vitro study of the transfer of citokine-inducing substances across selected high-flux hemodialysis membranes. *Blood Purif* 9: 92-101, 1991.
41. Lonemann G, Behme TC, Lenzner B, Floege J, Schulze M, Colton CK, Koch KM, Shaldon S: Permeability of dialyzer membranes to TNF alfa-inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int* 42: 61-68, 1992.

42. Petersen J, Hyver SW, Cajias J: Backfiltration during dialysis: a critical assessment. *Semin Dial* 5: 13-16, 1992.
43. Ureña P, Herbelin A, Zingraff J, Lair M, Man NK, Descamps-Latscha B, Dueke T: Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 7: 16-28, 1992.
44. Vanholder R, Van Haecke E, Veys N, Ringor S: Endotoxin transfer through dialysis membranes: small-versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant* 7: 333-339, 1992.
45. Lonnemann G, Schindler R: Ultrafiltration using the polysulfone membrane to reduce the cytokine-inducing activity of contaminated dialysate. *Clin Nephrol* 42 (Supl. 1): S37-S43, 1994.
46. Schindler R, Lonnemann G, Schäffer J, Shaldon S, Koch KM, Krautzig S: The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of Interleukin-1 receptor antagonist in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 68: 229-233, 1994.
47. Cavallon JM, Fitting C, Haeffner-Cavillon N: Recombinant C5a enhances interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. *Eur J Immunol* 20: 253-257, 1990.
48. Jackson BM, Beck-Sague CM, Bland LA, Arduino MJ, Meyer L, Jarvis WR: Outbreak of pyrogenic reactions and Gram-negative bacteremia in a hemodialysis center. *Am J Nephrol* 14: 85-89, 1994.