

	Navegador temático del conocimiento nefrológico. Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez ISSN: 2659-2606 Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.	
---	---	---

Calidad del líquido de diálisis: Agua y Concentrados.

[Rafael Pérez García^a](#) , [Patrocinio Rodríguez Benítez^b](#)

^a Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

^b Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Palabras clave

Líquido de hemodiálisis, distribución, descalcificador, ósmosis inversa, desionizador, filtro, cloramina, carbón activado, endotoxina, agua ultrapura, conductividad, control de calidad

ÍNDICE

- 1.- INTRODUCCIÓN.
- 2.- IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DEL AGUA PARA HEMODIÁLISIS.
- 3.- CONTAMINANTES HABITUALES DEL AGUA.
- 4.- DISEÑO DE UNA PLANTA DE TRATAMIENTO DE AGUA PARA HEMODIÁLISIS.
- 5.- CONTAMINACIÓN POR SOLUTOS.
 - 5.1.- EL ALUMINIO EN EL AGUA DE DIÁLISIS.
 - 5.2.- CLORO Y CLORAMINAS.
- 6.- CONTAMINACIÓN BACTERIANA Y ENDOTOXINAS EN EL AGUA Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS.
- 7.- CONCENTRADOS PARA DIÁLISIS.
- 8.- METODOLOGÍA DEL CONTROL DE CALIDAD DEL AGUA Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS.
- 9.- SISTEMAS DE MANTENIMIENTO E HIGIENE DEL TRATAMIENTO DE AGUA, SISTEMAS DE DISTRIBUCIÓN Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS.
- 10.- CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL USO DE UN AGUA Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS INADECUADOS.

11.- NORMAS DE CALIDAD DEL AGUA Y LÍQUIDO DE HEMODIÁLISIS. REQUISITOS MÍNIMOS DE CALIDAD EN LA HEMODIÁLISIS ACTUAL. LÍQUIDO DE DIÁLISIS "ULTRAPURO".

12.- CONCLUSIONES.

1.- INTRODUCCIÓN.

El líquido de hemodiálisis (LD) se pone en contacto con la sangre del paciente en hemodiálisis a través de una membrana semipermeable. Las sustancias disueltas en el LD pasan a la sangre por difusión y por retrofiltración. Por tanto, los contaminantes del LD con un tamaño molecular inferior al punto de corte de la membrana pasan a la sangre. En las técnicas de hemodiafiltración y hemofiltración con reposición mediante el LD, este se infunde directamente en la sangre y por tanto sus contaminantes. Estas sustancias se pueden acumular en el paciente pudiendo producir una intoxicación aguda o crónica. El LD tiene dos componentes, el agua y los concentrados, que se mezclan en el circuito hidráulico de la máquina de hemodiálisis, cualquiera de estos tres elementos puede contribuir a esa posible intoxicación [\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#) [\[4\]](#). La calidad del LD es uno de los objetivos fundamentales de la hemodiálisis actual.

2.- IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DEL AGUA PARA HEMODIÁLISIS.

El agua potable, empleada para consumo humano, no sirve para la fabricación del líquido de diálisis; es imprescindible purificarla [\[1\]](#) [\[4\]](#). La exigencia de la calidad del agua y del LD ha ido aumentando a lo largo de la historia de la hemodiálisis (HD). De este modo, el objetivo inicial de contar con “un sistema de tratamiento del agua” en la unidad de HD, debe dejar paso a “la norma de calidad del LD, a su cumplimiento y control”. Al principio, se trataba de prevenir el síndrome de agua dura y las contaminaciones bacterianas. Posteriormente, hubo que enfrentarse a diferentes contaminantes difíciles de eliminar; entre los que se incluyen distintos metales como el aluminio, cuya intoxicación produce encefalopatía y osteomalacia o bien las cloraminas, que pueden provocar auténticas epidemias de anemia por hemólisis en las Unidades de HD (UHD). Frente a estos tipos de contaminantes que asocian complicaciones generalmente agudas, en los últimos años, la mayor preocupación se ha centrado en las complicaciones con repercusión a medio y largo plazo. Actualmente, sabemos que muchos de nuestros pacientes están expuestos a endotoxinas, las cuales no sólo son responsables de la aparición de las llamadas reacciones a pirógenos, sino que además, condicionan una situación inflamatoria crónica que repercute a la larga en diversos aspectos clínicos de nuestros enfermos. En un futuro, nuestro objetivo será conseguir un LD que contenga sólo agua y sus componentes necesarios, con un grado de pureza similar al exigido para las soluciones empleadas en infusión intravenosa.

Los nefrólogos responsables de las unidades de diálisis lo son también del LD y de su calidad. Los dializadores y monitores están garantizados por casas comerciales que se responsabilizan de su calidad y de cumplir las normas vigentes al respecto. El LD, por el contrario, se fabrica en el momento y en la propia unidad de hemodiálisis, sin posibilidad de controles de calidad previos a su utilización e indudablemente bajo la responsabilidad del médico tratante y del técnico, en caso de que lo haya. Por todo lo anterior, pensamos que la calidad del LD junto con el problema de los accesos vasculares, constituyen dos de los temas más importantes y difíciles con los que el nefrólogo se enfrenta en una unidad de diálisis [\[2\]](#).

3.-CONTAMINANTES HABITUALES DEL AGUA.

El agua potable no es estéril, pero aun conteniendo distintos contaminantes, éstos se encuentran dentro de unos límites considerados admisibles que la hacen apta para el consumo humano [\[1\]](#) [\[3\]](#) [\[4\]](#). Algunos de estos contaminantes provienen de la propia fuente u origen del agua o bien de su sistema de distribución. Otros, por el contrario, son añadidos por las autoridades sanitarias con el fin de mejorar sus cualidades de potabilidad o de sabor. La composición del agua, por consiguiente, varía en gran medida de unas ciudades o

lugares a otros y conocer la composición del agua suministrada debe ser un requisito para diseñar una planta de tratamiento de agua para diálisis. Otro aspecto a tener en cuenta es la estacionalidad de la composición del agua; sirva de ejemplo como cambia drásticamente la composición del agua recogida en pantanos o presas en función de que nos encontremos en época de sequía o de lluvias abundantes.

Los contaminantes del agua los podemos clasificar en partículas, solutos y microorganismos. A su vez, éstos los podemos subdividir, según sus propiedades, en distintos subtipos, tal y como queda reflejado en la [\(Tabla 1\)](#). Finalmente, el propio tratamiento del agua y su sistema de distribución pueden ser fuente de contaminación. Así, las resinas de los descalcificadores, desionizadores o el carbón activado pueden ser fuente de contaminación bacteriana, del mismo modo que el uso inadecuado de sistemas de conducción de cobre o plomo o bien, la presencia de restos de desinfectantes o desincrustantes, empleados en la esterilización del sistema de tratamiento, pueden ser causas de graves intoxicaciones.

4.- DISEÑO DE UNA PLANTA DE TRATAMIENTO DE AGUA PARA HEMODIÁLISIS.

El tratamiento adecuado del agua para hemodiálisis incluye distintas etapas que pueden definirse como: 1/ Preparación, 2/ Pretratamiento, 3/ Tratamiento y 4/ Distribución [\[1\]](#) [\[3\]](#).

4.1.- La preparación del agua consiste en eliminar la mayoría de las partículas en suspensión. Este paso se logra habitualmente mediante filtros de 500 a 5 µm de poro. Previamente a estos filtros, el depósito de grandes cantidades de agua puede actuar eliminando partículas por sedimentación. Sin embargo, si no se cuenta con este sistema de sedimentación, el filtro inicial deberá ser de los de arena y antracita, que precisa ser lavado contracorriente periódicamente. A continuación, para lograr un mayor rendimiento, se colocarán filtros en serie de mayor a menor porosidad. Estos filtros se deben cambiar periódicamente en función de su aspecto y/o cuando la caída de presión que condicionen en el circuito sea mayor de 0,5-1 Kg/cm². Su duración vendrá condicionada por la cantidad de partículas del agua suministrada.

4.2.- El pretratamiento debe conseguir la mayor eliminación posible de partículas, la desaparición de las cloraminas y otra materia orgánica y la disminución de la cantidad de cationes divalentes. Todo ello es fundamental para alcanzar el rendimiento óptimo del tratamiento y la adecuada conservación de las membranas de la ósmosis.

Está constituido por los siguientes elementos: El primer elemento debería ser un descalcificador doble, seguido de microfiltros que eviten la suelta de partículas desde las resinas de intercambio; en segundo lugar, dos filtros de carbón activado, seguidos de microfiltros, necesarios para retener posibles partículas desprendidas del filtro de carbón.

4.3- Tratamiento: El elemento fundamental de los tratamientos de agua es la ósmosis inversa. Esta deberá tener suficiente superficie para conseguir el caudal de agua tratada necesario, sin recurrir a rendimientos excesivos. Es fundamental mantener la presión adecuada del sistema, que en ningún caso deberá ser superior a la especificada para el tipo de membranas utilizadas. En caso de aumentar el porcentaje de agua rechazada, se valorará el funcionamiento del pretratamiento y el estado de dichas membranas. Es recomendable el uso de dos ósmosis inversas en serie, no sólo para obtener una calidad mejor del agua sino por el rendimiento del tratamiento. En lugares donde la conductividad del agua es muy elevada puede estar indicado el uso de electrodesionizadores (EDI).

4.4.- Características del sistema de distribución del agua en una Unidad de HD:

El agua tratada es propulsada por una bomba de presión a través del circuito de distribución hasta las máquinas de hemodiálisis. El circuito debe ser cerrado y disponer de dos bombas de presión en paralelo por si surgiera la avería de una de ellas. El agua tratada debe circular en el circuito de distribución a una

velocidad mayor de 1 m/seg, que minimice los riesgos de contaminación y formación de biofilm bacteriano, por lo que se debe calcular especialmente la sección de este. El agua no consumida retornará al tratamiento de agua y pasará de nuevo por él.

Los materiales más adecuados para el circuito de distribución del agua son: acero inoxidable de grado farmacéutico; polietileno expandido/reticulado (PEXA); acrilonitrilo butadieno estireno; polipropileno; polifloruro de vinilo y policloruro de vinilo. En todo caso, deberán estar etiquetados para uso sanitario y con marcado CE. Actualmente, se recomiendan los dos primeros por ser aptos para esterilización por calor [2][3].

En el diseño del circuito de distribución, se deben evitar los espacios muertos, donde fácilmente puede producirse crecimiento bacteriano y formarse un biofilm, difícilmente eliminable. Las tomas de distribución a las máquinas deben arrancar directamente del circuito y ser de la menor longitud posible. Los sistemas en U y los anillos secundarios son los circuitos más usados y recomendables [2].

El número de máquinas de hemodiálisis en funcionamiento, el flujo del LD utilizado en las máquinas y el número de turnos por día van a determinar el caudal necesario de agua tratada. En general, el caudal del tratamiento del agua debe ser por lo menos igual al del máximo consumo posible. Si este caudal es igual al consumo, no sería necesaria la existencia de depósitos de agua tratada, con alto riesgo de contaminación. De hecho, si se almacena agua, mejor que sea no tratada.

El objetivo es conseguir un agua lo más pura posible, con un rendimiento suficiente y al menor coste. Este menor coste implica lograr el mayor rendimiento de todos los elementos y fundamentalmente de los más caros. En este aspecto, conviene destacar que el pretratamiento es tan importante como el tratamiento y en general es útil tenerle sobredimensionado. Por ejemplo, si no se eliminan inicialmente las partículas, éstas pueden llegar a impedir el funcionamiento de las membranas de ósmosis, disminuyendo su rendimiento e incluso estropeándolas. De esta forma, cuanto mayor sea la calidad del agua pretratada mayor será la del agua tratada y mejor la conservación del sistema de tratamiento. Igualmente, la presencia de elementos de tratamiento dobles nos permitirá funcionar cuando uno de ellos se averíe o cuando sea necesaria su limpieza fuera de los periodos de descanso.

5.- CONTAMINACIÓN POR SOLUTOS.

El agua purificada y la ultrapura para hemodiálisis deben tener como máximo un contenido de contaminantes químicos de acuerdo con lo recomendado en la (Tabla 2) y su conductividad máxima es 5 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ [3]. La conductividad del agua tratada mide todas las ósmosis inversas, la medición es continua, barata y tiene buena sensibilidad. Sus inconvenientes son su baja especificidad y que se influye por elementos poco contaminantes como el sodio o el CO_2 . Una conductividad de 5 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ es difícil de alcanzar si la calidad del agua de aporte es mala, siendo necesario contar con un EDI. Existen algunos contaminantes como el aluminio y las cloraminas, que merecen una consideración especial.

5.1.- EL ALUMINIO EN EL AGUA DE DIÁLISIS.

En el agua, el aluminio (Al) puede presentarse como ion, asociado a sales o bien en forma coloidal, unido a materia orgánica. Dependiendo del pH, la forma iónica puede variar entre un catión trivalente a un anión complejo [1][3].

Los descalcificadores eliminarían sólo sus formas catiónicas. El aluminio coloidal no se podría eliminar con los desionizadores (DI, EDI) y sólo la ósmosis inversa (OI) sería capaz de eliminarlo. A pesar de todo, en los casos en que el aluminio se añade al agua como floculante de la materia orgánica, alcanzando niveles muy elevados, la única forma de conseguir niveles óptimos en el LD sería trabajando en serie con dos OI o bien con EDI-OI.

Durante la diálisis, el balance de aluminio se establece entre el aluminio libre o ultra filtrable del plasma, 5-10 % del total y el aluminio del LD. Si queremos hacer un balance claramente negativo, manteniendo niveles en sangre de Al inferiores a 30-50 µg/L, debemos mantener una concentración en el LD inferior a 5 µg/L. En la actualidad, se recomienda niveles de Al en sangre inferiores a 20 µg/L. La medición plasmática del aluminio no es fácil y precisa de una metodología exacta, utilizando agujas no metálicas, tubos especiales y evitando todo tipo de contaminaciones. Además, deberá determinarse mediante espectrofotometría de absorción atómica en cámara de grafito.

Dadas las características especiales del aluminio, si su determinación en el agua está en niveles adecuados, 5 µg/L y la conductividad es menor de 5 µS/cm, podremos predecir que las características del agua, respecto a iones, son las correctas y que el resto de los aniones y cationes están en niveles adecuados. Tal vez, la excepción a esta regla la constituyen las aguas con contenidos muy elevados de mercurio, elemento que requiere para su eliminación sistemas de floculación y quelación.

5.2.- CLORO Y CLORAMINAS.

El cloro, debido a su gran capacidad oxidante, se añade al agua potable como bactericida. Es el cloro libre, con gran capacidad de difusión, el que realiza esta función y una forma de mantener sus niveles estables es a través de la formación de cloraminas, compuestos mono, bi o triclorados de nitrógeno que liberan lentamente el cloro. Las cloraminas son difíciles de medir, por lo que se suele recurrir a estimarlas como la diferencia entre el cloro total y el cloro libre, método que resulta poco sensible. Realizando la medición así, los niveles admisibles de cloro total deberían ser inferiores a 0,06 mg/l y los de cloraminas inferiores a 0,05 mg/L y no 0,1 mg/L como proponen las guías. La mayoría de los métodos colorimétricos no tienen suficiente sensibilidad para determinar niveles inferiores a 0,1 mg/L [5].

Las cloraminas pueden atravesar la mayoría de los sistemas de tratamiento de agua, incluida la OI, pero existen dos sistemas capaces de eliminarlas eficazmente: su reacción con el carbón activado y con el bisulfito de sodio. El carbón activado es el sistema idóneo para eliminar las cloraminas y otros compuestos clorados [1] [5]. Por otro lado, la vitamina C puede contrarrestar el efecto oxidante de las cloraminas [5].

El paso a la sangre de pequeñas cantidades de cloraminas va a condicionar importantes efectos oxidantes, siendo el más llamativo la hemólisis. En la era del tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis, el efecto del paso de cloraminas a la sangre se puede manifestar más que por el descenso de la hemoglobina, por una resistencia al efecto de dichos factores eritropoyéticos, manifestada por un aumento en su consumo [1]. Por consiguiente, es imprescindible un correcto funcionamiento del carbón activado que permita la completa eliminación de las cloraminas y para ello, es fundamental un mantenimiento adecuado del mismo y su renovación periódica. El carbón activado también elimina compuestos orgánicos clorados.

6.- CONTAMINACIÓN BACTERIANA Y ENDOTOXINAS EN EL AGUA Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS

Las mejoras técnicas del tratamiento del agua han logrado que la calidad de éste, en cuanto a contaminación por partículas y solutos, sea buena. Sin embargo, no ha sucedido así con la contaminación bacteriana y por endotoxinas (ET), que continúa persistiendo como un problema importante. Las bacterias dan lugar a ET y otras sustancias pirogénicas, que desde el LD son capaces de pasar a la sangre a través del dializador, activar a los monocitos, producir citoquinas inflamatorias y dar lugar a una situación inflamatoria crónica en el paciente. Esta situación condiciona la patología enumerada en la (Tabla 3) [1] [6] [7] [8] [9].

En la (Tabla 4), se clasifican estos componentes bacterianos según su origen y su peso molecular. Como puede observarse, muchas de estas sustancias pirogénicas tienen pesos moleculares inferiores a 10 KD y por tanto pueden pasar las membranas de diálisis tanto por retrofiltración como por retrodifusión. Las ET son

sustancias con gran capacidad pirogénica, forman parte de la membrana externa de los gérmenes Gram negativos y pueden ser liberados a la circulación por lisis bacteriana [\[1\]](#) [\[3\]](#).

En los controles analíticos pueden aparecer disociaciones entre la contaminación bacteriana, medida en unidades formadoras de colonias por ml en los cultivos (UFC/ml), los niveles de ET LAL detectables y la producción de citoquinas, observándose cómo algunas ET en niveles plasmáticos tan bajos como 0,05 ng/ml son capaces de inducir la formación de IL-1 [\[1\]](#).

En la [\(Tabla 5\)](#) se enumeran los estándares de calidad de contaminación microbiológica admitidos actualmente [\[3\]](#) [\[10\]](#) [\[11\]](#).

7.- CONCENTRADOS PARA DIÁLISIS.

Los sistemas de aporte de solutos para la producción de los LD pueden ser individuales para un solo monitor de HD o centralizados para un grupo de monitores. El agua utilizada para la fabricación del concentrado de diálisis debe cumplir al menos las normas exigidas para el agua purificada o estándar [\(Tabla 5\)](#). Los componentes químicos de los concentrados están sujetos a especificaciones de calidad [\[3\]](#)[\[12\]](#).

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

Concentrado de bicarbonato: Es una solución concentrada de bicarbonato sódico, que cuando se diluye con el agua purificada y con el concentrado ácido se obtiene el LD. La forma de bicarbonato en polvo es actualmente el sistema recomendado para la fabricación del LD.

La presentación para el concentrado ácido es en forma de garrafa, bolsa y cartucho seco de cloruro sódico + bolsa de iones como formas individuales, y contenedores del concentrado para su distribución centralizada. Bajo esta clasificación podemos tener presentaciones que facilitan la individualización del tratamiento y otras que no la facilitan o que la eliminan totalmente. Los sistemas de contenedores pueden dificultar la individualización del tratamiento, respecto a la concentración de solutos en el LD.

Los contenedores de concentrados y su sistema de distribución de forma centralizada deben disponer de programas de desinfección, desincrustación y limpieza de la instalación. Los niveles de contaminación microbiológica para los concentrados centralizados son los mismos que para el agua purificada.

8.- METODOLOGÍA DEL CONTROL DE CALIDAD DEL AGUA Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS.

Se deben realizar controles de calidad, comprobando diariamente la dureza del agua, los contenidos de cloro libre y total, así como la resistividad o su equivalencia en conductividad [\[3\]](#). Mensualmente, se comprobará la cuantificación bacteriana y de endotoxinas (LAL), semestralmente, el contenido en Aluminio y anualmente, los elementos de la [\(Tabla 2\)](#) [\[3\]](#). Junto a estas medidas, se deberá comprobar el funcionamiento de todos los componentes del sistema de tratamiento. Es necesaria la existencia de una persona responsable del sistema de tratamiento del agua que registre todos los resultados obtenidos. Éstos se anotarán en un libro de seguimiento, en el que también se registrará la periodicidad con que se realicen estas comprobaciones. El montaje de una planta nueva de tratamiento de agua implicará, además, la determinación de toda la batería de posibles contaminantes [\(Tabla 2\)](#).

En toda planta de tratamiento deberían ser controlados periódicamente los siguientes elementos [\[3\]](#):

1/ En el sistema de distribución del agua tratada debe haber un conductivímetro de lectura continua, conectado a una alarma, que se active cuando la resistividad del agua caiga por debajo de un límite preestablecido. Estos aparatos miden, en general, la conductividad en μS , que es el inverso de la resistividad y su lectura debe estar corregida para la temperatura del agua.

2/ Control de los filtros: Los filtros precisan de lavados periódicos que se realizarán, preferiblemente, de forma automática, con una periodicidad fijada en función del flujo y la calidad del agua de la red. Su aspecto externo y la caída de presión serán otros aspectos a controlar y así, una caída de más de 0,5-1 kg/cm² indicará la necesidad de recambio. En el caso del filtro de carbón activado, el recambio del carbón se debería hacer cuando se detecte la presencia de cloraminas en el agua tratada. Sin embargo, su medición no es fácil y además es preferible prevenir esta situación, por lo que nosotros aconsejamos el recambio del carbón activado cada 12 meses. Los filtros de partículas no lavables deberán ser controlados diariamente y renovados de forma periódica.

3/ Resinas intercambiadoras de iones (Descalcificadores y desionizadores): Se controlan midiendo la dureza, concentración de calcio, pH y la conductividad del agua tratada. La regeneración debe ser automática en función de los resultados. Precisan de un control diario.

4/ Ósmosis inversa: Su funcionamiento se controlará observando el caudal de agua, el porcentaje de rechazo, la presión de funcionamiento y la conductividad mantenida del agua filtrada. Al igual que en el caso anterior, deberá ser controlada a diario.

5/ Revisión periódica de los sistemas germicidas: lámparas de radiación UV. Se medirá la radiación y se controlará el tiempo de funcionamiento.

6/ Control microbiológico del agua y el líquido de diálisis (LD): El control será distinto según el objetivo sea obtener agua purificada para hemodiálisis o altamente purificada (ultrapura) [3]. El LD debe tener características ultrapuras (Tabla 5). Se deben realizar controles bacteriológicos del agua y del LD al menos de forma mensual. Un tema fundamental es cómo y cuándo tomar las muestras bacteriológicas y para endotoxinas y cómo procesarlas [3] [10] [13] [14]. Se debe buscar la máxima sensibilidad y para ello es preciso utilizar volúmenes grandes, con una recogida escrupulosa y un buen transporte, sembrándolos precozmente en medios de cultivo pobres a temperatura ambiente y por períodos largos (Tabla 6). Un problema de gran importancia es la formación en los circuitos de biofilm bacteriano. Estos se relacionan generalmente con contajes elevados de UFC/ml en el agua o en el LD. En su destrucción, es fundamental usar tanto desinfectantes como detergentes en concentraciones, temperatura y tiempo suficientes. Lo mejor es su prevención mediante desinfecciones frecuentes programadas, fundamentalmente por calor.

Los controles bacteriológicos del agua se realizarán en distintos puntos del sistema de tratamiento: del agua de la red o de aporte, de la entrada y salida del circuito de distribución, en las tomas de agua de los monitores de diálisis escogidas de forma rotatoria y en cada habitación. Finalmente, se tomarán muestras del LD predializador en las máquinas de forma rotatoria. Además, si se sospecha contaminación del tratamiento, se tomarán muestras una vez pasados el descalcificador, el filtro de carbón activado y la ósmosis inversa, así como en los depósitos en caso de que los hubiera.

7/ Medición de endotoxinas: En general, no hay una buena correlación entre la contaminación bacteriana objetivada mediante los cultivos y los niveles de endotoxinas (ET). En la clínica, tienen más importancia estas últimas, por lo que es necesario el control de sus niveles [3] [10] [13]. El método más sencillo de determinarlas es mediante una prueba del LAL, con suficiente sensibilidad y que permita además cuantificar las ET. Las endotoxinas se determinarán en el agua tratada, en las tomas de las máquinas y en el LD predializador, con la misma pauta indicada para la bacteriología. Las muestras se conservarán a - 20°C. Existen pruebas de activación monocitaria que son capaces de detectar otras sustancias pirogénicas, a parte de las ET, aunque no se usan en la clínica por ser más complejas y caras. Algunas normas, como la japonesa,

recomiendan mantener las endotoxinas en el LD en niveles muy bajos [\[15\]](#).

8/ Ante la sospecha clínica de alguna alteración en el agua se realizarán, de forma extraordinaria, las comprobaciones y correcciones necesarias.

9.- SISTEMAS DE MANTENIMIENTO E HIGIENE DEL TRATAMIENTO DE AGUA, SISTEMAS DE DISTRIBUCIÓN Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS.

La utilización de sistemas de cloración local, otros sistemas germicidas, los filtros submicrónicos y la desinfección periódica del sistema de tratamiento con desinfectantes y desincrustantes o por calor son los principales factores que contribuyen a aumentar la calidad bacteriológica del agua. La utilidad bactericida de la radiación ultravioleta depende de la cantidad de energía liberada y del grosor del flujo de líquido a depurar. Sin embargo, en líquidos muy contaminados, puede tener el inconveniente de liberar endotoxinas por lisis bacteriana.

El objetivo actual de una unidad de HD es prevenir la contaminación bacteriana del agua tratada y del LD, no el tratar las contaminaciones detectadas. Los sistemas automáticos de desinfección por calor son los mejores para lograr este objetivo. Permiten cuantificar y programar las dosis energéticas necesarias para una desinfección efectiva [\[3\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[18\]](#).

La limpieza del sistema de tratamiento de agua, del sistema de distribución y de las máquinas de hemodiálisis en general se realizará según las especificaciones de cada fabricante, que deberán estar de acuerdo con la resistencia a la corrosión de los materiales empleados. En ocasiones, a pesar de seguir estas especificaciones, nos podemos encontrar contaminaciones bacterianas resistentes al tratamiento. En estos casos, deberemos cambiar de producto, previo conocimiento de sus propiedades y forma de acción. Tres son los fines que debe alcanzar la limpieza: 1/ desinfección bacteriana, de esporas, fúngica y viral; 2 / desincrustación o descalcificación y 3/ limpieza o eliminación de los depósitos, mediante acción detergente, de proteínas, lípidos y otros productos orgánicos. Estas tres acciones están imbricadas y así, por ejemplo, en la eliminación del biofilm bacteriano, más importante aún que la acción bactericida, es la limpieza y desincrustación [\[19\]](#). Actualmente, se recomiendan los sistemas de desinfección térmica automáticos o programables [\[2\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[18\]](#) [\[20\]](#). La combinación de desinfecciones térmicas 2 o 3 veces a la semana junto a las químicas programadas es el sistema de elección.

10.- CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL USO DE UN AGUA Y LÍQUIDO DE DIÁLISIS INADECUADOS.

La presencia, en concentraciones elevadas, de contaminantes en el LD da lugar a la aparición de complicaciones agudas en los pacientes en diálisis [\[1\]](#) [\[3\]](#) [\[5\]](#) [\[6\]](#) [\[7\]](#) [\[8\]](#) [\[9\]](#) [\[21\]](#). Este tipo de complicaciones tiene características claramente epidémicas, apareciendo al mismo tiempo en varios pacientes de una misma unidad de diálisis. No todos los pacientes alcanzarán el mismo nivel de intoxicación ni tienen la misma susceptibilidad a padecerlas y de ahí, las variaciones individuales evidenciadas en su expresión clínica. Casi siempre son secundarias a un inadecuado funcionamiento del sistema de tratamiento del agua, pero existen casos, en los que la presencia de contaminantes en el agua de la red pública, en concentraciones muy altas y que superan la capacidad de depuración de la planta de tratamiento, es la responsable del origen de graves epidemias. Estas complicaciones precisan, con frecuencia, de un diagnóstico y tratamiento precoz, pero desgraciadamente no siempre resulta fácil. La única forma de conseguirlo es sospechándolas. En los cuadros agudos, descritos antes, es más fácil establecer la relación entre la hemodiálisis, la intoxicación y la clínica derivada de la misma. Sin embargo, existen otras formas de presentación más frecuentes, formas de intoxicación crónica, en su mayoría subclínicas, que repercuten en el paciente a medio-largo plazo y cuyo

reconocimiento no resulta nada fácil [3]. La mejor forma de tratarlas es previniendo su aparición mediante un control continuo del agua y de los otros componentes del LD. En otras publicaciones se revisan las intoxicaciones más frecuentes y su clínica. La Guía de la Sociedad Española de Nefrología recomienda la utilización de LD ultrapuro para todas las modalidades de hemodiálisis [3].

La obtención de un LD ultrapuro se basa fundamentalmente en la presencia de filtros de endotoxinas en las máquinas de HD. Lo ideal es que se localicen el primero a la entrada del agua a la máquina y dos más en serie en el circuito hidráulico. Los filtros de ET se deben valorar por su valor logarítmico de retención de endotoxinas (VRL) respecto a las ET. Como actúan fundamentalmente por adsorción, se saturan y hay que reponerlos periódicamente [22].

11.- NORMAS DE CALIDAD DEL AGUA Y LÍQUIDO DE HEMODIÁLISIS. REQUISITOS MÍNIMOS DE CALIDAD EN LA HEMODIÁLISIS ACTUAL. LÍQUIDO DE DIÁLISIS ULTRAPURO.

En España, la primera norma publicada sobre la calidad del agua para hemodiálisis fue la UNE 111-301-90 de Enero de 1990 y publicada en 1991 en Nefrología [23]. Esta norma se basa en la Norteamericana aprobada en 1981 por el American National Standards Institute, Inc. (ANSI ; AAMI), que fijaba los límites aceptables en cuanto a contaminación bacteriana en 200 UFC/ml para el agua y 2000 UFC/ml para el LD [24].

La AAMI fijó sus niveles límites admisibles en función de la toxicidad de las distintas sustancias [24]. En una primera categoría incluyó aquellos solutos que son añadidos al LD, como el Na, Ca, Mg y K. Estos límites fueron fijados en niveles que no influyesen en la concentración final en el LD. En la segunda categoría, incluyó las sustancias reguladas por las normas del agua potable, como arsénico, cadmio, plomo, etc., fijando sus límites en un 10% del máximo admitido por esas normas. En la tercera, se incluyeron las sustancias con especial importancia en la intoxicación de los pacientes en diálisis, como las cloraminas o el aluminio, limitando su nivel en función de los valores inferiores referidos como tóxicos.

En el año 2019, se ha publicado la última norma UNE [25], ISO 2350_2019 sobre el agua, concentrados y líquidos de diálisis. Esta norma no menciona las Guías de Calidad del agua y LD patrocinadas por las Sociedades Científicas de los países europeos. Las referencias apenas incluyen estudios sobre las bondades clínicas del agua y LD ultrapuros. Sus estándares son poco exigentes. El ejemplo más evidente es la redacción de cómo controlar los contaminantes químicos. Si se puede, se miden una vez al año y si no, no se miden, se sustituyen por la tasa de rechazo de la OI (apartado 5.3). La conductividad del permeado de la OI, que es un parámetro con gran sensibilidad aunque su especificidad sea menor, es sustituida por la tasa de rechazo, que anula los valores absolutos, tanto del agua de entrada como del permeado. Para valorar la contaminación bacteriana admite utilizar el TSA como método de cultivo, menos sensible que el R2A y acepta UFC > 100 UFC/ml como límite admisible. En aspectos de responsabilidad, descarga la misma en "el responsable principal de los aspectos clínicos" (6.4, pag. 29-30). Admite utilizar máquinas de HD sin filtros de ET. Esta norma diseñada para "no dejar fuera a nadie" no es asumible en países que realizan una HD de calidad, con una elevada proporción de pacientes en hemodiafiltración en línea (HDF-OL).

Buscando mejorar la calidad del LD en España, en el año 2004, la Sociedad Española de Nefrología publicó unas "Guías de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis" en las que se comparaban las recomendaciones internacionales existentes al respecto y se sintetizan en unas recomendaciones para España. En la actualidad, se ha publicado una segunda edición [3]. En esta Guía, se especifica que la hemodiálisis requiere el uso de un agua purificada que se ajuste al mínimo exigido por las Recomendaciones de la Farmacopea Europea y Española. El recuento bacteriano del agua purificada estándar será menor de 100 UFC/ml y el de endotoxinas menor de 0,25 EU/ml. Se define un nivel de actuación correctora en 50 UFC/ml. Los contaminantes químicos se especifican en la (Tabla 2). El agua purificada deberá tener una conductividad máxima de 5 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ a 25° C. El Ministerio de Sanidad y Consumo Español recomendó el seguimiento de la Guía de la S.E.N. [26]

El agua altamente purificada o ultrapura se define como aquella en la que, con un contenido de contaminantes químicos de acuerdo con lo recomendado en la (Tabla 2), su conductividad máxima es 5 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, tiene una contaminación bacteriana menor de 10 UFC/100 ml determinado por filtración con membrana, con al menos 100 ml de agua altamente purificada y menos de 0,03 UE/ml. El uso de agua altamente purificada es recomendable para fabricar un líquido de diálisis ultrapuro. Conseguir agua ultrapura implica tratamientos del agua con doble ósmosis inversa en serie u ósmosis inversa en serie con un EDI. Pero no se trata sólo de poner una norma más exigente, implica un sistema de control y mantenimiento periódicos.

Existen publicaciones que comparan el resultado de utilizar LD ultrapuro en lugar de uno estándar en los pacientes en HD. El LD ultrapuro previene la aparición de la amiloidosis dialítica y el síndrome de túnel carpiano [27], preserva la función renal residual [28][29][30], disminuye la resistencia a la acción de los agentes eritropoyéticos, la malnutrición, la arterioesclerosis, la morbilidad [31] y la mortalidad [32], y además, es coste efectivo [33].

12.- CONCLUSIONES

En la actualidad existen numerosas evidencias de que al utilizar un agua y LD ultrapuros mejora la morbimortalidad y seguridad de los pacientes en HD y es coste-efectivo. El objetivo debe ser conseguir un LD ultrapuro y prevenir las contaminaciones.

Tablas

Tabla 1: CONTAMINANTES DEL AGUA

1/ Partículas:	Producen la turbidez del agua
	* Minerales
	* Coloides
2/ Solutos:	Sustancias disueltas / hidrosolubles.
Inorgánicos: Iones	* Cationes (Na, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Pb, etc.)
	* Aniones (Cl, F, Nitrato, Sulfato, Bicarbonato, etc.)
Orgánicos:	* Sustancias orgánicas naturales (Lignina, tanino, etc.)
	* No naturales / provenientes de la agricultura (Insecticidas, pesticidas, abonos, etc.)
	/ provenientes de la industria (aguas residuales, derivados del petróleo, minería. etc.)
	* Endotoxinas (provenientes de los microorganismos)
3/ Microorganismos	
	* Bacterias
	* Levaduras
	* Hongos
	* Protozoos
	* Virus.
4/ Sustancias añadidas por las autoridades sanitarias:	Cloro, cloraminas, sulfato de aluminio y flúor. Más raramente, ante la existencia de algas, sulfato de cobre.

Tabla 1.

Tabla 2: Niveles máximos de contaminantes químicos.

El agua purificada y la ultrapura para hemodiálisis no deben contener una concentración de contaminantes mayor que las siguientes (ISO 13959:2014) (3)	
-Aluminio: Espectrometría de absorción atómica.	0,01 mg/l (10 µg/l)
-Antimonio: Espectrometría de absorción atómica.	0,006 mg/l
-Arsénico: Espectrometría de absorción atómica.	0,005 mg/l
-Bario: Espectrometría de absorción atómica.	0,100 mg/l
-Berilio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0004 mg/l
-Cadmio: Espectrometría de absorción atómica.	0,001 mg/l
-Calcio: Espectrometría de absorción atómica.	2 mg/l
-Cloro total: Colorimétrico	0,100 mg/l
-Cromo: Espectrometría de absorción atómica.	0,0140 mg/l
-Cobre: Espectrometría de absorción atómica.	0.100 mg/l
-Fluor: Cromatografía iónica	0,200 mg/l
-Magnesio: Espectrometría de absorción atómica.	4 mg/l
-Mercurio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0002 mg/l
-Nitrato, como N: Colorimétrico	2,0000 mg/l
-Plata: Espectrometría de absorción atómica.	0,005 mg/l
-Plomo: Espectrometría de absorción atómica.	0,005 mg/l
-Potasio: Fotómetro de llama.	8 mg/l
-Selenio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0900 mg/l
-Sodio: Fotómetro de llama	70 mg/l
-Sulfato: Método turbidométrico	100 mg/l
-Talio: Espectrometría de absorción atómica.	0,0020 mg/l
-Zinc: Espectrometría de absorción atómica.	0,100 mg/l

Tabla 2.

Tabla 3

**Efectos de la activación de las citoquinas proinflamatorias por parte de contaminantes en el LD, endotoxinas y otras sustancias pirogénicas.
Comparación de un LD estándar con otro ultrapuro.**

- Reacciones a pirógenos
- Síndrome postdiálisis
- Alteración de la respuesta inmunitaria, inflamación.
- Amiloidosis asociada a diálisis. Síndrome del túnel carpiano.
- Disminución de la respuesta a la eritropoyetina
- Arteriosclerosis
- Debilidad muscular
- Pérdida de masa ósea
- Desnutrición
- Morbimortalidad

Tabla 3.

Tabla 4

**Productos pirogénicos derivados de bacterias Gram (-).
Clasificación atendiendo a su origen y peso molecular.**

Pirógenos exógenos	Peso molecular
1.- Componentes de la pared bacteriana, liberados por lisis	
Endotoxinas o Lipopolisacáridos (*)	> 100.000
Fragmentos de LPS asociados al Lípido A (*)	2.000-4.000
Otros fragmentos de LPS (*)	< 8.000
• Péptidoglicanos	1.000-20.000
• Muramilpéptidos	400-1.000
2.- Toxinas secretadas activamente, no precisan la lisis bacteriana	
• Exotoxina A	66.000
fragmentos de Exotoxina A	< 5.000
• Otras exotoxinas	20.000-50.000
3. ADN bacteriano	
(*) Contaminantes pirogénicos LAL-detectables.	

*Tabla 4.***Tabla 5**

**Estándares de calidad de contaminación microbiológica
admitidos actualmente**

	Microbiología	Endotoxinas LAL test (UE/ml)
Agua estándar o purificada	≤ 100 UFC/ ml	≤ 0,25
Concentrados	≤ 100 UFC/ ml	≤ 0,25
Agua ultrapura	≤ 10 UFC/ 100ml	≤ 0,03
Líquido de diálisis ultrapuro	≤ 10 UFC/ 100ml	≤ 0,03

Tabla 5.

Tabla 6

Metodología óptima para el cultivo de bacterias en el agua y líquido para hemodiálisis

- Recogida escrupulosa de la muestra: escoger un punto de acceso directo al circuito; desinfectar el punto en donde se tomará la muestra y dejar correr el líquido, desechando los primeros ml. El volumen de al menos 1 ml se recogerá en un recipiente estéril y libre de endotoxinas. Para cultivar agua o LD ultrapuros será necesario, por lo menos, una muestra de 100 ml.
 - La muestra se mantendrá a 4 ° C y se sembrará antes de las 24 h.
 - Se utilizarán volúmenes grandes de la muestra y filtros para la siembra.
 - Siembra en medios de cultivo pobres en nutrientes, como el Reasoner's 2-agar (R2A) o en su defecto Tryptone glucose extract agar (TGE-agar).
 - Incubar a temperatura ambiente, entre 17 - 23°C.
 - Lectura tardía, a las 168 h. (7 días).
 - Cuantificar número de colonias por ml de muestra y determinar el germen.
- Para el líquido de diálisis, además:
- Las muestras se tomarán del líquido de diálisis (LD) a su entrada en el dializador.
 - LD ultrapuro: filtración mediante membrana de, 100 – 1000 ml

Tabla 6.

Referencias bibliográficas

- 1 . Tratamiento del agua par hemodiálisis. Características del líquido de diálisis. R. Pérez García, P. Rodríguez Benítez, E. González Parra. En: R, Jofré, JM López Gómez, J. Luño, R. Pérez García y P. Rodríguez Benítez, eds. Tratado de hemodiálisis. Segunda edición actualizada. Barcelona: Ed. Médica JIMS, 2006; 135-156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%A9dica+JIMS%2C+2006%3B+135-156>
- 2 . Papel fundamental del Sistema de Tratamiento del Agua (STA) en la calidad del agua para hemodiálisis. R. Pérez-García. Nefrología 2008; 28 (5): 475-478. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2008%3B+28+%285%29%3A+475-478>
- 3 . 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 | doi: 10.1016/j.nefro.2016.01.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=003>
- 4 . Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Real Decreto 902//2018. Criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE núm. 185: 77350-70. 2018. cve: BOE-A-2018-10940 Verificable en <http://www.boe.es> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=es>
- 5 . Chloramine, a sneaky contaminant of dialysate. Pérez-García R, Rodríguez Benítez P. Nephrol Dial Transplant 14: 2579-2582, 1999. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant++14%3A+2579-2582%2C+1999>
- 6 . Ultrapure dialysate and its effect on patients outcome. De Francisco ALM, Pérez García R. Saudi J Kidney Dis Transplant 12(3): 406-412, 2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saudi+J+Kidney+Dis+Transplant+12%283%29%3A+406-412%2C+2001>
- 7 . 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B+123+%283-4%29%3A246-53>
- 8 . 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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B+26%285%29%3A1516-22>

9 . 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B+28%282%29%3A438-46>

10 . International Organization for Standardization. Water for haemodialysis and related therapies. ISO 13959:2014 y ANSI/AAMI 13959:2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ISO+13959%3A2014+y+ANSI%2FAAMI+13959%3A2014>

11 . International Organization for Standardization. Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies. ISO 11663:2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ISO+11663%3A2014>

12 . International Organization for Standardization. Concentrates for haemodialysis and related therapies. ISO 13958:2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ISO13958%3A2014>

13 . Sobrino P.; Barril G., Rey C.; Sánchez J.A.; Monitorización de la calidad del agua tratada «on line» y del líquido de diálisis (L.D.). *Nefrología* 28 (5):493-504. 2008 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2008>

14 . Nystrand R. The microbial world and fluids in dialysis. *Biomed Instrum Technol*. 2008 Mar-Apr; 42(2): 150-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2008+Mar-Apr%3B+42%282%29%3A+150-9>

15 . Kawanishi H, Masakane I, Tomo T. The new standard of fluids for hemodialysis in Japan. *Blood Purif*. 2009; 27 (Suppl 1): 5-10). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B+27+%28Suppl+1%29%3A+5-10%29>

16 . Röhm-Rodowald E, Jakimiak B, Chojecka A, Wiercińska O, Ziemba B, Kanclerski K: Recommendation for thermal disinfection based on the Ao concept according to EN ISO 15883. *Przegl Epidemiol*, 2013, 67(4) 687-690, 772-772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Przegl+Epidemiol%2C+2013%2C+67%284%29+687-690%2C+772-772>

17 . Arnoux N, Ragon A, Simard L, Chaix E. Water quality in hemodialysis. *SOINS*. 2007 Oct;(719 Suppl): S18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2007+Oct%3B%28719+Suppl%29%3A+S18>

18 . Toapanta Gaibor NG, Gil Sacaluga L, de la Cerda Ojeda F, Molas Cotén JR y Salgueira Lazo M. Desinfección térmica en hemodiálisis usando el concepto A0 como dosificador. *Nefrología* 2019; 39(5): 482-488. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%2C+2019%3B+39%285%29%3A+482-488>

19 . Isakozawa Y, Migita H, and Takesawa S. Efficacy of Biofilm Removal From Hemodialysis Piping. *Nephrourol Mon*. 2016; 8(5): e39332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B+8%285%29%3A+e39332>

20 . Salgueira Lazo M, Rivera Pérez M. 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. <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=36>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=php%3Fname%3Dwebstructure%26idwebstructure%3D36>

21 . Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019; 12 (2): 45-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B+12+%282%29%3A+45-70>

22 . Pérez-García R y Rodríguez Benítez M.P. Los filtros de endotoxinas / ultrafiltros para hemodiálisis y hemodiafiltración en línea (HDF-OL). Anexo 2.2.3 de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis (LD) (Segunda edición - 2015).

<https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=92>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=php%3Fname%3Dwebstructure%26idwebstructure%3D92>

23 . 21. Comité técnico Aenor. Norma UNE 111-301-90. Características del agua utilizada en hemodiálisis. Nefrología 11: 7-8, 1991. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+11%3A+7-8%2C+1991>

24 . AAMI Standards for hemodialysis systems. ANSA/AAMI. RD 5. 1981. AAMI Standard and recommended practices. Dialysis. 2001 Edition. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2001+Edition>

25 . Comité técnico CTN 111, FENIN. Preparación y gestión de la calidad de los fluidos para hemodiálisis y terapias relacionadas. ISO 23500 1-3: 2019. <https://www.iso.org/standard/67610.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html>

26 . Unidad de depuración extrarrenal. Estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigación 2011. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ministerio+de+Sanidad%2C+Pol%C3%ADtica+Social+e+Igualdad>

27 . Labriola L, Jadoul M. Dialysis-related Amyloidosis: Is It Gone or Should It Be? Semin Dial. 2017 May;30(3):193-196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017+May%3B30%283%29%3A193-196>

28 . McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. Kidney Int. 2002 Jan; 61(1): 256-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2002+Jan%3B+61%281%29%3A+256%E2%80%9365>

29 . Schiff H. Choice of dialysis membrane does not influence the outcome of residual renal function in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1995; 10(6): 911-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1995%3B+10%286%29%3A+911%E2%80%93912>

30 . Schiff H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002 Oct; 17(10): 1814-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2002+Oct%3B+17%2810%29%3A+1814%E2%80%931818>

31 . 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 Feb;28(2):438-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013+Feb%3B28%282%29%3A438-46>

32 . 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B65%286%29%3A899-904>

33 . Upadhyay A, Susantitaphong P, Jaber BL. Ultrapure versus standard dialysate: A cost-benefit analysis. Semin Dial 2017 Sep;30(5):398-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Semin+Dial++2017+Sep%3B30%285%29%3A398-402>