

R. 6544

T 376

FACULTAD DE FARMACIA

ESTUDIO DE LAS TASAS DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN
SISTEMAS DE HEMOFILTRACION . APLICACION AL CALCULO
DE PARAMATROS FARMACOCINETICOS .

POR :

ANTONIA ROJAS LEFLET

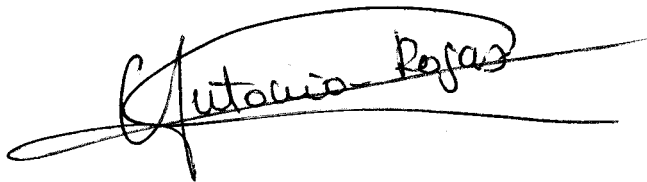
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA - 1988

MEMORIA

presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, para aspirar al Grado de Licenciado en Farmacia, por Antonia Rojas Leflet.

Fdo.: Antonia Rojas Leflet

A handwritten signature in cursive script that reads "Antonia Rojas". The signature is written in black ink and is underlined with a single horizontal stroke.

El presente trabajo ha sido realizado bajo la direcci6n conjunta de:

A handwritten signature in cursive script, appearing to be "M. Valera Mackay". It is written in black ink.

Dr. Manuel Valera Mackay

A handwritten signature in cursive script, appearing to be "J. Herrera Carran". It is written in black ink and is underlined with a single horizontal stroke.

Prof. Dr. Joaquin Herrera Carran



DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

ELISA MARHUENDA REQUENA, Catedrática de Universidad y Directora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,

CERTIFICA: que la Tesis de Licenciatura titulada "ESTUDIO DE LAS TASAS DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN SISTEMAS DE HEMOFILTRACION. APLICACION AL CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS", que presenta la Licenciada en Farmacia por la Universidad de Sevilla, ANTONIA ROJAS LEFLET, ha sido realizada bajo la codirección del Dr. Manuel Valera Mackay y del Profesor Dr. Joaquín Herrera Carranza, adscritos a este Departamento, reuniendo los requisitos necesarios para este tipo de trabajos.

Y para que conste, expido el presente certificado en la ciudad de Sevilla a cuatro de Julio de 1988.

Elisa Marhuenda

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento :

A los Doctores Manuel Valera y Joaquín Herrera por introducirme en el campo de la investigación y por la ayuda y orientación brindada durante el desarrollo de este trabajo .

Al Doctor Antonio M^a Rabasco , como Director del Departamento de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de Sevilla , por acogerme en el seno del mismo .

A todos los compañeros del Departamento , por la colaboración y la ayuda que me han prestado .

Y a la casa comercial GAMBRO , por los materiales que desinteresadamente ha suministrado para la realización del trabajo experimental .

S U M A R I O

I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODO	28
III. RESULTADOS	50
IV. FIGURAS Y TABLAS	56
V. DISCUSION DE RESULTADOS	92
VI. CONCLUSIONES	101
VII. SIMBOLOS Y SUBINDICES	104
VIII. BIBLIOGRAFIA	107

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

En los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica se dan una serie de desequilibrios , debido al mal funcionamiento renal , como son el exceso hídrico y el acúmulo de solutos en el agua corporal . Estos solutos son tanto sustancias endógenas (ácido úrico , urea , creatinina , electrolitos , etc...) como exógenas (fármacos etc...) .

Estos pacientes han de ser tratados periódicamente con técnicas que depuren la sangre y que eliminen el exceso hídrico . Las técnicas depurativas artificiales más conocidas en la actualidad son : HEMODIALISIS (H.D.) y HEMOFILTRACION (H.F.) . La hemodiálisis periódica tiene por objeto suplir la función excretora y reguladora del equilibrio hidroelectrolítico de los riñones dañados . La hemofiltración , el de eliminar el exceso de agua y solutos acumulados en el intervalo de dos diálisis (1).

Ambos objetivos se realizan pasando la sangre del enfermo a través de membranas semipermeables sinté

ticas ; y los artificios usados para ello son los llamados hemodializadores y hemofiltros , que pueden ser a su vez , de bobina (los más antiguos) o de placas paralelas y de fibra hueca (los más modernos) según la disposición de las membranas en su interior .

Las diferencias existentes entre membranas de diálisis y membranas de hemofiltración se deben al coeficiente de permeabilidad hidráulica (L_p) y al de transferencia de masa , que son más elevados en membranas de hemofiltración , con lo que los procesos ultrafiltrativos y convectivos son más intensos que los difusivos en las de hemodiálisis (2) , sobre todo para las moléculas medias (3) , incluyendo aquí aquellas con peso molecular comprendido entre 300 y 5000 daltons . Otra diferencia existente entre ellas es el CUT OFF o P.M.N.L. (peso molecular nominal límite) mucho más elevado de las membranas de hemofiltración , por lo que los aclaramientos de moléculas medias en éstas son mucho mayores que en las de diálisis . Sin embargo , las moléculas de bajo peso molecular se depuran fácilmente por membranas de diálisis , presentando altos aclaramientos .

Los principios Físico -~~Q~~uímicos que rigen el transporte de masa desde la sangre a través de la membrana son di-

ferentes en H.D. y H.F. . En la primera técnica es la difusión (transferencia pasiva de solutos sin paso de disolvente) , debida a un gradiente de concentración entre sangre y líquido de diálisis , rigiéndose por la Primera Ley de Fick . En hemofiltración , es la convección (transporte de solutos simultáneo a la ultrafiltración de disolvente) , generada por un gradiente de presiones entre el canal sanguíneo y el canal de fluido de diálisis .

Por tanto podemos decir que la hemofiltración es una técnica de depuración extrarenal que utiliza ultrafiltración de alto caudal a través de membranas de elevada permeabilidad y alto coeficiente de transferencia de masa para solutos de elevado peso molecular (4) .

La idea de la ultrafiltración extracorporea no es nueva , se aplicó por primera vez para depurar la sangre urémica de animales de experimentación(5,6) pero no se utilizó en humanos hasta disponer de membranas sintéticas con alto coeficiente de permeabilidad hidráulica y con retentividad lo más parecida posible a la de la membrana basal del glomérulo humano (7), de este modo , en el ultrafiltrado que se forma , no deben aparecer macrosolutos (proteínas) ni elementos celulares , sin embargo todos los demás microsolutos como :

urea , creatinina , ácido úrico , glucosa , fosfatos , sulfatos etc... deben estar presentes y en igual concentración que en el agua plasmática .

Las moléculas medias se eliminan convectivamente con los microsolutos , pero , una proporción de éstas quedan retenidas dependiendo del tamaño de poro de la membrana y de la propia partícula .

Lo mismo que en el riñon humano , la inulina (con peso molecular de 5200 dalton) se aclara al mismo ritmo que la creatinina (113 dalton) , unos 100 ml/min, en condiciones normales de funcionamiento (8) .

Por tanto , en la actualidad se ha comprobado que la hemofiltración es la técnica de depuración extrarrenal más parecida a la filtración glomerular del riñon humano intacto (9) . En la década de los ochenta ha tenido gran auge , y se ha comprobado que permite obtener buena estabilidad cardiovascular en los pacientes tratados con ella (10) , además de controlarse bien el equilibrio hidroelectrolítico .

Es obvio , que una vez extraídos el exceso hídrico y los solutos , para mantener un volumen adecuado y una composición satisfactoria de la sangre , será necesario sustituir agua , electrolitos convenientes y

glucosa con el fin de simular una reabsorción tubular (11) . Esta solución , también llamada fluido de dilución , puede introducirse el método de PREDILUCION (antes de la ultrafiltración) o de POSDILUCION (después) (véase fig. 1) .

Existen muchas variantes de la hemofiltración ; así son ejemplo : H.D.F. (hemodiafiltración) , proceso mixto de diálisis y hemofiltración . C.A.V.H. (hemofiltración continua arteriovenosa) , técnica donde el gradiente de presiones necesario para la ultrafiltración es el que existe entre la arteria y la vena , y el corazón es la bomba que impulsa la sangre (12) . S.C.U.F. (ultrafiltración lenta continua) que se utiliza en pacientes con sobrecarga hídrica (13) .

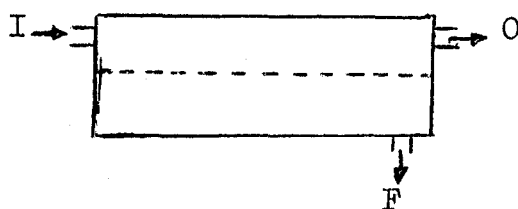
En los pacientes sometidos a hemodiálisis extracorpórea con ultrafiltración pueden presentarse durante su curso , hipotensión y calambres musculares de etiología confusa (14-15) pero relacionados con la eliminación del exceso de agua durante la diálisis . Bergström y col. han sugerido que los calambres y la hipotensión pueden evitarse ultrafiltrando primero durante una hora , hasta eliminar de 1 a 3 litros del exceso hídrico , y luego siguiendo con la diálisis run

tinaria (16) . Henderson y col. han observado que usando sólo la hemofiltración para eliminar solutos urémicos , pocas veces aparecen calambres (17) . Silverstein y col. han observado que cuando la eliminación del fluido se lleva a cabo sin diálisis , empleando una célula de ultrafiltración de $0,2 \text{ m}^2$ de superficie , aparecen muy pocos o ningún sintoma en pacientes con grave sobrecarga de fluido (12) . Man y Funck - Brentano demuestran que el aclaramiento de moléculas medias mejora las neuropatías periféricas que sufren estos pacientes afectados de insuficiencia renal (9) .

Experiencias realizadas en otros pacientes con función renal normal , pero con otras formas de exceso de fluido , como la insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática han demostrado que la ultrafiltración es un elemento complementario muy útil (11) .

PRINCIPIOS FISICO - QUIMICOS DE LA HEMOFILTRACION

La estructura básica de un hemofiltro es la siguiente :



Posee una entrada del perfundido (I) , el cual lleva un caudal (Q_i) y una concentración (C_i) , y dos salidas (O) y (F) . O es la salida del perfundido , con (Q_o) y (C_o) , F es la salida del filtrado , con (Q_f) y (C_f) .

- TRANSFERENCIA POR ULTRAFILTRACION Y CONVECCION (1, 11)

En la hemofiltración se da la ultrafiltración , que es una transferencia simultánea de disolvente y de una fracción de su contenido en solutos a través de la membrana por convección .

Ultrafiltración . El caudal de ultrafiltración del disolvente (Q_f) viene dado por la siguiente ecuación :

$$Q_f = L_p \cdot A \cdot \Delta P \quad \text{ecc. (1)}$$

Donde :

L_p = coeficiente de permeabilidad hidráulica ($\text{ml min}^{-1} \text{cm}^{-2} \text{mmHg}^{-1}$) .

A = área efectiva de la membrana (cm^2) .

TPM = presión transmembránica eficaz (mmHg) .

El área efectiva de la membrana es aquella que participa efectivamente en los intercambios de solutos y disolvente . Puede aumentarse suprimiendo los ángulos muertos con respecto a la circulación de la sangre gracias a un mejoramiento en la geometría de los hemofiltros . También pueden utilizarse simultáneamente varios hemofiltros dispuestos en paralelo o bien , hemofiltros con gran superficie de membrana , pero el factor limitante es el volumen de sangre contenido en la circulación extracorpórea , y que no debe exceder de 300 ml , límite tolerable para el paciente .

El coeficiente de permeabilidad hidráulica es una propiedad física de la membrana y define su capacidad de transferencia de disolvente en la unidad de tiempo . Así , a un mismo gradiente de presión transmembránica , el caudal de ultrafiltración de las membranas de poliacrilonitrilo , metilacrilato o acetato de celulosa son muy superiores a los de las membranas de policarbo-

nato o cuprofan^R . (Véase fig. 2)

La presión transmembránica eficaz es la suma algebraica de las presiones que actúan en el circuito, de tal forma que se les asigna signo positivo a las que favorecen la ultrafiltración y negativo a las que se oponen a ella . La TPM se calcula mediante la ecuación :

$$TPM = \frac{P_{bi} + P_{bo}}{2} + P_f - P_{onc} \quad ; \quad ecc. (2)$$

El primer término representa la presión media del circuito sanguíneo , donde P_{bi} y P_{bo} son las presiones medias de la sangre a la entrada y salida del hemofiltro, expresadas en mm de Hg.

P_f es la presión ejercida por la columna de drenado del líquido de la cámara de ultrafiltrado (18) y se calcula multiplicando la altura de la columna (h) por 0,74 .

$$P_f(\text{mm Hg}) = 0,74 \cdot h (\text{cm}) \quad ; \quad ecc. (3)$$

La presión oncótica (P_{onc}) es la que ejercen las proteínas plasmáticas en contra de la ultrafiltración (19) y se calcula en función de la concentración de proteínas plasmáticas totales (C.g/dl) según la ecuación :

$$P_{onc} (\text{mmHg}) = 2,1C + 0,16C^2 + 0,009C^3 \quad ; \quad ec. (4)$$

Transferencia de masa por convección . La cantidad de soluto que pasa la membrana por convección en la unidad de tiempo (N) viene dada por :

$$N = Q_f \cdot C_f \quad ; \quad \text{ecc. (5)}$$

Donde Q_f es la tasa de flujo neto del movimiento de agua a través de la membrana (ml/min) y C_f la concentración del soluto en el ultrafiltrado .

La concentración del soluto en el ultrafiltrado se relaciona con la concentración de éste en el agua plasmática (C_{wi}) mediante el coeficiente sieving (S) el cual varia entre cero y uno .

$$S = C_f / C_{wi} \quad ; \quad \text{ecc. (6)}$$

El coeficiente sieving se relaciona con el coeficiente de rechazo (R) por la siguiente ecuación :

$$R = 1 - S \quad ; \quad \text{ecc. (7)}$$

R varia entre cero y uno e indica el grado de impedimento estérico que presenta la membrana a la partícula de soluto hidratado (aunque la carga del ión y las de

la superficie de la membrana e interior del poro pueden influir en el paso del soluto a través de la membrana) (11, 20, 21).

Combinando las ecuaciones (5) y (6) resulta la siguiente :

$$N = S C_w Q_f \quad ; \quad \text{ecc. (8)}$$

La cual nos indica que la cantidad de soluto que pasa la membrana por unidad de tiempo es proporcional a la concentración de éste en el agua plasmática , al coeficiente sieving y al caudal de ultrafiltración .

El coeficiente sieving expresado según la ecc. (6) es válido aplicado localmente en cualquier punto de la fibra , pero no tiene en cuenta las variaciones de concentración que sufre el líquido perfundido a lo largo de las fibras capilares , por ello Colton y Herdenson han propuesto una expresión más exacta (22) donde C_w lo sustituye por la concentración media del soluto en el agua plasmática cuando pasa por el interior de la fibra .

$$S = 2 C_f / C_{wi} + C_{wo} \quad ; \quad \text{ecc. (9)}$$

C_{wi} y C_{wo} son las concentraciones de soluto en el agua plasmática a la entrada y salida del hemofiltro y C_f la concentración de éste en el ultrafiltrado .

Esta aproximación es bastante exacta en hemofiltración con fibra hueca (21, 22) .

SANGRE : VOLUMEN OCUPADO POR LOS COMPONENTES
SANGUINEOS . VELOCIDAD DE FLUJO Y CONCENTRACIONES EN
SANGRE , PLASMA Y AGUA PLASMATICA .

La sangre es un fluido complejo formado por una suspensión de corpúsculos en una disolución acuosa proteica . Representada esquemáticamente :

AGUA	V_w	V_p	V_b
PROTEINAS		↑	
CORPUSCULOS			↑

$$V_b > V_p > V_w$$

exp. (10)

vemos que el volumen que ocupa la sangre total (V_b) es mayor que el ocupado por el plasma (V_p) y este a su vez mayor que el ocupado por el agua plasmática (V_w) . Las relaciones que existen entre ellos son :

$$V_p = (1 - H) V_b \quad ; \quad \text{ecc. (11)}$$

$$V_w = (1 - \Phi) V_p \quad ; \quad \text{ecc. (12)}$$

y combinando ambas se obtiene :

$$V_w = (1 - \bar{\phi}) (1 - H) V_b ; \text{ecc. (13)}$$

donde H es el hematocrito expresado en tanto por uno y $\bar{\phi}$ el protocrito (21) , volumen ocupado por las proteínas expresado en tanto por uno que se calcula en función de la concentración de proteínas plasmáticas :

$$\bar{\phi} = 0,0107 C ; \text{ecc. (14)}$$

C se expresa en g/dl .

En la ecuación (13) al producto (1 - H) (1 - $\bar{\phi}$) se le denomina σ y es el factor de conversión entre V_b y V_w .

La relación de volúmenes sigue la desigualdad de la expresión (10) , las velocidades de flujo del agua plasmática (Q_w) , del plasma (Q_p) y de la sangre total (Q_b) cumplen la siguiente :

$$Q_b > Q_p > Q_w ; \text{exp. (15)}$$

Y la relación existente entre ellas son análogas a las que guardan los volúmenes entre si .

$$Q_p = (1 - H) Q_b \quad ; \text{exp. (16)}$$

$$Q_w = (1 - \bar{\Phi}) Q_p \quad ; \text{exp. (17)}$$

$$Q_w = (1 - H) (1 - \bar{\Phi}) Q_b \\ \text{exp. (18)}$$

Las concentraciones de un soluto (19) en sangre total C_b , en plasma C_p y en agua plasmática C_w , cumplen la desigualdad:

$$C_b < C_p < C_w \quad ; \text{exp. (19)}$$

La concentración de solutos en el agua plasmática cuando no hay enlace a proteínas se relaciona con la concentración en plasma mediante la ecuación :

$$C_w = C_p / (1 - \bar{\Phi}) \quad ; \text{exp. (20)}$$

La relación entre concentración en sangre total y en plasma es la siguiente :

$$C_p = C_b / (1 - H + HK) \quad ; \text{exp (21)}$$

Sustituyendo la ecuación (21) en la (20) :

$$C_w = C_b / (1 - \Phi) (1 - H + HK) ; \text{ ecc. (22)}$$

En la que K es el coeficiente de distribución del soluto entre glóbulo rojo y plasma . Si el soluto no penetra en el glóbulo , K es cero , y si alcanza igual concentración que en el agua plasmática, K tiene valor uno.

Al producto $(1 - \Phi)(1 - H + HK)$ se le conoce como factor β .

EVALUACION DE LOS RENDIMIENTOS DE ORGANOS
ARTIFICIALES DE EXCRECCION

Los rendimientos de un sistema de excrección artificial tanto en lo que se refiere a la extracción de solutos como a la pérdida de agua por ultrafiltración han de ser mensurables a fin de poder preveerlos y permitir comparar los diversos sistemas unos con otros (1).

La transferencia de masa para un soluto dado (1, 11) se expresa mediante el aclaramiento (Cl) que por definición es la masa de soluto por unidad de tiempo (N) que se elimina por el sistema dividida por la concentración del perfundido a la entrada del sistema . El aclaramiento puede referirse a : sangre total (Clb) plasma (Clp) o agua plasmática (Clw) .

$$Clb = N / Cbi \quad ; \quad ecc. \quad (23)$$

$$Clp = N / Cpi \quad ; \quad ecc. \quad (24)$$

$$Cl_w = N / C_{wi} \quad ; \text{ecc. (25)}$$

donde N se expresa en moles/min , las concentraciones de sangre , plasma y agua plasmática a la entrada en moles/ml y el aclaramiento tiene unidades de ml/min .

Como las concentraciones de un soluto en sangre , en plasma y en agua plasmática cumplen la desigualdad (19) , los aclaramientos cumplen la siguiente :

$$Cl_b > Cl_p > Cl_w \quad ; \text{exp. (26)}$$

El organo artificial en las condiciones de trabajo estudiadas funciona como un sistema farmacocinético monocompartimental y las relaciones entre constante de eliminación (Ke) , tiempo de vida media ($T_{1/2}$) y aclaramiento (23) son :

$$K_e = Cl / V_d \quad ; \text{ecc (27)}$$

$$T_{1/2} = 0,693 / K_e \quad ; \text{ecc. (28)}$$

$$T_{1/2} = 0,693 V_d / Cl \quad ; \text{ecc (29)}$$

donde V_d es el volumen de distribución del soluto .

La transferencia de líquido por ultrafiltración se expresa mediante la fracción de filtración (FF),

$$FF = Q_f / Q_{pi} \quad ; \quad \text{ecc. (30)}$$

Donde Q_f es la tasa o caudal de ultrafiltración y Q_{pi} es la tasa de flujo de plasma a la entrada del sistema

La fracción de filtración también puede expresarse en forma porcentual .

$$FF \% = (Q_f / Q_{pi}) 100 \quad ; \quad \text{ecc. (31)}$$

La fracción de filtración fisiológica del glomérulo humano es de 0,20 ; por tanto cuando un sistema trabaja con una fracción de filtración entre 20 y 35 %, el proceso discurre en condiciones óptimas (22).

La cuantificación de las fracciones de filtración es de gran importancia pues, nos indican las condiciones en que discurre la hemofiltración, es decir, nos informa sobre la cantidad de líquido que se está eliminando en este proceso. Al estar directamente relacionadas con los aclaramientos de solutos sanguíneos (moléculas endógenas, fármacos, etc...), se utilizan para el cálculo de los mismos, y el aclaramiento, se utiliza a su vez para el cálculo de parámetros Farmacocinéticos de excreción del propio órgano artificial.

BALANCE DE MASAS APLICADO A UN HEMOFILTRO

Aplicando el principio de conservación de la masa a un sistema de hemofiltración , la masa que entra en el sistema es igual a la suma de las masas que salen por él .

$$Q_{bi} C_{bi} = Q_{bo} C_{bo} + Q_f C_f ; \text{ecc. (32)}$$

Esta ecuación está referida a la sangre pero , pueden escribirse análogas expresiones para plasma y agua plasmática .

Los caudales se expresan en ml/min y las concentraciones en moles/ml , por tanto del producto caudal por concentración resulta masa por unidad de tiempo .

$$\frac{M_i}{t} = \frac{M_o}{t} + \frac{M_f}{t} ; \text{ecc. (33)}$$

Así en la unidad de tiempo , la masa que entra en el hemofiltro (M_i) es igual a la masa que sale del hemo

filtro por el conducto sangineo mas la que sale por el filtrado (Mo y Mf respectivamente) .

Aplicando el principio de continuidad de los fluidos , el caudal que entra en el sistema es igual a la suma de los caudales de salida .

$$Q_i = Q_o + Q_f \quad ; \text{ecc. (34)}$$

Combinando la ecuación (32) para el plasma y la ecuación anterior :

$$Q_{pi} C_{pi} = (Q_{pi} - Q_f) C_{po} + Q_f C_f \quad ; \text{ecc. (35)}$$

Desarrollando y agrupando :

$$Q_f / Q_{pi} = FF = (C_{po} - C_{pi}) / (C_{po} - C_f)$$

$$; \text{ecc. (36)}$$

Es decir , podemos expresar las fracciones de filtración en función de las concentraciones plasmáticas a la entrada y salida del sistema y de la concentración en el filtrado .

Cuando se trata de macromoléculas (22) (albúmina,

hemoglobina , inmunoglobulina etc ..) o de elementos formes como eritrocitos , los cuales tienen un coeficiente de rechazo igual a la unidad y por tanto no pasan al filtrado , el término C_f es igual a cero y la ecuación (36) se transforma en :

$$FF = 1 - \frac{C_{pi}}{C_{po}} \quad ; \text{ecc. (37)}$$

El aclaramiento segun la ecuación (23) es la cantidad de soluto por unidad de tiempo que se elimina dividido por la concentración del soluto a la entrada del sistema . Si aplicamos el balance de masa a dicha ecuación :

$$Cl = \frac{Q_{bi} C_{bi} - Q_{bo} C_{bo}}{C_{bi}} \quad ; \text{ecc. (38)}$$

Esta expresión de aclaramiento es válida tanto para hemodializadores como para hemofiltros pero para los segundos , cuando se da un proceso de hemo-filtración pura, el numerador (masa que se elimina de la sangre o del líquido perfundido) puede sustituirse por la masa que aparece en el filtrado .

$$Cl = \frac{Q_f C_f}{C_{bi}} \quad ; \text{ecc. (39)}$$

siguiendo con la ecuación (38), esta se puede expresar:

$$Cl = Q_{bi} - Q_{bo} \left(\frac{C_{bo}}{C_{bi}} \right) ; \text{ecc. (40)}$$

Despejando Q_{bi} de la ecc.(31) y poniendo Q_{bo} despejando de la ecuación (34) :

$$Cl = \frac{Q_f}{FF(1-H)} - (Q_{bi} - Q_f) \left(\frac{C_{bo}}{C_{bi}} \right)$$

$$Cl = \frac{Q_f}{FF(1-H)} - \frac{Q_f}{FF(1-H)} \frac{C_{bo}}{C_{bi}} + Q_f \frac{C_{bo}}{C_{bi}}$$

$$Cl = \frac{Q_f}{FF(1-H)} \left(1 - \frac{C_{bo}}{C_{bi}} \right) + Q_f \frac{C_{bo}}{C_{bi}}$$

$$Cl = Q_f \left[\frac{Q_f}{FF(1-H)} \left(1 - \frac{C_{bo}}{C_{bi}} \right) + \frac{C_{bo}}{C_{bi}} \right] ; \text{ecc. (41)}$$

Donde C_{bo} y C_{bi} son las concentraciones del soluto en sangre a la salida y entrada del hemofiltro .

Esta ecuación permite obtener el aclaramiento de un sistema de hemofiltración sin necesidad de conocer la velocidad de entrada del perfundido en el mismo , cuyo cálculo es a veces conflictivo y difícil de determinar .

OBJETIVOS

Es evidente que la eficiencia excretora de un sistema de hemofiltración convencional puede definirse estableciendo sus aclaramientos, que son de tipo convectivo si sólo existe ultrafiltración, o bien, convectivos y difusivos en caso de que el sistema trabaje con régimen mixto de hemodiafiltración.

Para definir la eficiencia ultrafiltrativa del sistema en estudio, se enuncia el concepto de fracción de filtración (FF), cuya expresión porcentual se da en la ecuación (31).

$$FF\% = (Q_f / Q_{pi}) 100$$

El concepto de FF, que es de gran interés en este tipo de estudios, puede cuantificarse directamente monitorizando los caudales de filtración y de entrada del perfundido o bien indirectamente, mediante oportunos balances de corpúsculos sanguíneos (22) (medidas de tasas de hematocrito a la entrada y salida del hemofiltro) o también estableciendo un balance de masas con determinadas moléculas. La FF se relaciona con el aclaramiento mediante la ecuación (41):

$$Cl = Q_f \left[\frac{1}{FF(1-H)} \left(1 - \frac{C_o}{C_i} \right) + \frac{C_o}{C_i} \right]$$

A tenor de lo expuesto anteriormente , y a modo de concreción , los OBJETIVOS del presente trabajo son:

- a) Estudio de las fracciones de filtración en función de Q_f y Q_{pi} .
- b) Estudio de las fracciones de filtración en función de las concentraciones de moléculas (hemoglobina y salicilato) y tasas de Hto mediante la aplicación de un balance de masas .
- c) Comparación de los resultados obtenidos en los apartados a y b .
- d) Estudio de los aclaramientos de salicilato aplicando la ecuación (41) , donde (FF) se calcula volumétricamente .
- e) Estudio de los aclaramientos de salicilato aplicando la ecuación (41) , donde (FF) se calcula en función de las concentraciones de moléculas y corpúsculos sanguíneos (Hto.)
- f) Comparación de los aclaramientos obtenidos en los apartados d y e .

Para la consecución de los mismos , vamos a realizar cinco sesiones de hemofiltración en las que vamos a variar el líquido a perfundir .

- En la 1ª , el perfundido es solución salina fisiológica tamponada a pH 7,4 con fosfato(SSF-P) y una tasa de hematocrito del 6% .
- En la 2ª , SSF - (P) con 9% de Hto.
- En la 3ª , " " " 10% " " y salicilato 25 mg/dl (equivalente a 29,2 mg/dl de sal.sódico)
- En la 4ª , SSF - (P) con 12% de Hto.
- En la 5ª , " " " 15% " " .

En cada una de estas sesiones se calcularan unos parámetros hidrodinámicos (Qf , FF y FF') . En la tercera , se calcularan además las concentraciones a la entrada , salida y filtrado de hemoglobina , eritrocitos y salicilato . Todo ello siguiendo una metodología y unos protolocolos que se especificaran posteriormente .

II. MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y METODO

ESTUDIO DEL SISTEMA DE HEMOFILTRACION

Componentes del sistema y funcionamiento .

La Figura (3) es una representación esquemática del sistema de hemofiltración experimental (24) y en ella podemos distinguir :

- M.A. = Magneto agitador .
- mg . = Mosca magnética .
- M.M. = Matraz de mezcla .
- F.B. = Filtro de bacterias , marca MILLIPORE .
- B. P. = Bomba peristáltica , marca TRAVENOL^R
- H.F. = Hemofiltro , F.H. 101 GAMBRO^R
- T.C. = Trampa cazaburbujas .
- Ma. = Manómetro .
- P.M. = Pinza de Mhor .
- Vf = Jeringa de plástico de 60 ml. para recoger el volumen de ultrafiltrado .
- Ci,o,f= Jeringas de insulina para tomar muestras del perfundido a la entrada (i) a la salida (o) y del ultrafiltrado (f) .
- Ti,o,f= Zonas de toma de muestra a la entrada , salida y ultrafiltrado .
- tp. = Tapón del trozo de línea de la T.C.

Pl,2,3= Llaves de paso de tres vias , marca INFLUX^R
Lineas estériles para aparatos de H.D. y H.F. marca
TRAVENOL^R .

Sobre el magnetoagitador hay un matraz eler-
meyer de boca ancha y de 250 ml. de capacidad , en
su interior está el líquido perfundido agitado y ho-
mogeneizado por el movimiento de una mosca magnética.
El matraz esta cerrado por un tapón de caucho en el
que hay cinco bocas atravesadas por cinco varillas
de vidrio, de las cuales, cuatro corresponden a una
salida y tres entradas de líquido, y la quinta esta
conectada a un filtro de bacterias .

La salida de líquido del matraz de mezcla(ro-
tulado en rojo) se prolonga al exterior por una lí-
nea de plástico que conduce el perfundido hasta la
entrada del H.F. Esta línea se conoce con el nombre
de línea arterial , y aproximadamente a la mitad de
su longitud esta el segmento de bomba (trozo de lí-
nea con mayor diámetro) que ajusta perfectamente en
el cabezal de la B.P.

Tambien hay en la línea arterial una toma de
muestras (zona de plástico duro que rodea a un ta-
pón de goma y que abraza a la línea) donde se intro-
duce una jeringa de insulina cuando se va a recoger
la muestra de la que se calculara la concentración a

la entrada del hemofiltro .

La bomba peristáltica es la que mueve el perfundido desde el matraz de mezcla hacia el hemofiltro . Es del tipo de mesa , con dos rodillos giratorios provistos de un mecanismo para regular la presión . En el panel frontal tiene una escala adimensional graduada de cero a cien , con la que se calibra la bomba mediante una representación gráfica de Q_i (caudal a la entrada) en función de los valores de la escala (E) . Figura(5)

Poco antes de llegar al hemofiltro hay una llave de tres vias que normalmente esta en posición (a) y sólo se pone en posición (b) para que no se vacie el H. F. cuando por algun motivo se desconecta el sistema .

El H.F.* es de fibra capilar hueca con membrana de poliamida (P.A.) , polímero sintético de elevado coeficiente de permeabilidad hidráulica y "cutt off" o P.M.N.L. (peso molecular nominal límite) de 20.000 daltons (25) . La Figura (4) muestra la estructura interna del H.F. , corte longitudinal por el centro del mismo , y en el que se distinguen cuatro bocas de las cuales una esta cerrada y las restantes corresponden a la entrada del perfundido (I) , a la salida (O) (ambas con conexión "luer") y a la salida del ultrafiltrado(F). La zona rayada corresponde a las fibras capilares huecas y la no rayada a la cámara de ultrafiltrado , en la

* Vease ficha técnica Figura 4a .

cual se acumula el mismo y no comienza a drenar hasta llegar a la altura de la salida (F) .

Volviendo de nuevo a la Figura (3) , del H. F. sale una línea azul que representa la línea venosa , con una toma de muestras análoga a la de la línea arterial y de la cual mediante una jeringa de insulina se recoge la muestra que nos servira para calcular la concentración a la salida del H.F.

La línea venosa va a desembocar en un ensanchamiento llamado trampa caza-burbujas que sirve para purgar el aire del sistema . En la T.C. hay tambien dos trozos de línea que desembocan en ella , una se conecta a un manómetro y el otro se cierra herméticamente con un tapón para que no entre el aire .

El manómetro de presión tipo mecánico nos marca la presión de salida del líquido perfundido o presión de la corriente (26, 27) .

De la T.C. sigue la línea venosa hasta desembocar en el matraz de mezcla pero justo después de salir de ésta hay un estrangulamiento producido por la pinza de Mhor .

Del H.F. sale una línea verde que representa a la línea de ultrafiltrado en la cual existe tambien su correspondiente toma de muestras para el cálculo de Cf (concentración en el ultrafiltrado) .Esta línea al

llegar a la llave P2 se bifurca en dos ramas : una que sigue a la derecha desembocando directamente en el M.M. y por la cual circula el líquido cuando la llave se encuentra en posición (a) , otra que desemboca en una jeringa de plástico de 60 ml. (cerrada en su parte superior por un tapón de goma perforado para la entrada de la línea y para un filtro de aire , y en su parte inferior por la llave P3) .

Cuando la llave P2 se encuentra en posición (b) y la P3 en posición (a) el ultrafiltrado va cayendo en la jeringa y si cronometramos el tiempo que tarda en caer un volumen determinado de ultrafiltrado (medido en la graduación de la jeringa) podemos calcular la velocidad de ultrafiltración . Cuando la llave P3 se pone en posición (b) el ultrafiltrado acumulado se introduce en el M.M.

Metodología para el funcionamiento global del sistema

Vamos a realizar hemofiltración en cinco situaciones (distintas tasas de hematocrito) y en cada una de ellas a distintas presiones de salida de la corriente (25, 35, 45, 55 y 65 mm Hg).

Una vez cebado el sistema con el líquido a perfundir en la primera situación, se fija el caudal de en-

trada del perfundido en unos 200 ml/min , teniendo en cuenta la calibración de la B.P. realizada previamente Tabla (I) .

Las llaves P1, P2 y P3 han de estar en posición (a) y la pinza de Mohr abierta para poner el sistema en funcionamiento . Una vez que el líquido circula normalmente se abre el tapón de la T.C. , seguidamente se cierra la P.M. con lo que el nivel de líquido de la trampa sube y antes de que llegue arriba se afloja la pinza y se cierra el tapón , de esta manera las burbujas de aire que circulen por el sistema al caer sobre el líquido se eliminan .

Una vez realizado todo lo anterior se ajusta la presión de salida de la corriente (P_o) que corresponda . Esto se realiza estrangulando la línea venosa con la pinza de Mohr y se calcula como la media entre la P_o máxima y P_o mínima que marca el manómetro debido al propio pulso que genera el cabezal de doble rodillo de la B.P. (26).

En el momento en que se ajusta la primera P_o , se dispara un cronómetro general y a los 15 minut. se pone la llave P2 en posición (b) y simultáneamente se dispara un cronómetro parcial que ha de pararse al llegar el ultrafiltrado a los 50 ml en la escala de la jeringa . Con el tiempo cronometrado y el volumen

de ultrafiltrado se calcula la velocidad de ultrafiltración (Q_f) . Una vez parado el cronómetro se pone la llave P2 en posición (a) para que el ultrafiltrado drene directamente al M.M. y la llave P3 en (b) hasta eliminar todo el líquido acumulado en la jeringa , entonces volvemos a ponerla en posición (a) .

Una vez realizado lo anterior se van ajustando las siguientes P_0 y se repiten todos los pasos para calcular las correspondientes velocidades de filtración .

Ya concluida la primera situación se lava convenientemente el sistema con agua destilada y se procede a cebarlo nuevamente con el líquido correspondiente a la segunda situación . Con éste se repiten los mismos pasos que en la primera situación y de la misma forma se realizaran la cuarta y quinta .

En la tercera situación , a los 15 minutos de ajustar las P_0 se toman muestras a la entrada , salida y filtrado , con las correspondientes jeringas de insulina . Las muestras se introducen en sus respectivos tubos de plástico convenientemente rotulados , se cierran y se guardan para luego analizar sus concentraciones . Una vez tomadas las muestras se calcula la velocidad de ultrafiltración y se prosigue igual que en las otras experiencias .

CALIBRADO DE LA BOMBA PERISTALTICA

Antes de conectar la bomba peristáltica al sistema de hemofiltración experimental vamos a ver la relación que existe entre graduación de la escala (E) y cantidad de líquido que mueve por minuto a ese valor de la escala .

Para ello tomamos un matraz de 500 ml. , lo llenamos con agua destilada y le introducimos el extremo de la línea arterial por el que se aspira líquido , se acopla el segmento de bomba al cabezal y el otro extremo de la línea se coloca dentro de una probeta de 250ml para ir recogiendo el líquido .

Los rodillos del cabezal de la bomba se gradúan en su posición intermedia , la misma en la que se realizan todas las experiencias .

Mediante un cronómetro se determina el tiempo que tarda en llenarse los 250 ml de la probeta a distintas graduaciones de la escala . Con la relación volumen tiempo se calcula la cantidad de líquido por minuto que entra en el sistema (Q_i) . En la Tabla (I) están anotados los valores de Q_i encontrados a distintas E y la ecuación de la recta de regresión de Q_i en función de E así como su correspondiente coeficiente de corre-

lación . La figura (5) representa la recta de regresión y los puntos experimentales .

CEBADO DEL SISTEMA

En cada una de las situaciones experimentales la metódica a seguir para el cebado del sistema es la misma , lo que varia es la composición del líquido a perfundir .

Los perfundidos tienen todos una base común , son una solución salina fisiológica amortiguada a pH = 7,4 con tampón fosfato (S.S.F. - (P)) a la que se le añade distintas tasas de hematocrito : 6,9,10,12 y 15% para la 1ª,2ª,3ª,4ª y 5ª situaciones respectivamente . La tercera contiene tambien una concentración de 25 mg por decilitro de salicilato (equivalente a 29,2 mg/dl de salicilato sódico) .

- A la S.S.F. - (P) vamos a denominarlo A .
- A los eritrocitos obtenidos después de ci tratar sangre (grupo : A , factor RH:D) , centrifugarla , separar el plasma y lavar con S.S.F. hasta sobrenadante transparente y posterior eliminación, lo denominamos B .

- El salicilato lo añadiremos a partir de una solución que contiene 625 mg/dl de salicilato y a la que denominamos C .

El volumen total de perfundido es de 500 ml y las cantidades de cada componente se especifican en la Tabla(II).

El procedimiento general del cebado es el siguiente : se ponen unos 300 ml de A en el M.M., se colocan las laves P1 y P2 en posición (a) , se conecta la bomba con un caudal de entrada de 150 ml/min y la pinza se ajusta a $P_o = 50$ mm Hg. Una vez que las líneas están llenas y el ultrafiltrado drena uniformemente se para el sistema . La llave P1 se pone en posición (b), la P2 en (c) , se abre el tapón de la T.C. , se afloja la pinza y se inyecta la suspensión formada por el resto de A mas B . Seguidamente se cierra el tapón , se ponen las llaves P1 y P2 en (a) y se conecta la bomba a $Q_i = 150$ ml/min . La pinza se ajusta de nuevo para una $P_o = 50$ mm Hg y se tiene 30 minutos recirculando (con el agitador magnético en funcionamiento) para homogeneizar el líquido .

Una vez realizado lo anterior se concluye el cebado en la 1ª, 2ª, 4ª y 5ª situación . En la 3ª se prosigue de la siguiente forma : se para el sistema , se ponen las llaves P1 en (b) y P2 en (c) , se abre de nuevo el tapón y se inyecta C . Vuelve a cerrarse el tapón

y las llaves P1 y P2 se ponen en (a) . Se conecta la bomba y se ajusta la pinza en las condiciones anteriores ; y se mantiene el sistema agitándolo y recirculando unos 30 minutos hasta alcanzar el stady-state .

Una vez que se concluye el cebado, el sistema esta listo para comenzar las experiencias correspondientes.

Quando se ha finalizado una situación experimental , antes de proceder a cebar de nuevo el sistema , hay que lavarlo varias veces con agua destilada para eliminar todos los restos de sangre que puedan quedar adheridos al mismo .

SOLUCIONES Y REACTIVOS USADOS EN LA EXPERIMENTACION

Las soluciones y reactivos empleados en la experimentación son los siguientes :

- S.S.F. - (P) . Es solución salina fisiológica amortiguada a pH 7,4 con tampón fosfato (28'). La solución salina usada es la que prepara la casa LABORATORIOS GRIFOLS .

El tampón fosfato para 1L. de S.S.F. - (P) se prepara pesando 1,179 g de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ y 10,841 g de $\text{PO}_4\text{HNa}_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$.

- Reactivo de Natelson (29). Es una disolución de $(\text{NO}_3)_3\text{Fe}$ al 1% (P/V) en NO_3H 0,07N .

El ácido nítrico 0,07N se prepara a partir de nítrico concentrado .

Con este reactivo y distintas diluciones de un patrón de salicilato , se ha realizado una recta de calibración , midiendo la extinción en un Espectronic 20 a 520 nm , tomando 0,5 ml de cada dilución y 2,5 ml de reactivo .

Los resultados obtenidos estan recogidos en la Tabla III , junto con la recta de regresión de la concentración de salicilato en función de E (extinción) y su coeficiente de correlación .

En la Figura 6 estan representados los puntos experimentales y la recta de regresión .

- Reactivo de Drabkin (30).

Con un patrón de hemoglobina se han preparado varias diluciones .Se toman 20 ul de cada una y se añaden 5 ml de reactivo de Drabkin para la calibración del Spectronic 20. Los datos de concentración y extinción de las muestras anteriores a 540 nm se recogen en la Tabla IV asi como , la ecuación de la recta de regresión y su coeficiente de correlación . La Figura 7 es una representación de los puntos reales y de la recta de regresión .

Para la preparación de estas soluciones y reactivos se han usado productos químicos de pureza y calidad analítica . Y para tomar los volúmenes de muestras , diluciones y reactivos , se han usado pipetas automáticas de arrastre con pistones de teflón .

PROTOCOLO PARA LA OBTENCION DE LOS DATOS DE LAS
TABLAS V_a_IX

En estas Tablas se recogen los valores de Q_{wi} , Q_f , FF y FF' a distintas tasas de hematocrito y para cada una de las presiones de salida . Asi , la Tabla V corresponde a $P_o = 25$ mm Hg. y las restantes a presiones de salida de 35,45,55 y 65 mm Hg. respectivamente .

- Q_{wi} es el caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro y se calcula segun la ecuación (18) de la introducción, aplicada a la entrada del hemofiltro.

$$Q_{wi} = (1 - H) (1 - \Phi) Q_{bi}$$

Como aquí , los líquidos perfundidos no llevan proteínas , el hematocrito es cero , y la ecuación queda asi :

$$Q_{wi} = (1 - H) Q_{bi} \quad ; \quad \text{ecc. (42)}$$

Donde Q_{bi} es el caudal de entrada del perfundido, que se fija graduando la escala de la bomba en 35 aproximadamente . H es el hematocrito expresado en tanto por l.

- Q_f es el caudal de ultrafiltrado , y se calcula mediante la ecuación :

$$Q_f = V_f / t \quad ; \quad \text{ecc. (43)}$$

Donde V_f es el volumen de ultrafiltrado fijado (50 ml.) y t , el tiempo en minutos que tarda en recogerse dicho volumen. El tiempo se calcula experimentalmente mediante un cronómetro.

- FF (%) es la fracción de filtración en tanto por ciento, calculada según la ecuación (31) :

$$FF (\%) = (Q_f / Q_{pi}) 100$$

El valor de Q_f se ha calculado anteriormente. Q_{pi} , es el caudal de plasma a la entrada del hemofiltro, y se calcula mediante la ecuación (16) :

$$Q_{pi} = (1 - H) Q_{bi}$$

En estas experiencias, al no existir proteínas en el líquido perfundido, Q_{pi} es igual a Q_{wi} .

- FF' (%) es una falsa fracción de filtración, y se calcula según la ecuación :

$$FF' (\%) = (Q_f / Q_{bi}) \quad ; \quad \text{ecc. (44)}$$

Cada una de las tablas lleva su correspondiente Figura, de la 8 a la 12, en las que se representan los puntos

experimentales y la recta de regresión de Q_f en función del hematocrito a P_o cte. , así como la ecuación de dicha recta y su coeficiente de correlación .

En la Figura 13 , se representan conjuntamente las rectas de regresión de las Figuras 8 a 12 . Y en la 14 , el caudal de entrada de agua plasmática en función del hematocrito , según la ecuación (18) cuando $\Phi = 0$

$$Q_{wi} = (1 - H) Q_{bi} \quad ; \quad \text{ecc. (45)}$$

PROTOCOLO PARA LA OBTENCION DE LOS DATOS DE LA
TABLA X

Los datos de esta tabla son un extracto de las tablas v a IX y en ella estan anotados los valores de Q_f a cada una de las presiones medias de salida , para un hematocrito del 10 % , así como la ecuación de la recta de regresión de Q_f en función de P_o y su correspondiente coeficiente de correlación .

En la Figura 15 , se encuentran representados los valores experimentales de Q_f y la recta de regresión anteriormente citada .

PROTOCOLO PARA LA OBTENCION DE LOS DATOS DE LAS
TABLAS XI a XV

Los datos anotados en estas tablas pertenecen a la tercera situación experimental , es decir , para un hematocrito del 10 % y cada una de las distintas presiones de salida, para las respectivas Tablas .

En el apartado a) , estan recogidos los datos de concentraciones de hemoglobina y salicilato a la entrada del hemofiltro , a la salida y en el filtrado, asi como las tasas de hematocrito a la entrada y salida , y los coeficientes sieving . En el b) , estan recogidos los datos de las FF % calculadas volumétricamente , y en función de las concentraciones de hemoglobina , salicilato y hematocrito .

Los datos cinéticos se obtienen de la forma siguiente : una vez que se han sacado las muestras (de 1 ml. aproximadamente) como se explico en el apartado de Metodologia para el funcionamiento global del sistema , estas se depositan en tubos de plástico debidamente rotulados y se procede al tratamiento de las mismas .

Para analizar la hemoglobina se agita muy bien la muestra , se toman 20 μ l. de la misma y se calcula la concentración de hemoglobina por el método de Drabkin .

Con la muestra bien agitada se toman 2 porciones en sendos capilares , se centrifugan y se calcula el hematocrito .

Los tubos con el resto de la muestra se centrifugan durante 5 minutos a 2000 r.p.m. y del sobrenadante se toman 0,5 ml. para calcular la concentración de salicilato por el método de Natelson .

- El coeficiente sieving se calcula mediante la ecuación (9) :

$$S = 2 C_f / (C_{wi} + C_{wo})$$

- FF % Vol es la fracción de filtración calculada según la ecuación (31) :

$$FF \% Vol = (Q_f / Q_{pi}) 100$$

Q_f se calcula experimentalmente dividiendo los 50 ml de ultrafiltrado por el tiempo que tarda en recogerlos (en minutos) .

Q_{pi} se calcula mediante la ecuación (16) :

$$Q_{pi} = (1 - H) Q_{bi}$$

- FF % Hb y Hto son las fracciones de filtración en tanto por ciento calculadas en función de las con-

centraciones de hemoglobina y del hematocrito a la entrada y salida del hemofiltro mediante la ecuación (37) en %.

$$FF \% = (1 - C_{pi} / C_{po}) 100$$

FF % Sal es la fracción de filtración en tanto por ciento , calculada en función de las concentraciones de salicilato a la entrada , salida y filtrado , según la ecuación (36) en % .

$$FF \% = ((C_o - C_i) / (C_o - C_f)) 100$$

Figura 16 . En sus apartados a,b,c y d se representan los puntos experimentales y las rectas de regresión de FF % en función de P_o . El apartado a) corresponde a la fracción de filtración calculada volumétricamente, el b) a la calculada en función de las concentraciones de hemoglobina , el c) a la calculada en función del hematocrito y el d) a la que se calcula en función de las concentraciones de salicilato .

Al pie de cada representación gráfica están anotadas las ecuaciones de cada recta de regresión y su coeficiente de correlación .

En la Figura 17 se representan conjuntamente las cuatro rectas de regresión correspondientes a los cuatro apartados de la Figura 16 .

PROTOCOLO PARA LA OBTENCION DE LOS DATOS DE LA
TABLA XVI .

En esta Tabla estan anotados los valores del aclaramiento de salicilato , para un Hto. del 10 % y una Po de 45 mm Hg. ; calculados según la ecuación (41) :

$$Cl = Qf \left[\left(\frac{1}{FF (1-H)} \left(1 - \frac{Co}{Ci} \right) \right) + \frac{Co}{Ci} \right]$$

Donde FF es la fracción de filtración en tanto por uno , calculada según las ecuaciones :

$$FF_{Vol} = (Qf / Qpi) 100$$

$$FF_{Hb} = \left[1 - \left(\frac{Ci_{Hb}}{Co_{Hb}} \right) \right] 100$$

$$FF_{Hto} = \left[1 - \left(\frac{Hi}{Ho} \right) \right] 100$$

$$FF_{Sal} = \left[\left(\frac{Co_{Sal} - Ci_{Sal}}{Co_{Sal} - Cf_{Sal}} \right) \right] 100$$

Ecuaciones que corresponden a las nº 30, 37, 37 y 36 respectivamente en % .

En la misma Tabla se encuentran anotados los errores relativos en % de cada aclaramiento con respecto al calculado en función de FF_{Vol} (el cual lo consideramos como real).

Los errores se calculan mediante la ecuación siguiente:

$$E_r (\%) = \frac{Cl_x - Cl_{real}}{Cl_{real}} 100 ; \text{ ecc. (46)}$$

En la Figura 18 se representan los aclaramientos de salicilato recogidos en la Tabla XVI , mediante diagrama de barras .

III. RESULTADOS

RESULTADOS

Para la exposición de los resultados vamos a dividirlos en dos apartados :

A) Resultados obtenidos del cálculo de parámetros hidrodinámicos en las cinco situaciones experimentales .

En las Tablas V - IX estan anotados los parámetros hidrodinámicos calculados en cada una de las cinco sesiones de hemofiltración (perfundidos con diferente tasa de hematocrito) para cada P_o .

La Tabla V corresponde a $P_o = 25\text{mm Hg.}$ y en ella se observa :

- Una disminución del caudal de ultrafiltración a medida que aumenta el hematocrito .
- Una disminución de las fracciones de filtración al aumentar el hematocrito .

En las Tablas VI, VII, VIII y IX , correspondientes a $P_o = 35, 45, 55$ y 65 mm Hg. respectivamente , se observa lo mismo que en la Tabla V .

En las Figuras 8 - 12 se representa Q_f en función del hematocrito a cada P_o respectivamente .

Las disminuciones son lineales y tienen todas un

coeficiente de correlación mayor a 0,97 .

Si revisamos las tablas anteriores , y fijamos una tasa de hematocrito , vemos que :

- El caudal de ultrafiltración aumenta al incrementar la presión media de salida (P_o) .

En la Figura 13 se representa caudal de ultrafiltración (para cada una de las presiones de salida) frente a hematocrito . En esta representación conjunta , se visualiza de manera más clara lo que se observa en las Tablas anteriores .

El primer parámetro reseñado en las Tablas V - IX es el caudal de agua plasmática a la entrada del sistema ; éste es independiente de P_o y se calcula en función de Q_{bi} (caudal de líquido perfundido a la entrada del sistema) y del hematocrito mediante la ecuación (42) .

La Figura 14 es una representación de los valores de Q_{wi} (caudal de agua plasmática a la entrada) frente a hematocrito (Hto) . La variación de Q_{wi} con el Hto. es lineal , la recta de regresión tiene una ordenada en el origen de 215 ml/min , y un coeficiente de correlación próximo a la unidad .

B) Resultados obtenidos de la tercera situación experimental . Hto. 10 % y 25 mg/dl de salicilato .

Este apartado , lo vamos a subdividir en tres .

- 1) Resultados pertenecientes a parámetros hidrodinámicos . Estan recogidos en la tabla X , y son los distintos valores de Q_f para cada P_o .

En esta Tabla se observa que para un Hto. fijo , Q_f aumenta al aumentar P_o .

El aumento es lineal , con un coeficiente de correlación de 0,99641 . Se cuantifica mediante la recta de regresión anotada en la Tabla X y representada en la Figura 15, junto con los puntos experimentales .

- 2) Resultados referentes a las cocentraciones de hemoglobina , eritrocitos y salicilato . Fracciones de filtración . Estos resultados estan anotados en las Tablas XI - XV (cada una corresponde a las $P_o = 25, 35, 45, 55$ y 65 mm Hg. respectivamente) .

Se observa en cada una de ellas que :

- Las concentraciones a la entrada del sistema (C_i) son menores que las de la salida (C_o) .
- El hematocrito y las concentraciones de hemoglobina en el filtrado (C_f) tienen valor cero .
- La C_f de salicilato es ligeramente inferior a C_i .
- El coeficiente sieving de hemoglobina y hematocrito tienen valor cero .
- El sieving del salicilato tiene un valor de 0,85 aproximadamente .

- Las fracciones de filtración que más se acercan a la calculada volumétricamente son las calculadas en función de las concentraciones de hemoglobina .

En las Figuras 16a,b,c y d están representados los puntos experimentales de FF (Vol,Hb,Hto y Sal respectivamente) frente a Po .

FF Vol,Hb,Hto y Sal. aumentan con un incremento de la presión media de salida . Al pie de cada una de las Figuras están anotadas las ecuaciones de las rectas de regresión , todas con coeficiente de correlación mayor a 0,99 , a excepción de la que corresponde a FFSal. que es de 0,95 .

En la Figura 17 están representadas en conjunto las cuatro rectas de FF en función de Po, y se ve que la recta que más se aproxima a la de FF Vol. es la de FFHb. (son rectas con ordenada en el origen casi idénticas y con pendiente muy parecidas).

3) Resultados referentes al aclaramiento de salicilato, para una Po = 45 mm Hg. Están recogidos en la Tabla XVI .

Se observa que el aclaramiento que más se aproxima al calculado volumétricamente es el calculado mediante FF_{Hb} , con un error relativo de 0,84 % .

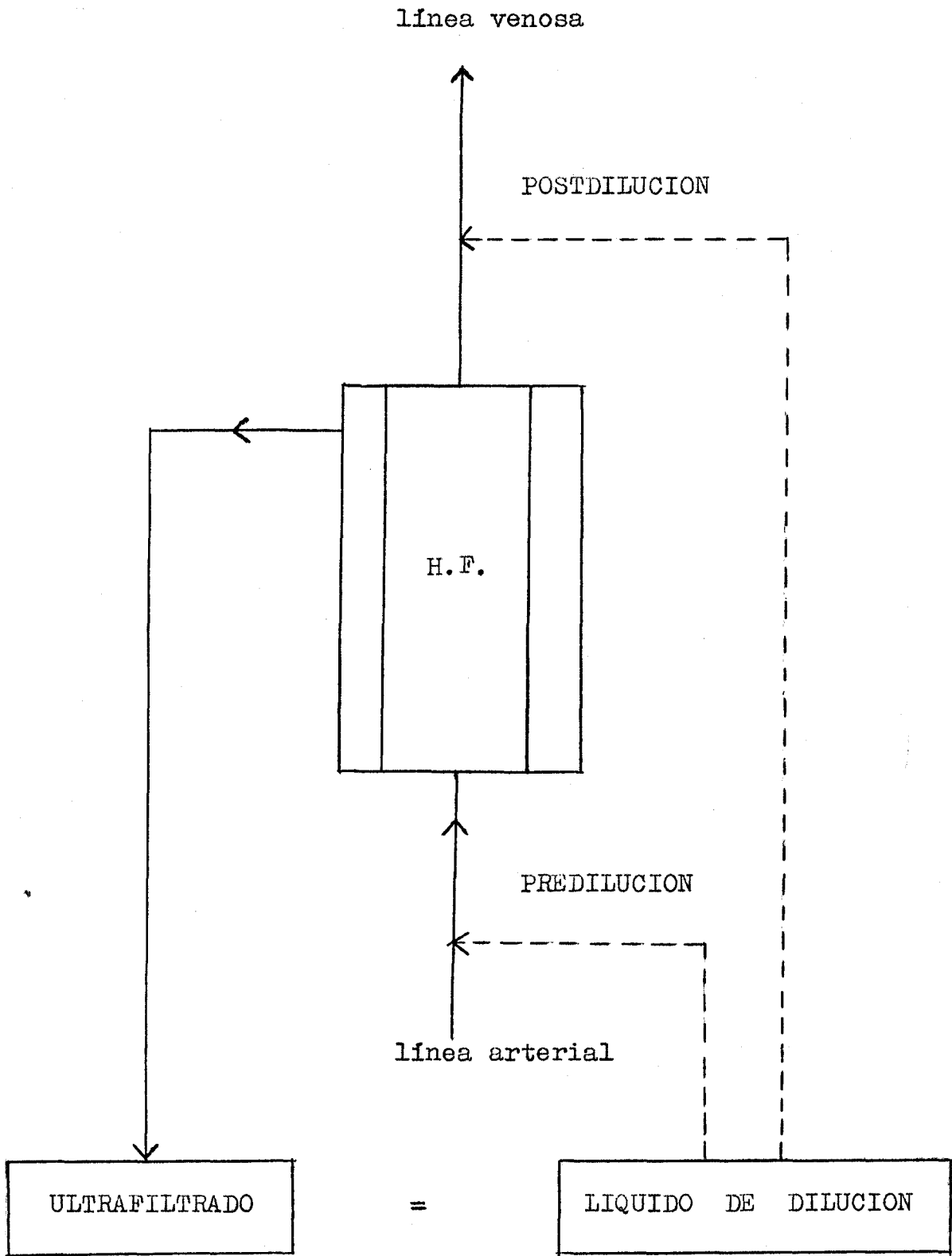
Los calculados en función de FF_{Hto} y FF_{Sal} tienen errores relativos muy superiores , de 8,91 y 9,61%

respectivamente , con respecto al volumétrico , el cual lo consideramos como real .

En la Figura 18 se representa mediante diagrama de barras los valores de los distintos aclaramientos recogidos en la Tabla XVI, e igualmente se visualiza lo que se observó en dicha Tabla .

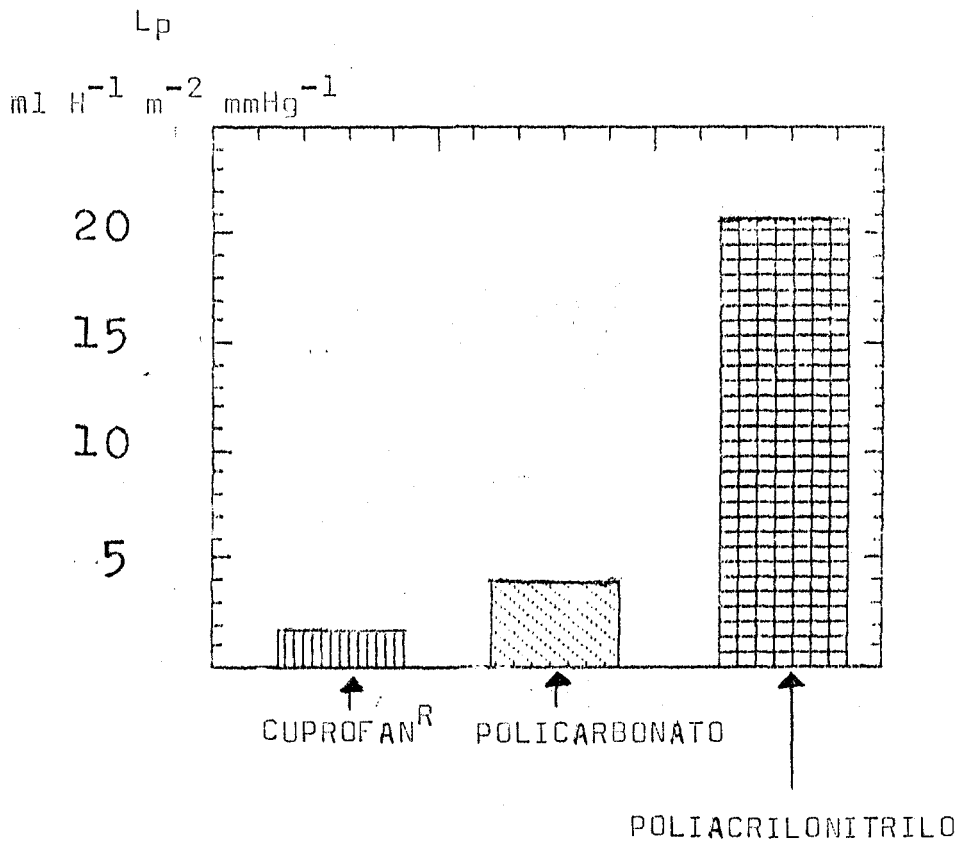
IV. FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1



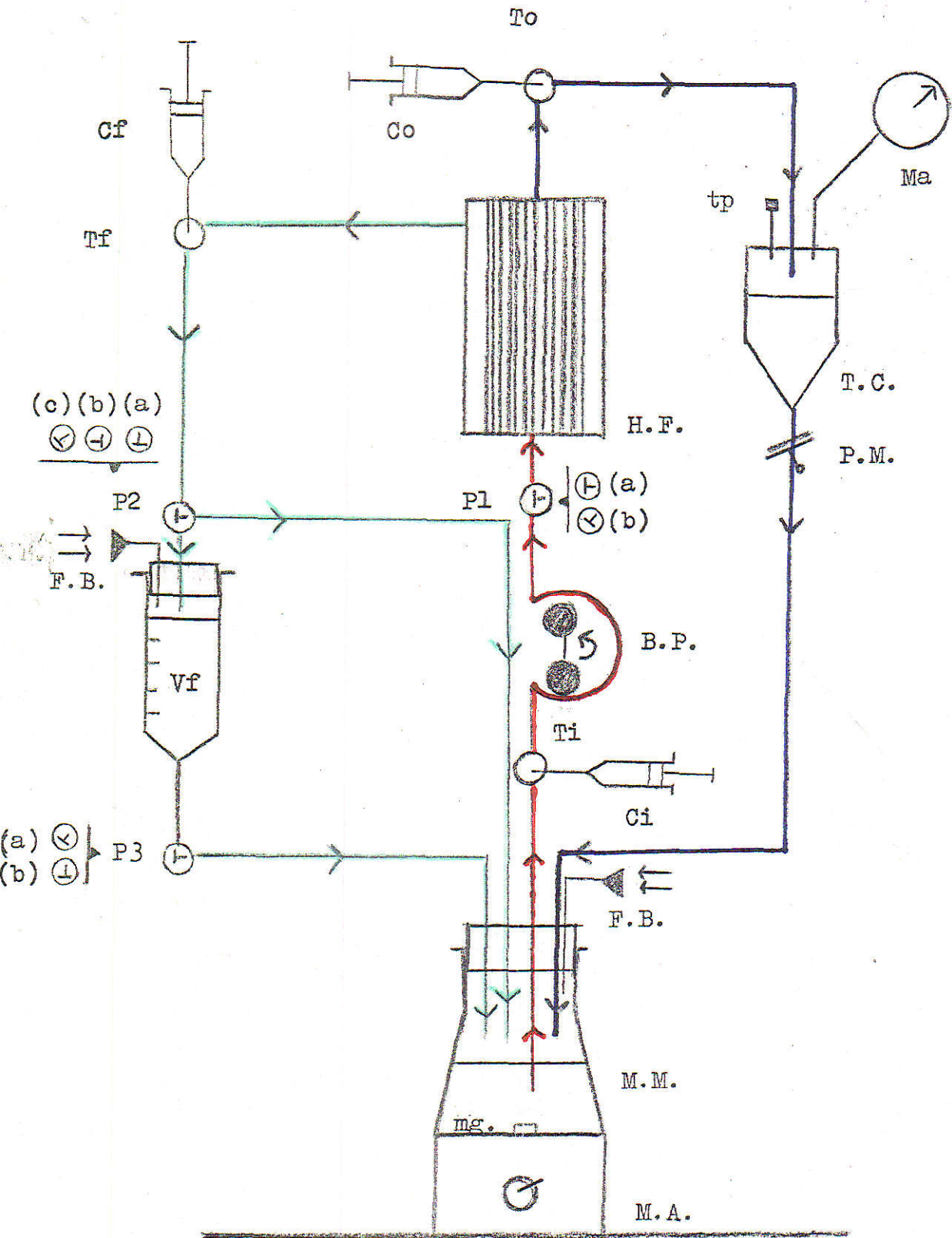
ESQUEMA DE LAS TECNICAS DE DILUCION EN HEMOFILTRACION

FIGURA 2



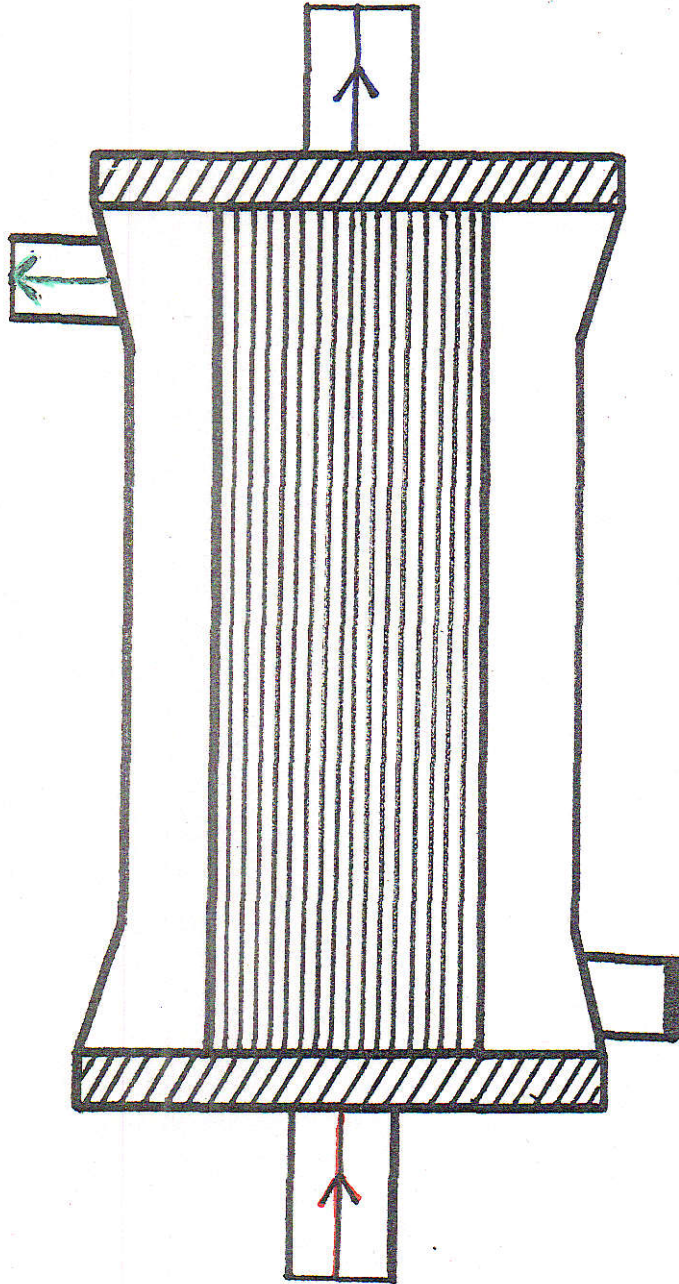
COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD HIDRAULICA (L_p) DE LAS MEMBRANAS DE CUPROFAN^R, POLICARBONATO Y POLIACRILONITRILO.

FIGURA 3



ESQUEMA DEL SISTEMA DE HEMOFILTRACION EXPERIMENTAL

FIGURA 4



ESTRUCTURA INTERNA DE UN HEMOFILTRO DE FIBRA HUECA.

FIGURA 4-A



Technical data

Membrane	Asymmetric polyamide hollow fiber
Effective membrane area	0.65 m ²
Fiber internal diameter (dry and wet)	220 µm
Number of fibers	5200
Effective length of fibers	18 cm
Weight	185 g
Material	Styrene-acrylonitrile (SAN) Polycarbonate (PC) Polyurethane (PU) Silicone rubber (SIR) Polyamide membrane (PA) Polyamide support net (PA)
Priming Volume (non-compliant)	52 ml
Max. transmembrane pressure (TMP)	600 mm Hg
Flow resistance	100. mm Hg bovine blood of hematocrit 25% protein content 70 g/l at Q _B =300 ml/min, TMP=500 mm Hg and 37°C (in vitro)
Sterilizing agent	Ethylene oxide
Recommended storage conditions	below +30°C (+86°F)
Packaging	16 pcs./case
Warning	Gambro Fiber Hemofilters have a high filtration capability and should be used with extreme caution!

For performance data, see reverse side.

TABLA I

Datos de calibración de la bomba peristáltica .

ESCALA (E) ADIMENSIONAL	CAUDAL DE ENTRADA Q_i (ml / min)
20	115,08
40	243,90
50	310,88
70	447,76
90	576,92

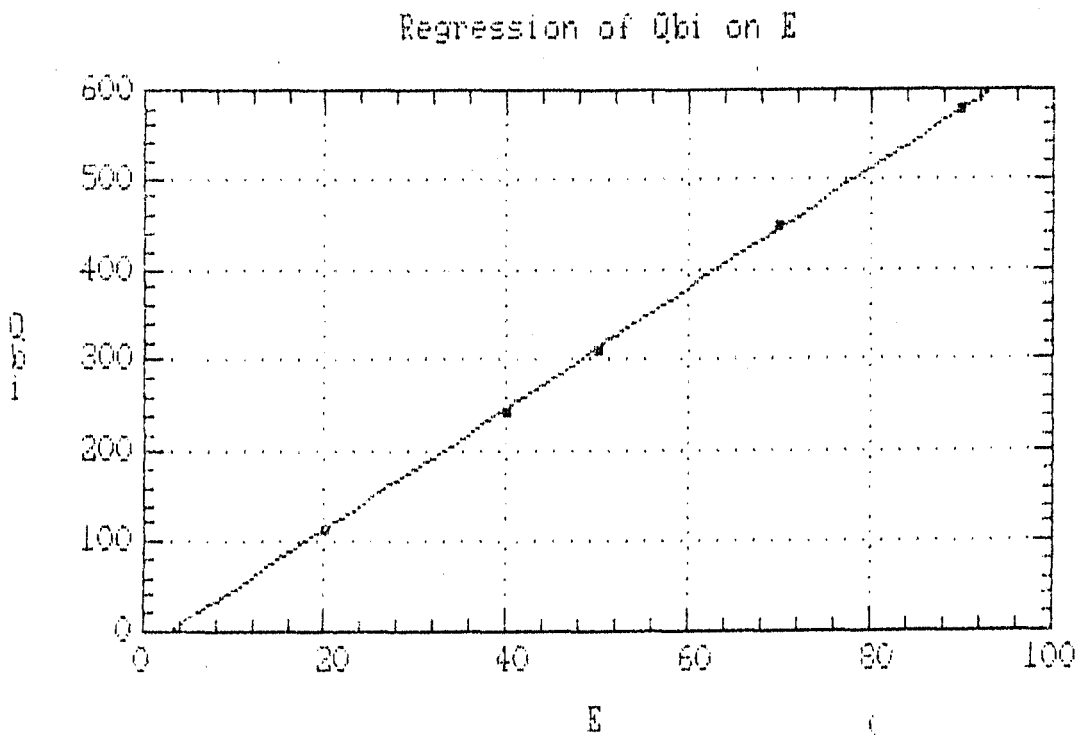
Ecuación de la recta de regresión :

$$Q_i = - 19,164 + 6,631 E$$

Coefficiente de correlación :

$$r = 0,99928$$

FIGURA 5



REGRESION DEL CAUDAL DEL PERFUNDIDO A LA ENTRADA DEL HEMO-FILTRO (Q_{bi}) EN FUNCION DE LA ESCALA DE LA BOMBA (E).

TABLA II

Composición de los líquidos perfundidos en cada situación experimental .

SITUACION	<u>A</u> (ml)	<u>B</u> (ml)	<u>C</u> (ml)	Vt(ml)
1ª	470	30	-	500
2ª	455	45	-	500
3ª	430	50	20	500
4ª	440	60	-	500
5ª	425	75	-	500

A = Solución salina fisiológica pH=7,4 con tampón fosfato (S.S.F.- (P))

B = Eritrocitos. Obtenidos por centrifugación de sangre citratada , eliminación del plasma y posteriores lavados con S.S.F. hasta sobrenadante transparente y separación de los mismos.

C = Solución salina fisiológica pH=7,4 con tampón fosfato y con 625 mg/dl de salicilato .

Vt = Volumen total de perfundido .

TABLA III

Recta de calibración para la determinación de salicilato por el método de NATELSON .

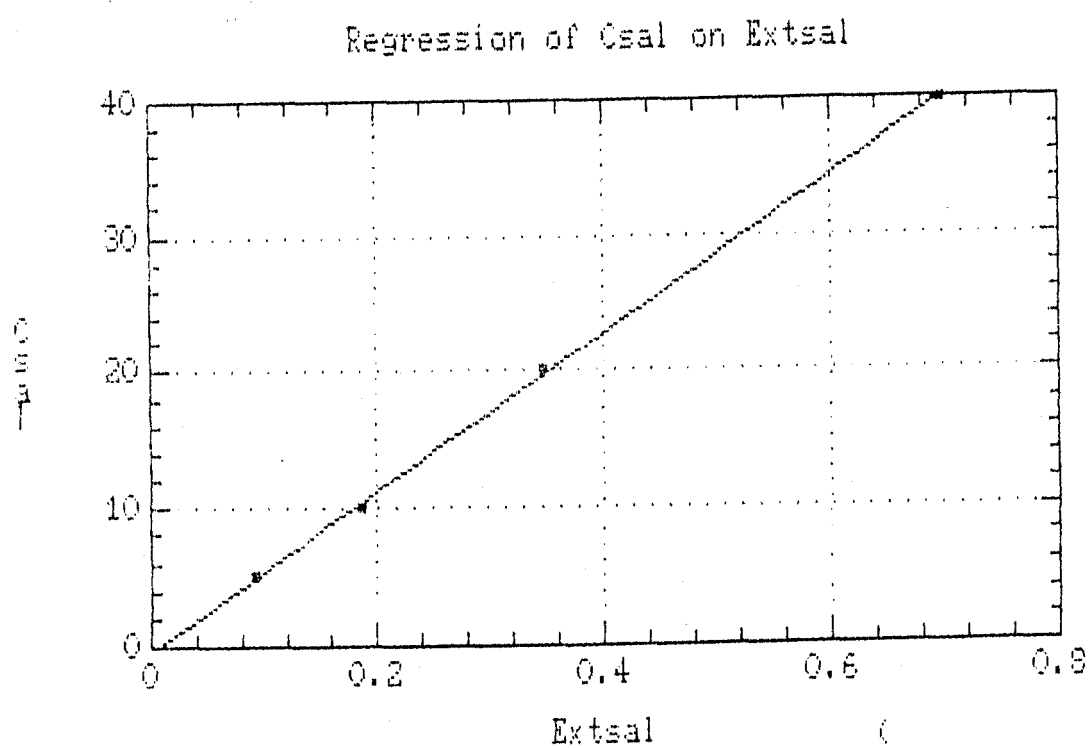
DILUCIONES DEL PATRON	CONCENTRACION C(Sal) mg/dl	EXTINCION E(Sal) 520 nm
1/1	40	0,698
1/2	20	0,347
1/4	10	0,187
1/8	5	0,092

Ecuación de la recta de regresión :

$$C(\text{Sal}) = - 0,483 + 58,11 E$$

Coefficiente de correlación :

$$r = 0,99981$$

FIGURA 6

REGRESION DE LA CONCENTRACION DE SALICILATO (Csal)
EN FUNCION DE LA EXTINCION DE SALICILATO (Extsal).

TABLA IV

Recta de calibración para la determinación de hemoglobina por el método de DRABKIN .

DILUCIONES DEL PATRON	CONCENTRACION C(Hb) g/ dl	EXTINCION E(Hb) 540 nm
1/ 1	20,00	0,60
1/ 2	10,00	0,28
1/ 4	5,00	0.15
1/ 8	2,50	0,08
1/ 16	1,25	0,05

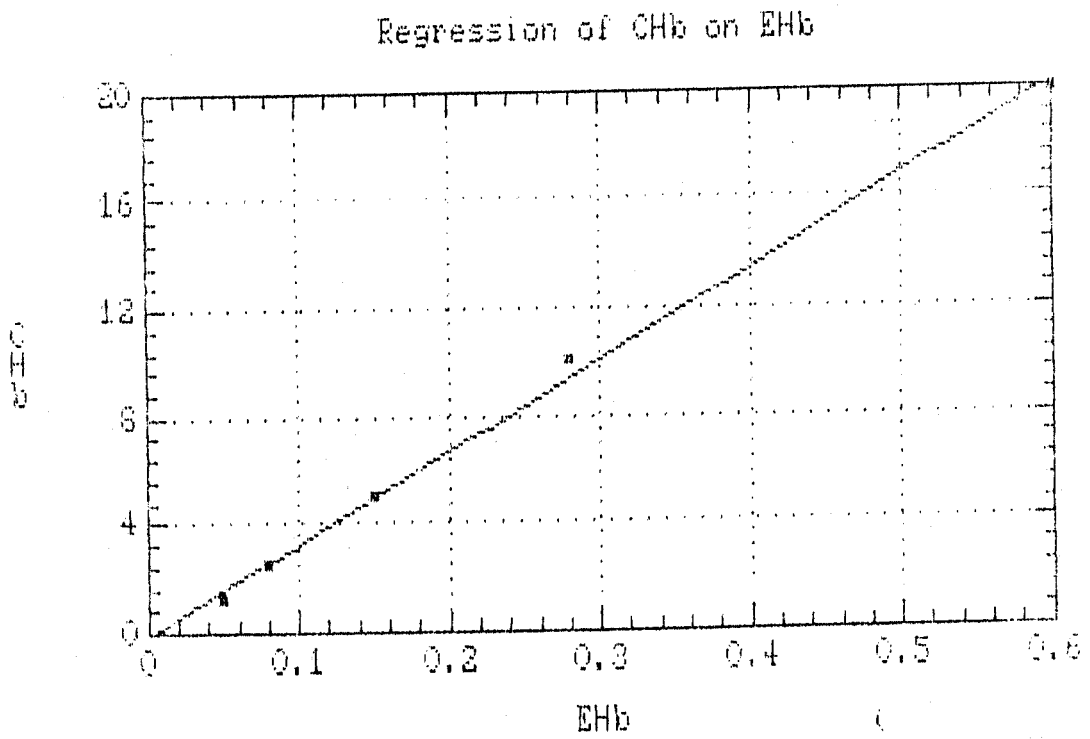
Ecuación de la recta de regresión :

$$C(Hb) = - 0,137 + 33,996 E(Hb)$$

Coefficiente de correlación :

$$r = 0,99880$$

FIGURA 7



REGRESION DE LA CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA (CHb)
EN FUNCION DE LA EXTINCION (Ehb).

TABLA V

Valores de Q_{wi} , Q_f , FF y FF' a distintos valores de H_{to} .

Hto. (%)	6	9	10	12	15
Q_{wi} ml/min	202,1	195,7	193,5	189,2	182,8
Q_f ml/min	28,0	23,5	22,2	20,0	18,0
FF (%)	13,85	12,01	11,47	10,57	9,85
FF' (%)	13,02	10,93	10,33	9,30	8,37

$P_o = 25$ mm Hg y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

$FF\%$ = Fracción de filtración en (%).

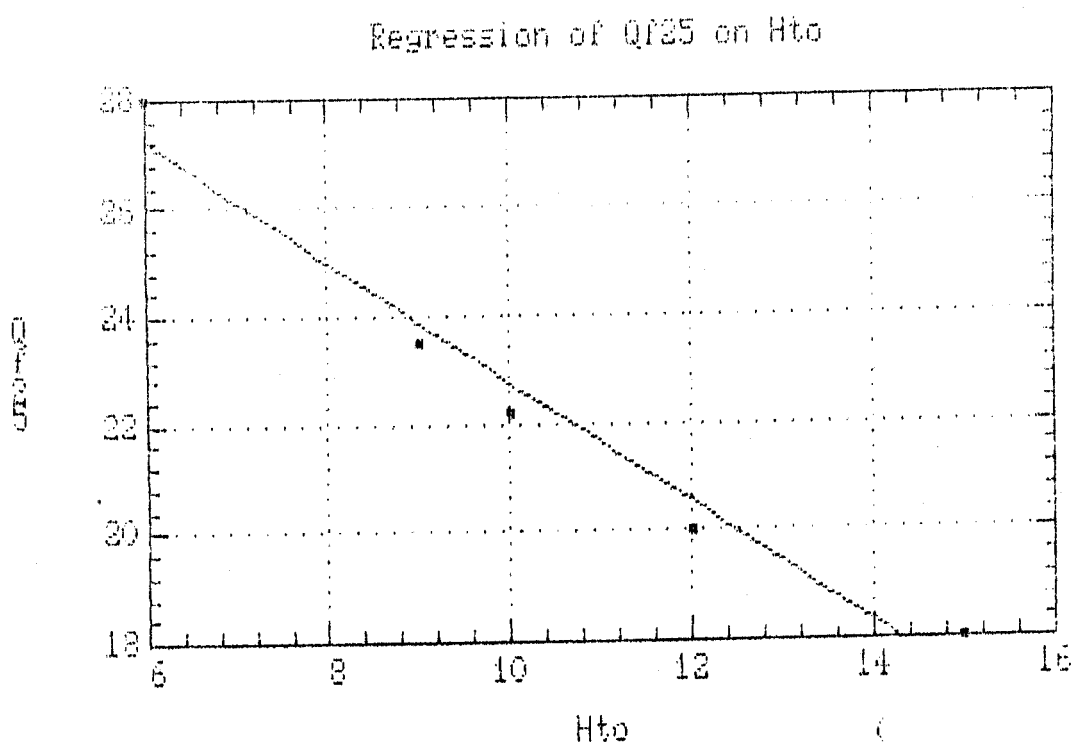
$FF'\%$ = Pseudo fracción de filtración en (%).

P_o = Presión media de salida.

Q_{bi} = Caudal de entrada del perfundido.

Q_f = Caudal de ultrafiltración.

Q_{wi} = Caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro.

FIGURA 8

$$Qf_{25} = 33,886 - 1,11 Hto$$

$$r = -0,98249$$

TABLA VI

Valores de Q_{wi} , Q_f , FF y FF' a distintos valores de H_{to} .

Hto. (%)	6	9	10	12	15
Q_{wi} ml/mim	202,1	195,7	193,5	189,2	182,8
Q_f ml/mim	35,0	31,3	28,0	26,0	24,8
FF (%)	17,32	16,00	14,47	13,74	13,57
FF' (%)	16,28	14,56	13,02	12,09	11,53

$P_o = 35$ mm Hg y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

$FF\%$ = Fracción de filtración en (%).

$FF'\%$ = Pseudo fracción de filtración en (%).

P_o = Presión media de salida.

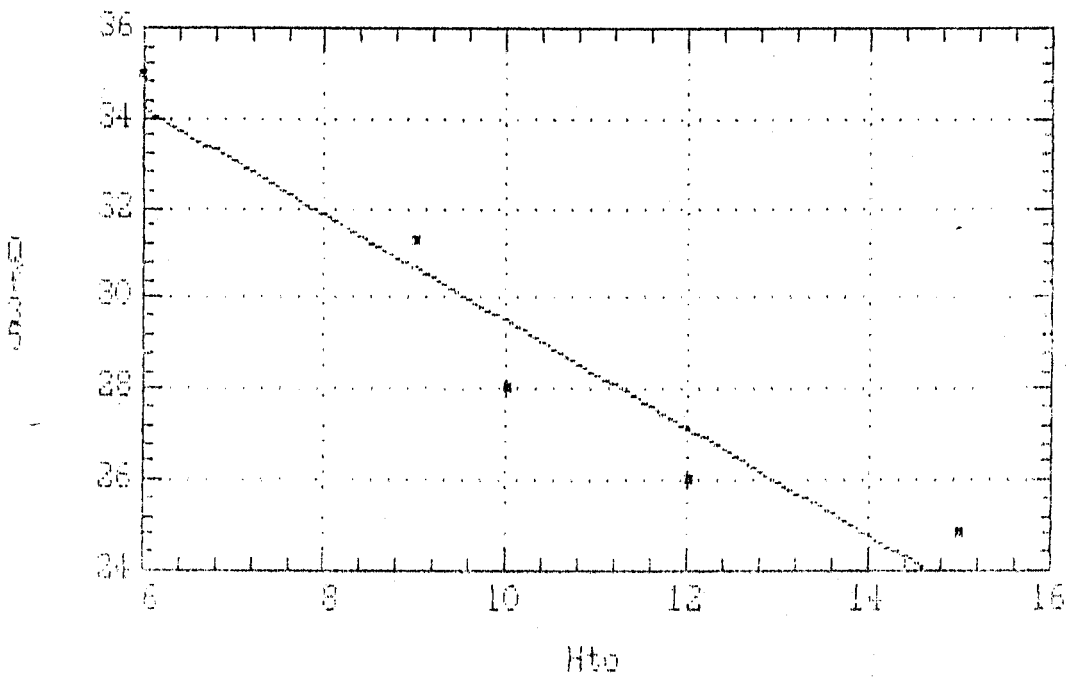
Q_{bi} = Caudal de entrada del perfundido.

Q_f = Caudal de ultrafiltración.

Q_{wi} = Caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro.

FIGURA 9

Regression of Qf35 on Hto



$$Qf_{35} = 41,293 - 1,18 Hto$$

$$r = 0,95562$$

TABLA VII

Valores de Q_{wi} , Q_f , FF y FF' a distintos valores de H_{to} .

Hto. (%)	6	9	10	12	15
Q_{wi} ml/mim	202,1	195,7	193,5	189,2	182,8
Q_f ml/mim	44,0	36,0	35,0	32,5	28,5
FF (%)	21,77	18,40	18,09	17,18	15,60
FF' (%)	20,47	16,74	16,18	15,12	13,26

$P_o = 45$ mm Hg y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

$FF\%$ = Fracción de filtración en (%).

$FF'\%$ = Pseudo fracción de filtración en (%).

P_o = Presión media de salida.

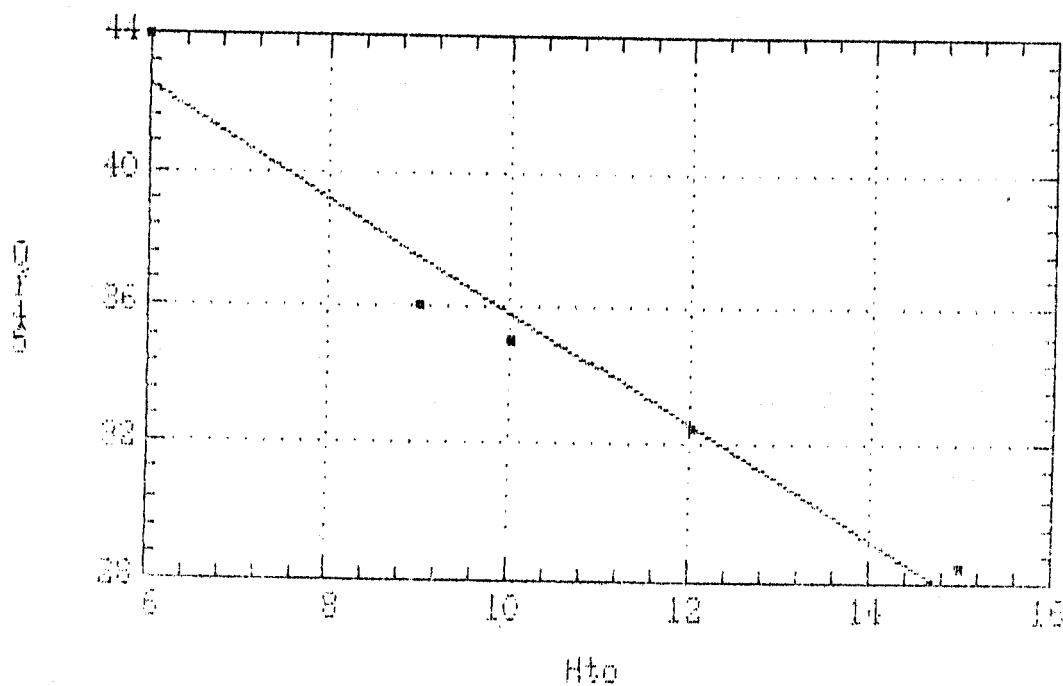
Q_{bi} = Caudal de entrada del perfundido.

Q_f = Caudal de ultrafiltración.

Q_{wi} = Caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro.

FIGURA 10

Regression of Qf45 on Hto



$$Qf_{45} = 52,430 - 1,657 Hto$$

$$r = - 0,97598$$

TABLA VIII

Valores de Q_{wi} , Q_f , FF , FF' a distintos valores de Hto.

Hto. (%)	6	9	10	12	15
Q_{wi} ml/mim	202,1	195,7	193,5	189,2	182,8
Q_f ml/min	46,0	44,5	42,0	37,5	33,0
FF (%)	22,76	22,74	21,71	19,82	18,05
FF' (%)	21,40	20,70	19,53	17,44	15,35

$P_o = 55$ mm Hg y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

$FF\%$ = Fracción de filtración en (%).

$FF'\%$ = Pseudo fracción de filtración en (%).

P_o = Presión media de salida.

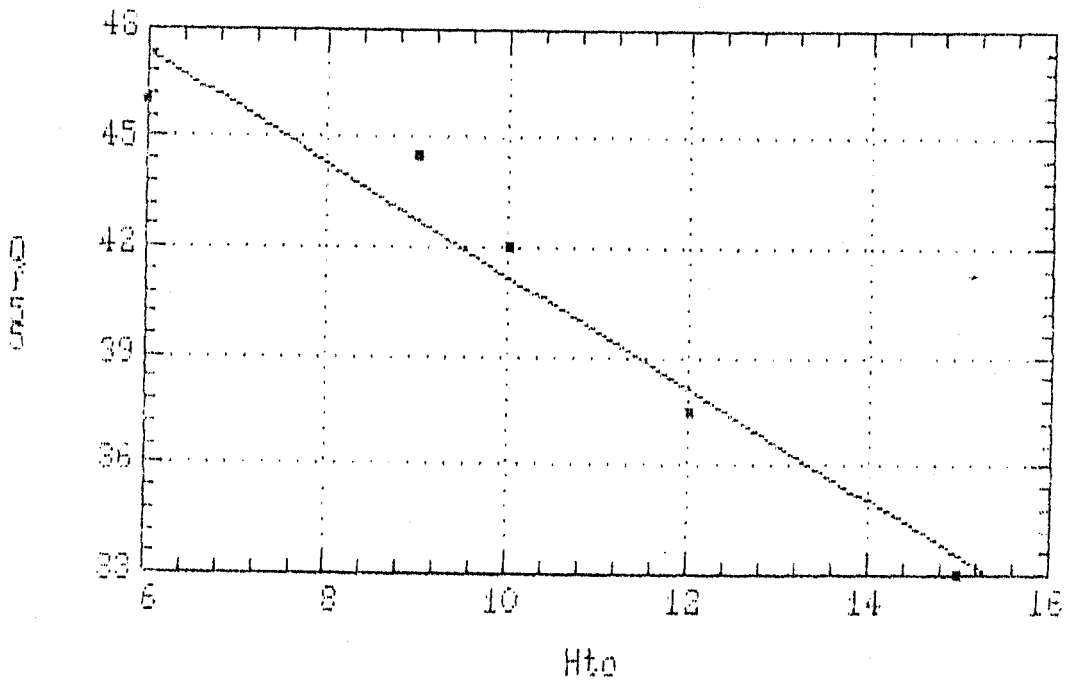
Q_{bi} = Caudal de entrada del perfundido.

Q_f = Caudal de ultrafiltración.

Q_{wi} = Caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro.

FIGURA 11

Regression of Qf55 on Hto



$$Qf_{55} = 56,640 - 1,542 Hto$$

$$r = -0,97226$$

TABLA IX

Valores de Q_{wi} , Q_f , FF y FF' a distintos valores de H_{to} .

Hto. (%)	6	9	10	12	15
Q_{wi} ml/min	202,1	195,7	193,5	189,2	182,8
Q_f ml/min	57,0	52,0	46,0	43,0	38,0
FF (%)	28,20	26,57	23,80	22,73	20,80
FF' (%)	26,51	24,20	21,40	20,00	17,67

$P_o = 65$ mm Hg y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

$FF\%$ = Fracción de filtración en (%).

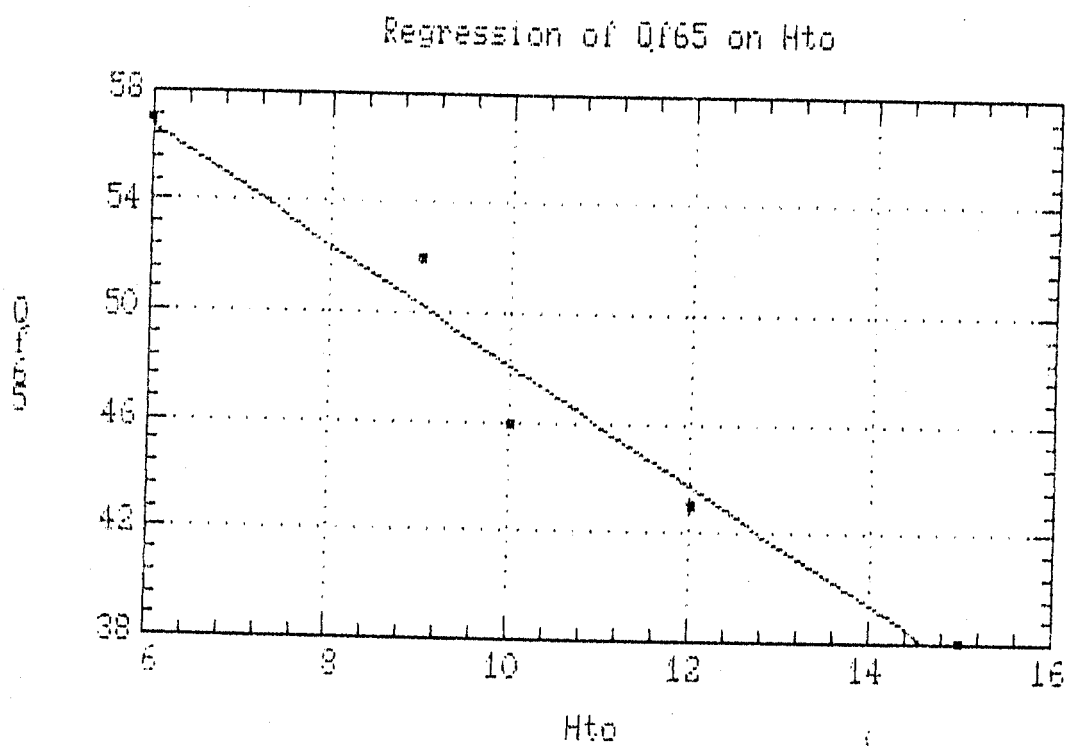
$FF'\%$ = Pseudo fracción de filtración en (%).

P_o = Presión media de salida.

Q_{bi} = Caudal de entrada del perfundido.

Q_f = Caudal de ultrafiltración.

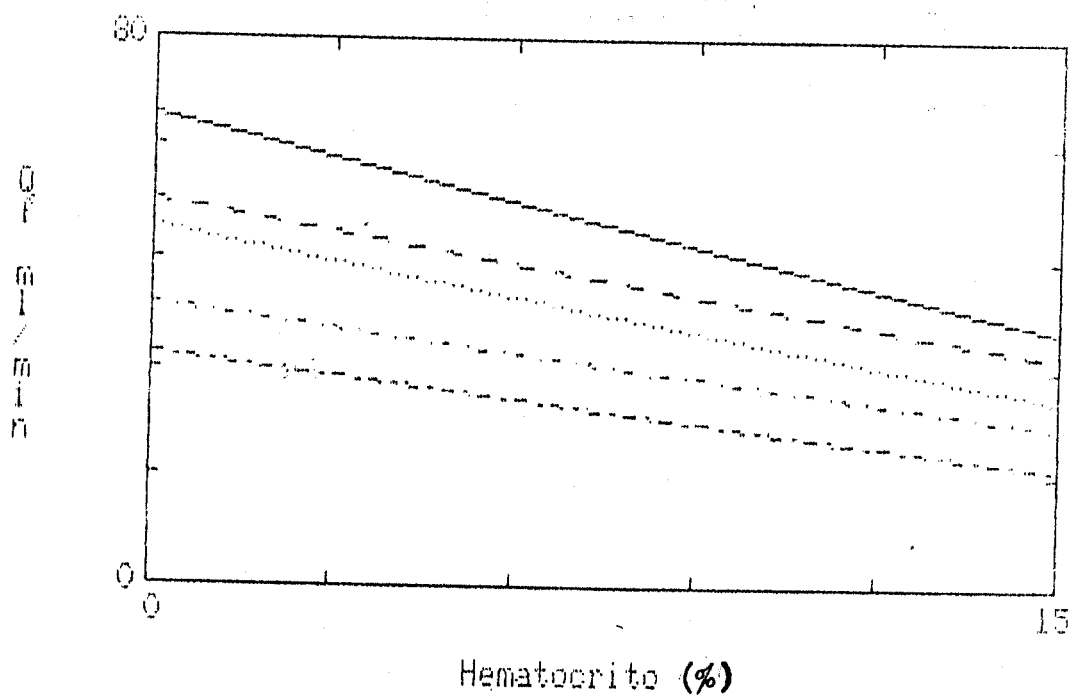
Q_{wi} = Caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro.

FIGURA 12

$$Qf_{65} = 69,841 - 2,177 \text{ Hto.}$$

$$r = - 0,98055.$$

FIGURA 13



Caudal de ultrafiltración en función del Hematocrito a :

Po = 25 mm Hg.

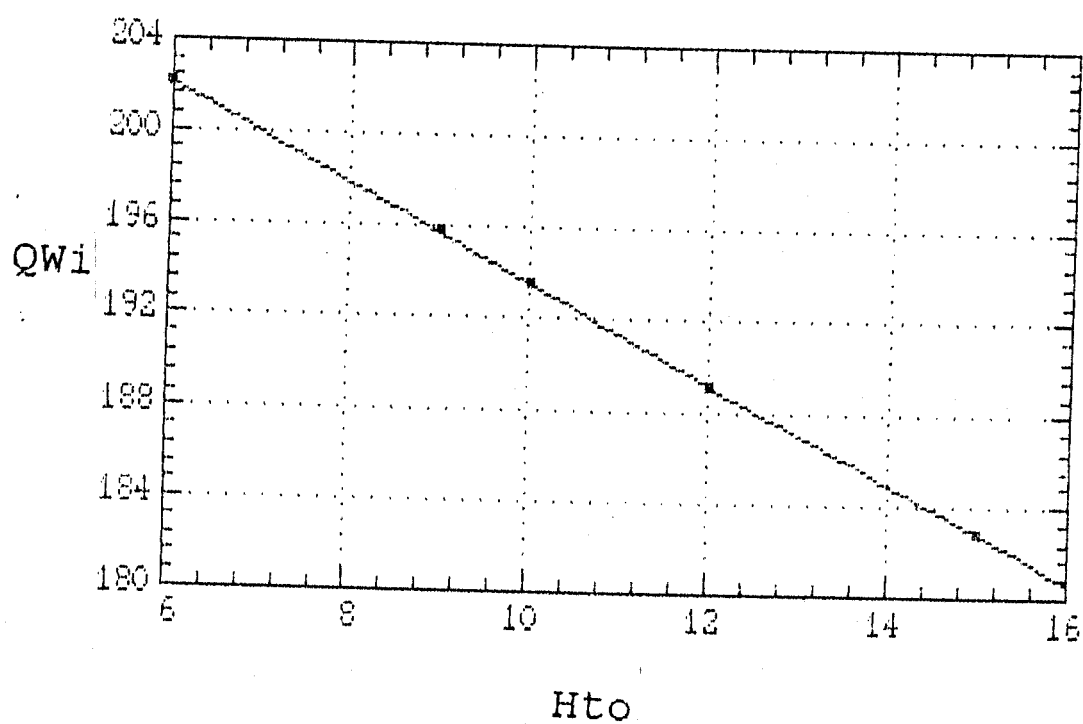
Po = 35 mm Hg.

Po = 45 mm Hg.

Po = 55 mm Hg.

Po = 65 mm Hg.

FIGURA 14



$$\underline{Q_{bi} = 215 \text{ ml/min.}}$$

Caudal de agua plasmática a la entrada del hemofiltro (Q_{wi}) en función del hematocrito (H_{to}).

$$Q_{wi} = 214,98 - 2,146 H_{to}.$$

$$r = - 0,99999.$$

TABLA X

Valores del caudal de ultrafiltración en función de la presión media de salida.

Qf ml/min	Po mm Hg
22,2	25
28,0	35
35,0	45
42,0	55
46,0	65

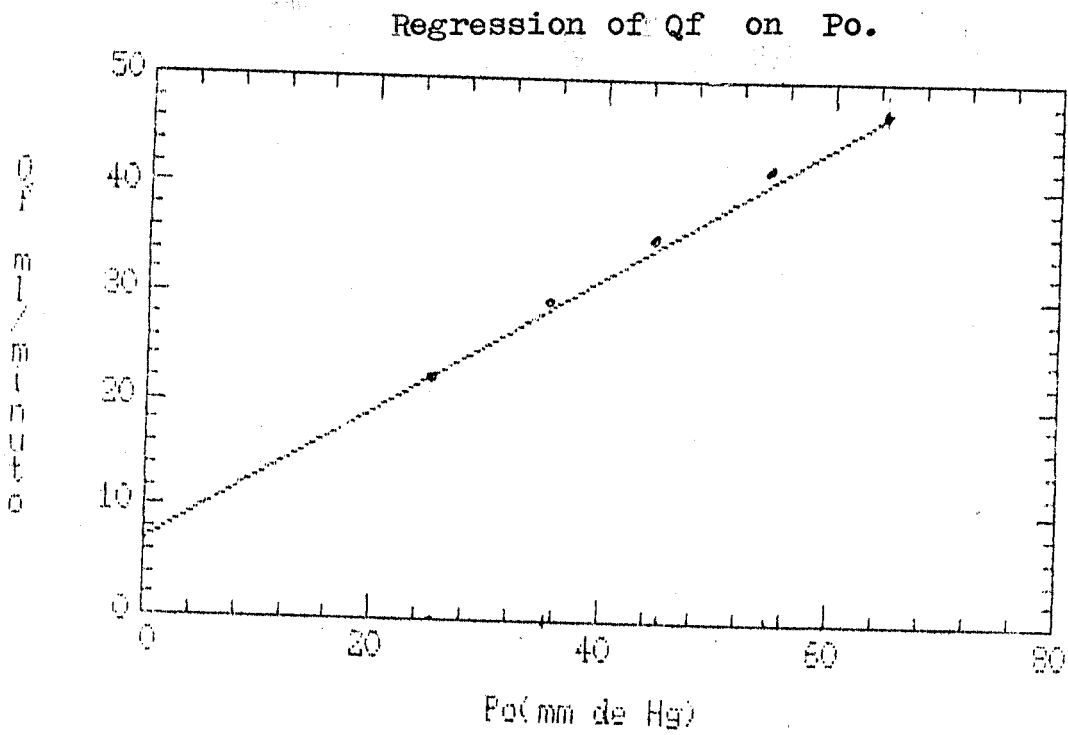
Hto. = 10 % y Qbi = 215 ml/min.

Ecuación de la recta de regresión :

$$Qf = 6,92 + 0,616 Po$$

Coefficiente de correlación :

$$r = 0,99641$$

FIGURA 15

Hto. = 10 % y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

$$Q_f = 6,92 + 0,616 P_o$$

$$r = 0,99641$$

TABLA XI

- a) Valores de las concentraciones de hemoglobina y salicilato.
 b) FF volumétrica , en función de las concentraciones de (Hb.) hemoglobina, (Sal.) salicilato y (Hto.) hematocrito.

a)

	Ci	Co	Cf	Sieving adimensional
Hb. gr/dl	3,35	3,80	0,00	0,00
Hto. %	10	11	0	0,00
Sal. mg/dl	19,7	20,2	17,0	0,85

b)

	Vol.	Hb.	Hto.	Sal.
FF %	11,5	11,8	9,1	15,6

Hto. = 10 % , Po = 25 mm Hg y Qbi = 215 ml/min.

TABLA XII

- a) Valores de las concentraciones de hemoglobina y salicilato.
 b) FF volumétrica , en función de las concentraciones de (Hb.) hemoglobina, (Sal.) salicilato y (Hto.) hematodrito.

a)

	Ci	Co	Cf	Sieving adimensional
Hb. gr/dl	3,35	3,95	0,00	0,00
Hto. %	10	12	0	0,00
Sal. mg/dl	19,6	20,5	16,8	0,84

b)

	Vol.	Hb.	Hto.	Sal.
FF %	14,5	15,2	16,7	24,3

Hto. = 10 % , Po = 35 mm Hg y Qbi = 215 ml/min.

TABLA XIII

- a) Valores de las concentraciones de hemoglobina y salicilato.
 b) FF volumétrica , en función de las concentraciones de (Hb.) hemoglobina, (Sal.) salicilato y (Hto.) hematocrito.

a)

	Ci	Co	Cf	Sieving adimensional
Hb. gr/dl	3,30	4,05	0,00	0,00
Hto %	10	13	0	0,00
Sal. mg/dl	20,0	21,0	17,2	0,84

b)

	Vol.	Hb.	Hto.	Sal.
FF %	18,1	18,5	23,1	26,3

Hto. = 10 % , Po = 45 mm Hg y Qbi = 215 ml/min.

TABLA XIV

- a) Valores de las concentraciones de hemoglobina y salicilato.
 b) FF volumétrica , en función de las concentraciones de (Hb.) hemoglobina; (Sal.) salicilato y (Hto.) hematocrito.

a)

	Ci	Co	Cf	Sieving adimensional
Hb. gr/dl	3,60	4,65	0,00	0,00
Hto. %	10	14	0	0,00
Sal. mg/dl	20,0	21,1	17,5	0,85

b)

	Vol.	Hb.	Hto.	Sal.
FF %	21,7	22,6	28,6	30,6

Hto. = 10 % , Po = 55 mm Hg y Qbi = 215 ml/min.

TABLA XV

- a) Valores de las concentraciones de hemoglobina y salicilato.
 b) FF volumétrica , en función de las concentraciones de (Hb.) hemoglobina, (Sal.) salicilato y (Hto.) hematocrito.

a)

		Ci	Co	Cf	Sieving adimensional
Hb.	gr/dl	3,55	4,80	0,00	0,00
Hto.	%	10	15	0	0,00
Sal.	mg/dl	19,8	21,0	17,2	0,84

b)

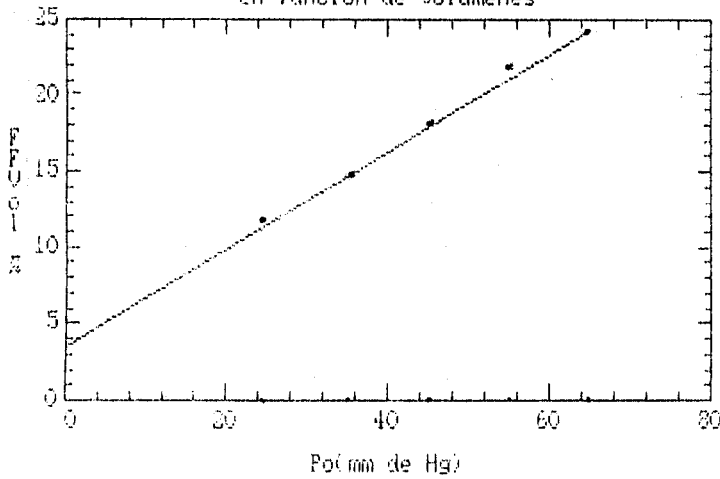
		Vol.	Hb.	Hto.	Sal.
FF	%	23,8	26,0	33,3	31,6

Hto. = 10 % , Po = 65 mm Hg y Qbi = 215 ml/min.

FIGURA 16

a)

en función de Volúmenes

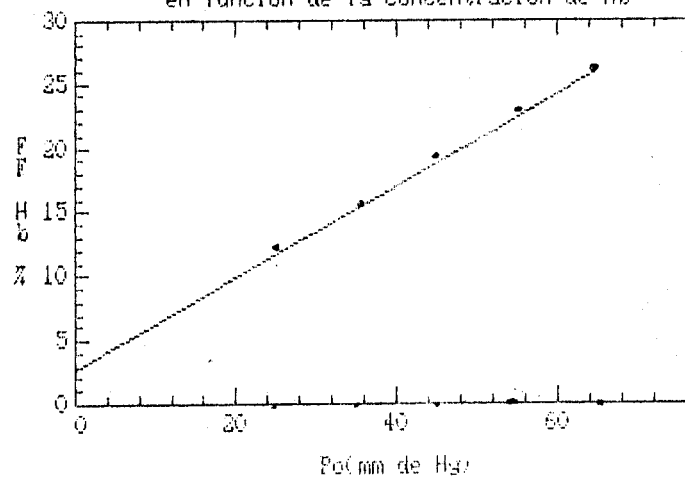


$$FF_{Vol} = 3,55 + 0,319 Po$$

$$r = 0,99653$$

b)

en función de la concentración de Hb

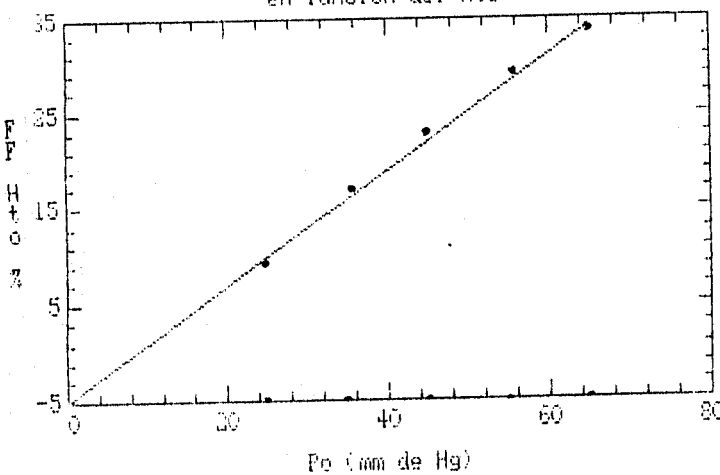


$$FF_{Hb} = 2,71 + 0,358 Po$$

$$r = 0,99361$$

c)

en función del Hto

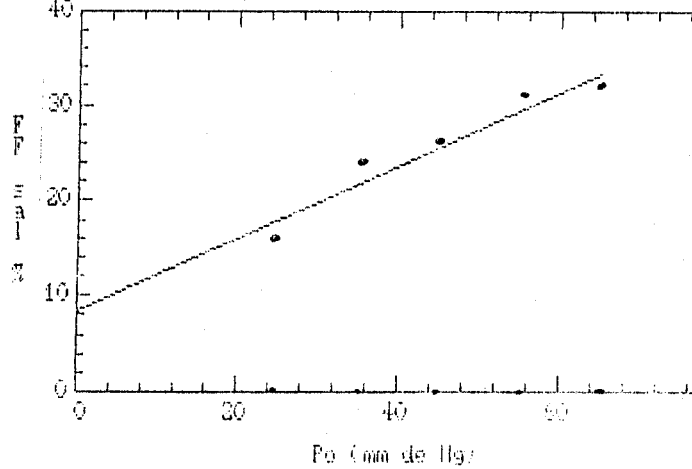


$$FF_{Hto} = -4,98 + 0,603 Po$$

$$r = 0,99559$$

d)

en función de concentración de sal

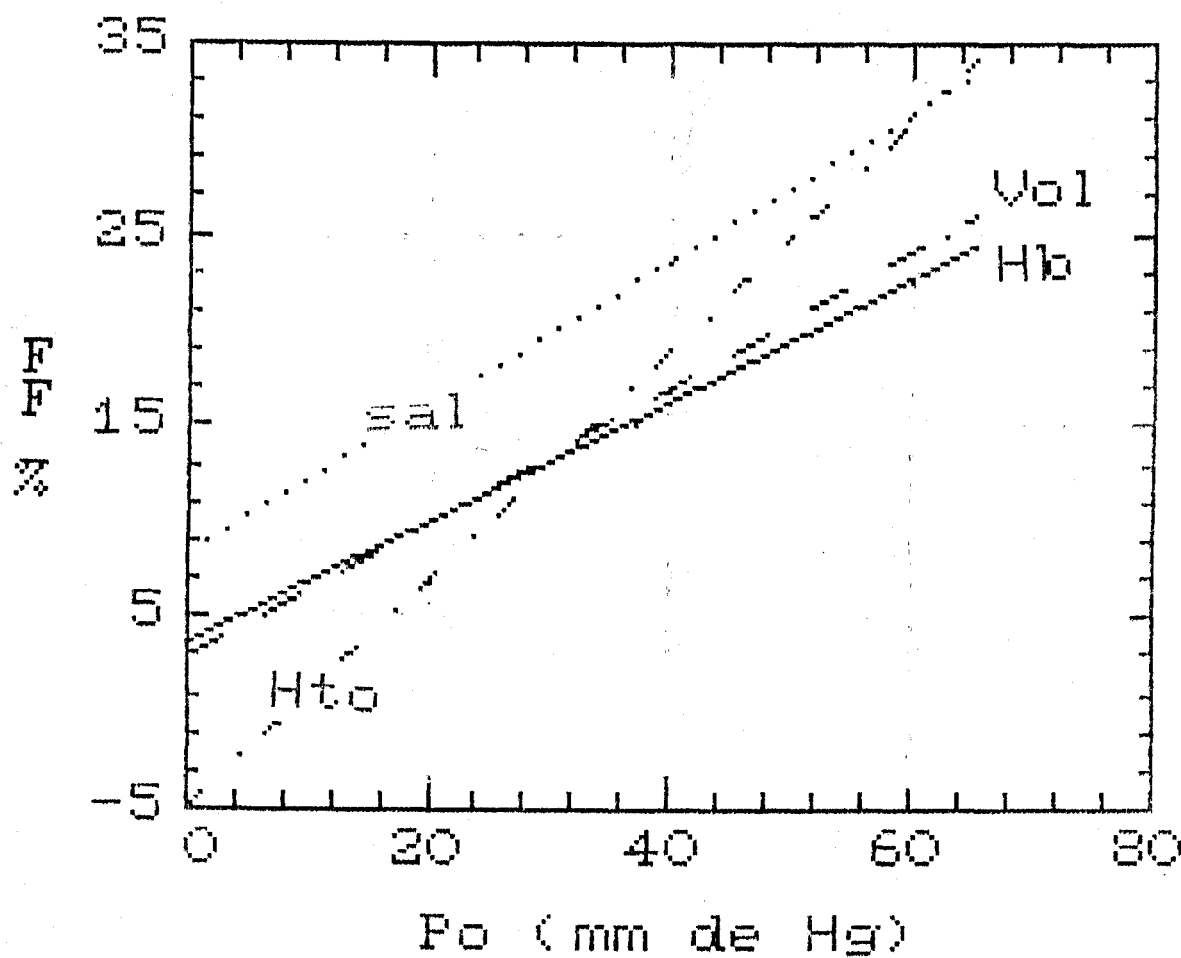


$$FF_{Sal} = 8,44 + 0,383 Po$$

$$r = 0,94821$$

FRACCIONES DE FILTRACION EN % (Vol , Hb , Hto Y Sal). Hto 10 %

FIGURA 17



Hto. 10% y $Q_{bi} = 215$ ml/min.

FRACCIONES DE FILTRACION (%) FRENTE A PRESIONES MEDIAS DE SALIDA

FF% Vol = Fracción de filtración calculada por volúmenes .

FF% Hb = Fracción de filtración calculada por las concentraciones de hemoglobina .

FF% Sal y Hto . Idem. que FF% Hb para concentraciones de salicilato y hematocrito .

TABLA XVI

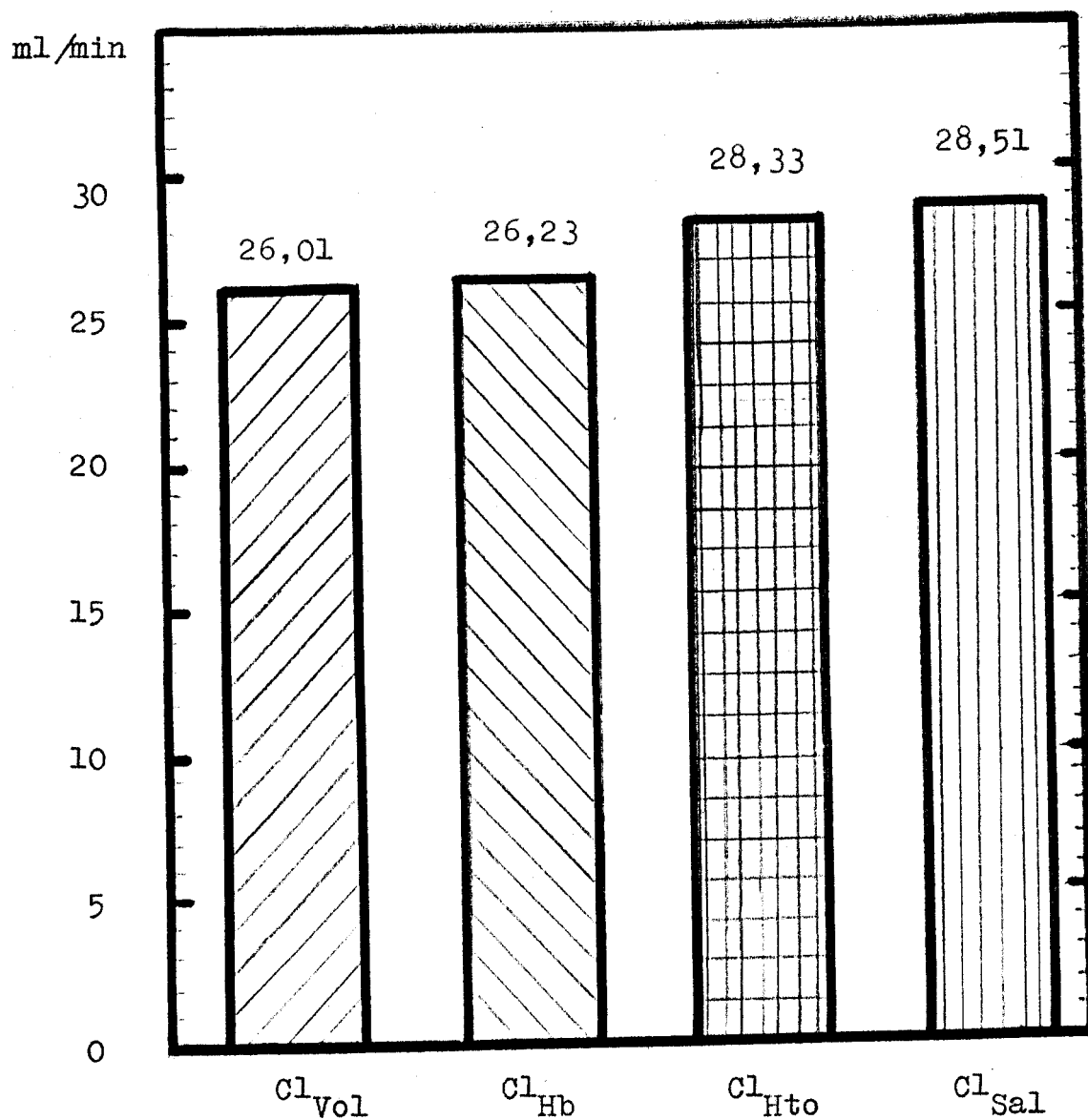
Aclaramiento de salicilato.

	ACLARAMIENTO Cl (ml/min)	ERROR RELATIVO EN %
VOLUMETRICO	26,01	0,00
EN FUNCION DE FF Hb	26,23	0,84
EN FUNCION DE FF Hto	28,33	8,91
EN FUNCION DE FF Sal	28,51	9,61

Hto. = 10 % y Po = 45 mm Hg.

El error relativo se calcula en relación al aclaramiento volumétrico , que es el calculado en función del caudal de filtración y es el que consideramos como aclaramiento real .

FIGURA 18



Hto. = 10 % y Po = 45 mm Hg.

ACLARAMIENTOS DE SALICILATO CALCULADOS EN FUNCION DE
FF Vol , Hb , Hto y Sal.

V. DISCUSION DE RESULTADOS

DISCUSION DE RESULTADOS

La discusión de los resultados se va a plantear siguiendo los mismos apartados de la exposición .

A) RESULTADOS OBTENIDOS DEL CALCULO DE LOS PARAMETROS HIDRODINAMICOS EN LAS CINCO SITUACIONES EXPERIMENTALES .

En los resultados anotados en las Tablas V-IX se observa que el caudal de ultrafiltración disminuye a medida que aumenta el hematocrito , esto se debe a la propia disminución que sufre el caudal de agua plasmática cuando aumenta la tasa de hematies .

La disminución del caudal de agua plasmática (19) sigue la ecuación (18) de la introducción .

$$Q_{wi} = (1 - H)(1 - \Phi) Q_{bi}$$

Como en la experimentación no se trabaja con proteína , el Φ es cero , y la ecuación queda :

$$Q_{wi} = (1 - H) Q_{bi} \quad ; \quad \text{ecc. (42)}$$

El caudal de agua plasmática a la entrada , depende del hematocrito y del caudal de entrada del perfundido .

En la Figura 14 se representa gráficamente la ecuación anterior ; una recta con pendiente negativa y ordenada en el origen de 215 ml/min , es decir, a hematocrito cero , el caudal de agua es igual al caudal del perfundido .

En las figuras 8 - 12 se representa la disminución del caudal de ultrafiltración (Q_f) frente a Hto. (hematocrito) para cada una de las presiones de salida respectivamente .

Si las fracciones de filtración se calculan mediante la ecuación (31) de la introducción :

$$FF\% = (Q_f / Q_{pi}) 100$$

(En las condiciones experimentales , $Q_{pi} = Q_{wi}$)
 Al disminuir Q_f en función del hematocrito , las fracciones de filtración ($FF\%$ y $FF'\%$) disminuyen también .

Si comparamos los valores de $FF\%$ con sus respectivas $FF'\%$, se observa que las segundas tienen valores inferiores a las primeras, y las diferencias entre ellas son mayores cuanto más alto es el hematocrito.

$FF'\%$ es una pseudofracción de filtración, y se calcula según la ecuación (44) .:

$$FF'\% = (Q_f / Q_{bi}) 100$$

El denominador es Q_{bi} , el cual se diferencia más de Q_{wi} a medida que aumenta el hematocrito.

Esto evidencia la importancia que tiene el usar en la fórmula de las fracciones de filtración el caudal de plasma a la entrada, y no el de la sangre.

B) RESULTADOS OBTENIDOS DE LA TERCERA SITUACIÓN EXPERIMENTAL .

Este apartado se va a desglosar en tres partes .

1) RESULTADOS PERTENECIENTES A PARAMETROS HIDRODINAMICOS .

En la Tabla X se observa que , para un hematocrito

fijo, el caudal de ultrafiltración (Q_f) aumenta al incrementar la presión media de salida (P_o). Esto es debido a que al aumentar P_o , aumenta la presión transmembránica (TPM), según la ecuación (2) .

$$TPM = \frac{P_{bi} + P_{bo}}{2} + P_f - P_{onc}$$

Y al aumentar TPM, aumenta el caudal de ultrafiltración , según la ecuación (1) :

$$Q_f = L_p \cdot A \cdot TPM$$

El aumento de Q_f en función de P_o es lineal, y con un coeficiente de correlación de 0,99641 .

2) RESULTADOS DE CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA, SALICILATO Y ERITROCITOS . FRACCIONES DE FILTRACION .

a) Concentraciones de hemoglobina, salicilato y eritrocitos .

Se observa en las Tablas XI - XV que, las concentraciones a la entrada del hemofiltro son menores que las de la salida, y parece una contradicción, que, el perfundido pase por el hemofiltro y pierda

solutos, y que la concentración de éstos sea mayor a la salida que a la entrada .

La explicación para esta aparente contradicción es simple , pues a la vez que el perfundido pierde solutos por convección a través de la membrana , también está ultrafiltrando agua .

Si el soluto tiene coeficiente $R = 0$, la concentración a la que sale por el ultrafiltrado , es la misma que existe en el agua plasmática, y por tanto las concentraciones a la entrada, salida y ultrafiltrado son las mismas, y el sieving del soluto es igual a la unidad (21, 22)

Cuando el coeficiente de rechazo del soluto es mayor de cero y menor que uno , el ultrafiltrado lleva una concentración menor a la del líquido perfundido, por tanto, a la salida del hemofiltro este soluto estará en mayor concentración que a la entrada y el sieving será mayor que cero y menor que uno .

Cuando $R = 1$, como ocurre para albúmina, hemoglobina, eritrocitos, etc., no aparecen en el ultrafiltrado , y por tanto la pérdida de líquido por ultrafiltración hace que la concentración a la salida sea mayor que a la entrada . Y al ser C_f igual a cero, el coeficiente sieving es cero.

El coeficiente sieving del salicilato calculado experimentalmente tiene un valor de 0,85 .

El salicilato tiene un peso molecular de 137 dalton y la membrana tiene un cutt off de 20.000 dalton , por tanto , el sieving teórico debe ser uno. Esta ligera variación se debe a la pequeña diferencia que existe entre la concentración de salicilato en el filtrado y la concentración media de salicilato en el agua plasmática , posiblemente debido a errores experimentales .

b) Fracciones de filtración (volumétrica y en función de concentraciones) .

Si comparamos el valor de las fracciones de filtración calculadas en función de las concentraciones de hemoglobina , salicilato y hematocrito con el de la fracción de filtración volumétrica, se observa, que el que más se aproxima ésta, es el calculado en función de las concentraciones de hemoglobina .Golper T.A.(22), en una revisión sobre la hemofiltración , calcula las fracciones de filtración en función del hematocrito, pero como se ha comprobado en la experimentación, es mucho más exacta , la calculada en función de hemoglobina , pues la

variación del hematocrito se expresa de unidad en unidad, y no distingue valores intermedios, mientras la concentración de hemoglobina se expresa con una precisión de centésimas.

Además el error en el cálculo del hematocrito, se acentúa más a hematocritos bajos, situación en la que se encuentran los enfermos renales y que en cierto modo se agrava en las sesiones de hemodiálisis y hemofiltración (31).

En las Figuras 16a,b,c y d se representan las FF Vol,Hb,Hto y Sal frente a la presión de salida, y se observa que las rectas para FFVol y FFHb tienen ordenada en el origen muy próximas y pendientes muy parecidas; 0,319 y 0,358 respectivamente.

En la Figura 17 se representan las cuatro rectas anteriores conjuntamente, y de nuevo se observa la proximidad entre dichas rectas.

El cálculo de las fracciones de filtración en función de concentraciones, tiene gran utilidad en procesos donde no se monitoriza el caudal de entrada de la sangre, como ocurre en el sistema C.A.V. H. (12).

3) ACLARAMIENTOS DE SALICILATO EN FUNCION DE LAS FF Vol
FFHb, FFHto y FFSal .

Los aclaramientos se han calculado por la ecuación (41), donde se pone de manifiesto la relación que existe entre la fracción de filtración del sistema y el aclaramiento de los solutos que pasan por él . Y se han obtenido los valores de 26,01 , 26,23 , 28,33 y 28,51 ml/min para el cálculo del aclaramiento en función de FF Vol, Hb, Hto y Sal respectivamente .

Los distintos valores del aclaramiento de salicilato se representan mediante diagrama de barras en la Figura 18 .

El valor que más se aproxima a 26,01 es 26,23 , con un error relativo de 0,84 % por exceso ; los otros valores tienen un error relativo por exceso de 8,91 y 9,61 respectivamente . Por tanto el aclaramiento más próximo al calculado en función de la FF Vol , que es la que consideramos verdadera , es el que utiliza FF Hb . Esto tiene lógica , pues anteriormente se comprobó que FF Hb es la que más se aproxima a FF Vol .

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las conclusiones que se deducen en el desarrollo del presente trabajo son :

1ª.- La importancia que tiene el cuantificar la eficacia excretora de un sistema de hemofiltración, Cálculo de FF.

2ª.- La relación directa que existe entre FF del sistema y aclaramiento de solutos que se perfunden por el mismo .

3ª.- La relación directa que existe entre aclaramiento del soluto y constante de eliminación del mismo por el órgano artificial , campo que pertenece a la FARMACOCINETICA .

4ª.- En las condiciones experimentales , el cálculo de las fracciones de filtración que más se aproximan a la real , es el que se realiza en función de las concentraciones de hemoglobina .

5ª.- El empleo de la ecuación de las fracciones de filtración en situaciones donde no se monitoriza el caudal de entrada, facilita el cálculo de las mismas.

6ª.- Como consecuencia de la 4ª, el cálculo del aclaramiento que más se aproxima al real (en las condiciones experimentales), es el realizado en función de la fracción de filtración calculada mediante las concentraciones de hemoglobina.

7ª.-El uso de la ecuación del aclaramiento en función de FFHb , concentraciones del soluto y caudal de ultrafiltración , permite calcular los aclaramientos de una manera fácil y rápida , sobre todo en situaciones donde no se monitoriza el caudal de entrada de la sangre (C.A.V.H.) .

VII. SIMBOLOS Y SUBINDICES

SIMBOLOS

- A = Area efectiva de la membrana . cm^2 .
- C = Concentración de la solución , designado por un subíndice .
- Cl = Aclaramiento de un soluto . ml/min .
- FF = Fracción de filtración .
- FF% = " " " en % .
- FF'% = Pseudo " " " " " .
- H = Hematocrito en tanto por uno .
- h = Altura de la columna de drenado de ultrafiltrado.cm.
- K = Coeficiente de distribución del soluto entre plasma y eritrocito.
- Lp = Coeficiente de permeabilidad hidráulica. $\text{ml}/\text{min}-\text{cm}^2\text{mmHg}$
- N = Cantidad de soluto que pasa la membrana por convección en la unidad de tiempo .
- P = Presión, designada con un subíndice . mm Hg .
- Ponc = Presión oncótica de las proteínas . mmHg .
- Q = Caudales , designados por un subíndice. ml/min .
- R = Coeficiente de rechazo .
- S = " sieving o de criba .
- TPM = Presión transmembránica .
- V = Volúmenes , designados por un subíndice.
- Φ = Protocrito en tanto por uno .

SUBINDICES

b = Sangre .

f = Ultrafiltrado .

i = Entrada del hemofiltro .

o = Salida " " .

p = Plasma .

w = Agua plasmática .

VIII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Principios Fisico-Químicos de la Hemodiálisis. En : Lo esencial de la hemodiálisis. Dirigido por P. Jun- gers, J. Zingraff. Versión Española por M. D'Ocon . 1ª ed. Ed. Marban, 1979: 19-27.

- 2.- Henderson LW; Silverstein ME; Ford CA; Lysagnt MJ : Clinical response to maintenance hemodiafiltration. Kidney. Int. 1975; 10: S58-63.

- 3.- Quellhorst E; Rieger J; Doht B et al: Treatmente of chronic uremia by an ultrafiltration Kidney. Frist Clinical experiance. Proc Eur. Dial Transplant. Assoc. 1977; 14: 136-43.

- 4.- Henderson LW; Besarab A; Michaels A et al: Blood purification by ultrafiltration and fluid repalce- ment (diafiltration). Trans Amer. Soc. Art. Intern. Org. 1967; 13: 216-22.

- 5.- Brull L : Realization de l'ultrafiltration in vivo. Comt. Rend. Soc. Biol. 1928; 99: 1605-1607.

- 6.- Brull L : L'ultrafiltration in vivo. Compt. Rend. Soc. Biol. 1928; 99: 1607-1608.

- 7.- Brenner B.M, Ichikawa I, Deen W: Glomerular Filtra- tion. In: Brenner B.M, Rector FC Jr eds.: The Kid- ney. Philadelphia: N.B. Saunders, 1982: 289-327.

- 8.- Bergström J y Fürst P.; Toxinas urémicas. En sustitución de la función renal por diálisis. Dirigido por von Drukker W, Parsons FM, Maher JF. 1ª ed. Barcelona: ed. JIMS S.A., 1981: 307-41.
- 9.- Man NK, Funck-Brentano JL : Hemofiltration an alternative method for treatment of end stage renal failure. In: Hamburger J, ed. Advances in Nephrology . Vol VII. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1978: 293-307.
- 10.- Minetti L, Hemofiltration: Present status and prospects. International Meeting on Hemofiltration. Parma. Italy, 1982.
- 11.- Henderson LW : Ultrafiltración. En: Sustitución de la función renal por diálisis. Dirigido por von Drukker W, Parsons FM, Maher JF. 1ª ed. Barcelona: Ed. JIMS S.A., 1981: 119-37.
- 12.- Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, et al: Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration . N Engl J Med. 1974; 291: 747-751.
- 13.- Paganini EP, O'Hara P, Nakamoto S: Slow continuous ultrafiltration in hemodialysis resistant oliguric acute renal failure patients. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1984; 30: 173-177.
- 14.- Stewart WK, Fleming L, Manuel MA: Muscle cramps -

during maintenance haemodialysis. Lancet, 1:1049, 1972.

- 15.- Gotloib, L, Sirvadio C: Muscle cramps during maintenance haemodialysis. Lancet 2: 877, 1972.
- 16.- Bergström J, Asaba J, Fürst P, Oulès R: Dialysis, ultrafiltration, and blood pressure. Proc Eur Dial Transpl Assoc 13: 293, 1976.
- 17.- Henderson LW, Livoti L, Ford C, Kelly A, Lysaght M: Clinical experience with intermittent hemodiafiltration. Trans Am Soc Artif Intern Organs 19: 119, 1973.
- 18.- Lauer A; Saccaggi A; Ronco C, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient: Clinical use and operational characteristics. Ann Intern Med. 1983; 99: 455-460.
- 19.- Adair G.S., The thermodynamic analysis of the observed osmotic pressure of protein salts in solutions of finite concentrations. Proc. R. Soc. A. 1929; 126: 16-22.
- 20.- Henderson LW, Colton CK and Ford CA: Kinetics of hemodiafiltration II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. J. Lab. Clin. Med. 1975; 85: 372-91.
- 21.- Colton C.K., Henderson L.W. , Ford C.F., Lysaght MJ: Kinetics of hemodiafiltration. I. In vitro transport characteristics of a hollow fiber blood ultrafilter. J. Lab. Clin. Med. 1975; 85: 355-371.

- 22.- Golper T.A., Continuous Arteriovenous hemofiltration in acute renal failure. American Journal of Kidney Diseases. 1985; 6: 373-86.
- 23.- Florez - Armijo. Leyes generales y aplicaciones de la farmacocinética. En: Farmacología Humana. Tomo I. Pamplona: ed. Eunsa, 1987 : 77 - 101 .
- 24.- Valera Mackay M, Buenestado Romero C, de los Santos Lobo, F, Herrera Carranza J: Hemofiltración diseño de un sistema experimental para el estudio de excreción de fármacos. Comunicación presentada en el XXXII Congreso de Farmacia Hospitalaria. 1987. Salamanca.
- 25.- von Herrath D, Schaefer K, Hufler M et al: Complications of hemofiltration. Int. J. Artif. Organs. 1983; 6: 49-52.
- 26.- Shaldon S y Larsson LA: Monitores de hemodiálisis y control. En : Sustitución de la función renal por diálisis. Dirigido por von Drukker W, Parsons FM, Maher JF, 1ª ed. Barcelona: Ed. JIMS S.A., 1981: 235-53.
- 27.- Almaraz Jimenez y col.: La insuficiencia renal y su tratamiento con Diálisis. Palex S.A. Barcelona.
- 28.- Monografía sobre soluciones tampón. Merck, Darmstadt. Germany.
- 29.- Natelson S.: Microtechniques of clinical chemistry for the Routine Laboratory. 2nd. ed. Springfield Ill . ,

Charles C Thomas, 1961, 372.

- 30.- Israel Davidsohn y Douglas A. Nelson. Sangre. En: Diagnóstico clínico por el laboratorio. 6ª ed. Barcelona. Salvat editores. 1978, 108-113.
- 31.- Eschbach JW. Problemas hematológicos de los pacientes en diálisis. En: Sustitución de la función renal por diálisis; dirigido por Drukker W, Parsons FM, Maher JF. 1ª ed. Barcelona: Ed. JIMS S.A., 1981: 527-539.