

R.14299

T. 1062

## **Tesis Doctoral**

**ESTUDIO MULTIFACTORIAL DEL  
ACLARAMIENTO DEL IÓN LITIO POR  
MEMBRANAS DE HEMODIÁLISIS.  
APLICACIONES TERAPEUTICAS**

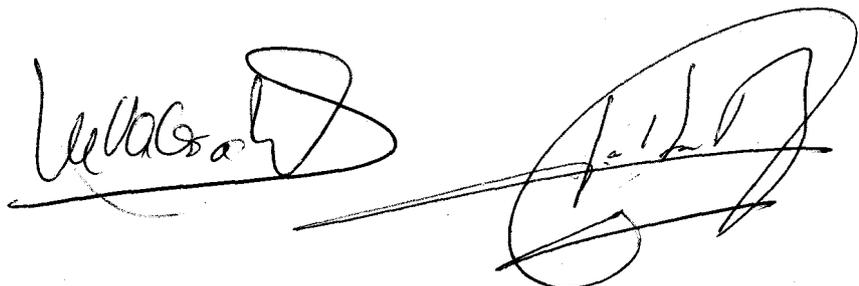
**Sevilla, Julio de 1998**

i18218210

MANUEL VALERA MACKAY, Doctor en farmacia y Profesor Titular y JESÚS LUÍS SÁNCHEZ BURSÓN, Doctor en Farmacia y profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: Que la memoria para optar al grado de Doctor, realizada por el Licenciado en Farmacia D. Manuel Jesús Macías Calahorra, cuyo título es "Estudio multifactorial del aclaramiento del ión litio por membranas de hemodiálisis. Aplicaciones terapéuticas", ha sido realizada bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Para que conste, y a petición del interesado, firmo el presente en Sevilla, a diez de Junio de mil novecientos noventa y ocho.



66

122

13 - JUNIO - 1998

Manuel Valera Mackay

**MANUEL VALERA MACKAY, Doctor en Farmacia, Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,**

**CERTIFICA :** Que la Memoria para optar al grado de Doctor, realizada por el Licenciado en Farmacia D. Manuel Jesús Macías Calahorro, cuyo título es *Estudio Multifactorial del Aclaramiento del ión Litio por membranas de Hemodiálisis. Aplicaciones Terapéuticas*, ha sido realizada bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

**Para que conste, y a petición del interesado, firmo el presente en Sevilla, a diez de Junio de mil novecientos noventa y ocho.**

**Memoria presentada por Manuel Jesús Macías Calahorro  
para optar al grado de Doctor en Farmacia.**

  
**Fdo. Manuel J. Macías Calahorro.**

**VºBº Los Directores de la Tesis Doctoral**



**Fdo.: Prof. DR.D.Manuel Valera Mackay,  
Profesor Titular de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica de la Universidad de Sevilla.**



**Fdo.Prof.DR.D.Jesús Sanchez  
Bursón, Profesor Asociado de  
Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica de la Universidad  
de Sevilla.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A los Profesores y Doctores D.Manuel Valera Mackay y D. Jesús Sánchez Bursón, por sus colaboraciones, ideas y esfuerzos e interés, los cuales han sido determinantes para la elaboración de la presente Memoria.

A mi esposa Maria del Carmen Bermejo Muñoz, por su constante ánimo para la consecución del presente trabajo.

A mis padres, por su esfuerzo para que llegase a ser Universitario.

Al Profesor Dr. D. Antonio María Rabasco Alvarez, y al Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, por su colaboración y ayuda durante las experiencias de Laboratorio.

## **INDICE**

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b> .....	4
1.1.- Hemodiálisis .....	4
1.1.1.- Historia .....	4
1.1.2.- Concepto .....	4
1.1.3.- Elementos necesarios para la realización de la Hemodiálisis .....	5
1.1.3.1.- Acceso vascular .....	6
1.1.3.2.- Dializadores .....	7
1.1.3.3.- Líquido de diálisis .....	16
1.1.3.4.- Monitores .....	20
1.1.3.5.- Membranas de diálisis .....	20
1.2.- Farmacocinética de la Diálisis .....	25
1.2.1.- Físico-química del transporte de masas a través de membranas semipermeables aplicada a la diálisis .....	25
1.2.2.- Transporte de solutos por difusión ...	26
1.2.3.- Transporte de soluto por convección .	33
1.2.4.- Aclaramiento y Dialisancia .....	37
1.2.5.- Modificadores del Aclaramiento ....	40
1.2.6.- Ultrafiltración .....	44
1.2.7.- Retrofiltración .....	45
1.3.- Farmacocinética de la Insuficiencia Renal ...	46
1.3.1.- Valoración de la función renal .....	47
1.3.2.- Estudios Posológicos .....	50
1.3.3.- Alteraciones farmacocinéticas en pacientes con Insuficiencia Renal .....	54
1.4.- Parámetros Farmacocinéticos que afectan los niveles plasmáticos de los fármacos .....	64
1.4.1.- Absorción y Biodisponibilidad .....	64
1.4.2.- Distribución .....	66
1.4.3.- Unión a proteínas plasmáticas .....	68
1.4.4.- Metabolismo .....	70
1.4.5.- Excreción .....	71
1.4.6.- Hemodiálisis de fármacos .....	73
1.5.- Influencia de las características fisico-químicas del Litio .....	78
1.6.- Influencia de los factores de distribución ....	83
1.7.- Clínica y Farmacología del Litio .....	92
1.7.1.- Indicaciones clínicas .....	93

1.7.2.-Formas Farmacéuticas y Posología . . .	94
1.7.3.- Farmacocinética del Litio . . . . .	97
1.7.4.- Interacciones del Litio con otros medicamentos . . . . .	98
1.7.5.- Efectos secundarios del Litio . . . . .	100
1.7.5.1.- Iniciales . . . . .	100
1.7.5.2.- Otros efectos secundarios .	100
1.7.6.-Intoxicación con Litio . . . . .	104
<b>2.- OBJETIVO . . . . .</b>	<b>107</b>
<b>3.- MATERIAL Y METODOS . . . . .</b>	<b>112</b>
3.1.- Consideraciones teóricas . . . . .	112
3.2.- Análisis estadístico del aclaramiento en distintos dializadores, en función de sus características operativas . . . . .	113
3.2.1.-Componente difusiva del aclaramiento . . . . .	115
3.2.2.- Componente convectiva del aclaramiento . . . . .	118
3.3.- Aclaramiento de Litio por distintas membranas de diálisis . . . . .	126
<b>4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN . . . . .</b>	<b>130</b>
4.1.- Estudio de la componente difusiva . . . . .	130
4.2.-Estudio de la componente convectiva . . . . .	141
4.3.- Estudio del aclaramiento de Litio por distintas membranas de diálisis . . . . .	146
<b>5.- CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>169</b>
<b>6.- BIBLIOGRAFIA . . . . .</b>	<b>172</b>

## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.1.- Hemodiálisis

#### 1.1.1.- Historia

La práctica de la Hemodiálisis se remonta a principios de siglo. El primer riñón artificial fue desarrollado por **Abel**, quién realizó las primeras diálisis en animales en 1.913 (1), siendo **Hass** el primero en realizar una diálisis en el hombre en 1.926 (2). Sin embargo, el proceso no se universalizó por dificultades técnicas, siendo en el año 1.945 con la aparición del riñón rotatorio creado por **Kolff** y el desarrollado por **Murray**, cuando se consigue su aplicación clínica (3,4).

#### 1.1.2.- Concepto

El enfermo con nefropatía en fase terminal, insuficiencia renal y síntomas urémicos acentuados puede llevar una vida agradable y útil gracias a la Hemodiálisis o diálisis crónica intermitente. Aunque en algunos centros se haya recurrido a la

diálisis peritoneal para tal fin, pero la modalidad extracorpórea resulta, en general, más satisfactoria (5).

La Hemodiálisis está basada en las leyes físicas y químicas que rigen la dinámica de las soluciones a través de membranas semipermeables, aprovechando el intercambio de solutos y del agua, a través de una membrana de este tipo (6).

La diálisis pretende la depuración sanguínea de ciertas sustancias, que en condiciones normales excreta el riñón, las cuales provienen del metabolismo intermediario o de la ingesta y cuya acumulación puede eventualmente generar efectos patológicos. Por otro lado, cualquier técnica de diálisis tiene que controlar adecuadamente el volumen de los diferentes compartimentos de los líquidos corporales. En este sentido, debe proporcionar, además, una correcta reducción del agua corporal total sin que origine una alteración del volumen y composición de los mencionados compartimentos orgánicos (7,8).

1.1.3.- Elementos necesarios para la realización de la Hemodiálisis

### 1.1.3.1.- Acceso vascular

Para poder tratar la Insuficiencia Renal Crónica con Hemodiálisis, es imprescindible disponer de un acceso vascular que permita un abordaje fácil y repetido del mismo, un flujo sanguíneo superior a 250 ml/min, que no presente complicaciones graves para el paciente, que le permita realizar normalmente sus actividades y que sea de larga duración.

Con la aparición del shunt externo de **Scribner** (9) nació la posibilidad de poder disponer de un acceso permanente. En 1.966 **Cimino y Brescia** describen, por vez primera, la fístula arteriovenosa interna entre la arteria radial y la vena cefálica (10), permitiendo obtener un flujo sanguíneo adecuado y más baja incidencia de procesos infecciosos.

El acceso a la circulación se realiza por dos métodos: 1) una cánula arteriovenosa plástica de localización externa y 2) una fístula arteriovenosa subcutánea inducida por vía quirúrgica. Con esta última técnica el problema consiste en la necesidad de disponer de agujas de venipuntura (dos agujas, una para la extracción, y otra para el retorno; o una aguja si se utiliza el sistema de unipuntura) (5).

Los injertos más utilizados actualmente son los injertos

sintéticos de politetrafluoroetileno (PTFE), los cuales constituyen la auténtica alternativa en los casos en que no se consigue una fístula arteriovenosa interna adecuada.

#### 1.1.3.2.- Dializadores

Los dializadores (Figura 1) están fabricados con membranas semipermeables que, interpuestas entre la sangre y el líquido de diálisis, permiten el paso de agua y solutos hasta un cierto peso molecular, pero que impiden la transferencia de las células y proteínas sanguíneas. El paso de agua se lleva a cabo mediante ósmosis y ultrafiltración y el paso de soluto, mediante el transporte difusivo y convectivo de los mismos.

Las primeras membranas empleadas fueron realizadas a base de celulosa y celulosa regenerada (acetato de celulosa, cuprofan) (9-11).

Entre las membranas no celulósicas se encuentran las de polímeros hidrosolubles a base de poli-N-vinil-pirrolidona, polivinil-alcohol, polielectrolitos precipitados polipéptidos, a base de polialfaaminoácidos o de colágeno, y las de copolímeros, a base de copoli-éster, copoliuretano o copoli-éter-policarbonato (12).

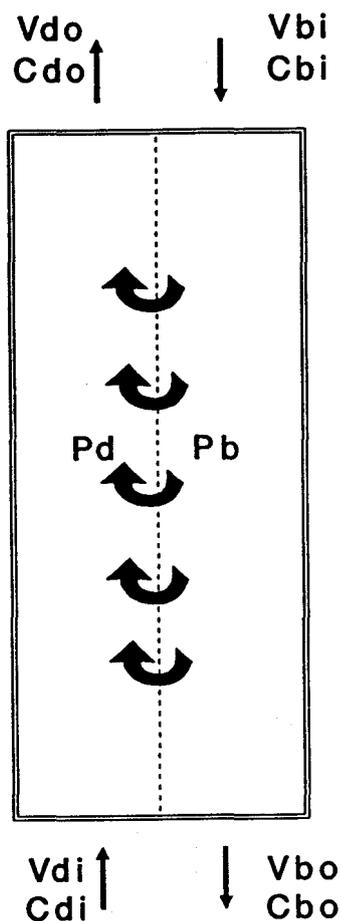


Figura 1. Esquema de un dializador.

$V_{bi}$  flujo de entrada de sangre

$C_{bi}$  concentración de fármaco en sangre en la entrada del dializador

$V_{bo}$  flujo de salida de sangre

$C_{bo}$  concentración de fármaco en sangre a la salida del dializador

$V_{di}$  flujo de entrada del líquido de diálisis

$C_{di}$  concentración de fármaco en la entrada del líquido de diálisis

$V_{do}$  flujo de salida del líquido de diálisis

$C_{do}$  concentración de fármaco en la salida del líquido de diálisis

$P_b$  presión hidrostática en el compartimento sanguíneo

$P_d$  presión hidrostática en el compartimento del líquido de diálisis

Membranas de desarrollo más reciente son las de oliacronitrilo, polisulfonas, polimetilglutamato, copoliéter-glutamato, etc. (13 -16).

Respecto al diseño de los distintos tipos de dializadores: hay que destacar que la posibilidad de conseguir la supervivencia de un paciente con insuficiencia renal crónica, mediante tratamiento indefinido con Hemodiálisis, ha sido posible en la medida en que ha evolucionado el diseño y la técnica de fabricación del dializador.

Desde el primitivo modelo de tambor rotatorio de **Kolff** hasta hoy, el dializador ha sufrido numerosas modificaciones y han surgido incontables diseños. De entre todos ellos, son tres los tipos que por su manejabilidad, prestaciones y eficacia han conseguido imponerse en un momento u otro:

Dializador de bobina o " coil " (Figura 2).

Dializador de placas paralelas o " fiber-plate " (Figura 3).

Dializador de fibra hueca o " hollow-fiber " (Figura 4).

Los dializadores de bobina tipo " Coil " datan de **Alwall y Kolf** (17), los cuales diseñaron la primera bobina concéntrica de un solo uso.

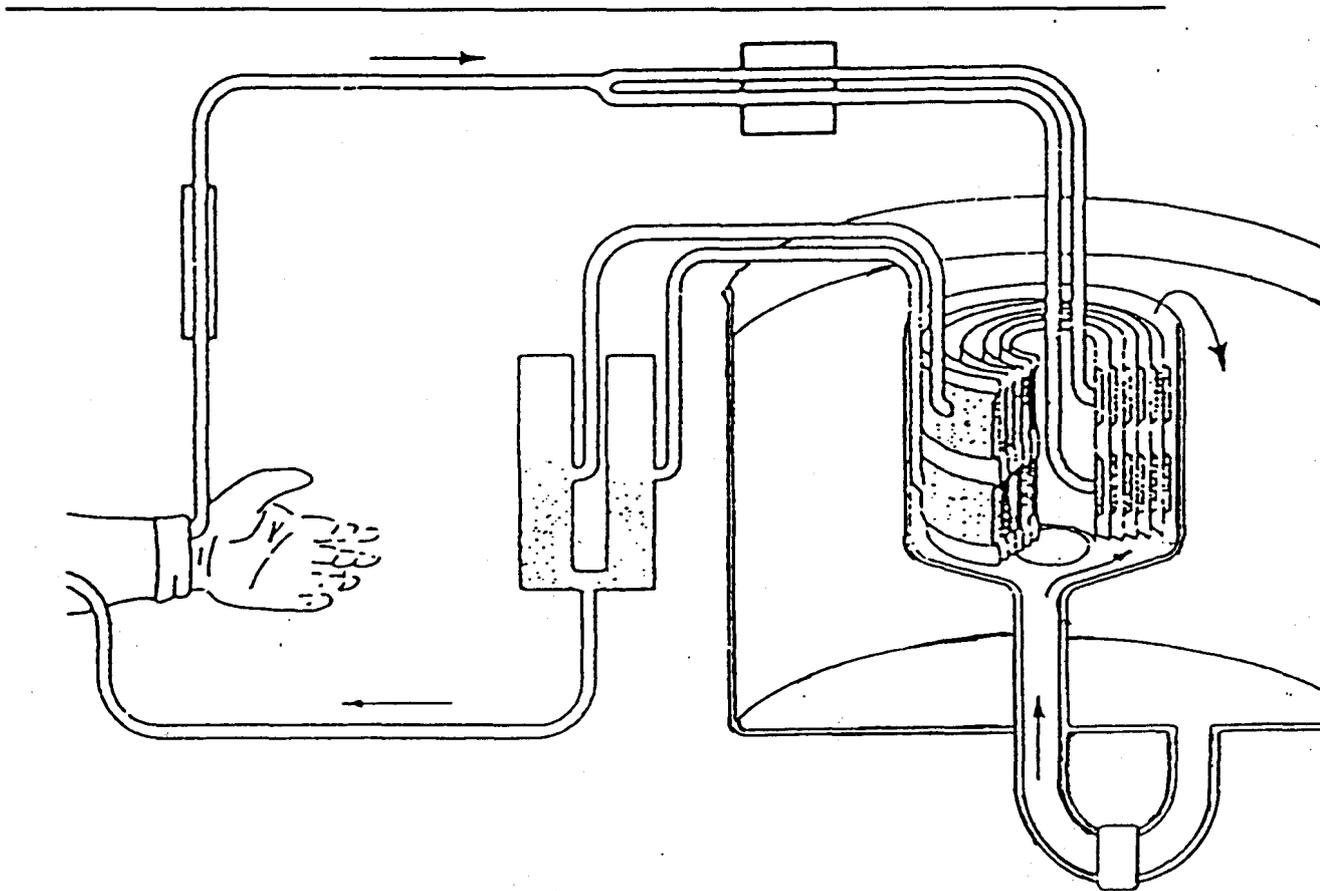


Figura 2. Dializador de Bobina ó " coil ". Se hace circular la sangre y el líquido de diálisis poniéndolos en contacto a través de una membrana de Diálisis enrollada en espiral.

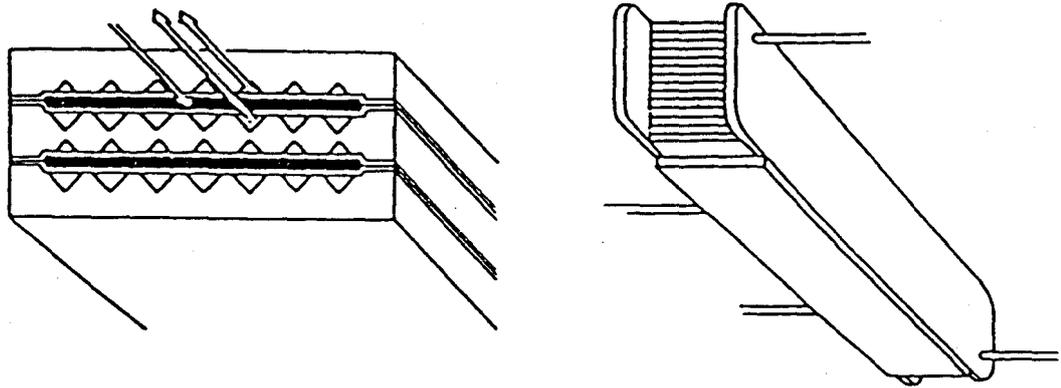


Figura 3. Dializador de placas paralelas ó "Fiber plate". La sangre y el líquido de Diálisis se ponen en contacto a través de una membrana de geometría plana.

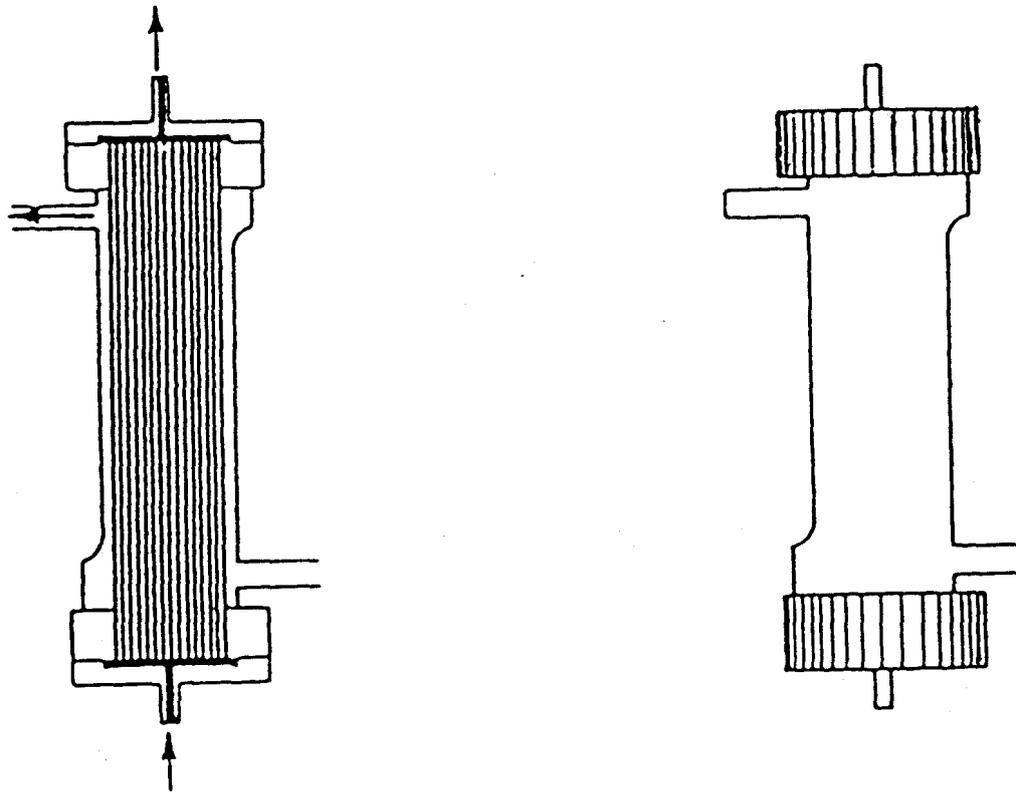


Figura 4. Dializador de fibra ó "Hollow fiber". La sangre y el líquido de Diálisis se ponen en contacto a través de capilares formados por la membrana semipermeable.

En la actualidad, se usan soportes flexibles de malla o esterilla de pirámides, una membrana tubular más ancha y más corta y una envoltura exterior de plástico.

Sus ventajas son, su fácil uso, alta eficacia, gran capacidad de ultrafiltración, posibilidad de rehúso y bajo precio.

Respecto sus inconvenientes, son: la alta resistencia al flujo sanguíneo, la alta y difícilmente predecible ultrafiltración, el gran volumen de cebado sanguíneo, el gran volumen sanguíneo que atrapan, debido a su gran distensibilidad, y el alto volumen de sangre residual que no se rescata al final de la Hemodiálisis.

Los dializadores de placas paralelas tiene su origen en los primitivos dializadores diseñados por Kill (18). Actualmente se fabrican en capas múltiples y con una gran variedad de soportes, usando pirámides múltiples y mallas finas, entre otros.

Este modelo " fiber plate " está constituido por una serie de placas rígidas de poliuretano, por lo general, con múltiples surcos paralelos, sobre las que se extienden las membranas semipermeables de Cuprofan u otro material. Las placas se ajustan entre sí y con las membranas de diálisis formando una especie de "gran emparedado", de manera que se hace circular

la sangre entre las membranas de diálisis , y el líquido de diálisis, por el espacio que queda entre cada membrana semipermeable y la placa que la sujeta.

El diseño de este dializador permite la aplicación de una presión negativa a la salida del líquido de diálisis, que facilita la ultrafiltración.

Uno de sus inconvenientes es que al utilizar una presión positiva ( pese a apoyar la ultrafiltración en base a una presión negativa a la salida del líquido de diálisis, siempre existe una cierta presión positiva, originada por la bomba impulsora de sangre) se produce un aumento del volumen de la cámara hemática, y por consiguiente, de la sangre retenida en el interior del dializador.

Los dializadores de fibra hueca o " hollow fiber " tienen su origen en el dializador diseñado por **Allen** en 1.913 (1). Utilizan entre 10.000 - 15.000 fibras huecas, con un diámetro interior de 200 - 300 micras y un espesor de la pared que varía entre 10 - 30 micras (dependiendo de la naturaleza de la membrana). Constan de un haz de fibras de Cuprofan o Poliacrilonitrilo (PAN) u otros materiales, que constituyen la superficie filtrante, contenidos en un recipiente de plástico con forma cilíndrica. La

sangre circula por el interior de los capilares mientras que el líquido de diálisis lo hace por entre ellos.

Como ventaja frente a otros modelos presenta su pequeño tamaño, que lo hace más manejable y facilita su transporte, la necesidad de un volumen pequeño para el llenado de su cámara hemática y la posibilidad de poder aplicar presión positiva para el control de la ultrafiltración, pues de otra forma no se deforma ni se rompe hasta alcanzar presiones muy altas. El inconveniente que presentan es que la coagulación debe ser controlada especialmente. (Sistemas de heparinización regional : heparina sódica a la salida del shunt y Protamina en cantidad equivalente al retorno al organismo).

La eficacia de los dializadores en general, dependerán de la naturaleza de la membrana, la cual determina el tamaño de poro (PMNL o cutt off), grosor y tratamiento dado a la membrana, estructura del dializador, (placa o capilar), condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad) y tipo de esterilización (vapor u óxido de etileno) (6).

Por todo ello, las características ideales que deben reunir un dializador son:

- Elevado Aclaramiento de solutos de pequeño y mediano peso

molecular

- Bajo volumen de cebado de sangre, escasa distensibilidad y fácil recuperación de la sangre.
- Fácil y adecuado manejo de la ultrafiltración
- Escasez de roturas
- Alta biocompatibilidad
- Construcción no tóxica
- Fácil preparación y uso
- Reutilización
- Bajo costo

#### 1.1.3.3.- Líquido de diálisis

La composición del líquido de diálisis debe ser similar a la del líquido intersticial, base sobre la cual fue elaborado inicialmente en 1.961 (19).

Esta composición del líquido de diálisis ha persistido, en líneas generales, hasta nuestros días. Sin embargo, al no existir una fórmula ideal, cada equipo de nefrólogos ha utilizado un líquido de diálisis diferente, con pequeñas diferencias surgidas al no llegar a un acuerdo absoluto en los niveles de concentración de cada uno de los componentes.

La composición del líquido de diálisis debe tener en cuenta las concentraciones de las siguientes sustancias:

**\* Concentración de Sodio:**

Las concentraciones de sodio en el líquido de diálisis se han elevado hasta 154 - 155 mEq/litro, sin embargo, los niveles de sodio más aceptados, cercanos a la cifra ideal, porque apenas alteran la osmolaridad plasmática se encuentran entre 135 y 140 mEq/litro (20)

**\* Concentración de Potasio:**

El nivel de potasio sérico depende de la dieta, del tipo de dializador, del número de horas de la sesión de hemodiálisis, del número de sesiones de hemodiálisis a la semana, y de la situación ácido-base del paciente. La existencia de tantos factores ha condicionado que no exista una concentración de potasio en el líquido de diálisis universalmente aceptada, si bien se debe intentar mantener los niveles de potasio entre valores de 3,5 - 5,5 mEq/ litro (20)

**\* Concentración de Magnesio:**

En la actualidad, la mayoría de los líquidos de diálisis presentan una concentración de magnesio que oscila entre 0,25 - 0,70 mmol/litro, para conseguir niveles normales de magnesio al comenzar la hemodiálisis o niveles algo bajos al concluirla (20).

**\* Concentración de Calcio:**

Para llevar a cabo un balance positivo de calcio durante la hemodiálisis, se ha recomendado utilizar un calcio en el líquido de diálisis entre 3 - 4 mEq/litro, concentración capaz de reponer las pérdidas de calcio por ultrafiltración y el déficit de absorción intestinal del calcio (20).

**\* Concentración de Cloruros:**

Los niveles de cloruros en el líquido de diálisis vienen determinados por la necesidad de mantener un equilibrio entre la totalidad de los cationes y la suma del acetato más el cloro.

Las concentraciones de cloruros más utilizadas oscilan entre 92 - 111 mEq/litro (20).

**\* Concentración de Glucosa:**

La glucosa ha sido utilizada en el líquido de diálisis para aportar calorías, para evitar la hipoglucemia que podría provocar el paso de glucosa desde la sangre al líquido de diálisis a través de la membrana y para aumentar la osmolaridad del líquido de diálisis, con el fin de evitar el síndrome de desequilibrio y facilitar la extracción de agua.

Para ello, se utilizan concentraciones variables que oscilan entre 200 mg y 4 g/dl (20).

**\* Concentración Acetato-Bicarbonato:**

El primer buffer usado en el líquido de diálisis fue el bicarbonato (19), pero éste provocaba la precipitación de carbonato cálcico al tratarse de un medio muy alcalino, siendo reemplazado en 1.964 por acetato (21), fijándose la concentración ideal en 35 mEq/litro, la cual se ha mantenido

prácticamente inalterada hasta hace pocos años, ya que actualmente vuelve a ser el de bicarbonato el más empleado en la práctica hospitalaria. Ya que se han corregido los errores de preparación que daban problemas.

#### 1.1.3.4.- Monitores

Son máquinas que sirven para ajustar las condiciones operativas a las que va a trabajar el dializador. ( Válvula de perfusión de la sangre, Presión transmembrana -TPM -, válvula de perfusión del líquido de diálisis en contra corriente, todo ello mediante sistemas analógicos o digitales de seguimiento. El ajuste de la concentración de las sustancias en el líquido de baño de diálisis hace que las sustancias para las que la membrana es permeable se muevan en una u otra dirección según el gradiente de concentración (5).

#### 1.1.3 5.- Membranas de diálisis

El desarrollo de la Bioingeniería en este campo está orientado a tratar de sintetizar membranas que posean la mayor similitud estructural posible con las membranas biológicas,

concretamente con la membrana glomerular, pretendiendo acercarse en lo posible al peso molecular límite de ultrafiltración de la misma, consiguiendo a la vez una máxima eficiencia depurativa que permita reducir a unas pocas horas una función que el riñón normal ejerce casi ininterrumpidamente.

Técnicamente no es difícil idear membranas que cumplan estos requisitos, pero surge como limitación la necesidad de **biocompatibilidad** de los materiales empleados en su fabricación : deben ser materiales totalmente inertes a la acción del contacto prolongado con la sangre, líquido de diálisis o agentes esterilizantes, cuya estructura físico-química no sufra alteraciones que pudieran originar trastornos en el paciente (activación del complemento, activación de los macrófagos, leucopenia, hipersensibilidad o reacción alérgica, etc. )

Como consecuencia de la conjunción de todos estos factores, hasta el momento sólo tres clases de membranas han podido ser utilizadas con éxito en la práctica clínica:

- \* membranas celulósicas
- \* membranas de celulosa modificada o sustituida
- \* membranas sintéticas

Las membranas celulósicas constituyen el tipo de

membrana utilizada en la mayoría de los dializadores. Son de naturaleza semisintética. Se obtienen modificando químicamente la fibra del algodón, existiendo distintas variantes según el proceso utilizado para regenerar la membrana: los distintos tratamientos químicos originan diferencias morfológicas microestructurales que conllevan distinta capacidad de difusión y ultrafiltración : “cupramonio-rayón, cupramonio-celulosa, o cuprofan y ésteres de celulosa saponificada”.

De entre ellas el cupramonio-celulosa o cuprofan es la que se ha impuesto como la membrana celulósica por excelencia.

El cuprofan se obtiene solubilizando la fibra de algodón en una solución de amonio u óxido cúprico. El complejo cupramonio-celulosa formado, es estirado en un baño ácido para regenerar la membrana, evaporando a continuación el disolvente. Se obtienen así membranas ultrafinas que, tratadas con hidróxido de alcohol-amonio se reconvierten en celulosa. Una de las razones por las que el cuprofan se impuso sobre las otras membranas celulósicas es que este proceso permite la obtención no sólo de membranas laminares, sino también de tubos capilares, lo que permitió el desarrollo del dializador de

fibra hueca, el más utilizado actualmente.

Respecto a las membranas de celulosa modificada o sustituida hay que decir que su estructura y obtención son semejantes a las de cuprofan, pero reemplazando los grupos hidroxilo de la celulosa por amino-componentes.

Se consigue así reducir el número de grupos hidroxilos libres presentes en la superficie de las membranas de cuprofan, consiguiendo una membrana que se utiliza en aquellos pacientes en los que el cuprofan presenta problemas de biocompatibilidad relacionados con la presencia de dichos grupos hidroxilos.

Las membranas sintéticas no son derivadas de la celulosa, están constituidas por polímeros sintéticos como el poliacrilonitrilo (PAN), polisulfona (PS), polimetilmetacrilato (PMMA), etilenvinil alcohol (EV), policarbonato (PC), y poliamida (PA). Se caracterizan por poseer una alta permeabilidad a los solutos con una resistencia al paso a través de la membrana mucho menor que la del cuprofan, lo que se traduce en una elevada depuración de toxinas urémicas y un gran coeficiente de ultrafiltración.

El diseño de las membranas sintéticas está encaminado

a aumentar en lo posible la eficacia depuradora del dializador, disminuyendo el tiempo de duración de la sesión de hemodiálisis. Se han presentado como la última generación de membranas de diálisis, pero presentan un grave inconveniente que ha frenado la generalización de su empleo: el coeficiente de ultrafiltración de las membranas de celulosa convencionales oscila entre 2 y 10 mililitros por hora y por unidad de presión transmembrana expresada en mm Hg, mientras que en membranas sintéticas alcanza valores de hasta 50 mL/h mmHg. Un coeficiente de ultrafiltración tan elevado supone que pequeñas variaciones en la presión transmembrana (TPM) originen grandes modificaciones en el volumen de líquido ultrafiltrado, descompensando la hemodinámica del paciente. Su empleo requiere como consecuencia la adquisición de un equipo de monitorización nuevo, especializado en el control automático de la presión transmembrana TPM. Esto, unido al elevado precio de los dializadores de membrana sintética, ha impedido la generalización de su uso en las unidades de hemodiálisis.

En definitiva, el cuprofan se perfila como el material preferentemente utilizado en la fabricación de las membranas de

los dializadores de uso común en la práctica clínica, mayoritariamente en dializadores de fibra hueca o "hollow fiber", pero también en dializadores de placa o "fiber-plate".

## 1.2.- Farmacocinética de la Diálisis

### 1.2.1.- Físico-química del transporte de masas a través de membranas semipermeables aplicada a la diálisis

El intercambio de solutos y agua a través de una membrana semipermeable depende de dos mecanismos físicos básicos: la **difusión** y la **convección**. En la difusión, el transporte de solutos se realiza como consecuencia de un gradiente de concentración existente entre uno y otro lado de la membrana. En términos tecnológicos y clínicos, a este componente de la depuración sanguínea se le hace sinónimo de **Aclaramiento** o **Dialisancia** del dializador. La convección consiste en la transferencia de solutos junto con el solvente (agua plasmática) por un gradiente de presión hidráulica entre ambos lados de la membrana.

Técnicamente y para su aplicación clínica se le conoce

como **Ultrafiltración**. Aunque durante la hemodiálisis convencional y la diálisis peritoneal, tanto el aclaramiento de solutos como la ultrafiltración son procesos simultáneos. Sin embargo, ambos componentes deben ser considerados por separado cuando se trata de prescribir o individualizar la estrategia de diálisis para un enfermo determinado (8).

#### 1.2.2.- Transporte de solutos por difusión

La difusión es el principio físico-químico por el que las moléculas de un soluto se mueven en el seno de un disolvente, desde una zona de mayor concentración a otra de menor concentración, hasta alcanzar una concentración uniforme. Cuando existen dos compartimentos de disolvente separados por una membrana semipermeable, las moléculas de soluto se moverán a través de la membrana tratando de equilibrar las concentraciones a uno y otro lado de la misma. Para ello se requiere, naturalmente, que la membrana sea permeable a las moléculas del soluto.

A este procedimiento físico de separación de solutos en una disolución se le denomina **Diálisis**. Por tanto, el proceso

completo implica la movilización de las moléculas en el solvente (sangre y líquido de diálisis ) y a través de la membrana, la cual actúa como elemento discriminatorio al paso de los diferentes solutos que pueden constituir la solución (8).

El proceso de difusión viene definido matemáticamente mediante la **Ley de Fick** (22), la cual se expresa según la ecuación :

$$N = -D \cdot A \cdot \frac{dC}{dX} \quad \text{Ec. (1)}$$

donde N representa el transporte (movimiento) neto de moles de soluto por unidad de tiempo a través de los compartimentos y se expresa en moles/(cm<sup>2</sup>seg); A, es el área de transporte (superficie útil de la membrana en cm cuadrados); D, es el coeficiente de difusión del soluto a través del disolvente y la membrana, dC, es el gradiente de concentración del soluto entre ambos compartimentos y dX, es la distancia entre ellos (distancia de difusión), la cual teóricamente se corresponde con la distancia desde el centro del compartimento sanguíneo hasta el centro del líquido de diálisis (8).

El coeficiente de difusión ( D ) es una medida de la facilidad con la que un soluto, puede moverse en un disolvente como es el

caso de la sangre o del líquido de diálisis. Conceptualmente es un índice que define la suma de fuerzas de fricción o roce entre el soluto y la solución misma.

Este coeficiente depende de la temperatura, tamaño molecular y de la viscosidad de la disolución y puede ser estimado por la ecuación de **STOKES-EINSTEIN**, la cual viene

dada por la ecuación :

$$D = \frac{K \cdot T}{6 \cdot n \cdot V \cdot R} \quad \text{Ec. (2)}$$

donde D viene expresado en cm cuadrados por segundo, K es la constante entrópica de **Boltzmann**, T es la temperatura, en grados Kelvin, V es la viscosidad de la disolución, n es el número de **Avogadro** y R es el radio de la molécula hidratada del soluto en cuestión, en Å.

Las dos soluciones implicadas en la diálisis, por las que se mueven los diferentes solutos, son la sangre y el líquido de diálisis respectivamente. Ambas están a la misma temperatura, 37°C, y la viscosidad puede considerarse como un factor poco relevante en las circunstancias en las que se realizan los diversos métodos de

diálisis.

Por tanto, debido a su relativa similitud con el agua, pueden aplicarse los conceptos y fórmulas anteriores.

Para un gradiente de concentración determinado, la difusión de diferentes solutos en agua depende, de manera significativa, del tamaño molecular (resistencia al movimiento) y de la carga eléctrica (asociación de cargas eléctricas de los iones), ya que el agua es una molécula de naturaleza polar. De ahí que el coeficiente de difusión de los solutos neutros muestre correlación inversa con el peso molecular. Esta relación es siempre de tipo semilogarítmico, ya que la superficie ( $r^2$ ) y el volumen ( $r^3$ ) de la molécula pueden alterar discretamente su difusibilidad. En el caso de la difusión a través de una membrana semipermeable, el tamaño molecular es, incluso, más importante porque los solutos deben pasar por los poros de la misma.

Relacionando las ecuaciones anteriores 1 y 2, el transporte neto total de soluto generado por la difusión vendría dado por la expresión :

$$N = \frac{K \cdot T}{6 \cdot n \cdot V \cdot R} \cdot A \cdot \frac{dC}{dX} \quad \text{Ec. (3)}$$

donde N representa el transporte neto en moles de soluto por unidad de tiempo y superficie a través de los compartimentos, y se expresa en moles/(cm<sup>2</sup>seg); dC es el gradiente de concentración del soluto entre ambos compartimentos, y dX es la distancia virtual entre los dos puntos de distinto gradiente.

Si consideramos una membrana específica de determinadas características, dX será constante y podemos asumir que equivale al espesor de la misma. Analizando la ecuación (3) y agrupando términos puede simplificarse según la expresión :

$$N = W \cdot A \cdot dC \quad \text{Ec. (4)}$$

En donde W es una constante de proporcionalidad que se conoce con el nombre de "**coeficiente global de transferencia de masa**" (W= D / AX)

Evidentemente, esta fórmula indica que, en las condiciones anteriores anteriormente mencionadas, la transferencia depende fundamentalmente de la superficie de la membrana y de la diferencia de concentración de la sustancia en cuestión a uno y otro lado de la misma.

Pero una circunstancia importante a tener en cuenta es que  $dC$  no es constante en todo momento, sino que está en continuo dinamismo a medida que progresa la difusión.

$$\begin{aligned} N &= W \cdot A \cdot (\Delta C) \\ N &= K_o \cdot A \cdot (\Delta C) \end{aligned} \quad \text{Ec. (5)}$$

Donde  $(\Delta C)$  es el logaritmo de la diferencia de concentraciones media de soluto en moles / mL

$$K_o = \frac{N / A}{(\Delta C)} \quad \text{Ec.(6)}$$

siendo  $K_o$  ( $W$ ) la tasa constante de transferencia de masa del soluto desde la sangre al líquido de diálisis y se mide en  $\text{cm}^3/\text{min}$

(unidades de velocidad).

Este valor de  $K_o$  incluye el transporte de soluto en la sangre hasta alcanzar la membrana ( $K_s$ ), el transporte a través de la membrana ( $K_m$ ), y el transporte en el líquido de diálisis ( $W_d$ ); de ahí que se le llame coeficiente global de transferencia.

$$\frac{N}{QF} = C_{po} \cdot (1 - h) \quad \text{Ec. (8)}$$

Realmente la transferencia de masas por la membrana puede asimilarse al paso de corriente por un conductor. (ley de **Ohm** para la electricidad). El gradiente que determina la difusión, en este caso, es ( $\Delta C$ ) y la resistencia es condicionada por  $1/K_o$ . En este sentido, a la recíproca de  $K_o$  se le denomina resistencia global de transferencia de masa ( $R$ ), la cual está constituida por tres resistencias diferenciadas que están enlazadas en serie. La primera es la resistencia de la sangre ( $R_s$ ), la segunda es la correspondiente a la propia membrana ( $R_m$ ) y la última es la del líquido de diálisis ( $R_d$ ).

$$[ 1/K_o = R_o = R_s + R_m + R_d ]$$

### 1.2.3.- Transporte de soluto por convección

El transporte convectivo a través de una membrana semipermeable se produce como consecuencia del proceso de ultrafiltración, el cual depende del gradiente de presión hidráulica entre uno y otro lado de la misma. Este gradiente, globalmente, es debido a la suma de gradientes de presión hidrostática, y/o a la diferencia de presión osmótica (incluida la presión oncótica). El proceso convectivo, por tanto, puede representarse matemáticamente según:

$$QF = A \cdot Lp \cdot (\Delta ph - \Delta pi) \quad \text{Ec. (7)}$$
$$(\Delta ph - \Delta pi) = TPM$$

donde Q·F es la tasa de flujo volumétrico de agua en mL/min que atraviesa la membrana; A es la superficie de la membrana en cm<sup>2</sup>; Lp es la permeabilidad hidráulica de la membrana, que viene definida por el flujo de agua ultrafiltrada por unidad de área y por unidad de gradiente de presión; Δph es el gradiente de presión hidrostática y Δpi es el gradiente de presión osmótica ( ambos en mm de Hg ).

Para el caso de la diálisis, circunstancia en la que intervienen una gran cantidad de solutos de muy diversa naturaleza, lo que realmente interesa es conocer la contribución por separado de cada soluto en particular, en el gradiente de presión osmótica total. De esta forma, si consideramos un dializador determinado con superficie de membrana y permeabilidad hidráulica conocida y manteniendo la presión hidrostática constante, la tasa de transferencia de solutos relativa a la transferencia de agua equivale a :

$$\frac{N}{QF} = C_{po} \cdot (1 - h) \quad \text{Ec. (8)}$$

donde N es la tasa de transferencia del soluto en moles/min ; Q·F es la tasa de transferencia de agua en ml/min; C<sub>po</sub> es la concentración media del soluto en el agua plasmática y h es el denominado coeficiente de rechazo.

Sin embargo, este coeficiente es difícil de aplicar desde el punto de vista práctico y , en términos de transporte de masa

referidos a la hemodiálisis, se prefiere el llamado coeficiente de criba (S ó CV), el cual representa la transferencia de soluto relativa a la transferencia neta de agua plasmática. Así definido se podría representar por :

$$CV = \frac{CF}{CS} \quad \text{Ec. (9)}$$

donde CF es la concentración de soluto en el filtrado y CS la concentración media en la sangre ( agua plasmática ).

Esto expresado en términos de extracción o depuración sanguínea del soluto, es el aclaramiento convectivo:

$$N = \frac{QF \cdot CF}{CS} \quad \text{Ec. (10)}$$
$$Clc = QF \cdot S$$

La igualdad así establecida se asemeja considerablemente al aclaramiento renal. En efecto, la filtración glomerular es un proceso regulado exclusivamente por el transporte convectivo y se

expresa en términos numéricos como la cantidad de la sustancia eliminada por tiempo (concentración de orina por volumen de orina referido a tiempo) dividido por su concentración en la sangre.

El transporte de solutos por convección no depende de la diferencia de concentración a uno y otro lado de la membrana, y tampoco está condicionado por el peso molecular del soluto.

Ambas características le diferencian notablemente del transporte por difusión, en el cual la fuerza de extracción es debida a un gradiente de concentración y es tamaño molecular dependiente.

En este sentido, los solutos denominados moléculas medias (500 a 5000 Daltons) son depurados más eficazmente cuando se aplican técnicas, como las anteriormente reseñadas, basadas en el transporte convectivo de solutos. Por otro lado, las sustancias de menor peso molecular ( urea, creatinina, ácido úrico ) son aclaradas en mayor magnitud con los procedimientos en los que participa la difusión.

#### 1.2.4.- Aclaramiento y Dialisancia

El término aclaramiento del dializador fue introducido por **Wolf** (23) intentando establecer una analogía descriptiva con el concepto de aclaramiento renal. Sin embargo, pronto surge una variante, la dialisancia, debido a que el principio físico de intercambio de sustancias durante la diálisis está mediado por la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana (24).

Refiriendo el concepto de aclaramiento a la hemodiálisis se puede expresar de la siguiente manera:

$$Cl = \frac{QS \cdot (CSe - CSs)}{CSe} \quad \text{Ec. (11)}$$

Siempre que consideremos el dializador como un sistema simple de difusión, incapaz de proporcionar ningún tipo de transporte de masa por convección. Sin embargo, ello no se ajusta a la realidad ya que, en la diálisis clínica convencional, ambos procedimientos físicos se realizan simultáneamente. Aplicando al sistema del dializador un balance de masas y volúmenes :  $\sum Mi=0$

y  $\sum V_i/t = 0$  (principios de conservación de masas y continuidad de líquidos).

Dicho tipo de transporte, en términos de flujos volumétricos, puede representarse como:

$$QF = QSe - QSs \quad \text{Ec. (12)}$$

donde QF es la tasa de ultrafiltración en ml/min.

Sustituyendo en la ecuación anterior, CL(Clearance o aclaramiento), llegamos a la expresión general:

$$Cl = \frac{QSe \cdot (CSe - CSs)}{CSe} + \frac{QF \cdot CSs}{CSe} \quad \text{Ec. (13)}$$

El segundo término del segundo miembro de esta ecuación representará específicamente el transporte debido al proceso convectivo.

Durante la diálisis convencional el Q F no suele pasar de 5 - 10 mL / min , luego la repercusión que tiene sobre el aclaramiento de moléculas pequeñas es casi inapreciable. No ocurre lo mismo

para los solutos de mayor peso molecular, los cuales si se transfieren preferentemente por convección debido a que su difusibilidad es muy limitada.

El término **dialisancia** se define como la tasa de intercambio neto por minuto de una sustancia entre la sangre y el líquido de diálisis por unidad de gradiente de concentración sangre-líquido de diálisis y se expresa matemáticamente por (25):

$$D = \frac{Q_{Se} \cdot C_{Se} - Q_{Ss} \cdot C_{Ss}}{C_{Se} - C_{De}} \quad \text{Ec. (14)}$$

Si consideramos que la ultrafiltración es 0 , la fórmula anterior queda :

$$D = \frac{QS \cdot (C_{Se} - C_{Ss})}{C_{Se} - C_{De}} \quad \text{Ec. (15)}$$

Y en el caso de existir ultrafiltración :

$$D = \frac{Q_{Se} \cdot (C_{Se} - C_{Ss})}{C_{Se} - C_{De}} + \frac{Q_f \cdot C_{Ss}}{C_{Se} - C_{De}} \quad \text{Ec. (16)}$$

La dialisancia es mucho más adecuada que el aclaramiento para comparar la capacidad depuradora de diferentes dializadores, ya que al realizar un estudio "in vitro", se recogen todo el ultrafiltrado y todo el líquido de diálisis, y así puede establecerse un correcto balance de masas. .

#### 1.2.5.- Modificadores del Aclaramiento

##### \* Propiedades físico-químicas de las membranas

La permeabilidad de la membrana a los diferentes solutos desciende a medida que se consideran solutos de mayor peso molecular.

Por tanto, el obstáculo fundamental para la difusión de solutos de tamaño molecular medio y alto es la propia membrana.

Ello contrasta con la permeabilidad para los solutos de peso molecular bajo, cuya dificultad a la difusión es fundamentalmente debida a las velocidades de perfusión del agua plasmática y al corte molecular de la membrana y proteínas formada en la superficie de la membrana (11).

La membrana semipermeable actúa como una resistencia que dificulta el paso de solutos de una solución a otra, y esa resistencia viene dada el tamaño de los poros, densidad o número de poros, espesor de la membrana, y superficie efectiva de intercambio de masas de la membrana.

La influencia del tamaño y número de poros es fácilmente comprensible, puesto que el tamaño de los poros será el responsable del peso molecular nominal límite, (peso molecular máximo de las moléculas capaces de atravesar la membrana) determinando qué solutos atravesarán la membrana y cuales no lo harán. En cuanto al número de poros resulta evidente que mientras mayor sea el número de poros por superficie de membrana, mayor será la posibilidad de que las moléculas de soluto encuentre uno de ellos al colisionar con la membrana, actuando así como un

factor que regula la velocidad de intercambio de masas.

El espesor de la membrana es determinante de la importancia de la resistencia al paso de solutos que impone la membrana : dentro del poro los solutos siguen una trayectoria arbitraria (debido a la tortuosidad de la membrana), colisionando aleatoriamente con sus paredes, como consecuencia, mientras mayor sea el recorrido que debe hacer la molécula por el interior del poro, esto es, mientras mayor sea el espesor de la membrana, más acusada será la resistencia a su paso.

La superficie efectiva de la membrana, determina un mayor o menor contacto de las disoluciones con la membrana: una superficie grande implica que un mayor número de moléculas de la solución entrará simultáneamente en contacto con la membrana, aumentando así la velocidad de la transferencia de masas.

En el caso concreto de las membranas de cuprofan destinadas a hemodiálisis, conviene tener en cuenta varios factores: todas las membranas de diálisis presentan aproximadamente el mismo tamaño de poro y la misma distribución de poros por unidad de superficie, con lo que estos dos

parámetros no van a influir en las diferentes características de aclaramiento de unas membranas y otras. Por otro lado, el rango de espesores en que se mueven las membranas que estamos estudiando es relativamente estrecho (oscila entre 8 y 11.5 micras) pudiendo, en principio, ser poca su influencia en el intercambio de masas.

#### \* Tasa de ultrafiltración

A medida que la tasa de ultrafiltración se incrementa, el transporte difusivo desciende (26). Siempre que aumenta la presión hidrostática a través de la membrana se incrementa simultáneamente el aclaramiento total del dializador. Como los solutos de peso molecular medio son más dependientes del transporte convectivo, la ultrafiltración modificará mucho más sustancialmente el aclaramiento de solutos (27).

**\* Desgasificación del líquido de diálisis.**

Las burbujas en el líquido de diálisis producidas por un sistema de aireación deficiente originan la pérdida sustancial de la superficie útil de la membrana y además crean turbulencias en el líquido de diálisis, lo que origina un descenso significativo del aclaramiento (28).

**\* Constituyentes de la sangre.**

Cuando la concentración de estos elementos formes es alta el aclaramiento disminuye significativamente (29). Los hematíes y otros constituyentes sanguíneos pueden incluir dentro de su estructura una determinada cantidad de soluto o fármaco, y en estas circunstancias no puede participar en el transporte de masa. Por todo ello, los resultados de los aclaramientos obtenidos "in vitro" son siempre mayores (30).

**1.2.6.- Ultrafiltración**

El dializador tiene que proporcionar una adecuada tasa de extracción de agua, para mantener el balance de líquidos de los diferentes compartimentos orgánicos, lo cual consigue mediante la ultrafiltración. El volumen de líquido que pasa a través de una membrana semipermeable por unidad de tiempo ( $QF$ ), como consecuencia del fenómeno de convección es :

$$QF = QFh + QFos \quad \text{Ec. (17)}$$

donde  $QFh$  es el volumen de líquido filtrado en relación al gradiente de presión hidrostática a través de la membrana y  $QFos$  es el ultrafiltrado, dependiente del gradiente de presión osmótica.

#### 1.2.7.- Retrofiltración

Consiste en el paso de ultrafiltrado desde el líquido de diálisis a la sangre, como consecuencia de la generación de una presión transmembrana total negativa (31). La alta permeabilidad hidráulica de la membrana permite el paso de una gran cantidad de líquido desde la sangre al compartimento del líquido de diálisis.

Con ello, la presión hidrostática en la sangre disminuye, aumentando proporcionalmente al otro lado de la membrana (32).

### 1.3.- Farmacocinética de la Insuficiencia Renal

La dosificación farmacológica a enfermos insuficientes renales y principalmente a los insuficientes renales crónicos, sometidos a diálisis iterativa, es un problema complejo que, con frecuencia, se presenta al profesional en la práctica clínica. Pues habitualmente, al establecer un régimen posológico se obvian muchos de los factores que inciden en él, por lo que en determinados casos clínicos, la prescripción de fármacos es errónea, ya que en la mayor parte de los fármacos o sus metabolitos, son eliminados parcial o completamente por el riñón.

Además el metabolismo de los fármacos puede alterarse cuando está afectada la función renal. A menos que se lleven a cabo ajustes adecuados en las dosis, los pacientes con insuficiencia renal son particularmente vulnerables a la acumulación y toxicidad de fármacos.

Es necesario un conocimiento de los principios farmacocinéticos básicos para la comprender la administración adecuada de fármacos a pacientes urémicos (33-35). También, la frecuencia de reacciones adversas es mayor en estos tipos de pacientes que en los hospitalizados con función renal normal.

### 1.3.1.- Valoración de la función renal

La progresión de la enfermedad renal se valorará midiendo seriadamente la filtración glomerular (IFG) mediante marcadores exógenos como la inulina. Sin embargo, en clínica no es práctico, por lo que se acude a la determinación del aclaramiento de creatinina endógena para estimar clínicamente el GFR. Su determinación es llevada a cabo mediante la recolección de una muestra urinaria de 24 horas para determinar el contenido de creatinina, empleando para su cálculo la siguiente expresión :

$$Clcr = \frac{Cu \cdot V \cdot 100}{Ccr \cdot 1440} \quad \text{Ec. (18)}$$

donde  $C_{cr}$  es la concentración de creatinina en suero (mg %),  $V$  es el volumen total de orina excretado (mL) en 24 horas,  $C_u$  es la concentración de creatinina en orina (mg/mL) y  $Cl_{cr}$  el aclaramiento de creatinina en mL/min (36).

La dificultad en la obtención de una determinación, precisa de la depuración de creatinina endógena, lo cual condujo al empleo de creatinina sérica como el único índice. La creatinina es producida con una velocidad constante por las células musculares a partir de la degradación de la creatinina fosfato, con un índice aproximado de 20 mg/kg/día (37).

Pero debemos tener en cuenta que la producción y el metabolismo de creatinina dependen de la masa orgánica muscular, el sexo, la edad y el tipo de enfermedad. Para realizar un cálculo más ajustado se han propuesto varias fórmulas a partir de la creatinina, sin necesidad de recolectar la orina en 24 horas. Entre ellas destaca la de **Cockcroft y Gault** (38) que se expresa mediante la ecuación :

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - edad) \cdot (LBW)}{72 \cdot Cr_s} \quad \text{Ec. (19)}$$

La edad expresada en años, el peso corporal ideal (LBW) en Kg, la creatinina sérica (Crs) en mg/100 ml y el aclaramiento de creatinina en ml/min . Aunque la fórmula fue desarrollada a partir de datos obtenidos en hombres adultos, puede ser empleada en las mujeres si se reduce el aclaramiento de creatinina estimada en un 15%, es decir  $Clcr \times 0,85$ .

Hay que destacar que en esta relación entre aclaramiento de creatinina y la creatinina sérica no es válida y no debe ser empleada en las siguientes circunstancias : 1) insuficiencia renal aguda o función renal inestable; 2) pacientes tratados con diálisis ; 3) anormalidades de la masa muscular como caquexia, distrofias musculares, traumas, etc.

En estas condiciones se debe determinar el aclaramiento real de creatinina.

Se han ido actualizando los métodos para el cálculo de obtención del aclaramiento de creatinina, y además del método de Cockroft y Gault, también hay métodos gráficos del tipo de Nomogramas, entre ellos tenemos los nomogramas de **Kampmann** y **Siersback-Nielsen** (39), **Dettli** (40).

### 1.3.2.- Estudios Posológicos

En insuficiencia renal, la dosis necesaria de muchos fármacos debe ser reducida significativamente, si bien depende especialmente del aclaramiento renal, otras vías de eliminación, volumen de distribución y relación de la toxicidad según el nivel plasmático (41).

En dicha situación, las concentraciones plasmáticas están aumentadas debido a: 1) modificación del aclaramiento extrarrenal de sustancias no esencialmente eliminadas por vía renal; 2) perturbaciones en la biotransformación; y 3) por defecto en la excreción renal en la mayoría de los casos. Este aumento de concentraciones plasmáticas puede ser el responsable de un mayor efecto farmacológico y clínico y de la aparición de fenómenos tóxicos (42).

Desde el punto de vista ideal, las modificaciones de las dosis deberían generar concentraciones séricas tan cercanas como sea posible a las encontradas en los sujetos normales, teniendo por objetivo mantener los niveles terapéuticos orgánicos del fármaco (43).

En teoría, las concentraciones plasmáticas en equilibrio, no presentaran el mismo perfil en un sujeto sano que en uno con insuficiencia renal, porque los aclaramientos totales de los fármacos son diferentes. La adaptación posológica es, por ello, un compromiso entre el objetivo terapéutico, claramente definido, y la realidad farmacocinética.

En función del objetivo terapéutico y de la naturaleza del medicamento, la concentración mínima en equilibrio  $C_{min}$ , la concentración máxima en equilibrio  $C_{max}$  o la búsqueda de un valor fijo entre las dos, pueden constituir los objetivos a resolver.

La determinación de los niveles plasmáticos del fármaco en sangre, solamente puede ser llevada a cabo mediante una monitorización del mismo. Sin embargo, es posible calcular una estimación razonable del aclaramiento plasmático de un fármaco en pacientes insuficientes renales si se conocen los aclaramientos plasmáticos y renales del fármaco en personas con función renal normal, ya que existe una correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal del fármaco (44).

Algunos autores han desarrollado varios nomogramas que

permiten obtener un factor de corrección para la adaptación posológica, entre ellos cabe destacar los de **Dettli** (40) y **Bjornsson** (45).

La literatura científica médica contiene numerosas publicaciones relativas a los ajustes posológicos de fármacos en pacientes con insuficiencia renal crónica, bajo la forma de nomogramas o de reglas generales de modificaciones de eliminación del medicamento, siendo aún difícil prevén las necesidades del ajuste posológico para todos los fármacos (46-56). Los métodos que a continuación se detallan , solamente nos ayudan a resolver algunas situaciones posológicas.

El método del intervalo consiste en modificar el intervalo entre las dosis de acuerdo con la eliminación de cada fármaco, y mantener una dosis igual a la de un sujeto sano con función renal normal.

Este método tiene la ventaja de poder conseguir concentraciones normales de fármaco, el uso de dosis habituales y la facilidad del cálculo.

Los principales inconvenientes son en primer lugar, la existencia de períodos prolongados durante los cuales las concentraciones sean subterapéuticas, y en segundo lugar, el intervalo entre las dosis puede necesitar un plan de dosificación particular. Si utilizamos dicho método, el tiempo que transcurre con concentraciones superiores a la eficaz, es función tanto de la semivida biológica del fármaco, como de la magnitud de la concentración máxima (el área bajo la curva). Esta, a su vez, depende de la cantidad administrada y del volumen de distribución. Así pues, el tiempo transcurrido con concentraciones superiores a la eficaz depende de la dosis total administrada. Este método es particularmente práctico para fármacos con una vida media relativamente alta.

El método de la dosis consiste en modificar la dosis de administración y mantener los mismos intervalos posológicos que en un sujeto sano. Este método se prefiere cuando interesa mantener una concentración sérica constante. Sus ventajas son el mantenimiento constante de concentraciones medicamentosas, la facilidad de cálculo y los intervalos entre dosis convenientes. Las desventajas son los errores en las dosis no acostumbradas, y que

no siempre interesan concentraciones séricas estables .

El método mixto consiste en modificar a la vez el intervalo posológico y la dosis. Con ello adecua todos los parámetros para un paciente en particular, consiguiendo de este modo individualizar la dosis y posología para cada paciente.

El método mixto suele ser el más acertado, ya que el método de la dosis puede no permitir alcanzar concentraciones eficaces, o el método del intervalo puede dejar durante un largo tiempo al paciente con concentraciones subterapéuticas.

En resumen, los diferentes métodos de individualización posológica presentan ventajas y desventajas, y no existe un método universalmente aceptado que pueda ser aplicado en todas las situaciones.

### 1.3.3.- Alteraciones farmacocinéticas en pacientes con Insuficiencia Renal

Los estudios farmacocinéticos pretenden simular

teóricamente el proceso que sufre un fármaco en el organismo, desde que es administrado hasta que él o sus metabolitos son eliminados. La insuficiencia renal consiste en un estado patológico en el que se ve alterada la función de la vía principal de eliminación de muchos fármacos.

Los pacientes que sufren este tipo de alteración requieren, además del tratamiento específico para su especial situación, un ajuste posológico para todos aquellos medicamentos cuya principal vía de eliminación sea la renal. Cuando a la insuficiencia renal se suma la necesidad de realizar un proceso periódico de diálisis, la cinética que sigue la eliminación del fármaco se complica, apareciendo dos etapas bien diferenciadas, que son el período interdialítico y el período intradialítico.

En el período interdialítico el fármaco se encuentra sometido a la acción depuradora del riñón insuficiente, que siempre será substancialmente menor que la de un individuo con función renal normal.

Para un fármaco determinado administrado en un individuo con función renal y hepática normales se definen: la vida media

( $T_{1/2}$ ) como el tiempo que debe transcurrir para que la concentración de un fármaco en el organismo descienda a la mitad de su valor original; la constante de eliminación ( $K_e$ ) constituye un parámetro indicativo también de cómo el fármaco es eliminado del organismo. Ambos son parámetros poblacionales, obtenidos tras un estudio clínico de la farmacocinética del fármaco en una población suficientemente grande de individuos.

De forma análoga se definen una vida media en insuficiencia renal ( $T_{ir}$ ), como la vida media de un fármaco en situación de función renal insuficiente, y una constante de eliminación en insuficiencia renal ( $K_{ir}$ ), como la constante de eliminación del fármaco en situación de función renal insuficiente. Estos parámetros, pese a mantener una base poblacional, no dependen tan sólo del fármaco empleado, sino que están individualizados para cada paciente en función de su función renal residual. Pueden ser calculados en función del factor de **GIUSTY-HAYTON** según la ecuación :

$$K_{ir} = K_e \cdot f \quad \text{Ec. (20)}$$

$$T_{ir} = \frac{T_{1/2}}{f} \quad \text{Ec. (21)}$$

$$f = Fu \cdot \left( \frac{Clcr}{120} - 1 \right) + 1 \quad \text{Ec. (22)}$$

Kir como ya hemos visto es la constante de eliminación en situación de función renal insuficiente, Tir la vida media en igual situación, f es el factor de **Giusty-Hayton**, Fu es el factor de eliminación renal (valor poblacional definido para cada fármaco), y Clcr aclaramiento de creatinina del paciente.

Estos dos parámetros, Tir y Kir, permiten realizar un tratamiento farmacocinético del paciente con insuficiencia renal semejante al realizado en un individuo con función renal normal, siendo posible calcular el aclaramiento, concentración plasmática, dosis remanente en plasma, etc., simplemente sustituyendo los parámetros de vida media y constante de eliminación poblacionales por los calculados para cada paciente en función de la evolución de su insuficiencia renal.

En el período intradialítico, como ya hemos comentado,

surge durante la hemodiálisis una situación farmacocinética nueva: a las correcciones realizadas en función de la situación del riñón insuficiente se suma ahora la acción de lo que se podría llamar un "riñón suplementario", es decir, el riñón artificial o dializador. De esta manera es posible continuar el estudio farmacocinético de la eliminación del fármaco, añadiendo al aclaramiento conseguido mediante la función renal residual, el que es capaz de aportar este nuevo "riñón". Para ello es necesario definir una nueva constante de eliminación :  $K_d$  o constante de eliminación por el dializador, semejante a las anteriores pero en función de la depuración llevada a cabo por el riñón artificial.

Durante el período intradialítico la concentración plasmática del fármaco descenderá como consecuencia de la suma de ambos aclaramientos : el aclaramiento renal residual y el aclaramiento debido al dializador. Suponiendo una administración en forma de " bolus intravenoso " durante el proceso de hemodiálisis, la evolución de la concentración plasmática del fármaco administrado en función del tiempo estaría representada por :

$$C_p(t) = C_o \cdot e^{-(K_{ir} + K_d) \cdot t} \quad \text{Ec. (23)}$$

Siendo  $k_d$  la constante de eliminación del dializador,  $C_p(t)$  concentración plasmática del fármaco en función del tiempo,  $C_0$  concentración plasmática del fármaco en el instante cero, y  $t$  tiempo transcurrido desde que  $C_p(t) = C_0$ .

Durante el período interdialítico hay también ligeros descensos de concentración del fármaco debidos a la  $K_{e\text{ ir}}$  :

$$C_p(t) = C_0 \cdot e^{-K_{e\text{ ir}} \cdot t} \quad \text{Ec. (24)}$$

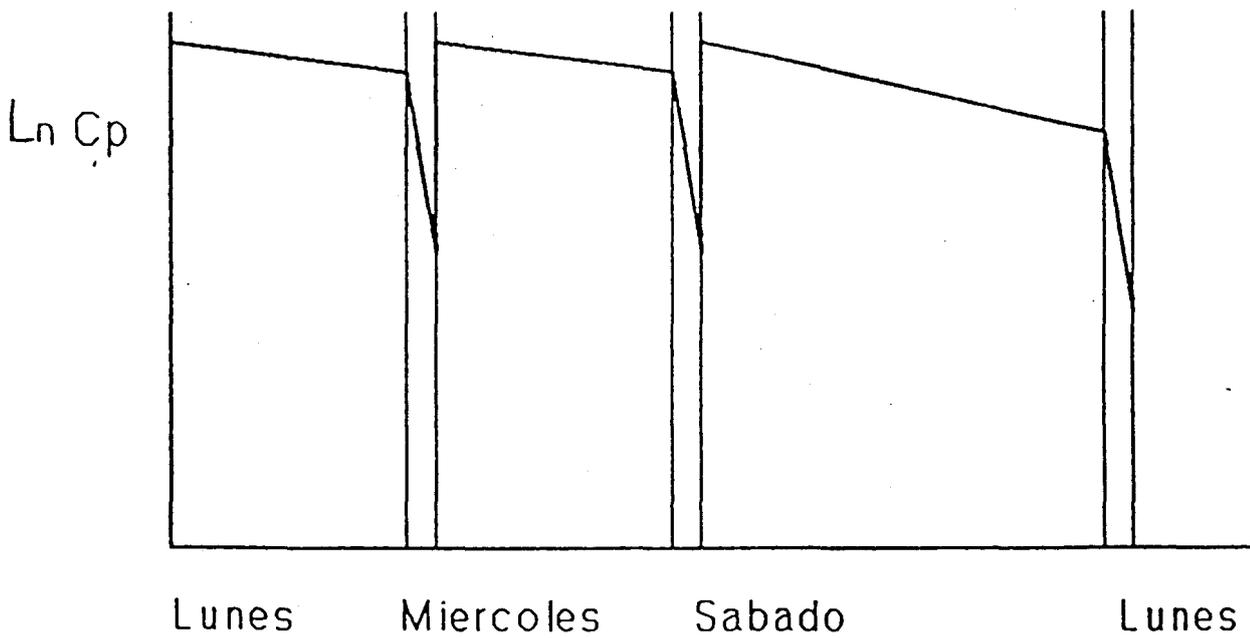
En los pacientes sometidos a diálisis, es frecuente que la administración de cierto grupo de fármacos se realice en forma de "bolus intravenoso", para, en un individuo cuya farmacocinética se encuentra ya alterada, obviar nuevas variaciones que podrían surgir ante una administración extravasal tipo oral, como consecuencia de las numerosas manifestaciones gastrointestinales que comúnmente acompañan al estado de uremia ( náuseas, vómitos, diarreas, etc.), aprovechando además la vía o vías

tomadas para la entrada y salida de sangre del dializador.

La administración suele realizarse inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis, ya que en ese momento es el que las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan los niveles más bajos, manteniéndose a continuación prácticamente constantes debido, a la insuficiente capacidad depuradora del riñón enfermo, hasta la siguiente sesión de hemodiálisis.

En la Figura 5 se muestra un ciclo completo de diálisis a lo largo de una semana de tratamiento. Puede observarse como durante el período de fin de semana, las concentraciones plasmáticas decaen por debajo de sus niveles habituales como consecuencia de la función renal residual del paciente.

Figura 5 . Ciclo completo de Diálisis a lo largo de una semana de tratamiento. Puede observarse cómo durante el período de fin de semana, las concentraciones plasmáticas decaen por debajo de sus niveles habituales como consecuencia de la función renal residual del paciente.



Como consecuencia, la evolución de las concentraciones plasmáticas del fármaco puede ser estudiada mediante la ecuación:

$$Cp(t) = Co \cdot e^{-[Kir \cdot (T+t) + Kd \cdot t]} \quad \text{Ec. (25)}$$

siendo T el tiempo del período interdialítico transcurrido, y t el tiempo del período intradialítico transcurrido.

De forma análoga, la dosis remanente del fármaco en el organismo es:

$$D(t) = Do \cdot e^{-[Kir \cdot (T+t) + Kd \cdot t]} \quad \text{Ec. (26)}$$

siendo D(t) dosis remanente de fármaco en función del tiempo y Do dosis de fármaco administrada. Así se puede estimar aproximadamente la dosis de mantenimiento :

$$Dm = Do \cdot \{1 - e^{-[Kir \cdot (T+t) + Kd \cdot t]}\} \quad \text{Ec. (27)}$$

Con las ecuaciones anteriores no resulta difícil, en principio, realizar cálculos para dosis de mantenimiento, (incluso para fármacos de estrecho margen terapéutico como las sales de Litio) sin embargo se presenta un grave problema a la hora de estimar  $K_d$ , la constante de eliminación por el dializador, ya que existe un gran número de dializadores en el mercado con distintas características operativas que van a influir en el transporte de masas a través de su membrana : a veces, no existen valores de  $K_d$  tabulados, ni forma de calcularla que no sea experimentalmente en el momento en que se realiza la diálisis al paciente, y aún así, varía de una sesión de hemodiálisis a otra, según las condiciones operativas en que haya sido llevada a cabo.

Como consecuencia, no es posible establecer un protocolo concreto para la administración de fármacos en pacientes sometidos a hemodiálisis, debido a que el tipo de dializador influye en la depuración y farmacocinética del fármaco durante la sesión de hemodiálisis. Las indicaciones que aparecen en las guías terapéuticas, incluso en las especializadas en insuficiencia renal, no son más que líneas orientativas que no aportan datos precisos para establecer la administración de dichos fármacos.

Por todo lo expuesto hasta ahora, es evidente la necesidad de monitorizar a estos pacientes cuando le son administrados fármacos de estrecho margen terapéutico y tóxicos. Sin embargo, las técnicas de monitorización de fármacos no están disponibles, disponibles en la mayoría de los hospitales, que dependen de las unidades de diálisis de otros centros para la obtención de resultados, los cuales, tardan en llegar un período inaceptable para su aplicación en los requerimientos de individualización de la terapia en los pacientes sometidos a hemodiálisis, y gravedad de la intoxicación, como es el caso de intoxicaciones por fármacos con estrecho margen terapéutico. Por ejemplo las sales de Litio en patologías maníaco-depresivas.

#### 1.4.- Parámetros Farmacocinéticos que afectan los niveles plasmáticos de los fármacos

##### 1.4.1.- Absorción y Biodisponibilidad

La absorción de un fármaco se afecta por el carácter de las membranas que debe atravesar hasta llegar a la circulación , el

flujo de sangre a nivel del lugar de la absorción, el área de la superficie de absorción y el tiempo de contacto entre el fármaco y el área de dicha superficie. También son importantes las propiedades fisico-químicas del fármaco, como su  $pK_a$ , el volumen molecular y la liposolubilidad.

Para muchos fármacos metabolizados, en el hígado hay un efecto importante de "primer paso" de extracción hepática, después de la toma oral. Para fármacos con extracción hepática baja, la biodisponibilidad no está muy afectada por el "primer paso" a través del hígado. Pero fármacos con una relación de extracción hepática elevada, la dosificación oral puede tener efecto intenso sobre la disponibilidad del fármaco en la circulación sistémica.

Esta disminución del efecto de "primer paso" origina una mayor biodisponibilidad de dichos fármacos.

Dos hipótesis han sido referidas para explicar esta disminución del efecto de "primer paso": 1) la reducción de ciertas reacciones de biotransformación (hidroxilación); 2) biotransformación prioritaria de productos y de desechos endógenos, este metabolismo se efectúa en detrimento del

fármaco.

Los efectos hepáticos de "primer paso" están disminuidos en la administración rectal, y no existe en la administración sublingual, transcutánea y parenteral.

#### 1.4.2.- Distribución

Después de la absorción y una vez alcanzado el equilibrio, cada fármaco se distribuye por el cuerpo en forma particular. El volumen aparente de distribución (Vd) es la cantidad de fármaco que hay en el cuerpo dividida por la concentración plasmática del mismo cuando se ha alcanzado el equilibrio entre el plasma y tejido.

Los factores que afectan al volumen de distribución incluyen pKa, unión a proteínas plasmáticas, fijación tisular y solubilidad lipídica de cada fármaco; factores relacionados con el paciente como la edad, sexo, enfermedad, composición corporal, el flujo sanguíneo regional y factores diversos como condiciones

ambientales e interacciones medicamentosas.

El pH sanguíneo está disminuido en razón del estado de acidosis, frecuente en el enfermo con insuficiencia renal crónica.

De la misma manera , el pH interviene en el estado de ionización de ciertos fármacos (57).

La insuficiencia renal altera el volumen de distribución de algunos fármacos ( clofibrato, digoxina, moxalactam, naproxeno, fenitoína, etc.), aunque el mecanismo no está aclarado aún. En ocasiones, el cambio de volumen de distribución en la enfermedad renal, depende de alteraciones en la unión a proteínas. Los fármacos que se unen poco a proteínas (aminoglucósidos, cefamandol, etc.) tienen el mismo volumen de distribución en urémicos que individuos sanos. Cuanto mayor sea el volumen de distribución, menores probabilidades existen de que haya un importante aporte de fármaco al dializador o membrana de diálisis. Por tanto, su eliminación será insignificante.

### 1.4.3.- Unión a proteínas plasmáticas

El grado de unión a proteínas influye decisivamente en el efecto farmacológico. El fármaco no fijado (libre) es el farmacológicamente activo. Los fármacos muy unidos a proteínas plasmáticas se mantienen en el espacio vascular y no pueden alcanzar las zonas receptoras tisulares extravasculares. Como la fijación proteica es una reacción de equilibrio, la distribución y la eliminación originan disociación del complejo fármaco-proteínas.

En general, la fijación proteica de fármacos ácidos está muy afectada (disminuida) en la insuficiencia renal, originando modificaciones farmacocinéticas las cuales hay que tenerlas en cuenta en terapéutica.

Por el contrario, los fármacos básicos se fijan a la alfa 1 y alfa 2-globulina como a la alfa 1-glicoproteína ácida estando esta unión muy favorecida. Sin embargo, no presentan grandes alteraciones clínicas y farmacológicas. Esta menor fijación de los fármacos ácidos, se ha atribuido a una reducción de la concentración sérica de albúmina y a una reducción cualitativa de la afinidad de la albúmina por el fármaco, probablemente a

consecuencia de la acumulación de un inhibidor de la fijación a medida que progresa la insuficiencia renal (58,59).

Sin embargo, también se ha explicado por cambios cualitativos en la albúmina del enfermo urémico, que alteraría la fijación proteica.

El resultado neto es un aumento del volumen de distribución y una menor concentración plasmática del fármaco después de una dosis determinada. Como tanto la eliminación del fármaco, como su actividad, aumentan cuando disminuye la unión a proteínas plasmáticas, es difícil prever con seguridad las consecuencias clínicas en un paciente determinado.

La insuficiencia renal disminuye la fijación proteica a diversos fármacos (además de que existe un cierto grado hipoalbuminemia), entre ellos por ejemplo: penicilina, digoxina, fenobarbital, fenitoína, warfarina, furosemida, naproxeno, cefalosporinas, morfina, etc.

Los factores que contribuyen a ello incluyen pH, concentraciones molares de fármacos y proteínas, competencia por

los lugares de fijación por parte de los inhibidores, otros fármacos que causan desplazamientos, ácidos grasos libres elevados y otros factores hasta hoy todavía no identificados (60,61).

#### 1.4.4.- Metabolismo

La transformación metabólica es la conversión bioquímica de un fármaco en otra forma química y tiene lugar principalmente en el hígado.

La consecuencia es la producción de metabolitos más polares, menos liposolubles y más fáciles de eliminar. El metabolito suele ser diferente del compuesto original en cuanto a su disposición y efectos farmacológicos. Algunos de estos metabolitos poseen actividad farmacológica y/o toxicidad. Cuando no son eliminados debido a la insuficiencia renal, pueden acumularse y provocar efectos adversos.

En general, los fármacos que sufren metabolismo hepático por oxidación microsómica, tienen una vida media normal en

pacientes con insuficiencia renal crónica. Algunos fármacos, como la fenitoína y antipirina, manifiestan una alteración de su metabolismo en la uremia, porque en esta situación se han retenido inductores de los sistemas enzimáticos del hígado.

El metabolismo del fármaco por reducción (cortisol), hidrólisis de péptidos (insulina, glucagón, PTH) o hidrólisis de ésteres (diflunisal, procaína) suele enlentecerse en la uremia, siendo necesario un ajuste de dosis y una individualización del tratamiento.

El metabolismo de los fármacos por acetilación hepática o conjugación con glucurónido o sulfato suele ser normal en la insuficiencia renal (62).

#### 1.4.5.- Excreción

Aunque algunos fármacos son eliminados a través del sistema biliar-gastrointestinal y la piel, la mayor parte son excretados por los riñones. Evidentemente, este proceso no tiene

lugar en la insuficiencia renal terminal. Por regla general, los fármacos eliminados por filtración serán dializables en mayor o menor grado, mientras que los fármacos eliminados por secreción tubular pueden ser dializables o no.

A medida que aumenta la insuficiencia renal, la eliminación de fármacos en la orina por filtración glomerular está más intensamente perturbada que la excreción renal por secreción. La función secretora suele mantenerse mejor que la filtración, al progresar la insuficiencia renal.

En el síndrome nefrótico, los glomerulos están alterados y dejan pasar las proteínas de peso molecular bastante elevado, las cuales son eliminadas por orina. La proteinemia está en este caso disminuida y la fracción libre plasmática de los medicamentos aumentada. La secreción tubular está disminuida, un fenómeno de competición entre sustancias endógenas y fármacos a nivel de los transportadores, es el origen de la disminución de la velocidad de secreción tubular de los fármacos. Con respecto a la reabsorción tubular, si el pH urinario aumenta, la ionización de los fármacos ácidos es fuerte, por lo que no son reabsorbidos, luego su

excreción urinaria está acrecentada; y la ionización de los fármacos básicos es media, la reabsorción de estos fármacos está favorecida, luego su excreción urinaria se ralentiza (57).

La mayor parte de los fármacos son eliminados del organismo mediante una cinética de primer orden.

#### 1.4.6.- Hemodiálisis de fármacos

Como el líquido de diálisis suele estar libre de fármacos, existe un gradiente de concentración desde la sangre hacia el líquido de diálisis, el cual favorece la eliminación de dichos fármacos. Los fármacos insolubles en agua no son dializables, ya que dicho líquido es una solución acuosa.

Los poros de la membrana de hemodiálisis actúan como cilindros de diámetro uniforme. A medida que el volumen molecular (peso + arrastre iónico) aumenta, disminuye la difusión a través del poro. Para los fármacos existe una relación lineal inversa de pendiente negativa entre el logaritmo de la dialisancia y el

logaritmo del peso molecular. Según esta relación, un fármaco que se acerque al peso molecular de 500 daltons será poco dializado. El aclaramiento por diálisis de un fármaco menor de 500 daltons depende significativamente de los flujos de sangre y del líquido de diálisis, así como de la superficie del dializador. Cuando el peso molecular aumenta, el aclaramiento por diálisis depende menos del flujo y más de la superficie y de la transferencia de masa por convección (ultrafiltración) (63).

**Maher**, en una primera aproximación sugiere, que cuando las propiedades del transporte son desconocidas, el aclaramiento por hemodiálisis de un fármaco no unido, puede estimarse multiplicando el aclaramiento de urea del dializador por la relación entre el peso molecular de la urea y el peso molecular del fármaco (64, 65).

En general se considera que si el aclaramiento por diálisis aumenta el aclaramiento corporal total en un 30 % , la extracción por diálisis debe tomarse en cuenta al ajustar la posología (66).

Los principales factores que afectan a la capacidad de diálisis de un fármaco, en un paciente IRC sometido a hemodiálisis,

es decir, que afectan al aclaramiento de fármacos en Hemodiálisis,

son:

**A) Relativos al fármaco**

**A1) Características físico-químicas:**

- peso molecular
- carga eléctrica
- solubilidad
- fijación tisular
- eliminación por otras vías
- coeficiente intraeritrocitario

**A2) Características farmacocinéticas:**

- unión a proteínas plasmáticas

- volumen de distribución
- constante de eliminación normal

## B) Relativos a la diálisis

### B1) según dializador :

- superficie
- tamaño de poro
- geometría de la membrana
- permeabilidad
- área

### B2) según condiciones operativas:

- flujo sanguíneo
- flujo del líquido de diálisis

- presión transmembrana

**C) Relativos al líquido de diálisis:**

- flujo

- concentración de soluto

- pH

- temperatura

**D) Relativos al paciente:**

- peso

- altura

- edad

- estado patológico

Vistos estos factores que afectan de manera fundamental a la capacidad de diálisis de los fármacos en un paciente IRC, y por tanto afectan al aclaramiento, tal y como hemos comentado, sería necesario destacar en este apartado de Hemodiálisis de fármacos, la enorme importancia que tienen estos factores para el cálculo del aclaramiento y la influencia de los mismos en dicho cálculo.

#### 1.5.- Influencia de las características fisico-químicas del Litio

Generalmente, la forma de Litio más común administrada en patologías maniaco-depresivas, es en forma de carbonato, vía oral. Una vez ingerida, entra en contacto en el estómago con el jugo gástrico, que como en su mayor parte está formado por ácido clorhídrico, se forma como consecuencia el cloruro de Litio, y es el ión Litio el que actúa a nivel farmacológico.

Como comentaremos más extensamente en el capítulo próximo, uno de nuestros objetivos de la presente Tesis Doctoral, es plantear ecuaciones que puedan determinar predictivamente el aclaramiento del fármaco "in vitro" y con las correcciones

oportunas, la del fármaco "in vivo". Y puesto que el aclaramiento puede estimarse en función del peso molecular del fármaco estudiado y del aclaramiento de creatinina del dializador, se ha planteado el desarrollo de una ecuación predictiva, multifactorial.

Para los estudios experimentales "in vitro" del aclaramiento del ión Litio, se han considerado los radios iónicos ( Cl(-) y Li(+)) medios de los iones hidratados, que son los que realmente van a influir en la magnitud del aclaramiento, ya que dependiendo del radio iónico hidratado, el ión en estudio atravesará en mayor o menor medida el poro del filtro de diálisis.

Así mismo, estudiaremos más adelante mediante balance de masas, y por volumetría y conductimetría, estos radios iónicos hidratados son fundamentales para calcular cuantos iones han sido dializados y cuantos quedan en el filtro de diálisis.

En la determinación del peso molecular medio como hemos comentado, hemos considerado un radio medio de hidratación para los iones Cl(-) y Li(+):

$$R \text{ hidratado Cl(-)} = 3,32 \text{ \AA} \quad ( 1,18 \text{ \AA} \text{ en cristal, iónico} )$$

R hidratado Li(+) = 3,82 Å ( 0,78 Å en cristal, iónico )

El ión Li(+) tiene menor radio iónico e igual carga que el ión Cl(-), por lo que tiene una nube de hidratación mayor que el Cl(-). De aquí deducimos, como ya hemos comentado, la influencia del radio iónico hidratado en el resultado del mayor o menor aclaramiento.

**Diámetro Cl- hidratado = 6,64 Å**

**Diámetro Li+ hidratado = 7,64 Å**

$$\bar{D} = \frac{7,64 + 6,64}{2} = 7,14 \text{ Å}$$

A partir del diámetro medio, podemos estimar que peso molecular medio tendrá el cloruro de Litio y compararlo con el obtenido experimentalmente.

$$\bar{D} = 1,32 \cdot \sqrt[3]{PM}$$

El diámetro medio es igual a 1,32 por la raíz cúbica del Peso Molecular, de donde, despejando éste, resulta igual a 158 Daltons. Este peso molecular efectivo medio, obtenido por el método de **Green&Antwiler**, es el que sustituimos en la ecuación de **Maher** (65), ya vista.

Además, el aclaramiento acuoso de un fármaco puede definirse en función del aclaramiento de creatinina por la raíz cuadrada de 113 (peso molecular de la creatinina) dividido por el peso molecular del fármaco en cuestión. Esta aproximación procede del símil con la Ley de Graham sobre la difusión de gases por un orificio, que dice que la velocidad de difusión de los gases a través de un orificio es inversamente proporcional a sus densidades. (d = densidad, V = velocidad). De aquí aproximamos:

$$\frac{V_1}{V_2} = \sqrt{\frac{d_2}{d_1}}$$

siendo V equivalente a Cl, y d a PM, quedaría:

$$\frac{Cl_1}{Cl_2} = \sqrt{\frac{PM_1}{PM_2}}$$

Esta aproximación para calcular el aclaramiento acuoso de los fármacos por el dializador, es mediante el aclaramiento de creatinina que tenga el dializador y la relación de pesos moleculares de creatinina y del fármaco en cuestión. En los dializadores actuales el CI de creatinina varía entre 80 y 150 mL/min.

Otro método es, la determinación del aclaramiento acuoso "in vitro" mediante un monitor de hemodiálisis especialmente adaptado para este estudio, tal como se muestra en la imagen.

A partir de este valor de aclaramiento en medio acuoso, puede predecirse el del aclaramiento que tendría el fármaco si se dializase "in vivo" (Cl'); es decir, al eliminarse desde la sangre del enfermo. Para ello, dicho valor de aclaramiento Cl<sub>w</sub>, estimado mediante la ecuación

$$Cl_w = a - b \cdot \ln M$$

(donde Cl<sub>w</sub> representa el valor del aclaramiento acuoso del

dializador en mL/min para una determinada molécula de M daltons de peso molecular, y a y b son los factores específicos para cada fármaco, que representan la contribución de las vías renales y extrarrenales a su eliminación) se multiplica por factores de corrección relativos al tanto por ciento de unión a proteínas plasmáticas del fármaco (P), al coeficiente de reparto intraeritrocitario (K) y al hematocrito del paciente (H).

Con respecto a este tipo de cálculo **Maher** (64, 65), **Bennet** (46, 47), en trabajos específicos sobre diálisis de fármacos exponen que con estas correcciones puede obtenerse predictivamente el valor de dicho aclaramiento "in vivo" (Cl'); y que, además, este aclaramiento presenta una buena correlación con el que en realidad ofrece el fármaco durante la hemodiálisis.

#### 1.6.- Influencia de los factores de distribución

Para ello, el cálculo de Cl' se realiza mediante la ecuación siguiente:

$$Cl' = Clw \cdot (1 - P) \cdot [(1 - H) + (H \cdot K)] \quad \text{Ec. (28)}$$

En caso de no conocer el coeficiente intraeritrocitario del fármaco (K), se le asigna valor 0 y la ecuación queda reducida a:

$$Cl' = Clw \cdot (1 - P) \cdot (1 - H) \quad \text{Ec. (29)}$$

siendo P la fracción o tanto por uno de unión del fármaco a proteínas plasmáticas y H la fracción del valor de hematocrito predialítico del paciente. Estos factores de corrección también deben considerarse al realizar transformaciones entre concentraciones referidas a agua plasmática y sangre total.

Partiendo de este valor de aclaramiento (Cl') y del volumen de distribución del fármaco en insuficiencia renal, tomados de tablas farmacocinéticas poblacionales, específicas para insuficiencia renal, o para hemodiálisis, se procede al cálculo predictivo de la constante de eliminación, que tendría el dializador, si el fármaco se dializase "in vivo". Es decir, Kd se calcula según

la ecuación:

$$Kd = \frac{Cl'}{Vdir} \quad \text{Ec. (30)}$$

siendo  $Vdir$  el volumen de distribución del fármaco en insuficiencia renal.

Establecidas ambas constantes de eliminación ( $Keir$  y  $Kd$ ) puede efectuarse una evaluación de las pérdidas de fármaco durante un ciclo dialítico, aplicando la ecuación de niveles plasmáticos en la fase de eliminación para un modelo monocompartimental de cinética lineal:

$$Dt = Z \cdot Do \cdot e^{-Ke \cdot t} \quad \text{Ec. (31)}$$

en donde  $Z$  es un factor dependiente del tipo de modelo farmacocinético utilizado y del tipo de administración seguida (bolus IV, infusión IV, extravasal, etc),  $Ke$  es la constante de eliminación global del ciclo dialítico, igual a la suma de ambas

constantes Keir y Kd.

Relacionando todos estos factores podemos escribir la siguiente secuencia de ecuaciones, que nos van a permitir determinar predictivamente los descensos de concentración y/o las dosis de mantenimiento a reponer del fármaco, en función de una ecuación multifactorial establecida en base a parámetros clínicos y biofísicos conocidos por el nefrólogo.

$$Cld \text{ in vivo} = Fav \cdot Clw \cdot (1 - P) \cdot [(1 - H) + (H \cdot K)] \quad \text{Ec. (32)}$$

donde Fav: es el factor de la fístula arterio-venosa = 0,9 aprox. P es : unión a proteínas plasmáticas = 0 en el caso del ión Li(+).

H es : Hematocrito del paciente.

K es : coeficiente intraeritrocitario, de valor medio 0,3 aprox. para Li(+) (42).

$$Cld \text{ in vivo} = Fav \cdot Clw \cdot [(1 - H) + (H \cdot K)] \quad \text{Ec. (33)}$$

Análogamente a la Ley de Graham (67)

$$Cldw = Clcrd \cdot \sqrt{\frac{113}{PM}} \quad \text{Ec. (34)}$$

$$Clcrd = B \cdot (1 - e^{-K \cdot A}) \quad \text{Ec. (35)}$$

$$Cldw = B \cdot (1 - e^{-K \cdot A}) \cdot \sqrt{\frac{113}{PM}} \cdot Fld \quad \text{Ec. (36)}$$

donde Fld es el factor de perfusión del líquido de diálisis.

$$Clds = Fav \cdot Cldw \cdot (1 - P) \cdot [(1 - H) + (H \cdot K)] \quad \text{Ec. (37)}$$

$$Clds = Fav \cdot B \cdot (1 - e^{-K \cdot A}) \cdot \sqrt{\frac{113}{PM}} \cdot (1 - P) \cdot [(1 - H) + (H \cdot K)] \quad \text{Ec. (38)}$$

-Para el cálculo de la constante influyen características biofísicas del paciente :

$$K_{ds} = \frac{C_{lds}}{V_d \cdot LBW} \quad \text{Ec. (39)}$$

El LBW es el peso en kilogramos magro del individuo, y está clasificado :

$$\text{Hombres : } 50 + (H - 150) \cdot 0,9$$

$$\text{Mujeres : } 45 + (H - 150) \cdot 0,9$$

siendo H la altura en centímetros.

Asumiendo una eliminación intradialítica monocompartimental, la disminución de concentración a tiempo, t, del Litio, debida al dializador, vendría dada por :

$$C_{td} = C_{tox} \cdot e^{-K_{ds} \cdot t_d} \quad \text{Ec. (40)}$$

siendo  $t_d$  el tiempo de diálisis y  $K_d$  la constante del dializador, que como ya la hemos conocido, sustituimos:

$$C_{td} = C_{tox} \cdot e^{-w \cdot td} \quad \text{Ec. (41)}$$

$$w = \frac{F_{av} \cdot B \cdot (1 - e^{-K \cdot A}) \cdot \sqrt{\frac{113}{PM}} \cdot (1 - P) \cdot [(1 - H) + (H \cdot K)]}{Vd \cdot LBW} \cdot td \quad \text{Ec. (42)}$$

Para realizar los estudios "in vitro", podemos asumir que el volúmen de la disolución que estamos estudiando es equivalente a Vd del fármaco (= Vd · LBW).

Sustituyendo y eliminando queda :

$$C_t = C_o \cdot e^{-w \cdot t} \quad \text{Ec. (43)}$$

Co que es la concentración de fármaco intoxicante, la puede conocer el facultativo mediante analítica ó monitorización; los factores operativos y biofísicos del paciente , también son conocidos por el facultativo.

$$w = \frac{B \cdot (1 - e^{-K \cdot A}) \cdot \sqrt{\frac{113}{PM}}}{\text{Volumen solución problema}} \cdot td \quad \text{Ec. (44)}$$

A partir de un peso molecular medio del CILi, calculado teóricamente a partir de los radios iónicos medios medios (hidratados), se pueden obtener las ecuaciones multifactoriales predictivas "in vivo" del tipo :

$$Cl \text{ in vivo} = f(Vbi, Vld, td, LBW, A, \bar{PM}) \quad \text{Ec. (45)}$$

Por otra parte, para el desarrollo de estas ecuaciones vamos a establecer ecuaciones multifactoriales predictivas del aclaramiento de creatinina en función de las áreas de los dializadores, las cuales a su vez nos van a permitir desarrollar las funciones multifactoriales anteriormente descritas en la ecuación 45. Vamos a estimar ecuaciones predictivas para el CILi en función de las áreas y de un peso molecular aparente medio, estimado a partir de radios iónicos de tablas, y vamos a validar las

ecuaciones predictivas semiteóricas contrastando los resultados con estudios "in vitro", realizando estudios del aclaramiento del CILi a distintas concentraciones, distintos dializadores y distintas condiciones operativas.

Finalmente, comprobaremos que los aclaramientos predictivos acuosos, se aproximan a los obtenidos "in vitro", validando así las ecuaciones predictivas, a partir de las cuales e introduciendo las correcciones oportunas establecidas por **Maher**, se pueden definir ecuaciones multifactoriales predictivas para el aclaramiento "in vivo" que tendría el CILi, al dializar en condiciones operativas definidas a un determinado paciente cuyas características biofísicas conocemos.

Las características operativas que conocemos del dializador son: el área efectiva en metros cuadrados, que en la ficha técnica va en función del peso y tamaño del paciente. La velocidad de perfusión,  $V_{bi}$ , y la velocidad del líquido de diálisis,  $V_{ld}$ , nos condicionan los parámetros  $B$  y  $K$ .  $F_{av}$ , factor de la fístula arterio-venosa como ya hemos comentado, en un paciente sometido a Hemodiálisis es aproximadamente igual a 0,9, y en el caso de

tratarse de una intoxicación de un paciente con función renal normal, Fav es 1. Y td lo calculamos según hemos visto.

Así mismo, las características biofísicas del paciente, peso y altura son fáciles de conocer y el hematocrito los calculamos mediante analítica.

Respecto a las características farmacocinéticas poblacionales del CLi, las conocemos también, tales como coeficiente de distribución, unión a proteínas plasmáticas y coeficiente intraeritrocitario.

### 1.7.- Clínica y Farmacología del Litio

El uso del Litio ha modificado de manera dramática tanto el diagnóstico como el tratamiento en Psiquiatría. El descubrimiento de la eficacia del Litio en trastornos bipolares del ánimo ha demostrado que a muchos de estos pacientes se les diagnosticaban erróneamente como trastornos esquizofrénicos.(68)

### 1.7.1.- Indicaciones clínicas

Como fármaco profiláctico para trastornos afectivos bipolares, el Litio disminuye de manera importante la frecuencia y gravedad de ataques maníacos y depresivos en un 70% de los pacientes (68). Es más predecible una respuesta positiva si el enfermo ha tenido episodios poco frecuentes (no más de dos por año con intervalos sin psicopatología). Hay una respuesta positiva más frecuente en individuos con familiares sanguíneos con diagnóstico de ataques maníacos o hipomaníacos. Los pacientes que cambian rápidamente de adelante hacia atrás entre ataques maníacos y depresivos (cuando menos cuatro ciclos por año) por lo general responden mal a la profilaxis con Litio al inicio, pero algunos mejoran continuando el tratamiento por mucho tiempo. En este grupo se ha utilizado con cierto éxito la carbamacepina.

Los síntomas maníacos o hipomaníacos agudos responderán al tratamiento con Litio, pero es común usar neurolépticos para tratar la etapa maníaca de excitación o psicótica (como es indicado en el tratamiento de la psicosis) y después decidir con el paciente y la familia sobre la posibilidad de la

profilaxis prolongada con el Litio. La decisión por lo general se basa en la gravedad del trastorno. Los esquizoafectivos y algunos casos de esquizofrenia son tal vez trastornos afectivos bipolares atípicos, para los cuales puede ser eficaz la terapéutica con Litio.

El Litio sólo o combinado con antidepresivos cíclicos en las fases agudas es útil en la profilaxis de algunas depresiones unipolares recurrentes (tal vez un trastorno bipolar no diagnosticado). Es un fármaco adjunto eficaz con antidepresivos en el tratamiento de la depresión resistente. El Litio puede mejorar las conductas agresivas inespecíficas y los síndromes de descontrol. Las dosis son las mismas que en el trastorno bipolar. La mayoría de los pacientes con una enfermedad bipolar puede tratarse con Litio sólo, aunque requerirá el uso continuo o intermitente de un neuroléptico, un antidepresivo o carbamacepina. Una excelente fuente de información sobre el Litio es el Centro de Información de Litio de la Universidad de Wiscosin, en su Departamento de Psiquiatría.

#### 1.7.2.-Formas Farmacéuticas y Posología

El carbonato de Litio se presenta generalmente en forma de comprimidos con un contenido de 300 miligramos. En una pequeña minoría de los pacientes, se puede requerir forma o unidades de liberación controlada de diferentes dosis. El citrato de Litio se encuentra disponible en jarabe para enfermos cuya adaptabilidad es un problema.

La dosis es la necesaria para conservar los valores sanguíneos en límites terapéuticos. En ataques agudos es de 1 a 5 meq/L. Aunque hay controversia sobre la dosis óptima para el mantenimiento crónico, muchos médicos reducen el valor agudo de 0,6 a 1 meq/L con el propósito de disminuir los efectos adversos. La dosis para satisfacer esta necesidad varía en los diferentes individuos y se determina con una dosis de prueba de 600 mg de carbonato de Litio después del estudio clínico, que debe incluir antecedentes y examen físico; hematimetría completa; determinaciones de T4, TSH, nitrógeno uréico sanguíneo, creatinina y electrolitos; análisis de orina y ECG. A las 24 horas de administrar una dosis de prueba, se toma una muestra de sangre para cuantificación de Litio.

La dosificación diaria de Litio necesaria para producir concentraciones terapéuticas (basada en una dosis de prueba de 600 mg) (68).

Concentración de Litio en 24 horas (meq/L)	Dosis diaria total mg
< 0,05	3600
0,05 a 0,09	2700
0,10 a 0,14	1800
0,15 a 0,19	1200
0,20 a 0,23	900
0,24 a 0,30	600
> 0,30	300

La costumbre usual es administrar Litio en la forma más conveniente, para que haya un mínimo de efectos secundarios. La dosis de una vez al día es aceptable, pero algunos pacientes

tienen menos náuseas cuando lo toman en dosis divididas en las comidas.

### 1.7.3.- Farmacocinética del Litio

El Litio se absorbe con facilidad, alcanzando valores séricos máximos en el transcurso de 1 a 3 horas y su absorción total se lleva a cabo en 8 horas. La mitad del Litio corporal total se elimina en 18 a 24 horas (95% en orina)(69).

Para determinar los valores de Litio debe tomarse una muestra de sangre 12 horas después de la última dosis. Deben determinarse las concentraciones séricas cada 1 a 3 semanas en la etapa inicial de sostén y después cuando esté indicado clínicamente (cuando menos cada 3 o 4 meses), en particular si hay algún trastorno que pueda disminuir los valores de Sodio (por ejemplo, diarrea, deshidratación uso de diuréticos, etc.). Los enfermos que reciben Litio deben usar diuréticos con precaución y sólo bajo una estrecha supervisión médica.

Los diuréticos como la tiazida, aumentan la resorción de Litio en el túbulo renal propio, originando un aumento de los valores séricos y hay que ajustar la administración del fármaco para compensarlo. La dosis de Litio debe reducirse de un 25 a un 40 % cuando el paciente recibe 50 mg de hidroclorotiazida diarios. Los diuréticos que no eliminan Potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno) también pueden aumentar las concentraciones séricas de Litio y requieren una vigilancia cuidadosa de las mismas. Los diuréticos del asa (furosemida, ácido etacrínico, bumetanida) no parecen alterar los valores de Litio. El uso simultáneo de Litio y ECA requiere una reducción de 50 a 70 % en la ingesta de Litio para obtener valores terapéuticos de este último.

#### 1.7.4.- Interacciones del Litio con otros medicamentos

<b>Medicamento</b>	<b>Efecto</b>
Acido valproico	Disminuye concentración de Litio
Bicarbonato sódico	Aumenta eliminación de Litio
Diuréticos osmóticos (urea, manitol)	Aumentan eliminación de Litio

**Diuréticos que ahorran Potasio Aumentan concentración de Litio**  
(espironolactona, amilorida, triamtereno)

**Diuréticos tiazídicos Aumentan concentración de Litio**

**Fenilbutazona Aumenta concentración de Litio**

**Fluoxetina Aumenta concentración de Litio**

**Ibuprofén Aumenta concentración de Litio**

**Indometacina Aumenta concentración de Litio**

**Inhibidores ECA Aumentan concentración de Litio**

**Metildopa Rigidez, mutismo, contracturas**

**fasciculares**

**Succinilcolina Aumento duración de la acción de la**

**succinilcolina**

**Teofilina, aminofilina Aumentan eliminación Litio**

## 1.7.5.- Efectos secundarios del Litio

### 1.7.5.1.- Iniciales

Los efectos secundarios iniciales, que suelen ser pasajeros, son síntomas gastrointestinales leves (se debe tomar el Litio con los alimentos), temblores finos (tratarlos con propanolol, de 20 a 60 mg/día por vía oral, sólo si son persistentes), debilidad muscular ligera y cierto grado de somnolencia. En ocasiones hay poliuria moderada (disminución de la respuesta renal a la hormona diurética) y polidipsia (acompañada de mayores concentraciones de renina en el plasma).

La administración de Potasio puede bloquear ese efecto. Son muy comunes el aumento de peso (con frecuencia por las calorías en los líquidos ingeridos por la polidipsia) (70 - 74).

### 1.7.5.2.- Otros efectos secundarios

Incluyen aumento de peso, bocio (3%, con frecuencia eutiroideo), hipotiroidismo (10 %, la administración concomitante de Litio y Iodo aumenta el efecto hipotiroideo y bociógeno de ambos

fármacos), alteraciones de la prueba de la tolerancia a la glucosa hacia una curva tipo diabético, diabetes insípida nefrótica (por lo general se resuelve ocho semanas después de suspender la terapia con Litio), síndrome nefrótico, edema, pseudotumor cerebral (practicar examen de fondo de ojo si hay cefaleas o visión borrosa) y leucocitosis. En un pequeño número de casos se ha señalado sabor metálico, caída de cabello y fenómeno de **Raynaud**. (67).

Es necesario valorar las funciones tiroidea y renal en intervalos de 3 a 4 meses. Casi todos los efectos secundarios remiten cuando se suprime la administración de Litio; los residuales no suelen ser importantes.

La mayoría de los médicos tratan el hipotiroidismo por Litio (más común en mujeres) con hormona tiroidea mientras continúan administrando el fármaco. En algunos pacientes aumentan los valores de la hormona paratiroidea y hay hipercalcemia. Durante la administración de Litio puede haber anomalías electrocardiográficas (en especial aplanamiento o inversión de la onda T), pero no tiene mayor importancia clínica. Es posible que haya bloqueo sinoauricular, en particular en personas de edad avanzada.

Cuando se administra Litio, es importante utilizar con precaución otros fármacos que prolongan la conducción intraventricular. El Litio deteriora la función ventilatoria en pacientes con obstrucción de vías respiratorias.

El Litio sólo no tiene un efecto significativo en la función sexual, pero cuando se combina con benzodiazepinas (clonacepan en la mayoría de los pacientes sintomáticos) origina disfunción sexual en alrededor del 50 % de los pacientes varones. Puede precipitar o exacerbar la psoriasis en algunos pacientes. Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con Litio pueden tener rigidez en la rueda dentada y en ocasiones otros signos extrapiramidales. El Litio potencia los efectos parkinsonianos del haloperidol. Se ha señalado gran variedad de secuelas neurológicas, pero casi todas remiten con rapidez cuando se interrumpe el tratamiento con Litio (disminuyen lentamente a lo largo de una semana).

El uso prolongado de Litio tiene efectos adversos en la función renal ( con fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomerulosclerosis ) en algunos pacientes, que no siempre son por completo reversibles. Un aumento de los valores séricos de creatinina indica que debe hacerse una valoración a fondo de la

función renal. Se ha observado incontinencia en mujeres, al parecer relacionada con cambios en el equilibrio colinérgico y adrenérgico vesical. El tratamiento prolongado con Litio también se ha acompañado de una disminución relativa del grado de memoria y del procesamiento perceptual (que afecta a la adaptabilidad en algunos casos). También se ha observado cierto deterioro de la atención y de la reactividad emocional. El delirio con Litio con valores terapéuticos del fármaco, es una complicación rara y con frecuencia persiste gravemente varios días después de que las concentraciones séricas se tornan insignificantes. Se ha llegado a observar encefalopatía en pacientes con tratamiento combinado de Litio y un neuroléptico, así como en quienes padecen una afección cerebrovascular, que requiere en consecuencia una valoración cuidadosa de pacientes que desarrollan signos neurotóxicos a concentraciones sanguíneas subtóxicas.

La administración de Litio al inicio de la gestación incrementa la frecuencia de anomalías congénitas, con una mayor desviación hacia las cardiovasculares. Es por ello por lo que se aconseja a las mujeres que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Litio, o al menos que durante el primer

trimestre de la gestación se abstengan de tomarlo. Sin embargo, a pesar de las comunicaciones iniciales de aumento en las anomalías fetales, como la anomalía de **Ebstein**, estudios recientes en perspectiva sugieren que el riesgo que impone el Litio sobre el embarazo puede ser exagerado (74, 75). En mujeres que utilizan Litio y amamantan hay que pensar en la alimentación con biberón, ya que su concentración en la leche materna es de un tercio a la mitad de esta en suero.

#### 1.7.6.- Intoxicación con Litio

Una clara intoxicación puede ocurrir con valores sanguíneos mayores de 2 meq/L. Con frecuencia resultan de pérdida de Sodio por afecciones renales, ya que el Sodio y el Litio se resorben en el mismo sitio en los túbulos renales proximales. Cualquier pérdida de Sodio por diarreas, uso de diuréticos o transpiración excesiva aumenta los valores de Litio. Los síntomas y signos incluyen vómitos y diarreas, estas últimas exacerban el problema porque se pierde más Sodio y se absorbe más Litio (76-101).

Otros signos y síntomas, algunos de los cuales pueden no ser reversibles, incluyen temblores, debilidad muscular de grado

muy manifiesto, confusión, disartria, vértigo corioatetosis, ataxia, hiperreflexia, rigidez, falta de coordinación, mioclono, convulsiones y coma. La intoxicación es más elevada en personas de edad más avanzada, que deben conservarse con valores séricos ligeramente bajos.

La sobredosis de Litio puede ser accidental, intencional o por mala vigilancia, o bien como veremos más adelante por problemas renales.

La adaptabilidad al tratamiento con Litio se afecta de manera adversa por la pérdida de algunas experiencias hipomaniacas valoradas por el paciente. Incluyen extroversión social y una sensación de mayor gozo en muchas actividades, como el sexo y los negocios, a menudo con aumento en la productividad en los últimos (la creatividad se ha correlacionado positivamente con trastornos bipolares).

Los pacientes que presentan ingestión masiva de Litio o valores mayores de 2,5 meq/L deben tratarse induciendo la emesis y con lavado gástrico. Si la función renal es normal, la diuresis osmótica y salina aumentan la eliminación renal del Litio. También es útil alcalinizar la orina, ya que el bicarbonato de sodio disminuye la resorción de Litio en el túbulo proximal, igual que la

acetazolamida. La aminofilina potencia el efecto diurético incrementando el índice de filtración glomerular de Litio. Los fármacos que afectan al asa distal no actúan en la resorción de Litio. Las concentraciones mayores de 2,5 meq/L (confirmadas las concentraciones de Litio en el líquido cerebrospinal) deben considerarse una indicación para llevar a cabo la Hemodiálisis.

## 2.- OBJETIVO

Dentro del campo de los fármacos con influencia o aplicación en hemodiálisis nos hemos centrado en el caso del Litio debido a que presenta un margen terapéutico muy estrecho y por sus posibles efectos tóxicos.

Las sales de Litio, en forma de carbonato por lo general, vienen siendo utilizadas desde muy antiguo en el campo de la Psiquiatría, y se indican en patologías de etiología maniaco-depresivas.

El Litio se emplea como tratamiento de primera elección en la enfermedad bipolar (psicosis maniaco-depresiva). Es útil en el control de los episodios maníacos y en la profilaxis de las recurrencias. También se utiliza en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos psiquiátricos.

La intoxicación aguda por Litio, como veremos más adelante, se caracteriza por un síndrome clínico grave y potencialmente fatal.

Aparecen náuseas, vómitos, diarrea e Insuficiencia Renal. Los síntomas neurológicos incluyen irritabilidad neuromuscular,

ataxia, disartria, temblor, confusión, habla farfullante, delirium, alucinaciones convulsiones, estupor y coma (67).

El tratamiento de la intoxicación aguda debe incluir medidas de soporte cardiorrespiratorio, inducción del vómito, (si la sobredosis fue reciente) o lavado gástrico.

Si la intoxicación es moderada suele resultar útil la infusión de suero salino, pero si es grave está indicada la Hemodiálisis.

Debido al estrecho margen terapéutico del Litio, ha de ser manejado con precisión posológica, y aún así , puede resultar tóxico, ya que como hemos comentado, los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de cada fármaco, varía de un paciente a otro, y aún más si existen complicaciones relativas a patologías renales.

En la práctica real nos podemos encontrar con dos casos bien definidos:

Paciente con Insuficiencia Renal Crónica, sometido a Hemodiálisis y tratado con Litio. Es el caso típico en el que hay que considerar las pérdidas interdialíticas y las intradialíticas debidas al dializador.

Paciente con función renal normal, con intoxicación aguda por carbonato de Litio, y al cual es obligatorio (y único tratamiento

real indicado) tratar con Hemodiálisis. (67).

El tratamiento para las intoxicaciones farmacológicas es muy variado dependiendo del tipo de tóxico, dosis administrada, estado del paciente, edad, peso, etc.

En general, las características físico-químicas de los fármacos son las que deciden el tratamiento a emplear en las intoxicaciones, por ejemplo, la hidro y liposolubilidad, así como el tamaño molecular. Para los casos de Hemodiálisis nos referimos al índice de **GWILT**, para saber si un fármaco es dializable o no, o bien, si es más o menos fácilmente dializable.

$$I = \frac{1 - P}{Vd} ; \quad \begin{array}{l} P = \text{unión a proteínas plasmáticas} \\ Vd = \text{coeficiente de distribución} = 0,65 \text{ L/Kg} \\ \text{Para el caso del Litio, } I = 158 \% = \text{dializable} \end{array}$$

Los **objetivos** de nuestros estudios, planteados en vista a la bibliografía existente sobre el Litio, tratamiento de las intoxicaciones y aplicación de hemodiálisis a pacientes, consisten en estudiar y obtener ecuaciones predictivas de los aclaramientos del ión Litio, a través de dializadores convencionales a base de membranas de cuprofan.

Es de la máxima importancia en los casos de pacientes con intoxicación aguda por Litio, y cuyo único tratamiento de urgencia

es la aplicación de hemodiálisis, el conocer por parte de los facultativos, las condiciones operativas del dializador que hay que instaurar, el tiempo de diálisis y el tipo de dializador a emplear, es decir su área efectiva, todo ello con el objetivo de que los niveles del tóxicos bajen desde un nivel dado a otro por debajo de la concentración mínima tóxica.

Con el fin de facilitar esta mecánica de urgencias de cálculos de diálisis realizamos los presentes estudios, siendo nuestra pretensión y **OBJETIVOS**, la obtención de :

-ecuaciones predictivas para el cálculo del aclaramiento de creatinina en función del área de los dializadores empleados.

-establecer a partir de ellas una ecuación multifactorial que permita calcular la constante de eliminación del Litio -Kd Li- en el paciente en función de : tiempo de diálisis, área del dializador, condiciones de diálisis, peso del paciente y concentración del tóxico.

-estudio " in vitro " multifactorial de eliminación de Litio y comprobar que los resultados son semejantes a los obtenidos con estas ecuaciones predictivas.

Para lo cual, primero se han estimado las ecuaciones de regresión para la eliminación de creatinina " in vitro " por estas membranas.

Así mismo, ha sido nuestro objetivo, obtener estas ecuaciones del aclaramiento " in vitro" del ión Litio en solución acuosa, mediante un sistema experimental de Hemodiálisis.

Posteriormente, comprobar que los valores obtenidos experimentalmente para los aclaramientos de Litio, pueden o no, desviarse del valor predictivo estimado según la experimentación anterior. (predicciones teóricas)

De la misma forma, se pretende estimar ecuaciones predictivas de aclaramiento de Litio, en base a los aclaramientos estimados experimentalmente; éstos, previa introducción de los correspondientes factores de corrección definidos por **Maher** (unión a proteínas plasmáticas, coeficiente intraeritrocitario, etc), nos permiten estimar con buena aproximación el grado de eliminación " in vivo" de este ión.

Y finalmente, la elaboración de ecuaciones que permitan estimar, en base a las características operativas de los dializadores y las demográficas y biomédicas del paciente, cuáles serán las pérdidas de Litio y por tanto las cantidades a reponer en enfermos sometidos a Hemodiálisis, y los tiempos necesarios de Hemodiálisis para bajar los niveles de Litio desde concentraciones tóxicas a niveles terapéuticos en casos de intoxicaciones agudas.

### 3.- MATERIAL Y METODOS

#### 3.1.- Consideraciones teóricas

Antes de pasar a describir todos los materiales, aparatos e instrumental utilizado, así como los procesos de Laboratorio empleados, vamos a describir el proceso mediante el cual, estadísticamente hemos estudiado el aclaramiento de una molécula patrón, como la creatinina, para una gama de distintos dializadores, con distintas áreas, en distintas condiciones operativas y distintos espesores de membrana, y así hacer una estimación del cálculo de la constante de eliminación por el dializador,  $K_d$ , para el fármaco estudiado para aplicarla en la resolución de las ecuaciones farmacocinéticas expuestas.

Ya hemos comentado las dificultades que existen para la determinación de dicha constante de eliminación, dada la gran variabilidad que en la práctica adquieren distintos factores que inciden directamente en ella, por ejemplo: espesor de la membrana de diálisis, superficie efectiva de la membrana, velocidad de perfusión de la solución del fármaco problema y presión transmembrana, etc.

Para abordar este tema pensamos en un plan de trabajo inicial que abarcó varias fases : en la primera realizar un análisis estadístico del aclaramiento en diversos dializadores, en función de sus características operativas (se aportan en las fichas técnicas).

Posteriormente, una experimentación mediante diálisis "in vitro" y estudio de la aproximación de los resultados obtenidos con los esperados por las conclusiones en la fase anterior.

### 3.2.- Análisis estadístico del aclaramiento en distintos dializadores, en función de sus características operativas

En la introducción se han estudiado los distintos factores que afectan a la constante de eliminación de una sustancia por un dializador concreto, y se ha argumentado que dicha influencia puede resumirse en tres grupos de factores :

- intrínsecos de la máquina de diálisis:

espesor de la membrana de diálisis

superficie efectiva de la membrana

- relacionados con las técnicas operacionales:

velocidad de perfusión sanguínea

presión transmembrana

- intrínsecos de la molécula estudiada

peso molecular

En estudios precedentes se han encargado de establecer una relación entre los factores pertenecientes a los dos últimos grupos y el aclaramiento conseguido con un dializador concreto. Se pretende generalizar esta relación para que sea aplicable a cualquier dializador.

Se tiene una clara referencia de la influencia que los tres últimos factores tienen sobre la constante de eliminación. Se ha tratado por tanto, de establecer una relación matemática entre el espesor de la membrana de diálisis y la superficie efectiva de membrana y el aclaramiento conseguido con el dializador, que permita, en combinación con las ya conocidas para la velocidad de perfusión sanguínea, la presión transmembrana y el peso molecular, determinar la constante de eliminación en cualquier dializador, sea cuales sean sus características técnicas.

Para ello se ha tomado como referencia el aclaramiento conseguido para una molécula estándar: la creatinina, elegida por ser la preferida habitualmente para estimar la capacidad depurativa de los dializadores y comparar la eficacia de unos y

otros.

Una primera aproximación al estudio manifestó la necesidad de dar un tratamiento separado a la componente difusiva y a la componente convectiva del aclaramiento, dada la diferente naturaleza de sus mecanismos de transferencia de masas a través de la membrana semipermeable. Esto facilita además notablemente el estudio, ya que, por su misma definición, el aclaramiento difusivo y el aclaramiento convectivo separan la influencia de la velocidad de perfusión sanguínea y la de la presión transmembrana sobre el aclaramiento total, lo que nos permite fijar una de las componentes del aclaramiento, el convectivo por ejemplo, y estudiar como afectan los demás parámetros a la componente difusiva del aclaramiento, y viceversa, siendo el conjunto de la modificación de ambas componentes la influencia de dichos parámetros sobre el aclaramiento total.

### 3.2.1.-Componente difusiva del aclaramiento

Para establecer la influencia que el espesor y la superficie de membrana tienen sobre la componente convectiva del aclaramiento, se han fijado los parámetros de velocidad de perfusión del líquido de diálisis y la presión transmembrana en

condiciones estándar (  $V_d = 500 \text{ mL/min}$ ;  $TPM = 100 \text{ mmHg}$  ), y se ha estudiado la variación del aclaramiento conseguido, con la superficie efectiva del dializador empleado, fijando la velocidad de perfusión de la solución del fármaco problema a  $200 \text{ mL/min}$  y  $300 \text{ mL/min}$  (69).

En principio, prodría parecer más lógico fijar la presión transmembrana en  $0 \text{ mm Hg}$ , se obtendría así un aclaramiento difusivo puro, en el que no intervendría aparentemente la capacidad de ultrafiltración de la membrana de diálisis, pero como ya se ha indicado cuando hablábamos de tipos de membrana, en la introducción teórica, es imposible por razones técnicas dejar de crear una cierta presión positiva en la cámara sanguínea del dializador, originada simplemente por la propia presión creada por la sangre al ser impulsada dentro del dializador. Además, una presión transmembrana igual a cero no garantiza la ausencia total de ultrafiltración a través de la membrana, pues las propias variaciones en la presión osmótica sanguínea que se producen como consecuencia del transporte difusivo, crean pequeñas diferencias de presión que potencian una cierta ultrafiltración. Fijando la TPM en  $100 \text{ mm Hg}$ , esas variaciones se hacen despreciables, a la vez que nos aproximamos lo más posible a la

situación clínica real, que utiliza presiones transmembrana que oscilan en torno a este valor.

Para establecer una relación matemática entre espesor/superficie efectiva/aclaramiento, se ha optado por el principio constructivista de universalización: se ha comenzado recogiendo y analizando en primer lugar, datos de aclaramiento de dializadores pertenecientes a una misma serie, la serie **Alwal GFE** de **Gambro**®, con el fin de probar la viabilidad del estudio con un grupo de membranas de diálisis, que en principio, por pertenecer a una misma serie de fabricación, deberían permitir eliminar la influencia que pudiera surgir de diferencias microestructurales en la membrana, originadas por modificaciones o variantes en el proceso de síntesis industrial. El grupo de dializadores empleado se reseñan en el **Anexo I**, centrando el estudio en los dializadores de 8 y 11 micras de espesor, por ser los más numerosos, para observar la influencia del espesor de membrana, y comprobando a continuación la posibilidad de dar un tratamiento conjunto a todas las membranas cualquiera que sea su espesor.

En todos los casos, se realizó un doble estudio de la relación existente entre el aclaramiento de creatinina del dializador y la superficie efectiva de la membrana:

En primer lugar se ha realizado una regresión lineal simplificada, para facilitar una primera aproximación al problema y con el fin de observar hasta que punto se ajustan dichos aclaramientos a los modelos físicos propuestos para el estudio de transporte de masas a través de una membrana semipermeable.

Y en segundo lugar, se ha realizado un estudio de regresión no lineal, estadísticamente avanzada, con la finalidad de obtener una relación matemática lo más ajustada posible, para emplearla posteriormente en el cálculo de la constante de eliminación  $K_d$ . En este caso, el ajuste matemático se ha realizado partiendo de los modelos más simples, ascendiendo paulatinamente en la complejidad de la función matemática.

### 3.2.2.- Componente convectiva del aclaramiento

El estudio de la componente convectiva del aclaramiento se ha abordado de forma distinta al de la componente difusiva. La razón de esto es que, por un lado tenemos la influencia de la velocidad de perfusión sanguínea, lo que facilita enormemente la estrategia de aproximación al problema, y por otro, existe un parámetro que relaciona directamente la presión transmembrana con la velocidad de ultrafiltración: el coeficiente de ultrafiltración,

perfectamente conocido para cada dializador.

Como consecuencia, el estudio de la relación entre el aclaramiento convectivo y el espesor y la superficie de la membrana de diálisis se ha desplazado hacia el estudio de la relación existente entre el coeficiente de ultrafiltración,  $U_f$ , y ambos factores.

El protocolo utilizado para establecer dicha relación ha sido semejante al empleado con la componente convectiva del aclaramiento: se ha comenzado estableciendo la relación existente entre el coeficiente de ultrafiltración y la superficie efectiva en la serie **Alwal GFE de Gambro®**, extendiendo el estudio a continuación al resto de dializadores, agrupados, en principio, según sus espesores de membrana y tratando a continuación de generalizar el estudio a todas las membranas, independientemente de su espesor.

El estudio estadístico de dicha relación se proyectó de forma paralela al de la componente difusiva, realizando una primera aproximación lineal, para observar hasta que punto se ajustaban los datos al modelo físico de transporte de masas reseñado y una segunda aproximación mediante regresión no lineal, para obtener una función matemática lo más ajustada a la relación existente

entre el coeficiente de ultrafiltración y el espesor y la superficie de membrana. (Como veremos más adelante no fue necesario esta segunda parte del estudio matemático, ya que, a diferencia de la componente convectiva del aclaramiento, la componente difusiva se ajustaba bastante bien al modelo teórico de transporte de masas a través de membranas semipermeables).

#### \* Características del análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha optado por el estudio de distintos modelos establecidos mediante regresión no lineal frente a las transformaciones lineales (transformación por inversos - Lineweaver-Burk, transformación logarítmica ,etc.) empleadas habitualmente cuando se analizan sistemas biológicos, debido a que no consideran la propagación del error en la ecuación transformada, por lo que la estima de los parámetros y sus límites de confianza son erróneos (102, 103).

Es necesario señalar, que el corto rango de valores de superficie efectiva en que se mueven los distintos dializadores, permite realizar aproximaciones con múltiples funciones matemáticas, obteniéndose fácilmente resultados con significación

estadística aceptable y que permiten realizar aproximaciones predictivas relativamente precisas.

Como criterio para discernir entre los distintos modelos matemáticos se utilizaron, en función del método de ajuste empleado:

regresión lineal :

coeficiente de correlación  $r$

parámetro  $Z$  de Fisher

regresión no lineal:

suma del cuadrado de los residuales

% coeficiente de variación estimado

opcionalmente el test  $F$

El tratamiento estadístico se realizó con el paquete informático SIMFIT.

La experimentación mediante diálisis "in vitro" y estudio de la aproximación de los resultados obtenidos con los esperados en el estudio de la componente difusiva.

Se ha diseñado una serie de experimentos con el fin de comprobar hasta que punto es posible predecir el aclaramiento de la sustancia problema por un dializador concreto, en función de sus características de espesor y superficie de membrana y de las condiciones operativas en que se realice la diálisis.

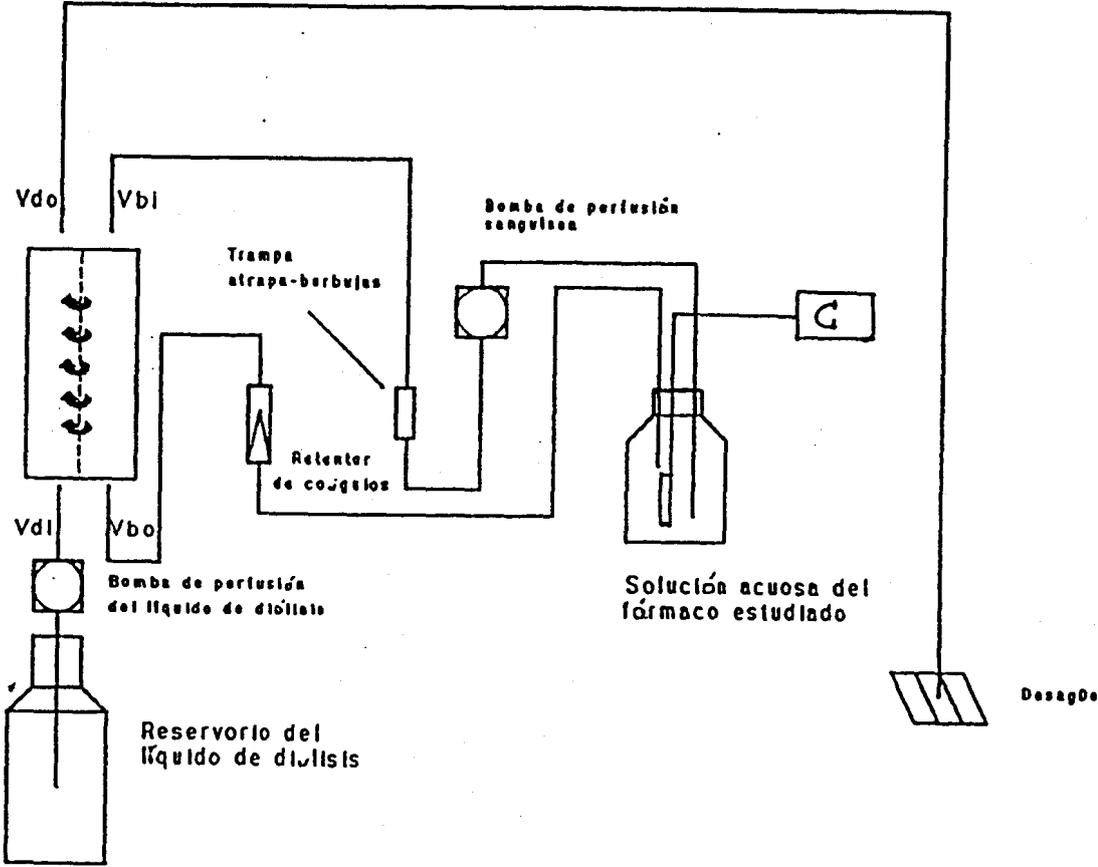
Para ello se han escogido tres dializadores con distintas superficies de membrana, en los que han llevado a cabo tres series de experimentos de diálisis "in vitro", fijando la presión transmembrana en 100 mm Hg, modificando la velocidad de perfusión de la vía sanguínea en cada experimento, asignándole los valores de 200 mL/min y 300 mL/min. Cada serie la repetimos diez veces.

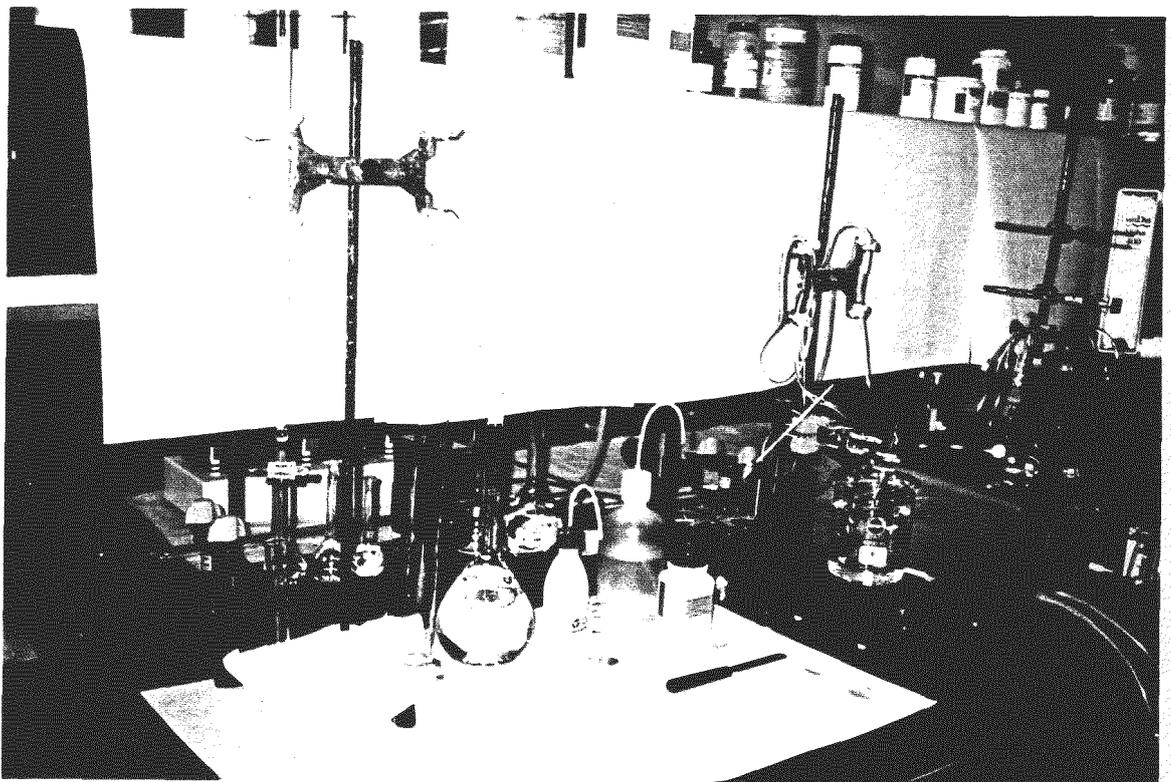
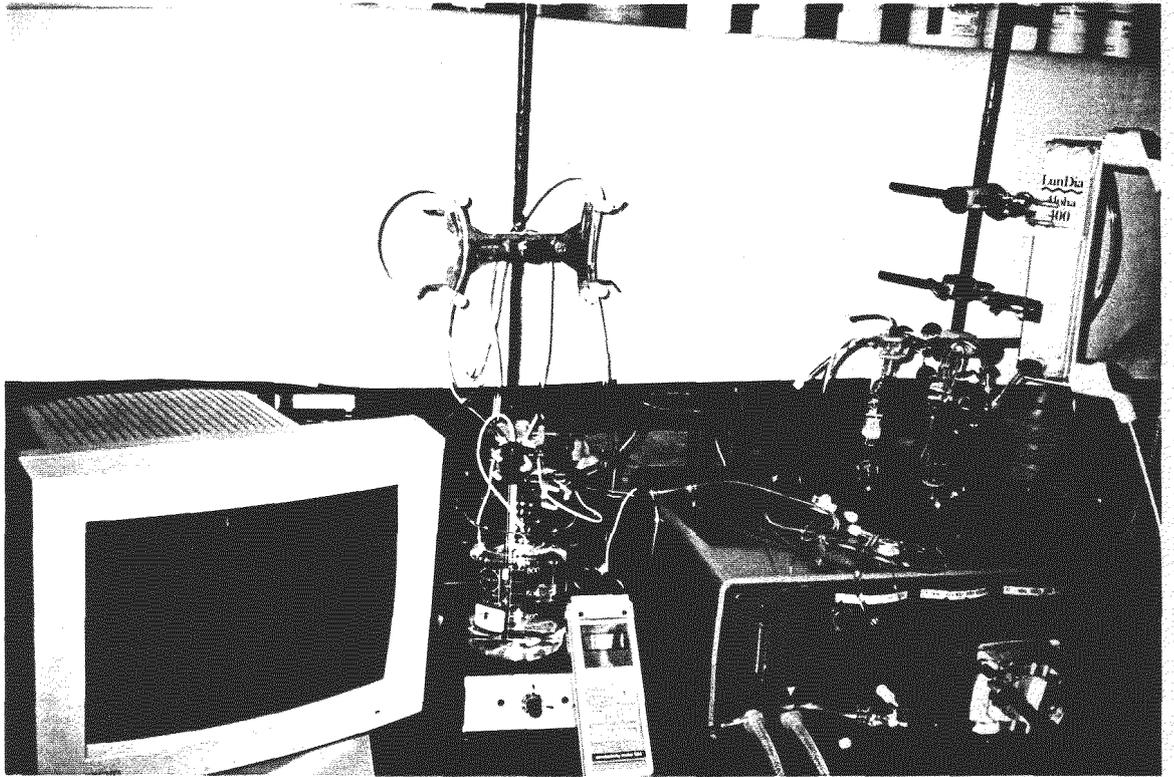
Para establecer el valor del aclaramiento se escogió el método de cálculo del coeficiente de extracción, tomando las muestras de  $C_{bi}$  y  $C_{bo}$  en las vías de entrada y salida del compartimento sanguíneo. El coeficiente de extracción tomado para el cálculo del aclaramiento fue la media del obtenido para las muestras en cada experimento.

Para el ajuste de los parámetros operativos de la diálisis (velocidad de perfusión del líquido de diálisis, velocidad de perfusión de la vía sanguínea, presión en la línea arterial, presión

en la línea venosa, presión transmembrana ) se empleó un monitor de hemodiálisis de la casa Gambro ®, modelo AK-10 System, especialmente adaptado para la realización de diálisis "in vitro". En la Figura 6 se recoge el esquema del montaje realizado para el desarrollo de la experiencia. En las Figuras 7 y 8 se recoge el monitor adaptado al estudio, el instrumental y aparataje empleado.

Figura 6. Esquema del montaje realizado para el desarrollo de la experiencia, siendo C el conductímetro.





Figuras 7 y 8.- Monitor de hemodiálisis adaptado al estudio farmacocinético "in vitro" e instrumental y aparataje empleado.

### 3.3.- Aclaramiento de Litio por distintas membranas de diálisis

Vistos anteriormente los experimentos y estudios sobre los aclaramientos de creatinina, en función de las áreas de los distintos dializadores, planteamos en este capítulo el estudio del aclaramiento del ión Litio en distintas soluciones acuosas mediante distintas membranas de diálisis.

En este estudio del aclaramiento del Litio en solución acuosa, pretendemos comprobar que el calculado predictivamente en las ecuaciones ya expuestas, se correlaciona con el calculado "in vitro", teniendo en cuenta los factores teóricos sobre el radio iónico hidratado y su influencia en el paso del poro de la membrana de diálisis, y el peso molecular hipotético.

Estas ecuaciones predictivas están propuestas en función del área del dializador, peso molecular hipotético, peso del paciente,  $V_b$ ,  $V_d$ , TPM y tiempo de hemodiálisis.

$Cl_w = f(\text{MW hipot.}, \text{Area}, V_b, t_d)$ . Para que este sistema "in vitro" tenga aplicación "in vivo", necesitamos aplicar las correcciones aportadas por Maher :

$Cl \text{ "in vivo"} = Cl_w (1-P) \cdot (1-H + H \cdot K)$ , y comprobar si los valores obtenidos "in vitro" se correlacionan, como decimos, con

los obtenidos mediante las ecuaciones predictivas, y así validamos el método.

Planteamos un sistema experimental dispuesto mediante un riñón artificial de la marca Gambro ®, tipo AK-10 System, y distintos dializadores de los tipos Lundia y Alpha.

Así mismo, disponemos como elementos generales de :

- PC tipo Pentium 133 ®,
- Impresora Hewlet&Packard Deskjet 670 C ®,
- Conductivímetro Crison ®, modelo 524,
- Creatinina QCA, in vitro diagnosticum, modified Jaffe method. Ref. 998891, lot. 177069, T amb.®,
- Cloruro de Litio, purísimo, M= 42,39, Panreac ®,
- Nitrato de Plata, soluc. 0,1 % P/V, lote 0710 E, Panreac.®.

Además, disponemos de un pHmetro Crison ®, cronómetro y líneas de diálisis para cada experimentación.

Respecto a la metodología práctica general : tras la conexión y encendido del riñón, cebamos el sistema con agua destilada, disponiendo los interruptores para  $V_b = 200$  ó  $300$  mL/min, según la experiencia,  $V_d = 500$  mL/min y TPM = 100 mmHg. Pinzamos las líneas como regla general, previamente a la

integración de la disolución anteriormente preparada. Esta disolución en todos los casos posee concentraciones de Cloruro de Litio intoxicantes, para asemejarlo a casos de intoxicaciones graves (Tabla I).

CLi (mg)	V (L)	Con (mg/L)	Dializador	Vb (ml/min)
200	0,975	205,12	LP-100	300
210	1	210,00	LP-100	200
250	1,05	238,09	LP-200	200
225	1,1	204,50	LP-200	300
230	0,98	224,69	A-400	200
290	1,3	223,07	A-400	300
300	1,0	300,00	A-600	200
215	0,97	221,64	A-600	300

**Tabla I.-** Concentraciones de CLi (mg/L), dializadores y condiciones operativas empleadas.

En el momento de la incorporación de la disolución intoxicante, homogénea, agitada constantemente y a temperatura ambiente, se conectan conductivímetro, cronómetro y pHmetro (no

teniendo los datos de este último relevancia Farmacocinética, al no variar sensiblemente), y también se liberan las pinzas de las líneas de diálisis.

Así en líneas generales comienza cada experiencia en las que se toman datos de conductividad (en microsiemens) en intervalos de tiempo conocidos, siendo estos de: inicial (0), 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 minutos.

Del mismo modo calculamos al final de cada diálisis las concentraciones de Cloruros, por volumetría de precipitación con Nitrato de Plata y conductivimetría, en los recipientes de inicio y fin de diálisis, con objeto de conocer y cuantificar lo que queda retenido en el dializador.

De esta manera disponemos de dializadores Lundia Pro 100, Pro 200, Alpha 400 y Alpha 600, y en todos ellos se realizan experiencias para distintas concentraciones intoxicantes y distintas condiciones operativas (Tabla I). Cabe destacar que para cada experiencia de las que a continuación se describen, se han tomado valores medios de quince experiencias anteriores para cada una de ellas.

## 4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1.- Estudio de la componente difusiva

Respecto a la componente difusiva del aclaramiento, como se indicó al principio, se ha comenzado estudiando la influencia que la superficie efectiva de la membrana de diálisis tiene sobre la componente difusiva del aclaramiento de un dializador, eligiendo como referencia para comparar los aclaramientos de los distintos dializadores la molécula de creatinina, que es la utilizada habitualmente con esta finalidad.

Se ha comenzado estudiando esta relación en una serie concreta de dializadores: la serie **Alwal GFE de Gambro®**. En la Tabla 2 se recogen los valores de las constantes B y K (constantes de ajuste de la curva) y datos estadísticos en los dializadores de la serie Alwal GFE, la representación gráfica de los aclaramientos de creatinina a partir de los valores de dicha tabla se muestran en la Gráfica 1, como puede observarse no existe una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y la superficie efectiva de la membrana de diálisis. Analizando qué tipo de función matemática se ajusta mejor a una curva de este tipo, puede observarse que

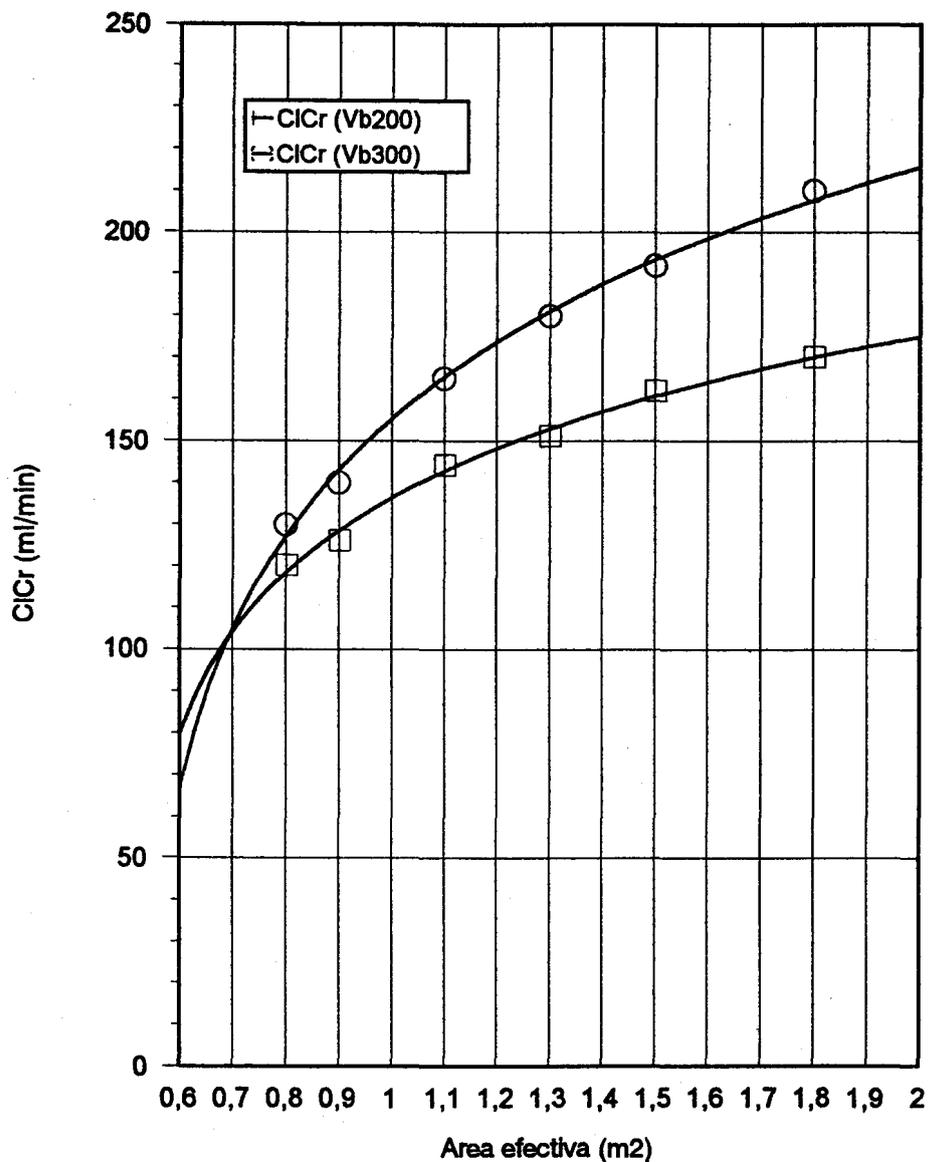
corresponde a una ecuación de tipo monoexponencial (Ec. 46) la cual se aproxima bastante a la relación existente entre los puntos de aclaramiento y la superficie efectiva del dializador. La ecuación calculada, permite un acercamiento con un coeficiente de variación realmente bueno. (Habitualmente, en un tipo de ajuste de tipo lineal, se considera aceptable un coeficiente de variación del 10 %. En una regresión no lineal como la estudiada se permiten coeficientes mucho más altos (40 a 50 %), en función de la complejidad de la ecuación testada y del número de puntos experimentales).

$$Cl = B \cdot (1 - e^{-K \cdot A}) \quad \text{Ec. (46)}$$

Ecuaciones más complejas, de tipo biexponencial, por ejemplo, quedan descartadas al ser comparadas con las propuestas por aparecer rápidamente parámetros redundantes que hacen que sean rechazadas al aplicar el test F.

Tabla 2.- Valores de las constantes B y K y datos estadísticos, en los dializadores de la serie Alwall GFE, en distintas condiciones operativas (Vbi).

Vbi (ml/min)	B $\pm$ SD	K $\pm$ SD	$\sum$ res <sup>2</sup>	n	%CV
200	190 $\pm$ 3	1,25 $\pm$ 0,05	1,3	6	0,96
300	270 $\pm$ 11	0,82 $\pm$ 0,06	5,68		1,7



**Gráfica 1.-** Evolución de los aclaramientos de creatinina en función del área del dializador en la serie de dializadores Alwall GFE, en distintas condiciones operativas (Vbi).

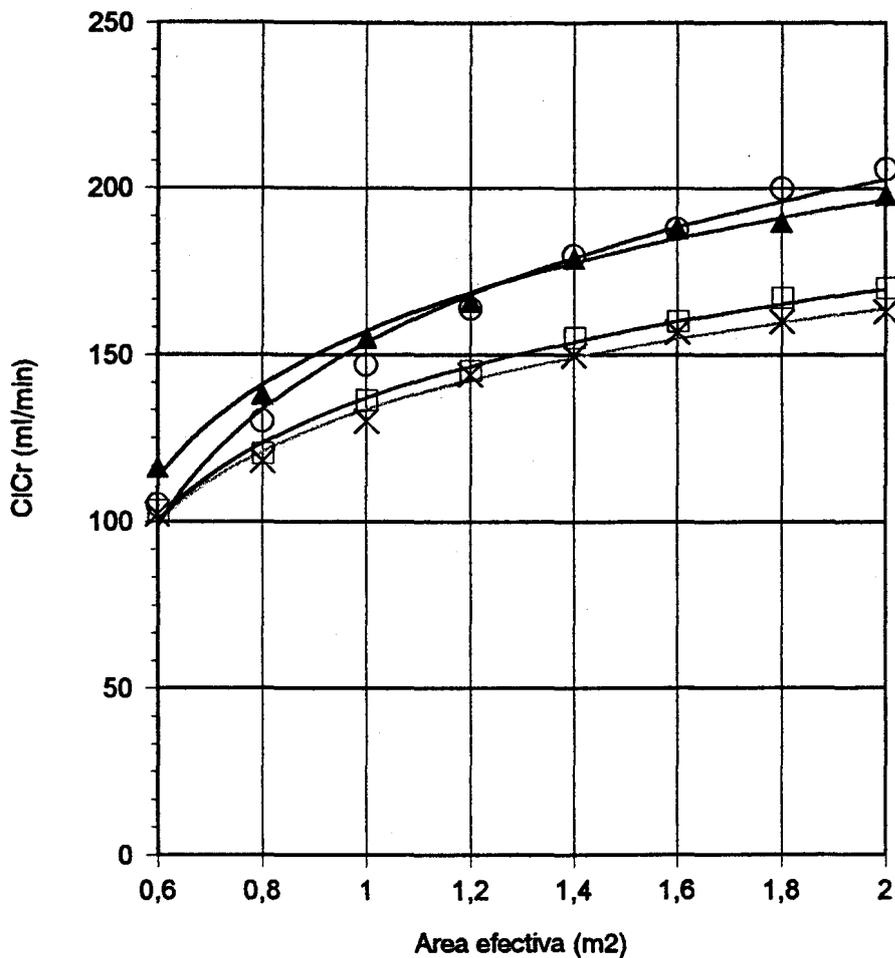
Al ampliar el estudio al conjunto de los dializadores de 8 y 11 micras de espesor de membrana, manteniendo el prototipo de función establecida, se produce un incremento del % coeficiente de variación, explicable por las diferencias que en el aclaramiento pudieran producir desigualdades en la microestructura de la membrana semipermeable, derivadas de los distintos procesos de fabricación empleados por unos fabricantes y otros. En la Tabla 3 se recogen los valores de las constantes B y K en función del espesor de membrana de los dializadores y distintas condiciones operativas. Así mismo en la Gráfica 2 se representan el tratamiento conjunto de la evolución del aclaramiento de creatinina, en el cual también se puede observar como las curvas para 8 y 11 micras no son significativamente diferentes manteniendo  $p < 0,05$ .

Aunque la diferencia entre ambos espesores de membrana parece acentuarse más en superficies de membrana algo mayores, éstas son poco empleadas en la práctica, pues sus coeficientes de ultrafiltración son elevados, dificultando el ajuste de la velocidad de ultrafiltración en la sesión de hemodiálisis. Si se tiene en cuenta además, que los espesores de las membranas de diálisis oscilan

entre 8 y 11,5 micras, es lógico pensar que todos los valores de aclaramientos van a incluirse dentro de los márgenes delimitados por estas curvas, no desviándose en exceso fuera de ellos, lo que favorece el tratamiento conjunto para todas las membranas cualquiera que sea su espesor.

**Tabla 3.-** Valores de las constantes B y K y datos estadísticos, para distintos espesores de membrana (8 y 11 micras) en los dializadores de la serie Alwall GFE.

Dializador	B+/-SD	K+/-SD	SM(res.) <sup>2</sup>	n	%c.v.
Vbi 200 mL/min	8 micras	180 +/- 7	1,4+/- 0,1	10	3,4
Vbi 200 mL/min	11 micras	171 +/- 7	1,5+/-0,1	13	3,9
Vbi 300 mL/min	8 micras	250 +/- 20	0,9+/- 0,1	10	3,8
Vbi 300 mL/min	11 micras	212 +/- 10	1,3+/- 0,1	13	4,3



○ ← 8 micras Vb200    ● ← 8 micras VB300  
 × ← 11 micras Vb200    ▲ ← 11 micras Vb300

**Gráfica 2.-** Evolución de los aclaramientos de creatinina en función del área del dializador, en espesores de membrana (8 y 11 micras) y condiciones operativas ( $V_{bi} = 200$  y  $300$  ml/min), en la serie de dializadores Alwall GFE.

En la Tabla 4 se recogen los valores de las constantes B y K y datos estadísticos del resultado del tratamiento conjunto de todos los espesores de membrana. En la Gráfica 3, representamos el resultado del aclaramiento de creatinina de dicho tratamiento conjunto.

Puede comprobarse que, tal como se esperaba no se produce una dispersión importante de los datos de aclaramiento, de hecho, el % coeficiente de variación se mantiene dentro del mismo rango que presentaba al tratar cada espesor de membrana por separado. Incluso se observa una disminución en la desviación estándar de los parámetros B y K, producida por el aumento en el número de puntos tomados para efectuar el ajuste de la función.

Con los argumentos expuestos queda justificado el dar un tratamiento conjunto a las membranas de distintos espesores, habiendo comprobado que no es un factor relevante a la hora de determinar la componente difusiva del aclaramiento del dializador, al menos, dentro del rango de espesores de membrana con los que se trabaja actualmente.

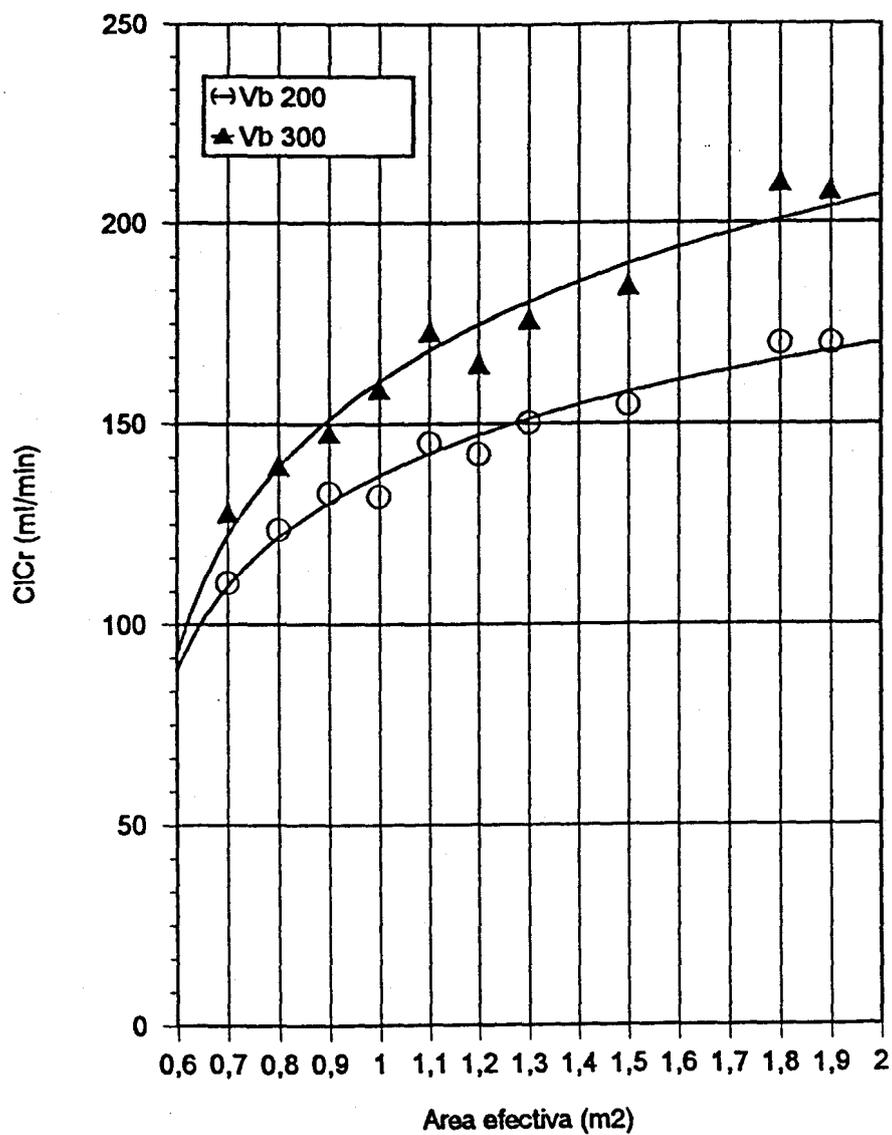
Una vez establecidas las ecuaciones que relacionan el aclaramiento de creatinina de un dializador con su superficie

efectiva, podemos ajustarlas para calcular el aclaramiento del CILi en función de su peso molecular medio, según la ecuación 47:

$$Cl = Clcr \sqrt{\frac{113}{PM}} \quad \text{Ec. (47)}$$

**Tabla 4.-** Valores de las constantes B y K y datos estadísticos del resultado del tratamiento conjunto de todos los espesores de membrana a distintas condiciones operativas ( $V_{bi}=200$  y  $300$  ml/min).

velocidad perfusion	B+/-SD	K+/-SD	SM(res)2	n	%c.v.
$V_{bi}200$ mL/min	185+/-5	1,3+/-0,08	34,3	33	4,1
$V_{bi}300$ mL/min	240+/-9	1,05+/-0,08	65,5		4,9



**Gráfica 3.-** Evolución de los aclaramientos de creatinina en función del área del dializador, en distintos espesores de membrana y condiciones operativas ( $V_{bi} = 200$  y  $300$  ml/min), en la serie de dializadores Alwall GFE.

#### 4.2.-Estudio de la componente convectiva

Respecto a la componente convectiva el resultado del análisis estadístico realizado con la serie de dializadores Alwall GFE de Gambro ® , se muestra en la gráfica 4 . Los coeficientes de ultrafiltración guardan una relación prácticamente lineal con la superficie efectiva de membrana, con unos coeficientes de correlación próximos a uno, permitidos dentro del rango de  $r$  para  $p > 0,05$  (Tabla 5).

Al ampliar el estudio a los dializadores de 8 y 11 micras de espesor puede observarse que se sigue manteniendo la relación lineal, pero las rectas definidas para cada espesor mantienen pendientes significativamente diferentes (Tabla 6).

Como solución a esta dificultad se tomó como referencia la ecuación de **Fick**, pues, si como parece, la relación descrita por esta ecuación se cumple para la superficie de membrana semipermeable, cabe pensar que se maneje también en función del espesor: el coeficiente de ultrafiltración podría ser inversamente proporcional al espesor de la membrana de diálisis. Se calculó por tanto, el producto del coeficiente de ultrafiltración por el espesor de la membrana y se estudió si el conjunto de ambos parámetros mantendría la relación lineal con la superficie de la membrana.

Tal como puede observarse en la Gráfica 4, el resultado fue ampliamente satisfactorio, tanto más cuanto el coeficiente de regresión observado se mantiene muy por encima del límite del  $p < 0,05$ , y es significativamente superior al obtenido al tratar de relacionar directamente el coeficiente de ultrafiltración con la superficie efectiva.

En definitiva, puede establecerse una relación justificada estadísticamente entre el coeficiente de ultrafiltración y la superficie y el espesor de la membrana del dializador, cuya influencia no podemos despreciar como se hizo en el caso de la componente difusiva del aclaramiento. La ecuación del aclaramiento convectivo en función de esta relación, quedará entonces de la forma:

$$Clc = 38 \cdot \frac{A}{X} \cdot TPM \cdot (1 - E) \quad \text{Ec. (48)}$$

donde A representa a la superficie efectiva de la membrana de diálisis, y X su espesor.

Por todo ello, podemos decir que el espesor de la membrana de diálisis es poco relevante a la hora de establecer la componente difusiva del aclaramiento por un dializador. La

superficie efectiva de la membrana de diálisis mantiene una relación de tipo exponencial con dicha componente difusiva.

Puede establecerse una relación de tipo lineal entre el coeficiente de ultrafiltración y la superficie efectiva/espesor de la membrana de diálisis, siendo posible establecer a partir de ella la componente convectiva del aclaramiento por el dializador.

A partir de estas dos relaciones, es posible establecer predictivamente el aclaramiento que va a ejercer un dializador, en función de sus dos características técnicas más relevantes: el espesor y la superficie efectiva de la membrana semipermeable, y de las condiciones individualizadas de la sesión de hemodiálisis :  $V_{bi}$  y TPM.

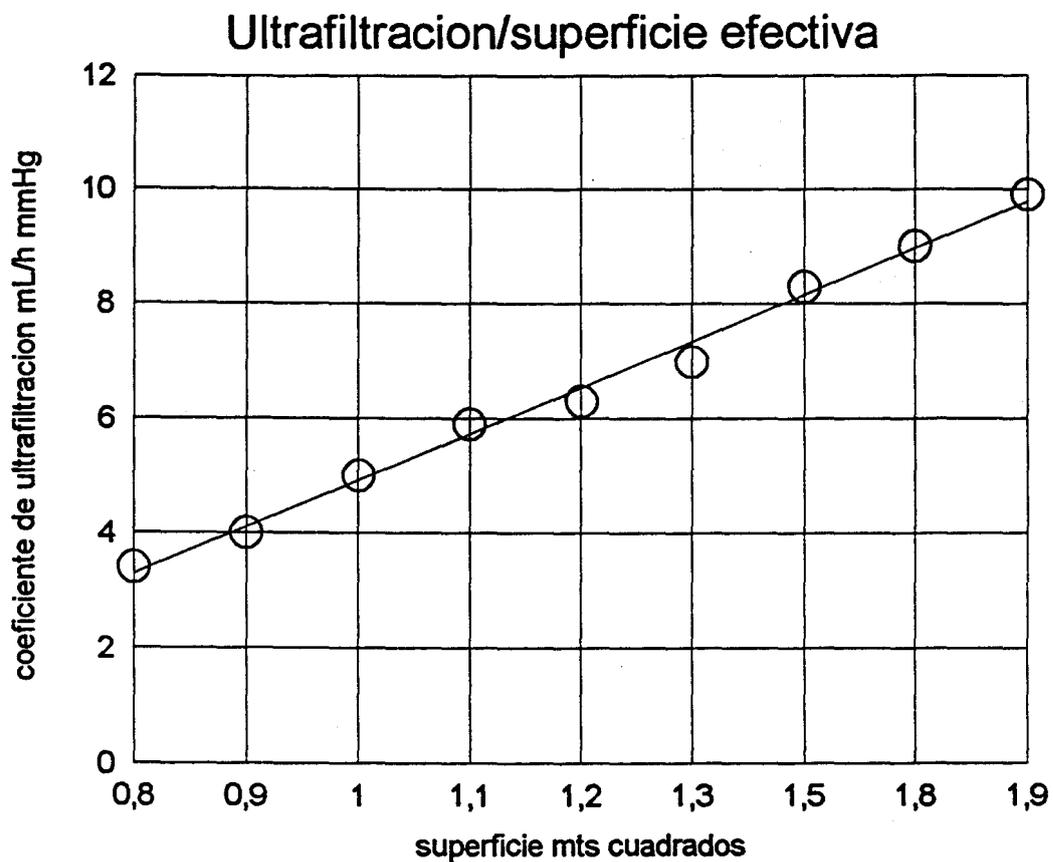
Conocido el aclaramiento, es posible calcular la constante de eliminación por el dializador  $K_d$ , y, sustituyéndola en las ecuaciones farmacocinéticas adaptadas al caso especial del paciente insuficiente renal crónico sometido a hemodiálisis periódica, estudiar la evolución de las concentraciones plasmáticas del fármaco propuesto.

**Tabla 5.-** Valores de regresión entre el coeficiente de ultrafiltración y la superficie efectiva de membrana de la serie Alwall.

m±SD	c	r	z	n
4,6±0,4	0 (p<0,05)	0,989	2,6	6

**Tabla 6.-** Valores de regresión entre el coeficiente de ultrafiltración y la superficie efectiva de membrana de la serie Alwall, para espesores de membrana de 8 y 11 micras.

E.M.	m±SD	c	r	z	n
8μ	4,4±0,6	0 (p<0,05)	0,938	1,72	10
11μ	3,5±0,3		0,969	2,09	13



**Gráfica 4.-** Relación entre el coeficiente de ultrafiltración y la superficie efectiva de los dializadores de la serie Alwall GFE.

#### 4.3.- Estudio del aclaramiento de Litio por distintas membranas de diálisis

Previamente al estudio con los dializadores se procedió a realizar la recta de calibrado del CILi a partir de los valores obtenidos mediante el conductivímetro (Gráfica 5).

En la primera experiencia preparamos una disolución con una dosis inicial de Cloruro de Litio de 200 mg, en un volumen de distribución de 0,975 L., para unas condiciones operativas de  $V_b=300$  mL/min, empleando un dializador Lundia Pro 100. En la Tabla 7 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 6 se muestra la evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo.

Tras cada experiencia de diálisis se desconectan las líneas de diálisis, y se hace pasar agua destilada por el riñón artificial, con filtro nuevo, hasta que el conductivímetro marque conductividad cero. Posteriormente se dispone de dializador y líneas estériles, repitiendo cebado y lavado hasta conductividad cero.

En la segunda experiencia preparamos una disolución con una dosis inicial de Cloruro de Litio de 210 mg, en un volumen de distribución de 1 L., variando las condiciones operativas a  $V_b = 200$  mL/min, para dializador Lundia Pro 100. En la Tabla 8 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de  $ClLi$ ,  $Li(+)$  y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 7 se muestra la evolución de la concentración de  $ClLi$  y  $Li(+)$  en función del tiempo.

En una tercera experiencia iniciamos con dosis de 250 mg de Cloruro de Litio en un volumen de distribución de 1,05 L., disolución para un dializador Lundia Pro 200, en condiciones operativas de  $V_b = 200$  mL/min. En la Tabla 9 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de  $ClLi$ ,  $Li(+)$  y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 8 se muestra la evolución de la concentración de  $ClLi$  y  $Li(+)$  en función del tiempo.

Posteriormente y siguiendo en el mismo tipo de dializador, Lundia Pro 200, partimos de dosis inicial de 225 mg de Cloruro de Litio, para un volumen de distribución de 1,1 L., y condiciones

operativas de  $V_b = 300$  mL/min. En la Tabla 10 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de  $ClLi$ ,  $Li(+)$  y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 9 se muestra la evolución de la concentración de  $ClLi$  y  $Li(+)$  en función del tiempo.

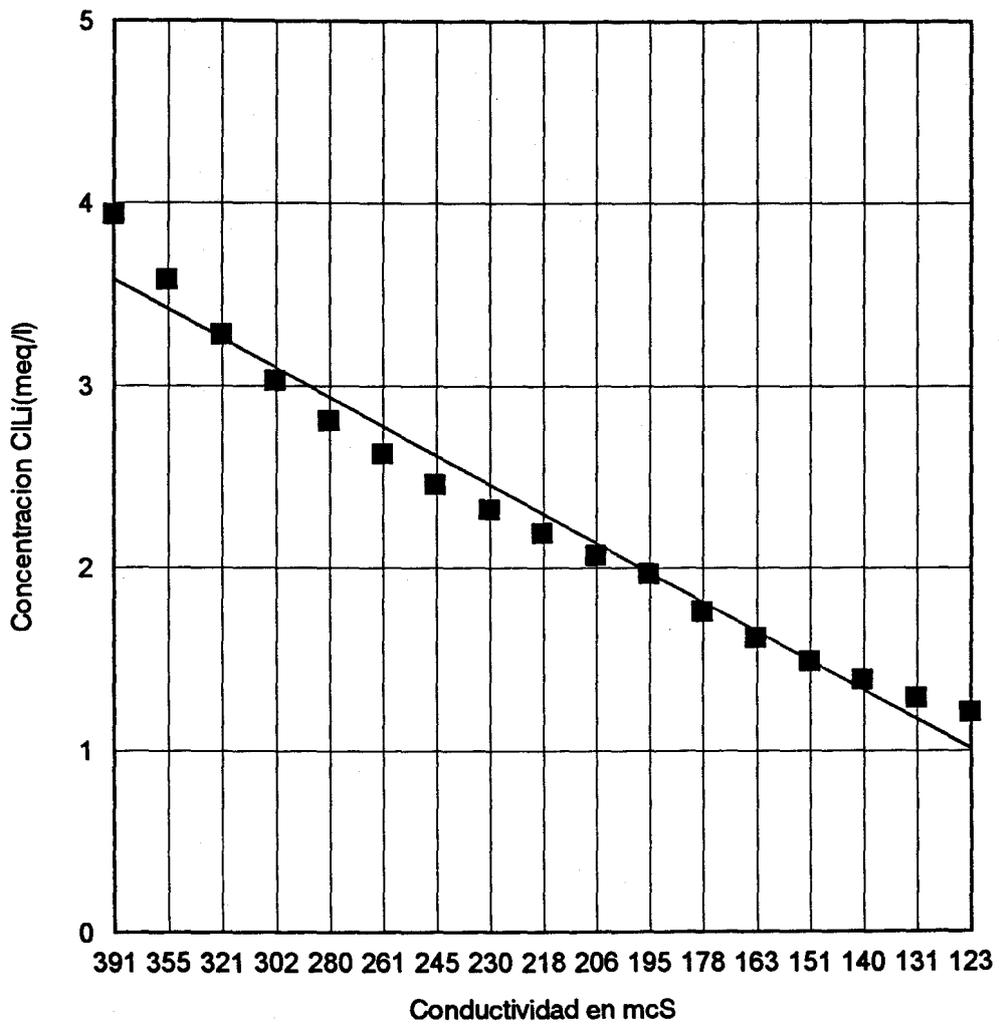
El siguiente en nuestra escala de dializadores es del tipo Alpha 400, con el que experimentamos con dosis inicial de 230 mg de Cloruro de Litio, en volumen de distribución de 0,980 L., y condiciones operativas de  $V_b = 200$  mL/min. En la Tabla 11 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de  $ClLi$ ,  $Li(+)$  y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 10 se muestra la evolución de la concentración de  $ClLi$  y  $Li(+)$  en función del tiempo.

Repitiendo en Alpha 400, preparamos otra disolución con dosis de 290 mg de Cloruro de Litio para volumen de 1,3 L., y  $V_b = 300$  mL/min. En la Tabla 12 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de  $ClLi$ ,  $Li(+)$  y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 11 se muestra la evolución de la concentración de  $ClLi$  y  $Li(+)$  en función del tiempo.

El superior en superficie ó área en nuestra escala, es el Alpha 600, con el que empezamos con dosis inicial de 300 mg de Cloruro de Litio para un volumen de distribución de 1L., para condiciones operativas de  $V_b = 200$  mL/min. En la Tabla 13 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 12 se muestra la evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo.

Se vuelve a realizar la experiencia en Alpha 600, pero esta vez con dosis inicial de 215 mg de Cloruro de Litio en un volumen de 0,970 L., y condiciones de  $V_b = 300$  mL/min. En la Tabla 14 se recogen los valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Así mismo, en la Gráfica 13 se muestra la evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo

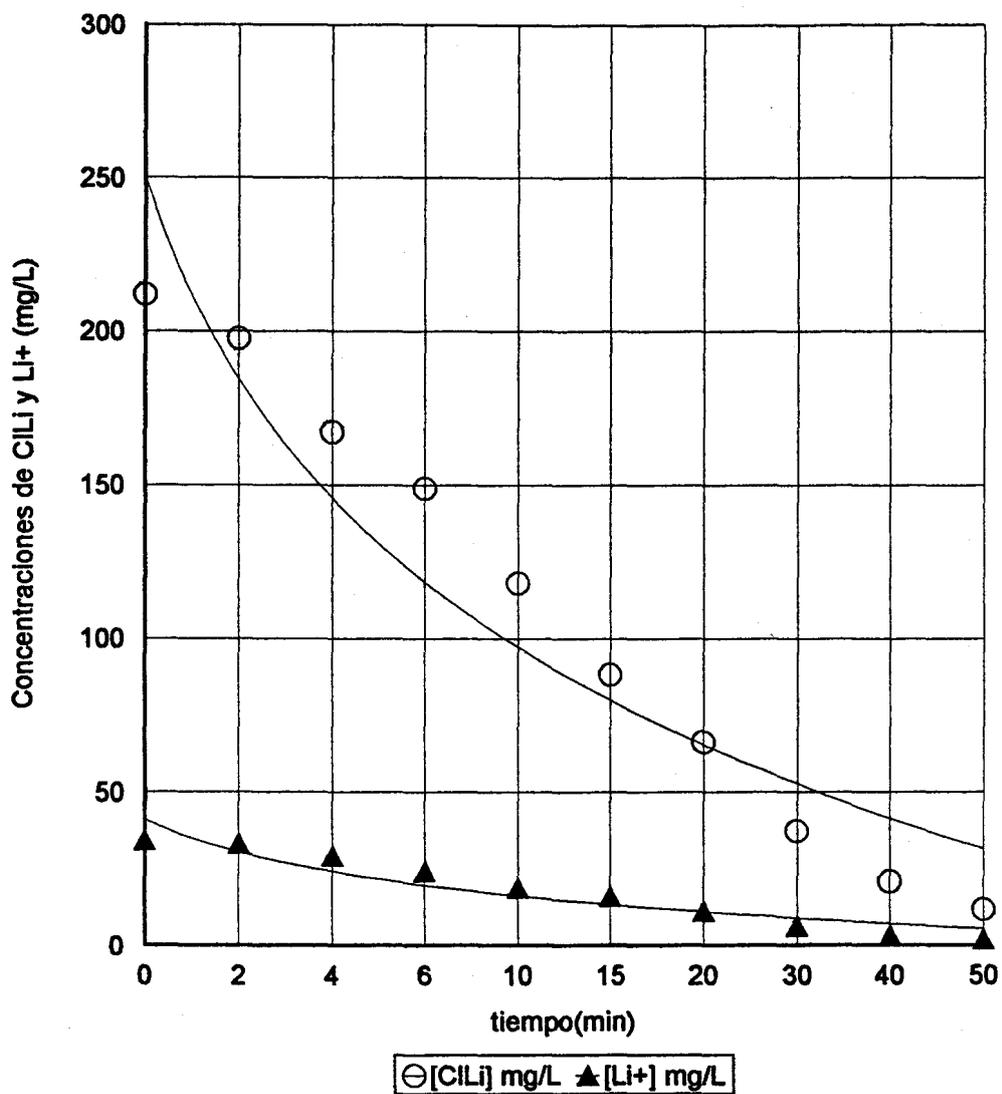
Finalmente en la Tabla 15 se recogen los valores de los distintos aclaramientos para los diferentes dializadores y condiciones operativas ( $V_{bi} = 200$  y  $300$  ml/min). En la Gráfica 14 representamos dicha evolución del aclaramiento de CILi frente al área de los dializadores.



**Gráfica 5.-** Recta de calibración de concentraciones de ClLi (meq/L).

**Tabla 7.-** Valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Pro 100 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300$  ml/min

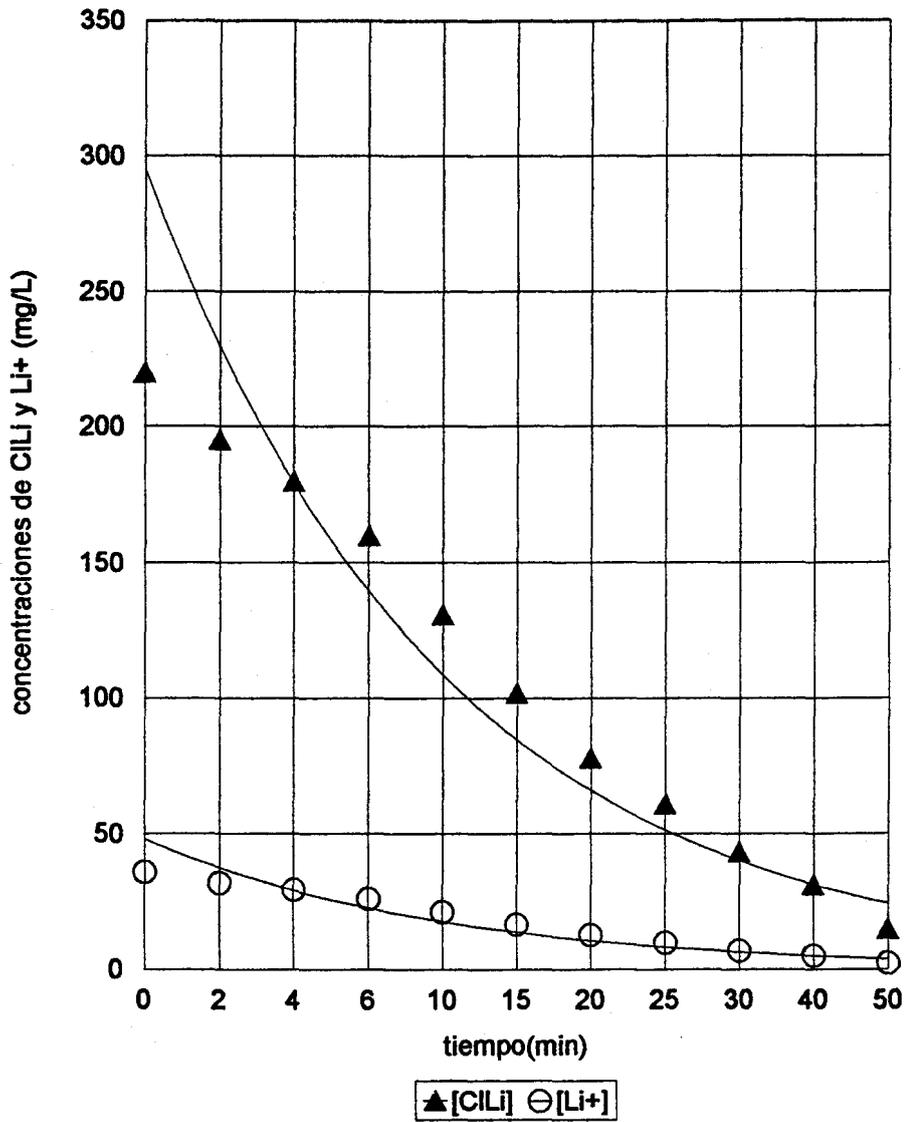
tiempo(min)	Cond(mcS)	[CIL] mg/L	[Li+] mg/L	AUCo-n (trap)	AUCo-n (gotrap)
0	374,1	212	33	(mg·min)/L	(mg·min)/L
2	332,9	197,5	34	67	66,995
4	296,2	167	29	130	129,863
6	263,5	148,7	24,2	183,2	182,918
10	208,5	117,9	18,8	269,2	268,464
15	155,4	88,2	16	356,2	355,276
20	115,7	66	11	423,7	421,999
30	63,8	37	6,1	509,2	505,103
40	34,7	20,7	3,3	556,2	550,679
50	18,4	11,6	2	582,7	576,638



**Gráfica 6.-** Evolución de la concentración de ClLi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Pro 100 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300$  ml/min

**Tabla 8.-** Valores de conductividad, concentraciones de Cl<sup>-</sup>, Li<sup>+</sup> y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Pro 100 y condiciones operativas de V<sub>bi</sub>=200 ml/min

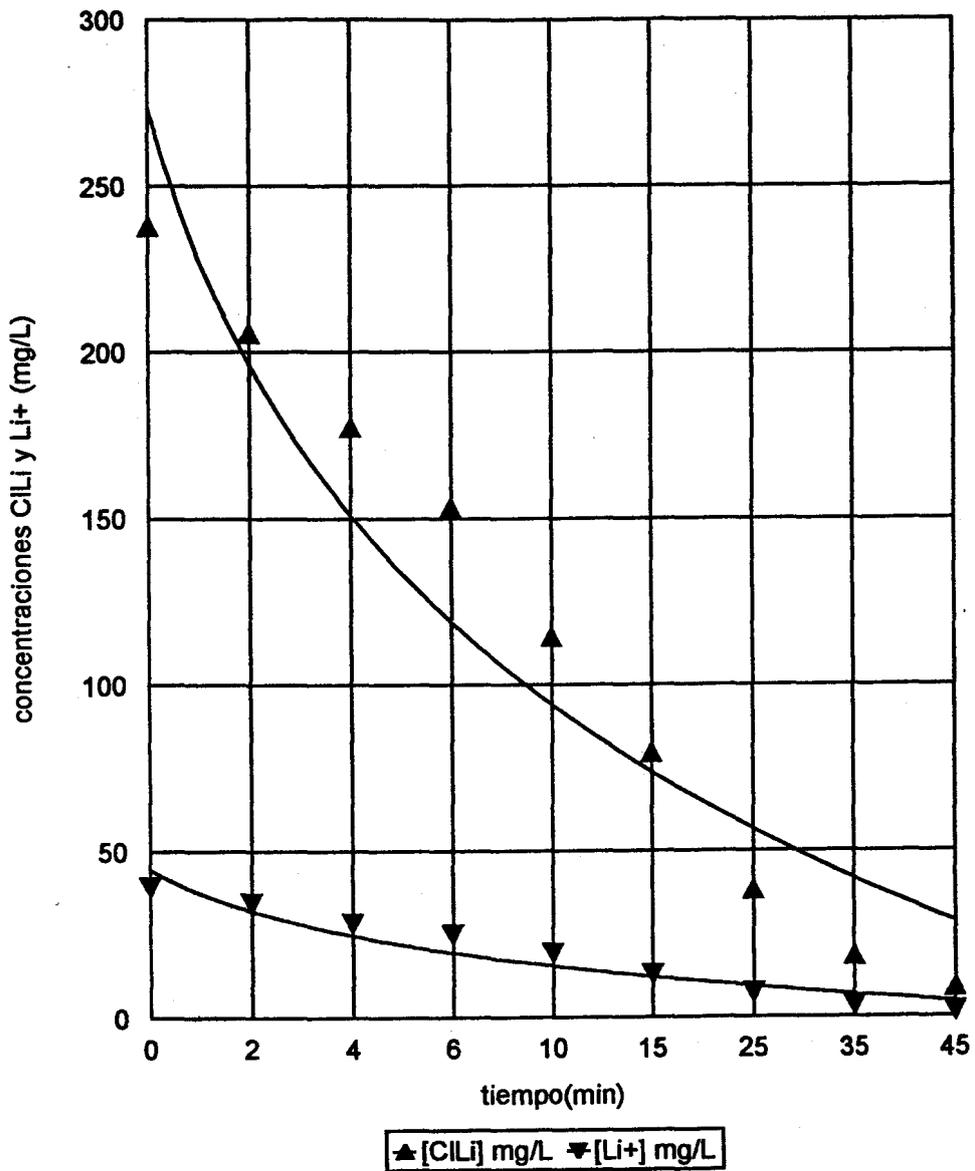
Tiempo(min)	Cond.(mcS)	[Cl <sup>-</sup> ] mg/L	[Li <sup>+</sup> ]	AUCo-n(trap.)	AUCo-n(lgotrap)
0	391	220	35,8		
2	346,7	195,2	31,8	67,6	67,521
4	319,5	180	29,3	128,7	128,587
6	283,8	160	26	184	183,821
10	231,9	131	21,3	278,6	278,109
15	180,1	102	16,6	373,4	372,371
20	136,8	77,8	12,7	446,6	445,187
25	106,8	61	9,9	503,1	501,396
30	75,5	43,5	7,1	545,6	543,509
40	53,7	31,3	5,1	606,6	603,959
50	24,5	15	2,4	644,1	639,779



**Gráfica 7.-** Evolución de la concentración de ClLi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Pro 100 y condiciones operativas de  $V_{bi}=200$  ml/min

**Tabla 9.-** Valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Pro 200 y condiciones operativas de Vbi=200 ml/min

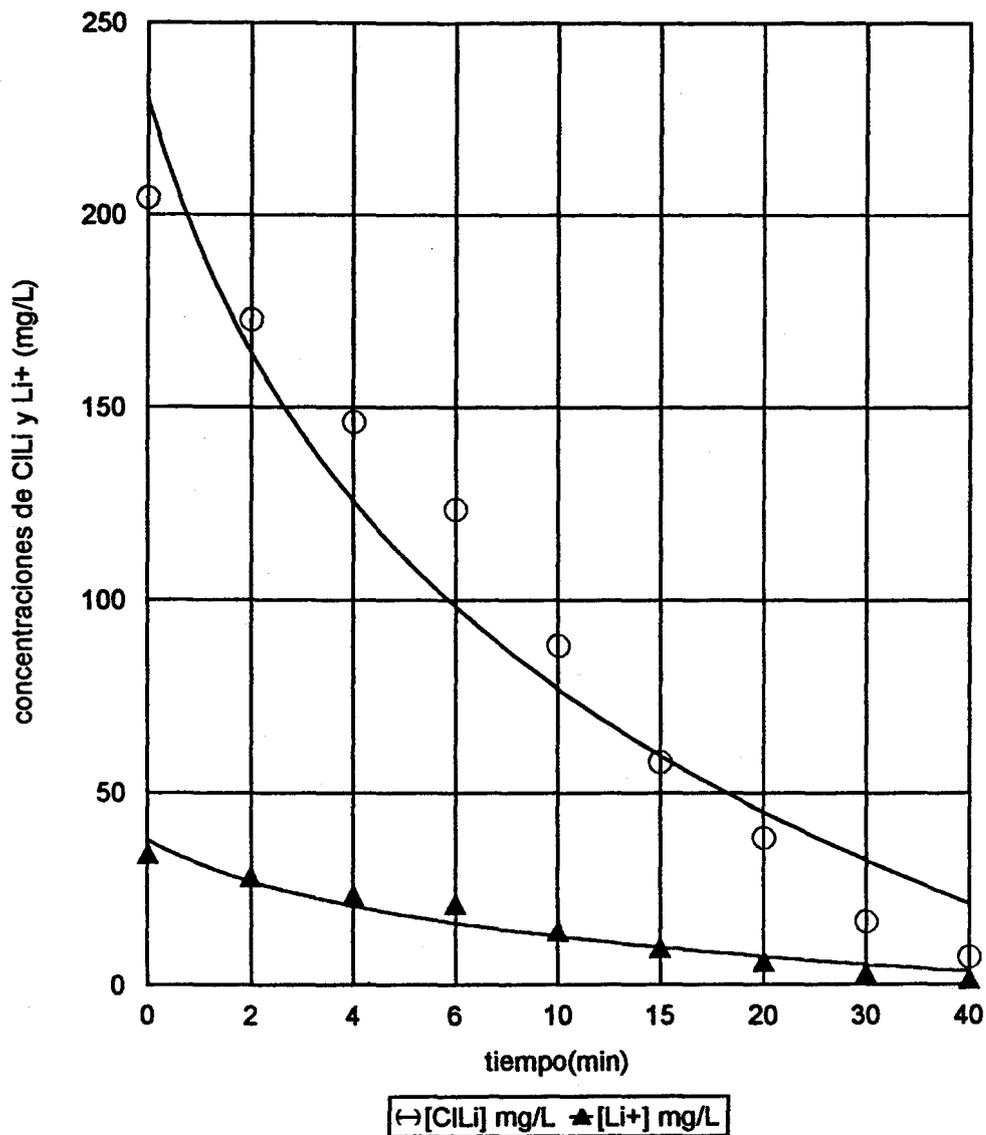
tiempo(min)	Conduc(mcS)	[CILi] mg/L	[Li+] mg/L	AUCo-n (trap)	AUCo-n(lgotrap)
0	423,4	238,09	39	(mg·min)/L	(mg·min)/L
2	365,6	205,8	34,1	73,1	72,99
4	315,6	177,8	28	135,2	134,89
6	272,4	153,6	24,7	187,9	187,52
10	202,9	114,7	19	275,3	274,423
15	140,1	79,7	12,6	354,3	352,33
25	66,3	38,4	7	452,3	447,604
35	30,8	18,5	3,1	502,8	495,485
45	13,7	8,9	1,4	525,3	516,871



**Gráfica 8.-** Evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Pro 200 y condiciones operativas de  $V_{bi}=200$  ml/min

**Tabla 10.-** Valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Pro 200 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300$  ml/min

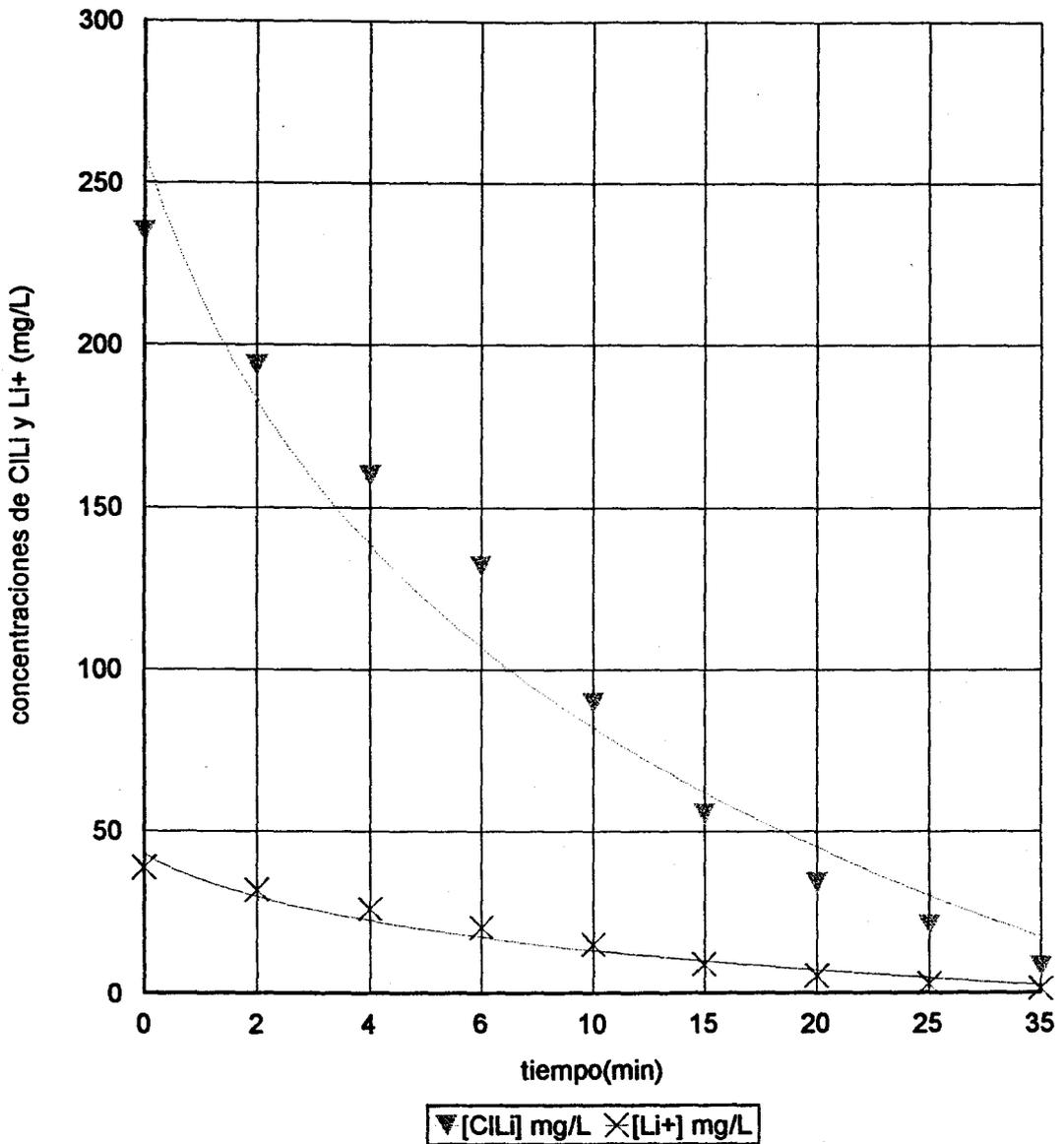
tiempo(min)	Condc(mcS)	[CILi] mg/L	[Li+] mg/L	AUCo-n(trap)	AUCo-n(lgotrap)
0	363,4	204,5	34	(mg·min)/L	(mg·min)/L
2	306,9	172,9	28	62	61,806
4	259,1	146,2	23,2	113,2	112,856
6	218,7	123,6	21	157,4	157,019
10	155,6	88,3	14	227,4	226,076
15	101,5	58	9,5	286,15	284,1
20	65,9	38,1	6	324,9	322,183
30	27,1	16,5	3	369,9	365,463
40	10,4	7,1	1,4	391,9	386,457



**Gráfica 9.-** Evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Pro 200 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300$  ml/min

**Tabla 11.-** Valores de conductividad, concentraciones de  $\text{ClLi}$ ,  $\text{Li}(+)$  y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Alpha 400 y condiciones operativas de  $V_{bi}=200 \text{ ml/min}$

tiempo(min)	Cond(mcS)	[ $\text{ClLi}$ ] mg/L	[ $\text{Li}+$ ] mg/L	AUCo-n(trap)	AUCo-n(igotrap)
0	417,3	234,7	39		
2	343,8	193,6	32,1	71,1	70,876
4	283,2	159,7	26,2	129,4	128,977
6	233,3	131,7	20,5	176,1	175,444
10	158	89,6	15	247,1	245,872
15	96,8	55,4	9	307,1	304,601
20	59	34,2	5,4	343,1	339,838
25	35,6	21,1	3	364,1	360,253
35	12,1	8	1,4	386,1	381,247



**Gráfica 10.-** Evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Alpha 400 y condiciones operativas de  $V_{bi}=200$  ml/min

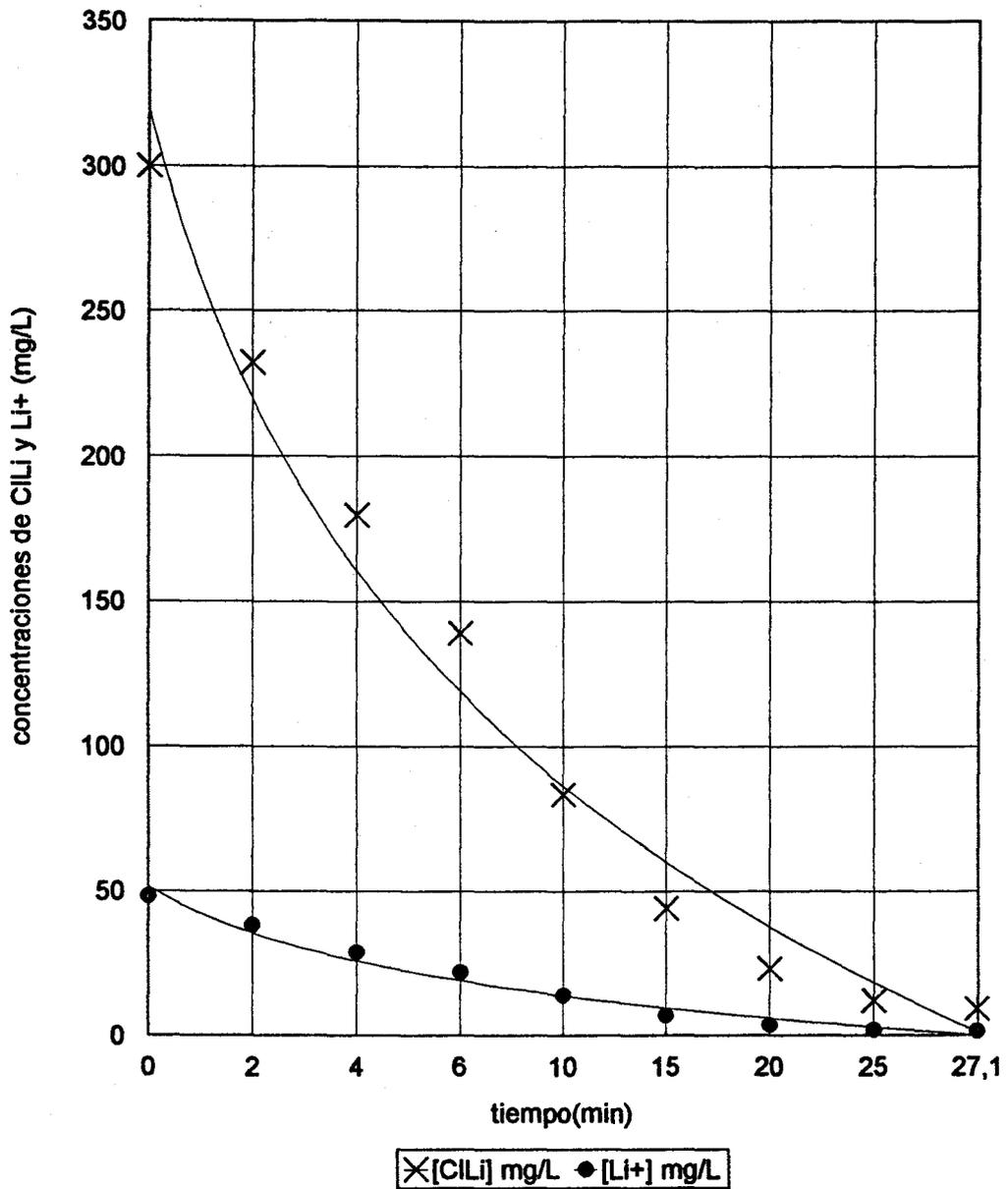
**Tabla 12.-** Valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Alpha 400 y condiciones operativas de Vbi=300 ml/min

tiempo(min)	[CILi] mg/L	[Li+] mg/L	Condc(mcS)	AUCo-n(trap)	AUCo-n(lgotrap)
0	223	36	396,5	(mg·min)/L	mg·min)/L
2	218,4	35,4	338,3	71,2	70,197
4	214	35	380,3	141,7	141,697
6	209,5	34	372,1	211	210,989
10	201,04	32,6	357,1	344,2	344,169
15	190,8	31,8	338,94	505,2	505,161
20	181,1	28,8	321,6	656,7	656,537
25	172	28	305,2	798,7	798,528
33	158,2	25,2	280,69	1011,5	1011,131

**Gráfica 11.-** Evolución de la concentración de  $\text{ClLi}$  y  $\text{Li}(+)$  en función del tiempo. Para dializador Lundia Alpha 400 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300 \text{ ml/min}$

**Tabla 13.-** Valores de conductividad, concentraciones de ClLi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Alpha 600 y condiciones operativas de  $V_{bi}=200$  ml/min

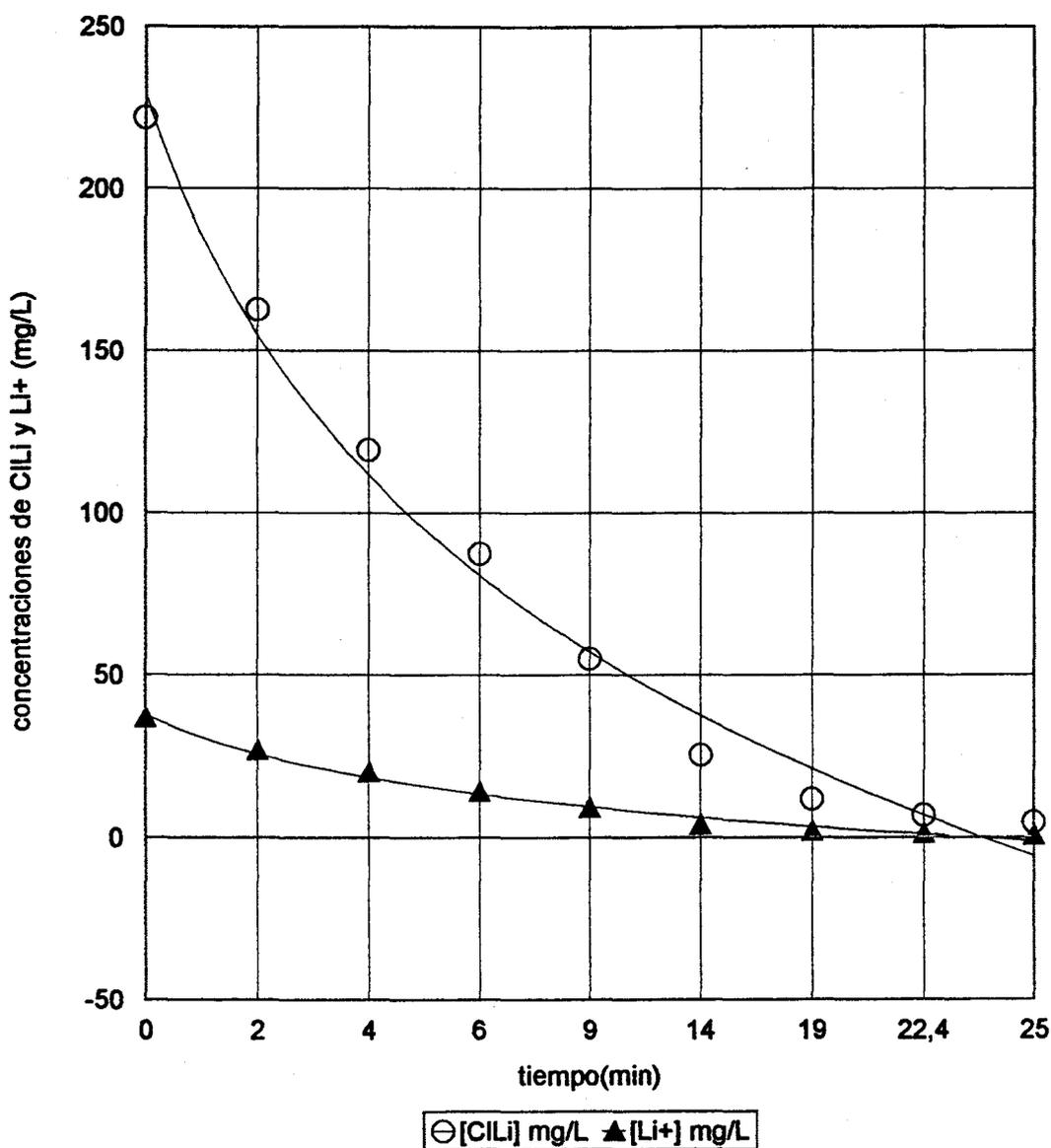
tiempo(min)	Condc(mcS)	[ClLi] mg/L	[Li+] mg/L	AUCo-n(trap)	AUCo-n(lgotrap)
0	534,09	300	48,3	(mg·min)/L	(mg·min)/L
2	412,9	232,2	38,2	86,5	86,105
4	319,1	179,7	29	153,7	152,88
6	246,5	139,1	22	204,7	203,562
10	146,8	83,4	14	276,7	274,36
15	76,3	43,98	7	329,2	324,855
20	39,1	23,19	3,7	355,95	350,734
25	19,5	12,2	2	370,2	364,551
27,1	14,4	9,3	1,5	373,875	368,201



**Gráfica 12.-** Evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Alpha 600 y condiciones operativas de  $V_{bi}=200$  ml/min

**Tabla 14.-** Valores de conductividad, concentraciones de CILi, Li(+) y áreas bajo la curva a los distintos tiempos establecidos. Para dializador Lundia Alpha 600 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300$  ml/min

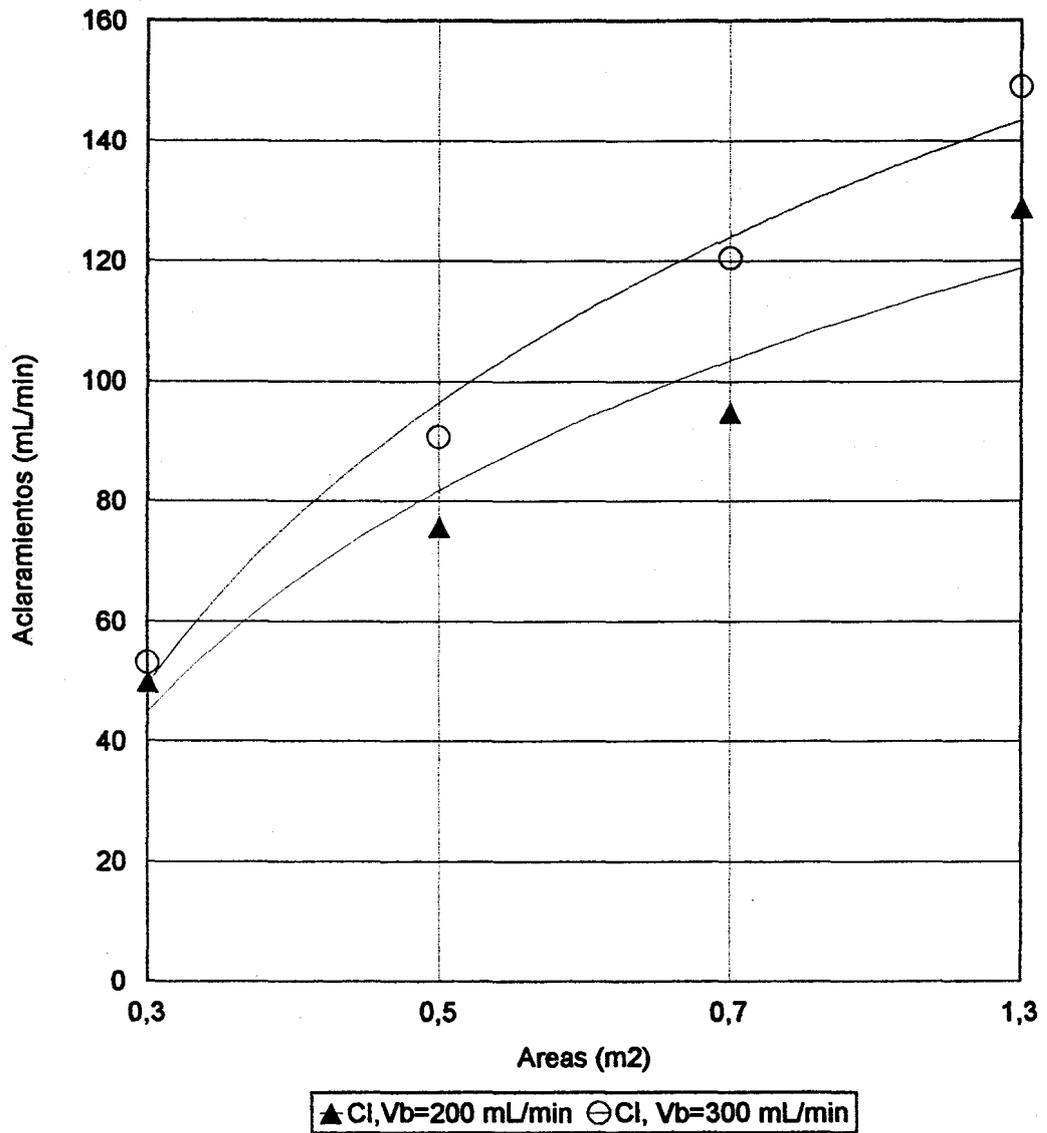
tiempo(min)	Condc(mcS)	[CILi] mg/L	[Li+] mg/L	AUCo-n(trap)	AUCo-n(igotrap)
0	394	221,6	37	(mg·min)/L	(mg·min)/L
2	288,3	162,5	26,8	63,8	63,253
4	210,8	119,2	20	110,6	109,72
6	154	87,4	14	144,6	143,366
9	96	54,9	9	179,1	177,315
14	43	25,3	4	211,6	208,144
19	18,5	11,6	1,9	226,35	222,248
22,4	10	6,8	1,2	231,62	227,428
25	5,9	4,6	0,75	234,155	229,917



**Gráfica 13.-** Evolución de la concentración de CILi y Li(+) en función del tiempo. Para dializador Lundia Alpha 600 y condiciones operativas de  $V_{bi}=300$  ml/min

**Tabla 15.-** Valores de aclaramientos de CILi para los distintos dializadores en estudio y en condiciones operativas de  $V_{bi}=200$  y  $300$  ml/min.

Dializador	Area(m <sup>2</sup> )	Cl, Vb=200 mL/min	Cl, Vb=300 mL/min
PRO 100	0,3	49,8	53,1
PRO 200	0,5	75,7	90,9
ALPHA 400	0,7	94,8	120,5
ALPHA 600	1,3	128,7	149,1



**Gráfica 14.-** Evolución del aclaramiento de CILi en función del área, para los distintos dializadores en estudio y condiciones operativas de V<sub>bi</sub>=200 y 300 ml/min

## 5.- CONCLUSIONES

1.- Respecto a la Creatinina: el Aclaramiento o la eliminación de la Creatinina pueden predecirse en función de las áreas efectivas de los Dializadores. Es posible obtener ecuaciones predictivas en función del Peso Molecular de la Creatinina, para estimar los Aclaramientos de Creatinina(Clcr) en base a las áreas efectivas de los Dializadores y características operativas del proceso. Se han establecido estas ecuaciones y se han comprobado su funcionalidad.

2.- La naturaleza iónica del ClLi impide establecer, como en el caso de la Creatinina (molécula no iónica), Aclaramientos predictivos para este fármaco, debiéndose, en caso de ser compuesto iónico, estimarse radios iónicos hidratados, en lugar de los radios atómicos o moleculares.

3.- La experimentación "in vitro" del Aclaramiento del ión Litio, en sistema experimental de Hemodiálisis, demuestra que el

Aclaramiento de compuestos iónicos como el Litio, se aparta del Aclaramiento de moléculas neutras como la Creatinina.

4.- Las ecuaciones experimentales obtenidas a partir de los Aclaramientos "in vitro" del Litio, nos permiten estimar con buena aproximación, cual será el Aclaramiento "in vivo" de este ión, previas correcciones según la ecuación de Maher. (valor de unión a proteínas plasmáticas, -para Litio=0-, hematocrito del paciente y coeficiente intraeritrocitario del paciente)

5.- Finalmente, se han obtenido ecuaciones que nos permiten estimar Dosis perdidas durante una sesión de Diálisis para el ión Litio, en función de:

- características farmacocinéticas del Litio
- características operativas de la Diálisis
- caraterísticas demográficas y biofísicas del paciente.

6.- En base a estas ecuaciones:

- a) Es posible optimizar regímenes posológicos en pacientes

sometidos a Hemodiálisis y bajo tratamiento con Litio.

b) Es posible optimizar el proceso de eliminación (tiempo/área de dializador) de Litio, en caso de pacientes bajo intoxicación aguda por excesiva ingesta del fármaco.

## 6.- BIBLIOGRAFIA

1.- Abel JJ., Rowntree LG., Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. J Pharmacol Exp Ther, 1913,5:275

2.- Haas G. Ueber versuche mit blutwaschung am lebenden mit hilfe der dialyse. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1927, 120-371

3.- Koll WJ. First clinical experience with the artificial kidney. Ann Inter Med. 1965, 62:608

4.- Murray G., Delorme E., Thomas N. Developement of an artificial kidney, Arch Srg. 1947,55: 505

5.-Papper S. Insuficiencia renal crónica.Cap.4. En Nefrología clínica.20 Edición de Salvat. Barcelona.1982. Pág. 81-121.

6.- Henderson LW. Tratamiento de diálisis. Massry y Glassock, Panamericana Buenos Aires, 1983, pág 1309

7.- Wathen RL, Ward RA. Trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido-base en pacientes sometidos a hemodiálisis. Cap 62, Massry y Glassock, Panamericana, Buenos Aires, 1985, pág 1215

8.- Aljama P. Fundamentos Biofísicos y principios cinéticos de la diálisis. Cap 23, De Norma, Madrid, 1990, pág 483-520

9.- Quinton W., Dillard D., Scribner BH, Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intra Organs, 1960. 6:104

10.- Brescia MJ., Cimino JE., Appel., Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med, 1966, 275, 1089

11.- Kjellstrand CM., Petersen RJ., Evans RL., Shideman JR., Santiago EA., Bulsemeier TJ., Rozelle LT. In vivo studies of new ultra-thin membrane for hemodialysis. Trans Am Soc Artif Organs, 1972, 18, 106

12.- Stone WJr. Polycarbonate membrane for hemodialysis and hemofiltration. Dial Transplant. 1977, 6:10

13.- Rockel A., Hertel J. Fiegen P., Abdelhamid S., Panitz N., Walb D. Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter. Kidney Inter. 1986, 30:429

14.- Montagnac R., Schillinger F., Milcent J., Cheriot J., Dupoirieux J., Turret MM. Comparaison de 3 dialyseurs a haute permeabilité. Nephrologie, 1987, 8:257

15.- Man NK., Terlain B., Paris J., Werner G., Sausse A., Funck-Brentano JL. An approach to middle molecular identification in artificial kidney dialysis, with reference to neuropathy prevention. Trans Am Soc Inter Organs. 1973, 19:320

16.- Klinkmann H., Holtz M., Falknhgen D., Ahrenholz P., Bartsch D., Bossin F., Genrisch HJ., Gr`be V., Paul D., Schoner HW. Developement and assessment of new cellulose membranes for blood purification. *Kidney Int*, 1980, 18(suppl 10):26-31

17.- Alwall N. On the artificial kidney. I. Apparatus for dialysis of blood in vivo. *Acta Med Scand*, 1947,128:317

18.- Kill F. Developement for a parallel flow artificial kidney in plastic. *Acta Chir Scand*. 1960,253:142

19.- Scribner Bh., Hegstrom RM., Buri R. Treatment of chronic uremia by means of hemodialysis : a progress report. *First Int Congress Nephrolo*. New York,1961, pág 616

20.- Parsons FM., Stewart WK. The compositions of dialysis fluid. In *Replacement of renal function by dialysis*. De Drukker W., Parsons FM., Maher JF. Martinus Nijhoff Pub. Boston,1083,pág 148

21.- Mion Cm., Hestrom RM., Boen ST., Scribner BH.  
Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath  
fluid for hemodialysis. Trans Am Soc Artif Inter Organs. 1965,11:22

22.- Colton CK., Lowrie EG. Hemodialysis: physical  
principles and technical consideration, In the kidney, De Brenner  
BM., Rector FC. Philadelphia, 1981,pág 2425

23.- Wolf AW., Remp DG., Kiley JE., Currie GD. Artificial  
kidney function: kidney of hemodialysis. J Clint Invt, 1951,30:1061-  
70

24.- Sprenger et al. Kinetic modeling of hemodialysis,  
hemofiltration, and hemodiafiltration. Kidney International.  
1983,24:143-51

25.- Frost TH., Kerr DNS. Kinetics of hemodialysis: a  
theoretical study of the removal of solutes in chronic renal failure  
compared to normal health. Kidney Int. 1977,12:41-50

26.- Nolph KD., Stolz ML., Carter CB., Fox M., Maher.  
Factors affecting the composition of ultrafiltrate from hemodialysis  
coils. Trans Am Artif Inter Organs. 1970, 16:495-502

27.- Kramer P., Tonnis HJ., Eichlberg R., Scheler F.  
Distorsion of dialysance by ultrafiltration and its correction by a  
simple method. Proc Eur Dial Transpl Assoc. 1971, 8:460-5

28.- Von Hartizsch B., Hoenich NA., Jhonson J., Brewis  
RAL., Kerr DNS. The problem of de-aeration : cause, consequence  
and cure. Proc Eur Transpl Assoc. 1972, 9:605-9

29.- Skalsky M., Schindhelm K., Farrel PC. Creatinine  
transfer between red cells and plasma : a comparison between  
normal and uremic subjets. Nephron. 1978, 22:514-21

30.- Grossman NDF., Kopp KF., Frey J. Transport of urea by  
erithrocytes during hemodialysis. Proc Eur Dial Transpl Assoc.  
1967, 4:250-5

31.- Sprenger KGB. Hemofiltration. Life Support Syst. 1983,  
1: 127-33

32.- Gotch FA., Sargents JA. Hemofiltration. An  
unnecessarily complex method to achieve hypotonic sodium  
removal and controlled ultrafiltration. Blood Purif. 1983, 1:9-15

33.- Lesne M. Les bases pharmacocinetiques de  
l'adaptation posologique des medicaments dans l'insuffisance  
renales. J Pharm Belg. 1988,43:9-15

34.- Brater DC.- Chennavasin P. Effects of renal disease:  
pharmacokinetic considerations. In Pharmacokinetic Basic for Drug  
Treatment. Bennet LZ., Massoud N., Gambertoglio JC (Ed) Raven  
Press. New York. 1984. 119-47

35.- Gambertoglio JC. Effects of renal disease: altered  
pharmacokinetics. In Pharmacokinetic Basic for Drug Treatment.  
Bennet LZ., Massoud N., Gambertoglio JC (Ed) Raven Press. New  
York. 1984, 149-71

36.- Shargel L., Yu ABC. Dossage adjustment in renal disease. In Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics. Cap 6,2<sup>nd</sup> Ed Appleton-Century-Crofts. Conneticut.1985,305-29

37.- Danovitch GM. Evaluación de la función renal. Vol 2. Editores Massry SG, Glassock RJ. Ed Panamericana. Buenos Aires.1985,p 1525

38.- Crockcroft DW., Gaults MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. 1976, 16:31-47

39.- Kampmann J., Siersback-Nielsen JM. Rapid evaluation of creatinine clearance. Acta Med Scand. 1974,517-20

40.- Dettli L. Drug dossage in renal disease. Clin Pharmacok. 1976,1:126-34

41.- Papper S. Insuficiencia renal crónica. Cap 2. 20ed.Salvat. Barcelona.1986,31-41

42.- Bochner F., Garruthers G., Kampmann J., Steiner J.  
Manual de farmacología clínica. Salvat. Barcelona. 1986, pag 31-  
41

43.- Cutler RE., Krichman KH., Blair AD. Medicamentos en  
la insuficiencia renal. Farmacodinamia de los medicamentos y  
efecto de la insuficiencia renal. Cap 70, vol 2, Panamericana,  
Buenos Aires, 1985, pag 1349-1361

44.- Balant L. Pharmacokinetics in renal insufficiency: clinical  
considerations. Pharm Int 1980, 12:250-3

45.- Bjorson TD. Nomogram for drug dosage adjustment in  
patient with renal failure. Clinic Pharmacokinetic. 1986, 11:164-70

46.- Bennet WM., Aronoff GR., Morrison G., Golper TA.,  
Pulliam J., Wolfson M., Singer I. Drug prescribing in renal failure:  
dosing guidelines for adults. Am J Kid Dis. 1983, 3:155-92

47.- Bennet W. Guide to drug dosage in renal failure. Clinical Pharmacokinetics. Drug data handbook. Adis Press. New York. 1989,pag 39-49

48.- Heugshem C., De Graeve J., Delwaide PA., Gielen J. Pharmacocinétique et bon usage du médicament. Ann Medico-Chir Hainaut. 1978,34:165-86

49.- Lesne M. Clinical pharmacokinetics applied to therapeutic drug monitoring (TDM).Reference library Abbot.1984.,1:1-7

50.- Jankú I., Modr Z., Krebs V. A set simple aids to drug dosage adjustment in renal insufficiency. Int J Clin Pharm Ther Toxicol. 1990,28:27-32

51.- Chennvasin P., Carig D. Nomograms for drug use in renal disease. Clin Pharmacok. 1981,6:193-214

52.- Ruiz Alarcó F., Herrero Ambrosio A., Alós Almiñana M.,  
García Díez JM. Nomograma de dosificación de netilmicina en  
pacientes con insuficiencia renal. Farm Clin. 1990,7:86-90

53.- Golper TA., Bennet WM. Uso de fármacos en la  
insuficiencia renal crónica y en la diálisis y trasplante renal. Llach  
F. y Valderrabano F. Norma, Madrid.1990,pag 753-78

54.- Ash SR., Jacobi J. A nomogram for drug dosage in renal  
failure, based on mean plasma concentrations. Intern J. Artif  
Organs.1983, 3:101-4

55.- Reed WE., Sabatini S. The use of drug in renal failure.  
Semin Nephrol, 1986,6:259-95

56.- Seyfart G. Drugs in renal failure: dosing guidelines for  
frequently used drugs in end-stage renal disease and dialysis  
patients. Blood Purifications. 1985,3:140-68

57.- Saux MC., Houin G. Modifications de la pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux. Ellipses, Paris,1990,185-98

58.- Gulyassy P., Depner T. Impaired binding of drugs and endogenous ligands in renal diseases. Am J Kidney Dis. 1983,6:578-601

59.- Wosilait WD. Theoretical analysis of the binding of salicylate by human serum albumin:the relationship between free and bound drug and therapeutic levels.Eur J Clin Pharmac. 1976,9:285-90

60.- Reidenberg M. The binding of drug to plasma proteins and the interpretation of measurements of plasma concentrations of drugs in patients with poor renal function. Am J Med,1977,62:466-70

61.-Tillement JP., Lhoste F., Giudicelli JF. Diseases and drug proteins binding. Clinic Pharmac. 1978,3:144-54

62.- Balant LP. Insuffisance Journale et métabolisme des médicaments. Therapie.1987,42:393-7

63.- Gibson TP. Dialyzability of common therapeutic agents. Dial Transplant.1979,8:24

64.- Maher JF. Pharmacokinetics in patients with renal failure. Clin Nephrol, 1984,62:475-81

65.- Maher JF. Principles of dialysis and dialysis drugs. Am J Med.1977,62:475-81

66.- Gibson TP. Problems in desining drug studies. Pharmacotherapy.1984,5:23-9

67.- Diaz- Rubio M., Espinos D. Tratado de Medicina Interna , vol2,1996, pág 1971-1973,2680-2683, De Panamericana.

68.- Lawrence M. Tierney JR, Stephen J. Macphee., Maxine A. Papadakis. Diagnóstico y Tratamiento Clínicos. 310 Edición. Manual Moderno. 1996. pág. 818-820. 944-945.

69.- Lee CC., Marbury TC. Drug therapy in patients undergoing haemodialysis clinical pharmacokinetics considerations. Clin Pharmac. 1984,9:42-66

70.- Pandey, G.N., Goel, I. et al. Effect of neuroleptic drugs on lithium uptake by the human erythrocyte. Clin. Pharmacol. Ther. 26,96-102. 1979.

71.- Petersen, V., Hvidt, S. et al. Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. Br. Med. J. 3, 143-145. 1974.

72.- Rivera-Calimlim, L., Kerzner, B. et al. Effect of lithium on plasma chlorpromazine levels. Clin. Pharmacol. Ther. 23, 451-455. 1978.

73.- Thomsen,K.,and Schou,M., Renal Lithium excretion in man. Am.J.Physiol. 215,823-827.1968.

74.- Weinstein,M.R.and Goldfield,M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. Am.J.Psychiatry.132, 529-531. 1975.

75.- Cohen,L.S.,A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA,1994,271-146.

76.- Rowland,M.,T.H.Tozer,Edit.,Lea and Febiger. Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications. 2ª Edit.

77.- Manual de Diálisis, Van Stone,Edit. Masson,pág.23 y 71.

78.-Babor Ibartz, Edit. Marín,pág.57

79.- Manual de Farmacología Clínica, F. Bochner, G. Caruthers, Kampmann, Steiner, 2ª Edit. Edit. Salvat, 1986.

80.- Handbook of Aqueous Electrolyte Solutions. A.L. Horvath. Ellis Horwood Ltd. Chichester, pág. 344.

81.- Monitorización de Fármacos. Manual Abbot, pág. 147, 2ª edit.

82.- Manual de Urgencias Médicas, Smith Kline and French, pág. 655-656.

83.- Manual de Diálisis Winchester, pág. 549, 651.

84.- Amdisen, A. Lithium : Clinical Aspects. Stocktaking after 30 years of Monitoring the Lithium Concentration. In A. Richens and V. Marks Edits. Therapeutic Drug Monitoring . London : Churchill Livingstone, 1981, Pp. 201-216.

85.- Amdisen, A. Serum lithium estimations. Br. Med. J. 2,240. 1973.

86.- Cooper, T. B., Vergner, P. et al. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements. Am.J. Psychiatry 130-601,603. 1973.

87.-Elizur,A.,Shopsin,B. et al. Intra: extracellular lithium ratios and clinical course in affective states. Clin. Pharmacol. Ther. 13,947-952.1972.

88.- Gerdes, H. Littmann,K.P.,et al. Toxicidad de tiroides con Litio. Med. Wochenschr. 98,1551-1554. 1973.

89.- Groth,U.,Prellwitz,W. Et al. Estimation of pharmacokinetic parameters of lithium from saliva and urine.Clin. Pharmacol. Ther. 16,490-498.1974.

90.- Kehoe.R.F.,et al.,Lithium treatment : prescribing and monitoring habits in hospital and general practice. Br. Med. J. 304-552.1992.

91.- Goff.D.C.,Baldessarini,R.J.,Drug interactions with antipsychotics agents. J.Clin.Phychopharmacol.,13,57.1993.

92.- Anderson R.J.,Prevention and management of acute renal failure. Hosp.Practice. 28,61.1993.

93.-Turney,HJ et al.,The evolution of acute renal failure.,1956-1988.QJ Med.1990.,78-83.

94.- Ellerhorn MJ.,Barceloux,DG.,Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier, 1988.

95.- Goldberg MJ., Spector R., Park GD.,An approach to the management of the poisoned patiente. Arch. Intern. Med. 1986. 146:1381-5.

96.-Klaasen CD.,Principles of toxicology : Goodman-Gilman A.,The Pharmacological Basis of Therapeutics 8<sup>a</sup> edit. Pergamon Press, 1990.

97.- Kuling K.,Initial Management of ingestions of toxic substances. N. England J Med. 326,1677-81. 1992.

98.- Van Kesteren,RC., Clinical and Pharmaceutical aspects in acute poisoning. Pharm. Weekbl. 14,78-72.1992.

99.- Meredith TJ.,Poisoning due to psychotropic agents. Adv Drug React. Ac Pois. 4,83-126.1985.

100.- Haddad LM.,Winchester JF,Clinical Management of poisoning and drug Overdose. 2<sup>a</sup> edit. Philadelphia, WB, Saunders, 1990.

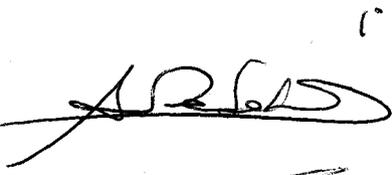
101.- Sanchez Medina C., Calderón de la Barca JM.,  
Clemente Millán MJ., Diaz Morant V., Jimenez Murillo L., y Montero  
Perez FJ., "Protocolos de actuación en Medicina de Urgencias".  
Doyma Libros, SA, Barcelona 1994; 193-197.

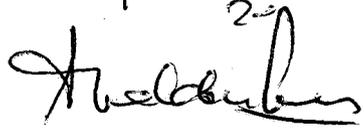
102.- Gibson TP. Influence of renal disease on  
pharmacokinetics. In Applied pharmacokinetics. Principles of  
therapeutic drug monitoring. Evans, Shentag, Jusko. 2<sup>nd</sup> ed Applied  
Therapeutics. Spokane. 1986,83-115

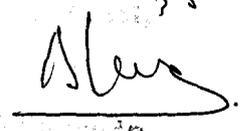
103.- Cutler RE., Christopher TG., Forrey AW., Blair AD.  
Modification of drug therapy in chronic dialysis patients. *Kidney Int.*  
1975,13:16-22

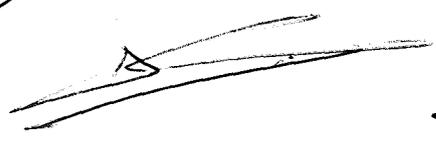
antes  
de

Paul Macias Calhoun  
Estudio Multifactorial del aprendizaje  
del idioma Lingua por miembros de comunidades.  
Aplicaciones Temáticas Sobresaliente con  
leode por unanimidad  
13 junio 2001

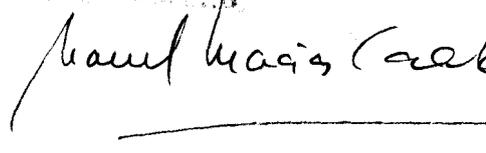










  
Paul Macias Calhoun