

**ASPECTOS FISICOS DEL TRANSPORTE DE
MASAS A TRAVES DE LA MEMBRANA DE
DIALISIS.**

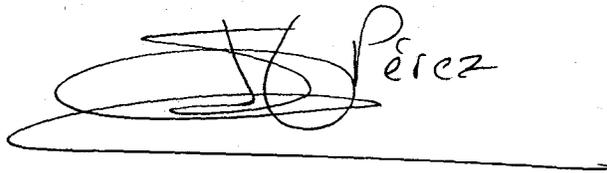
**APLICACION AL CALCULO PREDICTIVO DEL
ACLARAMIENTO DE AMINOGLUCOSIDOS POR
EL DIALIZADOR.**

Inmaculada Rita

Pérez Fernández de Liger

Tesina

Presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, para aspirar al grado de Licenciado en Farmacia por D^a Inmaculada Pérez Fernández de Liger.

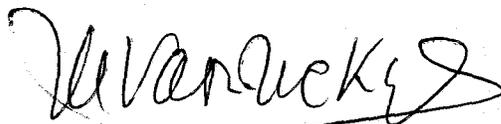
A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom. The name 'Pérez' is written in a cursive style to the right of the main signature.

Fdo. I. Pérez Fdez. de L.

Realizada bajo la dirección conjunta de:

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized 'H' followed by several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Dr. D. Joaquín Herrera Carranza

A handwritten signature in black ink, with a large, stylized 'M' followed by several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Dr. D. Manuel Valera Mackay

Agradecimientos:

D. Joaquín Herrera Carranza, por su dirección y consejos, que han contribuido en gran medida a la presentación de este trabajo.

D. Manuel Valera Mackay, por hacerme entrar en contacto con la Farmacocinética de la Hemodiálisis y ayudado con sus continuas explicaciones sobre los puntos más oscuros.

D^a. Maribel Peralvo Rodríguez, facultativo responsable de la Unidad de Monitorización de Medicamentos del Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, por su asesoramiento y ayuda en el enzimoimmunoanálisis de las muestras.

D. Jesús Sánchez Bursón, Jefe del Servicio de Farmacia de la Clínica Santa Isabel, por su apoyo moral en un momento de la más negra desesperación (cuando todo iba "tan mal que no podía ir peor").

Y, en definitiva, a mis familiares y a todos los compañeros de la Cátedra de Farmacia Galénica que han brindado su apoyo, su ánimo y su inestimable presencia.

INDICE:

1. INTRODUCCION TEORICA.

1.1. Aproximación a la problemática de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Situación actual de la investigación.....	7
1.2. Farmacocinética en el paciente sometido a hemodiálisis.....	9
1.2.1. Periodo interdialítico. Función renal insuficiente	10
1.2.2. Periodo intradialítico	12
1.3. El dializador	
1.3.1. El tipo de dializador	
1.3.1.1. El diseño del dializador.....	16
1.3.1.1.1. Dializador de bobina..	17
1.3.1.1.2. Dializador de placas..	18
1.3.1.1.3. Dializador de fibra....	19
1.3.1.2. Membranas de diálisis	
1.3.1.2.1. Membranas celulósicas	
El Cuprophan.....	21
1.3.1.2.2. Membranas de celulosa modificada	22
1.3.1.2.3. Membranas sintéticas...	23
1.3.2. Aspectos técnicos del dializador.....	25
1.4. Principios fisicoquímicos del transporte de masas a través de la membrana semipermeable	
1.4.1. Transporte difusivo.....	32
1.4.1.1. Factores relativos al soluto..	33
1.4.1.2. Factores relativos a la membrana	34

1.4.2. Transporte convectivo o ultrafiltración	
1.4.2.1. Factores relativos al soluto	
1.4.2.2. Factores relativos a la membrana	40
1.4.2.3. Presión transmembrana.....	41
1.5. Farmacocinética de los Aminoglucósido en la Insuficiencia Renal Crónica sometida a Hemodiálisis	
1.5.1. Introducción.....	43
1.5.1.1. Espectro antimicrobiano	
1.5.1.2. Mecanismo de acción.....	44
1.5.1.3. Indicciones y uso.....	45
1.5.2. Reacciones adversas y toxicidad.....	46
1.5.3. Farmacocinética.....	47
1.5.4. Dosificación.....	49
1.5.5. Aminoglucósidos y Hemodiálisis.....	50
2. MATERIAL Y METODOS	
2.1. Fase I. Análisis estadístico del aclaramiento en distintos dializadores, en función de sus características operativas.....	56
2.2. Fase II. Experimentación mediante diálisis "in vitro" y estudio de la aproximación de los resultados obtenidos con los esperados en la Fase I.....	63
2.3. Fase III. Comparación con datos de aclaramiento recogidos en estudios de pacientes sometidos a Hemodiálisis.....	66

3. RESULTADOS Y DISCUSION	
3.1. Fase I	
3.1.1. Componente difusiva.....	69
3.1.2. Componente convectiva.....	76
3.2. Fase II.....	80
3.3. Fase III.....	84
4. CONCLUSIONES.....	86
5. APENDICE 1.....	89
6. APENDICE 2.....	96
7. BIBLIOGRAFIA.....	100

INTRODUCCION TEORICA

1.1. APROXIMACION A LA PROBLEMATICA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIALISIS. SITUACION ACTUAL DE LA INVESTIGACION.

Los pacientes sometidos a Hemodiálisis, constituyen un colectivo en el que es frecuente el padecimiento de una serie de procesos intercurrentes, que pueden ser debidos o no a su propia patología inicial de Insuficiencia Renal (hipertensión, diabetes, alteraciones gastroduodenales, cardiopatías, pericarditis, endocarditis infecciosa, encefalopatía urémica¹, demencia por diálisis, etc.) y que hacen necesaria la administración de una serie de fármacos, frecuentemente de estrecho margen terapéutico, cuya farmacocinética se va a ver modificada por la acción depurativa que el ciclo de diálisis ejerza sobre ellos.

Las especiales circunstancias clínicas que rodean a este tipo de pacientes explican la necesidad del empleo de técnicas de monitorización². Sin embargo, aunque la monitorización de niveles de fármaco en sangre permite la obtención de indicadores más precisos para asegurar la eficacia terapéutica y evitar efectos producidos por sobredosificación, estos servicios son caros y no siempre están disponibles. Además, en algunos fármacos, como los antibióticos aminoglucósidos, a los que se va a dedicar una atención especial en este trabajo, el control de los niveles de fármaco en sangre, no reduce la incidencia de toxicidad por sobredosificación debido a la pobre correlación existente entre concentraciones plasmáticas presentes al final del ciclo de diálisis y la cantidad presente en tejidos tales como el riñón o el oído interno³.

Por otro lado, los resultados de la monitorización no son inmediatos, y el clínico necesita una orientación en el momento de dosificar la enfermo que le permita establecer la dosis exacta de fármaco que debe administrar para conseguir el mantenimiento de los niveles terapéuticos en una situación patológica que mantiene alterada de forma permanente la vía normal de eliminación de la gran mayoría de los fármacos que se emplean hoy en terapéutica.

Hasta la fecha no existe otra forma de establecer esa posología mas que la monitorización del enfermo durante y después de la sesión de hemodiálisis, práctica que no es realizada ni mucho menos de forma habitual, estando reservada para fármacos de alto riesgo y siempre que el centro al que acuda el paciente disponga de unidad de monitorización de fármacos².

La investigación en este campo se encuentra limitada por la dificultad que supone llevar a cabo ensayos clínicos, y por el desconocimiento general existente entre el sector médico de los principios físicos que rigen el intercambio de masas en un proceso de diálisis.

En el presente trabajo se intenta enfocar el tema desde una perspectiva distinta: en vez de esperar a obtener datos de pacientes, cuya tremenda variabilidad interindividual hace difícil dar una interpretación a los resultados obtenidos, se va a partir de un elemento común en todas las sesiones de hemodiálisis: el dializador, analizando las características que rigen el transporte de masas a través de su membrana semipermeable e intentando establecer unos principios generales válidos para cualquier dializador, a partir de los cuales se individualizarán según los requerimientos particulares de cada paciente.

1.2. FARMACOCINETICA EN EL PACIENTE SOMETIDO A HEMODIALISIS.

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 principal vía 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^o. Cuando a la insuficiencia renal se suma la necesidad de realizar un proceso periódico de hemodiálisis la cinética que sigue la eliminación del fármaco se complica^e, apareciendo dos etapas bien diferenciadas (Ilust.1):

- *periodo interdialítico*, en el que 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^o.

- *periodo intradialítico*: al aclaramiento renal residual hay que sumar la acción depuradora ejercida por el proceso de hemodiálisis, de mayor magnitud que la de un riñón normal.

Es posible realizar un estudio farmacocinético relativamente sencillo de ambas situaciones. Estudiaremos cada una de ellas por separado.

1.2.1. PERIODO INTERDIALITICO. FUNCION RENAL INSUFICIENTE

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 realizar 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 denominado factor de Giusty-Hayton (f), según la ecuación¹⁰:

$$\text{Ecu.1} \quad k_{IR} = k_e * f$$

$$\text{Ecu.2} \quad T_{IR} = \frac{T_{1/2}}{f}$$

$$\text{Ecu.3} \quad f = Fu \left(\frac{CL_{Cr}}{120} - 1 \right) + 1$$

k_{IR} constante de eliminación en situación de función renal insuficiente

T_{IR} vida media en situación de función renal insuficiente

f factor de Giusty-Hayton

Fu factor de eliminación renal (valor poblacional definido para cada fármaco)

Clcr aclaramiento de creatinina del paciente

Estos dos parámetros, $T_{1/2R}$ y $k_{1/2R}$, 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.

1.2.2. PERIODO INTRADIALITICO.

Como ya se ha indicado, durante la hemodiálisis surge 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": 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"¹¹.

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 la ecuación:

$$\text{Ecu. 4} \quad C_p(t) = C_0 \cdot e^{-(k_R + k_D) \cdot t}$$

k_D	constante de eliminación por el dializador
$C_p(t)$	concentración plasmática de fármaco en función del tiempo
C_0	concentración plasmática de fármaco en el instante cero
t	tiempo transcurrido desde que $C_p(t) = C_0$

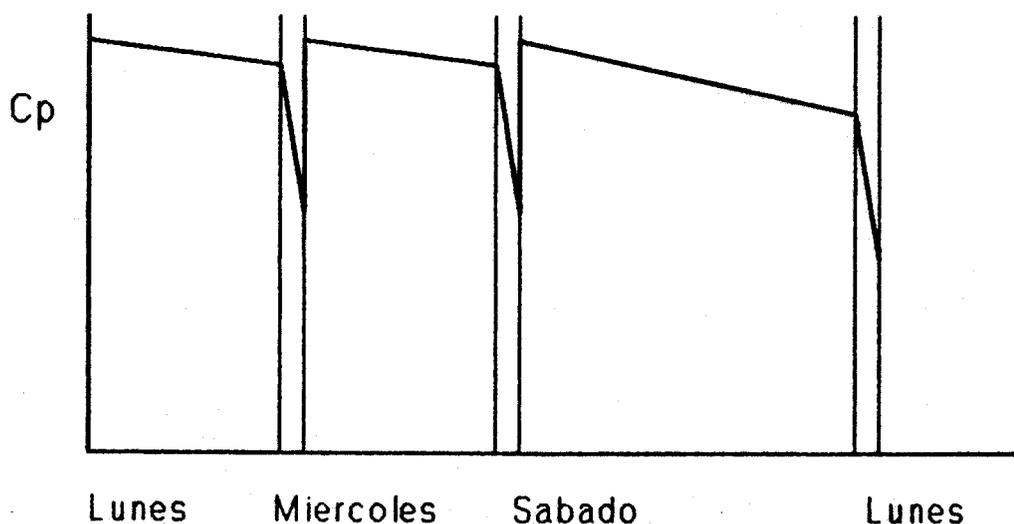
Durante el período interdialítico el fármaco sigue la misma

cinética que en una insuficiencia renal no sometida a hemodiálisis:

$$\text{Ecu.5 } C_p(t) = C_0 \cdot e^{-k_d \cdot t}$$

En los pacientes sometidos a diálisis, la administración de la mayoría de los fármacos se realiza 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.)¹², 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 es ese momento en el que las concentraciones plasmáticas de 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 (Ilust. 1).

Ilust. 1. Ciclo completo de diálisis a lo largo de una semana de tratamiento. Puede observarse cómo durante el periodo 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:

$$\text{Ecu.6} \quad C_p(t) = C_0 \cdot e^{-(k_{12} \cdot (T+t) + k_D \cdot t)}$$

T	tiempo del período interdialítico transcurrido
t	tiempo del período intradialítico transcurrido

De forma análoga, la dosis remanente de fármaco en el organismo es¹³:

$$\text{Ecu.7} \quad D(t) = D_0 \cdot e^{-(k_{12} \cdot (T+t) + k_D \cdot t)}$$

D(t)	dosis de fármaco remanente en función del tiempo
D ₀	dosis de fármaco administrada

siendo sencillo calcular la dosis de mantenimiento precisa:

$$\text{Ecu.8} \quad D_m = D_0 (1 - e^{-(k_{12} \cdot (T+t) + k_D \cdot t)})$$

D _m	dosis de mantenimiento
----------------	------------------------

En fármacos con margen terapéutico estrecho que requieran administración de dosis múltiples, como es el caso de los aminoglucósidos, es necesario calcular con precisión la dosis de mantenimiento para evitar problemas de infra o sobredosificación¹⁴. Con las ecuaciones indicadas no es difícil, en principio, realizar dichos cálculos, sin embargo se presenta un grave problema a la hora de calcular k_D , la constante de eliminación por el dializador, ya que, existe un gran número de dializadores en el mercado con distintas características a la hora de efectuar el transporte de masas a través de su membrana semipermeable: 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 ha sido posible hasta el momento establecer un protocolo 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^{3 15}. Es frecuente incluso encontrar datos contradictorios o conflictivos¹⁶.

En todas estas publicaciones se indica la necesidad de monitorizar a estos pacientes cuando les son administrados fármacos de estrecho rango terapéutico. Sin embargo la monitorización de fármacos no está, ni mucho menos, instaurada en la mayoría de los hospitales, que dependen de las unidades de análisis de otros centros para la obtención de resultados, los cuales, tardan en llegar un periodo de tiempo inaceptable para su aplicación en los requerimientos de individualización de la terapia en los pacientes sometidos a hemodiálisis.

Es evidente la necesidad de proporcionar al clínico un método eficaz para calcular el régimen posológico que debe seguir cada paciente en función de:

- las características del aparato de diálisis empleado
- las condiciones operativas en que se lleva a cabo la sesión de hemodiálisis.

1.3. EL DIALIZADOR

El dializador, aparato de diálisis o riñón artificial es un dispositivo consistente básicamente en dos compartimentos separados por una membrana semipermeable o membrana de diálisis. A través de dicha membrana la sangre del paciente es puesta en contacto con una solución especial denominada líquido de diálisis siendo entonces posible el intercambio de solutos entre la sangre y dicha solución, diseñada específicamente para que tal intercambio devuelva al paciente a unas condiciones hemodinámicas normales. Este intercambio de solutos va a depender de manera directa de:

el tipo de dializador utilizado, fundamentándose estos tipos en el diseño del dializador y en la naturaleza de la membrana semipermeable empleada

en las condiciones operativas y características técnicas de la membrana de diálisis.

1.3.1. EL TIPO DE DIALIZADOR.

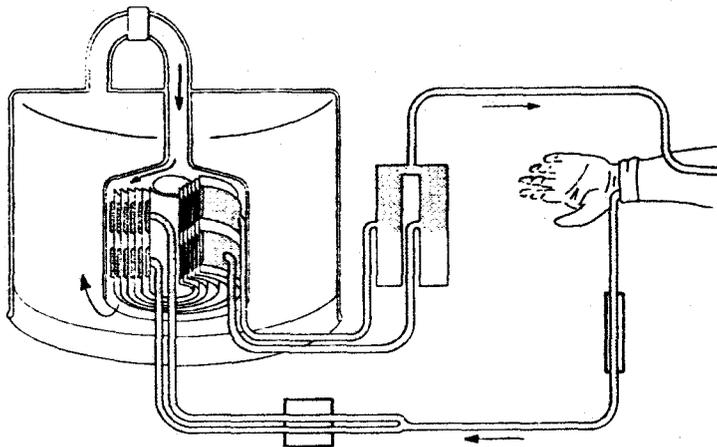
1.3.1.1. El diseño del dializador

La posibilidad de conseguir la supervivencia de un paciente insuficiente renal crónico mediante tratamiento indefinido con hemodiálisis, ha sido posible en la medida en que ha evolucionado el

diseño y la técnica de fabricación del dializador¹⁷. Desde el primitivo modelo de tambor rotatorio de Kolff¹⁸ 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"*
- *dializador de placas paralelas o "fiber-plate"*
- *dializador de fibra hueca o "hollow-fiber"*

1.3.1.1.1. Dializador de bobina.

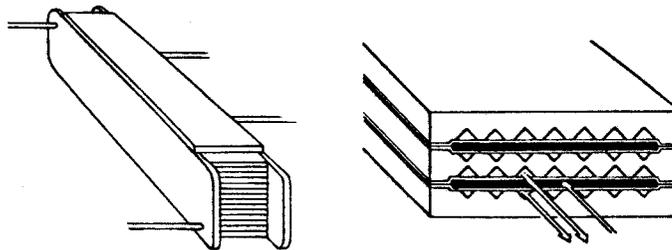


Ilust. 2. Dializador de bobina o coil. En la figura se observa cómo se hace circular la sangre y el líquido de diálisis poniéndolos en contacto a través de una membrana de diálisis enrollada en espiral.

Consiste en una membrana tubular de celofán o Cuprophan, sin costura, enrollada sobre un núcleo central de plástico y sujeta por una malla reticulada (Ilust. 3). Este dializador, de gran área y eficacia razonable, presenta como grave inconveniente una elevada resistencia interna al paso de la sangre, que obliga a utilizar una bomba potente para impulsarla a través de la tubuladura, generando así un aumento importante de la presión interna, con el consiguiente riesgo de rotura

de la membrana. Requiere además un volumen de sangre relativamente elevado para el cebado del dializador e inicio del tratamiento. Merced a que fue el primer dializador de bajo coste tuvo un amplia difusión en el mercado hasta 1970, momento a partir del cual comenzó a ser desplazado por el dializador de placas paralelas y el dializador de fibra hueca.

1.3.1.1.2. Dializador de placas paralelas o "fiber plate".

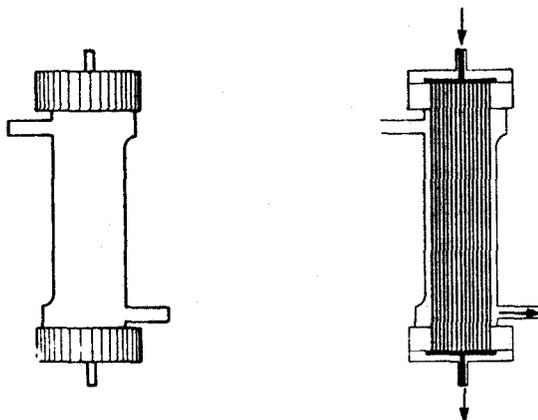


Ilust. 3. Dializador de placas paralelas o fiber-plate. La sangre y el líquido de diálisis se ponen en contacto a través de membranas de geometría plana.

Este modelo está constituido por una serie de placas rígidas de poliuretano, con múltiples surcos paralelos, sobre las que se extienden las membranas semipermeables de Cuprophan u otro material. Las placas se ajustan entre sí y con las membranas de diálisis formando una especie de "gran emparedado"¹⁹, tal como se indica en la ilustración, 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. Sin embargo tiene como inconveniente que al utilizar una presión positiva † se produce un aumento del volumen de la cámara hemática, y por consiguiente, de la sangre retenida en el interior del dializador.

† Pese a apoyar la ultrafiltración en base a una presión negativa a la salida del compartimento del líquido de diálisis, siempre existe una cierta presión positiva, originada por la bomba impulsora de sangre.

1.3.1.1.3. Dializador de fibra hueca o "hollow-fiber".



Ilust.4. Dializador de fibra o hollow-fiber. La sangre (de color oscuro en la ilustración) y el líquido de diálisis se ponen en contacto a través de capilares formados por la membrana semipermeable.

Consta de un haz de fibras de Cuprophan o Poliacrilonitrilo (PAN), 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 entre ellos. Como ventajas frente a los modelos anteriores presenta su pequeño tamaño, que lo hace más manejable y facilita su transporte, la necesidad de un volumen pequeño para el llenado de la cámara hemática y la posibilidad de poder aplicar presión positiva para el control de la ultrafiltración pues no se deforma ni se rompe hasta alcanzar presiones muy altas¹⁷. Este último punto es interesante desde el punto de vista económico, pues la necesidad de otros dializadores de controlar la ultrafiltración mediante presión negativa (el dializador de placas paralelas) implica la necesidad de utilizar un equipo adicional capaz de crear dicha presión en el compartimento del líquido de diálisis, mientras que es muy fácil crear una presión positiva en el compartimento sanguíneo, simplemente estrechando la vía de salida de dicho compartimento. Este hecho facilitó la aceptación y comercialización del dializador de fibra hueca preferentemente sobre el dializador de placas paralelas, principalmente en países con menor capacidad adquisitiva o desarrollo tecnológico.

Como inconveniente presenta que, tanto en la salida como en la entrada de las cámaras pre o post-capilares el movimiento del fluido adquiere un régimen turbulento que facilita la precipitación de la fibrina y la formación de coágulos, que pueden depositarse sobre la membrana de diálisis reduciendo su superficie efectiva. Sin embargo las ventajas mencionadas anteriormente han potenciado mucho su expansión, siendo seguramente en la actualidad el tipo de dializador más empleado.

En la práctica, el diseño del dializador influye notablemente en el volumen de sangre requerido para el llenado de la cámara hemática, en la forma de controlar la ultrafiltración (mediante presión positiva en el compartimento sanguíneo o mediante presión negativa en el compartimento del líquido de diálisis) y en la relación superficie real de la membrana/superficie efectiva. Pero no presenta especial relevancia a la hora de determinar las características de difusión y ultrafiltración del dializador, pues, aunque sí es cierto que la disposición geométrica de la membrana puede influir en la resistencia al paso de solutos, la relación existente entre el pequeño volumen de los compartimentos hemático y del líquido de diálisis frente a la enorme superficie efectiva de estos dializadores hace despreciable la contribución de cualquier modificación en el aclaramiento que pudiera surgir por dicha causa. Así, la eficacia depuradora del dializador queda basada fundamentalmente en membrana semipermeable utilizada, y en características tales como su naturaleza, espesor, superficie efectiva, etc.

1.3.1.2. Membranas de diálisis.

La finalidad del proceso de hemodiálisis no es otra, en definitiva que suplir la función depuradora del riñón. Como consecuencia, 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 fisico-química no sufra alteraciones que pudieran originar trastornos en el paciente (activación del complemento, activación de los macrófagos, leucopenia, hipersensibilidad o reacción alérgica, etc.)²⁰.

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

1.3.1.2.1. Membranas celulósicas. Constituyen el tipo de membrana

utilizada en la mayoría de los dializadores¹⁹. Son de naturaleza semisintética. Se obtienen modificando químicamente la fibra del algodón, existiendo distintas variantes según el proceso utilizado para regenerar la membrana²¹: los distintos tratamientos químicos originan diferencias morfológicas microestructurales que conllevan distinta capacidad de difusión y ultrafiltración: *cupramonio-rayón*, *cupramonio-celulosa* o *Cuprophán* y *ésteres de celulosa saponificada*. De entre las tres, el *cupramonio-celulosa* o *Cuprophán* es la que se ha impuesto como la membrana celulósica por excelencia.

El *Cuprophán* se obtiene solubilizando la fibra de algodón en una solución de amonio u óxido cúprico. El complejo de 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 *Cuprophán* se impuso sobre las otras membranas celulósicas es que este proceso permite la obtención no sólo de membranas laminares, sino también de tubos capilares²⁰, lo que permitió el desarrollo del dializador de fibra hueca, el más utilizado actualmente.

1.3.1.2.2. Membranas de celulosa modificada o sustituida. Su estructura y obtención son semejantes a las del *Cuprophán*, 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 *Cuprophán*, consiguiendo una membrana que se utiliza en aquellos pacientes en los que el *Cuprophán* presenta problemas de biocompatibilidad relacionados con la presencia de dichos grupos hidroxilos.

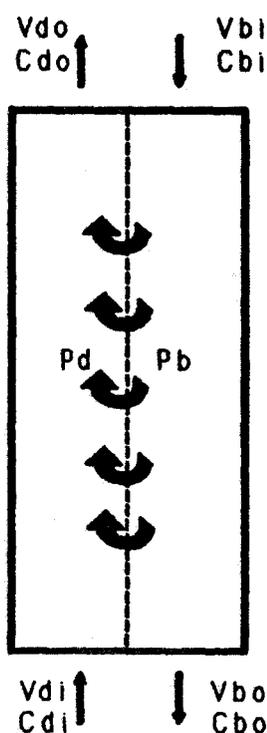
1.3.1.2.3. *Membranas sintéticas.* No son derivados de la celulosa. Están constituidas por polímeros sintéticos como el *poliacrilonitrilo* (PAN-AN69), *polisulfona* (PS), *polimetilmetacrilato* (PMMA), *etilénvinil alcohol* (EV), *policarbonato* (PC) y *poliamida* (PA). Se caracterizan por poseer una alta permeabilidad a los solutos con una resistencia al paso a través de la membrana mucho menor que la del Cuprophan, lo que se traduce en una elevada depuración de toxinas urémicas²² y un gran coeficiente de ultrafiltración²³. El diseño de las membranas sintéticas está encaminado a aumentar en lo posible la eficacia depuradora del dializador²⁴, 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 mmHg, mientras que en las 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 ultrafiltrado²⁵, descompensando la hemodinámica del paciente²⁶ ²⁷. Su empleo requiere como consecuencia la adquisición de un equipo de monitorización nuevo²⁸, especializado en el control automático de la 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 *Cuprophan* 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"²⁹. Es sobre esta familia de

dializadores sobre la que se va a centrar el estudio realizado, analizando las características del dializador que determinan el efecto eliminador que tendrá sobre el grupo de fármacos propuesto.

1.3.2. Aspectos técnicos del dializador.

El dializador o riñón artificial consiste básicamente en un dispositivo dividido en dos compartimentos separados por una membrana semipermeable o membrana de diálisis (ver Ilust.5).



Ilust.5

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 en la salida del dializador
v_{DI}	flujo de entrada de líquido de diálisis
C_{DI}	concentración de fármaco en la entrada del líquido de diálisis
v_{DO}	flujo de salida de 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

En cualquier dializador, independientemente de su diseño y de la naturaleza de la membrana, tanto el flujo sanguíneo, como el flujo del líquido de diálisis y la diferencia de presiones entre ambos compartimentos, son fijados a través de un monitor de hemodiálisis de forma individualizada para cada sesión de hemodiálisis. No existe una regla fija, se han ido tomando distintos valores para cada uno de ellos en función de la propia evolución de las membranas de diálisis. En los últimos años parece haberse establecido una regla estándar en cuanto al

flujo del líquido de diálisis, que suele, salvo casos excepcionales, mantenerse a 500 mL/min. Sin embargo el flujo sanguíneo varía normalmente de una unidad clínica a otra según el protocolo de hemodiálisis que tengan establecido o las preferencias del clínico de turno, oscilando entre los 200 mL/min y 300 mL/min^{30 31}. El gradiente de presión hidrostática es fijado en cada sesión de hemodiálisis en función de la acumulación de agua que presente el paciente al iniciarse la sesión de hemodiálisis, expresada como el exceso de peso que trae sobre su peso ideal o LBW.

A través de la membrana semipermeable se ponen en contacto la sangre del paciente y el líquido de diálisis, permitiendo así el intercambio de solutos entre ambos. La sangre es depurada de sus componentes tóxicos (urea, amonio, moléculas medias,..) que pasan al líquido de diálisis y éste cede a su vez iones (Na^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , etc.) merced al gradiente de concentraciones existente entre ambos lados de la membrana, con el fin de devolver el equilibrio iónico al individuo dializado. Esto es lo que se denomina componente difusiva o transporte difusivo a través de la membrana de diálisis.

Otra función que se lleva a cabo a través de la membrana de diálisis es la eliminación del exceso de agua, retenida como consecuencia de la insuficiencia renal, devolviendo el equilibrio hidrostático a los diferentes compartimentos de líquido corporal. Esto se consigue creando una diferencia de presión hidrostática entre el compartimento sanguíneo y el de el líquido de diálisis, de manera que se produzca un fenómeno de filtración o transporte convectivo desde el compartimento sanguíneo hacia el del líquido de diálisis.

El aclaramiento de cualquier substrato, en este caso un fármaco, será debido a la suma de ambos fenómenos: el transporte difusivo y el

transporte convectivo:

$$\text{Ecu.9 } Cl_D = Cl_d + Cl_c$$

ClD aclaramiento por el
dializador
Cl_d aclaramiento difusivo
Cl_c aclaramiento convectivo

El aclaramiento conseguido con el dializador es función de tres grupos de parámetros:

- propiedades fisicoquímicas del substrato, en este caso el fármaco: peso molecular, radio de la molécula hidratada, carácter ácido o básico, etc.

- propiedades fisicoquímicas de la membrana de diálisis: naturaleza de la membrana (acetato de celulosa, Cuprophan, poliacrilonitrilo, EVAL, polisulfona, ...), área efectiva, espesor y tamaño de poro fundamentalmente³².

- propiedades fisicoquímicas del fluido sanguíneo y del líquido de diálisis, principalmente su viscosidad, que determinará la resistencia que opongan a la difusión de los solutos.

De entre todos ellos son las propiedades fisicoquímicas de la membrana las que requieren un estudio detallado³³, puesto que, para un substrato determinado, o un grupo de ellos con características fisicoquímicas semejantes, el primer grupo de condicionantes se mantendrá constante independientemente del paciente, dializador o demás particularidades que rodeen a la sesión de hemodiálisis. Las distintas soluciones de líquido de diálisis comercializadas están estandarizadas en cuanto a presión oncótica, viscosidad, etc., no existiendo diferencias significativas entre unas y otras. En cuanto al fluido sanguíneo de los distintos pacientes, pese a que, frecuentemente sufren

alteraciones de tipo hemático, en ningún caso suponen una modificación de sus características fisicoquímicas, que en éste, como en los demás fluidos biológicos, son especialmente constantes.

Para determinar el aclaramiento por el dializador quedan pues otros dos parámetros por determinar:

v_{BI} el flujo de entrada en el compartimento sanguíneo

v_F la velocidad de ultrafiltración

que, como ya se ha indicado, son fijados en cada sesión de diálisis en función de las necesidades del paciente y de las preferencias del clínico.

El flujo de entrada en el compartimento sanguíneo es regulado directamente a través del monitor de hemodiálisis, mediante el movimiento de una bomba peristáltica encargada de impulsar la sangre a través del circuito del dializador. Una vez estabilizado, suele mantenerse constante hasta el final de la sesión de hemodiálisis.^{30 31} Aunque cada unidad de hemodiálisis, según el protocolo que tenga establecido, ajusta el flujo de perfusión sanguíneo de forma individualizada, su valor suele oscilar entre los 200 mL/min y 300 mL/min, para los que los fabricantes realizan los ensayos de aclaramiento "in vitro". En estudios recientes se pone de manifiesto una cierta tendencia a aplicar un valor intermedio: v_{BI} en 250 mL/min³¹, pero son muchos los centros que mantienen sus valores tradicionales.

Es posible en cualquier caso establecer el valor de aclaramiento que tendrá un dializador determinado, cualquiera que sea su velocidad de perfusión sanguínea, mediante la fórmula desarrollada por M. Valera y J. Sánchez³⁴:

$$Cl_x = Cl_s + \log \frac{V_{BI_x} - V_{BI_1}}{V_{BI_s} - V_{BI_1}} \cdot (Cl_s - Cl_1)$$

Cl _x	aclaramiento a la velocidad de perfusión que se desea calcular
Cl _s	aclaramiento a una velocidad de perfusión superior
Cl _i	aclaramiento a una velocidad de perfusión inferior
V _{bi_x}	velocidad de perfusión correspondiente a Cl _x
V _{bi_s}	velocidad de perfusión correspondiente a Cl _s
V _{bi_i}	velocidad de perfusión correspondiente a Cl _i

La velocidad de ultrafiltración depende directamente de la diferencia de presión hidrostática existente en el dializador, entre el compartimento sanguíneo y el compartimento del líquido de diálisis. Esta diferencia de presión hidrostática o presión transmembrana es fijada en cada sesión de hemodiálisis según el volumen de líquido en exceso que el clínico desee quitar al paciente: como consecuencia de la insuficiencia renal el agua ingerida por el paciente, bien directamente, bien como parte integrante de la composición de los alimentos, queda retenida en el organismo produciéndose un aumento considerable del volumen de los principales compartimentos de agua del organismo (compartimento plasmático, compartimento intersticial, compartimento intracelular)³⁰. Este exceso de agua queda reflejado en un aumento del peso del individuo. Así, al entrar el paciente en la unidad de hemodiálisis, es pesado, el peso medido es comparado con el peso ideal corporal que por su talla, sexo, edad, condiciones fisiológicas, ... debería mantener dicho paciente. La diferencia entre ambos pesos se considera por aproximación la cantidad de agua retenida en exceso y que es necesario eliminar por ultrafiltración durante la sesión de hemodiálisis. La presión transmembrana se ajusta de forma que la velocidad de ultrafiltración sea tal que, al finalizar la sesión de hemodiálisis el paciente haya perdido todo el exceso de volumen que presentaba. Dicho

ajuste se realiza según la ecuación:

$$\text{Ecu.11 } V_f = u_f \cdot \text{TPM}$$

TPM presión transmembrana
 u_f coeficiente de
 ultrafiltración

El coeficiente de ultrafiltración es un parámetro definido para cada dializador y que, depende por tanto de la naturaleza de la membrana, espesor, área efectiva y el tamaño de poro³⁶, pero que es independiente de las condiciones operativas en que se realice la sesión de hemodiálisis. Expresa el volumen de líquido que por hora y mmHg pasa del compartimento sanguíneo al compartimento del líquido de diálisis. Así por ejemplo, si el clínico desea eliminar 2000 gramos de agua de un paciente determinado, en una sesión de hemodiálisis de 4 horas de duración, determinará la cantidad de líquido que desea eliminar por hora de hemodiálisis, en este caso 500 gramos de agua (para efectuar estos cálculos se aproxima que la densidad de el agua es 1g/mL, así pues directamente el peso que se desea quitar al paciente en gramos, se expresa como mililitros de agua). La presión transmembrana que deberá ajustar en el monitor de hemodiálisis será:

$$\text{Ecu.12 } \text{TPM} = \frac{500 \text{ mL/h}}{u_f}$$

Una vez conocido el aclaramiento que tiene una sustancia a través del dializador, es posible calcular la k_D que deseamos conocer para sustituir en las ecuaciones farmacocinéticas vistas en el apartado 1.2. mediante la ecuación:

$$k_D = \frac{Cl}{v_d \cdot LBW}$$

v_d coeficiente de distribución del fármaco
 LBW peso ideal del individuo

Si el aclaramiento de la sustancia ha sido calculado a partir de

condiciones de diálisis "in vitro", es necesario realizar unas correcciones referentes a la acción que sobre la distribución del fármaco en sangre van a tener la presencia de las proteínas plasmáticas y la fracción no soluble del fluido sanguíneo o el hematocrito y con un factor de corrección (0.9) debido a la recirculación sanguínea† que se produce en el dializador como consecuencia de la proximidad de las vías de entrada y salida tomadas en el paciente³⁴:

$$Cl_w = 0.9 \cdot Cl (1-P) (1-H)$$

Cl _w	aclaramiento corregido según las condiciones fisiológicas del individuo.
P	fracción de fármaco unida a proteínas plasmáticas
H	hematocrito

Una vez realizadas las correcciones necesarias se sustituye el valor del aclaramiento en la ecuación 12.

En definitiva, para predecir la constante de eliminación k_D de un fármaco determinado durante una sesión de hemodiálisis es necesario conocer con exactitud una serie de parámetros:

- flujo de entrada en el compartimento sanguíneo del dializador
- presión transmembrana
- coeficiente de extracción o el aclaramiento difusivo
- coeficiente de ultrafiltración o el aclaramiento convectivo

Los dos primeros son conocidos para cada sesión de hemodiálisis, los dos últimos varían en función del dializador empleado. A lo largo del presente trabajo vamos a tratar de determinar ambos parámetros para cualquier tipo de dializador.

† Para facilitar la toma de vías de entrada y salida de sangre en el paciente, se les crea a estos individuos una fístula arteriovenosa. Esto consiste en producir mediante una intervención quirúrgica la unión de una arteria y una vena. Cuando cicatriza, la vena se dilata como consecuencia del exceso de presión producido por la presencia de la sangre arterial, aprovechándose esta dilatación para la toma de las vías de entrada y salida de sangre para el dializador. Ambas vías se toman como consecuencia muy próximas entre sí, produciéndose lo que se denomina fenómeno de recirculación: sangre limpia de la salida del dializador vuelve a penetrar antes de reincorporarse a la circulación general, disminuyendo así la eficacia de la diálisis⁷⁷.

1.4. PRINCIPIOS FISICOQUIMICOS DEL TRANSPORTE DE MASAS A TRAVES DE MEMBRANAS SEMIPERMEABLES.

La finalidad de la membrana de diálisis es permitir el intercambio de solutos entre la sangre y el líquido de diálisis. Esta membrana de diálisis, desde el punto de vista del intercambio de masas no es más que una membrana semipermeable, con una distribución de poros regular de un tamaño preestablecido. Las moléculas presentes en los fluidos que circulan a ambos lados de la membrana pueden pasar a través de estos poros en virtud de dos mecanismos de transporte distintos:

transporte de solutos por difusión o *transporte difusivo*

transporte de solutos por convección o *transporte convectivo*

cada uno de los cuales obedece a propiedades distintas de los fluidos en los que se encuentran inmersos los solutos.

1.4.1. Transporte difusivo

El transporte de solutos por difusión es el resultado del movimiento randomizado que poseen las moléculas presentes en un medio fluido. Como consecuencia de este movimiento aleatorio, las moléculas próximas a la membrana colisionan con ella, si en este proceso de colisión encuentran un poro en la membrana lo suficientemente grande, la molécula atravesará la membrana pasando a formar parte de la solución contigua³⁷.

En el rendimiento de este tipo de transporte influyen una serie de factores relativos tanto al soluto como a las características de la membrana semipermeable:

1.4.1.1. Factores relativos al soluto

gradiente de concentración. Según el mecanismo de transporte descrito, el número neto de moléculas que atraviesan la membrana es función directa de la frecuencia de las colisiones entre las moléculas de soluto y la membrana. Mientras mayor sea el número de moléculas por unidad de superficie de membrana, mayor será el número de colisiones y mayor será el número de moléculas que atraviesen la membrana. Esta densidad de moléculas por unidad de superficie puede describirse también como el número de moléculas por unidad de volumen presente en la solución, esto es, la concentración del soluto. Si tenemos dos soluciones con distinta concentración de un soluto determinado a ambos lados de la membrana, la que esté más concentrada tiene mayor posibilidad de hacer que sus moléculas atraviesen la membrana semipermeable que la menos concentrada, como consecuencia se produce una cesión neta de moléculas de la solución más concentrada a la menos concentrada, hasta que se igualen sus concentraciones, momento a partir del cual ambas soluciones presentarán la misma frecuencia en las colisiones de sus moléculas con la membrana semipermeable, siendo el resultado neto del intercambio nulo.

peso molecular³⁹. Limita el paso de solutos a través de la membrana actuando sobre dos factores:

la velocidad de difusión de una molécula en el seno de un fluido es inversamente proporcional a su peso molecular. Cuanto menor sea la velocidad de difusión menor será la frecuencia de los choques con la membrana, disminuyendo la posibilidad del intercambio de masas³⁹.

el tamaño de la molécula actúa como factor limitante del intercambio de masas: no podrán atravesar la membrana

semipermeable moléculas cuyo tamaño sea superior al de los poros de la membrana⁴⁰. En general, el tamaño molecular es función del peso molecular; para todas las membranas semipermeables existe el llamado *peso molecular nominal límite*, que indica el peso molecular máximo de las moléculas capaces de atravesar la membrana.

1.4.1.2. Factores relativos a la membrana.

La membrana semipermeable actúa como una resistencia que dificulta el paso de solutos de una solución a otra. Esta resistencia viene determinada por:

tamaño de los poros

densidad o número de poros.

espesor de la membrana

superficie efectiva de intercambio de masas de la membrana

La influencia el tamaño y el número de poros es fácilmente comprensible: el tamaño de los poros será el responsable del *peso molecular nominal límite*, antes mencionado, determinando qué solutos sí y cuáles no atravesaran la membrana, 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 encuentren uno de ellos al colisionar con la membrana, actuando así como un factor que regula la velocidad del intercambio de masas⁴¹.

El espesor de 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, 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 membrana, determina un mayor o menor contacto de las soluciones con la membrana: una superficie grande implica 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 Cuprophan destinadas 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 8μ y 11.5μ) pudiendo, en principio, ser poca su influencia en el intercambio de masas. Esta suposición, sin embargo, la reservaremos para más adelante.

Todo lo visto hasta ahora, tiene una expresión matemática ampliamente conocida en la Ley de Fick⁴²:

$$\text{Ecu.15 } Nm = -D \cdot A \cdot \frac{dC}{dx}$$

N_m	flujo molar del soluto por unidad de tiempo
D	coeficiente de difusión molecular del soluto
A	superficie efectiva de membrana
dC/dx	diferencia de concentraciones entre las soluciones sitas a ambos lados de la membrana, en función de la distancia que las separa. Esta distancia de separación puede considerarse igual al espesor de la membrana.

El coeficiente de difusión D es una medida de la capacidad que

tienen las moléculas de soluto de moverse libremente en el seno de la solución. Para moléculas de mediano y gran peso molecular, como las que estamos estudiando, puede calcularse mediante la ecuación de Stokes-Einstein⁴²:

$$\text{Ecu.16 } D = \frac{R \cdot T}{6 \cdot \mu \cdot r \cdot Av}$$

R	constante ideal de los gases
T	temperatura absoluta
μ	viscosidad del disolvente (poises)
r	radio del soluto (cm)
Av	número de Avogadro

Estas ecuaciones valoran de forma exacta los cambios producidos en la transferencia de masas, pero su empleo genera dificultades desde el punto de vista experimental, pues los factores que integran el coeficiente de difusión complican su cálculo.

Además, estas ecuaciones suponen la existencia de una diferencia de concentraciones constante a lo largo de toda la superficie de la membrana semipermeable y que los recipientes donde se encuentran las dos soluciones son recintos cerrados. En el caso de un dializador esto no ocurre así: los compartimentos sanguíneos y del líquido de diálisis son compartimentos abiertos, donde continuamente se están reponiendo ambas soluciones, esto hace que el gradiente de concentraciones varíe a lo largo de la superficie del dializador, por lo que la ecuación que estudiase este intercambio de masas debería ser de la forma:

$$\text{Ecu.17 } Nm = -D \cdot \left[\frac{\partial C}{\partial A_x} \circ \frac{\partial C}{\partial x_A} \right]$$

No es posible pues, realizar el cálculo de transferencia de masas en un dializador por los métodos físicos habituales. Surge entonces la aplicación de los conceptos de aclaramiento y coeficiente de extracción utilizados habitualmente para cuantificar la función depurativa del riñón real.

El coeficiente de extracción se define como:

$$\text{Ecu.18 } E = \frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BI}}$$

CBI	Concentración de soluto en la entrada del compartimento sanguíneo del dializador
CBO	Concentración de soluto en la salida del compartimento sanguíneo del dializador

expresa la cantidad de soluto que es eliminada del compartimento sanguíneo por unidad de soluto presente.

El aclaramiento en un dializador puede definirse de forma análoga al del riñón normal, como el volumen virtual de plasma que es depurado completamente de una determinada sustancia por unidad de tiempo^{43 44}:

$$\text{Ecu.19 } CI = \frac{M}{C_{BI}}$$

CI	aclaramiento
M	caudal de moles de soluto que atraviesa la membrana de diálisis desde el compartimento sanguíneo al compartimento del líquido de diálisis

$$\text{Ecu.20 } M = V_{BI} \cdot C_{BI} - V_{BO} \cdot C_{BO}$$

VBI caudal de ingreso en el compartimento sanguíneo o velocidad de perfusión sanguínea

VBO caudal de salida del compartimento sanguíneo

VDI caudal de ingreso en el compartimento del líquido de diálisis o velocidad de perfusión del líquido de diálisis

$$\text{Ecu.21 } M = V_{DO} \cdot C_{DO} - V_{DI} \cdot C_{DI}$$

VDO caudal de salida del compartimento de diálisis

CBI concentración de soluto en la entrada del compartimento del líquido de diálisis

CBO concentración de soluto en la salida del compartimento del líquido de diálisis

En el caso del transporte difusivo $V_{BI} = V_{BO}$ y $V_{DI} = V_{DO}$, con lo que la ecuación anterior queda de la forma:

$$\text{Ecu.22 } M = V_{BI} \cdot (C_{BI} - C_{BO}) = V_{DI} \cdot (C_{DO} - C_{DI})$$

Es posible entonces expresar el aclaramiento en función del

coeficiente de extracción, de la forma⁴⁶:

$$\text{Ecu.23 } Cl = V_{DI} \cdot E$$

que es la empleada habitualmente para calcular el aclaramiento de una sustancia por un dializador.

Otro concepto empleado para expresar la depuración realizada por el riñón artificial es la dializancia⁴⁶, que considera en el divisor la posible presencia de soluto en el líquido de diálisis⁴⁷:

$$\text{Ecu.24 } DI = \frac{M}{C_{BI} - C_{DI}} \quad \text{DI dializancia}$$

Esta magnitud es interesante cuando se estudian solutos como el Na^+ , HCO_3^- ,... presentes en el líquido de diálisis⁴⁶, o cuando se hace recircular el dializado. En el caso particular de la eliminación de fármacos por el riñón artificial, no existe presencia inicial de estos solutos en el líquido de diálisis, Además, el tipo de monitores empleados por el momento no permite la recirculación del líquido de diálisis. Como consecuencia $C_{DI} = 0$ y la ecuación de la dializancia adquiere la misma expresión que la del aclaramiento.

1.4.2. Transporte convectivo o ultrafiltración.

Este mecanismo de transporte se basa en la existencia de una diferencia de presión entre los compartimentos separados por la membrana semipermeable. Esta diferencia de presiones, que puede ser de origen hidrostático o de origen coloidosmótico, actúa produciendo una circulación neta de disolvente (en este caso el agua) del compartimento con mayor presión al de menor presión, arrastrando con ella los solutos disueltos capaces de atravesar la membrana.

Nuevamente, distintos factores referentes al soluto y a la membrana semipermeable van a condicionar este tipo de transporte de masas, pero además va a ejercer su influencia un parámetro impuesto desde el exterior: el gradiente de presiones existente entre ambos compartimentos o *presión transmembrana* ΔP .

1.4.2.1. Factores referentes al soluto:

peso molecular y tamaño de la molécula. Sólo podrán atravesar la membrana aquellas moléculas que tengan el paso permitido en función de que su tamaño molecular sea menor que el de los poros de la membrana. En este caso, al contrario que en el transporte difusivo, la velocidad de difusión en el seno del fluido no tiene ninguna influencia sobre la magnitud del transporte convectivo.

1.4.2.2. Factores referentes a la membrana:*superficie efectiva**espesor de membrana**tamaño y densidad superficial de poros*

Poseen una influencia semejante a la vista para el transporte difusivo: la superficie efectiva, el espesor de membrana y el número de poros por unidad de superficie determinarán la velocidad con la que se efectuará el intercambio de masas, mientras que el tamaño de poro impondrá el *peso molecular límite* a partir del cual las moléculas de soluto no podrán atravesar la membrana⁵⁰.

1.4.2.3. Presión transmembrana TPM:

La cantidad de solución que atraviesa la membrana semipermeable por unidad de tiempo es función directa de la diferencia de presiones existente a ambos lados de la membrana, según la ecuación⁵¹:

$$\text{Ecu.25 } V_f = u_f \cdot (P_m - P_o)$$

VF	cantidad de solución que atraviesa la membrana por unidad de tiempo
uF	coeficiente de ultrafiltración (mL/h-mmHg)
Ph	media de la diferencia de la presión hidrostática transmembrana
Po	presión oncótica de las proteínas plasmáticas

El coeficiente de ultrafiltración incluye la influencia de los factores arriba enumerados y es constante para cada dializador. La diferencia entre las presiones Ph y Po constituye la presión transmembrana TPM, que determinará la cuantía del transporte convectivo para una membrana de coeficiente de ultrafiltración conocido. La presión

producida por las proteínas plasmáticas, es constante y tiene un valor aproximado de 25 mmHg, así pues, la presión transmembrana se regula en cada sesión de hemodiálisis ajustando la diferencia de presión hidrostática a ambos lados de la membrana. Esto puede hacerse creando una presión positiva en el compartimento sanguíneo o una presión negativa en el compartimento del líquido de diálisis, lo que determina las dos formas de control de presión mencionadas al estudiar los tipos de dializadores existentes en el mercado.

En el proceso de hemodiálisis, el transporte de masas por ultrafiltración no se trata de un mecanismo secundario o de segunda línea e impertinente por complicar el cálculo del aclaramiento. Es un transporte necesario y con una finalidad específica: eliminar el exceso de líquido retenido en el organismo del paciente como consecuencia de su escasa o nula función renal. Por consiguiente es necesario modificar la ecuación del aclaramiento para incluir el aporte convectivo a la eliminación de solutos²²:

$$\text{Ecu.26 } Cl = V_{BI} \cdot \frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BI}} + V_F \cdot \frac{C_{BO}}{C_{BI}}$$

o, expresándola en función del coeficiente de extracción²³:

$$\text{Ecu.27 } Cl = V_{BI} \cdot E + V_F (1 - E)$$

Como ya se ha indicado en el apartado anterior, es posible a partir de aquí calcular la constante de eliminación k_D en función de las ecuaciones 12 y 13.

1.5. FARMACOCINETICA DE LOS AMINOGLUCOSIDOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA SOMETIDA A HEMODIALISIS.

1.5.1. INTRODUCCION.

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos relativamente nuevo pero a la vez de gran trascendencia debido tanto a su amplio espectro de actuación (que incluye a la mayoría de los gérmenes Gram-negativos) como a su potencia bactericida y al relativamente escaso número de resistencias aparecidas. La gentamicina y tobramicina son los antibióticos más ampliamente utilizados en pacientes hospitalizados²⁴.

La estreptomina, descubierta en 1944, es un producto del metabolismo secundario de Streptomyces griseus. El siguiente descubierto y utilizado en terapéutica, la kanamicina, fue aislado de Streptomyces kanamyceticus en 1957; poco después, sisomicina, gentamicina y tobramicina fueron aislados de Micromonospora inyoensis (1968), Micromonospora purpurea (1969) y Streptomyces tenebrarius (1975) respectivamente. Los aminoglucósidos más recientes, amikacina, dibekacina y netilmicina son productos semisintéticos diseñados específicamente bien para hacer frente a las resistencias aparecidas frente a los aminoglucósidos de origen natural, bien buscando una mejora en la relación beneficio/toxicidad: la amikacina es un derivado de la kanamicina A con un amplio espectro de acción que incluye Pseudomonas aeruginosa y algunas formas resistentes a la tobramicina y gentamicina; la dibekacina es un derivado de la kanamicina B; la netilmicina es un derivado de la sisomicina estructuralmente semejante a la gentamicina.

Químicamente, los aminoglucósidos son alcoholes cíclicos

aminosustituídos (aminociclitolos) unidos por enlaces glucosídicos a azúcares monosustituídos⁵³. La estreptidina es el aminociclitol de la estreptomicina, mientras que la 2-deoxiestreptamina lo es de los demás aminoglucósidos. Esta similitud estructural hace que la mayoría de los aminoglucósidos presenten características farmacocinéticas parecidas, que facilitarán su estudio conjunto.

1.5.1.1. Espectro antimicrobiano.

Los aminoglucósidos son, en líneas generales, efectivos contra la mayoría de los gérmenes aerobios y contra algunos anaerobios capaces de vivir en aerobiosis. Los aminoglucósidos más recientes (gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina) presentan también actividad frente a estafilococo y bacilos gramnegativos incluyendo enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies del mismo género, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*⁵⁴.

1.5.1.2. Mecanismo de acción.

Los aminoglucósidos son agentes bactericidas, provocan la muerte celular al interferir la síntesis de proteínas. Para ejercer su acción antimicrobiana el aminoglucósido debe adherirse a la superficie externa de la bacteria, atravesar la pared y la membrana citoplasmática y alcanzar los corpúsculos ribosomales. Una vez alcanzados sus objetivos se unen de manera irreversible a las subunidades 50S y 30S de los ribosomas bacterianos alterando la traducción normal del ARN, provocando una síntesis errónea de proteínas. Aunque esto sea suficiente para explicar su acción bactericida no se conoce con exactitud el mecanismo último por el que producen la muerte celular⁵⁴.

Las resistencias aparecen fundamentalmente por tres mecanismos:

- alteraciones de los mecanismos de transporte a través de

la membrana citoplasmática.

- carencia de los sistemas de transporte adecuados.
- mutaciones que alteran las características estereoquímicas de las proteínas ribosómicas.

En clínica se han observado también mutantes con capacidad para sintetizar enzimas modificadoras de los aminoglucósidos⁸⁴.

1.5.1.3. Indicaciones y uso.

Son los antibióticos de elección en tratamiento de sepsis por bacilos gramnegativos son utilizados habitualmente en el tratamiento de neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones pélvicas, peritoneales,... por gramnegativos. No atraviesan la barrera hematoencefálica, salvo en condiciones de alteración patológica, y, aún así, muy escasamente, pese a ello están indicados en el tratamiento de meningitis o ventriculitis, siendo administrados en dicho caso por vía intratecal o intraventricular. Se utilizan también en el tratamiento de infecciones oftálmicas, por administración tópica o inyección directa periocular⁸⁵.

La neomicina es el más tóxico de todos los aminoglucósidos, se ha relegado por tanto para uso tópico. Su absorción cuando se administra por esta vía es inferior al 5%, pero aún así se han descrito casos de toxicidad, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. La estreptomicina y la kanamicina presentan actualmente un gran número de resistencias, por ello, la estreptomicina ha sido sustituida por la gentamicina, mientras que la kanamicina ha dejado prácticamente de utilizarse. La espectinomicina se reserva exclusivamente para el tratamiento de infecciones provocadas por *Neisseria gonorrhoeae*⁸⁴. La sisomicina no está comercializada en Estados Unidos⁸⁶, esto hace que la literatura a ella referida sea escasa, lo que limita su uso en pacientes con estados patológicos complejos, como es el caso de los Insuficientes

Renales Crónicos, siendo preferido utilizar gentamicina en su lugar. Son pues cuatro los aminoglucósidos empleados habitualmente en clínica, y en los que se centrará el presente trabajo: gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina.

1.5.2. REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDAD.

Los aminoglucósidos presentan tres tipos fundamentales de manifestaciones tóxicas:

- nefrotoxicidad, aparece 5-25% de los casos, por acúmulo del aminoglucósido en las células del túbulo proximal. La toxicidad es mayor cuando la función renal está ya inicialmente deteriorada⁵⁶. Tras un tratamiento prolongado puede derivar en una necrosis tubular aguda⁵⁶.

- ototoxicidad y toxicidad vestibular. Estudios realizados con audiómetro o electronistagmografía revelan cambios subclínicos en la función del octavo par craneal, reportando una incidencia de la toxicidad del 20-25%. En el 50% de los casos estos efectos ototóxicos son irreversibles⁵⁶. Las alteraciones de la función vestibular son siempre irreversibles.

- bloqueo neuromuscular. Es más frecuente de lo que hasta hace poco tiempo se pensaba. Suele aparecer en pacientes que llevan asociada otra patología que intervenga en el metabolismo del ión Ca^{2+} : uso concomitante de bloqueantes neuromusculares, enfermedad neuromuscular, hipocalcemia o acumulación de aminoglucósidos por sobredosificación (estos dos últimos casos aparecen frecuentemente

asociados a una función renal insuficiente)»

Raramente pueden aparecer también reacciones de hipersensibilidad (rash, eosinofilia, fiebre,...) y trastornos hemáticos (leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia, hepatotoxicidad⁶⁶).

Como podemos ver, la elevada toxicidad de estos fármacos impone la necesidad de un ajuste obligado al estrecho margen terapéutico que presentan, ajuste que se hace aún más necesario en situaciones en que las características farmacocinéticas del paciente se encuentran profundamente alteradas, como es el caso de la Insuficiencia Renal Crónica⁶⁶.

1.5.3. FARMACOCINETICA.

Los aminoglucósidos son fármacos que no presentan una adecuada absorción tras su administración por vía oral. Sus vías de administración para la instauración de un tratamiento sistémico son principalmente la vía intramuscular y la vía intravenosa⁶⁷. Tras su administración intramuscular la absorción de los aminoglucósidos es rápida y completa, sin embargo es más utilizada la vía intravenosa, bien en forma de bolus o bien como infusión rápida (15 o 30 minutos de duración como máximo). No se utiliza la infusión continua intravenosa por no suponer un aumento de la eficacia terapéutica mientras que conlleva un importante aumento del riesgo de ototoxicidad. En casos excepcionales se administran por vía intratecal o intravestibular. También en inyecciones periorbitales como forma de administración local⁶⁸.

Su distribución en el organismo es muy rápida. No penetran en el

interior de las células salvo en el caso de las células del epitelio tubular renal y las células sensoriales auditivas y vestibulares. Presentan como consecuencia un volumen de distribución relativamente pequeño, sin embargo no se ve afectado en individuos urémicos. Su unión a proteínas plasmáticas es inferior al 5%.

Aminoglucósido	MW	P	Fu ^a	vd ^a	Ke ^c
Amikacina	586	5	0.98	0.28	0.252
Gentamicina	543			0.24	0.252
Netilmicina	475			0.26 ^b	0.267
Tobramicina	467			0.26 ^b	0.252

^a Lesne et al. ⁶¹

^b U.S.P. DI

^c Bennett et al. ⁶⁴

No sufren metabolización. Son eliminados casi completamente por vía renal, de forma inalterada⁶⁰. En su eliminación pueden distinguirse dos etapas⁶¹:

- etapa de eliminación rápida, en la que la vida media aproximada es de 2 horas.

- etapa de eliminación lenta, durante la cuál el fármaco acumulado en el córtex renal se elimina a lo largo de varios días.

En individuos anéfricos la vida media de la fase de eliminación rápida se puede prolongar más allá de las 50 horas, en lugar de las 2 horas habituales⁶².

1.5.4. DOSIFICACION.

La dosificación de los antibióticos aminoglucósidos se realiza en base a tres características especiales que presentan en su acción antimicrobiana:

- la actividad es concentración-dependiente. Su eficacia es tanto mayor cuanto más elevada es la concentración en el foco de infección.

- efecto post-antibiótico: supresión del crecimiento bacteriano durante un periodo de tiempo variable después de que la bacteria ha estado en contacto con el antibiótico. Los aminoglucósidos, como otros antibióticos cuya acción consiste en el bloqueo de la síntesis proteica, inducen un efecto post-antibiótico, cuya duración es de una a seis horas.

- fenómeno de resistencia adaptativa, consistente en un estado transitorio de resistencia a la acción de los aminoglucósidos que se observa hacia la cuarta hora de exposición de una bacteria a un antibiótico de esta familia. Durante el periodo de resistencia adaptativa, la población bacteriana permanece estable incluso frente a dosis altas de aminoglucósidos.

La combinación de un efecto bactericida rápido y concentración-dependiente con un efecto post-antibiótico prolongado y la aparición de resistencia adaptativa, determinan el establecimiento de una pauta posológica que permita la consecución de un pico rápido seguido de un valle prolongado. Esto será un punto importante a tener en cuenta en el momento de establecer la administración de estos antibióticos en

pacientes sometidos a hemodiálisis. En situación de función renal insuficiente es necesario modificar la dosificación en función del grado de función renal residual. Existen multitud de manuales y métodos gráficos⁶³ donde se recomiendan distintas correcciones posológicas según el aclaramiento de creatinina del paciente^{14 65}.

Aminoglucósido	Dosis/día (mg/kg peso)	Intervalo de dosificación (horas)	Concentración máxima (µg/mL)	Concentración mínima (µg/mL)
Tobramicina	1.5	8 ó 12	12	5
Gentamicina	1		12	5
Amikacina	7.5		25	15
Netilmicina	1.5-3		12	5

1.5.5. AMINOGLUCOSIDOS EN LA HEMODIALISIS

Como ya hemos dicho, los aminoglucósidos son fármacos muy utilizados en el tratamiento de las especiales afecciones de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Para establecer una posología adecuada en este tipo de pacientes hay que sumar a las correcciones establecidas en función del grado de insuficiencia renal^{66 67} otras nuevas, obligadas por la eliminación que sufrirá el fármaco durante el proceso de diálisis.

La dializabilidad de los aminoglucósidos es muy elevada⁶⁸ debido a tres factores:

-su bajo peso molecular (450-550 daltons) en relación con el de

las moléculas medias hacia cuya eliminación se encamina el diseño de la membrana de diálisis.

- un volumen de distribución relativamente pequeño (≈ 18 litros; 0.26 L/kg peso), y, por consiguiente pequeña también la fracción de fármaco retenida en tejidos corporales.

- su unión prácticamente nula a proteínas plasmáticas (upp.<5%), siendo muy elevada la cantidad de fármaco libre en sangre.

Para establecer una dosificación adecuada es necesario calcular con exactitud la cantidad de aminoglucósido eliminado durante la sesión de hemodiálisis. Esta no es tarea fácil, pues como se explicó en apartados anteriores, tanto el tipo de dializador como las condiciones operativas van a modificar substancialmente eficacia depurativa de la sesión de diálisis. La influencia de ambos factores queda claramente reflejada en distintos estudios clínicos como el realizado por Matzque et al.(1984)³¹ en el que relata a un grupo de cuarenta y nueve pacientes tratados con gentamicina y tobramicina, sometidos a diálisis con dializadores de distintas áreas y membranas de celulosa y Cuprofán, estableciendo una gran variabilidad en el aclaramiento obtenido con cada uno de ellos. Lanao et al.(1983)³⁰ establecieron en un experimento similar que el aclaramiento de amikacina depende del tipo de dializador empleado. Sin embargo, en ningún caso se encuentra un estudio sistemático que permita el establecimiento de una relación entre las condiciones operativas de la diálisis y el dializador empleado con la depuración de fármaco obtenida.

Queda así establecida la dificultad que existe para dar recomendaciones terapéuticas en este tipo de pacientes ³. Las distintas guías terapéuticas para la administración de antibióticos se limitan a

indicar la necesidad de administrar una dosis suplementaria de aminoglucósido tras la sesión de hemodiálisis, sin especificar la cuantía de dicha dosis⁶⁹. Las más nuevas^{14 15} recomiendan una dosis adicional en la que no tienen en cuenta puntos tan elementales como la duración de la sesión de la diálisis o la naturaleza del dializador utilizado. Pueden por ello apreciarse diferencias cuantitativas importantes entre ellas⁷⁰. Tales diferencias pueden incluso derivar tan sólo de las diferencias existentes entre los protocolos o costumbres operativas en que se lleva a cabo la diálisis en los distintos hospitales en los que se hayan realizado ambos estudios. En cualquier caso, tras la indicación posológica siempre se encuentra la recomendación de monitorizar al paciente para asegurar una dosificación adecuada⁷¹.

Sin embargo la monitorización de aminoglucósidos en pacientes sometidos a hemodiálisis presenta dos problemas importantes:

- la imposibilidad de realizar dicha monitorización en muchos centros de tratamiento, bien debido a la ausencia de dicha unidad de monitorización, bien al desbordamiento del servicio por resultar insuficiente ante la demanda existente⁷².

- el fenómeno de "rebound" o rebote⁷³. Es especialmente importante en aminoglucósidos. Como se ha descrito anteriormente, la liberación de la fracción de aminoglucósido retenida en células del epitelio tubular renal es un proceso lento⁷⁴. Se produce como consecuencia un desequilibrio entre los niveles de fármaco en plasma durante e inmediatamente después de la hemodiálisis y el nivel de fármaco retenido en tejido, lo que origina el proceso de rebote o de redistribución del aminoglucósido tras la hemodiálisis: concentraciones de fármaco en

sangre aparentemente bajas sufren un aumento lento, pero progresivo a medida que el aminoglucósido es liberado por las células del epitelio renal tubular, hasta que se alcanza nuevamente el equilibrio. Este fenómeno hace que no sea efectivo tomar muestras en clínica tras la sesión de diálisis para calcular la dosis de mantenimiento y resta eficacia a la monitorización⁷⁶, al ser preciso esperar a que se alcance nuevamente el equilibrio en la distribución del fármaco para tomar una muestra fiable, estando mientras tanto el paciente en espera de la dosificación.

Existe pues, un vacío posológico que es subsanado empíricamente por el nefrólogo, con los subsiguientes problemas de fracaso terapéutico o, al menos prolongación del tratamiento y de la hospitalización del paciente en caso de infradosificación y de ototoxicidad y demás riesgos descritos en el caso de sobredosificación⁷⁶. En cualquier caso, tras la indicación posológica siempre se encuentra la recomendación de monitorizar al paciente para asegurar una dosificación adecuada.

Es en este terreno en el que se ha desarrollado el presente trabajo: conseguir una estandarización de los valores de aclaramiento de aminoglucósidos ofrecidos por los distintos dializadores, que permita la elaboración de regímenes posológicos adecuados a las circunstancias de hemodiálisis de cada paciente¹.

MATERIAL Y METODOS.

Material y Métodos.

Como se ha argumentado en la exposición de los fundamentos teóricos, se trata de conseguir determinar una posología precisa para la administración de fármacos, concretamente antibióticos aminoglucósidos, en enfermos insuficientes renales crónicos sometidos a hemodiálisis. El estudio farmacocinético de esta situación clínica no es difícil, siempre y cuando se conozca la constante de eliminación por el dializador (k_D) del fármaco utilizado. La finalidad del presente estudio es conseguir una estimación de dicha constante de eliminación para aplicarla en la resolución de las ecuaciones farmacocinéticas expuestas.

Se han indicado también las dificultades que existen para la determinación de dicha constante de eliminación, dada la gran variabilidad que en la práctica adquieren distintos factores (espesor de la membrana de diálisis, superficie efectiva de la membrana, velocidad de perfusión sanguínea y presión transmembrana) que inciden directamente ella.

Para abordar el tema se ha diseñado un plan de trabajo estructurado en tres etapas o fases bien diferenciadas:

- *Fase I: Análisis estadístico del aclaramiento en distintos dializadores, en función de sus características operativas.*
- *Fase II: Experimentación mediante diálisis "in vitro" y estudio de la aproximación de los resultados obtenidos con los esperados por las conclusiones de la Fase I.*
- *Fase III: Comparación con datos de aclaramiento recogidos en estudios de pacientes sometidos a hemodiálisis.*

FASE I:
ANALISIS ESTADISTICO DEL ACLARAMIENTO EN DISTINTOS
DIALIZADORES, EN FUNCION DE SUS CARACTERISTICAS OPERATIVAS.

En la introducción teórica 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 del aparato de diálisis:

 espesor de la membrana de diálisis

 superficie efectiva de membrana

relacionados con las técnicas operacionales:

 velocidad de perfusión sanguínea

 presión transmembrana

intrínsecos de la molécula estudiada:

 peso molecular

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 cómo afectan los demás parámetros a la componente difusiva del aclaramiento, y viceversa, siendo la conjunción de la modificación de ambas componentes la influencia de dichos parámetros sobre el aclaramiento total.

Componente difusiva del aclaramiento.

Para tratar de 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 ($v_D = 500$ mL/min; TPM = 100 mmHg), y se ha estudiado la variación del aclaramiento conseguido con la superficie efectiva del dializador empleado, fijando la velocidad de perfusión sanguínea a 200 mL/min y 300 mL/min.†

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 Alwall 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

† En principio, podría parecer más lógico fijar la presión transmembrana en 0 mmHg, 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 en el apartado "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 cien mmHg, 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.

variantes en el proceso de síntesis industrial. A continuación se ha ampliado el grupo de dializadores hasta los 35 reseñados en el Apéndice II, centrando primero el estudio en los dializadores de 8μ y 11μ 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 una regresión lineal simplificada, para facilitar una primera aproximación al problema y con el fin de observar hasta qué punto se ajustan dichos aclaramientos a los modelos físicos propuestos para el estudio de transporte de masas a través de una membrana semipermeable.

en segundo lugar 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 matemática⁷⁸.

A partir de los resultados obtenidos para la molécula de creatinina se han calculado las ecuaciones de aclaramiento para los cuatro fármacos propuestos: *amikacina*, *gentamicina*, *netilmicina* y *tobramicina* según la ecuación⁷⁹:

Esta ecuación está sólo indicada para solutos de pesos moleculares medios o bajos, funcionando bien en torno a los 50-600 daltons, rango dentro del cual se incluyen los antibióticos aminoglucósidos.

Clcr aclaramiento de creatinina
MW peso molecular de la sustancia cuyo
 aclaramiento se desea calcular

$$Cl = Cl_{cr} \sqrt{\frac{113}{MW}}$$

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 no 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 efectiva 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 Alwall GFE de Gambro[®], extendiendo el estudio a continuación al resto de los 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.†

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 pueden ser erróneos²¹.

Es necesario señalar que el corto rango de valores de superficie efectiva de membrana 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

† Como se podrá observar más adelante no fue necesario realizar esta segunda parte del estudio matemático, ya que, a diferencia de la componente convectiva del aclaramiento, la componente difusiva se ajusta bastante bien al modelo teórico de transporte de masas a través de membranas semipermeables.

modelos matemáticos se utilizaron, en función del método de ajuste empleado²:

regresión lineal: coeficiente de correlación r
 parámetro Z de Fischer

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 , en versión experimental³.

FASE II:
EXPERIMENTACION MEDIANTE DIALISIS "IN VITRO" Y ESTUDIO DE LA
APROXIMACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS ESPERADOS
POR LAS CONCLUSIONES DE LA FASE I.

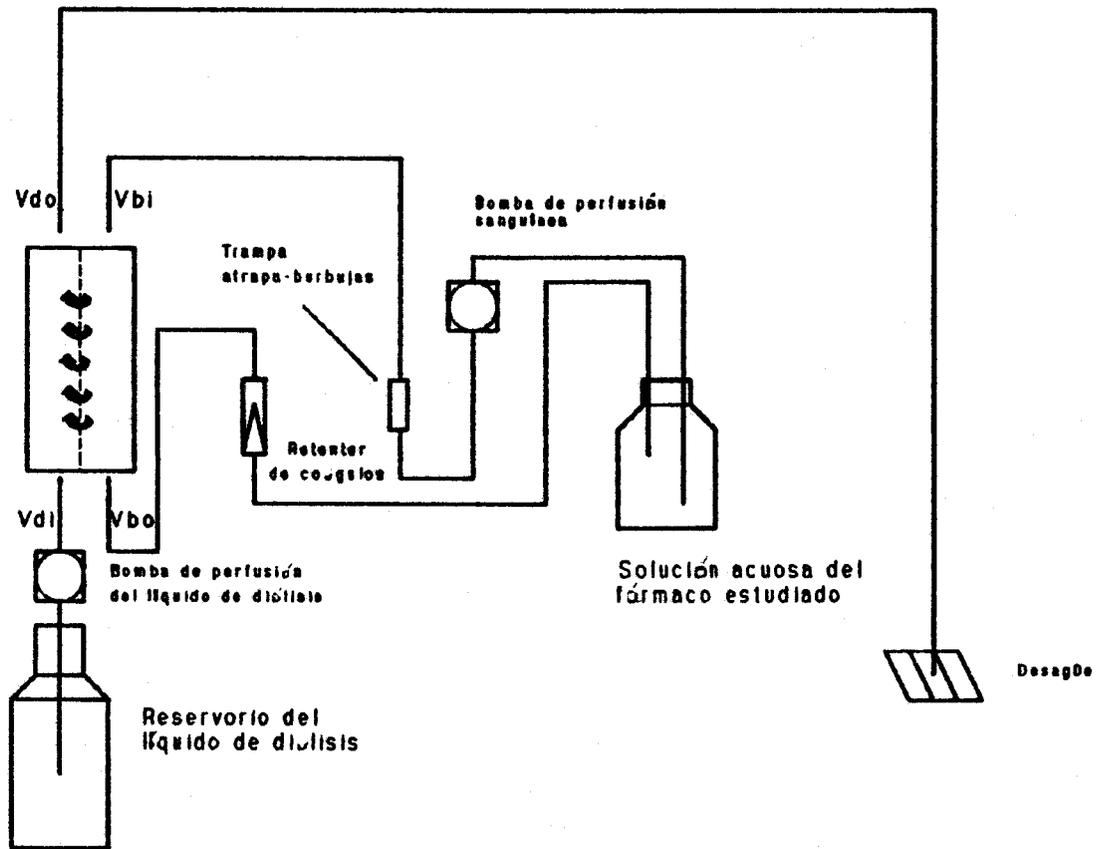
Se ha diseñado una serie de experimentos con el fin de comprobar hasta qué punto es posible predecir el aclaramiento que un determinado aminoglucósido va a tener por un dializador concreto, en función de sus características de espesor y superficie de membrana y de las condiciones operativas en que se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

Para ello se han escogido tres dializadores con distintas superficies de membrana, en los que se han llevado a cabo tres series de experimentos de diálisis "in vitro", fijando la presión transmembrana en 100 mmHg, modificando la velocidad de perfusión de la vía sanguínea en cada experimento, asignándole los valores de 200 mL/min, 250 mL/min y 300 mL/min. Cada serie se repitió para cada uno de los cuatro aminoglucósidos propuestos.

Para el 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 con los tres pares de muestras tomados en cada experimento²⁴.

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"²⁰. El montaje realizado se recoge en la Ilust.6.



Ilust. 6. Esquema del montaje realizado para el desarrollo de la experiencia.

Los fármacos empleados provienen de preparados comercializados como viales de administración intravenosa o intramuscular. El análisis de las muestras se realizó por enzoinmunoanálisis, empleando

anticuerpos ovinos específicos para cada aminoglucósido, indicados en la Tabla X.

Aminoglucósido	Nombre comercial	Reactivo de enzinoimmunoanálisis
Anikacina	Anikacina Normon Lab. Normon, S.A.	Eit [®] Anikacin Assay. For in vitro diagnostic use. Syva Co.
Gentamicina	Genta-Gobens [®] 40x2 Lab. Normon, S.A.	Eit [®] Gentamicin Convenience Pack Eit [®] 2000 Gentamicin Calibrators Syva Co.
Netilmicina	Netrocin [®] 150 Lab. Schering-Plough	Eit [®] Netilmicin Assay. For in vitro diagnostic use. Syva Co.
Tobramicina	Tobradistin 100 mg. Lab. Bista.	Emit Tobramycin Convenience Pack Tobramycin Calibrators for Eit [®] Convenience Pack Syva Co.

Tabla X. Relación de reactivos y especialidades farmacéuticas utilizadas en la experimentación "in vitro".

Fase III:

**COMPARACION CON DATOS DE ACLARAMIENTO RECOGIDOS EN ESTUDIOS
DE PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIALISIS.**

El paso final de una investigación cuyo objetivo sea la elaboración de un instrumento, terapia o posología aplicable a cualquier tipo de paciente consiste en una cuidada investigación clínica que ratifique o rechace los resultados de la investigación preliminar en el laboratorio.

Es evidente que esto se sale de los objetivos trazados en un trabajo como el propuesto, sin embargo se ha pretendido buscar una justificación que confirme la posibilidad de llevar a la práctica clínica los resultados de la investigación realizada.

Se ha desarrollado un programa informático⁷² capaz de manejar las complejas ecuaciones obtenidas como resultado de las Fases I y II del plan de trabajo. Este programa, diseñado de QBASIC, solicita del operador tres grupos de datos:

los referentes al dializador:

tipo de membrana
superficie efectiva
espesor de membrana

referentes al paciente:

peso
hematocrito
fármaco administrado

referentes a la sesión de hemodiálisis:

exceso de peso del paciente

Material y Métodos. Fase III: comparación con estudios "in vivo".

velocidad de perfusión sanguínea
duración de la sesión de la diálisis
duración del ciclo completo de diálisis

A partir de los primeros calcula la constante de eliminación del fármaco por el dializador utilizado y la sustituye en las ecuaciones farmacocinéticas vistas, calculando el aclaramiento total que sufrirá el fármaco tras el ciclo completo de diálisis, la cantidad remanente en el organismo y la dosis necesaria para restaurar los niveles terapéuticos.

Con él se ha simulado la situación clínica de los pacientes a los que hacen referencia los estudios que Matzque et al.³¹ y Lanao et al.³⁰ realizaron en pacientes sometidos a hemodiálisis que simultáneamente recibían tratamiento con aminoglucósidos (Gentamicina, Tobramicina³¹ y Amikacina³⁰) por patologías relacionadas con infección por gram-negativos. Aplicando las ecuaciones obtenidas en la Fase I del presente trabajo se han comparado los resultados de aclaramiento obtenidos con los facilitados en dichos ensayos.

RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. FASE I:

ANALISIS ESTADISTICO DEL ACLARAMIENTO EN DISTINTOS DIALIZADORES, EN FUNCION DE SUS CARACTERISTICAS OPERATIVAS.

3.1.1. Componente difusiva del aclaramiento.

Como se indicó en el primer apartado de **Material y Métodos**, 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 comenzó estudiando esta relación en una serie concreta de dializadores: la serie Alwall GFE de Gambro[®]. Como puede observarse en la Fig.1, 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 una ecuación de tipo monoexponencial 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[†]. Ecuaciones más complejas (de tipo biexponencial, etc.), quedan descartadas al ser comparadas con las propuestas por aparecer rápidamente parámetros redundantes que hacen que sean rechazadas al aplicar el test F.

[†] Habitualmente, en un 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 mas altos (40%, 50%), en función de la complejidad de la ecuación testada y del número de puntos experimentales.

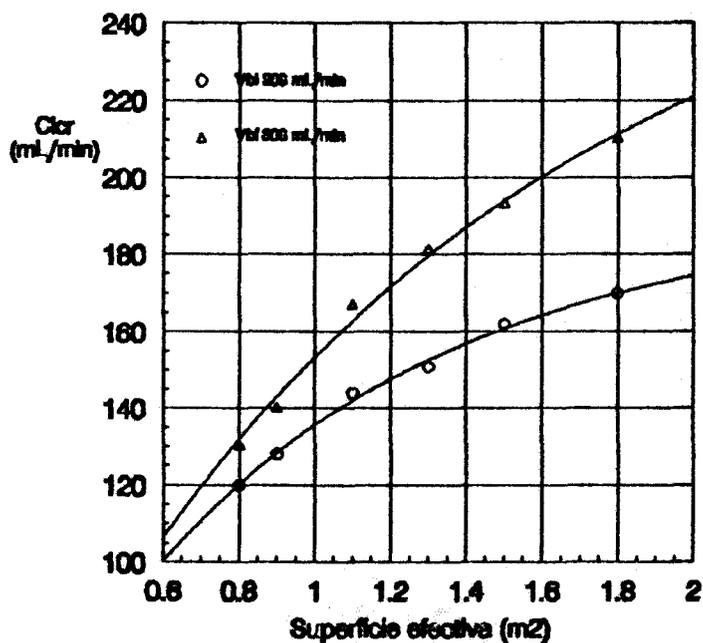


Fig.1. Aclaramiento de creatinina en los dializadores Alwall GFE. En la tabla adjunta se indican los valores de las constantes B y k que ajustan la curva a los datos de aclaramiento, así como el sumatorio de los residuales al cuadrado ($\sum \text{res}^2$) y el %coeficiente de variación estimado (%c.v.).

Ecuación del tipo $Cl=B(1-e^{-kA})$

Alwall GFE	$B \pm \sigma$	$k \pm \sigma$	$\sum \text{res}^2$	%c.v.
$V_{BI} \ 200 \ \text{ml/min}$	190 ± 3	1.25 ± 5	7.82	0.96
$V_{BI} \ 300 \ \text{ml/min}$	270 ± 11	0.82 ± 0.06	34.1	1.7

Al ampliar el estudio al conjunto de los dializadores de 8µ y 11µ de espesor de membrana, manteniendo el prototipo de función establecida en el apartado anterior, se produce un incremento del %coeficiente de variación, explicable por las diferencias que en el aclaramiento

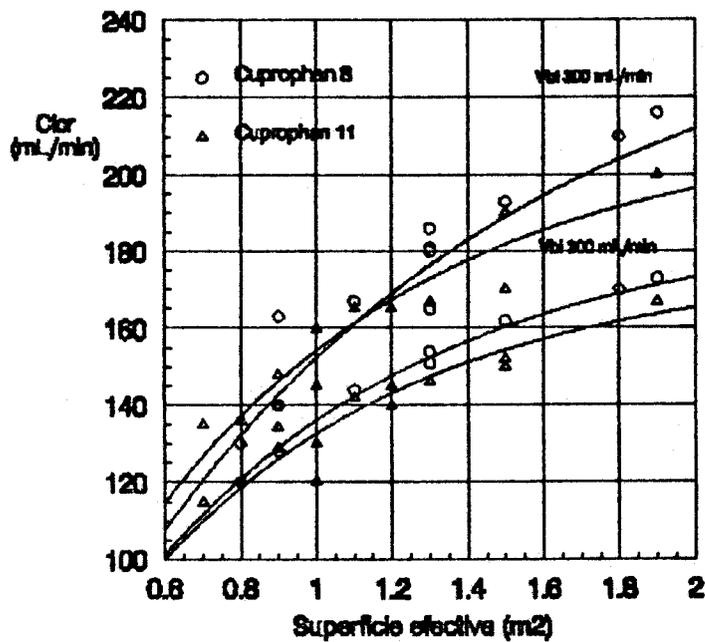


Fig.2. Ajuste de los datos de aclaramiento para distintos espesores de membrana. El test F justifica un tratamiento común para las membranas con distintos espesores, evitando así una complejidad innecesaria en el tratamiento de los datos (ver tabla adjunta).

Ecuación tipo: $Cl=B(1-e^{-kA})$

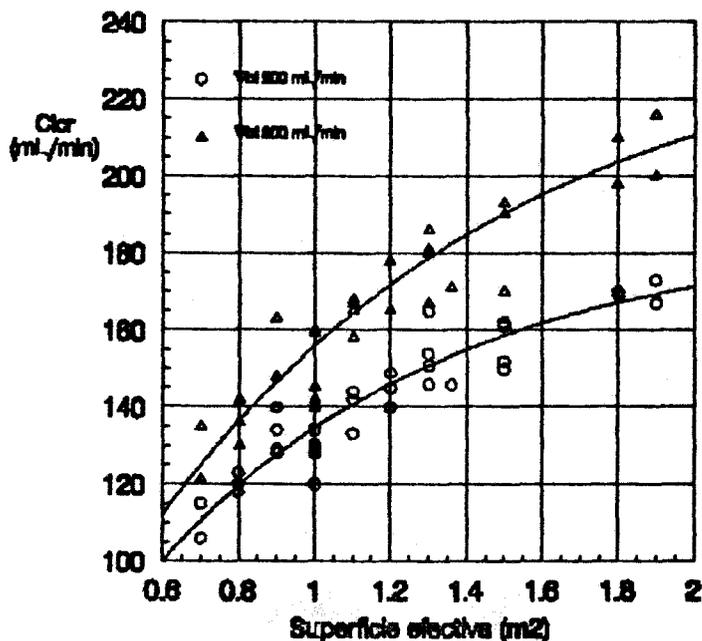
Dializador		$B \pm \bar{\sigma}$	$k \pm \bar{\sigma}$	$\sum \text{resd}^2$	%c.v.
V_{mz} 200 mL/min	8µ	180±7	1.4±0.1	214	3.4
	11µ	171±7	1.5±0.1	319	3.9
V_{mz} 300 mL/min	8µ	250±20	0.9±0.1	367	3.8
	11µ	212±10	1.3±0.1	530	4.3

podieran producir desigualdades en la microestructura de la membrana semipermeable, derivadas de los distintos procesos de fabricación empleados por unos fabricantes y otros. En la Fig.2 también se puede observar cómo las curvas para 8μ y 11μ 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 8μ y 11.5μ , es lógico pensar que todos los valores de aclaramiento 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.

En la Fig.3 tenemos el resultado 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.



Ecuación tipo: $Cl = B(1 - e^{-kA})$

Velocidad de perfusión	$B \pm \bar{\sigma}$	$k \pm \bar{\sigma}$	$\sum \text{resd}^2$	%c.v.
$V_{BI} \text{ 200ml/min}$	185 ± 5	1.30 ± 0.08	1131	4.1
$V_{BI} \text{ 300ml/min}$	240 ± 9	1.05 ± 0.08	2171	4.9

Fig.3. Relación entre el aclaramiento y la superficie efectiva del dializador. Puede observarse en el gráfico el resultado del tratamiento conjunto de todos los espesores de membrana. Al incluir un número mayor de dializadores ha aumentado la homogeneidad en la distribución de los puntos respecto a la curva, lo que se traduce en un mantenimiento del coeficiente de variación estimado.

Una vez establecidas las ecuaciones que relacionan el aclaramiento de creatinina de un dializador con su superficie efectiva, podemos ajustarlas para calcular el aclaramiento de los cuatro aminoglucósidos propuestos en función de sus pesos moleculares, según la ecuación $Cl = Clcr \sqrt{113/MW}$, vista anteriormente.

En la tabla correspondiente a la Fig. 4 puede observarse cómo las constantes B y k de las curvas de Tobramicina y Netilmicina son prácticamente las mismas, sin que pueda observarse una diferencia significativa entre ambas. Esto puede explicarse fácilmente si se tiene en cuenta la similitud de sus pesos moleculares (Tobramicina 467, Netilmicina 475), que hace que se comporten idénticamente ante la membrana de diálisis. Entre la Gentamicina y la Amikacina, que tienen también pesos moleculares parecidos (Gentamicina 543, Amikacina 586) sí puede observarse una clara diferencia en las curvas de aclaramiento.

En los resultados aportados por la Fase II, se pondrá de manifiesto hasta qué punto se acercan los aclaramientos calculados a través de estas curvas predictivas a los conseguidos en una experimentación real.

$$\text{Ecuación tipo: } Cl = B(1 - e^{-kA})$$

Aminoglucósido	VBI (mL/min)	B±D	k±D	[resd2	z.c.v.
Amikacina	200	81±2	1.3±0.1	210	4.1
	300	104±4	1.0±0.1	498	5.4
Gentamicina	200	84±2	1.3±0.1	231	4.1
	300	108±4	1.1±0.1	463	5.0
Netilmicina	200	90±2	1.3±0.1	269	4.2
	300	116±5	1.0±0.1	523	5.0
Tobramicina	200	91±2	1.3±0.1	277	4.2
	300	116±5	1.1±0.1	512	4.9

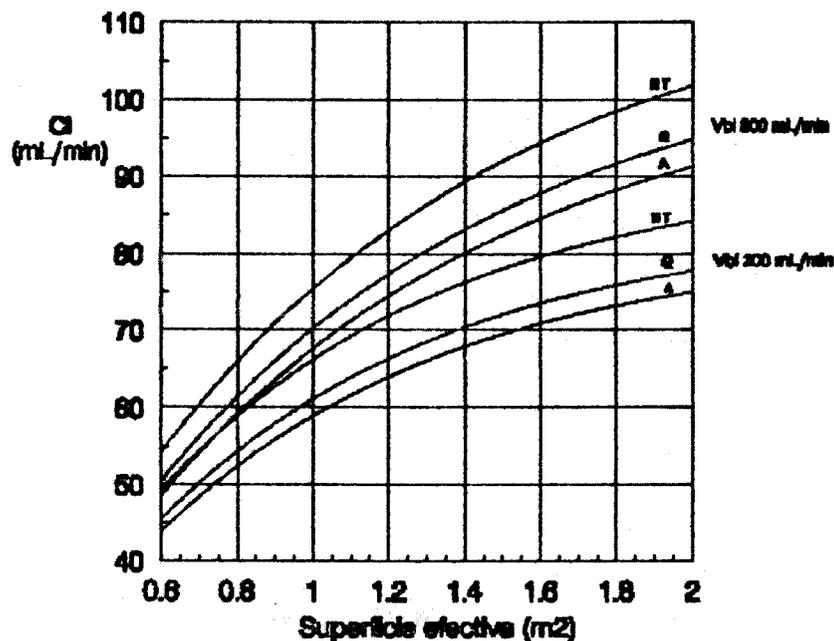
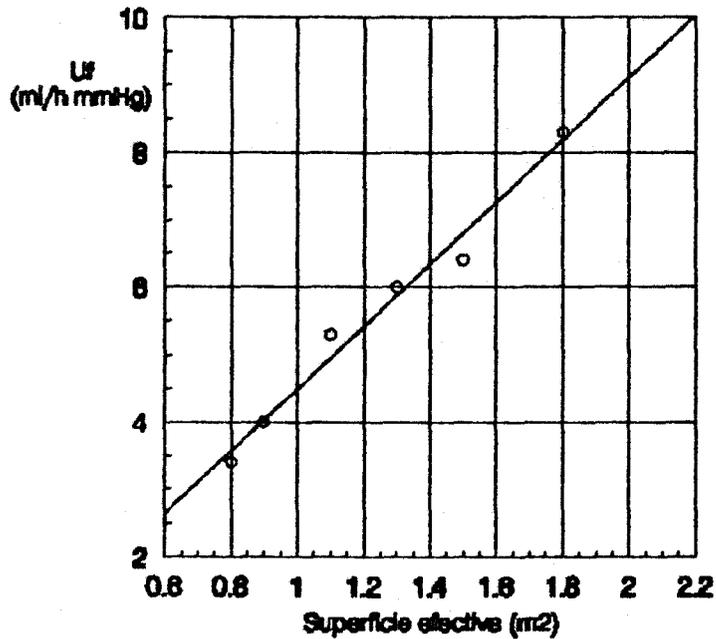


Fig.4. Aclaramiento de cada aminoglucósido frente a la superficie efectiva del dializador. N, Netilmicina; T, Tobramicina; G, Gentamicina; A, Amikacina. Las tres curvas superiores representan el aclaramiento con velocidad de perfusión 300 ml/min, las tres inferiores están representadas a 200 ml/min. Las curvas de Tobramicina y Netilmicina, que prácticamente se superponen, se han dibujado como una sola para evitar confusiones a la hora de interpretar el gráfico. En la tabla adjunta se indican los parámetros B y k de las curvas.

3.1.2. Componente convectiva

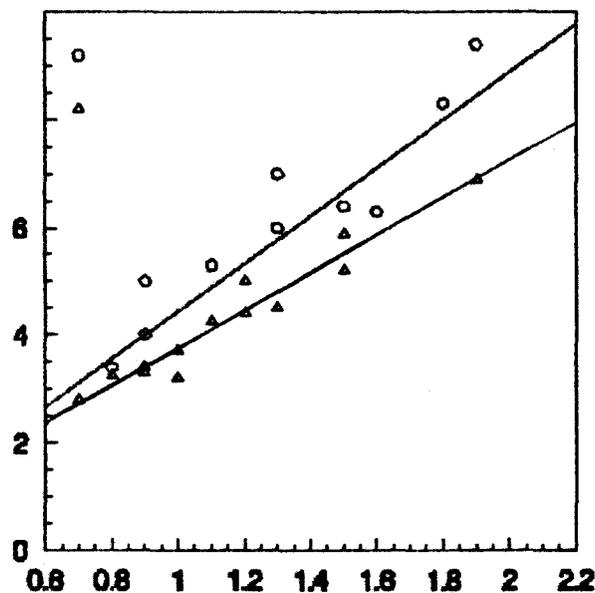
El protocolo de trabajo seguido en este apartado ha sido paralelo al del anterior. El resultado del análisis estadístico realizado con la serie de dializadores Alwall GFE de Gambro●, puede observarse en la Fig. 5. Los coeficientes de ultrafiltración guardan una relación prácticamente lineal con la superficie efectiva de membrana, con unos coeficientes de correlación próximos a uno, permitidos dentro del rango de r para p<0.05.



Ecuación tipo $U_f=c+mA$

$m \pm \sigma$	C	r	z
4.6 ± 0.3	0 (p<0.05)	0.989	2.60

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



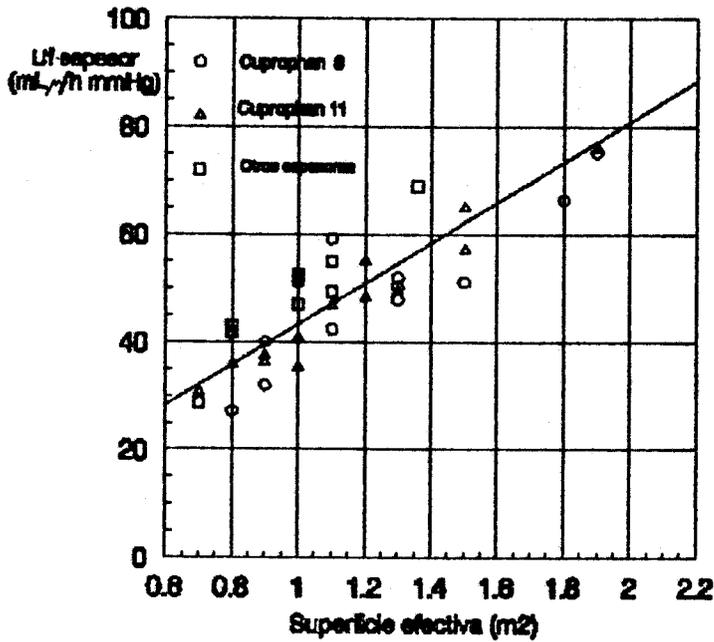
Regresión para los espesores de 8 μ y 11 μ
Ecuación del tipo: $Uf=C+m \cdot A$

Dializador	$m \pm \sigma$	C	r	z
Cupro. 8 μ	4.4 ± 0.6	0	0.938	1.72
Cupro. 11 μ	3.5 ± 0.3	($p < 0.05$)	0.969	2.09

Fig. 6. Rectas de regresión para los espesores de 8 μ y 11 μ . Puede observarse cómo cada espesor de membrana tiene una recta propia que relaciona su coeficiente de ultrafiltración con la superficie efectiva de membrana.

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 la membrana semipermeable, cabe pensar que se mantenga 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 estudió si la conjunción de ambos parámetros mantendría la relación lineal con la superficie de membrana.



Relaciones	m±σ	C	r	z
(Uf-espesor)/sup.	38±3	0	0.901	1.48
Uf/sup.	4.6±0.4	p<0.05	0.896	1.45

Fig. 7. Relación entre el producto Uf-espesor y la superficie efectiva de membrana. En la tabla adjunta se presenta también la constante m y el coeficiente de regresión para el ajuste directo entre coeficiente de ultrafiltración y la superficie efectiva de membrana sin tener en cuenta las diferencias de espesor existentes entre unos dializadores y otros.

Tal como puede observarse en la Fig 7, 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 de diálisis, cuya influencia no podemos despreciar ahora como se hizo en la componente difusiva del aclaramiento. La ecuación del aclaramiento convectivo en función de esta relación, quedará entonces de la forma:

$$Clc = 38 \frac{A}{X} TPM(1-E)$$

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

3.2. FASE II: EXPERIMENTACION MEDIANTE DIALISIS "IN VITRO" Y ESTUDIO DE LA APROXIMACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS ESPERADOS EN LA FASE I.

A continuación se adjuntan los gráficos correspondientes a las ecuaciones de aclaramiento a 100 mmHg de cada uno de los cuatro aminoglucósidos propuestos, reseñando en cada uno de ellos las curvas de aclaramiento para velocidades de perfusión de 200 mL/min, 250 mL/min y 300mL/min, tal como se propuso en el apartado de material y métodos.

Como puede observarse en la tabla de resultados adjunta, la variabilidad experimental de los aclaramientos es importante (alrededor del 10%), debido sin duda en parte a la dificultad de establecer con precisión las condiciones operativas (v_{DI} , v_D , TPM) en el monitor de hemodiálisis empleado. Sin embargo, en general, los resultados se ajustan bien a las curvas de aclaramiento previstas por las ecuaciones calculadas en la Fase I.

También se puede comprobar cómo ésta inestabilidad se acentúa más en la Tobramicina y la Netilmicina, que son las moléculas con un peso molecular más bajo y, por consiguiente, las que se ven más afectadas por las condiciones del aclaramiento difusivo.

En los gráficos adjuntos puede observarse que, en general, los puntos experimentales tienden a presentar una cierta desviación a la "alta". Esto puede ser debido a que se haya producido cierta deformación de la membrana de diálisis como consecuencia de haber ajustado la presión transmembrana aplicando presión positiva en el compartimento sanguíneo del dializador.

Relación de aclaramientos obtenidos en las condiciones de diálisis in "vitro" desarrolladas en la Fase II. Se adjuntan las desviaciones que presentan las curvas predictivas respecto de los puntos experimentales.

Aminoglucósido	VBI	BL 613	%dsv.	RE-15H	%dsv.	RE-18H	%dsv.
Amikacina	200	66±3	2.0	69±3	4.2	73±3	2.7
	250	73±7	4.2	78±7	1.3	83±8	2.3
	300	76±4	1.3	81±4	1.2	87±5	4.6
Gentamicina	200	68±3	0	72±3	5.9	76±3	5.6
	250	76±7	4.1	81±7	3.8	86±8	2.4
	300	78±4	0	84±4	2.4	90±4	1.1
Netilmicina	200	73±3	1.4	77±3	3.7	84±3	6.9
	250	80±7	2.6	85±8	4.5	91±8	4.2
	300	84±4	4.5	90±4	4.2	97±5	4.9
Tobramicina	200	74±3	5.1	78±3	2.5	82±3	6.8
	250	81±7	5.8	86±7	6.5	92±8	6.1
	300	84±4	0	90±4	4.2	97±5	6.7

En cualquier caso, en ningún momento estas desviaciones se vuelven alarmantes, manteniéndose las curvas predictivas próximas a los puntos experimentales, tal como puede observarse en la tabla adjunta.

Hay que tener en cuenta que los mismos puntos experimentales presentan coeficientes de variación relativamente altos, lo que supone una cierta desviación respecto de su valor real. Sin embargo, vistos los resultados, puede afirmarse que, en general, las curvas obtenidas permiten la predicción de los niveles de aclaramiento dentro de un

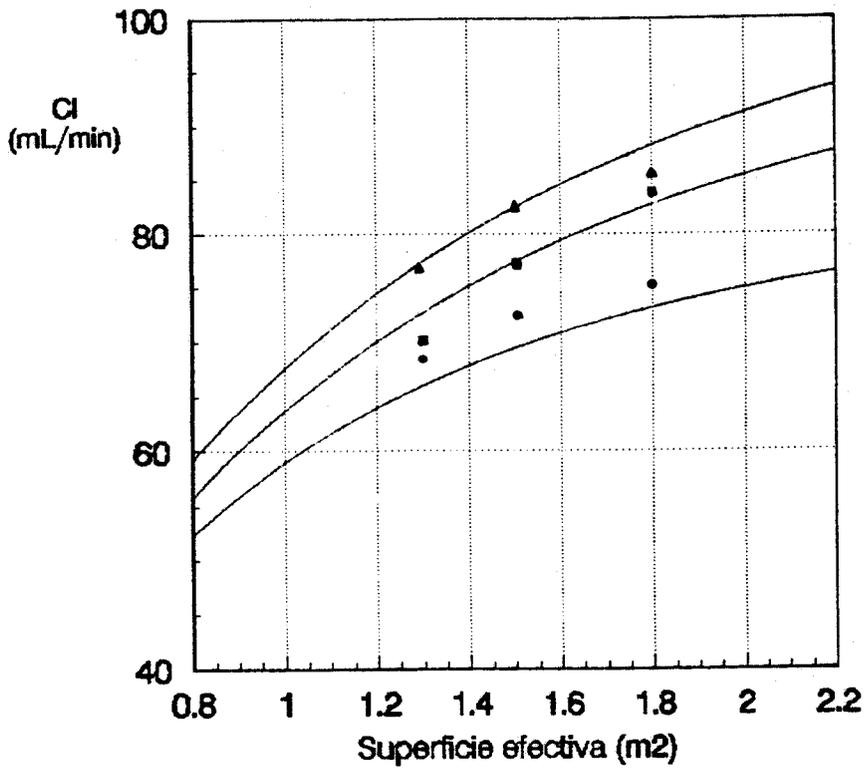
margen de error del 10%.

Relación de aclaramientos obtenidos en las condiciones de diálisis in "vitro" desarrolladas en la Fase II.

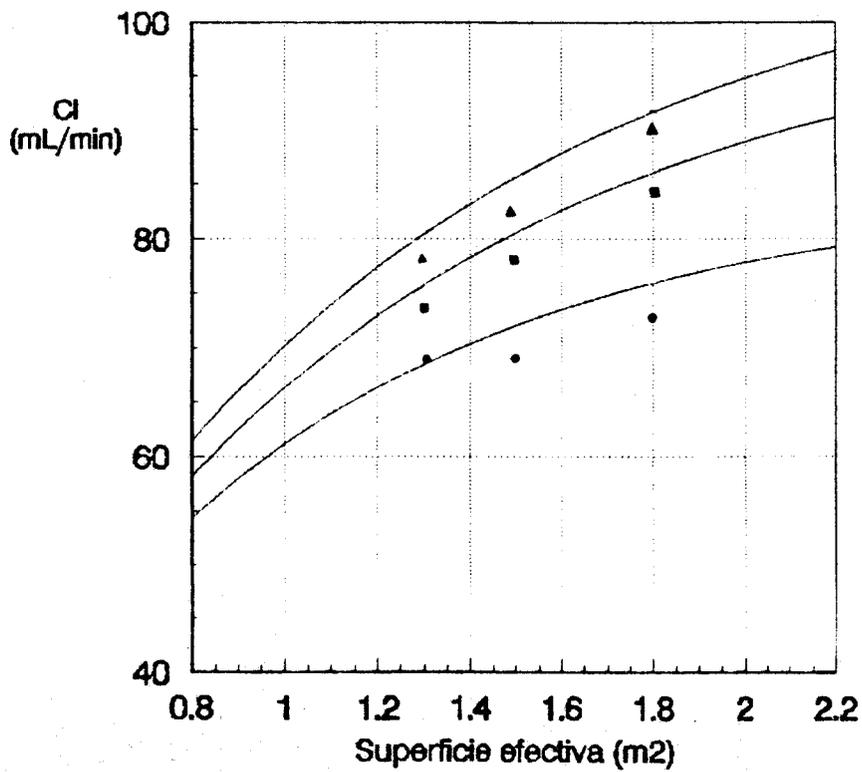
Aminoglucósido	VBI	BL 613	RE-15H	RE-18H
Amikacina	200	68±5	72±8	75±6
	250	70±8	77±6	85±8
	300	77±9	82±10	83±9
Gentamicina	200	68±4	68±5	72±4
	250	73±5	78±6	84±8
	300	78±6	82±7	89±5
Netilmicina	200	72±9	80±8	87±9
	250	78±9	89±9	95±8
	300	88±12	94±11	102±11
Tobramicina	200	78±9	80±9	88±8
	250	86±9	92±10	98±8
	300	84±13	94±12	104±10

Parece que es posible utilizar las ecuaciones calculadas, para predecir al menos, el aclaramiento que un tendrá un dializador determinado, en función de su superficie efectiva, espesor de membrana, y condiciones operativas sobre este tipo de fármacos, en condiciones de diálisis "in vitro".

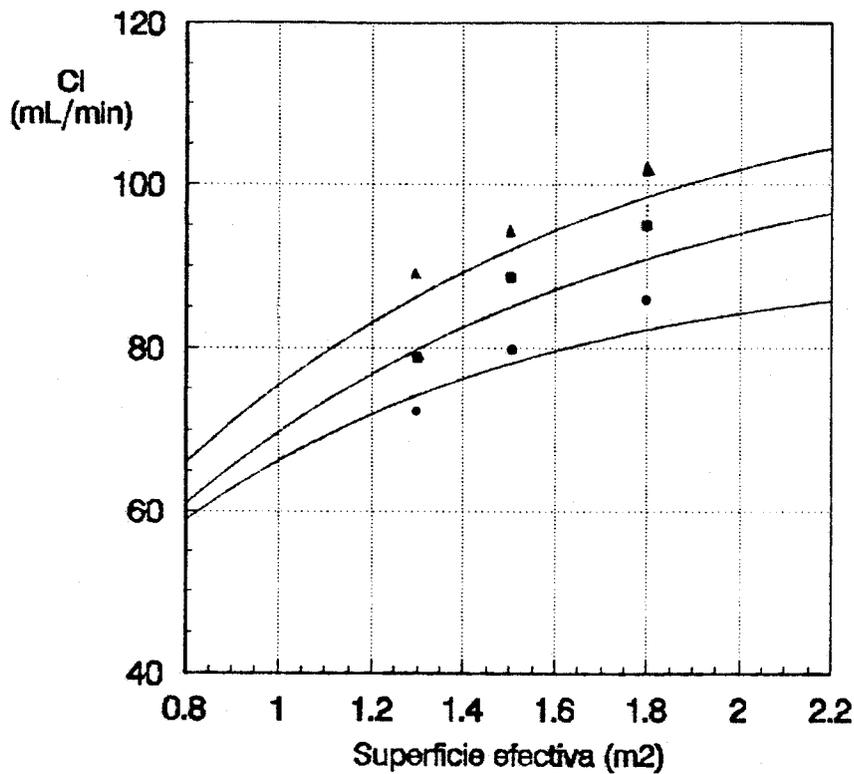
Cl in vitro de Amikacina



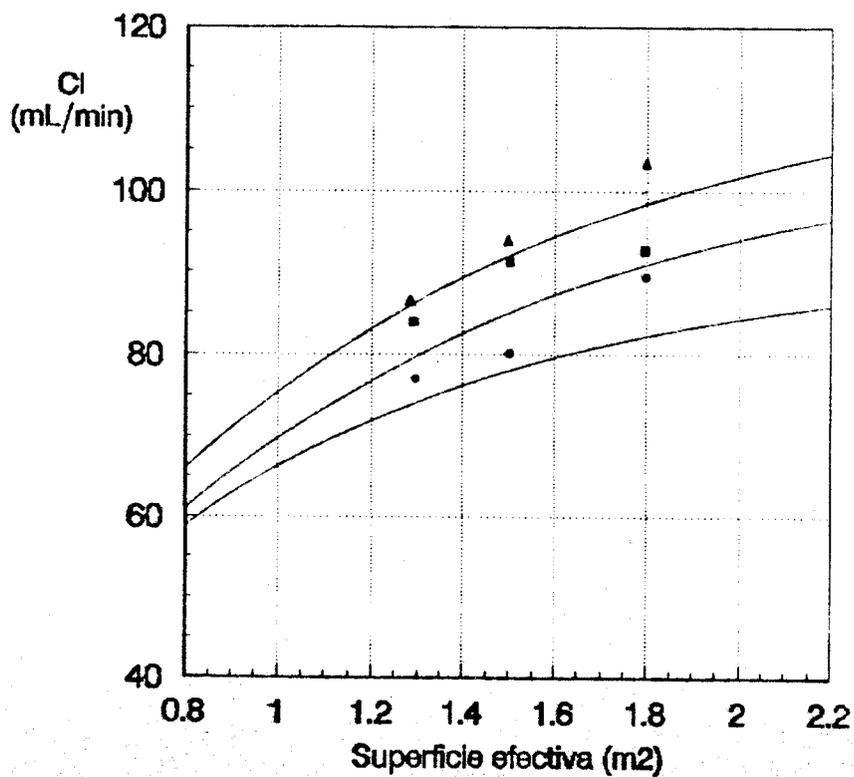
Cl in vitro de Gentamicina



Cl in vitro de Netilmicina



Cl in vitro de Tobramicina



**3.3. FASE III:
COMPARACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON DATOS DE
ESTUDIOS "IN VIVO".**

Como se indicó en el apartado de Material y Métodos se han simulado mediante el programa de ordenador que contiene las ecuaciones calculadas en la Fase I (ver Apéndice I), la situación de una población real de pacientes sometidos a hemodiálisis, y se han comparado los resultados obtenidos con los referidos en los trabajos citados^{14 15}.

Aminoglucósido	Dializador	Aclaramiento del estudio predictivo	Aclaramientos referidos en los estudios clínicos
Amikacina	RP 514 Cuprophan 11.5µm 1.32m ²	41.6±3.8	53.3 ± 19.83
Tobramicina	CF 1211 Cuprophan 11µm 0.8m ²	37.7±3.5	39.0 ± 16.8
Tobramicina	CF 1511 Cuprophan 11µm 1.1m ²	45.4±4.3	45.1 ± 16.7
Gentamicina	CF 1211 Cuprophan 11µm 0.8m ²	34.8±3.1	31.9 ± 11.6
Gentamicina	CF 1511 Cuprophan 11µm 1.1m ²	41.9±3.7	39.1 ± 16.7

La tabla adjunta recoge los resultados obtenidos tras calcular K_D mediante las ecuaciones deducidas en la Fase I del trabajo, y sustituir su valor en las ecuaciones farmacocinéticas específicas para la situación del paciente insuficiente renal sometido a hemodiálisis.

Los valores de aclaramiento obtenidos con las ecuaciones predictivas aplicadas a los casos clínicos reseñados por Matzke et al.¹³ y Lanao et al.¹⁴, muestran unos valores realmente muy próximos a los experimentales ofrecidos por estos trabajos. Estos resultados confirman que, a partir de los datos obtenidos en la Fase I es posible instaurar una posología que mantenga las C_p dentro del rango terapéutico del fármaco empleado, para cualesquiera que sean las condiciones de diálisis y el dializador empleado dentro del grupo de los estudiados.

Es necesario tener en cuenta que, para la elaboración de estas ecuaciones, se han empleado datos poblacionales obtenidos de pacientes con una diálisis bien regulada y sin otras patologías paralelas (ver el apartado: Farmacocinética de Aminoglucósidos) En pacientes con diálisis irregular o con trastornos que puedan dar lugar a variaciones imprevisibles de parámetros farmacocinéticos tales como el coeficiente de distribución, el aclaramiento extrarrenal, etc. es necesario un ajuste posológico basado en la monitorización de los niveles plasmáticos.

También hay que hacer notar que la ecuaciones obtenidas son bastante engorrosas, pero son adecuadas para la elaboración de un protocolo informatizado capaz de manejar rápidamente los datos necesarios y calcular de forma inmediata la dosis de mantenimiento requerida para alcanzar los niveles plasmáticos deseados por el clínico. Este método puede ser una buena alternativa a los sistemas empíricos de administración empleados cuando, bien por razones económicas o carencia de infraestructura no es posible realizar una monitorización continuada de estos pacientes.

CONCLUSIONES.

4. CONCLUSIONES.

1. 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.
2. 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.
3. 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_{BF} y TPM.
4. 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.
5. Un sistema informatizado que resuelva este protocolo, aporta al clínico, a partir de datos del paciente y del ciclo dialítico manejados diariamente en la unidad de hemodiálisis, una

Conclusiones.

orientación suficiente para establecer una posología individualizada para cada paciente, en función de las características particulares de cada sesión de hemodiálisis, útil cuando, por carencia de medios o cualquier otra razón, no sea posible monitorizar al paciente, o como guía de preadministración hasta que estén disponibles los resultados de la monitorización.

APENDICE 1.

5. APENDICE I.

```
REM CL DE AMINOGLUCOSIDOS EN PACIENTES IR SOMETIDOS A HD
SCREEN 9
VIEW (20, 20)-(600, 330)
COLOR 15, 5
LOCATE 5, 15
PRINT "PROGRAMA PARA LA PREDICION DE NIVELES PLASMATICOS"
LOCATE 7, 15
PRINT " DE AMINOGLUCOSIDOS EN PACIENTE IR SOMETIDOS A HD"
LOCATE 15, 25
PRINT "FASE EXPERIMENTAL. VERSION 1.0"
LOCATE 22, 5
INPUT "Presione cualquier tecla para continuar"; Z$

DO
    CLS 0: COLOR , 9
    REM INPUT DATOS TÉCNICOS DEL DIALIZADOR
    LOCATE 5, 15
    PRINT "DATOS DEL DIALIZADOR EMPLEADO"
    PRINT
    LINE (0, 50)-(580, 220), 15, B
    LOCATE 9, 4
    PRINT " Area de la membrana (m2)..... "
    LOCATE 11, 4
    PRINT " Espesor de la fibra (mc)..... "
    LOCATE 15, 4
    PRINT " (si lo ignora pulse ENTER)"
    LOCATE 14, 4
    PRINT " Coeficiente de ultrafiltración Uf (mL/h mmhg) =... ";
```

Apéndice 1.

```
LOCATE 17, 4
PRINT " Velocidad de perfusión de la sangre: Vbi (mL/min)= ";
LOCATE 9, 55: INPUT a
LOCATE 11, 55: INPUT B
LOCATE 14, 55: INPUT uf
LOCATE 17, 55: INPUT vbi

      REM MEMBRANA DE CUPROFAN
      IF vbi <= 210 THEN Clx = 184.7 + (1-e^(1.3*A)) ELSE Clx = (237*(1-e^A)+(-
0.3)*(52.3-273*e^(-A))+184.7*e^(-1.3*A))
      REM COEFICIENTE DE ULTRAFILTRACION
      IF uf = 0 THEN uf=37.6*A/B

REM DATOS DEL PACIENTE
CLS
LOCATE 5, 15
PRINT "DATOS RELATIVOS AL PACIENTE Y AL CICLO DE DIALISIS"
PRINT
LINE (2, 50)-(580, 260), 15, B
LOCATE 7, 4
PRINT " Peso que se desea quitar al paciente (gramos) = "
LOCATE 9, 4
PRINT " Peso ideal del paciente LBW (kg)..... "
LOCATE 10, 4
PRINT " (pulse ENTER si se desconoce)"
LOCATE 12, 4
PRINT " Hematocrito del paciente (%) = ..... "
LOCATE 14, 4
PRINT " Aclaramiento renal residual del paciente expresado "
LOCATE 15, 4
PRINT " como aclaramiento de cratinina Clcr (mL/min) =.... "
LOCATE 17, 4
PRINT " Duración total del ciclo de diálisis (h)..... "
```

Apéndice 1.

```
LOCATE 19, 4
PRINT " Duración de la sesión de diálisis (h)..... "
LOCATE 7, 55: INPUT g
LOCATE 9, 55: INPUT lbw
LOCATE 12, 55: INPUT h
LOCATE 15, 55: INPUT C1cr
LOCATE 17, 55: INPUT T
LOCATE 19, 55: INPUT td
LET TPM = g / (td & uf)
S$ = "z"
IF lbw = 0 THEN
    LINE (2, 270)-(580, 305), 15, B
    LOCATE 22, 4
    PRINT " Altura del paciente (cm)..... "
    LOCATE 23, 4
    PRINT " Sexo del paciente (V) o (H)..... "
    LOCATE 22, 55: INPUT ht
    LOCATE 23, 55: INPUT S$
END IF
REM FARMACO ADMINISTRADO
CLS
LOCATE 5, 15
PRINT "FARMACO ADMINISTRADO"
LOCATE 8, 15: PRINT "1. Tobramicina"
LOCATE 9, 15: PRINT "2. Amikacina"
LOCATE 10, 15: PRINT "3. Gentamicina"
LOCATE 11, 15: PRINT "4. Netilmicina"
LINE (0, 50)-(500, 200), 15, B
LOCATE 13, 5
PRINT "Presione el número correspondiente al aminoglucósido que"
LOCATE 14, 5
```

Apéndice 1.

CASE 2

f\$ = "amikacina"

mw = 587

vd = .21

cmin = 15

cmax = 25

CASE 3

f\$ = "gentamicina"

mw = 543

vd = .2

CASE 4

f\$ = "netilmicina"

mw = 475

tm = 2.6

CASE ELSE

f\$ = " tobramicina"

mw = 467

END SELECT

$Clx_{mw} = Clx * (113 / mw)^{(1 / 2)}$

$INCVf = (g / td - uf * 100) / 60$

$E = (Clx_{mw} - g / td) / (vbi - g / td)$

$Cluf = INCVf * (1 - E)$

$Clw = Clx_{mw} + Cluf$

CLS

COLOR , 4

LOCATE 7, 8

PRINT " Aclaramiento de "; f\$; " en medio acuoso Clw= "; CINT(100 * Clw) / 100; "
mL/min."

Apéndice 1.

```
Cl = Clw * (1 - p / 100) * (1 - h / 100 + h / 100 * K) * .9
c1lh = Cl * 60 / 1000
LOCATE 9, 8
PRINT " Aclaramiento que sufrirá el fármaco: "; f$
LOCATE 10, 8
PRINT " como consecuencia del proceso de diálisis"
LOCATE 11, 8
PRINT " Cl "; f$; " = "; CINT(100 * Cl) / 100; " mL / min. "; CINT(100 * c1lh) / 100; "
L / h."
LINE (2, 50)-(580, 180), 15, B
S$ = UCASE$(S$)
S = ASC(S$)
IF ht >= 152.4 THEN lbw = 50 + (ht - 152.4) * .89
IF ht < 152.4 THEN IF ht <> 0 THEN lbw = 50 - (152.4 - ht) * .89
IF S = 72 THEN IF ht >= 152.4 THEN LET lbw = 45.4 + (ht - 152.4) * .89
IF S = 72 THEN IF ht < 152.4 THEN IF ht <> 0 THEN LET lbw = 45.4 - (152.4 - ht) * .89
Kd = c1lh / (vd * lbw)
LOCATE 13, 8
PRINT " La constante de eliminación de "; f$; " por el dializador es "
LOCATE 14, 8
PRINT " Kd = 0"; CINT(100 * Kd) / 100; " h^-1"
f = 1 / (fu * (Clcr / 120 - 1) + 1)
keir = (LOG(2) / tm) / f
LOCATE 18, 8
LINE (2, 200)-(580, 250), 15, B
INPUT " Dosis de inicial de fármaco administrado (mg).... "; D1
dt = D1 * EXP(-(keir * T + Kd * td))
ct = dt / (vd * lbw)
CLS
LINE (0, 50)-(580, 150), 15, B
LOCATE 7, 8
```

Apéndice 1.

```
PRINT " La concentración remanente tras el ciclo de diálisis es "  
LOCATE 8, 15  
PRINT " Cp "; f%; " = "; CINT(100 * ct) / 100; " µg/mL."  
LOCATE 9, 8  
IF ct < cmin THEN PRINT " Se encuentra por debajo de los niveles terapéuticos"  
IF ct >= cmin AND ct <= cmax THEN PRINT " Se encuentra dentro del rango terapéutico"  
IF ct > cmax THEN PRINT " Se encuentra por encima del margen terapéutico, alcanzando  
niveles tóxicos"  
LOCATE 11, 8  
PRINT " Rango terapéutico para "; f%; " :"  
LOCATE 12, 15  
PRINT " Cmax = "; cmax; " µg/mL. Cmin = "; cmin; " µg/mL"  
LINE (0, 190)-(580, 240), 15, B  
LOCATE 17, 8  
PRINT " Niveles plasmáticos de Fco. que se desea alcanzar tras la nueva"  
LOCATE 18, 8  
INPUT " administración Cp (µg/mL) =..... "; Cn  
CLS  
LINE (0, 50)-(580, 300), 15, B  
LINE (40, 90)-(540, 260), 15, B  
LOCATE 12, 9  
PRINT " La Dosis de Mantenimiento necesaria para alcanzar "; Cn; " µg/mL "  
LOCATE 13, 9  
PRINT " es Dm = "; CINT((Cn - ct) * vd * lbw); " mg."  
LOCATE 25, 10  
INPUT " Presione X para terminar o cualquier otra tecla para continuar"; X$  
IF X$ = "" THEN X$ = "z"  
X$ = UCASE$(X$)  
X = ASC(X$)  
IF X = 88 THEN EXIT DO  
LOOP END
```

6. APENDICE 2.

Características técnicas de los dializadores.

Dializador	Espesor (μ)	Superficie efectiva (mL/min)	Clcr (mL/min) $v_R = 200\text{mL/min}$	Clcr (mL/min) $v_R = 300\text{mL/min}$	Coefficiente de ultrafiltración (mL/h·mmHg)
GFE-8	8	0.8	120	130	3.4
Lundia IC 3H	8	0.8	125	144	5.2
GFE-9	8	0.9	128	140	4.0
GF 80 H	8	0.9	140	163	5.0
GFE-11	8	1.1	144	167	5.3
Lunida IC 5H	8	1.1	148	180	7.4
GFE-12	8	1.3	151	181	6.0
GF 120 H	8	1.3	154	180	6.3
GFE-15	8	1.5	162	193	6.4
GFE-18	8	1.8	170	210	8.3
GF 180 H	8	1.9	173	216	9.4
Lundia IC 4H	8	1.0	144	171	6.4
Lundia IC 3N	10	0.8	123	142	4.3

Características técnicas de los dializadores (continuación).

Dializador	Espesor (μ)	Superficie efectiva (mL/min)	Clcr (mL/min) <small>$v_{pl} = 200\text{mL/min}$</small>	Clcr (mL/min) <small>$v_{pl} = 300\text{mL/min}$</small>	Coefficiente de ultrafiltración (mL/h·mmHg)
GF 180 M	11	1.9	167	200	6.9
LundiaIC 2L	11.5	0.7	106	121	2.5
LundiaIC 5L	11.5	1.1	133	158	4.3
LundiaIC 2N	13.5	0.8	118	136	3.1
Lundia Pro 3	16	0.8	130	150	4.1
Lundia Pro 5	16	1.1	150	185	6.1

BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

1. Sargent JA. Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney International*. 18:S2-S10 1980
2. Bradberry JC. Monitorización del tratamiento medicamentoso. En *Técnicas Básicas para el ejercicio de la farmacia clínica*. pp.133-136. Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital. Ediciones BOK. Madrid 1991.
3. Bennett W. Guide to drug dosage in renal failure. In *Clinical Pharmacokinetics drug data handbook*, 1st.ed. ADIS Press. Auckland 1989 pp.38-39
4. Mir M. Problemática social, psicológica y económica de la diálisis renal en la insuficiencia renal crónica terminal. *Monografías Médicas Jano* 3: 16-18, 1989
5. Cutler RE. An Overview of Pharmacokinetics. *Reviews of Infectious Diseases* 6:S803-S808 1984
6. Dedrick RL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for chronic hemodialysis. *Kidney International* 18:S7-S15 1980
7. Sprenger et al. Kinetic modeling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney International* 24:143-151. 1983
8. Labaune JP. Pharmacocinétique et insuffisance rénale. En *Pharmacocinétique*. pp. 91-100. Labaune (Ed.) Editorial Masson. Paris. 1988
9. Giusti D, Hayton W. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 7:382-387. 1973
10. Saux MC. Houin G. Modifications de la Pharmacocinétique chez les Insuffisants Rénaux. En *Pharmacocinétique*. pp. 185-198. Houin. Ed. Ellipses. Paris. 1990
11. Lee CC, Marbury TC Drug Therapy in patients undergoing haemodialysis: clinical pharmacokinetics considerations. *Clinical Pharmacokinetics*. 9:42-66, 1984
12. Gómez FJ. Empleo de los antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal. *JANO* 41:1721-1727 1991

Bibliografía.

13. Winter ME. Pharmacokinetic Modeling. En Basic Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed. pp.87-93. Applied Therapeutics, Inc. Washington. 1990
14. Mensa J. Bases Farmacocinéticas y Farmacológicas que rigen el intervalo de administración de los antibióticos. Boletín de Infección en la Comunidad 3:281-285
15. Sandford JP. Guía de Terapéutica Antimicrobiana pp. 125-130 Ed. Díaz de los Santos, Madrid, 1992
16. Mensa J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana pp. 125-130 Ed. Díaz de los Santos. Madrid, 1992
17. Sanz D. Botella J. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis. En Insuficiencia Renal Crónica. Diálisis y trasplante renal. pp. 522-579. Llach y Valderrábano (Eds.). Ediciones Norma. Madrid. 1990
18. Kolff W.J. Berck H. El riñón artificial en un dializador de gran superficie. Ned Tijdsch Gesmed. 83:1684, 1943
19. Van Stone J.C. Hemodialysis Apparatus. En Handbook of Dialysis. Daugirdas J.T. Ing T.S. Eds. Little, Brown and Company. Boston. 1988. pp.21-39
20. Morelli (jr.) D., Morelli O.H. Estraviz H.O. Hemodiálisis. Principios fisicoquímicos y aspectos técnicos. En Tratado de Nefrología. M. Martínez J.L. Rocio J. Herrera Eds. Ediciones Norma. Madrid. 1993. pp.1065-1110
21. Klinkmann H. Holtz M. Development and assessment of new cellulose membranes for blood purification. Kidney International 18:S26-S31 1980
22. Minetti L. Guastoni C. High Efficiency Hemofiltration. Contr. Nephrol. 69:120-130 1989
23. Funck-Bretano J. Effect of more porous dialysis membranes on neuropatics toxins. Kidney International 7: S52-S57,1975
24. Keshaviah P. Collins A. High Efficiency Hemodialysis. Contr. Nephrol 69: 109-119 1989
25. Baurmeister U. Travens M. Dialysate contamination and Back Filtration May Limit de Use of High-Flux Dialysis Membranes. Trans. A. Soc. Artif. Interns Organs 35:519-522. 1989
26. Klein E. Holland FF. Advances in dialysis: hemodialysis membranes. Kidney International 18:S19-S25, 1980

Bibliografía.

27. Frost TH. Kerr NS. Kinetics of hemodialysis: A theoretical study of de removal of solutes in cronic renal failure compared to normal health. *Kidney International* 2:41-50 1977
28. Herrath D. Schaefer. Complications of hemofiltration. *The International Journal of Artificial Organs* 6:49-52 1988
29. Kerr DNS, Hoenich NA. Which dialyzer? *Nephron*12:369-372. 1974
30. Lanao et al. Influence of type of dialyzer on the pharmacokinetics of amikacin. *Int. J. of Clin. Pharmacology, Therapy and Toxicology* 21: 197-202, 1983
31. Matzque et al. Hemodialysis Elimination Rates and Clearance of Gentamicin and Tobramycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 25:128-130, 1984
32. Hoenich NA. Frost TH. Dialyzers. In Drukker et al.(Eds) *Replacement of renal function by dialysis.* pp. 106-141. Martinus Nijhoff, boston, 1983
33. Lowrie E. Sargent JA. Clinical example of pharmacokinetic and metabolic modeling: Quantitative and individualized prescription of dialysis therapy. *Kidney International* 18: S11-S16 1980
34. Valera M. Bursón J. Drug Dosage in End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients Undergoing Haemodialysis. A Predictive Study Based on a Microcomputer Program. *Cinical Pharmacokinetics* 25: 243-257 1993
35. Plá Delfina J. Fase de Distribución. En *Manual de iniciación a la Biofarmacia.* Eds. Plá Delfina, A del Pozo Djeda, Romagraf, S.A. 1974 Barcelona pp.123-141
36. Colton D. Kinetics of hemofiltration: I. In vitro transport characteristics of a hollox fiber blood ultrafilter. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 85:355-371. 1975
37. Gibson T. Artificial kidney and clearance claculations. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 20:720-726. 1976
38. Gibson TP. Principles of Drug Dosage Adjustment During Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 3:111-113 1983
39. Van Stone JC. Daurguidas JT. Physiologic Principles. En *Handbook of Dialysis.* pp. 11-20. Daugirdas J.T. Ing T.S. Eds. Little, Brown and Company. Boston. 1988.
40. Gibson TP. Nelson HA. Drug Kinetics and Artificial Kidneys. *Clinical Pharmacokinetics.* 2: 403-426 1977
41. Maher JF Principles of dialysis and dialysis drugs. *American Journal of Medicine* 62:475-481, 1977

Bibliografía.

42. Michael AS. Operating parameters and performance criteria for hemodialyzers and other membrane separation devices. Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs 6: 38-43, 1960
43. Sargent JA, Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In Drukker et al. (Eds) Replacement of renal function by dialysis. pp. 53-96. Martinus Nijhoff, Boston, 1983
44. Reed WE. Sabatini S. The Use of Drugs in Renal Failure. Seminars in Nephrology 6:289-295 1986
45. Nancarrow C. Mather LE. Pharmacokinetics in Renal Failure. Anaesthesia and Intensive Care 11:350-360 1983
46. Gotch FA. Kinetics of Hemodialysis. Artificial Organs 10: 272-271 1986
47. Bordier P. Crosnier J. Hemodiálisis periódica. En Nefrología. pp.1189-1195. Hamburguer y Crosnier (Eds.) Ediciones Toray. Barcelona. 1981
48. Parsons FM. Davison AM. Composición del fluido dialítico. En Sustitución de la Función Renal por Diálisis. pp. 143-160. Drukker y Parson Ed. JIMS. Barcelona. 1982.
49. Aljama P. Fundamentos biofísicos y principios cinéticos de la diálisis. En Insuficiencia Renal Crónica. pp.484-530. Llach y Valderrábano (Eds.) Ediciones Norma. Madrid 1990
50. Sprenger et al. Kinetic modeling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. Kidney International 24: 143-151, 1983
51. Henderson LW. Ultrafiltración. En Sustitución de la Función Renal por Diálisis. pp. 119-135. Drukker y Parson Ed. JIMS. Barcelona. 1982.
52. Wagner JG. Fundamentals of clinical pharmacokinetics. p. 161 Drug Intelligence Publications, Halminton, Illinois, 1975
53. Wagner JG Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics, pp. 222-223, Drug Intelligence Publications, Halminton, Illinois, 1971
54. Gatell JM. Aminoglucósidos. pp. 223-239. En Infección en el Paciente Grave. Ed. Dooyma, Barcelona, 1988
55. Conte JE. Manual de antibióticos y enfermedades infecciosas. Intermédica España SA Madrid, 1985
56. Duval J. Manual de antibioterapia. Fundamentos biológicos para la utilización de los antibióticos. pp. 105-115 Ed. Toray-Masson. Barcelona 1980

Bibliografía.

57. Gerardo del Río. Antibióticos en la insuficiencia renal. pp. 562-573 En Simon C y Stille P, Manual de Terapéutica Antimicrobiana. Salvat Barcelona, 1987
58. Cutler RE. Graham T. Modification of drug therapy in chronic dialysis patients. *Kidney International* 18: S16-S22 1980
59. Bochner F Carruthers G. Perfiles Farmacológicos. En Manual de Farmacología Clínica 2ª ed. pp. 135-138. Savat Editores. Barcelona. 1986
60. Bennett W. Drug Prescribing in renal failure: drug dosing guidelines for adults. *American Journal of Kidney Disease*. 1983. 3:155-192
61. Lesne M, (1988) Les Bases Pharmacocinetiques de L'Adaptation Posologique des Medicaments dans L'Insuffisance Renales. *J. Pharm. Belg.* 43:212-232
62. Tozer T Nomogram for modification of dosage regimens in patients with chronic renal function impairment. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 2: 13-28, 1974
63. Bojornsson TD. Nomogram for Drug Dosage Adjustment in Patients with Renal Failure. *Clinical Pharmacokinetics*. 11: 164-170 1986
64. Sande MA. Agentes antimicrobianos. In Goodman et al. (Eds) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed.. pp. 1136-1137, Panamericana EM. Buenos Aires, 1986
65. Ritschel WA. Graphic Approach to Clinical Pharmacokinetics 2ª ed. pp. 25-29. Prous JR. Ed. Prous Publisher. Barcelona 1984
66. Evans W. Oelleric M. Parle Dosage des Médicaments. Guide Pratique. pp. 52-65 Ed. Abbot Lab. Division Diagnostic. Irving 1984
67. Herrero A. García Díez JM. Correlación entre el grado de insuficiencia renal y la velocidad de eliminación de Netilmicina. *Farmacia Hospitalaria* XXXI 2:415-417 1992
68. Janku I. Modr Z. A set of simple aids to drug dosage adjustment in renal insufficiency. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 28:27-32 1990
69. Keller F. Wagner K. Aminoglycoside Dosage in Hemodialysis Patients. *J. Clin. Pharmacol.* 26:686-689 1986
70. Babb AL. Strand MJ. Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index. *Kidney International* 18:S23-S29 1980
71. Dettli L. Drug dosage in renal failure. *Clinical Pharmacokinetics* 1:126-134. 1976

Bibliografía.

72. Frakes MJ. Robinson JD, Computerized Pharmacokinetics. In Taylor et al. (Eds) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbot Lab. Irving, Texas, 1986
73. Gibson TP. Designin dialysis drug studies. The International Journals of Artificial Organs 8:69-70 1985
74. Dettli L. Drug dosage in patients with impaired renal function. Postgraduate Medical Journal 46(Suppl.):32-35. 1970
75. Hyde J. Willson A. Monitorización del nivel plasmático de los medicamentos. En Manual de Farmacia clínica. p. 43. United Kingdom Overseas Group. SKF Spain. Madrid. 1987
76. Culter R. Modification of drug therapy in chronic dialysis patients. Kidney International 13:16-22,1975.
77. Bell PRF. Calman KC. Acceso Vascular en la diálisis. En Sustitución de la Función Renal por Diálisis. pp. 161-175. Drukker y Parson Ed. JIMS. Barcelona. 1982
78. Corona F. Tovar M. Distribución normal, estimación y pruebas de hipótesis. En: Elementos de Estadística. Aplicaciones al método experimental. pp. 67-75 Ed. Trillas. Méjico. 1987
79. Rowland M. Tozer TN. Dialysis. En Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications 2nd ed. pp-420-436. Lea and Febriger. Philadelphia. 1989
80. Welling PG. Renal Excretion. En Pharmacokinetics. Processe and Mathematics. pp. 127-128. ACS Monograph 185. American Chemical Society. Washington DC. 1986
81. Burden RL. Douglas J. Análisis numérico. p. 530. Grupo Editorial Iberoamericana. Méjico. 1985
82. Rios S. Iniciación a la estadística 7^{ed}. pp. 173-184. Editorial Paraninfo. Madrid 1991
83. Bardsley WG. SIMFIT. A Computer Package for Simulation, Curve-fitting, Graph-plotting and Statistical Analysis using Life Science Models. Univ. of Manchester. U.K.
84. Maher JF. Schereiner GE. Methodologic Problems Associatred with in vitro measurements of dialysance. Trans. Am. Soc. Artif. Intern Organs 5:120-124 1959
85. Shaldon S. Larsson LA. Monitores de Hemodiálisis y control. En Sustitución de la Función Renal por Diálisis. pp. 235-252. Drukker y Parson Ed. JIMS. Barcelona. 1982.