

FACULTAD DE FARMACIA

ESTUDIO CRITICO DE LOS ACLARAMIENTOS DE CEFONICID
SODICO EN UN SISTEMA RENAL ARTIFICIAL.

POR:

laborde

TRINIDAD LABORDE MUÑOZ DE BUSTILLO.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA - 1988

MEMORIA

presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, para aspirar al Grado de Licenciado en Farmacia, por Trinidad Laborde Muñoz de Bustillo.

Fdo.: Trinidad Laborde Muñoz de Bustillo



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



Dr. Manuel Valera Mackay



Prof. Dr. Joaquin Herrera Carranza.



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

ELISA MARHUENDA REQUENA, Catedratica de Universidad y Directora del Departamento de Farmacia y Tecnologia Farmaceutica.

CERTIFICA: que la Tesis de Licenciatura titulada " ESTUDIO CRITICO DE LOS ACLARAMIENTOS DEL CEFONICID SODICO EN UN SISTEMA RENAL ARTIFICIAL ", que presenta la Licenciada en Farmacia por la Universidad de Sevilla, Trinidad Laborde Muñoz de Bustillo, ha sido realizada bajo la codireccion del Dr. Manuel Valera Mackay y del Profesor Dr. Joaquin Herrera Carranza, adscritos a este Departamento, reuniendo los requisitos necesarios para este tipo de tabajos.

Y para que conste, expido el presente certificado en la ciudad de Sevilla a diecisiete de Octubre de 1.988.

Deseo expresar mi mas sincero agradecimiento:

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

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

A Jesus L. Sanchez Burson y a todos los compañeros del Departamento, por la colaboración y la ayuda que me han prestado.

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

S U M A R I O

I . INTRODUCCION	1
II . MATERIAL Y METODO	33
III . RESULTADOS	52
IV . FIGURAS Y TABLAS	63
V . DISCUSION DE RESULTADOS	102
VI . CONCLUSIONES	113
VII . SIMBOLOS Y SUBINDICES	116
VIII . BIBLIOGRAFIA	119

1. INTRODUCCION.

INTRODUCCION

El riñón ejerce funciones tan importantes como: excretar los productos (endógeno y exógeno) terminales del metabolismo y controlar las concentraciones de la mayor parte de constituyentes de los líquidos corporales.

Una disminución de la funcionalidad de este órgano provocada por distintas causas (glomerulonefritis crónica, pérdida traumática de un riñón, enfermedad poliquística congénita, diabetes mellitus) produce un cuadro clínico (edema generalizado, acidosis metabólica, concentraciones elevadas de potasio, concentraciones elevadas de compuestos nitrogenados no proteico, etc.) conocido como insuficiencia renal crónica (I R C) (1).

Los enfermos afectados de I R C en fase avanzada están obligados a un tratamiento sustitutivo de diálisis en sus distintas modalidades terapéuticas (hemodiálisis, diálisis peritoneal, etc.)

Las enfermedades renales constituyen una situación compleja que puede modificar tanto los procesos farmacocinéticos como la respuesta a las acciones farmacológicas de los medicamentos.

Así, en general, la insuficiencia renal reduce la constante de eliminación (K_e) y aumenta la vida media ($V_{1/2}$) de aquellos fármacos cuya principal vida de eliminación sea la renal, lo cual, sino se tiene en cuenta, redundara en el incremento de los niveles plasmáticos y el riesgo de toxicidad. Este riesgo será tanto mayor cuanto más intensa sea la insuficiencia de los mecanismos de excreción y cuanto menos sea el margen terapéutico del fármaco.

En las enfermedades renales existen además modificaciones en las proteínas plasmáticas lo que repercute en el tanto por ciento de fármaco libre así como en el volumen de distribución de estos (2 - 5).

Por todo ello la reducción de la función renal obliga a ajustar las dosis de mantenimiento de los fármacos que se eliminan por riñón y muy especialmente si tienen un margen terapéutico pequeño.

Ejemplos interesantes son: Aminoglicosidos, Cefalosporina, algunos Antineoplasicos, Neurofarmacos, Cardiovasculares, etc. Para ello se puede reducir la dosis o alargar los intervalos de dosis, de manera que se mantengan inalterables los niveles plasmaticos.

Para el calculo de estas dosis, de acuerdo con las características del fármaco y del grado de insuficiencia renal, existen actualmente nomogramas, tablas, formulas correctoras, tales como los metodos de Welling y Creig, el método de Wagner y la ecuacion de Giusti-Hayton (6 - 11).

Por tanto los factores que hay que tomar en consideracion para, ajustar las dosis de un medicamento determinado a pacientes afectos de insuficiencia renal son: el indice terapeutico, es decir, la potencialidad toxica, la excrecion renal como una fraccion de la tasa de eliminacion total en estado sano y con insuficiencia renal y la tasa de eliminacion mediante dialisis, (aclaramiento del dializador).

Relacion medicamento dialisis

Es importante considerar la relacion entre medicamento y dialisis ya que incluye puntos tan importantes como:

1.- La deplecion de concentraciones terapeuticas cuando se lleva a cabo la dialisis con fines de tratamiento de la insuficiencia renal cronica.

Cuando los pacientes se someten a dialisis repetidas para el tratamiento de la insuficiencia renal, puede ser, que haya deplecion de los medicamentos y de los solutos fisiologicos como vitaminas y aminoacidos. Las perdidas del medicamento por el dializador hay que considerarlas y cuantificarlas (12 , 13), para mantener unos niveles plasmaticos adecuados.

2.- Efectos de las alteraciones metabolicas inducidas por la dialisis en la actividad farmacologica.

La dialisis a pesar de cambiar la concentracion serica solo ligeramente, puede afectar profundamente la actividad farmacologica. El ejemplo frecuentemente reconocido y ampliamente estudiado de este efecto es la precipitacion o el agravamiento de la intoxicacion de digital durante la dialisis al corregir hiperkaliemia, hipocalcemia, hiponatremia y acidosis.

3.- Efectos del riñon artificial sobre la farmacocinetica de los fármacos.

El aclaramiento del dializador debe ser considerado en relacion al aclaramiento total del cuerpo en orden a predecir el efecto de este sobre la vida media biologica del farmaco:

El aclaramiento plasmatico (Cl_t), viene definido segun un modelo monocompartmental como:

$$Cl_t = \frac{V}{d} \times K_e ; \text{ecc. (1)}$$

donde V_d es volumen de distribución y K_e es la constante de eliminación:

$$K_e = \frac{0,693}{t_{1/2}} ; \text{ecc. (2)}$$

De aquí que este Cl_t debe variar directamente con V_d e inversamente con $t_{1/2}$:

$$Cl_t = 0,693 \frac{V_d}{t_{1/2}} \text{ ecc. (3)}$$

Durante la hemodiálisis, un nuevo aclaramiento establecido (Cl_{td}).

$$Cl_{td} = Cl_t + Cl_d \text{ ecc. (4)}$$

Siendo Cl_d aclaramiento del dializador (14).

Por tanto, si el volumen de distribución permanece constante, un cambio de aclaramiento total del cuerpo provocara un cambio recíproco en la vida media del fármaco; por ejemplo, duplicando el aclaramiento total del cuerpo, la vida media del mismo desciende un 50%.

Así, la hemodíalisis aumenta considerablemente la tasa de eliminación del metanol lentamente metabolizado y disminuye significativamente su vida media, pero cambia la curva descendente de concentración del plasma del etanol rápidamente metabolizado, solo ligeramente a pesar de que los aclaramientos del dializador sean comparables (15).

4.- Extracción terapéutica del exceso de medicamento por dialisis.

La dialisis constituye también un método de urgencia para eliminar del organismo fármacos que alcanzan niveles tóxicos. Se suele utilizar cuando hay seguridad de que el aclaramiento por dialisis es superior al aclaramiento por los mecanismos naturales (eliminación, biotransformación).

Determinantes del aclaramiento del dializador

El aclaramiento del dializador, determina la tasa extraída de sustancia tanto endógena como exógena (fármacos) desde la sangre.

Los solutos extraídos por diálisis vienen determinados por numerosos factores (16), que se concretan seguidamente.

El aclaramiento es función del tamaño de la molécula, flujo de sangre y dializado, permeabilidad y área de la membrana, y geometría del dializador. De forma que a medida que aumenta el tamaño molecular, la resistencia al transporte por difusión de los solutos al que contribuye el dializado, pierde importancia y la resistencia de la membrana adquiere más relevancia.

La tendencia hacia membranas más permeables y una geometría de flujo sanguíneo mejor con películas sanguíneas más delgadas debe aumentar los aclaramientos de medicamentos con pesos moleculares altos.

Además, como la ultrafiltración (H. F.), no discrimina de acuerdo con el tamaño molecular hasta que se llegue al límite de permeabilidad de la membrana, la ultrafiltración se convierte en un mecanismo de eliminación de solutos de mayor importancia a medida que aumenta el tamaño de los solutos.

Técnicas como la diafiltración deben tener altos aclaramientos de medicamentos de peso molecular elevado.

Cuantificación del fármaco excretado

Esta puede hacerse:

- 1.- En función de los aclaramientos (Cl) o dialisancia (D) " *in vitro* ".
- 2.- En función de los aclaramientos o dialisancia , " *in vivo* ".
- 3.- A través del cálculo "teórico" del aclaramiento en función de la ficha técnica del dializador.

Hay que señalar que " Cl " y " D ", son términos semejantes, los dos son parámetros que definen la eliminación de solutos de la sangre, la diferencia estriba en que se trabaje en " circuito de diálisis de paso único ", donde el líquido de diálisis va directamente al sumidero o en un "circuito cerrado" donde el líquido de diálisis vuelve al baño para poder ser continuamente reutilizado (17). (ver Figura 1).

Los sistemas con recirculación se caracterizan por el aumento progresivo de la concentración de desechos en el dializado, lo que disminuye el gradiente para su eliminación desde la sangre conforme progresa la diálisis.

Aclaramiento " **in vitro** ". Existen detractores y defensores de este método.

Los detractores consideran que las mediciones " **in vitro** " muchas veces no guardan mucha relación con las características del transporte durante la diálisis clínica.

La difusión y la filtración de solutos tiene lugar por el agua del plasma. Según esto el ligamiento de proteínas limita el transporte de solutos a no ser que el equilibrio entre las fracciones libres y ligadas sea rápido (18,19,20).

Otro punto de controversia es que el empleo de tasas de flujo sanguíneo en los cálculos de aclaramientos, parten del supuesto de que las concentraciones en el plasma equivalen a la de la sangre total y de que la difusión desde la célula tiene lugar con facilidad durante la diálisis.

También hay que considerar que el tanto por ciento de unión a proteína y el hematocrito afecta a la viscosidad y en consecuencia a las tasas de presión hidrostática y ultrafiltración (21); pero variarían igualmente la fracción de agua del plasma o de la sangre total.

Mayer y otros autores mantienen la posibilidad de proyectar estos estudios " *in vitro* " a situaciones " *in vivo* " (15,18,22) siempre que se aplique al cálculo de este aclaramiento las correcciones oportunas para solventar los problemas antes planteados.

Es conveniente, por tanto, considerar la cinética de distribución intracelular del soluto, lo que dificulta la estandarización de un método (23); el tanto por ciento de unión a proteína del soluto y el hematocrito del paciente (15 , 24) cuando los estudios se han llevado a cabo en un medio acuoso.

El aclaramiento "teórico" se puede calcular en función de las características operativas del dializador dadas por el fabricante, siempre que exista una buena correlación entre el diámetro de la molécula (diámetro Stokes) y peso molecular de la sustancia en cuestión.

Esta relación se cumple cuando:

- A) Las moléculas son estéricamente esféricas.
- B) Iones sin alta densidad de carga (ejemplo el ión Fosfato no lo cumple ya que tiene una alta densidad de carga).
- C) Moléculas que no se polimerizan, ejemplo la Cefalosporina Cefaloridina, presenta varios polímeros lo que dificulta predecir su comportamiento frente la membrana, según las características operativas del dializador (18).

Pero podemos solventar este problema calculando el diámetro efectivo de paso para la molécula en estudio, determinando su coeficiente **Sieving** de criba o de transmitancia (de las tres formas se conoce).

Esta es una propiedad intrínseca de la membrana relacionada con el tamaño de los solutos y del poro de la membrana.

Si se obtiene un espectro de los coeficientes de transmitancia para el dializador de aquí podemos hallar, conocido el coeficiente **Sieving** de la molécula en estudio, el diámetro molecular efectivo o el peso molecular efectivo de la misma.

Con este peso molecular efectivo calculado podemos obtener el aclaramiento " **teórico** " a través de la ecuación de regresión establecida a partir de los datos de la ficha técnica del dializador.

El aclaramiento **teórico** también hay que corregirlo de acuerdo con el tanto por ciento de unión a proteína del compuesto y hematocrito del paciente para poderlo relacionar con el aclaramiento "**in vivo**".

Principios Físicos - Químicos

En la hemodialisis se dan preferentemente los procesos difusivos, es decir, la transferencia de masa ocurre por un gradiente de concentraciones, según la 1^a ley de Fick (25); definida por la ecuación:

$$dN = - AD \left(dc / dx \right) ; \text{ecc. (5)}$$

En ella dN es la masa transferida por unidad de tiempo a través de la membrana. A la superficie eficaz de dialisis: D es el coeficiente global de difusión y dc/dx el gradiente de concentración entre dos puntos situados a cada lado de la membrana.

A su vez, la velocidad de ultrafiltración (V_f) representa la tasa volumétrica de líquido ultrafiltrado por la unidad de tiempo y se expresa por:

$$V_f = A \times L_p \times \text{TPM} ; \text{ecc. (6)}$$

En ella A es el área efectiva de la membrana, L es su coeficiente de permeabilidad hidráulica y ΔP se conoce como la presión transmembrana.

El coeficiente L es una característica propia de la membrana y depende de su naturaleza química. Este define la capacidad que tiene para ultrafiltrar (26) agua.

Las membranas más usadas en HD son del tipo Cuprophane (polímero de celofán, tratado en solución cupríca amoniacal) (27), dan valores de ultrafiltrado por unidad de tiempo muy inferiores a las usadas en H. F.

La presión transmembrana (TPM) es la presión neta que conduce el proceso de ultrafiltración en un órgano artificial de excreción renal, la cual es igual a la suma de todas las presiones actuantes sobre ella; por tanto para definirla deben previamente evaluarse (28 , 29) individual y globalmente todas ellas.

En la Figura 3 de este trabajo, se representa esquemáticamente un hemodializador con sus respectivas entradas, salidas y flujos en contracorriente.

En ella, la presión TPM (30) se define según:

$$TPM = \frac{P_{BI} + P_{BO}}{2} - \frac{P_{DI} + P_{DO}}{2} ; \text{ecc. (7)}$$

Utilizando los subíndices S (B) para representar al perfundido y los D para el líquido de diálisis. Análogamente E (I) indica entradas y S (O) salidas en cualquiera de los compartimentos del órgano.

Técnicamente es posible regular este conjunto de presiones pinzando la salida del perfundido ó del líquido de diálisis, dependiendo en un caso ú otro, de problemas de realización metodológica; así algunos autores controlan el proceso simultaneo de hemodiálisis y ultrafiltración pinzando la salida de la línea de diálisis, lo que a veces puede presentar ciertas ventajas a nivel clínico (30).

Es interesante reseñar que en la ficha técnica del hemodializador los fabricantes utilizan el término de coeficiente de ultrafiltración (K_{UF}) que realmente es el producto del coeficiente de permeabilidad hidráulica (L), por el área efectiva de la membrana (A) por lo que la ecuación 6, también podemos expresarla:

$$\frac{V}{F} = K_{UF} \times TPM ; \text{ecc. (8)}$$

Hasta ahora el aporte convectivo a la transferencia de masa en los dializadores convencionales habría sido ignorado, debido en gran parte como antes señalamos a la baja permeabilidad hidráulica de las membranas tipo, Cuprophane^(R); con la aparición de membranas más permeables al agua, se hace necesario considerar este aporte e incluirlo en el cálculo del rendimiento de estos sistemas de excreción.

Estos rendimientos vienen definidos, entre otros parámetros por el aclaramiento y la dialisancia.

Para calcular el aclaramiento puede aplicarse un balance de masa al sistema y de él deducimos que su valor puede expresarse como la relación entre la masa intercambiada por el dializador por unidad de tiempo y la concentración del perfundido a la entrada del mismo.

$$CL = \frac{M_I - M_O}{C_{BI} \cdot t} \quad \text{ecc. (9)}$$

El termino dialisancia lo podemos definir de igual forma excepto que el divisor es la diferencia entre la concentración del perfundido y la del dializado a la entrada del dializador.

$$D = \frac{M_I - M_O}{C_{BI} - C_{DI} \cdot t} \quad \text{ecc. (10)}$$

Cuando $C_{DI} = 0$, el aclaramiento se iguala a la dialisancia, ($Cl = D$), como es el caso de un circuito de diálisis abierto o de paso único (Figura 1). Expresando la masa (M), en función de las concentraciones respectivas y de las velocidades de flujo a la entrada y salida del hemodializador (26 , 31) se obtienen unas expresiones del tipo:

$$V_{BI} \times C_{BI} - V_{BO} \times C_{BO} = C_{BI} \times Cl; \text{ ecc. (11)}$$

o

$$V_{DO} \times C_{DO} - V_{DI} \times C_{DI} = C_{BI} \times Cl; \text{ ecc. (12)}$$

Segun consideremos el compartimiento sanguíneo o del dializado.

Utilizando los subindices B para el perfundido, D para el líquido de diálisis y I o O entrada o salida respectivamente en cualquiera de los comportamientos.

Analogamente, podríamos expresar la dialisancia:

$$V_{BI} \times C_{BI} - V_{BO} \times C_{BO} = (C_{BI} - C_{DI}) \times D; \text{ ecc. (13)}$$

o

$$V_{DO} \times C_{DO} - V_{DI} \times C_{DI} = (C_{BI} - C_{DI}) \times D; \text{ ecc. (14)}$$

Si las velocidades de flujo son constantes:

$$V_B = V_{BI} = V_{BO}; \text{ ecc. (15)}$$

y

$$V_D = V_{DI} = V_{DO}; \text{ ecc. (16)}$$

Combinando las ecuaciones anteriores llegamos a las expresiones de C1 y D:

$$C1 = V \frac{C_{BI} - C_{BO}}{B \times C_{BI}} = V \frac{C_{DO} - C_{DI}}{D \times C_{BI}}; \text{ ecc. (17)}$$

$$D = V \frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BI} - C_{DI}} = V \frac{C_{DO} - C_{DI}}{C_{BI} - C_{DI}} ; \text{ecc. (18)}$$

Por lo que el Cl y la D pueden calcularse a partir del compartimiento sanguíneo o del dializado.

El efecto de la ultrafiltración (32) se puede incluir en estos cálculos, basandonos en el principio de continuidad de los fluidos:

$$V_F = V_{BI} - V_{BO} = V_{DO} - V_{DI} . \text{ecc (19)}$$

Combinando las ecuaciones 9,19 y refiriendonos al compartimiento sanguíneo obtenemos:

$$Cl = V \frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BI} - C_{BI}} + V \frac{C_{BO}}{F C_{BI}} . \text{ecc (20)} .$$

Donde el primer termino de la ecuación nos describe el aporte difusivo y el segundo el convectivo.

La ecuación 20 también puede escribirse como:

$$Cl = V_{BI} \times E + V_F (1 - E). \text{ ecc. (21)}$$

donde E es la fracción de extracción y su valor es:

$$E = 1 - \frac{C_{BO}}{C_{BI}} . \text{ ecc. (22)}$$

Centrandonos de nuevo, en el proceso difusivo que como referimos anteriormente es el mayoritario en la diálisis, el aclaramiento también podemos definirlo como la relación entre la transferencia de masa para el soluto considerado (N) y su concentración en la sangre a la entrada del dializador (C_{BI}) o sea:

$$Cl = \frac{N}{C_{BI}} . \text{ ecc. (23)}$$

La transferencia de masa (N) según la primera ley de Fick (ecc. 5), es directamente proporcional al coeficiente global de difusión (D).

Este coeficiente consta de unidades ($\text{cm}^2 / \text{sg.}$), es una propiedad única del soluto-solvente a una temperatura específica y nos da la medida de la capacidad de paso a través de la membrana de la molécula.

Este se puede calcular (25 , 33) a través de la ecuación de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{RT}{6\pi\mu r_s} \frac{N_A}{N_A} \times \frac{1}{r_s}; \text{ecc (24)}.$$

Donde R es la constante de los gases ideales (constante de Boltzman); T es temperatura absoluta N es el número de Avogadro, μ la viscosidad de la solución y r es el radio de hidratación del soluto en disolución acuosa.

En las condiciones operativas de la diálisis el primer término de la ecc. 24 puede ser considerado constante K, y la difusividad es inversamente proporcional al radio de hidratación (r_s) (33) del soluto considerado.

$$D = K \times \frac{1}{r^s} ; \text{ecc. (25)}$$

Lo que apoya el hecho de que la hemodiálisis es un proceso fundamentalmente autolimitado por el tamaño de la molécula considerada.

Si entre D y N existe una relación directa (ecc. 5), N también será inversamente proporcional al radio del soluto y consecuentemente al aclaramiento por la ecc.23

$$N = - AD \frac{\Delta C}{\Delta X} = - A \times \frac{\Delta C}{\Delta X} \times K \times \frac{1}{r^s} ; \text{ecc. (26)}$$

$$Cl = \frac{N}{C} = - AK \times \frac{\Delta C}{\Delta X} \times \frac{1}{r^s} / \frac{C}{BI} ; \text{ecc. (27)}$$

$$Cl \equiv \frac{1}{r^s} ; \text{ecc. (28)}$$

Concluyendo podemos ver como los aclaramientos van disminuyendo a medida que aumenta el radio o peso molecular ya que radio y peso molecular se pueden relacionar por la ecuación:

$$r_s = 1,32 \times (P_{ri})^{1/3} ; \text{ecc. (29)}$$

Suponiendo moléculas esféricas y la densidad uniforme.

El aclaramiento se puede relacionar también con el peso molecular de la sustancia a través de la ecuación de regresión obtenida a partir de los datos de la ficha técnica del dializador.

$$Cl = a - b \times \ln M. \text{ ecc. (30)}$$

Este aclaramiento lo definimos como aclaramiento " **Teórico** "; de esta ecuación podemos obtener el peso molecular teórico para el cual el aclaramiento es nulo.

$$\text{Si } Cl = 0 \quad M = e^{a/b} . \text{ ecc. (31)}$$

Otro termino utilizado en este trabajo es el de coeficiente **Sieving**, que junto a la tasa de ultrafiltración son los parámetros que definen el transporte de masa por convección.

$$N = \frac{V}{F} \times \frac{C}{BI} \times S. \text{ ecc. (32)}$$

El transporte convectivo tiene particular importancia para el transporte de " moléculas media " conocidas en Nefrología como aquellas que tienen peso molecular entre 300 y 5.000 daltons.

Este coeficiente define la relación de concentraciones de un soluto determinado en un momento dado a ambos lados de la membrana, o lo que es lo mismo entre el filtrado y el perfundido a la entrada del dializador.

$$S = \frac{\frac{C}{F}}{\frac{C}{BI}} \text{ ecc. (33)}$$

El coeficiente **Sieving** varia entre 0 (Macromoléculas) y 1 (Microsolutos)

Los solutos cuyo tamaño es pequeño comparado con el diámetro del poro pasan y no quedan retenidos, por lo que, la concentración de un soluto en el ultrafiltrado es la misma que a la entrada del dializador.

Contrariamente cuando el diámetro de la molécula es mayor al diámetro del poro de la membrana o sea al peso molecular nominal límite (PMNL) o **cutt off** de la membrana, esta retendra parte del mismo o todo el a medida que se va formando el ultrafiltrado.

El coeficiente **Sieving** definido con la ecuación anterior, no tiene en cuenta las variaciones de concentración que sufre el perfundido a medida que discurre por las fibras capilares, por lo que Colton y Henderson han propuesto una expresión mas exacta (34)

$$S = \frac{2 \times C}{\frac{C}{BI} + \frac{C}{BO}} ; \text{ecc. (34)}$$

A partir del espectro de los coeficientes de transmitancia de una membrana podemos obtener una recta semilogarítmica que nos relacione coeficiente de Criba de una determinada sustancia con su peso molecular efectivo o teórico (35).

$$\ln S = a - b \times M : \text{ecc. (35)}$$

A partir de este peso molecular efectivo podemos calcular el aclaramiento " teórico " a través de la ecuación 30

Los aclaramientos calculados " **in vitro** " y " teórico " para extrapolarlos a la situación clínica (14 , 15) han de ser corregidos de forma que:

$$Cl \text{ " in vivo " } = Cl \text{ " calculado " } (\% \text{ fco. libre}) (1 - H_{to}).$$

ecc. (36)

$$Cl \text{ calculado} = Cl \text{ In vitro o Cl teórico.}$$

Hay que señalar que se ha elegido la Cefalosporina de 2^a generación Cefonicid Sódico por distintos motivos:

Por pertenecer a un grupo farmacológico los antibióticos, frecuentemente usados en los enfermos con insuficiencia renal crónica, debido al factor de riesgo con potencial infeccioso que representa la hemodialisis, así como por presentar estos enfermos una respuesta inmunológica deficiente . (36).

- Por presentar un peso molecular medio, 542 daltons y pertenecer por tanto a las llamadas en Nefrología " moléculas medias ". Estas moléculas que presentan un Pm entre 300 - 5000 daltons están alcanzando actualmente gran importancia ya que se les atribuye algunas de las manifestaciones tóxicas de la uremia (37).

También hay que considerar que existen algunos estudios sobre este compuesto *in vivo* (38,39,40) pero no así *In vitro*.

Objetivos de este trabajo

De la introducción anteriormente expuesta se deduce la importancia de cuantificar el aclaramiento del dializador, tanto para conocer mejor estos, como para tener un mejor conocimiento de ellos frente a los fármacos, campo este que presenta grandes lagunas (22, 41).

Por tanto a partir del aclaramiento podemos comparar varios dializadores, permitiendo a los clínicos una mejor elección, de acuerdo con las necesidades del paciente a tratar, y, por otro lado, ya que estos enfermos presentan generalmente problemas colaterales de otra índole y están sometidos a distintos tratamientos, es necesario conseguir que, en el curso de la sesión de diálisis, las deplecciones de fármacos a través de él sean controlables, afín de establecer una terapéutica farmacológica racional.

Consecuentemente, los objetivos del presente trabajo se establecen en los siguientes apartados:

. - Estudio del aclaramiento " **in vitro** ", de una solución acuosa tamponada (tampon P) PH 7,4 de la Cefalosporina Cefonicid Sodico, en sistema abierto de hemodialisis.

. - Establecer un " Espectro de transmitancia " de la membrana de Cuprophane en estudio (dializador GF 120 M), en un sistema experimental cerrado, de Hemofiltración (42).

. - Cálculo del peso molecular " efectivo " del compuesto en estudio, a partir del espectro de transmitancia de la membrana.

. - Establecimiento de la ecuación del aclaramiento " **teórico** " del dializador, en función de la ficha técnica del mismo.

. - Obtención a partir de esta, del aclaramiento " **teórico** " para el Cefonicid Sodico.

. - Corrección del aclaramiento "**in vitro**" y " **teórico** " calculado anteriormente, introduciendo los factores definidos por el tanto por ciento de unión a proteína y hematocrito.

. - Comparación de estos, con el aclaramiento " **in vivo** " (38).

MATERIAL Y METODO

Dentro de este apartado vamos ha considerar:

1.- Cálculo del Cl " **in vitro** "de la Cefalosporina Cefonicid Sódico en un sistema experimental de diálisis de paso único.

2.- Cálculo del Cl " **teórico** "del Cefonicid Sódico en un sistema de hemofiltración cerrado (42).

1.-Cálculo del aclaramiento " **in vitro** " del Cefo-

nicid Sódico

Para este estudio utilizaremos un sistema de dialisis abierto.

Componentes del sistema.

Este sistema viene representado en la Figura 2 de este trabajo ; en el nos encontramos en la parte central del dibujo con las siglas H D que corresponden al hemodializador.

Este que se identifica con el tipo comercial GF - 120 M de la casa Gambro, es un dializador de fibra capilar hueca de Cuprophane^(R).

En la Figura 5 a, se expone una fotocopia de la ficha técnica de este dializador donde se detallan las características estructurales y funcionales del mismo.

En la Figura 3 se representa un esquema del dializador donde se reseñan las entradas (E) del perfundido (S), así como del dializado (D) en contracorriente y sus respectivas salidas (S). La zona central rayada representa la membrana y ambos lados respectivamente se encuentran el compartimiento de la sangre (S) y del dializado (D).

Continuando con la descripción de la Figura 2 en la parte inferior nos encontramos con un matraz (M), de 500 ml. de capacidad, y en su interior se dispone de una mosca magnética (m m), que mediante un magnetoagitador (M A) nos sirve para homogenizar el contenido del mismo.

El matraz va cerrado con un tapon de goma atravesado por los distintos conductos del sistema: linea arterial (L A), venosa (L V), asi como una entrada de aire cerrada por un filtro de bacteria Millipore (F B).

En el sistema de diálisis hay que establecer dos circuitos: el circuito sanguíneo básico y el circuito de suministro de fluido de diálisis.

Centrandonos en el circuito sanguíneo, del interior del matraz, sale una linea de trazo rojo, que representa el conducto designado como linea arterial, (L A), que conduce a la sangre o disolución en estudio al dializador. En medio de esta linea existe un ensanchamiento que corresponde al segmento de bomba ubicado en el cabezal de la bomba peristáltica (B P).

Mas adelante y cerca del dializador se encuentra un pequeño tapón de goma, del que mediante una jeringa de insulina podemos extraer muestra de las soluciones a la entrada del dializador (C).

BI

La bomba peristáltica (B P) (Travenol [®]), nos permite perfundir las soluciones por el dializador, esta es " tipo mesa " y esta provisto de dos rodillos giratorios (doble cabezal) con mecanismo de regulación de presión (43), en el panel frontal de la bomba se distingue un galvanómetro de aguja graduado en escala adimensional. Una vez que la solución ha atravesado el dializador sigue circulando en el sistema por otro conducto, semejante a la linea arterial, representado en la Figura 2 con trazo azul y que se conoce como linea venosa (L V); en ella se distinguen también un pequeño tapón análogo al de la linea arterial por el que se puede extraer con jeringa de insulina, muestras de las disoluciones a la salida del dializador (C).

BO

Seguidamente existe un ensanchamiento, llamado trampa caza burbuja (T C), cuya misión es purgar el aire del sistema. En este receptáculo, existe también una salida que permite conectar con un manómetro de presión tipo mecánico; la presión registrada en el manómetro viene regulada por una pinza de Mohr (PM) situada a la salida de T. C. De aquí la disolución vuelve al (M), cerrándose el bucle constituido por el circuito sanguíneo (línea arterial -----dializador -----línea venosa-----matraz).

En el circuito de diálisis, se distingue:

El tanque con el fluido dialítico (T D), de aquí el líquido de diálisis pasa al hemodializador a través de una bomba de perfusión (B) con la que regulamos el flujo del líquido de diálisis a la entrada. Una vez que ha atravesado el dializador es conducido al sumidero (S), a través de una línea analoga a la línea venosa y arterial.

Calibración de la bomba peristáltica

Para ello llenamos un matraz con 500 ml. de agua destilada en el cual se introducen un extremo de la línea arterial acoplada a la bomba, el otro extremo se situa en una probeta de 250 ml. Con un cronometro mediremos el tiempo que tarda en recogerse 250 ml. en la probeta a una determinada velocidad de perfusion fijada por la escala de la bomba.

Este proceso se repite a distintas graduaciones de la escala, obteniendose una serie de datos que se muestran en la tabla I, su representación grafica corresponde a la Figura 6, donde tambien se da su ecuación de regresion y coeficiente de correlacion.

Funcionamiento global del sistema

Una vez montado el sistema, hay que establecer las condiciones de trabajo, es decir:

- Velocidad de perfusion a la entrada (V_{BI}) del H. D.
- Flujo de entrada del dializado (V_{DI}).
- Presion transmembrana (TPM).
- Soluciones empleadas en el circuito sanguíneo y de dialisis.

- La velocidad de perfusión (V_{BI}) se fija en función del número de vueltas por minutos que da el cabezal de la bomba peristáltica.

- El flujo del líquido de diálisis (V_{DI}) viene regulado por la bomba de perfusión.

- La presión transmembrana (TPM), se estima por la velocidad de filtración (V_F) a una determinada presión de salida (P_O). La velocidad de filtración la determinaremos por diferencia de pesada del matraz en un tiempo determinado, es decir, la pérdida de líquido en un intervalo de tiempo durante el proceso, se refleja en una pérdida de peso del matraz. Este proceso expresado en volumen (ml) en relación al tiempo que dure el proceso nos dará la velocidad de filtración (V_F) a una determinada presión de salida (P_O).

Las condiciones estandar de trabajo durante la diálisis son: $V_{BI} = 200$ ml/min, $V_{DI} = 500$ ml/min, TPM = 100 mm. de Hg.

- Soluciones empleadas:

La composición del dializado es una solución acuosa tampón (P) pH = 7,4.

La solución a perfundir en el circuito sanguíneo esta constituida por una solución acuosa de urea y Cefonicid Sódico a 80 mg./ dl. y 60 mg./ dl. respectivamente amortiguada a pH 7,4 con tampon fosfato.

A continuación se detallara la metodología a seguir, para obtener los datos expuestos en las tablas IV, V y VI del apartado de resultado.

Llenamos el matraz del sistema con 500 ml. de la solución en estudio, se acciona la bomba peristáltica, se deja recircular esta solución por el circuito sanguíneo unos segundos, se desconecta el sistema y se pesa el matraz. Se vuelve a conectar el circuito sanguíneo con una V aproximada de 200ml/min. se acciona la bomba de perfusión a una V de 500 ml/min. se ajusta la presión de salida ($P = 120$ mm. de Hg) con la pinza de Mohr. A continuación disparamos el cronómetro, a los tres minutos tomaremos las muestras (de 1 ml cada una) a la entrada y salida del dializador (C_{BI} , C_{BO}) mediante jeringa de insulina de los puntos de captación y con una diferencia entre una y otra de 30 sg.

A los cuatro minutos paramos el sistema y de nuevo se pesa el matraz, la diferencia de peso del matraz, en este intervalo de tiempo nos dara la V en F ml./min.

Las muestras asi obtenidas se ponen en sus correspondientes tubos de ensayos convenientemente rotulados y numerados para su posterior analisis.

Soluciones y reactivos empleados en la

experimentacion.

Las soluciones y reactivos empleados en la realizacion de este trabajo son:

- Las soluciones se detallaron anteriormente. El tampon fosfato se ha preparado de acuerdo a la monografia sobre soluciones tampon (44).
- Reactivos de Berthelot - Searcy modificado (45) para la determinacion de urea. Esta tecnica se basa en la hidrolisis enzimatica de la urea y formacion de un compuesto indofenolico que absorbe a 600 nm.

- El Cefonicid Sódico se ha medido por espectrofotometría U. V. a 266 mm, previo estudio de su espectro de absorción Figura 7, tomando 0,5 ml. de muestra y 2,5 ml. de agua destilada.

Los datos para construir la recta de calibración quedan recogidos en la tabla II, y su representación gráfica corresponde a la Figura 8.

2.- Cálculo del aclaramiento " teórico " de

 la Cefalosporina Cefonicid Sódico.

Para ello:

1.- Estableceremos un espectro de transmitancia de la membrana de Cuprophane (Dializador GF 120 M) en base a las moléculas: urea, Creatinina, Glucosa, Sacarosa, vitamina B .

12

2.- Estudio de los coeficientes **Sieving** del Cefonicid Sódico.

Estos estudios se harán en un sistema de hemofiltración cerrado (42).

Componentes del sistema.

El sistema de hemofiltración queda representado en la Figura 4, en la que podemos distinguir:

En el centro, el dializador, designado por las siglas HD, de igual forma que en el sistema de diálisis anteriormente descrito este también se identifica con el tipo comercial GF 120 M de Cuprophan[®], sus características estructurales y funcionales también quedan detalladas en la Figura 5 a .

En la parte inferior del esquema también se representa el matraz (M) de 500 ml. de capacidad, con una mosca magnética (mm) sobre el agitador magnético (M A).

Este matraz queda cerrado con un tapon de goma en el que se puede distinguir cuatro conductos: el mas largo corresponde a la línea arterial (L A), línea venosa (L V), línea del ultrafiltrado (L F) y por último una entrada de aire para evitar la explosión del sistema, conectado a un filtro de bacterias Millipore (F B).

La perfusión de la solución en estudio también se lleva a cabo por la bomba peristáltica (B P) descrita anteriormente, en la que se acopla el segmento de bomba de la línea arterial de trazo rojo.

Un poco mas arriba de este, existe un tapón de goma para la captación de muestra (C), a igual forma que antes se extraeran con una jeringa de insulina. ^{BI}

La unión del dializador con cada una de las líneas arterial y venosa se realiza por una conexión estandar tipo luer .

La línea venosa representada en trazo azul, también lleva un pequeño tapón de goma, por donde mediante jeringa de insulina podremos extraer muestras a la salida del dializador (C).

BO

Mas adelante existe un ensanchamiento que corresponde a la trampa caza burbuja (T C) en este receptáculo, existen también unas bocas de entrada para infusiones y un conducto que permite conectar con un monómetro de presión tipo mecánico (43).

La presión registrada por este se puede controlar por una pinza de Mohr (P M), que se situa a la salida de la TC. En la Figura 5 se ha representado la estructura interna del HD en el que puede distinguirse: una boca o conducto de entrada, designado por I, desde ella se perfunde la solución a estudiar al dializador, atravesando sus fibras capilares (zona rayada del esquema) llegando a la salida, representado por la sigla O. La zona no rayada de la figura representa la cámara de ultrafiltración que una vez que se llena drena por su salida superior, boca F, a la vez que su salida inferior permanece cerrada.

El líquido drenado por la salida F es también conducido a través de una línea que llamaremos línea de filtración. En ella existe también un pequeño tapón de goma que nos permite mediante jeringa de insulina tomar muestra del ultrafiltrado (C).

F

Calibración de la bomba peristáltica.

Esta se realiza de igual manera que en el cálculo del aclaramiento " *in vitro* " del Cefonicid Sódico.

Cebado del sistema

Una vez montado el sistema debe procederse al cebado del mismo. Este proceso sera igual para todas las situaciones experimentales, solo se diferenciarian en el tipo de solución a perfundir.

En todos los casos estas soluciones tendran una base común: solución acuosa tampón fosfato pH = 7,4. Procedimiento general de cebado: se ponen 490 ml. de solución base en el matraz del sistema, se acciona la bomba peristáltica de forma que suministre una V BI aproximada de 200 ml. por minuto, mediante la Pinza de Mohr se provoca una presión media de salida suave pero suficiente para que se produzca una buena tasa de ultrafiltración (P = 180 mm. de mercurio).

Pasados unos minutos comenzara a llenarse la camara del ultrafiltrado, hasta que rebosa por su salida F. Se espera a que se purge el aire a través de la trampa caza burbuja y a partir de este momento el sistema esta cebado.

Funcionamiento general del sistema.

Una vez que se ha cebado el sistema, se procede a introducir la solución en estudio. Para esto: se desconecta la bomba, se afloja la Pinza de Mohr, se abre el tapón de la trampa caza burbuja y se inyecta 10 ml. de la solución a ensayar. Seguidamente se cierra el tapón, se conecta el sistema, ($V_{BI} = 200$ ml.) se ajusta la presión ($P_0 = 180$ mm.de Hg) y se deja recirculando unos minutos para que se homogenize la mezcla; a partir de este momento se dispara el cronometro y se procede a extraer simultaneamente las muestras (de 0,5 ml. cada una) con jeringa de insulina de los puntos de captación (C_I , C_O , C_F). Estas se pondran en sus correspondientes tubos de ensayo, convenientemente rotulados y enumerados para su posterior análisis.

A los 15 y 30 minutos se repite el proceso.

Una vez finalizada esta secuencia se da por terminada la experimentación con la solución en estudio.

Bajo las mismas condiciones de V y P se repite el proceso para las distintas soluciones a ensayar, descritas en el apartado siguiente.

Cuando se ha finalizado una situación experimental, antes de proceder a cebar de nuevo el sistema, hay que lavarlo varias veces con agua destilada así como cambiar el dializador.

Soluciones y reactivos empleados en la experimentación

Las soluciones utilizadas en la realización de este trabajo son:

- El estudio del espectro de transmitancia de la membrana se ha hecho en base a las moléculas; urea, creatinina, glucosa, sacarosa, vitamina B₁₂. Estos compuestos se han utilizado en solución acuosa tampón P $pH = 7,4$ a una concentración de 50 mg. en 100 ml. de la solución base.

- Los coeficientes **Sieving** de la Cefalosporina Cefonicid sódico se ha estudiado a partir de una solución acuosa tampón (P) pH = 7,4 a una concentración de 60 mg. en 100 ml. de disolución base.

El tampón (P) se ha preparado de acuerdo a la monografía referida en el estudio del Cl **in vitro** del Cefonicid sódico .

Reactivos empleados:

- La urea se ha analizado por el método de Berthelot-Searcy, modificado (45), descrito en el apartado anterior.

- La creatinina se ha determinado frente a un estándar por el método de Jaffe (46). Este método se basa en la formación de un complejo coloreado entre la creatinina y el picrato, en medio alcalino. Se mide a 490 nm. la velocidad de formación del colorante.

- La glucosa se ha analizado frente a estándar por el método GOD- Perid (47). Este método se basa en la oxidación de la glucosa y formación de un compuesto coloreado que absorbe a 560 nm.

- La técnica analítica para la determinación de la sacarosa, se ha realizado mediante la metodología recomendada por la firma Boehringer, por determinación final de glucosa, método de la hexoquinasa previa hidrólisis enzimática de la sacarosa (48).

- La vitamina B₁₂ se ha medido por espectrofotometría visible a 550 nm.,(49) , tomando 0,5 ml. de muestra y 2.5 ml. de agua destilada. Los datos para construir la curva de calibración quedan recogidos en la tabla III y su representación gráfica corresponde a la Figura 9.

III. RESULTADOS.

RESULTADOS.

Siguiendo la misma línea que en los apartados anteriores vamos a considerar:

1.- Resultados referentes al cálculo del aclaramiento **In vitro** del Cefonicid sódico.

2.- Resultados obtenidos en el cálculo del aclaramiento **teórico** del Cefonicid sódico.

1.- Resultados referentes al cálculo del aclaramiento
In vitro del Cefonicid sódico.

Estos vienen recogidos en las tablas IV - VI.

Protocolos para la obtención de los datos expuestos
en las tablas IV, V, VI.

En estas tablas se recogen los datos cinéticos e hidrodinámicos obtenidos tras la perfusión de una solución acuosa tampón P pH = 7,4 de urea y Cefonicid sódico.

Así en la tabla IV, se exponen las concentraciones a la entrada (C_I) y salida (C_O) del dializador obtenidos de acuerdo con la metodología expuesta en el funcionamiento global del sistema de diálisis.

El coeficiente de extracción (E) se ha obtenido o calculado por la ecc. 22 de la Introducción:

$$E = 1 - \frac{C_{BO}}{C_{BI}}$$

La velocidad de filtración (V_F), se ha obtenido por diferencia de pesada como se detalló en el funcionamiento global del sistema de diálisis.

En la tabla V, se exponen los parámetros de rendimiento del dializador, es decir, el aclaramiento (Cl_T) y sus componentes difusivos (Cl_D) y convectivos (Cl_C), obtenidos de acuerdo a la ecc. 21 de la Introducción:

$$Cl_T = V_{BI} \times E + V_F (1 - E).$$

$$Cl_C = V_F (1 - E).$$

$$Cl_D = V_{BI} \times E$$

Al pie de esta tabla se indica también el tanto por ciento que corresponde al componente difusivo y convectivo del aclaramiento total.

En la tabla VI, se anotan los valores del aclaramiento **In vitro** del Cefonicid sódico en agua, plasma y sangre.

El aclaramiento **In vitro** en plasma y sangre se ha calculado teniendo en cuenta los factores de corrección de tanto por ciento de unión a proteína del Cefonicid sódico (39) y hematocrito del paciente (50) mediante la ecc. 36 de la Introducción.

$$Cl_{\text{In vivo}} = Cl_{\text{In vitro}} (\% \text{ libre}) (1 - Hto).$$

Los datos anotados en esta tabla quedan representado en un diagrama de barra que corresponde a la Fig. 10.

2.-Resultados obtenidos en el calculo del aclaramiento

Teorico del Cefonicid sódico.

Estos vienen recogidos en las tablas VII - XV.

Protocolo para la obtencion de los datos expuestos en

las tablas VII a XI del apartado de resultado.

En estas tablas se recogen los datos obtenidos despues de perfundir las distintas soluciones, detalladas en el apartado Material y Método del sistema de hemofiltración cerrado, para obtener un espectro de los coeficientes de transmitancia de la membrana de Cuprophan ^(R) (dializador GF - 120 M).

En ellas se indican las concentraciones a la entrada y salida del dializador, así como la del ultrafiltrado (C_I , C_O , C_F).

Estas se han obtenido de acuerdo a las secuencias explicadas en el funcionamiento global del sistema de hemofiltración. Es decir, extrayendolas (0,5 ml. de muestra), simultaneamente, mediante jeringa de insulina a tres tiempos con intervalos de 15 minutos (t_0 , t_{15} , t_{30}).

En estas tablas también se indican los valores experimentales obtenidos para los coeficientes **Sieving** (S_1 , S_2), calculado de acuerdo con las ecc. 33, 34 de la Introducción.

$$S_1 = C_F / C_I$$

$$S_2 = 2 C_F / C_I + C_O$$

Protocolo para la obtencion de los datos expuestos en

 la tabla XII.

La tabla XII es un extracto de las tablas anteriores e indica el espectro de los coeficientes de transmitancia de la membrana de Cuprophane[®], (dializador GF - 120 M). En ella se anotan de forma creciente los pesos moleculares que corresponden a cada sustancia ensayada frente, a la media del coeficiente **Sieving** experimental (S_2), calculado de acuerdo a los protocolos anteriores.

Aunque en conjunto los valores de los distintos coeficientes **Sieving** (S_1 , S_2) son muy semejantes para este trabajo se ha preferido usar S_2 , ya que se considera mas preciso (S_1).

Al pie de la tabla, se expresa la ecuación de regresion teórica obtenida por tratamiento estadístico del logaritmo neperiano del coeficiente **Sieving** experimental (S_2) y el peso molecular de los distintos coeficientes estudiados, (urea, creatinina, glucosa, sacarosa vitamina B₁₂),asi como su coeficiente de correlacion. Su representacion grafica corresponde a la Figura 11.

Protocolo para la obtencion de la tabla XIII.

Esta tabla refleja los datos obtenidos despues de perfundir una solución acuosa tampón (P) pH= 7,4 de Cefonicid sódico, para el cálculo de sus coeficientes **Sieving** experimentales (S_1 , S_2).

Para ello se ha seguido el mismo protocolo que para las tablas VII - XI.

Al pie de la misma se indican los pesos moleculares efectivos o teóricos de la Cefalosporina Cefonicid sodico, calculado a partir de la ecuacion de regresion obtenida en la tabla XII.

Protocolo para la obtencion de la tabla XIV.

En ella se recogen los datos obtenidos de la ficha técnica del dializador empleado en este estudio (ver Fig. 5 a), en la cual se dan de forma creciente el diámetro molecular o peso molecular de los compuestos (urea, creatinina, Ac. urico, fosfato, vitamina B), frente a su aclaramiento respectivos.

El diámetro molecular y el peso molecular se relacionan por la ecc.29 de la Introducción.

$$d = 1,32 (P_m)^{1/3}$$

Mediante tratamiento estadístico de estos datos se obtiene una ecuación de regresión que nos permite calcular el aclaramiento **teórico** del compuesto en estudio a partir de su peso molecular efectivo o teórico.

Su representación grafica corresponde a la Fig. 12.

Protocolo para la obtención de los datos expuestos en

la tabla XV.

En esta tabla se expone el aclaramiento **teórico** del Cefonicid sódico en agua, plasma y sangre.

El aclaramiento **teórico** en agua se ha calculado a partir del peso molecular efectivo o teórico, (540,5 daltons) anotado en la tabla XIII a partir de la ecuación de regresión obtenida en la tabla XII.

El aclaramiento **teórico** en plasma y sangre se ha obtenido teniendo en cuenta los factores de corrección de tanto por ciento de unión a proteína de el Cefonicid sódico (39) y hematocrito (50) mediante la ecuación 36 de la Introducción.

$$\text{Cl}_{\text{In vivo}} = \text{Cl}_{\text{teórico}} \quad (\% \text{ libre}) (1 - \text{Hto})$$

Este efecto queda también reflejado en el diagrama de barras de la Fig. 13.

Protocolo para la obtención de la tabla XVI.

En esta última tabla se expresan los valores calculados para el aclaramiento de la Cefalosporina Cefonicid sódico en sangre tanto **In vitro** como **teórico**, obtenidos de acuerdo a los protocolos anteriormente expuestos. También se anotan los valores del aclaramiento **In vivo** (38) y su media aritmética.

A la derecha de estos valores se ha expresado su error relativo en %, calculado en función del aclaramiento **In vivo** de acuerdo a la ecuación :

$$E_r (\%) = \frac{Cl - Cl_{In vivo}}{Cl_{In vivo}} \times 100 \text{ ecc.37.}$$

En la Fig. 14 se representan los aclaramientos de Cefonicid sódico recogidos en esta tabla, mediante diagrama de barras.

FIGURA 1

ESQUEMAS DEL CIRCUITO ABIERTO Y CERRADO DE DIALISIS.

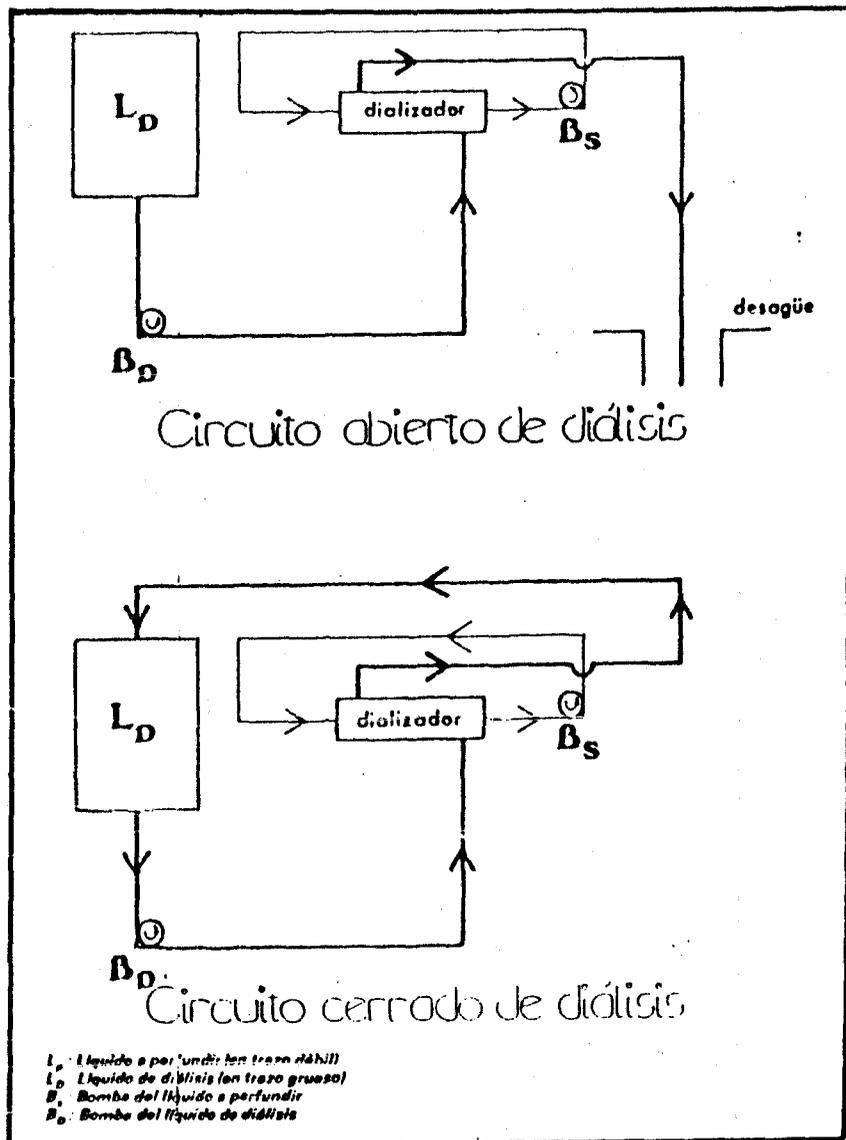


FIGURA 2

CIRCUITO EXPERIMENTAL DE DIALISIS ABIERTO.

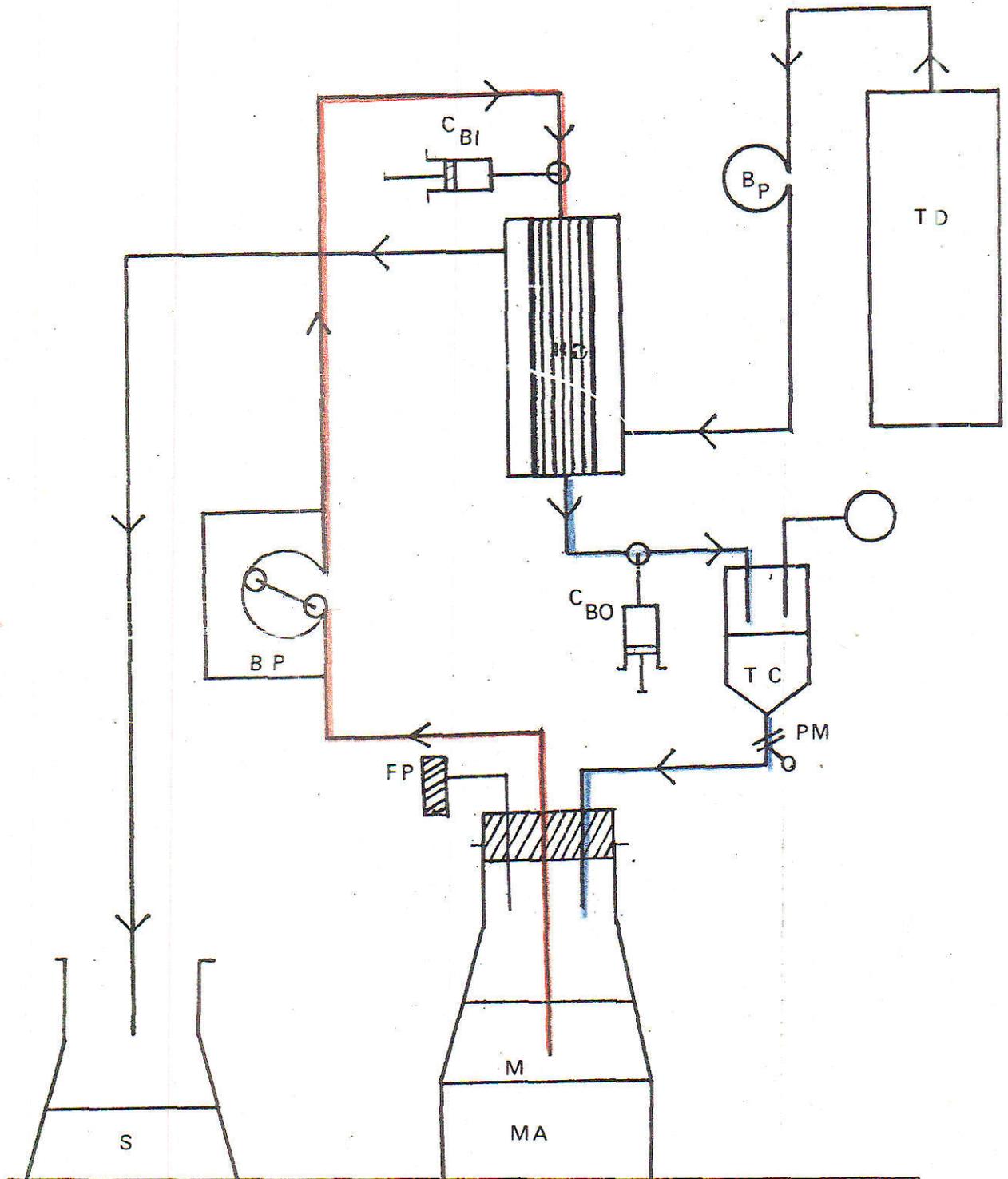


FIGURA 3

ESQUEMA DEL DIALIZADOR.

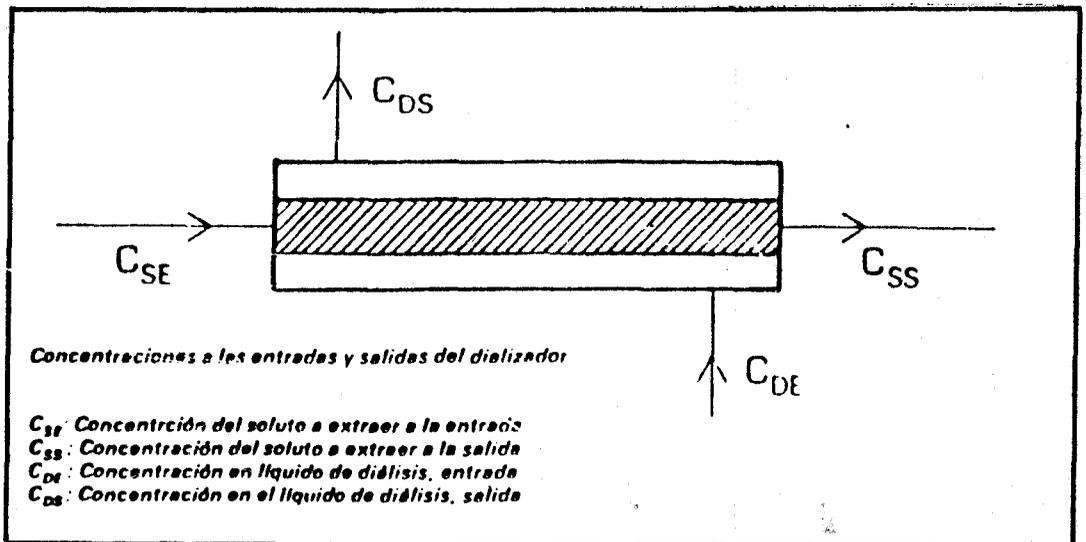
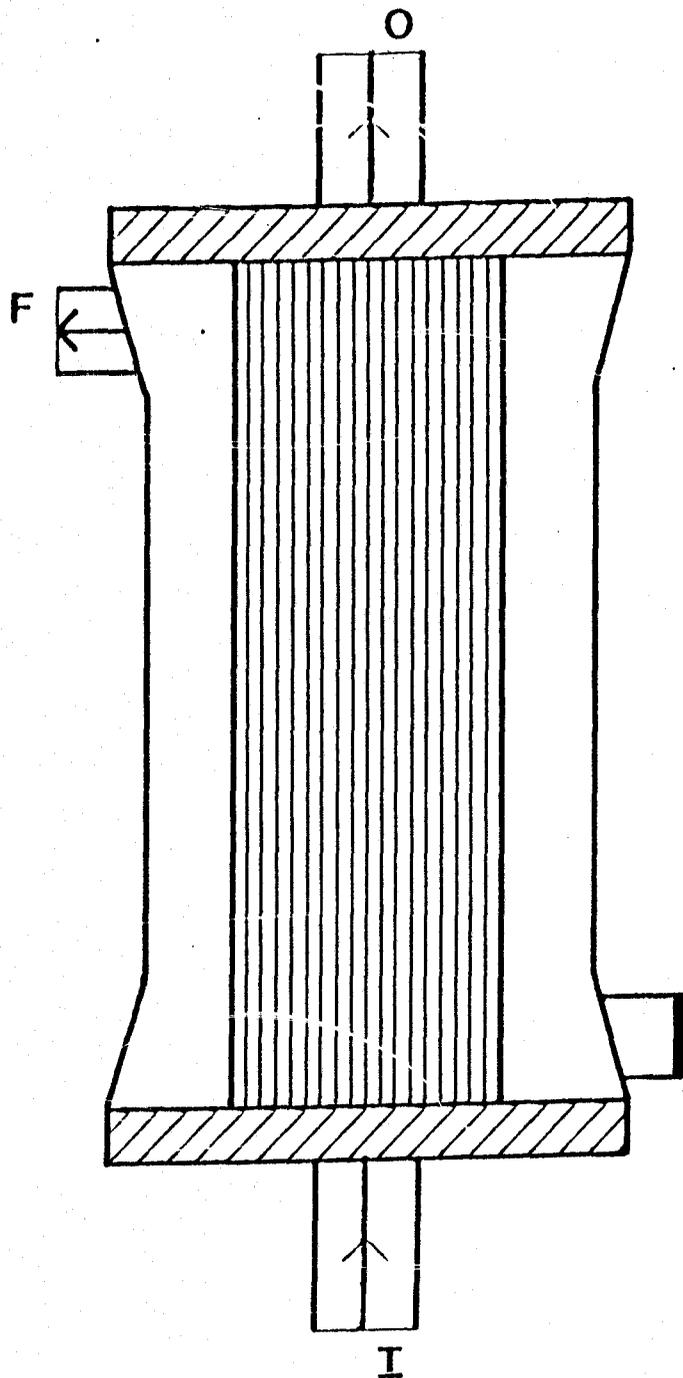


FIGURA 5

ESRUCTURA INTERNA DE UN DIALIZADOR.



Clearance in vitro (ml/min)	Perfusion Flow ml/min	100	200	300
	Urea	98	162	194
	Creatinine	96	146	169
	Uric acid	85	121	135
	Phosphate	81	106	121
	TMP = 100 mmHg, Dialysate Flow = 500 ml/min			
Ultrafiltration in vivo (ml/h)	TMP mmHg	100	200	300
	UF	300	735	1165
	UF coefficient 4,3 ml/mmHg/h			
	UF coefficient × (TMP - 30 mmHg) = UF volume, ml/h			
Flow Resistance (mmHg)	Perfusion Flow ml/min			200
	Blood Compartment			14
	Dialysate Compartment			11
	TMP = 100 mmHg, Dialysate Flow = 500 ml/min			
Priming Volume (ml)	GF-120-M			80
Residual Blood Volume (ml)	GF-120-M			< 1

Membrane Area (m²)	
Total (dry)	1,0
Effective (wet)	1,2
Fiber dimensions (µm)	
Wall thickness (dry)	11
Inner diameter (dry)	200
Number of fibers	
	9900

Sterilizing Agent	ETO
Sterile Barrier	Tyvek/Medical grade paper

Components	Materials	Weights (g)
Membranes	Cuprophane®	23
Potting Material	PUR	40
Housing	SAN	84
Caps	PC	16
Sealing Rings	SIR	1
Sterile Plugs	LDPE	1,5

Packaging	Dimensions (mm)	Weight (kg)	Volume (dm ³)
1 Dialyzer	220 × 57	0,18	0,7
1 Box (16 dialyzers)	375 × 360 × 295	4,0	39,8
1 Pallet (12 boxes = 192 dialyzers)	1170 × 730 × 720	62,0	614,9

Product code N50028001

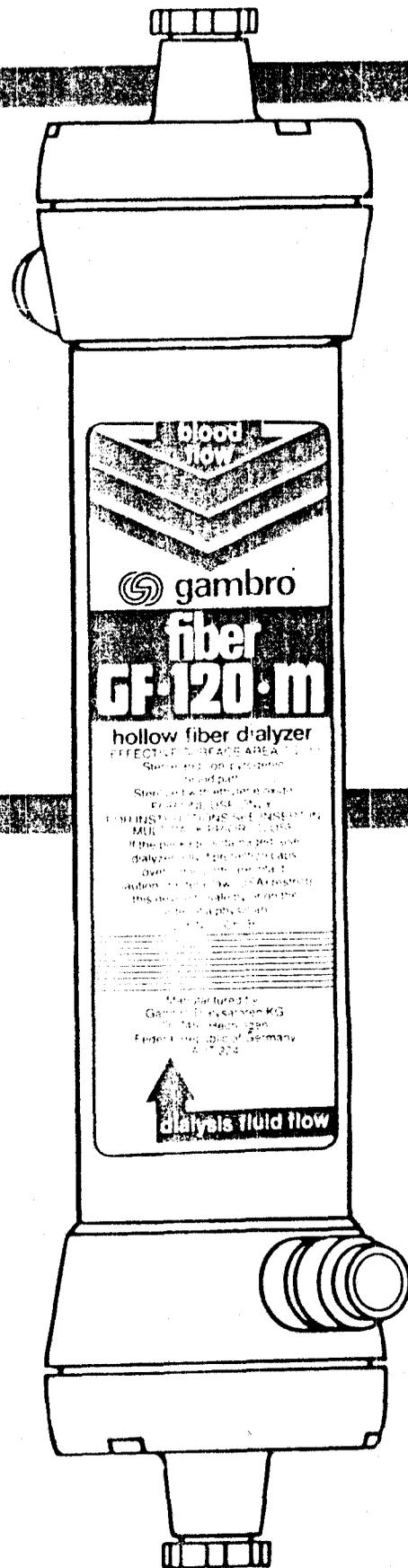


TABLA I

 DATOS EXPERIMENTALES PARA LA CALIBRACION DE LA BOMBA

 PERISTALTICA (BP)

E (Adimensional)	V (ml / min) B
20	82,75
40	157,90
50	206,89
80	331,02
90	372,40

. E = Escala adimensional de 0 a 100 de la BP

. V = Velocidad de flujo volumetrico.
B

. Ecuacion de la recta de regresion:

$$E = 0,897 + 0,239 * V$$

BI

. Coeficiente de Correlacion:

$$r = 0,999639$$

FIGURA 8.

RECTA DE CALIBRACION DE LA BOMBA PERISTALTICA.

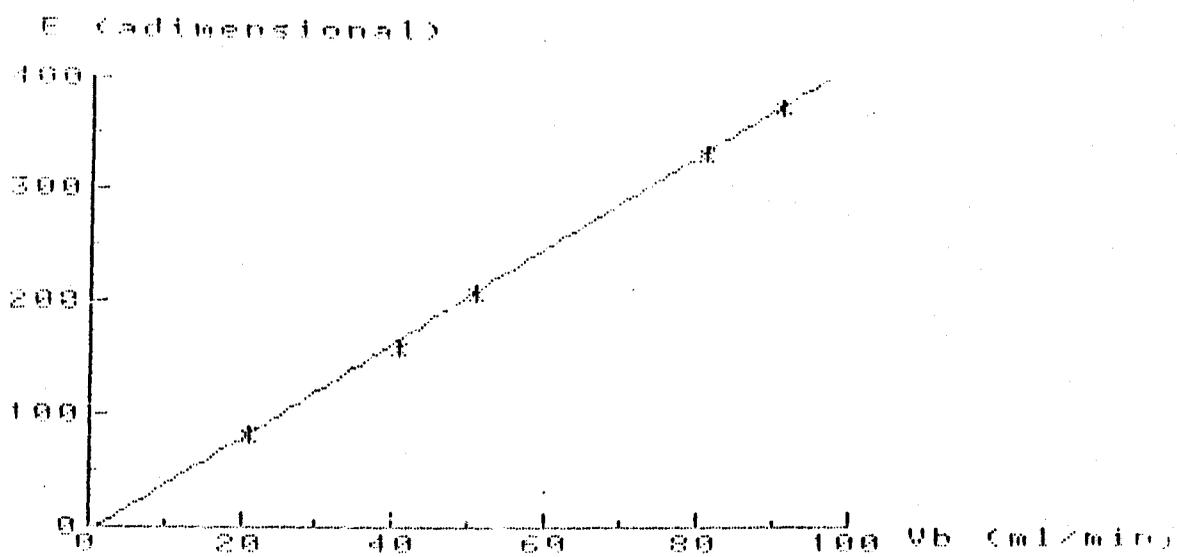


FIGURA 7

ESPECTRO DE ABSORCION DEL CEFONICID SODICO.

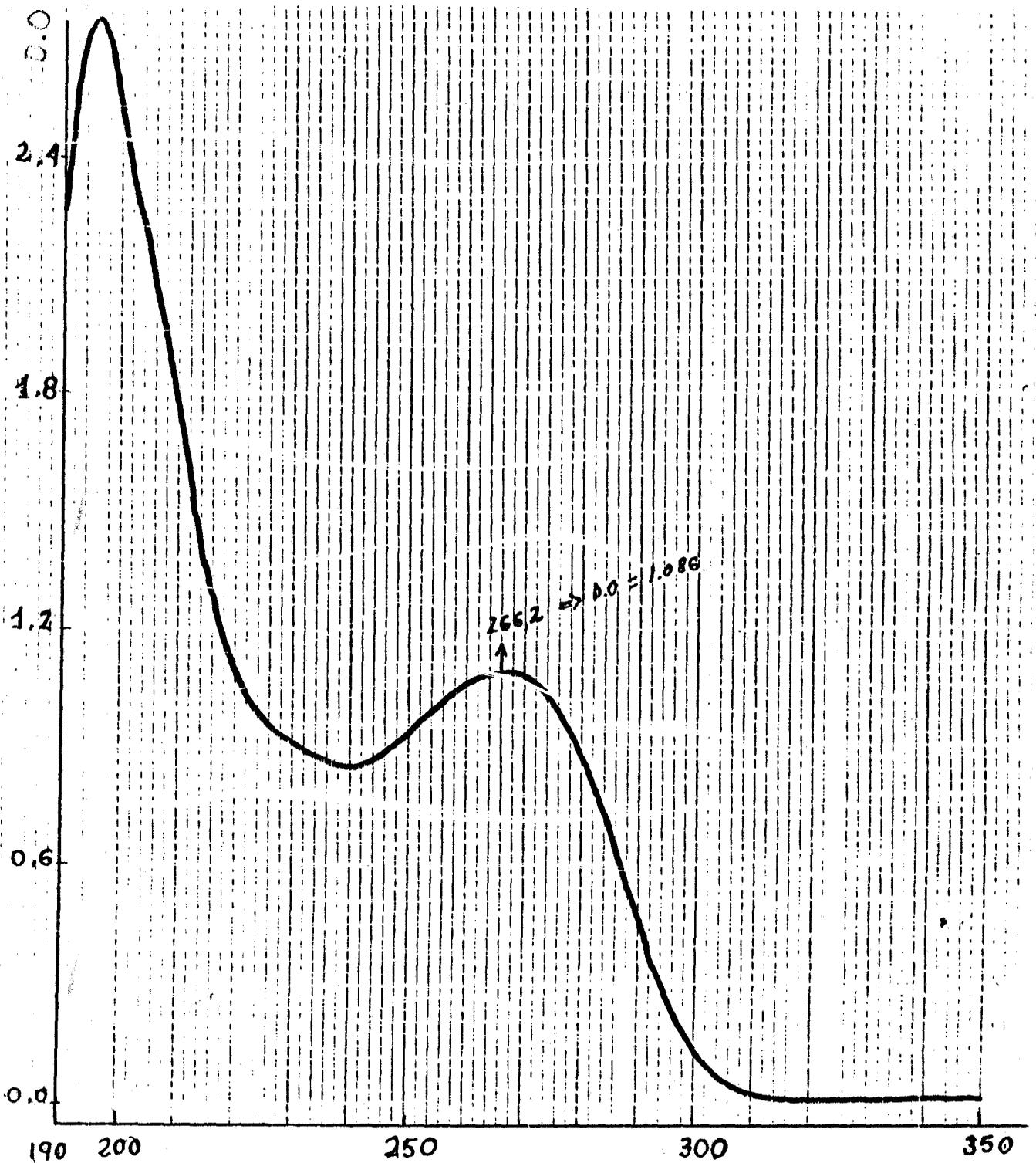


TABLA II

 RECTA DE CALIBRACION PARA DETERMINACION DE CEFONICID

 SODICO POR ESPECTROFOTOMETRIA U.V.

DISOLUCIONES DE

1 1 / 2 1 / 4 1 / 8 1 / 16

LA SOLUCION PATRON

CONCENTRACIONES

(C) (mg / dl) 1,66 0,83 0,42 0,21 0,10

EXTINCION

(E) (266 nm) ---- 0,970 0,480 0,239 0,121

. Ecuación de la recta de regresión:

$$C = 0,004 + 0,857 E$$

x

. Coeficiente de correlación:

$$r = 0,999933$$

FIGURA 8

RECTA DE CALIBRACION DEL CEFONICID SODICO.

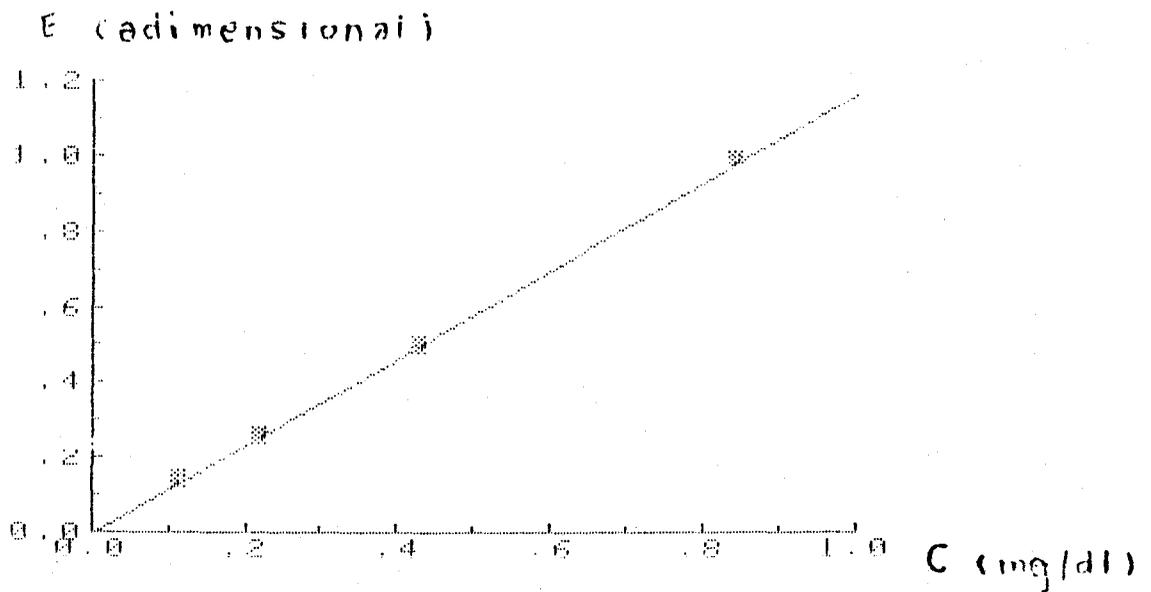


TABLA III

 RECTA DE CALIBRACION PARA DETERMINACION DE VITAMINA

 B POR ESPECTROFOTOMETRIA VISIBLE.
 12

DISOLUCIONES DE				
		1	2	4
LA SOLUCION PATRON		1	1	8
CONCENTRACIONES				
(C) (mg / dl)	8,33	4,17	2,08	1,04
EXTINCION				
(E) (550 nm)	0,557	0,275	0,136	0,066

. Ecuación de la recta de regresión:

$$C = 0,066 + 14,849 E$$

. Coeficiente de correlación:

$$r = 0,99999$$

FIGURA 9

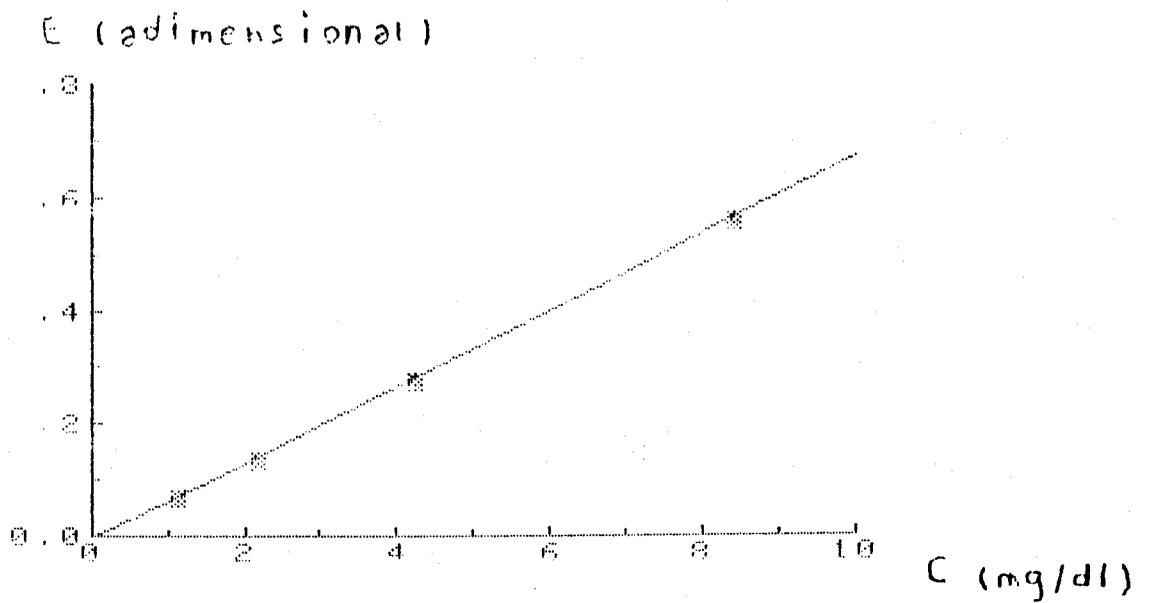
RECTA DE CALIBRACION DE LA VITAMINA B₁₂

TABLA IV

DATOS OBTENIDOS DURANTE LA PERFUSION DE LA SOLUCION
 DE UREA Y CEFONICID SODICO EN SOLUCION ACUOSA, TAMPON

Ⓟ pH = 7,4.

	UREA	CEFONICID
C _I (mg / dl)	80,0	60,0
C _O (mg / dl)	15,2	35,4
E (Adimensional)	0,812	0,408
(1 - E) " "	0,188	0,592
V _F (ml / min)	7,2	7,2

C_I = Concentracion a la entrada del dializador.

C_O = Concentracion a la salida del dializador.

E = Coeficiente de extraccion.

V_F = Velocidad de filtracion.

TABLA V

 ACLARAMIENTO " IN VITRO " DE LA SOLUCION ACUOSA

 DE UREA Y CEFONICID SODICO, TAMPON (P) pH = 7,4

	UREA	CEFONICID
Cl _D (ml / min)	162,4	81,7
Cl _C (ml / min)	1,35	4,3
Cl _T (ml / min)	163,6	86
Cl _D --- * 100 (%)	99,3%	95%
Cl _T		
Cl _C --- * 100 (%)	0,8%	5%
Cl _T		

Cl_T = Aclaramiento totalCl_D = Aclaramiento difusivoCl_C = Aclaramiento convectivo.

TABLA VI

EFECTO DEL ENLACE A PROTEINA DEL CEFONICID SODICO Y

HEMATOCRITO EN EL ACLARAMIENTO " IN VITRO " CALCULADO

	Aclaramiento (ml / min)
Agua	86,00
Plasma	4,22
Sangre	3,22

Según se comentó en el apartado de Resultados, estos aclaramientos corregidos, se han calculado de acuerdo:

- En plasma considerando el 95% de unión a proteína del Cefonicid sódico.

- En sangre considerando el 95% de unión a proteína y un hematocrito del 25%.

FIGURA 10

ACLARAMIENTO **IN VITRO** EN AGUA, PLASMA Y SANGRE DEL
CEFONICID.

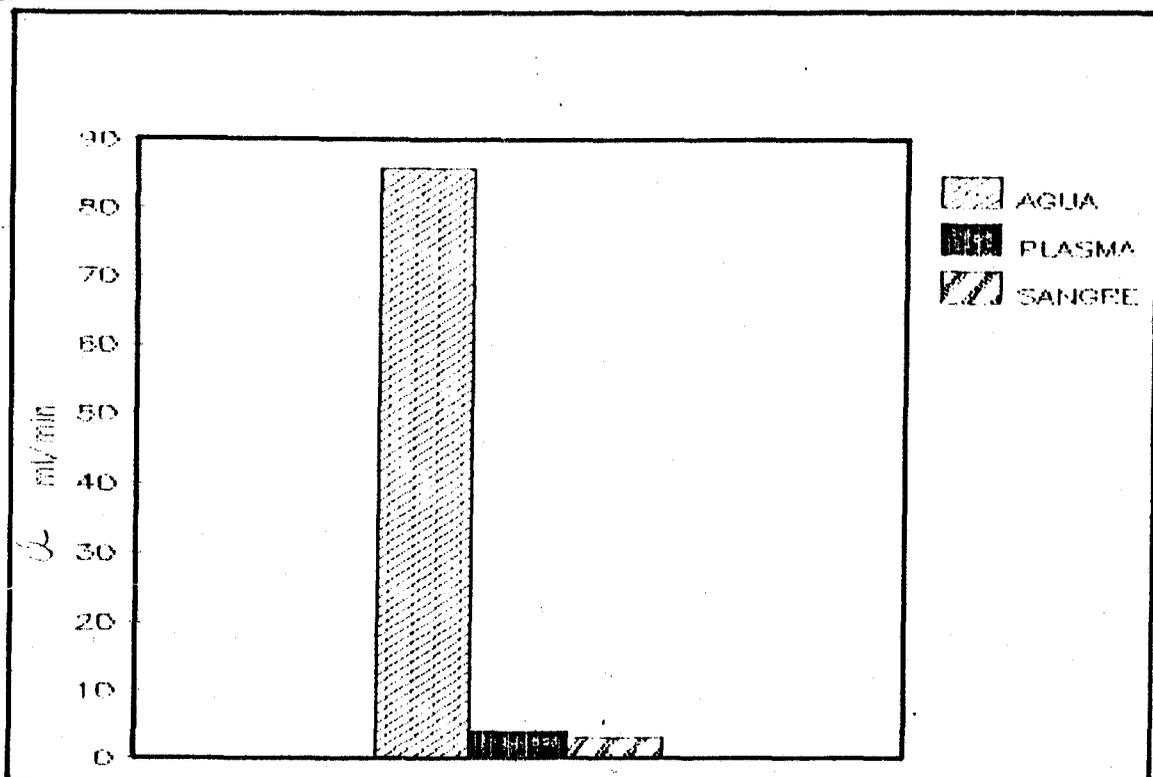


TABLA VII

DATOS PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES **SIEVING**

EXPERIMENTALES (S₁ , S₂) DE LA UREA EN SOLUCION

ACUOSA TAMPON (P) pH = 7,4

	C I	C O	C F	S 1	S 2
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
t ₀ (min)	46,4	47,0	46,9	1,010	1,005
t ₁₅ (min)	47,0	48,4	48,2	1,025	1,010
t ₃₀ (min)	47,0	48,2	47,5	1,012	0,998
			- x	1,015	1,004

CONTINUACION DE LA TABLA VII

C_I = Concentración a la entrada del dializador

C_O = Concentración a la salida del dializador

C_F = Concentración en el ultrafiltrado

t_0 , t_{15} , t_{30} = Tiempos a los que se extrajeron las muestras, con una diferencia de 15 minutos.

La toma de muestra se realizo de acuerdo a la metodología expuesta en el apartado MATERIAL Y METODO.

TABLA VIII

DATOS PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES **SIEVING**

EXPERIMENTALES (S_1 , S_2) DE LA CREATININA EN

SOLUCION ACUOSA TAMPON (P) pH = 7,4

	C I	C O	C F	S 1	S 2
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
t ₀ (min)	47,0	48,6	47,3	1,000	0,990
t ₁₅ (min)	47,5	48,2	47,2	0,995	0,986
t ₃₀ (min)	45,8	47,0	45,3	0,989	0,988
			x	0,994	0,988

CONTINUACION DE LA TABLA VIII

C_I = Concentración a la entrada del dializador

C_O = Concentración a la salida del dializador

C_F = Concentración en el ultrafiltrado

t_0 , t_{15} , t_{30} = Tiempos a los que se extrajeron las muestras, con una diferencia de 15 minutos.

La toma de muestra se realizó de acuerdo a la metodología expuesta en el apartado MATERIAL Y METODO.

TABLA IX

DATOS PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES **SIEVING**

EXPERIMENTALES (S_1 , S_2) DE LA GLUCOSA EN SOLUCION

ACUOSA TAMPON (P) pH = 7,4

	C I	C O	C F	S 1	S 2
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
t (min) 0	47,0	47,9	47,1	0,983	0,982
t (min) 15	47,1	47,7	46,4	0,985	0,979
t (min) 30	47,3	48,5	46,9	0,991	0,980
			-		
			x	0,986	0,980

CONTINUACION DE LA TABLA IX

C_I = Concentración a la entrada del dializador

C_D = Concentración a la salida del dializador

C_F = Concentración en el ultrafiltrado

t_0 , t_{15} , t_{30} = Tiempos a los que se extrajeron las muestras, con una diferencia de 15 minutos.

La toma de muestra se realizó de acuerdo a la metodología expuesta en el apartado MATERIAL Y METODO.

TABLA X

DATOS PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES **SIEVING**

EXPERIMENTALES (S_1 , S_2) DE LA SACAROSA EN SOLUCION

ACUOSA TAMPON (P) pH = 7,4

	C I	C D	C F	S 1	S 2
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
t (min) 0	47,4	48,9	46,6	0,984	0,969
t (min) 15	48,0	49,1	47,2	0,983	0,972
t (min) 30	48,0	50,0	47,3	0,986	0,966
			\bar{x}	0,984	0,969

CONTINUACION DE LA TABLA X

C_I = Concentración a la entrada del dializador

C_O = Concentración a la salida del dializador

C_F = Concentración en el ultrafiltrado

t_0 , t_{15} , t_{30} = Tiempos a los que se extrajeron las muestras, con una diferencia de 15 minutos.

La toma de muestra se realizó de acuerdo a la metodología expuesta en el apartado MATERIAL Y METODO.

TABLA XI

DATOS PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES SIEVING

EXPERIMENTALES (S_1 , S_2) DE LA VITAMINA B₁₂, EN

SOLUCION ACUOSA TAMPON (P) pH = 7,4

	C I	C O	C F	S 1	S 2
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
t ₀ (min)	44,6	46,9	39,8	0,892	0,870
t ₁₅ (min)	44,2	45,0	39,5	0,879	0,878
t ₃₀ (min)	44,9	46,1	39,2	0,873	0,861
			\bar{x}	0,881	0,869

CONTINUACION DE LA TABLA XI

C_I = Concentracion a la entrada del dializador.

C_O = Concentracion a la salida del dializador.

C_F = Concentracion en el ultrafiltrado.

t_0 , t_{15} , t_{30} = Tiempos a los que se extrajeron las muestras, con una diferencia de 15 minutos.

La toma de muestra se realizo de acuerdo a la metodología expuesta en el apartado MATERIAL Y METODO.

TABLA XII

ESPECTRO DE LOS COEFICIENTES DE TRANSMITANCIA DE LA
 (P)
 MEMBRANA DE CUPROPHAN, DIALIZADOR GF 120 M.

SOLUTO	Pm	S	S
		2	2
	(daltons)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
Urea	60	1,005	1,004
		1,010	
		1,998	
Creatinina	113	0,990	0,988
		0,986	
		0,988	
Glucosa	180	0,982	0,980
		0,979	
		0,980	
Sacarosa	342	0,969	0,969
		0,972	
		0,966	
Vitamina B 12	1355	0,870	0,869
		0,878	
		0,861	

CONTINUACION DE LA TABLA XII

Ecuación de la recta de regresión:

$$\ln S = 0,00367 - 0,000105 M$$

Coefficiente de correlación:

$$r = - 0,9968$$

FIGURA 11

REPRESENTACION GRAFICA DE LOS COEFICIENTES SIEVING
PARA LA MEMBRANA DE CUPROPHAN ^(R) (GF - 120 M) EN
FUNCION DE LOS PESOS MOLECULARES.

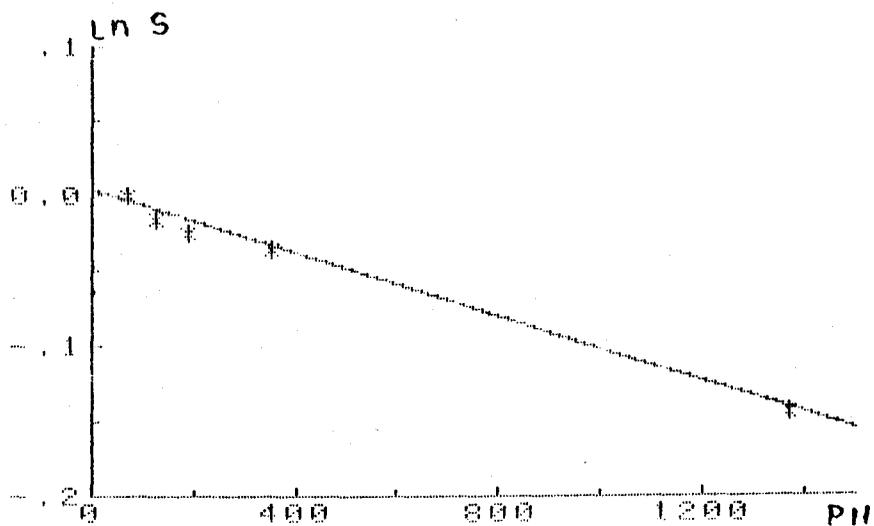


TABLA XIII

 DATOS PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES **SIEVING**

 EXPERIMENTALES (S₁ , S₂) DEL CEFONICID SODICO, EN

 SOLUCION ACUOSA TAMPON (P) pH = 7,4

	C I	C O	C F	S 1	S 2
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(Adimen sional)	(Adimen sional)
t ₀ (min)	53,1	54,6	50,7	0,955	0,941
t ₁₅ (min)	54,3	55,2	51,6	0,950	0,942
t ₃₀ (min)	54,0	54,6	52,2	0,966	0,961
			- x	0,953	0,948

CONTINUACION DE LA TABLA XIII

C_0 = Concentración a la entrada del dializador.

C_I = Concentración a la salida del dializador.

C_F = Concentración en el ultrafiltrado.

t_0 , t_{15} , t_{30} = Tiempos a los que se extrajeron las muestras, con una diferencia de 15 minutos y según la metodología expuesta en el apartado MATERIAL Y METODO.

Los pesos moleculares, efectivos o teóricos, que corresponden a estos coeficientes experimentales son respectivamente:

	Pm Teóricos (daltons)
S_1	496,4
(Adimensional)	
S_2	540,5
(Adimensional)	

TABLA XIV

ECUACION DE REGRESION DEL ACLARAMIENTO TEORICO DEL

HEMODIALIZADOR GF 120 M (CUPROPHAN) ^(R) EN CONDICIONES

ESTANDAR DE DIALISIS $V_{BI} = 200$ ml/min, $V_{DI} = 500$ ml/min,

TPM = 100 nm de Hg

Soluto	P_m (daltons)	Δ (Astrom)	Cl_t (ml/min)
Urea	60	5,1	162
Creatinina	113	6,4	146
Ac. Urico	163	7,2	121
Fosfato	272	8,5	106
Vitam. B ₁₂	1355	14,6	46

Ecuacion de la recta de regresion:

$$Cl_t = 320,3298 - 38,1797 \ln M$$

Coefficiente de correlacion:

$$r = 0,99596$$

FIGURA 12

REPRESENTACION GRAFICA DE LOS ACLARAMIENTOS PARA LA MEMBRANA DE CUPROPHAN ^(R) (GF - 120 M) EN FUNCION DE LOS PESOS MOLECULARES.

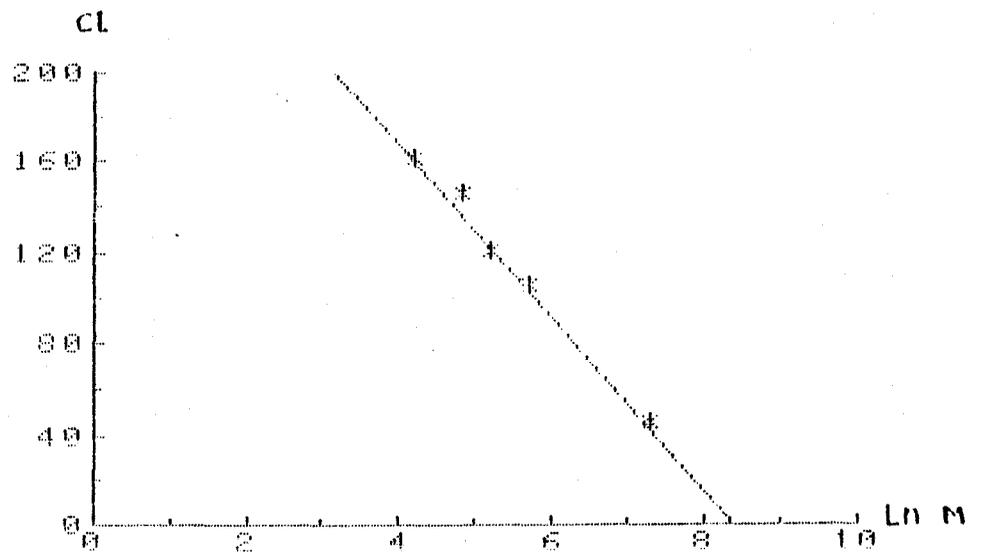


TABLA XV

 EFECTO DEL ENLACE A PROTEINA DEL CEFONICID Y

 HEMATOCRITO EN EL ACLARAMIENTO TEORICO CALCULADO

	Aclaramiento (ml/ min)
Agua	80,08
Plasma	4,00
Sangre	3,00

Según se comento en el apartado de Resultados, estos aclaramientos se han obtenidos de acuerdo:

- En plasma considerando el 95% de unión a proteína del Cefonicid sódico.

- En sangre considerando el 95% de unión a proteína y un hematocrito del 25%.

FIGURA 13

ACLARAMIENTOS TEORICOS EN AGUA, PLASMA Y SANGRE DEL
CEFONICID.

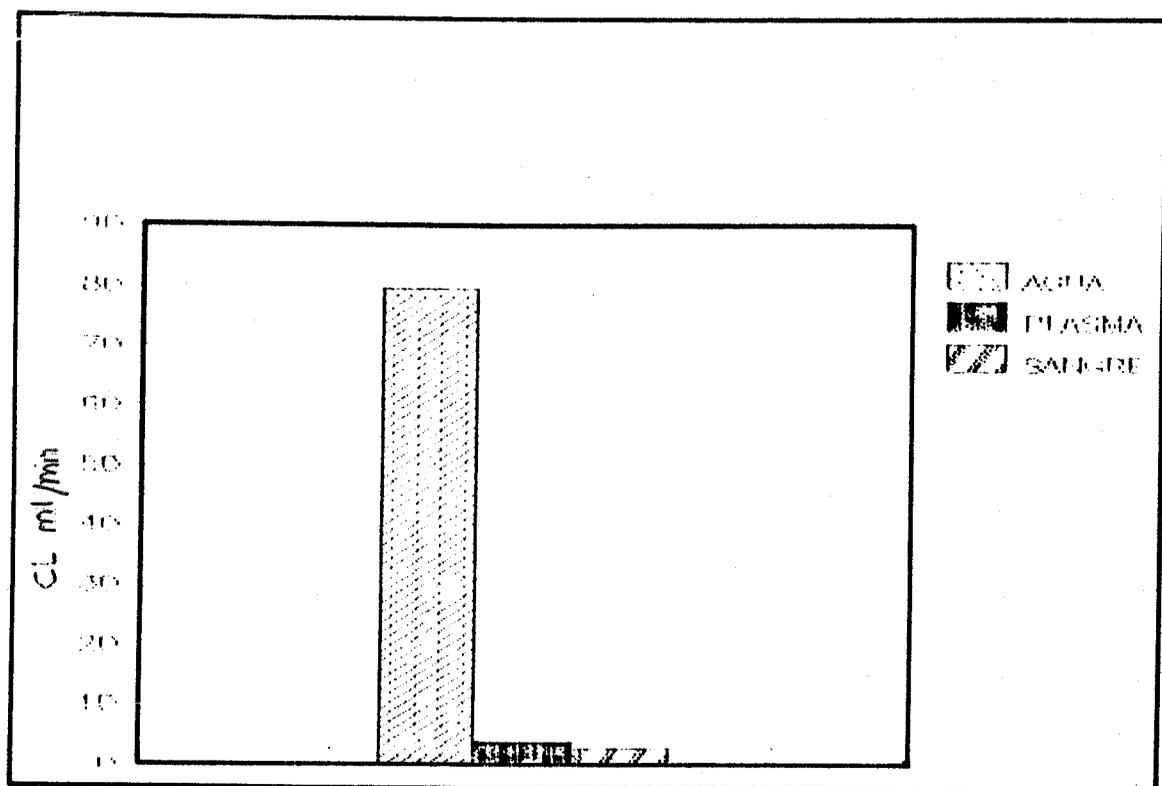


TABLA XVI

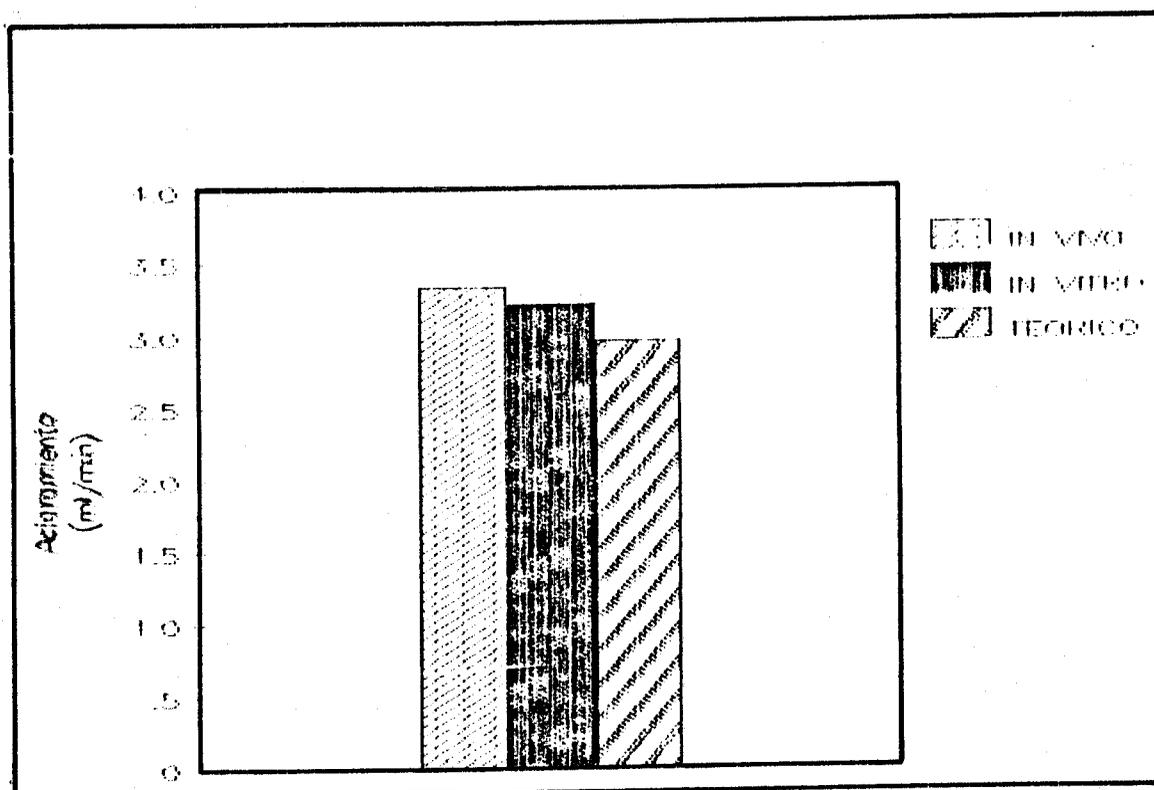
ACLARAMIENTOS DEL CEFONICID SODICO.

	Aclaramientos (ml/ min)	Error Relativo %
In vivo	2,3 — (\bar{x}) 3,35 4,4	0,00
In vitro	---	3,22
Teorico	---	3,00
		- 3,88
		-10,44

El error se ha calculado según se expuso en el apartado de Resultados en función del aclaramiento **In vivo**.

FIGURA 14

ACLARAMIENTOS IN VIVO, IN VITRO Y TEORICO PARA EL
CEFONICID.



V. DICUSION DE LOS RESULTADOS.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

El desarrollo de este apartado se va a realizar en función de la doble vertiente de estudio observada en la estructura del presente trabajo. Esto es por un lado, se van a analizar los puntos relativos al aclaramiento **In vitro** del Cefonicid sódico y por otro lado se van a discutir los resultados referentes al aclaramiento **teorico** de esta Cefalosporina.

Siguiendo la línea de trabajo que se viene realizando en este laboratorio desde algunos años (28, 29,52 - 56), el proposito del presentae estudio, como se expuso en los objetivos del mismo, es cuantificar los rendimientos de los dializadores para poder conocerlo mejor y a traves de ellos poder establecer una pauta de dosificacion lógica en los enfermos afectados de insuficiencia renal.

Centrandonos en los resultados obtenidos en el cálculo del aclaramiento **In vitro** de la Cefalosporina Cefonicid sodico vamos a destacar tres puntos:

1.- Este estudio se hace frente a una molécula de bajo peso molecular como es la urea ($P_m = 60$ daltons), y como se desprende de la parte experimental de este trabajo esta presenta un aclaramiento mayor 162,4 ml/min, que la molécula ensayada Cefonicid sódico 81,7 ml/min (vease tabla V), a la que podemos considerar como una molécula media ($P_m = 542,6$ daltons). Esto es de esperar ya que como se comento en otros apartados de este trabajo el aclaramiento del dializador disminuye a medida que aumenta el radio o peso molecular del soluto. Este hecho puede explicarse por dos razones: a) Hay una inherente disminución del coeficiente de difusión (D), a medida que aumenta el radio del soluto, hecho que también se expresa en la ecuación de Stokes - Einstein (vease la ecc. 24). b) La mayor resistencia que presenta la membrana al aumentar el tamaño de la molécula. Estas obsevaciones quedan reflejadas en distintos trabajos (25,26,34, 57) . En la Fig. 12 se representa graficamente la variación del aclaramiento en función de los pesos moleculares.

2.- Comparando de nuevo ambas moléculas urea y Cefonicid sódico, podemos apreciar como el tanto por ciento del aporte convectivo del aclaramiento total, (ver la ecc.21) del Cefonicid es mayor que en el caso de la urea (ver tabla V). Este hecho confirma que la ultrafiltración desempeña un papel sumamente limitado en el caso de un soluto altamente eliminable como la urea (añadiendo solo un 0,8 % al aclaramiento total) pero puede ser un importante medio de transporte en el caso de materiales cuyo transporte por difusión es limitado, siendo entonces capaz de aumentar el aclaramiento hasta un 5% como es el caso del Cefonicid.

De aqui se puede deducir la importancia que estan adquiriendo procesos como los de diafiltración, (34,58), donde se combinan los procesos difusivos y convectivos para extraer las llamadas o referidas moléculas medias a las que actualmente se les atribuye un importante papel como toxinas uremicas (37,59,60).

3.- Por último hay que señalar la posibilidad de extrapolar los resultados **In vitro** a **In vivo** como apoyan Mayer y otros autores (15,18,22), viendo la correcta aproximación que se obtiene (ver tabla XVI) una vez considerado el tanto por ciento de unión a proteínas del compuesto y hematocrito.

En este estudio se ha elegido un hematocrito del 25%, debido a que la anemia es una patología frecuente en los enfermos afectados de insuficiencia renal crónica (50).

Con respecto al aclaramiento **teórico** del Cefonicid lo primero a destacar es la posibilidad de obtener un valor estimativo del aclaramiento del dializador a partir de los datos de la dicha técnica del mismo dado por el fabricante, como se demuestra en la tabla XVI, donde se compara el aclaramiento **teórico** en sangre o corregido obtenido con el aclaramiento **In vivo**, siendo respectivamente 3 ml / min y 2,3 -- 4,4 ml / min; este hecho queda reflejado en el diagrama de barra de la Fig. 14.

Para llegar a este resultado se han ido desarrollando distintos pasos a lo largo de esta experimentación que a continuación pasaremos a discutir.

En primer lugar hay que conocer el espectro de los coeficientes de transmitancia de la membrana, lo que nos permitira establecer una relación empírica entre permeabilidad de la misma y radio efectivo del soluto considerado. En este sentido existen estudios, (35) en los que se presentan el espectro de transmitancia de algunas membranas ejemplo, membrana Cuprophane[®] Pt - 150 y Rhone poulenc an 69.

El establecimiento del espectro de los coeficientes de transmitancia de la membrana para caracterizar un determinado dializador, supone el estudio de los coeficientes de transmitancia de los diferentes solutos elegidos de acuerdo a sus pesos moleculares o radios efectivos.

Como se expuso en la introducción de este trabajo los coeficientes **Sieving** definen la relación de concentraciones de un soluto en un momento dado a ambos lados de la membrana ecc. 30,32 y varia de 0 a 1 de acuerdo al diámetro de la molécula o peso molecular de la misma.

Observando la tabla XII podemos comprobar como estos coeficientes van disminuyendo a medida que aumenta el peso molecular del compuesto desde 1,004 en el caso de la urea ($P_m = 60$ daltons) hasta 0,869 en la vitamina B ¹² ($P_m = 1355$ daltons). Su representación grafica corresponde a la Fig. 11.

En las tablas VII - XI del apartado de resultado se detallan los datos para el calculo de los coeficientes **Sieving** de los distintos compuestos o moléculas con las que hemos elaborado el espectro de los coeficientes de transmitancia de la membrana y en ellas podemos observar:

1.- El coeficiente de transmitancia de la urea es un poco mayor a la unidad debido a que su concentración en el ultrafiltrado (C_F) es algo mayor a la concentración a la entrada del dializador (C_I) debido a su alto aporte difusivo en el proceso global (difusivo y convectivo), por su bajo peso molecular:

2.- Las concentraciones a la entrada del dializador, (C_I) son menores que a la salida del mismo (C_O), esto podemos explicarlo teniendo en cuenta que a la vez que el perfundido pierde soluto por convección también se va ultrafiltrando líquido y por tanto la solución se concentra a la salida del dializador.

3.- Las concentraciones a la entrada del dializador, (C_I) son proximas a las concentraciones en el ultrafiltrado (C_F) a bajos pesos moleculares, pero estos se van distanciando a medida que aumenta este, el hecho este puede explicarse teniendo en cuenta que a medida que aumenta el peso molecular del soluto se dificulta el paso de la misma a través de la membrana y por tanto va disminuyendo la concentración en el ultrafiltrado.

A continuación se hizo un estudio de los coeficientes **Sieving** del Cefonicid sódico, los cuales se indican en la tabla XIII, obteniéndose unos resultados acordes con su peso molecular real (542,6 daltons).

Como se comento al principio de este apartado el conocimiento de este coeficiente nos permite conocer el peso molecular efectivo o de paso de este compuesto en relación a la permeabilidad de la membrana utilizada, a partir del espectro de los coeficientes de transmitancia de la misma.

Una vez calculado el peso molecular de paso del Cefonicid sódico podemos obtener el aclaramiento **teórico** de este compuesto por la ecuación semilogarítmica anotada al final de la tabla XIV del apartado de resultados.

Cabe destacar la posibilidad de preparar programas para ordenadores con los datos de la ficha técnica de distintos dializadores, facilitando de esta forma el cálculo del aclaramiento del dializador y por tanto la elección de los mismos de acuerdo a las necesidades del paciente así como los ajustes de dosis sin la necesidad de utilizar nomogramas, tablas y fórmulas correctoras (6 - 10) que a parte de ser un proceso más laborioso a veces inducen a error ya que son simplemente aproximaciones.

Por último hay que señalar que el aclaramiento **teórico** puede calcularse directamente a partir del peso molecular real del compuesto, cuando se tenga seguridad que estas moléculas guardan una buena relación entre el peso molecular y radio de Stoke del compuesto como se comentó en la Introducción de este trabajo. En este estudio se ha utilizado el peso molecular efectivo del Cefonicid sódico para comprobar que su comportamiento es tal como se esperaba, es decir, no sufre polimerizaciones como la Cefalosporina Cefaloridina (18) ni otras alteraciones que harían variar su comportamiento frente a la membrana.

Por lo que podemos sugerir:

La posibilidad de definir las características farmacocinéticas de eliminación de fármacos a través de órganos artificiales de excreción renal para establecer de este modo las pautas de corrección posológicas en el enfermo con insuficiencia renal crónica, hecho que puede contribuir a enriquecer las bases científicas en el manejo seguro de los medicamentos, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico, aplicables al enfermo sometido a diálisis periódicas.

La posibilidad de evaluar cuantitativamente la capacidad excretora de los órganos artificiales de excreción renal en función de los aclaramientos, obtenidos para moléculas tipificadas, tales como urea, creatinina, vitamina B₁₂, etc...

VI. CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

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

- El cálculo del aclaramiento **In vitro** es factible siempre que se consideren los factores de corrección definidos por el tanto por ciento de unión a proteína y hematocrito.

- La posibilidad de calcular el peso molecular efectivo o teórico en relación a la permeabilidad de la membrana y a partir del espectro de los coeficientes de transmitancia establecidos para un dializador determinado.

- La utilidad de los datos presentes en la ficha técnica del dializador para obtener a partir de ellas, de forma mas sencilla el aclaramiento del dializador. Aclaramiento definido como **teórico**.

- La posibilidad de preparar con los datos de la ficha técnica de los distintos dializadores programas de ordenadores facilitando el cálculo de parametros de rendimientos del dializador.

- Y en consecuencia con el apartado anterior, calculo de las características farmacocinéticas V_d , K_e , etc. de los farmacos.

- Y de acuerdo a los apartados anteriores y a través de los parametros de rendimientos del dializador y las características farmacocinéticas de los fármacos así calculados, contribuir en las pautas ha seguir para el ajuste posológico en enfermos afectados de insuficiencia renal.

VII. SIMBOLOS Y SUBINDICES.

SIMBOLOS.

- A: Area efectiva de la membrana.
- C: Concentración.
- Cl: Aclaramiento.
- D: Dialisancia, (cuando proceda).
- D: Coeficiente global de difusión,(cuando proceda).
- E: Fracción de extracción.
- K_{UF} : Coeficiente de ultrafiltración.
- L_p : Coeficiente de permeabilidad hidraulica.
- N : Masa transferida por unidad de tiempo.
- P_o : Presión de salida del dializador.
- S : Coeficiente **Sieving**, criba, transmitancia.
- TPM : Presión transmembrana.

- $t_{1/2}$: Vida media del fármaco.
- V_d : Volumen de distribución.
- K_e : Constante de eliminación del fármaco.

SUBINDICES

- S o B (del inglés **blood** = sangre) : Perfundido o
sangre.
- D : Hace referencia al circuito de diálisis.
- E o I (del inglés **in** = entrada) : Entrada al
dializador.
- S o O (del inglés **out** = salida) : Salida del
dializador.

VIII. BIBLIOGRAFIA .

BIBLIOGRAFIA.

1.- Cattran Daniel C: Tratamiento de la insuficiencia renal crónica.

En: Manual de cuidados del paciente renal. Dirigido por: Levine David Z. 1 ed. Madrid. Ed. Emalsa S.A. 1985: 236 - 251.

2.- Fármacos en las nefropatías. En: Manual de farmacología clínica. Dirigido por: Bochner F, Carruthers G, Kampmann J, Steiner J. 2 ed. Ed Salvat. 1986: 31 - 41.

3.- Wright y Robson J.S: Enfermedades renales . En: Farmacología clínica y terapéutica. Dirigido por Avery Graeme S. 2 ed. Ed. Salvat. 1983: 741 - 75.

4.- Gault. M.H, Fine A: Uso de fármacos en los pacientes renales y tratamiento de las intoxicaciones comunes mediante diálisis y hemoperfusión. Dirigido por Levine David Z. 1 ed. Madrid. Ed. Emalsa S.A. 1985: 123 - 38.

5.- Proceso de excreción de los fármacos. En: Farmacología humana. Dirigido por: Florez J, Armijo J.A. Mediaville A. 1987; I: 61 - 66.

6.- Legrain M, Suc J.M, Duran D y col: Manual de nefrología. 1 ed Barcelona. Ed Toray Masson S.A. 1987: 343 - 47.

7.- Ritschel W: Graphia Approach to Clinical Pharmacokinetics. Barcelona. Ed. Prous Publisher. 1984: 6 - 7.

8.- Cálculo de regimenes posológicos. En: Farmacocinetica clínica. Dirigido por Wagner J.G. Ed. Reverte. 1983: 159 - 70.

9.- Chennavesin P, Brater D.C; Nomograms for drugs use in renal disease. Clin. Pharmacokin. 1981; 6: 193 - 241.

10.- Tozer T. N. : Nomogram for modification of dosage regimens in patients with cronic renal impeirment. J. Pharmacokinet Biopharm, 1974; 4: 13 - 28.

11.- Dosage adjustment in renal disease. En: Applied biopharmaceutic and pharmacokinetics. Dirigido por: Shargel L, Yu Andrews B. C. 2 ed. Ed Pretince - Hall, 1985: 305 - 29.

12.- Therapeutic drug monitoring and pharmacokinetics.
En: A textbook the clinical application of therapeutic
drug monitoring. Taylor W. J, Diers, Caviness. 1986:
26 - 30.

13.- Keller F, Offerman G, Hartmut L: Supplementary
dose after hemodialysis. Nephron. 1983; 30: 220 - 227.

14.- Gibson T.P. Nelson H. A: Drug Kinetics and
artificial Kidney. Clin. Pharmacokin. 1977; 2 : 403 -
26.

15.- Maher J.F.: Principles of Dialysis and Dialysis
of Drugs. American Journal of Medicine. 1977; 62: 475
- 81.

16.- Gotch F.A. , Antian J, Colton C. K. et al : The
evaluation of hemodialyzer U.S. Public Health Service
Publication No. 1972: 72 - 103.

17.- David J., Hollomby M. D: Introduccion a la
hemodialisis. En: Manual de cuidados del paciente
renal. Dirigido por: David Z. Levine M. D. 1 ed.
Madrid. Ed. Emalsa S.A. 1985: 275 - 87.

18.- Maher J.F.: Aspectos farmacológicos del tratamiento de la diálisis regular. En: Sustitución de la función renal por diálisis. Dirigido por Von Drukker W, Parsons F. M, Maher J. F. ed. Barcelona. Ed. Jims S. A, 1981: 341 - 91.

19.- Gibaldi M, Levy G, Mc Namara P.J: Effect of plasma protein and tissue binding on the biologic half-life of drugs. Clin Pharmacol ther. 1978; 24: 1 - 4.

20.- Levy G. Effect of plasma protein binding on renal clearance of drug. J. Pharm Sci. 1980; 69: 482 - 483.

21.- Adair G.S.: The thermodynamic analysis of the observed osmotic pressure of protein salts in solutions of finite concentrations Proc. R. Soc. A. 1929; 126: 16 - 22.

22.- Bennett W.M., Aronoff G.R., Morrison G. et al: Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. Am J. of Kidney Dis. 1983; 3 : 155 - 88.

- 23.- Bass O.E. , Nolph K.D., Maher J.F.: Dyalisisance and clearance measurements during clinical dyalisis - a plear for standardization. J. lab. Cin Med. 1975; 86; 378 - 85.
- 24.- Gibson T.P., Matusik E et al: Artificial Kidney and Clearance calculations. Clynical Pharmacology and therapeutics. 1987; 20: 720 - 26.
- 25.- Colton C.K. and Lowrie E.G.: Hemodialysis: Physical principles and technical considerations. In: Brenner B.M., Rector F.C. Jr eds: the Kidney, 2 th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1982: 2425 - 89.
- 26.- Jungers P., Zingraff J, Man N.K. et al. Lo esencial de la hemodialisis. Barcelona. Ed. Marban, 1976: 19 -27.
- 27.- Donald J. Lyman: Membranas. En: Sustitucion de la función renal por diálisis. Dirigido por Von Drukker W, Parsons F.M., Maher J.F. 1 ed Barcelona. Ed Jims S.A. 1981: 61 - 71.

- 28.- Valera Mac - Kay M, Herrera Carranza J., Buenestado Romero C, de los Santos Lobo F.: Ultrafiltración en órganos artificiales de excreción renal (O.A.E.R.). Aplicaciones farmacocinéticas (I). Industria farmacéutica 1988, III - 3: 3 - 86.
- 29.- Estudio Farmacocinético de eliminación In vitro en un hemofiltro capilar de fibra humana (y II). Industria farmacéutica . 1988. III- 4: 91 - 94.
- 30.- Zelman et al: A simple method for incorporating single pass dialysate delivery and controlled ultrafiltration whit the R.P. - 6. high flux dializer 1973; 3 (2&3): 219 - 35.
- 31.- Sprenger et al: Kinetic, modeling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. Kidney Int. 1983; 24: 143 - 51.
- 32.- Hoemich N.A., Frost T.H., Kerr D.N.: Dializadores. En : Sustitución de la función renal por diálisis. Dirigido por Von Drukker W, Parsons F.M., Maher J.F. 1 ed. Barcelona. Ed. Jims S.A. 1981: 71 - 111.

- 33.- Lee W., Henderson, Marc E, et al: Clinical response to maintenance hemodiafiltracion. *Kidney Int.* 1975; 858 - 63.
- 34.- Colton C.K., Henderson L.W., et al: Kinetics of hemodiafiltracion I. In vitro transport characteristics of hollow fiber blood ultrafilter. *J. lab. clin. Med.* 1975; 85: 355 - 71.
- 35.- Green D.M., Antwiter G.D. et al: Measurement of transmittanci coeficient, spectrum of cuprophane and R.P. 69 membranas: Applications to middle molecule removal via ultrafiltracion. *Trans. Am. Soc. Artif.* 1976; 22: 627 - 36.
- 36.- Keane W. F, Raij L.: Complicaciones infecciosas en los pacientes en diálisis. En: *Sustitución de la función renal por diálisis.* Dirigido por Von Drukker W, Parson F. M., Maher J.F., 1 ed. Barcelona. Ed. Jims.S.A. 1.981: 581 - 91.
- 37.- Bergstrom J, Furst P.: Toxinas uremicas. En: *Sustitución de la función renal por diálisis.* Dirigido por Von Drukker, Parson F. M., Maher J. F. 1 ed. Barcelona. Ed. Jims S.A. 1.981: 306 - 40.

38.- Barriero S.L., Gambertoglio J.G., et al: Pharmacokinetics Disposition of Cefonicid in Patients with Renal Failure. Reviews of Infections Diseases; 1.984., 6: 809 - 15.

39.- Fillastre J - P, Fortillas J - P , Leroy A, et al: Pharmacokinetics of Cefonicid in uraemic patients. J. Antimicrobial Chemotherapy. 1.986; 18: 203 - 11.

40.- Blair A. D., Maxwell B. M., et al: Cefonicid kinetics in subjects with normal and impaired renal function. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1.984; 35: 798 - 803.

41.- Anderson R.J., Bennett W.M., et al: In Fate of Drugs in Renal Failure. Kidney. 1.984; 2: 659 - 2.708.

42.- Valera Mac - Kay M.: Diseño de un sistema experimental de hemofiltración. Aplicación al estudio metodológico de la cinética de excreción de fármacos y biomoléculas. Tesis Doctoral. 1.988; Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

43.- Shaldon S. y Larsson L.A: Monitores de hemodialisis y Control. En: Sustitucion de la funcion renal por dialisis. Dirigido por Von Drukker W, Parson F.M., Maher J.F. 1 ed Barcelona. Ed. JIMS S.A 1981: 235 - 53.

44.- Monografia sobre soluciones tampon Merck , Dermstadt, Germany.

45.- Searcy R.L., Readon J.E. y Foreman J.A. Am J. Med Tech.1967; 33: 15 - 20.

46.- Murray R.L.: Creatinina. En : Química Clínica teoria analisis y correlacion. Dirigido por Kaplan L.A. Pesce A.J. 1 ed. Buenos Aires. Ed. Medico Panamericana 1986: 1474 - 1478.

47.- Werner W. H.G, Rey M. Weilinger Z. Analyt Chim. 1970; 252: 224 - 28.

48.- Kaplan L.A.: Hidratos de Carbonos. En. Química clínica teoria , analisis y correlacion. Dirigido por: Kaplan L.A., Pece A.J. 1 ed Buenos Aires. Ed. Medica Panamericana.1986: 1216 - 19.

49.- The United States Pharmacopeia XX the National formulary XV 1980; 182 - 3.

50.- Eschbach J.W.: Problemas hematologicos de los pacientes en dialisis. En: Sustitucion de la funcion renal por dialisis. Dirigido por: Von Drukker W, Parson F.M. ,Maher J.F. 1 ed Barcelona. 1981: 527 - 37.

51. Golper T.A., Wedel S.K, Kaplan A, et al: Drug removal during CAHV teory and clinical observations. Int J. Artif. Organs. 1985; 8: 307 - 12.

52.- Valera Mackay M: Aclaramiento In vitro de Nitilmicina en un riñón artificial. Tesina de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Sevilla, 1985.

53.- Valera Mackay M, Herrera Carranza J, Fauli Trillo C: Adaptación de un dializador al estudio de los aclaramientos de biomoléculas. I. Tecnicas de Laboratorio. 1986; 9: 342 - 48.

54.- Valera Mackay M, Herrera Carranza J, Fauli Trillo C: Adaptación de un dializador al estudio de los aclaramientos de biomoléculas II. Tecnica de Laboratorio. 1986; 10: 326 - 31.

- 55.- Valera Mackay M, Herrera Carranza J, Buenestado Romero C, Fauli Trillo C: Adaptacion de un dializador para el estudio experimental de las características de filtración y aclaramiento de los medicamentos. Comunicacion presentada en el XXXI Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. 1986.Zaragoza.
- 56.- Valera Mackay M, Buenestado Romero C, de los Santos Lobo, Herrera Carranza J: Hemofiltracion diseño de un sistema experimental para el estudio de excreción de fármacos.
- 57.- Klein E, Holland FF, and Ebarh H: Advance in dialysis. Hemodialisis membrama Kidney Int. 1980; (18): S19 - S25.
- 58.- Lee W. Henderson, Clark K, Colton et al : Kinetics of hemofiltracion II. Clinical characterization of a new blood. Cleasing modality. J. Lab. Clin. Med. 1975; 85 : 372 - 91.
- 59.- Sargent J.A. y Gotch F: Principio y Biofisica de la diálisis. En: Sustitución de la función renal por diálisis. Dirigido por: Von Drukker W, Parson F.M., Maher J.F. 1 ed Barcelona. Ed JIMS S.A 1981: 32 - 55.
- 60.- Kopp K.P: Hemofiltración Nephron 1978; 61 - 68.