

## Estudio de las condiciones basales de difusión del peritoneo humano en pacientes en diálisis peritoneal

R. SELGAS, A. R. CARMONA, M. E. MARTINEZ, J. CONESA, R. MADERA, M. PEREZ FONTAN, E. HUARTE, J. L. MIGUEL y L. SANCHEZ SICILIA.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «La Paz». Madrid.

### RESUMEN

La evaluación de las capacidades de transporte peritoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal crónica se hace totalmente necesaria después de las recientes descripciones de trastornos en este sentido. La cuantificación de la transferencia de masas mediante modelos matemáticos parece la medida más fiable descrita hasta el momento. La valoración del estado basal del peritoneo humano puede contribuir al mejor conocimiento de hechos que acontezcan en el futuro de pacientes tratados con DPCA.

Dieciocho pacientes con insuficiencia renal en fase inicial de diálisis peritoneal fueron estudiados para determinar mediante modelos matemáticos sus coeficientes de transferencia de masas peritoneales de diversos solutos (urea, creatinina, ácido úrico, inulina y parathormona).

Los valores medios de coeficientes fueron: urea,  $21,04 \pm 4,8$ ; creatinina,  $9,74 \pm 3,5$ ; ácido úrico,  $10,02 \pm 7,1$ ; PTH,  $1,16 \pm 1$ ; inulina,  $2,1 \pm 1,21$  (ml/min.); todos ellos con un gran rango de oscilación que indicó alta variabilidad interpaciente. El análisis de regresión lineal entre los coeficientes y diversas variables sólo reveló correlación directa significativa entre MTC-urea y superficie corporal. Las correlaciones intrapaciente sucedieron sólo entre moléculas de peso similar (urea-creatinina-úrico por su lado e inulina-PTH por el suyo). El examinar diferencias entre dos grupos de 6 y 5 pacientes (agrupados por valores altos y bajos de MTC de pequeñas moléculas) no reveló nuevos datos.

Concluimos que es necesario aumentar claramente la serie de pacientes en situación basal para obtener medidas fiables de normalidad de los MTC peritoneales; que es necesario analizar otros parámetros, probablemente hormonales, en estos pacientes para perfilar con cierta seguridad las diferentes influencias; que los cambios que parecen anunciarse en la permeabilidad de aislados pacientes tras años en DPCA obligan a continuar en esta línea de investigación.

Palabras clave: DPCA. Diálisis peritoneal. Cinética peritoneal. Coeficiente de transferencia de masas peritoneales. Transporte difusivo peritoneal. Situación funcional basal del peritoneo.

### SUMMARY

#### BASELINE KINETIC STUDIES OF THE PERITONEUM IN PATIENTS ON CAPD

Evaluation of peritoneal transport capacities in patients on chronic peritoneal dialysis is now considered necessary, after recent reports providing evidence for the possibility of their derangement. Mathematical models seem the most reliable method, up to now, for evaluation of mass transfer. A study of the basal situation of the human peritoneum may contribute to a better knowledge of possible future evolutions of patients undergoing CAPD.

Eighteen patients in ESRD were studied in the initial phases of their CAPD treatment to determine by mathematical models their peritoneal mass transfer coefficients (MTC) of several solutes (urea, creatinine, uric acid, inulin and C-terminal fragment of PTH).

The mean values were: Urea-MTC  $21.04 \pm 4.8$ ; Creatinine-MTC  $9.74 \pm 3.5$ ; Uric acid MTC  $10.02 \pm 7.1$ ; PTH-MTC  $1.16 \pm 1$ , Inulin-MTC  $2.1 \pm 1.21$  (ml/min.), all of them with wide variations between patients. Linear regression analysis among MTC and several variables revealed only a significant direct correlation between urea-MTC and body surface. Within patient correlations were found only for solutes with a similar molecular weight (urea-creatinine-uric acid and inulin-PTH). No additional information could be obtained by comparing patients with high (n:6) and low (n:5) MTC for small molecules.

It is undoubtedly necessary to increase the series of patients studied in a basal situation to obtain reliable normal ranges for peritoneal MTCs. We consider warranted the analysis of other, including hormonal parameters, to establish with certainty the different factors which may play a role. Individual changes observed in peritoneal permeability in patients on CAPD for a long time demand continuation of this line of investigation.

**Key words:** Peritoneal dialysis. Peritoneal kinetics. Peritoneal mass transfer coefficient. MTC. Diffusive peritoneal transport. Peritoneal kinetics in baseline conditions.

## INTRODUCCION

La evaluación de la capacidad de transporte de una membrana utilizada para diálisis es esencial para conocer hasta qué punto dependen de la misma los fenómenos que acontecen en el paciente con insuficiencia renal. La medida y caracterización de esta capacidad ha sido preocupación por este motivo de diversos autores a lo largo del tiempo<sup>1-9</sup>. La aplicación de modelos matemáticos al fenómeno de la diálisis permite estudiar y hasta cuantificar los tipos de transporte que suceden a través de la membrana utilizada y diferenciar sus correspondientes contribuciones al fenómeno de la diálisis. En el caso de la diálisis peritoneal varios grupos han estudiado estos hechos en un intento de caracterizar la permeabilidad peritoneal de pacientes tratados con DPCA o DPI<sup>2-11</sup>. Con el fin de determinar los sucesivos y variados cambios que la diálisis peritoneal en sí o sus complicaciones comportan, es absolutamente necesario conocer las características de permeabilidad del peritoneo humano antes de haber cronificado la diálisis o haber sufrido complicaciones inflamatorias o infecciosas. Las recientes descripciones de problemas difusivos en pacientes en DPCA manifestados por defectos de ultrafiltración<sup>9,11,12</sup> son una razón más para la realización de estos estudios.

En el presente trabajo comunicamos los resultados obtenidos de los estudios cinéticos peritoneales en un grupo de pacientes en la fase inicial de su tratamiento con DPCA; para ello hemos utilizado la determinación del coeficiente de transferencia de masas peritoneal de diversos solutos como medida más fiable del transporte difusivo<sup>2,5,7</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Dieciocho pacientes con insuficiencia renal terminal, 13 hembras y 5 varones, fueron objeto del presente estudio. Todos ellos iban a ser incluidos con posterioridad en un programa de DPCA y portaban un catéter peritoneal permanente normofuncionante colocado 2 semanas antes del estudio. A lo largo de esas 2 semanas habían realizado cuatro sesiones de 24 horas de DPI sin complicaciones; en ningún caso había antecedentes de peritonitis ni laparotomías previas. El estudio en sí fue realizado durante uno de los intercambios cuando el paciente había comenzado su entrenamiento para DPCA. El líquido de diálisis fue Dianeal® con 1,36 % de dextrosa mantenido durante 4 horas y 30 minutos en peritoneo. Los detalles de la prueba han sido ya descritos en trabajos anteriores<sup>6,10</sup>.

Las características de los pacientes se especifican en la tabla I; los diagnósticos de la enfermedad renal fueron: 4 glomerulonefritis crónicas, 4 nefropatía del reflujo-pielonefritis crónica, 4 nefroesclerosis, 2 poliquistosis renal tipo adulto, 2 nefropatía intersticial crónica no filiada, una amiloidosis renal y una desconocida. Ninguno de los pacientes presentaba hipertensión arterial severa (diastólica superior a 110 mmHg) durante ni en las 2 semanas previas a la prueba.

Los solutos cuya transferencia de masas peritoneal se estudió fueron: urea, creatinina, ácido úrico, inulina y fragmento C-terminal de la hormona paratiroidea (i-PTH). Sus métodos de determinación ya han sido publicados anteriormente<sup>6-10</sup>.

El método para el cálculo del coeficiente de transferencia de masas peritoneal empleado se detalla en el apéndice final.

El método para la valoración estadística de los datos consistió en el cálculo del coeficiente de correlación lineal para comparar valores de coeficiente de transferencia de masas (MTC) con diversas características y el método de comparación de la t de Student para datos no pareados.

Para encontrar límites de normalidad en MTC se considera que los individuos forman un conjunto normal multivariante (5 variables: los MTC); por la escasa muestra se eligen MTC de urea y creatinina para formar el elipsoide de normalidad que contenga el 95 % de las observaciones, el cual detectará valo-

res extremos de uno de los MTC y también valores conjuntos anormales, es decir, no armónicos. En el apéndice 2 se detalla la forma de cálculo y su método de aplicación.

**RESULTADOS**

En la tabla I se exponen, además de las características de los pacientes estudiados, algunas de las determinaciones analizadas (el flujo de líquido de diálisis ha sido expresado de manera absoluta y relativa, esto es en relación con la superficie corporal, para mantener la constante de superficie de intercambio que incluye el concepto de MTC). Se han incluido todos aquellos factores que, siendo accesibles, pudieran influir sobre el estado de viscosidad o composición de los líquidos que intervienen en la transferencia de masas, sobre todo la sangre.

En la tabla II se detallan los valores medios, desviación típica y rango de los 5 MTC evaluados para la totalidad de los pacientes disponibles. Aunque la distribución en sexos es desproporcional, no hemos apreciado diferencias por esta razón en los valores de MTC. Si la distribución de estos valores fuera «normal», los rangos de normalidad de los diferentes MTC ( $\bar{X} \pm 2ESM$ ) serían los siguientes: urea, 22,17-19,9; creatinina, 10,6-8,9; ácido úrico, 12,3-7,8; PTH, 1,45-0,87; inulina, 2,41-1,79; todos ellos en ml/min.

Aplicando las fórmulas para la obtención del elipsoide de normalidad podemos saber qué valores en su conjunto son normales o no; de esta manera sabemos que 2 pacientes con valores de MTC de urea y creatinina respectivos de 15,4 y 4,6, y 13,7 y 5,4 están fuera del elip-

soide; en estos 2 casos la armonía de ambos valores y la simple aplicación de la normalidad según 2ESM hubiera sido suficiente; sin embargo, una paciente con valores de 25,1 y 14,6 marca el límite superior de normalidad del elipsoide, cuando sus valores individuales están ambos por arriba de la normalidad. De todas formas la diversidad de valores encontrada exige el examen de series amplias.

En la tabla III se encuentran los coeficientes de correlación lineal hallados entre diferentes MTC y diversos parámetros estudiados. Sólo encontramos débil correlación lineal estadísticamente significativa entre MTC de urea y superficie corporal, que representaría la positiva influencia del área de intercambio sobre las moléculas más pequeñas.

Dentro de cada paciente se mantienen ciertas correlaciones entre las moléculas estudiadas que sólo alcanza significación estadística entre los siguientes casos: urea-úrico, r:0,8; urea-creatinina, 0,71; úrico-creatinina, 0,81; inulina-PTH, 0,56; es decir, básicamente entre las moléculas de similar peso.

Para intentar encontrar razones que justificaran los valores de los diversos MTC agrupamos los 11 pacientes con valores conjuntos extremos y los comparamos entre sí (grupo A o de valores más elevados frente a grupo B o de valores menores); las diferencias entre ambos sólo alcanzaron significación estadística para las pequeñas moléculas, pero aun así decidimos examinarlos. En la tabla IV se exponen sus valores medios y el grado de significación estadística. No hemos encontrado diferencias entre estos dos grupos para los valores medios de cada uno en los parámetros examinados (edad; tensión arterial, distribución por sexos, valores de bioquímica sanguínea, volumen minuto ni volumen minuto corregido para superficie corporal); la capacidad de ultrafiltración, medida a través de los dos tipos de volumen minuto examinados mostró pequeñas diferencias: A  $7,67 \pm 0,41$  vs B  $8,24 \pm 0,6$  para Vm y A  $4,79 \pm 0,53$  vs B  $5,43 \pm 0,76$  (todo en ml/min. y ml/min/m<sup>2</sup>) que deben corresponder a las correspondientes capacidades de transporte de glucosa de ambos grupos.

TABLA I

**CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y FACTORES ANALIZADOS ( $\bar{X} \pm DS$ )**

Edad	43,9 ± 15	(22-61)	años
Superficie corporal	1,56 ± 0,16	(1,8-1,3)	m <sup>2</sup>
Tensión arterial máxima	144 ± 20	(180-110)	mmHg
Tensión arterial media	102,3 ± 12,7	(100-70)	mmHg
Hematócrito	25,8 ± 3	(30,5-17)	%
Proteínas totales	6,2 ± 0,6	(7,2-5,1)	g/dl.
Albumina sérica	3,4 ± 0,4	(4-2,57)	g/dl.
Flujo líquido diálisis (Vm)	8 ± 0,95	(10,4-6,74)	ml/min.
Vm/superficie corporal.	5,2 ± 1	(8-3,9)	ml/min/m <sup>2</sup>
Función renal residual (K <sub>R</sub> )	1,6 ± 1,65	(4-0)	ml/min.

TABLA II

**VALORES MEDIOS DE LOS COEFICIENTES DE TRANSFERENCIA DE MASAS PERITONEALES (ml/min.)**

Urea	21,04 ± 4,8	(13,73-28)	n: 18
Creatinina	9,74 ± 3,5	(4,6-17,3)	n: 18
Acido úrico	10,02 ± 7,1	(1,77-25,5)	n: 10
i-PTH	1,16 ± 1	(0,55-4,24)	n: 12
Inulina	2,1 ± 1,21	(0,5-4)	n: 15

n = número de casos.

**DISCUSION**

Nuestro estudio, primero conocido por nosotros que determine exclusivamente capacidad de transporte peritoneal en peritoneos no agredidos, no ha podido concluir ningún hallazgo nuevo que diera luz a las dudas existentes sobre este tema. No es, sin embargo, por este motivo no aprovechable, pues a través de él quedan perfilados y consecuentemente apartados ciertos factores que debían ser estudiados. Nuestro ánimo de encontrar, y así definir los rangos de normalidad para estos valores, tampoco ha sido del todo satisfecho; la gran variabilidad de valores, ya referida en la literatura para pacientes en cualquier momento de su tratamiento con diálisis peritoneal<sup>3,7,11</sup>,

TABLA III

## COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL ENTRE LOS COEFICIENTES DE TRANSFERENCIA DE MASAS PERITONEALES Y LOS DIFERENTES FACTORES ESTUDIADOS

	Urea	Creatinina	Urico	PTH	Inulina
Edad .....	0,14	0,14	0,018	0,064	0,24
Superficie corporal .....	0,47	0,04	0,06	0,08	0,21
TA máxima .....	0,10	0,22	0,10	0,10	0,01
TA media .....	0,0017	0,33	0,07	0,07	0,0008
Hematócrito .....	0,04	0,01	0,004	0,003	0,02
Proteínas totales .....	0,04	0,004	0,06	0,13	0,01
Albumina .....	0,12	0,01	0,03	0,03	0,04
Vm .....	0,11	0,14	0,0003	0,02	0,01
Vm/superficie corporal .....	0,21	0,05	0,000	0,01	0,0012
Función renal residual .....	0,26	0,26	0,1	0,16	0,053

TABLA IV

## VALORES MEDIOS DE LOS COEFICIENTES DE TRANSFERENCIA DE MASAS DE LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES CON VALORES EXTREMOS PARA PEQUEÑAS MOLECULAS

	Urea	Creatinina	A. úrico	Inulina	PTH
Grupo A .....	26,2 ± 1,5 n: 6	13,75 ± 2 n: 6	16,72 ± 6,3 n: 4	2,75 ± 1,6 n: 4	1,8 ± 1,65 n: 4
Grupo B .....	15,9 ± 2,2 n: 5	6,73 ± 1,7 n: 5	2,26 ± 0,4 n: 3	2,68 ± 0,9 n: 4	0,73 ± 0,1 n: 3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,025	NS	NS

ha condicionado la necesidad de aumentar enormemente la longitud de la serie para desplazar los valores extremos y considerarlos bajo su auténtico peso. Nuestro estudio, pues, sólo ha sido capaz de orientar aproximadamente los rangos de normalidad. La implicación de este hecho no es otra que, por el momento, no estamos en condiciones de valorar con todo rigor más que variaciones individuales, esto es, cuando tengamos valores control del mismo individuo. Y este hecho implica que, como algunos pacientes acceden a DPCA con tratamientos de diálisis peritoneal previos (no pudiendo por ello conocer sus verdaderas condiciones previas), los cambios que acontezcan en un futuro sólo podrán ser comparados con condiciones que ya no son basales; si pudiéramos disponer de rangos de normalidad absolutos y corregidos para diversos factores esta necesidad se obviaría.

La ausencia de correlaciones entre los diferentes MTC estudiados y los parámetros comparados sugiere que son otros, por el momento no accesibles, los factores que regulan la permeabilidad del peritoneo humano; no puede olvidarse la dependencia de los capilares peritoneales con el flujo esplácnico, flujo sometido a influencias hormonales conocidas (glucagón, secretina, catecolaminas...). No puede tampoco descartarse, y esto tendría cierta relación con lo anterior, la existencia de diversas posibilidades de razón área-flujo sanguíneo que darían diversos valores del estado del shunt arteriovenoso, dejando así mayores o menores áreas perfundidas y por tanto útiles para el intercambio de solutos. No creemos

que el tamaño de los poros de los capilares sea diferente de unos individuos a otros.

Por otra parte, en relación con las diferentes capacidades de transporte según tamaño molecular, tenemos que pensar que los mecanismos o rutas de transporte no sean comunes para todas las moléculas; en este sentido están nuestros hallazgos de que la vasodilatación directa peritoneal induce cambios no proporcionales en estos transportes y que estos cambios no son ni siquiera paralelos en cada paciente<sup>14</sup>. Esto sugeriría una diferente capacidad de transporte dentro de cada paciente, o lo que es lo mismo, un predominio de las vías para unos solutos en detrimento de las de otros. Como estas vías son entendidas por el momento de manera incompleta<sup>13</sup>, nuestras dudas continúan. La hipótesis de la heteroporosidad capilar peritoneal<sup>15</sup> podría ser extensible a los diferentes pacientes, pero parece más lógico admitir que sea la proporción perfusión-área permeable el hecho más dominante en los transportes. Hay algunas incógnitas que, despejadas, podrían aclarar algunos de estos hechos<sup>13</sup>: ¿hay contribución linfática al transporte?, ¿el peritoneo es homogéneo?, ¿participan las células mesoteliales?, ¿hay transporte activo?, ¿tiene algún papel el epiplón?, ¿cómo participa el intersticio peritoneal? y ¿su grado de hidratación?, ¿la respuesta vasoactiva a las soluciones de diálisis es universal?, ¿hay influencias hormonales no estudiadas todavía? La contestación a todas o algunas de estas preguntas podría explicar las diferencias encontradas en nuestro y otros estudios.

Las recientes descripciones<sup>9,11,12</sup> de cambios permanentes y definitivos de la capacidad de transporte peritoneal encontradas en algunos pacientes en DPCA requieren gran atención; los casos encontrados por SLINGENEYER<sup>12</sup> han presentado déficit de ultrafiltración atribuido parcialmente al acetato que han condicionado su imposibilidad de seguir el tratamiento; FARRELL<sup>11,12</sup> presenta pacientes tratados con lactato en el líquido de diálisis que han desarrollado el mismo problema. Algunos de nuestros pacientes han demostrado tras 3 años en DPCA gran permeabilización peritoneal (por ejemplo: MTC de urea de 50 ml/min.) que impide el mantenimiento de la glucosa en la cavidad peritoneal en suficiente cantidad como para tener efecto osmótico. Un paciente ha mostrado el inverso fenómeno tras 2 años en DPCA: severa disminución de los MTC de pequeñas moléculas (comunicación personal). Todos estos hechos apoyan la necesidad de continuar investigando sobre el transporte peritoneal de pacientes en DPCA, ya que la detección precoz de estos cambios podría conducir a su control en un futuro, cuando las situaciones se vayan aclarando. Conocer alguna razón sistémica o local para estas diferencias basales en la capacidad de transporte podría explicar los cambios futuros que algunos de estos pacientes van a presentar.

**BIBLIOGRAFIA**

1. RUBIN, J.; NOLPH, K. D.; ARFANIA, D.; BROWN, P., y PROWANT, B.: «Follow-up of peritoneal clearances in patients undergoing CAPD». *Kidney Int.*, 16: 619-623, 1979.
2. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Kinetic modelling applied to continuous ambulatory peritoneal dialysis». 7th Australian Conference on Chemical Engineering, 36-40. N. S. W., 1979.
3. FARRELL, P. C., y RANDERSON, D. H.: «Membrane permeability changes in long-term CAPD». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 26: 197-200, 1980.
4. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Mass transfer properties of the human peritoneum». *ASAIO*, 3: 140-146, 1980.
5. NOLPH, K. D.; GHODS, A. J.; y BROWN, P.A.: «Effects of Nitroprusside on peritoneal mass transfer coefficients and microvascular physiology». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 23: 210-217, 1977.
6. R.-CARMONA, A.; SELGAS, R.; MARTINEZ, M. E.; GOMEZ, P.; MIGUEL, J. L.; FERREIROS, C., y S.-SICILIA, L.: «Evaluación del transporte peritoneal en pacientes tratados con DPCA». *Nefrología*, 2 (3): 185-191, 1982.
7. PYLE, W.; MONCRIEF, J. W., y POPOVICH, R. P.: «Peritoneal transport evaluation in CAPD». In: *CAPD update*, pp. 35-52. Ed. by Moncrief and Popovich. Masson Publishing USA, Inc. New York, 1981.
8. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Long-term peritoneal clearances in CAPD». In: *Peritoneal Dialysis*, pp. 22-29. Ed. by Atkins. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1981.
9. FARRELL, P. C.: «Peritoneal mass transfer». *Perit. Dial. Bull.*, 2 (3): 107-109, 1982.
10. R.-CARMONA, A.; SELGAS, R.; MARTINEZ, M. E.; ORTI, F.; MIGUEL, J. L.; SALINAS, M.; AUMENTE, M. A., y SANCHEZ SICILIA, L.: «Coeficiente de transferencia de masas peritoneales de parahormona en pacientes tratados con DPCA». *Nefrología*, 2 (S2): 31-35, 1982.
11. FARRELL, P. C.: «Long-term studies on the human peritoneum». In: *Peritoneal Dialysis*. Ed. by La Greca, Biasioli, Ronco, pp. 99-107. Milano. Wighting Editore, 1982.
12. SLINGENEYER, A.; CANAUD, B., y MION, C.: «Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis: an epidemiological study». *Nephron.*, 33: 133-138, 1983.
13. NOLPH, K. D., y TWARDOWSKI, Z.: «Unanswered questions about peritoneal dialysis physiology». *Perit. Dial. Bull.*, 1 (7): 114-115, 1981.
14. SELGAS, R.; R.-CARMONA, A.; MARTINEZ, M. E.; CONESA, J.; SALINAS, M., y S.-SICILIA, L.: «Nitroprusside induced modifications of peritoneal mass transfer coefficients». *Kidney Int.*, 24 (2): 270, 1983.

15. NOLPH, K. D.; MILLER, F. N.; PYLE, W. K.; POPOVICH, R. P., y SORKIN, M. I.: «An hypothesis to explain the ultrafiltration characteristics of peritoneal dialysis». *Kidney Int.*, 20: 543-548, 1981.
16. GREEN, P. E.: «Analyzing Multivariate data». Ed. The Dreyden Press, Hinsdale. Illinois, 1978.

**Agradecimiento**

Los autores agradecen a las enfermeras de la Unidad de Diálisis Domiiliaria de este centro su colaboración en la realización de estos estudios.

**APENDICE 1**

**MODELO MATEMATICO**

Este modelo define el proceso de la diálisis como un intercambio de solutos entre dos compartimentos: paciente (de volumen estable) y cavidad abdominal (de volumen variable). La transferencia total de masas queda definida por la siguiente ecuación:

$$\frac{d(V_D C_D)}{dt} = MTC (C_B - C_D) + T_R Q_U C_B \quad (1)$$

donde

- V = volumen.
- C = concentración soluto.
- D = líquido de diálisis.
- t = tiempo.
- MTC = coeficiente de transferencia de masas.
- T<sub>R</sub> = coeficiente de transmitancia o permeabilidad.
- Q<sub>U</sub> = tasa de ultrafiltración  $\left(\frac{dV_d}{dt}\right)$

El principio de conservación de la masa se define por:

$$V_D C_D + V_B C_B = G t - K_R C_B t + C_{B_0} V_B + C_{D_0} V_{D_0} \quad (2)$$

donde

- G = tasa de generación.
- K<sub>R</sub> = función renal residual.
- O = condiciones iniciales.

La saturación del líquido de diálisis es progresiva en el tiempo y podría definirse por:

$$\frac{dC_D}{dt} = \frac{1}{V_D} [\alpha_1 \alpha_2 + \alpha_1 G t - (MTC + Q_U + \alpha_1 V_D) C_D] \quad (3)$$

donde

$$\alpha_1 = \frac{MTC + Q_U T_R}{V_B + K_R t} \quad (4)$$

$$\alpha_2 = C_{B_0} V_B + C_{D_0} V_{D_0} \quad (5)$$

De esta manera cada momento en el tiempo representaría un estado de saturación del líquido de diálisis superior y dependiente del nivel anterior; el valor de cualquier saturación de soluto sería:

$$[\alpha_1 \alpha_2 + \alpha_1 G C_{D_{n+1}} = \frac{\Delta t}{V_{D_n}} [\alpha_1 \alpha_2 + \alpha_1 G t v - (MTC + Q_U + \alpha_1 V_{D_n}) C_{D_n}] + C_{D_n} \quad (6)$$

Ahora esta ecuación es ajustada al perfil de concentraciones determinadas durante la prueba realizada al paciente en el sentido de, los mínimos cuadráticos, donde el error viene dado por S:

$$S = \sum_{i=1}^j (C_{D_i} - C_{D_i}^2) \quad (7)$$

donde

$C_D$  = concentración calculada.

$C_b$  = concentración hallada.

APENDICE 2

El mejor ajuste de ambas series de datos se obtendrá cuando

$$\frac{dS}{dx} = 0 \quad (8)$$

siendo  $x$  el parámetro que está siendo determinado, en nuestro caso MTC.

La integración de las ecuaciones diferenciales y determinación final del MTC se realizó mediante minimización del error cuadrático, según ecuación número 8 por el método de Runge-Kutta, con adaptación del intervalo de integración (subrutina DEF de la biblioteca de programas PL-MATH de IBM). La minimización se llevó a cabo por el método de Powell (subrutina FMND de la misma biblioteca). El intervalo de integración utilizado fue de un minuto y el número de iteraciones, para conseguir el mínimo, fue de 4.

**FORMULA PARA CALCULAR LA NORMALIDAD O ANORMALIDAD CONJUNTA DE LOS MTC DE UREA Y CREATININA (16)**

$$\chi^2 = X'_d \Sigma^{-1} X_d$$

donde:

$$X_d = (X_1 - \bar{X}_1) (X_2 - \bar{X}_2)$$

siendo  $X_1$  o  $X_2$  los valores a examinar de las dos variables y  $\bar{X}$  sus valores medios respectivos en la serie estudiada.

$\Sigma$  = matriz de covarianzas

$$\begin{vmatrix} \sigma_1^2 & \rho \sigma_1 \sigma_2 \\ \rho \sigma_1 \sigma_2 & \sigma_2^2 \end{vmatrix}$$

$\Sigma^{-1}$  = inversa de la matriz de covarianza.

$X'_d$  = vector traspuesto de  $X_d$ .

$\chi^2$  se distribuye según un  $\chi^2$  con dos grados de libertad. El valor de la  $\chi^2$  para un nivel de confianza del 95 % es de 5,9; si para una observación se obtiene un valor mayor a éste de  $\chi^2$ , el conjunto de ambos valores de MTC se considerará fuera del elipsoide de normalidad.