



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
Unidad Iztapalapa

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
POSGRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

TESIS

**"Modelo matemático para la Estimación del Equilibrio Hídrico  
en una sesión de hemodiálisis por cálculo de Reactancia"**

Que para obtener el grado de:

**Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica.**

Presenta:

Hernández Cervantes Alonso Javier

Ingeniero en Biónica

Asesor:

Dr. Emilio Sacristán Rock

2020

## Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por todo el apoyo económico brindado, a mi asesor de tesis el Dr. Emilio Sacristán Rock por haberme guiado en este proyecto de investigación.

Sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

## Índice:

1.	Resumen.....	6
2.	Introducción .....	7
3.	Hipótesis.....	9
4.	Objetivo General .....	9
5.	Objetivos específicos.....	9
6.	Antecedentes .....	10
6.1	Transportes celulares y en el dializador.....	10
6.2	Propiedades Eléctricas de los tejidos .....	13
6.3	Análisis de Bioimpedancia.....	15
6.4	Espectroscopia de Biomedancia. ....	17
6.5	Diagramas de Impedancia biológica .....	18
6.6	Bioimpedancia y hemodiálisis. ....	20
6.7	Modelos de Intercambio de Fluidos.....	20
6.8	Resultados obtenidos en la estimación del Equilibrio Hídrico Tisular en Hemodiálisis mediante Espectroscopía de Reactancia .....	21
7.	Materiales y Métodos .....	23
7.1	Modelo matemático.....	23
7.2	Cálculo del volumen .....	24
7.3	Concentraciones.....	24
7.4	Transporte de Sodio .....	26
7.5	Intercambio de masa de Sodio.....	27
7.6	Flujo de líquido entre compartimentos: .....	28
7.7	Cambio de volumen de los compartimentos .....	29
7.8	Constantes.....	30
7.9	Variables del equipo de Hemodiálisis .....	30
7.10	Reactancia empírica. ....	30
8.	Resultados .....	34
8.1	Modelo de 3 compartimentos. ....	34
8.2	Masa de Sodio .....	35
8.3	Concentraciones.....	36

8.4	Volúmenes.....	38
8.5	Relación $V_i/V_e$ .....	42
8.6	Peso y Volumen Extraído .....	45
8.7	Reactancias modeladas.....	47
8.8	Efectos del cambio en Ultrafiltración.....	50
8.9	Efectos del cambio en peso.....	51
8.10	Efectos del cambio en concentración en el dializante .....	52
9.	Discusión .....	55
10.	Conclusiones.....	56
11.	Trabajo a Futuro.....	57
12.	Referencias.....	58

TABLA 1- CONSTANTES UTILIZADAS EN EL MODELO.....	30
--	----

FIGURA 1: DIFUSIÓN SIMPLE. (A) LAS MOLÉCULAS CONCENTRADAS EN UNA REGIÓN DE LA SOLUCIÓN (DEBIDO AL MOVIMIENTO TÉRMICO ALEATORIO) EXPERIMENTARÁN UNA DIFUSIÓN NETA DE LA REGIÓN DE MAYOR A LA DE MENOR CONCENTRACIÓN. (B) EVENTUALMENTE, LAS MOLÉCULAS SE DISTRIBUIRÁN DE MANERA UNIFORME A TRAVÉS DE LA SOLUCIÓN [8].....	10
FIGURA 2: DIFUSIÓN A TRAVÉS DE UNA MEMBRANA. INCREMENTO EN LA CONCENTRACIÓN INTRACELULAR MIENTRAS EL SOLUTO SE DIFUNDE DESDE LA CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR CONSTANTE HASTA LLEGAR AL EQUILIBRIO A TRAVÉS DE LA MEMBRANA [8].....	11
FIGURA 3: CONVECCIÓN (ULTRAFILTRACIÓN) SE MUESTRA COMO AL APLICAR UN GRADIENTE DE PRESIÓN ESTE GENERA UN MOVIMIENTO DE AGUA DEL COMPARTIMENTO DE MAYOR CONCENTRACIÓN AL DE MENOR CONCENTRACIÓN DE SOLUTO[9]. .....	12
FIGURA 4: MEMBRANA CELULAR. SE MUESTRA LA BICAPA LIPÍDICA SEPARANDO A LOS LÍQUIDOS EXTRACELULAR E INTRACELULAR. TAMBIÉN SE MUESTRAN LOS CANALES IÓNICOS. [8] .....	14
FIGURA 5: MODELO CILÍNDRICO DEL CUERPO HUMANO [13]. .....	14
FIGURA 6: MODELO DE 5 CILINDROS DEL CUERPO HUMANO [13]. .....	15
FIGURA 7: REPRESENTACIÓN DE BIA VECTORIAL. SE GRAFICA EL VECTOR DE IMPEDANCIA PROMEDIO CONTRA LA VARIABILIDAD DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA LA CUAL ESTA DESCRITA POR VARIAS ELIPSES CONCÉNTRICAS DE TOLERANCIA. LAS ELIPSES SON ESPECÍFICAS PARA CADA GÉNERO Y RAZA [19].....	16
FIGURA 8: DIAGRAMA DEL ÁNGULO DE FASE, SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA (R), REACTANCIA (X <sub>c</sub> ), IMPEDANCIA (Z) Y LA FRECUENCIA DE LA CORRIENTE APLICADA [6] .....	16
FIGURA 9: TRAYECTORIAS DE LA CORRIENTE EN LOS TEJIDOS: LA LÍNEA ROJA (HF PATH) CORRESPONDE A LA TRAYECTORIA DE LA CORRIENTE DE ALTA FRECUENCIA, MIENTRAS QUE LA LÍNEA AZUL (LF PATH) MARCA EL DE LA CORRIENTE DE BAJA FRECUENCIA [4].....	17
FIGURA 10: CIRCUITO DE FICKLE Y CONFIGURACIÓN BIPOLAR DE ELECTRODOS [5]. .....	17
FIGURA 11: - REGIONES DE DISPERSIÓN DE LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS : DISPERSIÓN ALFA (A), CENTRADA EN 100HZ. DISPERSIÓN BETA (B), ENTRE 10KHZ Y 10MHZ. DISPERSIÓN GAMA (r) >10GHZ [18].....	18
FIGURA 12: CIRCUITO EQUIVALENTE DE LA IMPEDANCIA BIOLÓGICA R <sub>E</sub> ES LA RESISTENCIA EXTRACELULAR, R <sub>I</sub> ES LA RESISTENCIA INTRACELULAR Y C <sub>M</sub> LA CAPACITANCIA GENERADA POR LAS MEMBRANAS CELULARES. REPRESENTACIÓN DE LA RESISTENCIA VS LA REACTANCIA [19] .....	19
FIGURA 13: DIAGRAMA VECTORIAL DE LA IMPEDANCIA BIOLÓGICA. SE PUEDE OBSERVAR QUE, MIENTRAS LA FRECUENCIA INCREMENTA LA RESISTENCIA EN PARALELO R <sub>M</sub> COMIENZA A TENER UN VALOR MENOS SIGNIFICATIVO HASTA EL PUNTO EN EL QUE SOLO QUEDA EL CAMINO RESISTIVO R <sub>A</sub> . PARA FRECUENCIAS BAJAS EL CIRCUITO TIENE UN COMPORTAMIENTO PURAMENTE RESISTIVO CON VALOR (R <sub>A</sub> +R <sub>M</sub> ). [19] .....	19
FIGURA 14: ESPECTROS TÍPICOS DE RESISTENCIA Y REACTANCIA OBTENIDOS EN EL TRABAJO “ESTIMACIÓN DEL EQUILIBRIO HÍDRICO TISULAR EN HEMODIÁLISIS MEDIANTE ESPECTROSCOPÍA DE REACTANCIA” [5]. .....	22
FIGURA 15: MODELO DE 3 COMPARTIMENTOS Y EL DIALIZADOR. SE MUESTRAN LOS 3 COMPARTIMENTOS LOS CUALES CONTIENEN UN VOLUMEN V <sub>E</sub> , V <sub>I</sub> Y V <sub>P</sub> , ASÍ COMO LAS CONCENTRACIONES TOTALES DE ESTOS: C <sub>E</sub> , C <sub>I</sub> , C <sub>P</sub> . ADEMÁS, SE MUESTRAN LOS INTERCAMBIOS DE FLUIDO CAUSADOS POR LA ÓSMOSIS (J <sub>IE</sub> , J <sub>EP</sub> ) Y LA ULTRAFILTRACIÓN (U(T)) ASÍ COMO LOS DESPLAZAMIENTOS DE MOLÉCULAS POR DIFUSIÓN (D <sub>EP</sub> , D <sub>PD</sub> ) Y POR CONVECCIÓN (C <sub>EP</sub> , C <sub>PD</sub> ) .....	23
FIGURA 16: COMPORTAMIENTO DE LA OSMOLARIDAD ENTRE LOS COMPARTIMENTOS. A MAYOR OSMOLARIDAD EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR EXISTE UN INCREMENTO EN LA CANTIDAD DE VOLUMEN QUE SE DESPLAZA HACIA EL DIALIZANTE [25]. .....	28
FIGURA 17: DIAGRAMA COLE-COLE. SE MUESTRA EL SEMICÍRCULO ASÍ COMO SUS INTERSECCIONES CON EL EJE X (R <sub>0</sub> =R <sub>E</sub> Y R <sub>∞</sub> ) [31] .....	32
FIGURA 18: CAMBIO DE MASA M <sub>ENa</sub> SE OBSERVA QUE CUANDO SÓLO ESTÁ PRESENTE LA DIFUSIÓN AL SER MAYOR LA CONCENTRACIÓN EN EL DIALIZANTE, EL SODIO SE DIFUNDE HACIA ESTE COMPARTIMENTO (175MMOL). PARA EL CASO DE LA ULTRAFILTRACIÓN SE OBSERVA QUE HAY UNA REDUCCIÓN DE SODIO CAUSADA POR EL ARRASTRE GENERADO POR LA ADVECCIÓN (383MMOL). CUANDO AMBOS TRANSPORTES ESTÁN ACTIVOS SE PUDO OBSERVAR QUE SE PRESENTA UNA	

PÉRDIDA MENOR EN MAGNITUD QUE CON LA ULTRAFILTRACIÓN (227MMOL) MOSTRANDO CON ESTO QUE LA DIFUSIÓN RESTRINGE EL MOVIMIENTO EXCESIVO DE SODIO. ....	35
FIGURA 19: CAMBIO DE MASA $M_{E_{Na}}$ Y (B) $M_{PL_{Na}}$ . SE OBSERVA QUE EL COMPORTAMIENTO DEL SODIO EN EL COMPARTIMENTO PLASMÁTICO AL SÓLO ESTAR LA DIFUSIÓN PRESENTE ES INCREMENTAL (68.4MMOL) DEBIDO A LA CONCENTRACIÓN MAYOR DE SODIO EN EL DIALIZANTE (149MMOL/L EN EL DIALIZANTE VS 140MMOL/L EN PLASMA) OCASIONANDO QUE ESTE SE DESPLACE HACIA EL PLASMA PARA EQUILIBRAR LA CONCENTRACIÓN. CUANDO SÓLO ESTÁ LA ULTRAFILTRACIÓN ACTIVA SE OBSERVA UN COMPORTAMIENTO SIMILAR QUE EN EL COMPARTIMENTO EXTRACELULAR, I.E. HAY UNA PÉRDIDA MÁS MARCADA (69.6MMOL) DE SOLUTO. AL SER EL PLASMA LA INTERFAZ ENTRE EL LÍQUIDO EXTRACELULAR Y EL DIALIZANTE SE PUEDE OBSERVAR QUE EL COMPORTAMIENTO DEL SODIO EN PLASMA AL ESTAR AMBOS TRANSPORTES ACTIVOS MUESTRA PRIMERO UN AUMENTO Y DESPUÉS CAE HASTA UN VALOR CERCANO AL INICIAL (PIERDE SÓLO 12.8MMOL DE NA). ....	36
FIGURA 20: CONCENTRACIONES DE SODIO EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR. SE OBSERVÓ QUE PARA EL CASO DIFUSIVO HAY UN INCREMENTO EN LA CONCENTRACIÓN (140-147 MMOL/L), LA CUAL BUSCA IGUALAR A LA CONCENTRACIÓN DEL DIALIZANTE (149MMOL/L). EN EL CASO DE LA ULTRAFILTRACIÓN SE NOTÓ QUE LA CONCENTRACIÓN CAE 4MMOL/L DEBIDO A QUE SE SUPUSO QUE EL DIALIZANTE TIENE LA MISMA CONCENTRACIÓN QUE EL CUERPO (140MMOL/L) POR LO QUE ESTA CAÍDA SE DEBE AL MOVIMIENTO DE SOLUTO CAUSADO POR LA CONVECCIÓN. CUANDO AMBOS TRANSPORTES ESTÁN ACTIVOS SE PUDO OBSERVAR QUE LA CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR DE SODIO VUELVE A INTENTAR IGUALAR A LA DEL DIALIZANTE, TENIENDO UN CRECIMIENTO MENOR QUE PARA EL CASO PURAMENTE DIFUSIVO DEBIDO AL TRANSPORTE DE FLUIDO ENTRE COMPARTIMENTOS QUE EN CONSECUENCIA INCREMENTAN LA CONCENTRACIÓN DEL COMPARTIMENTO. ....	37
FIGURA 21: CONCENTRACIONES DE SODIO EN EL PLASMA. SE PUEDE OBSERVAR QUE EL PLASMA AL TENER UN MENOR VOLUMEN AL IGUAL QUE CANTIDAD DE SOLUTO, ADEMÁS DE SER LA INTERFAZ ENTRE EL DIALIZANTE Y EL LÍQUIDO EXTRACELULAR EN EL CASO PURAMENTE DIFUSIVO Y CUANDO AMBOS TRANSPORTES ESTÁN ACTIVOS, SE OBSERVA QUE BUSCA IGUALAR LA CONCENTRACIÓN DEL DIALIZANTE TENIENDO UN VALOR SIMILAR EN AMBOS CASOS (148.5MMOL/L EN DIFUSIÓN VS 147.7 CUANDO AMBOS TRANSPORTES ESTÁN ACTIVOS). NUEVAMENTE SE APRECIA QUE EL EFECTO DE LA ULTRAFILTRACIÓN ES MAYOR EN LA CAÍDA DE CONCENTRACIÓN. ....	38
FIGURA 22: VOLUMEN PLASMÁTICO. PARA EL CASO DE LA DIFUSIÓN SE OBSERVÓ QUE ESTE INCREMENTA 246ML DEBIDO AL MOVIMIENTO INTERNO DE SODIO QUE GENERA UN RECOMODO DEL FLUIDO DENTRO DEL CUERPO. CUANDO SE PRESENTA SÓLO LA ULTRAFILTRACIÓN SE NOTÓ QUE AL SER LA INTERFAZ POR LA CUAL SE DESPLAZA EL FLUIDO HACIA EL DIALIZANTE TIENE UNA PÉRDIDA DE 496ML. AL ESTAR AMBOS TRANSPORTES ACTIVOS SE NOTÓ QUE EXISTE UNA PÉRDIDA DE 283ML LA CUAL ES MENOR AL CASO PURAMENTE ULTRAFILTRATIVO DEBIDO A QUE LA DIFUSIÓN GENERA UN GRADIENTE QUE LA DISMINUYE... ..	38
FIGURA 23: VOLUMEN EXTRACELULAR. SE OBSERVA QUE EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR HAY UN INCREMENTO DE 540ML DEBIDO A LAS FUERZAS OSMÓTICAS QUE GENERAN UN MOVIMIENTO DE FLUIDO PARA COMPENSAR EL CAMBIO DE SOLUTO OCASIONADO POR LA DIFUSIÓN DE SODIO PROVENIENTE DEL DIALIZANTE. CUANDO SÓLO ESTÁ PRESENTE LA ULTRAFILTRACIÓN SE PUEDE OBSERVAR QUE ESTA GENERÓ UNA PÉRDIDA DE 2.46L. CUANDO AMBOS TRANSPORTES PARTICIPARON SE OBSERVA UNA PÉRDIDA MENOR (1.96L) QUE PARA EL CASO DE SÓLO ULTRAFILTRACIÓN .....	39
FIGURA 24: VOLUMEN INTRACELULAR. SE OBSERVÓ QUE HAY UN RECOMODO DE LÍQUIDO EN ESTE COMPARTIMENTO PARA EL CASO EN EL QUE SÓLO HAY DIFUSIÓN, ESTE COMPARTIMENTO AL CONSIDERARSE CONSTANTE LA CANTIDAD DE SOLUTO SÓLO TIENE CAMBIOS DE VOLUMEN GENERADOS POR ÓSMOSIS. EN LOS 3 ESCENARIOS PIERDE LÍQUIDO PERDIENDO 1.96L EN EL CASO EN QUE AMBOS TRANSPORTES ESTÁN ACTIVOS DEBIDO A QUE ESTE COMPARTIMENTO ES EL QUE TIENE QUE COMPENSAR EL CAMBIO DE CONCENTRACIÓN EN EL COMPARTIMENTO EXTRACELULAR.....	40
FIGURA 25: CONCENTRACIONES TOTALES (A) PLASMÁTICA, (B)EXTRACELULAR E (C) INTRACELULAR. SE OBSERVA QUE LOS 3 COMPARTIMENTOS BUSCAN EL EQUILIBRIO EN SUS CONCENTRACIONES TOTALES LOGRANDO ESTO CON LOS CAMBIOS DE FLUIDO ENTRE ELLOS.....	41
FIGURA 26: RELACIÓN $V_i/V_e$ MODELADA. SE OBSERVA QUE EN EL CASO EN EL QUE SÓLO EXISTE DIFUSIÓN LA RELACIÓN ES NEGATIVA, ESTO REFLEJA PURAMENTE EL INTERCAMBIO INTERNO INTERCOMPARTIMENTAL DE FLUIDO. PARA EL CASO DE LA ULTRAFILTRACIÓN, AL AMBOS PERDER LÍQUIDO SE OBSERVA QUE LA RELACIÓN ES INCREMENTAL OBSERVÁNDOSE LEVEMENTE UNA CONCAVIDAD AL INICIO LA CUAL REFLEJA UN INCREMENTO TEMPORAL EN EL LÍQUIDO INTRACELULAR. AL ESTAR AMBOS TRANSPORTES ACTIVOS SE PUEDE OBSERVAR AL INICIO COMO HAY UN DECREMENTO MAYOR EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR (CONVEXIDAD) HABIENDO DESPUÉS UNA PÉRDIDA PROPORCIONAL EN AMBOS COMPARTIMENTOS.....	42

FIGURA 27: RELACIÓN  $V_i/(V_e+V_p)$  MODELADA. AL MODELARSE LA SUMA DEL VOLUMEN PLASMÁTICO Y EXTRACELULAR EN UNO SÓLO SE PUEDE OBSERVAR QUE LAS PÉRDIDAS OBSERVADAS EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR SON INTERCAMBIOS CON EL COMPARTIMENTO PLASMÁTICO YA QUE AQUÍ SE OBSERVA COMO ESA CONVEXIDAD NO APARECE AL INICIO. EN EL CASO PURAMENTE DIFUSIVO SE PUEDE APRECIAR COMO EL COMPORTAMIENTO DE LA RELACIÓN DEMUESTRA QUE HAY UNA PÉRDIDA EN EL LÍQUIDO INTRACELULAR Y UN INCREMENTO EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR Y PLASMA. CUANDO AMBOS ESTÁN ACTIVOS SE NOTÓ UN INCREMENTO NO TAN MARCADO COMO EN EL CASO EN EL QUE ÚNICAMENTE ESTÁ PRESENTE LA ULTRAFILTRACIÓN DEBIDO A QUE LA PÉRDIDA DE FLUIDO ES MAYOR EN EL PLASMA (283ML) Y EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR (1.96L) EN COMPARACIÓN AL COMPARTIMENTO INTRACELULAR (1.67L)..... 43

FIGURA 28: RELACIONES COMPARADAS CONTRA EL MODELO DE REFERENCIA CON INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95%.SE OBSERVA QUE EL MODELO ESTÁ DENTRO DE LOS LÍMITES DE CONFIANZA DE LA RECTA UTILIZADA COMO REFERENCIA [9]. ... 44

FIGURA 29: RELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE VALIDACIÓN Y EL MODELO SIMULADO CON LOS MISMOS PARÁMETROS. LA ECUACIÓN DE LA RECTA ES:  $V_i/(V_e+V_p) = 1.0395(V_i/V_e)_{VALIDACIÓN} - 0.105$  CON COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN  $R^2=0.9798$  ..... 45

FIGURA 30: VOLUMEN EXTRAÍDO. SE OBSERVÓ QUE AL SER CONSTANTE EL VOLUMEN DE ULTRAFILTRACIÓN ESTE TIENE UN COMPORTAMIENTO ASCENDENTE HASTA LLEGAR A LOS 3.9L. PARA EL CASO DE LA DIFUSIÓN ES EVIDENTE QUE ESTE VOLUMEN ES 0 DURANTE TODA LA SESIÓN..... 46

FIGURA 31: CAMBIO EN PESO DURANTE LA SIMULACIÓN. YA QUE EL MODELO SÓLO CONTEMPLA PARA EL CASO DEL CÁLCULO DEL PESO EL CAMBIO EN VOLUMEN, EN EL CASO DE LA DIFUSIÓN NO SE APRECIAN LOS GRAMOS GANADOS DE SOLUTO. EN LOS OTROS DOS CASOS PODEMOS OBSERVAR COMO EL PESO ES LA SUMA DE LOS VOLÚMENES EN EL TIEMPO MAS  $0.40W_i$  COMO SE PLANTEÓ EN LA ECUACIÓN 41. .... 46

FIGURA 32:  $R_0$  SE PUEDE OBSERVAR COMO SU COMPORTAMIENTO AUNQUE DIFERENTE EN MAGNITUD, REFLEJA EL CAMBIO EN EL VOLUMEN EXTRACELULAR. .... 47

FIGURA 33:  $R_\infty$  PODEMOS OBSERVAR QUE EN ESTE CASO MUESTRA UN INCREMENTO EN EL CASO DE ULTRAFILTRACIÓN Y DE AMBOS TRANSPORTES ACTIVOS, REFLEJANDO QUE HAY UNA PÉRDIDA GLOBAL EN TODOS LOS COMPARTIMENTOS. EN EL CASO DIFUSIVO SE OBSERVA QUE HAY UNA REDUCCIÓN EN LA MEDICIÓN CAUSADA POR EL SODIO ENTRANTE EN EL CUERPO..... 48

FIGURA 34: REACTANCIA MODELADA. SE OBSERVA PARA EL CASO EN EL QUE SÓLO LA DIFUSIÓN ESTÁ ACTIVA QUE HAY UNA DISMINUCIÓN EN LA MEDICIÓN (114.4 A 99.91 $\Omega$ ) LO QUE INDICA LA REDUCCIÓN DEL VOLUMEN INTRACELULAR (CONCAVIDAD INICIAL). PARA EL CASO DE LA ULTRAFILTRACIÓN SE OBSERVA QUE EL INCREMENTO ES OCASIONADO POR LA PÉRDIDA GLOBAL DE LÍQUIDO DE LOS 3 COMPARTIMENTOS (114.4 A 166.4 $\Omega$ ). CUANDO AMBOS TRANSPORTES ESTÁN ACTIVOS SE PUEDE OBSERVAR LA PÉRDIDA EN EL VOLUMEN INTRACELULAR (CONCAVIDAD) Y LA PÉRDIDA DE FLUIDO DE LOS COMPARTIMENTOS EXTRACELULAR Y PLASMÁTICO AL HABER UN INCREMENTO EN LA REACTANCIA CENTRAL (114.4 145.2 $\Omega$ ). .... 49

FIGURA 35: RELACIÓN ENTRE  $V_i/V_e+V_p$  Y LA REACTANCIA MODELADA A DIFERENTES TASAS DE ULTRAFILTRACIÓN  $U_1(t)=0.00833$  L/MIN,  $U_2(t)=0.01250$  L/MIN Y  $U_3(t)=0.01666$  L/MIN CON  $[NA]_{PLASMA}=[NA]_{DIALIZANTE}=145$  MMOL/L,  $W_i=70$ KG,  $H=1.70$ M. SE PUEDE OBSERVAR QUE EL INCREMENTO DE LA  $U(t)$  TIENE COMO EFECTO UN INCREMENTO EN LA PENDIENTE TANTO DE LA RELACIÓN  $V_i/(V_e+V_p)$  COMO DE LA REACTANCIA CENTRAL  $X_c(t)$ . EN LA TERCERA GRÁFICA SE PUEDE OBSERVAR QUE EXISTE UNA RELACIÓN LINEAL ENTRE  $X_c(t)$  Y  $V_i/(V_e+V_p)$  EN RELACIÓN AL CAMBIO DE ULTRAFILTRACIÓN. .... 50

FIGURA 36: RELACIÓN ENTRE  $V_i/V_e+V_p$  Y LA REACTANCIA MODELADA A DIFERENTES PESOS  $W_1=65$ KG,  $W_2=70$ KG Y  $W_3=75$ KG CON  $[NA]_{PLASMA}=[NA]_{DIALIZANTE}=145$  MMOL/L,  $U(t)=0.01625$  L/MIN Y  $H=1.70$ M. SE OBSERVA QUE EL PESO TIENE UN EFECTO EN LA PENDIENTE DE LA RELACIÓN  $V_i/V_e+V_p$  REDUCIÉNDOLA CONFORME EL PESO SE INCREMENTA. PARA EL CASO DE  $X_c(t)$  SE OBSERVA QUE EL PESO TIENE EL MISMO EFECTO EN LA PENDIENTE ADEMÁS DE TENER UN EFECTO EN LA ORDENADA AL ORIGEN REDUCIENDO EL VALOR INICIAL CONFORME EL PESO INICIAL AUMENTA. SE OBSERVA QUE  $V_i/V_e+V_p$  Y  $X_c(t)$  TIENEN UN COMPORTAMIENTO LINEAL CON LA DIFERENCIA DE TENER UN CAMBIO EN EL VALOR INICIAL DE LA REACTANCIA. 51

FIGURA 37: (A) RELACIÓN  $V_i/V_e$ . (B) RELACIÓN ENTRE ÉSTA Y LA REACTANCIA MODELADA A DIFERENTES CONCENTRACIONES  $[NA]_{DIALIZANTE1}=130$  MMOL/L,  $[NA]_{DIALIZANTE2}=140$  MMOL/L,  $[NA]_{DIALIZANTE3}=150$ MMOL/L CON  $W_i=70$ KG,  $U(t)=0.01625$  L/MIN,  $H=1.70$ M. SE PUEDE OBSERVAR QUE EL INCREMENTO DE LA  $[NA]_{DIALIZANTE}$  TIENE COMO EFECTO UNA DISMINUCIÓN EN LA PENDIENTE TANTO DE LA RELACIÓN  $V_i/(V_e+V_p)$  COMO DE LA REACTANCIA CENTRAL  $X_c(t)$ . EN LA TERCERA GRÁFICA SE PUEDE OBSERVAR QUE EXISTE UNA RELACIÓN LINEAL CON UN INCREMENTO EN LA PENDIENTE ENTRE  $X_c(t)$  Y  $V_i/(V_e+V_p)$  EN RELACIÓN AL CAMBIO DE CONCENTRACIÓN..... 52

FIGURA 38: DISPERSIÓN DE DATOS DE LA RELACIÓN  $V_i/V_e+V_p$  VS  $X_c(T)$  Y LÍNEA DE TENDENCIA. SE PUEDE OBSERVAR QUE LA RELACIÓN ENTRE ESTAS DOS MEDICIONES SUJETAS A DIFERENTES EFECTOS TIENEN UN COMPORTAMIENTO LINEAL POR LO CUAL SE PUEDE ASEVERAR QUE ESTÁN RELACIONADOS ENTRE SÍ Y ESTA RELACIÓN ESTÁ DADA POR  $y=183.1x-182.2$  CON UNA  $R^2=0.9699$ ..... 53



## 1. Resumen

Desarrollar un modelo matemático permite controlar las variables que participan en el proceso del movimiento de fluido en la hemodiafiltración. Al controlarse estas variables se puede tener un mejor entendimiento de cuáles son sus aportaciones e identificar cuáles de estas son más relevantes o tienen un mayor efecto sobre la reactancia central. Una vez analizadas puede haber un mejor entendimiento de cuáles de estas variables ocasionan una variabilidad en la medición para posteriormente poder tener la certeza de que es lo que se puede controlar en la sesión de hemodiálisis para disminuir esta variabilidad.

Se desarrolló un modelo matemático en el cual se simuló el intercambio de fluido, así como el del sodio. El modelo se probó en diversas condiciones, comenzando con los efectos de los transportes de fluido y soluto por separado y posteriormente juntos. El modelo demostró que al haber un incremento de soluto en el compartimento extracelular se generó una disminución en la reactancia y que, por el contrario, la remoción de líquido del paciente genera un incremento en esta. También se sometió el modelo a variaciones en parámetros que pueden ser controlados. Para el caso de la tasa de ultrafiltración se observó que existe una correlación positiva entre esta y la reactancia, para el caso del peso se pudo observar que esta cambia el valor inicial de la reactancia central (ordenada al origen), sin embargo, presentan una relación lineal.

Por último, al modificar la concentración de sodio en el dializante se observó que esta disminuye la reactancia (disminuye la pendiente). Con estas pruebas se demostró que la remoción de líquido en una sesión de hemodiálisis se refleja en un incremento en la reactancia central, que existe una relación lineal entre el cociente de volúmenes  $V_i/V_e$  y la reactancia central  $X_c(t)$  y se propone que se tomen los datos del paciente al inicio de la sesión para calibrar el modelo para que haya una disminución en la variabilidad de la medición.

## 2. Introducción

De acuerdo con estadísticas establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se estima una incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y prevalencia de 1,142[1]. En la actualidad existen alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas [1]. Se registró un incremento de 92 pacientes por millón de habitantes (ppmh) en 1999 a 400 ppmh en el año 2008, por lo cual la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se ha convertido en un problema de salud pública [1].

La hemodiálisis es el tratamiento más común para la insuficiencia renal crónica terminal [1] la cual tiene como objetivo la remoción del exceso de agua y toxinas del paciente. Un problema clínico que aún se encuentra sin resolver es el cálculo de la cantidad de agua que necesita ser removida durante cada sesión de hemodiálisis (Volumen de Ultrafiltrado), y la afinación de la cantidad de fluido a ser extraído (Razón de Ultrafiltrado) durante ésta.

Subestimar los parámetros mencionados en el párrafo anterior conlleva a un desequilibrio hídrico, el cual puede generar una sobrecarga de fluido a largo plazo (lo que puede resultar en hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca), mientras que sobreestimarlos puede resultar en una extracción excesiva de fluido durante la sesión, la cual puede generar hipotensión y calambres musculares, [2]

Para la medición del balance entre líquido extracelular e intracelular existen varias técnicas de medición invasivas como, por ejemplo: la valoración del volumen plasmático, los biomarcadores cardiacos entre otros. Las técnicas invasivas, al ser más peligrosas, tienen otro tipo de desventajas como lo son su alto costo y en ocasiones la dificultad para obtener la medición. También existen técnicas no invasivas como la evaluación de la bioimpedancia eléctrica que tiene como ventajas el ser de adquisición más sencilla y en términos de costo es marginalmente menor a los otros métodos.

En la práctica se utiliza el peso seco para estimar el equilibrio hídrico, el cual es la substracción del peso objetivo (peso ideal) al peso actual del paciente, esto lo lleva a cabo el médico antes de entrar a la sesión de hemodiálisis. Su principal desventaja es que no representa apropiadamente el estado hídrico que el paciente deberá conseguir al finalizar el tratamiento pues el peso seco se modifica a través del tiempo debido al cambio en la composición corporal del sujeto. [3]

La medición de bioimpedancia podría ser un método eficaz para el cálculo de este equilibrio ya que, entre sus ventajas se encuentran su reproducibilidad y el monitoreo activo y continuo del estado del paciente. Sin embargo, sus desventajas radican en que su variabilidad es alta, debido a que el paciente debe de estar estático para realizar el registro [4], lo cual compromete su reproducibilidad al medir en otros escenarios como por ejemplo cuando el paciente se encuentra haciendo ejercicio.

En la UAM-I se desarrolló un sistema de medición del equilibrio hídrico tisular mediante espectroscopia de bioimpedancia con un arreglo de electrodos de superficie con geometría constante en el antebrazo capaz de realizar mediciones durante todo el tratamiento del paciente hemodialítico. En este estudio, se encontró que al alterar el equilibrio hídrico de una población sana se presentaron diferencias significativas entre la reactancia central y la condición del registro, lo que permite considerar la espectroscopia de reactancia como una técnica para visualizar pequeños cambios en la reactancia, en específico, encontró que la reactancia aumenta conforme transcurre la sesión de Hemodiafiltración en consecuencia a la remoción de líquido del paciente. No encontró correlación entre la reactancia y el volumen de ultrafiltración, esto posiblemente como consecuencia de que la reactancia estima el equilibrio hídrico que existe entre el espacio intracelular

y el extracelular, mientras que el volumen de ultrafiltración está relacionado a la cantidad de agua que se extrae del paciente. Este trabajo propuso que posiblemente exista únicamente una correlación entre el Volumen de Ultrafiltración y el líquido extracelular. [5]

A pesar de que su trabajo mejoró la reproducibilidad de las mediciones, aún es significativa la variabilidad intrapaciente e interpaciente [5].

El desarrollo de modelos matemáticos de sistemas fisiológicos dinámicos varía dependiendo de la disponibilidad de datos, el entendimiento de los mecanismos que gobiernan el comportamiento del sistema y los objetivos del estudio. Los modelos pueden ser usados para investigar los mecanismos hipotéticos de los componentes del sistema de forma individual, identificar las interacciones entre estos, estimar parámetros que son difíciles de medir o el estudio del comportamiento de todo el sistema en su conjunto [6]. Para el objeto de nuestro estudio se han desarrollado diversos modelos los cuales dividen al cuerpo en compartimentos y modelan las interacciones entre el líquido intersticial, las células intersticiales, el plasma y los glóbulos rojos. En cuanto a la interacción con el medio, i.e. la sudoración y el acoplamiento del sistema de Hemodiálisis al paciente, se modelan ya sea con ecuaciones que describen la pérdida por el primero y agregando otro compartimento en el segundo, pues sus interacciones son más complejas. [6,7]

Desarrollar un modelo matemático permite controlar las variables que participan en el proceso del movimiento de fluido en la hemodiafiltración. Al controlarse estas variables se puede tener un mejor entendimiento de cuáles son sus aportaciones e identificar cuáles de estas son más relevantes o tienen un mayor efecto sobre la reactancia central. Una vez analizadas puede haber un mejor entendimiento de cuáles de estas variables ocasionan una variabilidad en la medición para posteriormente poder tener la certeza de que es lo que se puede controlar en la sesión de hemodiálisis para disminuir esta variabilidad.

Por esto, este proyecto tiene como objetivo, desarrollar un modelo matemático para simular el cambio de volumen en todo el cuerpo por medio del cálculo empírico de la Reactancia corporal, simulando un monitoreo continuo del estado del paciente durante la sesión de hemodiálisis para determinar la aportación de los parámetros simulados a la medición de la reactancia siendo esto clave para poder abordar mejor los procesos de variabilidad asociados a esta.

### 3. Hipótesis

La medición de la reactancia en pacientes sujetos a una sesión de hemodiálisis, así como sus variaciones están relacionadas con los cambios en el volumen corporal y pueden ser modeladas matemáticamente.

### 4. Objetivo General

Desarrollar un modelo matemático sencillo para simular el cambio de volumen de líquido y del sodio en todo el cuerpo por medio del cálculo empírico de la Reactancia, simulando un monitoreo continuo del estado del paciente durante la sesión de hemodiálisis, para poder estudiar el comportamiento del intercambio de fluidos, su relación con la reactancia central, así como el efecto del peso, la concentración del dializante y la tasa de ultrafiltración en la variabilidad de la medición.

### 5. Objetivos específicos

- Proponer un modelo matemático utilizando compartimentos para la simulación del intercambio hídrico y transporte de sodio en el cuerpo humano en un paciente promedio,
- Simular el comportamiento teórico del intercambio de volumen en la interfaz entre el cuerpo (3 compartimentos) y el dializante,
- Calcular de manera empírica la medición de la reactancia central del paciente para cada instante de la sesión de hemodiálisis,
- Simular el comportamiento del modelo sometiéndolo a diferentes concentraciones de sodio en el dializante, volúmenes de ultrafiltración y peso del paciente.
- Analizar la relación existente entre la variación de volumen entre compartimentos y la reactancia y comprobar si esta aumenta conforme transcurre la sesión de Hemodiafiltración en consecuencia a la remoción de líquido del paciente.

## 6. Antecedentes

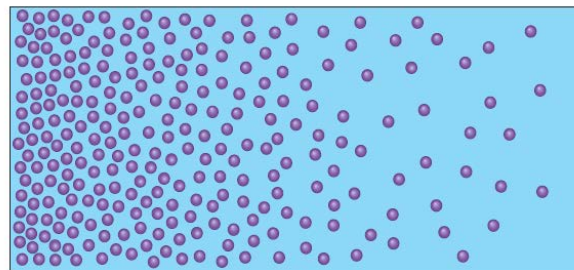
### 6.1 Transportes celulares y en el dializador

#### 6.1.1 Transporte en el dializador.

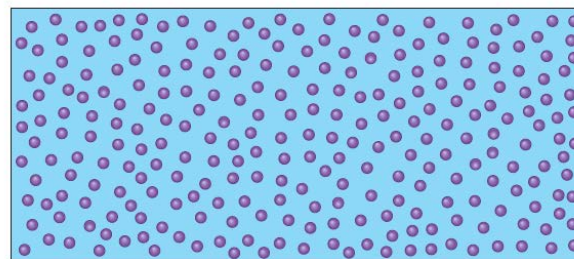
##### Difusión pasiva:

Una de las propiedades físicas fundamentales de los líquidos es que se encuentran en un estado de movimiento (o vibración) continuo. La energía para este movimiento proviene del calor: mientras más caliente se encuentre una sustancia las moléculas se moverán más rápido. En las soluciones las moléculas de soluto al presentar movimientos rápidos colisionan con otras, estas colisiones alteran la dirección del movimiento generando un movimiento impredecible.

Este movimiento aleatorio de moléculas se distribuirá eventualmente a través de un contenedor. Por ello, si comenzamos con una solución en la cual un soluto se encuentra más concentrado en una región del contenedor que en la otra (Figura 1a) el movimiento térmico aleatorio redistribuirá el soluto de regiones donde este se encuentra más concentrado a regiones de menor concentración hasta que el soluto alcance una concentración uniforme en toda la solución (Figura 1b). Este movimiento de moléculas de un lado a otro como resultado del movimiento térmico aleatorio, es conocido como **difusión simple**.



(a)



(b)

*Figura 1: Difusión simple. (a) las moléculas concentradas en una región de la solución (debido al movimiento térmico aleatorio) experimentarán una difusión neta de la región de mayor a la de menor concentración. (b) Eventualmente, las moléculas se distribuirán de manera uniforme a través de la solución [8]*

Muchos procesos en los organismos vivos están asociados con la difusión simple, por ejemplo, el oxígeno y otras moléculas entran y salen de los capilares, así como el movimiento de sustancias a

través de la membrana plasmática y de los organelos ocurren mediante este tipo de transporte. La difusión provee el movimiento a través de distancias cortas entre la sangre, el líquido intersticial y el líquido intracelular.

La razón con la que una sustancia se difunde a través de la membrana plasmática puede ser medida monitoreando el ritmo al cual su concentración intracelular se acerca al equilibrio difusivo con su concentración en el líquido extracelular.

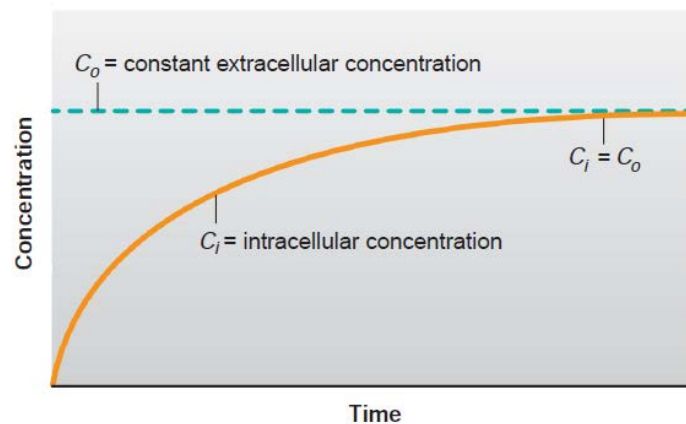


Figura 2: Difusión a través de una membrana. Incremento en la concentración intracelular mientras el soluto se difunde desde la concentración extracelular constante hasta llegar al equilibrio a través de la membrana [8]

Asumiendo que el volumen extracelular es grande, la concentración de soluto permanecerá casi constante mientras la sustancia se difunde en el líquido intracelular (Figura 2). El flujo neto  $J$  a través de la membrana es desde la región de mayor concentración (extracelular) a la región de menor concentración (intracelular). La magnitud del flujo es directamente proporcional a la diferencia de concentración a través de la membrana ( $C_o - C_i$  donde  $i$  y  $o$  son las concentraciones dentro y fuera de la célula respectivamente), el área superficial de la membrana  $A$  y el coeficiente de permeabilidad de la membrana  $P$  como lo describe la ecuación de Fick:

$$J = PA(C_o - C_i) \quad (1)$$

El valor de  $P$  es determinado experimentalmente para cada tipo de molécula a una temperatura dada y refleja con qué facilidad la molécula es capaz de moverse a través de una membrana determinada. Mientras mayor sea este coeficiente, mayor será el flujo a través de la membrana. Las membranas debido a la magnitud de sus coeficientes de permeabilidad, actúan como una barrera que reduce la difusión de moléculas a través de sus superficies. [8]

#### Ultrafiltración:

Consiste en movimiento de solutos a través de la membrana semipermeable por arrastre. Dichos solutos (dependiendo de su peso y tamaño) son forzados a pasar a través de esta membrana por el movimiento de una gran cantidad de líquido.

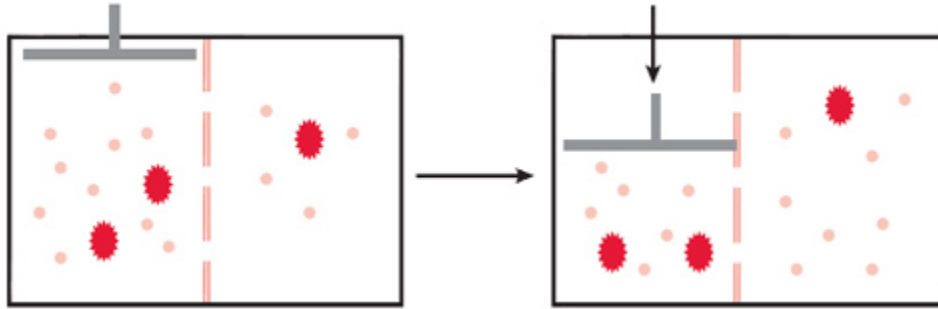


Figura 3: Convección (Ultrafiltración) Se muestra como al aplicar un gradiente de presión este genera un movimiento de agua del compartimento de mayor concentración al de menor concentración de soluto[9].

El transporte convectivo  $U(t)$  (figura 3) de solutos en una solución a través de la membrana del dializador es proporcional al producto de la concentración en la fuente  $C$  y la tasa de flujo de la solución  $J$ , [9]

$$U(t) = JC \quad (2)$$

#### 6.1.2 Transporte celular.

##### Difusión pasiva:

Según la ley de Fick el flujo por difusión de una sustancia es directamente proporcional al gradiente de concentración. La constante de proporcionalidad depende de la permeabilidad del medio y es diferente para cada sustancia. [9]

##### Ósmosis:

Difusión pasiva por su gradiente de concentración. La osmolaridad de un soluto en un volumen está determinada por el número total de partículas de soluto que desplazan el agua y se calcula sumando las concentraciones molares de cada soluto. Cuando una molécula se ioniza en una solución, las molaridades individuales de cada ion deben de ser tomadas en cuenta. A manera de ejemplo, una solución 1 molar de NaCl, tiene una osmolaridad de 2 osmoles. [9]

Expresada matemáticamente, de acuerdo con la ley de van't Hoff, la presión osmótica  $\pi$  puede ser calculada como:

$$\pi = CRT \quad (3)$$

Donde  $C$  es la concentración de solutos en osmoles por litro,  $R$  es la constante de los gases ideales y  $T$  es la temperatura absoluta en Kelvin.

Aproximadamente el 80% de la osmolaridad total del líquido intersticial y del plasma es debido a los iones de Sodio y Cloro, mientras que para el líquido intracelular casi la mitad de su osmolaridad es debida a los iones de potasio. [10]

### Transporte activo:

La baja permeabilidad que tiene la membrana celular al sodio y la presencia de bombas que bombean fuera de la célula iones de sodio a cambio de iones de potasio, son los factores que conllevan al establecimiento de un potencial de reposo. Esto hace que la membrana sea impermeable de manera efectiva al sodio y mantiene una baja concentración de sodio Intracelular. Aun cuando haya cambios significativos en la composición iónica en el compartimento extracelular, estas bombas mantendrán constante esta concentración. [9]

Bajos niveles de sodio en el dializador son reflejados por una remoción rápida de sodio en el cuerpo (plasma). Si la ultrafiltración no es lo suficientemente grande, la osmolaridad del compartimento extracelular cae relativamente a la del compartimento intracelular y la del dializador. Altos niveles de sodio en el dializador, reducen la remoción de sodio y junto con la ultrafiltración se traduce en un incremento en la osmolaridad extracelular que se refleja en la remoción de agua tanto del compartimento intracelular y extracelular. [9]

### *6.2 Propiedades Eléctricas de los tejidos*

La impedancia es una propiedad eléctrica inherente de los materiales que puede ser utilizada para caracterizar a los tejidos biológicos de manera no invasiva.

Ha sido estudiada desde que Luigi Galvani (1737-1789) descubrió que, mientras un asistente tocaba el nervio ciático de una rana con un bisturí metálico, el músculo de ésta se movía cuando dirigía arcos eléctricos de una máquina electrostática cercana. Sin embargo, no fue sino hasta el final del siglo XIX cuando estas propiedades se empezaron a medir gracias al desarrollo de nuevo instrumental y el establecimiento de la Teoría Electromagnética de James Clerk Maxwell (1831-1879) [11].

Las bases fundamentales de la bioimpedancia se desarrollan hasta 1940, cuando K.S. Cole presenta su trabajo sobre partículas esféricas, desarrollando modelos matemáticos y circuitos equivalentes, los cuales actualmente se siguen utilizando para caracterizar las medidas de espectroscopia de impedancia [12].

Los organismos vivos están compuestos por células. La mayoría de estas se unen entre sí mediante una matriz extracelular. Por sus componentes moleculares, la membrana celular (figura 4) actúa como una interfaz dieléctrica (aislante) y puede ser considerada como las placas paralelas de un capacitor biológico. Por otro lado, los líquidos intracelular y extracelular tienen una buena conducción eléctrica. Al aplicar una corriente alterna, a medida que se aumenta la frecuencia, la pared celular pierde su efecto capacitivo ( $X_c$ ), (figura 8) dejando pasar la corriente. Los portadores de cargas son los iones mientras que las moléculas polares de agua son las fuentes de dipolos en los tejidos.



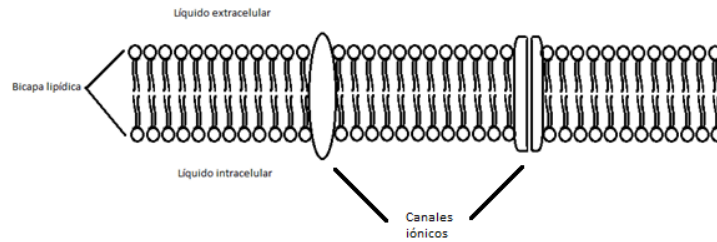


Figura 4: Membrana celular. Se muestra la bicapa lipídica separando a los líquidos extracelular e intracelular. También se muestran los canales iónicos. [8]

El principio básico de medición de impedancia es un sistema geométrico que depende de la longitud, la forma del segmento y el área transversal.

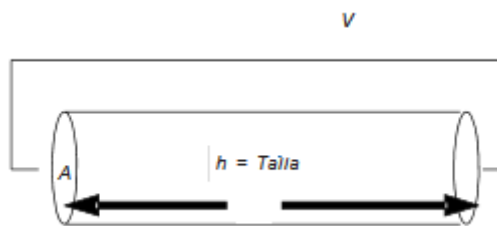


Figura 5: Modelo cilíndrico del cuerpo humano [13].

A pesar de que el cuerpo humano no es un conductor homogéneo se le puede considerar como un cilindro conductor de longitud igual a la altura del individuo ( $h$ ) y de sección transversal ( $A$ ), por el cual fluye una corriente alterna y donde se tiene una diferencia de potencial entre sus extremos (figura 5). De ahí la impedancia  $Z <\Omega>$  del cilindro depende de la resistividad del tejido  $\rho <\Omega/\text{cm}>$ , la longitud  $L <\text{cm}>$  y la sección transversal  $A <\text{cm}^2>$ :

$$Z = \rho \frac{L}{A} \quad (4)$$

A partir de esta ecuación se puede obtener el volumen del cilindro multiplicando el cociente por  $L/L$ , partiendo de que  $V = \frac{A}{L}$ , de ahí se concluye que:

$$V = \rho \frac{L^2}{Z} \quad (5)$$

De aquí se puede estimar el volumen de agua dependiendo del valor de resistividad que se tenga. De esta forma la impedancia y el agua corporal total (TBW) se pueden obtener en términos de la talla del sujeto y la impedancia medida:

$$TBW \propto \frac{L^2}{Z} \quad (6)$$

Sin embargo, la geometría del cuerpo humano no es un cilindro homogéneo, por ello, se han propuesto otros modelos geométricos que intentan asemejar de mejor manera la geometría humana. El principal modelo es el de 5 cilindros, el cual consiste en un conjunto de 5 cilindros interconectados (figura 6), los cuales corresponden a los brazos, las piernas y el torso [13].

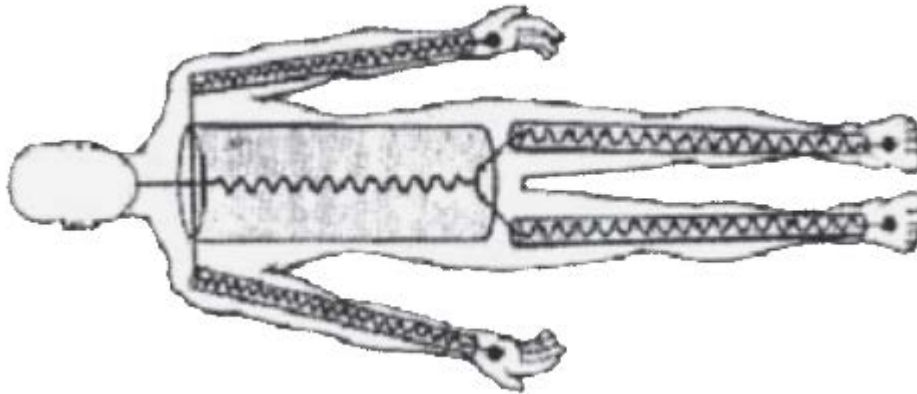


Figura 6: Modelo de 5 cilindros del cuerpo humano [13].

Para los modelos geométricos se han estimado diferentes valores de impedancia para cada cilindro y el porcentaje de la resistencia corporal total que estos representan. Aunque los valores encontrados varían de acuerdo con cada autor [6, 14] en general coinciden en que el torso es el cilindro más grande y el que menos contribuye a la resistencia corporal total con tan solo 5.9%. debido a la presencia de los diferentes órganos en la cavidad abdominal. Las zonas que más contribuyen a la resistencia total son las pantorrillas y los antebrazos con 30% y 25.3% respectivamente [14].

### 6.3 Análisis de Bioimpedancia

El Análisis de Bioimpedancia (BIA) tiene cuatro variantes: BIA monofrecuencia, BIA multifrecuencia, espectrometría de bioimpedancia (EBI) y BIA vectorial. Para el BIA de monofrecuencia se utiliza una frecuencia fija de 50 kHz [15], la cual permite únicamente la estimación de agua corporal total (TBW o ACT); el BIA multifrecuencia realiza un barrido de frecuencias desde 1kHz hasta 10 MHz [15], permitiendo la estimación del ACT y el volumen extracelular (VEC) a partir de los cuales se obtiene el volumen intracelular (VIC) [15].

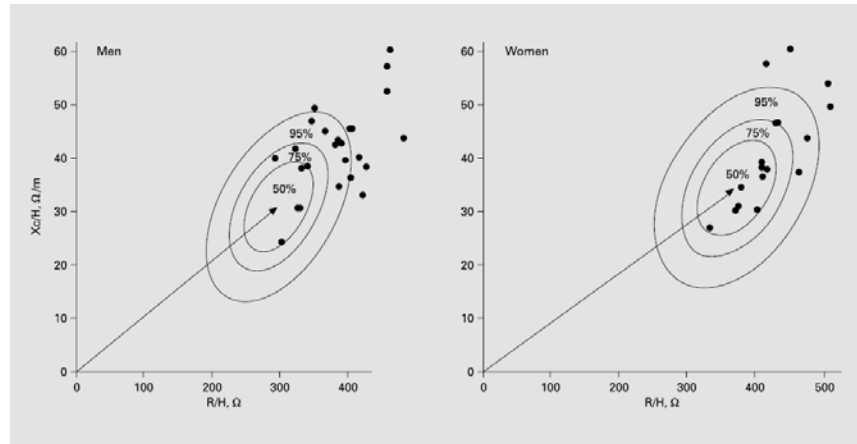


Figura 7: Representación de BIA Vectorial. Se grafica el vector de impedancia promedio contra la variabilidad de la población de referencia la cual esta descrita por varias elipses concéntricas de tolerancia. Las elipses son específicas para cada género y raza [19]

El BIA vectorial (BIAV) (figura 7) es una variación del BIA monofrecuencia; esta técnica se basa en la representación gráfica del vector de impedancia para obtener una valoración semicuantitativa del estado hídrico del paciente. Se grafica el vector de impedancia promedio contra la variabilidad de la población de referencia la cual esta descrita por varias elipses concéntricas de tolerancia. Las elipses son específicas para cada género y raza [5].

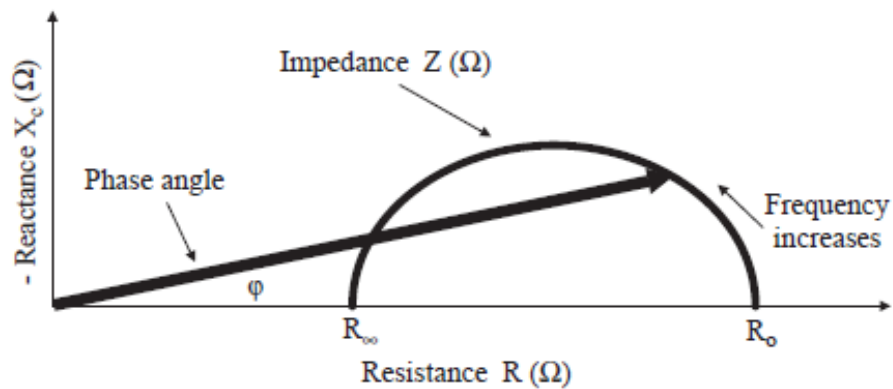


Figura 8: Diagrama del ángulo de fase, su relación con la resistencia (R), reactancia ( $X_c$ ), impedancia (Z) y la frecuencia de la corriente aplicada [6]

La espectroscopia de bioimpedancia (EBI). Al igual que el BIA de multifrecuencia realiza un barrido de frecuencias (1 kHz a 1 MHz) con la diferencia de que efectúa el ajuste complejo de la impedancia a un modelo matemático mejor conocido como modelo Cole-Cole; tomando en cuenta las componentes reales e imaginarias de la impedancia [16]. Como se muestra en la figura 8, en la frecuencia cero o DC, la impedancia se debe únicamente al componente resistivo, conforme la frecuencia aumenta la reactancia aumenta hasta llegar a su punto máximo. A partir de este punto, aunque la frecuencia siga aumentando la reactancia empieza a disminuir hasta que la reactancia llega a cero y la impedancia medida corresponde totalmente a los componentes resistivos, por lo

que la impedancia tiene únicamente dos puntos en los cuales intersecta al eje real, uno en DC y el otro a frecuencia infinita.

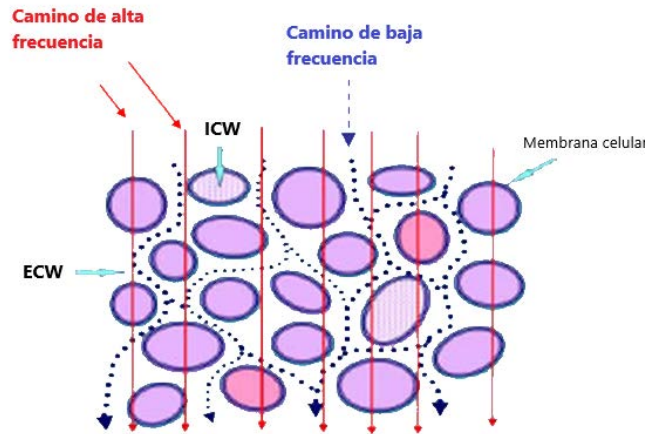


Figura 9: Trayectorias de la corriente en los tejidos: la línea roja (HF path) corresponde a la trayectoria de la corriente de alta frecuencia, mientras que la línea azul (LF path) marca el de la corriente de baja frecuencia [4]

#### 6.4 Espectroscopia de Bioimpedancia.

La espectroscopia de bioimpedancia (EBI) se basa en el modelo eléctrico conocido como circuito de Fricke (figura 10) el cual, toma una resistencia en serie con un capacitor los cuales son el equivalente al espacio intracelular. Paralelo a estos se encuentra conectada una resistencia la cual emula al espacio extracelular [17].

Este método consta de la inserción de una corriente eléctrica pequeña ( $800\mu\text{A}$ - $1\text{mA}$ ) [17,7]. a través del cuerpo completo o un segmento de éste a diferentes frecuencias (figura 9) La medición se puede hacer de dos formas: La primera mediante 2 electrodos en una muestra cúbica o cilíndrica de tejido midiendo así la impedancia y la segunda consistente en la medición con 4 electrodos, dos para la corriente y 2 para la impedancia, eliminando así el artefacto generado por la medición de la impedancia de los electrodos a través de los cuáles se inyecta la corriente al cuerpo [18].

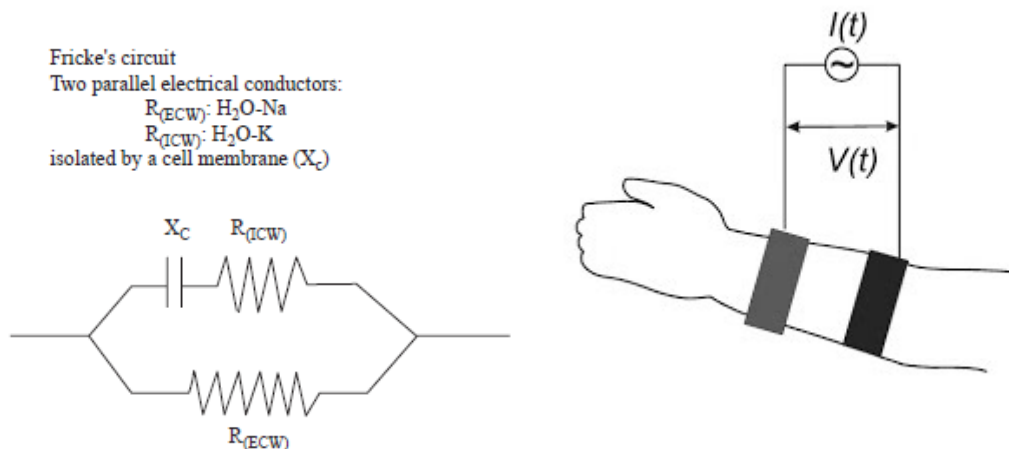


Figura 10: Circuito de Fricke y configuración bipolar de electrodos [5].

En la EBI se introduce un intervalo de frecuencias en el rango de 100Hz a 10GHz, en las que los tejidos vivos presentan un aumento en el decaimiento de su resistencia (conocido como dispersión). Esta dispersión se presenta en 3 niveles: la dispersión alfa ( $\alpha$ ), centrada en 100Hz la cual se debe a que la parte externa de la membrana celular de la mayoría de las células se carga y descarga por completo. La siguiente zona (que se encuentra entre los 10KHz y los 10MHz) es conocida como dispersión beta ( $\beta$ ), que tiene su origen en que la membrana de las células se carga parcialmente además de que las estructuras pequeñas que se encuentran en el espacio intracelular comienzan a comportarse como pequeños capacitores, y la membrana bilipídica como aislante. El mayor efecto de esta dispersión se encuentra alrededor de los 100kHz. Por último, en las frecuencias más altas se presenta la dispersión gama ( $\gamma$ ) la cual es generada por la reorientación dipolar en los organelos y en las proteínas [18](figura 11).

Basándose en estas áreas de dispersión se pueden calcular la cantidad de líquido intracelular y extracelular. [18]

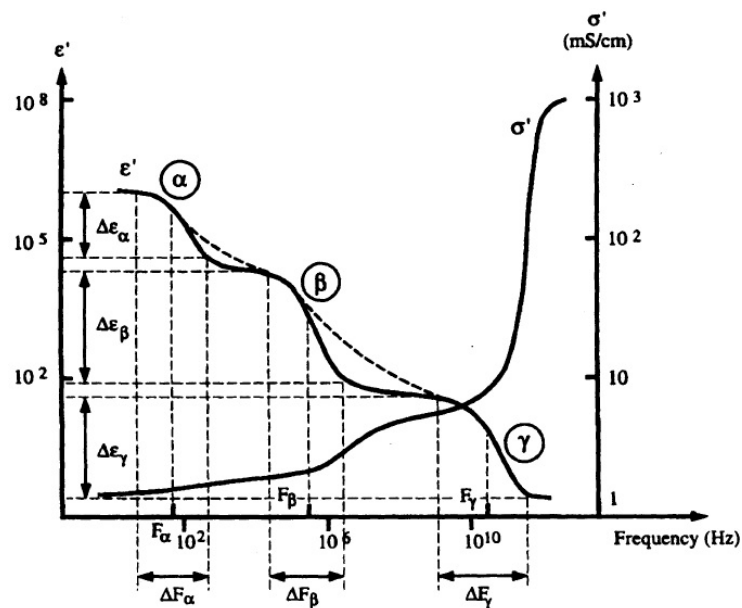


Figura 11: - Regiones de dispersión de los tejidos biológicos : dispersión alfa ( $\alpha$ ), centrada en 100Hz. Dispersión beta ( $\beta$ ), entre 10KHz y 10MHz. Dispersión gama ( $\gamma$ ) >10GHz [18]

Los equipos que miden el líquido extracelular e intracelular a través de la EBI que existen en el mercado, sólo ofrecen la medición de estos parámetros al inicio y al final de la sesión de Hemodiálisis por ello se considera que se obtendrá un mejor resultado haciendo una medición durante el tratamiento.

### 6.5 Diagramas de Impedancia biológica

En la figura 12 se muestra un circuito equivalente básico, el cual describe a cualquier impedancia biológica  $Z_B$ . Si los elementos de este circuito tuviesen valores constantes, su comportamiento podría ser descrito con el módulo de la impedancia y su fase, ambas funciones de la frecuencia.

Sin embargo, existe otra manera sencilla e ilustrativa: el diagrama vectorial, el cual es mostrado en la figura 13. En este diagrama se obtiene una circunferencia para el lugar geométrico de la dirección del vector mientras la señal de frecuencia de prueba cambia de valores bajos a valores altos.

Se puede observar que, mientras la frecuencia incrementa la resistencia en paralelo  $R_M$  comienza a tener un valor menos significativo hasta el punto en el que solo queda el camino resistivo  $R_a$ . Para frecuencias bajas el circuito tiene un comportamiento puramente resistivo con valor  $(R_a+R_M)$ .

En este tipo de circuitos, la reactancia inductiva no se muestra y, para cualquier valor de frecuencia, la dirección del vector puede ser encontrada por la ecuación cartesiana tradicional:

$$Z_B = (R_a + R) - iX_C \quad (7)$$

Donde R es cualquier punto intermedio dentro del diámetro de la circunferencia [19].

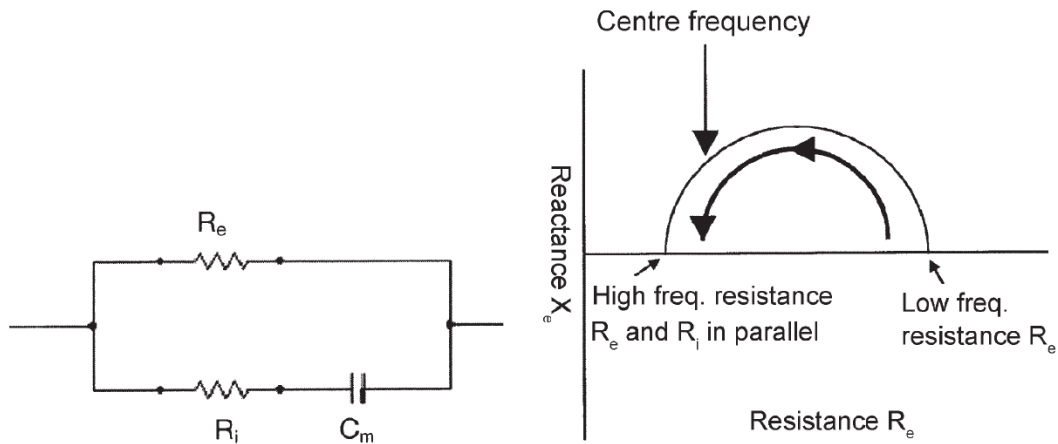


Figura 12: Circuito equivalente de la Impedancia Biológica  $R_e$  es la resistencia extracelular,  $R_i$  es la resistencia intracelular y  $C_m$  la capacitancia generada por las membranas celulares. Representación de la Resistencia vs la Reactancia [19]

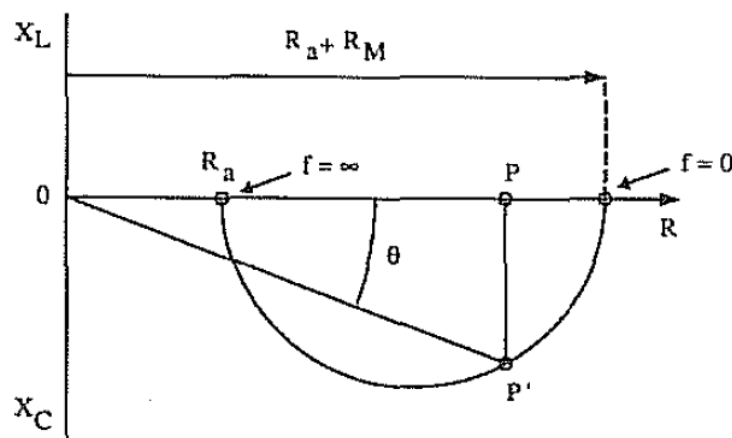


Figura 13: Diagrama vectorial de la Impedancia biológica. Se puede observar que, mientras la frecuencia incrementa la resistencia en paralelo  $R_M$  comienza a tener un valor menos significativo hasta el punto en el que solo queda el camino resistivo  $R_a$ . Para frecuencias bajas el circuito tiene un comportamiento puramente resistivo con valor  $(R_a+R_M)$ . [19]

## 6.6 Bioimpedancia y hemodiálisis.

Trabajos como el de Guillermo Medrano [2] proponen diversas distribuciones de medición para reducir la variabilidad en las mediciones por BI. Hur, Ender [10] et al, demostraron como utilizando la EBI para medir la sobrecarga de líquido en el paciente y el peso objetivo, se redujo la presión sanguínea, así como el índice de masa ventricular izquierda. En la UAM Iztapalapa Ericka Stanford [5], con su tesis de maestría "Estimación del Equilibrio Hídrico Tisular en Hemodiálisis Mediante Espectroscopia de Reactancia" demuestra lo prometedor de este método para la correcta medición de la cantidad de líquido y la tasa de extracción de este en el tratamiento de Hemodiálisis.

## 6.7 Modelos de Intercambio de Fluidos.

Sumado a la EBI, se han desarrollado varios modelos matemáticos que describen la composición corporal, desde los más complejos que modelan todos los procesos implicados en el equilibrio hídrico y hemodiálisis hasta los más sencillos que consideran varios de estos procesos constantes o se ignoran.

Existen modelos para el cálculo del agua total del cuerpo (TBW), el agua extracelular (ECW) y el agua intracelular (ICW) las cuales se encuentran recopiladas en una serie de tablas en [17], Su inconveniente radica en que se dividen en sectores específicos de la población, es decir, no existe uno general en el cual se pueda basar una medición para todos los pacientes.

Se han realizado validaciones de los diferentes modelos eléctricos de los compartimentos del cuerpo para una sola frecuencia y para multifrecuencia [20] concluyendo que el modelo más exacto de compartimentalización en adultos es el Modelo paralelo  $0/\infty$ -kHz (Cole-Cole) debido a que la fisiología del cuerpo es mejor representada con ECW e ICW en un circuito en paralelo, siendo este último aislado del ECW por una membrana no conductora similar a las placas de un capacitor.

Paul W. Chamney y Ulrich Moissl, proponen un par de ecuaciones para la determinación del líquido Intracelular y del líquido extracelular [4], basado en la teoría de mezcla de Hanai las cuales fueron establecidas mediante validación cruzada en 152 sujetos en 3 centros distintos. La validación de este proyecto se efectuó contra la dilución de bromuro/deuterio (NaBr, D<sub>2</sub>O) para el líquido extracelular y contra el Potasio total en el cuerpo (TBK) para el líquido intracelular.

Para el modelo de composición corporal, consideran un modelo de 3 compartimentos, los cuales son tejido magro normalmente hidratado, tejido adiposo normalmente hidratado y exceso de fluido. Para la obtención de los dos primeros asumieron un exceso de fluido igual a cero [8]. Este modelo toma diferentes proporciones de líquido intracelular y extracelular en los compartimentos anteriormente mencionados para así generalizar el modelo y evitar la inserción de las variables de edad y sexo.

C. Chapple et al [6], formulan un modelo matemático que describe la distribución y el transporte de fluidos y albumina en la circulación, el intersticio y el sistema linfático, a partir del modelo acoplado de Starling y el modelo de goteo de plasma, los cuales consideran el intercambio de albumina por difusión y convección y las variaciones de presión y estructura en los capilares.

Gyenge, C.C et al [21, 22] proponen un modelo compartimental de distribución y transporte de fluidos corporales, iones y proteínas a corto plazo. Este modelo comprende 4 compartimentos: compartimento vascular y compartimento intersticial, cada uno con un compartimento celular embebido.

Baigent, Stephen et al [9] plantean un modelo para una sesión típica de hemodiálisis perfilada tomando como variables de interés la masa de sodio y los fluidos del cuerpo. Este modelo es más simple que los trabajos anteriormente mencionados, pues tiene como finalidad calcular los perfiles de Sodio en el dializante para así modelar una sesión de hemodiálisis que logre objetivos específicos de remoción de sodio y pérdida de peso en el paciente, manteniendo las complicaciones intradialíticas al mínimo.

J. Fernández de Cañete et al, [6] proponen un modelo de 4 compartimentos, para simular el intercambio de solutos bajo condiciones normales y de hemodiálisis. Este modelo, está basado en el propuesto por C. Chapple et al, y es validado con datos experimentales provenientes de la literatura.

#### *6.8 Resultados obtenidos en la estimación del Equilibrio Hídrico Tisular en Hemodiálisis mediante Espectroscopía de Reactancia*

En este trabajo, Ericka Standford [5] encontró que al alterar el equilibrio hídrico de una población sana se presentaron diferencias significativas entre la reactancia central y la condición del registro (mediciones de espectroscopia de impedancia en sujetos sanos durante 3 situaciones: ayuno, ingesta de agua, después de la ingesta de agua) lo que permitió considerar la espectroscopia de reactancia como una técnica que permite visualizar pequeños cambios en reactancia.

Además, en el trabajo mencionado se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la reactancia central en diferentes momentos de la sesión. En específico, encontró que la reactancia aumenta conforme transcurre la sesión de hemodiafiltración, como consecuencia de la remoción de líquido del paciente.

También encontró que es posible realizar mediciones continuas de espectroscopía de reactancia en el antebrazo durante la sesión de hemodiafiltración, sin comprometer la fiabilidad de las mediciones pues obtuvo los espectros típicos (figura 14) mediante el uso de esta configuración. Esto debido a que el arreglo de electrodos que propuso otorga una geometría constante que garantiza una distancia fija entre los electrodos y la superficie de contacto entre pacientes.



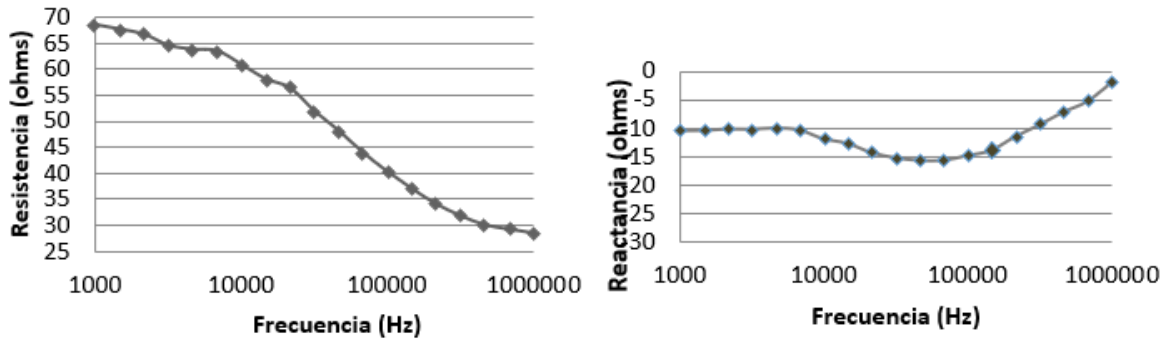


Figura 14: Espectros típicos de Resistencia y Reactancia obtenidos en el trabajo "Estimación del Equilibrio Hídrico Tisular en Hemodiálisis mediante Espectroscopía de Reactancia" [5].

En sus resultados observó que la pendiente máxima del cambio en reactancia es un buen indicador de la presencia del evento adverso, ya que evalúa la velocidad del cambio en el equilibrio, por lo que si la pendiente es mayor a 0.6 [5], el cambio en la reactancia y, por tanto, el equilibrio hídrico resulta demasiado rápido, provoca un desequilibrio hídrico importante que se traduce en la presencia de dicho evento adverso (mareo, hipotensión, calambres, etc.).

No encontró correlación entre la reactancia y el volumen de ultrafiltración, debido a que la reactancia estima el equilibrio hídrico entre el espacio intracelular y el extracelular, siendo que, por otro lado, el volumen de ultrafiltración está relacionado a la cantidad de agua que se extrae del paciente. Debido a que estas dos variables no tienen una relación directa, es posible que exista únicamente una correlación entre el volumen de ultrafiltración con el líquido extracelular

## 7. Materiales y Métodos

### 7.1 Modelo matemático

Se propuso un modelo con base en los que existen en la literatura [5, 6, 23, 24] con el cual se simuló el intercambio de agua y sodio entre los espacios extracelular e intracelular en un paciente “modelo” de 76.4kg y 1.70m de altura utilizando un modelo de 3 compartimentos, los cuales representan: el líquido intracelular, el líquido extracelular y el plasma, así como la interfaz con el dializador (dializante).

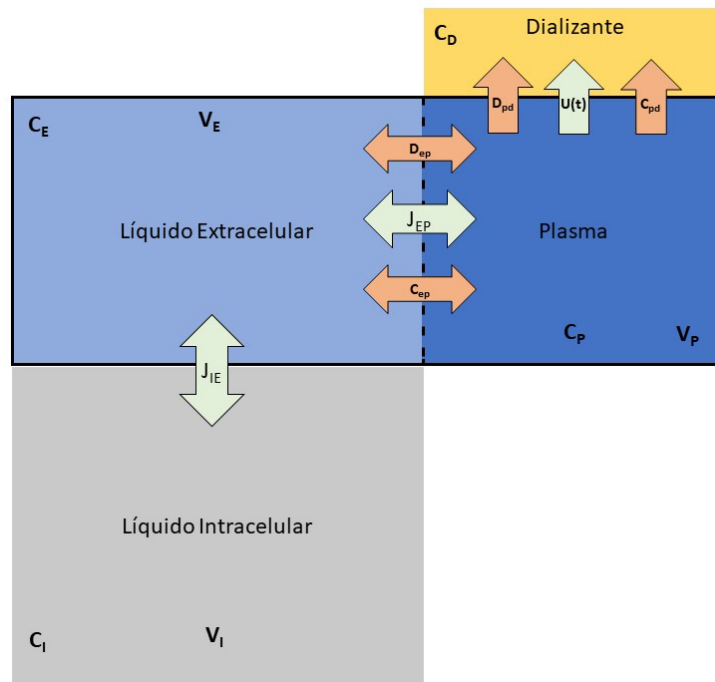


Figura 15: Modelo de 3 compartimentos y el dializador. Se muestran los 3 compartimentos los cuales contienen un volumen  $V_E$ ,  $V_I$  y  $V_P$ , así como las concentraciones totales de estos:  $C_E$ ,  $C_I$ ,  $C_P$ . Además, se muestran los intercambios de fluido causados por la ósmosis ( $J_{IE}$ ,  $J_{EP}$ ) y la ultrafiltración ( $U(t)$ ) así como los desplazamientos de moléculas por difusión ( $D_{ep}$ ,  $D_{pd}$ ) y por convección ( $C_{ep}$ ,  $C_{pd}$ )

Los intercambios entre los compartimentos intracelular-extracelular ( $J_{IE}$ ) y compartimento extracelular-plasma ( $J_{EP}$ ) son generados por ósmosis. Para el caso de la interfaz plasma-dializante, el intercambio de fluido es el resultado de la ultrafiltración ( $U(t)$ ) [9].

El intercambio de fluido (agua) se modeló entre todos los compartimentos. El intercambio de Sodio (Na) sólo fueron modelados entre los compartimentos extracelular-plasma ( $D_{ep}$ ,  $C_{ep}$ ) y plasma-dializador ( $D_{pd}$ ,  $C_{pd}$ ) debido a que la aportación de los solutos que pueden permear la membrana libremente tales como el potasio (K), no contribuyen de manera significativa a la presión osmótica ya que las diferencias de éstos entre los compartimentos son canceladas por difusión [9].

Entre el compartimento extracelular y el plasmático, la glucosa genera una diferencia de osmolaridad causada por los efectos osmóticos de las proteínas presentes en el plasma de

aproximadamente 1mOsm/l. Estas proteínas mantienen una presión mayor en los capilares de 20 mmHg con respecto a los espacios intersticiales contiguos [10]. Con el fin de que el modelo mantenga una Osmolaridad igual en todos los compartimentos del cuerpo, esta diferencia no se tomó en cuenta.

La eliminación de urea de los volúmenes plasmático y extracelular hacia el dializante solo creará una pequeña diferencia en la concentración de éstos debido a la alta permeabilidad de las membranas celulares a la urea. Al ser pequeña esta diferencia, además de que mientras la sesión avanza su concentración será cada vez menor, su contribución en el intercambio de agua no es significativa (menor al 10% comparada con el Na) y por ello no se incluye en el modelo. En consecuencia, el modelo no es capaz predecir el rebote de urea [9].

Al inicio de la sesión de hemodiálisis, se asumió que todos los solutos restantes ( $K^+$ ,  $HCO_3^-$ , etc.) así como el sodio, se encuentran distribuidos de tal manera que existe un balance osmótico ( $\Delta\pi=0$ ) [10].

### 7.2 Cálculo del volumen

En un adulto normal, el peso del fluido es de aproximadamente el 58% del peso total. Para los volúmenes por compartimento de este modelo, se partió del peso prediálisis ( $W_{pd} < kg >$ ) del paciente que, debido al exceso de fluido, se supuso es del 60% del peso total [10]:

$$V(0)_{Total} = 0.60 \cdot W_{pd} \quad (8)$$

$$V(0)_{plasma} = 0.075 \cdot V(0)_{total} \quad (9)$$

$$V(0)_{extracelular} = 0.3 \cdot V(0)_{total} \quad (10)$$

$$V(0)_{intracelular} = 0.625 \cdot V(0)_{total} \quad (11)$$

### 7.3 Concentraciones

La membrana celular es altamente permeable al agua, por esta razón se asumió que el movimiento de agua de un compartimento de baja osmolaridad a uno de alta osmolaridad es lo suficientemente rápido que, en la escala de tiempo de eliminación de solutos en la sesión de hemodiálisis, los compartimentos intracelular y extracelular se encuentran en equilibrio osmótico [25].

La masa de sodio del compartimento intracelular se asume constante de acuerdo con [9] y [25]. El sodio y su anión (cloro o bicarbonato), harán la principal contribución a la presión osmótica, por ello se colocó un factor de 2 a cada concentración de sodio, partiendo del hecho de que el sodio se encuentra en forma ionizada con su contraión.

Aunque el paciente no esté sano, el cuerpo mantiene un equilibrio entre las concentraciones de los compartimentos, por esta razón la manera más sencilla de obtener la concentración de electrolitos

en todo el cuerpo es directamente del plasma, cuyo valor propuesto fue de 145 mmol/l.[9] Esta concentración se utilizó para definir la concentración de sodio inicial en el plasma del modelo ( $C(0)_{Na}^{Plasma} < \frac{mmol}{l} >$ ) y para calcular las concentraciones de sodio iniciales en equilibrio de los demás compartimentos.

El valor de la concentración de sodio en el plasma es ligeramente diferente al del líquido extracelular, según la siguiente relación [25]

$$C_{Na}^{pl} = \left( \frac{F_p}{\alpha_{Na}} \right) C_{Na}^e \quad (12)$$

Donde  $\alpha_{Na}$  es la razón de sodio de Gibbs Donnan (0.95) y  $F_p$  es la fracción de agua del plasma (0.94). Debido a que el valor de este cociente es cercano a 1 (0.989), se puede considerar que ambos compartimentos se comportan como uno solo. [25]

Por lo anterior, se supuso que la relación de concentraciones de sodio en los compartimentos extracelular y plasmático al inicio de la sesión es la siguiente:

$$C(0)_{Na}^{Pl} = 0.989 \cdot C(0)_{Na}^e \quad (13)$$

Los demás solutos incluyendo la urea, se juntaron en una sola concentración la cual será constante en los compartimentos, i.e., no habrá transporte de estos durante la sesión. A esta concentración se le denominó  $C(0)_{otros}^{Pl}$  y se le asignó un valor de 90mmol/l [9].

Una vez obtenidos los valores de  $C(0)_{Na}^{Pl}$  y  $C(0)_{otros}^{Pl}$  se calculó la concentración total inicial en el plasma utilizando la siguiente relación [25]:

$$C(0)_{pl} = 2 \cdot C(0)_{Na}^{Pl} + C(0)_{otros}^{Pl} \quad (14)$$

Para el caso de la concentración inicial total en el compartimento extracelular  $C(0)_e$ , se basó en la concentración inicial del plasma y la concentración de otros solutos [25]:

$$C(0)_{otros}^e = C(0)_{otros}^{Pl} - 0.22 \cdot C(0)_{Na}^{Pl} \quad (15)$$

$$C(0)_e = 2 \cdot \left( \frac{1}{0.989} \right) \cdot C(0)_{Na}^e + C(0)_{otros}^e \quad (16)$$

Debido a la presencia de bombas activas, el intercambio neto de sodio entre los compartimentos intracelular y extracelular es muy pequeño por lo cual se consideró en este modelo que no existe un intercambio de sodio entre estos.

En el caso de la concentración de sodio en el compartimento intracelular, se tomó el valor de  $C(0)_{Na}^i = 5$  mmol/l, [9] que, junto con la suposición anterior de que las concentraciones son iguales al inicio de la sesión, se calculó la concentración de los demás solutos en este compartimento como sigue:

$$C(0)_{otros}^i = 2 \cdot C(0)_{Na}^e + C(0)_{otros}^e - 2 \cdot C(0)_{Na}^i \quad (17)$$

Como se explicó anteriormente, la masa de sodio en el compartimento intracelular  $M_{Na}^i$  es constante:

$$C_i^{Na}(t) = \frac{M_{Na}^i}{V_i(t)} \quad (18)$$

Las concentraciones totales de sodio por compartimento en el tiempo, están determinadas por las siguientes ecuaciones:

$$C_e^{Na}(t) = \frac{M_{Na}^e(t)}{V_e(t)} \quad (19)$$

$$C_{pl}^{Na}(t) = \frac{M_{Na}^{pl}(t)}{V_{pl}(t)} \quad (20)$$

Con las ecuaciones anteriores, se formularon las relaciones para las concentraciones totales por cada compartimento, siendo estas:

$$C_i(t) = \frac{M_{Na}^i + M_{Na}^{otros}}{V_i(t)} \quad (21)$$

$$C_e(t) = \frac{2M_{Na}^e(t) + M_{Na}^{otros}}{V_e(t)} \quad (22)$$

$$C_{pl}(t) = \frac{2M_{Na}^{pl}(t) + M_{Na}^{otros}}{V_{pl}(t)} \quad (23)$$

#### 7.4 Transporte de Sodio

Para la simulación del intercambio de sodio entre los compartimentos extracelular, plasmático y el dializante, se utilizaron dos tipos de transporte: la difusión y el transporte convectivo (ultrafiltración). La remoción de soluto de un compartimento por ultrafiltración o transporte convectivo no cambia la concentración del soluto en el compartimento original [9].

#### 7.4.1 Difusión:

El proceso difusivo entre los compartimentos extracelular y plasmático se modela basándose en la ecuación de Fick (Ecuación 1)

$$Diff_{ep}(t) = kd_{Na}(C_{Na}^e(t) - C_{Na}^{pl}(t)) \quad (21)$$

Dónde  $kd_{Na}$  es la constante de flujo del sodio para membranas. Cabe señalar que a mayor la permeabilidad de la membrana, mayor es el flujo. [26]

Para el caso de la difusión entre el compartimento plasmático y el dializante, se utilizó la ecuación de Fick,  $D_{Na}$  como constante de flujo del sodio y el factor  $1 - \frac{U(t)}{B(t)}$ , el cual denota que si la ultrafiltración  $U(t)$  y el flujo de sangre  $B(t)$  tienen el mismo valor, no habrá transporte por difusión. En el caso de que no exista Ultrafiltración, el transporte de solutos únicamente será por difusión.

El flujo de sangre en el circuito extracorpóreo  $B(t)$  se consideró constante y se usó un valor de 300ml/min [25].

$$Diff_{pd}(t) = D_{Na} \left(1 - \frac{U(t)}{B(t)}\right) (C_{Na}^{pl} - C_{Na}^D) \quad (22)$$

#### 7.4.2 Transporte convectivo:

La convección, advección o ultrafiltración, consiste en movimiento de solutos, en este caso el sodio, a través de la membrana semipermeable por arrastre. Dichos solutos son forzados a pasar a través de esta membrana por el movimiento de líquido provocado por  $J_{ep}(t)$  en la interfaz extracelular/plasma y  $U(t)$  en la interfaz plasma/dializante [25]. La remoción de soluto de un compartimento por ultrafiltración o transporte convectivo, no cambia la concentración de soluto  $C_{Na}^e(t)$  y  $C_{Na}^{pl}(t)$  en el compartimento original [9].

$$Cnv_{ep}(t) = J_{ep}(t) \cdot C_{Na}^e(t) \quad (23)$$

$$Cnv_{pd}(t) = U(t) \cdot C_{Na}^{pl}(t) \quad (27)$$

### 7.5 Intercambio de masa de Sodio

La suposición de que la masa del compartimento intracelular es constante, proviene de que el flujo de las bombas de sodio balancea el flujo pasivo neto de sodio del líquido extracelular hacia la célula [9].

El intercambio de masa de sodio entre el plasma, el líquido extracelular y el dializante, se modeló con las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dM_{Na}^{pl}(t)}{dt} = Diff_{ep}(t) + Cnv_{ep}(t) - (Diff_{pd}(t) + Cnv_{pd}(t)) \quad (28)$$

Esta ecuación muestra que, para el caso del compartimento plasmático, el cambio de la masa de sodio está gobernado por un lado por la difusión y la convección en la interfaz con el compartimento extracelular y por el otro, por el proceso difusivo en la interfaz con el dializante y la advección producida por la ultrafiltración.

$$\frac{dM_{Na}^e(t)}{dt} = -Diff_{ep}(t) - Cnv_{ep}(t) \quad (29)$$

Para el caso del compartimento extracelular, al no haber transporte de moléculas entre éste y el compartimento intracelular, el cambio de masa de sodio en este compartimento se debe únicamente a los procesos de difusión y convección en la interfaz con el compartimento plasmático.

### 7.6 Flujo de líquido entre compartimentos:

El intercambio de fluido entre el espacio intracelular, extracelular y el plasma está gobernado por la variación en la osmolaridad entre compartimentos o su cambio de concentración total

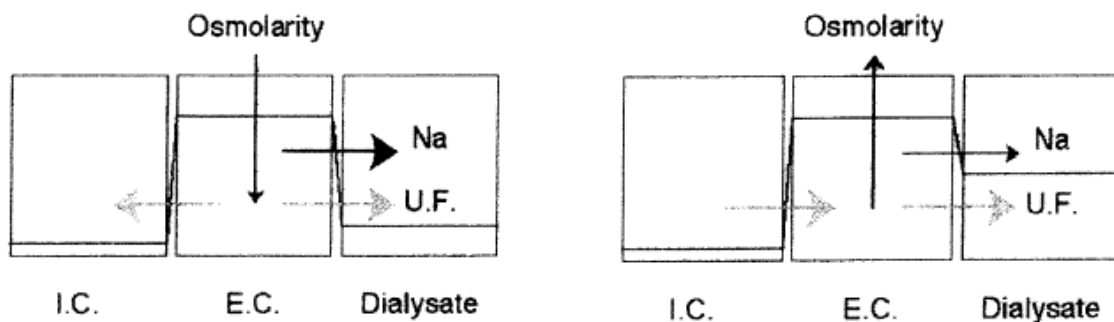


Figura 16: Comportamiento de la Osmolaridad entre los compartimentos. A mayor osmolaridad en el líquido extracelular existe un incremento en la cantidad de volumen que se desplaza hacia el dializante [25].

Por tanto, la presión osmótica es proporcional a la diferencia en el número de partículas de soluto entre los compartimentos. Además, se asumió que los compartimentos se encuentran mezclados de manera homogénea para así poder hacer uso de la fórmula de Van't Hoff:

$$J_{ie}(t) = -k_0 \cdot R \cdot T \cdot (C_e(t) - C_i(t)) \quad (24)$$

$$J_{ep}(t) = k_0 \cdot R \cdot T \cdot (C_{pl}(t) - C_e(t)) \quad (25)$$

La presencia de canales permeables al agua (acuaporinas) [8] en la membrana celular, la hace relativamente permeable al agua, lo que se traduce en una  $k_0$  grande.

Las constantes R y T son la constante universal de los gases  $<0.623 \text{ l torr/mmol K}>$  [10] y la temperatura absoluta en Kelvin  $<K>$ . Para el caso del coeficiente de filtración de fluido extracelular y del coeficiente de filtración de fluido intracelular  $k_0$  se utilizaron valores de la literatura (Tabla 1).

### 7.7 Cambio de volumen de los compartimentos

El cambio de volumen de cada compartimento se modeló con las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dV_{pl}(t)}{dt} = J_{ep}(t) - U(t) \quad (26)$$

$$\frac{dV_e(t)}{dt} = J_{ie}(t) - J_{ep}(t) \quad (27)$$

$$\frac{dV_i(t)}{dt} = -J_{ie}(t) \quad (28)$$



## 7.8 Constantes

Se utilizaron las siguientes constantes para el modelo, obtenidas de la literatura:

Nombre	Símbolo	Valor	
Constante universal de los gases	<b>R</b>	0.623 l torr/mmol K	[10]
Temperatura absoluta	<b>T</b>	300 K	[10]
Coeficiente de filtración de fluido intracelular/extracelular	<b><math>k_o</math></b>	0.214 l/min torr	[9]
Dialisancia al Sodio del dializador	<b><math>D_{Na}</math></b>	0.770 l/min	[25]
Coeficiente de difusión del Sodio	<b><math>kd_{Na}</math></b>	0.241 l/min	[26]
Razón de afluencia de la sangre	<b><math>Q_B</math></b>	0.300 l/min	[9]

Tabla 1- Constantes utilizadas en el modelo

## 7.9 Variables del equipo de Hemodiálisis

Como se mencionó anteriormente, el líquido de la máquina se reemplaza aproximadamente cada 120 minutos, con base en esto se consideró para el modelo que no hay un incremento en la concentración de sodio en el dializante, por ello sólo se utilizaron valores constantes de esta en la ecuación 25 ( $C_{Na}^D=140-160<mmol/l>$  [9]).

Cabe señalar que incrementar la ultrafiltración  $U(t)$  no sólo incrementa la tasa de remoción de agua, sino también el transporte convectivo de solutos  $Cnv_{pd}(t)$ . Este flujo convectivo, no cambia la concentración del compartimento, solo la difusión pasiva. [9]

En la práctica, el médico es libre de elegir la tasa de ultrafiltración  $U(t)$  y la concentración de sodio en el dializador  $CD_{Na}$ . En una sesión estándar, el nivel de sodio en el dializador es generalmente constante, mientras que la tasa de ultrafiltración es constante o se establece como una función decremental del tiempo [27]. La tasa de ultrafiltración ( $U(t) <l/min>$ ) para este modelo se consideró constante al igual que la duración de la sesión (240min [5]).

## 7.10 Reactancia empírica.

Una vez obtenidos los valores de los 3 volúmenes en la sesión y utilizando las medidas antropométricas del paciente: el peso (kg), el índice de masa corporal (IMC) ( $kg/m^2$ ), la altura (cm) y basándose en las ecuaciones de mezcla de Hanai [29] se hizo el cálculo de  $R_o(t)$  para cada minuto de la sesión que es equivalente a la resistencia a 0Hz de la gráfica Cole-Cole (figura 7) y es equivalente a la resistencia del líquido extracelular:

$$ECW(t) = k_e \left( \frac{H^2 \sqrt{W(t)}}{R_0(t)} \right)^{\frac{2}{3}} \quad (29)$$

Debido a que se está modelando ECW ( $V_e$ ) se puede despejar la fórmula para obtener la  $R_0$  modelada:

$$R_0(t) = \frac{H^2 \sqrt{W(t)}}{\left( \frac{V_e(t)}{k_e} \right)^{\frac{3}{2}}} \quad (30)$$

La resistencia intracelular ( $R_i$ ) se representa con una ecuación similar, pero, debido a el compartimento intracelular tiene una  $R_i$  y además un componente capacitivo (figura 11), ésta no puede ser considerada como la resistencia a frecuencia infinita. [29] Por ello para  $V_i$  se propone la ecuación siguiente:

$$ICW(t) = k_i \left( \frac{H^2 \sqrt{W(t)}}{R_i(t)} \right)^{\frac{2}{3}} \quad (31)$$

De esta ecuación se despeja  $R_i$ :

$$R_i(t) = \frac{H^2 \sqrt{W(t)}}{\left( \frac{V_i(t)}{k_i} \right)^{\frac{3}{2}}} \quad (32)$$

Las constantes  $k_e$  y  $k_i$  de las ecuaciones 37 y 38 son funciones de BMI, descritos por el siguiente par de ecuaciones, las cuales dependen de la resistividad del líquido extracelular e intracelular, así como de la densidad del cuerpo y un factor de corrección de la medición del cuerpo [4,5]:

$$k_e = \frac{a}{\text{BMI}(t)} + b \quad (39)$$

$$k_i = \frac{c}{\text{BMI}(t)} + d \quad (40)$$

Los valores de estas constantes fueron calculados de manera empírica en [7, 9, 10] obteniendo  $a=0.188$ ,  $b=0.2883$ ,  $c=5.8758$ ,  $d=0.4194$ .

Debido a que se simuló una medición constante de la reactancia se tendrá que calcular el BMI(t) así como el peso  $W(t)$  para cada instante de esta. Como se mencionó al principio de esta sección en un adulto normal, el peso del líquido es el 58% del peso del individuo [10], definiendo así el peso como:

$$W(t) = V_i(t) + V_e(t) + V_{pl}(t) + 0.42 \cdot W_{pl}(t) \quad (41)$$

La BMI(t) fue calculada con la altura (h) y el peso (W) del paciente:

$$\text{BMI}(t) = \frac{W(t)}{h^2} \quad (42)$$

Una vez obtenidos los valores modelados de  $R_0$  y  $R_i$ , el siguiente paso fue utilizar la siguiente relación para obtener  $R_\infty$  [34]:

$$\frac{1}{R_\infty(t)} = \frac{1}{R_0(t)} + \frac{1}{R_i(t)} \quad (33)$$

$$R_\infty(t) = \frac{R_0(t)R_i(t)}{R_0(t) + R_i(t)} \quad (44)$$

Una vez obtenido  $R_\infty$  y  $R_0=R_e$  se obtienen los puntos donde el diagrama Cole-Cole (figura 17) interseca al eje de la Resistencia.

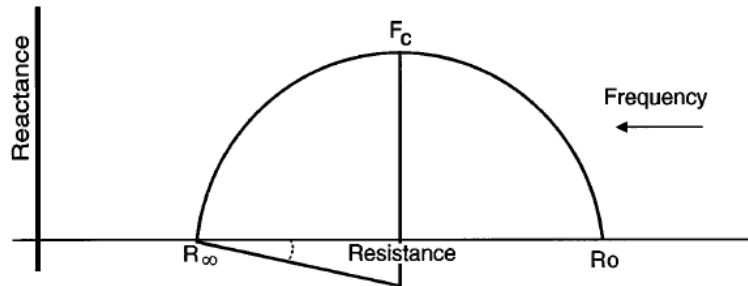


Figura 17: Diagrama Cole-Cole. Se muestra el semicírculo, así como sus intersecciones con el eje x ( $R_0=R_e$  y  $R_\infty$ ) [31]

Asumiendo, además, que la distribución de la relajación de frecuencias de los tejidos  $\alpha$  [31] es igual a 0 (i.e. no existe relajación), se puede tomar la consideración de que la distribución de resistencias de la BIA es un semicírculo el cual tiene un diámetro igual a:

$$d(t) = R_0(t) - R_\infty(t) \quad (45)$$

Al no considerar la relajación de frecuencias, se puede asumir entonces que la reactancia central  $X_c$  se encuentra sobre el centro de la circunferencia a una distancia igual al radio de esta:

$$X_c(t) = \frac{R_0(t) - R_\infty(t)}{2} \quad (34)$$

Como se menciona en [5], la reactancia aumenta conforme transcurre la sesión de hemodiafiltración, como consecuencia de la remoción de líquido del paciente, por ello se propuso que existe una relación entre la Reactancia central ( $X_c$ ) y la razón entre los volúmenes intracelular y extracelular  $V_i/V_e$ , por ello se puede proponer una ecuación la cual relaciona estos dos parámetros partiendo de las ecuaciones 36 y 37:

$$\frac{ICW(t)}{ECW(t)} = \frac{Vi(t)}{Ve(t)} = \frac{k_i \left( \frac{H^2 \sqrt{W}}{R_i} \right)^{\frac{2}{3}}}{k_e \left( \frac{H^2 \sqrt{W}}{R_0} \right)^{\frac{2}{3}}} \quad (47)$$

Renombrando la relación  $\frac{k_i}{k_e}$  como K, y tomando las ecuaciones 40 y 42 podemos enunciar que la relación entre volúmenes  $\frac{Vi(t)}{Ve(t)}$ , está dada por la siguiente relación en términos de la reactancia:

$$\frac{Vi(t)}{Ve(t)} = K \left( \frac{2}{R_\infty} \cdot X_c(t) \right)^{\frac{2}{3}} \quad (48)$$

O en términos de la reactancia:

$$X_c(t) = \frac{R_\infty}{2} \cdot K^{\frac{3}{2}} \cdot \left( \frac{Vi(t)}{Ve(t)} \right)^{\frac{3}{2}} \quad (49)$$

## 8. Resultados

### 8.1 Modelo de 3 compartimentos.

Con el fin de hallar las variables de las cuáles depende el error y si es o no controlable se procedió a simular el modelo en un paciente con una altura de 1.70m, el cual tiene un peso seco (objetivo) de 72.5kg, y llega a la sesión de hemodiálisis con un peso de 76.4kg. A este se le sometió a una sesión de 240min. Se utilizó una tasa de ultrafiltración constante, con valor de 0.01625 l/min. Se utilizaron los valores de la literatura [9] para las ecuaciones (véase Tabla 1). Además, se supuso con fines de validación del modelo que la concentración inicial de sodio plasmático tuviera un valor de 140mmol/l, y la concentración de otros solutos (incluida la urea, la cual como se menciona en [9] tiene una pequeña contribución al flujo de agua intercompartimental) un valor de 90mmol/l. Para el dializador, se utilizó una concentración de Na con valor de 149mmol/l [32].

Al final de la sesión de hemodiálisis, se supuso que el cuerpo del paciente regresa a los valores de una persona sana [4], i.e. que su relación peso-volumen está definida por la siguiente ecuación:

$$W_{\text{final}} = (Vi(t) + Ve(t) + Vp(t)) + 0.4 \cdot W_{\text{inicial}} \quad (35)$$

Al inicio de la sesión, debido a que el paciente llega con una mayor cantidad de agua por su patología, se supuso que, el peso del paciente es igual a:

$$W_{\text{inicial}} = 0.60 \cdot V_{\text{Total inicial}} \quad (36)$$

Para comprobar el comportamiento del modelo, se realizaron pruebas con el paciente modelo descrito con anterioridad bajo 3 criterios: el modo normal de funcionamiento, es decir, actuando tanto la difusión como la ultrafiltración en la interfaz plasma/dializante, teniendo sólo la difusión activa (sin ultrafiltración) y utilizando sólo la ultrafiltración (sin difusión)

Con el fin de comprobar que el modelo funciona correctamente, se graficó la relación obtenida entre los volúmenes intracelular y extracelular en [9] que, si considera a la urea en sus resultados, y se comparó la relación existente entre esta y la obtenida en la simulación utilizando los mismos parámetros.

## 8.2 Masa de Sodio

Se pudo observar (figura 18) que para el caso en el que sólo estuvo activa la difusión, no hubo intercambio de líquido con el exterior (dializante). Únicamente se presentó un ingreso de partículas de sodio provenientes del dializante de aproximadamente 243.4mmol en total divididos entre los dos compartimentos (175mmol en el compartimento extracelular y 68.4mmol en el plasmático) debido al gradiente de difusión hacia el compartimento plasmático y de este hacia el compartimento extracelular para intentar igualar la concentración mayor y constante del dializante. Además, se observó que este ingreso de sodio se alojó en el compartimento plasmático en los primeros 20 minutos de sesión y posteriormente se distribuyó entre éste y el compartimento extracelular.

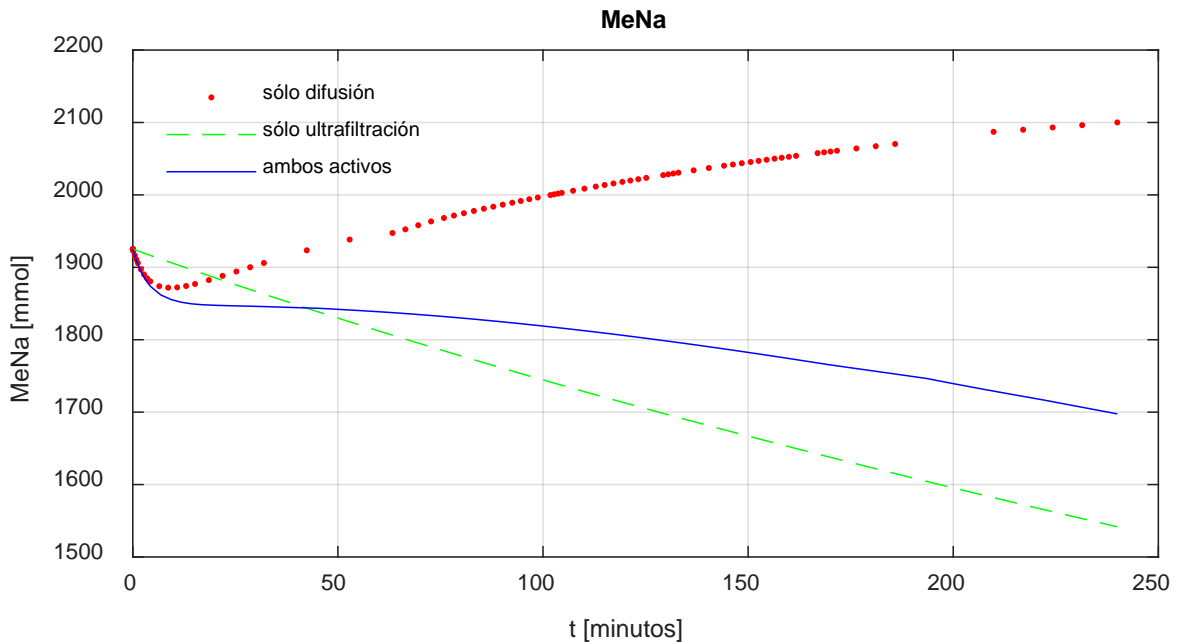


Figura 18: Cambio de masa  $Me_{Na}$ . Se observa que cuando sólo está presente la difusión al ser mayor la concentración en el dializante, el sodio se difunde hacia este compartimento (175mmol). Para el caso de la ultrafiltración se observa que hay una reducción de sodio causada por el arrastre generado por la advección (383mmol). Cuando ambos transportes están activos se pudo observar que se presenta una pérdida menor en magnitud que con la ultrafiltración (227mmol) mostrando con esto que la difusión restringe el movimiento excesivo de sodio.

Cuando sólo se activó la ultrafiltración, se pudo observar que la pérdida de masa de sodio de los compartimentos fue más acelerada (383 mmol para el caso del compartimento extracelular y 69.9mmol para el compartimento plasmático) y se debió netamente al arrastre generado por la ultrafiltración en el compartimento plasmático y por la advección para el caso del compartimento extracelular.

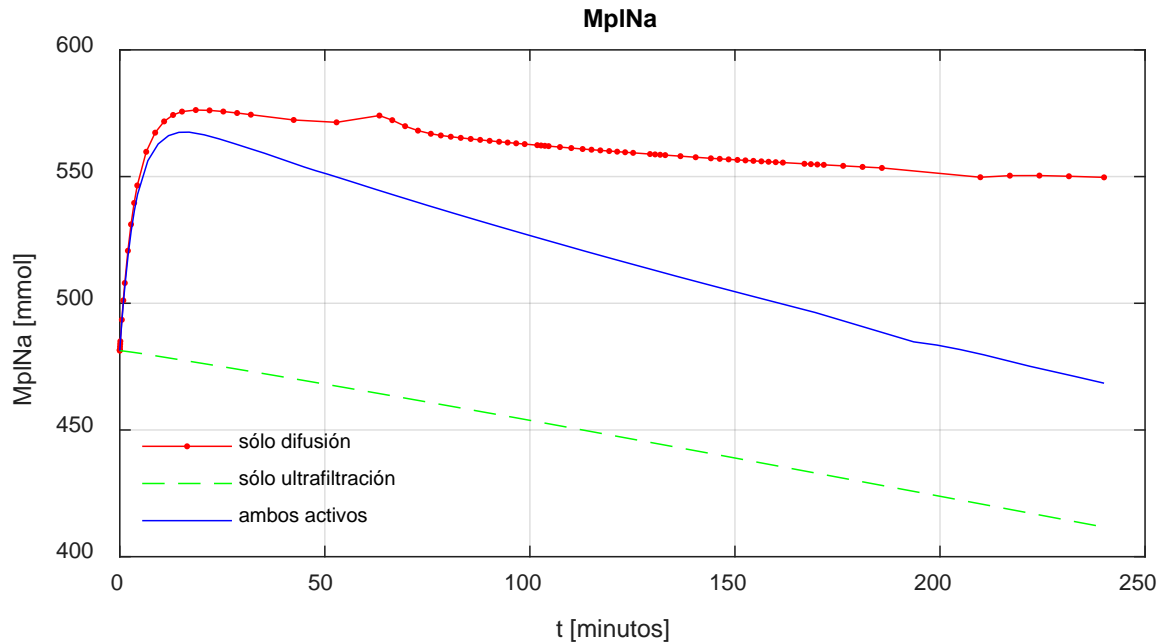


Figura 19: Cambio de masa  $Me_{Na}$  y (b)  $Mpl_{Na}$ . Se observa que el comportamiento del sodio en el compartimento plasmático al sólo estar la difusión presente es incremental (68.4mmol) debido a la concentración mayor de sodio en el dializante (149mmol/l en el dializante vs 140mmol/l en plasma) ocasionando que este se desplace hacia el plasma para equilibrar la concentración. Cuando sólo está la ultrafiltración activa se observa un comportamiento similar que en el compartimento extracelular, i.e. hay una pérdida más marcada (69.6mmol) de soluto. Al ser el plasma la interfaz entre el líquido extracelular y el dializante se puede observar que el comportamiento del sodio en plasma al estar ambos transportes activos muestra primero un aumento y después cae hasta un valor cercano al inicial (pierde sólo 12.8mmol de Na).

Al estar ambos transportes activos se notó que hubo una remoción de sodio de los compartimentos menos pronunciada en comparación a cuando sólo la ultrafiltración estuvo activa debido a que los cambios son desacelerados por la difusión (227mmol en el compartimento extracelular y 12.8mmol en el compartimento plasmático (figura 19)).

### 8.3 Concentraciones

Se observó que para el caso de la concentración de sodio (figura 20) de los compartimentos cuando sólo se simuló el efecto de la difusión hubo un incremento de esta intentando igualar la concentración de sodio en el dializante incrementando en el compartimento extracelular de 140mmol/l a 147 mmol/l y en el compartimento plasmático de 140mmol/l a 148.5mmol/l.

Cuando sólo estuvo presente la ultrafiltración se notó que la concentración de ambos compartimentos cayó de 140mmol/l a 136.6mmol/l para el caso extracelular y de 140mmol/l a 139.1mmol/l para el plasma. El mayor cambio en la concentración del compartimento extracelular se debió a que la mayor parte del líquido removido provino de este compartimento viéndose reflejado en esta caída en su concentración.

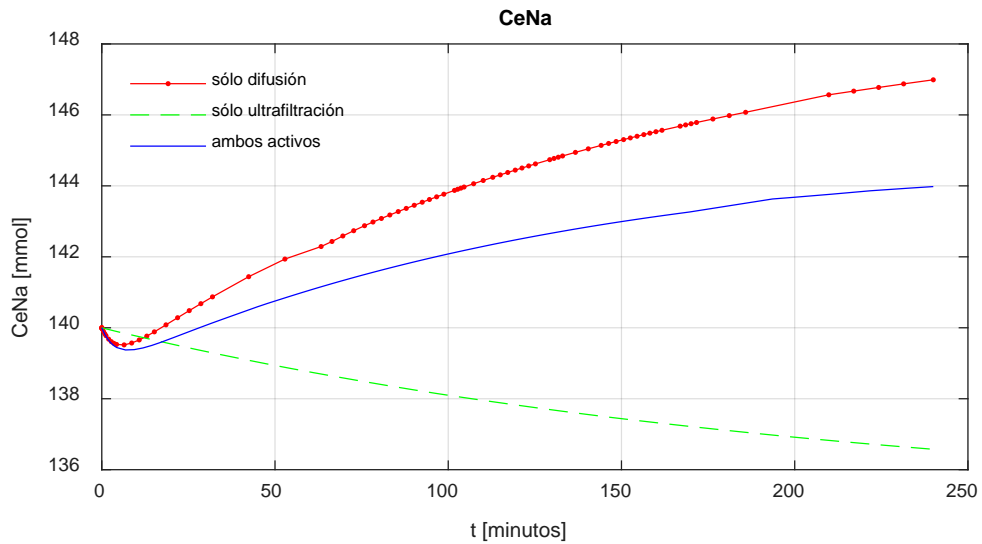


Figura 20: Concentraciones de sodio en el líquido extracelular. Se observó que para el caso difusivo hay un incremento en la concentración (140-147 mmol/l), la cual busca igualar a la concentración del dializante (149mmol/l). En el caso de la ultrafiltración se notó que la concentración cae 4mmol/l debido a que se supuso que el dializante tiene la misma concentración que el cuerpo (140mmol/l) por lo que esta caída se debe al movimiento de soluto causado por la convección. Cuando ambos transportes están activos se pudo observar que la concentración extracelular de sodio vuelve a intentar igualar a la del dializante, teniendo un crecimiento menor que para el caso puramente difusivo debido al transporte de fluido entre compartimentos que en consecuencia incrementan la concentración del compartimento.

Al simular ambos transportes, se observó que la concentración de ambos compartimentos tiende a buscar el equilibrio con la concentración del dializante, incrementando de 140 a 144 mmol/l en el compartimento extracelular y de 140 a 147.7mmol/l en el plasma (figura 21)). Se pudo notar que este incremento no es tan elevado debido a que la masa de sodio en ambos compartimentos baja disminuyendo su concentración siendo esta contrarrestada con el ingreso de líquido a ambos compartimentos.



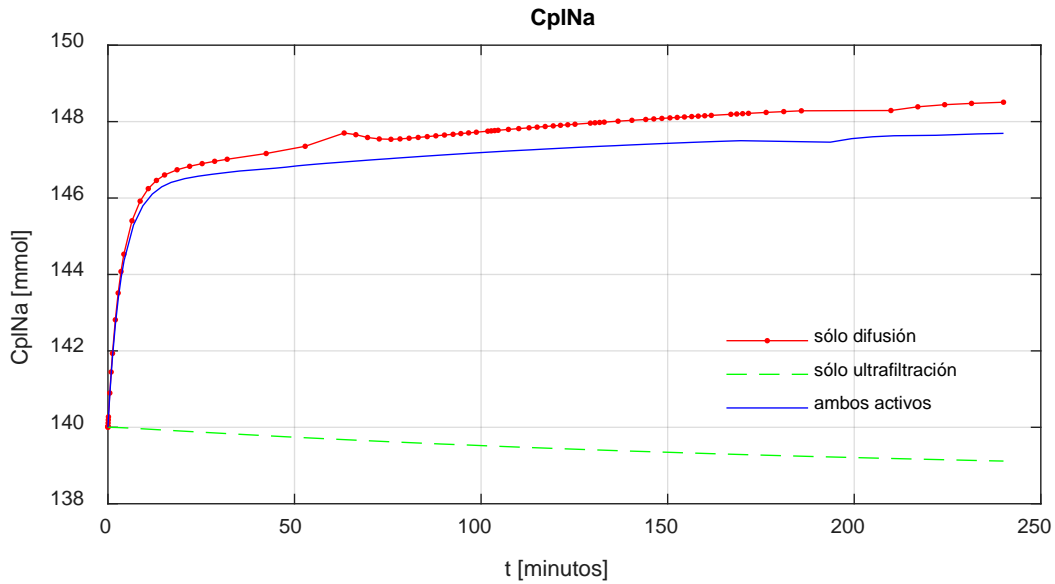


Figura 21: Concentraciones de sodio en el plasma. Se puede observar que el plasma al tener un menor volumen al igual que cantidad de soluto, además de ser la interfaz entre el dializante y el líquido extracelular en el caso puramente difusivo y cuando ambos transportes están activos, se observa que busca igualar la concentración del dializante teniendo un valor similar en ambos casos (148.5mmol/l en difusión vs 147.7 cuando ambos transportes están activos). Nuevamente se aprecia que el efecto de la ultrafiltración es mayor en la caída de concentración.

#### 8.4 Volúmenes

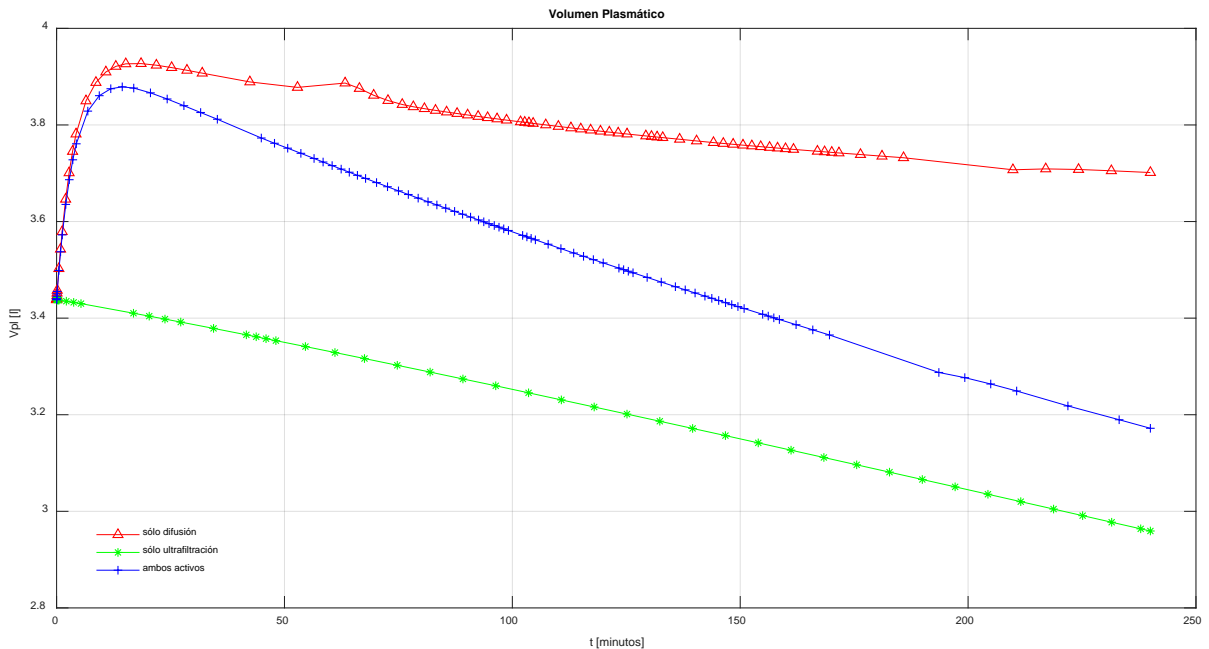


Figura 22: Volumen plasmático. Para el caso de la difusión se observó que este incrementa 246ml debido al movimiento interno de sodio que genera un reacomodo del fluido dentro del cuerpo. Cuando se presenta sólo la ultrafiltración se notó que al ser la interfaz por la cual se desplaza el fluido hacia el dializante tiene una pérdida de 496ml. Al estar ambos transportes activos se notó que existe una pérdida de 283ml la cual es menor al caso puramente ultrafiltrativo debido a que la difusión genera un gradiente que la disminuye.

Al modelar sólo la difusión, se pudo observar como hay un incremento en los primeros 15 minutos de 0.489l debido al incremento de sodio en el cuerpo para compensar el cambio en su concentración proviniendo este líquido del líquido extracelular. Por otro lado, al simular sólo la ultrafiltración se pudo observar como la pérdida de fluido tiene una pendiente negativa además de un comportamiento casi lineal debido a que la ultrafiltración está extrayendo un volumen constante de los tres compartimentos.

Cuando se simuló la difusión en conjunto con la ultrafiltración, se notó que el volumen plasmático (figura 22) es la interfaz en donde se remueve el exceso de líquido, presentando un incremento más pronunciado al inicio, y posteriormente, mostrar una caída más suave, estabilizando su volumen aproximadamente en 3.7l. Esto, al igual que el incremento en la concentración de Na, es debido a que las fuerzas osmóticas intentan alcanzar el equilibrio entre los compartimentos al sufrir una descompensación causada por la remoción de líquido vía la ultrafiltración y la remoción de Na por difusión y convección.

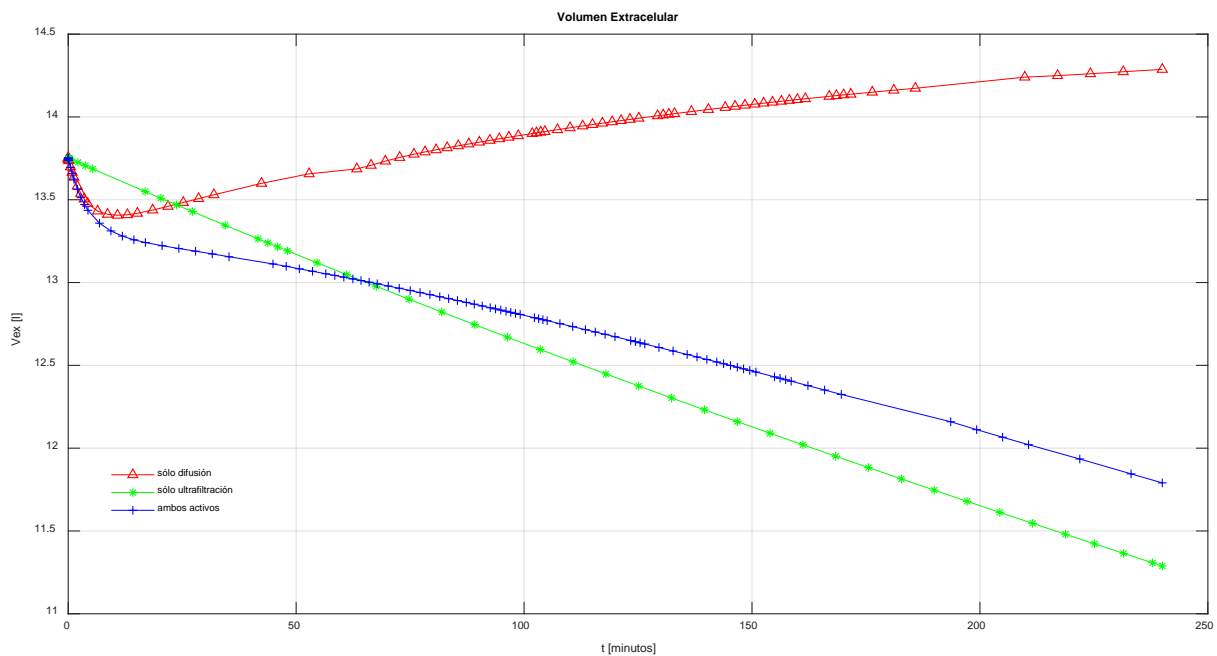


Figura 23: Volumen extracelular. Se observa que en el líquido extracelular hay un incremento de 540ml debido a las fuerzas osmóticas que generan un movimiento de fluido para compensar el cambio de soluto ocasionado por la difusión de sodio proveniente del dializante. Cuando sólo está presente la ultrafiltración se puede observar que esta generó una pérdida de 2.46l. Cuando ambos transportes participaron se observa una pérdida menor (1.96l) que para el caso de sólo ultrafiltración

Cuando sólo estuvo activa la difusión en el modelo (figura 23), se pudo observar que es en el compartimento extracelular en donde se aloja el exceso de líquido, pues al haber un incremento de sodio en el cuerpo es aquí donde se deposita la mayor parte de este, generando como consecuencia que haya un movimiento de líquido de los compartimentos intracelular y plasmático para compensar este exceso y equilibrar la concentración con la del dializante que es la que el cuerpo intenta igualar. Al igual que en el cambio de volumen en plasma se pudo observar que la pérdida de fluido en este compartimento también tiene un comportamiento lineal

En el caso del compartimento extracelular (figura 23), que es donde se depositan el exceso de Na y agua cuando se padece insuficiencia renal [10], al simular ambos transportes, se presenta una mayor pérdida de agua durante la sesión de hemodiálisis. Al principio, incrementa aproximadamente 100ml, siendo su origen el intercambio hídrico, con agua proveniente del plasma, el cual intenta compensar los cambios en concentración por medio de las fuerzas osmóticas entre los 3 compartimentos. Posteriormente, empieza a tener una caída lineal, pues después del periodo de descompensación causado por la extracción de Na y agua, comienza a tener una pérdida relativamente estable, congruente con la ultrafiltración constante a la cual está sujeto el paciente.

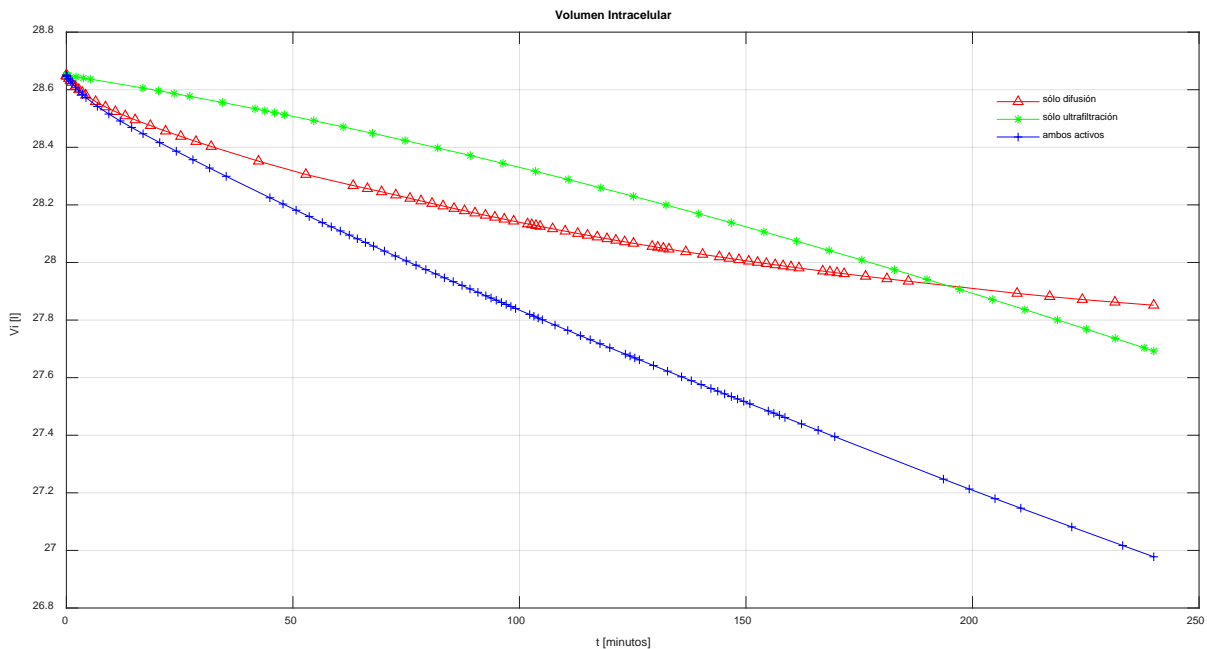


Figura 24: Volumen intracelular. Se observó que hay un reajuste de líquido en este compartimento para el caso en el que sólo hay difusión, este compartimento al considerarse constante la cantidad de soluto sólo tiene cambios de volumen generados por ósmosis. En los 3 escenarios pierde líquido perdiendo 1.96l en el caso en que ambos transportes están activos debido a que este compartimento es el que tiene que compensar el cambio de concentración en el compartimento extracelular.

Como se mencionó en la sección de Materiales y Métodos, el compartimento intracelular (figura 24), mantiene una masa (y por ende una concentración) constante de Na, debido a la presencia de bombas activas en las membranas celulares, las cuales se encargan de compensar con una mayor velocidad los cambios en estos. Se observa que, tiene una reducción en el volumen de aproximadamente 1.67l causado por la estabilización del sistema a las descompensaciones causadas por la extracción de Na y líquido. Es evidente que el compartimento tiene una pérdida menor de líquido con respecto al compartimento extracelular, debido a la presencia de bombas activas que buscan el equilibrio de manera casi imperceptible para la escala de tiempo de la simulación. Así pues, el compartimento únicamente pierde agua, al buscar el equilibrio osmótico con el compartimento extracelular.

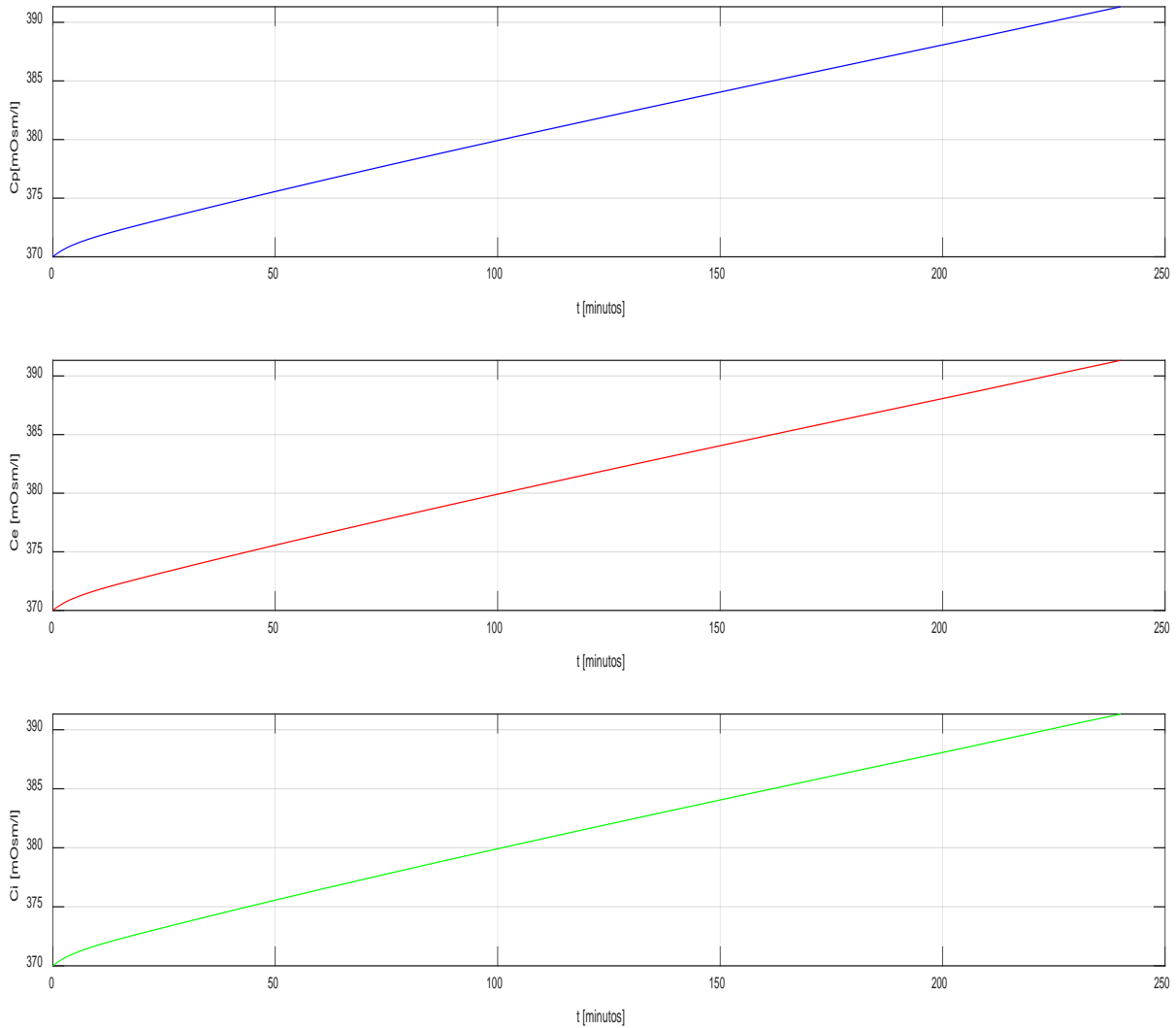


Figura 25: Concentraciones totales (a) plasmática, (b) extracelular e (c) intracelular. Se observa que los 3 compartimentos buscan el equilibrio en sus concentraciones totales logrando esto con los cambios de fluido entre ellos.

Debido a que el cuerpo humano busca el equilibrio (homeostasis), se pudo observar que los tres compartimentos tienden a igualar sus concentraciones totales en cada instante de tiempo (figura 25). Al principio la concentración de los compartimentos disminuye, debido nuevamente a los mecanismos de autorregulación que tienden a equilibrar el exceso de Na y agua al inicio de la sesión de Hemodiálisis. Cuando se inicia la sesión, y se comienzan a extraer tanto agua, como solutos (en nuestro caso Na) el sistema se enfrenta a una perturbación la cual intenta compensar lo que le lleva aproximadamente 20 min estabilizarse (figuras 18 y 19), sin embargo, durante toda la simulación se observa que el sistema siempre iguala las concentraciones totales de todos los compartimentos, siendo esto indicador de que las simulaciones se están llevando a cabo correctamente.

### 8.5 Relación $V_i/V_e$

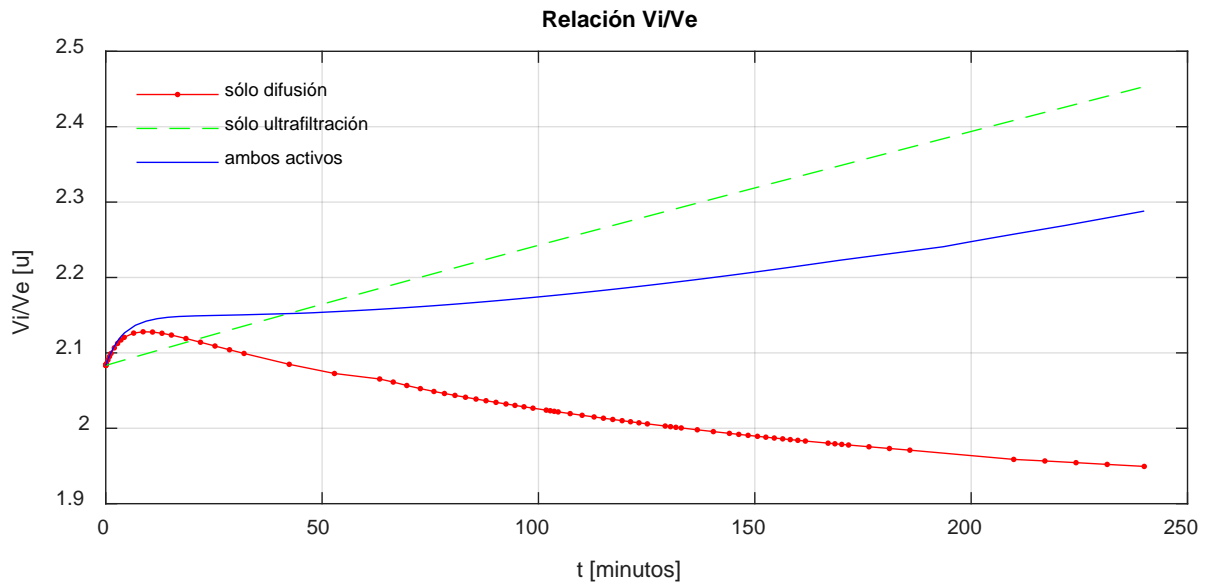


Figura 26: Relación  $V_i/V_e$  modelada. Se observa que en el caso en el que sólo existe difusión la relación es negativa, esto refleja puramente el intercambio interno intercompartmental de fluido. Para el caso de la ultrafiltración, al ambos perder líquido se observa que la relación es incremental observándose levemente una concavidad al inicio la cual refleja un incremento temporal en el líquido intracelular. Al estar ambos transportes activos se puede observar al inicio como hay un decremento mayor en el líquido extracelular (convexidad) habiendo después una pérdida proporcional en ambos compartimentos.

Posteriormente, se realizó la simulación de la relación entre volúmenes intracelular y extracelular (figura 26). Varias fuentes [9, 23, 25] consideran al compartimento extracelular y plasmático como uno sólo, por lo que se graficaron las relaciones entre el volumen intracelular y extracelular ( $V_i/V_e$ ), y la relación entre el volumen intracelular y el extracelular más el plasma ( $V_i/(V_e+V_p)$ ). En el caso de la relación  $V_i/V_e$  se pudo observar que la relación inicial entre ellos es de 2.083 y de 2.288 al final de la sesión lo cual refleja cómo es la reducción en el volumen extracelular la que gobierna este incremento.

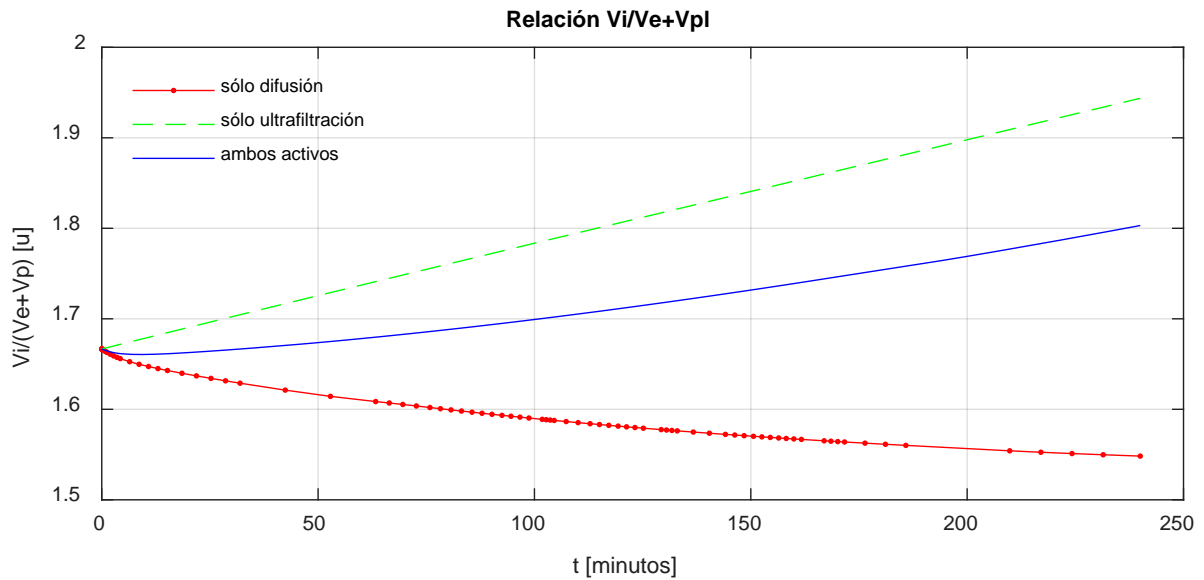


Figura 27: Relación  $V_i/(V_e+V_p)$  modelada. Al modelarse la suma del volumen plasmático y extracelular en uno sólo se puede observar que las pérdidas observadas en el líquido extracelular son intercambios con el compartimento plasmático ya que aquí se observa como esa convexidad no aparece al inicio. En el caso puramente difusivo se puede apreciar como el comportamiento de la relación demuestra que hay una pérdida en el líquido intracelular y un incremento en el líquido extracelular y plasma. Cuando ambos están activos se notó un incremento no tan marcado como en el caso en el que únicamente está presente la ultrafiltración debido a que la pérdida de fluido es mayor en el plasma (283ml) y en el líquido extracelular (1.96l) en comparación al compartimento intracelular (1.67l).

En el caso de la relación  $V_i/(V_e+V_p)$  (figura 27) se pudo observar que la relación tiene un valor menor, evidentemente causado por el incremento de alrededor de 3 litros (cantidad de líquido en el plasma) a la relación, además se observó que la curva es cóncava hacia abajo, y de una manera más suave, siendo esto causado por la constante de tiempo con la cual el volumen plasmático es removido de su compartimento y de la difusión de sodio, amortiguando en el incremento entre la relación de volúmenes.

Finalmente se pudo observar que las relaciones de volumen, cuando sólo se consideró la difusión en la simulación, ésta tiende a reducir la relación de volúmenes debido al intercambio intercompartimental de líquido al incrementarse la cantidad de sodio en estos. Cuando sólo se simuló la ultrafiltración se pudo observar que el ocurre el efecto opuesto, pues la relación aumenta de manera lineal al remover líquido del paciente.

Puesto que el no contemplar el compartimento plasmático en la simulación nos impediría usar el modelo para identificar sobrecargas de fluido en el plasma, y en concordancia con [9, 23 y 25] se utilizó la relación  $V_i/(V_e+V_p)$ , para su análisis con la reactancia central.

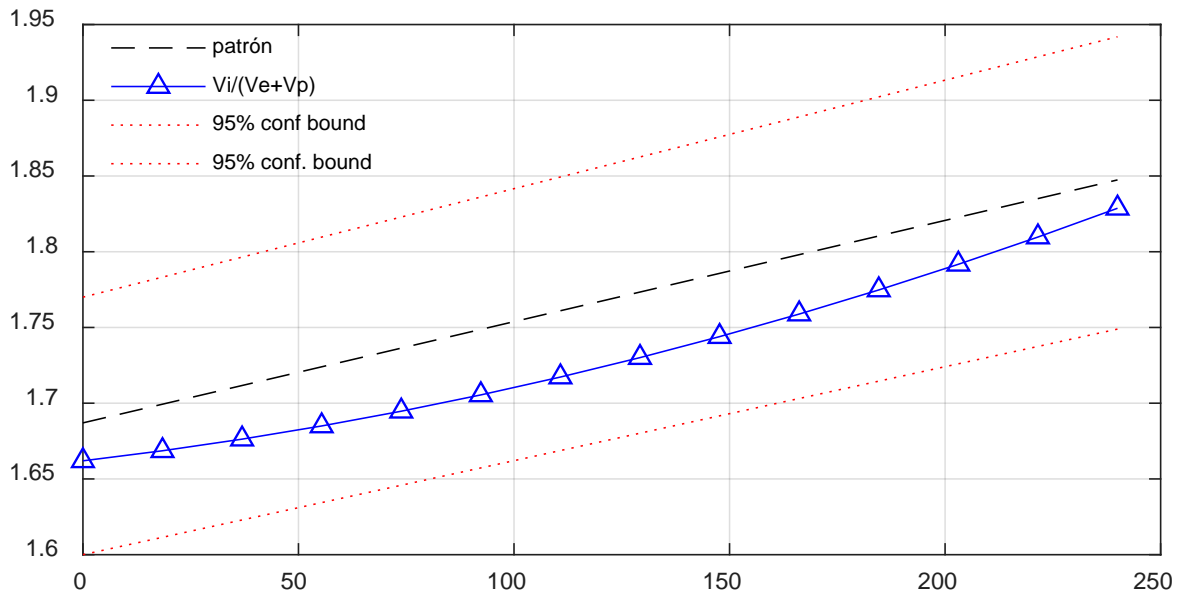


Figura 28: Relaciones comparadas contra el modelo de referencia con intervalos de confianza del 95%. Se observa que el modelo está dentro de los límites de confianza de la recta utilizada como referencia [9].

La curva utilizada para validar el modelo [9], se graficó para comparar nuestro modelo con ella, y se pudo observar (figura 28) que nuestro modelo tiene un comportamiento similar al reportado en la literatura, bajo las mismas concentraciones y volúmenes.

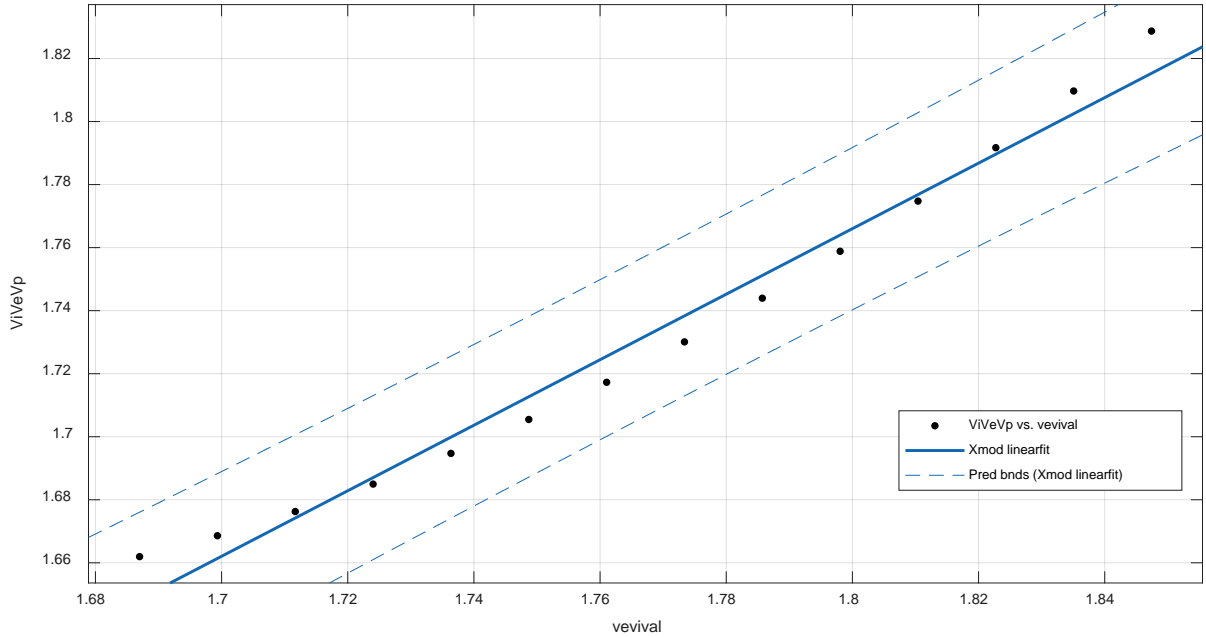


Figura 29: Relación entre el patrón de validación y el modelo simulado con los mismos parámetros. La ecuación de la recta es:  $V_i/(V_e+V_p) = 1.0395(V_i/V_e)_{\text{validación}} - 0.105$  con coeficiente de determinación  $R^2=0.9798$

Al comparar el modelo se observa que este está dentro de los intervalos de confianza del 95% (figura 29) además de que tiene un coeficiente de correlación de 0.989 con lo cual podemos asegurar que nuestro modelo tiene un comportamiento congruente a lo reportado [9] y con esto se puede considerar que ambos compartimentos (extracelular e intracelular) se comportan como en la ecuación (12), es decir, como un solo compartimento.

El modelo propuesto, como se discutió en la sección de Materiales y Métodos, no considera los efectos de la urea en el intercambio entre el paciente y el dializador. Por la correlación existente entre el modelo presentado y la recta de validación se pudo comprobar que utilizando este modelo más sencillo se pueden obtener resultados del comportamiento de la relación entre volúmenes utilizando menos parámetros.

### 8.6 Peso y Volumen Extraído

Se modeló el volumen extraído (figura 30) y el cambio en el peso del paciente. En el caso del volumen extraído se pudo observar que cae con una pendiente igual al volumen de ultrafiltración, por lo que al ser una ultrafiltración constante el valor final es de 3.9 litros.



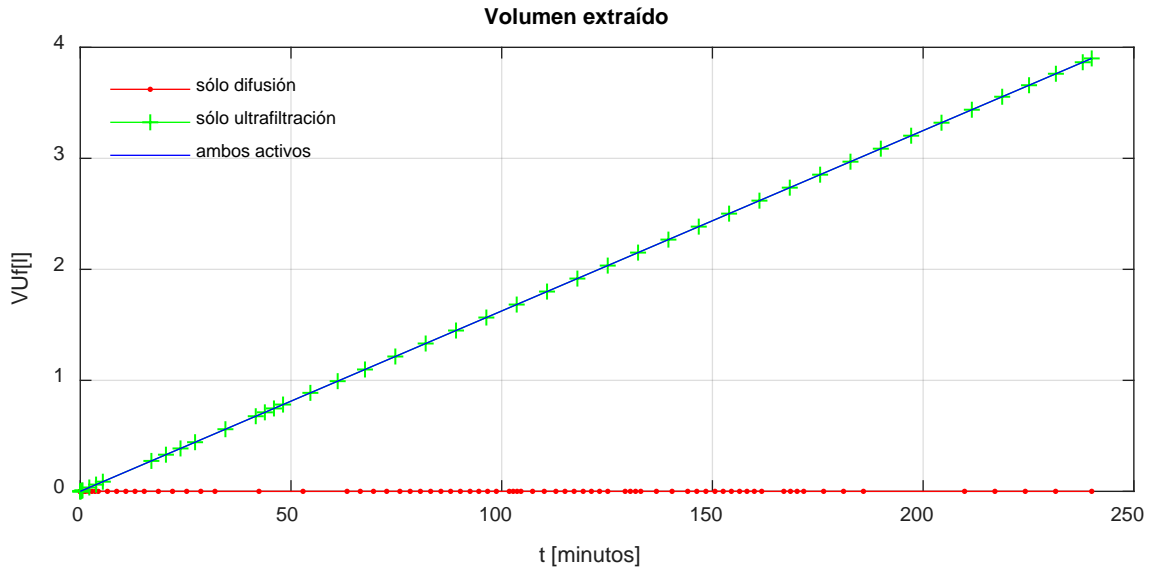


Figura 30: Volumen extraído. Se observó que al ser constante el volumen de ultrafiltración este tiene un comportamiento ascendente hasta llegar a los 3.9l. Para el caso de la difusión es evidente que este volumen es 0 durante toda la sesión.

En el caso del peso modelado (figura 31) se puede ver claramente que la pendiente con la que cae es la del volumen extraído con signo contrario, siendo esto congruente, pues, al estar extrayendo líquido, este se refleja en una pérdida en el peso debido a que la densidad del agua es de aproximadamente 1g/ml.

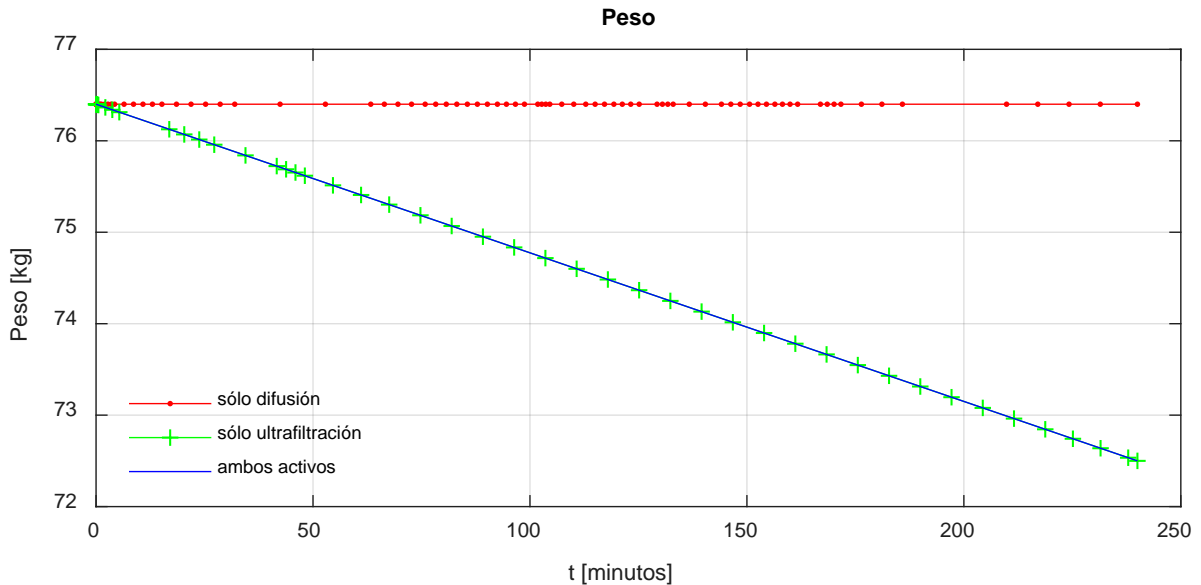


Figura 31: Cambio en peso durante la simulación. Ya que el modelo sólo contempla para el caso del cálculo del peso el cambio en volumen, en el caso de la difusión no se aprecian los gramos ganados de soluto. En los otros dos casos podemos observar como el peso es la suma de los volúmenes en el tiempo más  $0.40W_i$  como se planteó en la ecuación 41.

### 8.7 Reactancias modeladas

Al modelar la reactancia, se observó que el comportamiento tanto de  $R_0$  como de  $R_\infty$  es incremental debido a que al extraer líquido y sodio de los compartimentos se genera un incremento en la impedancia, pues el área transversal disminuye. A su vez  $R_0$  (figura 32) tiene un incremento más alto (de 569 a 684  $\Omega$ ) debido a que la mayor cantidad de líquido removido del cuerpo proviene de los compartimentos extracelular y plasmático.

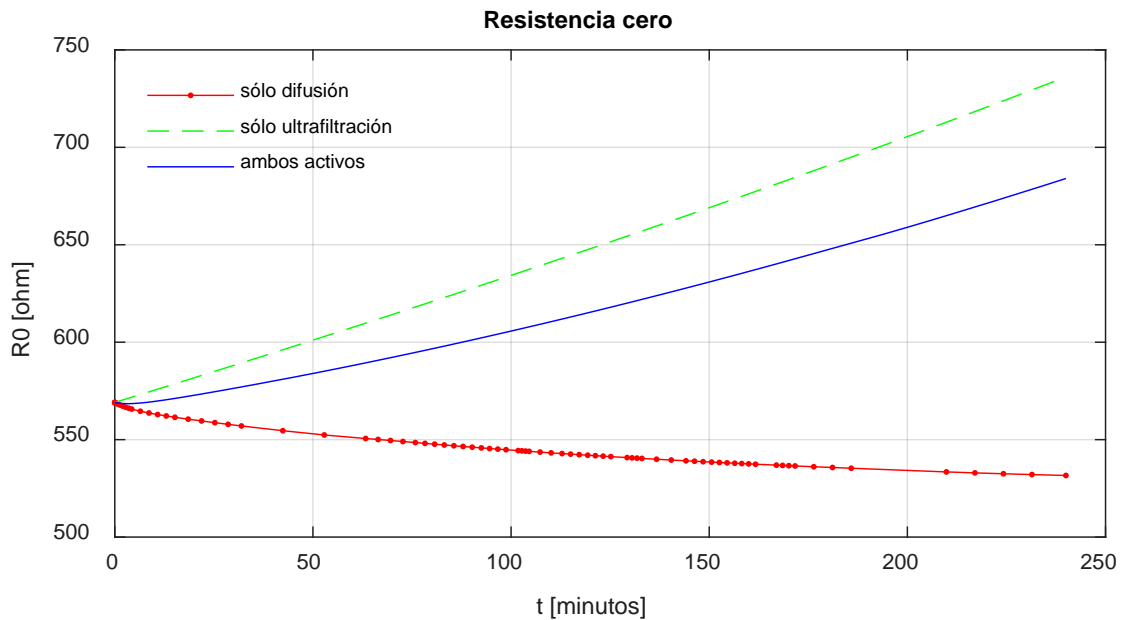


Figura 32:  $R_0$  Se puede observar como su comportamiento aunque diferente en magnitud, refleja el cambio en el volumen extracelular.

Para el caso de  $R_\infty$  (figura 33) la razón con la que cambia la resistencia es menor, debido a que el valor de la resistencia en  $R_\infty$  es aportado tanto por  $R_0$  y  $R_i$  (resistencia intracelular) en paralelo. Se nota que el valor es congruente puesto que cuando dos resistencias se encuentran en paralelo, el valor siempre debe de ser menor al valor de la resistencia de menor tamaño (en este caso  $R_0$ ). El valor de  $R_\infty$  para esta simulación fue de entre 340 y 393  $\Omega$ .

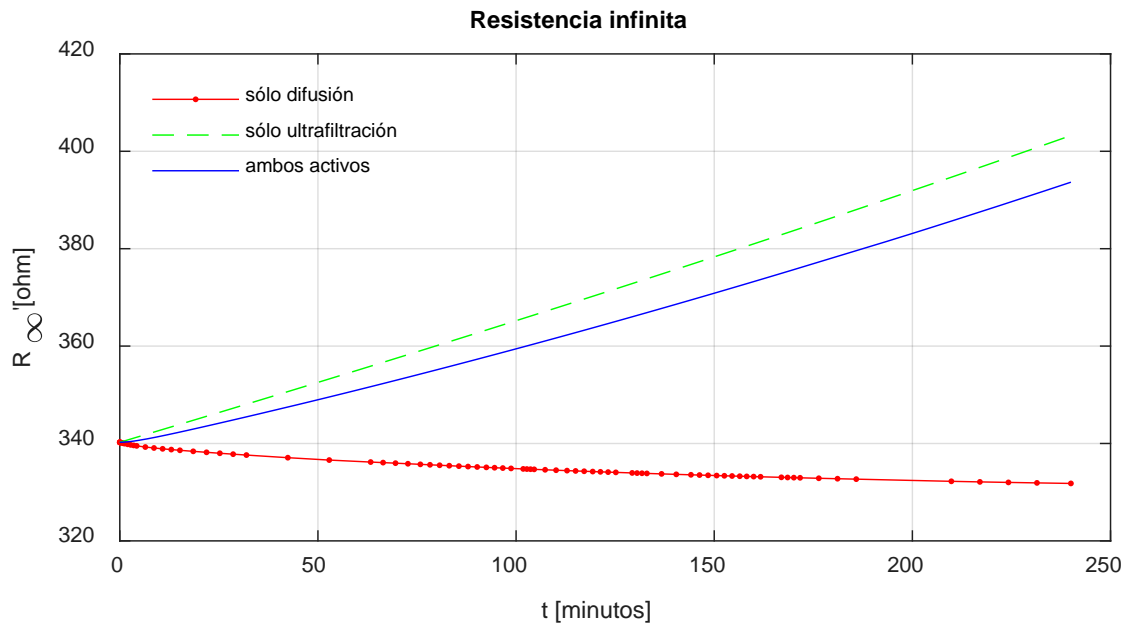


Figura 33:  $R_{\infty}$ . Podemos observar que en este caso muestra un incremento en el caso de ultrafiltración y de ambos transportes activos, reflejando que hay una pérdida global en todos los compartimentos. En el caso difusivo se observa que hay una reducción en la medición causada por el sodio entrante en el cuerpo.

Como se puede apreciar en la siguiente figura (figura 34), la Reactancia modelada tiene un comportamiento incremental, sin embargo, este oscila entre 114.4 y 145.2 $\Omega$ . A su vez en el cambio en reactancia modelada en todo el cuerpo, se pudo observar que el comportamiento es similar al de la relación  $V_i/V_e+V_p$  (figura 27) lo cual nos permite asumir que el cambio en reactancia está influenciado fuertemente por los cambios de volumen en el compartimento extracelular lo cual es congruente con las mediciones de reactancia obtenidos en [2] teniendo un comportamiento incremental el cual denota que, como se mencionó anteriormente, la reactancia aumenta conforme al paciente se le va extrayendo líquido.

Si bien, aunque la reactancia aumenta al igual que  $V_i/(V_e+V_p)$ , lo hace en diferente magnitud derivado de la resistividad de los líquidos intracelular y extracelular-plasma. Con esto es evidente que  $X_c(t)$  aumenta conforme se extrae líquido y que está influenciado directamente por los cambios de volumen en el compartimento extracelular-plasma.

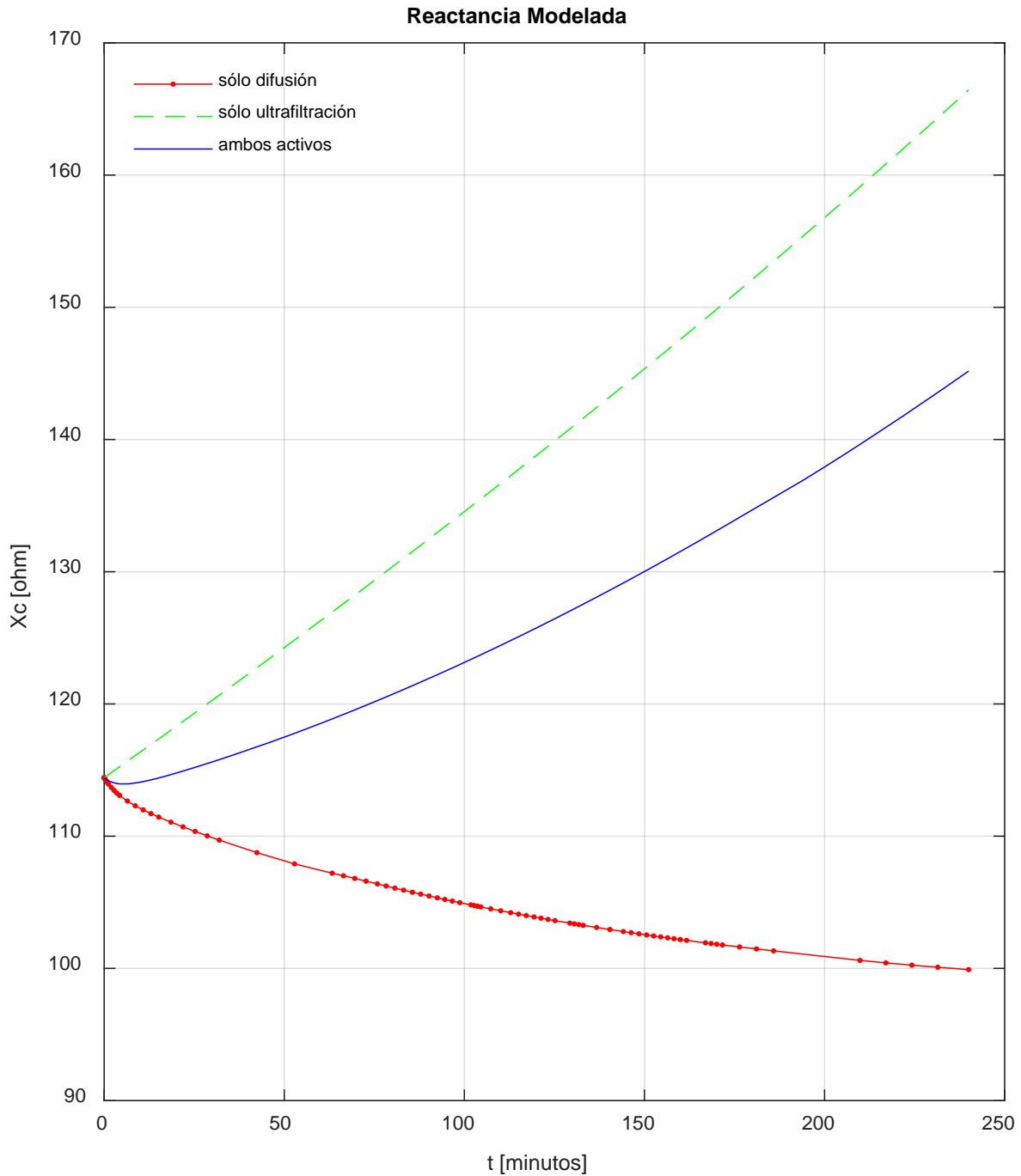


Figura 34: Reactancia modelada. Se observa para el caso en el que sólo la difusión está activa que hay una disminución en la medición (114.4 a 99.91 $\Omega$ ) lo que indica la reducción del volumen intracelular (concavidad inicial). Para el caso de la ultrafiltración se observa que el incremento es ocasionado por la pérdida global de líquido de los 3 compartimentos (114.4 a 166.4 $\Omega$ ). Cuando ambos transportes están activos se puede observar la pérdida en el volumen intracelular (concavidad) y la pérdida de fluido de los compartimentos extracelular y plasmático al haber un incremento en la reactancia central (114.4 a 145.2 $\Omega$ ).

## 8.8 Efectos del cambio en Ultrafiltración

Posteriormente se simularon cambios en la  $U(t)$  para medir el efecto de este en la relación entre volúmenes y en la reactancia (figura 35). Para esto se utilizaron 3 valores de tasa de ultrafiltración constante distintos:  $U_1(t)=0.00833$  l/min,  $U_2(t)=0.01250$  l/min y  $U_3(t)=0.01666$  l/min. Las concentraciones en el dializante y en el plasma se consideraron como 145mmol/l, altura de 1.70m y el peso de 72kg.

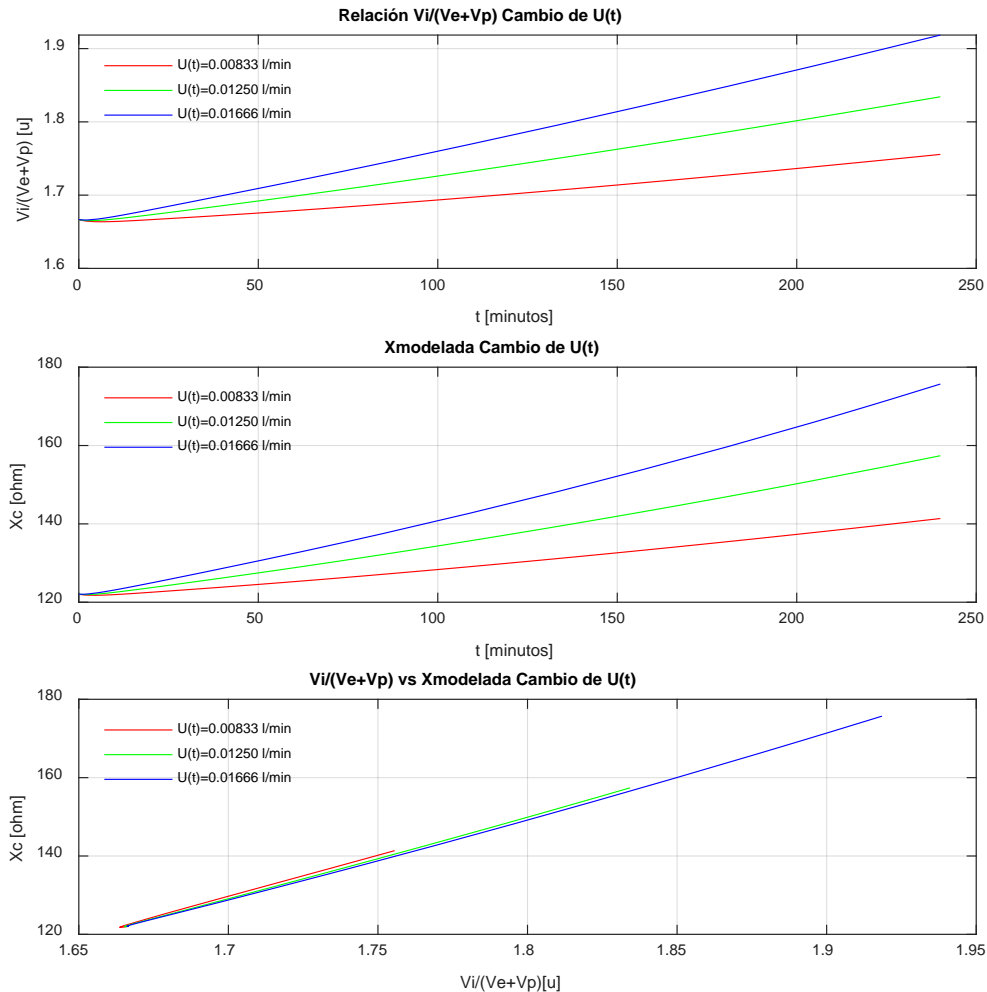


Figura 35: Relación entre  $V_i/V_e+V_p$  y la reactancia modelada a diferentes tasas de ultrafiltración  $U_1(t)=0.00833$  l/min,  $U_2(t)=0.01250$  l/min y  $U_3(t)=0.01666$  l/min con  $[Na]_{plasma}=[Na]_{dializante}=145$  mmol/l,  $W_i=70$ kg,  $h=1.70$ m. Se puede observar que el incremento de la  $U(t)$  tiene como efecto un incremento en la pendiente tanto de la relación  $V_i/(V_e+V_p)$  como de la Reactancia central  $X_c(t)$ . En la tercera gráfica se puede observar que existe una relación lineal entre  $X_c(t)$  y  $V_i/(V_e+V_p)$  en relación al cambio de ultrafiltración.

Se pudo observar que la relación  $V_i/V_e$  tuvo un aumento en la pendiente mientras se incrementó la tasa de ultrafiltración lo que refleja una extracción mayor de líquido de la interfaz extracelular-plasma causado por este aumento de la ultrafiltración.

En cuanto a la Reactancia podemos observar que este cambio en la pendiente es más pronunciado, debido al efecto de  $R_{\infty}$  en el comportamiento de esta, es decir, que a mayor remoción de líquido la reactancia tiene un aumento más pronunciado. Finalmente se puede observar que la relación entre  $X(t)$  y  $V_i/V_e$  es lineal ya que al modelar con la ecuación  $y = 208.4x - 225.1$  y se tiene una  $R^2 = 0.9991$  que al ser cercano a 1 indica que es un buen ajuste.

### 8.9 Efectos del cambio en peso

Para verificar el efecto que tiene el peso en la relación de volúmenes y la reactancia se ejecutaron simulaciones con 3 pesos distintos (figura 36):  $W_1=65\text{kg}$ ,  $W_2=70\text{kg}$  y  $W_3=75\text{kg}$  con concentración de dializante igual a la del plasma (145 mmol/l), altura de 1.70m y una tasa de ultrafiltración de  $U(t)=0.01625$  l/min.

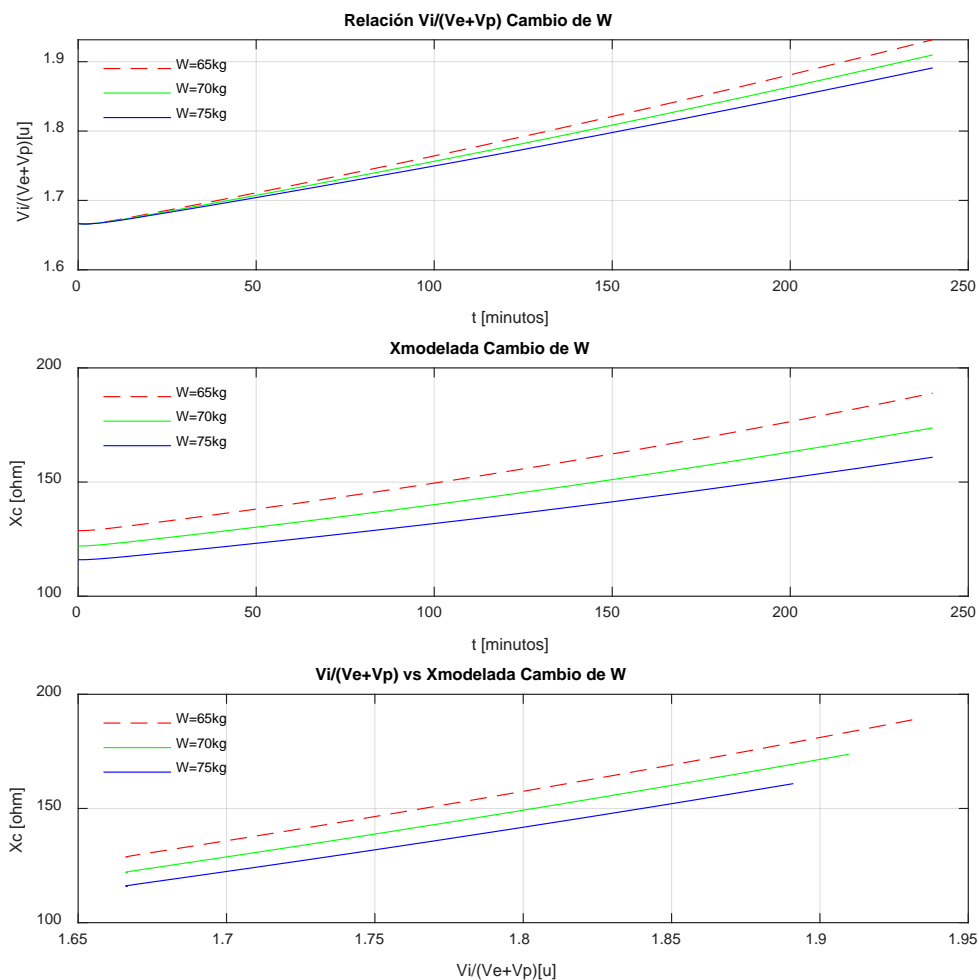


Figura 36: Relación entre  $V_i/V_e+V_p$  y la reactancia modelada a diferentes pesos  $W_1=65\text{kg}$ ,  $W_2=70\text{kg}$  y  $W_3=75\text{kg}$  con  $[Na]_{\text{plasma}}=[Na]_{\text{dializante}}=145$  mmol/l,  $U(t)=0.01625$  l/min y  $h=1.70\text{m}$ . Se observa que el peso tiene un efecto en la pendiente de la relación  $V_i/V_e+V_p$  reduciéndola conforme el peso se incrementa. Para el caso de  $X_c(t)$  se observa que el peso tiene el mismo efecto en la pendiente además de tener un efecto en la ordenada al origen reduciendo el valor inicial conforme el peso inicial aumenta. Se observa que  $V_i/V_e+V_p$  y  $X_c(t)$  tienen un comportamiento lineal con la diferencia de tener un cambio en el valor inicial de la reactancia.

Al cambiar el peso en el modelo se pudo observar que la relación  $V_i/V_e$  tuvo una variación muy pequeña en su pendiente para los 3 casos, sin embargo para el caso de la reactancia, si bien se reflejó un aumento en la reactancia con respecto a la remoción causada por la tasa de ultrafiltración con una misma pendiente en los tres pesos simulados, se observó que las rectas están compuestas por una ordenada al origen distinta, esto significa que el peso tiene un efecto en la reactancia, en este caso a mayor peso la reactancia inicial disminuye pero el incremento en los 3 casos tiene la misma razón de cambio (pendiente). Al observar su cambio se notó que la relación entre estos es lineal con una ecuación  $y = 218.7x - 242.6$  y una  $R^2 = 0.8877$ .

### 8.10 Efectos del cambio en concentración en el dializante

Finalmente se simuló el efecto del cambio de concentración de sodio en el dializante (figura 37) y observar el efecto que tiene en la relación de volúmenes y en la reactancia modelada con un peso de 72kg con, altura de 1.70m y una tasa de ultrafiltración de  $U(t) = 0.01625$  l/min.

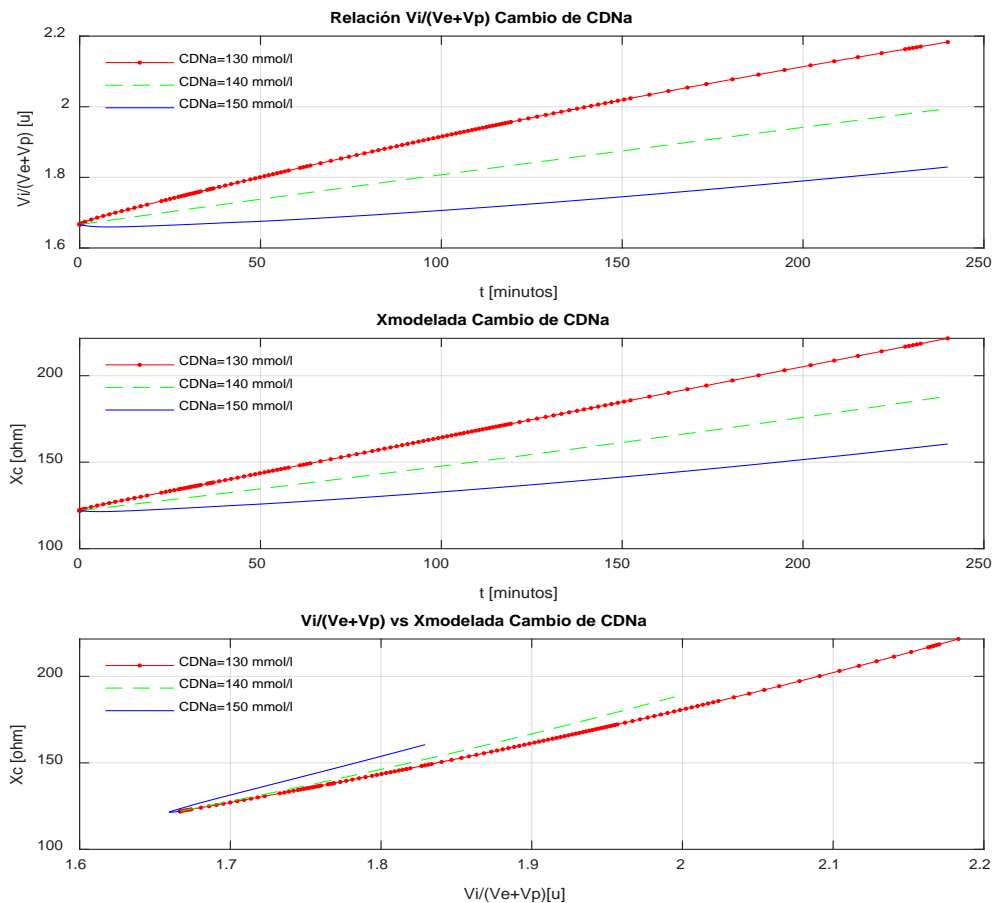


Figura 37: (a) Relación  $V_i/V_e$ . (b) relación entre ésta y la reactancia modelada a diferentes concentraciones  $[Na]_{dializante1} = 130$  mmol/l,  $[Na]_{dializante2} = 140$  mmol/l,  $[Na]_{dializante3} = 150$  mmol/l con  $W_i = 70$  kg,  $U(t) = 0.01625$  l/min,  $h = 1.70$  m. Se puede observar que el incremento de la  $[Na]_{dializante}$  tiene como efecto una disminución en la pendiente tanto de la relación  $V_i/(V_e+V_p)$  como de la Reactancia central  $X_c(t)$ . En la tercera gráfica se puede observar que existe una relación lineal con un incremento en la pendiente entre  $X_c(t)$  y  $V_i/(V_e+V_p)$  en relación al cambio de concentración.

Se observó que el cambio en concentración del dializante generó una reducción en la relación entre volúmenes a mayor concentración simulada, esto causado por el hecho de que los procesos de difusión y convección reducen su efecto al haber una concentración mayor.

Para el caso de la reactancia, se nota que existe una reducción en la pendiente al haber una mayor concentración. Se puede observar como para el caso de 150mmol/l el cambio en reactancia es de  $38.4\Omega$ , mientras que para el caso de una concentración de 130mmol/l el aumento en reactancia es de aproximadamente  $99.5\Omega$ . Al observar su cambio se notó que la relación entre estos es lineal con una ecuación  $y=166.9x-150.8$  y una  $R^2 = 0.96415$ .

Finalmente, como se pudo observar en los comportamientos de la reactancia y la relación entre volúmenes existe una relación lineal entre estas. Se notó que el incremento en la tasa de ultrafiltración tiene un efecto en la pendiente con la que incrementan la reactancia y la relación  $V_i/V_e+V_p$ . A su vez el cambio en el peso tiene un efecto en la ordenada al origen para el caso de la reactancia y un efecto en la pendiente de aproximadamente una décima por cada 5kg para la relación  $V_i/V_e+V_p$ . El cambio en la concentración mostró que existe una disminución en la pendiente cuando esta incrementa.

Al tener un coeficiente de correlación de 0.999 para el caso de la tasa de ultrafiltración, de 0.9421 para el caso del peso y de 0.96415 para el cambio de concentración, podemos proponer una ecuación lineal la cual sea capaz de calcular la reactancia en el tiempo con los datos de la relación entre volúmenes:

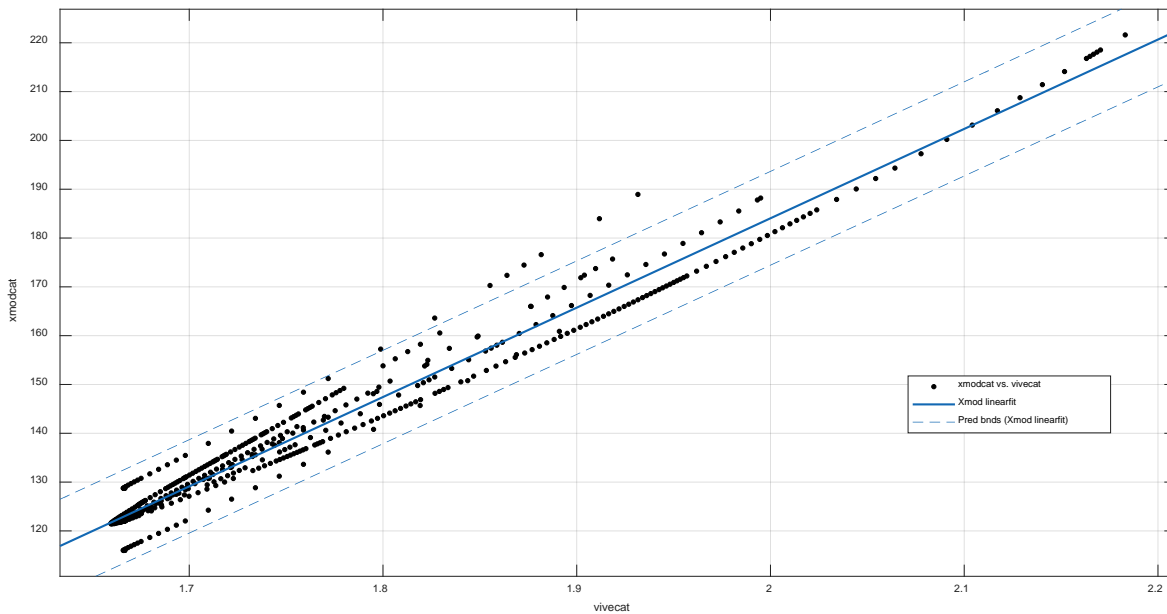


Figura 38: Dispersión de datos de la relación  $V_i/V_e+V_p$  vs  $X_c(t)$  y línea de tendencia. Se puede observar que la relación entre estas dos mediciones sujetas a diferentes efectos tienen un comportamiento lineal por lo cual se puede aseverar que están relacionados entre sí y esta relación está dada por  $y=183.1x-182.2$  con una  $R^2=0.9699$ .



Se puede observar que este comportamiento lineal tiene una ecuación de la recta  $y=183.1x-182.2$  con una  $R^2=0.9699$ . e intervalos de confianza del 95% en  $y=180.3x-187$  y  $y=185.9-177.3$ . Con estos valores, como se mencionó anteriormente se puede predecir el cambio en la reactancia con valores de volumen extracelular-plasma y el volumen intracelular y viceversa:

$$X_c(t) = 183.1 \frac{V_i(t)}{V_e(t) + V_p(t)} - 182.2 \quad (52)$$

$$\frac{V_i(t)}{V_e(t) + V_p(t)} = 0.005297X_c(t) + 1.018 \quad (53)$$

## 9. Discusión

En las simulaciones se encontró que la reactancia tiene un comportamiento lineal y existe un incremento de esta entre el inicio y el final de la sesión, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura [5]. La relación  $V_i/V_e$ , tiene un cambio muy pequeño, debido a que el transporte activo, vuelve casi inmediato el transporte osmótico y, por lo tanto, no existe una diferencia entre volúmenes tan significativa. Por ello se optó por unir los compartimentos extracelular y plasmático con base en que su diferencia de concentraciones es muy pequeña [9] para así obtener una reactancia que describiese el comportamiento del cambio de ambos compartimentos ( $V_e+V_p$ ) en relación con el compartimento intracelular. Dichos cambios entre los volúmenes no se ven reflejados de manera significativa en las simulaciones de la reactancia.

Las simulaciones de  $R_\infty$  y  $R_0$  si reflejan de manera significativa el cambio de volumen en los compartimentos intracelular y extracelular. En el caso de  $R_\infty$  se observó que se incrementa de manera lineal, pero en menor medida que  $R_0$ , ya que al ser la combinación en paralelo de ambas resistencias no influye la extracción de líquido del compartimento extracelular debido a que la resistencia intracelular no aumenta de manera considerable puesto que las bombas de Na-K mantienen el equilibrio en el compartimento intracelular. Por el contrario, en el comportamiento de  $R_0$  se nota que el flujo de agua y el intercambio de solutos con el dializante aportan en gran medida al cambio de dicha resistencia.

Se tomó en cuenta que las fluctuaciones en el volumen intracelular deben de ser minimizadas ya que pueden conllevar al síndrome de desequilibrio. Además, la pérdida de volumen en el compartimento extracelular también debe de ser minimizada para prevenir hipotensión sintomática debido a la hipovolemia; de esta forma, en un trabajo posterior se pueden realizar pruebas experimentales considerando los datos del paciente para poder modificar las constantes de intercambio de fluido, así como las constantes de las fórmulas de cálculo de las resistencias  $R_0$  y  $R_\infty$  para poder mejorar y personalizar la predicción de la reactancia.

No se modeló el intercambio capilar con los datos completos de la ecuación de Starling, puesto que la fuerza oncótica para los cambios en el flujo de líquido no tiene un efecto considerable, debido a que las proteínas no contribuyen de manera significativa en el transporte de solutos en el modelo ya que los coeficientes utilizados en el transporte de solutos son para moléculas de menor tamaño a la albumina.

Para el caso de la tasa de ultrafiltración, se observó que mientras mayor sea ésta se incrementa el valor de la reactancia a lo largo de la sesión, por lo cual se pudo constatar que la reactancia es un indicador viable de la velocidad de extracción de líquido del cuerpo.

El peso tiene una influencia en el valor inicial de la reactancia del paciente, por lo que se demuestra que la reactancia depende del BMI como lo expresan las ecuaciones 39 y 40 lo que hace que la reactancia sea un valor propio de cada paciente.

## 10. Conclusiones

Se demostró la hipótesis propuesta debido a que el modelo refleja cambios en la reactancia modelada que están relacionados con el cambio de volumen en los compartimentos intracelular y extracelular-plasma. Esta relación demostró ser lineal para distintos valores de la tasa de ultrafiltración, peso y concentración en el dializante.

Es necesario tomar el compartimento plasmático en el modelo y en la relación de volúmenes ya que, si no se toma en cuenta, el modelo y la reactancia modelada no son capaces de reflejar efectos adversos como la hipervolemia, la hipovolemia y el edema extracelular en la medición.

Se observó que el peso modifica el inicio de la reactancia (ordenada al origen) reduciéndola cuanto mayor sea el peso inicial del paciente por lo cual se requiere una medición inicial en este para que el modelo tenga una mejor predicción de la reactancia central a lo largo del tratamiento. También se notó que la ultrafiltración tiene una relación lineal al cambio de reactancia y que la relación entre volúmenes y la reactancia en este escenario son lineales ( $R^2=0.9991$ ). Para el caso de la concentración en el dializante, cuando esta aumenta en relación a la concentración del plasma, provoca una reducción en la pendiente de la reactancia. Además, se pudo demostrar que ninguno de estos parámetros provoca una variabilidad en la medición que no se pueda corregir con el modelo. Esto nos permite concluir que debido a parámetros internos no hay existe una fluctuación aleatoria en los datos y que esta variabilidad puede provenir de la instrumentación o de la colocación de electrodos.

Los datos arrojados por las simulaciones permitirán usar la recta de linealización de datos entre volúmenes y reactancia para que en conjunto con los datos del paciente se pueda realizar una predicción en el cambio entre los volúmenes para tener la capacidad de anticipar la ocurrencia de eventos adversos durante la sesión de hemodiálisis los cuáles son generados por salida de líquido en exceso (incremento en la pendiente) o por el cambio abrupto en la concentración del compartimento extracelular (más de  $7\text{mmol/l}$  [9]) que se ve reflejado en una concavidad pronunciada en la medición de la reactancia.

Todo esto permitirá que posteriormente se use el modelo para obtener una aproximación del cambio de volúmenes deseado sin tener que recurrir al cálculo del peso seco como se hace actualmente, para reducir los efectos adversos (hipertensión, hipovolemia, edema, mareo) en el paciente, ya que modificando los parámetros del dializante y la tasa de ultrafiltración como en la hemodiálisis de perfil y al modelar el cambio de la reactancia (y en consecuencia la relación de volúmenes) a priori se podrá obtener una guía del cambio en esta para poder monitorear los cambios de pendiente más pronunciados y así mejorar la terapia además de poder discriminar errores en la medición provenientes de fuentes externas.

## 11. Trabajo a Futuro

Para obtener un resultado más detallado en las simulaciones, se sugiere usar el Hematocrito del paciente al inicio y final de la sesión para así poder medir correctamente la cantidad de fluido en el plasma, para que el modelo pueda predecir con mayor precisión la cantidad de líquido en el cuerpo. También simular el intercambio de urea y demás solutos presentes en el cuerpo de manera individual, así como contemplar las fuerzas oncóticas para obtener información más clara de cómo afectan estos parámetros a la reactancia además de modelar los cambios de concentración y de tasa de ultrafiltración durante la sesión para poder obtener una remoción de líquido para llegar al peso objetivo de una manera más precisa.

Otra mejora que se sugiere es el utilizar un modelo eléctrico con el cual se pueda simular la interfaz del modelo con el dispositivo de medición y así poder simular el ruido que entra al sistema y la atenuación generada por los electrodos.

Ya que el modelo simula al cuerpo entero, se propone realizar el modelo con cilindros interconectados que simulen los volúmenes por segmento del cuerpo para así poder obtener simulaciones que correspondan, por ejemplo, al cambio de reactancia sólo en un segmento como el antebrazo o grupo de segmentos para el caso de la medición de muñeca-talón.

Por último, se propone ampliar la simulación para que el modelo sea capaz de modelar como el cuerpo vuelve a equilibrarse tanto en concentraciones como en volúmenes después de la sesión de hemodiálisis.

## 12. Referencias

- [1] María Nelly Ávila-Saldivar, "Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención"; *Med Int Mex* 2013; 29:148-153
- [2] Guillermo Medrano, Frank Eitner, J Ürgen Floege, and Steffen Leonhardt, A Novel Bioimpedance Technique To Monitor Fluid Volume State During Hemodialysis Treatment.
- [3] Marta Arias. "La bioimpedancia como valoración del peso seco y del estado de hidratación". *Dial Traspl.* 31(4):137-139. 2010.
- [4] Ulrich M Moissl et al., Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease, *Physiol. Meas.* 27 (2006) 921–933
- [5] Standford Alcántara, Ericka, Estimación del Equilibrio Hídrico Tisular en Hemodiálisis Mediante Espectroscopía de Reactancia", UAM-Iztapalapa.
- [6] C. Chapple, B.D. Bowen, R.K. Reed, S.L. Xie, J.L. Bert, A model of human microvascular exchange: parameter estimation based on normal and nephrotics, *Comput. Methods Programs Biomed.* 41 (1993)
- [7] J. Fernández de Cañete, First-principles modeling of fluid and solute exchange in the human during normal and hemodialysis conditions, *Computers in Biology and Medicine*, Julio 2010.
- [8] Vander's Human Physiology The Mechanisms of Body Function (13th edition)
- [9] Stephen Baigent, Robert Unwin, Chee Chit Yeng, "Mathematical Modeling of Profiled Haemodialysis: A Simplified Approach", *Journal of Theoretical Medicine*, Vol.3 pp. 143-160, 2001.
- [10] Arthur C. Guyton, John E. Hall.; *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed.; Elsevier Inc.; 2006
- [11] Ivorra Antoni; "Bioimpedance Monitoring for Physicians: An Overview", Centre Nacional de Microelectrònica
- [12] Beltrán Vargas, Nohra Elsy; "Caracterización y Validación Clínica de Espectros de Impedancia de la Mucosa Gástrica", Tesis Doctoral, UAM-Iztapalapa, 2006.
- [13] Berral de la Rosa F, Rodríguez Bies E. "Impedancia bioeléctrica y su aplicación en el ámbito hospitalario". *Rev Hosp Jua Mex* 74.2007.
- [14] Marthie, James R., Second Generation Mixture Theory Equation for estimating intracellular water using bioimpedance spectroscopy, *JAppl Physiol* 99: 780-781, 2005.
- [15] Ender Hur, MD, Mehmet Usta et al, Effect of Fluid Management Guided by Bioimpedance Spectroscopy on Cardiovascular Parameters in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial *Am J Kidney Dis.* 2013;61( 6):957-965.
- [16] S. Soriano Cabrera. "Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica". *NEFROLOGÍA.* Vol 24. Suplemento Nº 6, 2004.
- [17] Bioelectrical Impedance Analysis Part I: Review Of Principles And Methods, Ursula G. Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D. De Lorenzo.
- [18] Appendix A - Brief introduction to bioimpedance, University College London, UK.
- [19] Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I. Bioimpedance measurement. First section. General Concepts. Valentinuzzi ME.
- [20] Single- And Multifrequency Models For Bioelectrical Impedance Analysis Of Body Water Compartments R. Gudivaka, D. A. Schoeller, R. F. Kushner, And M. J. G. Bolt

- [21] C.C. Gyenge, B.D. Bowen, R.K. Reed, J.L. Bert; "Transport of fluid and solutes in the body I. Formulation of a mathematical model. American Physiological Society, 1999.
- [22] C.C. Gyenge, B.D. Bowen, R.K. Reed, J.L. Bert; "Transport of fluid and solutes in the body II. Model validation and implications. American Physiological Society, 1999.
- [23] Paul W Chamney, Peter Wabel, Ulrich M Moissl, Manfred J Müller, Anja Bosity-Westphal, Oliver Korth, and Nigel J Fuller, A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues, *Am J Clin Nutr* 2007;85:80–9.
- [24] Sebastian Wieskotten, Ulrich Moissl, Paul Chamney, Peter Wabel, Reference Ranges for Human Body Composition and Fluid Overload, Fresenius Medical Care D GmbH, Bad Homburg, Germany.
- [25] A simple mathematical model applied to selection of the sodium profile during profiled haemodialysis
- [26] Second Generation Mixture Theory Equation For Estimating Intracellular Water Using Bioimpedance Spectroscopy, James R. Matthie
- [27] H. Mann and S. Stiller. Urea, sodium and water changes in profiling dialysis. *Nephrol. Did.* 11 Suppl. 81: 10-15, 1996.
- [28] Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part II. Monitoring of physiological events by impedance. Valentinuzzi ME ; Morucci JP ; Felice CJ.
- [29] Predicting Body Cell Mass With Bioimpedance By Using Theoretical Methods A Technological Review, A. De Lorenzo, A. Andreoli, J. Matthie And P. Withers
- [30] Miller M, Cosgriff J, Forbes G. Bromide space determination using anion-exchange chromatography for measurement of bromide. *Am J Clin Nutr* 1989;50:168–71.
- [31] Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I. Monitoring of physiological events by impedance. Valentinuzzi ME ; Morucci JP ; Felice CJ.
- [32] Sodium Flux during Haemodialysis Proceedings of the OCCAM–Fields–MITACS Biomedical Problem Solving Workshop, 2009
- [33] Piccoli A, Nescolarde L.D, Rosell J. "Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica". *Nefrología*. Vol. XXII. Número 3. 2002
- [34] Bioimpedance spectrometry in the determination of body water compartments Accuracy and clinical significance
- [35] Body Fluid Volumes Measurements By Impedance A Review Of Bioimpedance Spectroscopy (BIS) And Bioimpedance Analysis (BIA) Methods
- [36] Russel K. Hobbie, Bradley J. Roth, "Intermediate Physics for Medicine and Biology" Fourth Edition, Springer, 2007.
- [37] A Few Methods for Fitting circles to Data.
- [38] Andrew Davenport, Bioimpedance spectroscopy for assessment of fluid overload, *Nat. Rev. Nephrol.* 9, 252–254 (2013)
- [39] Clinical Nutrition Research Unit, University Of Chicago, Chicago, Illinois 60637
- [40] Body Fluid Volumes Measurements By Impedance A Review Of Bioimpedance Spectroscopy (BIS) And Bioimpedance Analysis (BIA) Methods [1]



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00131

Matricula: 2123808099

Modelo matemático para la estimación del equilibrio hídrico en una sesión de hemodiálisis por cálculo de reactancia.



ALONSO JAVIER HERNANDEZ CERVANTES

ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 16:00 horas del día 26 del mes de agosto del año 2020 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del posgrado:

DR. LUIS JIMENEZ ANGELES  
DR. GERARDO JORGE FELIX MARTINEZ  
DR. EMILIO SACRISTAN ROCK

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: ALONSO JAVIER HERNANDEZ CERVANTES

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. LUIS JIMENEZ ANGELES

VOCAL

DR. GERARDO JORGE FELIX MARTINEZ

SECRETARIO

DR. EMILIO SACRISTAN ROCK

El presente documento cuenta con la firma –autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella