

Modelo matemático de la excreción urinaria del rojo fenol

M. Andériz López, B. Orradre Villanueva, S. Tanco Recalde, J. Carasusán Coy,
M. L. García San Martín, M. A. Pinillos Echevarría, M. L. Cillero Jiménez *

Resumen

La excreción tubular de fenolsulfonftaleína, propuesta hace años por Rowntree y Gehraghty, y no empleada actualmente en la mayoría de los Servicios, se utilizó como un intento de medir la capacidad excretora del riñón, estableciéndose una cifra normal de más del 60 % de eliminación a los 70 minutos de inyectado (i. v.) el colorante.

Nuestro Equipo ha analizado el modelo matemático de este fenómeno, a partir de la consideración del organismo como unicompartmental a este efecto, empleando la conocida ecuación diferencial de eliminación, cuya integración nos lleva a la fórmula general: $E_t = Q_0 (1 - e^{-Bt})$, en la que Q_0 es la cantidad inyectada, e es la base del sistema de logaritmos naturales, y B es una constante de eliminación, siendo t el tiempo en minutos.

Hemos determinado los elementos de la ecuación, primeramente en múltiples medidas en sujetos cateterizados, y después en pacientes sin sonda, llegando a la conclusión de que son suficientes determinaciones a los 40 y 70 minutos de la inyección.

Al encontrarnos con un sistema superdeterminado de ecuaciones, recurrimos a la regresión exponencial para su solución por el método de los mínimos cuadrados, partiendo de la fórmula $y = A \cdot e^{-Bt}$. El conocimiento que así se tiene del fenómeno es indudablemente más perfecto que el propuesto en las primeras exploraciones.

No siempre encontramos valores de «A» iguales a 100, como cabría esperar, dado que las medidas las referimos (como todos los autores) a % de colorante excretado en un tiempo dado. El valor de «B», para sujetos normales, es de $-0,0172$ por minuto.

La discusión de los resultados, que será objeto de otras publicaciones, nos lleva a la conclusión de que «B» mide la capacidad excretora renal, y que «A» es un índice de los fenómenos prerrenales que influyen en dicha capacidad, de evidente interés técnico, ya que de confirmarse permitiría diferenciar una alteración funcional renal primaria de una secundaria.

Mathematical pattern of the urinary excretion of the phenol red

The phenolsulphonphtalein tubular excretion, proposed some years ago by Rowntree and Gehraghty, and not currently used in most of the Services, was used in an attempt to measure the excretory capacity of the kidney, establishing a normal figure of more than 60 % of elimination 70 minutes after the injection of the colourant (i. v.).

Our team has analysed the mathematical model of this phenomenon, based on the consideration of the organism as unicompartmental to this end, using the well known differential equation of elimination, whose integration has the formula $E_t = Q_0 (1 - e^{-Bt})$, in which Q_0 is the quantity injected and e is the base of the system of natural logarithms, and B is the constant of elimination, t being the time in minutes.

We have determined the elements of the equation, firstly in multiple sizes in catheterized subjects, and afterwards in patients without catheters, reaching the conclusion that determinations at 40 and 70 minutes after the injection are sufficient.

On finding ourselves with a superdetermined system of equations we resorted to the exponential regression for its solution by the method of the minimum square roots, from the formula $y = A \cdot e^{-Bt}$. The knowledge thus held of the phenomenon is undoubtedly more perfect than propounded in the first explorations.

We do not always find the values of «A» equal to 100, as is to be expected, considering that the measurements we refer to (as all authors) as % of the colourant excreted in a given period of time. The value of «B», for normal people is of -0.0172 per minute.

The discussion of the results, which will be the subject of other publications, bring us to the conclusion that «B» measures the renal excretory capacity, and that «A» is an indication of the prerenal phenomena which contribute to said capacity, of obvious technical interest seeing that should it be confirmed, it would permit the differentiation between a primary and a secondary renal function irregularity.

Planteamiento

La administración endovenosa de una dosis de 6 mg de fenolsulfonftaleína (rojo fenol) se utiliza para la exploración de la capacidad excreto-

* Hospital de Navarra. Servicio de Medicina Interna.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Institución «Príncipe de Viana». Pamplona.

ra del riñón, debido a la eliminación relativamente rápida de dicha sustancia por vía urinaria.

Si bien esta técnica, propuesta por Rowntree y Gehraghty, alcanzó cierta difusión en años anteriores, ha quedado relegada a su valor histórico en la actualidad, ante otros procedimientos más eficientes y actualizados.

No proponemos revisar el tema bajo un enfoque bien diferente del tradicional: el de la aplicación de un modelo matemático a la interpretación semiológica de esta prueba.

Metodología

Se considera que el rojo fenol, que se puede administrar endovenosa o intramuscularmente, se elimina por un doble mecanismo: de filtración a nivel glomerular y de excreción a nivel tubular, jugando el papel predominante este segundo aspecto.

Se consideran cifras normales, o sea propias de un aparato renal sano, los valores de eliminación del 60 al 70 % del colorante inyectado, entre los 60 y los 70 minutos de la inyección. La determinación se realiza por fotometría simple, sin ninguna dificultad.

Ciñéndonos por el momento a la administración endovenosa y considerando unicompartmental a estos efectos al organismo, la farmacocinética del rojo fenol sigue una ley exponencial general, que podemos, con Gibaldi (1) y Pla y del Pozo (2), expresar así:

$$Q_t = Q_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

En la que Q_0 es la cantidad inyectada; Q_t la que queda en el organismo al cabo del tiempo t ; e es la base del sistema de logaritmos naturales y λ es una constante de eliminación, cuyo valor normal es de alrededor de 0,0172 por minuto ó 1,032 por hora.

La cantidad eliminada por la orina, también en función del tiempo, puede expresarse así:

$$E_t = Q_0 (1 - e^{-\lambda t})$$

En esta fórmula, E_t es la cantidad de colorante eliminada al cabo del tiempo t , teniendo el resto de los símbolos el mismo valor.

Si en lugar de realizar una sola toma de orina a los 70 minutos, hacemos dos tomas, una a los 40 minutos, por ejemplo, y otra a los 70 minutos (pueden ser otros tiempos), podemos escribir el siguiente sistema de ecuaciones (I):

$$\begin{aligned} 100 - E_{40} &= A \cdot e^{40B} \\ 100 - E_{70} &= A \cdot e^{70B} \end{aligned}$$

En el que A es una constante y $B = -\lambda$. Los subíndices de E denotan los tiempos, así como los exponentes de e .

La solución de este sistema nos lleva a

$$B = -\frac{1}{30} \cdot L \frac{100 - E_{40}}{100 - E_{70}}$$

$$A = e^{55B} [(100 - E_{40})(100 - E_{70})]^{1/2}$$

En las que L significa «logaritmo natural», y el exponente $1/2$ equivale a «raíz cuadrada» como es sabido.

Si se dispone de más de dos tiempos, tenemos entonces un sistema superdeterminado de ecuaciones, que hay que resolver por regresión exponencial (mínimos cuadrados).

En todo caso, sigamos el procedimiento que sigamos, la ecuación general del proceso adopta la expresión:

$$y = A \cdot e^{Bt}$$

En la que y es el Q_t de la primera de ellas.

Hipótesis de trabajo

De lo que llevamos dicho, fácil de realizar en cualquier laboratorio, se deduce que la estimación de los valores de « A » y de « B » nos da una idea dinámica y completa de la cinética del rojo fenol, mucho más que la simple determinación del porcentaje eliminado al cabo de un tiempo dado, teniendo la ventaja de su fácil determinación.

Parece ser que, si somos consecuentes con las ideas expuestas, el valor de A ha de aproximarse a 100, ya que calculamos la eliminación del colorante en tantos por ciento de la cantidad inyectada, mientras que el valor de B sería, en sujetos normales, igual a $-0,0172$.

Pues bien, no siempre ocurre así. Nuestro objetivo es iniciar un estudio de estos parámetros, intentando dar una interpretación de los mismos.

Por cierto, que nadie nos obliga a suponer que llega al riñón el 100 % del rojo fenol inyectado, en cuyo caso las ecuaciones (II) serían algo diferentes:

$$\begin{aligned} E_{t_1} &= A (1 - e^{Bt_1}) \\ E_{t_2} &= A (1 - e^{Bt_2}) \quad (t_i, \text{tiempos}) \end{aligned}$$

Sistema que, para su resolución, requiere métodos ya menos sencillos, como, por ejemplo, el

sistema iterativo de Newton u otros algoritmos de cálculo numérico. Puede consultarse Piskunov (3) o Demidovich (4). Para el uso de calculadoras, Dowell y Jarrat (5) proponen un procedimiento, adaptable a Hewlett-Packard entre otras.

El tema está tratado por nosotros mismos, con otro enfoque en recientes publicaciones (6-9).

Resultados

Hemos calculado, mediante el sistema de ecuaciones (I), los valores de A y de B en 83 sujetos, de los cuales 35 eran normales, y el resto eran pacientes de nuestro Servicio.

Podemos esquematizar así los resultados:

	Número	Media de A	Media (por 100) de B
Normales	35	100	1,72
HTA	15	116,45	2,22
HTA e IR mod.	25	108,20	1,58
HTA e IR sev.	8	115,42	0,78

Los cuatro lotes de pacientes estudiados son: Normales, hipertensión arterial (HTA) no complicada con nefropatía, HTA con leve insuficiencia renal (IR) e HTA con IR severa. En seguida, veremos por qué limitamos este estudio al grupo de la hipertensión.

Parece que A aumenta con el grado de insuficiencia renal, mientras que B disminuye, lo cual se aproxima a la realidad. Si eso fuera así, B mediría el grado de capacidad renal para excretar el rojo fenol, mientras que A dependería posiblemente de factores extrarrenales.

Discusión

Del estudio de las ecuaciones expuestas (cualquiera de ellas), el cálculo elemental demuestra que el aumento del valor absoluto de B va acompañado de una mayor cuantía de la eliminación urinaria del rojo fenol inyectado. Parece suficientemente claro que, de alguna manera, el valor de B está en relación directa con el grado de eficiencia de la función renal para desembarazar al organismo del colorante.

No está tan precisada la significación del factor A, también presente en todas las fórmulas señaladas. Para intentar esclarecer su papel, hemos establecido la correlación lineal, en varios grupos de pacientes con diferentes diagnósticos,

entre los valores que adquiriría B determinado únicamente a partir de la eliminación a los 40 minutos o a partir de los 70 minutos, suponiendo A = 100 y constante. Es decir, suponiendo que TODO el colorante inyectado por vía endovenosa «pasa» por el riñón. (Como, en principio, parece lógico suponer.)

Los resultados aparecen en la tabla siguiente:

Correlación lineal ($y = a + b \cdot x$)

Diagn.	Num.	A 40' $\lambda \times 100$	A 70' $\lambda \times 100$	r	a	b
Normales	20	2,05	2,18	0,75	0,55	0,79
IRC	32	0,96	1,07	0,92	0,08	1,03
HTA	20	1,82	1,88	0,87	-0,12	1,10
D. M.	26	1,74	2,00	0,89	0,45	0,90
C. H.	19	1,79	1,90	0,96	0,60	1,03

Los grupos diagnósticos de la primera columna son: Sujetos normales, insuficiencia renal crónica (IRC), hipertensión arterial, (HTA) diabetes mellitus (D. M.) y cirrosis hepática (C. H.). En la segunda columna, aparece el número de casos. En la tercera y cuarta, respectivamente, las medias de los valores de λ multiplicadas por cien. En la columna siguiente, figura el valor del coeficiente de correlación lineal, r, y en las dos últimas los de a y b de la recta de regresión ($y = a + b \cdot x$).

Llama la atención, desde luego y según era de esperar, el bajo valor de λ en la IRC, pero también es llamativo el hecho de que este valor aumenta indefectiblemente (no en casos individuales, sino en cada grupo) desde los 40 minutos hasta los 70. (Son mayores las medias correspondientes a los 70 minutos que las correspondientes a los 40 minutos.)

Para comprobar si, efectivamente, al aumentar el tiempo de la toma de orinas, aumenta el valor de λ (o de B), hemos estudiado en 12 sujetos cateterizados los resultados de verificar las tomas a los 15, 30, 60 y 90 minutos, estableciendo las correlaciones lineales entre ellos. Los resultados son los que aparecen a continuación:

r en correlaciones en muestras múltiples

1 — (A los 15')			
0,93	2 — (A los 30')		
0,87	0,96	3 — (A los 60')	
0,85	0,95	0,96	4 — (A los 90')

Aunque el aumento de los promedios de λ dentro de cada grupo, a medida que aumenta el tiempo de la prueba, es mínimo, resulta significativo, como puede observarse.

Esto nos lleva a pensar si el factor tiempo ejerce alguna influencia sobre la eliminación del colorante y, en caso de que así sea, se nos plantea la pregunta de qué es lo que puede influir en ello.

¿Tendría relación el tiempo de perfusión renal y, por tanto, el parámetro A mediría el elemento circulatorio o el componente extrarrenal de este tipo de excreción? Así parece indicarlo su aumento en la hipertensión arterial no nefrótica y en otras enfermedades.

No obstante, la respuesta completa a esta cuestión exige replantearse todos los cálculos sobre la base del sistema (II) de ecuaciones, es decir, «ignorando» si al riñón le llega efectivamente el 100 % de la sustancia inyectada.

Y otro camino de investigación es suponer al menos bicompartimental el organismo, lo que nos llevaría a aplicar otras fórmulas, también mencionadas y estudiadas por nosotros en las publicaciones a que hemos hecho antes referencia y que son objeto de otros trabajos.

Resumen

Se plantea el estudio de la prueba del rojo fenol bajo la nueva óptica que proporcionan los modelos matemáticos unicompartmentales.

Se lanza la hipótesis de que el parámetro λ

traduce el grado de insuficiencia renal, y que el parámetro A valora el componente extrarrenal.

Bibliografía

1. Gibaldi, M.; Perrier, D.: Farmacocinética. Ed. Reverté. Barcelona, 1982.
2. Pla Delfina, J. M.; Del Pozo, A.: Manual de iniciación a la biofarmacia. Ed. Romargraf. Barcelona, 1974.
3. Piskunov, N.: Cálculo diferencial e integral. Ed. Montaner y Simón. Barcelona, 1978.
4. Demidovich, B. P.; Maron, I. A.: Cálculo numérico fundamental. Ed. Paraninfo. Madrid, 1977.
5. Dowell, M.; Jarrat, P.: A modified regula falsi method for computing the roots of an Equation. *Bit*, 11, 168-174, 1971.
6. Andériz, M.; Tanco, S.; Orradre, B.; Cillero, M. L.; Pinillos, M. A.; Andériz, M. M.: Modelos matemáticos de exploraciones funcionales mediante determinación de la excreción acumulativa de sustancias por la orina. *Rev. «Príncipe de Viana», Suplem. de Ciencias. III/IV*, 3, 4, 201-210, Pamplona, 1984.
7. Andériz, M.; Tanco, S.; Orradre, B.; Velilla, J. P.; Sola, J.; Da Costa, M.; Uriz, J.: Modelos matemáticos unicompartmentales para exploración funcional de órganos. Estudio del caso general. *Rev. «Príncipe de Viana», Suplem. de Ciencias. III/IV*, 3, 4, 225-236, Pamplona, 1984.
8. Andériz, M.; Orradre, B.; Tanco, S.; Oliván, A.; García San Martín, M. L.; Urbieto, M.; Castiello, J.: Exploración funcional de órganos en Medicina y Biología. Algunos modelos matemáticos. *Rev. «Príncipe de Viana», Suplem. de Ciencias. III/IV*, 3, 4, 211-223, Pamplona, 1984.
9. Andériz, M.; Pinillos, M. A.; Cillero, M. L.: Acotación del error originado por el manejo de los datos en la investigación médica. Libro-Homenaje al Prof. Ortiz de Landázuri. Ed. Garsi, 71-74, Madrid, 1984.