

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 293 877**

51 Int. Cl.:

A61M 1/34 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2000 E 00114654 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **31.08.2016 EP 1175917**

54 Título: **Aparato de hemodiálisis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
16.03.2017

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
ELSE-KRÖNER-STRASSE 1
61352 BAD HOMBURG V.D.H., DE**

72 Inventor/es:

**PEDRINI, LUCIANO, DR. y
WIESEN, GERHARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 293 877 T5

DESCRIPCIÓN

Aparato de hemodiálisis

La presente invención se refiere a un aparato de hemodiálisis y/o hemofiltración con un circuito extracorpóreo para recibir sangre que ha de purificarse, así como con un hemodializador y/o hemofiltrador que comunica con el circuito para sangre, en el que aguas arriba y aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador el circuito para sangre tiene al menos una línea de suministro, respectivamente, para suministrar un fluido de sustitución.

En "Replacement of Renal Function by Dialysis" (Drukker, Parsons y Maher; Kluwer Academic Publishers, 4ª edición 1996; "Hemodialysis Machines and Monitors" por H.-D. Polaschegg y N. W. Levin) - a cuya descripción se hace referencia explícitamente por la presente memoria - se da un sumario de los procedimientos y máquinas de hemodiálisis más importantes:

En la hemodiálisis, la sangre de un paciente se alimenta a través de un conducto para sangre arterial a la cámara para sangre de un dializador. La sangre es transportada habitualmente por medio de una bomba peristáltica giratoria dispuesta en el conducto para sangre arterial. Después de pasar por la bomba, la sangre se alimenta a través de la cámara para sangre del dializador y finalmente a través de una cámara de goteo venosa y un conducto para sangre venosa conectado a la misma de nuevo al paciente. Un monitor de presión venosa se conecta a la cámara de goteo venosa como un sistema protector para la detección inmediata de pérdida de sangre al entorno. Si es necesario, dos agujas requeridas para la cánula arterial y venosa pueden reemplazarse por una sola aguja en la llamada diálisis de una sola aguja. En este modo de diálisis, el circuito extracorpóreo consiste en una cánula de una sola aguja con una pieza en forma de Y conectada. Desde el dializador, el conducto venoso lleva de nuevo a la pieza en forma de Y. Los conductos venoso y arterial se ocuyen alternativamente mediante pinzas. Una o más bombas para sangre se ponen en marcha para manejar el flujo alternativo hacia y desde la pieza en forma de Y.

En la hemodiálisis, la retirada de soluto de la sangre es conducida por difusión a través de la membrana del dializador. Aunque además se aplica una pequeña presión de transmembra para ultrafiltrar el agua excesiva de un paciente, esta filtración difícilmente representa un papel para la purificación de la sangre de sustancias específicas.

La retirada de soluto en la hemofiltración está conducida por convección en vez de por difusión. Al mismo tiempo, el ultrafiltrado casi se reemplaza totalmente por un fluido de sustitución de una composición similar al dializado en la diálisis. Este método enfatiza la similitud con el riñón natural y la retirada más eficaz de moléculas mayores. Por otra parte, la retirada de sustancias de bajo peso molecular se reduce en comparación con la hemodiálisis debido a que como mucho 45% de la sangre puede ultrafiltrarse en la llamada hemofiltración posdilución. Actualmente, la hemofiltración solo se usa en un pequeño número de pacientes debido al alto coste del fluido de sustitución comercial y al alto flujo sanguíneo requerido para realizar el tratamiento en un tiempo razonable.

Las máquinas de hemofiltración para tratamiento crónico comprenden los mismos sistemas de bombeo extracorpóreo y verificación que las máquinas de hemodiálisis. El circuito del dializado se reemplaza por un sistema de equilibración y calentamiento de fluido. En el llamado modo de predilución se añade fluido de sustitución a la corriente sanguínea del dializador y el filtrado es producido por la presión de transmembra correspondiente. Para ser clínicamente eficaz, se requiere una cantidad muy grande de fluido de sustitución. Debido al alto coste del fluido de sustitución comercial, este método nunca ha llegado a ser ampliamente aceptado. Es más común el modo de posdilución debido a que se requiere menos fluido de sustitución. En este modo, el fluido de sustitución es añadido a la sangre aguas abajo del dializador. En el modo de posdilución se obtienen coeficientes de purificación muy buenos. Durante un tratamiento de 4 horas, normalmente se añaden aproximadamente de 20 a 24 litros de fluido de sustitución. Sin embargo, la eficacia del método está limitada por una presión de transmembra crítica por encima de la cual se producirá daño a la sangre.

Se han propuesto diversos sistemas para la equilibración de fluidos. En el método de equilibración gravimétrico el ultrafiltrado puede ser separado por la bomba para ultrafiltrado hacia una bolsa o recipiente que cuelga o está depositado sobre una plataforma de equilibración. Fluido de sustitución procedente de una bolsa o recipiente sobre la misma plataforma es bombeado por otra bomba hacia la cámara de goteo venosa. La retirada neta de fluido se alcanza bien mediante una bomba de ultrafiltración adicional o bien mediante una unidad de programación que controla la bomba de sustitución para aportar menos fluido que el retirado por la bomba de filtración.

La hemodiafiltración, una combinación de hemodiálisis y hemofiltración, puede realizarse combinando los circuitos extracorpóreos de una máquina de hemofiltración y hemodiálisis. Las máquinas de hemodiálisis con ultrafiltración volumétrica controlada pueden adaptarse fácilmente a la hemodiafiltración que es más económica. Esto es particularmente económico si el fluido de sustitución se prepara en línea a partir del fluido de diálisis.

Parámetros de tratamiento tales como los contenidos de dializado (concentración de sodio), la velocidad de ultrafiltración, el flujo de sangre y dializado se varían intradialíticamente en un intento de incrementar o mantener la eficacia y/o reducir los síntomas intradialíticos. La variación bien sigue un modelo cinético o bien, más a menudo, el "juicio clínico". Los síntomas intradialíticos, especialmente la hipotensión, están estrechamente relacionados con la

ultrafiltración. En máquinas de diálisis que tienen bombas de ultrafiltración independientes de las bombas para el dializado, se realiza un perfilado mediante variación de la velocidad de ultrafiltración.

En resumen, en la hemodiálisis la sangre del paciente se purifica ya que las sustancias de la sangre que han de retirarse se difunden a través de la membrana debido a un gradiente de concentración a través de la membrana del dializador y de ese modo alcanzan el fluido de diálisis. La fuerza conductora en la hemofiltración es sustancialmente una diferencia de presión a través de la membrana que efectúa un transporte convectivo de sustancias a través de la membrana y al hacer esto depura la sangre por encima de todo también de sustancias de peso molecular superior. En la hemofiltración, así como en el método combinado de hemodiafiltración, el fluido se retira de la sangre del paciente que tiene que sustituirse, excepto una pequeña cantidad diferencial para el control del equilibrio de fluidos.

La eficacia relativamente baja del modo de predilución, especialmente para sustancias de bajo peso molecular, resulta del bajo gradiente de concentración a través de la membrana provocado por la dilución y del hecho de que se lleva a cabo una purificación de la sangre así como del líquido de sustitución añadido. Para el modo de predilución, las cantidades de fluido de sustitución añadidas durante un tratamiento de 4 horas están en un intervalo entre 40 y 50 litros.

La predilución se usa preferiblemente para pacientes que tienen un riesgo superior de coagulación o solidificación de la sangre. Dicho riesgo se reduce mediante la dilución de la sangre antes del tratamiento de la sangre en el que se aceptan las desventajas citadas.

Según se menciona anteriormente, se producen desventajas en el modo de posdilución ya que tiene que trabajarse con altas hemoconcentraciones. Con respecto a esto, las hemoconcentraciones en la predilución son bajas al menos en la sección de entrada del hemodializador y/o hemofiltrador. Bajas concentraciones de hematocrito dan como resultado cantidades correspondientemente grandes de agua libre, es decir agua no unida, lo que hace posible un claro transporte convectivo de sustancias a través de la membrana. De forma correspondiente, el efecto de purificación para sustancias de peso molecular medio y alto puede ser superior en el modo de predilución que en el modo de posdilución.

Para acoplar las ventajas del modo de pre- y pos-dilución, se ha propuesto aplicar ambos modos simultáneamente con una relación fija de flujo de fluido de sustitución de pre- y pos-dilución (L. Pedrini y V. De Cristofaro, Abstract at the EDTA/ERA Congress in Madrid, 1999).

El documento WO 98/50091 se dirige a un método para controlar un dispositivo de purificación de sangre que comprende aguas arriba y aguas abajo del filtro al menos un conducto de suministro, respectivamente, hacia el circuito de sangre para suministrar un fluido de sustitución. Se proporciona una unidad de control para verificar una bomba para la sangre, una bomba para el ultrafiltrado y las bombas para el fluido de sustitución así como para verificar medios para pesar la cantidad de fluido correspondiente. La unidad de control verifica las bombas en intervalos de tiempo predeterminados para ajustar el caudal instantáneo de la corriente sanguínea, el ultrafiltrado y los productos de sustitución, respectivamente.

El documento WO 00/09182 se refiere a un dispositivo conductor de fluido adaptado para extraer ciertos elementos y/o constituyentes de la sangre mediante difusión a través de una membrana semipermeable. El dispositivo está provisto de una bomba para sangre, una bomba para alimentar fluido de sustitución de predilución, una bomba para alimentar fluido de sustitución de posdilución así como una bomba de ultrafiltración. Se disponen válvulas a fin de hacer que el fluido pase a través de un recipiente que puede ponerse en comunicación hidráulica con cada una de las bombas para controlar el funcionamiento de las bombas y de acuerdo con esto los caudales de los fluidos correspondientes.

Una desventaja adicional del modo de posdilución es que durante la purificación de la sangre una membrana limitativa se acumula en la membrana del hemodializador y/o el hemofiltrador. El grosor de esta membrana se incrementa con la duración creciente de tratamiento, lo que reduce la permeabilidad de la membrana. De este modo, si la presión de transmembra permanece constante - el efecto de purificación se deteriora. Si había de alcanzarse un efecto de purificación constante, se requeriría una presión de transmembra creciente que puede conducir a un daño de la membrana.

La Patente de EE.UU. Nº 5.578.223 describe un riñón artificial que trabaja en el modo de posdilución y que puede adaptarse para el uso en el tratamiento de hemofiltración, hemodiálisis y hemodiafiltración. Para mantener una concentración deseada de bicarbonato en la sangre de un paciente, el aparato comprende medios para perfundir un líquido que contiene bicarbonato al circuito de sangre extracorpóreo después de pasar por los medios intercambiadores y de dosificación para ajustar la concentración de bicarbonato en la sangre de un paciente hasta un nivel deseado. Una bomba de extracción que está conectada a la salida del intercambiador se controla mediante una unidad de control para obtener un nivel deseado de pérdida de peso durante la sesión de tratamiento. El caudal de solución de bicarbonato se controla mediante la unidad de control como una función del caudal de la bomba de extracción, la concentración de bicarbonato deseada en la sangre de un paciente y de la concentración de la solución de bicarbonato antes de la perfusión en el circuito extracorpóreo.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato para la purificación de sangre por medio de hemodiálisis y/o hemofiltración por medio del cual las ventajas del modo de posdilución y el modo de predilución pueden combinarse y al mismo tiempo el efecto de purificación del hemodializador y/o el hemofiltrador permanece constante.

5 Dicho objetivo se resuelve por un aparato de acuerdo con la reivindicación 1.

Añadiendo soluciones de sustitución al circuito extracorpóreo aguas arriba y aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador, por una parte, pueden combinarse las ventajas de la posdilución y la predilución, es decir, se obtienen resultados de purificación satisfactorios para sustancias de bajo peso molecular así como para sustancias de peso molecular medio y alto. Por otra parte, de acuerdo con la invención, las velocidades de infusión de ambos de los fluidos de sustitución suministrados aguas arriba y aguas abajo se usan para el control de la presión de transmembrana y/o el hematocrito y/o la densidad de la sangre.

Así, por ejemplo, en el caso de una presión de transmembrana alta o un valor de hematocrito alto de la sangre, la velocidad de infusión de la solución de sustitución añadida aguas arriba del dializador puede incrementarse hasta que se alcanzan los valores deseados para los valores que han de controlarse o los valores caen por debajo de valores limitativos dados. De forma correspondiente, en el caso de una presión de transmembrana baja o un valor de hematocrito bajo, la velocidad de infusión del fluido de sustitución suministrado aguas abajo del dializador puede incrementarse, lo que, debido al gradiente de concentración mayor entonces resultante a través de la membrana, conduce a una mejora del transporte difusivo de sustancias, es decir, a un efecto de purificación mejorado para sustancias de bajo peso molecular.

20 La velocidad de infusión de las soluciones de sustitución suministradas aguas arriba del hemodializador y/o el hemofiltrador se incrementa con relación a la velocidad de infusión suministrada aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador con una presión de transmembrana creciente y/o una densidad de la sangre creciente y/o un valor del hematocrito de la sangre creciente.

La presión de transmembrana y/o el hematocrito y/o la densidad de la sangre pueden detectarse continuamente.

25 Es particularmente ventajoso cuando las velocidades de infusión de las soluciones de sustitución se eligen de modo que se forme una membrana limitativa sustancialmente estacionaria sobre la cara de la membrana del hemodializador y/o el hemofiltrador que da hacia la cámara a través de la cual fluye la sangre. A partir de esto resulta la ventaja de que la eficacia y el espectro del coeficiente de tamizado del hemodializador y/o el hemofiltrador permanecen constantes durante el tiempo del tratamiento.

30 La relación de las velocidades de infusión de las soluciones de sustitución en la corriente sanguínea puede cambiarse después de la terminación del tratamiento para disolver la membrana limitativa. De ese modo, una parte principal de las proteínas que forman la membrana limitativa puede suministrarse de nuevo al paciente después de acabar el tratamiento de la sangre.

35 Los dispositivos de medida pueden comprender sensores de presión dispuestos en el circuito extracorpóreo y/o en el circuito del fluido de diálisis aguas arriba y/o aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador, respectivamente.

En una realización adicional de la presente invención, los dispositivos de medida comprenden sensores en el circuito extracorpóreo aguas arriba y/o aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador para la detección del valor del hematocrito.

40 De acuerdo con una realización preferida, medios para controlar las velocidades de infusión (Q_{spre} , Q_{spos}) son bombas dentro de los conductos de suministro.

En una realización adicional, medios para controlar las velocidades de infusión (Q_{spre} , Q_{spos}) son válvulas dentro de los conductos de suministro.

45 Detalles y ventajas adicionales de la presente invención se explicarán por medio de una realización representada con detalle en el dibujo, en el que

La Fig. 1 es una representación esquemática de una parte del circuito extracorpóreo así como del circuito para fluido de diálisis con el hemodializador y/o el hemofiltrador, así como conductos de suministro para el fluido de sustitución.

La Fig. 1 muestra una parte del circuito 10 extracorpóreo a través del cual se hace circular sangre con el caudal Q_B en la dirección de la flecha mediante una bomba 11 para sangre. En el circuito 10 extracorpóreo, aguas arriba del hemodializador o hemofiltrador 20, se dispone un sensor 20 de presión así como un sensor 50 para la detección de la presión sanguínea arterial Part así como del valor de hematocrito $HKT_{entrada}$ antes de la purificación de la sangre.

Aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador 20, se disponen dispositivos 40, 50 de medida correspondientes para la detección de los valores correspondientes p_{ven} y HKT_{salida} después de la purificación de la sangre.

5 En el flujo en contracorriente al flujo de la sangre, el fluido de diálisis fluye a través del hemodializador o hemofiltrador 20 con el caudal Q_D en la dirección de la flecha. El conducto 30 para fluido de diálisis tiene sensores 40 de presión aguas arriba así como aguas abajo del hemodializador o el hemofiltrador para la presión $p_{Dentrada}$ y $p_{Dsalida}$ respectiva del fluido de diálisis. La circulación del fluido de diálisis se controla mediante la bomba y/o los medios 31 y 32 de equilibración.

El hemodializador y/o hemofiltrador se divide mediante una membrana 21 semipermeable en una cámara 22 para sangre y una cámara 23 para fluido de diálisis.

10 Aguas arriba y aguas abajo del hemodializador o hemofiltrador 20 se proporcionan conductos 12, 14 de suministro con bombas 13, 15 para fluidos, respectivamente, por medio de las cuales se suministra fluido de sustitución a la sangre que fluye en el circuito 10 extracorpóreo durante el tratamiento. Los caudales respectivos se caracterizan con Q_{spre} y Q_{spos} .

15 Ambas velocidades de infusión Q_{spre} y Q_{spos} del fluido de sustitución son variadas de acuerdo con la invención por medio de una unidad 100 de control. La unidad 100 de control está conectada a todos los activadores y sensores mostrados mediante conexiones no mostradas. La variación de las velocidades de infusión se lleva a cabo de acuerdo con los valores de medida de los valores de control que han de controlarse. De acuerdo con la realización mostrada en la figura 1, los valores de medida son la presión sanguínea venosa y arterial p_{art} , p_{ven} , así como la presión de fluido de diálisis $p_{Dentrada}$ y $p_{Dsalida}$ antes y después de pasar por el hemodializador y el hemofiltrador 20. La presión de transmembrana TMP determinada a partir de esto se ajusta de acuerdo con la invención mediante una variación adecuada de los caudales Q_{spre} y Q_{spos} hasta el valor buscado deseado o se mantiene en dicho valor. En lugar de la presión de transmembrana TMP, los valores de hematocrito $HKT_{entrada}$, HKT_{salida} pueden usarse como valores de control. La TMP también puede aproximarse mediante menos de los cuatro sensores de presión mostrados. En máquinas de diálisis actuales, es común usar sensores de presión solo para p_{ven} y $p_{Dsalida}$.

25 Usando el aparato reivindicado se logra que la acumulación de membrana limitativa sobre la cara de la membrana del hemodializador o el hemofiltrador que da hacia la cámara en la que está presente la sangre pueda mantenerse en estado estacionario, lo que da como resultado un espectro de purificación constante así como un grado constante de purificación durante el tratamiento. Al mismo tiempo, la presión de transmembrana puede mantenerse constante durante el tratamiento, ya que la pérdida de presión provocada por la membrana y la membrana limitativa también permanece constante.

Mediante la limitación de la presión de transmembrana a un valor predeterminado, puede evitarse el peligro de una pérdida amplia de albúmina a través de la membrana, provocada por fuerzas convectivas grandes. Si se usan membranas de alto flujo la limitación de la presión de transmembrana es particularmente importante.

35 Especialmente para pacientes con problemas de coagulación intensos, la combinación de pre- y pos-dilución también ayuda a reducir el consumo de heparina que habitualmente se infunde en la sangre para evitar la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo. Si la sangre se diluye aguas arriba del hemodializador y/o el hemofiltrador, se requiere menos fluido anticoagulante para reducir el peligro de coagulación de la sangre en el hemodializador y/o el hemofiltrador ya que lo último representa el potencial más significativo para la coagulación de la sangre en el circuito de sangre extracorpóreo.

40 Aparte de las ventajas mencionadas anteriormente de un comportamiento de funcionamiento constante, mediante la combinación de predilución y posdilución pueden obtenerse buenos rendimientos de purificación para sustancias de bajo peso molecular así como de peso molecular medio y alto.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de hemodiálisis y/o hemofiltración con un circuito (10) extracorpóreo para recibir sangre que ha de purificarse, así como con un hemodializador y/o hemofiltrador (20) que comunica con el circuito (10) para sangre, en el que aguas arriba y aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador (20) el circuito (10) para sangre tiene al menos un conducto (12, 14) de suministro, respectivamente, para suministrar un fluido de sustitución, caracterizado porque el aparato comprende además dispositivos de medida para registrar la presión de transmembrana y/o el hematocrito (HKT) y/o la densidad de la sangre, estando conectados los dispositivos de medida a una unidad (100) de control para controlar uno o varios de la presión de transmembrana y/o el hematocrito (HKT) y/o la densidad de la sangre, en donde la unidad (100) de control está diseñada de modo que el control se lleva a cabo por medios (13, 15) de ambas de las velocidades de infusión (Q_{spre} , Q_{spos}) del fluido de sustitución, en donde la velocidad de infusión del fluido de sustitución suministrado aguas arriba del hemodializador y/o el hemofiltro se incrementa con respecto a la velocidad de infusión suministrada aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltro con presión de transmembrana creciente y/o una densidad de la sangre creciente y/o un valor del hematocrito de la sangre creciente.
2. El aparato de hemodiálisis y/o hemofiltración de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos dispositivos de medida comprenden sensores (40) de presión dispuestos en el circuito (10) extracorpóreo y/o en el circuito (30) para fluido de diálisis aguas arriba y/o aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador (20), respectivamente.
3. El aparato de hemodiálisis y/o hemofiltración de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los dispositivos de medida comprenden sensores (50) dispuestos en el circuito (10) extracorpóreo aguas arriba y/o aguas abajo del hemodializador y/o el hemofiltrador (20), para la detección del valor de hematocrito (HKT) de la sangre.
4. El aparato de hemodiálisis y/o hemofiltración de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los medios para controlar las velocidades de infusión (Q_{spre} , Q_{spos}) son bombas (13, 15) dentro de los conductos (12, 14) de suministro.
5. El aparato de hemodiálisis y/o hemofiltración de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los medios para controlar las velocidades de infusión (Q_{spre} , Q_{spos}) son válvulas dentro de los conductos (12, 14) de suministro.

