



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 155**

51 Int. Cl.:
A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05013297 .6**

86 Fecha de presentación : **05.01.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1582226**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Aparato para determinar parámetros de hemodiálisis.**

30 Prioridad: **07.01.1998 US 3798**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **Fresenius Medical Care Holdings, Inc.
Two Ledgemont Center, 95 Hayden Avenue
Lexington, Massachusetts 02173, US**

72 Inventor/es: **Gotch, Frank A. y
Folden, Thomas I**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 303 155 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para determinar parámetros de hemodiálisis.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un aparato para determinar los parámetros de hemodiálisis en un sistema de diálisis, especialmente velocidades de flujo de acceso vascular y recirculación. Más particularmente, la invención se refiere al cálculo de parámetros de hemodiálisis a partir de múltiples mediciones de dialisancia. Según un método, se realiza una primera medición de dialisancia cuando las vías arterial y venosa que van desde el paciente hasta el dializador están en una primera orientación y se realiza una segunda medición de dialisancia cuando las vías arterial y venosa se cambian o se reconfiguran, de modo que están en una segunda orientación. La invención incluye un aparato para determinar los parámetros de hemodiálisis de una manera no invasiva. La invención también proporciona un aparato de diálisis que incluye preferiblemente un conjunto de conductos de líquido para reconfigurar las vías arterial y venosa entre las orientaciones primera y segunda, proporcionando así un aparato automático para determinar parámetros de hemodiálisis.

Antecedentes de la invención

La hemodiálisis (o simplemente diálisis) es un procedimiento que emplea un riñón artificial para ayudar a los pacientes con deterioro de la función renal hasta el punto de que su cuerpo no puede eliminar adecuadamente las toxinas. En la hemodiálisis, se utiliza un dializador que contiene una membrana semipermeable, sirviendo la membrana para dividir el dializador en dos cámaras. La sangre se bombea a través de una cámara y una disolución de diálisis a través de la segunda. A medida que la sangre fluye al lado del líquido de diálisis, las impurezas, como la urea y la creatinina, difunden a través de la membrana semipermeable a la disolución de diálisis. La concentración de electrolitos del líquido de diálisis se fija de manera que mantenga el equilibrio electrolítico en el paciente.

En un riñón artificial es posible purificación adicional a través de ultrafiltración. La ultrafiltración resulta de la situación normal en la que hay un diferencial de presión positivo entre las cámaras de sangre y de líquido de diálisis. Este diferencial de presión hace que el agua de la sangre pase a través de la membrana al interior de la disolución de diálisis. Esto proporciona el beneficio de reducir un exceso de carga de agua en el paciente de diálisis que normalmente se eliminaría a través del funcionamiento adecuado del riñón.

Normalmente, una fístula arteriovenosa, con frecuencia denominada "fístula", se inserta quirúrgicamente entre una arteria y una vena del paciente para facilitar la transferencia de sangre desde el paciente hasta el dializador. Durante un tratamiento normal de diálisis, un extremo de una vía o tubo arterial se inserta en el extremo aguas arriba de la fístula (es decir, en un punto cercano a la arteria del paciente) y transporta la sangre extraída desde la parte aguas arriba de la fístula hasta la entrada del dializador; una vía o tubo venoso conectado a la salida del lado sanguíneo del dializador devuelve sangre tratada a la fístula en un punto de inserción aguas abajo de la vía arterial (es decir, en un punto más cercano a la vena del paciente).

Un tratamiento de diálisis satisfactorio requiere el conocimiento de varios parámetros de hemodiálisis con el fin de optimizar la eficacia global del procedimiento de diálisis, para valorar el estado de la fístula y para determinar la purificación real conseguida. La razón Kt/V , en la que K es el aclaramiento o dialisancia (ambos términos representan la eficacia de purificación del dializador), t es el tiempo de tratamiento y V es el volumen de agua total del paciente es una medida clave de la eficacia de la diálisis. Los estudios han demostrado que la supervivencia del paciente aumenta cuando la razón Kt/V tiene un valor de 0,8 o superior (Gotch, F.A. & Sargent, S.A. "A Mechanistic Analysis of the National Cooperative Dialysis Study". *Kidney International*, Vol. 28, págs. 526-34 (1985)). El volumen de agua del paciente, V , puede determinarse a partir del peso, la edad, el sexo y el porcentaje de grasa corporal del paciente. Así, conociendo el aclaramiento, K , es posible determinar el tiempo, t , para un tratamiento de diálisis óptimo según la relación anterior.

La dialisancia o aclaramiento, tal como se indica anteriormente, es una medida de la eficacia de purificación del dializador. Más específicamente, la dialisancia es una medida del volumen sanguíneo aclarado de urea o algún otro soluto dentro de un periodo de tiempo determinado. Así, una forma de determinar la dialisancia es hacer mediciones de la concentración de urea *in vivo*. Esto es un enfoque que requiere mucho tiempo, ya que requiere la extracción de muestras y el análisis en un laboratorio. Alternativamente, puede medirse la dialisancia o el aclaramiento de cloruro de sodio, ya que se sabe que el aclaramiento del cloruro de sodio es equivalente al aclaramiento de la urea. Como los iones de sodio y cloruro comprenden esencialmente todos los electrolitos que forman la conductividad de tanto la sangre como la disolución de diálisis, la dialisancia o aclaramiento puede determinarse simplemente haciendo mediciones de conductividad.

Tal como muestran Sargent, J.A. y Gotch, F.A. ("Principles and Biophysics of Dialysis", en: *Replacement of Renal Function by Dialysis*, (W. Drukker, *et al.*, Eds.), Nijhoff, La Haya (1983)), es posible definir la dialisancia en cuanto a concentraciones en la entrada y la salida del lado sanguíneo del dializador, la entrada al lado de la disolución de diálisis del dializador y la velocidad de flujo sanguíneo según la siguiente ecuación:

$$D = Q_b \cdot \frac{C_{bi} - C_{bo}}{C_{bi} - C_{di}} \quad (1)$$

ES 2 303 155 T3

en la que:

C_{bi} = concentración sanguínea en la entrada

5 C_{bo} = concentración sanguínea en la salida

Q_b = velocidad de flujo sanguíneo

D = dialisancia

10 C_{di} = concentración del líquido de diálisis en la entrada

C_{do} = concentración del líquido de diálisis en la salida

15 Tal como se demuestra en la patente de los EE.UU. 5.100.554 concedida a Polaschegg, esta ecuación puede reescribirse estrictamente con relación a las concentraciones de la disolución de diálisis. En particular, puede establecerse la siguiente relación a partir de un equilibrio de masas basado en el flujo a través de la membrana de diálisis:

20
$$Q_b (C_{bi} - C_{bo}) = -Q_d (C_{di} - C_{do}) \quad (2)$$

25 Así, a partir de las ecuaciones (1) y (2) es posible volver a escribir la ecuación (1) sin el término C_{bo} tal como sigue:

$$D = -Q_d \cdot \frac{C_{di} - C_{do}}{C_{bi} - C_{di}} \quad (3)$$

30 en la que:

Q_d = velocidad de flujo de diálisis; el resto de los términos se definen como para la ecuación (1).

35 En la ecuación (3), se conocen los términos Q_d y C_{di} y puede determinarse fácilmente un valor para C_{do} colocando un detector en la salida de disolución de diálisis del dializador. Esto deja a D y C_{bi} como únicos valores desconocidos. Usando dos disoluciones de diálisis que tienen concentraciones iniciales diferentes de una sustancia, es posible escribir dos ecuaciones con dos incógnitas y resolver para la dialisancia, tal como se muestra en la siguiente ecuación:

40
$$D = Q_d \cdot \frac{(C_{di1} - C_{do1}) - (C_{di2} - C_{do2})}{(C_{di1} - C_{di2})} \quad (4)$$

45 en la que:

D = dialisancia

Q_d = velocidad de flujo de diálisis

50 C_{di1} = concentración de sustancia aguas arriba del dializador, primera disolución de diálisis

C_{do1} = concentración de sustancia aguas abajo del dializador, primera disolución de diálisis

55 C_{di2} = concentración de sustancia aguas arriba del dializador, segunda disolución de diálisis

C_{do2} = concentración de sustancia aguas abajo del dializador, segunda disolución de diálisis

60 Otros métodos y aparatos para determinar la dialisancia se describen en las patentes de los EE.UU. 5.024.756 concedida a Sternby, 5.567.320 concedida a Goux, y 4.668.400 concedida a Veech, así como las patentes europeas EP 330.892 B1 y EP 547.025 B1 concedidas a Sternby y la solicitud de patente europea 547.025 A1 de Sternby.

65 La velocidad de flujo de acceso vascular es otro parámetro de la hemodiálisis que tiene una importancia crítica para optimizar los procedimientos de diálisis y para monitorizar el estado general de la fístula. La velocidad de flujo de acceso vascular se define como la velocidad de flujo sanguíneo en la entrada de la fístula a medida que la sangre fluye al interior desde una arteria del paciente. La velocidad de flujo de acceso vascular es importante por al menos dos razones. En primer lugar, con el tiempo es posible que en la fístula se forme un coágulo o una estenosis. Por tanto,

la velocidad del flujo puede servir como indicador de los cambios en la integridad de la fístula. En segundo lugar, la velocidad de flujo de acceso en relación con la velocidad de flujo del dializador afecta a la recirculación, el fenómeno mediante el cual la sangre tratada de la vía venosa se mezcla con la sangre no tratada en la fístula y se extrae a la vía arterial y después se lleva de nuevo al dializador. Puede apreciarse fácilmente que a medida que la recirculación
 5 aumenta, disminuye la eficacia del procedimiento de diálisis, ya que la recirculación da como resultado que la sangre tratada se trate de nuevo. La recirculación aumenta cuando la velocidad de flujo sanguíneo a través de la fístula es insuficiente en relación con la velocidad de flujo sanguíneo a través del dializador. Por tanto, también es importante un conocimiento de la velocidad de flujo de acceso para valorar el grado en el que se produce la recirculación y para seleccionar las velocidades de flujo para bombear sangre a través del dializador.

10 Se conocen varios métodos para determinar las velocidades de flujo de acceso. Sin embargo, estos métodos experimentan todos una limitación crítica, concretamente que la determinación depende de las concentraciones sanguíneas de algunos de los solutos o disolución añadida. Como consecuencia, los métodos son invasivos y tienden a requerir la extracción de muestras de sangre o la inyección de disoluciones a la circulación sanguínea del paciente.

15 Un método de este tipo, el método de ecografía dúplex codificada por colores ha encontrado utilidad en la identificación de pacientes con riesgo de fallo del acceso (Sands, J. *et al.*, "The Effect of Doppler Flow Screening Studies and Elective Revisions on Dialysis Failure". *ASAIO Journal*, Vol. 38, págs. 524-527 (1992)). Sin embargo, el método sólo se utiliza raras veces debido a su coste, la necesidad de personal entrenado y el hecho de que los resultados varíen en función de las condiciones de funcionamiento (véase por ejemplo, Wittenberg, G. *et al.* "Interobserver Variability of Dialysis Shunt Flow Measurements using Color Coated Duplex Sonography". *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, Vol. 154, págs. 375-378 (1993) y Oates, C.P., *et al.* "The use of Dasonics DRF400 Duplex Sound Scanner to Measure Blood Flow in Arteriovenous/Fistulae in Patients Undergoing Hemodialysis: An Analysis of Measurement Uncertainties". *Ultrasound Med. Biol.*, Vol. 16, págs. 571-579, (1990)).

20 Otros enfoques se basan en métodos de dilución y requieren la inyección de un volumen de una disolución que tiene una característica distinta de la sangre (a menudo denominada un "bolo") en la vía arterial o venosa que se conecta a la fístula del paciente. Un método general para determinar las velocidades de flujo en tubos se describe en la patente de los EE.UU. 5.644.240 concedida a Brugger. Este método implica la inyección de un bolo salino y la subsiguiente monitorización de cambios en la conductividad eléctrica en una vía vascular del paciente.

25 Un método relacionado requiere la inversión de las vías arterial y venosa, de modo que la vía venosa esté aguas arriba de la vía arterial, la inyección de un bolo salino en una de las vías vasculares y después la detección de la alteración de las características de velocidad del sonido de la sangre mediante métodos ecográficos. Este método se describe en las patentes de los EE.UU. 5.685.989, 5.595.182 y 5.453.576 concedidas a Krivitski; la solicitud PCT WO 96/08305 A1 de Krivitski; y en una publicación de Nikolai Krivitski ("Theory and Validation of Access Flow Measurement by Dilution Technique during Hemodialysis". *Kidney International*, Vol. 48, págs. 244-250 (1995)). Estos métodos se resienten debido a su naturaleza invasiva, concretamente la necesidad de que se inyecte una mezcla extraña en la circulación sanguínea del paciente y, en algunos casos, la inserción de sensores en el sistema vascular del paciente
 40 (patentes de los EE.UU. 5.595.182 y 5.453.576 concedidas a Krivitski). Además, la necesidad de inyección para estos métodos hace que estos enfoques sean relativamente engorrosos; tales métodos tampoco permiten su automatización.

Los métodos actuales para calcular la recirculación presentan defectos similares. Al igual que los métodos para determinar las velocidades del flujo de acceso vascular, los presentes procedimientos requieren mediciones en el lado
 45 sanguíneo del dializador y por tanto son de naturaleza invasiva. A menudo, los métodos requieren inyección de una disolución extraña en la circulación sanguínea (patentes de los EE.UU. 5.570.026, 5.510.717 y 5.510.716 concedidas a Buffaloe, IV, *et al.*; 5.644.240 concedida a Brugger; 5.685.989 concedida a Krivitski, *et al.*, 5.595.182 y 5.453.576 concedidas a Krivitski; y 5.312.550 concedida a Hester).

50 A diferencia de estas técnicas invasivas, se ha desarrollado un método que utiliza sólo mediciones de la concentración de disolución de diálisis para determinar el nivel sanguíneo de sodio de un paciente (patente de los EE.UU. 4.923.613 concedida a Chevallet). Se han desarrollado métodos relacionados en los que se determina el efecto de las variaciones en la concentración de soluto en las disoluciones de diálisis. Los resultados se utilizan para desarrollar un perfil para optimizar las condiciones de diálisis a las necesidades del paciente (patentes de los EE.UU. 5.662.806 y
 55 5.518.623 concedidas a Keshaviah, *et al.* y 5.507.723 concedida a Keshaviah).

Se han desarrollado diversos aparatos de diálisis para monitorizar los cambios en la composición de la disolución de diálisis, incluyendo las patentes de los EE.UU. 4.508.622 concedida a Polaschegg y 5.024.756 concedida a Sternby y las patentes europeas 097.366 A2 concedida a Polaschegg; 330.892 B1 y 547.025 B1 concedida a Sternby; así como
 60 la solicitud de patente europea 272.414 A2 concedida a Polaschegg. El documento US-A-4 508 622 da a conocer un sistema de diálisis que comprende una fuente de disolución de diálisis, un dializador, una vía de sangre arterial y una vía de sangre venosa y medios para determinar la concentración de un soluto en la disolución de diálisis aguas arriba y aguas abajo del dializador.

65 Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de un aparato para determinar los parámetros de hemodiálisis tales como velocidades de flujo de acceso vascular y recirculación mediante métodos no invasivos que no requiera la realización de mediciones en el lado sanguíneo del dializador. El aparato de la presente invención satisface tal necesidad proporcionando por primera vez un enfoque para determinar parámetros de hemodiálisis tales como velocidad de flujo

de acceso vascular y recirculación exclusivamente a partir de las mediciones de la concentración realizadas en el lado del dializado del dializador, proporcionando así un medio no invasivo para determinar tales parámetros.

Sumario de la invención

5

En general, la invención proporciona un aparato para determinar de manera precisa, fiable y económica los parámetros sanguíneos de hemodiálisis tales como velocidad de flujo de acceso vascular y recirculación a partir de múltiples valores de dialisancia utilizando un método y aparato no invasivos, de manera que es innecesario inyectar una disolución extraña o insertar sensores intravasculares en la circulación sanguínea de un paciente con el fin de hacer la determinación.

10

Más específicamente, esta invención proporciona un aparato de diálisis que incluye un conjunto de conductos de líquido novedoso para reconfigurar la orientación de las vías arterial y venosa de un paciente entre una primera y una segunda orientaciones. En la primera orientación, la vía arterial lleva sangre desde una parte aguas arriba de la fístula de un paciente y la vía venosa lleva sangre a una parte aguas abajo de la fístula; en la segunda orientación, la vía arterial lleva sangre desde una parte aguas abajo de la fístula de un paciente y la vía venosa lleva sangre hacia una parte aguas arriba de la fístula. Así, la invención proporciona un aparato de diálisis automático para determinar los parámetros de hemodiálisis a partir de múltiples mediciones de dialisancia, siendo tales parámetros preferiblemente velocidad de flujo de acceso vascular o recirculación. Además del conjunto de conductos de líquido, el aparato incluye al menos un detector localizado en una vía de disolución de diálisis para monitorizar la concentración de una sustancia en el líquido de diálisis. Usando el(los) detector(es) para monitorizar la concentración de la sustancia aguas arriba y aguas abajo del dializador, con el método descrito en el presente documento es posible determinar valores de dialisancia para la primera y segunda orientaciones y finalmente, un valor para un parámetro de hemodiálisis tal como la velocidad de flujo de acceso vascular o recirculación. Alternativamente, el detector puede utilizarse sólo para medir la concentración de una sustancia en la disolución de diálisis en un punto aguas abajo del dializador en el que es posible calcular la dialisancia a partir de una única medición aguas abajo; este es el caso, por ejemplo, cuando se miden las concentraciones de urea.

20

El conjunto de conductos de líquido previsto en la invención está diseñado para utilizarse en un aparato de diálisis y proporciona un sistema para reconfigurar el flujo sanguíneo a través de las vías arterial y venosa de un paciente. En particular, el conjunto de conductos de líquido tiene una primera y una segunda trayectoria. La primera trayectoria de líquido hace circular el flujo sanguíneo de modo que la vía arterial lleva sangre extraída de una parte aguas arriba de la fístula de un paciente y la vía venosa lleva sangre hacia una parte aguas abajo de la fístula; la segunda trayectoria de líquido dirige el flujo sanguíneo de modo que la vía arterial lleva sangre extraída de una parte aguas abajo de la fístula y la vía venosa lleva sangre hacia una parte aguas arriba de la fístula.

30

Los métodos no invasivos implican generalmente determinar un primer valor de dialisancia para una sesión de diálisis durante la cual las vías arterial y venosa están inicialmente en la primera orientación. Después se determina un segundo valor de dialisancia para estados en los que las vías arterial y venosa están en la segunda orientación. Las vías arterial y venosa pueden cambiarse o reconfigurarse manualmente; de la manera más preferida, la reconfiguración se automatiza usando el conjunto de conductos de líquido proporcionado en esta invención.

35

Cuando se utiliza este enfoque general, los múltiples valores de dialisancia utilizados para calcular un parámetro de hemodiálisis pueden determinarse en cualquiera de numerosas maneras, incluyendo, por ejemplo, aquellas descritas en las patentes de los EE.UU. y europeas enumeradas anteriormente. Sin embargo, de la manera más ventajosa, los múltiples valores de dialisancia se determinan utilizando el método no invasivo descrito anteriormente en el que las disoluciones de diálisis que tienen concentraciones iniciales diferentes de una sustancia se hacen fluir sucesivamente a través del dializador y se mide la concentración de la sustancia en cada disolución en puntos aguas arriba y aguas abajo del dializador. Estas mediciones de la concentración pueden entonces utilizarse para calcular la dialisancia según la ecuación (4). De la manera más preferida, en esta realización de la invención, la concentración de la sustancia que se mide es cloruro de sodio y la concentración se determina utilizando un detector de conductividad.

40

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación esquemática de un aparato de diálisis que incluye un conjunto de conductos de líquido que permite que la reconfiguración de las vías arterial y venosa entre la primera y la segunda orientaciones sea automática.

55

La figura 2 es una representación esquemática que muestra con más detalle la estructura de la fuente de disolución de diálisis de un aparato de diálisis.

60

La figura 3 es una representación esquemática de una forma modificada del aparato de diálisis mostrado en la figura 1 en la que hay un único detector en lugar de dos.

La figura 4A es una representación esquemática del flujo sanguíneo a través del lado sanguíneo del dializador en la primera orientación.

65

La figura 4B es una representación esquemática del flujo sanguíneo a través del lado sanguíneo del dializador en la segunda orientación.

ES 2 303 155 T3

La figura 5 es una representación esquemática del flujo de sustancia y del flujo de volumen a través de una fístula y dializador típicos durante un tratamiento de diálisis, en la que la vía arterial extrae sangre de una parte aguas abajo de la fístula de un paciente y la vía venosa lleva de nuevo la sangre a una parte aguas arriba de la fístula de un paciente (la "segunda orientación").

5

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Aparato para la determinación automática de parámetros de hemodiálisis

10 En la figura 1 se ilustran aspectos del presente aparato de diálisis. En su forma más general, el aparato de diálisis incluye un lado 10 de dializado y un lado 12 sanguíneo. Más específicamente, el lado 10 de dializado del aparato de diálisis comprende: una fuente 30 de disolución de diálisis; el lado 38a de disolución de diálisis del dializador 38; una vía de disolución de diálisis que comprende una vía 32 de entrada de disolución de diálisis y una vía 42 de salida de disolución de diálisis; y una bomba 48 para extraer líquido de diálisis a través del dializador 38. El lado 12 sanguíneo del aparato de diálisis comprende: una vía 76 arterial, una vía 64 venosa, el lado 38b sanguíneo del dializador 38; una bomba 78 para extraer sangre a través de la vía 76 arterial, al dializador 38 y finalmente a la vía 64 venosa; y un conjunto 66 de conductos de líquido que facilita la reconfiguración de las vías 76, 64 arterial y venosa entre una primera y una segunda orientaciones.

20 La fuente 30 de disolución de diálisis puede ser simplemente un recipiente de una disolución mezclada previamente. Más preferiblemente, tal como se muestra en la figura 2, la fuente 30 de disolución de diálisis incluye una mezcladora 24 que puede generar una disolución de diálisis que tiene una concentración deseada de diferentes sustancias. La mezcladora 24 (no detallada) se conecta por separado mediante una vía 22 de concentrado a un tanque 18 de concentrado y mediante una vía 26 de suministro de agua fresca a un suministro 28 de agua fresca. El tanque 18 de concentrado contiene concentrado, en el que el concentrado es una forma concentrada de la(s) sustancia(s) que debe(n) mezclarse con agua fresca para preparar una disolución de diálisis. Puede interponerse entre el tanque 18 de concentrado y la mezcladora 24 una bomba 20 para bombear el concentrado a la mezcladora 24. El agua fresca y el concentrado se combinan en la mezcladora 24 para dar una disolución de diálisis deseada que tiene una concentración predeterminada de al menos una sustancia. En una realización preferida, la sustancia es una sal sódica, más preferiblemente cloruro de sodio. La mezcladora 24 puede incluir además un calentador (no mostrado) para calentar el agua fresca hasta una temperatura que se aproxima a la de la sangre de un paciente de diálisis y un medio para desgasificar la disolución de diálisis (no mostrado). La mezcladora 24 también puede estar conectada a más de un tanque de concentrado (no mostrado) en aquellos casos en los que deben mezclarse múltiples sustancias para dar la disolución de diálisis y es ventajoso tener concentrados distintos.

35

La fuente de disolución de diálisis también puede estar conectada eléctricamente a una unidad 30a de control que regula electrónicamente la composición de la disolución de diálisis de modo que puedan prepararse disoluciones de diálisis que tengan concentraciones particulares de varios solutos.

40 En una realización preferida de la invención (figura 1), una bomba 48 localizada aguas abajo de la mezcladora 30 en la vía 42 de salida de disolución de diálisis extrae la disolución de diálisis preparada a través de la vía 32 de entrada de disolución de diálisis hasta un detector 34 aguas arriba, localizado en la vía 32 de entrada de disolución de diálisis. El detector 34 aguas arriba mide un parámetro de concentración aguas arriba de al menos una sustancia en la disolución de diálisis (primera medición o medición aguas arriba). Preferiblemente, el detector 34 aguas arriba es un medidor de conductividad y mide la concentración de sal sódica, ya que normalmente tales sales comprenden aproximadamente el 90% o más de los electrolitos que afectan a la conductividad de la disolución de diálisis. Sin embargo, la sustancia que se mide podría incluir cualquier marcador en la disolución de diálisis o cualquier producto de desecho que puede intercambiarse a través de una membrana de diálisis. Ejemplos de productos de desecho que podrían monitorizarse incluyen urea y creatinina; ejemplos de marcadores añadidos incluyen dextrosa, oxígeno o un colorante. Cuando se mide la conductividad, la concentración aguas arriba puede corregirse con respecto a la temperatura usando un primer detector 36 de temperatura que se localiza en la vía 32 de entrada de disolución de diálisis aguas abajo del detector 34 aguas arriba.

55 La disolución de diálisis continúa a través de una cámara 38a de líquido de diálisis (segunda cámara) de un dializador 38, separada de la cámara 38b sanguínea (primera cámara) mediante una membrana 40 semipermeable, y a través de una vía 42 de salida de disolución de diálisis hasta un detector 46 aguas abajo. El detector 46 aguas abajo mide el parámetro de concentración aguas abajo, de una sustancia en la disolución de diálisis, siendo la sustancia preferiblemente la misma sustancia que se midió mediante el detector 34 aguas arriba (segunda medición o medición aguas abajo). De nuevo, preferiblemente tal sustancia es sales de sodio, y más preferiblemente es cloruro de sodio. Puede utilizarse un segundo detector 44 de temperatura conectado a la vía 42 de salida de disolución de diálisis y localizado aguas arriba del detector 46 aguas abajo para corregir las mediciones de conductividad en cuanto a la temperatura, si el detector 46 aguas abajo es un medidor de conductividad.

65 Los detectores 34, 46 pueden ser cualquier detector que puede medir la concentración de una sustancia en una disolución de diálisis. Tales detectores incluyen, por ejemplo, aquellos que pueden realizar mediciones de conductividad, electroquímicas, espectrográficas totales o magnéticas. Los detectores 34, 46 pueden incluir un electrodo selectivo de iones. Tal como se ha indicado anteriormente, de manera preferida, el detector 34 aguas arriba y el detector 46 aguas abajo son medidores de la conductividad. Cada detector 34, 46 está conectado eléctricamente mediante líneas 50, 52,

ES 2 303 155 T3

60, 62 de señal a un comparador 54, de modo que una representación de la primera y segunda mediciones puede transferirse al comparador 54. El comparador 54 puede proporcionar una lectura de las primera y segunda mediciones de concentración; de la manera más preferida, el comparador 54 valora las primera y segunda mediciones y proporciona una lectura de la diferencia de concentración entre las localizaciones aguas arriba y aguas abajo. Alternativamente, el comparador 54 puede estar conectado eléctricamente mediante una línea 56 de señal a una unidad 58 diferencial que valora las primera y segunda mediciones y proporciona una lectura de la diferencia de concentración.

El comparador 54 y la unidad 58 diferencial son un componente de un ordenador central y una unidad 200 de analizador que determina los parámetros de hemodiálisis en un microprocesador a partir de los datos obtenidos. Tal microprocesador está normalmente ya disponible en un aparato de diálisis.

El sistema de diálisis comprende además una unidad 210 de compensación y ultrafiltración para compensar de manera precisa la extracción de líquido en relación con el líquido administrado y el volumen de ultrafiltración durante todo el tiempo de tratamiento.

Uno de los métodos para determinar parámetros de hemodiálisis tal como se describe más adelante requiere mediciones en el lado 12 sanguíneo. Por tanto, en el lado 12 sanguíneo se proporciona un dispositivo 220 de medición para medir la concentración de urea en la entrada 79 de sangre al dializador, la salida 63 de sangre del dializador y para obtener una muestra de sangre de la fístula. Sin embargo, este dispositivo puede omitirse para los métodos tal como se describen más adelante que no requieren mediciones en el lado sanguíneo.

El ciclo de las mediciones tal como se describe más adelante está controlado por una unidad 230 de control central. La unidad 230 de control central está conectada con la bomba 48 de diálisis, la bomba 78 de sangre, el conjunto 66 de conductos de líquido, la unidad 30a de control de diálisis, la unidad 210 de compensación y ultrafiltración, el dispositivo 220 de medición y el ordenador y la unidad 200 de analizador a través de vías S1 a S7 de control.

Otra realización preferida (figura 3) de la invención proporciona una sistema de diálisis en el que un único detector 106 puede hacer tanto las mediciones de concentración aguas arriba como aguas abajo. Las características comunes a la realización descrita en la figura 1 mantienen los mismos números. En esta realización, hay un único detector 106 conectado tanto a la vía 32 de entrada de disolución de diálisis como a la vía 42 de salida de disolución de diálisis. Este aparato tiene una fuente 30 de disolución de diálisis como se describió anteriormente. La vía 32 de entrada está conectada a una primera línea 94 de derivación que se interpone entre la fuente 30 de disolución de diálisis y el lado 38a de disolución de diálisis del dializador 38. De manera similar, la vía 42 de salida de disolución de diálisis está conectada a una segunda vía 96 de derivación. Como la bomba 48 de disolución de diálisis crea un vacío en las vías 32, 42 de entrada y salida de disolución de diálisis, se proporcionan válvulas 90, 92 de cierre en las primera y segunda líneas 94, 96 de derivación para regular el flujo a través de las líneas de derivación. Las primera y segunda líneas 94, 96 de derivación se conectan ambas a una vía 98 de entrada de detector que está conectada al detector 106. El detector 106 es del mismo tipo que el descrito anteriormente y también puede conectarse a un detector 108 de corrección de la temperatura localizado aguas abajo del detector 106. El detector 106 está conectado además eléctricamente a través de una línea 112 de señal al comparador 54 y puede transmitir al comparador una representación de las concentraciones medidas de sustancia en la disolución de diálisis. El detector 108 de corrección de la temperatura está conectado de manera similar al comparador 54 mediante una línea 110 de señal.

Abriendo de manera alternativa las válvulas 90, 92 de cierre en la primera o segunda líneas 94, 96 de derivación, es posible exponer el detector 106 de manera alternativa a la disolución de diálisis aguas arriba o aguas abajo usando una bomba 100 localizada en la vía 98 de entrada del detector para superar el vacío creado en las vías 32, 42 de entrada y salida de disolución de diálisis mediante la bomba 48 de disolución de diálisis. Se coloca un depósito 104 de almacenamiento en la vía 98 de entrada del detector aguas abajo de la bomba 100 e incluye un medio para proporcionar compensación de la presión, tal como a través de una abertura 102 en el depósito 104 de almacenamiento.

En una realización relacionada, el aparato de diálisis puede incluir de nuevo un único detector. En este caso, el aparato es tal como se muestra en la figura 1, excepto porque se omiten el detector 34 aguas arriba y los primero y segundo detectores 36, 44 de temperatura y sus líneas 50, 52 y 60 de señal asociadas. En este caso, el detector 46 aguas abajo sirve como único detector. Este diseño es apropiado cuando sólo es necesario monitorizar la concentración de una sustancia en la disolución de diálisis en un punto aguas abajo del dializador 38 con el fin de determinar la dialisancia. Tal es el caso de la urea, tal como se describe más detalladamente más adelante. Esta disposición también sería apropiada en casos en los que la concentración de la sustancia en la disolución de diálisis aguas abajo del dializador se compara con un valor determinado o de referencia para la sustancia en la localización aguas arriba.

Tal como se muestra en la figura 1, el lado 12 sanguíneo del presente aparato de diálisis en su forma más sencilla comprende una fístula 82 de un paciente, una vía 76 arterial, el lado 38b sanguíneo del dializador 38, una vía 64 venosa y un conjunto 66 de conductos de líquido. Tal como se usa en el presente documento, fístula se define para que incluya cualquier fístula arteriovenosa localizada entre una arteria y una vena de un paciente (no mostrado). La fístula puede ser de materiales sintéticos o de tejido animal. El flujo sanguíneo a través de la fístula 82 es en el sentido de las flechas 80, es decir, se mueve desde la arteria hacia la vena. Un extremo de cada uno de la vía 76 arterial está conectado a la entrada 63 de la cámara sanguínea del dializador; un extremo de la vía 64 venosa está conectado a la salida 79 del lado sanguíneo del dializador. Los otros extremos de las vías 76, 64 arterial y venosa están conectados al conjunto 66 de conductos de líquido.

ES 2 303 155 T3

El lado 12 sanguíneo del presente aparato de diálisis también puede incluir una primera vía 74 de transferencia y una segunda vía 68 de transferencia. Un extremo de cada uno de las primera y segunda vías 74, 68 de transferencia está conectado a una primera y segunda agujas/catéteres 72, 70, respectivamente, para facilitar la inserción de las primera y segunda vías 74, 68 de transferencia en la fístula 82 del paciente. El segundo extremo de cada uno de las primera y segunda vías 74, 68 de transferencia está conectado al conjunto 66 de conductos de líquido. Tal como se ha indicado anteriormente, un extremo de cada uno de las vías 76, 64 arterial y venosa se unen también al conjunto 66 de conductos de líquido.

Preferiblemente, el conjunto 66 de conductos de líquido tiene una primera y segunda trayectorias. La primera trayectoria de líquido hace circular la sangre tal como se muestra en la figura 4A (se mantiene la numeración de la figura 1). En este caso, la sangre se extrae mediante la acción de la bomba 78 a partir de una parte aguas arriba de la fístula de un paciente (el flujo sanguíneo a través de la fístula 82 está indicado mediante la flecha 80) y se lleva sucesivamente a través de la primera vía 74 de transferencia, el conjunto 66 de conductos de líquido, la vía 76 arterial, y después en el lado 38b sanguíneo del dializador 38. A medida que la sangre fluye a través del dializador 38, los contaminantes de la sangre se intercambian a través de la membrana 40 de diálisis con la disolución de diálisis que fluye a través del lado 38a de disolución de diálisis del dializador. Después, la sangre continúa a través de la vía 64 venosa, el conjunto 66 de conductos de líquido, la segunda vía 68 de transferencia, y finalmente llega de nuevo a una parte aguas abajo de la fístula. La segunda trayectoria de líquido hace que la sangre circule tal como se muestra en la figura 4B (de nuevo, la numeración es la misma que en la figura 1). En esta configuración, el conjunto de conductos de líquido establece una trayectoria en la que la sangre se extrae a partir de una parte aguas abajo de la fístula de un paciente, pasa a través de la segunda vía 68 de transferencia en el conjunto 66 de conductos de líquido y después a través de la vía 76 arterial hasta el lado 38b sanguíneo del dializador 38. Después de viajar a través del lado 38b sanguíneo del dializador 38, la sangre fluye a través de la vía 64 venosa de nuevo al conjunto 66 de conductos de líquido, el cual después hace circular la sangre hacia la primera vía 74 de transferencia y finalmente hasta una parte aguas arriba de la fístula.

La unidad 230 de control central de las realizaciones anteriormente descritas del sistema de diálisis está construida de modo que controle la bomba 48 de diálisis, la bomba 78 de sangre, el conjunto 66 de conductos de líquido, la unidad 30a de control de la diálisis, la unidad 210 de compensación y ultrafiltración, el dispositivo 220 de medición y el ordenador y la unidad 200 de analizador según las etapas del método tal como se explican con detalle más adelante. El ordenador central y la unidad 200 de analizador está construido de modo que calcule los parámetros de hemodiálisis según las siguientes fórmulas.

Cálculo de los parámetros de hemodiálisis basados en la concentración de sodio

La base teórica de cómo múltiples valores de dialisancia pueden utilizarse para calcular parámetros de hemodiálisis importantes, tales como la velocidad de flujo de acceso vascular, se basa en un análisis del flujo de soluto a través de una fístula cuando el flujo sanguíneo del dializador va en contracorriente al flujo de acceso vascular (es decir, cuando las vías arterial y venosa están en la segunda orientación) y cuando la velocidad de ultrafiltración (Q_f) es cero. La figura 5 representa esquemáticamente el flujo de soluto a través de una fístula 82 en tales condiciones (la numeración en la figura 5 es la misma que en la figura 1).

Aunque la figura 5 se basa en la situación en la que se mide la concentración de ion sodio, pueden escribirse ecuaciones análogas para otros solutos utilizando la misma teoría explicada más adelante. Por ejemplo, más adelante se enumeran ecuaciones similares para la situación en la que se monitorizan las concentraciones de urea.

Tal como se muestra en la figura 5, el flujo de sodio en la entrada 120 de acceso de la fístula es igual a la velocidad de flujo de acceso vascular (Q_a) multiplicada por la concentración sistémica de sodio (C_s), o ($Q_a \cdot C_s$). Entonces, la concentración de sodio en la entrada de acceso de la fístula (C_{ai}) es simplemente el flujo de sodio dividido entre el flujo de volumen en la entrada de acceso de la fístula, dando:

$$C_{ai} = (Q_a) (C_s) / Q_a \quad (5)$$

Cuando las vías arterial y venosa están en la segunda orientación, el flujo sanguíneo a través de las vías arterial y venosa va en contracorriente con el flujo sanguíneo a través de la fístula (véase la figura 4B). En la entrada 79 de sangre al dializador, el flujo de sodio es igual a la concentración de sodio en la entrada de sangre al dializador (C_{bi}) multiplicada por la velocidad de flujo de entrada de sangre al dializador (Q_{bi}), o ($C_{bi} \cdot Q_{bi}$).

En la salida 63 de sangre del dializador, el flujo de sodio es igual a la concentración de sodio en la salida de sangre del dializador (C_{bo}) multiplicada por la velocidad de flujo de salida de sangre del dializador (Q_{bo}), o ($C_{bo} \cdot Q_{bo}$). El valor de ($C_{bo} \cdot Q_{bo}$) es equivalente a ($C_{bo} \cdot Q_{bi}$), ya que el flujo sanguíneo en la entrada de sangre al dializador (Q_{bi}) y en la salida de sangre del dializador (Q_{bo}) es el mismo cuando la velocidad de ultrafiltración es cero.

Entre los puntos 130 en los que se insertan las vías arterial y venosa, el flujo de sodio es equivalente a la suma del flujo de sodio en la entrada en el acceso de la fístula ($Q_a \cdot C_s$) más el flujo de sodio en la salida del dializador ($C_{bo} \cdot Q_{bo} = C_{bo} \cdot Q_{bi}$), o ($Q_a \cdot C_s + C_{bo} \cdot Q_{bi}$). La velocidad de flujo total en esta sección de la fístula es igual a la suma

ES 2 303 155 T3

de la velocidad de flujo de acceso (Q_a) y las velocidades de flujo de dializador ($Q_{bo} = Q_{bi}$), o ($Q_a + Q_{bi}$). Por tanto, la concentración de sodio en la entrada de sangre al dializador (C_{bi}) es equivalente al cociente del flujo de sodio y el flujo de volumen entre los puntos en los que se insertan las vías arterial y venosa y puede expresarse según la siguiente fórmula:

$$C_{bi}C_n = \frac{Q_a C_s C_n + C_{bo} C_n Q_{bi}}{Q_a + Q_{bi}} \quad (6)$$

en la que:

Q_a = velocidad de flujo de entrada en el acceso

Q_{bi} = velocidad de flujo de entrada de sangre en el dializador

$C_{bi}C_n$ = concentración de sodio o conductividad en la entrada de sangre al dializador

$C_s C_n$ = concentración de sodio sistémico o conductividad en el acceso a la fístula

$C_{bo} C_n$ = concentración de sodio o conductividad en la salida de sangre del dializador

En la salida 140 de la fístula, el flujo de sodio es igual al flujo de sodio en la entrada en el acceso ($Q_a \cdot C_s$) menos el producto de la diferencia en la concentración de sodio entre la entrada y salida de sangre del dializador ($C_{bi} - C_{bo}$) y la velocidad de flujo del dializador (Q_{bi}), dando así $Q_a \cdot C_s - (C_{bi} - C_{bo})Q_{bi}$. El flujo de volumen en la salida de la fístula es equivalente a la velocidad de flujo de entrada en el acceso (Q_a). Por tanto, la concentración de sodio en la salida de la fístula es: $C_s - [(C_{bi} - C_{bo})Q_{bi}/Q_a]$.

La magnitud de la recirculación que resulta cuando el flujo sanguíneo a través del dializador va a contracorriente del flujo de acceso se define según la siguiente ecuación:

$$R = \frac{Q_{bi}}{Q_a} \quad (7)$$

en la que R es la razón adimensional de la velocidad de flujo del dializador con respecto al acceso vascular.

La ecuación (7) puede escribirse de nuevo como:

$$Q_a = Q_{bi}/R \quad (8)$$

Cuando la ecuación (8) se sustituye en la ecuación (6) y se resuelve para $C_{bo}C_n$, se obtiene la siguiente ecuación:

$$C_{bo}C_n = \frac{C_{bi}C_n (R+1) - C_s C_n}{R} \quad (9)$$

Basándose en la definición de dialisancia, es posible escribir:

$$J_b C_n = D_c [C_{bi}C_n - C_{di}C_n] \quad (10)$$

en la que:

$J_b C_n$ = flujo de ion sodio o su sustituto C_n fuera de la sangre;

D_c = dialisancia de conductividad verdadera medida con un cambio en las concentraciones $C_{di}C_n$ y cuando las vías arterial y venosa están en la primera orientación, es decir, usando el método descrito anteriormente en el que las disoluciones de diálisis que tienen concentraciones iniciales diferentes se hacen fluir sucesivamente a través del dializador y las mediciones de concentración se realizan aguas arriba y aguas abajo del dializador; y

$C_{di}C_n$ = concentración de sodio o conductividad en la entrada de disolución de diálisis del dializador

ES 2 303 155 T3

A partir del equilibrio de masas a través del compartimiento sanguíneo, puede escribirse la siguiente relación:

$$JbCn = (CbiCn - CboCn)Qbi \quad (11)$$

Combinando las ecuaciones (10) y (11) y resolviendo para CboCn se obtiene:

$$CboCn = CbiCn - \frac{Dc}{Qbi} (CbiCn - CdiCn) \quad (12)$$

Combinando las ecuaciones (9) y (12) y resolviendo para Cbi se obtiene:

$$CbiCn = \frac{CsCn + R \frac{Dc}{Qbi} CdiCn}{1 + R \frac{Dc}{Qbi} CdiCn} \quad (13)$$

La relación entre la dialisancia de conductividad verdadera (es decir, Dc) medida usando un cambio en las concentraciones CdiCn y la dialisancia de conductividad eficaz (es decir, Dc') observada cuando hay recirculación es:

$$\frac{Dc'}{Dc} = 1 - \frac{CbiCn2 - CbiCn1}{CdiCn2 - CdiCn1}$$

en la que:

CbiCn1 y CbiCn2 = la concentración de sodio o conductividad en la entrada de sangre al dializador para una primera y segunda disoluciones de diálisis, respectivamente; y

CdiCn1 y CdiCn2 = la concentración de sodio o conductividad en la entrada de disolución de diálisis del dializador para una primera y segunda disoluciones de diálisis, respectivamente.

Usando la ecuación (13) para calcular el término (CbiCn2 - CbiCn1) como una función de R y Dc/Qbi, se obtiene la siguiente relación:

$$CbiCn2 - CbiCn1 = \frac{R(Dc/Qbi) [CdiCn2 - CdiCn1]}{1 + R(Dc/Qbi)} \quad (15)$$

Sustituyendo la ecuación (15) en la ecuación (14) y simplificando se obtiene:

$$Dc'/Dc = \frac{1}{1 + R(Dc/Qbi)} \quad (16)$$

Finalmente, sustituyendo la ecuación (7) en la ecuación (16) y simplificando se obtiene:

$$Qa = \frac{Dc \cdot Dc'}{Dc - Dc'} \quad (17)$$

También es posible reorganizar la ecuación (16) en cuanto a la recirculación, R, obteniendo:

$$R = Qbi (1/Dc' - 1/Dc) \quad (18)$$

La ecuación (17) demuestra que es posible calcular la velocidad de flujo de acceso vascular solamente a partir de dos mediciones de la dialisancia. De manera similar, es posible determinar la recirculación a partir de la ecuación (18). Aunque la derivación anterior se basó en la concentración de ion sodio, es importante darse cuenta de que el método funcionaría con otros solutos igualmente bien, incluyendo, por ejemplo, dextrosa, oxígeno o colorantes añadidos al dializado. Sin embargo, la realización en la que se miden las concentraciones de sodio es particularmente ventajosa

ES 2 303 155 T3

porque la conductividad del líquido de diálisis depende principalmente de la concentración de ion sodio y cloruro; además, se sabe que el aclaramiento de sodio o la dialisancia son indicativos del aclaramiento de urea. Por tanto, es posible determinar la dialisancia o el aclaramiento a partir de mediciones de conductividad solas.

5 Se mide un primer valor de dialisancia, D_c , con las vías arterial y venosa en la primera orientación, es decir, en la orientación en la que la vía arterial lleva sangre extraída de una parte de la fístula aguas arriba de la vía venosa, de modo que el flujo sanguíneo en el dializador es en el mismo sentido que el flujo a través de la fístula (véase por ejemplo, la figura 4A). Se mide un segundo valor de dialisancia, D_c' , tras reconfigurarse las vías y el flujo del dializador es en la segunda orientación, es decir, en la orientación en la que la vía arterial extrae sangre de una parte en la fístula aguas
10 abajo de donde vuelve la sangre procedente de la vía venosa (véase por ejemplo, la figura 4B).

Tal como se indicó anteriormente, la dialisancia obtenida para estas dos configuraciones puede determinarse de una variedad de maneras, incluyendo los métodos descritos en la sección de los antecedentes. Sin embargo, en una realización preferida, los valores de dialisancia se determinan según el método descrito anteriormente, en el que se
15 hacen fluir sucesivamente disoluciones de diálisis que tienen diferentes concentraciones iniciales de una sustancia a través de un dializador durante un tratamiento de diálisis y se mide la concentración de la sustancia aguas arriba y aguas abajo del dializador. Haciendo referencia de nuevo a la figura 1, según se hace fluir la primera disolución de diálisis a través del dializador 38, el detector 34, 46 aguas arriba y aguas abajo hace una primera y segunda medición de la concentración de la sustancia aguas arriba (C_{di1}) y aguas abajo (C_{do1}) del dializador 38, respectivamente. Asi-
20 mismo, cuando se hace fluir la segunda disolución de diálisis a través del dializador, el detector 34, 46 aguas arriba y aguas abajo hace una primera y una segunda medición aguas arriba (C_{di2}) y aguas abajo (C_{do2}), respectivamente. Preferiblemente, el periodo de tiempo entre que se realiza la primera medición de la primera disolución de diálisis (C_{di1}) y la primera medición de la segunda disolución de diálisis (C_{di2}) es corto, lo más preferido, de aproximada-
25 mente tres minutos o menos. Esto garantiza que cualquier variación en las concentraciones sanguíneas y los valores de dialisancia sea mínima.

Los valores medidos pueden transmitirse al comparador 54 que puede presentar los valores de concentración o calcular una diferencia de concentración entre los valores aguas arriba y aguas abajo para cada una de las disoluciones de diálisis. Estos valores pueden utilizarse entonces por el comparador 54 solo o en combinación con una unidad 58
30 diferencial para generar un valor de dialisancia y, en última instancia, un parámetro de hemodiálisis según las ecuaciones enumeradas anteriormente. Por ejemplo, las mediciones de concentración pueden utilizarse según la ecuación (4) para determinar los valores de dialisancia; el valor de dialisancia para cada orientación puede utilizarse entonces para calcular importantes parámetros de hemodiálisis. Por ejemplo, puede calcularse la velocidad de flujo de acceso vascular utilizando la ecuación (17) y la recirculación puede calcularse utilizando la ecuación (18).

35 La etapa de reconfiguración puede conseguirse de varias maneras. Por ejemplo, observando de nuevo la figura 1, pueden omitirse el conjunto 66 de conductos de líquido y la primera y segunda vías 74, 68 de transferencia. En cuyo caso, las vías 76, 64 arterial y venosa pueden conectarse cada una en un extremo a una aguja/catéter 72, 70 para facilitar la inserción directa de las vías en la fístula 82 de un paciente. Cuando se utilizan agujas, el proceso de reconfiguración puede conseguirse de al menos dos maneras. Podría extraerse y colocarse apropiadamente una única
40 aguja para lograr la segunda orientación. Por ejemplo, si la vía 74 arterial y su aguja 72 se mueven, la aguja podría volver a colocarse aguas abajo de la vía 64 venosa. Alternativamente, podrían extraerse ambas agujas 72, 70 de la fístula 82 y luego volverse a colocar de tal manera que la vía 76 arterial extraiga sangre de una parte aguas abajo de la fístula de un paciente y la vía venosa devuelva sangre a una parte aguas arriba de la fístula. En el caso en que se
45 utilizan catéteres, las vías pueden volver a colocarse simplemente moviendo la vía 76 arterial al catéter 70 venoso y la vía 64 venosa al catéter 70 arterial. Sin embargo, de la manera más preferida, la reconfiguración de las vías se facilita mediante el uso del conjunto 66 de conductos de líquido descrito anteriormente.

De manera importante, este enfoque global es no invasivo, a diferencia de los enfoques de la técnica anterior que
50 requieren la inyección de disoluciones en la sangre de un paciente o la inserción de sensores intravasculares con el fin de calcular las velocidades de flujo de acceso vascular.

Cálculo de los parámetros de hemodiálisis basados en la concentración de urea

55 En las otras realizaciones de la invención, los parámetros de hemodiálisis se determinan también a partir de múltiples mediciones de la dialisancia. Sin embargo, en estas realizaciones, se miden los cambios en las concentraciones de urea en lugar de los cambios en la concentración de sodio.

60 Una realización en la que se miden concentraciones de urea difiere de la que se describió anteriormente en que las mediciones deben realizarse tanto en los lados sanguíneos como de dializado del dializador, mientras que los otros métodos simplemente suponen tomar mediciones en el lado de la disolución de diálisis del dializador. La base matemática para este método es análoga a la del método basado en la determinación de concentraciones de sodio. Sin embargo, mientras que la realización que se basa en las concentraciones de sodio supone una técnica que implica un
65 cambio en la concentración de sodio en la entrada del dializador, tal técnica no se utiliza en el caso de la urea. Esto hace el cálculo más sencillo pero hace el método técnicamente más difícil con respecto al método con sodio descrito anteriormente.

ES 2 303 155 T3

Basándose en el flujo de sodio mostrado en la figura 5 y su texto adjunto, es posible mostrar por analogía en el caso en el que se miden las concentraciones de urea que:

$$C_{biU} = \frac{Q_a \cdot C_{sU} + C_{boU} \cdot Q_{bi}}{Q_a + Q_{bi}} \quad (20)$$

en la que:

10 Q_a = velocidad de flujo de entrada en el acceso

Q_{bi} = velocidad de flujo de entrada de sangre al dializador

15 C_{biU} = concentración de urea en la entrada de sangre al dializador

C_{sU} = concentración de urea sistémica

C_{boU} = concentración de urea en la salida de sangre del dializador

20 El grado de recirculación resultante durante la inversión de las vías puede definirse como:

$$R = \frac{Q_{bi}}{Q_a} \quad (21)$$

25 en la que R es la razón adimensional de las velocidades de flujo del dializador con respecto al acceso.

La ecuación (21) puede reescribirse como:

$$30 \quad Q_a = Q_{bi}/R \quad (22)$$

La sustitución de la ecuación (22) en la ecuación (20) y la resolución para C_{boU} da:

$$35 \quad C_{boU} = \frac{C_{biU}(1 + R) - C_{sU}}{R} \quad (23)$$

40 Cuando la velocidad de ultrafiltración (Q_f) es igual a cero, es posible escribir por definición:

$$45 \quad D_u = \frac{(C_{biU} - C_{boU})}{C_{biU}} Q_{bi} \quad (24)$$

en la que D_u = aclaramiento de urea o dialisancia de urea. La resolución de la ecuación (24) para C_{boU} da:

$$50 \quad (C_{boU} = (1 - [D_u/Q_{bi}]) C_{biU} \quad (25)$$

Combinando las ecuaciones (23) y (25) y resolviendo para C_{biU}/C_{sU} da:

$$55 \quad C_{biU}/C_{sU} = \frac{1}{(1 + R) - R(1 - D_u/Q_{bi})} \quad (26)$$

La combinación de las ecuaciones (23) y (25) requiere el equilibrio con respecto a C_{bi} y C_{bo} . Habrá un fenómeno transitorio muy corto cuando se reconfiguran por primera vez las vías arterial y venosa según disminuyen tanto C_{bi} como C_{bo} . La simulación con los valores normales muestra que se alcanza el equilibrio muy rápidamente, en un plazo de 2 ó 3 minutos, y el 95% del cambio se produce en el primer minuto.

Por definición, el aclaramiento eficaz o dialisancia de urea (DeU) se refiere al aclaramiento o dialisancia de urea (D_u) según la siguiente ecuación:

$$65 \quad DeU = D_u \times \frac{C_{biU}}{C_{sU}} \quad (27)$$

ES 2 303 155 T3

en la que:

DeU = aclaramiento eficaz o dialisancia de urea

5 Du = aclaramiento o dialisancia de urea

CsU = concentración sistémica de urea

10 Combinando las ecuaciones (26) y (27) y simplificando, da la ecuación:

$$\frac{DeU}{Du} = \frac{1}{1 + R(Du/Q_{bi})} \quad (28)$$

15

Combinando la ecuación (28) con la ecuación (22) y simplificando, puede demostrarse que:

$$20 \quad Q_a = \frac{DeU \cdot Du}{Du - DeU} \quad (29)$$

25 También es posible reorganizar la ecuación (28) en función de la recirculación R, dando:

$$R = Q_{bi} (1/Dc' - 1/Dc) \quad (30)$$

30

Por tanto, las ecuaciones (29) y (30) demuestran que es posible calcular un parámetro de hemodiálisis tal como la velocidad de flujo de acceso (Q_a) y la recirculación (R) a partir de la dialisancia de urea y la dialisancia eficaz de urea.

35 El método de determinación de los valores de dialisancia Du y DeU supone más específicamente las siguientes etapas (haciendo referencia a la figura 1):

- (a) calibrar la velocidad de flujo de la bomba 78 de sangre que bombea sangre a través del dializador 38;
- 40 (b) controlar la velocidad de ultrafiltración a través del dializador 38 de modo que ese flujo se reduzca a cero;
- (c) reconfigurar la vía 76 arterial y la vía 64 venosa de modo que la vía 76 arterial reciba sangre de una parte aguas abajo de la fístula de un paciente y la vía 64 venosa devuelva sangre a una parte aguas arriba de la fístula de un paciente;
- 45 (d) esperar un periodo de tiempo para permitir que la sangre de un paciente circule tras invertir la línea 76, 64 arterial y venosa, de modo que la concentración de urea en la entrada 79 de sangre al dializador (C_{bi}) y la salida 63 de sangre del dializador (C_{bo}) se equilibren;
- 50 (e) determinar la concentración de urea en la entrada 79 de sangre al dializador (C_{biU}), la salida 63 de sangre del dializador (C_{boU}) y la salida 42 de disolución de diálisis (C_{doU});
- (f) detener la bomba 78 de sangre de diálisis y desconectar la vía 76 arterial de la fístula 82;
- 55 (g) extraer y desechar un volumen de sangre de la fístula 82; y
- (h) obtener una muestra de sangre de dicha fístula 82 para determinar un valor de la concentración sistémica de urea (C_{sU}).

60

Siguiendo el procedimiento anterior, es posible obtener valores de concentración necesarios para C_{biU} y C_{boU} . Con estos valores y un conocimiento de la velocidad de flujo al dializador de sangre, Q_{bi} , (fijado por el operario), puede calcularse la dialisancia de urea, Du, según la ecuación (24). Con un valor para Du, y con el conocimiento del valor de concentración de urea en la entrada de sangre al dializador (C_{biU}) y la concentración sistémica de urea (C_{sU}), es posible calcular DeU según la ecuación (27). La velocidad de flujo de acceso vascular (Q_a) puede calcularse entonces a partir de los valores para Du y DeU según la ecuación (29) y la recirculación según la ecuación (30).

65

ES 2 303 155 T3

La etapa de reconfigurar las vías 76, 64 arterial y venosa puede realizarse manualmente o, preferiblemente, puede automatizarse mediante el uso de un conjunto 66 de conductos de líquido como se describió anteriormente para el método en el que se miden las concentraciones de sodio. En la realización preferida, la etapa de esperar un periodo de tiempo para permitir que C_{bi} y C_{bo} se equilibren, supone esperar aproximadamente 5 minutos tras la inversión de las vías 76, 64 arterial y venosa, la etapa de extraer un volumen de sangre de la fístula 82 comprende extraer aproximadamente 10 ml de sangre y la etapa de obtener una muestra de sangre de la fístula 82 de un paciente se completa en un plazo de 15 segundos desde la etapa de desconectar la vía 76 arterial para evitar un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) tras haber terminado el efecto de recirculación cardiopulmonar. Cuando se extraen muestras para determinar C_{biU}, C_{boU} y C_{doU}, preferiblemente las muestras se extraen en un periodo de tiempo muy corto; lo más preferido, las muestras se extraen de manera esencialmente simultánea.

Esta realización de la invención (es decir, calcular los parámetros de hemodiálisis a partir de las concentraciones de urea en sangre) es técnicamente más difícil que la realización en la que se calculan las concentraciones de sodio. Esto es debido en parte a la dificultad para obtener la muestra para determinar las concentraciones sistémicas de urea (C_{sU}) y los problemas para calcular el BUN y las concentraciones de urea en el dializado con precisión cuando las concentraciones de urea son bajas.

Otra realización utiliza un procedimiento no invasivo similar al descrito para el sodio. Sin embargo, en este caso no es necesario utilizar el enfoque en el que se hacen fluir sucesivamente dos disoluciones de diálisis separadas que tienen concentraciones iniciales diferentes de una sustancia a través del dializador y se realizan mediciones aguas arriba y aguas abajo del dializador. En su lugar, las concentraciones de urea sólo tienen que medirse aguas abajo del dializador, puesto que la concentración de urea aguas arriba del dializador es cero. Por tanto, en esta realización, es posible utilizar el aparato de diálisis descrito previamente en el que sólo hay un detector aguas abajo que puede medir la urea. Un ejemplo de tal detector es el Baxter Biostat 1000.

En esta realización (haciendo referencia de nuevo a la figura 1), puede medirse la concentración sistémica de nitrógeno ureico en sangre al principio de la diálisis o bien: (a) desviando el flujo de dializado y la creación de una alta velocidad de ultrafiltración (Q_f) que inunda el compartimiento 38a de dializado con ultrafiltrado de sangre, de tal manera que la concentración de urea es igual a la concentración de urea en agua-sangre o (b) cerrando la línea de disolución de diálisis para recircular el compartimiento 38a de dializado hasta que alcanza el equilibrio con el compartimiento 38b de sangre y tiene una concentración de urea igual a la concentración de urea en sangre-agua. El tiempo requerido para estas maniobras es de aproximadamente 10 minutos y dependerá algo del dializador específico, en función de la permeabilidad hidráulica de la membrana y el volumen del compartimiento 38a de dializado. Pudieron desarrollarse constantes para cualquier dializador específico. La Q_f equilibrada se hará fluir pasado el detector 46 aguas abajo, que en este caso es específico para la urea. La concentración inicial de nitrógeno ureico en el dializado (C_{dubl}) puede medirse y utilizarse para calcular el nitrógeno ureico en sangre (C_{bubl}) según la siguiente ecuación:

$$C_{bubl} = 0,94 (C_{dubl}) \quad (31)$$

en la que 0,94 representa la fracción de agua en el plasma.

A continuación, se establece un flujo de dializado de paso único y tras aproximadamente 5 minutos el detector 46 aguas abajo mide una concentración de urea de salida de dializado inicial, C_{dobl}. La dialisancia de urea del dializador inicial (D_{ubl}) puede calcularse entonces según la siguiente ecuación:

$$D_{ubl} = C_{dobl} (Q_d) / C_{bubl} \quad (32)$$

La ecuación (32) se basa en la definición de la dialisancia de urea en la que C_{dobl}(Q_d) es la velocidad del flujo de urea desde la sangre hasta el dializado y C_{bubl} es la concentración en sangre. La ecuación (32) puede reorganizarse para dar:

$$C_{but} = C_{dut} (Q_d) / D_{ubl} = C_{sut} \quad (33)$$

en la que C_{but} es la concentración de urea en sangre calculada en cualquier momento, t, utilizando un nuevo valor medido de C_{dut}(Q_d) y D_{ubl} medido en el nivel inicial. Cuando la vía 76 arterial y la vía 64 venosa no se invierten (es decir, las vías están en la primera orientación), C_{but} puede considerarse igual a la concentración sistémica de nitrógeno ureico en sangre, C_{sut}. Por tanto, a partir de una medición de C_{dut}(Q_d), en cualquier momento, es posible determinar C_{sut}.

Inmediatamente después de tal medición, la vía 76 arterial y la vía 64 venosa pueden invertirse (es decir, las vías están reconfiguradas en la segunda orientación) y establecer un flujo sanguíneo al dializador de contracorriente. Tras haberse inundado completamente el compartimiento 38a de dializado, generalmente en aproximadamente 4-5 minutos

ES 2 303 155 T3

(se desarrollarían restricciones temporales para cualquier dializador específico D_u y Q_d), el detector 46 aguas abajo mide de nuevo una concentración de urea del dializado de salida (C_{dout}'), en la que t' es el número de minutos tras haberse invertido la vía 76 arterial y la vía 64 venosa a la segunda orientación. Entonces puede calcularse el aclaramiento eficaz de urea (Deu) a partir de la ecuación:

5

$$Deut' = Cdout' (Qd) / Csut \quad (34)$$

10

en la que C_{sut} se determina tal como se describió anteriormente utilizando la ecuación 33.

Se dispone entonces de toda la información necesaria para calcular la velocidad de flujo de acceso vascular según la siguiente ecuación que es análoga a las ecuaciones (17) y (29) anteriores:

15

$$Qa = Dubl \cdot Deut' / (Dubl - Deut') \quad (35)$$

20

Por tanto, con este método, es posible determinar los parámetros de hemodiálisis solamente con un único detector 46 aguas abajo. Como el método con sodio descrito previamente, este enfoque permite que se midan los parámetros de hemodiálisis solamente a partir de mediciones realizadas en el lado de la disolución de diálisis del aparato dializador.

25

Es necesario suponer que el aclaramiento o dialisancia de urea (D_u) no ha cambiado a partir del valor de D_{ubl} medido. El valor de D_u puede disminuir debido a coagulación o presencia de recirculación, incluso con el flujo paralelo en el momento en que se mide C_{sut} . En el caso de que D_{ut}' no sea igual a D_{ubl} , el cálculo de Q_a puede ser erróneo. Con la dialisancia de conductividad (D_{cn}), dado que se han medido simultáneamente valores en serie, se sabe si ha habido alguna reducción de la dialisancia de conductividad desde el valor del nivel inicial.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 303 155 T3

REIVINDICACIONES

1. Sistema de diálisis que comprende:

5 una fuente (30) de disolución de diálisis;

10 un dializador (38) que tiene una membrana semipermeable que delimita una primera cámara a través de la que circula sangre y una segunda cámara a través de la que circula disolución de diálisis, estando conectada dicha segunda cámara a dicha fuente (30) de disolución de diálisis mediante una vía (32) de entrada de disolución de diálisis y estando conectada también dicha segunda cámara a una vía (42) de salida de disolución de diálisis,

15 una vía (76) de sangre arterial y una vía (64) de sangre venosa conectadas a una entrada y salida de dicha primera cámara del dializador (38), respectivamente,

20 medios (66) para colocar dicha vía (76) de sangre arterial y dicha vía (64) de sangre venosa en una primera orientación, en la que dicha vía arterial lleva sangre desde una parte aguas arriba de la fístula de un paciente y dicha vía venosa lleva sangre hacia una parte aguas abajo de dicha fístula y para la reconfiguración de dichas vías arterial y venosa a una segunda orientación, en la que dicha vía arterial lleva sangre desde una parte aguas abajo de dicha fístula y dicha vía venosa lleva sangre hacia una parte aguas arriba de dicha fístula;

25 medios (46, 106) para determinar un primer valor para la concentración de un soluto en dicha vía (42) de salida de disolución de diálisis para condiciones de diálisis en las que dichas líneas arterial y venosa están en dicha primera orientación,

30 medios (46, 106) para determinar un segundo valor para la concentración de dicho soluto en dicha vía (42) de salida de disolución de diálisis para condiciones de diálisis en las que dichas líneas arterial y venosa están en dicha segunda orientación, y

35 medios (200) para calcular a partir de dichos primer y segundo valores, un parámetro de hemodiálisis.

2. Sistema de diálisis según la reivindicación 1, en el que dicho soluto es urea.

3. Sistema de diálisis según la reivindicación 2, que comprende además:

40 medios (210) para establecer condiciones en dicha segunda cámara de tal manera que un líquido que fluye a través de dicha segunda cámara tiene una concentración de urea que es igual a una concentración para la urea en dicha sangre que circula a través de dicha primera cámara;

45 medios (54) para determinar un valor de nitrógeno ureico en sangre a partir de un valor para la concentración inicial de urea en dicho líquido, midiéndose dicho valor para la concentración inicial de urea en dicho líquido, aguas abajo de dicho dializador; y

50 medios (210) para establecer un flujo de dializado de paso único a través de dicha primera cámara,

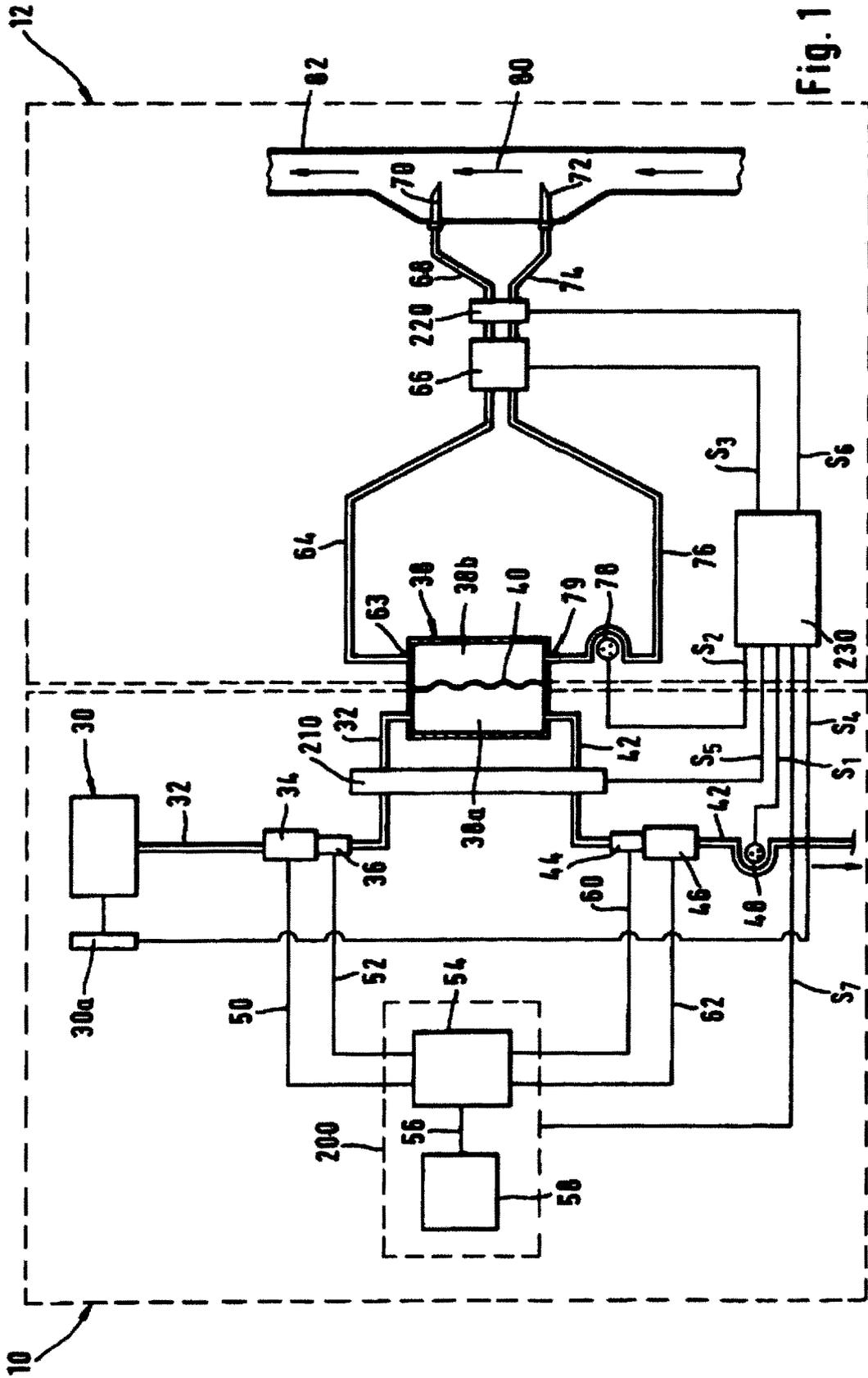
55 medios (230) de control para activar dichos medios para establecer dichas condiciones y dichos medios para determinar un valor de concentración plasmática de urea y dichos medios para establecer un flujo de dializado de paso único tras establecer dicha primera orientación y dicha segunda orientación, respectivamente, y antes de determinar dicho primer valor y dicho segundo valor para la concentración de un soluto en dicha disolución de diálisis, respectivamente.

50

55

60

65



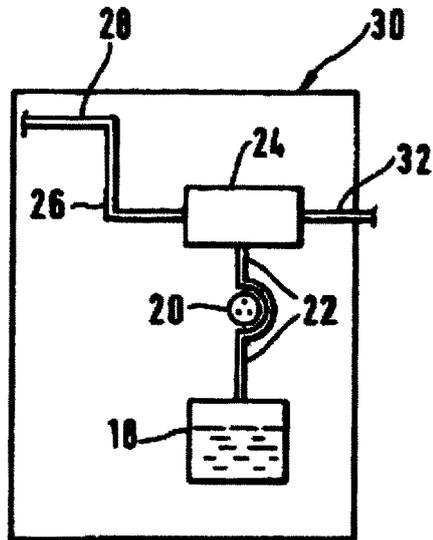


Fig. 2

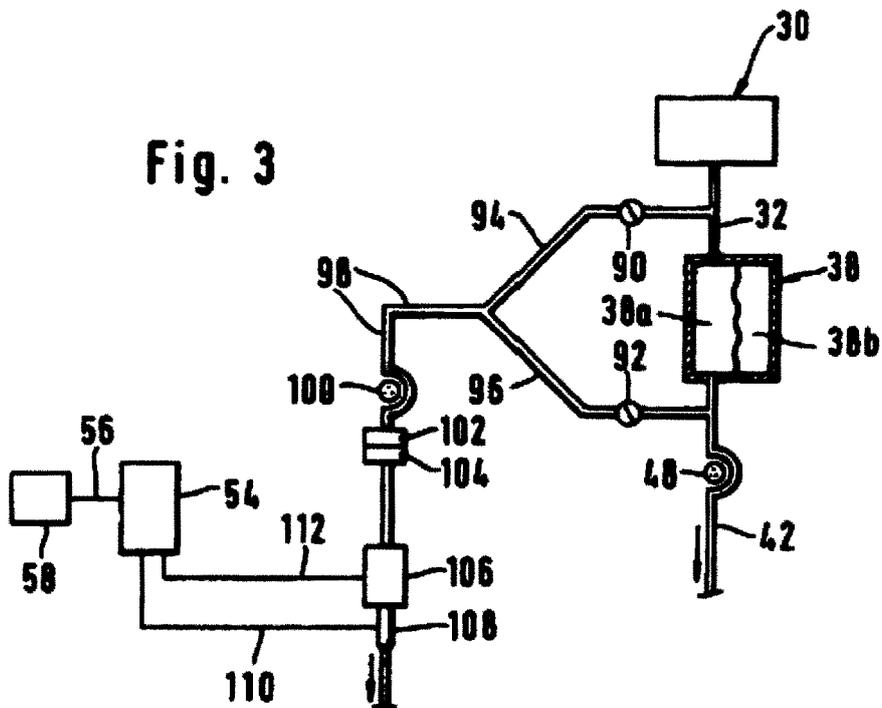


Fig. 3

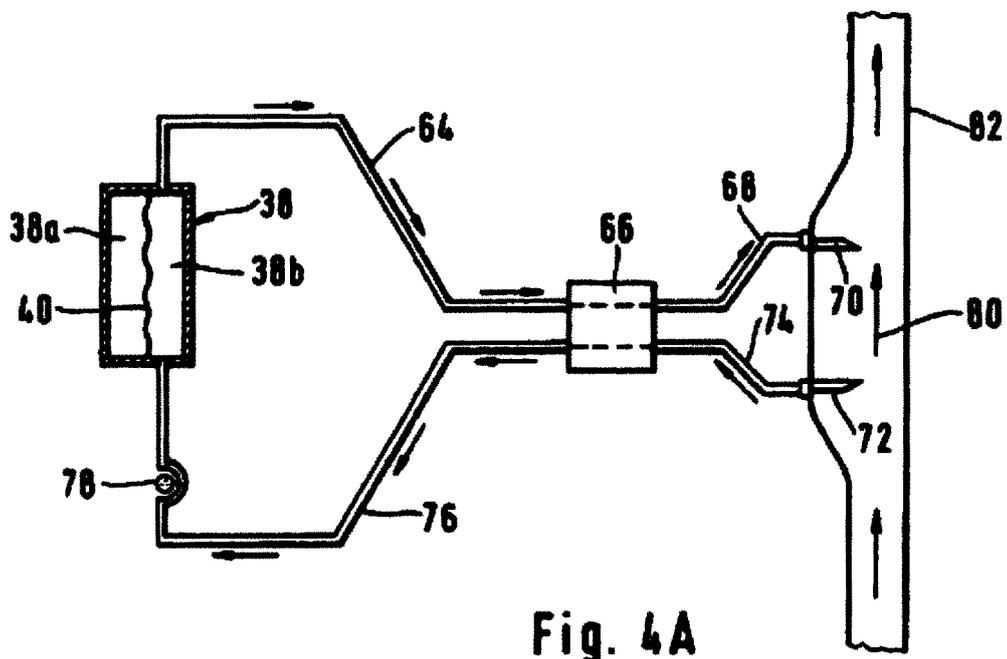


Fig. 4A

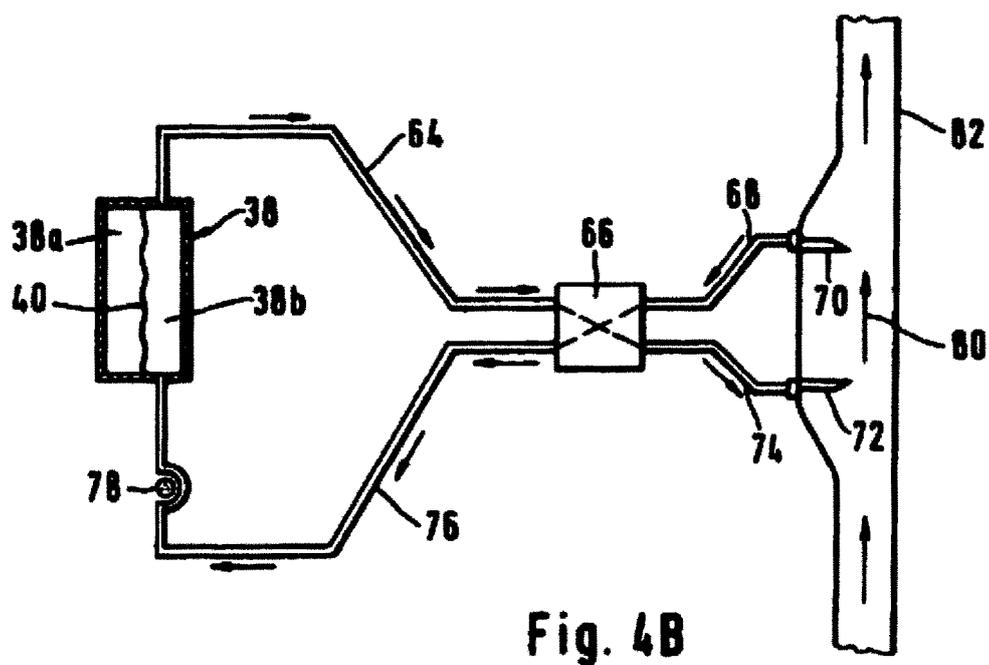


Fig. 4B

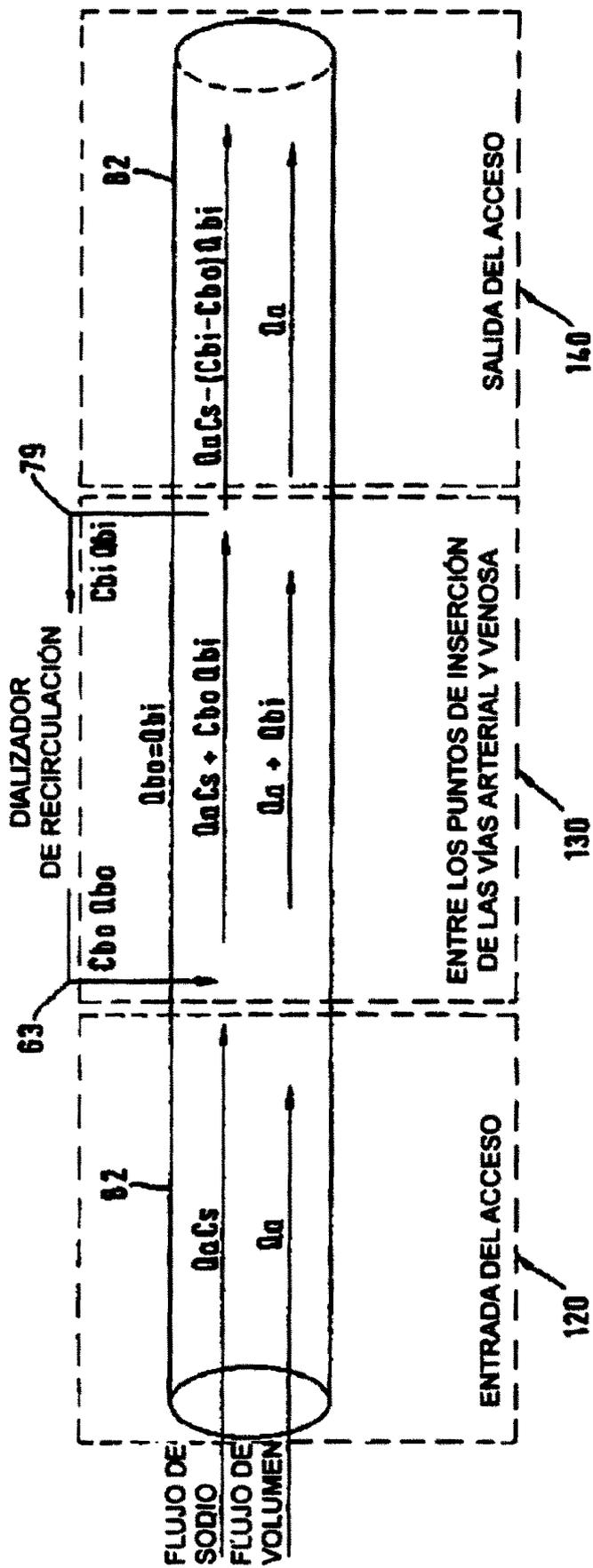


Fig. 5