

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 980**

51 Int. Cl.:
A61M 1/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08016170 .6**

96 Fecha de presentación: **15.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2163271**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2010**

54 Título: **Procedimiento para determinar el parámetro Kt/V en tratamientos de sustitución renal basado en un proceso de ajuste no lineal**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2012

73 Titular/es:
**B. BRAUN AVITUM AG
SCHWARZENBERGER WEG 73-79
34212 MELSUNGEN, DE**

72 Inventor/es:
**Castellarnau, Alex;
Ahrens, Jörn;
Moll, Stefan y
Wagner, Jürgen**

74 Agente/Representante:
Izquierdo Faces, José

ES 2 382 980 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

Procedimiento para determinar el parámetro Kt/V en tratamientos de sustitución renal basado en un proceso de ajuste no lineal

- 5 **[0001]** La invención se refiere a un procedimiento para determinar el parámetro Kt/V en un tratamiento de sustitución renal.
- 10 **[0002]** Adecuación de la diálisis es el tema que tiene y recibe siempre más atención cuando se piensa en el resultado del paciente. Para evaluar la idoneidad de la diálisis se necesita un parámetro que establece una relación entre la dosis de la diálisis y el resultado del paciente. El parámetro más aceptado para evaluar la alcanzada cantidad de la diálisis o la dosis es Kt/V, en que K es la eliminación efectiva de urea, t es el tiempo de tratamiento y V es el volumen de distribución de urea que corresponde al agua corporal total.
- 15 **[0003]** El NDCS (National Cooperative Dialysis Study) y el estudio HEMO encontraron que después de analizar un gran grupo de pacientes la morbilidad y la mortalidad en insuficiencia renal crónica terminal (ESRD) fueron fuertemente correlacionadas con el valor Kt/V o la dosis de diálisis. Datos obtenidos de estos estudios llevaron a directrices en respecto a tratamientos de hemodiálisis que exigen una dosis mínima de Kt/V = 1,2 en general y 1,4 para diabéticos, respectivamente (directrices DOQI).
- [0004]** Vale destacar que una disminución en la morbilidad no solamente mejora el bienestar del paciente pero también reduce significativamente los costos médicos ya que el paciente requiere menos atención.
- [0005]** Por consiguiente se entiende fácilmente la necesidad de un procedimiento confiable y rentable para monitorear Kt/V y por extensión para controlar la idoneidad de la diálisis y la morbilidad.
- 20 **[0006]** En la calculación de Kt/V el problema más grande es la estimación de K y V junto con las cinéticas multicompartimento de urea. Se puede evaluar a V por bioimpedancia, mediciones antropométricas o por la aplicación del modelo cinético de urea (M.C.U.). Todos estos métodos tienen un cierto grado de error. Hasta ahora se puede evaluar a K por medición de la concentración sanguínea de urea antes y después del tratamiento o por monitoreo de los cambios en la conductividad en la entrada y la salida en el lado del dialisato.
- 25 **[0007]** El método de las muestras de sangre es la referencia una. Después de tomar muestras de sangre y aplicar o M.C.U. o la fórmula de Daugirdas se evalúa un Kt/V de única agrupación (spKt/V). Además se deben usar fórmulas de Daugirdas de segunda generación para obtener un Kt/V equilibrado (eKt/V) que toma en cuenta el rebote de urea causado por el hecho que las cinéticas de urea no siguen el modelo de única agrupación sino de multicompartimentos. Este método tiene dos problemas principales: no es posible de saber si el tratamiento es idóneo o no antes de que termine. Por esto no es posible de iniciar cualquiera acción para mejorar la situación. No es un método de aplicación fácil. El tiempo de muestreo es muy importante para obtener un valor correcto, y el personal médico tiene que enviar las muestras al laboratorio, esperar los resultados y calcular los valores Kt/V con la ayuda de una computadora. Estos hechos se realizan en un seguimiento mensual en el mejor caso lo que significa que en un escenario del peor de los casos un paciente puede ser sub-dializado para un mes entero.
- 30 **[0008]** Los métodos de conductividad están basados en la observación que la eliminación de sodio es casi igual a la eliminación de urea y que la relación entre la conductividad del dialisato y la concentración de sodio en el dialisato se puede considerar como lineal en el rango de temperatura de interés. Por esto es posible de obtener la eliminación de urea al medir el transporte difusivo de sodio a través de la membrana en el dializador.
- [0009]** Es importante de introducir el concepto de la dialisancia, ya que es algo diferente de la eliminación.
- 40 **[0010]** La eliminación se define como el ratio entre la tasa de transporte y la concentración multiplicado con el flujo. Se aplica cuando la sustancia que está difundiendo está en el lado sanguíneo pero no en el dialisato, como es el caso para urea.
- 45 **[0011]** La dialisancia se define como el ratio entre la tasa de transporte y el gradiente de la concentración multiplicado con el flujo. Se aplica cuando la sustancia que está difundiendo está en los dos lados del dializador. Cuando se aplican los métodos de conductividad para medir la eliminación de urea se mide en el fondo la dialisancia de sodio (Depner T, Garred L. Solute transport mechanisms in dialysis. Hörl W, Koch K, Lindsay R, Ronco C, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis, 5th ed. Kluwer academic publishers, 2004: 73-91).
- 50 **[0012]** Durante las mediciones de la eliminación basadas en la conductividad se produce una conductividad de la entrada del dialisato diferente a la de la sangre que resulta en una transferencia neta de sodio o sea de la sangre al dialisato o sea del dialisato a la sangre debido al gradiente generado. Al momento hay varios métodos que se aplican en la industria:
- [0013]** En un primer método en un primer paso se determina un perfil de conductividad y en un segundo paso se usa el perfil de conductividad para la integración de puntas de conductividad (Polaschegg HD, Levin NW, Hemodialysis machines and monitors. Hörl W, Koch K, Lindsay R, Ronco C, Winchester JF, editors. Replacement of renal function

by dialysis, 5th ed. Kluwer academic publishers, 2004: 414-418). Las ventajas principales de tales enfoques son: son relativamente fáciles para implementar y rentables ya que necesitan solamente un sensor extra de conductividad / temperatura aguas abajo del dializador; permiten mediciones de Kt/V durante el tratamiento así habilitando el personal médico para reaccionar y realizar algunas acciones en caso de que el tratamiento no vaya como debiera.

[0014] Sin embargo, los métodos basados en la conductividad tienen también unas limitaciones: pueden inducir un cargo de sodio en el paciente durante el tratamiento; no sirven para obtener otros parámetros interesantes como nPCR o TRU; la frecuencia máxima de medición que la industria ofrece hasta ahora es ca. 20 minutos. Esto significa

que en el escenario del peor de los casos el paciente podría ser sub-dializado para 20 minutos, y no obstante que existen unas publicaciones y patentes en este respecto los métodos de conductividad no se han aplicado con una confiabilidad suficiente hasta ahora en tratamientos de hemofiltración o hemodiafiltración.

[0015] Otro método de evaluar la idoneidad de la diálisis es la medición directa de la concentración de los productos de desecho (urea) en el dialisato efluente. Este método asume que la evolución de la concentración de urea sobre el tiempo en el lado del dialisato es proporcional a la en la sangre. Por esto la pendiente de la recta obtenida después de aplicar el logaritmo natural a los valores de la concentración registrados sobre el tiempo será la misma en los dos lados: dialisato y sangre, y por definición esta pendiente es K/V que al multiplicar con el tiempo de la terapia resulta en el valor Kt/V.

[0016] Están disponibles dos métodos para medir en línea la concentración de los productos de desecho en el dialisato efluente: sensores de urea y la espectrofotometría UV.

[0017] Las limitaciones de los sensores de urea están bien conocidas. Trabajos recientes realizados por Fridolin I. et al (I. Fridolin, M. Magnusson, L.-G. Lindberg. On-line monitoring of solutes in dialysate using absorption of ultraviolet radiation: Technique description. The International Journal of Artificial Organs. Vol. 25, no. 8, 2002, pp. 748- 761) y Uhlin F. (Uhlin F, Haemodialysis treatment monitored online by ultra violet absorbance. Linköping University Medical Dissertations n° 962. Department of Medicine and Care Division of Nursing Science & Department of Biomedical Engineering. 2006.) mostraron que la espectrofotometría UV es un método confiable y rentable para monitorear los productos de desecho en el dialisato efluente. Adicionalmente, la patente europeo EP1083948B1 describe un sensor acoplado con el sistema de flujo del dialisato de una máquina de diálisis, lo que en el fondo es un espectrofotómetro UV que mide la absorbancia UV de productos que absorben UV en el dialisato consumido.

[0018] El autor encontró que los trabajos mencionados arriba tienen sin embargo unas limitaciones:

- La linealización logarítmica del decaimiento temporal exponencial de la concentración de los productos de desecho en el dialisato consumido lleva a un proceso de ajuste de los mínimos cuadrados. Experiencias recientes mostraron que los valores Kt/V obtenidos por este proceso son ca. 10% más pequeños que los valores Kt/V obtenidos por medio de muestras de sangre.
- La eliminación y en consecuencia el valor Kt/V durante un tratamiento de diálisis depende fuertemente del efecto de contracorriente entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis. Por esto cambios en el flujo sanguíneo o del dialisato afectarán la eliminación en el tratamiento y Kt/V. Dichos cambios de flujo afectan también el decaimiento temporal exponencial de la concentración de los productos de desecho en el dialisato consumido. Sin embargo, debido al ruido inherente de la medición y la ganancia relativamente baja que tiene el decaimiento exponencial es casi imposible de reconocer estos cambios de flujo al analizar la curva de la concentración en decaimiento, especialmente si estos cambios no son dramáticos.
- Desde el punto de vista cinético es posible de decir que el cuerpo humano tiene dos compartimentos, intracelular (IC) y extracelular (EC). Al principio de cualquier tratamiento de substitución renal la máquina elimina la EC, creando un gradiente efectivo entre IC y EC que fuerza los productos de desecho del IC a difundir y/o conveectar al EC. Hablando en general, las capacidades eliminatorias de cualquier dializador son más altas que la eliminación existente entre IC y EC, por esto la segunda delimitará la eliminación de la primera. Tales situaciones resultan en el hecho que el decaimiento temporal de la concentración sanguínea de urea durante un tratamiento de diálisis no sigue a un decaimiento exponencial simple pero a un decaimiento biexponencial, en que uno de los factores exponenciales depende de la eliminación entre IC y EC, y el otro en la eliminación del dializador.

[0019] La suposición inherente de un decaimiento monoexponencial de los trabajos anteriormente mencionados lleva a inexactitudes notables cuando se compara el resultado de la medición con el Kt/V obtenido por medio de muestras de sangre.

[0020] Fig. 3 representa los compartimentos corporales que son importantes desde el punto de vista cinético y las relaciones entre ellos. La eliminación k_{IC-EC} entre IC y EC controla la difusión y la convección de los productos de desecho de IC a EC. Mientras los solutos están en el EC que comprende el fluido intersticial y la sangre pueden ser eliminados del cuerpo o sea por la función renal residual (f_{rr}) o el tratamiento de diálisis. La eliminación debido al tratamiento se representa en el esbozo como KD. El sensor UV está acoplado con la salida del dialisato.

[0021] Un ejemplo de la técnica anterior está dado en WO 98/55166.

5 [0022] El procedimiento de la presente invención difiere de dicha técnica anterior en que los datos de la medición de un dispositivo de medición de datos se dividen en subgrupos, y una interfaz de datos está prevista entre la máquina para el tratamiento de sustitución renal y el dispositivo de medición. El objetivo de esta invención es de proveer un procedimiento confiable que en combinación con cualquier dispositivo apto de medir continuamente cualquier producto de desecho relacionado con la diálisis supera los problemas antes listados. Dicho dispositivo de medición puede ser acoplado en cualquier posición en el sistema de flujo de la salida del dialisato.

[0023] Este problema se resuelve por un procedimiento con las características descritas en la reivindicación 1. Modalidades preferidas de la invención están descritas en 5 las reivindicaciones 2 a 16.

10 [0024] Más objetivos, ventajas, características y posibilidades de uso de esta invención salen de la siguiente descripción de las modalidades de la invención. Por esto cada característica propiamente descrita o representada o en una combinación arbitrariamente sensata forma el asunto de la invención, incluso independiente de su resumen en las reivindicaciones o su referencia a otras reivindicaciones.

[0025] Se muestra:

15 Fig. 1 representa una parte de una máquina de diálisis convencional más una pequeña modificación para ubicar un sensor acoplado con el circuito de dialisato,

Fig. 2 representa un dispositivo de medición independiente acoplado a una máquina de diálisis,

Fig. 3 representa los compartimentos corporales en respecto a la cinética de urea y las relaciones entre ellos,

20 Fig. 4 gráfico que representa la absorbancia medida durante un tratamiento real (punteado) junto con una recta ajustada (sólida) modelada usando una función monoexponencial,

Fig. 5 gráfico que representa la absorbancia medida durante un tratamiento real (punteado) junto con una recta ajustada (sólida) modelada usando una función biexponencial y

25 Fig. 6 gráfico que representa la absorbancia medida durante un tratamiento real (punteado) junto con una recta ajustada (sólida) modelada por división del completo conjunto de datos en 12 subgrupos y aplicación de un proceso de ajuste monoexponencial a cada uno de ellos.

Descripción de las modalidades preferidas

[0026] Fig. 1 muestra un esbozo del circuito de dialisato de una máquina de diálisis convencional más una pequeña modificación para ubicar un sensor acoplado con el circuito de dialisato.

30 [0027] Se extrae la sangre de un paciente en un circuito extracorporal, fluye a través del tubo 32 en la cámara sanguínea 30 de un dializador y vuelve al paciente a través del tubo 31. La tasa de flujo del circuito sanguíneo está controlada por la bomba sanguínea 33.

[0028] El líquido de diálisis se produce de varios concentrados y agua. Por esto la máquina divulgada en figura 1 comprende una entrada de agua 12, dos entradas de concentrado 16 y 18 y dos bombas de concentrado 17 y 19. El flujo acuático junto con el flujo de los concentrados define las propiedades finales del líquido de diálisis.

35 [0029] El conducto 20 lleva el líquido de diálisis a la cámara de dialisato 29 del dializador que está separada de la cámara sanguínea 30 por una membrana semipermeable. Se bombea el líquido de diálisis en el dializador por la bomba 21. Una segunda bomba 34 aspira el líquido de diálisis y cualquier ultra filtrado removido de la sangre.

[0030] Una línea de desviación 35 está dispuesta entre las bombas 21 y 34. Varias válvulas 26, 27 y 28 están dispuestas para controlar el flujo del dialisato.

40 [0031] El conducto 36 lleva el dialisato consumido al sensor UV 37 que mide su absorbancia lumínica. El sensor UV 37 está conectado por una interfaz con la computadora 14 que procesa los datos medidos. El resultado del procesamiento de datos está indicado y/o impreso por el dispositivo 15 que está conectado con la computadora 14 por una interfaz.

45 [0032] El conducto 36 lleva el dialisato consumido después de ser medido por el sensor 37 al sistema de desagüe 13.

[0033] Las líneas punteadas 22, 24 y 25 representan una adaptación del aparato divulgado para tratamientos de hemodiafiltración. El líquido sustitutivo viene de una fuente de líquido sustitutivo 11, fluye a través de la línea 22 y se bombea en las líneas sanguíneas del paciente por la bomba 23. En el caso de una hemodiafiltración de post dilución el conducto 24 lleva el líquido sustitutivo a la línea venosa del sistema sanguíneo extracorporal; en el caso de una

hemodiafiltración de pre-dilución el conducto 25 lleva el líquido sustitutivo a la línea arterial del sistema sanguínea extracorporea; y en el caso de una hemodiafiltración de pre-pos-dilución se usan los dos conductos 24 y 25.

[0034] La computadora 14 controla todos los elementos mostrados en la figura por medio de propias interfaces. Dichas interfaces no están esbozadas por simplicidad.

5 **[0035]** La computadora 14 reúne informaciones sobre otros parámetros de la máquina de diálisis, como por ejemplo el flujo sanguíneo, el flujo del dialisato y/o la duración de la terapia. Se procesan estos parámetros junto con los datos medidos. El resultado ajusta la funcionalidad de medición de Kt/V para detectar desviaciones.

[0036] Opcionalmente el sensor UV 16 puede ser sustituido por un sensor de urea. En este caso se medirá la concentración de urea en el dialisato consumido en vez de la absorbancia luminar.

10 **[0037]** La máquina de diálisis divulgada está proveída con varios otros medios como convencionalmente. No se divulgan estos otros medios ya que no tienen relevancia para la operación de la presente invención.

15 **[0038]** Fig. 2 muestra otra modalidad en que la unidad de medición está realizada en un dispositivo individual 3 acoplado con el dialisato efluente de la máquina de diálisis 1. Una interfaz 3 entre el dispositivo individual y la máquina de diálisis permite una comunicación de datos bidireccional que está requerido para minimizar la desviación de la función métrica de Kt/V.

1. Proceso de ajuste no lineal directamente exponencial

20 **[0039]** Como descrito arriba los algoritmos corrientes linealizan el decaimiento exponencial de la concentración de los productos de desecho en el dialisato consumido, aplican una regresión lineal y calculan el valor Kt/V. Sin embargo, es posible de aplicar un proceso regresivo no lineal para modelar directamente los datos medidos evitando el paso de linealización. Este enfoque mejora significativamente la exactitud de la medición.

25 **[0040]** La aplicación práctica de dicho proceso de ajuste no lineal comprende una unidad de medición acoplado al sistema de flujo de una máquina de diálisis y una implementación del software del proceso regresivo no lineal. El algoritmo del software guarda una colección de mediciones realizadas por la unidad de medición. Cuando la colección de datos tiene al menos dos valores el algoritmo realiza iteraciones sucesivas para minimizar la diferencia entre los datos experimentales o medidos y la función de ajuste. Cada vez que un nuevo valor llega a la colección de datos se repite el proceso, así aumentando la precisión del modelo. Fig. 4 muestra un gráfico con mediciones sucesivas junto con la función modelada que se ajusta lo mejor a los datos experimentales.

[0041] La función modelada en la modalidad preferida es un decaimiento monoexponencial de la forma:

30
$$A_t = A_o \cdot e^{\frac{K}{V}t} (1)$$

En la que:

- A_t es la absorbancia UV al tiempo de tratamiento t .
 - A_0 es la absorbancia UV al principio del tratamiento, y el offset de la función exponencial.
 - KN corresponde al ratio entre la eliminación y el volumen de distribución de urea y también la pendiente de la función exponencial. Cuando multiplicado con el tiempo de tratamiento resulta el valor Kt/V en el momento dado del tratamiento.
- 35

[0042] Una colección de pares de datos absorbancia – tiempo está entrada para el proceso de ajuste. Las salidas son A_0 y K/V. El último multiplicado con el tiempo de tratamiento rinde el valor Kt/V.

40 **[0043]** Es posible de aplicar el procedimiento descrito arriba a cualquier modelo con un factor que corresponde al valor Kt/V o a cualquier otro parámetro para la idoneidad de la diálisis o sea directamente o sea por medio de operaciones matemáticas que requieren como entrada dicho factor modelado.

45 **[0044]** También es posible de dividir los datos en subcolecciones, ajustar cada una de ellas individualmente y aplicar una operación matemática a todos los resultados parciales para calcular el parámetro final. En la modalidad descrita arriba en que un espectrofotómetro está acoplado con el dialisato efluente de la máquina de diálisis se pueden subdividir los completos datos del tratamiento en 4 subcolecciones, el proceso de ajuste rinde un factor Kt/V para cada una de las 4 colecciones, estos factores multiplicados con el tiempo que cada última subcolección resulta en cuatro valores Kt/V parciales que después de sumarlos rinden el valor Kt/V para el tratamiento completo.

[0045] El número de subcolecciones consideradas por el algoritmo depende de los datos empíricos. El propósito es de maximizar la precisión del sistema de medición.

2. Ajuste monoexponencial en datos medidos divididos

[0046] Debido a la naturaleza de doble compartimiento del cuerpo humano el decaimiento temporal de la concentración de los productos de desecho en la sangre y/o el dialisato consumido en el fondo no sigue a una función monoexponencial pero a una función biexponencial de la forma

5

$$C_t = a \cdot e^{-bt} + c \cdot e^{-dt} \quad (2)$$

[0047] en que uno de los factores describe la difusión y/o la convección de los productos de desecho entre ICM y ECM, y el otro entre ECM y la máquina de diálisis.

10 [0048] Este hecho demuestra que el método publicado por Uhlin et al tiene un error inherente, y podría explicar también las desviaciones reportadas por el autor mismo.

[0049] Fig. 4 muestra un gráfico del decaimiento temporal de la absorbancia (concentración) de los productos de desecho en el dialisato consumido junto con una recta de mejor ajuste usando un modelo monoexponencial. En este caso es posible de ver que durante la mayor parte del tiempo de tratamiento la línea ajustada (sólida) está un poco encima o sigue la línea actual (punteada). En el principio está claramente debajo y al final está de nuevo un poco debajo.

15 [0050] Fig. 5 muestra los mismos datos pero ajustados con un modelo biexponencial. En este caso la línea ajustada (punteada) sigue perfectamente la línea actual de la absorbancia (sólida).

20 [0051] A causa de razones matemáticas no es posible de fusionar los factores b y d de la ecuación 2 en un solo factor que se podría ajustar finalmente el ratio Kt/V como en el modelo monoexponencial. Sin embargo, es posible de dividir la línea medida o actual en muchas secciones, ajustar un modelo monoexponencial y sumar los Kt/Vs parciales que resultan en el valor Kt/V para el completo tratamiento en una manera como para las subcolecciones (véase más arriba).

25 [0052] Fig. 6 muestra de nuevo el mismo conjunto de datos, después de dividirlo en 12 secciones y ajustar individualmente cada una de las secciones usando un modelo monoexponencial. En este caso incluso al usar un modelo imperfecto la línea ajustada (sólida) sigue perfectamente la línea de la absorbancia actual (punteada).

[0053] Como alternativa al proceso de ajuste no lineal exponencial es posible también de ajustar una línea usando una regresión lineal con cada subgrupo de datos. La pendiente de dicha línea ajustada corresponde al ratio Kt/V también que multiplicado con el rango temporal del subgrupo de datos analizado resulta en un Kt/V parcial. El entero Kt/V se calcula como descrito arriba, sumando todos los Kt/Vs parciales obtenidos. La pequeña pérdida en la precisión se puede compensar con el hecho de que este procedimiento es mucho fácil de calcular que el anterior.

30 [0054] El número de secciones en el cual se dividen los datos depende de los datos empíricos. El autor encontró que un número de secciones entre ocho y doce maximiza la precisión del método.

35 [0055] El procedimiento descrito junto con la unidad de medición apta de medir la concentración y/o la absorbancia de cualquier producto de desecho en el dialisato, acoplado al sistema de flujo de una máquina de tratamiento de sustitución renal es apto de medir el valor Kt/V u otros parámetros de idoneidad con alta precisión y reproducibilidad.

3. Interfaz de datos entre la unidad de medición y la máquina

40 [0056] Como se ha comentado anteriormente la eliminación y consecuentemente el valor Kt/V durante un tratamiento de diálisis depende fuertemente del efecto de contracorriente entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis. Por esto cambios en el flujo sanguíneo y/o del dialisato afectarán la eliminación en el tratamiento y por extensión el Kt/V y/u otros parámetros de idoneidad.

45 [0057] Una unidad de medición acoplado con el sistema de flujo de una máquina de diálisis y apta de medir continuamente la concentración de productos de desecho en el dialisato consumido reflejará en su salida cambios en la pendiente del decaimiento temporal exponencial cada vez que cualquier parámetro capaz de afectar la eliminación del tratamiento cambie, como por ejemplos cambios en el flujo sanguíneo y/o el flujo del dialisato. Debido al ruido inherente de la medición y la pendiente relativamente baja que tiene el decaimiento exponencial es casi imposible de reconocer estos cambios en el flujo al analizar la curva de la concentración que decae, especialmente si los cambios no son 5 dramáticos.

50 [0058] Sin embargo, si hay una interfaz de datos entre la unidad de medición y la máquina de diálisis porque o sea la unidad de medición está integrada en la máquina de diálisis o sea si la unidad de medición es un dispositivo individual hay una interfaz de datos externa que lo conecta con la máquina de diálisis, cualquier cambio de cualquier

parámetro capaz de afectar la eliminación puede ser trazado y el algoritmo de la función Kt/V puede usar una manera como la de las subcolecciones como explicado arriba para dividir los datos de tratamiento en secciones con parámetros constantes, ajustar cada sección individualmente, calcular valores Kt/V parciales y sumarlos para recibir el valor Kt/V u otros parámetros de idoneidad para el tratamiento completo.

5 **[0059]** En una de las modalidades preferidas el sensor UV mide cada 3 minutos. Por supuesto la frecuencia de medición podría ser más alta pero se encontró que una frecuencia de medición de 3 minutos produce datos suficientes, ca. 80 mediciones en un tratamiento de 4 horas, para medir el Kt/V con suficiente confiabilidad y precisión.

10 **[0060]** Si las condiciones del tratamiento se mantienen constantes, es de decir que no haya cambios en el flujo sanguíneo y/o del dialisato durante la diálisis, cada uno de los doce subgrupos de datos antes mencionados incluirá ca. siete mediciones. Por esto se calcularán doce Kt/Vs parciales para cada uno de los subgrupos y el Kt/V completo final resultará de la suma de los Kt/Vs parciales.

15 **[0061]** Si los parámetros de diálisis que pueden afectar la eliminación cambian, como por ejemplo el flujo sanguíneo y/o del dialisato, la hora del cambio será trazada y el subgrupo actual se cierre incluso si ya no contiene siete mediciones. La máquina esperará para un tiempo muerto hasta comenzar con un nuevo subgrupo.

20 **[0062]** Se requiere el tiempo muerto por dos razones: el procedimiento de diálisis es un sistema lento con una inercia considerable, las nuevas condiciones necesitan un tiempo para estabilizarse; el sensor UV está acoplado con el dialisato efluente, por esto el efecto de los cambios necesita un tiempo de fluir desde el filtro a la posición del sensor UV. El último resulta en una curva de absorbancia movida en la posición del sensor cuando se la compara con una curva hipotética de la absorbancia medida directamente en la salida del dializador. En la siguiente tabla la primera medición de absorbancia ocurrió a 5,1 minutos, pero el tiempo considerado en el primer subgrupo de datos no es de 5,1 a 23,3 pero de 0 a 23,3. Aunque no haya datos disponibles durante los primeros 5,1 minutos del tratamiento el paciente está tratado por supuesto. De este modo los resultados son mejores si se extrapola el primero factor de Kt/V para el tiempo de tratamiento completo, comenzando en el punto de tiempo 0. Una situación similar ocurre cuando un cambio en la condición de la diálisis, una desviación o un periodo secuencial compelan el comienzo de un nuevo subgrupo de datos.

[0063] El algoritmo se puede efectuar como mostrado en el siguiente ejemplo:

30

Medición nº	Crono fechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
1	5,1	1,40	-	-
2	8,2	1,35	0,012	0,10
3	11,2	1,31	0,011	0,12
4	15,2	1,27	0,011	0,17
5	17,0	1,24	0,010	0,17
6	20,3	1,21	0,010	0,20
7	23,3	1,18	0,009	0,21

35 Cierre por defecto del primer subgrupo (7 mediciones).

$$Kt/V \text{ parcial} = K/V \cdot t = 0,009 \cdot (23,3 - 0) = 0,21$$

40

Medición nº	Cronofechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
8	26,3	1,17	0,009	$0,02 + 0,21 = 0,23$
9	29,0	1,15	0,009	$0,05 + 0,21 = 0,26$
10	32,2	1,13	0,009	$0,08 + 0,21 = 0,29$
11	35,3	1,10	0,009	$0,11 + 0,21 = 0,32$

Cambio en el flujo sanguíneo de 300 ml/min a 250 ml/min

Segundo subgrupo cerrado a causa de cambio de parámetro (4 mediciones)

45 $Kt/V \text{ parcial} = K/V \cdot t = 0,008 \cdot (35,3 - 23,3) = 0,11$

$$10 \text{ Kt/V total en este punto del tratamiento} = 0,21 + 0,11 = 0,32$$

La máquina espera para un tiempo muerto antes de comenzar de nuevo con las mediciones.

5

Medición nº	Crono fechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
12	38,0	1,10	-	-
13	40,9	1,09	0,008	$0,04 + 0,32 = 0,36$
14	44,2	1,07	0,008	$0,07 + 0,32 = 0,39$
15	47,4	1,05	0,007	$0,09 + 0,32 = 0,41$
16	50,4	1,01	0,007	$0,11 + 0,32 = 0,43$
17	53,0	1,02	0,007	$0,12 + 0,32 = 0,44$
18	56,3	1,02	0,007	$0,14 + 0,32 = 0,46$

Cierre por defecto del tercer subgrupo (7 mediciones).

10 $Kt/V \text{ parcial} = K/V \cdot t = 0,007 \cdot (56,3 - 35,3) = 0,14$

15 $Kt/V \text{ total en este punto del tratamiento} = 0,32 + 0,14 = 0,46$

15

Medición nº	Cronofechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
-80	240	...	...	-1,42

[0064] A causa de la posición de la unidad de medición en la dialí

20

[0065] Una máquina de tratamiento de sustitución renal con una unidad de medición, apta de medir la concentración y/o absorbancia de cualquier producto de desecho en el dialisato, acoplada al sistema de flujo de dicha máquina de tratamiento de sustitución renal y integrada en el hardware de dicha máquina de tratamiento de sustitución renal, o alternativamente integrada en un dispositivo individual conectado a través de una interfaz de datos externa con dicha máquina de tratamiento de sustitución renal y acoplado al dialisato efluente de dicha máquina de tratamiento de sustitución renal; que implementa un algoritmo apto de reconocer cambios en los parámetros que puedan afectar la eliminación durante un tratamiento de sustitución renal, por análisis de la pendiente del decaimiento temporal exponencial de la concentración de los productos de desecho, o por división de los datos medidos de acuerdo a los cambios de dichos parámetros; son aptos de medir el valor Kt/V u otro parámetro de idoneidad con alta precisión y reproducibilidad.

25

30

[0066] Durante periodos de desviación el paciente no está tratado, por esto no se pueden usar los datos medidos durante la desviación por la funcionalidad métrica de Kt/V. La interfaz entre la unidad de medición y la máquina deja el sistema saber de dichos periodos de desviación. Los datos medidos durante estos periodos no serán considerados y no afectarán la precisión de la función.

35

[0067] Durante una diálisis secuencial el flujo del dialisato está parado y el peso del paciente está reducido al mantener la osmolaridad sanguínea constante, lo que significa que el paciente se seca pero no está dializado. Por esto las lecturas del sensor durante un periodo secuencial no se deberían considerar por la funcionalidad Kt/V. La interfaz entre la unidad de medición y la máquina deja el sistema saber de dichos periodos secuenciales. Los datos medidos durante estos periodos no serán considerados y no afectarán la precisión de la función.

40

[0068] En una de las modalidades preferidas durante un periodo de desviación o secuencial el sensor UV para de medir y el subgrupo actual está interrumpido pero no se cierra. Cuando dicho periodo se acabó la máquina espera para un tiempo muerto para dejar que el sistema se estabilice y dejar que los cambios lleguen desde el dializador a la posición en el sistema de flujo donde el sensor está acoplado. Después del tiempo muerto la máquina puede comenzar un procedimiento para reconocer si la señal de absorbancia tiene un decaimiento constante y lento. El cumplimiento de esta última condición significa que el sistema se ha estabilizado después del periodo de desviación y/o secuencial, y el subgrupo que fue interrumpido puede continuar.

45

[0069] El algoritmo se puede efectuar como mostrado en el siguiente ejemplo:

5

Medición nº	Cronofechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
1	5,1	1,40	-	-
2	8,2	1,35	0,012	0,10
3	11,2	1,31	0,011	0,12
4	15,2	1,27	0,01	0,17
5	17,0	1,24	0,010	0,17
6	20,3	1,21	0,010	0,20
7	23,3	1,18	0,009	0,21

Cierre por defecto del primer subgrupo (7 mediciones).

$$Kt/V \text{ parcial} = K/V \cdot t = 0,009 \cdot (23,3 - 0) = 0,21$$

10

Medición nº	Cronofechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
8	26,3	1,17	-	-
9	29,0	1,15	0,009	$0,05 + 0,21 = 0,26$
10	32,2	1,13	0,009	$0,08 + 0,21 = 0,29$
11	35,3	1,10	0,009	$0,11 + 0,21 = 0,32$

15

Periodo de desviación y/o secuencial

Segundo subgrupo interrumpido.

Cuando se acabó el periodo de desviación y/o secuencial la máquina espera para un tiempo muerto.

Cuando se acabó el tiempo muerto la máquina determina que la señal de absorbancia decae en una base constante y lenta.

20

El sensor UV resume las mediciones.

Medición nº	Cronofechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
12	38,0	1,10	0,008	$0,12 + 0,21 = 0,33$
13	40,9	1,09	0,008	$0,14 + 0,21 = 0,35$
14	44,2	1,07	0,008	$0,16 + 0,21 = 0,37$

25

Cierre por defecto del tercer subgrupo (7 mediciones).

$$Kt/V \text{ parcial} = K/V \cdot t = 0,008 \cdot (44,2 - 23,3) = 0,16$$

$$Kt/V \text{ total en este punto del tratamiento} = 0,21 + 0,16 = 0,37$$

30

Medición nº	Cronofechador (min)	Absorbancia UV	Factor Kt/V	Kt/V
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
-80	240	...	...	-1,42

35

[0070] Una máquina de tratamiento de sustitución renal junto con una unidad de medición, apta de medir la concentración y/o absorbancia de cualquier producto de desecho en el dialisato, acoplada al sistema de flujo de dicha máquina de tratamiento de sustitución renal y integrada en el hardware de dicha máquina de tratamiento de sustitución renal, o alternativamente integrada en un dispositivo individual conectado a través de una interfaz de datos externa con dicha máquina de tratamiento de sustitución renal y acoplado al dialisato efluente de dicha máquina de tratamiento de sustitución renal; que implementa un algoritmo apto de reconocer periodos de desviación o secuenciales por análisis de la pendiente del decaimiento temporal exponencial de la concentración de los productos de la señal de salida del sensor, o por manejo de los diferentes acontecimientos que ocurren en la máquina; son aptos de medir el valor Kt/V u otro parámetro de idoneidad con alta precisión y reproducibilidad.

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para medir los parámetros de idoneidad que se alcanzan durante un tratamiento de sustitución renal,
 - 5 - en que el tratamiento de sustitución renal está proveído por una máquina que tiene un sistema sanguínea extracorporal que bombea la sangre del paciente en una tasa dada de flujo sanguíneo a través de la cámara sanguínea de un dializador, dividido por una membrana semipermeable en la cámara sanguínea y una cámara de líquido de diálisis, el líquido de diálisis corre con una tasa predeterminada de flujo a través del sistema del líquido de diálisis de la máquina y colecta los productos de desecho del paciente después de fluir a través de la cámara de líquido de diálisis del dializador,
 - 10 - en que un dispositivo apto de medir continuamente un producto de desecho relacionado a un tratamiento de sustitución renal está montado en el sistema del líquido de diálisis de la máquina de tratamiento de sustitución renal,
 - en que los datos proveídos por la máquina de tratamiento de sustitución renal se usan para medir los parámetros de idoneidad en el final del tratamiento de sustitución renal,
 - 15 - en que los datos proveídos por el dispositivo apto de medir continuamente cualquier producto de desecho de tratamiento de sustitución renal son divididos en subgrupos a ser usados para determinar con un algoritmo los parámetros de idoneidad alcanzados durante el tratamiento de sustitución renal,
 - en que una interfaz de datos está implementada entre la máquina de tratamiento de sustitución renal y el dispositivo de medición para registrar acontecimientos de la máquina a ser considerados en el algoritmo para determinar los parámetros de idoneidad, y
 - 20 - en que el algoritmo métrico está basado en una forma de proceso de ajuste no lineal para cada uno de los subgrupos de datos con o sin consideración de cualquier tipo de acontecimiento que ocurra en la máquina de diálisis.
- 25 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que el tratamiento de sustitución renal puede ser hemodiálisis de bipunción, hemodiálisis de unipunción, hemodiálisis de unipunción cross-over, hemodiafiltración de pos-dilución, hemodiafiltración de pre-dilución, hemodiafiltración de pre-pos-dilución, hemofiltración de pos-dilución, hemofiltración de pre-dilución, hemofiltración de pre- pos-dilución o hemodiálisis secuencial.
- 30 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en que los parámetros de idoneidad son Kt/V , Kt/V de única agrupación o Kt/V equilibrado de cualquier producto de desecho presente en el líquido de diálisis de cualquier tratamiento de sustitución renal.
- 35 4. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en que los parámetros de idoneidad son el ratio de reducción de cualquier producto de desecho presente en el líquido de diálisis de cualquier tratamiento de sustitución renal, el ratio de reducción de única agrupación de cualquier producto de desecho presente en el líquido de diálisis de cualquier tratamiento de sustitución renal, o el ratio de reducción equilibrada de cualquier producto de desecho presente en el líquido de diálisis de cualquier tratamiento de sustitución renal.
- 40 5. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en que el proceso de ajuste no lineal se aplica en un modelo monoexponencial.
6. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en que el proceso de ajuste no lineal se aplica en un modelo exponencial complejo.
- 40 7. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en que los acontecimientos de máquina considerados en el algoritmo son cualquier acontecimiento que pueda producir un cambio en la eliminación del tratamiento o en el parámetro de idoneidad final.
8. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en que los acontecimientos son cambio de flujo sanguíneo, cambio de flujo de dialisato, cambio en el tiempo de terapia o periodos secuenciales.
- 45 9. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en que los acontecimientos de máquina se detectan con el algoritmo métrico analizando las señales de salida de la unidad de medición.
10. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en que la medición se efectúa continuamente.
- 50 11. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en que el dispositivo de medición está integrado en la máquina de tratamiento de sustitución renal.

12. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en que el dispositivo de medición es un dispositivo individual acoplado al sistema de flujo de la máquina de tratamiento de sustitución renal.
13. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en que los subgrupos de datos están basados en periodos de parámetros de tratamiento constantes.
- 5 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en que los parámetros constantes son el flujo sanguíneo, el flujo de dialisato y el tiempo de tratamiento.
15. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en que el número de subgrupos maximiza la precisión de la medición.
- 10 16. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, en que las mediciones durante periodos de desviación y periodos secuenciales no se consideran en la calculación de los parámetros de idoneidad.

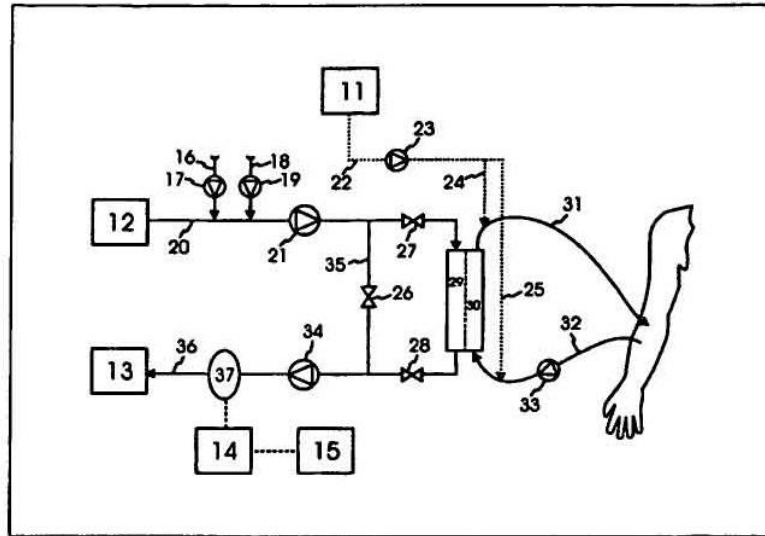


FIG. 1

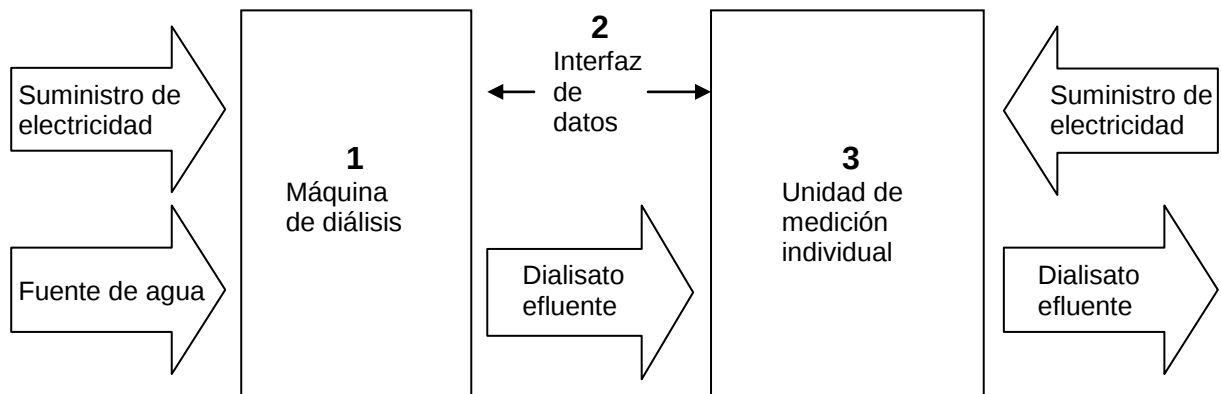


FIG. 2

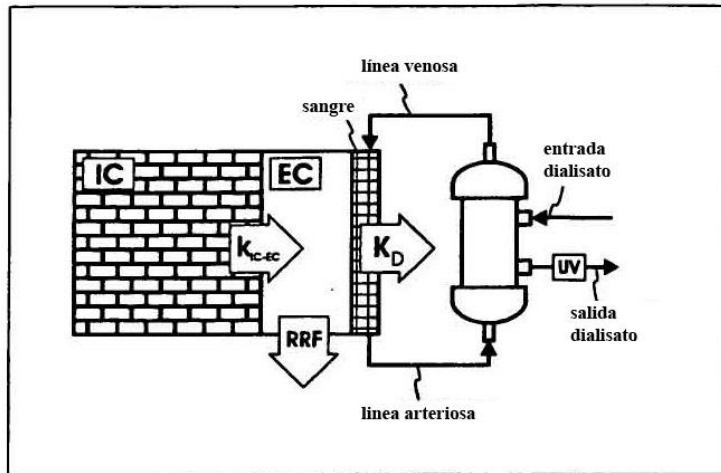


FIG. 3

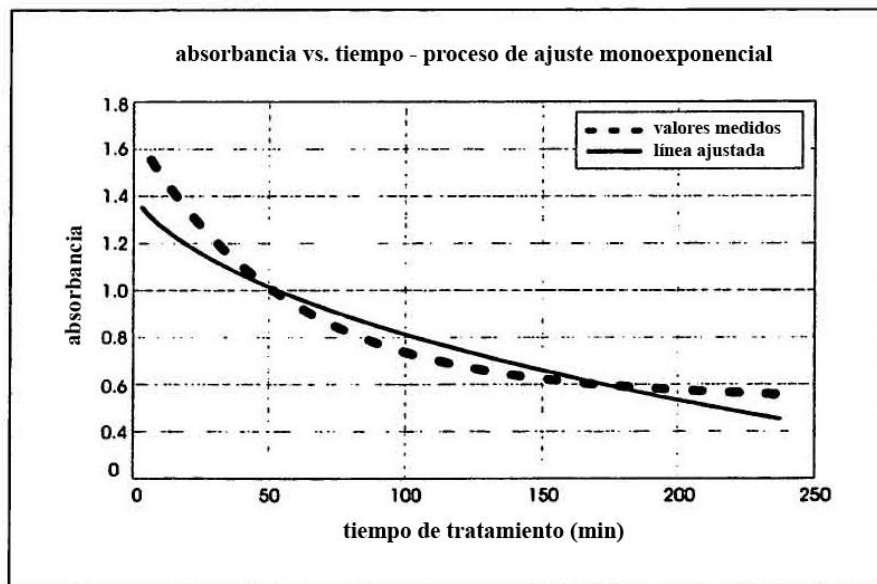


FIG. 4

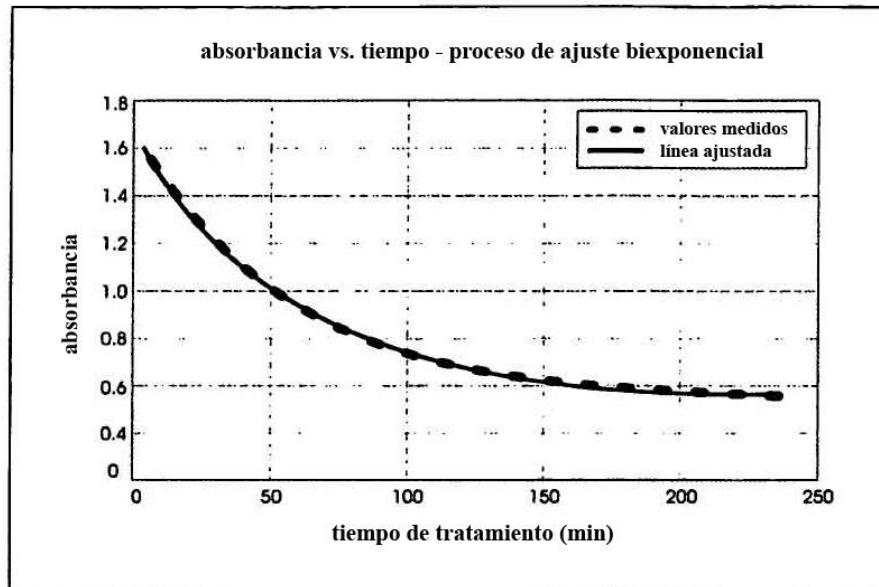


FIG. 5

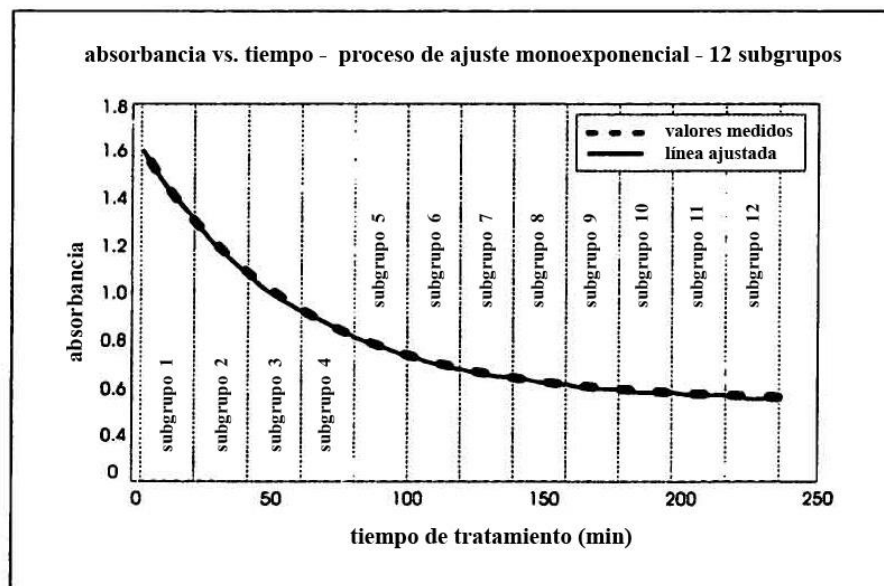


FIG. 6