(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 427 513**

(51) Int. CI.:

A61M 1/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2004 E 04798908 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1694379**

(54) Título: **Aparato para determinar un parámetro de paciente o tratamiento o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal**

(30) Prioridad:

18.12.2003 US 531280 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2013

(73) Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
no. 16, Magistratsvagen
22010 Lund , SE

(72) Inventor/es:

STERNBY, JAN PETER

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 un parámetro de paciente o tratamiento o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal.

Antecedentes de la invención

La invención se refiere a un método y a un aparato para determinar al menos un parámetro de paciente o tratamiento o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal llevado a cabo en un aparato de tratamiento de sangre extracorporal.

Específicamente, aunque no exclusivamente, la invención puede aplicarse de manera útil en tratamientos de diálisis.

Los parámetros que van a determinarse pueden ser, por ejemplo, aclaramiento o dialisancia iónica, conductividad en plasma, concentración de sodio en plasma, dosis de diálisis, volumen depurado de agua corporal del paciente, equilibrio de masa iónica, recirculación de sangre, flujo de fístula, etc.

Durante un tratamiento de diálisis, es deseable monitorizar parámetros de paciente o tratamiento o aparato, por ejemplo, con el fin de proporcionar una medida de la eficacia del tratamiento, preferiblemente de un modo automático, no invasivo y en tiempo real.

Se han sugerido varios métodos para monitorizar una terapia de diálisis basándose, por ejemplo, en mediciones de la conductividad de fluidos de tratamiento que fluyen en el aparato de tratamiento de sangre extracorporal.

El documento EP 0 291 421 da a conocer un método para determinar el nivel de sodio en sangre de un paciente cuya sangre circula a través de un compartimento de un intercambiador separado de un fluido de diálisis por una membrana semipermeable; la conductividad del fluido de diálisis en equilibrio con el plasma se determina: cambiando de una manera seleccionada la conductividad del fluido de diálisis en el flujo de entrada del intercambiador, midiendo la conductividad del fluido de diálisis en el flujo de salida del intercambiador, determinando un tiempo de demora tl del cambio de la conductividad del fluido de diálisis entre el flujo de entrada y el flujo de salida del intercambiador, y determinando un valor de conductividad en equilibrio del fluido de diálisis para el cual la conductividad en el flujo de salida del intercambiador en un instante t es igual a la conductividad en el flujo de entrada en un instante t-tL.

El documento EP 0 330 892 describe un sistema de diálisis que comprende medios para el transporte de líquido de diálisis y sangre respectivamente a ambos lados de una o más membranas en un dializador, medios para controlar uno o más parámetros del líquido de diálisis antes del dializador, medios para medir al menos un parámetro del líquido de diálisis tras el dializador, y medios para una comparación del parámetro medido tras el dializador con el valor fijado del parámetro correspondiente antes del dializador; los valores medidos se usan para el cálculo de un parámetro de la sangre, que se altera en función del parámetro medido, con vistas al cálculo y/o control de este parámetro de la sangre.

En el método dado a conocer en el documento US 6.156.002 para la medición de parámetros de transferencia de masa y energía (aclaramiento y dialisancia) en hemodiálisis, se añade una cantidad predeterminada de una sustancia cuya dialisancia debe medirse aguas arriba del dializador; se mide la cantidad de sustancia no dializada en el dializador aguas abajo del dializador integrando la concentración a lo largo del tiempo; se calcula la dialisancia a partir de la cantidad añadida aguas arriba, la cantidad medida aguas abajo y el flujo de dializado; en caso de que la sustancia sea parte del dializado se resta la concentración de base durante la integración; la adición del concentrado aguas arriba del dializador puede realizarse manualmente o, de manera alternativa, mediante la bomba de mezclado de la máquina de diálisis; en vez de un aumento de la concentración con un concentrado, también puede usarse una dilución con agua.

El documento US 6.187.199 muestra un método para determinar parámetros de hemodiálisis durante un tratamiento de sangre extracorporal según el cual la sangre que va a tratarse en una circulación extracorporal fluye a través de la cámara de sangre de un dializador dividido por una membrana semipermeable en una cámara de sangre y una cámara de dializado, y el dializado en un trayecto de dializado fluye a través de la cámara de dializado del dializador; el parámetro de hemodiálisis también puede determinarse cuando aún no se ha establecido ningún estado de equilibrio; el método se basa en la respuesta del dializador a una función pulso como señal de entrada (respuesta al pulso) a partir del transcurso a lo largo del tiempo de la magnitud de la característica física o química del dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador; entonces se determina el parámetro hemodinámico a partir de la respuesta al pulso del dializador.

El documento EP 0 920 877 proporciona un método para determinar un parámetro indicativo de la eficacia de un tratamiento de sangre extracorporal llevado a cabo usando un intercambiador de membrana, incluyendo el método las etapas de hacer fluir a través del intercambiador un líquido de tratamiento que tiene una característica de concentración y de hacer variar el valor de la característica aguas arriba del intercambiador durante un tiempo al final del cual se devuelve la característica a un valor nominal; se mide y se almacena en memoria una pluralidad de valores adoptados por la característica aguas abajo del intercambiador en respuesta a la variación aguas arriba; se determina el área de una región de perturbación aguas abajo, que está limitada por un nivel inicial y una curva que representa la variación de los valores medidos con respecto al tiempo; después se calcula el parámetro indicativo de la eficacia del tratamiento usando el área por debajo de la curva aguas arriba y un área por debajo de una curva aguas arriba.

El documento EP 0 658 352 pone a disposición un método para determinar un parámetro significativo del progreso de un tratamiento de sangre extracorporal llevado a cabo usando un intercambiador de membrana, incluye las etapas de hacer circular sucesivamente tres fluidos de tratamiento a través del intercambiador; cada fluido tiene una característica asociada con al menos uno de los parámetros significativos del tratamiento; el valor de la característica en el primer fluido aguas arriba del intercambiador es diferente del valor de la característica en el segundo fluido aguas arriba del intercambiador, siendo este último a su vez diferente del valor de la característica en el tercer fluido aguas arriba del intercambiador: se miden dos valores para cada uno de los tres fluidos de tratamiento, respectivamente aguas arriba y aguas abajo del intercambiador, y se calcula al menos un valor de al menos un parámetro significativo del progreso del tratamiento a partir de los valores medidos. Este método está dirigido a determinar los parámetros representativos del progreso del tratamiento sin que, como resultado, el paciente tenga que someterse durante un largo periodo a condiciones de tratamiento diferentes de las condiciones recomendadas. Este método permite una determinación precisa de los parámetros significativos del progreso del tratamiento a partir de mediciones llevadas a cabo a intervalos de tiempo cortos. De esta manera, el paciente sólo se expone durante un tiempo muy corto a un fluido de tratamiento diferente del fluido de tratamiento recomendado (por ejemplo con concentración muy alta o muy baja de sodio) y el método puede llevarse a cabo con tanta frecuencia como sea necesario para una monitorización apropiada de la sesión de tratamiento.

La técnica anterior comprende un sistema de monitorización, aplicado a una máquina de diálisis, que mide periódicamente la conductividad del líquido de diálisis en la salida del dializador, tras un incremento controlado de la conductividad del líquido de diálisis en la entrada del dializador. Un procesador recibe dichas mediciones de conductividad y calcula, por medio de un modelo matemático, varios parámetros relevantes para el proceso de diálisis, tales como dialisancia iónica, conductividad en plasma, kT/V, etc.

Más en detalle, para la medición de la dialisancia iónica, se genera un incremento en escalón en la conductividad de entrada aumentando la conductividad en 1,0 mS/cm durante 2 minutos y después volviendo a la conductividad original. Estos 2 minutos han sido hasta ahora suficientes para permitir que se estabilicen tanto la conductividad de entrada como la conductividad de salida tras el dializador en el nuevo nivel antes de volver a bajar. Por tanto, ha sido posible encontrar el nivel de estado estacionario de la conductividad de salida que corresponde a cada uno de los dos niveles de entrada, que se usa para el cálculo de la dialisancia iónica.

A medida que aumentan las exigencias sobre la calidad del fluido de diálisis, ahora se ha convertido en una práctica convencional ofrecer máquinas que pueden limpiar el fluido de diálisis nuevo justo antes del dializador. El filtro usado para esto (ultrafiltro o filtro de dializado limpio) tiene que ser bastante grande para gestionar el flujo de fluido de diálisis, que en algunas máquinas puede ser de hasta 1000 ml/min. Un filtro grande en el conducto de diálisis crea un periodo de tiempo adicional para estabilizar la conductividad de salida tras el dializador. añadiéndose este retardo adicional en la respuesta, creado por el filtro de dializado limpio, al retardo ya creado por el dializador, con lo cual puede que 2 minutos no sean ya suficientes para permitir resultados fiables. El volumen de fluido grande en el filtro de dializado limpio actúa como cámara de mezclado que crea una respuesta de conductividad muy lenta tras el filtro. Si el filtro de dializado limpio tiene, por ejemplo. una constante de tiempo de aproximadamente 1 min. (a un flujo de 500 ml/min.), corresponderá a un tiempo de aumento (10-90%) de aproximadamente 2 minutos, lo que es aproximadamente igual a la duración del incremento en escalón del punto de referencia de la conductividad mencionado anteriormente. Por tanto no hay posibilidad de alcanzar condiciones de estado estacionario durante el periodo de conductividad elevada.

Una solución al problema con periodos de tiempo largos seria aumentar la longitud del incremento en escalón de la conductividad.

Esto tendría varias desventajas.

Una desventaja inmediata es que la conductividad media en el fluido de entrada cambiará, especialmente si, como es normal, se realizan mediciones cada 15 ó 30 minutos. El tratamiento ya no se realizaría con conductividad esencialmente constante. y el médico encargado podría considerar esto como una limitación.

Otra desventaja surge cuando el sistema de monitorización descrito anteriormente se combina con la obtención del perfil de conductividad, ya que la obtención del perfil tiene que evitarse durante y alrededor del incremento en escalón de la conductividad. Quedaría muy poco tiempo para la obtención del perfil de conductividad.

Finalmente, la precisión de la medición disminuirla por el cambio en la conductividad de la sangre que se produciría durante una etapa tan larga, ya que los cambios en la conductividad de la sangre afectan a la conductividad de salida.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención, según se reivindica, es poner a disposición un sistema para determinar parámetros de paciente y/o tratamiento y/o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal, que supera todas las limitaciones e inconvenientes descritos anteriormente.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar un sistema fiable para determinar parámetros de paciente y/o tratamiento y/o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal, que permite reducir al mínimo las desviaciones con respecto a la recomendación del médico.

Un objetivo adicional de la invención es poner a disposición un sistema para determinar parámetros de paciente y/o tratamiento y/o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal, en el que puede cambiarse una característica física o química de un líquido aguas arriba de un filtro durante un periodo de tiempo comparativamente corto que es suficiente para permitir resultados fiables.

Un objetivo adicional de la invención es hacer que una característica física o química de un líquido aguas abajo de un filtro cambie y adopte un nuevo estado estacionario lo más rápidamente posible.

Un objetivo adicional de la invención es poner a disposición una medida automática, no invasiva y en tiempo real de la eficacia de diálisis, que es adecuada en particular para un aparato de diálisis en el que el líquido de diálisis nuevo se filtra justo antes del dializador.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar un sistema fiable para determinar parámetros de paciente y/o tratamiento y/o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal, que permite cambiar más rápidamente una característica física o química, por ejemplo la conductividad, de un líquido tras el ultrafiltro, y/o tras el dializador.

Una ventaja de la invención es proporcionar valores indicativos de la eficacia del tratamiento de sangre extracorporal, de manera sencilla, automáticamente, usando dispositivos (tales como por ejemplo transductores de conductividad y bombas de concentrado) que normalmente ya están presentes en máquinas para el tratamiento de sangre extracorporal.

Una ventaja adicional es que la invención permite monitorizar la eficacia del tratamiento de sangre extracorporal en cualquier momento durante el tratamiento.

Estos y otros objetivos y ventajas, que resultarán evidentes a lo largo de la presente descripción, se alcanzan básicamente mediante una invención tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

Características y ventajas adicionales resultarán más claras a partir de la descripción detallada de una realización preferida, aunque no exclusiva, de un aparato para determinar parámetros durante un tratamiento de sangre extracorporal, de un aparato de tratamiento de sangre extracorporal que comprende dicho aparato de determinación y de un método para hacer funcionar dicho aparato de tratamiento para determinar parámetros de paciente o tratamiento durante el tratamiento.

Breve descripción de los dibujos

Esta descripción se facilitará a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, que se proporcionan simplemente como guía y por tanto no son limitativos, en los que:

- la figura 1 muestra un diagrama de un aparato de tratamiento de sangre extracorporal según la presente invención;

- la figura 2 muestra un diagrama que describe la dinámica de un ultrafiltro de dializado limpio;

- la figura 3 muestra el diagrama de la figura 2 en el que se introduce una compensación dinámica del punto de referencia aguas arriba del ultrafiltro de dializado limpio según la presente invención;

- las figuras 4 a 7 muestran diagramas de resultados de prueba a diferentes velocidades de flujo, que describen cómo se reduce el tiempo de estabilización de la respuesta tras un ultrafiltro de dializado limpio a un escalón de conductividad usando la presente invención;

- las figuras 8 a 10 muestran diagramas de compensación dinámica de tres entradas diferentes del punto de referencia de conductividad.

Descripción detallada

En esta realización específica el aparato de tratamiento de sangre extracorporal ilustrado en la figura 1 es un aparato 1 de diálisis (en más detalle un aparato para hemodiafiltración que tiene un sistema de preparación en línea para la preparación del fluido de diálisis) que comprende un sistema 2 de circulación de dializado que está conectado en uso a una cámara de dializado de un dializador 3.

El dializador 3 tiene una membrana 4 semipermeable que separa la cámara 5 de dializado de una cámara 6 de sangre.

En uso, la cámara 6 de sangre se conecta a un paciente mediante un sistema 7 de circulación de sangre en el que una bomba 8 de sangre conduce la sangre al interior de la cámara 6 de sangre a través de un conducto 9 arterial que está en conexión de fluido con un acceso vascular del paciente, y la sangre tratada se devuelve al paciente a través de un conducto 10 venoso.

El sistema 2 de circulación de dializado comprende un sistema 11 de preparación de dializado que comprende a su vez un conducto 12 de preparación de dializado que tiene una entrada 13 de agua depurada y tres dispositivos de inyección para inyectar sustancias al interior del conducto de preparación de dializado en tres puntos 14, 15 y 16 de inyección.

Cada dispositivo de inyección comprende un conducto 17, 18 y 19 de inyección que tiene una entrada 20, 21 y 22 de agua depurada, una disolución 23, 24 y 25 concentrada dispuesta en el conducto de inyección y a través de la cual pasa el agua depurada para generar un flujo de una disolución deseada, y una bomba 26, 27 y 28 de inyección para hacer circular y dosificar el flujo de la disolución deseada.

En esta realización específica, las tres disoluciones concentradas son una disolución 23 de bicarbonato, una disolución 24 de varios iones y una disolución 25 de sodio.

El aparato 1 de diálisis comprende un sistema 29 de preparación de agua depurada que comprende a su vez: una entrada 30 de agua y un filtro 31 de agua que tiene una entrada 32 conectada a la entrada 30 de agua, una salida 33 de agua de desecho conectada a un desagüe y una salida 34 de agua depurada. La salida 34 de agua depurada del filtro de agua está conectada a las entradas 20, 21, 22 y 13 de agua depurada de los dispositivos de inyección y, respectivamente, del conducto de preparación de dializado a través de un circuito 35 de distribución hidráulico, de tipo conocido, que sólo se ilustra de manera esquemática como un bloque.

Tres dispositivos 36, 37 y 38 de medición de la conductividad están dispuestos tras cada punto 14, 15 y 16 de inyección para medir la conductividad del dializado y emitir señales correspondientes usadas para controlar los dispositivos de inyección.

Más en detalle, cada uno de los dispositivos 36, 37 y 38 de medición de la conductividad emite una sena! de conductividad medida, que se usa por la unidad 52 de control y cálculo para calcular una señal de mando para la bomba correspondiente.

El sistema de circulación de dializado comprende un conducto 39 de suministro de dializado que es la continuación del conducto 12 de preparación de dializado y que está conectado a una entrada 40 de la cámara 5 de dializado del dializador 3.

Una bomba 41 de suministro de dializado está dispuesta en el conducto 39 de suministro de dializado para hacer circular el dializado nuevo en una dirección 42 predeterminada.

Un filtro 43 de dializado limpio está dispuesto en el conducto 39 de suministro de dializado aguas arriba del dializador 3. El filtro de dializado limpio tiene una entrada 44 de dializado y una salida 45 de dializado limpio que están conectadas al conducto 39 de suministro de dializado. El filtro 43 de dializado limpio tiene además una salida 46 de desechos conectada a un desagüe.

En esta realización específica, un dispositivo 47 de medición de la conductividad está dispuesto en el conducto 39 de suministro de dializado para medir la conductividad del dializado limpio tras el filtro 43 de dializado limpio y antes del dializador 3 y para emitir una señal correspondiente. Esta señal puede usarse (aunque normalmente no es asi) para controlar uno o más de los dispositivos de inyección.

El sistema de circulación de dializado comprende un conducto 48 de desecho de dializado que está conectado a una salida 49 de la cámara 5 de dializado del dializador.

Una bomba 50 de dializado de desecho actúa en el conducto de desecho de dializado para hacer circular el dializado de desecho hacia un desagüe.

En esta realización específica, un dispositivo 51 de medición de la conductividad está dispuesto en el conducto 48 de desecho de dializado para medir la conductividad del dializado de desecho y para emitir una señal correspondiente. Esta señal puede usarse (aunque normalmente no es así) para controlar uno o más de los dispositivos de inyección.

Cada dispositivo 36, 37, 38, 47 y 51 de medición de la conductividad genera una señal.

Una unidad 52 de control y cálculo está dispuesta para recibir las señales generadas por los dispositivos 36, 37, 38, 47 y 51 de medición de la conductividad y para hacer funcionar los dispositivos de inyección, en particular las bombas 26, 27 y 28 de inyección, basándose en dichas señales. Normalmente sólo se usa una señal de conductividad para controlar cada dispositivo de inyección, aunque es posible dejar que los bucles de control influyan unos sobre otros, o hacer que dos bucles de control funcionen en cascada, de modo que se usa una señal de conductividad en un bucle interno para influir directamente sobre el dispositivo de inyección, y se usa otra señal de conductividad en un bucle externo para controlar el punto de referencia del bucle interno.

A continuación en el presente documento se definen algunos métodos de funcionamiento por medio de los cuales un procesador en la unidad 52 de control y cálculo del aparato puede monitorizar el tratamiento.

Un método de funcionamiento hace funcionar un aparato de tratamiento de sangre extracorporal para determinar parámetros de tratamiento y/o paciente y/o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal.

Durante el tratamiento se hace circular al menos un primer líquido hacia una entrada de al menos una región del aparato de tratamiento de sangre.

El primer líquido puede ser tanto un líquido de tratamiento (por ejemplo dializado nuevo) como un líquido corporal (por ejemplo sangre que va a tratarse). En las realizaciones de esta descripción detallada el primer líquido es un líquido de tratamiento.

La región puede incluir uno o más volúmenes del sistema de flujo del aparato de tratamiento de sangre tales como, por ejemplo, una o más unidades de filtro.

La unidad de filtro puede ser, por ejemplo, un filtro para un líquido de tratamiento, tal como un filtro de dializado limpio, o un filtro para un tratamiento de un líquido corporal, tal como un dializador.

Durante el tratamiento, al menos un segundo líquido fluye desde una salida de la región del aparato de tratamiento de sangre.

El segundo líquido puede ser tanto un líquido de tratamiento (por ejemplo dializado gastado) como un liquido corporal (por ejemplo sangre tratada). En las realizaciones descritas en detalle en el presente documento, el segundo líquido está en conexión de fluido con la misma cámara de la unidad de filtro con la que está en conexión de fluido el primer líquido. Sin embargo, en otras realizaciones el segundo líquido puede estar separado de la cámara de la unidad de filtro con la que está en conexión de fluido el primer líquido. En otras palabras, en algunas realizaciones el flujo del segundo líquido tras la unidad de filtro es la continuación de fluido del flujo del primer líquido antes de la unidad de filtro, pero en otras realizaciones el flujo del segundo flujo de liquido está separado del flujo del primer líquido.

El método para hacer funcionar el aparato comprende una fase de alterar una característica física o química del primer líquido durante su circulación hacia la región del aparato de tratamiento.

En la realización específica, la característica anterior es la conductividad, pero puede seleccionarse otra característica tal como, por ejemplo, la temperatura, o la concentración de una disolución de indicador, o la

concentración de al menos un ión, o la densidad, o la viscosidad, o un parámetro óptico tal como la absorbancia (o la transmitancia) o el color, o cualquier parámetro que refleje la composición del primer liquido.

La conductividad se altera inyectando al menos una sustancia iónica en el flujo del primer líquido por medio de uno o más de los tres dispositivos de inyección.

El método comprende una fase de medir un cambio de una característica física o química del segundo líquido durante su flujo desde la región del aparato, en la que el cambio anteriormente mencionado es en respuesta a la alteración de la característica física o química del primer líquido.

En esta realización especifica, la característica física o química del segundo líquido es la misma característica física o química del primer líquido.

El primer liquido puede ser un líquido de diálisis nuevo antes del filtro de dializado limpio. El primer líquido fluye hacia el filtro de limpieza (filtro de dializado limpio) para un líquido de tratamiento (dializado), estando dispuesto el filtro de limpieza aguas arriba de una unidad de tratamiento de sangre (dializador).

El segundo líquido puede ser el liquido de diálisis gastado tras el dializador. El segundo líquido también puede ser el liquido de diálisis nuevo tras el filtro de dializado limpio y antes del dializador.

El método comprende una fase de calcular al menos un parámetro significativo basándose en la alteración controlada de la característica del primer líquido y el cambio en respuesta de la característica del segundo liquido.

Los parámetros significativos que van a determinarse pueden ser, por ejemplo, aclaramiento o dialisancia iónica, conductividad en plasma, concentración de sodio en plasma, dosis de diálisis, volumen depurado de agua corporal del paciente, equilibrio de masa iónica, recirculación de sangre, flujo de fístula, etc.

La fase de cálculo es esencialmente de tipo conocido y por tanto no se describirá con más detalle.

Según la invención, la fase de alteración se realiza basándose en las siguientes consideraciones teóricas.

Consideraciones teóricas - Tiempo discreto

Se supone que el primer líquido es el líquido de diálisis nuevo antes del filtro de dializado limpio (ultrafiltro) y el segundo líquido es el líquido de diálisis nuevo limpiado tras el filtro de dializado limpio y antes del dializador.

También se supone que la característica del primer líquido es la conductividad y que la característica del segundo líquido también es la conductividad.

La conductividad del primer liquido se controla a intervalos de muestra ajustando la velocidad de al menos una bomba de concentrado hasta que la conductividad en al menos un dispositivo de medición concuerde con al menos un valor fijado o una curva fijada.

Se supone que se obtiene el perfil de una curva de la alteración fijada de la conductividad del primer líquido en función del tiempo y se indica esta curva mediante u(t).

Se indica la curva de la alteración real de la conductividad del segundo líquido en función del tiempo mediante c(t). En otras palabras, c(t) representa la respuesta de conductividad real a un cambio fijado de la conductividad.

Si se supone que la respuesta de conductividad a un cambio de conductividad fijado es como un filtro de primer orden en tiempo discreto con un intervalo de muestra unitario y una ganancia unitaria, se obtiene

$$c(t + 1) = a \cdot c(t) + (1 - a) \cdot u(t) \qquad (1)$$

La constante a caracteriza la velocidad del filtro de dializado limpio.

Teniendo esto en cuenta se usará un modelo matemático de tipo de tiempo discreto. Se sabe que el caso con tiempo discreto se realiza habitualmente usando ordenadores. En tiempo discreto la transformada usada habitualmente es la transformada z, donde z, que es el argumento de la función de transferencia de tiempo discreto, es el operador de desplazamiento. Se sabe que una multiplicación por z implica un desplazamiento en el tiempo un escalón de muestreo hacia delante, y una multiplicación por z^{-1} implica un desplazamiento en el tiempo un escalón de muestreo hacia atrás.

Se supone aquí que, para el caso de tiempo discreto, la constante de tiempo de una función está determinada por el coeficiente para z^{-1} en el denominador de la función.

Usando la transformada z discreta, indicando C(z) y U(z) las transformadas de c(t) y u(t), (1) puede escribirse:

$$C(z) = \frac{(1-a)}{z-a} U(z) = G(z)U(z) \qquad (2)$$

G(z) es la función de transferencia de tiempo discreto que describe cómo cambia c(t) en respuesta a cambios en u(t). En la ecuación (2) este filtro es de primer orden. Esto se eligió para simplificar la explicación, pero puede suponerse cualquier tipo de función de transferencia G(z).

La constante de tiempo se define como 1/(1-a) intervalos de muestra. Esta suposición se basa en las siguientes consideraciones.

Se supone que se define la constante de tiempo de un sistema de tiempo discreto como la constante de tiempo del sistema de tiempo continuo correspondiente (que es el coeficiente paras en el denominador de un sistema de primer orden, o de manera equivalente 1/b si s+b es el denominador). Cuando se muestrea un sistema de tiempo continuo de este tipo con el periodo de muestra h, el coeficiente "a" en la ecuación (2) será e^{-bh}, lo que para una h pequeña es aproximadamente 1bh. Esto significa que la constante de tiempo 1/b será aproximadamente igual a h/(1-a), es decir 1/(1-a) intervalos de muestra. Por tanto, puede decirse que esto es una definición de la constante de tiempo discreto.

Como enfoque general u(t) puede elegirse ahora como una versión filtrada de una respuesta de conductividad deseada w(t).

En términos de transformadas z, U(z) se elige como

$$U(z) = H(z)W(z) \qquad (3)$$

donde W(z) es la transformada z de la respuesta de conductividad deseada y H(z) es la función de transferencia discreta que debe elegirse para conseguir la respuesta deseada.

Insertando (3) en (2) se obtiene

$$C(z) = G(z)H(z)W(z) \qquad (4)$$

A partir de (4) se observa que si se elige H(z) = 1/G(z) se obtendrá C(z) = W(z), y por tanto c(t) = w(t) tal como se desea.

Por tanto, debe obtenerse

$$H(z) = \frac{z-a}{1-a} \qquad (5)$$

lo que significa que

$$u(t) = \frac{w(t+1) - a \cdot w(t)}{1-a} \qquad (6)$$

Entonces tendrá que conocerse w de antemano, ya que w(t+1) está presente en la parte derecha y se necesita en el instante t para calcular u(t). Por tanto es razonable aceptar que la respuesta se retarda un escalón de modo que sólo se obtiene

$$c(t) = w(t-1) \qquad (7)$$

Esto corresponde a la introducción de un factor z adicional en el denominador de H(z) .

En la ecuación (6) (o de manera equivalente en la ecuación (5)) si la respuesta de conductividad es lenta, el parámetro a será próximo a uno, quizás de 0,95-0,99. Esto significa que los coeficientes en (6) serán grandes, y se necesita un gran efecto de compensación con el fin de anular completamente el efecto de filtrado. Esto requerirá grandes puntos de referencia temporales, lo que dará como resultado la saturación en el bucle de control para la conductividad .

Una solución a este problema es aceptar que la respuesta final a un cambio de conductividad deseado no es inmediata. En vez de eso, la respuesta lenta original se sustituye por una respuesta mucho más rápida, pero que todavía se describe mediante una constante de tiempo. Esto se hace incluyendo esta nueva constante de tiempo en el filtro H(z). Una elección posible en la situación de primer orden descrita por (2) es

$$H(z) = \frac{z-a}{1-a} \cdot \frac{1-\alpha}{z-\alpha} \qquad (8)$$

Puede reescribirse (8) como

$$H(z) = \frac{z-a}{1-a} \cdot J(z) = \frac{J(z)}{G(z)}$$

donde

$$J(z) = \frac{1-\alpha}{z-\alpha}$$

La nueva constante de tiempo que se introduce es aproximadamente 1/(1 α) intervalos de muestra, que debe hacerse considerablemente más corta que la antigua constante de tiempo 1/(1-a), por ejemplo de 2 a 5 veces más corta. Cuando se introduce (8) en (2) y (3) se observa que

$$\begin{aligned} C(z) &= \frac{(1-a)}{z-a} H(z)W(z) \\ &= \frac{(1-a)}{z-a}\frac{z-a}{1-a} \cdot \frac{1-\alpha}{z-\alpha} W(z) \\ &= \frac{1-\alpha}{z-\alpha} W(z) = J(z)W(z) \end{aligned} \qquad (9)$$

Siempre que el conocimiento sobre la respuesta de conductividad sea perfecto, de modo que pueda usarse el valor correcto para la constante a en (8), puede sustituirse por tanto la constante de tiempo por la nueva. Si la discrepancia no es demasiado grande entre el valor para a que se supone en (8) y el valor real, todavía se obtendrá aproximadamente el mismo resultado.

Ahora se observa el tamaño de los parámetros en (8), y se compara con (6) . Entonces puede reescribirse (8) como

$$\begin{aligned} H(z) &= \frac{z-a}{1-a} \cdot \frac{1-\alpha}{z-\alpha} \\ &= \frac{1-\alpha}{1-a} \cdot \left(1 - \frac{a-\alpha}{z-\alpha}\right) \\ &= \frac{1-\alpha}{1-a} - \frac{a-\alpha}{1-a} \cdot \frac{1-\alpha}{z-\alpha} \end{aligned} \qquad (10)$$

El primer término en la parte inferior (1-α)/(1-a) es una constante, que es mayor que 1 si la nueva constante de tiempo es más corta que la antigua (α < a).

El segundo término en la parte inferior es el nuevo filtro de primer orden con un factor de escala (a-α)/(1 -a).

Si se supone que a = 0,98 y α = 0,94, lo que corresponde a hacer que el sistema sea 3 veces más rápido, se observa que la primera constante es de 3 y el factor de escala es de 2. Éstas son constantes mucho más razonables que el 50 que sería el resultado de usar (6).

Para un escalón de incremento fijado deseado de 1 mS/cm esto implicará un cambio inmediato en el punto de referencia de la conductividad de 3 mS/cm en vez de 1 mS/cm, y el punto de referencia disminuirá entonces gradualmente hasta 1 mS/cm a una velocidad determinada por la nueva constante de tiempo 1/(1-α) = 16,7 intervalos de muestra.

La curva de alteración fijada de la característica del primer líquido antes del filtro se cambia, con respecto a una alteración sencilla realizada por un escalón, de una manera que hará que la característica del segundo líquido tras el filtro cambie más rápidamente, es decir se parezca más a un escalón.

Esto puede realizarse usando un filtro inverso en la curva de alteración fijada de la característica del primer líquido.

En principio, este filtro inverso puede calcularse como la inversa de un filtro que describe cómo cambia la característica del segundo líquido en respuesta a un cambio en el punto de referencia de la característica del primer líquido.

El principio anterior no se limita a respuestas de conductividad de primer orden G(z). Puede gestionarse cualquier tipo de respuestas incluyendo en el filtro H(z) tanto componentes que están dirigidas a anular la totalidad o partes de G(z), como componentes que están dirigidas a introducir nueva dinámica más rápida.

La compensación depende del filtro usado, por tanto se derivan diferentes H(z) para diferentes filtros, y el conocimiento de qué filtro se usa puede estar disponible en la máquina. El aparato puede estar por tanto dotado de medios para identificar el filtro o los filtros, incluyendo ultrafiltros, dializadores y todos los tipos de filtros u otros volúmenes del sistema de flujo que pueden asociarse operativamente con el aparato.

La respuesta de conductividad puede referirse a la conductividad tras el dializador, o cualquier filtro usado en el aparato de tratamiento de sangre extracorporal, en vez de a la conductividad tras el ultrafiltro. El objetivo será entonces hacer que cambie la conductividad tras el dializador, u otro filtro, y adopte un nuevo estado estacionario lo más rápidamente posible. Esta posibilidad se considera parte de la invención.

Consideraciones teóricas -Tiempo continuo

Se supone que se usa una compensación dinámica de primer orden de la alteración fijada para acelerar la respuesta de conductividad en el aparato HDF/H F de la figura 1 que tiene un filtro de dializado limpio (ultrafiltro).

Se considera que el primer liquido es el líquido de diálisis nuevo antes del filtro de dializado limpio y el segundo líquido es el liquido de diálisis nuevo limpiado tras el filtro de dializado limpio y antes del dializador.

También se supone que la dinámica de un cambio en los valores fijados de conductividad antes del filtro de dializado limpio (ultrafiltro) a los valores de conductividad medidos en la entrada del dializador, es decir tras el filtro de dializado limpio, puede modelarse como un retardo de tiempo de transporte T_d y un filtro paso bajo de primer orden con una constante de tiempo T. La función de transferencia de un sistema de este tipo es

$$G(s) = G_f(s) \cdot G_d(s) = \frac{1}{1 + s \cdot T} \cdot e^{-sT_d}$$

En este caso el modelo matemático de la dinámica del filtro es un modelo de tiempo continuo y la función de transferencia es una transformada de Laplace, o de manera equivalente un operador que es una función del operador de derivación s. Este ejemplo se facilita porque la invención puede llevarse a cabo usando electrónica analógica, que por naturaleza es de tiempo continuo.

Este modelo de procesos dinámico se ilustra esquemáticamente en la figura 2.

Evidentemente, este modelo tan sólo es una primera aproximación basta.

La dinámica de mezclado del ultrafiltro proporcionará la constante de tiempo dominante en el sistema. También habrá otras constantes de tiempo que contribuyen a la forma de la respuesta de escalón, que se originan por ejemplo a partir de la dinámica del sistema de control por realimentación de la conductividad y volúmenes de mezclado adicionales tales corno trampas de burbujas, etc.

Por el momento, se supone que esta dinámica adicional puede despreciarse.

Si se modela el ultrafiltro como un tanque de mezclado con agitación perfecta, la constante de tiempo T tiene el valor

$$T = \frac{V}{q}$$

donde V es el volumen del ultrafiltro y q es el flujo de fluido a través del ultrafiltro.

Se supone, como ejemplo, que el ultrafiltro tiene un volumen de cebado de 163 mi (luz) más 295 mi (lado de filtrado), es decir un volumen de fluido total de 458 mi. Dado que no se purga el ultrafiltro durante el tratamiento, el flujo de fluido debe pasar a través de ambos de estos volúmenes. Por tanto, puede suponerse que debe usarse el volumen de filtro total en el cálculo de la constante de tiempo del filtro.

Con V = 458 ml y q = 500 ml/min., se obtiene una constante de tiempo T = 0,916 min. = 55 s, es decir justo por debajo de un minuto.

Con el fin de acelerar la respuesta de escalón de conductividad lenta tras el ultrafiltro, se usó el concepto de compensación dinámica de la presente invención.

La idea básica es cambiar el punto de referencia de la conductividad antes del ultrafiltro de una manera que haga que la conductividad tras el ultrafiltro cambie más rápidamente, es decir, se parezca más a un escalón.

$G_c(s)$ indica la función de transferencia de la función de compensación, que se usa para calcular un valor fijado compensado para el bucle de control de la conductividad.
Entonces se obtiene el sistema ilustrado esquemáticamente en la figura 3.

En principio, se deseará seleccionar $G_c(s)$ de tal manera que la función de transferencia global a partir de valores fijados de conductividad con respecto a los valores de conductividad medidos tras el ultrafiltro sea la unidad, de modo que se obtenga una respuesta de escalón perfecta.

Ahora, con el fin de compensar el retardo de tiempo de transporte en el sistema, se necesitará conocer valores fijados futuros. Sin embargo, en la práctica esto no es necesario ya que puede eliminarse el retardo mediante un desplazamiento de tiempo de los valores medidos en los cálculos. Entonces, lo que queda es compensar la constante de tiempo del filtro del sistema.

Se selecciona $G_c(s)$ de tal manera que

$$G_c(s) \cdot G_f(s) = G_c(s) \cdot \frac{1}{1 + sT} = 1$$

$$\Leftrightarrow$$

$$G_c(s) = \frac{1}{G_f(s)} = 1 + sT$$

Se calcula la función de compensación perfecta como la inversa de la función de transferencia del filtro que describe cómo cambia la conductividad tras el ultrafiltro en respuesta a un cambio en el punto de referencia de la conductividad antes del ultrafiltro.

Este tipo de función de compensación no es buena para un uso práctico.
El operador de Laplace "s" corresponde a sacar la derivada de la señal de entrada, lo cual es una operación que es muy sensible al ruido.

Puede aceptarse el hecho de que la respuesta de escalón de conductividad tras el filtro no puede seguir perfectamente el cambio fijado antes del filtro, de modo que todavía se caracterizará por una constante de tiempo.

Puede diseñarse una compensación que haga que esta constante de tiempo sea significativamente más pequeña que la constante de tiempo del sistema no compensado.

Se ha supuesto que el sistema compensado global tiene una constante de tiempo *T/N*, es decir que se desea reducir la constante de tiempo (y el tiempo de aumento) del sistema en un factor *N*. Entonces, debe seleccionarse $G_c(s)$ de tal manera que

$$G_c(s) \cdot G_f(s) = G_c(s) \cdot \frac{1}{1 + sT} = \frac{1}{1 + s \cdot \frac{T}{N}}$$

$$\Leftrightarrow$$

$$G_c(s) = \frac{1 + sT}{1 + s\frac{T}{N}}$$

La "*s*" en el numerador todavía representa una operación de derivación, pero ahora se tiene una función de transferencia con el mismo grado polinomial tanto en el numerador como en el denominador.

Entonces es posible reescribir la función de compensación de modo que tenga una estructura más adecuada para su implementación sin ninguna operación de derivación:

$$G_c(s) = \frac{1 + sT}{1 + s\frac{T}{N}} = N \cdot \left(1 - \frac{(1 - 1/N)}{1 + s \cdot \frac{T}{N}}\right)$$

Por tanto, la función de compensación será la suma de un término directo con una ganancia N, y la salida de un filtro paso bajo con una ganancia (N-1)/N y una constante de tiempo igual a la constante de tiempo deseada de la función de transferencia del sistema global, *T/N*.

Si la señal de entrada a la función de compensación es un escalón con una amplitud A, la salida inicial será un escalón con una amplitud N·A.

Entonces la salida converge hacia el nivel de estado estacionario A con la constante de tiempo *T/N*.

Tal como se observa, esta función de transferencia de tiempo continuo puede implementarse en tiempo discreto, por ejemplo, mediante una aproximación de diferencia adecuada del operador (de derivación) de Laplace *s* en el filtro paso bajo.

Siempre que el intervalo de muestreo sea corto en comparación con la constante de tiempo del filtro *T/N*, el método de discretización no será un parámetro de diseño crítico.

Ejemplos

En estos ejemplos se ha usado una compensación dinámica de primer orden de la alteración fijada para acelerar la respuesta de conductividad en el aparato HDF/HF de la figura 1 que tiene un filtro de dializado limpio (ultrafiltro).

El primer líquido fue el líquido de diálisis nuevo antes del filtro de dializado limpio y el segundo líquido fue el líquido de diálisis nuevo limpiado tras el filtro de dializado limpio y antes del dializador.

Se realizó una prueba con el aparato de la figura 1 basándose en las siguientes configuraciones de parámetros del sistema:

Presión de desgasificación:	100 mmHg (abs)
Flujo principal de dializado	300/500/900 ml/min.
Valor fijado de temperatura de dializado T_{cA}	37ºC
Valor fijado de conductividad en el dispositivo 36 de medición [tras el punto 14 de infusión de HCO_3] = 34 mmol/l	3,1 mS/cm
Valor fijado de conductividad en el dispositivo 37 de medición (disolución 24 de concentrado no usada)	3,1 mS/cm
Valor fijado de conductividad en el dispositivo 38 de medición [tras el punto 16 de infusión de Na] = aproximadamente 140 mmol/l	14 mS/cm
Amplitud de escalón de la conductividad	1 mS/cm

En la práctica, el valor fijado inicial = 14 mS/cm y el valor fijado tras el escalón = 15 mS/cm.

La unidad 52 de control y cálculo comprende un controlador PID que usa la señal de realimentación de conductividad medida por el dispositivo 38 de medición de la conductividad y que controla la bomba 28 de concentración con los siguientes parámetros de control de la conductividad.

Intervalo de muestreo: 0,5 s.

Ganancia proporcional: K = 1,5 %/mS/cm a 500 ml/min.; (velocidad de la bomba al 1% ≈ 1 ml/min. de flujo de concentrado); el algoritmo de control de la conductividad tiene una función de programación de ganancia en la que la ganancia proporcional es proporcional al flujo principal Q_O.

Tiempo de integración: Ti = 10 s a 500 ml/min.; el algoritmo de control de la conductividad tiene una función de programación de ganancia en la que el tiempo de integración es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del flujo principal Q_O.

Tiempo de derivación: Td = 0 s; no se usa la acción D.

La conductividad se control ajustando la velocidad de la bomba 28 de concentrado hasta que la conductividad en el dispositivo 38 de medición, que está colocado bastante cerca del punto 16 en el que se añade concentrado, concuerde con los valores fijados.

La señal de realimentación de la conductividad generada por el dispositivo 38 de medición de la conductividad se filtró con un filtro paso bajo de tiempo discreto de primer orden (constante de tiempo = 5 s) para reducir las fluctuaciones de la conductividad provocadas por el flujo pulsado procedente de las bombas de concentrado.

Se usó una aproximación de diferencia directa del operador de derivación en el filtro paso bajo de compensación fijada.

Se ejecutó la función con un tiempo de ciclo de 0,1 s.

Con la compensación fijada descrita anteriormente, teóricamente se esperaría una reducción del tiempo de aumento de respuesta de conductividad medido tras el filtro de dializado limpio con un factor N.

Los resultados de prueba para algunos casos diferentes se muestran en las figuras 4-7.
Cada figura contiene dos casos (cada una de las figuras 4, 6 y 7 tiene un caso sin compensación y el otro con compensación, la figura 5 contiene dos casos compensados mostrándose el caso no compensado en la figura 4); cada caso tiene dos diagramas con el siguiente contenido (de arriba abajo):

i) Una primera curva (CondASP) es la curva fijada de la conductividad aguas abajo del punto 16 de inyección y aguas arriba del filtro 43 de dializado limpio. Una segunda curva (KappaA) es la curva real de la conductividad medida por el dispositivo 38 de medición antes del filtro 43 (los valores medidos se filtran con una constante de tiempo del filtro de 5 s). Una tercera curva (KappaDS) es la curva real de la conductividad medida por el dispositivo de medición 47 tras el filtro 43.

ii) Velocidad (%) de la bomba 28 de concentrado, siendo la velocidad al 100% ≈ 100 ml/min.

Todos los valores de conductividad mostrados en los diagramas están compensados en temperatura a 37,5ºC usando métodos conocidos.

Primer caso

Flujo nominal, Q_O = 500 ml/min., figuras 4 y 5.

La figura 4a muestra la respuesta de escalón de conductividad nominal a un flujo principal de 500 ml/min. sin ninguna compensación de la curva de alteración fijada.

El tiempo de aumento es de aproximadamente T_r = 90 s. Esto es más corto de lo que se esperaría a partir del modelo de primer orden sencillo de la dinámica de ultrafiltro, en el que la constante de tiempo nominal $T = v/q$ = 55 s corresponde a un tiempo de aumento T_r = 2,2 T = 120 s.

Con una compensación fijada usando el la constante de tiempo del filtro de dializado limpio nominal T = 55 s y un factor de aceleración N = 3, se obtiene la respuesta de escalón mostrada en la figura 4b.

El valor N = 3 se elige como un compromiso razonable entre velocidad y niveles fijados de conductividad transitoria.

La respuesta es significativamente más rápida (T_r = 40 s) usando una compensación, pero también tiene una sobremodulación apreciable antes de alcanzar el nivel de estado estacionario.

Esta sobremodulación puede crear problemas para los cálculos del aclaramiento. El modelo teórico no predice esta sobremodulación, y esto sugiere que las suposiciones del modelo de filtro dinámico son incorrectas: Una posible explicación para la sobremodulación es que la constante de tiempo del filtro estimada es demasiado grande. Esta hipótesis también se respalda por el tiempo de aumento de respuesta de escalón medido, que era más corto de lo esperado.

Si se mantiene N = 3 y se reduce la constante de tiempo del filtro hasta T = 30 s, se obtienen los resultados mostrados en la figura 5a. Ahora la respuesta de escalón tiene mucho mejor aspecto sin sobremodulación, pero el tiempo de aumento ha aumentado un poco (T_r = 50 s).

Finalmente, también se sometió a prueba aumentar el factor de aceleración hasta N = 6 en el caso nominal (T = 55 s). Los resultados se muestran en la figura 5b. Ahora el tiempo de aumento es mucho más corto (T_r = 20 s), pero al mismo tiempo se obtiene un pulso fijado inicial muy alto (+ 6 mS/cm) que crea una gran sobremodulación en el dispositivo 38 de medición de la conductividad y también una sobremodulación aumentada en el dispositivo 47 de medición de la conductividad.

Segundo caso

Flujo bajo, Q_O = 300 ml/min., figuras 6a y 6b.

La figura 6a muestra la respuesta de conductividad nominal a un flujo principal de 300 ml/min. sin ninguna compensación de valores fijados.

El tiempo de aumento es aproximadamente T_r = 150 s. De nuevo, esto es más corto de lo que se esperaría a partir del modelo de primer orden sencillo de la dinámica de filtro, en el que la constante de tiempo nominal $T = v/q$ = 92 s corresponde a un a tiempo de aumento T_r = 2,2 T = 200 s.

También en este caso, usar una compensación fijada con la constante de tiempo del filtro nominal produce una respuesta de escalón con una sobremodulación.
Con N = 3, y una constante de tiempo reducida de T = 60 s se obtienen los resultados mostrados en la figura 6b. El tiempo de aumento ha disminuido hasta T_r = 83 s, y sólo hay una sobremodulación muy pequeña.

Tercer caso

Flujo alto, Q_O = 900 ml/min., figuras 7a y 7b.

La figura 7a muestra la respuesta de conductividad nominal a un flujo principal de 900 ml/min. sin ninguna compensación. El tiempo de aumento es de aproximadamente T_r = 40 s. Esto también es más corto de lo que se esperaría a partir del modelo de primer orden sencillo de la dinámica de ultrafiltro, en el que la constante de tiempo nominal $T = V/q$ = 30 s corresponde a un tiempo de aumento T_r = 2,2 T = 66 s.

Con N = 3, y una constante de tiempo reducida de T = 20 s se obtienen los resultados mostrados en la figura 7b. El tiempo de aumento ha disminuido hasta T_r = 20 s, y sólo hay una sobremodulación muy pequeña.

Es interesante observar que a un flujo principal de 900 ml/min. hay una desviación apreciable de aproximadamente 0,1 m S/cm entre la conductividad medida en el dispositivo 38 y en el dispositivo 47. Se cree que esta desviación puede estar provocada por un error de medición de la temperatura en cualquiera (o ambos) de los dispositivos de medición de la conductividad a altas velocidades de flujo. Sin embargo, esta desviación es un mero problema de calibración de la medición y no debe influir en el análisis de los resultados de prueba o en las conclusiones que pueden extraerse de los mismos.

En resumen:

Figura 4: Q_O = 500 ml/min.

Caso (a) = sin compensación

Caso (b) = compensación con T = 55 y N = 3.

Valor fijado inicial = 14 mS/cm

Valor fijado máximo = 17 mS/cm

Valor fijado de escalón =15 mS/cm

Valor fijado mínimo = 12 mS/cm.

Para un (escalón de) incremento deseado del valor de conductividad de 1 rnS/cm en un estado estacionario, se obtendrá un incremento inmediato en el valor fijado de conductividad de 3 mS/cm en vez de 1 mS/cm, y la curva fijada disminuirá entonces gradualmente hasta 1 mS/cm a una velocidad determinada por la constante de tiempo T.

Figura 5: Q_O = 500 ml/min.

Caso (a) = compensación con T = 30 y N = 3. Si se disminuye la constante de tiempo T entonces la curva fijada, tras el incremento inmediato inicial, disminuirá más rápidamente.

Caso (b) =compensación con T = 55 y N = 6. En este caso (N = 6):

Valor fijado inicial = 14 mS/cm

Valor fijado máximo = 20 mS/cm

Valor fijado de escalón = 15 mS/cm

Valor fijado de mínimo = 9 mS/cm.

Figura 6: Q_O = 300 ml/min.

Caso (a) = sin compensación

Caso (b) = compensación con T = 55 y N = 3.

Figura 7: Q_O = 900 ml/min.

Caso (a) = sin compensación

Caso (b) = compensación con T = 20 y N = 3.

Los resultados numéricos de la investigación se resumen en la tabla 1 a continuación.

Si se ajusta la constante de tiempo de compensación para obtener una respuesta de escalón de forma apropiada mientras se mantiene un escalón de alteración fijado inicial que no es más de tres veces la amplitud de alteración deseada (es decir N = 3), es posible reducir el tiempo de aumento de respuesta de conductividad hasta aproximadamente la mitad del valor no compensado.

Tabla 1

Resultados de prueba de respuesta de conductividad

Caso de prueba (figura)	*Q_o ml/min*	*T_f s*	*T_c s*	*N*	*T_r s*	*Comentario*
4a	500	55	0	0	90	Caso nominal (500 ml/min.)
4b	500	55	55	3	40	Sobremodulación de conductividad tras el filtro
5a	500	55	30	3	50	Respuesta de forma apropiada, sin sobremodulación
5b	500	55	55	6	20	Gran pulso de conductividad antes del filtro (+6 mS/cm) y sobremodulación de conductividad tras el filtro
6a	300	92	0	0	150	Caso nominal (300 ml/min.)
6b	300	92	60	3	83	Respuesta de forma apropiada, sobremodulación pequeña
7a	900	30	0	0	40	Caso nominal (900 ml/min.)
7b	900	30	20	3	20	Respuesta de forma apro-

						piada, sobremodulación pequeña

Notación:

N Factor de aceleración de la función de compensación

Q_O Velocidad de flujo del fluido de diálisis

T_f Constante de tiempo del filtro nominal, $Tf = V/Q_O$ donde V es el volumen de filtro total

T_c Constante de tiempo del filtro usada en la función de compensación

T_r Tiempo de aumento de respuesta (10 - 90%) medido tras el filtro

El caso crítico en cuanto al tiempo de estabilización total del sistema es un flujo mínimo (300 ml/min.), en el que la respuesta del sistema compensado todavía tiene un tiempo de aumento de más de 80 s. A este valor se le debe añadir el retardo de transporte, que es de más de 60 s a 300 ml/min. en el sistema sometido a prueba.

Con el fin de acelerar adicionalmente la respuesta, puede aumentarse el parámetro *N* hasta valores superiores, pero con la limitación de que valores demasiado altos pueden conducir a transitorios de conductividad demasiado grandes en el dispositivo de medición de la conductividad antes del filtro.

Otra manera de acelerar la respuesta adicionalmente es usar un modelo de la dinámica del ultrafiltro que tenga un orden superior a uno.

Estos transitorios pueden ser indeseables desde un punto de vista de la seguridad y también considerando los aspectos de intervalo de calibración de la célula de conductividad.

A altas velocidades de flujo, hay un posible riesgo de que el pulso de alteración fijado necesario para acelerar la respuesta provoque que se sature la bomba de concentrado, es decir, alcance el límite de flujo de concentrado máximo.

El ejemplo anterior muestra que el tiempo de estabilización de la respuesta de escalón de conductividad medido tras un filtro, en particular tras un filtro de dializado limpio, en el trayecto de fluido puede reducirse introduciendo una compensación dinámica de los valores fijados de conductividad antes del filtro.

En particular el ejemplo anterior muestra que, con una simple función de compensación de valor fijado de primer orden, es posible reducir el tiempo de aumento de respuesta de escalón de conductividad hasta aproximadamente la mitad del valor no compensado mientras todavía se mantiene una respuesta de escalón de forma apropiada sin sobremodulación significativa y un cambio de valor fijado transitorio inicial que no es superior a tres veces la amplitud de escalón deseada.

La presente invención no se limita a una función de compensación de valor fijado de primer orden. Pueden usarse otros tipos de función de compensación.

En estos ejemplos la respuesta de la característica física o química se ha referido a la característica tras el ultrafiltro. En otras realizaciones puede referirse a la característica física o química tras el dializador u otra clase de filtro u otros volúmenes usados en un aparato de tratamiento de sangre.

En estos casos el objetivo será hacer que la característica tras el dializador, u otro filtro o grupo de filtros, u otros volúmenes o grupo de volúmenes, cambie y adopte un nuevo estado estacionario lo más rápidamente posible.

Tal como se observa, la respuesta a una alteración de la característica del primer líquido puede depender de la velocidad de flujo del primer liquido. Por tanto el sistema 52 de control e informático puede programarse para hacer funcionar el dispositivo de alteración según una función de alteración que se determina en función de la velocidad de flujo del primer líquido.

En los ejemplos anteriores, la característica física o química del primer líquido y del segundo líquido es la conductividad.

En otras realizaciones, la característica anteriormente mencionada puede ser, por ejemplo, la concentración de una disolución de indicador inyectada en el primer líquido en un punto de inyección. La disolución de indicador puede tener propiedades acústicas diferentes de las del primer líquido aguas arriba del punto de inyección. En este caso el dispositivo de medición puede ser un dispositivo de medición de ultrasonidos que registra un cambio en la concentración de la disolución de indicador en el primer líquido basándose en un cambio en la velocidad de difusión de ultrasonidos.

En realizaciones adicionales, pueden usarse otras características tales como, por ejemplo, la temperatura, o la densidad, o la viscosidad, o un parámetro óptico tal como la absorbancia (o la transmitancia) o el color, o cualquier parámetro que refleje la composición del primer líquido.

Finalmente, las figuras 8 a 10 muestran tres casos diferentes con tres entradas de punto de referencia diferentes de la característica del primer líquido y las salidas correspondientes del segundo liquido.

Cada caso comprende cuatro curvas:

- punto de referencia = alteración no compensada del primer líquido = el punto de referencia deseado,

- entrada compensada = alteración compensada del primer líquido = la entrada compensada que se necesita para crear la salida compensada,

- salida = cambio previsto para el segundo líquido en respuesta al punto de referencia = la salida que se genera por el punto de referencia deseado directamente,

- salida compensada = cambio previsto para el segundo líquido en respuesta a la entrada compensada = la salida compensada que resulta de usar la entrada compensada.

Un programa informático generó estas curvas.

Para estas simulaciones se usó un sistema de primer orden muestreado una vez por segundo con una constante de tiempo de 50 muestras (segundos). Esto significa un una constante de filtro del sistema de 0,98. La respuesta deseada debe ser 3 veces más rápida, lo que significa una constante de filtro de 0,94.

La figura 8 muestra un primer caso en el que el punto de referencia deseado de la alteración de la característica del primer líquido consiste en un escalón.

La figura 9 muestra un segundo caso en el que el punto de referencia deseado de la alteración de la característica del primer líquido tiene forma de triángulo con una rampa y una pendiente.

La figura 10 muestra un tercer caso en el que el punto de referencia deseado de la alteración de la característica del primer líquido tiene una forma sinusoidal.

Pueden seleccionarse muchos otros tipos de entrada deseada tales como, por ejemplo, una entrada de forma cuadrada, o una entrada en forma de dientes de sierra, o una entrada de forma rectangular, etc.

En los ejemplos mencionados anteriormente la fase de alteración comprende un primer periodo de tiempo en el que la característica del primer liquido varía con una variación promedio a lo largo del tiempo que tiene un primer valor diferente de cero y que se considera positivo.

La fase de alteración comprende, tras el primer periodo de tiempo, un segundo periodo de tiempo en el que una variación promedio a lo largo del tiempo de la característica del primer líquido tiene un segundo valor más pequeño que el primer valor, donde "más pequeño" significa que se realiza una comparación considerando no sólo los valores absolutos de las variaciones a lo largo del tiempo sino también si son positivos o negativos.

La fase de alteración también comprende, tras el segundo periodo de tiempo, un tercer periodo de tiempo en el que una variación promedio a lo largo del tiempo de la característica del primer liquido tiene un tercer valor más pequeño que el primer valor y más grande que el segundo valor, donde "más pequeño" y "más grande" significa que se realizan comparaciones considerando no sólo los valores absolutos de las variaciones a lo largo del tiempo sino también si son positivos o negativos.

En otras palabras, la fase de alteración tiene una primera fase en la que la característica del primer líquido aumenta (o disminuye) de manera relativamente rápida en promedio, una segunda fase en la que el aumento (o disminución) es más lento en promedio que en la primera fase anterior, y una tercera fase en la que el aumento (o disminución) es más rápido en promedio que en la segunda fase anterior pero más lento que en la primera fase anterior. Considerando por ejemplo la curva de la figura 8 que describe el punto de referencia compensado de la característica del primer líquido, la curva tiene una primera fase en la que la característica del primer liquido aumenta de manera relativamente rápida desde 14 hasta 17 mS/cm, una segunda fase en la que el aumento es más lento (en realidad la característica del primer liquido disminuye gradualmente desde 17 hacia 15 mS/cm, considerándose tal transcurso de disminución como un aumento negativo y por tanto más lento que en la primera fase), y una tercera fase en la que la característica del primer líquido es más o menos constante a 15 mS/cm, considerándose tal tendencia plana como un aumento nulo y por tanto mayor que el aumento negativo de la segunda fase pero menor que el aumento positivo de la primera fase.

Tal como se observa en la figura 8, el primer periodo de tiempo es más corto que el segundo periodo de tiempo, es más corto que el tercer periodo de tiempo y también es más corto que la suma de los periodos de tiempo segundo y tercero, mientras que el tercer periodo de tiempo es más largo que el segundo periodo de tiempo y es más largo que la suma de los periodos de tiempo primero y segundo.

En otra realización no mostrada, el periodo total en el que el escalón disminuye es más largo que el periodo en el que la característica del primer líquido es más o menos constante. En este caso; sí se supone que el segundo periodo abarca más o menos el periodo de disminución total y que el tercer período abarca más o menos el periodo constante, entonces el tercer periodo es más corto que el segundo periodo. Si por otro lado se considera que el segundo periodo sólo abarca el comienzo de la disminución y que el tercer período abarca el resto de la disminución y el periodo constante total, entonces también en este caso el tercer período es más largo que el segundo periodo. No obstante, también en este caso puede identificarse un primer periodo relativamente corto durante el cual la derivada (o la variación promedio a lo largo del tiempo) de la característica del primer líquido es positiva, un segundo periodo durante el cual tal derivada (variación promedio a lo largo del tiempo) es "más pequeña" (con signo) y un tercer periodo durante el cual tal derivada (variación promedio a lo largo del tiempo) está entremedias.

El primer periodo de tiempo también puede considerarse como un periodo en el que la característica del primer líquido varia en un sentido, considerado como positivo, desde un valor fijado inicial (por ejemplo de 14 mS/cm de conductividad en la figura 8) hasta un valor fijado máximo (por ejemplo de 17 mS/cm).

La fase de alteración tiene, tras el primer periodo de tiempo, un periodo de tiempo adicional en el que la característica del primer líquido disminuye (es decir varía en un sentido negativo. es decir en un sentido opuesto con respecto a la variación, considerada como positiva, durante el primer periodo) dirigiéndose hacia o alcanzando una curva esencialmente plana curva a un valor fijado constante (por ejemplo de 15 mS/cm) superior al valor fijado inicial.

Tal como se observa en la figura 8, el periodo de tiempo adicional puede considerarse más o menos como la suma de los periodos de tiempo segundo y tercero, y el primer periodo de tiempo es al menos dos veces más corto que el periodo de tiempo adicional.

El valor fijado inicial (por ejemplo de 14 mS/cm de conductividad) es un valor de tratamiento recomendado.

Según la función de alteración, la característica del primer líquido alcanza un valor fijado final (por ejemplo que vuelve a un estado estacionario con 14 mS/cm de conductividad como en las figuras 4 a 8), que también es un valor de tratamiento recomendado.

En otra realización (no mostrada) los dispositivos 36, 37 y 38 de medición de la característica del primer líquido no están presentes o no se usan necesariamente para controlar la característica del primer líquido según la función de alteración. En esta realización, un control de este tipo se realiza directamente con la señal de control para la velocidad de las bombas 26, 27 y 28. El procedimiento consiste en tener un modelo sobre cómo reacciona el bucle de control de la conductividad a un cambio del punto de referencia, y después modificar el cambio del punto de referencia tal como se describe teniendo en cuenta las respuestas normal y deseada al cambio del punto de referencia. Para hacerlo sin usar ninguna célula de conductividad durante la fase de alteración, se almacena previamente la respuesta de conductividad a un cambio en la velocidad de la bomba (esto puede realizarse usando previamente una célula de conductividad). Entonces se ajusta el cambio en la velocidad de la bomba de la misma manera que el punto de referencia usando las respuestas normal y deseada.

Por tanto, con el fin de acelerar la respuesta, la característica del primer liquido (conductividad u otra) no se controla necesariamente en bucle cerrado, sino por medio de uno o más modelos directamente para la respuesta a cambios en la velocidad de la bomba en vez de para cambios en el punto de referencia de la conductividad.

Además, con el fin de acelerar la respuesta no se necesita ni siquiera una medición de la característica del segundo líquido (conductividad u otra) durante el tratamiento de la señal que se desea acelerar. Es suficiente con medir esta característica del segundo líquido durante el desarrollo de los modelos (aunque esta medición se necesita para evaluar al menos un parámetro de paciente o tratamiento o aparato).

REIVINDICACIONES

1. Aparato para determinar al menos un parámetro de paciente o tratamiento o aparato durante un tratamiento de sangre extracorporal llevado a cabo mediante un aparato de tratamiento de sangre extracorporal, en el que se hace circular al menos un primer liquido hacia al menos una región (43), (3) de dicho aparato de tratamiento de sangre extracorporal, fluyendo al menos un segundo líquido desde dicha región del aparato, comprendiendo dicho aparato de determinación:

- al menos un dispositivo (17, 23, 26), (18, 24, 27), (19, 25, 28) de alteración para alterar al menos una característica física o química de dicho primer líquido;

- al menos un dispositivo (47), (51) de medición para medir al menos una característica física o química de dicho segundo líquido, cambiando dicha característica del segundo líquido en respuesta a una alteración de dicha característica del primer líquido;

- un sistema (52) de control e informático dispuesto para evaluar al menos un parámetro de paciente o tratamiento o aparato a partir de al menos un valor medido por dicho al menos un dispositivo de medición;

caracterizado porque dicho sistema (52) de control e informático está dispuesto para hacer funcionar dicho al menos un dispositivo de alteración según una función de alteración que es una función de al menos un modelo matemático de al menos una parte de dicha región (43), (3) del aparato;

comprendiendo dicho modelo matemático una primera función de transferencia ($G_f(s)$; $G(z)$) que describe una dinámica de procesos de al menos una parte de dicha región (43), (3) del aparato, correlacionándose dicha respuesta con dicha dinámica de procesos.

2. Aparato según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha primera función de transferencia ($G_f(s)$; $G(z)$) tiene al menos una constante de tiempo (T; 1/(1-a)), siendo dicha función de alteración una función de al menos tanto dicha primera función de transferencia ($G_f(s)$; $G(z)$) como una segunda función de transferencia (($G_s(s)$; $J(z)$) que tiene al menos una constante de tiempo (T/N; 1/(1α)) menor que dicha al menos una constante de tiempo de la primera función de transferencia.

3. Aparato según la reivindicación 2, **caracterizado** porque dicha función de alteración es una función de una función de compensación ($G_c(s)$: $H(z)$) que comprende un cociente de dicha segunda función de transferencia (($G_s(s)$; $J(z)$) y dicha primera función de transferencia ($G_f(s)$; $G(z)$).

4. Aparato según la reivindicación 3, **caracterizado** porque dicha función de alteración es una función de una función de alteración no compensada y de dicha función de compensación ($G_c(s)$; $H(z)$).

5. Aparato según la reivindicación 4, **caracterizado** porque dicha función de alteración no compensada comprende al menos una parte en la que dicha característica del primer líquido tiene un valor fijado esencialmente constante durante un periodo de tiempo determinado.

6. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque dicha primera función de transferencia comprende al menos un filtro paso bajo ($G_f(s)$; $G(z)$).

7. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque dicha primera función de transferencia ($G_f(s)$; $G(z)$) es de primer orden o de orden superior a uno.

8. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque dicha primera función de transferencia contiene al menos la siguiente expresión:

$$G_F(s) = \frac{1}{1 + sT}$$

o

$$G(z) = \frac{1 - a}{z - a}$$

donde T y a son dos constantes.

9. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado** porque dicha segunda función de transferencia comprende al menos un filtro paso bajo ($G_s(s)$; $J(z)$).

10. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, **caracterizado** porque dicha segunda función de transferencia ($G_s(s)$; $J(z)$) es de primer orden o de orden superior a uno.

11. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, **caracterizado** porque dicha segunda función de transferencia contiene al menos la siguiente expresión:

$$G_s(s) = \frac{1}{1 + s\frac{T}{N}}$$

o

$$J(z) = \frac{1 - \alpha}{z - \alpha}$$

donde T/N y α son dos constantes.

12. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque comprende al menos una memoria informática que almacena al menos un modelo matemático de al menos una parte de dicha región (43; 3) del aparato que se usa en dicho aparato que lleva a cabo dicho tratamiento; estando dicho sistema (52) de control e informático dispuesto para determinar dicha función de alteración en función de dicho modelo matemático almacenado.

13. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque comprende al menos una memoria informática en la que se almacenan previamente uno o más modelos matemáticos de una o más partes de un aparato de tratamiento de sangre extracorporal;

estando dicho sistema (52) de control e informático dispuesto para asociar al menos uno de dichos modelos matemáticos previamente almacenados con al menos una parte de dicha región (43; 3) del aparato que se usa en dicho aparato que lleva a cabo dicho tratamiento y para determinar dicha función de alteración en función de dicho modelo matemático asociado con dicha parte usada de dicha región del aparato.

14. Aparato según la reivindicación 13, **caracterizado** porque comprende al menos un dispositivo de identificación para identificar al menos una parte de dicha región (43; 3) del aparato que se usa en dicho aparato que lleva a cabo dicho tratamiento.

15. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque dicho modelo matemático comprende un modelo de al menos un volumen en un sistema de flujo de dicha región del aparato, ralentizando dicho volumen dicha respuesta a dicha alteración de dicha característica del primer líquido.

16. Aparato según la reivindicación 15, **caracterizado** porque dicho volumen del sistema de flujo comprende un sistema (43), (3) de filtrado.

17. Aparato según la reivindicación 16, **caracterizado** porque dicho modelo matemático comprende al menos un modelo de al menos una unidad (43) de tratamiento de fluido de dicho sistema de filtrado, estando dicho dispositivo de alteración dispuesto para alterar al menos una característica física o química de un fluido de tratamiento aguas arriba de dicha unidad de tratamiento de fluido, estando dicho dispositivo (51) de medición dispuesto para medir al menos una característica física o química de un fluido de tratamiento aguas abajo de dicha unidad de tratamiento de fluido.

18. Aparato según la reivindicación 16 ó 17, **caracterizado** porque dicho modelo matemático comprende al menos un modelo de al menos una unidad (3) de tratamiento de sangre de dicho sistema de filtrado, estando dicho dispositivo de alteración dispuesto para alterar al menos una característica física o química de un fluido de tratamiento nuevo aguas arriba de dicha unidad de tratamiento de sangre, estando dicho dispositivo (51) de medición dispuesto para medir al menos una característica física o química de un fluido de tratamiento gastado aguas abajo de dicha unidad de tratamiento de sangre.

19. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizado** porque dicho sistema de filtrado comprende al menos una unidad (3) de tratamiento de sangre y una unidad (43) de tratamiento de fluido dispuesta aguas arriba de dicha unidad (3) de tratamiento de sangre, comprendiendo dicho modelo matemático un modelo de dicha unidad (43) de tratamiento de fluido o de dicha unidad (3) de tratamiento de sangre o de ambas de dichas unidades (43), (3), estando dicho dispositivo de alteración dispuesto para alterar al menos una característica física o química de un fluido de tratamiento aguas arriba de dicha unidad (43) de tratamiento de fluido, estando dicho dispositivo (51) de medición dispuesto para medir al menos una característica física o química de un fluido de tratamiento aguas abajo de dicha unidad (43) de tratamiento de fluido y aguas arriba de dicha unidad (3) de tratamiento de sangre o de un fluido de tratamiento gastado aguas abajo de dicha unidad (3) de tratamiento de sangre.

20. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** porque dicho dispositivo de alteración comprende un dispositivo para alterar la conductividad, o al menos una concentración iónica, o la temperatura, o la densidad, o la viscosidad, o un parámetro óptico tal como la absorbancia (o la transmitancia) o el color, o cualquier parámetro que refleje la composición, de dicho primer líquido; comprendiendo dicho dispositivo de medición un dispositivo para medir la conductividad, o al menos una concentración iónica, o la temperatura, o la densidad, o la viscosidad, o un parámetro óptico tal como la absorbancia (o la transmitancia) o el color. o cualquier parámetro que refleje la composición, de dicho segundo líquido.

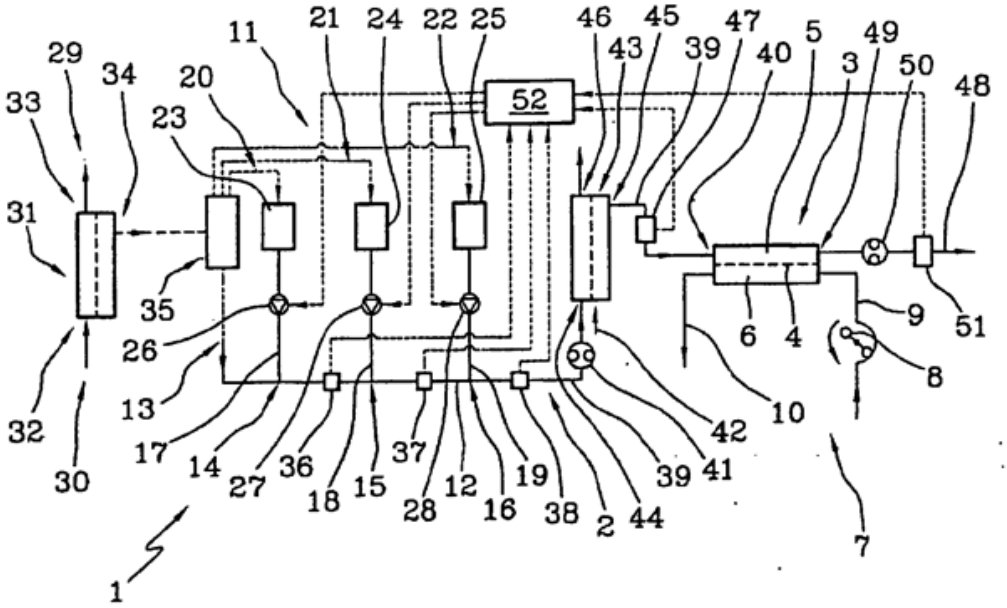
21. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado** porque dicho dispositivo de alteración comprende un dispositivo para inyectar al menos una sustancia en dicho primer líquido.

22. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 , **caracterizado** porque dicho sistema (52) de control e informático está dispuesto para hacer funcionar dicho dispositivo de alteración según una función de alteración que se determina en función de una velocidad de flujo del primer liquido.

23. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, **caracterizado** porque dicho sistema (52) de control e informático está dispuesto para hacer funcionar dicho dispositivo de alteración basándose en una señal de control correlacionada con valores medidos de dicha característica del primer líquido o basándose en al menos una función de funcionamiento previamente almacenada de dicho dispositivo de alteración.

24. Aparato de tratamiento de sangre extracorporal, **caracterizado** porque comprende un aparato para determinar al menos un parámetro de paciente o tratamiento o aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

Figura 1



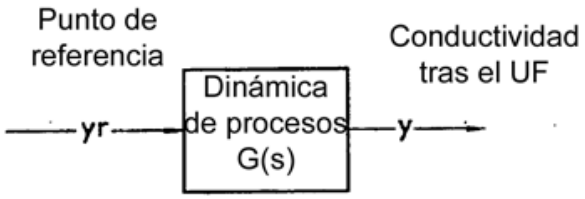


Figura 2

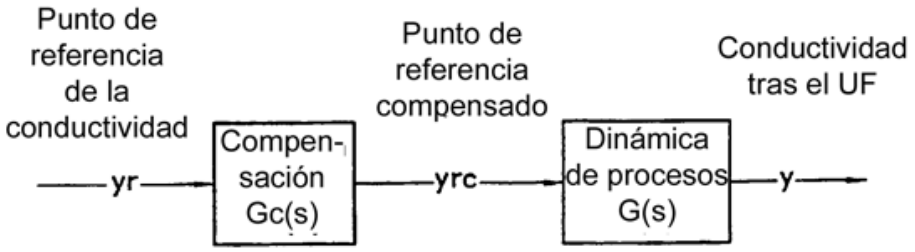


Figura 3

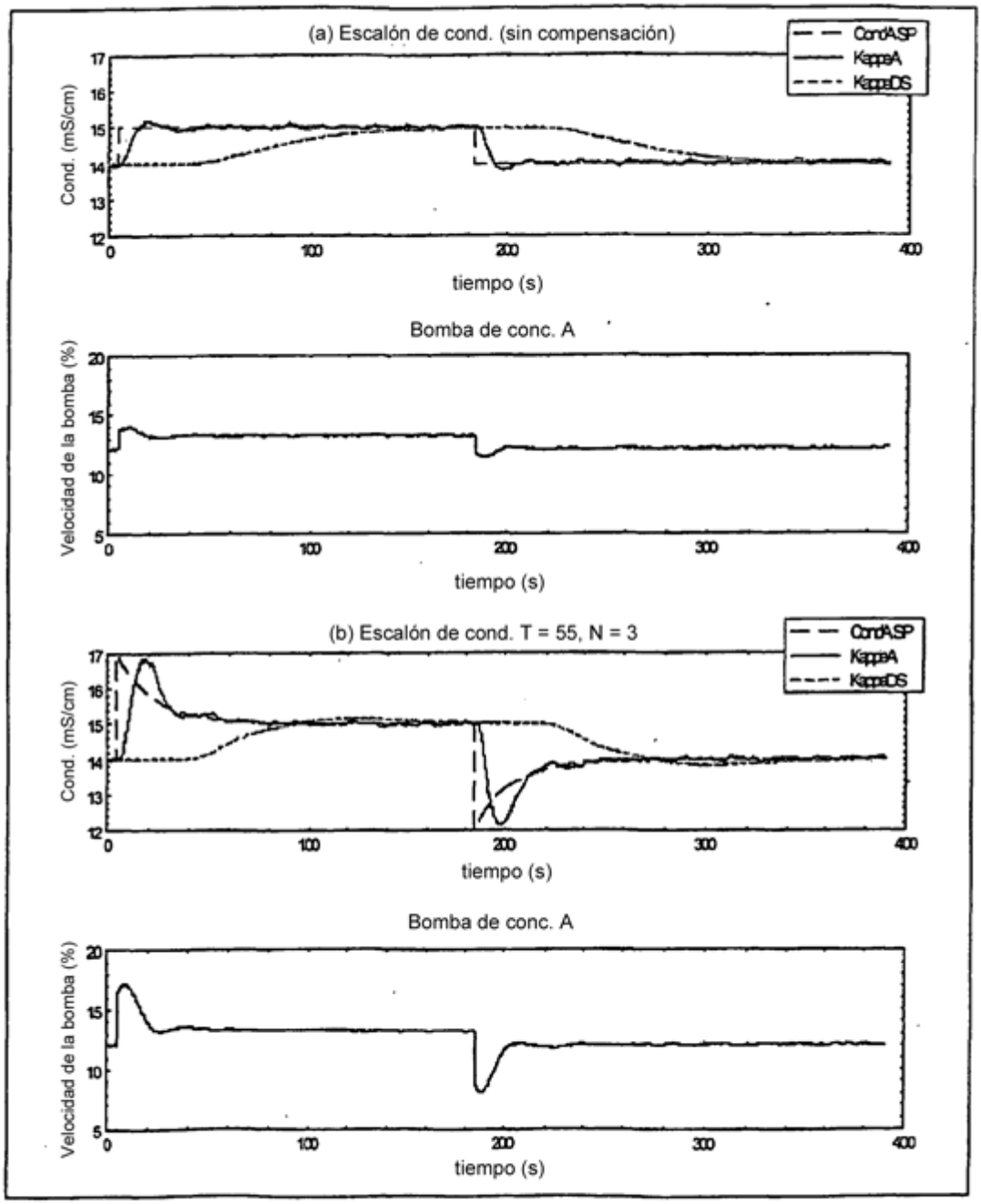


Figura 4. Q_o = 500 ml/min.; (a) Sin compensación (b) T = 55, N = 3

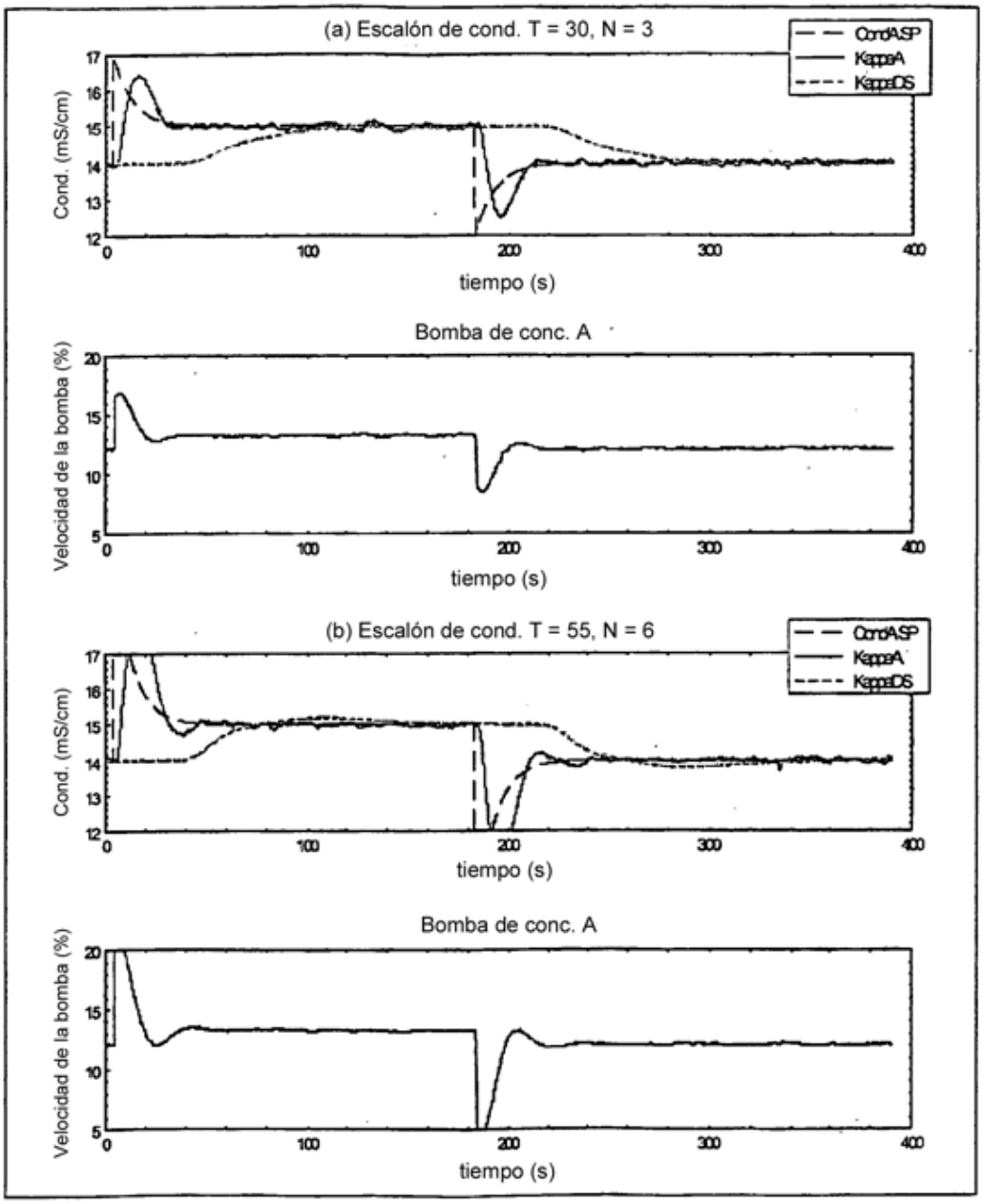


Figura 5. Q_o = 500 ml/min.; (a) T = 30, N = 3 (b) T = 55, N = 6

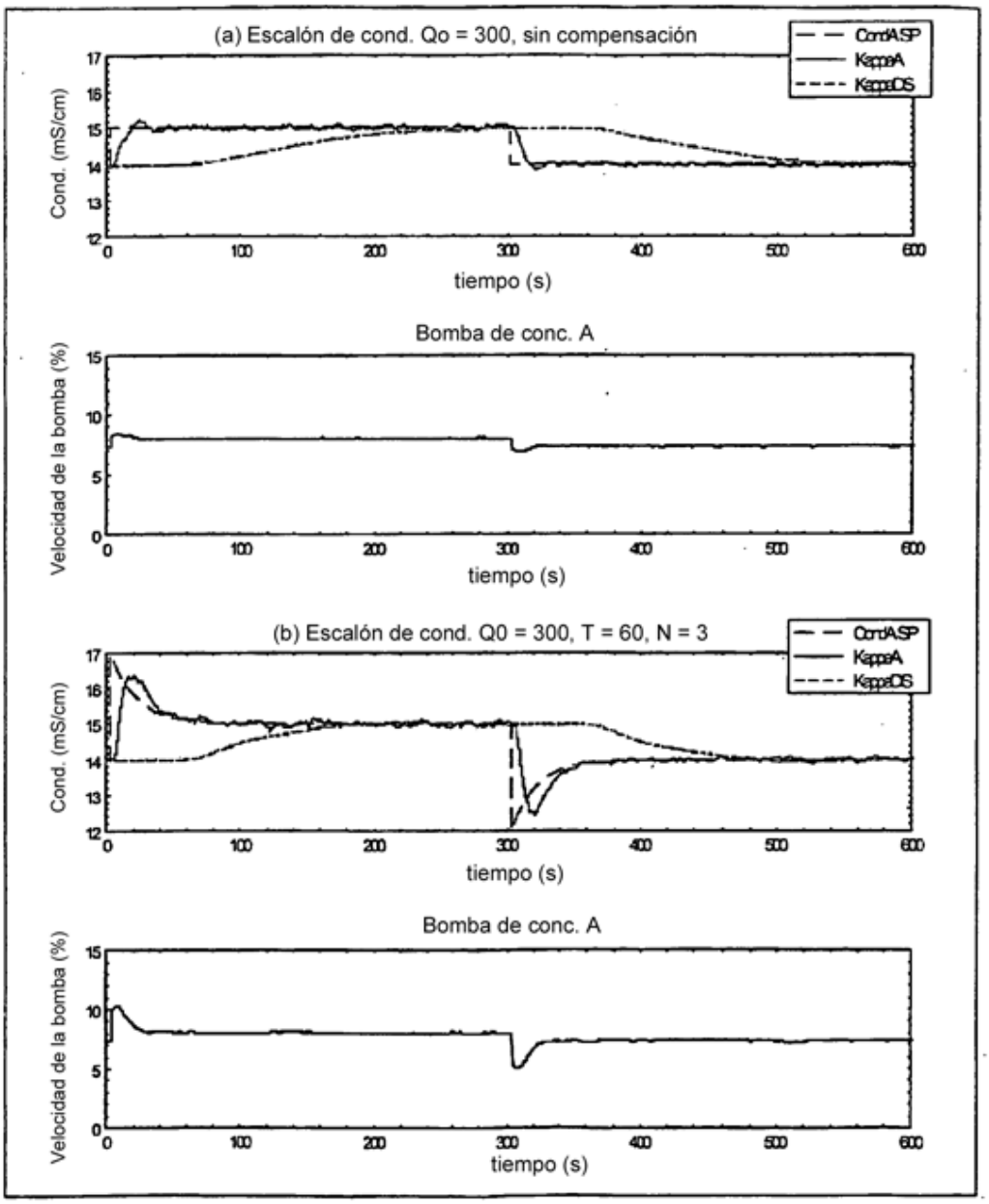


Figura 6. Q_o = 300 ml/min.; (a) Sin compensación (b) T = 55, N = 3

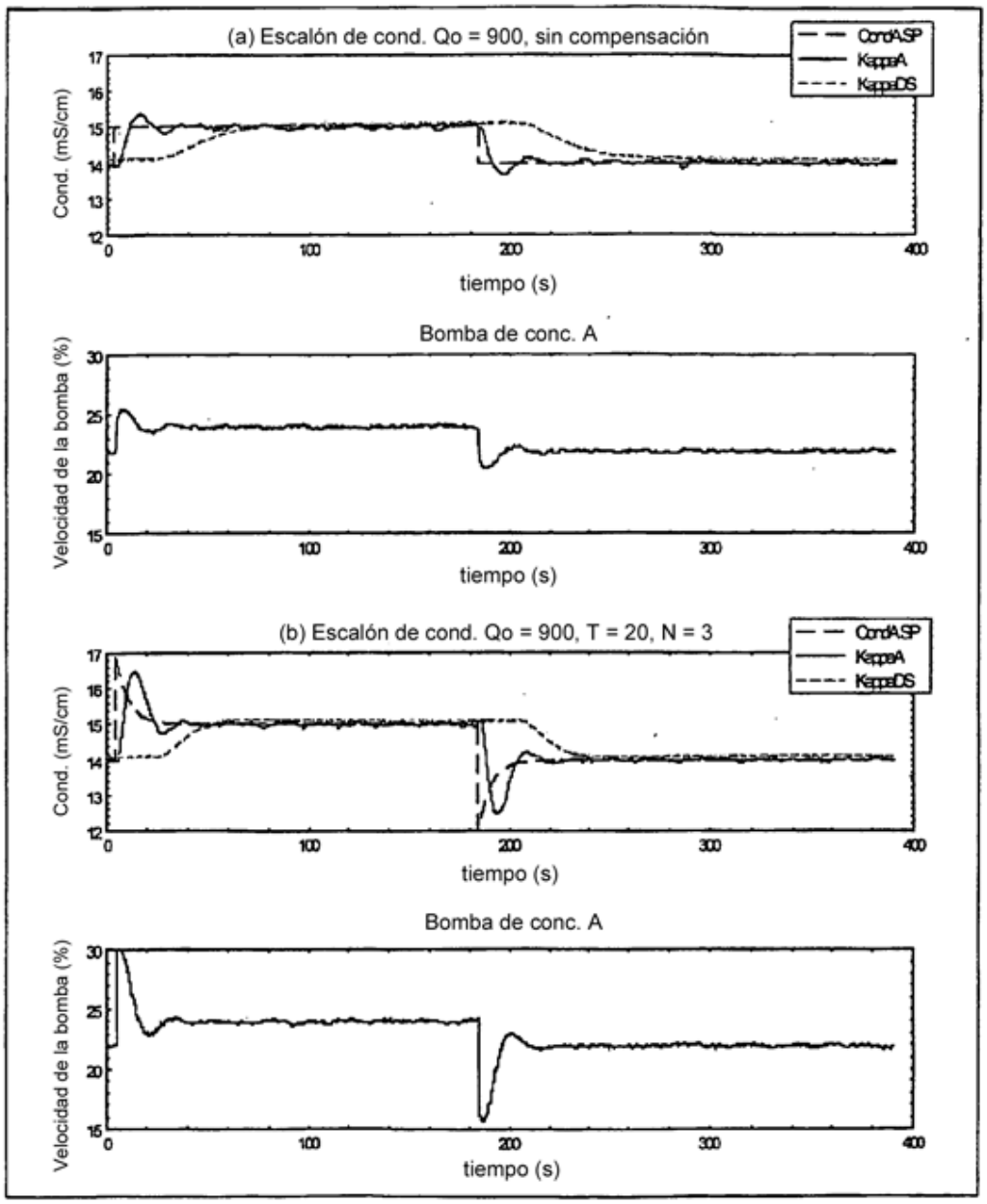


Figura 7. Q_o = 900 ml/min.; (a) Sin compensación (b) T = 20, N = 3

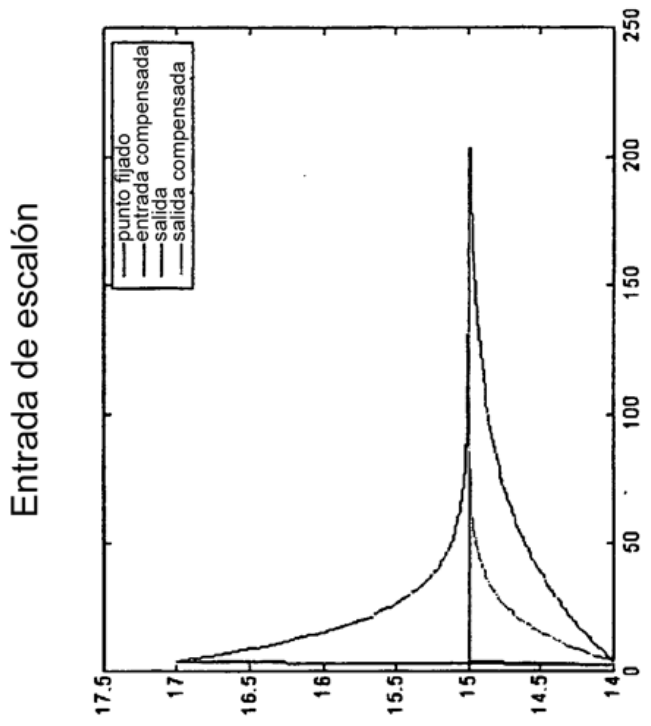

Entrada de escalón
punto fijado
entrada compensada
salida
salida compensada
17.5
17
16.5
16
15.5
15
14.5
14
250
200
150
100
50
0

Figura 8

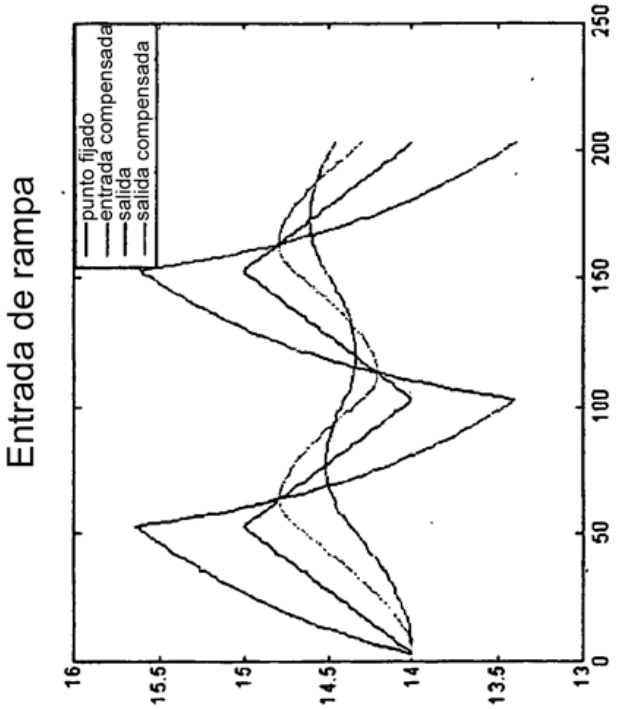

Entrada de rampa
punto fijado
entrada compensada
salida
salida compensada
16
15.5
15
14.5
14
13.5
13
0
50
100
150
200
250

Figura 9

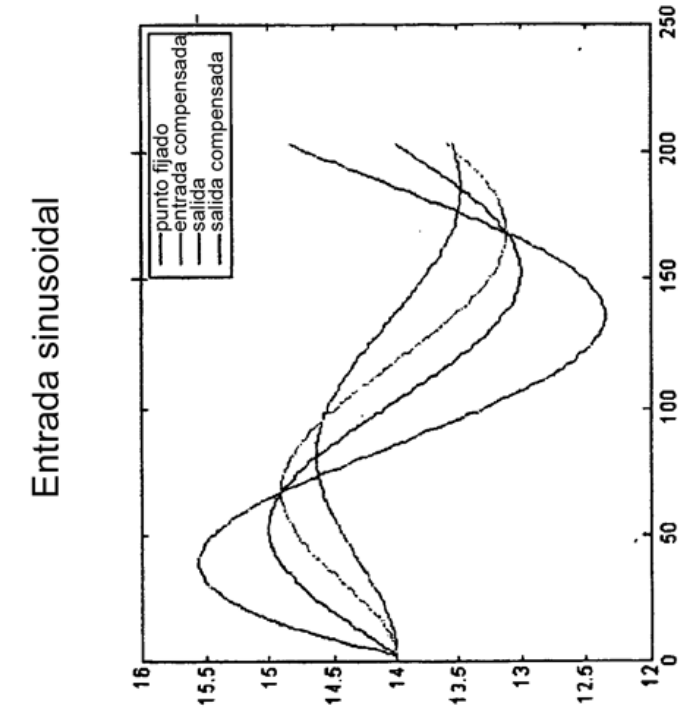

Entrada sinusoidal
punto fijado
entrada compensada
salida
salida compensada
16
15.5
15
14.5
14
13.5
13
12.5
12
0
50
100
150
200
250

Figura 10