

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 254**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.1998 E 08003419 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1927370**

54 Título: **Método para determinar parámetros de la hemodiálisis y equipo para el tratamiento de la sangre con un equipo para determinar parámetros de la hemodiálisis**

30 Prioridad:

13.08.1997 DE 19734992
19.02.1998 DE 19806900

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOLDAU, RAINER y
KRÄMER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 441 254 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

Método para determinar parámetros de la hemodiálisis y equipo para el tratamiento de la sangre con un equipo para determinar parámetros de la hemodiálisis.

5 La invención se refiere a un procedimiento para determinar parámetros de la hemodiálisis durante un tratamiento de la sangre extracorpóreo así como a un equipo para el tratamiento de la sangre con un dispositivo para determinar parámetros de la hemodiálisis.

10 Una función esencial de los riñones del ser humano se basa en la separación de la sangre de las sustancias de descomposición en la orina y en la regulación de la excreción de agua y electrolitos. La hemodiálisis representa un procedimiento de tratamiento para la compensación de disfunciones de los riñones con respecto a la eliminación de las sustancias que se excretan con la orina y el ajuste de la concentración de electrolitos en la sangre. En este caso, la excreción de agua se controla a través de un dispositivo de ultrafiltración.

15 En la hemodiálisis la sangre se conduce en una circuito extracorpóreo a través de la cámara de sangre de un dializador, que está separado por una membrana semipermeable de una cámara de líquido de diálisis. Por la cámara de líquido para diálisis se hace circular un líquido para diálisis que contiene los electrolitos de sangre en una concentración determinada. La concentración de sustancia (Cd) del líquido de diálisis corresponde a la concentración de la sangre de una persona sana. Durante el tratamiento la sangre del paciente y el líquido para diálisis se hacen pasar por ambos lados de la membrana en general en contracorriente con una velocidad de flujo (Qb o Qd) predeterminada. Las sustancias que se excretan con la orina se difunden a través de la membrana desde la cámara de sangre hacia la cámara para el líquido para diálisis, mientras que los electrolitos presentes simultáneamente en la sangre y en el líquido para diálisis se difunden desde la cámara de concentración superior hacia la cámara de concentración inferior. Aplicando una presión transmembrana puede influirse de manera adicional en el metabolismo.

20 Para poder optimizar el procedimiento de tratamiento de la sangre, es necesaria la determinación de parámetros de la hemodiálisis durante el tratamiento de la sangre extracorpóreo (in vivo). Es especialmente de interés el valor de la concentración de una sustancia en la sangre a la entrada del dializador o la capacidad de intercambio del dializador para una sustancia determinada, que se representa por el denominado "aclaramiento" o la "dialización D".

25 Como aclaramiento (clearance) para una sustancia K determinada se denomina aquel volumen de sangre virtual (calculado) que se libera completamente de una sustancia determinada por minuto en condiciones definidas en el dializador. La dialización (dialysance) es otro término para la determinación de la eficacia de un dializador, en el que se toma en cuenta la concentración de la sustancia eliminada en el líquido para diálisis. Además de estos parámetros para la descripción de la eficacia del dializador son importantes aún otros parámetros, tales como los valores de la fracción acuosa de la sangre, del volumen de sangre y de la concentración de entrada de sangre, etc.

30 La cuantificación matemática y según la técnica de medición del procedimiento de purificación de la sangre y la determinación de los parámetros mencionados anteriormente de la diálisis es relativamente compleja. Con respecto a las bases de cálculo se hace referencia a Sargent" J.A., Gotch. F.A.,: Principles and biophysics of dialysis, en: Replacement of Renal Function by Dialysis, W. Drukker, F.M. Parsons, J.F. Maher (editores). Nijhoff, La Haya 1983.

35 Pueden determinarse la dialización o el aclaramiento para un electrolito dado, por ejemplo sodio, en el caso de una velocidad de ultrafiltración de cero, tal como sigue. La dialización D es igual a la razón entre el transporte de masas del lado de la sangre para este electrolito (Qb x (c_{bi} - c_{bo})) y la diferencia de concentración de este electrolito entre la sangre y el líquido para diálisis a la entrada respectiva del dializador (c_{bi} - c_{di}).

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

Debido al balance de masas se obtiene:

$$Qb \cdot (c_{bi} - c_{bo}) = - Qd \cdot (c_{di} - c_{do}) \quad (2)$$

A partir de las dos ecuaciones (1) y (2) mencionadas anteriormente se deduce:

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

45

En este caso en (1) a (3) significan:

Q_b = flujo de sangre eficaz

Q_d = flujo de líquido para diálisis

c_b = concentración de sustancia en la sangre

5 c_d = concentración de sustancia en el líquido para diálisis

i = entrada del dializador

o = salida del dializador.

10 El flujo de sangre eficaz es el flujo de la porción de sangre, en la que están disueltas las sustancias que han de eliminarse, es decir, se refiere al volumen de solución (acuosa) para esta sustancia. Según la sustancia puede ser el flujo de agua en plasma o el flujo de agua en sangre, es decir la fracción de agua total en la sangre entera. La concentración c_b se refiere a la fracción de sangre correspondiente.

Para el caso de un producto especial de excreción del metabolismo, por ejemplo urea, es la $c_{di} = 0$, dado que esta sustancia no está presente en el líquido para diálisis nuevo, según la determinación.

En ese caso ya no se habla de la dialización, sino del aclaramiento K para este metabolito.

$$K = Q_b \frac{(c_{bi} - c_{bo})}{c_{bi}} = Q_d \frac{c_{do}}{c_{bi}} \quad (4)$$

15 Los procedimientos conocidos para la determinación in vivo de parámetros de la hemodiálisis se basan en las reflexiones anteriores. En este caso surge el empeño de arreglárselas sin acudir a una medición directa en el lado de la sangre, dado que ésta representa concretamente una fuente de riesgos no irrelevante. Por tanto, las magnitudes que han de determinarse deben derivarse sólo de mediciones del lado del dializado.

20 Mediante el documento EP 0 291 421 B 1 se ha conocido un procedimiento para la determinación de la concentración de entrada de sangre c_{bi} , en el que se modifica la concentración de entrada del dializado de forma de pendiente, para determinar el punto en el que ya no tiene lugar la transferencia de electrolitos a través de la membrana. Por tanto el procedimiento conocido funciona según el principio de modificar la conductividad de entrada del líquido para diálisis, hasta que ya no se diferencia de la conductividad de salida. Entonces, ésta debe haber
25 adoptado la conductividad de entrada de sangre ($c_{bi} = c_{di}$). Basándose en las ecuaciones (1) a (3) entonces pueden derivarse otros parámetros de la hemodiálisis tales como el valor de D o Q_b . Una desventaja en el caso de este procedimiento es el relativamente largo tiempo de medición debido al lapso de tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio estable al ajustar el líquido para diálisis al nuevo valor de concentración de entrada, que además no repercute inmediatamente en cada punto del dializador. Lleva cierto tiempo, debido al sistema, hasta que una
30 variación brusca de la conductividad en la entrada del dializado conduce a proporciones estables a la salida del dializado. En este caso, el lapso de tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio estable se determina esencialmente por la magnitud de la modificación de la conductividad por el tiempo. Sin embargo, dentro de este largo lapso de tiempo pueden modificarse los parámetros de la diálisis y por consiguiente pueden adulterarse los valores que han de determinarse. Principalmente debe observarse que el procedimiento conocido mencionado
35 anteriormente (como todos los otros también) puede modificar directamente la concentración c_{bi} de entrada de sangre mediante la transferencia de electrolitos provocada. En el caso conocido, este error sistemático por el tipo de modificación de la concentración en el lado del dializado es especialmente grande. Con esto, el procedimiento conocido no conduce a valores precisos de medición para los parámetros de la diálisis que han de determinarse in vivo. Se añade que se necesita un dispositivo adicional relativamente complejo para variar la concentración de
40 entrada del dializado.

El documento DE 39 38 662 C2 (EP 0 428 927 A1) describe un procedimiento para la determinación in vivo de parámetros de la hemodiálisis, en el que la transferencia de electrolitos de dializado se mide en cada caso en dos concentraciones de entrada del dializado distintas. Con la hipótesis de que la concentración de entrada de sangre es constante, se determina la dialización según el procedimiento conocido porque se determina la diferencia entre las
45 diferencias de la concentración de iones del líquido para diálisis en el sitio de entrada y en el sitio de salida del dializador en el momento de la primera y la segunda medición, ésta se divide entre la diferencia de la concentración de iones del líquido para diálisis en el sitio de entrada en el momento de la primera medición y la segunda medición y el cociente de esto se multiplica por el flujo de líquido para diálisis.

El procedimiento mencionado anteriormente se muestra como desventajoso en cuanto que son necesarios dispositivos relativamente complejos para variar la concentración de entrada del dializado.

5 La EP 0 330 892 A1 y la EP 0 547 025 describen otro procedimiento que tiene como objetivo la determinación de la concentración de entrada de sangre. En el caso del procedimiento conocido se determina la diferencia de la concentración de iones del líquido para diálisis en el lado de la entrada y salida del dializador, es decir, la velocidad de transferencia de electrolitos. El procedimiento conocido funciona también con distintos ajustes de la concentración en la vía del líquido para diálisis, de modo que también es necesario un dispositivo relativamente complejo para variar la concentración de entrada del líquido para diálisis.

10 A partir del documento US-A-5, 110, 477 se conoce un procedimiento para la determinación del aclaramiento de un dializador, en el que se conducen soluciones de calibración por el dializador tanto en el lado del dializado como en el lado de la sangre. Este procedimiento también requiere un aparato relativamente complejo. Además no puede realizarse in vivo sino sólo in vitro, es decir fuera del tratamiento de diálisis en curso.

15 El documento WO 94/09351 describe un sensor de urea para un dispositivo de hemodiálisis que toma líquido para diálisis usado para el análisis de la vía de líquido para diálisis. La toma de líquido para diálisis implica una velocidad flujo determinada del líquido para diálisis.

20 A partir del artículo *Clinical Validation of a Predictive Modeling Equation for Sodium*, autores: Nguyen-Khoa Man et al.; editor: Artificial Organs, 9(2): 150 a 154 (1985), Raven Press, Nueva York se conoce un procedimiento para determinar la concentración de Na en la tasa de flujo sanguínea de un riñón artificial, teniendo lugar la medición en la tasa de flujo del líquido para diálisis. En el caso del procedimiento conocido se ponen en circuito el conducto que se dirige al dializador y el que abandona el dializador de la tasa de flujo del líquido para diálisis, para que sólo se bombee una pequeña cantidad de líquido para diálisis por la bomba de líquido para diálisis a través del dializador. De este modo se consigue que se establezca un estado de equilibrio y los valores de concentración en la tasa de flujo sanguínea correspondan a aquéllos en la tasa de flujo del líquido para diálisis.

25 A partir del documento EP 0 578 585 B1 también se conoce un procedimiento, en el que la medición en el sitio del líquido para diálisis tiene lugar después de establecerse un estado de equilibrio. También en el caso de este procedimiento recircula sólo una pequeña cantidad de líquido para diálisis a través del dializador, hasta que se establece el estado de equilibrio.

30 Los procedimientos mencionados anteriormente, en los que durante la medición se conduce sólo una pequeña cantidad de líquido para diálisis a través del catalizador, son desventajosos porque es necesario un desvío del líquido para diálisis en la vía de líquido para diálisis. Esto está unido a una complejidad adicional del aparato.

Además se conocen dispositivos para la hemodiálisis, en los que se proporcionan órganos de paso corriente arriba y corriente abajo de la cámara de líquido para diálisis del dializador, órganos de cierre y un conducto de derivación (de bypass) que puentea la vía de corriente a través de la cámara de líquido para diálisis del dializador, para poder realizar una prueba de fuga del dializador.

35 El documento WO 94/08641 describe un sistema de control para un dispositivo para la hemodiálisis con un sensor de urea, que está dispuesto en la vía de líquido para diálisis. El documento propone poner en circuito la entrada y la salida de la cámara de líquido para diálisis del dializador a través de una derivación (bypass) por una duración determinada de aproximadamente 5 minutos, de modo que el flujo de líquido para diálisis está interrumpido por la cámara de líquido para diálisis. Aunque el flujo de líquido para diálisis está interrumpido, por el contrario deberá mantenerse la ultrafiltración. El transcurrir un tiempo predeterminado se toma entonces una muestra a la salida de la cámara de líquido para diálisis, a la que puede recurrirse para la determinación del aclaramiento del dializador.

40 La invención se basa en el objetivo de registrar un procedimiento para la determinación in vivo de parámetros de la hemodiálisis, que permite una medición en el lado del dializado muy sencilla y rápida de la concentración en la sangre de una sustancia que participa en la transferencia de materia del dializador, como el parámetro que ha de determinarse o como el valor intermedio para el parámetro que ha de determinarse directamente sin que durante la medición el paciente se exponga a un posible perjuicio por la extracción de líquido.

La solución de este objetivo tiene lugar según la invención con las características expuestas en la reivindicación 1 de la patente.

50 En el procedimiento de la invención el flujo de líquido de diálisis se interrumpe por la segunda cámara del dializador. Para esto no se requiere que el dializador esté separado completamente del circuito de líquido para diálisis. Por ejemplo, es posible interrumpir solamente el caudal al dializador.

5 Se ha mostrado de modo sorprendente que se establece un estado de equilibrio al menos en un volumen parcial de la cámara de líquido para diálisis solo a causa de efectos de difusión incluso relativamente rápido cuando la segunda cámara del dializador forma un volumen completamente aislado durante la medición, es decir sin que se sustraiga ultrafiltrado de la cámara de líquido de diálisis. Puesto que al paciente no se le extrae líquido durante la medición, el método de la invención no representa un perjuicio para un paciente, en el cual no debe realizarse una ultrafiltración.

Es suficiente si se ha establecido un equilibrio en un volumen parcial de la cámara de líquido de diálisis, por ejemplo a la salida del dializador, donde primero se establece el equilibrio.

10 Otra ventaja del método de la invención está en que los órganos de cierre necesarios para interrumpir el caudal de entrada o de salida del líquido de diálisis y el conducto de desviación necesario para puentear la vía de corriente a través de la cámara de líquido de diálisis ya se encuentran presentes en aparatos de diálisis conocidos, de modo que en estos aparatos no se necesitan extensos trabajos de reestructuración para proporcionar instalaciones de válvulas en el circuito de líquido de diálisis que hagan posible una retasa de flujo del líquido de diálisis a través del dializador. De esto resulta un montaje simplificado.

15 De acuerdo con el método de la invención, la concentración en sangre de una sustancia que participa en el intercambio de sustancia en un dializador puede determinarse sencilla y rápidamente mediante una breve interrupción de la diálisis permitiendo que el líquido de diálisis que permanece en el dializador entre en contacto con la sangre en un equilibrio difuso. Después de transcurrido el tiempo del equilibrio se conecta luego a operación normal y se determina la concentración de la sustancia en la cantidad residual del líquido restante en el dializador después de separar, después de un cierto retraso temporal en el sitio del sensor de medición de concentración que se encuentra de todas maneras del lado del dializado corriente abajo.

Los ensayos han mostrado que el establecimiento del equilibrio se realiza muy rápido y se encuentra en el rango de pocos minutos. Por lo tanto, la interrupción de la diálisis para este lapso de tiempo muy breve no perturba el tratamiento de diálisis y permite por otro lado una medición muy rápida y también sencilla del lado de dializado de la concentración en la sangre de la sustancia examinada.

25 La purga de la cantidad residual del líquido de diálisis desde la segunda cámara puede efectuarse volviendo a liberar la vía de corriente a través de la segunda cámara del dializador y desplazando la cantidad residual a través del líquido de diálisis que fluye a la segunda cámara. De esta manera puede lograrse un método de medición muy sencillo. Pero también es posible, antes de liberar la vía del líquido de diálisis, extraer la cantidad residual del líquido de diálisis de la segunda cámara por medio de la bomba de líquido de diálisis.

30 La concentración de entrada en sangre, medida, de la sustancia examinada puede ser directamente el parámetro a determinar de la hemodiálisis. Pero también servir como valor intermedio para otros parámetros de la hemodiálisis que van a determinarse. De esta manera, por ejemplo, según otra modalidad de la invención, es posible determinar la dialización si después de retirar la cantidad residual del circuito de líquido de diálisis y de determinar la concentración de entrada en la sangre (c_{bi}) como valor intermedio adicionalmente después de conectar de nuevo la diálisis se miden el flujo líquido de dializador (Q_d) y la concentración del líquido de diálisis a la entrada y salida del dializador (c_{di}, c_{do}) y a partir de la ecuación

$$D = Q_d \frac{(c_{do} - c_{di})}{c_{bi} - c_{di}}$$

se determina la dialización D como parámetro.

40 El lapso de tiempo predeterminado para establecer el equilibrio se encuentra en el rango de 1-3 minutos. Para aumentar la exactitud es conveniente en tiempos de 1 – 2 minutos, por medio de gradientes de la curva de medición, calcular adicionalmente una indicación sobre el valor final que debe esperarse para poder operar con un tiempo breve.

La medición de concentración se efectúa preferentemente como es usual, mediante una medición de conductividad.

45 La invención también tiene como objetivo fundamental crear un dispositivo para realizar el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, el cual permite una medición muy sencilla y rápida por el lado del dializado de la concentración en sangre de la sustancia que participa en el intercambio de materia del dializador directamente como el parámetro que va a determinarse o valor intermedio para el parámetro que va a determinarse, sin que el paciente durante la medición esté expuesto a un posible perjuicio por una extracción de líquido.

La solución de este problema se efectúa según la invención con las características indicadas en la reivindicación 6.

5 Con el dispositivo de acuerdo con la invención también puede determinarse la dialización del dializador in-vivo de una manera muy sencilla y rápida cuando, de acuerdo con una modalidad de la invención, a la conexión de control/análisis se transmite adicionalmente una señal para el valor de la concentración en el líquido de diálisis corriente arriba y corriente abajo del dializador y una señal para la tasa de flujo del líquido de diálisis y el control de impulso de tiempo se determina en la conexión de control/análisis de tal manera que después de la medición de la concentración de entrada en sangre (c_{bi}) y la recolección del circuito del líquido de diálisis las señales para la tasa de flujo (Q_d) así como para las concentraciones de entrada y de salida (c_{di}, c_{do}) se analizan en el líquido de diálisis como señales de medida y la dialización D se determina de acuerdo con la ecuación

$$D = Q_d \frac{(c_{do} - c_{di})}{c_{bi} - c_{di}}$$

10 En lo sucesivo, la invención se explica en mayor detalle con referencia a los dibujos.

La figura 1 muestra un esquema general de un equipo para el tratamiento de sangre con un dispositivo para determinar parámetros de la hemodiálisis,

15 La figura 2a muestra un diagrama en el cual la relación de la conductividad del lado de diálisis y de la conductividad del lado de la sangre, medida en un dializador con un área de membrana de 0,7 m², se representa como función de la tasa de flujo del líquido de diálisis,

La figura 2b muestra un diagrama en el cual la proporción de la conductividad del lado de diálisis y de la conductividad del lado de la sangre, medida en un dializador con un área de membrana de 1,8 m², se representa como función de la tasa de flujo del líquido de diálisis,

20 La figura 2c muestra un diagrama en el cual se representa la modificación temporal de la conductividad del lado del dializado a causa de una modificación de la tasa de flujo del líquido de diálisis,

La figura 3 muestra un esquema de otro ejemplo de realización de un equipo para determinar in-vivo parámetros de la hemodiálisis sin que el paciente esté expuesto a un perjuicio posible durante la medición por una extracción de líquido y

25 La figura 4 muestra un diagrama del ciclo del tiempo para la incorporación de la operación de medida a la operación de diálisis del equipo de la figura 3.

30 En la figura 1 se representan solamente los componentes esenciales de un equipo de diálisis. El equipo de diálisis se compone esencialmente de una parte del líquido de diálisis 1 y un circuito de sangre extracorpóreo 2. El circuito de sangre extracorpóreo 2 comprende una rama arterial 3, una cámara de sangre 4 de un dializador 7 subdividido por una membrana semipermeable 5 en la cámara de sangre 4 y una cámara de líquido de diálisis 6, y una rama venosa 8. En la rama arterial 3 está dispuesta una bomba de sangre 9, con la cual puede predeterminarse una determinada tasa de flujo de sangre Q_b en el circuito extracorpóreo.

La cámara de líquido de diálisis 6 del dializador 7 está unida mediante un conducto de entrada 10 con una fuente de líquido de diálisis 11. Un conducto de retirada 12 al cual se conecta una bomba de líquido de diálisis 13 la cual fija la tasa de flujo Q_d del líquido de diálisis, conduce a una salida 14.

35 En el conducto de entrada 10 y en el conducto de salida 12 respectivamente está dispuesto un dispositivo de medición 15, 16 para determinar la concentración de sustancia en el líquido de diálisis a la entrada del dializador 7 y la concentración de sustancia en el líquido de diálisis a la salida del dializador. El dispositivo de medición 15 al principio no es necesario para realizar el procedimiento según la invención. Sin embargo, para la determinación de otros parámetros la presencia de un tal dispositivo de medición es ventajosa. Los dispositivos de medición 15, 16 para determinar la concentración de entrada y salida del líquido de diálisis, c_{di} y c_{do}, presentan sensores de conductividad dispuestos corriente arriba y corriente abajo del dializador 7, los cuales miden preferentemente la conductividad corregida por temperatura del líquido de diálisis la cual está condicionada principalmente por la concentración de Na. En lugar de sensores de conductividad también pueden estar dispuestos sensores ópticos o sensores enzimáticos, etc. para medir la concentración de líquido de diálisis en la vía del líquido de diálisis 1. En lugar de un sensor de conductividad, el dispositivo de medición 16 también puede presentar corriente abajo del dializador 7 un sensor de urea, ya sea un sensor de urea puede suprimirse corriente arriba si debe determinarse el aclaramiento. Los dispositivos de medición 15, 16 están unidos a través de conductos de datos 17, 18 con una unidad 19 en la cual se procesan las señales de salida de los dispositivos de medición. La unidad de análisis se comunica a través de un conducto de datos 20 con una unidad de control 21. La unidad de control 21 está unida a

través de conductos de control 22, 23 con la bomba de sangre 9 y la bomba de líquido de diálisis 13, de tal manera que la tasa de flujo de sangre Q_b y la tasa de flujo del líquido de diálisis Q_d puede ajustarse y variarse.

5 Durante el tratamiento de diálisis, el líquido de diálisis preparado en la fuente del líquido de diálisis 11 fluye a través de la cámara de líquido de diálisis 6 del dializador 7 con una velocidad de flujo Q_d predeterminada por el caudal de la bomba de líquido de diálisis 13, mientras que la sangre del paciente a tratar fluye a través de la cámara de sangre 4 del dializador 7 con una velocidad de flujo Q_b predeterminada por la bomba de sangre 9.

La secuencia de programa predeterminada por la unidad de control 21 para determinar la concentración de entrada en la sangre c_{bi} se ilustra a continuación.

10 Durante el tratamiento de hemodiálisis, la tasa de fluido del líquido de diálisis se reduce a 40 hasta 60 ml/min, preferentemente 50 ml/min. La reducción de la tasa de flujo se efectúa de modo que la unidad de control 21 direcciona la bomba del líquido de diálisis 13. Después de transcurrido un tiempo de 2 a 3 minutos que está predeterminado por un elemento temporizador en la unidad de control, la unidad de control controla la unidad de análisis 19 de tal manera que la unidad de análisis registra la concentración de salida del líquido de diálisis c_{do} medida con el dispositivo de medición 16. La concentración de salida del líquido de diálisis c_{do} medida corresponde
15 entonces esencialmente a la concentración de entrada en sangre c_{bi} como el parámetro que va a determinarse. A continuación, la unidad de control 21 regula la tasa de líquido de diálisis nuevamente al valor original con la bomba del líquido de diálisis 13.

Puede recurrirse a la concentración de entrada en la sangre c_{bi} determinada como valor intermedio para determinar otros parámetros de esta manera, la dialización del dializador 7 puede determinarse mediante otras dos mediciones.
20 Para este propósito, la unidad de control 21 direcciona la unidad de análisis 19 de tal manera que esta registra, a un flujo del líquido de diálisis Q_d predeterminado, la concentración de entrada del líquido de diálisis c_{bi} , medida con el dispositivo de medición 15, y la concentración de salida del líquido de diálisis c_{do} que se ajusta en lo sucesivo, medida con el dispositivo de medición 16. En la unidad de análisis, a partir de la concentración de entrada en la sangre c_{di} , determinada previamente, y de la concentración de entrada y de salida del líquido de diálisis, c_{di} y c_{do} ,
25 así como de la velocidad del líquido de diálisis Q_d , se determina la dialización D según la ecuación

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

Los parámetros a determinarse pueden recurrir a una unidad de indicación no representada o un control de proceso adicional.

30 El procedimiento según la invención se basa en que al reducir la velocidad de flujo del líquido de diálisis, a pesar de las condiciones de tratamiento variables, la concentración de entrada en la sangre puede determinarse midiendo la concentración de salida del líquido de diálisis esto tiene la ventaja de que no se requiere intervenir en el circuito de sangre extracorpóreo. La exactitud del método de medición se ha confirmado en los siguientes experimentos.

35 Por medio de dos bombas de rodillos tubulares se inyecta el circuito acoplado de dializado de sangre. Puesto que la conducta de difusión y los aclaramiento del dializador son casi idénticos para los electrolitos y para la urea, en lugar de urea pudo utilizarse NaCl como sustancia de prueba. De esta manera, mediante la medición de conductividad se hace disponible un método sencillo y altamente exacto para medir la concentración. Del lado de sangre se usó una solución de NaCl de 15 mmol. Esta concentración se encuentra en el orden de magnitud de la concentración típica de urea. Por el lado del dializado se usó agua pura. Las celtas de medición de conductividad se dispusieron corriente arriba y corriente abajo de la cámara del líquido de diálisis del dializador.

40 Las mediciones se realizaron con diferentes tipos de dializador que se diferencian entre sí por sus áreas de membrana. Para cada dializador se registraron curvas de medición para algunos flujos de sangre. Como flujo mínimo de sangre que es usual clínicamente se aplicaron 200 ml/min. Para un flujo de sangre Q_b dado se modificó el flujo de dializado Q_d por pasos de 500 ml/min a 0 ml/min, en cuyo caso después de cada modificación del flujo de dializado Q_d se esperó el ajuste de un estado estable y luego se determinó la proporción de la conductividad por el
45 lado del dializado a la conductividad por el lado de sangre. La figura 2a muestra la proporción X/X_0 de la conductividad por el lado del dializador a la conductividad por el lado de sangre como función de la tasa de flujo del líquido de dializado Q_d en el caso de un dializador con un área de membrana de $0,7 \text{ m}^2$, mientras que la figura 2b muestra la proporción de conductividad del lado del dializado a la conductividad del lado de la sangre como función de la tasa del líquido de diálisis en el caso de un dializador con un área de membrana de $1,8 \text{ m}^2$. La conductividad del lado de dializado y la conductividad del lado de sangre corresponden a la concentración de salida en el líquido de diálisis y de entrada en la sangre. Tal como las mediciones muestran, el equilibrio se logra casi completamente a
50 una tasa de flujo del líquido de diálisis Q_d de 50 ml/min. En el caso del dializador con una unidad de membrana de

0,7 m², la proporción $X/X_0 > 0,97$ para $Q_b \geq 200$ ml/min y en el caso de un dializador con una área de membrana de 1,8 m², $X/X_0 > 0,99$ para $Q_b \geq 200$ ml/min. A flujos de sangre más altos resulta un ajuste aún mejor de concentración.

La figura 3 muestra un esquema del equipo según la invención con el cual se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención para determinar in-vivo parámetros de la hemodiálisis sin exponer al paciente a un posible perjuicio por una extracción de líquido durante la medición.

El equipo tiene un dializador 30 con una membrana semipermeable 31 la cual separa una cámara de sangre 32 de una cámara de dializado 33. La cámara de sangre 32 está conectada a un circuito extracorpóreo I en el cual la sangre que va purificarse de un paciente de diálisis fluye con una rata de flujo predeterminada mediante una bomba de sangre 34. Con el número 35 se designa un dispositivo por medio del cual puede modificarse el número de revoluciones de la bomba de sangre 34 y con esto el flujo total de sangre Q_{vb} . Tales dispositivos se encuentran en el estado de la técnica como también la estructura adicional del circuito extracorpóreo I y por lo tanto no se representa en el esquema general del dibujo.

La cámara de dializado 33 está conectada a un circuito de dializado II con una estructura convencional de la cual a causa del cuadro de conjunto sólo se representa una bomba de dializado 36 conectada al conducto de retorno II_R con un dispositivo 37 correspondiente para modificar el número de revoluciones de esta bomba y los sensores de conductividad 38 y 39 conectados al conducto de entrada II_z o al conducto de retorno del circuito de dializado II. Los sensores de conductividad miden preferentemente la conductividad corregida por temperatura del líquido de diálisis con base en la concentración de Na. En lugar de la determinación de la conductividad, también puede efectuarse la medición de concentración mediante la medición de las propiedades ópticas correspondientes.

El equipo tiene además un conducto de derivación (bypass) 40 así como una válvula de derivación 41 y dos válvulas de desconexión del dializador 42, 43.

La estructura gestante es conocida para lo cual se hace referencia, por ejemplo, al documento EP 0 097 366 citado al principio. El líquido de diálisis fluye a través de la cámara de dializado 33 en operación de diálisis con una tasa de flujo Q_d predeterminada por el número de revoluciones de la bomba 36 así como una concentración de entrada c_{di} predeterminada por la mezcla de concentrado no representada, la cual se registra por medio de sensores de conductividad 38 dispuestos corriente arriba. La concentración de salida c_{do} que va a establecerse en el caso de la diálisis se registra por medio del sensor de conductividad 39 dispuesto corriente abajo. A partir de la diferencia $c_{di} - c_{do}$ puede calcularse la transferencia electrónica. En principio puede suprimirse el sensor de conductividad 38 y el valor de medición puede reemplazarse por un valor establecido, es decir predeterminado de c_{di} . Desconectando las válvulas 42, 43, el dializador 1 puede separarse del circuito de dializado II, en cuyo caso el líquido de diálisis fluye a través de aberturas de la válvula 41 a través del conducto de derivación 40 en el dializador.

Todas las señales para los flujos Q_b y Q_d así como para las concentraciones del lado del dializado c_{di} y c_{do} se introducen a una etapa de control/análisis 44 que se constituye preferentemente mediante un microprocesador el cual está presente por lo regular de todas maneras en un aparato de diálisis. En esta etapa de análisis 44 se enlazan entre sí las señales con el fin de determinar los parámetros deseados de la hemodiálisis. De esta manera, por ejemplo en esta etapa 44, la transferencia de electrolitos $Q_d \times (c_{di} - c_{do})$ puede calcularse y relacionarse con otras magnitudes, entre otras sobre la base del balance de masa en el dializador. Esta etapa 44 es la unidad además con las válvulas 41, 42, 43 mediante los conductos de control.

La base para la determinación in-vivo de acuerdo con la invención de parámetros de la hemodiálisis es la determinación de la concentración en la sangre del paciente de diálisis de una sustancia que participa en el intercambio de materia del dializador 30, la llamada concentración de entrada en sangre c_{bi} . Esta concentración de entrada en sangre puede ser ella misma el parámetro que va determinarse. Pero también puede servir como valor intermedio para el parámetro que va a determinarse.

Para determinar el valor c_{bi} un elemento de control en la etapa de control/análisis manualmente activado por la persona de servicio o controlado por un programa, en el punto t_A (Fig. 4) genera una señal de transmisión a una instalación de válvulas 41, 42, 43 de tal modo que el dializador 1 se separa cerrando las válvulas 42, 43 del circuito de diálisis II y el conducto de derivación 40 se pone en marcha abriendo la válvula 41. En tal caso, el flujo de sangre no continúa en el circuito extracorpóreo I. La cantidad residual del líquido de diálisis que permanece en la cámara de dializador 33, en dializadores habituales una cantidad considerablemente más de 100 ml de líquido de diálisis, se somete por un tiempo predeterminado al intercambio de materia con la sangre que fluye a la cámara de sangre hasta que se ha establecido un equilibrio en las concentraciones de los líquidos en ambas cámaras, es decir que la cantidad residual de dializado en la cámara de dializado tiene la concentración de entrada en sangre c_{bi} o ha adoptado la conductividad de entrada de la sangre. Puesto que la cámara de dializado puesto que la cámara de dializado del dializador constituye un volumen completamente cerrado, durante la medición no tiene lugar una ultrafiltración. Como han mostrado los experimentos, después de aproximadamente tres minutos se logra ya este estado de equilibrio. Después de transcurrir este tiempo en el momento t_W en la figura 2, el elemento de control previamente mencionado genera mediante una contemporización en la etapa 44 otra señal que cierra la válvula de

- derivación 41 y con esto desconecta el conducto de derivación 40 y el cual abre las válvulas 42, 43 y con esto pone de nuevo en funcionamiento el dializador en el circuito de dializado. El líquido de diálisis que fluye de nuevo presiona ahora la cantidad residual en la cámara de dializado 33 que ha adoptado el valor c_{bi} , fuera de esta Cámara y la pasa por la celda de medición de conductividad 39. Luego se pasa todavía al momento correcto t_{M1} , si esta cantidad residual fluye en la celda de medición de conductividad 39 dispuesta corriente abajo, se mide la conductividad (y con ésta la concentración) y con esto se determina c_{bi} . El momento de tiempo correcto t_{M1} se determina de manera que en estado abierto del circuito de dializado sin derivación, mediante la función de correlación (determinada por la distancia desde la celda de medición de conductividad al dializador y mediante el paso del dializado) se determina el tiempo de corrida de dializado del dializador 30 hasta el sitio de la celda de medición de conductividad 39.
- 5
- 10 Si después de abrir la derivación 40 y después de eliminar la cantidad residual predeterminada del circuito de dializado II hasta el momento del tiempo t_{M2} adicionalmente corriente arriba y corriente abajo se miden las concentraciones c_{di} y c_{do} en el líquido de diálisis así como el flujo de dializado Q_d , luego están disponibles todas las magnitudes de medición para poder determinar la dialización D en la etapa 44 según la ecuación (3).
- 15 Considerando la señal a través del flujo de sangre entera Q_{vb} al menos pueden estimarse otros parámetros de la hemodiálisis.

REIVINDICACIONES

1. Método para determinar in-vivo parámetros de la hemodiálisis con base en la determinación de la concentración de una sustancia en un circuito de sangre extracorpóreo al cual está conectada una primera cámara de un dializador que está separada por medio de una membrana semipermeable de una segunda cámara unida a un circuito del líquido de diálisis, en cuyo caso el flujo del líquido de diálisis se mide a través de la segunda cámara del dializador durante un lapso de tiempo predeterminado en el cual el líquido de diálisis al menos dentro de determinadas tolerancias ha adoptado la concentración de entrada de la sustancia examinada en la sangre que fluye a través del circuito de sangre extracorpóreo al menos en un volumen parcial de la segunda cámara sin interrumpir el flujo de sangre y se mide la concentración de la sustancia en el líquido de diálisis después de establecer el estado de equilibrio como el parámetro que va determinarse o como el valor intermedio para el parámetro que va determinarse, en cuyo caso la cantidad residual del líquido de diálisis en la segunda cámara del dializador se purga de la segunda cámara después de establecer el estado de equilibrio y la concentración de la sustancia en la cantidad residual del líquido de diálisis que fluye desde la segunda cámara se mide corriente arriba del dializador.

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque un conducto de derivación que puentea la vía de la corriente a través de la segunda cámara del dializador se conecta al circuito de líquido de diálisis y se interrumpe el flujo de entrada de líquido de diálisis a la segunda cámara y el flujo de salida de la segunda cámara del dializador, de modo que ya no fluye a través de la segunda cámara del dializador y el líquido no se extrae de la segunda cámara.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque después de purgar la cantidad residual del líquido de diálisis de la segunda cámara del dializador y de determinar la concentración de entrada en sangre (cbi) como valor intermedio adicionalmente después de desbloquear la vía de corriente a través de la segunda cámara del dializador se miden el flujo de líquido de diálisis (Qd) y la concentración del líquido de diálisis a la entrada y a la salida del dializador (cdi, cdo), y de la ecuación

$$D = Qd \frac{(cdo - cdi)}{cbi - cdi}$$

se determina la dialización D como parámetro.

4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el lapso de tiempo predeterminado para establecer el equilibrio se encuentra en el rango de 1 - 3 minutos.

5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la medición de concentración se efectúa mediante una medición de conductividad.

6. Equipo para realizar el método según una de las reivindicaciones 1 a 5, con un dializador (30) que tiene una membrana semipermeable (31), la cual separa una cámara de sangre (32) de una cámara de dializado (33), de las cuales la cámara de sangre (32) puede conectarse a través de un circuito extracorpóreo (I) a un paciente de diálisis, y de las cuales la cámara de dializado (33) está unida al circuito de líquido de diálisis (II), el cual tiene al menos corriente arriba del dializador (30) un sensor de medición de concentración (39) para medir la concentración en el líquido de diálisis a la salida del dializador (1), y con un dispositivo (42, 43) para interrumpir el flujo del líquido de diálisis a través del dializador (30), con el cual está unida una conexión de control/análisis (44), a la cual se conecta al menos la señal de salida del sensor de medición de concentración (39), y el cual está formado de tal manera que la conexión de control/análisis (44) emite una señal en el momento de la determinación base de la concentración de la sustancia en la sangre del paciente para separar la cámara de dializado (33) en el dispositivo correspondiente para interrumpir el flujo del líquido de diálisis (42, 43) de tal modo que no fluya a través de la segunda cámara del dializador y no se extraiga líquido de la segunda cámara, y después de un lapso de tiempo predeterminado en el cual al menos una parte de la cantidad residual del líquido de diálisis que queda en la cámara de diálisis (33) después de la separación ha adoptado al menos dentro de determinadas tolerancias la concentración de entrada de la sustancia examinada en la sangre, emite una señal para reconectar el dializador al dispositivo correspondiente para interrumpir el flujo del líquido de diálisis (42, 43) y luego después de un lapso de tiempo que se determina por la tasa de flujo del líquido de diálisis y la distancia entre la salida del dializador (30) y la localización del sensor de medida de concentración (39), se analiza la señal de salida del sensor de medida (39) como señal de medida para la concentración de la sustancia en la cantidad residual del líquido de diálisis después de establecerse el estado de equilibrio para la determinación de la concentración de entrada de la sustancia examinada en la sangre.

7. Equipo según la reivindicación 6, caracterizado porque se proporciona un conducto de derivación (bypass) (40) el cual puede establecer un puente con la cámara de dializado (33) del dializador (30) cuando no está interrumpido el flujo de líquido de diálisis a través del dializador.

- 5 8. Equipo según la reivindicación 6 o 7, caracterizado porque a la conexión de control/análisis (44) adicionalmente se transmite una señal para el valor de la concentración en el líquido de diálisis corriente abajo y corriente arriba del dializador (30) y una señal para la tasa de flujo del líquido de diálisis y el control de intervalo de tiempo en la conexión de control/análisis (44) se determina de tal manera que después de medir la concentración de entrada en la sangre (c_{bi}) y reconectar el circuito de líquido de diálisis se analizan las señales para la tasa de flujo (Q_b) así como para las concentraciones de entrada y salida (c_{di} , c_{do}) en el líquido de diálisis como señales de medida y la dialización D se determina según la ecuación

$$D = Q_d \frac{(c_{do} - c_{di})}{c_{bi} - c_{di}}$$

- 10 9. Equipo según una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque se proporcionan sensores de medición de conductividad o sensores de medición ópticos como sensores de concentración (38, 39).

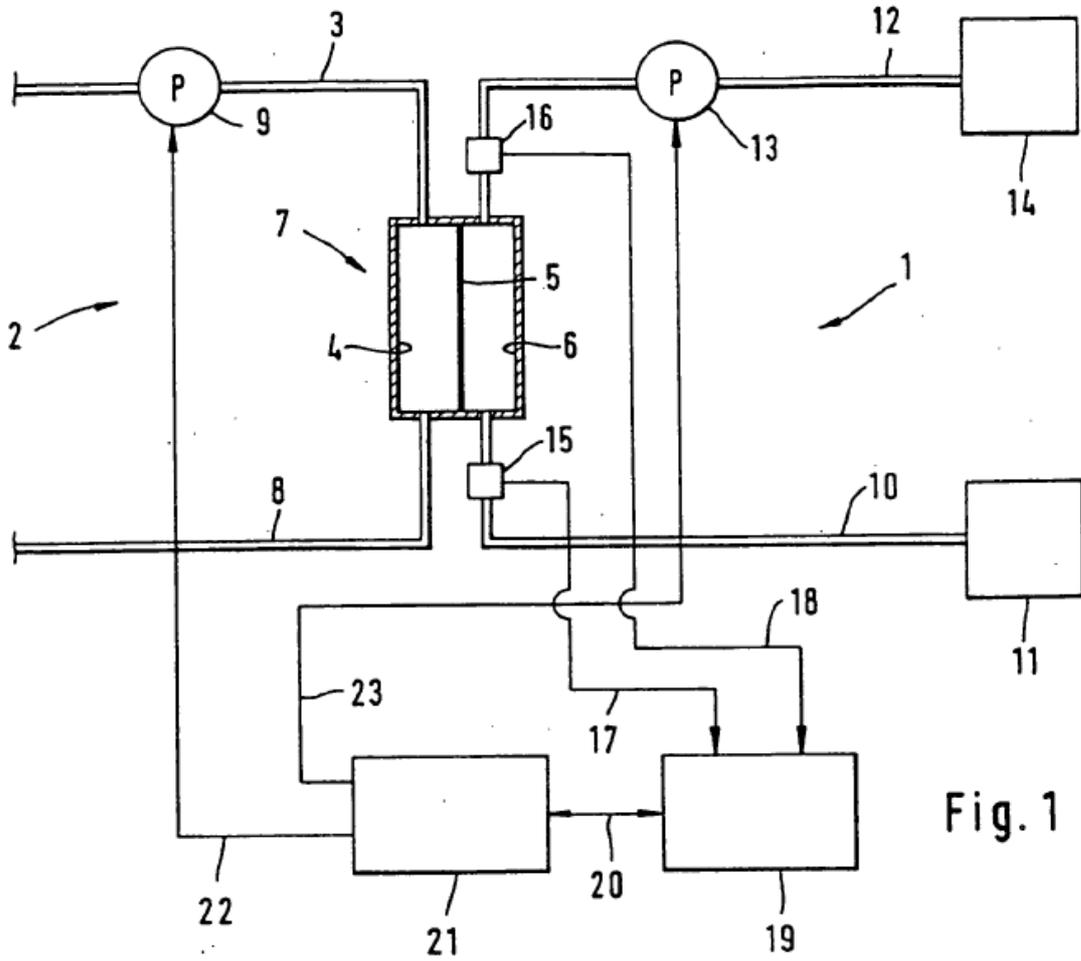


Fig. 1

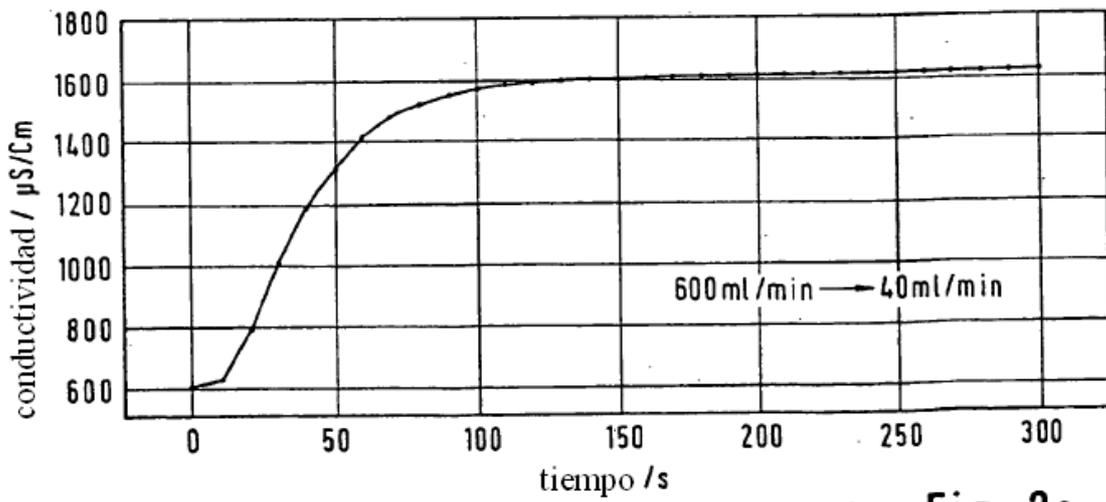


Fig. 2c

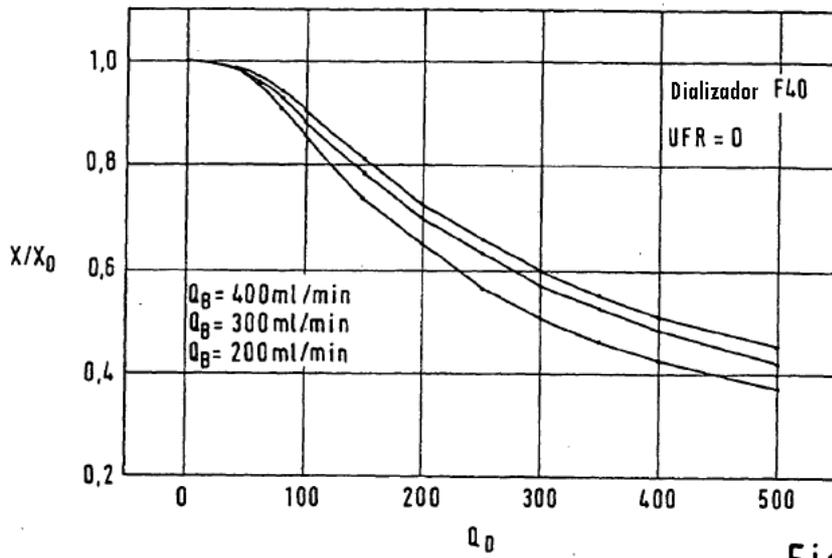


Fig. 2a

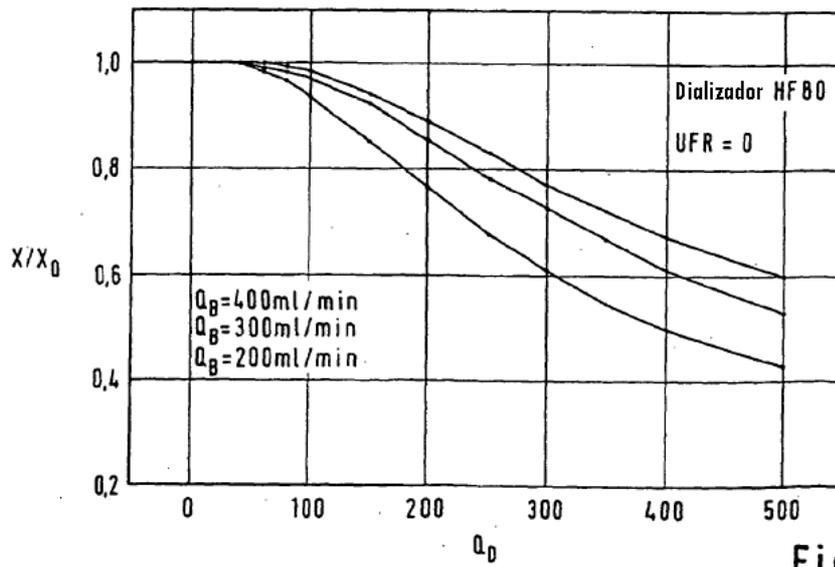


Fig. 2b

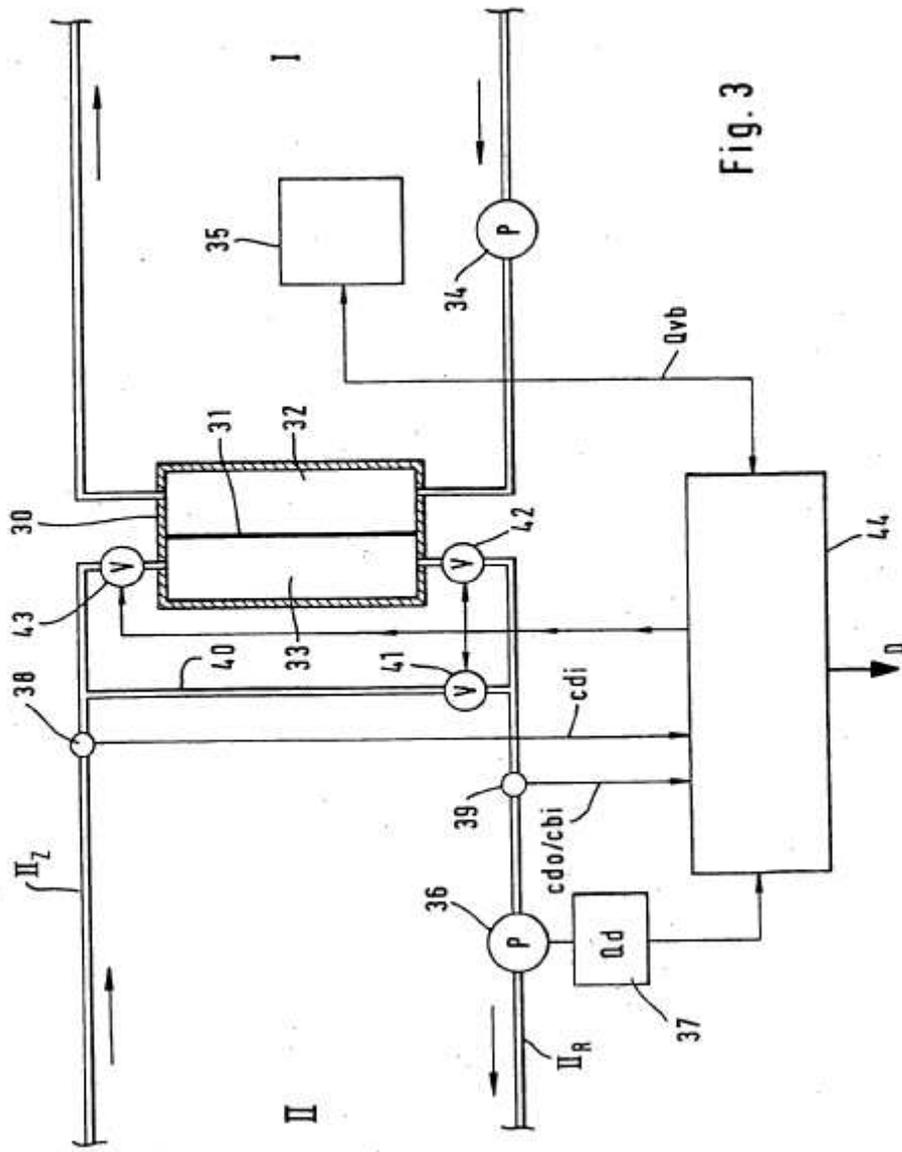


Fig. 3

Fig. 4

