(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 441 256**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.1999 E 08007167 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1949922**

(54) Título: **Método y aparato para determinar parámetros de hemodiálisis**

(30) Prioridad:

07.01.1998 US 3798

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

(73) Titular/es:

FRESENIUS MEDICAL CARE HOLDINGS, INC. (100.0%)
TWO LEDGEMONT CENTER, 95 HAYDEN AVENUE
LEXINGTON, MA 02173, US

(72) Inventor/es:

GOTCH, FRANK A. y
FOLDEN, THOMAS I.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 441 256 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 y aparato para determinar parámetros de hemodiálisis

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un sistema de diálisis para determinar caudales de acceso sanguíneo y la recirculación. Más particularmente, la invención se refiere al cálculo de caudales de acceso sanguíneo y la recirculación a partir de múltiples mediciones de dialisancia. De acuerdo con la invención, se realiza una primera medición de dialisancia cuando las vías arterial y venosa que van desde el paciente hasta el dializador están en una primera orientación y se realiza una segunda medición de dialisancia cuando las vías arterial y venosa se cambian o se reconfiguran, de modo que estén en una segunda orientación. De acuerdo con la invención, el caudal de acceso sanguíneo y la recirculación se determinan de una manera no invasiva. La invención también proporciona un aparato de diálisis que incluye un conjunto de conductos de fluido para reconfigurar las vías arterial y venosa entre las primera y segunda orientaciones, proporcionando de este modo un aparato automatizado para determinar el caudal sanguíneo o la recirculación.

Antecedentes de la invención

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

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

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

Un tratamiento de diálisis con éxito requiere el conocimiento de varios parámetros de hemodiálisis para optimizar la eficacia global del procedimiento de diálisis, para evaluar el estado de la fístula y para determinar la purificación real conseguida. Una medición clave de la eficacia de diálisis se describe mediante la relación Kt/V, donde K es el aclaramiento o dialisancia (ambos términos representando la eficacia de purificación del dializador), t es el tiempo de tratamiento y V es el volumen de agua total del paciente. Los estudios han demostrado que la supervivencia del paciente aumenta cuando la relación Kt/V tiene un valor de 0,8 o superior (Gotch, F.A. & Sargent, S.A. “A Mechanistic Analysis of the National Cooperative Dialysis Study”. Kidney International, Vol. 28, págs. 526-34 (1985)). El volumen de agua del paciente, V, puede determinarse a partir del peso, la edad, el sexo y el porcentaje de grasa corporal de un paciente. Por lo tanto, conociendo el aclaramiento, K, es posible determinar el tiempo, t, para un tratamiento de diálisis óptimo de acuerdo con la relación anterior.

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

Tal como muestran Sargent, J.A. y Gotch, F.A. (“Principles and Biophysics of Dialysis”, en: Replacement of Renal Function by Dialysis, (W. Drukker, et al., Eds.), Nijoff, La Haya (1983)), es posible definir la dialisancia en términos de

concentraciones en la entrada y la salida del lado sanguíneo del dializador, la entrada al lado de la solución de diálisis del dializador y el caudal sanguíneo según la siguiente ecuación:

$$D = Qb \cdot \frac{Cbi - Cbo}{Cbi - Cdi} \qquad (1)$$

donde:

Cbi = concentración de sangre en la entrada

Cbo = concentración de sangre en la salida

Qb = caudal sanguíneo

D = dialisancia

Cdi = concentración del fluido de diálisis en la entrada

Cdo = concentración del fluido de diálisis en la salida

Tal como se demuestra en la patente de Estados Unidos 5.100.554 de Polaschegg, esta ecuación puede reescribirse estrictamente en términos de las concentraciones de la solución de diálisis. En particular, puede establecerse la siguiente relación a partir de un equilibrio de masas basado en el flujo a través de la membrana de diálisis:

$$Qb(Cbi - Cbo) = -Qd(Cdi - Cdo) \qquad (2)$$

De este modo, a partir de las ecuaciones (1) y (2) es posible volver a escribir la ecuación (1) sin un término Cbo, de la siguiente manera:

$$D = -Qd \cdot \frac{Cdi - Cdo}{Cbi - Cdi} \qquad (3)$$

donde:

Qd = caudal de diálisis; el resto de los términos se definen como para la ecuación (1).

En la ecuación (3), se conocen los términos Qd y Cdi y puede determinarse fácilmente un valor para Cdo colocando un detector en la salida de solución de diálisis del dializador. Esto deja a D y Cbi como únicos valores desconocidos. Usando dos soluciones de diálisis que tienen concentraciones iniciales diferentes de una sustancia, es posible escribir dos ecuaciones con dos incógnitas y resolver para la dialisancia, tal como se muestra en la siguiente ecuación:

$$D = Qd \cdot \frac{(Cdi1 - Cdo1) - (Cdi2 - Cdo2)}{Cdi1 - Cdi2} \qquad (4)$$

donde:

D = dialisancia

Qd = caudal de diálisis

Cdi1 = concentración de sustancia aguas arriba del dializador, primera solución de diálisis

Cdo1 = concentración de sustancia aguas abajo del dializador, primera solución de diálisis

Cdi2 = concentración de sustancia aguas arriba del dializador, segunda solución de diálisis

Cdo2 = concentración de sustancia aguas abajo del dializador, segunda solución de diálisis

Otros métodos y aparatos para determinar la dialisancia se describen en las patentes de Estados Unidos 5.024.756 de Sternby, 5.567.320 de Goux y 4.668.400 de Veech, así como las patentes europeas EP 330.892 B1 y EP 547.025 B1 de Sternby y la solicitud de patente europea 547.025 A1 de Sternby.

El caudal de acceso sanguíneo es otro parámetro de la hemodiálisis que tiene una importancia crítica para optimizar los procedimientos de diálisis y para monitorizar el estado general de la fístula. El caudal de acceso sanguíneo se define como el caudal sanguíneo en la entrada de la fístula a medida que la sangre fluye al interior desde una arteria del paciente. El caudal de acceso sanguíneo es importante por al menos dos razones. En primer lugar, con el tiempo es posible que en la fístula se forme un coágulo o una estenosis. Por lo tanto, el caudal puede servir como indicador de los cambios en la integridad de la fístula. En segundo lugar, el caudal de acceso con respecto al caudal del dializador afecta a la recirculación, el fenómeno mediante el cual la sangre tratada de la vía venosa se mezcla con la sangre no tratada en la fístula y se extrae a la vía arterial y después se lleva de nuevo al dializador. Puede apreciarse fácilmente que, a medida que la recirculación aumenta, disminuye la eficacia del procedimiento de diálisis, ya que la recirculación da como resultado que la sangre tratada se trate de nuevo. La recirculación aumenta cuando el caudal sanguíneo a través de la fístula es insuficiente con respecto al caudal sanguíneo a través del dializador. Por lo tanto, también es importante un conocimiento del caudal de acceso para evaluar el grado en el que se produce la recirculación y para seleccionar los caudales para bombear sangre a través del dializador.

Se conocen varios métodos para determinar los caudales de acceso. Sin embargo, estos métodos padecen, todos, una limitación crítica, concretamente que la determinación depende de las concentraciones sanguíneas de algún soluto o solución añadida. Como consecuencia, los métodos son invasivos y tienden a requerir la extracción de muestras de sangre o la inyección de soluciones a la circulación sanguínea del paciente.

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

Otros enfoques se basan en métodos de dilución y requieren la inyección de un volumen de una solución que tiene una característica distinta de la sangre (a menudo denominada como “embolada”) en la vía arterial o venosa que se conecta a la fístula del paciente. Un método general para determinar los caudales en tubos se describe en la patente de Estados Unidos Nº 5.644.240 de Brugger. Este método implica la inyección de una embolada de solución salina y la posterior monitorización de cambios en la conductividad eléctrica en una vía sanguínea del paciente.

Un método relacionado requiere la inversión de las vías arterial y venosa, de modo que la vía venosa esté aguas arriba de la vía arterial, la inyección de una embolada de solución salina en una de las vías sanguíneas y después la detección de la alteración de las características de velocidad del sonido de la sangre mediante métodos ultrasónicos. Este método se describe en las patentes de Estados Unidos 5.685.989, 5.595.182 y 5.453.576 de Krivitski; la solicitud PCT WO 96/08305 A1 de Krivitski; y en una publicación de Nikolai Krivitski (“Theory and Validation of Access Flow Measurement by Dilution Technique during Hemodialysis”. Kidney International, Vol. 48, págs. 244-250 (1995)). Estos métodos se resienten debido a su naturaleza invasiva, concretamente la necesidad de que se inyecte una mezcla extraña en el torrente sanguíneo del paciente y, en algunos casos, la inserción de sensores en el sistema vascular del paciente (patentes de Estados Unidos 5.595.182 y 5.453.576 de Krivitski). Además, la necesidad de inyección para estos métodos hace que estos enfoques sean relativamente engorrosos; dichos métodos tampoco permiten su automatización.

Los métodos actuales para calcular la recirculación presentan desventajas similares. Al igual que los métodos para

determinar los caudales de acceso sanguíneo, los presentes procedimientos requieren mediciones en el lado sanguíneo del dializador y, por lo tanto, son de naturaleza invasiva. A menudo, los métodos requieren inyección de una solución extraña en el torrente sanguíneo (patentes de Estados Unidos 5.570.026, 5.510.717 y 5.510.716 de Buffaloe, IV, et al.; 5.644.240 de Brugger; 5.685.989 de Krivitski, et al., 5.595.182 y 5.453.576 de Krivitski; y 5.312.550 de Hester).

A diferencia de estas técnicas invasivas, se ha desarrollado un método que usa solamente mediciones de la concentración de solución de diálisis para determinar el nivel sanguíneo de sodio de un paciente (patente de Estados Unidos 4.923.613 de Chevallet). Se han desarrollado métodos relacionados en los que se determina el efecto de las variaciones en la concentración de soluto en las soluciones de diálisis. Los resultados se utilizan para desarrollar un perfil para optimizar las condiciones de diálisis para las necesidades del paciente (patentes de Estados Unidos 5.662.806 y 5.518.623 de Keshaviah, et al. y 5.507.723 de Keshaviah).

Se han desarrollado varios aparatos de diálisis para monitorizar los cambios en la composición de la solución de diálisis, incluyendo las patentes de Estados Unidos 4.508.622 de Polaschegg y 5.024.756 de Sternby y las patentes europeas 097.366 A2 de Polaschegg; 330.892 B1 y 547.025 B1 de Sternby; así como la solicitud de patente europea 272.414 A2 de Polaschegg.

La patente de Estados Unidos 4.508.622 de Polaschegg desvela un aparato de diálisis que comprende un circuito de sangre extracorporal y un sistema de fluido de diálisis. El circuito de sangre extracorporal incluye una vía sanguínea arterial y una vía sanguínea venosa que están conectadas a una entrada y una salida del dializador y el paciente, respectivamente. El sistema de fluido de diálisis comprende una unidad para la producción de la solución de diálisis. La composición de la solución de diálisis puede regularse por medio de un primer detector dispuesto aguas arriba del dializador y un segundo detector dispuesto aguas abajo del dializador. El detector aguas arriba y el detector aguas abajo están conectados, respectivamente, a un comparador y una unidad de evaluación que está conectada a una unidad de diferenciación para regular la composición de la solución de diálisis. El aparato de diálisis no proporciona el cálculo del caudal de acceso sanguíneo o la recirculación en base a una primera medición con un flujo sanguíneo en una primera dirección y una segunda medición con un flujo sanguíneo en una segunda dirección opuesta, dado que durante el tratamiento de la sangre, las vías sanguíneas arterial y venosa están conectadas al paciente y no se cambian o reconfiguran durante el tratamiento de la sangre.

Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de un aparato para determinar como caudales de acceso sanguíneo y recirculación mediante métodos no invasivos que no requiera la realización de mediciones en el lado sanguíneo del dializador. El aparato de la presente invención satisface dicha necesidad proporcionando por primera vez un enfoque para determinar caudal de acceso sanguíneo y recirculación exclusivamente a partir de las mediciones de la concentración realizadas en el lado del dializado del dializador, proporcionando de este modo un medio no invasivo para determinar dichos parámetros.

El problema de la invención se resuelve con las características de la reivindicación independiente 1. Realizaciones preferidas son el asunto de las reivindicaciones dependientes.

Sumario de la invención

En general, la invención proporciona un aparato para determinar de manera precisa, fiable y económica los el caudal de acceso sanguíneo y la recirculación a partir de múltiples valores de dialisancia usando un método y aparato no invasivos, de manera que es innecesario inyectar una solución extraña o insertar sensores intravasculares en el torrente sanguíneo de un paciente con el fin de realizar la determinación.

Más específicamente, esta invención proporciona un aparato de diálisis que, preferentemente, incluye un conjunto de conductos de fluido novedoso para reconfigurar la orientación de las vías arterial y venosa de un paciente entre una primera y una segunda orientaciones. En la primera orientación, la vía arterial lleva sangre desde una parte aguas arriba de la fístula de un paciente y la vía venosa lleva sangre a una parte aguas abajo de la fístula; en la segunda orientación, la vía arterial lleva sangre desde una parte aguas abajo de la fístula de un paciente y la vía venosa lleva sangre hacia una parte aguas arriba de la fístula. De este modo, la invención proporciona un aparato de diálisis automatizado para determinar el caudal de acceso sanguíneo o la recirculación a partir de múltiples mediciones de dialisancia. Además del conjunto de conductos de fluido, el aparato incluye preferentemente al menos un detector ubicado en una vía de solución de diálisis para monitorizar la concentración de una sustancia en el fluido de diálisis. Usando el(los) detector(es) para monitorizar la concentración de la sustancia aguas arriba y aguas abajo del dializador, con el método descrito en el presente documento es posible determinar valores de dialisancia para la primera y segunda orientaciones y, finalmente, un valor para un parámetro de hemodiálisis tal como el caudal de acceso sanguíneo o la recirculación. Como alternativa, el detector puede usarse solamente para medir la concentración de una sustancia en la solución de diálisis en un punto aguas abajo del dializador cuando es posible calcular la dialisancia a partir de una única medición aguas abajo; este es el caso, por ejemplo, cuando se miden las concentraciones de urea.

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

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

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

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

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

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Aparato para la determinación automatizada de parámetros de hemodiálisis

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

La fuente de solución de diálisis 30 puede ser simplemente un recipiente de una solución mezclada previamente. Más preferentemente, tal como se muestra en la figura 2, la fuente de solución de diálisis 30 incluye una mezcladora 24 que puede generar una solución de diálisis que tiene una concentración deseada de diferentes sustancias. La mezcladora 24 (no detallada) se conecta por separado mediante una vía de concentrado 22 a un tanque de concentrado 18 y mediante una vía de suministro de agua fresca 26 a un suministro de agua fresca 28. El tanque de concentrado 18 contiene concentrado, en el que el concentrado es una forma concentrada de la(s) sustancia(s) que debe(n) mezclarse con agua fresca para preparar una solución de diálisis. Puede interponerse entre el tanque de concentrado 18 y la mezcladora 24 una bomba 20 para bombear el concentrado a la mezcladora 24. El agua fresca

y el concentrado se combinan en la mezcladora 24 para dar una solución de diálisis deseada que tiene una concentración predeterminada de al menos una sustancia. En una realización preferida, la sustancia es una sal sódica, de la forma más preferente cloruro sódico. La mezcladora 24 puede incluir además un calentador (no mostrado) para calentar el agua fresca hasta una temperatura que se aproxima a la de la sangre de un paciente de diálisis y un medio para desgasificar la solución de diálisis (no mostrado). La mezcladora 24 también puede estar conectada a más de un tanque de concentrado (no mostrado) en aquellos casos en los que deben mezclarse múltiples sustancias para dar la solución de diálisis y es ventajoso tener concentrados distintos.

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

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

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

Los detectores 34, 46 pueden ser cualquier detector capaz de medir la concentración de una sustancia en una solución de diálisis. Dichos detectores incluyen, por ejemplo, aquellos capaces de realizar mediciones de conductividad, electroquímicas, espectrográficas totales o magnéticas. Los detectores 34, 46 pueden incluir un electrodo selectivo de iones. Tal como se ha indicado anteriormente, preferentemente, el detector aguas arriba 34 y el detector aguas abajo 46 son medidores de la conductividad. Cada detector 34, 46 está conectado eléctricamente mediante líneas de señal 50, 52, 60, 62 a un comparador 54, de modo que una representación de la primera y segunda mediciones puede transferirse al comparador 54. El comparador 54 puede proporcionar una lectura de las primera y segunda mediciones de concentración; de la manera más preferente, el comparador 54 evalúa las primera y segunda mediciones y proporciona una lectura de la diferencia de concentración entre las ubicaciones aguas arriba y aguas abajo. Como alternativa, el comparador 54 puede estar conectado eléctricamente mediante una línea de señal 56 a una unidad diferencial 58 que valora las primera y segunda mediciones y proporciona una lectura de la diferencia de concentración.

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

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

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

El ciclo de las mediciones, tal como se describe a continuación, está controlado por una unidad de control central 230. La unidad de control central 230 está conectada con la bomba de diálisis 48, la bomba de sangre 78, el

conjunto de conductos de fluido 66, la unidad de control 30a de diálisis, la unidad de compensación y ultrafiltración 210, el dispositivo de medición 220 y la unidad de ordenador y analizador 200 a través de vías de control S1 a S7.

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

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

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

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

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

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

una parte aguas abajo de la fístula. La segunda trayectoria de fluido hace que la sangre circule tal como se muestra en la figura 4B (de nuevo, la numeración es la misma que en la figura 1). En esta configuración, el conjunto de conductos de fluido establece una trayectoria en la que la sangre se extrae a partir de una parte aguas abajo de la fístula de un paciente, pasa a través de la segunda vía de transferencia 68 en el conjunto de conductos de fluido 66 y después a través de la vía arterial 76 hasta el lado sanguíneo 38b del dializador 38. Después de viajar a través del lado sanguíneo 38b del dializador 38, la sangre fluye a través de la vía venosa 64 de nuevo al conjunto de conductos de fluido 66, el cual después hace circular la sangre hacia la primera vía de transferencia 74 y finalmente hasta una parte aguas arriba de la fístula.

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

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

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

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

Tal como se muestra en la figura 5, el flujo de sodio en la entrada de acceso de la fístula 120 es igual al caudal de acceso sanguíneo (Qa) multiplicado por la concentración sistémica de sodio (Cs), o (Qac Cs). Entonces, la concentración de sodio en la entrada de acceso de la fístula (Cai) es simplemente el flujo de sodio dividido entre el flujo de volumen en la entrada de acceso de la fístula, dando:

$$Cai = (Qa)(Cs)/Qa \qquad (5)$$

Cuando las vías arterial y venosa están en la segunda orientación, el flujo sanguíneo a través de las vías arterial y venosa va en contracorriente con el flujo sanguíneo a través de la fístula (véase la figura 4B). En la entrada de sangre al dializador 79, el flujo de sodio es igual a la concentración de sodio en la entrada de sangre al dializador (Cbi) multiplicada por el caudal de entrada de sangre al dializador (Qbi), o (Cbic Qbi).

En la salida de sangre del dializador 63, el flujo de sodio es igual a la concentración de sodio en la salida de sangre del dializador (Cbo) multiplicada por el caudal de salida de sangre del dializador (Qbo), o (Cboc Qbo). El valor de (Cboc Qbo) es equivalente a (Cboc Qbi), ya que el flujo sanguíneo en la entrada de sangre al dializador (Qbi) y en la salida de sangre del dializador (Qbo) es el mismo cuando la velocidad de ultrafiltración es cero.

Entre los puntos 130 en los que se insertan las vías arterial y venosa, el flujo de sodio es equivalente a la suma del flujo de sodio en la entrada en el acceso de la fístula (Qac Cs) más el flujo de sodio en la salida del dializador (Cboc Qbo = Cboc Qbi), o (Qac Cs + Cboc Qbi). El caudal total en esta sección de la fístula es igual a la suma del caudal de acceso (Qa) y los caudales de dializador (Qbo = Qbi), o (Qa + Qbi). Por tanto, la concentración de sodio en la entrada de sangre al dializador (Cbi) es equivalente al cociente del flujo de sodio y el flujo de volumen entre los puntos en los que se insertan las vías arterial y venosa y puede expresarse de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$CbiCn = \frac{Qa \cdot CsCn + CboCn \cdot Qbi}{Qa + Qbi} \qquad (6)$$

donde:

Qa = caudal de entrada en el acceso

Qbi = caudal de entrada de sangre en el dializador

CbiCn = concentración de sodio o conductividad en la entrada de sangre al dializador

CsCn = concentración de sodio sistémico o conductividad en el acceso a la fístula

CboCn = concentración de sodio o conductividad en la salida de sangre del dializador

En la salida de la fístula 140, el flujo de sodio es igual al flujo de sodio en la entrada en el acceso (Qac Cs) menos el producto de la diferencia en la concentración de sodio entre la entrada y salida de sangre del dializador (Cbi - Cbo) y el caudal del dializador (Qbi), dando así Qac Cs - (Cbi-Cbo)Qbi. El flujo de volumen en la salida de la fístula es equivalente al caudal de entrada en el acceso (Qa). Por tanto, la concentración de sodio en la salida de la fístula es: Cs - [(Cbi-Cbo)Qbi/Qa].

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

$$R = \frac{Qbi}{Qa} \qquad (7)$$

donde R es la relación adimensional del caudal de acceso de dializador con respecto al sanguíneo.

La ecuación (7) puede escribirse de nuevo como:

$$Qa = Qbi/R \qquad (8)$$

Cuando la ecuación (8) se sustituye en la ecuación (6) y se resuelve para CboCn, se obtiene la siguiente ecuación:

$$CboCn = \frac{CbiCn\,(R + 1) - CsCn}{R} \qquad (9)$$

Basándose en la definición de dialisancia, es posible escribir:

$$JbCn = Dc[CbiCn - CdiCn] \qquad (10)$$

donde:

JbCn = flujo de ión sodio o su sustituto Cn fuera de la sangre;

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

CdiCn = concentración de sodio o conductividad en la entrada de solución de diálisis del dializador

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

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

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

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

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

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

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

$$\frac{Dc'}{Dc} = 1 - \frac{CbiCn2 - CbiCn1}{CdiCn2 - CdiCn1} \qquad (14)$$

donde:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La ecuación (17) demuestra que es posible calcular el caudal de acceso sanguíneo solamente a partir de dos mediciones de la dialisancia. De manera similar, es posible determinar la recirculación a partir de la ecuación (18). Aunque la derivación anterior se basó en la concentración de ión sodio, es importante darse cuenta de que el método funcionaría también con otros solutos igualmente, incluyendo, por ejemplo, dextrosa, oxígeno o colorantes añadidos al dializado. Sin embargo, la realización en la que se miden las concentraciones de sodio es particularmente ventajosa porque la conductividad del fluido de diálisis depende principalmente de la concentración de ión sodio y cloruro; además, se sabe que el aclaramiento de sodio o la dialisancia son indicativos del aclaramiento de urea. Por lo tanto, es posible determinar la dialisancia o el aclaramiento a partir de mediciones de conductividad en solitario.

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

Tal como se ha indicado anteriormente, la dialisancia obtenida para estas dos configuraciones puede determinarse de una variedad de maneras, incluyendo los métodos descritos en la sección de los antecedentes. Sin embargo, en una realización preferida, los valores de dialisancia se determinan de acuerdo con el método descrito anteriormente, en el que se hacen fluir sucesivamente soluciones de diálisis que tienen diferentes concentraciones iniciales de una sustancia a través de un dializador durante un tratamiento de diálisis y se mide la concentración de la sustancia aguas arriba y aguas abajo del dializador. Haciendo referencia de nuevo a la figura 1, a medida que se hace fluir la primera solución de diálisis a través del dializador 38, el detector aguas arriba y aguas abajo 34, 46 realizan una primera y segunda medición de la concentración de la sustancia aguas arriba (Cdi1) y aguas abajo (Cdo1) del dializador 38, respectivamente. Asimismo, cuando se hace fluir la segunda solución de diálisis a través del dializador, el detector aguas arriba y aguas abajo 34, 46 realizan una primera y una segunda medición aguas arriba (Cdi2) y aguas abajo (Cdo2), respectivamente. Preferentemente, el periodo de tiempo entre que se realiza la primera medición de la primera solución de diálisis (Cdi1) y la primera medición de la segunda solución de diálisis (Cdi2) es corto, de la forma más preferente, de aproximadamente tres minutos o menos. Esto garantiza que cualquier variación en las concentraciones sanguíneas y los valores de dialisancia sea mínima.

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

La etapa de reconfiguración puede conseguirse de varias maneras. La reconfiguración de las vías se facilita mediante el uso del conjunto de conductos de fluido 66 descrito anteriormente.

De manera importante, este enfoque global es no invasivo, a diferencia de los enfoques de la técnica anterior que requieren la inyección de soluciones en la sangre de un paciente o la inserción de sensores intravasculares para calcular los caudales de acceso sanguíneo.

<u>Cálculo de los parámetros de hemodiálisis en base a la concentración de urea</u>

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

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

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

$$CbiU = \frac{Qa \cdot CsU + CboU \cdot Qbi}{Qa + Qbi} \qquad (20)$$

donde:

Qa = caudal de entrada en el acceso

Qbi = caudal de entrada de sangre al dializador

CbiU = concentración de urea en la entrada de sangre al dializador

CsU = concentración de urea sistémica

CboU = concentración de urea en la salida de sangre del dializador

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

$$R = \frac{Qbi}{Qa} \qquad (21)$$

donde R es la relación adimensional de los caudales del dializador con respecto al acceso.

La ecuación (21) puede reescribirse como:

$$Qa = Qbi/R \qquad (22)$$

La sustitución de la ecuación (22) en la ecuación (20) y la resolución para CboU da:

$$CboU = \frac{CbiU\,(1+R) - CsU}{R} \qquad (23)$$

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

$$Du = \frac{(CbiU - CboU)}{CbiU} Qbi \qquad (24)$$

en la que Du = aclaramiento de urea o dialisancia de urea.

La resolución de la ecuación (24) para CboU da:

$$CboU = (1 - [Du/Qbi])\ CbiU \qquad (25)$$

Combinar las ecuaciones (23) y (25) y resolver para CbiU/CsU da:

$$CbiU/CsU = \frac{1}{(1+R) - R(1 - Du/Qbi)} \qquad (26)$$

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

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

$$DeU = Du \times \frac{CbiU}{CsU} \qquad (27)$$

donde:

DeU = aclaramiento efectivo o dialisancia de urea

Du = aclaramiento o dialisancia de urea

CsU = concentración sistémica de urea

Combinando las ecuaciones (26) y (27) y simplificando, se obtiene la ecuación:

$$\frac{DeU}{Du} = \frac{1}{1 + R\,(Du/Qbi)} \qquad (28)$$

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

$$Qa = \frac{DeU \cdot Du}{Du - DeU} \qquad (29)$$

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

$$R = Qbi\ (1/Dc' - 1/Dc) \qquad (30)$$

Por tanto, las ecuaciones (29) y (30) demuestran que es posible calcular un parámetro de hemodiálisis tal como el caudal de acceso (Qa) y la recirculación (R) a partir de la dialisancia de urea y la dialisancia efectivo de urea.

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

(a) calibrar el caudal de la bomba de sangre 78 que bombea sangre a través del dializador 38;

(b) controlar la velocidad de ultrafiltración a través del dializador 38 de modo que dicho flujo se reduzca a cero;

(c) reconfigurar la vía arterial 76 y la vía venosa 64 de modo que la vía arterial 76 reciba sangre de una parte aguas abajo de la fístula de un paciente y la vía venosa 64 devuelva sangre a una parte aguas arriba de la fístula de un paciente;

(d) esperar un periodo de tiempo para permitir que la sangre de un paciente circule tras invertir la vía arterial y venosa 76, 64, de modo que la concentración de urea en la entrada de sangre al dializador 79 (Cbi) y la salida de sangre del dializador 63 (Cbo) se equilibren;

(e) determinar la concentración de urea en la entrada de sangre al dializador 79 (CbiU), la salida de sangre del dializador 63 (CboU) y la salida de solución de diálisis 42 (CdoU);

(f) detener la bomba de sangre 78 de diálisis y desconectar la vía arterial 76 de la fístula 82;

(g) extraer y desechar un volumen de sangre de la fístula 82; y

(h) obtener una muestra de sangre de dicha fístula 82 para determinar un valor de la concentración sistémica de urea (CsU).

Siguiendo el procedimiento anterior, es posible obtener valores de concentración necesarios para CbiU y CboU. Con estos valores y un conocimiento del caudal al dializador de sangre, Qbi, (fijado por el operario), puede calcularse la dialisancia de urea, Du, de acuerdo con la ecuación (24). Con un valor para Du, y con el conocimiento del valor de concentración de urea en la entrada de sangre al dializador (CbiU) y la concentración sistémica de urea (CsU), es posible calcular DeU de acuerdo con la ecuación (27). El caudal de acceso sanguíneo (Qa) puede calcularse entonces a partir de los valores para Du y DeU de acuerdo con la ecuación (29) y la recirculación de acuerdo con la ecuación (30).

La etapa de reconfigurar las vías arterial y venosa 76, 64 puede automatizarse mediante el uso de un conjunto de conductos de fluido 66 tal como se ha descrito anteriormente para el método en el que se miden las concentraciones de sodio. En la realización preferida, la etapa de esperar un periodo de tiempo para permitir que Cbi y Cbo se equilibren, supone esperar aproximadamente 5 minutos después de la inversión de las vías arterial y venosa 76, 64, la etapa de extraer un volumen de sangre de la fístula 82 comprende extraer aproximadamente 10 ml de sangre y la etapa de obtener una muestra de sangre de la fístula 82 de un paciente se completa en un plazo de 15 segundos desde la etapa de desconectar la vía arterial 76 para evitar un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) tras haber terminado el efecto de recirculación cardiopulmonar. Cuando se extraen muestras para determinar CbiU, CboU y CdoU, preferentemente, todas las muestras se extraen en un periodo de tiempo muy corto; de la forma más preferente, las muestras se extraen de manera esencialmente simultánea.

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

Otra realización utiliza un proceso no invasivo similar al descrito para el sodio. Sin embargo, en este caso no es necesario utilizar el enfoque en el que se hacen fluir sucesivamente dos soluciones de diálisis diferentes que tienen concentraciones iniciales diferentes de una sustancia a través del dializador y se realizan mediciones aguas arriba y aguas abajo del dializador. En su lugar, las concentraciones de urea sólo tienen que medirse aguas abajo del dializador, puesto que la concentración de urea aguas arriba del dializador es cero. Por lo tanto, en esta realización,

es posible utilizar el aparato de diálisis descrito anteriormente en el que sólo hay un detector aguas abajo que puede medir la urea. Un ejemplo de dicho detector es el Baxter Biostat 1000.

En esta realización (haciendo referencia de nuevo a la figura 1), puede medirse la concentración sistémica de nitrógeno ureico en sangre al principio de la diálisis: (a) desviando el flujo de dializado y mediante la creación de una alta velocidad de ultrafiltración (Qf) que inunda el compartimiento 38a de dializado con ultrafiltrado de sangre, de modo que la concentración de urea es igual a la concentración de urea en agua-sangre o (b) cerrando la vía de solución de diálisis para recircular el compartimiento 38a de dializado hasta que alcanza el equilibrio con el compartimiento 38b de sangre y tiene una concentración de urea igual a la concentración de urea en sangre-agua. El tiempo requerido para estas maniobras es de aproximadamente 10 minutos y dependerá algo del dializador específico, en función de la permeabilidad hidráulica de la membrana y el volumen del compartimiento de dializado 38a. Podían desarrollarse constantes para cualquier dializador específico. La Qf equilibrada se hará fluir pasado el detector aguas abajo 46 que, en este caso, es específico para la urea. La concentración inicial de nitrógeno ureico en el dializado (Cdubl) puede medirse y usarse para calcular el nitrógeno ureico en sangre (Cbubl) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\mathbf{Cbubl = 0{,}94\ (Cdubl)} \qquad \mathbf{(31)}$$

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

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

$$\mathbf{Dubl = Cdoubl\ (Qd) / Cbubl} \qquad \mathbf{(32)}$$

La ecuación (32) se basa en la definición de la dialisancia de urea en la que Cdoubl(Qd) es la velocidad del flujo de urea desde la sangre hasta el dializado y Cbubl es la concentración en sangre. La ecuación (32) puede reorganizarse para dar:

$$\mathbf{Cbut = Cdut\ (Qd) / Dubl = Csut} \qquad \mathbf{(33)}$$

donde Cbut es la concentración de urea en sangre calculada en cualquier momento, t, utilizando un nuevo valor medido de Cdut(Qd) y Dubl medido en el punto de partida. Cuando la vía arterial 76 y la vía venosa 64 no se invierten (es decir, las vías están en la primera orientación), Cbut puede considerarse igual a la concentración sistémica de nitrógeno ureico en sangre, Csut. Por lo tanto, a partir de una medición de Cdut(Qd), en cualquier momento, es posible determinar Csu.

Inmediatamente después de tal medición, la vía arterial 76 y la vía venosa 64 pueden invertirse (es decir, las vías están reconfiguradas en la segunda orientación) y establecerse un flujo sanguíneo al dializador de contracorriente. Tras haberse inundado completamente el compartimiento 38a de dializado, generalmente en aproximadamente 4-5 minutos (se desarrollarían restricciones temporales para cualquier dializador específico Du y Qd), el detector aguas abajo 46 mide de nuevo una concentración de urea del dializado de salida (Cdout'), en la que t' es el número de minutos tras haberse invertido la vía arterial 76 y la vía venosa 64 a la segunda orientación. A continuación puede calcularse el aclaramiento efectivo de urea (Deu) a partir de la ecuación:

$$\mathbf{Deut' = Cdout'\ (Qd) / Csut} \qquad \mathbf{(34)}$$

en la que Csut se determina tal como se describió anteriormente usando la ecuación 33.

Se dispone entonces de toda la información necesaria para calcular la caudal de acceso sanguíneo de acuerdo con la siguiente ecuación que es análoga a las ecuaciones (17) y (29) anteriores:

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

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

Es necesario suponer que el aclaramiento o dialisancia de urea (Du) no ha cambiado a partir del valor de Dubl medido. El valor de Du puede disminuir debido a coagulación o presencia de recirculación, incluso con el flujo paralelo en el momento en que se mide Csut. En el caso de que Dut' no sea igual a Dubl, el cálculo de Qa puede ser erróneo. Con la dialisancia de conductividad (Dcn), dado que se han medido simultáneamente valores en serie, se sabe si ha habido alguna reducción de la dialisancia de conductividad desde el valor inicial.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de diálisis para determinar un caudal de acceso sanguíneo o recirculación que comprende:

una fuente de solución de diálisis (30);

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

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

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

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

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

medios (200) <u>configurados para calcular,</u> a partir de dichos primer y segundo valores, el caudal de acceso sanguíneo o la recirculación.

2. El sistema de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho soluto es urea.

3. El sistema de diálisis de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además:

medios (210) para establecer condiciones en dicha segunda cámara tales que un fluido que fluye a través de dicha segunda cámara tenga una concentración de urea que es igual a una concentración para la urea en dicha sangre que circula a través de dicha primera cámara;

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

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

medios de control (230) para activar dichos medios para establecer dichas condiciones y dichos medios para determinar un valor de concentración nitrógeno ureico en sangre y dichos medios para establecer un flujo de dializado de paso único después de establecer dicha primera orientación y dicha segunda orientación, respectivamente, y antes de determinar dicho primer valor y dicho segundo valor para la concentración de un soluto en dicha solución de diálisis, respectivamente.

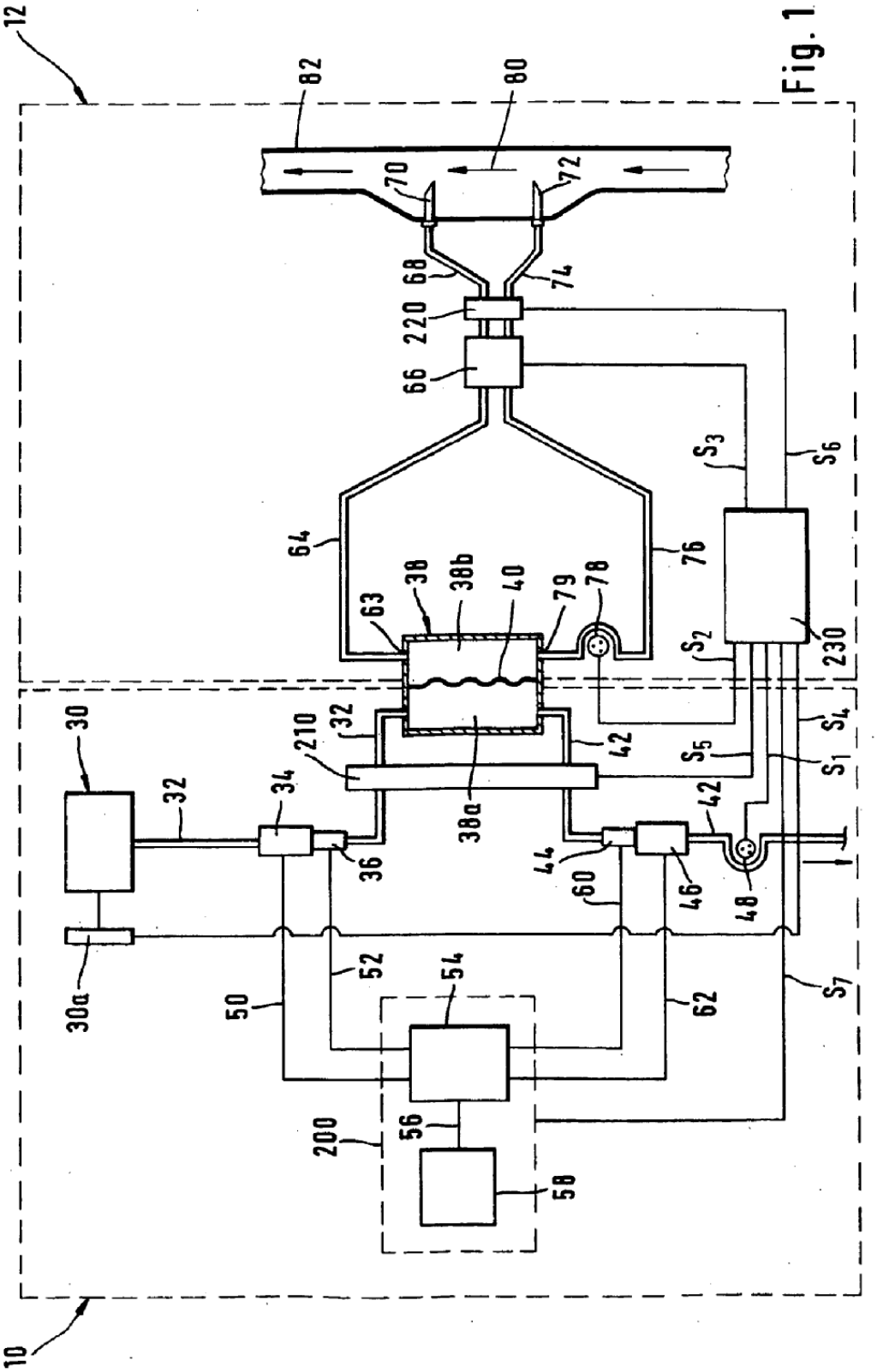
12
82
80
70
72
68
74
220
66
64
76
63
38
38b
40
79
78
S_3
S_6
S_2
230
S_4
S_5
S_1
30
32
210
34
36
38a
42
44
60
46
48
30a
50
52
54
62
S_7
200
56
58
10

Fig. 1

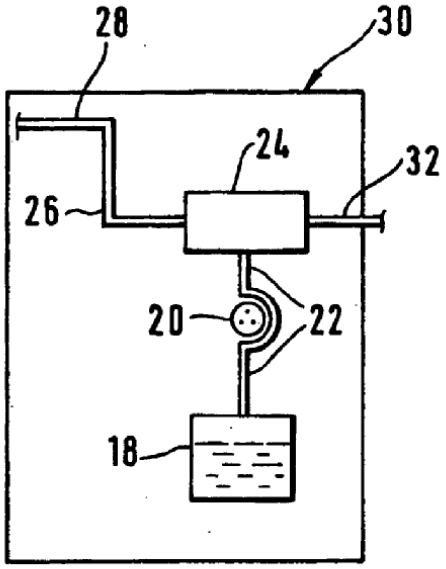
28
30
24
32
26
20
22
18

Fig. 2

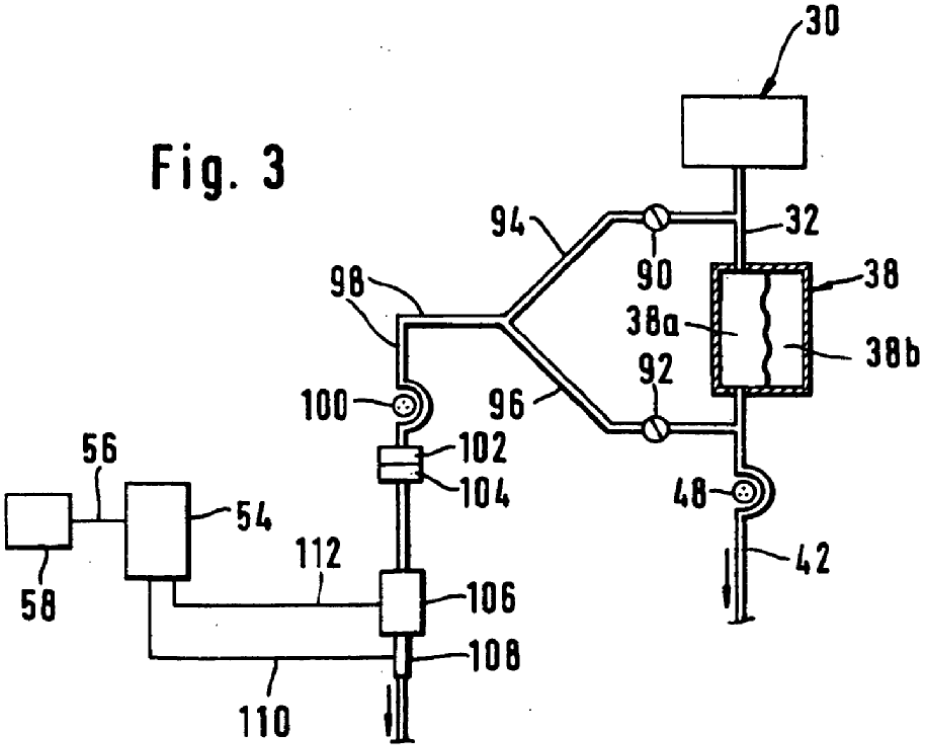
30
94
32
90
38
98
38a
38b
92
100
96
102
56
104
48
54
112
42
58
106
108
110

Fig. 3

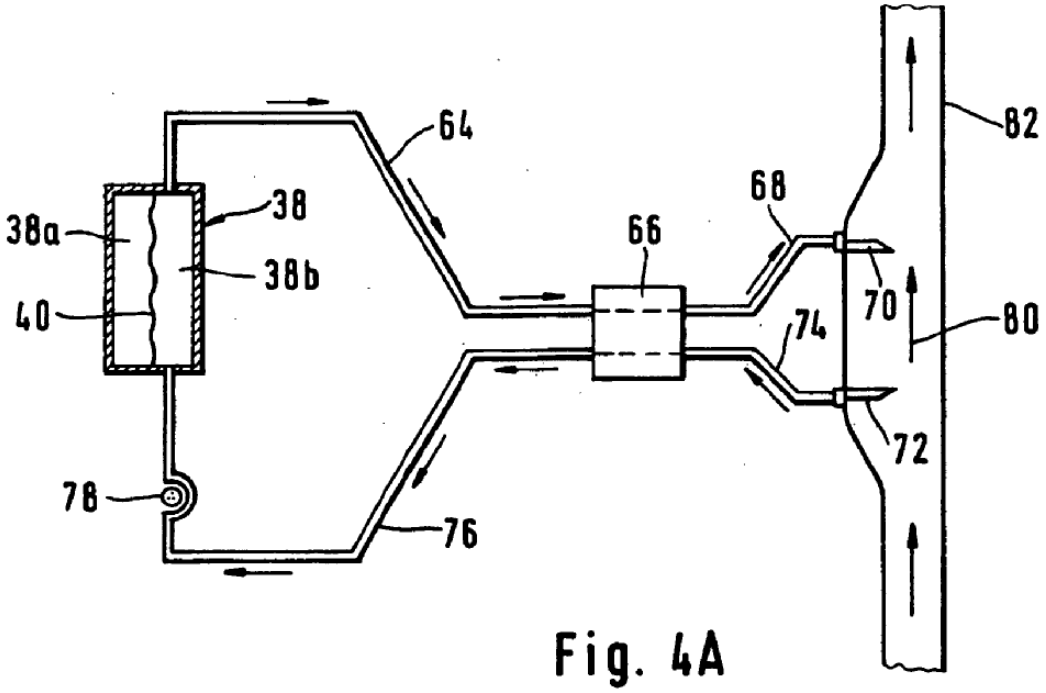
64
82
68
38
38a
66
38b
70
40
74
80
72
78
76

Fig. 4A

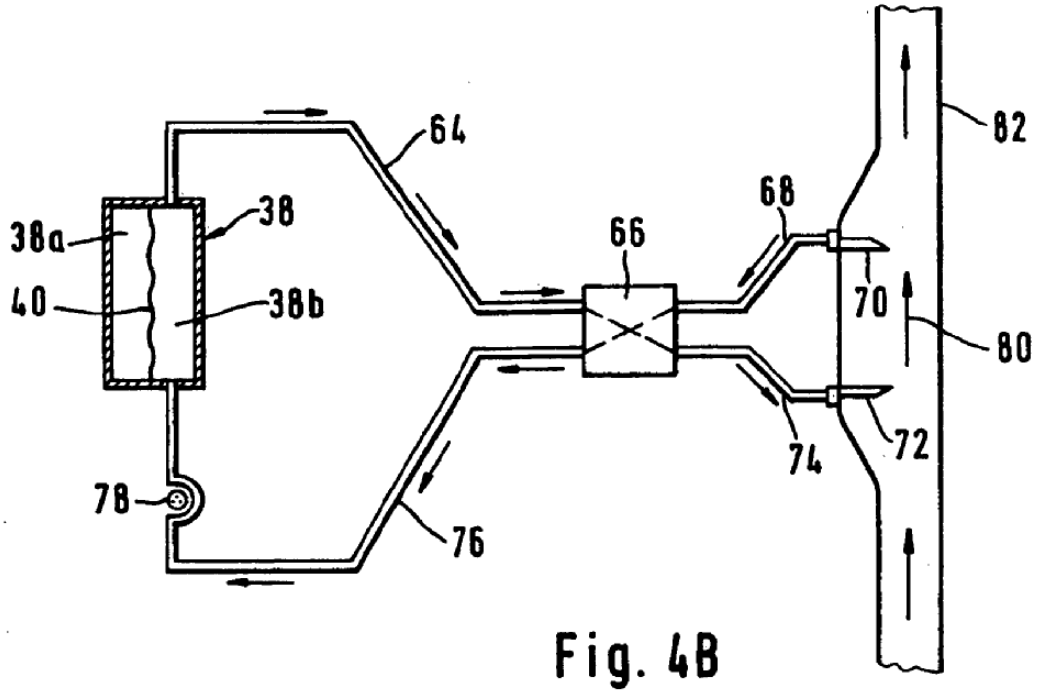
64
82
68
38
38a
66
40
38b
70
80
74
72
78
76

Fig. 4B

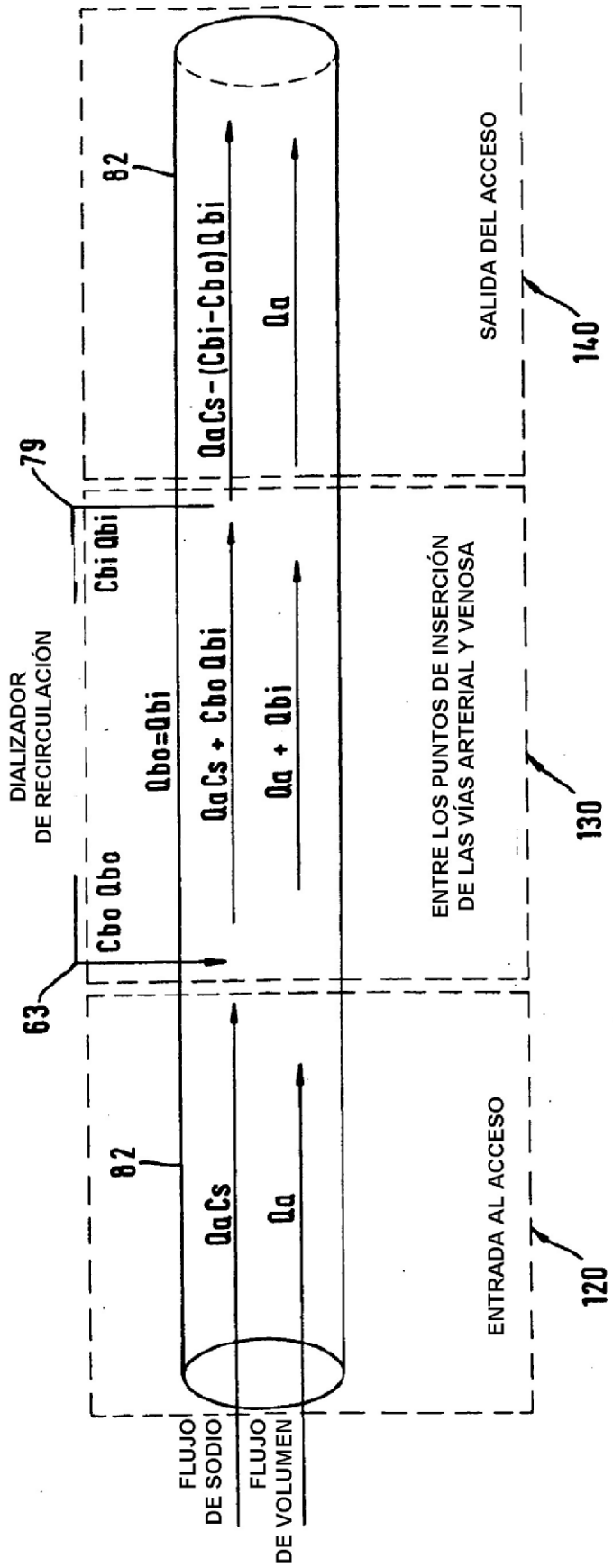
DIALIZADOR
DE RECIRCULACIÓN
63
79
82
82
Cbo Qbo
Cbi Qbi
Qbo=Qbi
QaCs
Qa
QaCs + Cbo Qbi
Qa + Qbi
QaCs-(Cbi-Cbo)Qbi
Qa
ENTRADA AL ACCESO
ENTRE LOS PUNTOS DE INSERCIÓN
DE LAS VÍAS ARTERIAL Y VENOSA
SALIDA DEL ACCESO
120
130
140
FLUJO
DE SODIO
FLUJO
DE VOLUMEN

Fig. 5