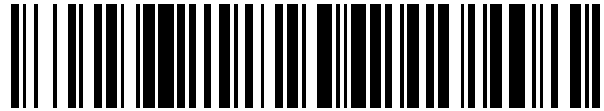


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 793**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2000 E 00204121 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 1108438**

54 Título: **Procedimiento de determinación de un parámetro significativo del progreso de un tratamiento extracorpóreo de sangre**

30 Prioridad:

02.12.1999 FR 9915196

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

26.02.2014

73 Titular/es:

**GAMBRO HOSPAL (SCHWEIZ) AG (100.0%)
Aeschenvorstadt 13
4051 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**BOSETTO, ANTONIO y
PAOLINI, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

ES 2 444 793 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

- 5 Procedimiento de determinación de un parámetro significativo del progreso de un tratamiento extracorpóreo de sangre
- La invención se refiere a un dispositivo de determinación de un parámetro significativo del progreso de un tratamiento extracorpóreo de sangre, en particular de un tratamiento de depuración que tiene como finalidad paliar la insuficiencia renal, tal como la hemodiálisis o la hemodiafiltración.
- 10 Para recordar, la hemodiálisis consiste en hacer circular, a ambos lados de la membrana semipermeable de un hemodializador, la sangre de un paciente y un líquido de tratamiento sensiblemente isotónico con respecto a la sangre, de manera que, durante la transferencia difusiva que se establece a través de la membrana para las sustancias que tienen concentraciones diferentes a ambos lados de la membrana, las impurezas de la sangre (urea, creatinina, etc.) migran de la sangre hacia el líquido de tratamiento. La concentración iónica del líquido de
- 15 tratamiento se elige también, generalmente, para corregir la concentración iónica de la sangre del paciente.
- En el tratamiento por hemodiafiltración, a la transferencia difusiva obtenida por diálisis se añade una transferencia convectiva por ultrafiltración que es el resultado de una diferencia de presión positiva creada entre el lado de la sangre y el lado del líquido de tratamiento de la membrana.
- 20 Es de máximo interés poder determinar, a lo largo de toda una sesión de tratamiento, uno o varios parámetros significativos del progreso del tratamiento con el fin de poder modificar, dado el caso, las condiciones del tratamiento tal como se fijaron inicialmente en vista de un objetivo terapéutico determinado.
- 25 Los parámetros cuyo conocimiento permite seguir el progreso del tratamiento, es decir también apreciar la adecuación de las condiciones de tratamiento fijadas inicialmente al objetivo terapéutico, son, en particular, la concentración de la sangre en un soluto dado (sodio por ejemplo), o la dialisancia D real o el aclaramiento K real del intercambiador para un soluto u otro (representando la dialisancia D y el aclaramiento K el rendimiento de depuración del intercambiador) o la dosis de diálisis administrada tras un tiempo t de tratamiento, que, según los
- 30 trabajos de Sargent y Gotch, puede ser comparable a la razón adimensional Kt/V , donde K es el aclaramiento K real para la urea, t el tiempo de tratamiento transcurrido, y V el volumen de distribución de la urea, es decir el volumen de agua total del paciente (Gotch FA, Sargent SA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney int* 1985; 28: 526-34).
- 35 Estos parámetros plantean todos el mismo problema para su determinación, que es el hecho de requerir el conocimiento preciso de una característica física o química de la sangre, si bien esta característica no puede obtenerse, en la práctica, por medición directa sobre una muestra por motivos terapéuticos, profilácticos y económicos: en primer lugar, queda descartado tomar de un paciente, con frecuencia anémico, las múltiples muestras que serían necesarias para hacer un seguimiento de la eficacia del tratamiento en el transcurso de su
- 40 evolución; además, teniendo en cuenta los riesgos asociados a la manipulación de muestras de sangre eventualmente contaminada, la tendencia general es evitar tales manipulaciones; por último, el análisis de una muestra de sangre en laboratorio es a la vez costosa y relativamente larga, lo que es incompatible con el objetivo buscado.
- 45 Se han propuesto a día de hoy varios procedimientos para determinar *in vivo* parámetros de la hemodiálisis sin tener que efectuar mediciones en la sangre.
- El documento EP 0 547 025 describe un procedimiento para determinar la concentración de una sustancia, tal como el sodio, en la sangre de un paciente que se está sometiendo a un tratamiento de hemodiálisis. Este procedimiento, que también permite determinar la dialisancia D, por ejemplo para el sodio, del hemodializador utilizado para
- 50 administrar el tratamiento, comprende las etapas de:
- hacer circular sucesivamente en el hemodializador un primer y un segundo líquidos de hemodiálisis que tienen concentraciones de sodio diferentes;
- 55
- medir la conductividad del primer y del segundo líquidos de diálisis, aguas arriba y aguas abajo del hemodializador;
- y
- calcular la concentración del sodio en la sangre del paciente (o la dialisancia D del hemodializador para el sodio) a partir de los valores de la conductividad del líquido medidos en el primer y el segundo líquidos de diálisis aguas
- 60 arriba y aguas abajo del hemodializador.
- El documento EP 0 658 352 describe otro procedimiento para la determinación *in vivo* de los parámetros de la hemodiálisis, que comprende las etapas de:
- 65
- hacer circular sucesivamente en el hemodializador al menos un primer y un segundo líquido de tratamiento que

tienen una característica (conductividad, por ejemplo) asociada a al menos uno de los parámetros significativos del tratamiento (concentración iónica de la sangre, dialisancia D, aclaramiento K, Kt/V , por ejemplo), siendo el valor de la característica en el primer líquido aguas arriba del intercambiador diferente del valor de la característica en el segundo líquido aguas arriba del intercambiador,

5

- medir en cada uno de los líquidos de tratamiento primero y segundo dos valores de la característica, respectivamente aguas arriba y aguas abajo del intercambiador;

10

- poner en circulación un tercer líquido de tratamiento en el intercambiador mientras que la característica del segundo líquido no haya alcanzado un valor estable aguas abajo del intercambiador, siendo el valor de la característica en el tercer líquido aguas arriba del intercambiador diferente del valor de la característica en el segundo líquido aguas arriba del intercambiador,

15

- medir dos valores de la característica en el tercer líquido respectivamente aguas arriba y aguas abajo del intercambiador, y

- calcular al menos un valor de al menos un parámetro significativo del progreso del tratamiento a partir de los valores medidos de la característica en el primer, el segundo y el tercer líquidos de tratamiento.

20

Otro procedimiento para la determinación *in vivo* de los parámetros de la hemodiálisis que no requiere efectuar mediciones en la sangre se describe en el documento EP 0 920 877. Este procedimiento comprende las etapas de:

25

- hacer circular en el intercambiador un líquido de tratamiento que tiene una característica que tiene un valor nominal sensiblemente constante aguas arriba del intercambiador;

- hacer variar el valor de la característica aguas arriba del intercambiador y después restablecer la característica a su valor nominal aguas arriba del intercambiador;

30

- medir y memorizar una pluralidad de valores tomados por la característica del líquido de tratamiento aguas abajo del intercambiador en respuesta a la variación del valor de esta característica provocada aguas arriba del intercambiador;

35

- determinar la superficie de una zona de perturbación aguas abajo delimitada por una línea de base y una curva representativa de la evolución con respecto al tiempo de la característica; y

- calcular el parámetro significativo de la eficacia de un tratamiento a partir de la superficie de la zona de perturbación aguas abajo y de la superficie de una zona de perturbación aguas arriba delimitada por una línea de base y una curva representativa de la evolución con respecto al tiempo de la característica aguas arriba del intercambiador.

40

Todos estos procedimientos tienen como punto en común que comprenden una modificación momentánea del valor de una característica del líquido de diálisis (la conductividad, por ejemplo) y después el restablecimiento de esta característica a su valor inicial, que es generalmente el valor de prescripción. Incluso aunque la secuenciación de las mediciones sea tal que la determinación del parámetro buscado pueda tardar menos de dos minutos (caso del segundo procedimiento mencionado), resulta que todos estos procedimientos sólo pueden ponerse en práctica seis veces a la hora.

45

Un objetivo de la invención es proponer un dispositivo de determinación de un parámetro significativo del progreso de un tratamiento extracorpóreo de sangre que sea casi continuo, fiable y sin influencia en el tratamiento que se pone en práctica.

50

Para alcanzar este objetivo se prevé un dispositivo según la reivindicación 1.

55

Este dispositivo presenta el interés de permitir una determinación precisa y continua de parámetros significativos del progreso del tratamiento a partir de mediciones efectuadas de manera continua. El paciente no se expone nunca a un líquido de tratamiento muy diferente del líquido de tratamiento prescrito (por ejemplo demasiado rico o demasiado pobre en sodio). Por otro lado, este dispositivo es poco sensible a los incidentes de cualquier naturaleza que puedan producirse en el momento de la medición de un valor aislado y que pueden falsear los cálculos posteriores haciendo intervenir un valor errático.

60

La puesta en práctica de este dispositivo de determinación continua puede realizarse según una o varias de las modalidades específicas siguientes:

65

- el parámetro (D, C_{bin} , K, Kt/V) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre se calcula cada vez que se ha memorizado un nuevo valor (C_{doutj}) de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador (1);

- la segunda serie de valores (C_{doutj}) de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador (1) comprende el último valor memorizado;

- 5
- la segunda serie de valores (C_{doutj}) de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador (1) comprende un número determinado de valores sucesivos.

10 Según una característica de la invención, se establece una correspondencia entre cada valor ($C_{doutj+z}$) de la segunda serie de valores y un valor (C_{dinj}) de la primera serie de valores, estando el valor ($C_{doutj+z}$) de la segunda serie de valores desplazado en el tiempo con respecto al valor (C_{dinj}) correspondiente de la primera serie de valores en un retardo hidráulico (T) igual al tiempo que tarda una muestra de líquido en fluir por un circuito de líquido de tratamiento conectado al intercambiador, entre un punto situado aguas arriba del intercambiador y un punto situado aguas abajo del intercambiador.

15 Cuando el retardo hidráulico (T) es uno de los coeficientes del modelo matemático, puede determinarse mediante:

- cálculo por medio del modelo matemático, para cada valor (C_{dinj}) de la primera serie de valores, de un valor ($C_{d*outj+z}$) correspondiente de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador; y
- determinación del valor óptimo del retardo hidráulico (T) para el que la correspondencia entre los valores calculados ($C_{d*outj+z}$) de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador y los valores medidos ($C_{doutj+z}$) correspondientes de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador es la más exacta.

25 Según otra característica de la invención, el cálculo de un parámetro (D , C_{bin}) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre comprende las etapas de:

- cálculo por medio del modelo matemático, para cada valor (C_{dinj}) de la primera serie de valores, de un valor ($C_{d*outj+z}$) correspondiente de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador; y
- determinación del valor óptimo del parámetro (D , C_{bin}) para el que la correspondencia entre los valores calculados ($C_{d*outj+z}$) de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador y los valores medidos ($C_{doutj+z}$) correspondientes de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador es la más exacta.

35 Según aún otra característica de la invención, el modelo matemático es lineal y la determinación del valor óptimo del parámetro (D , C_{bin}) consiste en determinar el valor del parámetro (D , C_{bin}) para el que la suma de los cuadrados de las diferencias entre valores medidos ($C_{doutj+z}$) y valores calculados ($C_{d*outj+z}$) correspondientes de la característica (C_d) aguas abajo del intercambiador es la menor.

40 Según la invención, la variación de la característica (C_d) aguas arriba del intercambiador puede realizarse según uno de los modos de realización siguientes:

- o bien la característica se regula de manera continua en función de la evolución de un parámetro de un dispositivo destinado a la puesta en práctica del tratamiento y/o de un parámetro del paciente (por ejemplo, la variación relativa del volumen de la sangre del paciente), de manera que este parámetro permanezca contenido en el interior de una horquilla de valores admisibles.
- o bien la característica se regula según una regla de variación previamente memorizada, que prevé, por ejemplo, la alternancia regular de un aumento y de una disminución de la característica, en una cantidad determinada.
- o bien la característica fluctúa a merced de las perturbaciones inherentes a la preparación del líquido de tratamiento.

55 Otras características y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto con la lectura de la descripción que sigue. Se hará referencia a la figura única que representa de manera esquemática y parcial un sistema de hemodiálisis y de hemodiafiltración adaptado a la puesta en práctica del dispositivo según la invención.

60 El sistema de hemodiálisis representado en la figura 1 comprende un hemodializador 1 que tiene dos compartimentos 2, 3 separados por una membrana 4 semipermeable. Un primer compartimento 2 tiene una entrada conectada a una canalización 5 de toma de sangre en la que se disponen una sonda 24 de medición de hemoglobina y una bomba 6 de circulación, y una salida conectada a una canalización 7 de restitución de sangre en la que está incorporada una trampa 8 de burbujas.

65 El segundo compartimento 3 del hemodializador 1 tiene una entrada conectada a una canalización 9 de alimentación en líquido de diálisis nuevo y una salida conectada a una canalización 10 de evacuación de líquido usado (líquido de diálisis y ultrafiltrado).

La canalización 9 de alimentación une el hemodializador 1 a un dispositivo 11 de preparación de líquido de diálisis que comprende una canalización 12 principal cuyo extremo superior está previsto para conectarse a una fuente de agua corriente. A esta canalización 12 principal se conectan una primera y una segunda canalización 13, 14 secundarias. La primera canalización 13 secundaria, que está conectada en bucle sobre la canalización 12 principal, está dotada de medios de conexión para el montaje de un cartucho 15 que contiene bicarbonato de sodio en forma de gránulos. Está equipada además con una bomba 16 de dosificación del bicarbonato en el líquido de diálisis, dispuesta aguas abajo del cartucho 15. La bomba 16 se hace funcionar en función de comparación entre 1) un primer valor de referencia de conductividad para la disolución que se forma en la unión de la canalización 12 principal y de la canalización 13 secundaria y 2) el valor de la conductividad de esta mezcla medido por medio de una primera sonda 17 de conductividad dispuesta en la canalización 12 principal inmediatamente aguas abajo de la unión entre la canalización 12 principal y la primera canalización 13 secundaria.

El extremo libre de la segunda canalización 14 secundaria está destinado a sumergirse en un recipiente 18 para una solución salina concentrada que contiene cloruro de sodio, de calcio, de magnesio y de potasio, así como ácido acético. La segunda canalización 14 está equipada con una bomba 19 de dosificación del sodio en el líquido de diálisis que se hace funcionar en función de la comparación entre 1) un segundo valor de referencia de conductividad para la disolución que se forma en la unión de la canalización 12 principal y de la segunda canalización 14 secundaria y 2) el valor de la conductividad de esta disolución medido por medio de una segunda sonda 20 de conductividad dispuesta en la canalización 12 principal inmediatamente aguas abajo de la unión entre la canalización 12 principal y la canalización 14 secundaria.

La canalización 9 de alimentación forma la prolongación de la canalización 12 principal del dispositivo 11 de preparación de líquido de diálisis. En esta canalización de alimentación se disponen, en el sentido de circulación del líquido, un primer caudalímetro 21, una primera bomba 22 de circulación y una tercera sonda 23 de conductividad.

El extremo aguas abajo de la canalización 10 de evacuación de líquido usado está previsto para unirse al desagüe. En esta canalización se disponen, en el sentido de circulación del líquido, una cuarta sonda 25 de conductividad, una segunda bomba 26 de circulación y un segundo caudalímetro 27. Una bomba 29 de extracción está unida a la canalización 10 de evacuación, aguas arriba de la segunda bomba 26 de circulación.

El sistema de hemodiálisis representado en la figura 1 comprende asimismo una unidad 30 de cálculo y de control. Esta unidad está unida a una pantalla 31 y a un teclado 32 mediante el que el usuario le comunica diversos valores de referencia: referencias de caudal (caudal de sangre Q_b , caudal de líquido de diálisis Q_d), referencias de conductividad utilizadas para la preparación del líquido de diálisis, referencia de duración de tratamiento, referencia de pérdida de peso WL. Por otro lado, la unidad 30 de cálculo y de control recibe información emitida por los elementos de medición del sistema, tales como los caudalímetros 21, 27, las sondas 17, 20, 23, 25 de conductividad, la sonda 24 de medición de hemoglobina. En función de las instrucciones recibidas y de modos de funcionamiento y de algoritmos programados, hace funcionar los elementos motores del sistema, tales como las bombas 6, 16, 19, 22, 26, 29.

El sistema de hemodiálisis que acaba de describirse puede funcionar según un primer modo, relativamente simple, y un segundo modo, más sofisticado.

45 Primer modo de funcionamiento:

Después de que el circuito extracorpóreo de sangre se haya enjuagado y llenado con solución salina estéril, se conecta al paciente y la bomba de sangre 6 se pone en marcha a un caudal predeterminado Q_b , 200 ml/min., por ejemplo.

50 Simultáneamente se ponen en marcha las bombas 16 y 19 del dispositivo 11 de preparación de líquido de diálisis, las bombas 22, 26 de circulación de líquido de diálisis y la bomba 29 de extracción. El caudal de las bombas 16, 19 de dosificación se regula por medio de las sondas 17, 20 de conductividad para que el líquido de diálisis tenga la concentración de bicarbonato y la concentración de sodio deseadas. El caudal Q_d de la bomba 22 de circulación dispuesta en la canalización 9 de alimentación se regula en un valor fijo (500 ml/min., por ejemplo), mientras que el caudal de la bomba 26 de circulación dispuesta en la canalización 10 de evacuación se ajusta permanentemente de manera que el caudal medido por el segundo caudalímetro 27 sea igual al caudal medido por el primer caudalímetro 21. El caudal de la bomba 29 de extracción se regula para que sea igual al caudal de pérdida de peso (calculado a partir del peso WL que se ha prescrito hacer perder al paciente y de la duración de la sesión de tratamiento) más eventualmente el caudal de un líquido perfundido al paciente.

La señal emitida por la sonda 24 de medición de hemoglobina se utiliza por la unidad 30 de control para calcular regularmente, a partir del valor inicial de la concentración de hemoglobina en la sangre, las variaciones relativas del volumen de la sangre del paciente.

65 Segundo modo de funcionamiento:

En el segundo modo de funcionamiento, la unidad 30 de control controla además la bomba 29 de extracción y/o la bomba 19 de dosificación de manera que las variaciones relativas del volumen de la sangre del paciente permanezcan en un dominio de valores admisibles.

5 La eficacia del tratamiento administrado al paciente por medio del sistema que acaba de describirse se determina de manera continua por medio del dispositivo siguiente, cuya puesta en práctica supone la definición previa de un modelo matemático que traduce, en forma de una ecuación o de un sistema de ecuaciones, la influencia de una característica (Cd) del líquido de diálisis sobre la eficacia del tratamiento, teniendo este modelo matemático al menos un coeficiente constituido por un parámetro (D, Cbin) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre.

15 En lo que sigue se tomará el ejemplo de un modelo matemático de los intercambios que se producen a través de la membrana 4 del hemodializador 1. Este modelo matemático, del que al menos uno de los coeficientes es uno de los parámetros significativos de la eficacia del tratamiento que se pretende determinar, establece una relación entre un valor de una característica de un volumen elemental del líquido de diálisis aguas arriba del hemodializador 1 y un valor de la característica de un volumen elemental aguas abajo del hemodializador 1. Así, un modelo matemático que pone en relación el valor Cdin de la concentración iónica (o de la conductividad) de una muestra de líquido de diálisis aguas arriba del hemodializador con el valor Ctout de la concentración iónica (o de la conductividad) de una muestra de líquido de diálisis aguas abajo del hemodializador puede comprender, por ejemplo, uno o varios de los coeficientes siguientes:

- la dialisancia D,
- 25 • la concentración iónica de la sangre Cbin,
- el retardo hidráulico T, que es igual al tiempo que tarda una muestra de líquido en fluir entre el punto de medición aguas arriba de la conductividad (la segunda sonda 20 de conductividad, si los valores de conductividad utilizados por la unidad 30 de cálculo son los valores de referencia, o la tercera sonda 23 de conductividad, si los valores de conductividad utilizados por la unidad 30 de cálculo son los valores medidos) y el punto de medición aguas abajo de la conductividad (la cuarta sonda 25 de conductividad); el retardo hidráulico T depende esencialmente del caudal de líquido de diálisis, del volumen de las canalizaciones 9 y 10 entre las sondas 20 ó 23 y 25 de conductividad y de la capacidad del compartimento 3 de líquido de diálisis del hemodializador 1, y
- 35 • la constante de tiempo θ del sistema; la constante de tiempo sólo depende del caudal del líquido de diálisis, del caudal de la sangre, de la superficie de la membrana 4 y del coeficiente de difusión de la membrana para el soluto considerado, es decir en este caso el sodio.

40 Una vez definido, el modelo matemático se memoriza en una memoria de la unidad 30 de control y de cálculo.

El procedimiento puesto en práctica por el dispositivo según la invención comprende una primera etapa mediante la cual la conductividad del líquido de diálisis aguas arriba del hemodializador 1 se somete, preferiblemente durante toda la sesión de tratamiento, a una sucesión de variaciones de pequeña amplitud (es decir no se desvía, o raramente lo hace, más de aproximadamente un 5% de la conductividad media del líquido de diálisis). Esta sucesión de variaciones puede estar controlada o no controlada.

50 No está controlada cuando, por ejemplo, el control de las bombas 16 y 19 no está sujeto a la perfección a las mediciones efectuadas por las sondas 17 y 20 de conductividad y el líquido de diálisis producido por el generador 11 no es del todo homogéneo.

La sucesión de las variaciones está controlada cuando, por ejemplo, sigue una regla de variación predeterminada, memorizada en una memoria de la unidad 30 de control y de cálculo: la velocidad de la bomba 19 puede, por ejemplo, o bien modificarse de manera aleatoria, o bien modificarse regularmente para que la conductividad del líquido de diálisis aumente y después disminuya de manera continua durante el mismo tiempo en una misma cantidad por encima y por debajo del valor de prescripción.

60 La sucesión de las variaciones está controlada también cuando, según el segundo modo de funcionamiento del sistema de hemodiálisis mencionado anteriormente, la concentración de sodio del líquido de diálisis está sujeta a una comparación entre la variación relativa medida del volumen de la sangre y un dominio de valores admisibles.

En una segunda etapa del procedimiento, una pluralidad de valores discretos (Cdin1...Cdinj...Cdinp) tomados por la conductividad del líquido de diálisis aguas arriba del hemodializador 1, en los instantes t1...tj...tn, se memorizan en la unidad 30 de control y de cálculo. Dos instantes sucesivos cualesquiera tj, tj+1 se separan por un mismo período de muestreo Ts. Cuando las variaciones de la conductividad están controladas, son preferiblemente los valores de conductividad correspondientes a las señales de control los que se memorizan. En cambio, cuando las variaciones

de conductividad son resultado del modo de producción del líquido de diálisis, los valores ($C_{din1} \dots C_{dinj} \dots C_{dinp}$) de conductividad que se memorizan se miden por medio de la tercera sonda 23 de conductividad.

En una tercera etapa del procedimiento, una pluralidad de valores discretos ($C_{dout1} \dots C_{doutj} \dots C_{doutp}$) de la conductividad del líquido de diálisis se miden aguas abajo del hemodializador 1, en los instantes $t_1 \dots t_j \dots t_n$, por medio de la cuarta sonda 25 de conductividad, y se memorizan en la unidad 30 de control y de cálculo. A cada valor de la conductividad C_{dinj} en el instante $t = j$ aguas abajo del hemodializador le corresponde un valor de la conductividad $C_{doutj+n}$ aguas arriba del hemodializador en el instante $t = j+z$, siendo el desplazamiento temporal entre estos dos valores igual al retardo hidráulico T (es decir $z = T/T_s$).

La etapa siguiente del procedimiento es una etapa de cálculo. Para cada valor (C_{dinj}) de una serie de m valores de la conductividad aguas arriba del dializador, y a partir de un valor estimado inicial (D_1) del parámetro (por ejemplo, la dialisancia D) del que se pretende determinar el valor real en todo momento, la unidad 30 de cálculo y de control calcula, por medio del modelo matemático, un valor ($C_{d*outj+z}$) de la conductividad aguas abajo del hemodializador 1 (en lo sucesivo, el símbolo $*$ indica un valor calculado). Cada valor ($C_{d*outj+z}$) calculado de la conductividad aguas abajo para el instante $t = j+z$ se compara entonces con el valor ($C_{doutj+z}$) medido aguas abajo en el instante $t = j+z$. Si el resultado de la comparación indica que los valores calculados ($C_{d*outj+z}$) y los valores medidos ($C_{doutj+z}$) están próximos (si su diferencia o su cociente es, por ejemplo, inferior a un umbral predeterminado), la unidad 30 de cálculo y de control presenta el valor numérico D_1 del parámetro D utilizado en los cálculos como el valor real instantáneo del parámetro. En caso contrario, la unidad 30 de cálculo repite las operaciones anteriores con un segundo, después eventualmente un tercer, un cuarto, etc. valor numérico D_2, D_3, D_4 del parámetro D , hasta que el resultado de la comparación sea satisfactorio.

Cuando el modelo matemático utilizado es de primer orden, un método particularmente apropiado para la determinación de la dialisancia D es el método de los mínimos cuadrados, que se recuerda que consiste en seleccionar el valor numérico (D_1, D_2, \dots, D_n) de la dialisancia D para el que la suma de los cuadrados de las diferencias entre valor medido y valor calculado correspondiente de la característica aguas abajo del hemodializador es mínima, es decir:

$$\sum [C_{doutj+z} - C_{d*outj+z}]^2$$

Según la invención, el procedimiento que acaba de describirse es continuo:

- en todo momento, los m valores ($C_{dout1} \dots C_{doutm}$) de la conductividad aguas abajo medidos a partir de los cuales se efectúan los cálculos incluyen el último o uno de los últimos valores ($C_{dout1} \dots C_{doutm}$) de la conductividad agua abajo medidos;
- el parámetro D del que se pretende establecer el valor real se determina cada vez que se mide y se memoriza un nuevo valor de la conductividad aguas abajo (C_{doutj}), o, más generalmente todas las veces que se memoriza un número entero de nuevos valores (C_{doutj}) (por ejemplo cada dos o tres valores).

El número de valores m a partir del cual se determina el parámetro D se elige en función del periodo de muestreo T_s , de manera que la duración total de adquisición de estos m valores sea suficientemente corta para que pueda considerarse que la concentración iónica de la sangre permanece constante durante esta duración de adquisición.

A partir del valor real de la dialisancia D , de un valor de la conductividad C_{dinj} fijado o medido aguas arriba del hemodializador 1, del valor correspondiente de la conductividad $C_{doutj+z}$ medido aguas abajo del hemodializador 1, y del caudal Q_d del líquido de diálisis, la unidad 30 de cálculo y de control puede calcular la concentración iónica equivalente de la sangre C_{bin} aplicando la fórmula clásica:

$$D = Q_d \times \frac{C_{dinj} - C_{doutj+z}}{C_{bin} - C_{dinj}}$$

La unidad 30 de cálculo y de control puede calcular además el aclaramiento K real para la urea, a partir del valor real de la dialisancia D , y a partir de tablas de correspondencia, previamente memorizadas, entre la dialisancia D para el sodio y el aclaramiento K para la urea.

Por último, a partir del aclaramiento K real, de la duración transcurrida del tratamiento t , y del volumen V de distribución de la urea en el paciente (que depende del peso medio, del sexo y de la edad), la unidad 30 de cálculo y de control también puede calcular la dosis de diálisis administrada Kt/V .

Ejemplo 1:

5 Un primer ejemplo de modelo matemático, en el sentido de la invención, se deriva de la ecuación diferencial siguiente que representa la transferencia de una sustancia ionizada (sodio) a través de la membrana de un hemodializador en el que se ponen en circulación, a ambos lados de la membrana, la sangre de un paciente y un líquido de diálisis:

$$\frac{dC_{dout}(t)}{dt} = \frac{1}{\emptyset} [-C_{dout}(t) + (1-Dr) \times C_{din}(t-T) + Dr \times C_{bin}(t)] \quad (I)$$

10 con $Dr = D/Qd$, donde Qd es el caudal de líquido de diálisis y D es la dialisancia.

En esta ecuación:

- 15 - $C_{din}(t)$ es la concentración de sodio en el líquido de diálisis, aguas arriba del hemodializador
 - $C_{dout}(t)$ es la concentración de sodio en el líquido de diálisis, aguas abajo del hemodializador
 20 - $C_{bin}(t)$ es la concentración de sodio en la sangre, aguas arriba del hemodializador
 - T es el retardo hidráulico
 - \emptyset es la constante de tiempo
 25 - Dr es la dialisancia relativa

30 Partiendo de la observación de que, en un intervalo de tiempo del orden de algunos minutos, la concentración iónica de la sangre C_{bin} no varía sensiblemente, y al considerar únicamente valores discretos tomados por la conductividad aguas arriba (C_{binj}) y aguas abajo (C_{boutj}) del hemodializador en instantes sucesivos $t_1...t_j, t_{j+1}...t_m$, la ecuación (I) puede reescribirse de la manera siguiente:

$$C_{doutj+z+1} = a \times C_{doutj+z} + b \times C_{dinj} + c \quad (II)$$

35 con $z = T/T_s$, siendo T_s el periodo de muestreo de la conductividad del líquido de diálisis, representando por tanto los valores $C_{doutj+z}$ y C_{dinj} la conductividad de un mismo volumen de líquido antes y después de su paso por el hemodializador. En este ejemplo se supondrá que el retardo hidráulico se conoce.

40 Los coeficientes a, b, c de la ecuación (II) están asociados a los coeficientes de la ecuación diferencial (I) de la manera siguiente:

$$\emptyset = - \frac{T_s}{\ln(a)} \quad (III)$$

$$Dr = 1 - \frac{b}{1 - e^{-T_s/\emptyset}} \quad (IV)$$

$$C_{bin} = \frac{c}{Dr \times (1 - e^{-T_s/\emptyset})} \quad (V)$$

45 Según la invención, las ecuaciones (II) a (V) constituyen un modelo matemático que puede utilizarse para la puesta en práctica de un procedimiento de determinación de la dialisancia D y de la concentración C_{bin} del sodio en la

sangre durante un tratamiento de diálisis.

Una primera etapa del procedimiento consiste en hacer variar permanentemente, alrededor de un valor medio, la conductividad del líquido de diálisis.

5 El valor C_{din} tomado por la conductividad aguas arriba del dializador (valor medido o valor de referencia) se memoriza regularmente y de manera acumulativa en una memoria de la unidad 30 de cálculo, que contiene por tanto permanentemente una pluralidad de valores discretos de la conductividad ($C_{din1}...C_{dinj}...C_{dinp}$) tomados aguas arriba del hemodializador 1 respectivamente en los instantes $t_1...t_j...t_p$ separados por el periodo de muestreo T_s .

10 Asimismo, el valor C_{dout} tomado por la conductividad aguas abajo del dializador (valor medido) se memoriza regularmente y de manera acumulativa en una memoria de la unidad 30 de cálculo, que contiene por tanto permanentemente una pluralidad de valores discretos de la conductividad ($C_{dout1}...C_{doutj}...C_{doutp}$) tomados aguas abajo del hemodializador 1 respectivamente en los instantes $t_1...t_j...t_p$ separados por el periodo de muestreo T_s .

15 Para determinar el valor de C_{bin} y de D en el instante t_p , la unidad de cálculo está programada para plantear, a partir de una primera serie de m valores C_{din} y de una segunda serie de m valores C_{dout} , una serie de ecuaciones:

$$C_{d*outj+z+1} = [a \times C_{d*outj+z} + b \times C_{dinj} + c] + err_{j+z}$$

20 en la que err_{j+z} es la diferencia entre el valor calculado $C_{d*outj+z}$, por medio de la ecuación (II), de la conductividad para el instante $j+z$ aguas abajo del hemodializador y el valor medido $C_{doutj+z}$ de la conductividad en el instante $j+z$ aguas abajo del hemodializador.

25 Es decir, en forma matricial:

$$Z = H \times P + E$$

donde

$$30 \quad Z = \begin{bmatrix} C_{d*out1+z} \\ C_{d*out2+z} \\ \dots \\ C_{d*outm+z-1} \\ C_{d*outm+z} \end{bmatrix} \quad H = \begin{bmatrix} C_{d*outz} & C_{din0} & 1 \\ C_{d*out1+z} & C_{din1} & 1 \\ \dots & \dots & 1 \\ C_{d*outm+z-2} & C_{dinm-2} & 1 \\ C_{d*outm+z-1} & C_{dinm-1} & 1 \end{bmatrix}$$

$$P = \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \end{bmatrix} \quad E = \begin{bmatrix} err_z \\ err_{1+z} \\ \dots \\ err_{m+z-2} \\ err_{m+z-1} \end{bmatrix}$$

35 La unidad de cálculo está programada además para poner en práctica el método de los mínimos cuadrados mediante el cual es posible determinar la matriz P para la que la diferencia entre los valores calculados C_{d*out} y medidos C_{dout} es la menor, es decir:

$$P = (H' \times H)^{-1} \times H \times Z$$

40 donde H' es la matriz transpuesta de H .

Cuando P se conoce, es decir los coeficientes a, b, c, la unidad 30 de cálculo calcula y presenta C_{bin} y D a partir de las ecuaciones (III) a (V).

El cálculo de la varianza V de la diferencia err = C_d*out - C_{dout}, según la fórmula:

$$V = \frac{(Z - H \times P)^{-1} \times (Z - H \times P)}{m - 3}$$

proporciona una indicación acerca de la precisión del valor de la dialisancia D y de la concentración iónica de la sangre C_{bin} determinadas por medio del procedimiento según la invención.

Según la invención, cada vez que se memoriza un nuevo par de valores C_{din}j, C_{dout}j+z, la unidad 30 de cálculo determina un nuevo valor de la dialisancia D y un nuevo valor de la concentración iónica de la sangre C_{bin} a partir de las dos series más recientes de los m valores tomados por la conductividad del líquido de diálisis aguas arriba y aguas abajo del dializador.

Ejemplo 2:

En este ejemplo, el modelo matemático es el mismo que antes, pero el retardo hidráulico T no se conoce. El procedimiento según la invención comprende entonces una etapa preliminar de determinación del retardo hidráulico que consiste en ejecutar de manera iterativa los cálculos que acaban de describirse utilizando cada vez un valor numérico diferente del retardo hidráulico T. El valor del retardo hidráulico que se conserva al final de esta etapa preliminar es aquél para el que la varianza V de la diferencia err = C_d*out - C_{dout} es la menor.

Naturalmente no es necesario repetir esta etapa de determinación del retardo hidráulico cada vez que se memoriza un nuevo par de valores de conductividad C_{din}j, C_{dout}j+z. No obstante, cada vez que se modifica el caudal de líquido de diálisis, o si se utiliza un nuevo hemodializador durante la sesión, el retardo hidráulico debe calcularse de nuevo.

Ejemplo 3:

La unidad 30 de control impone una variación periódica (por ejemplo sinusoidal) a la conductividad del líquido de diálisis preparado por el generador 11 de líquido de diálisis.

Según la invención, el valor C_{din} tomado por la conductividad aguas arriba del dializador (valor medido o valor de referencia) se memoriza regularmente y de manera acumulativa en una memoria de la unidad 30 de cálculo, que contiene por tanto permanentemente una pluralidad de valores discretos de la conductividad (C_{din}1...C_{din}j...C_{din}p) tomados aguas arriba del hemodializador 1 respectivamente en los instantes t1...tj...tp separados por el periodo de muestreo T_s.

Asimismo, el valor C_{dout} tomado por la conductividad aguas abajo del dializador (valor medido) se memoriza regularmente y de manera acumulativa en una memoria de la unidad 30 de cálculo, que contiene por tanto permanentemente una pluralidad de valores discretos de la conductividad (C_{dout}1...C_{dout}j...C_{dout}p) tomados aguas abajo del hemodializador 1 respectivamente en los instantes t1...tj...tp separados por el periodo de muestreo T_s.

A partir de una primera serie de m valores de la conductividad aguas arriba del hemodializador, la unidad 30 de cálculo está programada para determinar la amplitud |C_{din}| de la variación de la conductividad aguas arriba del hemodializador. Asimismo, a partir de una segunda serie de m valores de la conductividad aguas abajo del hemodializador, la unidad 30 de cálculo está programada para determinar la amplitud |C_{dout}| de la variación de la conductividad aguas abajo del hemodializador.

Siempre que el periodo de la variación periódica impuesta a la conductividad se elija suficientemente grande con respecto a la constante de tiempo Ø del sistema, la dialisancia relativa D_r puede calcularse simplemente por medio de la fórmula siguiente:

$$D_r = \frac{D}{Q_d} = 1 - \frac{|C_{dout}|}{|C_{din}|}$$

Para calcular la concentración iónica de la sangre C_{bin}, la unidad 30 de cálculo determina previamente, a partir de los m últimos valores de conductividad registrados, la conductividad media C_{din}M aguas arriba del hemodializador y

la conductividad media C_{doutM} aguas abajo del hemodializador, y después aplica la fórmula siguiente:

$$C_{bin} = \frac{1}{D_r} \times C_{doutM} - \frac{(1 - D_r)}{D_r} \times C_{dinM}$$

- 5 Lo interesante de este segundo modo de realización de la invención es que no requiere en ningún momento conocer el retardo hidráulico T .

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de determinación continua de un parámetro (D, Cbin, K, Kt/v) significativo de la eficacia de un tratamiento extracorpóreo de la sangre que consiste en hacer circular a ambos lados de la membrana (4) semipermeable de un intercambiador (1) de membrana la sangre de un paciente y un líquido de tratamiento, comprendiendo este dispositivo:
- medios (22, 26) para hacer circular en el intercambiador (1) un líquido de tratamiento que tiene una característica (Cd) asociada a la eficacia del tratamiento;
 - medios (16, 17, 19, 20; 19, 30) para provocar una sucesión de variaciones de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1);
 - medios (30) para memorizar de manera continua una pluralidad de valores (Cdin1...Cdinj...Cdinp) de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1);
 - medios (25, 30) para medir y memorizar de manera continua una pluralidad de valores (Cdout1...Cdoutj... Cdoutp) tomados por la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) en respuesta a las variaciones de la característica (Cd) provocadas aguas arriba del intercambiador (1);
- caracterizado por
- medios (30) de cálculo para calcular, cada vez que se ha memorizado un número determinado de nuevos valores (Cdoutj) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1), un parámetro (D, Cbin, K, Kt/v) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre, a partir de una primera serie de valores (Cdinj) de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1), de una segunda serie de valores (Cdoutj) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1), y por medio de un modelo matemático de la influencia de la característica (Cd) sobre la eficacia del tratamiento, teniendo el modelo matemático al menos un coeficiente constituido por un parámetro (D, Cbin) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque los medios (30) de cálculo calculan el parámetro (D, Cbin, K, Kt/v) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre cada vez que se ha memorizado un nuevo valor (Cdoutj) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1).
3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la segunda serie de valores (Cdoutj) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) comprende el último valor memorizado.
4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la segunda serie de valores (Cdoutj) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) comprende un número determinado de valores sucesivos.
5. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque los medios (30) de cálculo establecen una correspondencia entre cada valor (Cdoutj+z) de la segunda serie de valores y un valor (Cdinj) de la primera serie de valores, estando el valor (Cdoutj+z) de la segunda serie de valores desplazado en el tiempo con respecto al valor (Cdinj) correspondiente de la primera serie de valores en un retardo hidráulico (T) igual al tiempo que tarda una muestra de líquido en fluir por un circuito (9, 10) de líquido de tratamiento conectado al intercambiador (1), entre un punto situado aguas arriba del intercambiador (1) y un punto situado aguas abajo del intercambiador (1).
6. Dispositivo según la reivindicación 5, caracterizado porque los medios (30) de cálculo determinan el valor del retardo hidráulico (T).
7. Dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado porque el retardo hidráulico (T) es uno de los coeficientes del modelo matemático y porque, para determinar el valor del retardo hidráulico (T), los medios (30) de cálculo:
- calculan por medio del modelo matemático, para cada valor (Cdinj) de la primera serie de valores, un valor (Cd*outj+z) correspondiente de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1); y
 - determinan el valor óptimo del retardo hidráulico (T) para el cual la correspondencia entre los valores calculados (Cd*outj+z) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) y los valores medidos (Cdoutj+z) correspondientes de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) es la más exacta.
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque, para calcular un parámetro (D,

Cbin) significativo de la eficacia del tratamiento extracorpóreo de la sangre, los medios (30) de cálculo:

- calculan por medio del modelo matemático, para cada valor (Cdinj) de la primera serie de valores, un valor (Cd*outj+z) correspondiente de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1); y
 - determinan el valor óptimo del parámetro (D, Cbin) para el que la correspondencia entre los valores calculados (Cd*outj+z) de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) y los valores medidos (Cdoutj+z) correspondientes de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador (1) es la más exacta.
9. Dispositivo según la reivindicación 8, caracterizado porque el modelo matemático es lineal y porque, para determinar el valor óptimo del parámetro (D, Cbin), los medios (30) de cálculo determinan el valor del parámetro (D, Cbin) para el que la suma de los cuadrados de las diferencias entre valores medidos (Cdoutj+z) y valores calculados (Cd*outj+z) correspondientes de la característica (Cd) aguas abajo del intercambiador es la menor.
 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque los medios (19, 30) para provocar una sucesión de variaciones de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1) regulan la característica (Cd) en función de la evolución de un parámetro de un dispositivo (29) destinado a la puesta en práctica del tratamiento y/o de un parámetro del paciente, de manera que este parámetro permanezca contenido en el interior de una horquilla de valores admisibles.
 11. Dispositivo según la reivindicación 10, caracterizado porque el parámetro del paciente es la variación relativa del volumen de la sangre del paciente.
 12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque, en vista de hacer variar la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1), los medios (30) de memorizado contienen una regla de variación de la característica aguas arriba del intercambiador (1) memorizada previamente.
 13. Dispositivo según la reivindicación 12, caracterizado porque los medios (19, 30) para provocar una sucesión de variaciones de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1) provocan la alternancia regular de un aumento y de una disminución de la característica (Cd), en una cantidad determinada.
 14. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende además medios (11) para preparar el líquido de tratamiento y porque la variación de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1) es inherente a las perturbaciones asociadas a la preparación del líquido de tratamiento.
 15. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque comprende además medios (23) para medir los valores (Cdinj) de la característica (Cd) aguas arriba del intercambiador (1).
 16. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la característica del líquido de tratamiento asociada a la eficacia del tratamiento es una característica (Cd) del líquido de tratamiento asociada a los intercambios a través de la membrana del intercambiador (1) y porque el modelo matemático de la influencia de la característica (Cd) sobre la eficacia del tratamiento es un modelo matemático de los intercambios a través de la membrana del intercambiador (1).
 17. Dispositivo según la reivindicación 16, caracterizado porque la característica (Cd) del líquido de tratamiento está asociada a los intercambios de iones, de solutos o a los intercambios térmicos a través de la membrana del intercambiador (1).
 18. Dispositivo según la reivindicación 17, caracterizado porque el parámetro significativo de la eficacia de un tratamiento extracorpóreo de la sangre es la dialisancia (D) y porque el modelo matemático está definido por las ecuaciones siguientes:

$$Cd_{outj+z+1} = a \times Cd_{outj+z} + b \times C_{dinj} + c$$

$$\emptyset = - \frac{T_s}{\ln(a)}$$

$$Dr = 1 - \frac{b}{1 - e^{-Ts/\theta}}$$

$$C_{bin} = \frac{c}{Dr \times (1 - e^{-Ts/\theta})}$$

en las que:

- 5
- C_{dinj} es la concentración de sodio en el líquido de tratamiento, aguas arriba del intercambiador (1);
 - C_{doutj} es la concentración de sodio en el líquido de tratamiento, aguas abajo del intercambiador (1);
- 10
- T_s es el periodo de muestreo;
 - θ es la constante de tiempo;
 - $Dr = D/Q_d$ es la dialisancia relativa, siendo Q_d el caudal de líquido de tratamiento y siendo D la dialisancia.
- 15
19. Dispositivo según la reivindicación 17, caracterizado porque los medios (19, 30) para provocar una sucesión de variaciones de la característica (C_d) aguas arriba del intercambiador (1) imponen a la característica (C_d) del líquido de diálisis una variación periódica, y porque los medios (30) de cálculo calculan la amplitud $|C_{din}|$ de la variación de la conductividad aguas arriba del intercambiador (1) a partir de la primera serie de valores (C_{dinj}) y la amplitud $|C_{dout}|$ de la variación de la conductividad aguas abajo del intercambiador (1) a partir de la segunda serie de valores (C_{doutj}).
- 20
20. Dispositivo según la reivindicación 19, caracterizado porque el parámetro significativo de la eficacia de un tratamiento extracorpóreo de la sangre es la dialisancia (D) y porque el modelo matemático está definido por la ecuación siguiente:
- 25

$$Dr = \frac{D}{Q_d} = 1 - \frac{|C_{dout}|}{|C_{din}|}$$

en la que Q_d es el caudal del líquido de tratamiento.

- 30
21. Dispositivo según la reivindicación 20, caracterizado porque los medios (30) de cálculo calculan además la conductividad media C_{dinM} aguas arriba del intercambiador (1) a partir de la primera serie de valores (C_{dinj}) y la conductividad media C_{doutM} aguas abajo del intercambiador (1) a partir de la segunda serie de valores (C_{doutj}).
- 35
22. Dispositivo según la reivindicación 21, caracterizado porque el parámetro significativo de la eficacia de un tratamiento extracorpóreo de la sangre es la concentración iónica C_{bin} de la sangre aguas arriba del intercambiador (1) y porque el modelo matemático está definido por la ecuación siguiente:

$$C_{bin} = \frac{1}{Dr} \times C_{doutM} - \frac{(1 - Dr)}{Dr} \times C_{dinM}$$

40

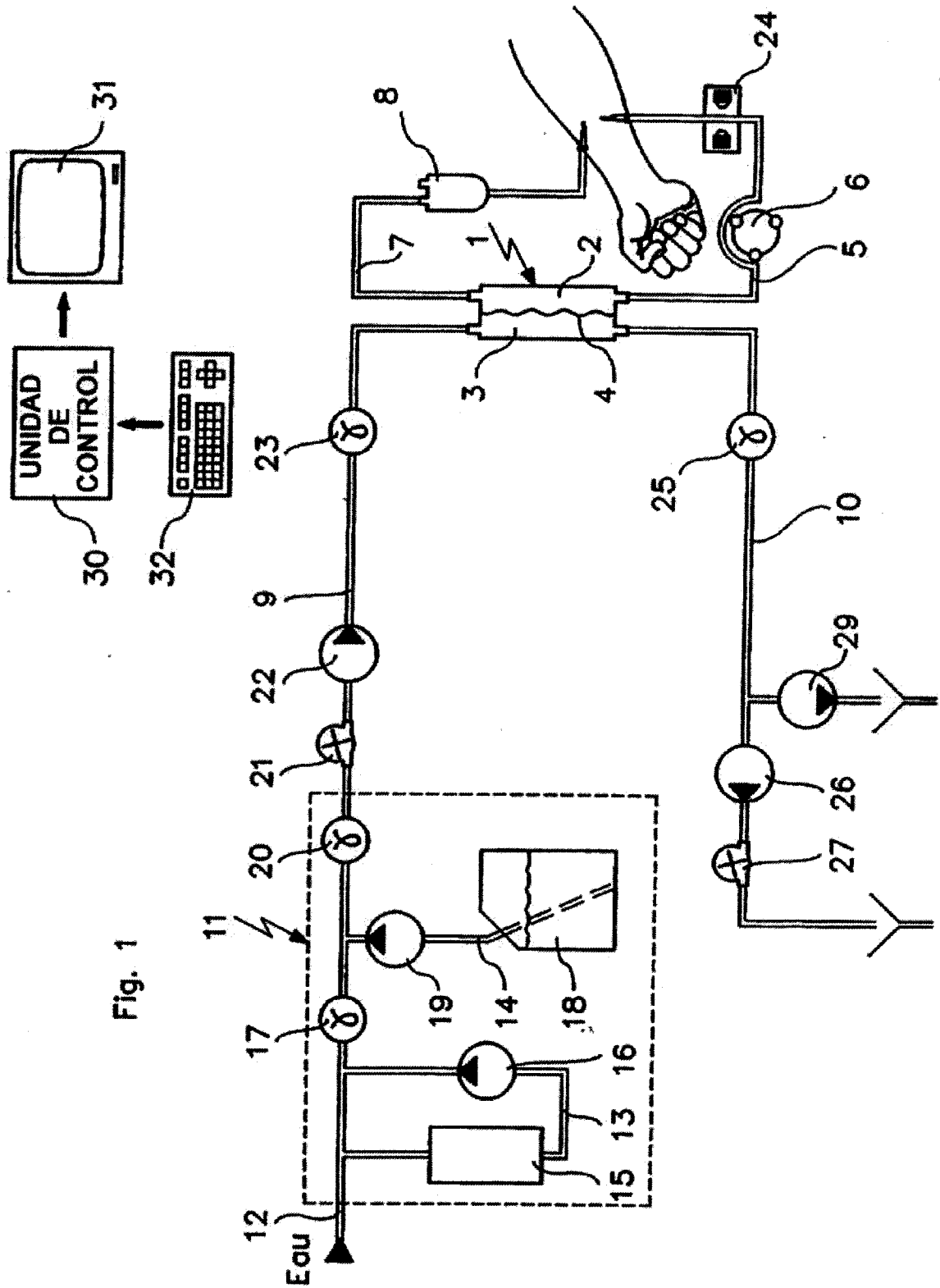


Fig. 1