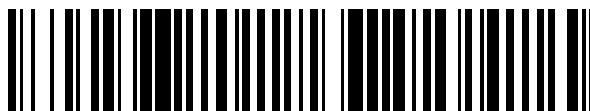


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 715**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00

(2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011** **E 11716154 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2558966**

54 Título: **Predicción y optimización de terapia para la hemoterapia de la insuficiencia renal, especialmente de la hemodiálisis domiciliaria**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 325113 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2014

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)

**One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y**

BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

**AKONUR, ALP;
LEYPOLDT, JOHN KENNETH;
LO, YING-CHENG y
AGAR, BARIS UGUR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 501 715 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

Predicción y optimización de terapia para la hemoterapia de la insuficiencia renal, especialmente de la hemodiálisis domiciliaria

Antecedentes

- 5 La presente divulgación se refiere, en general, a sistemas de diálisis. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a sistemas de predicción y optimización de terapia y procedimientos de hemodiálisis, especialmente hemodiálisis domiciliaria («HDD»).

10 La hemodiálisis («HD») en general se sirve de la difusión para eliminar productos de desecho de la sangre de un paciente. La difusión tiene su origen en un gradiente difusivo que tiene lugar a través de la membrana de diálisis semipermeable entre la sangre y una solución electrolítica denominada dializado. La hemofiltración («HF») es una terapia renal sustitutiva alternativa que depende de un transporte convectivo de toxinas desde la sangre de un paciente. Esta terapia consiste en añadir fluido de sustitución o de reemplazo al circuito extracorpóreo durante el tratamiento (típicamente entre diez y noventa litros de dicho fluido). Ese fluido de sustitución y el fluido acumulado por el paciente entre los tratamientos se ultrafiltra durante el curso del tratamiento de HF, proporcionando un mecanismo de transporte convectivo que resulta particularmente beneficioso para eliminar moléculas medianas y grandes (en hemodiálisis se elimina una pequeña cantidad de desechos junto con el fluido ganado entre las sesiones de diálisis; sin embargo, el arrastre del soluto como consecuencia de la eliminación de ese ultrafiltrado no es suficiente para proporcionar un aclaramiento convectivo).

20 La hemodiafiltración («HDF») es una modalidad de tratamiento que combina aclaramientos convectivo y difusivo. La HDF usa dializado que fluye a través de un dializador, de manera similar a la hemodiálisis estándar, dando lugar a un aclaramiento difusivo. Además, la solución de sustitución se administra directamente al circuito extracorpóreo, lo que da lugar a un aclaramiento convectivo.

25 La hemodiálisis domiciliaria («HDD») ha tenido hasta la fecha de una aceptación limitada, aunque los resultados clínicos de esta modalidad son más atractivos que la hemodiálisis convencional. Los tratamientos de hemodiálisis diarios ofrecen ventajas en comparación con las visitas dos o tres veces por semanas a un centro de tratamiento. En ciertos casos, un paciente que recibe tratamientos más frecuentes elimina más toxinas y productos de desecho que un paciente que recibe tratamientos menos frecuentes pero tal vez más largos.

30 En cualquiera de los tratamientos de hemoterapia enumerados anteriormente, existe una técnica que va de la mano con la ciencia. Diferentes pacientes responderán de manera diferente a la misma terapia. En los centros en los que se realizan la mayoría de las diálisis, la terapia de un paciente se rectifica con el tiempo con la ayuda de un grupo de personal médico o de enfermería. En el caso de la terapia domiciliaria, el paciente acudirá a la clínica o a la consulta médica con regularidad, p. ej., mensualmente, pero típicamente no dispondrá de personal médico o de enfermería en su casa para ayudarlo a optimizar la terapia. Por esta razón, es deseable un mecanismo que ayude a optimizar una hemodiálisis u otro tratamiento de hemoterapia en las primeras fases tras el inicio de la diálisis.

35 La terapia domiciliaria o HDD también le ofrece al paciente opciones de terapia a las que no tiene acceso el paciente tratado en un centro. Por ejemplo, la HDD permite realizar la terapia durante la noche, si así se desea, mediante una modalidad de aguja sencilla o doble. Cualquier terapia, incluida una terapia nocturna, se puede realizar durante una cantidad de tiempo que el paciente puede seleccionar. Ya que no es necesario que el paciente se desplace a un centro, el paciente puede realizar la terapia los días que le resulten más convenientes, p. ej., los fines de semana. De manera similar, el paciente puede elegir una frecuencia de terapia o un número de terapias por semana, que le resulte más conveniente y/o más efectiva. Esta mayor flexibilidad viene acompañada de preguntas, p. ej., el paciente puede preguntarse si es mejor realizar seis terapias por semana de 2,5 horas por terapia o cinco terapias por semana de tres horas por terapia. Por esta razón adicional, no solo es deseable disponer de una forma de ayudar a optimizar de antemano una hemodiálisis u otro tratamiento de hemoterapia, también es deseable conocer qué sucederá al modificar los parámetros terapéuticos de la terapia optimizada.

La optimización de las terapias de hemodiálisis para un paciente en hemodiálisis también se puede realizar conociendo los niveles séricos de fósforo del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y en los períodos intermedios. Sin embargo, los niveles séricos de fósforo variarán en función del tipo de paciente en hemodiálisis y de las características de las sesiones de tratamiento de hemodiálisis.

50 Los modelos unicompartmentales o bicompartimentales convencionales no permiten explicar la cinética del fósforo en plasma o suero (los dos términos se usarán indistintamente) durante los tratamientos de HD. Los planteamientos previos se han limitado al suponer que la distribución del fósforo está confinada a los compartimentos clásicos de los fluidos intracelular y extracelular (p. ej., Spalding y cols., *Kidney International*, Vol 61, 2002, págs. 655-667). Se pueden usar modelos cinéticos más exactos capaces de describir la cinética del fósforo durante los tratamientos de HD y el período de rebote posterior a la diálisis durante las sesiones de tratamiento de HD corta («SHD») y HD convencional («CHD») para predecir los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en pacientes tratados con terapias de HD. Esta información puede ser útil para determinar las pautas de tratamiento óptimas para los pacientes en hemodiálisis.

Sumario

La presente invención da a conocer un procedimiento *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 1 y un dispositivo informático de acuerdo con la reivindicación 12. Solamente las realizaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones constituyen realizaciones de la invención.

5 La presente divulgación expone dos realizaciones principales. En una primera realización principal, denotada con el número romano I más adelante, la presente divulgación expone sistemas y procedimientos para una hemoterapia de la insuficiencia renal, tal como hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración y, en particular, para la hemodiálisis domiciliaria («HDD»). Los sistemas y procedimientos de la presente divulgación tienen, en una realización, tres componentes principales, los cuales se pueden almacenar en uno o más ordenadores, tales como el ordenador de personal médico, clínico o de enfermería (denominados colectivamente en la presente memoria «médico», a menos que se especifique lo contrario). El ordenador del médico puede estar en comunicación en red de datos con la máquina de terapia de la insuficiencia renal, p. ej., a través de Internet, de una red de área local o de área extensa. De manera alternativa, la salida del ordenador del médico se puede almacenar en un dispositivo de memoria portátil tal como una unidad de bus serie universal («USB») que se toma y se inserta en la máquina de terapia de la insuficiencia renal. El primer componente es un componente de estimación. El segundo componente es un componente de predicción. El tercer componente es un componente de optimización. La salida del componente de estimación se usa como entrada tanto a los componentes de predicción como a los de optimización. Tanto los componentes de predicción como los de optimización se pueden usar para determinar prescripciones terapéuticas que darán lugar a aclaramientos de soluto adecuados, p. ej., beta 2-microglobulina («β2-M») y fósforo o fosfato (los dos términos se usarán indistintamente). A continuación, el médico charla con el paciente para escoger una o más prescripciones elegidas, las cuales son, a juicio del paciente, las que mejor se adaptan al estilo de vida del paciente.

Como se muestra más adelante, las entradas al componente de optimización son las salidas de terapia deseadas por los médicos. La salida del componente de optimización es una o más prescripciones terapéuticas adecuadas para el tratamiento del paciente mediante una máquina de hemoterapia renal, tal como una máquina de hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prescripción terapéutica puede fijar parámetros terapéuticos, tales como (i) frecuencia de terapia, p. ej., número de terapias por semana, (ii) duración de la terapia, p. ej., entre una hora y ocho horas, (iii) tipo de terapia, p. ej., aguja sencilla frente a aguja doble, (iv) caudal de dializado y/o volumen total de dializado reciente usado durante la terapia, (v) caudal de sangre, (vi) velocidad de ultrafiltración y/o volumen total de ultrafiltrado eliminado durante la terapia, (vii) composición del dializado, p. ej., conductividad, y (viii) parámetros del dializador o hemofiltro, tales como capacidad de aclaramiento del dializador o nivel de flujo.

El componente inicial o de estimación incluye una prueba que se realiza en el paciente mientras se somete al paciente a la terapia de elección, p. ej., hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prueba usa un grupo de parámetros de prescripción terapéutica, tales como el tiempo de tratamiento, el caudal de sangre y el caudal de dializado. Mientras se realiza el tratamiento del paciente, se toman muestras de sangre a diversos tiempos durante el tratamiento, p. ej., a intervalos de media hora, cuarenta y cinco minutos o una hora. Las muestras se analizan con el fin de determinar la concentración de ciertos marcadores terapéuticos, tales como concentración de urea (molécula pequeña), beta 2-microglobulina («β2-M») (molécula mediana) y fosfato (ciertas terapias de diálisis pueden eliminar demasiado fosfato, por lo que es deseable saber si el paciente puede estar predispuesto a este fenómeno). En general, la concentración de cada uno de los marcadores se reducirá con el tiempo a medida que la urea, la β2-M y el fosfato se eliminan de la sangre del paciente.

Seguidamente, los resultados de concentración o aclaramiento se alimentan a una serie de modelos o algoritmos para que el componente de estimación determine un grupo de parámetros de paciente estimados para (i) el paciente en particular, (ii) la molécula en particular y (iii) su algoritmo correspondiente. Por ejemplo, uno de los parámetros es G , el cual es la velocidad de generación correspondiente al soluto o a la molécula en particular producidos como resultado de la ingesta alimentaria, p. ej., alimentos y bebidas. K_D , otro parámetro de paciente estimado, es el aclaramiento del dializador para la molécula. K_C , un parámetro estimado adicional, es el coeficiente de área de transferencia de masa intercompartimental del paciente para la molécula o el soluto. K_M , otro parámetro estimado, es el aclaramiento por movilización de fósforo que determina la velocidad a la cual se libera el fósforo hacia el espacio extracelular. V , otro parámetro más que se puede estimar, es el volumen de distribución de fósforo. Más adelante se comentan otros parámetros estimados.

El componente de predicción usa los parámetros de paciente estimados alimentados a los módulos o algoritmos desde el módulo o componente de estimación para calcular los resultados de aclaramiento de uno o más solutos, p. ej., urea, β2-M y/o fosfato, sobre un grupo diverso de parámetros de prescripción terapéutica. El componente de predicción también usa parámetros de paciente supuestos. Por ejemplo, K_{NR} , es el coeficiente renal residual para la molécula o soluto (a menudo, en este término también se incluye el aclaramiento no renal del soluto), que se puede considerar una constante, de manera que no es necesario estimarlo para cada caso individual. Más adelante se muestran en detalle gráficos que ilustran la salida del componente de predicción, en los cuales se representa a lo largo del eje x una combinación de duración de la terapia y frecuencia de terapia, y se representa a lo largo del eje y una concentración de soluto, p. ej., urea, β2-M o fosfato. Los gráficos proporcionan (i) una indicación visual del nivel de concentración promedio del soluto y (ii) estiman el nivel de concentración máxima que alcanzará el soluto. Los gráficos se pueden usar para determinar uno o

más parámetros clínicamente aceptables, tales como el Kt/V estándar de la urea y la concentración plasmática media previa al tratamiento («CPM») de β_2 -M y la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, todos los cuales, a su vez, ayudan a identificar la prescripción terapéutica apropiada y personalizada. El médico puede comunicar las prescripciones aceptables al paciente, quien selecciona una o más prescripciones elegidas para descargarla a la máquina de HDD.

El componente de optimización funciona a la inversa del componente de prescripción y se encarga por su parte de introducir los niveles de concentración de soluto deseados en los modelos del componente de estimación, usando los parámetros estimados del componente de estimación para determinar un grupo optimizado de parámetros de prescripción terapéutica para el paciente. La optimización tiene en cuenta el aclaramiento de la concentración de soluto deseado por el médico para el paciente para uno o más solutos, así como la preferencia del paciente, p. ej., en cuanto a la frecuencia y duración de la terapia. En un ejemplo, el componente de optimización introduce un requerimiento del médico en términos de aclaramientos de urea, β_2 -M y fosfato, lo cual da lugar a una pluralidad de prescripciones terapéuticas que satisfacen los requerimientos de aclaramiento. A continuación, el médico y el paciente pueden ver las prescripciones terapéuticas aceptables y seleccionar una o más prescripciones elegidas para cargarlas en la hemoterapia de la insuficiencia renal, p. ej., máquina de HDD.

De esta manera, tanto el componente de predicción como el de optimización pueden conducir a prescripciones terapéuticas elegidas que se descargan a la máquina de HDD. El componente de optimización puede resultar más fácil de usar durante la elección de una prescripción terapéutica adecuada que los componentes de predicción, ya que es menos iterativo (para el médico) que el componente de predicción. Sin embargo, el componente de predicción puede aportar información más detallada para el médico y para una prescripción terapéutica en particular. De esta manera, en una implementación particularmente útil de la presente invención, el sistema estima, optimiza y permite elegir y después predecir resultados detallados para la prescripción terapéutica optimizada y elegida.

Se contempla la posibilidad de poder actualizar periódicamente los parámetros de paciente estimados del paciente, p. ej., G , V_D , K_{IC} y K_M con el fin de ajustarse a un estado cambiante del paciente y ajustarse a los datos reales obtenidos de terapias pasadas. Por ejemplo, es posible que el paciente se someta periódicamente a análisis de sangre, de manera que la prescripción descargada se pueda modificar si los resultados de los análisis de sangre justificasen dicha modificación. De esta forma, los tres componentes se pueden modificar cíclicamente o actualizar periódicamente, p. ej., una o dos veces al año, o con la frecuencia que el médico estime necesaria.

En la segunda realización principal denotada con el número romano II, explicada más adelante (no incluida en las reivindicaciones), la presente invención expone procedimientos para predecir concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis. En una realización, el procedimiento incluye la medición de las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (« Q_{UF} ») calculada como una diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre un tiempo de tratamiento total de la sesión de tratamiento, la estimación de un aclaramiento por movilización de fósforo (« K_M ») y un volumen de distribución de fósforo antes de la diálisis (« K_{PRE} ») para el paciente, y la predicción del C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis con los valores de K_M y V_{PRE} estimados del paciente. El C del paciente se puede medir cada 15 o 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

En otra realización (no incluida en las reivindicaciones), un dispositivo informático para predecir las concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con el C de un paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una Q_{UF} calculada como una diferencia entre el peso corporal del paciente en hemodiálisis antes y después de la diálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre un tiempo de tratamiento total de la sesión de tratamiento, (b) estimar K_M y V_{PRE} para el paciente y (c) predecir el C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R , K_D o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo.

En otra realización más (no incluida en las reivindicaciones), un procedimiento para determinar los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis incluye la obtención de una generación neta de fósforo («G») del paciente en hemodiálisis, la determinación de los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis (« C_{SS-PRE} ») del paciente en hemodiálisis y la simulación del efecto de al menos un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis.

En una realización (no incluida en las reivindicaciones), un dispositivo informático para determinar los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con G a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo de un paciente

en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis, (b) determinar C_{SS-PRE} del paciente y (c) simular el efecto de al menos un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en el C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R , K_D , K_M , V_{PRE} , t_x , F , C_{PRE} aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo. El dispositivo informático puede mostrar una pauta de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de manera que C_{SS-PRE} se encuentre dentro de un intervalo deseado.

Por consiguiente, una ventaja de la presente divulgación consiste en dar a conocer sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal mejorados.

Otra ventaja de la presente divulgación consiste en dar a conocer sistemas y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal que cuentan con una herramienta de predicción de la terapia con la cual los médicos pueden ajustar las hemoterapias de la insuficiencia renal, p. ej., terapias de HDD, para pacientes específicos con respecto a las principales mediciones del aclaramiento de soluto.

Otra ventaja más de la presente divulgación consiste en dar a conocer sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que ofrezcan a los médicos múltiples opciones para lograr los objetivos deseados.

Otra ventaja adicional de la presente divulgación consiste en dar a conocer sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que empleen un procedimiento de análisis clínicamente viable y práctico para ayudar a caracterizar la respuesta del paciente a una hemoterapia renal particular.

Una ventaja más de la presente divulgación consiste en dar a conocer sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que ayuden a reducir la cantidad de ensayo y error para optimizar una hemoterapia para el paciente.

Una ventaja adicional de la presente invención consiste en dar a conocer sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que ayuden al paciente a intentar optimizar las opciones terapéuticas en consonancia con su estilo de vida.

Otra ventaja de la presente invención consiste en predecir con exactitud los niveles plasmáticos de fósforo en un paciente durante una hemodiálisis corta, diaria convencional y nocturna.

Una ventaja más de la presente divulgación consiste en predecir con exactitud los niveles plasmáticos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en un paciente que se mantenga en una terapia de hemodiálisis durante un tiempo especificado.

Otra ventaja adicional de la presente divulgación consiste en desarrollar o modificar pautas de tratamiento de hemodiálisis de manera que los niveles plasmáticos y séricos de fósforo de un paciente en hemodiálisis se mantengan dentro de un intervalo deseado.

Una ventaja adicional más de la presente divulgación consiste en dar a conocer sistemas que desarrollen o modifiquen pautas de tratamiento de hemodiálisis de manera que los niveles plasmáticos y séricos de fósforo de un paciente en hemodiálisis se mantengan dentro de un intervalo deseado.

Aún una ventaja más de la presente divulgación consiste en ahorrar dializado y otros suministros de diálisis, lo que simplifica la terapia y reduce el coste de la terapia.

En la presente memoria se describen características y ventajas adicionales, las cuales resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las figuras.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una vista general esquemática de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 2 es un ejemplo de una pantalla de selección de componente del sistema de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 3 es un ejemplo de una pantalla de entrada de estimación de parámetro de paciente de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 4 es un ejemplo de una pantalla de salida de estimación de parámetro de paciente de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 5 es un ejemplo de una pantalla de entrada de predicción de la terapia de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 6 es un ejemplo de una pantalla de salida de predicción de la terapia de una realización de un sistema y

procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 7 es un ejemplo de una pantalla de entrada de optimización de la terapia de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

5 La figura 8A es un ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de la terapia de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura 8B es otro ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de la terapia de una realización de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

La figura La figura 9 es un diagrama de flujo esquemático que resume algunas de las características del sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.

10 La figura 10 ilustra una realización de un dispositivo informático de la presente divulgación.

La figura 11 es una descripción conceptual del modelo seudounicompartimental.

La figura 12 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 1 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.

15 La figura 13 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 2 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.

La figura 14 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 3 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.

La figura 15 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 4 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.

20 La figura 16 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 5 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.

La figura 17 es un modelo conceptual usado para describir el balance de masa de fósforo en estado estable durante un período promediado en el tiempo.

25 La figura 18 ilustra el efecto de la frecuencia de tratamiento *per se* sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis como una función del aclaramiento de fosfato del dializador.

La figura 19 muestra los efectos de un incremento del tiempo y de la frecuencia de tratamiento con referencia a las formas nocturnas de hemodiálisis.

La figura 20 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis de $K_M = 50$ ml/min.

30 La figura 21 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis de $K_M = 50$ ml/min.

La figura 22 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis de $K_M = 150$ ml/min.

35 La figura 23 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis de $K_M = 150$ ml/min.

Descripción detallada

1. ESTIMACIÓN, PREDICCIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA

Haciendo referencia ahora a los dibujos, y en particular a la figura 1, el sistema 10 ilustra un sistema y procedimiento de optimización de la presente divulgación para implementar una prescripción terapéutica en una máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal 100, tal como una máquina de diálisis, y en particular una máquina de hemodiálisis domiciliaria («HDD»). Una máquina de HDD particularmente bien adecuada para funcionar los sistemas y procedimientos de la presente divulgación se expone en las siguientes solicitudes de patente de EE. UU.: (i) Pub. de EE. UU. N.º 2008/0202591, (ii) Pub. de EE. UU. N.º 2008/0208103, (iii) Pub. de EE. UU. N.º 2008/0216898, (iv) Pub. de EE. UU. N.º 2009/0004033, (v) Pub. de EE. UU. N.º 2009/0101549, (vi) Pub. de EE. UU. N.º 2009/0105629, Pub. de EE. UU. N.º 2009/0107335, y (vii) Pub. de EE. UU. N.º 2009/0114582. La máquina de HDD incluye al menos un procesador y al menos una memoria que están específicamente modificados o programados para aceptar una prescripción terapéutica que se desee ejecutar, la cual es prescrita por personal médico, clínico o de enfermería (por motivos de comodidad, en adelante se denominarán colectivamente como un médico 14, a menos que se especifique lo contrario). La terapia se

descarga a la máquina de HDD (por motivos de comodidad, en adelante se denominará colectivamente «máquina de HDD» a las máquinas de hemodiálisis domiciliaria, hemofiltración domiciliaria, hemodiafiltración domiciliaria o terapia renal sustitutiva continua («TRSC») a menos que se especifique lo contrario), p. ej., a través de un dispositivo de almacenamiento de memoria, tal como una unidad flash o una unidad de bus serie universal («USB») o a través de Internet u otra red de datos de área local o de área extensa.

A un paciente 12 se le pueden facilitar varias terapias adecuadas y se le permite seleccionar entre las terapias, p. ej., en función de la agenda del paciente para ese día o esa semana. Las solicitudes de patente de EE. UU. que describen la puesta a disposición y la selección de múltiples terapias de diálisis peritoneal son las siguientes: (i) Pub. de EE. UU. N.º 2010/0010424, (ii) Pub. de EE. UU. N.º 2010/0010423, (iii) Pub. de EE. UU. N.º 2010/0010426, (iv) Pub. de EE. UU. N.º 20100010427, y (v) Pub. de EE. UU. N.º 20100010428, asignada cada una de ellas al cesionario de la presente divulgación.

El sistema 10 incluye tres componentes, a saber, un componente de estimación 20, un componente de predicción 40 y un componente de optimización 60.

Componente de estimación

El componente de estimación 20 incluye una prueba de paciente 22, la cual en realidad consiste en realizar la terapia de elección, p. ej., una terapia de hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o TRSC en el paciente 12 y tomar muestras de sangre a diferentes tiempos, p. ej., a cinco tiempos diferentes, durante la terapia real. La terapia de prueba, p. ej., puede ser una terapia de cuatro horas, en la que los tiempos de muestra son, p. ej., al inicio de la prueba, 1/2 hora, una hora y dos horas; o la terapia de prueba puede ser, p. ej., una terapia de ocho horas, en la que se toman muestras al inicio de la terapia y a una hora, dos horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas y ocho horas. Las duraciones de la terapia de prueba y el número de muestras se pueden variar según se desee.

Cada una de las muestras de sangre se analiza con el fin de determinar el nivel de concentración de ciertos solutos marcadores, tales como urea 24 (molécula pequeña), beta 2-microglobulina («β2-M») 26 (molécula mediana) y fosfato 28. Se sabe que para ciertos pacientes que realizan ciertas terapias de diálisis, p. ej., terapias más largas, en las que es posible que se elimine demasiado fosfato del paciente, se llega al punto en el que, en algunos casos, es necesario devolver fosfato al paciente. El sistema 10 contempla la determinación de si el paciente puede estar predispuesto a experimentar bajos niveles de fosfato.

Los niveles de concentración determinados en tiempos conocidos durante la terapia se alimentan a una serie de modelos o algoritmos 30, un modelo para cada soluto implicado, p. ej., un primer modelo 30a para la urea 24, un segundo modelo 30b para la β2-M 26 y un tercer modelo 30c para el fosfato 28. Cada uno de los modelos 30 (denominados colectivamente como modelos 30a, 30b, 30c, ... 30n) puede incluir uno o más algoritmos. En la presente memoria se comentan los modelos 30 adecuados.

La salida del componente de estimación 20 incluye una multitud de parámetros de paciente estimados 32 para cada soluto 24, 26 y 28 implicado, los cuales se basan en los resultados sanguíneos del paciente usando los modelos 30 y, por lo tanto, específicos del paciente. Aunque en la presente divulgación es importante que los parámetros de paciente estimados 32 estén adaptados a las características fisiológicas del paciente, el médico puede estimar que una prueba sanguínea es demasiado extenuante o invasiva. De esta forma, el sistema 10 también contempla los parámetros de estimación 32 en lugar de usar datos empíricos, p. ej., valores de parámetros típicos para el paciente basados, por ejemplo, en la edad, el peso, el sexo, el grupo sanguíneo, la tensión arterial típica, la estatura, la duración de la terapia, el estado nutricional e información patológica relacionada con la cinética del soluto o de los solutos de interés. Se cree que estos datos se pueden desarrollar con el tiempo usando el sistema 10. Los parámetros importantes para los modelos 30 del sistema 10 incluyen los parámetros de paciente estimados 32 y los valores 42 conocidos, supuestos o calculados (fuera del modelo), tales como:

K_{IC} , el cual es el coeficiente de difusión intercompartimental del paciente para la molécula o el soluto y es un parámetro estimado 32;

K_D , el cual es un valor conocido de aclaramiento del dializador para la molécula o el soluto en particular y puede ser un parámetro 42 calculado fuera del modelo;

K_M , el cual es el aclaramiento por movilización de fósforo del paciente y es un parámetro estimado 32;

K_{NR} , el cual es el coeficiente renal residual del paciente para la molécula o el soluto en particular, y que puede ser un parámetro 42 supuesto como constante;

V es el volumen de distribución de fósforo y es un parámetro estimado 32;

G , el cual es la velocidad de generación para el soluto o la molécula en particular producida a partir de la ingesta del paciente y es un parámetro estimado 32 o puede ser un parámetro supuesto 42;

V_P , el cual es el volumen perfundido o extracelular, es un parámetro estimado 32;

V_{NP} , el cual es el volumen no perfundido o intracelular, es un parámetro estimado 32;

V_D , el cual es el volumen de distribución del soluto en el cuerpo, igual a $V_P + V_{NP}$ para urea y beta2-microglobulina, es un parámetro estimado 32;

5 C_P , el cual es la concentración extracelular del soluto, es un parámetro 42 determinado a partir de la prueba 22 y, por lo tanto, es conocido en los modelos 30 del componente de estimación 20 (cabe indicar que C_P no solo puede ser un componente de estimación medido 20, sino que C_P también se puede predecir junto con C_{NP} mediante un módulo de predicción, después de lo cual se pueden comparar las versiones medidas y predichas de C_P , etc. con el fin de calibrar el rendimiento del sistema 10);

10 C_{NP} , el cual es la concentración intracelular del soluto y no se puede medir, no es un resultado de la prueba 22 y no es una entrada a los modelos, sino que es una salida predicha de los componentes de predicción y optimización;

Φ_{NP} , el cual es una relación entre el volumen del compartimento intracelular y el volumen de distribución total y Φ_P , el cual es la relación entre el volumen del compartimento extracelular y el volumen de distribución total, siendo ambos parámetros 42 conocidos a partir de la literatura; y

15 α , la cual es una ingesta de fluido interdialítica, en decir, ingesta de agua, es un parámetro 42 calculado fuera de los modelos 30 basada en un aumento de peso o ingesta de fluidos promedio.

Como se mostró anteriormente, existen por lo menos siete parámetros estimados 32, a saber, K_{IC} , K_M , V , G , V_P , V_{NP} y V_D , en donde V_{NP} y V_D están relacionados con V_D a través de Φ_P y Φ_{NP} . Por motivos de comodidad, en la figura 1 solo se ilustran tres de ellos, a saber, K_{IC} , V_P y V_{NP} . Se debe apreciar que cualquiera, algunos o todos los siete parámetros se pueden estimar a través del componente de estimación 20 y los modelos 30. Se contempla la posibilidad de permitir que el médico elija los parámetros deseados que se han de estimar, p. ej., a través de casillas de selección como las mostradas en la figura 5 para los solutos debajo del componente de predicción 40.

25 En la presente memoria también se comentan parámetros operacionales 44, tales como el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen de ultrafiltración, así como parámetros operacionales 44 que afectan el estilo de vida del paciente, tales como:

T , el cual es, un caso, la duración de tiempo en el cual se toma cada muestra en el componente de estimación 20, y, por lo tanto, es un parámetro 42 conocido para la prueba 22 del componente de estimación 20 y el cual es, en otro caso, la duración de la diálisis en los componentes de predicción 40 y de optimización 60; y

30 F , el cual es la frecuencia de terapia, se toma como uno para la terapia sencilla de la prueba 22, pero se varía en los componentes de predicción 40 y de optimización 60.

Componente de predicción

A continuación, los parámetros de paciente estimados 32 se alimentan a los modelos en el componente de predicción 40, en particular en la rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50. La rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50 usa en esencia los mismos modelos o algoritmos 30 del componente 20, pero en este caso usando como entradas los parámetros de paciente estimados 32 del componente de estimación 30, lo que hace que los parámetros 32 sean conocidos en lugar de variables.

40 Como se muestra en la figura 1, el componente de predicción de paciente 40 acepta otros valores 42 conocidos, supuestos o calculados (fuera del modelo) para el soluto en particular, tales como el aclaramiento del dializador K_D , en la rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50. Lo que sigue siendo desconocido con la rutina 50 son (i) los parámetros operacionales de prescripción variables 44, tales como la duración de la diálisis («T») y frecuencia de diálisis («F») y (iii) las concentraciones de soluto 52 (C para tanto intracelular como extracelular) para los solutos 24, 26 y 28. Otros parámetros operativos de la máquina 44 que se pueden introducir en el componente de predicción 40 y variar incluyen el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen de ultrafiltración. El volumen de distribución del soluto y el volumen total de agua corporal no son constantes durante la

45 terapia. Por consiguiente, el sistema 10 usa un modelo de volumen variable que permite que el sistema 10 cambie a lo largo de la duración de la terapia simulada. A continuación, el componente de predicción 40 calcula C_P , C_{NP} , V_P y V_{NP} basándose en las variables de entrada dadas, tales como F , T , K_D , etc. El componente de predicción de paciente 40 toma diferentes valores realistas para los parámetros operacionales 44, p. ej., como valores en el eje x de un gráfico, y produce como salida concentraciones de soluto 52, p. ej., como valores en el eje y del gráfico.

50 Los gráficos permiten al médico observar la concentración 52 de cierto soluto durante el curso de, p. ej., una semana, para un grupo particular de parámetros operacionales de prescripción 44. El médico puede ver un valor promedio u otra medición de cuantificación aceptada para la concentración 52, p. ej., un Kt/v estandarizado para el aclaramiento de urea. El médico también puede ver el valor máximo de la concentración 52 durante el curso de un ciclo de terapia.

El médico puede variar los parámetros de entrada de duración y frecuencia de la terapia para desarrollar múltiples grupos

de gráficos de las concentraciones de soluto producidas como salida, por ejemplo, grupo 1 de gráficos para urea, β 2-M y fosfato para la duración de terapia 1 y la frecuencia de terapia 1 y grupo 2 de gráficos para urea, β 2-M y fosfato para la duración de terapia 2 y la frecuencia de terapia 2. Si así se desea, cada grupo de gráficos se puede fusionar en un solo gráfico, p. ej., concentración de urea, β 2-M y fosfato en un gráfico individual para la duración de terapia 1 y la frecuencia de terapia 1. A continuación, se le pueden comunicar al paciente la(s) duración(es) y frecuencia(s) de terapia que dan lugar a concentraciones de soluto adecuadas, quien a su vez aplica las preferencias de estilo de vida 54 para dar lugar a una o más prescripciones terapéuticas 56 elegidas para su descarga a una máquina de HDD 100. Después, el paciente o el médico selecciona una de las prescripciones, p. ej., con una periodicidad semanal, para poner en marcha el tratamiento. En otros ejemplos, los caudales de sangre y dializado también se pueden ajustar con el fin de lograr ciertos objetivos de aclaramiento o para adecuarse a las necesidades del paciente.

Asimismo, se contempla expresamente la posibilidad de optimizar la salida visual y la funcionalidad para el médico, es decir, optimizar el aspecto y el funcionamiento de los gráficos y las tablas, p. ej., para que solo se permita la manipulación de los valores correspondientes a los parámetros de adecuación deseados. El sistema 10 puede manipular estos valores, de manera que sea posible personalizarlos según las necesidades y preferencias de cada médico. Por consiguiente, las pantallas mostradas en la presente memoria se incluyen meramente como ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar la invención.

Componente de optimización

El componente de optimización 60 introduce una pluralidad de objetivos terapéuticos 62, tales como la eliminación objetivo de urea 24, eliminación objetivo de β 2-M, eliminación objetivo de fosfato 28 y eliminación objetivo de ultrafiltración («UF») o exceso de agua que se ha acumulado dentro del paciente entre tratamientos. Los objetivos terapéuticos 62 se introducen en una rutina de optimización 70. En una realización, la rutina de optimización 70 usa en esencia las ecuaciones o los modelos de cinética 30, comentados anteriormente, para el componente de estimación 20, los cuales, al igual que ocurre en el caso de la rutina 50, han introducido los parámetros de paciente estimados 32 obtenidos del componente de estimación 20. Seguidamente, se hacen cálculos para cada soluto de una forma inversa al componente de predicción 40. Es decir, en lugar de introducir los parámetros operacionales de prescripción 44 y calcular la concentración de soluto 52, se introduce una concentración de soluto deseada 52 y se calculan los parámetros operacionales 44, los cuales corresponderán a la concentración de soluto deseada u optimizada 52. En este caso, los resultados 72 del componente de optimización 60 son independientes de o, más precisamente, son inversos a, los resultados del componente de predicción 40. La rutina de optimización 70 identifica una o más prescripciones terapéuticas 72 que satisfarán la concentración de soluto deseada u optimizada 52 para cada soluto designado.

En particular, se ha encontrado que las técnicas informáticas que usan la rutina de optimización 70 del componente de optimización 60 son procedimientos robustos y estables que identifican las condiciones terapéuticas que logran los valores objetivo de entrada deseados (por ejemplo, concentración sérica de β 2-M previa a la diálisis («CPM»), Kt/v estándar de urea (Kt/v est.) y concentración sérica de fosfato de estado estable previa a la diálisis) por el médico. Las técnicas informáticas identifican múltiples prescripciones terapéuticas optimizadas e intentan hacerlo realizando el mínimo número de simulaciones iterativas. Los parámetros terapéuticos producidos a partir del componente de optimización 60 pueden incluir duración de la terapia («T»), frecuencia de terapia («F»), caudales de sangre y de dializado («Q_B» y «Q_D», respectivamente).

En un ejemplo, el Kt/v est. de urea objetivo (es decir, entrada) y la CPM de β 2-M se pueden fijar de manera que sean de 2,0 y 27,5 mg/l, respectivamente. La tabla I.1, más adelante, muestra las relaciones (p. ej., curvas) entre el Kt/v est. de urea, la CPM de β 2-M y la duración de la terapia. En el ejemplo, los valores objetivo de entrada están indicados por líneas punteadas. La rutina de optimización 70, después de un procedimiento relativamente fácil e iterativo, varía la duración de la terapia T (para un grupo dado de F, Q_B y Q_D) hasta que se satisfagan los valores objetivo tanto del Kt/v est. de urea como de la CPM de β 2-M a la T mínima necesaria, la cual se presume que es la T óptima tanto para el paciente como para la máquina de hemodiálisis, ya que se reduce al mínimo el tiempo que el paciente permanece conectado a la máquina y el tiempo durante el cual la máquina ha de funcionar y consumir componentes de dializado.

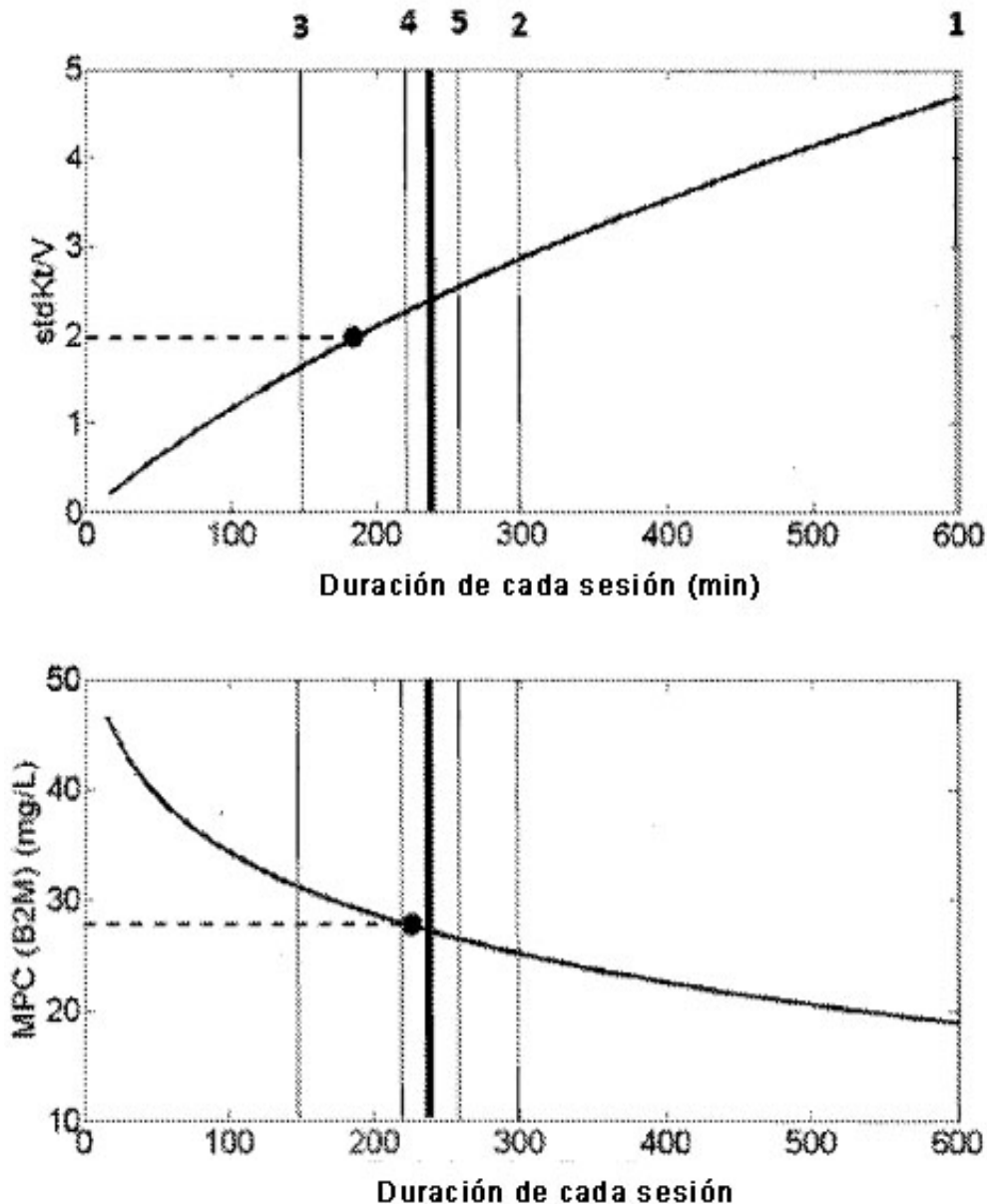
En una primera iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a T₁ = 600 minutos, una duración de la terapia que en términos generales es lo suficientemente larga como para producir parámetros de adecuación mucho mejores que lo deseado. En una segunda iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a T₂ = 600/2 = 300 minutos, dando lugar a unos resultados satisfactorios. En el tercer paso, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a T₃ = 300/2 = 150 minutos, produciendo este tiempo unos resultados insatisfactorios tanto para el Kt/v est. como para la CPM de β 2-M. En una cuarta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a un tiempo incrementado T₄ = (150+300)/2 = 225 minutos, produciendo resultados satisfactorios solo en el caso del Kt/v est. En una quinta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a un tiempo incrementado adicionalmente T₅ = (225+300)/2 = 263 minutos, produciendo resultados satisfactorios tanto para el Kt/v est. como para la CPM de β 2-M.

Al final de cada paso, si se logran ambos parámetros objetivo, la rutina de optimización 70, en una realización, calcula la diferencia entre los valores objetivo y los logrados. Si la diferencia para al menos uno de los parámetros objetivo es mayor que un valor umbral, entonces la rutina de optimización 70 realiza otra iteración más para lograr resultados más

cercanos a los valores objetivo, reduciendo y optimizando adicionalmente la duración T. Al usar el procedimiento anterior, la rutina de optimización 70 realiza una simulación final a $T = (263 + 225)/2 = 244$ minutos (línea vertical en negrita), en donde se satisfacen los objetivos tanto para el Kt/v est. como para la CPM de β_2 -M, y las diferencias entre el Kt/v est. y la CPM de β_2 -M logradas y el Kt/v est. y la CPM de β_2 -M objetivo son pequeñas.

- 5 Como se ilustra, se encuentra la duración de la terapia óptima T de 244 minutos tan solo en seis iteraciones, nuevamente para un grupo dado de F, Q_B y Q_D . A continuación, se pueden identificar múltiples prescripciones terapéuticas optimizadas, p. ej., variando la duración, la frecuencia de terapia, los caudales de sangre y/o dializado, con el fin de permitir que el paciente elija una opción basándose en el estilo de vida, según se comenta más adelante.

Tabla I.1



10

El paciente 12 y el médico 14 revisan las prescripciones terapéuticas que cumplen la concentración de soluto deseada u optimizada 52 e introducen como factor las preferencias de estilo de vida 74 del paciente. Tal vez el paciente 12 prefiera una terapia diaria corta durante el día cuando el cónyuge del paciente esté despierto para ayudarlo. O tal vez el paciente haga ejercicio los lunes, los miércoles y los viernes y tenga menos UF en esos días como consecuencia al sudor,

15

La aplicación de las preferencias de estilo de vida 74 a las prescripciones terapéuticas 72 que satisfacen la concentración

de soluto deseada u optimizada 52 da lugar a una o más prescripciones terapéuticas 76. La prescripción terapéutica 56 y 76 elegida se puede descargar a la máquina 100, p. ej., mediante introducción manual a la máquina 100, mediante una descarga desde un dispositivo de almacenamiento de memoria, p. ej., unidad flash o unidad de bus serie universal («USB»), o mediante una descarga desde una red de datos tal como Internet.

- 5 Se contempla la posibilidad de modificar una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 de vez en cuando, p. ej., debido a los análisis de sangre 78 regulares o periódicos que el paciente tiene que realizar ocasionalmente. El paciente puede perder la función renal residual con el tiempo, lo que obligaría a modificar las una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 elegidas. En cualquier caso, los análisis de sangre pueden indicar que una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 elegidas no están eliminando uno o más solutos con la suficiente eficacia, hecho que instaría a modificarlas. El paciente
10 puede perder peso o experimentar un cambio de estilo de vida, lo cual permitiría en este caso seguir una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 menos rigurosas. En cualquier caso, se contempla que las preferencias de estilo de vida 74 continuarán teniendo importancia de cara a una posible modificación de una o más de las prescripciones terapéuticas 76 seleccionadas.

Ejemplos de capturas de pantalla

- 15 Las figuras 2 a 8B son ejemplos de capturas de pantalla que ilustran de manera adicional el sistema 10 descrito con relación a la figura 1. Las capturas de pantalla de las figuras 2 a 8B se pueden generar de manera personalizada a petición del médico y se pueden implementar en el sistema de procesamiento y en la memoria de uno o más ordenadores usados por el personal médico, clínico o de enfermería, los cuales pueden estar en comunicación en red de datos con la máquina de HDD 100, p. ej., a través de Internet, de una red de área local o de área extensa. También se
20 contempla la posibilidad, en especial en el caso de las máquinas presentes en un centro, de implementar el sistema 10 y las capturas de pantalla de las figuras 2 a 8B en uno o más sistemas de procesamiento y memorias de la máquina 100.

- La figura 2 ilustra un ejemplo de pantalla de inicio que permite que el médico seleccione si desea acceder o trabajar con el componente de estimación de parámetros de paciente 20, con el componente de predicción de terapia 40 o con el componente de optimización de terapia 60. El sistema 10 se describió anteriormente de principio a fin. Sin embargo, es
25 posible que ya se haya realizado un componente de estimación de parámetro de paciente 20, de manera que el médico pueda pasar directamente al componente de predicción 40 o al componente de optimización de terapia 60. Tal como se comentó anteriormente, el componente de optimización de terapia 60 puede funcionar de forma independiente del componente de predicción 40. De esta manera, es posible que el médico solo utilice uno del componente de predicción 40 y el componente de optimización 60 en un momento o una aplicación del sistema 10 en particular.

- 30 El componente de predicción 40 y el componente de optimización de terapia 60 dependen de la información del componente de estimación de parámetros de paciente 20. No obstante, cabe destacar que si el paciente 12 no desea someterse a la prueba 22 o si el médico 14 no desea que el paciente 12 sea objeto de la prueba 22, puede ser posible, aunque no preferente, usar valores estandarizados basados en la información del paciente, tales como la edad, el sexo, el grupo sanguíneo, la función renal residual si se conoce, etc. Asimismo, se contempla expresamente la posibilidad de
35 mantener una base de datos de parámetros de paciente estimados 32 desarrollados con el tiempo usando el sistema 10, la cual puede proporcionar parámetros de paciente estimados 32 estandarizados viables basándose en la categoría del paciente.

- La figura 3 ilustra un ejemplo de pantalla de introducción de datos y resultados de la prueba 22 correspondiente al componente de estimación de parámetros 20. La pantalla de la izquierda acepta la información sobre el paciente, tal como el nombre, la edad, el sexo y el peso. Se contempla la posibilidad de que el sistema 10 sea capaz de buscar un
40 archivo por cualquiera de estos datos introducidos. El médico introduce los datos para la prueba 22 en la parte media de la pantalla de la figura 3, tales como el tiempo total de tratamiento, el caudal de sangre, el caudal de dializado (o volumen total) y el intervalo o volumen de UF (no ilustrado). A continuación, el paciente se somete a una terapia de prueba que se ejecuta de acuerdo con estos datos introducidos. Seguidamente, la pantalla de la figura 3 en la parte derecha acepta los
45 resultados de los análisis de sangre realizados para la urea 24, la β_2 -M 16 y el fosfato 28 a diversos tiempos durante el curso del tratamiento, formando un perfil basado en el tiempo para cada uno de los solutos analizados. Los tiempos de ejemplo mostrados en la figura 3 incluyen un tiempo de inicio y una hora, dos horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas y ocho horas a partir del tiempo de inicio. De manera alternativa, se pueden usar otros intervalos que incluyan más o menos entradas de tiempo.

- 50 La figura 4 ilustra un ejemplo de pantalla de visualización de parámetros de paciente estimados 32. Los parámetros de paciente estimados 32 pueden incluir, p. ej., la velocidad de generación G, el aclaramiento intracelular K_{IC} , el aclaramiento por movilización de fósforo K_M , y el volumen de distribución V_D , ($V_D = V_P + V_{NP}$, en donde V_P es el volumen perfundido o extracelular y V_{NP} es el volumen no perfundido o intracelular). Los valores correspondientes a G, K_{IC} y V_D son las salidas de los modelos 30 de los componentes de estimación 20 y, a continuación, se usan como datos
55 introducidos en los componentes 40 y 60 como parámetros de paciente estimados 32.

La figura 5 ilustra un ejemplo de pantalla de entrada para el componente de predicción 40. En el ejemplo ilustrado, el médico, en la parte izquierda de la pantalla, elige ejecutar la rutina de predicción para la urea 24 y la β_2 -M (casillas marcadas), pero no para el fosfato 28 (casillas no marcadas). El médico también introduce entradas operacionales 44, a saber, el médico desea modelizar una terapia que se ejecute cinco días por semana (es decir, F) durante tres horas (es

decir, T) por sesión. Como se comentó anteriormente, otros parámetros operativos de la máquina que se pueden introducir (y variar) de manera alternativa o además de F y T incluyen el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen total de ultrafiltración. Los botones «Volver» y «Ejecutar» permiten al médico navegar a través de cada uno de los componentes 20, 40 o 60 cuando el componente en particular esté seleccionado.

La figura 6 ilustra un ejemplo de pantalla de salida para el componente de predicción 40, la cual muestra los resultados después de ejecutar las ecuaciones de flujo y volumen de soluto personalizadas 50. Si se desea, los resultados de concentración se pueden fusionar en un único gráfico, p. ej., con la escala de concentración de urea a lo largo de la parte izquierda y la escala de la β 2-M a lo largo de la derecha. De manera alternativa, las concentraciones de soluto 52 se podrían presentar en forma de hoja de cálculo, pero se muestran en la figura 6 en forma gráfica, con los días desde un inicio de uso de la prescripción terapéutica en particular a lo largo del eje x. De esta manera, el médico puede ver fácilmente el perfil de soluto predicho para una frecuencia y duración dadas y para los parámetros estimados personalizados del paciente. Las concentraciones de soluto 52 también se muestran en una forma de media o estandarizada, p. ej., como un Kt/v estándar, que es entendida por los expertos en la materia. Conociendo la concentración máxima y la concentración media o estandarizada, el médico puede determinar rápidamente si la frecuencia y duración propuestas resultan adecuadas para los solutos seleccionados, en este caso, urea 24 y β 2-M 26. Como se representa en la figura 6, P corresponde a perfundido o extracelular, NP corresponde a no perfundido o intracelular. Si el soluto, p. ej., urea, está en el volumen extracelular o sanguíneo, entonces el dializador puede eliminar fácilmente el soluto. Si el soluto se encuentra en el volumen intracelular, entonces el soluto tiene que pasar primero al volumen extracelular superando la resistencia definida por K_{IC} .

La figura 6 ilustra los valores de concentración para una duración T y frecuencia F de terapia en particular. Se contempla la posibilidad de que el médico pueda volver a ejecutar el componente de predicción 40 para variar T y F. El médico puede entonces elegir uno o más grupos de gráficos, p. ej., de (i) T_1, F_1 ; (ii) T_2, F_2 ; (iii) T_3, F_3 ; etc., que sean clínicamente aceptables. A continuación, se pueden revisar los gráficos aceptables o sus prescripciones terapéuticas correspondientes con el paciente, quien selecciona uno o más gráficos o prescripciones que mejor satisfagan las necesidades y/o los requerimientos de estilo de vida del paciente.

La figura 7 ilustra un ejemplo de pantalla de entrada para el componente de optimización 60. Ejecutándose de forma opuesta al componente de predicción 40, el médico, en el componente de optimización 60, introduce los valores deseados para los resultados de la terapia, p. ej., un valor deseado para la urea, p. ej., a través del Kt/v estándar, un valor deseado para el fósforo expresado en, p. ej., concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis en miligramos por litro, un valor deseado para la β 2-M, p. ej., en miligramos por litro, y un valor de eliminación de ultrafiltrado («UF») deseado, p. ej., en litros. UF es generalmente una función controlada por la máquina, pero puede afectar a la eliminación del soluto, de manera por motivos de optimización, es deseable introducir el valor de UF.

La figura 8A muestra un ejemplo de una rutina de optimización 70, la cual, para los requerimientos de urea y β 2-M (y fosfato si se desea) introducidos, muestra una hoja de cálculo de frecuencia en Días por semana (a lo largo del lado) y duración de la terapia en horas (a lo largo de la parte superior) y coloca una «X» en la celda correspondiente a un tratamiento que cumplirá el requerimiento para ese soluto. En las doce posibles combinaciones mostradas en la figura 8, dos (cuatro días de tratamientos de tres horas y viceversa) cumplen los requerimientos para la urea y los requerimientos para la β 2-M. A continuación, el paciente puede decidir que opción se ajusta mejor a su estilo de vida. O bien, ambas prescripciones pueden ser prescripciones introducidas o seleccionadas por la máquina 72. El paciente entonces decide, por ejemplo con una periodicidad semanal, cuál de las dos prescripciones aprobadas y seleccionadas se adapta mejor para esa semana.

La figura 8A también muestra un ejemplo de parámetros introducidos 72 para el componente de optimización 60, que en este caso dan como resultado el caudal de sangre, el volumen total de solución, el caudal de dializado (o volumen total) y la velocidad de UF (o volumen), los cuales se usan en las ecuaciones para todas las combinaciones de frecuencia en las rutinas de optimización de urea y β 2-M 70. El médico, independientemente del sistema 10, puede calcular el caudal de sangre y el caudal de dializado, etc., para lograr los valores K_D deseados. Sin embargo, esos cálculos son independientes de los cálculos que tienen lugar como parte de los componentes de predicción 40 y/o de optimización 60. Para el sistema 10, los caudales son entradas para determinar K_D , el cual a su vez es una entrada a los componentes de predicción y/u optimización 40 y 60.

La figura 8B muestra otro ejemplo de una rutina de optimización 70 la cual, para los requerimientos de urea y β 2-M (y fosfato si se desea) introducidos, muestra una hoja de cálculo de la Frecuencia de terapia (es decir, F) en días de la semana (a lo largo del lado) y de la duración de la terapia (es decir, T) en horas (a lo largo de la parte superior). Aquí, se muestran los días reales de la semana. El componente de optimización 60 puede discernir entre diferentes combinaciones del mismo número de días, p. ej., tres días lunes/miércoles/viernes frente a tres días lunes/miércoles/sábado. En una realización, el sistema 10 supone ciertos días preestablecidos cuando se introducen los valores de frecuencia de terapia. Por ejemplo, para una F de tres días por semana, el sistema 10 podría suponer, p. ej., lunes/miércoles/viernes. No obstante, el sistema 10 permite al médico 14 introducir días específicos (como caso opuesto a introducir F). El sistema 10 realiza los cálculos de acuerdo con los días introducidos. La habilidad de simular días de terapia personalizados puede resultar importante, ya que el sistema 10 puede entonces realizar un seguimiento exacto

de la acumulación de solutos dentro del cuerpo.

En la figura 8B, cada celda se codifica entonces con un color o se designa de otra manera en una de tres categorías (por ejemplo) para el aclaramiento de no solo un soluto en particular, sino de los solutos analizados como un grupo. Los valores de Kt/v estandarizados deseados para la urea, localizados en la parte superior derecha del cuadro de la rutina 70, muestran el grupo de eliminadores de soluto. Cada celda de aclaramientos de soluto aparece etiquetada en el ejemplo como inadecuada, límite o adecuada. Por ejemplo, adecuada puede significar que cumple todos los requerimientos, límite puede significar que cumple algunos requerimientos o que casi cumple todos los requerimientos, mientras de inadecuada significa que no cumple la mayoría o todos los requerimientos. Se puede usar alternativamente más o menos de tres clasificaciones que tengan diferentes significados. Seguidamente, el paciente puede seleccionar de una de las celdas de prescripción terapéutica adecuada, p. ej., elegir la prescripción terapéutica menos rigurosa.

Haciendo referencia ahora a la figura 9, el procedimiento 110 ilustra la relación entre los componentes 20, 40 y 60 del sistema 1 comentado en la presente memoria. El procedimiento 110 puede ayudar a entender la interrelación entre los componentes 20, 40 y 60, y en modo alguno pretende describir todas las alternativas para los componentes, las cuales se han descrito con detalle anteriormente.

En el óvalo 112, el procedimiento 110 comienza. En el bloque 114, se realiza la terapia de prueba en el paciente con el fin de determinar los niveles de concentración para varios solutos, tales como urea, β 2-M y fosfato. Los solutos para el sistema 10 y el procedimiento 110 no están limitados a esos tres solutos y pueden incluir otros, tales como calcio, hormona paratiroidea («PTH») y ciertos solutos unidos a proteínas, tales como sulfato de p-cresol. Se contempla expresamente la inclusión de estos y otros solutos en el sistema 10 y en el procedimiento 110. Los solutos adicionales se pueden seguir al menos mediante pruebas en el componente de estimación 20, por ejemplo, ya que se refieren a la adecuación general y/o se correlacionan con el aclaramiento/la movilización de fosfato. Los solutos adicionales se pueden predecir finalmente a través del componente de predicción 40 y optimizarse a través del componente 60 cuando en el futuro se conciben modelos para los solutos adicionales, como se ha realizado más adelante en el caso del fosfato.

En los bloques 116a, 116b y 116c, los niveles de concentración de urea, β 2-M y fosfato se alimentan al modelo cinético correspondiente con el fin de determinar al menos un parámetro específico del paciente. En el modelo cinético correspondiente se pueden introducir todas las concentraciones de prueba del soluto, menos que todas las concentraciones de prueba del soluto o algunas concentraciones de prueba promediadas para el soluto.

En los bloques 118a, 118b y 118c, se alimenta al menos un parámetro estimado específico del paciente junto con al menos un parámetro operacional de la máquina, tal como la duración de la terapia (es decir, T) y la frecuencia de terapia (es decir, F), en el modelo cinético correspondiente para la urea, la β 2-M y el fosfato, con el fin de determinar los volúmenes de aclaramiento o los niveles de solución para el soluto.

En los bloques 120a, 120b y 120c, los valores de aclaramiento de soluto para urea, β 2-M y fosfato se representan gráficamente (puede ser un único gráfico combinado) o se tabulan para su evaluación por parte del médico. En los diamantes 122a, 122b y 122c, se determina si los bloques 118a a 118c y 120a a 120c se repiten para otro grupo de parámetros terapéuticos operacionales introducidos. Si no es así, en el bloque 124 el médico determina qué gráfico(s), tabulación(es), prescripción(es) son clínicamente aceptables.

En los bloques 126a a 126c, se alimentan los parámetros estimados específicos del paciente para urea, β 2-M y fosfato al modelo cinético correspondiente, junto con un nivel de aclaramiento de soluto o nivel de soluto deseado, con el fin de determinar uno o más parámetros operacionales de la máquina que satisfarán la ecuación y obtener el nivel deseado para uno o más solutos.

En el bloque 128, los parámetros operativos de la máquina que logran el nivel de soluto deseado (o alguno de los niveles de soluto deseados) se tabulan para el médico. A continuación, el médico puede afinar las mejores terapias clínicamente aceptables para el paciente.

En el bloque 130, el cual es alimentado tanto desde el bloque de predicción 124 como desde el bloque de optimización 128, el médico consulta con el paciente para determinar cuál de una o más prescripciones terapéuticas elegida se adecua mejor a las necesidades personales del paciente. Como se comentó anteriormente, los parámetros operacionales de la máquina incluyen T, F y otros, tales como los caudales y/o volúmenes de fluido. Estos otros parámetros probablemente pueden venir determinados por otro médico y no son tan negociables con el paciente. Hasta cierto grado, T y F determinarán otros parámetros. Por ejemplo, una terapia más corta probablemente requerirá caudales más altos.

En el bloque 132, una o más de la prescripciones terapéuticas elegidas se descarga a la máquina de terapia de la insuficiencia renal (por ejemplo, máquina de HDD 100) del paciente (o de la clínica). Si se descargan múltiples prescripciones elegidas, el paciente puede tener la capacidad de elegir, p. ej., semanalmente, qué prescripción desea ejecutar. De manera alternativa, el médico puede dictar, al menos inicialmente, qué prescripción se ha de ejecutar. La descarga de la prescripción se puede realizar a través de una red de datos o de un dispositivo de almacenamiento de datos, tal como una unidad USB o flash.

Se debe apreciar que el sistema 10, en realizaciones alternativas, puede incorporar cualquiera de los procedimientos, los modelos y las ecuaciones comentados más adelante y con detalle en la sección II.

Modelización cinética

(i) Modelización de la urea y la β_2 -M

- 5 A continuación se muestran modelos cinéticos 30 adecuados para la urea y la β_2 -M para el sistema 10, los cuales han sido descritos con detalle por: Ward (Ward y cols., Kidney International, 69: 1431 a 1437 (2006)) para un modelo bicompartimental,

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = \Phi_p G + K_{ic} (C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{nr} C_p + \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} - (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = \Phi_{np} G + K_{ic} (C_p - C_{np}) - \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

y Clark (Clark y cols., J. AM. Soc. Nephrol., 10: 601-609 (1999)),

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = G + K_{ic} (C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{nr} C_p$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = K_{ic} (C_p - C_{np})$$

$$\frac{d(V_p)}{dt} = -\Theta \Phi_p Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_p \alpha$$

$$\frac{d(V_{np})}{dt} = -\Theta \Phi_{np} Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha$$

10

Las ecuaciones anteriores son aplicables tanto a la urea como a la β_2 -M. Se usa el mismo modelo para ambos solutos, siendo diferentes los valores de los parámetros, tales como la velocidad de generación, el aclaramiento no renal, el volumen de distribución, etc.

(ii) Modelización del balance de masa

- 15 Un modelo adecuado del balance electrolítico para el sistema 10, p. ej., para sodio, potasio, etc., es un modelo tricompartmental, el cual ha sido descrito con detalle por Ursino y cols., (Ursino M. y cols., Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profiled Hemodialysis, Annals of Biomedical Engineering, Vol. 28, págs. 204-216 (2000)).

(iii) Modificaciones de la modelización para el fluido de reemplazo

- 20 Según se describe en la presente memoria, el sistema 10 no está limitado a la diálisis y se puede aplicar a otros tratamientos de hemoterapia de la insuficiencia renal, tales como la hemofiltración o la hemodiafiltración. Tanto la hemofiltración como la hemodiafiltración involucran el uso de un fluido de reemplazo, el cual se bombea directamente hacia los conductos de sangre para el aclaramiento convectivo usados en lugar de (hemofiltración) o además de

(hemodiafiltración) el aclaramiento osmótico de la diálisis.

Las ecuaciones que se muestran a continuación muestran modificaciones a los modelos cinéticos que los solicitantes encontraron que se pueden realizar para todo uso del fluido de reemplazo. La primera ecuación recogida a continuación muestra el efecto sobre el balance de masa. En particular, se añade el factor $Q_R \cdot C_{S,R}$ para el fluido de reemplazo. La segunda ecuación recogida a continuación muestra el efecto del aclaramiento convectivo ($J_s(t)$) sobre el aclaramiento del dializador.

$$\frac{dM_{s,ex}(t)}{dt} = -\Phi_s(t) - J(t) + R_{s,ex}(t) + Q_R \cdot C_{S,R}$$

$$J_s(t) = S_s \cdot Q_F(t) \cdot \frac{C_{s,p}(t)}{r}$$

II. MODELIZACIÓN DEL FOSFATO

Procedimientos de predicción de fosfato en pacientes en hemodiálisis y sus aplicaciones

En vistas de los sistemas comentados en la presente memoria, se contempla la posibilidad de dar a conocer procedimientos para predecir las concentraciones o los niveles séricos o plasmáticos de fósforo en un paciente en hemodiálisis antes, durante y después de las terapias de hemodiálisis. La capacidad de predecir los niveles séricos de fósforo puede resultar útil de cara a determinar las pautas de tratamiento óptimas para los pacientes en hemodiálisis. Estos procedimientos se pueden incorporar en cualquiera de los sistemas y dispositivos informáticos descritos en la presente memoria con el fin de optimizar las terapias de hemodiálisis para el paciente.

Los niveles elevados de fósforo en suero en pacientes con enfermedad renal en fase final se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad, principalmente debido a causas con implicación cardíaca. Dichas asociaciones han quedado demostradas en diversos países de todo el mundo y con el tiempo. Aunque los mecanismos fisiológicos implicados aún no se han dilucidado por completo, el control inadecuado de los niveles séricos de fósforo y el uso de aglutinantes de fosfato derivados de calcio se han vinculado con la rápida progresión de la calcificación coronaria, con un aumento de la rigidez de la pared arterial y con una tensión arterial elevada.

El control de las concentraciones séricas de fósforo en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis («HD») requiere tanto del uso diario de aglutinantes de fosfato orales para inhibir tanto la absorción intestinal del fosfato como la eliminación del fosfato como consecuencia de los tratamientos de HD. A pesar de este doble aspecto, por lo general se produce una hiperfosfatemia, debido a que las dietas occidentales típicas contienen un alto contenido de fósforo. Los aglutinantes de fósforo orales derivados de calcio se siguen usando ampliamente debido a su bajo coste y se están desarrollando activamente otros aglutinantes más eficaces. Otros esfuerzos se han dirigido a tratar de incrementar la eliminación dialítica del fósforo durante una pauta terapéutica de tres veces por semana mediante diversos procedimientos, con frecuencia sin mejoras sustanciales. El único parámetro de prescripción de HD que ha demostrado reducir consistentemente las concentraciones séricas de fósforo es el uso de tratamientos más largos, tanto durante tratamientos de HD de tres veces por semana como durante tratamientos de HD aplicados más frecuentemente.

Los procedimientos para predecir o determinar los niveles séricos de fósforo de un paciente que está siendo sometido a hemodiálisis usando un modelo cinético de fósforo práctico y robusto permiten modificar con eficacia nuevas modalidades de tratamiento de HD sobre la base de cada paciente individual. En una realización, se da a conocer un procedimiento para predecir una concentración sérica de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis. El procedimiento incluye la medición de las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis (usando cualquier procedimiento de medición adecuado, tales como, p. ej., ensayos fluorométricos y colorimétricos) y una velocidad de ultrafiltración o de eliminación de fluidos (« Q_{UF} ») calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y la estimación de K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (A)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} \cdot Q_{UF} \cdot t_{tx}} \right)} \quad (B)$$

en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del término de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato, K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (C).$$

A continuación, es posible predecir C (es decir, las concentraciones séricas de fósforo) del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones A y B, para el grupo previamente estimado de K_M y V_{PRE} del paciente. De manera alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal, V_{PRE} también se puede estimar como cierto porcentaje del peso corporal o del volumen de agua corporal del paciente.

En otra realización (no incluida en las reivindicaciones), se da a conocer un procedimiento para predecir la concentración sérica de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis cuando se supone que la tasa de ultrafiltración es insignificante (es decir, $Q_{UF} = 0$). El procedimiento incluye la medición de C del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial (usando cualquier procedimiento de medición adecuado, tales como, p. ej., ensayos fluorométricos y colorimétricos) y la estimación de K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (D)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (E)$$

C del paciente se puede predecir en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones D y E para un grupo dado de parámetros previamente estimados, K_M y V_{PRE} , del paciente. De manera

alternativa, V_{PRE} se puede estimar además como cierto porcentaje del peso corporal o del volumen de agua corporal del paciente. En una realización, K_M se puede estimar usando datos de un caso en el cual $Q_{UF} \neq 0$ y usarse en la ecuación D, en la que $Q_{UF} = 0$.

- 5 En cualquiera de los procedimientos para predecir las concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis descritos en la presente memoria, K_D se puede determinar usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0,94 - Hct \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (F)$$

en la que

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0,94 - Hct \times 100)Q_B)}{((0,94 - Hct \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (G),$$

$$K_O A = \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M} / Q_{D,M}}{1 - K_{D,M} / [(0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (H),$$

- 10 Q_B y Q_D son los caudales de sangre y dializado a los cuales se calcula el aclaramiento del dializador deseado, K_D , usando las ecuaciones F y G. $K_O A$ es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en donde el grupo de caudales de sangre y dializado $Q_{B,M}$ y $Q_{D,M}$ dio como resultado el aclaramiento del dializador, $K_{D,M}$, y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente. De manera alternativa, K_D se puede determinar en cualquier tiempo t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (I)$$

- 15 en la que t_s es un tiempo de muestreo y $C_D(t_s)$ es una concentración de fósforo en un flujo de salida de dializado en el tiempo t_s , $Q_D(t_s)$ es un caudal de dializado en el tiempo t_s y $C(t_s)$ es una concentración sérica de fósforo en el tiempo t_s .

De manera alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal, K_M se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (J).$$

- 20 C del paciente se puede medir en cualquier tiempo adecuado durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, p. ej., tal como cada 15 o 30 minutos. t_k puede ser cualquier cantidad adecuada de tiempo tal como, p. ej., 2, 4 u 8 horas. T puede ser cualquier tiempo adecuado, p. ej., tal como 30 minutos o 1 hora.

- 25 V_{POST} es una medida del volumen de distribución de fósforo al final del tratamiento de hemodiálisis cuando se considera que el paciente está normohidratado. Este parámetro se aproxima al volumen de fluidos extracelulares. Así pues, V_{POST} es un parámetro de paciente clínicamente relevante que se puede usar para evaluar el estado de hidratación del paciente. En una aplicación consecuencia de conocer el V_{PRE} previamente determinado, V_{POST} se puede determinar usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (K)$$

y se puede proporcionar una terapia adecuada al paciente basándose en el valor de V_{POST} . Como se observa en la ecuación K, si $Q_{UF} = 0$, entonces $V_{POST} = V_{PRE}$.

Se pueden realizar pasos específicos de los procedimientos con el fin de predecir la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis usando un dispositivo informático. Dicho dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relativos a C de un paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una Q_{UF} calculada basándose en una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; (b) estimar K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (L)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (M);$$

y (c) predecir C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis usando las ecuaciones L y M para un grupo dado de parámetros estimados, K_M y V_{PRE} , del paciente. Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones L y M se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en la presente memoria. La información/los datos obtenidos para el paciente en hemodiálisis se pueden presentar/imprimir y ser usados por el proveedor de servicios sanitarios con el fin de proporcionar pautas de tratamiento y regímenes alimenticios mejorados para el paciente en hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando las ecuaciones o mediciones apropiadas comentadas previamente para los procedimientos con el fin de determinar la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis.

Si $Q_{UF} = 0$, entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (N).$$

El dispositivo informático también puede estar preprogramado u operar de acuerdo con un software que haga que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R , K_D o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo. En una realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

Junto con los procedimientos previamente descritos para determinar la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, también se ha desarrollado un modelo de balance de masa para predecir los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis (« C_{SS-PRE} ») en pacientes tratados con terapias de HD. Se usó un modelo de balance de masa en combinación con un modelo seudounicompartimental durante períodos intradialíticos y de rebote con el fin

de determinar los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en pacientes individuales. Al usar este modelo, se puede evaluar el efecto de los parámetros terapéuticos específicos (por ejemplo, aclaramientos de fosfato del dializador, frecuencia de terapia semanal, duración de la terapia, etc.) sobre los niveles séricos de fósforo de pacientes individuales en hemodiálisis.

- 5 El modelo de balance de masa en estado estable descrito combina la cinética de fósforo intradialítica con la ingesta alimentaria, el uso de aglutinantes de fosfato y el aclaramiento renal residual para predecir los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis. A diferencia de aquellas realizadas con los modelos anteriores, las predicciones con este modelo implican cálculos simplificados; de esta manera, este modelo se puede integrar fácilmente en la práctica clínica diaria. Además, el modelo implica parámetros específicos del paciente que permiten realizar predicciones individualizadas. Este modelo finalmente se puede usar para optimizar terapias con un dispositivo de HDD con el fin de eliminar cantidades adecuadas de fósforo usando volúmenes necesarios mínimos de dializado (es decir, con un consumo de agua reducido al mínimo). De manera alternativa, el modelo se puede usar para determinar la cantidad de suplementos de sal de fosfato requeridos en el dializado.
- 10
- 15 En una aplicación del modelo cinético, se da a conocer un procedimiento para determinar la C_{SS-PRE} en un paciente en hemodiálisis (no incluido en las reivindicaciones). El procedimiento incluye la obtención de una generación neta de fósforo («G») a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo del paciente o una modelización cinética de urea del paciente y la determinación de C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (O)$$

- 20 en la que F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (p. ej., en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico. Es posible simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente con el fin de obtener un intervalo óptimo de C_{SS-PRE} para el paciente. Por ejemplo, el parámetro de paciente puede ser G, K_M o V_{PRE} , y el parámetro de tratamiento puede ser t_{tx} , K_D (p.ej., Q_B , Q_D) o F.
- 25

En una realización alternativa (no incluida en las reivindicaciones), se da a conocer un procedimiento para predecir C_{SS-PRE} en un paciente en hemodiálisis. El procedimiento incluye la determinación de una generación neta de fósforo («G») usando la ecuación:

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (P)$$

- 30 en la que $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en estado estable y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis (p. ej., identificada por K_D , F y t_{tx}) durante un tiempo especificado para el cálculo de G usando la ecuación P. El tiempo especificado puede ser, p. ej., al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más antes del momento de cálculo de G. F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (p. ej., en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico.
- 35
- 40 Una vez que se ha calculado G usando la ecuación P o estimado a través de otros procedimientos, se puede usar para predecir el efecto de los cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de fósforo de estado estable. Por ejemplo, una vez que se conoce G del paciente en hemodiálisis, se puede predecir C_{SS-PRE} del paciente en diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis reorganizando la ecuación P para formar la ecuación O y usando el valor de G conocido para resolver C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Es posible simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente y, seguidamente, se puede modificar una pauta de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de manera que C_{SS-PRE} quede dentro de un intervalo deseado.
- 45

En general, existe un intervalo óptimo de niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en pacientes con enfermedad renal en fase terminal. Se pueden determinar terapias óptimas de prescripción/régimen/alimentarias que den como resultado niveles de fósforo en estado estable previos a la diálisis dentro de los intervalos óptimos deseados usando las ecuaciones O y P, p. ej., en el componente de optimización del sistema de HDD previamente descrito en la presente memoria. Dado que los cambios en la prescripción de la hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (p. ej., cambios en la dieta) pueden conducir a cambios en G, es ventajosa la optimización de las terapias de hemodiálisis domiciliaria basándose en las ecuaciones O y P para mantener C_{SS-PRE} dentro de un intervalo deseado.

En cualquiera de los procedimientos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente en hemodiálisis, $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se pueden determinar usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \quad (Q),$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\} \quad (R),$$

en las que K_M es una aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, Q_{WG} es una velocidad constante de ganancia de fluido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico (calculado por $Q_{WG} = (t_{tx} Q_{UF}) / (10080/F)$), Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis y V_{POST} es un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

En cualquiera de los procedimientos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente en hemodiálisis cuando existe una eliminación de fluido o ultrafiltración neta insignificante del paciente durante las terapias de hemodiálisis y ausencia de aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis, $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se pueden determinar usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}) \right] \right\} \quad (S),$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{ix}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{ix})}{K_M + K_R} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{ix}/V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] [1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080/F - t_{ix})/V_{POST})] \right\} \quad (T),$$

Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones S y T se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en la presente memoria.

- 5 En cualquiera de los procedimientos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente en hemodiálisis, K_D se puede determinar usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (U)$$

en la que

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (V),$$

$$K_O A = \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M}/Q_{D,M}}{1 - K_{D,M}/[(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (W),$$

- 10 Q_B y Q_D son los caudales de sangre y dializado a los cuales se calcula el aclaramiento del dializador deseado, K_D, usando las ecuaciones U y V. K_OA es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en donde el grupo de caudales de sangre y dializado Q_{B,M} y Q_{D,M} dio como resultado el aclaramiento del dializador, K_{D,M}, y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente. De manera alternativa, K_D se puede determinar en cualquier tiempo t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (X)$$

- 15 en la que t_s es un tiempo de muestreo y C_D(t_s) es una concentración de fósforo en un flujo de salida de dializado en el tiempo t_s, Q_D(t_s) es un caudal de dializado en el tiempo t_s y C(t_s) es una concentración sérica de fósforo en el tiempo t_s.

De manera alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal, K_M se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (Y)$$

en la que C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, y C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis. G se puede determinar usando la ecuación:

$$G = \frac{I_P A_P - I_B P_B}{10080} \quad (Z)$$

- 5 en la que I_P es una ingesta alimentaria semanal de fósforo del paciente en hemodiálisis, A_P es un porcentaje de absorción de fósforo del paciente en hemodiálisis, I_B es una ingesta de aglutinante semanal del paciente en hemodiálisis y P_B es un poder aglutinante del aglutinante.

- 10 En una realización, K_M y V_{PRE} se pueden determinar usando los procedimientos para predecir la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, tal como se comentó previamente. En este caso, K_M y V_{PRE} se determinan midiendo C del paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y Q_{UF} calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y estimando K_M y V_{PRE} para el paciente en hemodiálisis usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte con soluciones analíticas como las siguientes:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (AA)$$

15

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (BB)$$

20

en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del término de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_x es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato, K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente,

y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (CC).$$

25

Los procedimientos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente en hemodiálisis también se pueden usar para determinar o modificar los cambios apropiados de tratamientos/alimentarios con el fin de cumplir un nivel deseado de fósforo en el paciente en hemodiálisis durante un período de tiempo. Por ejemplo, los procedimientos se pueden usar para determinar

o modificar un nivel de ingesta de fósforo de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un aglutinante de fósforo administrado al paciente de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar además para determinar o modificar una cantidad de suplementos de sal de fósforo añadidos al dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar el tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar la frecuencia F de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un caudal de sangre y/o un caudal de dializado requeridos de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Se debe apreciar que el intervalo preferente de C_{SS-PRE} puede ser específico del paciente.

Mediante el uso de un dispositivo informático (no incluido en las reivindicaciones) se pueden realizar pasos específicos para determinar C_{SS-PRE} de un paciente en hemodiálisis. Dicho dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con G a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo de un paciente en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis; (b) determinar C_{SS-PRE} del paciente usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (DD)$$

en la que F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (p. ej., en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para la ecuación DD se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones apropiadas expuestas en la presente memoria.

Otro dispositivo informático de este tipo (no incluido en las reivindicaciones) puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) determinar una generación neta de fósforo (« G ») usando la ecuación;

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (EE)$$

en la que $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en estado estable y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis (p. ej., identificada por K_D , F y t_{tx}) durante un tiempo especificado para el cálculo de G usando la ecuación EE. El tiempo especificado puede ser, p. ej., al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más antes del momento de cálculo de G . F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (p. ej., en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y (c) predecir los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis (« C_{SS-PRE} ») del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (FF);$$

y

(c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones EE y FF se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones o los procedimientos adecuados expuestos en la presente memoria.

En cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en la presente memoria, la información/los datos obtenidos para el paciente en hemodiálisis se pueden presentar/imprimir y ser usados por el proveedor de servicios sanitarios con el fin de proporcionar pautas de tratamiento y regímenes alimenticios mejorados para el paciente en hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando cualquiera de las ecuaciones o mediciones apropiadas comentadas en la presente memoria para los procedimientos de determinación de los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis.

El dispositivo informático también puede estar preprogramado u operar de acuerdo con un software que haga que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R , K_D , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F , C_{PRE} aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo. El dispositivo informático usa esta información para simular el efecto de uno o más de estos parámetros de paciente o parámetros de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis, p. ej., usando las ecuaciones DD y FF (por ejemplo, viendo el efecto que tiene un cambio en uno o más de los parámetros de paciente o parámetros de tratamiento sobre C_{SS-PRE}). El dispositivo informático puede estar preprogramado para mostrar una pauta de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de manera que C_{SS-PRE} se encuentre dentro de un intervalo deseado usando cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria. En una realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

Cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en la presente memoria (incluyendo cualquiera de las partes del sistema 10 descritas en la sección I) puede ser un dispositivo que tenga un procesador capaz de recibir datos y realizar cálculos basándose en esos datos. Dicho dispositivo informático puede ser, p. ej., un dispositivo de cliente portátil, un dispositivo de cliente de ordenador personal, un servidor de base de datos, etc.). En la figura 10 se ilustra un diagrama de bloques más detallado de los sistemas eléctricos de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento. Aunque los sistemas eléctricos de estos dispositivos informáticos pueden ser similares, las diferencias estructurales entre estos dispositivos son bien conocidas. Por ejemplo, un dispositivo de cliente portátil típico es pequeño y ligero, en comparación con un servidor de base de datos típico.

En la figura 10, un dispositivo informático 202 ilustrativo incluye preferentemente uno o más procesadores 204 eléctricamente acoplados a través de un bus de dirección/datos 206 a uno o más dispositivos de memoria 208, otro sistema de circuitos de ordenador 210 y uno o más circuitos de interfaz 212. El procesador 204 puede ser cualquier procesador adecuado, tal como un microprocesador de la familia de microprocesadores PENTIUM® de INTEL. La memoria 208 incluye preferentemente memoria volátil y memoria no volátil. Preferentemente, la memoria 208 almacena un programa de software (p. ej., Matlab, C++ , Fortran, etc.) que puede realizar los cálculos necesarios de acuerdo con realizaciones descritas en la presente memoria y/o que interactúa con los otros dispositivos en un sistema de hemodiálisis. Este programa se puede ejecutar a través del procesador 204 de cualquier manera adecuada. La memoria 208 también puede almacenar datos digitales indicativos de documentos, archivos, programas, páginas web, etc., recuperados de otro dispositivo informático y/o cargados a través de un dispositivo de entrada 214.

El circuito de interfaz 212 se puede implementar usando cualquier estándar de interfaz adecuado, tal como una interfaz de Ethernet y/o una interfaz de bus serie universal («USB»). Se pueden conectar uno o más dispositivos de entrada 214 al circuito de interfaz 212 para introducir datos y comandos en el dispositivo informático 202. Por ejemplo, el dispositivo informático 214 puede ser un teclado, un ratón, una pantalla táctil, una almohadilla táctil, una bola de desplazamiento, un control IsoPoint y/o sistema de reconocimiento de voz.

Asimismo, se pueden conectar al dispositivo informático 202 una o más pantallas, impresoras, altavoces y/u otros dispositivos de salida 216 a través del circuito de interfaz 212. La pantalla 216 puede ser una pantalla de tubo de rayos catódicos («CRT»), una pantalla de cristal líquido («LCD») o cualquier otro tipo de pantalla. La pantalla 216 genera presentaciones visuales de los datos generados durante el funcionamiento del dispositivo informático 202. Las presentaciones visuales pueden incluir mensajes que soliciten la introducción de datos por una persona, estadísticas sobre el tiempo de ejecución, valores medidos, valores calculados, datos, etc.

Asimismo, se pueden conectar al dispositivo informático 202 uno o más dispositivos de almacenamiento 219 a través del circuito de interfaz 212. Por ejemplo, se puede conectar al dispositivo informático 202 una unidad de disco duro, una

unidad de CD, una unidad de DVD y/u otros dispositivos de almacenamiento. Los dispositivos de almacenamiento 218 pueden almacenar cualquier tipo de datos adecuados.

- 5 El dispositivo informático 202 también puede intercambiar datos con otros dispositivos de red 220 a través de una conexión a una red 230. La conexión de red puede ser cualquier tipo de conexión de red, tal como una conexión de Ethernet, una línea de abonado digital («DSL»), una línea telefónica, un cable coaxial, etc. Esto permite al dispositivo informático 202 comunicarse con una máquina de diálisis adecuada, una base de datos de paciente y/o una red de hospital, dependiendo de las aplicaciones deseadas.

Ejemplos

- 10 A título de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de varias realizaciones de la presente divulgación y además ilustran pruebas experimentales realizadas con los sistemas y procedimientos de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación.

Ejemplo 1

Objetivo

- 15 El objetivo de este análisis fue demostrar el procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados no lineal para estimar parámetros específicos de paciente (p. ej., K_M y V_{PRE}) a partir de un modelo pseudounicompartimental usando datos clínicos, y evaluar la validez de las estimaciones de parámetros en diferentes modalidades de tratamiento de HD.

Modelo pseudounicompartimental

- 20 En la figura 11 se muestra una descripción conceptual del modelo pseudounicompartimental. En este modelo, el dializador elimina el fósforo de un compartimento de volumen V , también llamado el volumen de distribución, y de concentración de fósforo C . Se supone que el volumen de distribución está en equilibrio con el plasma. La movilización de fósforo en este compartimento tiene lugar desde de acumulaciones de fósforo en el cuerpo que son inaccesibles para el dializador. Estas acumulaciones están representadas como un gran compartimento con una concentración constante de fósforo igual a la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis (« C_{PRE} »). La velocidad de movilización de fósforo hacia el volumen de distribución se describe como la diferencia entre los niveles plasmáticos de fósforo antes de la diálisis e instantáneos multiplicados por el aclaramiento por movilización de fósforo (« K_M »). La K_M es análoga a un coeficiente de transferencia de masa intercompartimental, y se supone que es constante durante los períodos de tratamiento y de rebote posterior a la diálisis. El aclaramiento renal residual de fosfato es insignificante en este ejemplo.

Los cambios en el volumen y concentración de fósforo del volumen de distribución de fósforo durante y justo después de una sesión de tratamiento de HD están representados por las ecuaciones E-A1 y E-A2:

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M (C_{PRE} - C) - \Theta K_D C \quad \text{E-A1}$$

$$\frac{d(V)}{dt} = -\Theta Q_{UF} \quad \text{E-A2}$$

- 30 en las que Θ es una variable que indica si el tratamiento de diálisis se está realizando ($\Theta=1$) o no ($\Theta=0$), K_D es el aclaramiento de fosfato del dializador, y Q_{UF} es la velocidad de ultrafiltración («UF»). El modelo cinético descrito anteriormente también supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento es del volumen de distribución de fósforo.

- 35 Se pueden obtener soluciones analíticas de forma cerrada para la concentración plasmática de fósforo dependiente del tiempo integrando las ecuaciones 1 y 2. Para los períodos intradialítico ($\Theta=1$) y de rebote ($\Theta=0$), la dependencia del tiempo de la concentración de fósforo se puede expresar como muestran las ecuaciones E-A3 y E-A4, respectivamente:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D - Q_{UF}) \left(\frac{V_{PRE} - Q_{UF} \times t}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D - Q_{UF}} \right] \quad E-A3$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad E-A4$$

en las que V_{PRE} es el volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis, t es el tiempo durante el tratamiento, T es el tiempo después de la finalización del tratamiento, y t_{tx} es la duración total del tratamiento antes del período de rebote. También se supone que el volumen de distribución de fósforo permanece constante durante el período de rebote posterior a la diálisis.

Procedimientos

Se obtuvieron datos clínicos de 5 pacientes en hemodiálisis crónica quienes participaron en un ensayo de grupos cruzados. Los pacientes se sometieron a una sesión de tratamiento de HD corta («SHD») y una sesión de tratamiento de HD convencional («CHD») con una semana de separación. Se obtuvieron muestras sanguíneas a $t = 0, 60, 90$ minutos durante los tratamientos de SHD y a $t = 0, 30, 60, 120, 180$ minutos durante los tratamientos de CHD. Se obtuvieron muestras de dializado 60 minutos después del inicio de los tratamientos con el fin de determinar el aclaramiento de fosfato del dializador. Se obtuvieron muestras adicionales sanguíneas a $t = 10$ segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del término de los tratamientos. Se analizó el contenido de fósforo en muestras de plasma y dializado.

Se estimaron parámetros específicos de paciente (K_M y V_{PRE}) a través del ajuste por mínimos cuadrados no lineal de datos clínicos usando las ecuaciones 3 y 4. Se realizó el ajuste por mínimos cuadrados usando un software informático científico (MATLAB v2008a, Mathworks, Natick, MA, EE. UU.). El modelo se ajustó a los datos de SHD y CHD de manera separada, dando como resultado dos grupos de estimaciones de K_M y V_{PRE} para cada paciente. Q_{UF} se calculó como la diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis dividida entre un tiempo de tratamiento total. Se calculó el aclaramiento de fosfato del dializador de acuerdo con la ecuación E-A5, en la que C_D es la concentración de fósforo en el flujo de salida de dializado y Q_D es el caudal de dializado.

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad E-A5$$

Los ajustes de regresión no lineal de los datos clínicos de cada paciente se presentan en las figuras 12-16. La figura 12 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 1 durante sesiones de tratamiento SHD y CHD. La figura 13 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 2 durante sesiones de tratamiento SHD y CHD. La figura 14 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 3 durante sesiones de tratamiento SHD y CHD. La figura 15 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 4 durante sesiones de tratamiento SHD y CHD. La figura 16 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 5 durante sesiones de tratamiento SHD y CHD. Se observó una buena concordancia entre la concentración plasmática de fósforo modelizada y medida durante sesiones de tratamiento SHD y CHD.

Un resumen detallado de las estimaciones de parámetros se presenta en la tabla II.1. Las estimaciones de parámetros variaron considerablemente entre pacientes, pero para cada paciente, las estimaciones obtenidas en sesiones de tratamiento SHD y CHD fueron similares. Los valores bajos de los errores estándares («SE») indican una alta precisión de las estimaciones de parámetros.

Estos resultados sugieren que K_M y V_{PRE} son parámetros específicos de paciente independientes del tiempo de tratamiento de HD. Por lo tanto, puede ser factible realizar predicciones de modelos cinéticos de terapias de HD convencionales de tres veces por semana (3-4 horas) a cortas diarias (2-3 horas) y nocturnas (6-10 horas) usando valores K_M y V_{PRE} estimados a partir de tratamientos convencionales de HD.

Tabla II.1: Valores estimados de parámetros de paciente de sesiones de tratamiento SHD y CHD

ID del paciente	K _M (SHD) (ml/min)	K _M (CHD) (ml/min)	V _{PRE} (SHD) (L)	V _{PRE} (CHD) (L)
1	66 ± 10	55 ± 5	11,2 ± 1,4	11,8 ± 1,0
2	78 ± 5	84 ± 6	8,1 ± 0,5	9,6 ± 0,7
3	67 ± 8	96 ± 12	14,6 ± 1,3	14,0 ± 2,2
4	104 ± 18	101 ± 11	7,3 ± 1,1	8,9 ± 0,9
5	58 ± 5	50 ± 5	9,0 ± 0,7	10,7 ± 1,1

Las estimaciones de parámetros se expresan como valor estimado ± error estándar.

Ejemplo 2

5 Objetivo

El objetivo de este estudio fue demostrar la aplicación de un procedimiento sencillo para estimar el parámetro de paciente, K_M, a partir de un modelo pseudounicompartimental usando datos de tratamientos de hemodiálisis convencional de 4 horas, y para evaluar la exactitud de los valores de K_M estimados mediante una comparación con los resultados obtenidos usando un ajuste por mínimos cuadrados no lineal.

10 Procedimientos

Se obtuvieron datos clínicos de 5 pacientes en hemodiálisis crónica quienes fueron objeto de tratamientos CHD. Se obtuvieron muestras sanguíneas a t = 0, 30, 60, 120, 180 minutos durante los tratamientos y 10 segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después de la finalización de los tratamientos. Se obtuvieron muestras de dializado 60 minutos después del inicio de los tratamientos con el fin de determinar el aclaramiento de fosfato del dializador. Se analizó el contenido de fósforo en muestras de plasma y dializado.

Se calculó K_M para cada paciente usando la ecuación E-B1, en la que C_{POST} es la concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K_D es el aclaramiento de fosfato del dializador, Q_{UF} es la velocidad de ultrafiltración o velocidad neta de eliminación de fluidos, y C_{PRE} es la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis.

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad \text{E-B1}$$

20 Q_{UF} se calculó como la diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis dividida entre un tiempo de tratamiento total. Se calculó el aclaramiento de fosfato del dializador de acuerdo con la ecuación E-B2, en la que C_D es la concentración de fósforo en el flujo de salida de dializado y Q_D es el caudal de dializado.

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad \text{E-B2}$$

25 Para evaluar la exactitud de la ecuación E-B1, se compararon los valores de K_M calculados con estimaciones obtenidas durante el ajuste por mínimos cuadrados no lineal a concentraciones plasmáticas de fósforo intradialíticas y de rebote posterior a la diálisis medidas, como se describió en el ejemplo 1.

Resultados

30 Los valores de K_M para los pacientes individuales, calculados usando la ecuación E-B1 y estimados a partir del ajuste por mínimos cuadrados no lineal para mediciones frecuentes, se presentan en la tabla II.2 junto con las concentraciones plasmáticas de fósforo previas a la diálisis y posteriores a la diálisis, la velocidad de ultrafiltración y el aclaramiento de fosfato del dializador. Se observó una buena concordancia entre los valores de K_M obtenidos usando la ecuación E-B1 y el ajuste por mínimos cuadrados no lineal.

35 Estos resultados sugieren que la ecuación E-B1 se puede usar como una alternativa para realizar ajuste por mínimos cuadrados no lineal para mediciones frecuentes de las concentraciones plasmáticas de fósforo para la estimación de K_M específica de paciente. Su forma algebraica simple y la utilización únicamente de muestras sanguíneas previas a la

diálisis y posteriores a la diálisis lo convierten en un procedimiento práctico para estudiar la cinética de la movilización de fósforo durante tratamientos de HD sobre la base de cada paciente individual.

Tabla II.2: Valores de K_M para pacientes individuales calculados a partir de la ecuación E-B1, y estimados utilizando un ajuste por mínimos cuadrados no lineal («MCNL»)

ID del paciente	C_{PRE} (mg/dl)	C_{POST} (mg/dl)	Q_{UF} (ml/min)	K_D (ml/min)	K_M (E-B1) (ml/min)	K_M (MCNL) (ml/min)
1	8,4	2,3	8	154	55	56
2	4,4	1,8	7	131	85	84
3	6,7	3,2	8	129	110	96
4	7,3	3,2	12	135	96	102
5	4,2	1,5	12	117	58	51

Abreviaturas: DE, desviación estándar

5

Ejemplo 3

Modelo de balance de masa de fósforo en estado estable

Objetivos

Como se comentó previamente, los inventores han propuesto un modelo cinético para describir cambios en las concentraciones séricas o plasmáticas de fósforo durante la hemodiálisis (más generalmente durante tratamientos extracorpóreos) y el período de rebote posterior a la diálisis. El modelo cinético permite predecir las concentraciones de fósforo intradialíticas como una función del tiempo y de la eliminación total de fosfato a partir del conocimiento de: 1) la concentración plasmática o sérica de fósforo previa a la diálisis, 2) el aclaramiento de fosfato del dializador, 3) el volumen de distribución de fósforo, 4) la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento y 5) un aclaramiento por movilización de fósforo específico del paciente. El modelo de balance de masa de fósforo de estado estable descrito más adelante se utilizará en combinación con el modelo cinético previo con el fin de permitir la determinación de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis para pacientes individuales bajo cualquier prescripción de tratamiento de hemodiálisis cuando se hayan determinado los parámetros 2-5 anteriores, se hayan prescrito la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana y la duración del tratamiento de hemodiálisis, y se conozca la generación neta de fósforo (definida más adelante) y el aclaramiento renal residual de fósforo. De manera alternativa, el modelo de balance de masa de fósforo de estado estable en combinación con el modelo cinético previo se puede usar para determinar la generación neta del fósforo para un paciente dado cuando se hayan determinado los parámetros 1-5 anteriores y se conozca la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana, la duración del tratamiento de hemodiálisis y el aclaramiento renal residual de fósforo. Como en otros modelos de balance de masa, se supone que el paciente estará en estado estable.

Modelo de balance de masa en estado estable

En la figura 17 se muestra esquemáticamente el modelo usado para describir balance de masa de fósforo de estado estable durante un período promediado en el tiempo, es decir, una semana, para un paciente tratado mediante hemodiálisis. Este modelo es una versión generalizada del modelo cinético descrito previamente que caracteriza la cinética del fósforo durante los tratamientos y el período de rebote posterior a la diálisis. El modelo supone que el fósforo está distribuido en un compartimento individual bien mezclado.

Existen varias rutas que dan como resultado cambios en la concentración de fósforo («C») dentro de su volumen de distribución («V»). La ingesta alimentaria de fósforo se deriva principalmente de la proteína aportada por la dieta; sin embargo, los aditivos alimenticios también pueden contener cantidades importantes de fosfato. La cantidad de ingesta alimentaria de fósforo por lo general excede la cantidad de fosfato que se puede eliminar a través de una hemodiálisis convencional de tres veces por semana; por lo tanto, a los pacientes con diálisis se les prescribe frecuentemente aglutinantes orales de fosfato con el fin de controlar las concentraciones séricas de fósforo. Es posible combinar la ingesta alimentaria de fósforo menos la cantidad de fosfato que se une y no se absorbe intestinalmente, que se define como la generación neta de fósforo («G»); se supondrá que este parámetro es una constante en este modelo. El fósforo se puede eliminar directamente de su volumen de distribución a través del aclaramiento del dializador (« K_D ») o del aclaramiento renal residual (« K_R »). Como se describió previamente en el modelo cinético, el fósforo también se puede movilizar desde otros compartimentos a una velocidad proporcional a la diferencia entre las concentraciones de fósforo instantáneas y previa a la diálisis (« C_{PRE} »). El parámetro de proporcionalidad ha sido denominado aclaramiento por

movilización de fósforo (« K_M »). El fósforo también se puede depositar en los tejidos dependiendo de una concentración tisular crítica (« C_i »); este procedimiento se ha modelizado como un aclaramiento por depósito tisular (« K_i »).

El modelo mostrado en la figura 17 se diseñó con el fin de identificar todas las rutas principales de distribución de fósforo en los pacientes en hemodiálisis; sin embargo, es probable que resulte demasiado complejo para ser clínicamente útil y sea necesario simplificarlo. De manera específica, es probable que el depósito tisular de fósforo sea pequeño en comparación con las otras rutas y se puede despreciar como primera aproximación en este modelo de balance de masa.

Una ecuación diferencial de balance de masa para el modelo mostrado en la figura 17 (despreciando el depósito tisular de fósforo) es la siguiente:

$$\frac{d(CV)}{dt} = G - K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C1}$$

Suponiendo que las sesiones de tratamiento de hemodiálisis se encuentren simétricamente colocadas a lo largo de la semana, la integración de la ecuación E-C1 a lo largo de una semana es equivalente a integrarla a lo largo de un ciclo completo de un tratamiento (con un tiempo de tratamiento de t_{tx}) y un intervalo interdialítico entre tratamientos (con un tiempo de T_i). Cabe destacar que la t minúscula indica el tiempo durante el tratamiento y varía entre 0 y t_{tx} , mientras que T indica el tiempo durante el intervalo interdialítico y varía entre 0 y T_i . Los valores de t_{tx} y T_i están relacionados y dependen del número de tratamientos por semana (el análisis matemático anterior es general y se aplica a un número arbitrario de sesiones de tratamiento de hemodiálisis por semana; aquí, F denota el número de tratamientos por semana). Si t y T se presentan en unidades de horas, entonces $T_i = 168/F - t_{tx}$. Si t y T se presentan en unidades de minutos, entonces $T_i = 10080/F - t_{tx}$. Esta integración da como resultado la ecuación E-C2 después de cierta reorganización.

$$\Delta(CV) - K_M \int_0^{t_{tx}+T_i} [C_{PRE} - C(\tau)] d\tau = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C2}$$

en la que $\Delta(CV)$ indica el cambio en la masa de fósforo dentro de su volumen de distribución. Cabe destacar que el segundo término en el lado izquierdo de esta ecuación indica (en valor negativo) la masa de fósforo transportada a V a través de la ruta de movilización.

Suponiendo además que el paciente se encuentra en estado estable y la masa total de fósforo en el cuerpo (es decir, el lado izquierdo de la ecuación E-C2) no cambia durante un ciclo completo de un tratamiento y un intervalo interdialítico, el lado izquierdo de la ecuación E-C2 debe ser cero; de esta forma, la ecuación E-C2 se reduce en estado estable a lo siguiente:

$$0 = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C3}$$

Para usar esta ecuación de balance de masa integrada, es necesario calcular ambas integrales de la ecuación E-C3. Se ha de observar que la primera integral es sobre el período de tiempo durante el tratamiento y la segunda es sobre el período de tiempo durante el intervalo interdialítico.

Para evaluar las integrales de la ecuación E-C3, los inventores hacen dos suposiciones adicionales. En primer lugar, los inventores suponen que los cambios en la concentración de fósforo durante un tratamiento y el período de rebote posterior a la diálisis se pueden describir a través del modelo cinético previamente propuesto, en el que la generación neta de fósforo se puede despreciar. En segundo lugar, los inventores suponen que este mismo modelo cinético describe cambios en la concentración de fósforo durante todo el intervalo interdialítico, y no solo en el período de rebote posterior a la diálisis. La ecuación que describe el modelo cinético es la siguiente:

$$\frac{d(CV)}{dt} = -K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C4}$$

La ecuación E-C4 se puede resolver analíticamente; la dependencia del tiempo de la concentración sérica de fósforo durante el tratamiento se puede describir por:

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_R + K_D - Q_{UF})/Q_{UF}} \quad \text{E-C5}$$

- 5 en la que se ha supuesto que el fluido se elimina del paciente a una velocidad constante (« Q_{UF} »), de manera que el volumen de distribución se reduce linealmente desde su valor inicial previo a la diálisis (« V_{PRE} ») a lo largo del tratamiento. Expresado en términos matemáticos,

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad \text{E-C6}$$

De esta manera, se supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento se elimina del volumen de distribución de fósforo.

- 10 Durante el período de rebote (y todo el Intervalo interdialítico), la ecuación E-C4 sigue siendo válida, excepto en el caso en el que K_D sea cero. Suponiendo que el paciente gane fluido a una velocidad constante (« Q_{WG} ») durante el intervalo interdialítico, de manera que el volumen de distribución se incremente linealmente desde su valor inicial posterior a la diálisis (« V_{POST} »), la solución analítica que describe la dependencia del tiempo de la concentración sérica de fósforo durante el intervalo interdialítico es:

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[\frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \left[\frac{V(T)}{V_{POST}} \right]^{-(K_M + K_R + Q_{WG})/Q_{WG}} + \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \quad \text{E-C7}$$

15

en la que la dependencia del tiempo del volumen de distribución durante el intervalo interdialítico está descrita por:

$$V(T) = V(T=0) + Q_{WG} \times T = V_{POST} + Q_{WG} \times T = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{ix} + Q_{WG} \times T \quad \text{E-C8}$$

- 20 Debe hacerse notar que se supone que todo el fluido ganado durante el intervalo interdialítico está confinado al volumen de distribución de fósforo. Ahora se pueden obtener las dos integrales en la ecuación E-C3 integrando las ecuaciones E-C5 y E-C7. La concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante los tratamientos de diálisis ($n\bar{C}_{ix}$) se obtiene al integrar la ecuación E-C5:

$$n\bar{C}_{ix} = \left(\frac{1}{t_{ix} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{ix}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{ix}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{ix}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \quad \text{E-C9}$$

La integración de la ecuación E-C7 y el cálculo de C_{POST}/C_{PRE} a partir de la ecuación E-C5 cuando $t=t_{ix}$ proporciona la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para el intervalo interdialítico ($n\bar{C}_i$):

$$n\bar{C}_i = \left(\frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right. \\ + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} \right. \\ \left. \left. - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\} \quad \text{E-C10}$$

Al combinar las ecuaciones E-C3, E-C9 y E-C10, la ecuación resultante que gobierna el balance de masa de fósforo en estado estable se puede expresar como:

$$G = C_{PRE-SS-IN} \times \frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \quad \text{E-C11}$$

- 5 $C_{PRE-SS-IN}$ es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en estado estable y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis (p. ej., identificada por K_D , F y t_{tx}) durante un tiempo especificado para el cálculo de G usando la ecuación E-C11. La ecuación E-C11 se puede usar para predecir G si se mide la concentración sérica previa a la diálisis en un paciente con el conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y de paciente.

- 10 Una vez que se ha calculado G usando la ecuación E-C11 o estimado a través de otros procedimientos, se puede usar para predecir el efecto de los cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de fósforo de estado estable reorganizando la ecuación E-C11 a lo siguiente:

$$C_{PRE-SS} = G \times \frac{10080/F}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad \text{E-C12}$$

- 15 En general, existe una escala óptima de concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis en pacientes con enfermedad renal en fase terminal; de esa manera, la ecuación E-C12 se puede usar para optimizar la prescripción con el fin de obtener una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, deseada. Se debe mencionar que los cambios en la prescripción de hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (p. ej., ingesta alimentaria) pueden conducir a cambios en G ; así, puede ser necesario el uso iterativo de E-C11 y E-C12 para optimizar C_{PRE-SS} .

- 20 La ecuación E-C12 se puede usar para pronosticar la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis con el conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y de paciente. De esta forma, se puede considerar que las ecuaciones E-C9 a E-C12 definen un balance de masa de fósforo de estado estable del paciente en hemodiálisis.

Las ecuaciones E-C5 a E-C10 no se aplican cuando existe una eliminación de fluido o ultrafiltración neta insignificante del paciente durante el tratamiento y ausencia de aumento de peso entre los tratamientos. Cuando existe una ultrafiltración insignificante durante el tratamiento y ausencia de aumento de peso entre los tratamientos, las ecuaciones E-C5 a E-C10 se convierten en:

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t / V_{PRE}] \quad \text{E-C5A}$$

$$V(t) = V(t=0) = V_{PRE} \quad \text{E-C6A}$$

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[\frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \exp[-(K_R + K_M)T / V_{POST}] + \frac{K_M}{K_M + K_R} \quad \text{E-C7A}$$

$$\text{E-C8A}$$

$$V(T) = V(T=0) = V_{POST} = V_{PRE}$$

$$n\bar{C}_{tx} = \left(\frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] \right. \quad \text{E-C9A}$$

$$\left. + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] [1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE})] \right\}$$

$$\begin{aligned} n\bar{C}_i &= \left(\frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \quad \text{E-C10A} \\ &+ \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \\ &\times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] [1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080 / F - t_{tx}) / V_{POST})] \left. \right\} \end{aligned}$$

En estas condiciones, las ecuaciones E-C11 y E-C12 se pueden usar con estas ecuaciones modificadas.

Aplicaciones

- 5 Las ecuaciones E-C9 a E-C11 se pueden usar para calcular valores específicos de paciente de G a partir de los datos analizados en los ejemplos 1 y 2. Las concentraciones de fósforo previas a la diálisis medidas («C_{PRE}») y los valores de G calculados a partir de datos durante tratamientos convencionales de 4 horas se resumen en la tabla II.3, dada a continuación.

Tabla II.3

Etiqueta de paciente	C _{PRE} (mg/dl)	G (g/semana)
----------------------	--------------------------	--------------

Paciente 1	8,4	4,13
Paciente 2	4,4	1,71
Paciente 3	6,7	3,64
Paciente 4	7,3	3,83
Paciente 5	4,2	1,68

Los valores de G calculados son consistentes con las velocidades de generación netas de fósforo esperadas en pacientes en hemodiálisis crónica.

5 Las ecuaciones E-C9 a E-C12 también se pueden usar para simular el efecto de los parámetros de paciente (G , K_M y K_R) y de los parámetros de tratamiento (t_b , K_D y F) en las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis. Se ilustrarán diversas simulaciones diferentes; se supondrá que K_R es cero en estas simulaciones. Estos ejemplos de simulación muestran que el modelo de balance de masa en estado estable predice resultados que son similares a aquellos esperados según la literatura médica.

10 La importancia del tiempo de tratamiento en condiciones relevantes a una hemodiálisis de tres veces por semana es de alto interés clínico; por lo tanto, los inventores examinaron el efecto del tiempo de tratamiento sobre la concentración sérica de fósforo de previa a la diálisis a la misma dosis de diálisis o Kt/V de urea. Los inventores usaron el modelo descrito anteriormente para realizar simulaciones por ordenador de las concentraciones séricas de fósforo de estado estable durante una hemodiálisis de tres veces por semana. Las simulaciones se realizaron para una ingesta de fósforo o velocidad de generación (ingesta alimentaria menos absorción a través de los aglutinantes orales), Kt/V de urea, neta fija de 1,4 y una relación constante entre los aclaramientos de fosfato y urea del dializador (es decir, los inventores supusieron que el aclaramiento de fosfato del dializador fue la mitad que el correspondiente a la urea y que el volumen de distribución de fósforo fue un tercio del correspondiente a la urea).

15 Las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis simuladas (en mg/dl) se tabulan en la tabla II.4 a continuación para pacientes hipotéticos con K_M diferentes, un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis de 12 l y una eliminación neta de fluidos por tratamiento de 2 l.

Tabla II.4

<u>Tiempo de tratamiento</u> <u>(min)</u>	K_M (ml/min)		
	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>
180	7,65	6,91	6,07
240	7,36	6,56	5,75
300	7,07	6,24	5,47

25 Para un paciente dado, el aumento del tiempo de tratamiento a un Kt/V de urea dado dio como resultado reducciones moderadas de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis. Se obtuvieron resultados similares para otros valores de Kt/V de urea entre 1,0 y 2,0 (resultados no mostrados). Estas predicciones muestran que el uso de Kt/V de urea como la única medida de la dosis de diálisis o de la adecuación de la diálisis no tiene en cuenta las diferencias en la eliminación de fosfato.

30 La figura 18 ilustra el efecto de la frecuencia de tratamiento *per se* sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis como función del aclaramiento de fosfato del dializador, en donde se supuso que K_M fue igual a 100 ml/min, se supuso que V fue igual a 10 l sin ninguna eliminación de fluidos durante el tratamiento, el tiempo de tratamiento fue de 630 minutos/semana y la generación neta de fósforo se mantuvo constante a 3 g/semana. Existe una reducción relativamente uniforme de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis después de aumentar la frecuencia de tratamiento de 3 veces por semana a 6 veces por semana, independiente del aclaramiento de fosfato del dializador. La uniformidad de la reducción fue sorprendente, varió entre 0,98 y 1,00 cuando $K_M = 100$ ml/min como se muestra en esta figura (para un aclaramiento de fosfato del dializador comprendido entre 100 y 200 ml/min). En el caso de K_M , también fueron evidentes unas reducciones relativamente uniformes de 50, 150 y 200 ml/min (datos no mostrados). Las reducciones respectivas en la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis fueron de 1,67-1,84 ($K_M = 50$ ml/min), 0,60-0,63 ($K_M = 150$ ml/min) y 0,40-0,43 ($K_M = 200$ ml/min).

La figura 19 ilustra los efectos de un incremento del tiempo y de la frecuencia de tratamiento con referencia a las formas nocturnas de hemodiálisis. Doblar el tiempo de tratamiento durante una terapia tres veces por semana produce reducciones sustanciales de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis. Al comparar estas reducciones con las correspondientes a doblar la frecuencia de tratamiento en el mismo tiempo de tratamiento semanal como en la figura 18, se puede concluir que doblar el tiempo de tratamiento (a la misma frecuencia de tratamiento) tiene un efecto más sustancial sobre las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis que doblar la frecuencia (con el mismo tiempo de tratamiento semanal). La duplicación tanto del tiempo de tratamiento como de la frecuencia de tratamiento reduce aún más la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis.

Estudios clínicos previos han mostrado que los pacientes tratados mediante hemodiálisis diaria corta por lo general tienen un intervalo más alto de catabolismo de proteínas (o aparición de nitrógeno proteico) y una ingesta alimentaria más alto tanto de proteínas como de fósforo. Se ha documentado que el aumento de la tasa de aparición de nitrógeno proteico es de aproximadamente el 20 %. Por lo tanto, los inventores evaluaron el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con una hemodiálisis diaria corta sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis cuando la generación neta de fósforo se incrementó hasta el 30 % o más que durante una terapia de hemodiálisis convencional de 3 veces por semana. Estos resultados, suponiendo que el volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis es de 10 l con 6 l de eliminación de fluidos por semana, se muestran en las figuras 20-21 para $K_M = 50$ ml/min y en las figuras 22-23 para $K_M = 150$ ml/min. Como se esperaba, las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis fueron superiores para valores más bajos de K_M . Las interacciones entre K_M , el aclaramiento de fosfato del dializador (« K_D ») y la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento son complejas cuando se incrementa la generación neta de fósforo. Algunos valores específicos de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis en mg/dl durante una hemodiálisis convencional de 3 veces por semana

(«CHD») y durante una hemodiálisis diaria corta («SDHD») cuando la generación neta del fósforo durante la última terapia se incrementó un 20 % se tabulan en la tabla II.5.

Tabla II.5

		$K_M = 50$ ml/min			$K_M = 150$ ml/min		
		CHD	SDHD	SDHD	CHD	SDHD	SDHD
Tiempo de tratamiento (min)		240	120	180	240	120	180
K_D (ml/min)	80	8,34	8,53	6,38	6,98	7,85	5,52
	110	7,11	6,97	5,36	5,62	6,22	4,42
	140	6,43	6,10	4,80	4,86	5,29	3,80

El aumento de la frecuencia de sesión de tratamiento de hemodiálisis sin un aumento en el tiempo de tratamiento semanal (CHD a SDHD a un tiempo de tratamiento de 120 minutos) puede dar como resultado ya sea un aumento o una reducción de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, dependiendo tanto del aclaramiento de fosfato del dializador como de la K_M específica del paciente. Además, la hemodiálisis diaria corta con aclaramiento de fosfato del dializador reducido no da como resultado reducciones de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, a menos que el tiempo de tratamiento se incremente sustancialmente. Los inventores concluyen que aumentar tanto el aclaramiento de fosfato del dializador como el tiempo de tratamiento durante la hemodiálisis diaria corta puede dar como resultado reducciones clínicamente importantes de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis.

Un ejemplo adicional del uso de este modelo de balance de masa en estado estable es su aplicación para determinar prescripciones óptimas de hemodiálisis durante la hemodiálisis nocturna frecuente (por ejemplo, 6 veces por semana, 8 horas por tratamiento). Durante esta terapia, por lo general los K_D se reducen empíricamente al añadir suplementos de sal a la solución de diálisis con el fin de mantener las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis dentro de un intervalo óptimo; sin embargo, no se han desarrollado pautas cuantitativas para determinar una K_D óptima. Los inventores usaron el modelo anterior para determinar un valor de K_D que mantenga una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis dentro del intervalo recomendado por el Estudio sobre resultados de diálisis y patrones prácticos («DOPPS», por sus siglas en inglés) de 3,6-5,0 mg/dl. Se realizaron simulaciones por ordenador para una ingesta alimentaria de fósforo (p. ej., suponiendo la ausencia de uso de aglutinantes orales), un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis de 12 l y una eliminación neta de fluidos por tratamiento de 1 l.

Los intervalos calculados para K_D (ml/min) para mantener una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis comprendida entre 3,6 y 5,0 mg/dl para pacientes hipotéticos con K_M diferentes en estado estable se tabulan en la tabla II.6.

Tabla II.6

	K_M (ml/min)		
<u>Ingesta</u> <u>alimentaria de P</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>150</u>
4 g/semana	40-70	35-53	32-48
5 g/semana	57-114	46-75	42-65
6 g/semana	81-200	60-102	54-84

Estas simulaciones demuestran que la individualización de K_D , dependiendo tanto de la ingesta alimentaria de fósforo como de la K_M específica de paciente, es necesaria durante un tratamiento de hemodiálisis nocturna frecuente.

5 Aspectos adicionales de la presente divulgación

Los aspectos de la materia objeto descritos en la presente memoria pueden resultar útiles solos o en combinación con uno o más de otros aspectos descritos en la presente memoria. Sin limitar la descripción anterior, en un primer aspecto de la presente divulgación, un sistema de hemoterapia de la insuficiencia renal incluye: una máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal; una prescripción terapéutica para un paciente tratado mediante la máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal para eliminar un soluto de la sangre de un paciente; una prueba que incluye múltiples muestras de sangre tomadas a múltiples tiempos durante una terapia de prueba con el fin de determinar los niveles de concentración del soluto en cada uno de los múltiples tiempos; y un dispositivo programado para usar un modelo cinético para el soluto (i) en un primer caso, con al menos uno de los niveles de concentración del soluto con el fin de estimar al menos un parámetro de paciente estimado, y (ii) en un segundo caso, con al menos un parámetro de paciente estimado y un resultado de terapia deseado para el soluto con el fin de determinar al menos uno de entre una duración de la terapia, una frecuencia de terapia, un caudal de dializado o un caudal de sangre para la prescripción terapéutica.

En un segundo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, la prescripción terapéutica se almacena en una memoria de la máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal.

En un tercer aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, al menos uno de (i) la máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal es una máquina de hemodiálisis domiciliaria; (ii) el dispositivo incluye un ordenador del médico o (iii) la máquina de hemodiálisis domiciliaria está en comunicación de datos en red con el ordenador del médico.

En un cuarto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo en el primer caso está programado para usar cada uno de los niveles de concentración del soluto con el fin de estimar al menos un parámetro de paciente estimado.

En un quinto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el primer caso está programado para usar una combinación de los niveles de concentración del soluto con el fin de estimar al menos un parámetro de paciente estimado.

En un sexto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el primer caso está programado para usar al menos uno de los niveles de concentración del soluto con el fin de estimar una pluralidad de diferentes parámetros de paciente estimados.

En un séptimo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo en el primer caso está programado para usar al menos un parámetro de paciente estimado y el resultado de terapia deseado para el soluto para determinar una pluralidad de combinaciones de duración de la terapia y frecuencia de terapia que satisfagan el resultado de terapia deseado.

En un octavo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, al menos una de las combinaciones satisfactorias de la duración de la terapia y frecuencia de terapia se selecciona para su uso con la máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal.

En un noveno aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, al menos un parámetro de paciente estimado se selecciona entre el grupo compuesto por: velocidad de generación (G), coeficiente de difusión celular (K_{IC}) y volumen de distribución de soluto (V_D).

En un décimo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo está programado además para usar al menos un parámetro operativo de la máquina introducido para realizar al menos uno de (i) o (ii).

En un undécimo aspecto, el cual se puede usar con el décimo y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, al menos un parámetro operativo de la máquina se selecciona entre el grupo compuesto por: caudal de sangre, caudal de dializado, volumen total de dializado, caudal de ultrafiltración y volumen de ultrafiltración.

5 En un duodécimo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el soluto es un primer soluto, el modelo cinético es un primer modelo cinético, y el cual incluye una pluralidad de solutos y modelos cinéticos correspondientes, el dispositivo está programado para usar cada uno de los modelos cinéticos (i) en el primer caso con al menos uno de los niveles de concentración del soluto correspondiente con el fin de estimar al menos un parámetro de paciente estimado, y (ii) en el segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y un resultado de terapia deseado para el soluto correspondiente con el fin de determinar al menos uno de entre la duración de la terapia o la frecuencia de terapia para la prescripción terapéutica.

En un decimotercer aspecto, el cual se puede usar con el duodécimo y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo está programado además para permitir que un operador seleccione cuál de los solutos, modelos cinéticos correspondientes y resultados de terapia deseados se han de incluir en (ii).

15 En un decimocuarto aspecto, el cual se puede usar con duodécimo y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, uno de los solutos es fosfato, y en donde su modelo cinético correspondiente supone que la movilización de fosfato sea proporcional a una diferencia entre las concentraciones de fosfato instantánea y previa a la terapia.

En un decimoquinto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo se programa para usar un modelo cinético para el soluto (i) en un primer caso con al menos uno de los niveles de concentración del soluto para estimar al menos un parámetro de paciente estimado y (ii) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y al menos uno de una duración de la terapia o una frecuencia de terapia para predecir un resultado de terapia para el parámetro.

En un decimosexto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo está programado además para permitir que un operador seleccione cuál de los solutos y modelo cinético correspondiente y resultados de terapia deseados se han de incluir en (ii) del decimoquinto aspecto.

25 En un decimoséptimo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo está programado para usar un modelo cinético para el soluto en un primer caso con al menos uno de los niveles de concentración del soluto para estimar al menos un parámetro de paciente estimado, el dispositivo está programado además para permitir a un usuario seleccionar entre el modelo cinético para el soluto (i) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y al menos uno de una duración de la terapia o una frecuencia de terapia para predecir un resultado de terapia para el parámetro o (ii) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y un resultado de terapia deseado para el soluto para determinar al menos uno de una duración de la terapia, una frecuencia de terapia, un caudal de dializado o un caudal de sangre para la prescripción terapéutica.

30 En un decimoctavo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo incluye un sistema de procesamiento y memoria programados para usar un modelo cinético para el soluto (i) en un primer caso con al menos uno de los niveles de concentración del soluto para estimar al menos un parámetro de paciente estimado y (ii) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y un resultado de terapia deseado para el soluto para determinar al menos uno de una duración de la terapia, una frecuencia de terapia, un caudal de dializado o un caudal de sangre para la prescripción terapéutica.

35 En un decimonoveno aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo incluye un sistema de procesamiento y memoria programados para usar un modelo cinético para el soluto (i) en un primer caso con al menos uno de los niveles de concentración del soluto para estimar al menos un parámetro de paciente estimado y (ii) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y al menos uno de una duración de la terapia o una frecuencia de terapia para predecir un resultado de terapia para el parámetro.

40 En un vigésimo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo incluye un sistema de procesamiento y memoria programados para usar un modelo cinético para el soluto en un primer caso con al menos uno de los niveles de concentración del soluto para estimar al menos un parámetro de paciente estimado, el dispositivo está programado además para permitir a un usuario seleccionar entre el modelo cinético para el soluto (i) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y al menos uno de una duración de la terapia o una frecuencia de terapia para predecir un resultado de terapia para el parámetro o (ii) en un segundo caso con al menos un parámetro de paciente estimado y un resultado de terapia deseado para el soluto para determinar al menos uno de una duración de la terapia, una frecuencia de terapia, un caudal de dializado o un caudal de sangre para la prescripción terapéutica.

45 En un vigesimoprimer aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el nivel de concentración para el soluto se estima para el paciente basándose en una pluralidad de características físicas del paciente.

55 En un vigesimosegundo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, un

procedimiento para uso con una terapia de la insuficiencia renal incluye, (i) analizar a un paciente calculando un parámetro específico del paciente usando un resultado de la prueba y un modelo cinético para un soluto eliminado a través de terapia de la insuficiencia renal; (ii) calcular un valor para el soluto introduciendo el parámetro específico del paciente y un parámetro operativo de la máquina en el modelo cinético; o (iii) calcular un parámetro operativo de la máquina introduciendo el parámetro específico de paciente y un valor para el soluto en el modelo cinético.

En un vigesimotercer aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, un procedimiento para predecir concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis incluye (i) medir las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración («Q_{UF}») calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; (ii) estimar K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (\text{ec. 1})$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (\text{ec. 2})$$

en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del término de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_x es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato, K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente, y V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} X t (1-C); y predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones ec. 1 y ec. 2 con los valores estimados de K_M y V_{PRE} del paciente.

En un vigesimocuarto aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, K_D se determina usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})},$$

en la que

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)},$$

$$K_O A = \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M}/Q_{D,M}}{1 - K_{D,M}/[(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right),$$

en la que Q_B es un caudal de sangre, Q_D es un caudal de diálisis, K_OA es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en donde un grupo de caudales de sangre y dializado Q_{B,M} y Q_{D,M} dio como resultado el aclaramiento del dializador, K_{D,M}, y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente.

En un vigesimoquinto aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente

memoria, K_D se determina para cualquier tiempo t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)}$$

en la que t_s es un tiempo de muestreo, $C_D(t_s)$ es una concentración de fósforo en un flujo de salida de dializado en el tiempo t_s , $Q_D(t_s)$ es un caudal de dializado en el tiempo t_s y $C(t_s)$ es una concentración sérica de fósforo en el tiempo t_s .

- 5 En un vigesimosexto aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right)$$

En un vigesimoséptimo aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, en donde C del paciente se mide cada 15 o 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

- 10 En un vigesimooctavo aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, t_{tx} es 2, 4 u 8 horas.

En un vigesimonoveno aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, T es 30 minutos o una hora.

- 15 En un trigésimo aspecto, el cual se puede usar con el vigesimotercer y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, V_{POST} se determina usando la ecuación: $V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx}$, en donde la terapia se puede administrar basándose en el valor de V_{POST} .

- 20 En un trigésimoprimer aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, un procedimiento para predecir concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis incluye medir las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis para una velocidad de ultrafiltración (« Q_{UF} ») = 0 durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial; estimar K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-\frac{(K_M + K_D + K_R)t}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (\text{ec. 3})$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}}\right)} \quad (\text{ec. 4})$$

- 25 en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del término de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato, K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador, y V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente; y predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones ec. 3 y ec. 4 con los valores estimados de K_M y V_{PRE} del paciente.
- 30

En un trigésimosegundo aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, un dispositivo informático incluye un dispositivo de visualización; un dispositivo de entrada; un procesador; y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el

procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) datos relacionados con las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración («Q_{UF}») calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; (b) estimar K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right]$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)}$$

- 10 en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del término de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_x es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato, K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, y

(c) predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier hemodiálisis usando la ecuación 3-A con los valores estimados de K_M y V_{PRE} del paciente.

En un trigésimotercer aspecto, el cual se puede usar con el trigésimosegundo y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, en donde si Q_{UF} = 0, entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right]$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)}$$

En un trigésimocuarto aspecto, el cual se puede usar con el trigésimosegundo y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R, K_D o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo.

En un trigésimoquinto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, un procedimiento para determinar los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis incluye la obtención de una generación neta de fósforo («G») del paciente en hemodiálisis; la determinación de los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis («C_{SS-PRE}») del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}$$

en la que F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis, K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis.

En un trigesimosexto aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se determinan usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\},$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\},$$

en las que K_M es una aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, Q_{WG} es una velocidad constante de ganancia de fluido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico, Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis y V_{POST} es un valor de fósforo posterior a la diálisis del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

En un trigesimoséptimo aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, en donde existe una eliminación de fluido o ultrafiltración neta insignificante del paciente durante las terapias de hemodiálisis y ausencia de aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis, $Q_{UF} = 0$, y en donde $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se determinan usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] [1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE})] \right\},$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] [1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080 / F - t_{tx}) / V_{POST})] \right\},$$

- 5 en las que K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis, y V_{POST} es un valor de fósforo posterior a la diálisis del paciente al término de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

En un trigésimo octavo aspecto, el cual se puede usar con el trigésimo quinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el parámetro de paciente es G , K_M o V_{PRE} y el parámetro de tratamiento es t_{tx} , K_D o F .

- 10 En un trigésimo noveno aspecto, el cual se puede usar con el trigésimo quinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, G se calcula usando la ecuación:

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080 / F - t_{tx})}{10080 / F} \right] \text{ (eqn. 5)}$$

- 15 en la que $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en estado estable y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis identificada por K_D , F y t_{tx} durante un tiempo especificado para el cálculo de G usando la ecuación ec. 5, F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis, K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico.

- 20 En un cuadragésimo aspecto, el cual se puede usar con el trigésimo quinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, G se calcula usando la ecuación:

$$G = \frac{I_P A_P - I_B P_B}{10080},$$

en la que I_P es una ingesta alimentaria semanal de fósforo del paciente en hemodiálisis, A_P es un porcentaje de absorción de fósforo del paciente en hemodiálisis, I_B es una ingesta de aglutinante semanal del paciente en hemodiálisis y P_B es un poder aglutinante del aglutinante.

En un cuadragésimoprimer aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procedimiento determina un nivel de ingesta de fósforo de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

- 5 En un cuadragésimoprimer aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procedimiento determina un aglutinante de fósforo administrado al paciente de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

En un cuadragésimosegundo aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procedimiento determina el tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

- 10 En un cuadragésimotercer aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procedimiento determina la frecuencia F de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

- 15 En un cuadragésimocuarto aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procedimiento determina un caudal de sangre y/o un caudal de dializado requeridos de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

En un cuadragésimoquinto aspecto, el cual se puede usar con el trigesimoquinto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procedimiento determina una cantidad de suplementos de sal de fósforo añadidos al dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

- 20 En un cuadragésimosexto aspecto, el cual se puede usar con cualquier otro aspecto de la presente memoria, un dispositivo informático incluye un dispositivo de visualización; un dispositivo de entrada; un procesador; y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con una generación neta de fósforo («G») a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo de un paciente en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis; (b) determinar los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis (« C_{SS-PRE} ») del paciente usando la ecuación:
- 25

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})},$$

- 30 en la que F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis, K_D es una eliminación de fosfato del dializador, K_R es una eliminación renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis.

- 35 En un cuadragésimoséptimo aspecto, el cual se puede usar con el cuadragésimosexto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R , K_D , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F , C_{PRE} aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo.

En un cuadragésimooctavo aspecto, el cual se puede usar con el cuadragésimosexto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo informático muestra una pauta de tratamiento del paciente en hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} esté dentro de una escala deseada.

- 40 En un cuadragésimonoveno aspecto, el cual se puede usar con el cuadragésimosexto y con cualquier otro aspecto de la presente memoria, el dispositivo informático además (a) determina una generación neta de fósforo («G») usando la ecuación:

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right]$$

- 45 (b) predice los niveles séricos de fósforo en estado estable previos a la diálisis (« C_{SS-PRE} ») del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} ;$$

y

(c) simula el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente en hemodiálisis.

- 5 Se debe entender que diversos cambios y modificaciones a las realizaciones actualmente preferentes descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento *in vitro* para predecir concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, consistiendo el procedimiento en:

- 5 medir las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (« Q_{UF} ») calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; estimar K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (\text{ec. 1-A})$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{ec. 1-B})$$

15 en la que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 T es un tiempo después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis,
 C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis,
 K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente,
 K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato,
 K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador,
 V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (\text{ec. 1-C});$$

y

25 predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones 1-A y 1-B con los valores estimados de K_M y V_{PRE} del paciente.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que K_D es determinado usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0,94 - Hct \times 100)(e^z - 1)}{(e^z - \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{ec. 1-D})$$

en la que

$$Z = K_o A \frac{(Q_D - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{ec. 1-E})$$

$$K_o A = \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M} / Q_{D,M}}{1 - K_{D,M} / [(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{ec. 1-F})$$

Q_B es un caudal de sangre, Q_D es un caudal de dializado,

$K_o A$ es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en donde el grupo de caudales de sangre y dializado $Q_{B,M}$ y $Q_{D,M}$ dio como resultado el aclaramiento del dializador $K_{D,M}$, y

Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que K_D es determinado para cualquier tiempo t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (\text{ec. 1-G})$$

en la que t_s es un tiempo de muestreo,

$C_D(t_s)$ es una concentración de fósforo en un flujo de salida de dializado en el tiempo t_s ,

$Q_D(t_s)$ es un caudal de dializado en el tiempo t_s y

$C(t_s)$ es una concentración sérica de fósforo en el tiempo t_s .

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que K_M es determinado usando la ecuación:

$$K_M = C_{\text{POST}} \left(\frac{K_D - Q_{\text{UF}}}{C_{\text{PRE}} - C_{\text{POST}}} \right) \quad (\text{ec. 1-H})$$

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que C del paciente se mide cada 15 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que C del paciente se mide cada 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que t_{ix} es 2 horas.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que t_{ix} es 4 horas.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que t_{ix} es 8 horas.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que T es 30 minutos.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que T es 1 hora.

12. Un dispositivo informático que comprende:

un dispositivo de visualización;

un dispositivo de entrada;

un procesador; y

un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) recibir datos relativos a las concentraciones séricas de fósforo («C») del paciente en hemodiálisis

durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (« Q_{UF} ») calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento;

- 5 (b) estimar K_M y V_{PRE} para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (\text{ec. 3-A})$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{ec. 3-B})$$

- 10 en la que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 T es un tiempo después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 C_{PRE} es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis,
 C_{POST} es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis,
 K_M es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente,
 K_R es un aclaramiento renal residual de fosfato,
 K_D es un aclaramiento de fosfato del dializador,
 V_{PRE} es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, y
 15 (c) predecir C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis usando la ecuación 3-A y
 los valores estimados de
 20 K_M y V_{PRE} del paciente.

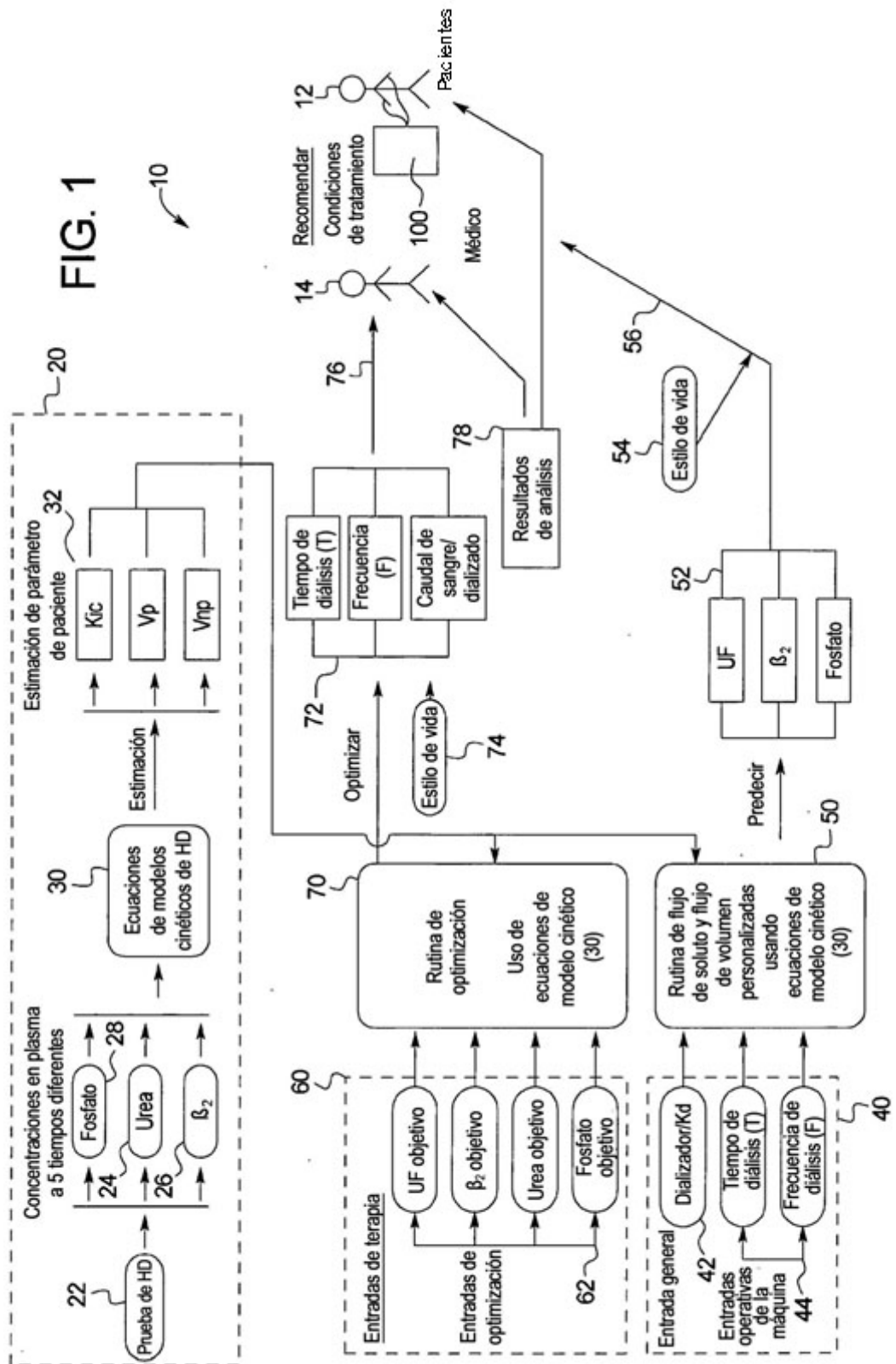
13. El dispositivo informático de acuerdo con la reivindicación 12, en el que si $Q_{UF} = 0$, entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (\text{ec. 3-C})$$

25 y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (\text{ec. 3-D}).$$

14. El dispositivo informático de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de K_R , K_D o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo.



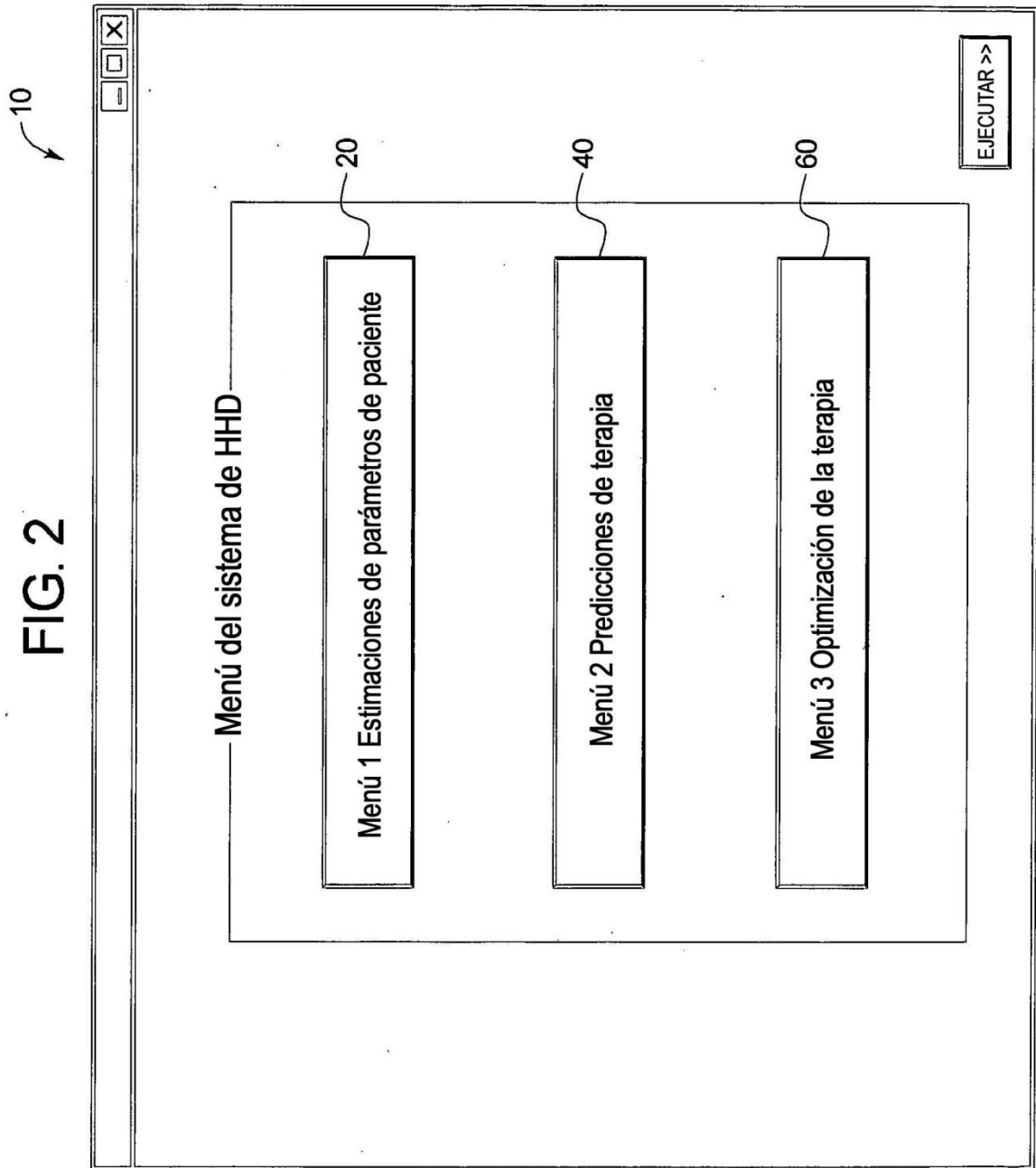
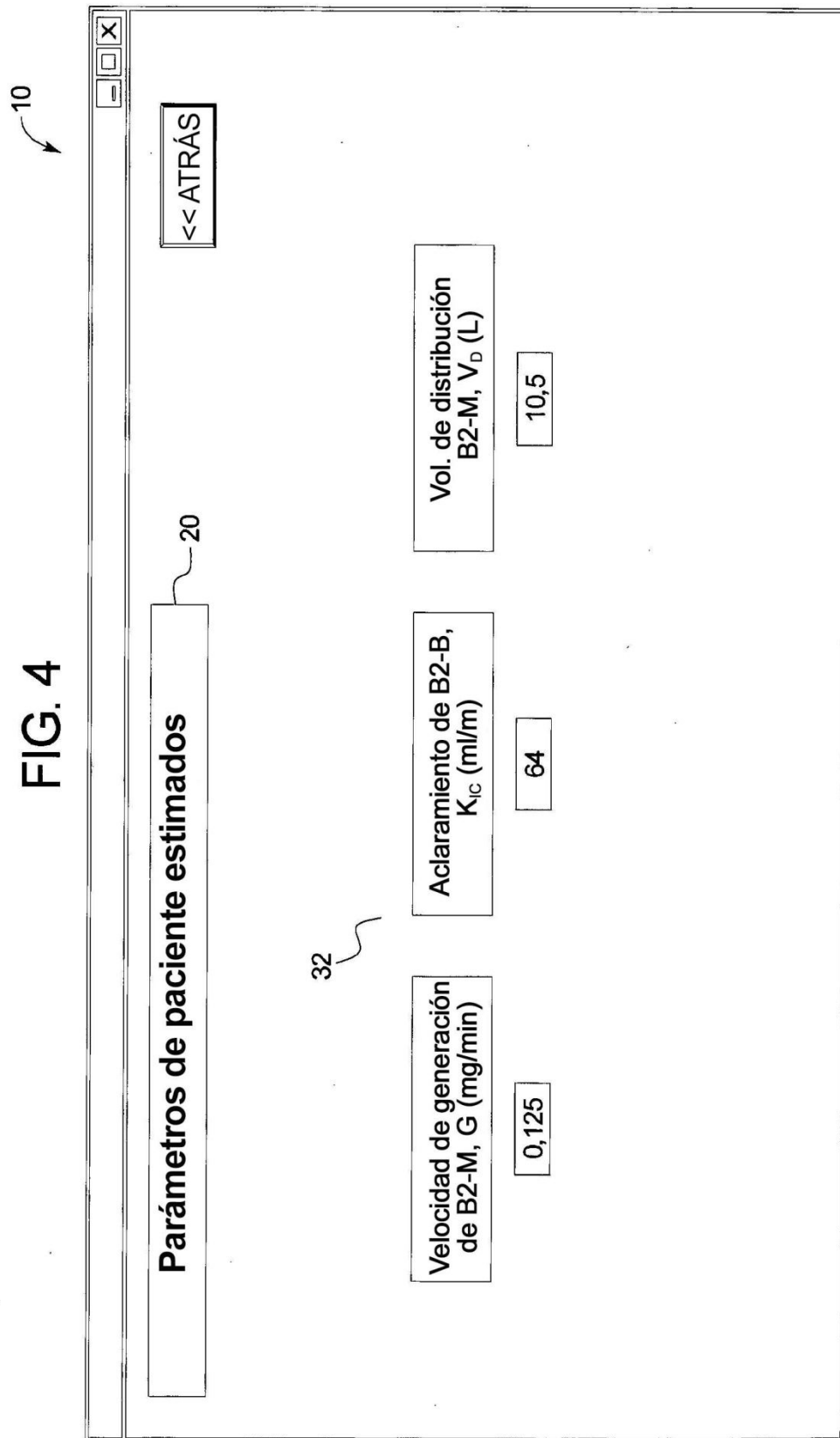


FIG. 3

Estimaciones de parámetros de paciente (Datos de prueba de HD)			
<<ATRÁS EJECUTAR>>			
Datos del paciente		Ajustes del tratamiento	
Nombre	J. Pér.	Tiempo de tratamiento (min)	240
Edad	41	Caudal de sangre (ml/min)	280
Sexo	Hombre	Caudal de dializado (ml/mm)	500
Peso	180		
Comentarios: función residual buena, activo, trabaja a diario, prefiere terapias cortas por la noche.			
Resultados de la prueba de HD			
Tiempo (minutos)	Urea (mg/L)	B2-M (mg/L)	Fosfato (mg/l)
0	280	28	53
60	196	15	29
120	186	10	23
240	180	8	21
300	188	12	20
360	192	14	21
480	200	15	20



10

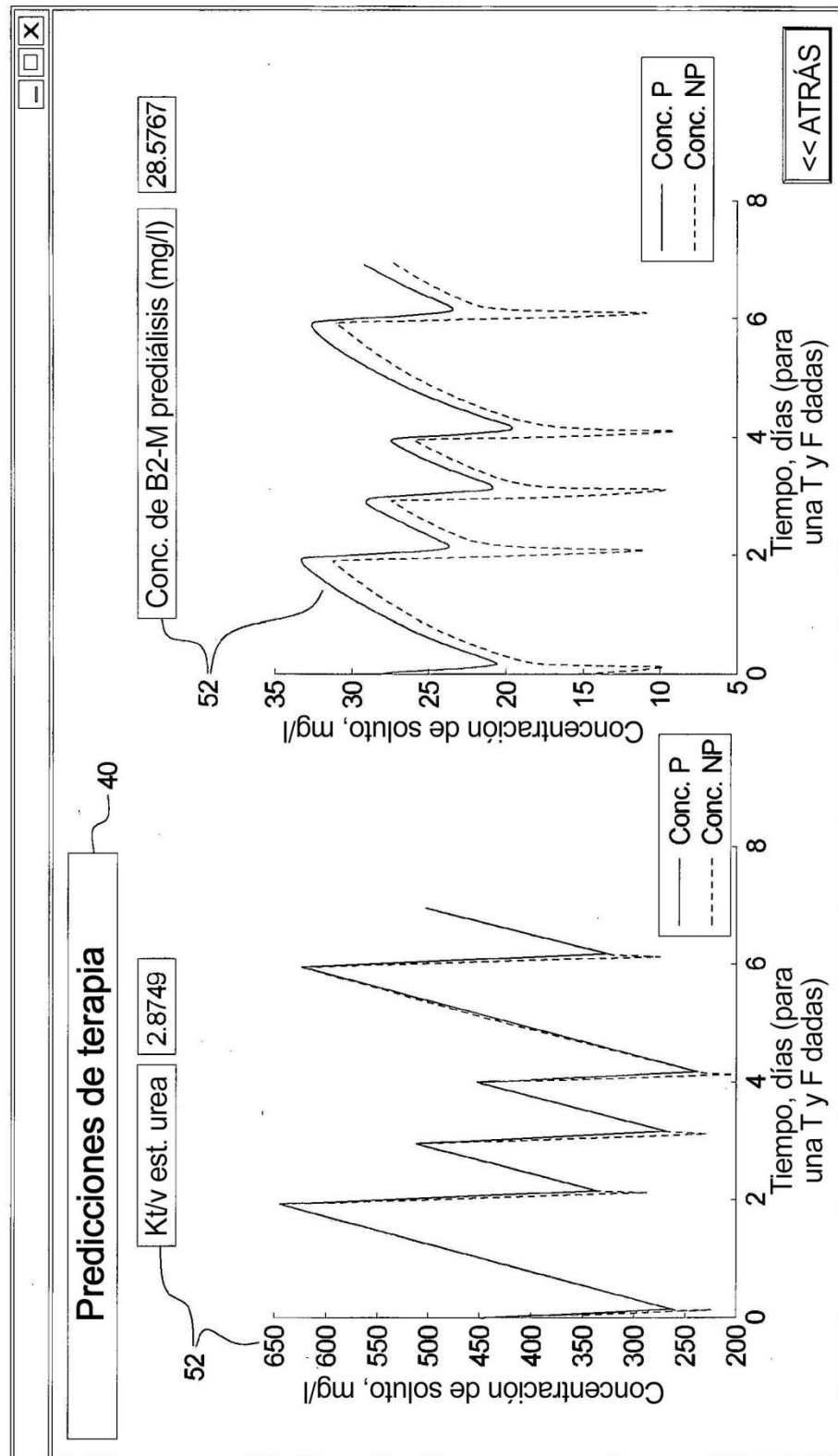
FIG. 5

The figure shows a graphical user interface window titled "Predicciones de terapia" (Therapy Predictions). The window contains several input fields and checkboxes for configuring therapy parameters.

- Therapy Frequency:** A label "Terapia, frecuencia (F, días)" is positioned above a text input field containing the number "5". A bracket labeled "44" spans the input field.
- Session Duration:** A label "Duración de la sesión (T, h)" is positioned above a text input field containing the number "3". A bracket labeled "44" spans the input field.
- Solute Analysis:** A label "Solutos a analizar" is positioned above a group of checkboxes.
 - The "Urea" checkbox is checked and is labeled with "24".
 - The "B2-M" checkbox is checked and is labeled with "26".
 - The "Fosfato" checkbox is unchecked and is labeled with "28".
- Navigation Buttons:** At the bottom right, there are two buttons: "<<ATRÁS" (Back) and "EJECUTAR >>" (Execute).

10

FIG. 6



10

FIG. 7

The image shows a software window titled "Therapy Optimization Setting" (60). It contains four rows of data, each with a parameter name (62) and a numerical value in a box. The parameters and their values are:

Parameter (62)	Value
Urea StdKt/v	2,2
Concentración de B2-M prediálisis (mg/l)	24,0
Concentración sérica de fósforo prediálisis en estado estable (mg/dl)	4,0
Eliminación de líquidos durante el tratamiento (L)	1,8

At the top right of the window are two buttons: "<< ATRÁS" and "EJECUTAR >>". The window itself is labeled with the number 10.

FIG. 8A

Parámetros de terapia optimizados

Volumen de solución total (L)

84

Caudal de sangre (ml/min)

400

Velocidad de ultrafiltración (ml/min)

8,6

Caudal de dializado (ml/min)

400

Conc. de B2-M prediálisis (preferido)

25,5

Efecto de los ajustes de la terapia sobre Kt/v est. de urea

Duración de la terapia (T)

	1	2	3	4
1				
2				
3				
4			X	X
5		X	X	X
6		X	X	X
7		X	X	X

Kt/v est. (preferido)

2,4

Efecto de los ajustes de la terapia sobre la conc. de B2-M prediálisis (mg/l)

Duración de la terapia (T)

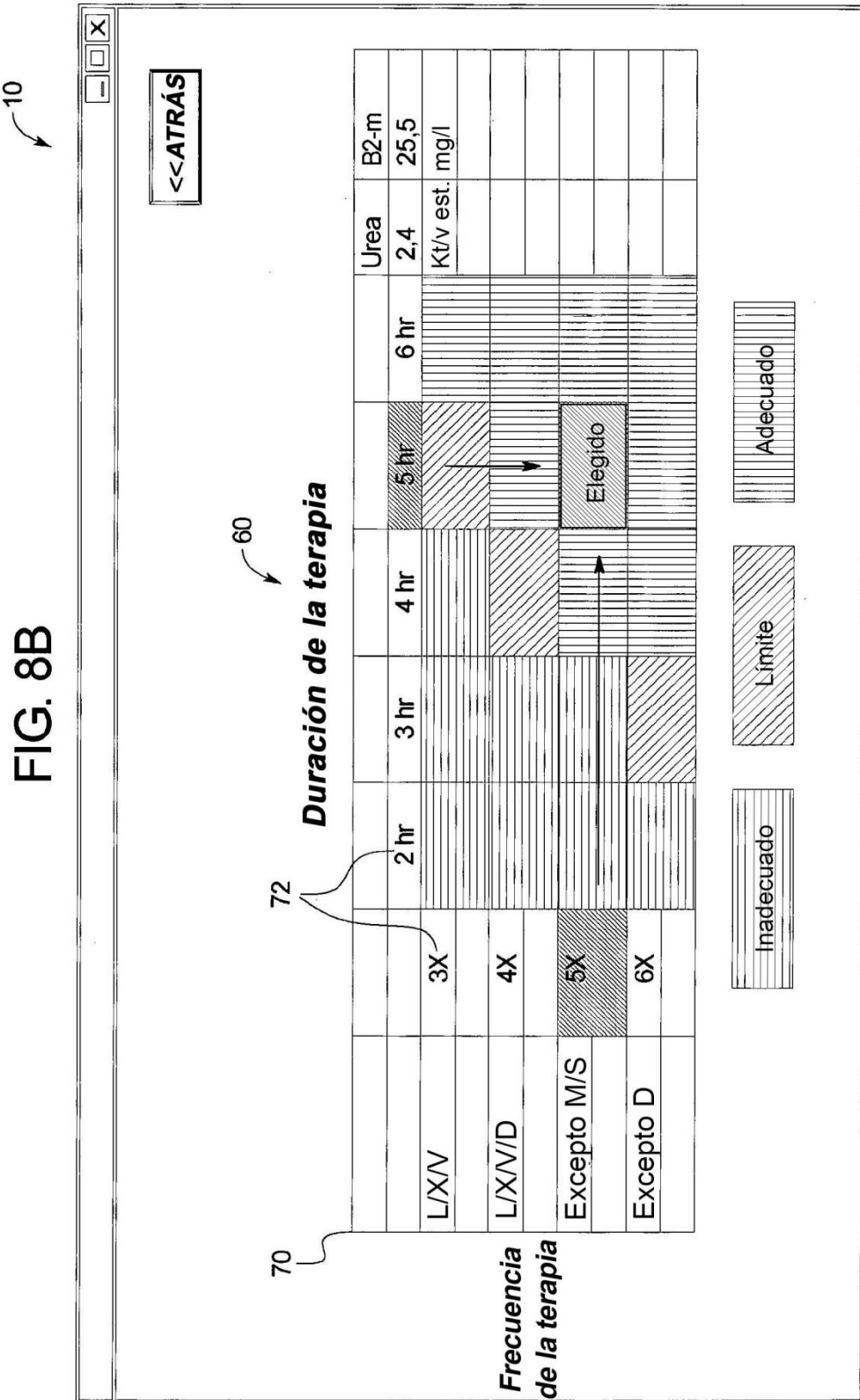
	1	2	3	4
1				
2				
3				
4			X	X
5		X	X	X
6		X	X	X
7		X	X	X

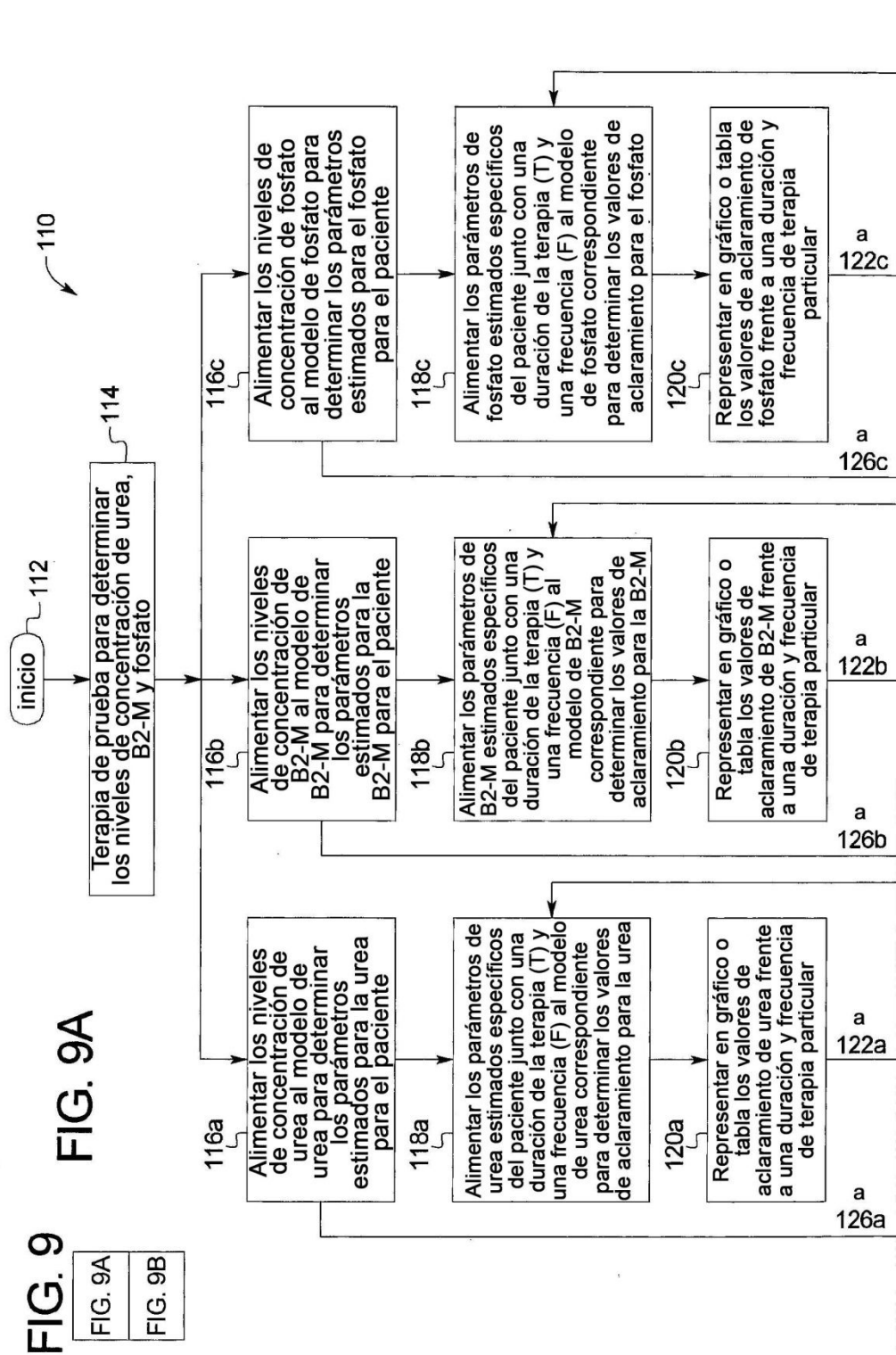
Conc. de B2-M prediálisis (preferido)

25,5

Conc. de B2-M prediálisis (preferido)

25,5





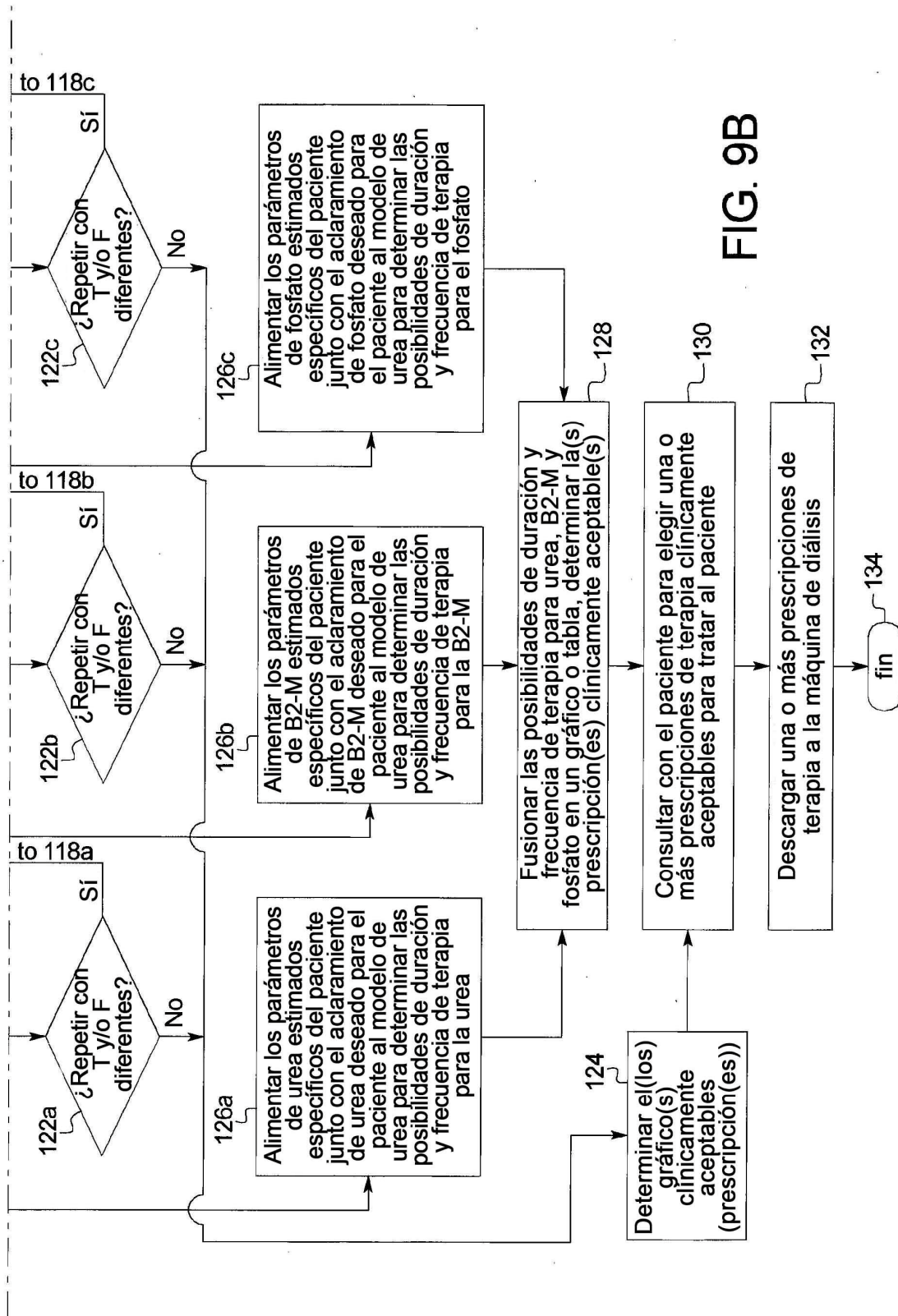


FIG. 9B

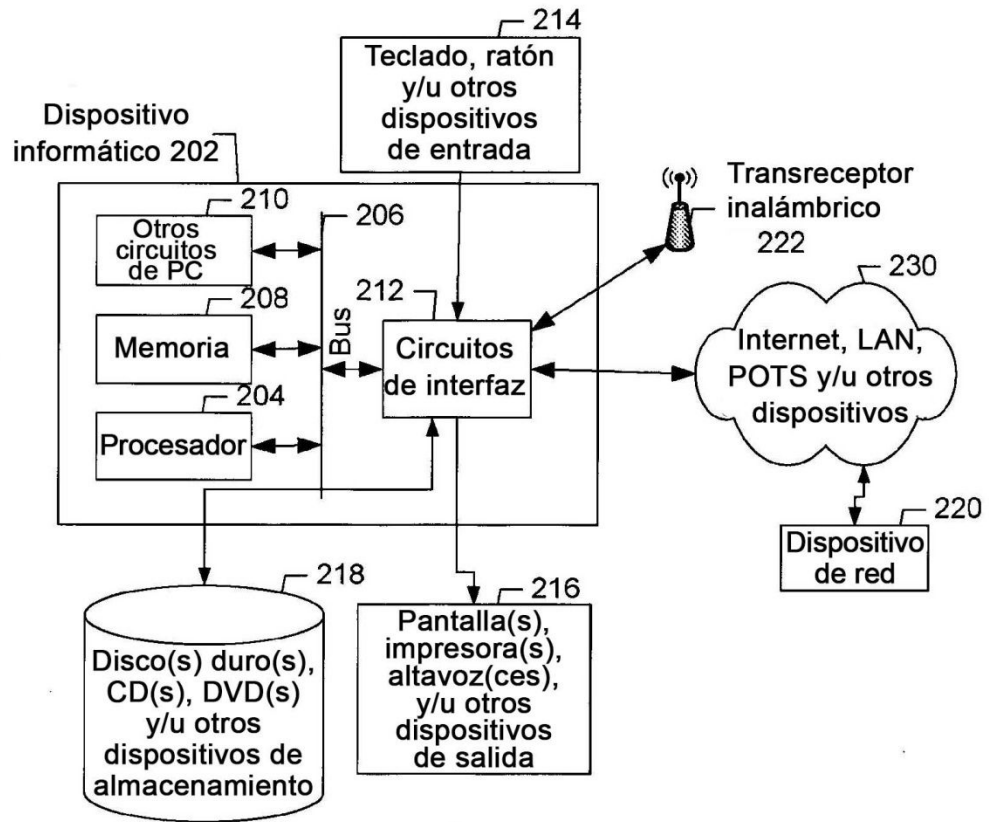


FIG. 10

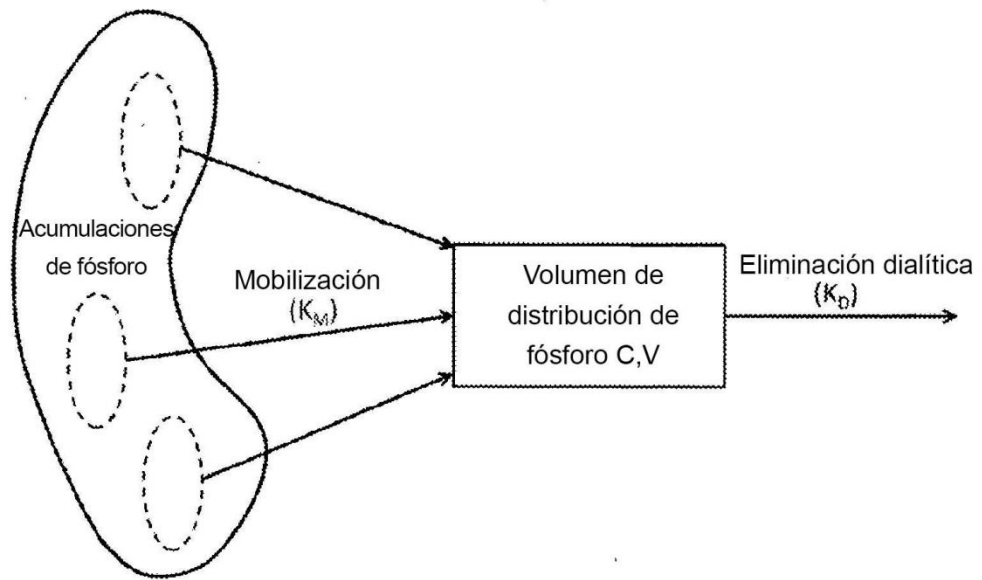


Fig. 11

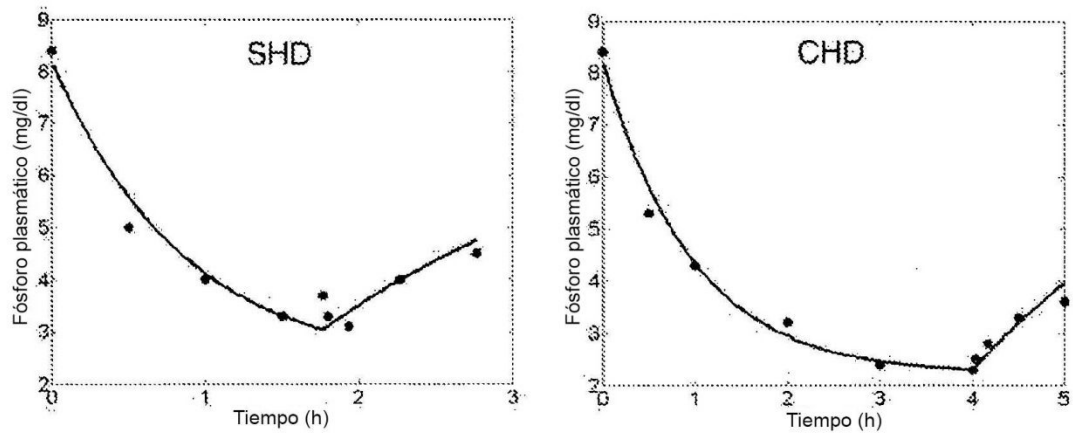


Fig. 12

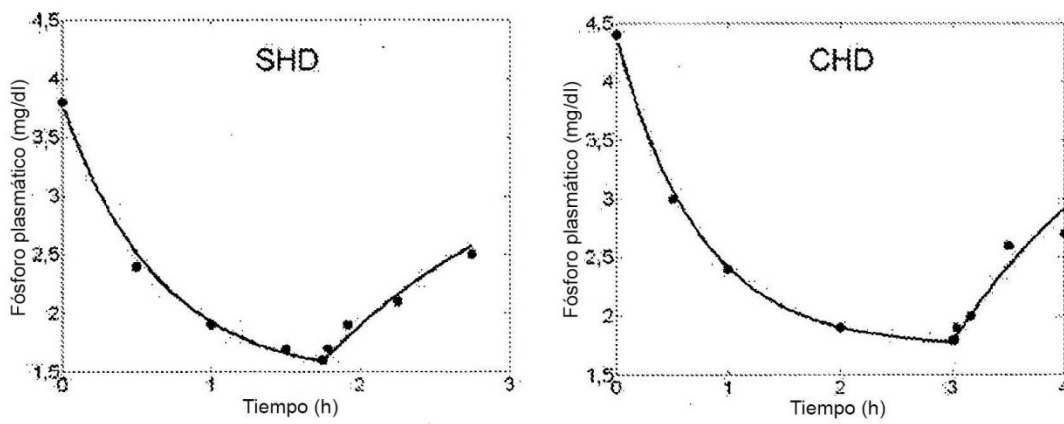


Fig. 13

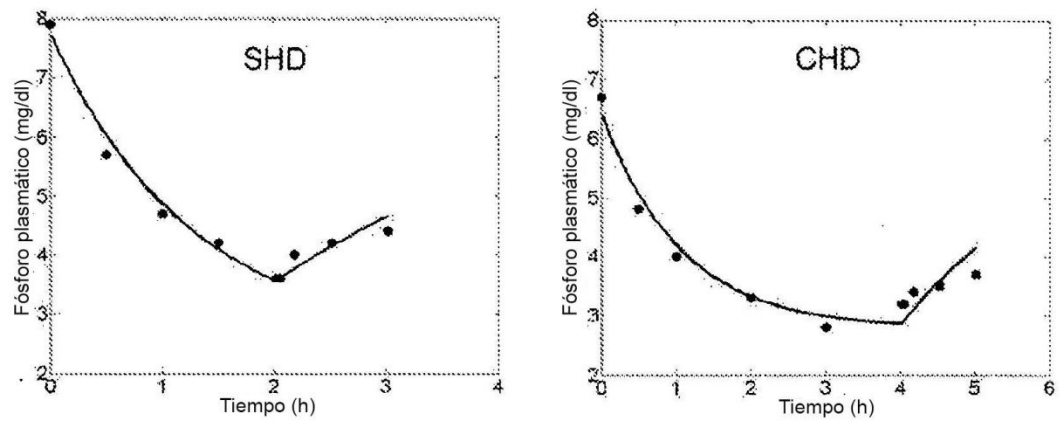


Fig. 14

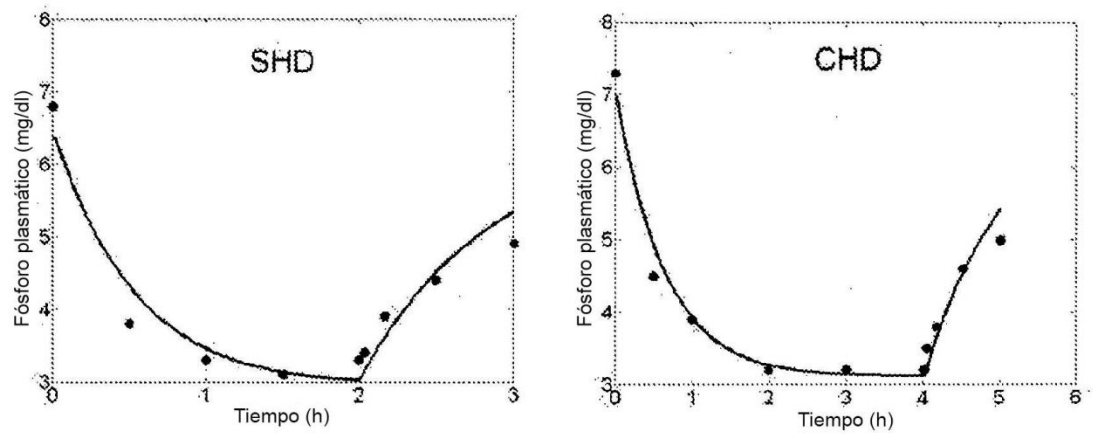


Fig. 15

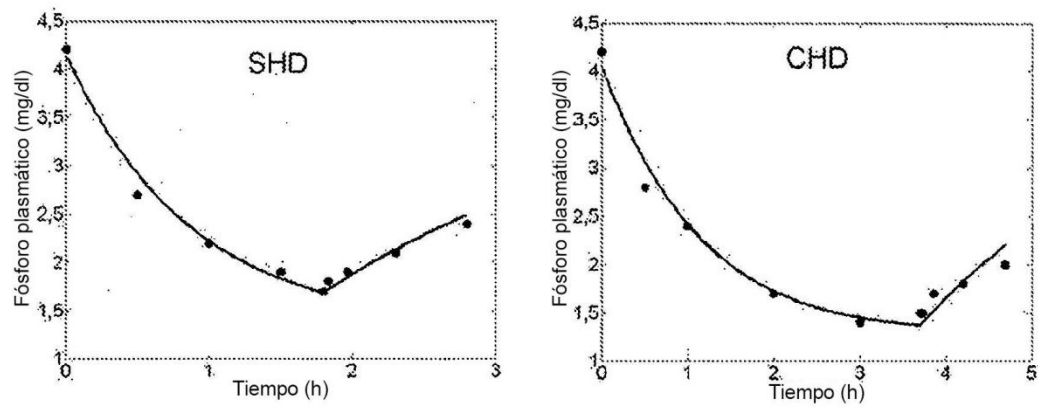


Fig. 16

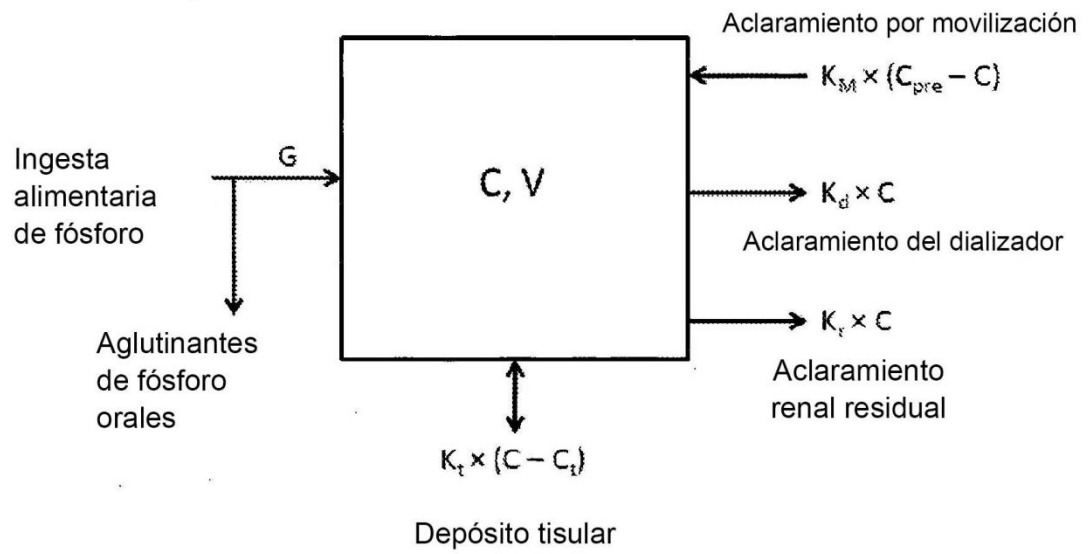


Fig. 17

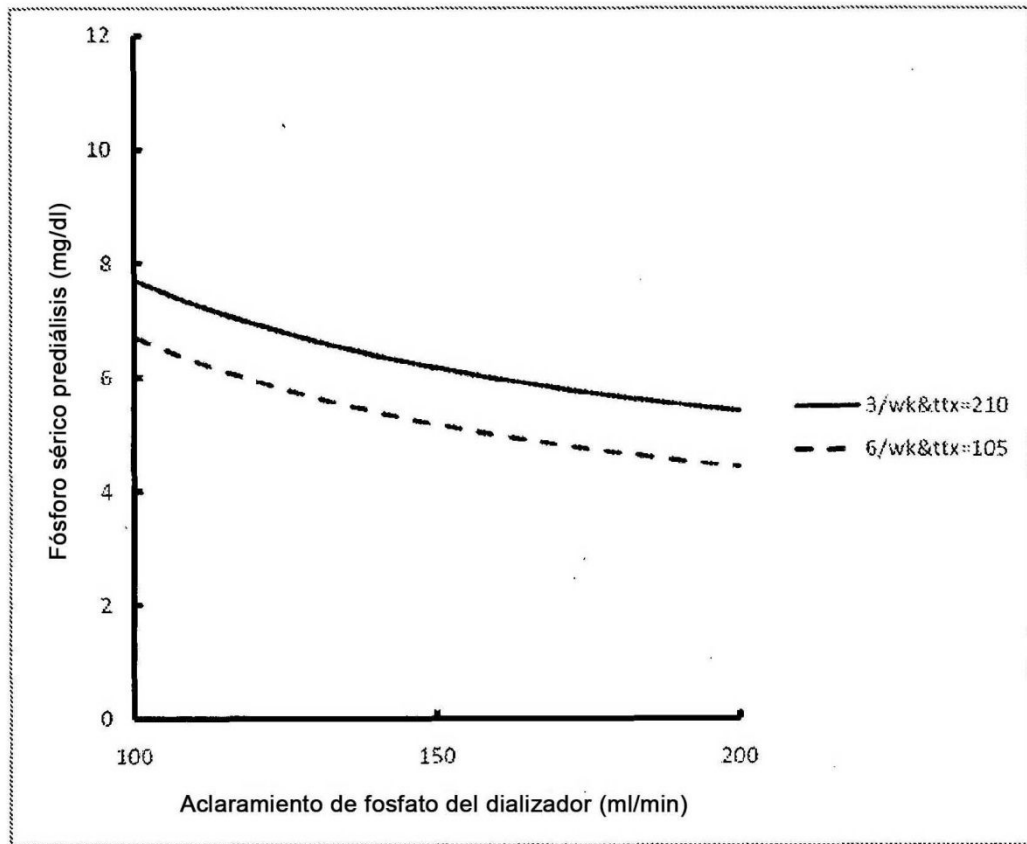


Fig. 18

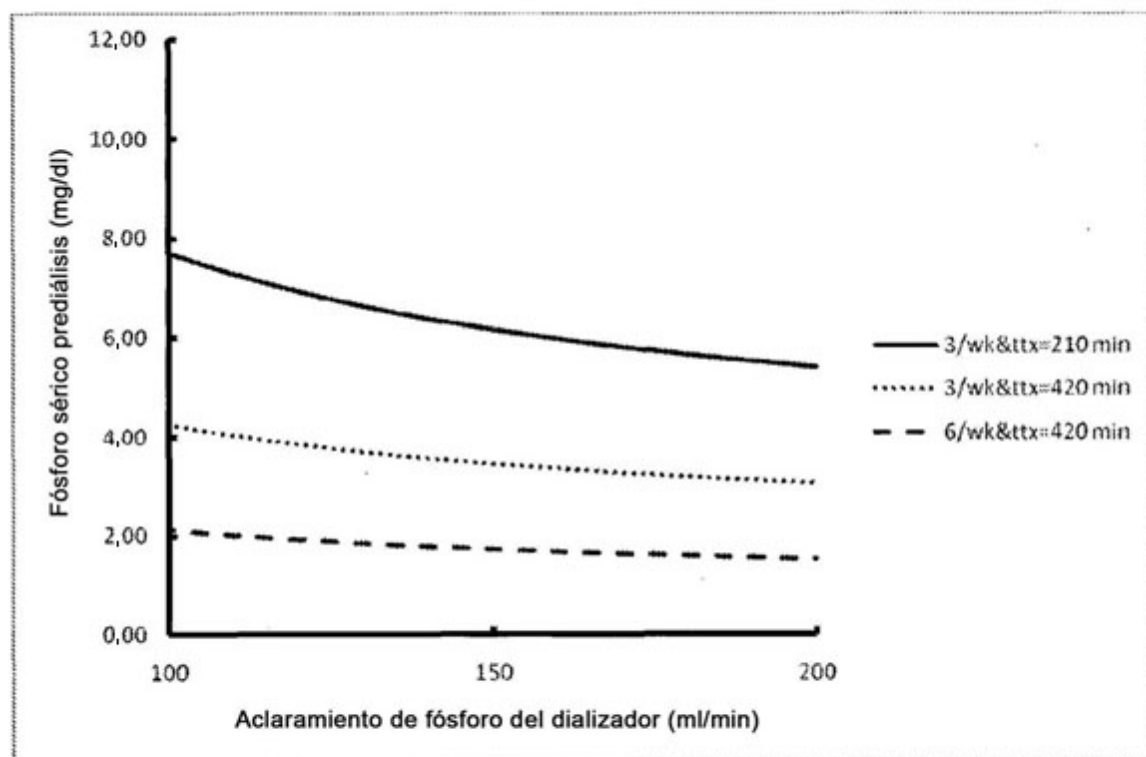
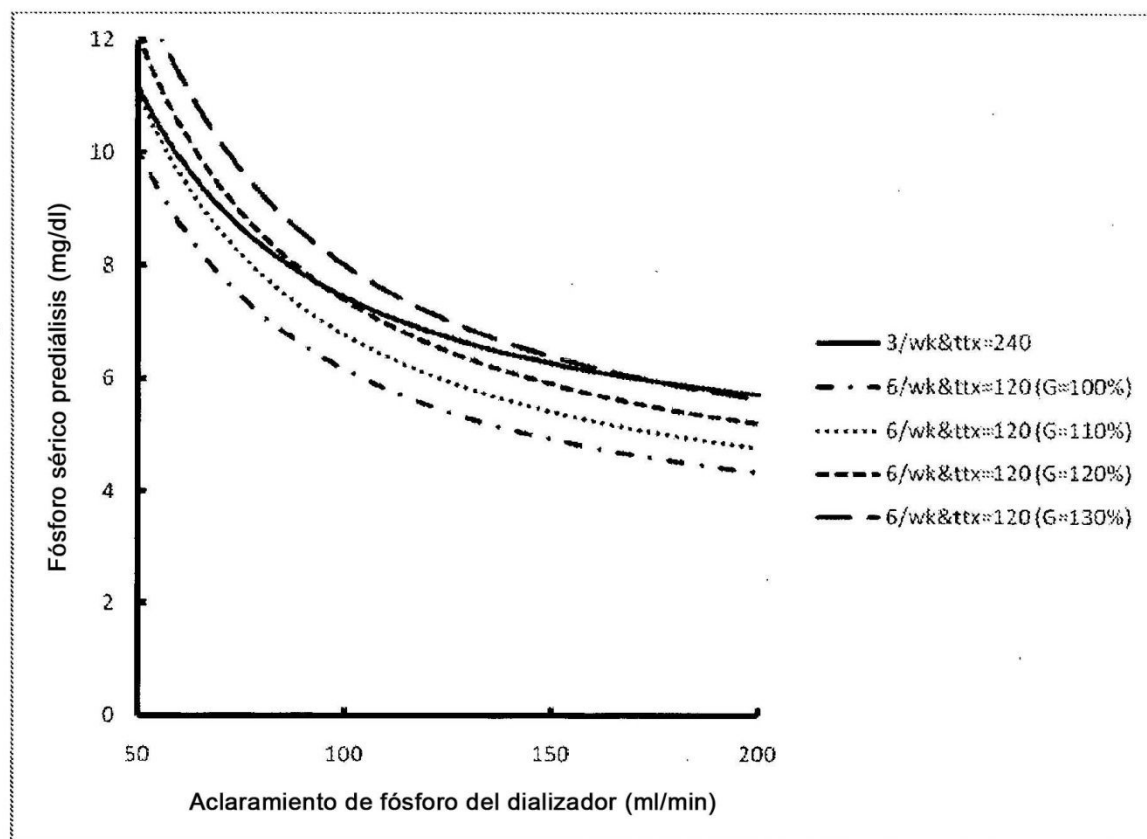


Fig. 19

**Fig. 20**

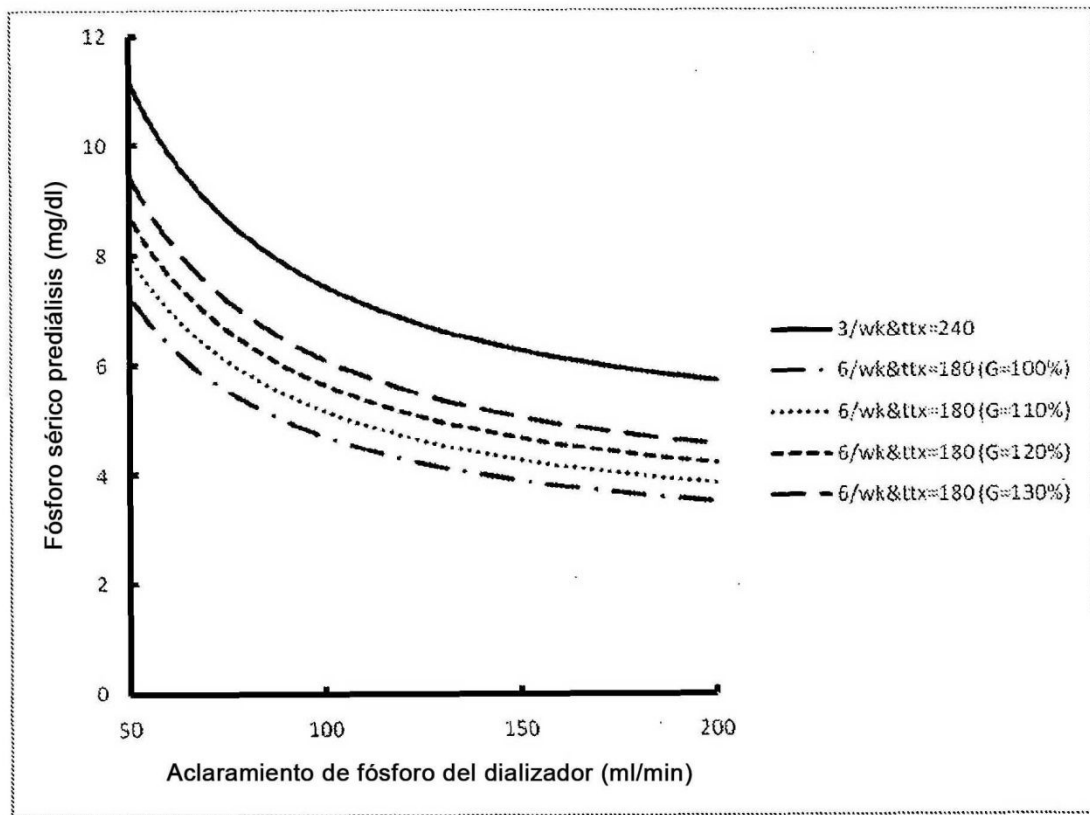


Fig. 21

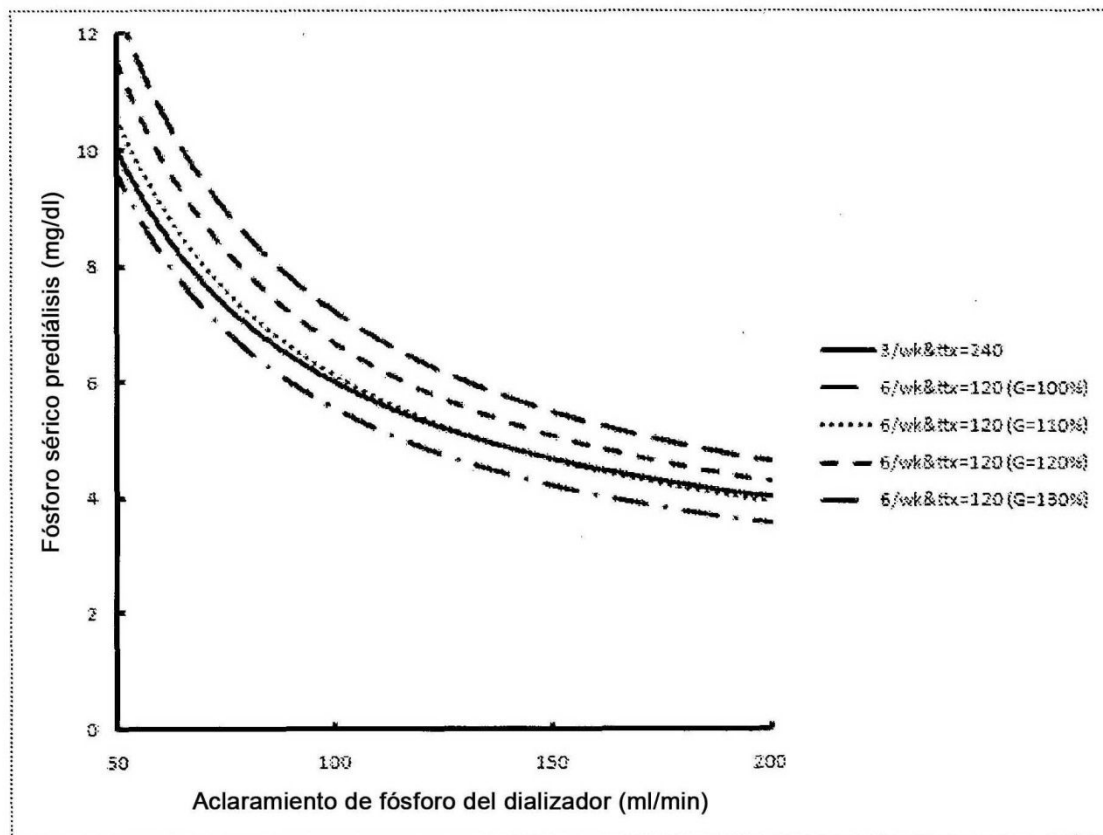


Fig. 22

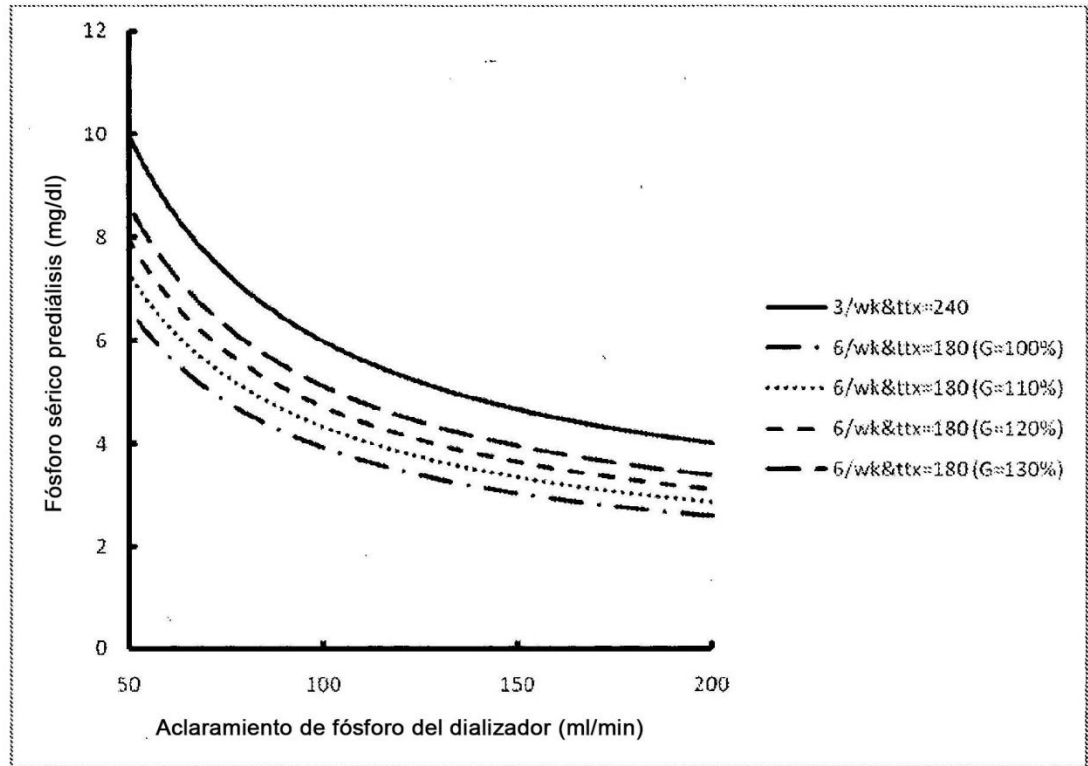


Fig. 23