

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 579**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2012** **E 12712734 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 2688600**

54 Título: **Un aparato para tratamiento sanguíneo extracorpóreo**

30 Prioridad:

21.03.2011 IT MI20110442

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

07.10.2015

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

P.O. Box 10101

220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

FONTANAZZI, FRANCESCO;

SURACE, ALESSANDRO y

PAOLINI, FRANCESCO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 547 579 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

Un aparato para tratamiento sanguíneo extracorpóreo

5 La presente invención se refiere a un aparato para tratamiento sanguíneo extracorpóreo.

Los aparatos para tratamiento sanguíneo extracorpóreo comprenden al menos una unidad de tratamiento (por ejemplo un dializador o un filtro o ultrafiltro o un filtro de plasma o una unidad de filtración de otro tipo) que tiene una membrana semipermeable que separa la unidad de tratamiento en dos cámaras. Un circuito sanguíneo
10 extracorpóreo permite la circulación de sangre extraída de un paciente en el interior de la primera cámara. Al mismo tiempo y típicamente en una dirección a contracorriente con respecto a la sangre, se hace circular a un fluido de tratamiento a través de un circuito apropiado en la segunda cámara de la unidad de tratamiento. Este tipo de aparato para tratamiento sanguíneo, conocido como aparato de diálisis, puede usarse para la eliminación del exceso de solutos y fluidos de la sangre de pacientes que padecen insuficiencia renal.

15 Un tipo particular de aparato para tratamiento sanguíneo, conocido como aparato de hemofiltración o hemodiafiltración, comprende la presencia de una vía de infusión predispuesta para enviar un fluido de sustitución al interior del circuito sanguíneo extracorpóreo. La vía o vías de infusión están conectadas aguas arriba y/o aguas abajo con respecto a la unidad de tratamiento.

20 El aparato de tratamiento sanguíneo descrito anteriormente puede estar controlado de diversa maneras.

Por ejemplo, el aparato puede estar controlado de forma volumétrica, tal como para tener caudales predeterminados a lo largo de las diversas vías de transporte de fluido.

25 Como alternativa, el aparato puede estar controlado de modo que la presión transmembrana (indicada en el presente documento como TMP) siga un valor de ajuste. La solicitud WO20051B01482 ilustra un aparato y un proceso para ajustar el valor de TMP a un nivel que es para maximizar el caudal de ultrafiltración y, en consecuencia, el volumen de fluido infundido al interior del paciente. Esta solución es ventajosa dado que maximiza
30 el caudal de ultrafiltración en infusión, y de este modo maximiza el intercambio convectivo a través de la membrana y, por lo tanto, la purificación de la sangre de partículas no deseadas:

Aunque la publicación mencionada anteriormente ofrece un procedimiento ventajoso para ajustar la TMP, la extracción de fluido de un paciente no siempre corresponde a un tratamiento cómodo para el paciente.

35 También son conocidas soluciones técnicas, por ejemplo descritas en el documento de patente EP778783 (también publicado como WO9702057A1), en el que el aparato para el tratamiento sanguíneo está controlado de modo que dos parámetros, es decir la variación del volumen de sangre y la velocidad de pérdida de peso se mantengan en un intervalo de aceptabilidad controlando de forma contemporánea la conductividad del líquido de diálisis (es decir el fluido en la entrada a la segunda cámara de la unidad de tratamiento) y la velocidad de pérdida de peso. Aunque este tipo de control ha causado beneficios para el paciente sometido a tratamiento y ha permitido que se alcancen dos objetivos durante un único tratamiento, debe observarse que el uso del método del documento EP778783 ha estado limitado esencialmente a aparatos para hemodiálisis y, por lo tanto, tiene mala capacidad de intercambio convectivo.

45 SUMARIO

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato para el tratamiento sanguíneo que sea capaz de funcionar de forma eficiente incluso en presencia de intercambio convectivo elevado, es decir en presencia de vías
50 de infusión para infundir cantidades relativamente elevadas de fluido de sustitución durante el tratamiento y que garantice al mismo tiempo un alto grado de comodidad del paciente.

Un objetivo más de la presente invención es proporcionar un aparato que sea capaz de controlar el intercambio convectivo y, de forma contemporánea, controlar también la pérdida de peso y la conductividad y la concentración
55 de sodio en el plasma, a administrar al paciente bajo tratamiento.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un aparato que sea capaz de determinar un valor de ajuste de TMP de una manera que sea sencilla y rápida y que sea capaz, si es posible, de incrementar el volumen de líquido intercambiado con el paciente, mientras evita conflictos con cualesquiera otros controles destinados a
60 mejorar la comodidad del paciente durante el tratamiento.

Un objetivo más de la invención es proporcionar un aparato que, aunque acelerando la secuencia de búsqueda para el ajuste de la TMP, sea capaz sin embargo de funcionar de forma segura.

65 Al menos uno de los objetivos indicados anteriormente es alcanzado sustancialmente mediante un aparato para el tratamiento sanguíneo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones adjuntas.

A continuación se describen algunos aspectos de la invención.

Un aspecto se refiere a un aparato para tratamiento sanguíneo extracorpóreo que comprende: al menos una unidad de tratamiento, que tiene al menos una primera cámara y al menos una segunda cámara, separadas entre sí por una membrana semipermeable, al menos una vía de extracción de sangre conectada a un orificio de entrada de la primera cámara y predispuesta para extraer sangre de un paciente, al menos una vía de retorno de sangre conectada con un orificio de salida de la primera cámara y predispuesta para devolver sangre tratada al paciente. La vía de extracción de sangre, la vía de retorno de sangre y la primera cámara forman parte de un circuito sanguíneo extracorpóreo del aparato. El aparato también presenta al menos una vía de infusión de un fluido de sustitución conectada con el circuito extracorpóreo o conectable directamente a un paciente al menos una vía de diálisis conectada en la entrada a la segunda cámara; al menos una vía de evacuación de fluido conectada con un orificio de salida de la segunda cámara, y medios sensores para determinar:

- un primer parámetro relativo a un volumen de sangre $BV\%$ del paciente
- al menos un segundo y un tercer parámetro seleccionados entre: un caudal de ultrafiltración UFR a través de la membrana, una velocidad de pérdida de peso WLR del paciente, (nótese que la velocidad de pérdida de peso puede derivarse de la pérdida de peso acumulada WL dividida por un intervalo de tiempo), un caudal de infusión Q_{INF} del fluido de sustitución que atraviesa la vía de infusión;
- un cuarto parámetro relativo a una presión transmembrana TMP entre la primera y la segunda cámara.

Además, el aparato comprende un primer dispositivo regulador activo en al menos uno del circuito extracorpóreo y la vía de evacuación de fluido y configurado para regular un caudal de ultrafiltración UFR o una presión transmembrana TMP entre la primera y la segunda cámara de la unidad de tratamiento, y una unidad de control conectada con los medios sensores y con el primer dispositivo regulador y configurada para realizar un procedimiento de control para regular la velocidad de pérdida de peso y al menos una secuencia de ajuste para maximizar el intercambio convectivo a través de la membrana semipermeable.

De acuerdo con la invención, la unidad de control está programada o configurada para realizar, al menos en un instante de control t , un procedimiento de control que comprende:

- recibir de los medios sensores valores medidos del primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$ y el segundo y tercer parámetro $UFR_{mes(t)}$, $WLR_{mes(t)}$, $Q_{INFmes(t)}$, y
- calcular, tomando como base los valores medidos de al menos un valor de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{target}$, un valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$ que el aparato debe imponer,
- imponer el valor de control $WLR_{(t)}$ en la velocidad de pérdida de peso.

De acuerdo con la invención, la unidad de control está programada o configurada además para realizar al menos un instante de ajuste τ y una secuencia de ajuste de la presión transmembrana, comprendiendo la secuencia de ajuste:

- imponer en un primer valor de la presión transmembrana TMP_n un primer incremento δTMP_n para alcanzar un segundo valor de presión transmembrana TMP_{n+1} ;
- determinar una variación $\Delta UFR_{(n)}$ entre el flujo de ultrafiltración a través de la membrana a la primera presión transmembrana TMP_n y el flujo de ultrafiltración al segundo valor de presión transmembrana TMP_{n+1} , en el que la variación del caudal de ultrafiltración se determina mediante medición directa del flujo de ultrafiltración o indirectamente, teniendo en cuenta tanto la variación de flujo de líquido de sustitución $\Delta Q_{INF(n)}$ a lo largo de la vía de infusión como las variaciones de velocidad de pérdida de peso $\Delta WLR_{(n)}$ debidas al procedimiento de control;
- comparar la variación de ultrafiltración $\Delta UFR_{(n)}$ con un valor de referencia y, si el valor de la variación $\Delta UFR_{(n)}$ es mayor que el valor de referencia, ordenar a el primer dispositivo de regulación, imponer un segundo incremento δTMP_{n+1} en la segunda presión transmembrana para alcanzar un tercer valor del valor de la presión transmembrana TMP_{n+2} .

Preferentemente, los medios sensores están predispuestos para determinar al menos un quinto parámetro Cd , Na relativo a una conductividad de un líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión o a una concentración de sodio (u una sustancia predeterminada diferente a monitorizar) del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión.

Preferentemente, en el procedimiento de control, la etapa de recibir comprende recibir, de los medios sensores, valores medidos de:

- el primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$,
- el segundo parámetro $UFR_{mes(t)}$, $WLR_{mes(t)}$ que comprende el caudal de ultrafiltración UFR a través de la membrana o la velocidad de pérdida de peso WLR del paciente,

- el tercer parámetro $Q_{INF\ mes(t)}$ que comprende el caudal de infusión Q_{INF} del fluido de sustitución que atraviesa la vía de infusión, y/o el cuarto parámetro $TMP_{mes(t)}$ y
- el quinto parámetro $Cd_{mes(t)}$, $Na_{mes(t)}$.

5 Preferentemente, el procedimiento de control incluye que la etapa de calcular comprende calcular, de acuerdo con los valores medidos y los valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{target}$, de la pérdida de peso WL_{target} y la conductividad o la concentración de sodio en plasma en el paciente (o, como alternativa, el volumen de infusión $V_{INFtarget}$ de un valor de la presión transmembrana TMP_{target} a seguir en un tiempo de tratamiento predeterminado), los siguientes valores de control:

- 10
- un valor de conductividad o concentración de sodio $Cd_{(t)}$; $Na_{(t)}$ del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión; y
 - un valor de velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$.

15 Preferentemente, el procedimiento de control comprende que la etapa de imponer comprende imponer el valor de control relativo a la conductividad o concentración de sodio $Cd_{(t)}$, $Na_{(t)}$ y el valor relativo a la velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$.

20 Preferentemente, la unidad de control está configurada para realizar el procedimiento de control en una pluralidad de instantes de control t que son recíprocamente sucesivos temporalmente.

Preferentemente, la unidad de control está configurada para imponer los valores de control durante un intervalo de tiempo Δt después de cada instante de control t .

25 Preferentemente, la unidad de control está configurada para repetir cíclicamente el procedimiento de control durante todo el tratamiento.

Preferentemente, la unidad de control está configurada para realizar la secuencia de ajuste en una pluralidad de instantes de ajuste τ temporalmente sucesivos entre sí, y en los que la unidad de control está configurada para realizar el procedimiento de control en instantes de control más frecuentes con respecto a los instantes de ajuste en el que se realiza la secuencia de ajuste.

30 Preferentemente, la secuencia de ajuste comprende:

- 35 repetir n veces la etapa de incrementar la presión transmembrana dando instrucciones al primer dispositivo regulador, determinar si la variación del caudal de ultrafiltración ΔUFR correspondiente a cada $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana es mayor que el valor de referencia respectivo; y
- 40 determinar un $(n+1)^{ésimo}$ incremento δTMP_{n+1} si la variación del caudal de ultrafiltración en el $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana ΔUFR_n es mayor que el valor de referencia respectivo, o viceversa
- finalizar la secuencia de ajuste e imponer el $n^{ésimo}$ valor de presión TMP_n como el valor de ajuste de la presión transmembrana, si la variación del flujo de ultrafiltración ΔUFR_n correspondiente al $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana es menor que el valor de referencia.

45 Preferentemente, el valor de ajuste se reduce sucesivamente en un margen de seguridad predeterminado.

Preferentemente, el $(n+1)^{ésimo}$ incremento δTMP_{n+1} es de una entidad mayor que el $n^{ésimo}$ incremento δTMP_n .

50 Preferentemente, la unidad de control está configurada para calcular un $(n+1)^{ésimo}$ incremento δTMP_{n+1} en función de la variación del caudal de ultrafiltración ΔUFR correspondiente al $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana δTMP_n y el valor del $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana δTMP_n .

Preferentemente, la unidad de control está configurada para calcular un $(n+1)^{ésimo}$ incremento δTMP_{n+1} en función de la variación de flujo sanguíneo de ultrafiltración ΔUFR correspondiente al $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana δTMP_n y el valor del $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana δTMP_n usando la fórmula: donde:

$$\delta TMP_{n+1} = (\Delta UFR_n) \cdot (K)$$

60 K es la relación entre el valor del $n^{ésimo}$ incremento de la presión transmembrana (δTMP_n) y el valor de un factor de corrección, opcionalmente en el que el valor del factor de corrección se selecciona entre el grupo que comprende:

- un valor prefijado,
- una función matemática del valor de referencia,

una función matemática de un modo de tratamiento en el que ha sido ajustado el aparato,
una función matemática de un modo de tratamiento en el que ha sido ajustado el aparato y del valor de referencia.

5 Preferentemente, el aparato comprende al menos una interfaz del usuario, conectada a la unidad de control, estando la interfaz del usuario configurada para recibir señales de mando introducidas por un usuario mediante la interfaz del usuario.

10 Preferentemente, la unidad de control está configurada para recibir una orden de inicio de la secuencia de ajuste y/o el procedimiento de control después de una orden que puede ser introducida por un usuario que actúa sobre un elemento de activación manual de la interfaz.

Preferentemente, la unidad de control está configurada para iniciar la secuencia y/o el procedimiento automáticamente.

15 Preferentemente, la unidad de control está programada para:

medir un tiempo que ha pasado desde un comienzo del tratamiento de un paciente,
20 activar automáticamente una primera secuencia de ajuste después de un primer intervalo de tiempo T_1 desde el comienzo del tratamiento,
medir un tiempo que ha pasado desde el final de la primera secuencia de ajuste,
activar automáticamente una segunda secuencia de ajuste que ha pasado desde un segundo intervalo de tiempo T_2 desde el final de la primera secuencia de ajuste,
25 activar cualquier secuencia de ajuste adicional que ha pasado desde un intervalo de tiempo T_n desde el final de una secuencia de ajuste anterior.

Preferentemente, la duración de los intervalos de tiempo T_1 , T_2 , T_n no es uniforme, opcionalmente en que la duración de cada intervalo de tiempo posterior al primero es mayor que la duración de un intervalo de tiempo que lo precede.

30 Preferentemente, la unidad de control está programada de modo que, durante la secuencia de ajuste, después de cada orden de incremento de la presión transmembrana, un transitorio de tiempo T_r está incluido antes de realizar un incremento posterior de la presión transmembrana.

35 Preferentemente, la duración del transitorio de tiempo T_r no es uniforme.

Preferentemente, la unidad de control, durante la secuencia, está predispuesta para verificar si entre un incremento de presión y el sucesivo ha habido una variación de la velocidad de pérdida de peso ΔWLR impuesta por el procedimiento de control y, si la respuesta es afirmativa, para prolongar la duración del transitorio de tiempo T_r de modo que al menos un retardo de tiempo auxiliar predeterminado ha pasado desde la última variación de la velocidad de pérdida de peso.

40 Preferentemente, la unidad de control está predispuesta para verificar si entre un incremento de presión y un incremento de presión siguiente ha habido una variación de la velocidad de pérdida de peso ΔWLR impuesta por el procedimiento de control y, si la respuesta es afirmativa, la unidad de control está programada para prolongar una duración de un transitorio de tiempo T_r entre un incremento de la presión transmembrana y un incremento de la presión transmembrana siguiente, de modo que al menos un retardo temporal auxiliar predeterminado ha pasado desde la última variación de la velocidad de pérdida de peso antes de efectuar un nuevo incremento de presión.

50 Preferentemente, siendo el retardo temporal auxiliar menor que un retardo temporal entre un procedimiento de control y un siguiente procedimiento de control.

Preferentemente, la unidad de control está predispuesta para calcular el transitorio de tiempo T_r en función del incremento de presión entre un valor de la presión transmembrana TMP_n y el siguiente TMP_{n+1} .

55 Preferentemente, la unidad de control está predispuesta para calcular el transitorio de tiempo T_r en función de la variación de la velocidad de pérdida de peso ΔWLR impuesta por el procedimiento de control entre un incremento de presión y el siguiente incremento de presión.

60 Preferentemente, la unidad de control está programada de modo que durante la secuencia de ajuste cada etapa de comparación del valor de la variación del caudal de ultrafiltración ΔUFR_1 ; ΔUFR_n con un valor de referencia respectivo ΔUFR_{ref} se realiza después del transitorio de tiempo T_r , con el objetivo de permitir una estabilización del valor de la variación del flujo de ultrafiltración.

65 Preferentemente, durante la secuencia de ajuste, la unidad de control está configurada para determinar la variación de la variación del caudal de ultrafiltración $\Delta UFR_{(n)}$ entre una variación de la presión transmembrana δTMP_n y una

siguiente δTMP_{n+1} como una suma de la variación del caudal de líquido de sustitución a lo largo de la vía de infusión $\Delta Q_{\text{INF}(n)}$ y la velocidad de pérdida de peso $\Delta\text{WLR}_{(n)}$ que se han verificado y medido en un periodo de tiempo entre la variación de la presión transmembrana δTMP_n y la siguiente δTMP_{n+1} .

- 5 Preferentemente, el valor o valores de control también se calculan de acuerdo con un valor medido de caudal de fluido de sustitución $Q_{\text{INFmes}(t)}$ a lo largo de la vía de infusión.

Preferentemente, los valores de control se calculan también de acuerdo con un valor de prescripción de un volumen a infundir en el paciente $V_{\text{INFtarget}}$ hacia el final del tratamiento.

- 10 Preferentemente, los valores de control se calculan también de acuerdo con un valor de prescripción de un caudal a infundir en el paciente $Q_{\text{INFtarget}}$ durante el tratamiento.

- 15 Preferentemente, el aparato comprende un primer dispositivo regulador para regular la ultrafiltración o la presión transmembrana entre la primera y la segunda cámara de la unidad de tratamiento, estando el primer dispositivo regulador conectado a la unidad de control y siendo activo en al menos uno del circuito sanguíneo extracorpóreo y la vía de evacuación de fluido.

- 20 Preferentemente, el aparato comprende un segundo dispositivo regulador para regular una composición del líquido de diálisis y/o el líquido de sustitución, estando el segundo dispositivo regulador conectado a la unidad de control y siendo activo en la vía de diálisis y/o en la vía de infusión para regular la conductividad o la concentración de sodio Cd, Na del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión.

Preferentemente, la etapa de imponer los valores de control durante el procedimiento comprende:

- 25 - dar instrucciones al segundo dispositivo regulador para imponer el valor de control relativo a la conductividad o la concentración de sodio $\text{Cd}_{(t)}$, $\text{Na}_{(t)}$ en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión; y
- dar instrucciones al primer dispositivo regulador para imponer el valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso $\text{WLR}_{(t)}$.

- 30 Preferentemente, el aparato comprende al menos una bomba de infusión activa en la vía de infusión y conectada a la unidad de control para provocar un flujo de líquido de infusión a lo largo de la vía y en el que la unidad de control está configurada para controlar la bomba de infusión y el primer dispositivo regulador para imponer tanto el valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso $\text{WLR}_{(t)}$ como el valor de control relativo a la vía de infusión $Q_{\text{INF}(t)}$ o la presión transmembrana $\text{TMP}_{(t)}$.

- 35 Preferentemente, la unidad de control está configurada para dar instrucciones al segundo dispositivo regulador para imponer el mismo valor de control relativo a la conductividad o la concentración de sodio $\text{Cd}_{(t)}$, $\text{Na}_{(t)}$ en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y el líquido que atraviesa la vía de infusión.

- 40 Preferentemente, el procedimiento de control usa un modelo matemático M, que representa una cinética de los solutos en un volumen de distribución en el paciente, para determinar un valor de una concentración equivalente de sodio $\text{Na}_{\text{eq}(t)}$ en el instante de control t, estando el modelo memorizado en una memoria asociada a la unidad de control, estando la unidad de control configurada para aplicar los siguientes valores en la entrada al modelo matemático:

- 45 - un valor de la concentración equivalente de sodio con respecto a un instante de control anterior $\text{Na}_{\text{eq}(t-\Delta t)}$,
- un valor de control de la conductividad o la concentración de sodio del líquido de diálisis en un instante de control anterior $\text{Cd}_{(t-\Delta t)}$, $\text{Na}_{(t-\Delta t)}$,
50 - al menos un valor seleccionado entre un grupo que comprende: un valor de control relativo al caudal de ultrafiltración en un instante de control anterior $\text{UFR}_{(t-\Delta t)}$, un valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso en un instante de control anterior $\text{WLR}_{(t-\Delta t)}$, un valor de pérdida de peso acumulada hasta un instante de control $\text{WL}_{(t)}$,
- un valor de aclaramiento convectivo y difusivo total medido en el instante de control $\text{Cl}_{\text{mes}(t)}$ o un valor de
55 aclaramiento convectivo y difusivo total $\text{Cl}_{\text{mes}(t)}$,
- un valor de referencia relativo a un volumen de distribución V de solutos en el paciente o un volumen de agua corporal TBW. El volumen de distribución V se determina para cada paciente tomando como base la pérdida de peso objetivo $\text{WL}_{\text{target}}$, la pérdida de peso total acumulada $\text{WL}_{(t)}$ y el volumen de agua corporal TBW; el último de estos se estima tal como se describe a continuación en el presente documento (fórmulas ejemplares para V y TWL se proporcionan en la descripción detallada);

y para recibir, en la salida del modelo matemático, el valor de una concentración equivalente de sodio $\text{Na}_{\text{eq}(t)}$ en el instante de control t.

Debe observarse que por concentración equivalente de sodio en el instante t ($Na_{eq(t)}$) lo que se entiende es la concentración de sodio constante en el líquido de diálisis que, si se aplicara al comienzo del tratamiento hasta cierto instante t , causaría la misma concentración de sodio en plasma en el paciente que se obtiene en el mismo instante t con la variación de concentración o conductividad de sodio ajustada por el procedimiento de control hasta el momento t .

Preferentemente, el valor de aclaramiento convectivo y difusivo total estimado $Cl_{mes(t)}$ se calcula tomando como base un valor medido actual del caudal de infusión $Q_{INFmes(t)}$ y uno de entre un valor medido actual de flujo sanguíneo $Q_{Bmes(t)}$ y un valor de aclaramiento difusivo actual $Cl_{diff(t)}$. Como alternativa, el valor de aclaramiento convectivo y difusivo total estimado $Cl_{mes(t)}$ puede extrapolarse matemáticamente a partir de valores asumidos anteriores a partir de $C1$.

Preferentemente, el modelo matemático es representativo de una cinética de los solutos en un volumen de distribución en el paciente, opcionalmente de acuerdo con un modelo de compartimento único.

Preferentemente, el procedimiento de control comprende además usar el valor de concentración equivalente de sodio en el instante t (es decir $Na_{eq(t)}$) para la determinación de los valores de control.

Preferentemente, el procedimiento de control comprende las siguientes sub-etapas:

- recibir los valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{target}$, la pérdida de peso WL_{target} y la conductividad o concentración de sodio en el plasma de C_{target} , Na_{target} a alcanzar al final del tratamiento;
- recibir un valor de tiempo de tratamiento T ;
- determinar, tomando como base los valores de prescripción y el valor de tiempo de tratamiento T , perfiles diana respectivos que describen la evolución temporal deseada de la variación del volumen de sangre $BV\%_{target(t)}$, de la pérdida de peso o la velocidad de pérdida de peso $WL_{target(t)}$, $WLR_{target(t)}$ y de la concentración equivalente de sodio $Na_{eq-target(t)}$.

En un 73° aspecto de acuerdo con el aspecto anterior, el procedimiento de control comprende las sub-etapas de:

determinar al menos un primer parámetro de error $ERR_BV_UF(t)$ tomando como base:

- la diferencia entre el valor medido del primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$ en el instante de control t y un valor correspondiente en el perfil diana relativo a la variación del volumen de sangre a lo largo del tiempo $BV\%_{target(t)}$ y
- la diferencia entre un valor medido de la pérdida de peso o la velocidad de pérdida de peso $WL_{mes(t)}$; $WLR_{mes(t)}$ en el instante de control t y un valor correspondiente dado por el perfil diana relativo a la pérdida de peso o la velocidad de pérdida de peso $WL_{target(t)}$; $WLR_{target(t)}$ a lo largo del tiempo; y determinar al menos un segundo parámetro de error $ERR_BV_Na(t)$ tomando como base:

- la diferencia entre el valor de la concentración equivalente de sodio $Na_{eq(t)}$ en el instante de control t y un parámetro correspondiente en el perfil diana relativo a la variación a lo largo del tiempo de la concentración equivalente de sodio $Na_{eq-target(t)}$, y
- la diferencia entre el valor medido del primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$ en el instante de control t y el valor correspondiente en el perfil diana sobre la variación del volumen de sangre en el tiempo $BV\%_{target(t)}$.

Preferentemente, el valor de conductividad o concentración de sodio de control $Cd(t)$, $Na(t)$ a imponer en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión se calcula en función del segundo parámetro de error $ERR_BV_Na(t)$ y en función del valor de conductividad o concentración de sodio $Cd(t-\Delta t)$, $Na(t-\Delta t)$ relativo al instante de control anterior.

Preferentemente, el valor de flujo de control a imponer en la pérdida de peso $WLR(t)$ se calcula en función del parámetro de error $ERR_BV_UF(t)$ y en función del valor del caudal de ultrafiltración $UFR(t-\Delta t)$ relativo al instante de control anterior.

Preferentemente, la unidad de control está configurada para:

- comparar los valores medidos del primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$ con un umbral de referencia,
- verificar si el valor medido del primer parámetro está por debajo del umbral, y
- ordenar la infusión de una embolada de un volumen predeterminado de líquido de sustitución a través de la vía de infusión si la verificación da un resultado positivo.

Preferentemente, ordenar la infusión de la embolada comprende imponer un caudal predeterminado en la bomba de infusión durante un tiempo de administración predeterminado.

Preferentemente, la unidad de control está configurada para imponer, durante la administración de la embolada, un caudal de ultrafiltración de cero.

Preferentemente, ordenar la embolada comprende dar instrucciones, durante la administración de la embolada, al segundo dispositivo regulador de la composición líquida para imponer un valor predeterminado en la conductividad o la concentración de sodio $Cd_{(t)}$, $Na_{(t)}$ en el líquido que atraviesa la vía de infusión.

Preferentemente, los medios sensores comprenden al menos un primer sensor S7 activo en el circuito extracorpóreo para detectar la variación BV% del volumen de sangre del paciente.

Preferentemente, los medios sensores comprenden al menos un segundo sensor S6 activo en la vía de evacuación para determinar el caudal de ultrafiltración UFR a través de la membrana, o la velocidad de pérdida de peso WLR del paciente, o una pérdida de peso acumulada WL.

Preferentemente, los medios sensores comprenden al menos un tercer sensor S8 activo en la vía de diálisis o en la vía de infusión o en una vía de suministro común de la vía de diálisis y la vía de infusión, siendo el tercer sensor un sensor de conductividad o concentración predispuesto para determinar la conductividad de un líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión o la concentración de sodio del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión.

Preferentemente, los medios sensores comprenden al menos un cuarto sensor S5 para determinar un caudal de infusión Q_{INF} del fluido de sustitución que atraviesa la vía de infusión.

Preferentemente, los medios sensores comprenden al menos un quinto sensor de presión S1, S2, S3, S4 para determinar una presión transmembrana TMP entre la primera y la segunda cámara.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describirá con ayuda de las figuras de los dibujos, a modo de ejemplo no limitante, que ilustran algunos aspectos de la invención.

En particular:

- la figura 1 es una ilustración esquemática de un primer ejemplo de un aparato de tratamiento sanguíneo de la invención;
- la figura 2 es una vista esquemática de un segundo ejemplo de un aparato de tratamiento sanguíneo de la invención;
- la figura 3 es un diagrama de bloques relativo al cálculo periódico por medio de un modelo matemático M de valores de control del caudal relativos a pérdida de peso y concentración/conductividad impuestos en el aparato;
- la figura 4 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de control de acuerdo con un aspecto de la invención, que puede ser llevado a cabo por la unidad de control de un aparato, por ejemplo, del tipo ilustrado en la figura 1 o la figura 2;
- la figura 5 es un diagrama de flujo que muestra una secuencia de ajuste de acuerdo con un aspecto de la invención, que puede ser llevada a cabo por la unidad de control de un aparato por ejemplo del tipo ilustrado en la figura 1 y la figura 2, durante la ejecución del procedimiento de control de la figura 4;
- la figura 6 es un diagrama temporal que muestra la evolución de la presión transmembrana TMP durante una secuencia de ajuste de la TMP, en un aspecto de la invención;
- la figura 7 es un diagrama temporal que muestra la evolución de la presión transmembrana TMP durante una secuencia de ajuste adicional de la TMP, en un aspecto de la invención;
- la figura 8 es un diagrama temporal relativo a una pluralidad de secuencias de ajuste de la TMP sucesivas, en un aspecto de la invención;
- la figura 9 es un diagrama temporal relativo a una pluralidad de secuencias de ajuste de la TMP, en presencia de variaciones de ajuste en el caudal de sangre;
- las figuras 10 y 11 ilustran comparativamente la evolución de la medida de conductividad plasmática de forma experimental en un paciente y la evolución de la conductividad del plasma estimada usando el modelo matemático M de acuerdo con aspectos de la invención;
- las figuras 12 y 13 muestran la evolución del valor de ajuste de la TMP determinado por la secuencia de ajuste respectivamente en el caso de velocidad de pérdida de peso constante y en el caso de velocidad de pérdida de peso variable durante una misma secuencia de ajuste, por ejemplo en la acción del procedimiento de control de acuerdo con aspectos de la invención; y
- la figura 14 muestra el sistema constituido por el paciente y la unidad de tratamiento al que se hace referencia al determinar el modelo matemático M de acuerdo con aspectos de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación se presentan descripciones de algunos ejemplos relativos a la estructura de la parte hidráulica del aparato 1: en particular se describen algunas configuraciones del circuito sanguíneo extracorpóreo, de cualesquiera vías de infusión en las que circula un fluido de sustitución, de la vía de diálisis, si está presente, en la que circula un fluido de diálisis, y la vía de descarga del fluido de descarga.

Con referencia a las figuras 1 y 2, 1 indica en su totalidad un aparato para tratamiento sanguíneo extracorpóreo. El aparato 1 comprende al menos una unidad de tratamiento 2, por ejemplo un hemofiltro, un hemodiafiltro, un filtro de plasma, que tiene al menos una primera cámara 3 y al menos una segunda cámara 4 separadas entre sí por una membrana semipermeable 5.

Una vía de extracción de sangre 6 está conectada con un orificio de entrada de la primera cámara 3 y está predispuesta, en condiciones operativas de conexión a un paciente, para extraer sangre de un acceso vascular V1 insertado, por ejemplo, en una fístula F del paciente.

Una vía de retorno de sangre 7 conectada a un orificio de salida de la primera cámara está predispuesta para recibir la sangre tratada procedente de la unidad de tratamiento y para devolver la sangre tratada a un acceso vascular adicional V2 conectado con la fístula del paciente. Nótese que la configuración del acceso vascular puede ser de cualquier naturaleza: por ejemplo un catéter, un orificio implantado en el paciente, una cánula, una aguja, etc. La vía de extracción de sangre 6, la primera cámara 3 de la unidad de tratamiento y la vía de retorno de sangre 7 al paciente en la práctica forman parte de un circuito sanguíneo extracorpóreo 8 que, durante el uso del aparato 1, permite la circulación de la sangre por el exterior del cuerpo del paciente cuando es sometido a tratamiento.

En el ejemplo de la figura 1, una vía de infusión 9 de un fluido de sustitución está conectada a la vía de extracción de sangre 6, aguas arriba de la primera cámara 3. Como alternativa, la vía de infusión 9 podría estar conectada a la vía de retorno 7, aguas abajo de la primera cámara 3. En el ejemplo de la figura 2, una vía de infusión 9a está conectada aguas abajo mientras que una vía de infusión 9b está conectada aguas arriba de la unidad 2.

Con referencia al ejemplo tanto de la figura 1 como de la figura 2, nótese que también pueden proporcionarse vías de infusión adicionales, por ejemplo conectadas aguas abajo y/o aguas arriba de la unidad de tratamiento. El aparato 1 comprende, además, al menos una vía de evacuación de fluido 10 conectada con un orificio de salida de la segunda cámara 4 para recibir al menos un fluido filtrado a través de la membrana semipermeable.

En los ejemplos de las figuras 1 y 2, también hay una vía de diálisis 11 para suministrar un fluido de tratamiento fresco en la entrada a la segunda cámara 4: la presencia de esta vía no es estrictamente necesaria, dado que en ausencia de la vía 11 el aparato es, en cualquier caso, capaz de realizar tratamientos tales como hemofiltración o plasmafiltración. En un caso en el que la vía de diálisis 11 está presente, puede usarse un órgano de retención de fluido 12 para permitir o inhibir selectivamente un paso de fluido a través de la vía de diálisis 11, de acuerdo con si se desea o no, tener una purificación mediante efecto difusivo en el interior de la unidad de tratamiento.

El aparato 1 comprende medios sensores (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10) para determinar los valores asumidos durante el tratamiento por los parámetros descritos a continuación en el presente documento. A continuación se presenta una descripción de medios sensores para cada uno de los parámetros principales a leer. Los medios sensores descritos pueden estar presentes tanto en el aparato de la figura 1 como en el aparato de la figura 2.

Presión transmembrana (TMP)

Durante el tratamiento, es necesario mover fluido y partículas no deseadas de la primera cámara 3 hacia la segunda cámara 4 de la unidad de tratamiento 2. El movimiento fluido y/o partículas crea una presión transmembrana que se define como la presión media aplicada en el lado de la primera cámara hacia el lado de la segunda cámara. La presión transmembrana (en lo sucesivo indicada en forma abreviada como TMP) puede determinarse de forma práctica de diversos modos. Por ejemplo, la presión transmembrana TMP puede calcularse de la siguiente manera.

1) En un caso en el que (véase las figuras 1 y 2) cuatro sensores de presión están presentes, de los cuales uno S1 está en la vía de suministro 11, otro S2 en la vía de evacuación 10, otro S3 en la vía de extracción de sangre 6 y un cuarto S4 en la vía de retorno 7, el valor de TMP es determinado por la unidad de control 15 usando las señales de presión procedentes de sensores de S1 a S4, usando la fórmula:

$$TMP = \frac{P_s + P_v}{2} - \frac{P_i + P_o}{2}$$

donde:

Pi es la presión detectada por el sensor S1
Po es la presión detectada por el sensor S2

Ps es la presión detectada por el sensor S3
Pv es la presión detectada por el sensor S4

2) En un caso donde hay tres sensores de presión presentes, de los cuales uno S2 está en la vía de evacuación 10, otro S1 en la vía de suministro 11 y otro S4 de la vía de retorno 7, el valor de TMP es determinado por la unidad de control 15, usando las señales de presión procedentes de sensores de dichos sensores, usando la fórmula:

$$TMP = Pv - \frac{Pi + Po}{2}$$

donde:

Po es la presión detectada por el sensor S2
Pi es la presión detectada por el sensor S1
Pv es la presión detectada por el sensor S4

3) Finalmente, en un caso en el que dos sensores de presión están presentes, de los cuales uno está en la vía de evacuación 10 y uno en la vía de retorno 7, el valor de TMP es determinado por la unidad de control 15 usando las señales de presión procedentes de los S2 y S4, usando la fórmula:

$$TMP = Pv - Po$$

donde:

Po es la presión detectada por el sensor S2
Pv es la presión detectada por el sensor S4

Caudal de infusión (Q_{INF})

El aparato puede comprender un sensor S5 de caudal de infusión Q_{INF} del fluido de sustitución que atraviesa la vía de infusión 9 o las vías de infusión 9a, 9b. El sensor o sensores S5 para detectar el flujo pueden ser, en la práctica, sensores volumétricos, sensores de masa tales como por ejemplo sensores de Coriolis, sensores de peso tales como por ejemplo balanzas, sensores de revoluciones de una bomba o sensores de otros tipos más: dado que el tipo de sensores utilizables no es significativo y puesto que las técnicas y los sensores para detectar valores de flujo absolutos o diferenciales son conocidas y están dentro de la experiencia del experto en la materia, no se incluyen detalles adicionales de los mismos en el presente texto.

En el caso ilustrado en las figuras 1 y 2, los sensores de caudal de infusión comprenden sensores S5 destinados a determinar el número de revoluciones de las bombas de infusión, enviando una señal correspondiente a la unidad de control 15 que está configurada para calcular un caudal a lo largo de la vía de infusión respectiva.

Caudal de ultrafiltración (UFR)

El aparato 1 puede comprender, además, al menos un sensor S6 para detectar el caudal de ultrafiltración a través de la membrana semipermeable 5. Por ejemplo, un sensor de flujo S6 puede estar incluido en la vía de evacuación 10 y un sensor de flujo S6 en la vía de diálisis para proporcionar a la unidad de control 15 el valor instantáneo de los flujos respectivos y, de este modo, permitir a la unidad de control calcular un flujo de ultrafiltración instantáneo. Como alternativa, puede estar provisto un sensor diferencial, activo en la vía de evacuación y la vía de diálisis y, por lo tanto, capaz directamente de proporcionar una señal relativa al caudal de ultrafiltración.

El sensor o sensores S6 pueden ser, en la práctica, sensores volumétricos, sensores de masa tales como por ejemplo sensores de Coriolis, sensores de peso tales como por ejemplo balanzas, sensores de revoluciones de una bomba o sensores de otro tipo más: dado que el tipo de sensores utilizables no es significativo y puesto que las técnicas y los sensores para detectar valores de flujo absolutos o diferenciales son conocidas y están dentro de la experiencia del experto en la materia, no se incluyen detalles adicionales de los mismos en el presente texto.

Velocidad de pérdida de peso (WLR)

La velocidad de pérdida de peso WLR puede medirse restando el caudal de infusión (por ejemplo según lo medido anteriormente) del caudal de ultrafiltración (por ejemplo tal como se ha descrito anteriormente) como UFR= Q_{INF} + WLR. En otras palabras, teniendo sensores S6 y S5 disponibles, la unidad de control 15 puede estar programada para derivar la velocidad de pérdida de peso WLR.

Como una alternativa adicional, puede estar provisto un sensor que es capaz de proporcionar directamente una señal que da la velocidad de pérdida de peso: por ejemplo un sensor capaz de medir de forma diferencial la velocidad tomada de la vía de evacuación y de restar el caudal que atraviesa la vía de diálisis y/o la velocidad o velocidades de infusión. El sensor puede ser materialmente un sensor de flujo de masa (por ejemplo un sensor de Coriolis), volumétrico, electromagnético, ponderal (tal como una balanza capaz de pesar bolsas de fluido) o de otro tipo.

Volumen de sangre

10 El aparato 1 comprende a sensor S7 para variación del volumen de sangre (BV%) o un parámetro a partir del cual la variación del volumen de sangre puede calcularse en relación con la sangre de un paciente sometido a tratamiento. El sensor de variación del volumen de sangre puede ser, por ejemplo, óptico, capaz de detectar una variación de las propiedades ópticas de la sangre que atraviesa una sección de tubo calibrada.

15 Por ejemplo, un sensor de variación del volumen de sangre puede comprender materialmente calcular, mediante una unidad de control, una variación porcentual del volumen de sangre que circula en el paciente (BV%) desde el comienzo del tratamiento de hemodiálisis (o hemofiltración, o hemodiafiltración) en base a la medición de la concentración de hemoglobina en la sangre, de acuerdo con la fórmula conocida:

$$20 \quad BV\% = (HGB_0 / HGB_t) - 1,$$

donde HGB_0 representa la concentración de hemoglobina al comienzo del tratamiento y HGB_t la concentración de hemoglobina en el momento t en el que se calcula BV%.

25 La concentración de hemoglobina se calcula en base a la variación de absorbancia óptica, a una longitud de onda predeterminada, de la sangre que fluye en la vía de extracción de sangre 6, a través de un tramo de tubo que tiene las propiedades ópticas apropiadas, caracterizadas anteriormente.

Pérdida de peso

30 El aparato 1 también puede determinar la pérdida de peso durante un periodo de tiempo, por ejemplo desde el comienzo del tratamiento hasta cierto instante t: por ejemplo la unidad de control 15 puede estar programada para integrar la velocidad de pérdida de peso WLR a lo largo del tiempo.

35 Como alternativa, puede estar provisto un sensor de pérdida de peso, por ejemplo un sensor destinado a detectar la variación del peso global de un paciente durante el tratamiento, o un sensor destinado a detectar directamente el peso global del fluido neto extraído de un paciente.

Conductividad o concentración de sodio

40 El aparato 1 comprende, además, al menos un sensor S8 de conductividad o concentración de sodio (u otra sustancia que debe monitorizarse) del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión. Por ejemplo, el sensor de conductividad o concentración S8 puede estar ubicado inmediatamente aguas abajo de un dispositivo para regular una composición de líquido de diálisis y/o líquido de sustitución, que se describirá más completamente en lo sucesivo.

Primer dispositivo regulador

50 El aparato 1 comprende, además, un primer dispositivo regulador 20 para regular la ultrafiltración o la presión transmembrana TMP entre la primera y la segunda cámara de la unidad de tratamiento. El primer dispositivo regulador 20 está conectado a la unidad de control 15 y es activo en al menos uno del circuito extracorpóreo 8 y la vía de evacuación de fluido 10. De acuerdo con las necesidades y la configuración del aparato 1, el primer dispositivo regulador puede comprender, por ejemplo: una bomba 13 ubicada en la vía de evacuación de fluido 10, o dos bombas controladas de forma diferencial tales como dos bombas ubicadas una aguas arriba y una aguas abajo de la unidad de filtro, o una pluralidad de bombas ubicadas en las vías y controladas para crear un flujo de ultrafiltración a través de la membrana, o combinaciones de una o más bombas y válvulas dispuestas apropiadamente en la vía de sangre o la vía de evacuación de fluido, u otras más.

60 En el ejemplo ilustrado en las figuras 1 y 2, el dispositivo 20 comprende una bomba de ultrafiltración 13 que funciona en la vía de evacuación y capaz de retirar fluido de la segunda cámara. En el ejemplo de la figura 2, una bomba de suministro de fluido de tratamiento 14 está incluida: en este caso el dispositivo regulador 20 comprende, por lo tanto, tanto la bomba de ultrafiltración como la bomba de suministro, que están controladas apropiadamente de forma diferencial para crear un flujo de ultrafiltración UFR a través de la membrana. La unidad de control 15, por ejemplo de tipo analógico o un microprocesador, conectada con el dispositivo regulador, está configurada para controlar las bombas descritas anteriormente.

Por ejemplo, la unidad de control puede funcionar para controlar el dispositivo 20 (en el ejemplo de las figuras 1 y 2, la bomba o bombas 13 y 14) de modo que el valor medido de TMP corresponda al valor de ajuste para la TMP. En este caso, la unidad de control actúa continua o periódicamente sobre el primer dispositivo regulador 20 de modo que, instante a instante, la TMP medida corresponde al valor de ajuste en ese instante (control de presión de TMP).

- 5 De esta manera, el caudal de ultrafiltración UFR a través de la membrana y, por lo tanto, la cantidad de fluido extraído de la sangre presente en la primera cámara está en función de la TMP impuesta. Como alternativa, la unidad de control 15 puede programarse de modo que el caudal de ultrafiltración UFR siga uno o más valores de ajuste para el caudal de ultrafiltración (control volumétrico): en este caso, la TMP será variable y la unidad de control actuará para mantener el caudal de ultrafiltración constantemente cercano o igual al valor o valores de referencia predichos o calculados para el UFR. En lo sucesivo en la presente descripción, se describirán algunos ejemplos de control de acuerdo con aspectos de la invención.

El segundo dispositivo regulador.

- 15 El aparato 1 comprende, además, un segundo dispositivo regulador 30 para regular una composición del líquido de diálisis y/o el líquido de sustitución.

- 20 En el ejemplo de la figura 1 y la figura 2, el dispositivo 30 comprende uno, dos o más recipientes de concentrado 31, 32, 33 ubicados en vías de inyección respectivas 31a, 32a, 33a que están predispuestas para suministrar sustancias tales como electrolitos, agentes tamponantes u otros hacia una vía de preparación 35 del líquido ubicada aguas arriba de la vía de diálisis 11. Los recipientes de concentrado pueden comprender concentrados en estado líquido o estado sólido, por ejemplo polvo.

- 25 Bombas de inyección 31 b, 32b, 33b pueden estar presentes en las vías de inyección para mover el fluido a lo largo de la vía de inyección respectiva hacia la vía de preparación 35 que recoge el líquido, por ejemplo agua, de una fuente 36. La fuente 36 puede comprender un grifo de agua o una fuente de líquido ultra-puro u otra más: el agua recogida de la fuente y posiblemente sometida a fases de filtración 36a (no detalladas dado que son conocidas y no son relevantes para la presente invención) es provista de las sustancias necesarias por el dispositivo 30.

- 30 El sensor de concentración o conductividad S8, posiblemente reforzado mediante sensores de concentración o conductividad adicionales S9 y S10 ubicados en la vía 35, es capaz de proporcionar a la unidad de control 15 una señal relativa a la conductividad o concentración de una sustancia predeterminada (por ejemplo sodio) del fluido que atraviesa la vía 35 de modo que la unidad de control pueda actuar sobre el segundo dispositivo regulador 30 y, en particular, sobre las bombas 31b, 32b, 33b para regular la conductividad Cd o concentración, por ejemplo de sodio [Na], del líquido que atraviesa la vía de diálisis. En el ejemplo de la figura 1, la vía de infusión 9 recoge el fluido de una fuente 37 (por ejemplo una bolsa que contiene fluido de sustitución) independiente con respecto a la fuente 36, mientras que la vía de preparación 35 suministra de forma exclusiva a la vía de suministro 11 del líquido de diálisis.

- 40 En el ejemplo de la figura 2, de forma diferente, ambas vías de infusión 9a y 9b, así como la vía de suministro de líquido de diálisis recogen fluido de la vía de suministro 35, de modo que la conductividad o la concentración del fluido de diálisis que atraviesa la vía 11 y el fluido que atraviesa la vía de infusión 9a, 9b seas iguales.

Control del aparato

- 45 La unidad de control 15 puede comprender una o más unidades digitales, por ejemplo microprocesadores, o una o más unidades analógicas, o una combinación especial de unidades digitales y analógicas.

- 50 Tal como se ilustra en los ejemplos de las figuras 1 y 2, la unidad de control está conectada con el primer y el segundo dispositivos reguladores 20, 30, con una interfaz del usuario 22, con los medios sensores y con los diversos órganos accionadores (bomba sanguínea 21, bomba de infusión 16, 16a, 16b, bomba de ultrafiltración 13, válvula 12) ubicados a lo largo de las vías 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11 y está configurada o programada para realizar los procedimientos descritos en el presente documento. En un caso en el que la unidad de control es programable, la unidad está conectada con un soporte de datos 15a para almacenar instrucciones que, cuando son ejecutadas por la unidad de control, determinan la ejecución de los procedimientos que se describirán a continuación en el presente documento. El soporte de datos puede comprender una memoria de datos en masa, por ejemplo óptica o magnética, una memoria reprogramable (EPROM, FLASH) o una memoria de otra naturaleza.

- 60 En un aspecto de la invención (véase las figuras 3 y 4), la unidad de control 15 está programada o configurada para realizar, en instantes de control t temporalmente uno detrás de otro (por ejemplo los instantes t pueden ser temporalmente equidistantes), un procedimiento de control 50 que comprende las etapas descritas a continuación en el presente documento. Tal como surgirá con más detalle, la unidad de control puede estar programada para realizar, de acuerdo con el procedimiento de control, también una secuencia de ajuste de la TMP: la secuencia de ajuste de la TMP y el procedimiento de control están coordinados por la unidad de control para prevenir interacciones negativas.

65

En una primera etapa (etapa 100), el procedimiento de control comprende recibir, por ejemplo mediante la interfaz 22, valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{target}}$, de la pérdida de peso WL_{target} , la conductividad o concentración de sodio en el plasma C_{target} , Na_{target} , el volumen de infusión $V_{\text{INFtarget}}$ a conseguir en el paciente en un tiempo de tratamiento predeterminado T . Por ejemplo la interfaz del usuario puede permitir la introducción de los valores de prescripción y la selección de un tiempo de tratamiento en el que tienen que conseguirse los valores de prescripción. Como alternativa, si no está destinada a imponer un volumen de infusión predeterminado como diana a alcanzar, sino que en su lugar se desea maximizar el volumen de infusión y, por lo tanto, el intercambio convectivo durante un tiempo predeterminado, la unidad de control puede estar programada para recibir valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{target}}$, la pérdida de peso WL_{target} , la conductividad o concentración de sodio en el plasma C_{target} , Na_{target} , a alcanzar en el paciente en un tiempo de tratamiento predeterminado, así como un valor de presión transmembrana TMP_{target} a perseguir durante el tratamiento con el objetivo de maximizar el intercambio convectivo; este último valor es, en realidad, calculado por la secuencia de ajuste descrita a continuación en el presente documento.

Seguidamente (etapa 101), el procedimiento de control, que ha recibido los valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{target}}$, la pérdida de peso WL_{target} a conseguir al final del tratamiento y que ha recibido un valor de tiempo de tratamiento T , comprende determinar, tomando como base los valores de prescripción y el valor de tiempo de tratamiento T , perfiles diana respectivos que describen la evolución deseada a lo largo del tiempo de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{target(t)}}$, y la pérdida de peso $WL_{\text{target(t)}}$ (o la velocidad de pérdida de peso $WLR_{\text{target(t)}}$). Durante esta fase, el perfil diana que es para describir la conductividad o la concentración de sodio del líquido de diálisis o de infusión. Esta operación se realiza de dos maneras diferentes dependiendo de si el aparato 1 está provisto o no de un sensor de conductividad o concentración directamente activo en el paciente y capaz de proporcionar la conductividad o concentración de sodio. Si un sensor de conductividad plasmática $S11$ está presente en el procedimiento de control, por ejemplo ubicado en el circuito sanguíneo extracorpóreo, la etapa 101 se usa para determinar un perfil diana que describía la evolución deseada a lo largo del tiempo de la conductividad o la concentración de sodio $C_{\text{target(t)}}$, $Na_{\text{target(t)}}$ que la sangre debe seguir durante el tratamiento. De forma diferente, si el aparato 1 no comprende un sensor de conductividad o concentración directamente activo en el paciente o el circuito sanguíneo extracorpóreo, durante la fase 101 el procedimiento genera un perfil diana que describe la evolución deseada a lo largo del tiempo de la concentración equivalente de sodio $Na_{\text{eq-target}}$: en la práctica, la unidad de control 15 está programada o configurada de modo que, durante el tratamiento, el procedimiento de control determine de forma iterativa la concentración equivalente de sodio $Na_{\text{eq(t)}}$ tomando como base un modelo matemático M y compare la concentración equivalente de sodio $Na_{\text{eq(t)}}$ con el perfil diana respectivo.

El procedimiento de control (etapa 102) comprende recibir, de los medios sensores, valores medidos del volumen de sangre $BV\%_{\text{mes}}$, del caudal de ultrafiltración o la velocidad de pérdida de peso UFR_{mes} , WLR_{mes} (o como alternativa pérdida de peso acumulada WL_{mes}), de la conductividad o la concentración de sodio en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión Cd_{mes} ; Na_{mes} y el caudal de infusión Q_{INFmes} . Como alternativa o adicionalmente al caudal de infusión Q_{INFmes} la unidad de control también puede recibir un valor medido de la presión transmembrana TMP_{mes} .

El procedimiento de control también comprende calcular, de acuerdo con los valores medidos y los valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{target}}$, la pérdida de peso WL_{target} , la conductividad o concentración de sodio en el plasma C_{target} , Na_{target} , el volumen de infusión $V_{\text{INFtarget}}$ a alcanzar en el paciente en un tiempo de tratamiento predeterminado, los siguientes valores de control a imponer durante un intervalo de tiempo después del instante de control.

Los valores de control que se determinan comprenden:

- un valor de conductividad o concentración de sodio $Cd_{(t)}$; $Na_{(t)}$ del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión;
- un valor de velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$,
- un valor de caudal de infusión $Q_{\text{INF}(t)}$.

En otras palabras, la unidad de control es capaz de recibir los valores medidos y los valores de prescripción respectivos y de generar valores que se usan a continuación para regular la composición de los valores de diálisis y/o infusión, la velocidad de pérdida de peso y el caudal de infusión, materializando de este modo un sistema capaz de garantizar un alto grado de comodidad para el paciente y un intercambio convectivo predefinido (es decir, el caudal de infusión en condiciones controladas cuidadosamente).

Como alternativa, el procedimiento de control comprende calcular los siguientes valores de control a imponer durante un intervalo de tiempo después del instante de control en base a: los valores medidos de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{mes}}$, el caudal de ultrafiltración UFR_{mes} o la velocidad de pérdida de peso WLR_{mes} (o, como alternativa, la pérdida de peso acumulada WL_{mes}), la conductividad o la concentración de sodio del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión Cd_{mes} , Na_{mes} y la presión transmembrana TMP_{mes} , y los valores de prescripción de la variación del volumen de sangre $BV\%_{\text{target}}$, la pérdida de peso WL_{target} , la conductividad o

concentración de sodio en el plasma C_{target} , Na_{target} , a conseguir en el paciente durante un tiempo de tratamiento predeterminado y la presión transmembrana TMP_{target} a observar durante el tratamiento.

Los valores de control que se determinan comprenden:

- un valor de conductividad o concentración de sodio $Cd_{(t)}$; $Na_{(t)}$ del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión;
- un valor de velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$,
- un valor de presión transmembrana $TMP_{(t)}$.

En otras palabras, de acuerdo con un segundo aspecto, la unidad de control es capaz de recibir los valores medidos mencionados anteriormente y los valores de prescripción respectivos y de generar valores que se usan a continuación para regular la composición del líquido de diálisis y/o el líquido de infusión, la velocidad de pérdida de peso y la TMP, materializando de este modo un sistema capaz de garantizar un alto grado de comodidad para el paciente y un intercambio convectivo óptimo (siendo la TMP controlable, por ejemplo, para maximizar el intercambio convectivo).

Una vez que los valores de control han sido determinados en el instante t , los valores de control son impuestos durante un intervalo de tiempo Δt después del instante de control t (etapa 103). En más detalle, el valor de control relativo a la conductividad o la concentración de sodio $Cd_{(t)}$; $Na_{(t)}$ es impuesto por la unidad de control 15 que da instrucciones al segundo dispositivo regulador 30, los valores de control relativos a la velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$ y el caudal de infusión $Q_{\text{INF}(t)}$ son impuestos por la unidad de control actuando sobre el primer dispositivo regulador 20 y sobre la bomba 16 o bombas 16a, 16b. Si el valor medido es la TMP, los valores de control relativos a la velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$ y la presión transmembrana $TMP_{(t)}$ son impuestos por la unidad de control una vez más actuando apropiadamente sobre el primer dispositivo regulador 20 y la bomba 16 o bombas 16a, 16b. Nótese que, en el ejemplo de la figura 2, la unidad de control da instrucciones al segundo dispositivo regulador 30 y, gracias a la configuración hidráulica descrita anteriormente, impone la misma conductividad o concentración de sodio tanto en el líquido de diálisis como en el líquido o líquidos de infusión.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el aparato 1 también puede no presentar un sensor de conductividad o concentración que actúa directamente sobre el paciente o sobre el circuito sanguíneo extracorpóreo. En este caso, el procedimiento de control usa un modelo matemático M que representa una cinética de solutos en un volumen de distribución V en el paciente para calcular de forma iterativa, en cada instante de control t , un valor de la concentración equivalente de sodio $Na_{\text{eq}(t)}$. El modelo M puede memorizarse, por ejemplo, en la memoria 15a asociada a la unidad de control que está configurada para adquirir (etapa 102a) y aplicar los siguientes valores en la entrada al modelo matemático:

- un valor de control de la concentración equivalente relativo a un instante de control anterior ($Na_{\text{eq}(t-\Delta t)}$),
- un valor de control del valor de conductividad o concentración de sodio del líquido de diálisis en un instante de control anterior ($Cd_{(t-\Delta t)}$; $Na_{(t-\Delta t)}$),
- un valor de control relativo al caudal de ultrafiltración en un instante anterior ($UFR_{(t-\Delta t)}$),
- un valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso en un instante de control anterior $WLR_{(t-\Delta t)}$ y/o un valor de control relativo al caudal de infusión en un instante de control anterior $Q_{\text{INF}(t-\Delta t)}$,
- una pérdida de peso acumulada hasta un instante de control anterior ($WL_{\text{mes}(t-\Delta t)}$), o un valor de pérdida de peso acumulada hasta un instante de control ($WL_{\text{mes}(t)}$),
- un valor de aclaramiento convectivo y difusivo total medido en el instante de control $Cl_{\text{mes}(t)}$ o un valor de aclaramiento convectivo y difusivo total estimado $Cl_{\text{mes}(t)}$ (por ejemplo en un caso de valor de aclaramiento estimado este valor puede calcularse de acuerdo con un valor medido actual del caudal de infusión $Q_{\text{INF}(t)}$ y uno de los valores medidos actuales del flujo sanguíneo $Q_{\text{B}(t)}$ y el valor de aclaramiento difusivo actual $Cl_{\text{diff}(t)}$; como alternativa el valor de aclaramiento estimado puede derivarse matemáticamente de valores anteriores asimilados de $C1$);
- un valor de referencia relativo al volumen V de distribución de los solutos en el paciente o el volumen de agua en el cuerpo TBW. El volumen de distribución V se determina para cada paciente tomando como base el objetivo de pérdida de peso WL_{target} , la pérdida de peso total acumulada $WL_{(t)}$ y el volumen de agua en el cuerpo TBW; el último valor se estima tal como se describe a continuación en el presente documento.

Ejemplo de modelo matemático M

A continuación se ilustra un ejemplo de modelo matemático M , con referencia al sistema constituido por el paciente y la unidad de tratamiento, ilustrado en la figura 14.

Se usan los siguientes símbolos:

J_{diff} = Flujo másico de sodio a través de la membrana debido al proceso difusivo;

J_{conv} = Flujo másico de sodio a través de la membrana debido al proceso convectivo;

UFR = Ultrafiltración total a través de la membrana: $Q_{INF} + WLR$;
 Na_B = Concentración de sodio en plasma;
 Q_B = Flujo sanguíneo;
 Na = Concentración de sodio en el líquido de diálisis;
 Q_D = Caudal de líquido de diálisis;
 Q_{INF} = Caudal de líquido de infusión;
 WLR = Velocidad de pérdida de peso;
 V = Volumen de distribución de sodio en el paciente.

10 La ecuación del equilibrio de masas para el sistema puede representarse como (véase el sistema de la figura 14):

$$\frac{dM}{dt} = \frac{d}{dt}(V(t) \cdot Na_B(t)) = Q_{INF}(t) \cdot Na(t) + J_{diff} - J_{conv} \quad (1)$$

A partir de la definición de aclaramiento difusivo Cl_{diff} , se obtiene lo siguiente:

$$J_{diff} = Cl_{diff} \cdot (Na(t) - Na_B(t))$$

Cl_{diff} puede medirse directa o aproximadamente considerando: $Cl_{diff} = Q_B/2$.

20 El transporte convectivo viene dado por:

$$J_{conv} = UFR(t) \cdot Na_B(t) \cdot SV$$

Donde:

SV = Coeficiente de tamizado de la membrana (que se supone que es 1 para el sodio)

Sustituyendo J_{diff} y J_{conv} la ecuación (1) se convierte en:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{d}{dt}(V(t) \cdot Na_B(t)) = Na(t) \cdot (Cl_{diff} + Q_{INF}(t)) - Na_B(t) \cdot (Cl_{diff} + UFR(t)) \quad (2)$$

El volumen de distribución de sodio durante el tratamiento puede expresarse como:

$$V(t) = TBW + WL_{target} - WL(t)$$

donde:

TBW = volumen estimado de agua en el cuerpo (véase a continuación para algunos de los métodos de estimación para TWB);

WL_{target} = valor de prescripción de pérdida de peso;

$WL(t)$ = pérdida de peso conseguida en el tiempo t.

A partir de la ecuación (2), puede derivarse el siguiente sistema de ecuaciones, obtenido considerando los diversos valores de caudal de infusión aplicados durante el tratamiento (Q_{INF1} , Q_{INF2} ... Q_{INFn}):

$$\begin{cases} \frac{dM_1}{dt} = Na(t) \cdot (Cl_{diff} + Q_{INF1}) - Na_B(t) \cdot (Cl_{diff} + UFR(t)) & \text{para } 0 < t \leq t_1 \\ \frac{dM_2}{dt} = Na(t) \cdot (Cl_{diff} + Q_{INF2}) - Na_B(t) \cdot (Cl_{diff} + UFR(t)) & \text{para } t_1 < t \leq t_2 \\ \dots \\ \frac{dM_n}{dt} = Na(t) \cdot (Cl_{diff} + Q_{INFn}) - Na_B(t) \cdot (Cl_{diff} + UFR(t)) & \text{para } t_{n-1} < t \leq t_n \end{cases} \quad (3)$$

Cada ecuación puede resolverse mediante integración del intervalo de tiempo correspondiente.

A partir de la definición de concentración equivalente de sodio se entiende que la concentración de sodio en plasma a tiempo t , obtenida perfilando la concentración de sodio en el líquido de diálisis $Na_{(t)}$ en el intervalo de tiempo de 0 a t , debe ser igual a la concentración de sodio en plasma, obtenida aplicando un valor de concentración de sodio constante Na_{eq} en el mismo intervalo de tiempo y , por lo tanto:

$$Na_B(t)|_{Na(t)} = Na_B(t)|_{Na_{eq}} \quad (4)$$

Resolviendo el sistema (3) con respecto a la concentración de sodio en plasma $Na_{B(t)}$, de acuerdo respectivamente con $Na_{(t)}$ y Na_{eq} , e imponiendo la igualdad (4), puede determinarse una relación matemática que expresa la concentración equivalente de sodio en función del tiempo $Na_{eq(t)}$. Esta expresión también puede escribirse en forma recursiva, partiendo de un conocimiento del valor de la concentración equivalente de sodio asumido en el instante del cálculo anterior $Na_{eq(t-\Delta t)}$.

En la salida del modelo matemático M, el procedimiento de control permite (etapa 102b) que el valor de una concentración equivalente de sodio $Na_{eq(t)}$ se obtenga en el instante de control t que se relaciona a continuación con un valor diana respectivo para la conductividad o concentración equivalente de sodio $C_{eq-target}$, $Na_{eq-target}$ y se usa para determinar los valores de control descritos anteriormente en el instante de control (etapa 102).

El modelo matemático M es representativo de una cinética de los solutos en un volumen de distribución en el paciente V de acuerdo con un modelo de compartimento único. Tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, el volumen de distribución V se determina para cada paciente tomando como base el objetivo de pérdida de peso WL_{target} , la pérdida de peso total acumulada $WL_{(t)}$ y el volumen de agua en el cuerpo TBW estimado, por ejemplo, tomando como base información tal como edad, sexo, altura y peso del paciente. Por ejemplo, algunas fórmulas ejemplares para calcular el volumen de agua en el cuerpo TBW son las siguientes:

Parámetros de entrada: *Sexo, Altura [cm], peso [Kg], Edad [años], Volumen%* Parámetros de salida: *volumen de agua en el cuerpo (TBW) [L]*

Fórmula de Watson

Si Sexo = "Masculino", entonces
 $TBW = 2,447 - (0,09516 * Edad) + (0,1074 * Altura) + (0,3362 * Peso)$
 Si Sexo = "Femenino", entonces
 $TBW = -2,097 + (0,1069 * Altura) + (0,2466 * Peso)$

Fórmula de Hume-Weyer

Si Sexo = "Masculino", entonces
 $TBW = (0,194786 * Altura) + (0,296785 * Peso) - 14,012934$
 Si Sexo = "Femenino", entonces
 $TBW = (0,344547 * Altura) + (0,183809 * Peso) - 35,270121$

Fórmula de Mellits-Cheek

Si Sexo = "Masculino" y $Altura \leq 132,7$ cm, entonces
 $TBW = -1,927 + (0,465 * Peso) + (0,045 * Altura)$
 Si Sexo = "Masculino" y $Altura > 132,7$ cm, entonces
 $TBW = -21,993 + (0,406 * Peso) + (0,209 * Altura)$
 Si Sexo = "Femenino" y $Altura \leq 110,8$ cm, entonces
 $TBW = 0,076 + (0,507 * Peso) + (0,013 * Altura)$
 Si Sexo = "Femenino" y $Altura > 110,8$ cm, entonces
 $TBW = -10,313 + (0,252 * Altura) + (0,154 * Peso)$

Fórmula Porcentual

$$TBW = Peso * Volumen\% / 100$$

Tal como se ha descrito, el procedimiento de control impone una concentración o conductividad variable en el líquido de diálisis y/o el líquido de infusión; en esta situación, la concentración constante de sodio en el líquido de diálisis se define como concentración equivalente de sodio en el instante t , concentración constante que, si se aplica desde el comienzo del tratamiento hasta cierto instante t , conduciría a una misma concentración de sodio en plasma en el paciente que la que se obtiene en el mismo instante t con la variación de concentración de sodio o conductividad impuestas por el procedimiento de control hasta el tiempo t .

Las figuras 10 y 11 muestran una clara convergencia entre la conductividad del plasma medida de forma experimental y la conductividad del plasma, calculada usando el modelo M: esto confirma la exactitud del modelo matemático usado.

- 5 En la práctica, una vez que el valor de la concentración equivalente de sodio $Na_{eq(t)}$ se obtiene en el instante de control t (sub-etapa 102b) y una vez (sub-etapa 102c) en posesión de los valores medidos de la variación del volumen de sangre $BV\%_{mes}$ y la pérdida de peso WL_{mes} (o la velocidad de pérdida de peso WLR_{mes}), el procedimiento de control comprende una sub-etapa adicional de calcular el error (102d) que comprende determinar al menos un primer parámetro de error $ERR_BV_UF_{(t)}$ de acuerdo con la diferencia entre el valor medido del primer parámetro $BV\%_{mes}$ en el instante de control t y un valor correspondiente en el perfil diana relativo a la variación del volumen de sangre en el tiempo $BV\%_{target(t)}$ y la diferencia entre un valor medido de la pérdida de peso WL_{mes} (o la velocidad de pérdida de peso WLR_{mes}) en el instante de control t y un valor correspondiente dado por el perfil diana relativo a la pérdida de peso $WL_{target(t)}$ (o respectivamente la velocidad de pérdida de peso $WLR_{target(t)}$) en el tiempo. La fase de calcular el error también comprende determinar al menos un segundo parámetro de error $ERR_BV_Na_{(t)}$ en función de la diferencia entre el valor de la concentración equivalente de sodio $Na_{eq(t)}$ en el instante de control t y un valor correspondiente en el perfil diana relativo a la variación a lo largo del tiempo de la concentración equivalente de sodio $Na_{eq-target(t)}$, y la diferencia entre el valor medido del primer parámetro $BV\%_{mes}$ en el instante de control t y el valor correspondiente en el perfil diana en relación con la variación del volumen de sangre en el tiempo $BV\%_{target(t)}$.
- 10
- 15
- 20 Cuando se han obtenido el primer y el segundo parámetros de error, el procedimiento de control realizado por la unidad 15 comprende calcular (sub-etapa 102f) el valor de control de conductividad o concentración de sodio $Cd_{(t)}$, $Na_{(t)}$ a imponer en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión de acuerdo con un segundo parámetro de error $ERR_BV_Na_{(t)}$ y el valor de conductividad o concentración de sodio $Cd_{(t-\Delta t)}$, $Na_{(t-\Delta t)}$ relativo al instante de control anterior y adquirido previamente (sub-etapa 102e). Además, el procedimiento de control realizado por la unidad 15 comprende calcular (sub-etapa 102f) el valor de control a ajustar en la velocidad de pérdida de peso $WLR_{(t)}$ que se calcula de acuerdo con el primer parámetro de error $ERR_BV_UF_{(t)}$ y de acuerdo con el caudal de ultrafiltración $UFR_{(t-\Delta t)}$ relativo al instante de control anterior.
- 25
- 30 Debe observarse que antes de la verdadera y apropiada activación de los valores de control, tal como se ha determinado anteriormente, puede incluirse una etapa de verificación en la que se verifica que los valores de control están dentro de bandas predeterminadas; una etapa de ajustar los propios valores de control (etapa 104), si se requiere, también está incluida. Además, el procedimiento de control puede comprender una fase de verificación y alarma 105 que comprende verificar si los valores medidos del primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$, el segundo parámetro $UFR_{mes(t)}$, $WLR_{mes(t)}$, $WL_{mes(t)}$, el tercer parámetro $Cd_{mes(t)}$, $Na_{mes(t)}$ y/o la concentración equivalente $Na_{eq(t)}$ superan o no los valores umbral de seguridad respectivos.
- 35
- 40 Debe observarse también que el procedimiento de control puede incluir una secuencia de compensación (etapa 106) que comprende comparar los valores medidos del primer parámetro $BV\%_{mes(t)}$ con un umbral de referencia y verificar si el valor medido del primer parámetro está por debajo del umbral y ordenar la infusión de una embolada de volumen de líquido de sustitución predeterminado en la vía de infusión si la verificación da un resultado positivo. La infusión en embolada puede realizarse imponiendo un caudal predeterminado durante un tiempo de administración predeterminado en la bomba de infusión y dar instrucciones apropiadamente al segundo dispositivo regulador 30, por ejemplo de tal manera que se incremente la concentración de sodio en el líquido de infusión durante un breve intervalo de tiempo. Durante la infusión de la embolada, el procedimiento de control puede comprender imponer un caudal de ultrafiltración UFR de cero.
- 45
- 50 En un aspecto adicional de la invención, la unidad de control puede estar programada también para realizar, además del procedimiento de control tal como se ha descrito anteriormente, una secuencia de ajuste 200 (véase la figura 5) de la presión transmembrana TMP. Este tipo de secuencia se realiza si se pretende controlar el aparato tomando como base también la TMP y, por ejemplo, maximizar al máximo posible el volumen de fluido infundido, incrementando de este modo el intercambio convectivo. La secuencia de ajuste se realiza en un instante de ajuste indicado mediante τ y posiblemente se repite una pluralidad de veces durante un tratamiento. Por ejemplo, la secuencia de ajuste puede realizarse mientras el procedimiento de control es realizado de forma contemporánea. Por ejemplo, la unidad de control está configurada para repetir tanto el procedimiento de control (en una pluralidad de instantes de control t que son temporalmente consecutivos entre sí) y el procedimiento de control de la TMP (en una pluralidad de instantes de control t que son temporalmente consecutivos entre sí). En la práctica, la unidad de control está configurada para imponer el valor o valores de control determinados usando el procedimiento de control durante un intervalo de tiempo Δt después de cada instante de control t , repitiendo cíclicamente el procedimiento de control durante todo el tratamiento. En paralelo, la unidad de control también está configurada para realizar la secuencia de ajuste en una pluralidad de instantes de ajuste τ temporalmente consecutivos entre sí, imponiendo la TMP determinada de este modo. En la realización ilustrada descrita en el presente documento, la unidad de control está configurada para realizar el procedimiento de control en instantes de control más frecuentes con respecto a los instantes de ajuste en los que se realiza la secuencia de ajuste.
- 55
- 60

En más detalle con respecto a la secuencia de ajuste, la secuencia comprende las siguientes etapas, que pretenden identificar un valor óptimo de TMP en el que se obtiene una maximización de la ultrafiltración.

La secuencia comprende, por ejemplo actuando sobre la bomba 13 de la primera bomba reguladora 20, determinar un primer incremento δTMP_n (etapa 201) para alcanzar un segundo valor de presión transmembrana TMP_{n+1} ; a continuación la secuencia comprende medir o calcular (etapa 202) una variación $\Delta\text{UFR}_{(n)}$ entre el flujo de ultrafiltración UFR a través de la membrana 5 a la primera presión transmembrana TMP_n y el flujo de ultrafiltración UFR a la segunda presión transmembrana TMP_{n+1} : la variación del flujo de ultrafiltración se determina mediante medición directa del flujo de ultrafiltración o indirectamente teniendo en cuenta tanto las variaciones de flujo del líquido de sustitución $\Delta\text{Q}_{\text{INF}(n)}$ a lo largo de la vía de infusión como las variaciones de la velocidad de pérdida de peso $\Delta\text{WLR}_{(n)}$ debido al procedimiento de control. Después de esto, la secuencia de control comprende comparar (etapa 203) la variación de ultrafiltración $\Delta\text{UFR}_{(n)}$ con un valor de referencia y, si el valor de variación $\Delta\text{UFR}_{(n)}$ es mayor que el valor de referencia, ordenar al primer dispositivo regulador 20 que imponga un segundo incremento δTMP_{n+1} en la presión transmembrana para alcanzar un tercer valor de presión transmembrana TMP_{n+2} , y así sucesivamente, repitiendo cíclicamente la secuencia descrita para incrementos sucesivos.

En el ejemplo de la figura 5, la variación del caudal de ultrafiltración ΔUFR se compara en la etapa 203 con un caudal de referencia, por ejemplo 3 ml/min y, si el caudal de ultrafiltración es mayor que 3 ml/min, se le ordena a la bomba de ultrafiltración 13 que ajuste un incremento de TMP que es mayor que el anterior. De esta manera, si después de la primera variación de la TMP, la variación correspondiente del caudal de ultrafiltración es suficientemente alta y, por lo tanto, para indicar que la unidad de tratamiento está funcionando en una zona suficientemente distante de la zona de meseta (con referencia a la curva de Ultrafiltración/TMP característica relativa a la unidad de tratamiento), la secuencia descrita anteriormente se repite, incrementando nuevamente la TMP (etapa 201).

Nótese que, por ejemplo, la unidad de control puede incrementar considerablemente la amplitud del siguiente incremento de presión, acelerando de esta manera la búsqueda de y el ajuste de la TMP óptima. Si, por otro lado, el valor de la variación ΔUFR del flujo de ultrafiltración (etapa 203) es menor que el valor de referencia, el procedimiento de ajuste de la TMP se interrumpe, tal como se describirá más completamente a continuación en el presente documento, dado que la unidad en este caso considera que ha alcanzado la TMP óptima y, por lo tanto, la mantiene como el valor de ajuste (etapa 204).

La figura 6 muestra un sistema de ejes cartesianos en el que el eje x representa el tiempo y el eje y la presión TMP, la presión TMP ajustada instante a instante: la figura 6 muestra una realización de una secuencia de ajuste de la TMP que puede ser ejecutada por una unidad de control que forma parte del aparato 1 del tipo ilustrado en la figura 1 o la figura 2. Después de una orden manual o un procedimiento automático, una secuencia de ajuste de la TMP es iniciada por la unidad de control. En principio (INICIO en la figura 6), la unidad de control mantiene la TMP en un valor de TMP_1 durante un primer intervalo de tiempo t_1 - t_2 . Al final del primer intervalo de tiempo t_1 - t_2 , un incremento de presión de 20 mmHg se impone en el valor de ajuste de TMP, pasando a un valor de ajuste de TMP_2 , con una consecuente activación de la bomba de ultrafiltración 13 y la bomba de infusión 16 (o al menos una de las bombas 16a, 16b en el caso de la figura 2). Si, en el intervalo t_2 - t_3 , la variación del caudal de ultrafiltración ΔUFR es mayor que 3 ml/min, por ejemplo 12 ml/min, el sucesivo incremento del valor de ajuste de TMP es impuesto opcionalmente a más de 20 mmHg y, en el ejemplo ilustrado, a 60 mmHg. Nótese que, mientras tanto, si el procedimiento de control realizado durante el ajuste ha modificado la velocidad de pérdida de peso WLR, la unidad de control lo tendría en cuenta en la evaluación del aumento efectivo de ultrafiltración en cada aumento de TMP: la variación ΔUFR es medida directamente o, si la variación se calcula tomando como base la variación del flujo de infusión, la eventual contribución realizada por la variación de flujo de pérdida de peso WLR se añade al flujo de infusión. En respuesta al nuevo valor de ajuste de TMP, es decir TMP_3 , la unidad de control también ordena la aceleración de la bomba de infusión para equilibrar el efecto de la mayor ultrafiltración. Nótese también que la duración del intervalo t_3 - t_4 no es necesariamente igual a la del intervalo t_2 - t_3 : por ejemplo la unidad 15 puede estar configurada para imponer un intervalo variable, que se vuelve más grande como una función con el incremento de TMP que lo precede, con el objetivo de permitir un transitorio de adaptación para la bomba de ultrafiltración y la bomba o bombas de infusión.

Aún con referencia a la figura 6, en el instante t_4 se impone un nuevo incremento de la TMP, 20 mmHg, y después de un intervalo adicional T (en la figura 6: t_4 - t_5), el incremento del flujo de ultrafiltración se verifica. Si, como en el caso ilustrado, la variación de caudal ΔUFR es menor de 3 ml/min, se considera que la secuencia de ajuste ha concluido ("FIN" en la figura 6) y el valor de TMP final alcanzado (es decir TMP_4 en la figura 6) se impone como valor de ajuste. En caso contrario, se impone un nuevo incremento de TMP, que puede ser de nuevo de 20 mmHg o puede estar en función de la variación medida ΔUFR en el flujo de ultrafiltración UFR.

La figura 7 ilustra una situación en la que las etapas descritas anteriormente se repiten hasta alcanzar la presión TMP_3 ; seguidamente, la secuencia de ajuste puede comprender la variación de TMP en una o dos etapas de entidad predeterminada con el objetivo de permitir la estabilización del sistema de control. La variación o variaciones de TMP se mantienen menores que o iguales a un valor relativamente bajo, por ejemplo 20 mmHg. Por ejemplo, la figura 7

muestra una etapa de estabilización, indicada mediante s. Después de un intervalo de tiempo adicional t_4 - t_5 , la secuencia repite las etapas descritas anteriormente con referencia a intervalos de t_2 a t_4 . En otras palabras, en el instante t_5 , una presión incrementada en 20 mmHg se impone sobre el valor de la TMP que pasa a un valor de ajuste TMP₅ con una consecuente activación de la bomba de ultrafiltración 13 y la bomba de infusión 16 (o al menos una de las bombas 16a, 16b en el caso de la figura 2) para equilibrar el efecto de la mayor ultrafiltración. Si, como en la figura 7, en el intervalo t_5 - t_6 , la variación ΔUFR del caudal de ultrafiltración UFR está por encima de 3 ml/min, por ejemplo 12 ml/min, el incremento sucesivo del valor de ajuste de TMP se impone a más de 20 mmHg y, en el ejemplo ilustrado, a 60 mmHg. En respuesta al nuevo valor de ajuste de TMP (TMP₆), la unidad de control también ordena la aceleración de la bomba de infusión para equilibrar el efecto de la mayor ultrafiltración, de acuerdo con una de las estrategias de control descritas anteriormente. A continuación, se impondrá un nuevo incremento de TMP de 20 mmHg y después de un intervalo adicional T, el incremento del caudal de ultrafiltración ΔUFR se verificará. Si, en respuesta, el UFR varía en un valor ΔUFR que es menor de 3 ml/min, se considera que la secuencia de ajuste ha concluido. En caso contrario, el proceso descrito se reitera nuevamente.

En general, la secuencia comprende que al comienzo de la secuencia de ajuste, se impone un incremento de TMP con un valor predeterminado, que puede ser el mismo o puede variar durante el tratamiento, pero es conocido *a priori* y normalmente es relativamente pequeño, por ejemplo 20 mmHg. Los incrementos después del primero (δTMP_{n+1}) son incrementos estabilizantes tal como se ha descrito anteriormente y, por lo tanto, también de 20 mmHg o valores conocidos y relativamente pequeños, o valores de TMP calculados de acuerdo con el valor de variación de ultrafiltración medido o estimado ΔUFR correspondiente al aumento de la presión transmembrana inmediatamente anterior (δTMP_n), o aumentos de la TMP que son siempre constantes y de amplitud conocida *a priori*.

La fases anteriores se repiten hasta cuando, después de una etapa de presión, la variación del caudal de ultrafiltración cumple la condición final de la secuencia: en este punto, la unidad de control está configurada para ordenar al dispositivo regulador 20, ajustar, como presión transmembrana operativa, la última presión a la cual el valor del parámetro de control es menor que el valor del valor de referencia respectivo.

Si, durante la ejecución de la secuencia de ajuste transmembrana, se produce una modificación de la velocidad de pérdida de peso debido a la intromisión del procedimiento de control (esto puede ocurrir dado que el procedimiento de control se repite de forma mucho más frecuente que con la secuencia de ajuste), la secuencia de ajuste implica dos acciones. En primer lugar la variación del caudal de ultrafiltración, si se estima en función de la variación del caudal de infusión, tiene en cuenta cualquier variación de la velocidad de pérdida de peso, es decir en cada intervalo de tiempo t_n - t_{n+1} (véase las figuras 6 y 7 por ejemplo) la variación ΔUFR se calcula como $AQ_{INF} + \Delta WLR$.

Además, la unidad de control 15 puede programarse de modo que, durante la secuencia de ajuste, después de cada orden de incremento de la presión transmembrana, un transitorio de tiempo T_r está incluido (etapa 205 en la figura 5) antes de realizar un incremento de la presión transmembrana sucesivo que es suficientemente largo y generalmente de duración no uniforme. La unidad de control 15 está predispuesta además para verificar (etapa 206 en la figura 5) si entre un incremento de la presión y el siguiente, se ha producido una variación de la velocidad de pérdida de peso ΔWLR impuesta por el procedimiento de control y, si la respuesta es afirmativa, la duración del transitorio de tiempo T_r se prolonga de modo que al menos un retardo de tiempo auxiliar predeterminado (etapa 207), por ejemplo 50 segundo, pasa de la variación anterior de la velocidad de pérdida de peso.

Durante la etapa 206 también pueden realizarse otras verificaciones, tales como una verificación de cualquier interrupción de la infusión y/o eventual lavado de una o más unidades de filtro que, en cualquier caso, causarían la introducción del retardo auxiliar. Nótese que, en todos los casos, el retardo auxiliar tiene una duración más corta que la del periodo entre un procedimiento de control y una siguiente.

En un aspecto de la invención, la unidad de control también puede estar predispuesta para calcular el transitorio de tiempo T_r de acuerdo con el incremento de presión entre una presión transmembrana TMP_n y una siguiente TMP_{n+1} (prolongando T_r en línea si la variación de TMP es mayor) y/o en función de la variación de la velocidad de pérdida de peso ΔWLR impuesta por el procedimiento de control entre un incremento de presión y un incremento siguiente.

Gracias a este retardo T_r , la unidad de control 15 compara el valor de la variación del flujo de ultrafiltración ΔUFR con un valor de referencia respectivo ΔUFR_{ref} solamente después de que el transitorio de tiempo T_r ha pasado, con el objetivo de permitir una estabilización del valor de la variación del flujo de ultrafiltración.

En una descripción más detallada del cálculo de las etapas de TMP específicas, la unidad de control está configurada (en la hipótesis en la que $\Delta UFR_1 > \Delta UFR_{ref}$) para calcular el segundo incremento δTMP_2 en función del valor ΔUFR_1 correspondiente al primer incremento δTMP_1 , por ejemplo como una función lineal del valor ΔUFR_1 correspondiente al primer incremento δTMP_1 usando la fórmula:

$$\delta TMP_2 = \Delta UFR_1 \cdot (K)$$

donde:

K es la relación entre el valor del primer incremento de presión transmembrana δTMP_1 y un factor de corrección, ΔUFR_1 es el valor, por ejemplo, de la variación de caudal de la bomba de ultrafiltración 13 correspondiente al primer incremento de presión transmembrana δTMP_1 .

El valor de δTMP_1 está predeterminado y puede estar comprendido entre 10 y 30 mmHg (por ejemplo 20 mmHg). El valor del factor de corrección puede determinarse de diversas maneras: por ejemplo el valor del factor de corrección puede ser de una cantidad fija y ser mayor que o igual a, preferentemente mayor que, el parámetro de referencia $\Delta\text{UFR}_{\text{ref}}$. En un segundo ejemplo, el valor del parámetro de control puede calcularse en función de $\Delta\text{UFR}_{\text{ref}}$ y, por ejemplo, puede expresarse mediante la función $\Delta\text{UFR}_{\text{ref}} + 1$. De esta manera, si después de un primer incremento de presión de 20 mmHg, se fuera a medir un valor de ΔUFR de 12 ml/min, y si $\phi_{\text{ref}} = 3$ ml/min, entonces el valor del segundo incremento de presión vendría dado por la fórmula:

$$\delta\text{TMP}_2 = (12 \text{ ml/min}) \cdot (20 \text{ mmHg}/4 \text{ ml/min}) = 60 \text{ mmHg}$$

Para prevenir aumentos repentinos de presión excesivos, la unidad de control está configurada para verificar que cada incremento de presión es menor que un valor de seguridad máximo, por ejemplo 100 mmHg. El valor de seguridad máximo podría ser programable por el usuario o ser ajustado automáticamente por la unidad de control. En el último caso, la unidad de control también puede ser programada para ajustar un valor de seguridad máximo diferente de acuerdo con el tipo de unidad de tratamiento instalada en el aparato 1.

Tal como se ha mencionado, la secuencia descrita puede activarse manual o automáticamente. Por ejemplo, el aparato 1 puede comprender al menos una interfaz del usuario 22, conectada a la unidad de control y que tiene al menos una unidad de activación manual de la secuencia. Por ejemplo, si la interfaz es del tipo que tiene una pantalla táctil, la unidad de activación puede comprender una parte de la pantalla sobre la que el usuario puede actuar por presión para iniciar la secuencia de ajuste de la TMP y el procedimiento de control. La unidad de control está programada para recibir una orden de comienzo de la secuencia y/o del procedimiento después de la acción ejercida sobre el elemento de activación manual. También es posible desactivar la secuencia de ajuste y/o el procedimiento de control manualmente actuando sobre él o sobre un elemento adicional de la interfaz del usuario 22.

Como alternativa, o adicionalmente, la unidad de control 15 está programada para iniciar automáticamente la secuencia de ajuste y/o el procedimiento de control. En este caso, la unidad de control está programada para repetir cíclicamente el procedimiento de control, en intervalos breves de, por ejemplo, un minuto, y para activar automáticamente una primera secuencia de ajuste después de un breve intervalo de tiempo desde el comienzo del tratamiento.

La unidad de control también puede estar configurada para medir un tiempo que ha transcurrido desde el final de la primera secuencia, y para activar automáticamente una segunda secuencia después de que un segundo periodo de tiempo ha transcurrido desde el final de la primera secuencia.

En el ejemplo de la figura 8, una primera secuencia de ajuste es activada después de un intervalo de tiempo T_1 desde el comienzo del tratamiento, la activación de una segunda secuencia de ajuste después de un intervalo de tiempo T_2 después del final de la primera secuencia, y finalmente activación de una tercera secuencia después de un intervalo de tiempo T_3 tras el final de la segunda secuencia. De acuerdo con el tipo de requisito, tal como por ejemplo duración del tratamiento, tipo de unidad de tratamiento, y otros más, es posible tener un número diferente (dos, tres o más) de secuencias durante el periodo de tratamiento.

Durante las tres secuencias la unidad de control también está realizando el procedimiento de control 100 en paralelo, para alcanzar los objetivos deseados de pérdida de peso y concentración de sodio en plasma en el paciente sin causar problemas de hipovolemia.

La duración de los intervalos de tiempo entre secuencias consecutivas opcionalmente no es uniforme: por ejemplo la duración de cada intervalo de tiempo después del primero ($T_2, T_3, \dots, T_n$) es mayor que la duración de un intervalo de tiempo que le precede.

La unidad de control también puede estar programada para realizar, después de una secuencia de ajuste, una etapa de moderar el valor de ajuste de la TMP. En particular, después de la segunda o la tercera o la última secuencia de ajuste, una etapa de moderar (indicada mediante A en la figura 8) está incluida, que comprende rebajar el valor de TMP determinado gracias a la secuencia de ajuste mediante una cantidad predeterminada δTMP con el objetivo de prevenir que se alcance la zona de meseta de la curva de TMP/UF. La figura 8 muestra una sucesión de tres secuencias de ajuste en la que, después de la tercera y final secuencia, una reducción de TMP en un valor δTMP está incluida, por ejemplo 20 mmHg.

Tal como puede verse en las figuras 1 y 2, el aparato 1 comprende al menos una bomba sanguínea 21, conectada de forma operativa a la unidad de control 15 y que opera en la vía de extracción 6 o la vía de retorno 7. Desde el punto de vista de la construcción, la bomba sanguínea puede ser una bomba peristáltica. La unidad de control 15 también puede estar programada para detectar una variación del valor de ajuste de la bomba sanguínea que, por ejemplo, puede alterarse mediante la interfaz del usuario 22. Normalmente, el valor de la bomba sanguínea es impuesto al comienzo del tratamiento y se mantiene constante durante el tratamiento. Si, sin embargo, se debe cambiar el caudal de sangre, la unidad de control 15 puede estar programada para:

- detectar el cambio,
- verificar si el cambio es de mayor entidad que un umbral predeterminado,
- interrumpir la secuencia de ajuste (ya fuera iniciada manualmente o automática).

Por ejemplo, la unidad de control 15 interrumpe la secuencia si se verifica una variación que es mayor, por ejemplo, que 50 ml/min: esto es porque la variación del flujo sanguíneo causa una variación de TMP aunque las demás condiciones operativas permanecen sin cambios.

Si el caudal de sangre se reduce durante la ejecución de la secuencia de ajuste, por ejemplo si el caudal de sangre se reduce en más de por ejemplo 50 ml/min, la unidad de control puede estar programada para:

- interrumpir la secuencia de ajuste,
- imponer un nuevo valor de partida de TMP a partir del cual comenzar la nueva secuencia de ajuste, ya se inicie la nueva secuencia automáticamente o mediante orden de activación/desactivación manual;
- si se impone un procedimiento automático, iniciar automáticamente la secuencia después de un tiempo mínimo (por ejemplo tres minutos) desde el ajuste del nuevo caudal de sangre;
- si se impone un procedimiento manual, enviar un mensaje para el usuario a la interfaz del usuario 22 que invita al usuario a iniciar la secuencia después de un tiempo mínimo desde el ajuste del nuevo caudal de sangre.

Si el caudal de sangre se reduce en un intervalo entre dos secuencias de ajuste consecutivas, la unidad de control puede estar programada para:

- ajustar un nuevo valor de partida de TMP a partir del cual comenzar una nueva secuencia de ajuste, ya se inicie la nueva secuencia automáticamente o mediante orden de activación/desactivación manual;
- si se impone un procedimiento automático, iniciar automáticamente la secuencia después de un tiempo mínimo (por ejemplo tres minutos) desde la imposición del nuevo caudal de sangre;
- si se impone un procedimiento manual, enviar un mensaje para el usuario a la interfaz del usuario 22 que invita al usuario a iniciar la secuencia después de un tiempo mínimo desde el ajuste del nuevo caudal de sangre.

Si el caudal de sangre se incrementa durante la ejecución de la secuencia de ajuste, por ejemplo si el caudal de sangre se incrementa en más de 50 ml/min, la unidad de control 15 puede estar programada para:

- interrumpir la secuencia de ajuste,
- imponer un nuevo valor de partida de TMP a partir del cual comenzar la nueva secuencia de ajuste, ya se inicie la nueva secuencia automáticamente o mediante orden de activación/desactivación manual; si se ha realizado un incremento de TMP con respecto a un valor de tratamiento de partida, el nuevo valor de TMP es el obtenido reduciendo la TMP ajustada actualmente en una etapa predeterminada, por ejemplo en 20 mmHg,
- si se impone un procedimiento automático, iniciar automáticamente la secuencia después de un tiempo mínimo (por ejemplo tres minutos) desde el ajuste del nuevo caudal de sangre;
- si se impone un procedimiento manual, enviar un mensaje para el usuario a la interfaz del usuario 22 que invita al usuario a iniciar la secuencia después de un tiempo mínimo desde el ajuste del nuevo caudal de sangre.

Si el caudal de sangre se incrementa en un intervalo entre dos secuencias de ajuste consecutivas, por ejemplo si el caudal de sangre se incrementa en más de 50 ml/min, la unidad de control puede estar programada para:

- si se impone un procedimiento automático, iniciar automáticamente la secuencia después de un tiempo mínimo (por ejemplo tres minutos) desde el ajuste del nuevo caudal de sangre;
- si se impone un procedimiento manual, enviar un mensaje para el usuario a la interfaz del usuario 22 que invita al usuario a iniciar la secuencia después de un tiempo mínimo desde el ajuste del nuevo caudal de sangre.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para tratamiento sanguíneo extracorpóreo, que comprende:

- 5 al menos una unidad de tratamiento (2) que tiene al menos una primera cámara (3) y al menos una segunda cámara (4) separadas entre sí por una membrana semipermeable (5);
 al menos una vía de extracción de sangre (6) conectada a un orificio de entrada de la primera cámara y predispuesta para extraer sangre de un paciente,
 al menos una vía de retorno de sangre (7) conectada con un orificio de salida de la primera cámara y
 10 predispuesta para devolver sangre tratada al paciente, formando la vía de extracción de sangre (6), la vía de retorno de sangre (7) y la primera cámara parte de un circuito sanguíneo extracorpóreo (8);
 al menos una vía de infusión (9; 9a, 9b) de un fluido de sustitución conectada con el circuito extracorpóreo o conectable directamente con un paciente;
 al menos una vía de diálisis conectada en la entrada a la segunda cámara (4);
 15 al menos una vía de evacuación de fluido (10) conectada a un orificio de salida de la segunda cámara;
 medios sensores para determinar:

- un primer parámetro relativo a un volumen de sangre (BV%) del paciente;
 - al menos un segundo y un tercer parámetro relativos seleccionados entre: un caudal de ultrafiltración (UFR) a través de la membrana, una velocidad de pérdida de peso (WLR) del paciente, un caudal de infusión (Q_{INF}) del fluido de sustitución que atraviesa la vía de infusión (9; 9a, 9b);
 - un cuarto parámetro relativo a una presión transmembrana (TMP) entre la primera cámara y la segunda cámara;
- 25 un primer dispositivo regulador (20) activo en al menos uno del circuito extracorpóreo (8) y la vía de evacuación de fluido (10) y configurado para regular un caudal de ultrafiltración (UFR) o una presión transmembrana (TMP) entre la primera y la segunda cámara de la unidad de tratamiento,
 una unidad de control (15) conectada a los medios sensores y al primer dispositivo regulador (20) y configurada para realizar:

- 30 a) al menos en un instante de control (t), un procedimiento de control que comprende:
- recibir de los medios sensores valores medidos del primer parámetro ($BV\%_{mes(t)}$) y el segundo y tercer parámetro ($UFR_{mes(t)}$, $WLR_{mes(t)}$, $Q_{INFmes(t)}$), y
 - 35 - calcular, tomando como base dichos valores medidos y al menos un valor de prescripción de la variación del volumen de sangre ($BV\%_{target}$), un valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso ($WLR_{(t)}$) que el aparato debe imponer,
 - imponer el valor de control ($WLR_{(t)}$) en la velocidad de pérdida de peso,

40 y para realizar:

- b) al menos en un instante de ajuste (τ) una secuencia de ajuste de la presión transmembrana, comprendiendo dicha secuencia de ajuste:
- 45 - imponer en un primer valor de la presión transmembrana (TMP_n) un primer incremento (δTMP_n) para alcanzar un segundo valor de presión transmembrana (TMP_{n+1});
 - determinar una variación ($\Delta UFR_{(n)}$) entre el flujo de ultrafiltración a través de la membrana (5) en el primer valor de presión transmembrana (TMP_n) y el flujo de ultrafiltración en el segundo valor de presión transmembrana (TMP_{n+1}), en el que la variación del caudal de ultrafiltración se determina mediante medición directa del flujo de ultrafiltración o indirectamente, teniendo en cuenta tanto la variación de flujo de líquido de sustitución ($\Delta Q_{INF(n)}$) a lo largo de la vía de infusión como las variaciones de velocidad de pérdida de peso ($\Delta WLR_{(n)}$) debidas al procedimiento de control;
 - comparar la variación de ultrafiltración ($\Delta UFR_{(n)}$) con un valor de referencia y, si el valor de la variación ($\Delta UFR_{(n)}$) es mayor que el valor de referencia, ordenar al primer dispositivo de regulación, imponer un
 55 segundo incremento (δTMP_{n+1}) en la segunda presión transmembrana para alcanzar un tercer valor de la presión transmembrana (TMP_{n+2}).

2. El aparato de la reivindicación 1, en el que los medios sensores están predispuestos para determinar al menos un quinto parámetro (Cd, Na) relativo a una conductividad de un líquido que atraviesa la vía de diálisis (11) y/o la vía de infusión (9; 9a, 9b) o relativo a una concentración de sodio del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión.

3. El aparato de la reivindicación 2, en el que en el procedimiento de control,

- 65 a) la etapa de recibir comprende recibir, de los medios sensores, valores medidos de:

- el segundo parámetro ($UFR_{mes(t)}$, $WLR_{mes(t)}$) que comprende el caudal de ultrafiltración (UFR) a través de la membrana o la velocidad de pérdida de peso (WLR) del paciente,
- el tercer parámetro ($Q_{INF\ mes(t)}$) que comprende el caudal de infusión (Q_{INF}) del fluido de sustitución que atraviesa la vía de infusión (9; 9a, 9b),
- el cuarto parámetro ($TMP_{mes(t)}$), y
- el quinto parámetro ($Cd_{mes(t)}$, $Na_{mes(t)}$); y

b) la etapa de calcular comprende calcular, de acuerdo con los valores medidos y valores de prescripción de la variación del volumen de sangre ($BV\%_{target}$), de la pérdida de peso (WL_{target}) y la conductividad o concentración de sodio en el plasma (C_{target} , Na_{target}), del volumen de infusión o la presión transmembrana ($V_{INFtarget}$; TMP_{target}) a alcanzar en el paciente o a seguir durante un tiempo de tratamiento predeterminado, los siguientes valores de control:

- un valor de conductividad o concentración de sodio ($Cd(t)$; $Na(t)$) del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión; y
- un valor de velocidad de pérdida de peso ($WLR(t)$),

c) la etapa de imponer comprende imponer el valor de control relativo a la conductividad o concentración de sodio ($Cd(t)$, $Na(t)$) y el valor relativo a la velocidad de pérdida de peso ($WLR(t)$).

4. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para realizar el procedimiento de control en una pluralidad de instantes de control t que son recíprocamente sucesivos temporalmente, y en el que la unidad de control está configurada para imponer los valores de control durante un intervalo de tiempo (Δt) después de cada instante de control (t).

5. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para realizar la secuencia de ajuste en una pluralidad de instantes de ajuste (τ) temporalmente sucesivos entre sí, y en el que la unidad de control está configurada para realizar el procedimiento de control en instantes de control más frecuentes con respecto a los instantes de ajuste en los que se realiza la secuencia de ajuste.

6. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la secuencia de ajuste comprende:

repetir n veces la etapa de incrementar la presión transmembrana dando instrucciones al primer dispositivo regulador (20);

determinar si la variación del caudal de ultrafiltración (ΔUFR_n) correspondiente a cada $n^{\text{ésimo}}$ incremento de la presión transmembrana es mayor que el valor de referencia respectivo; y

determinar un $(n+1)^{\text{ésimo}}$ incremento (δTMP_{n+1}), si la variación del caudal de ultrafiltración en el $n^{\text{ésimo}}$ incremento de la presión transmembrana (ΔUFR_n) es mayor que el valor de referencia respectivo, o,

viceversa finalizar la secuencia de ajuste e imponer el $n^{\text{ésimo}}$ valor de presión (TMP_n) como el valor de ajuste de la presión transmembrana, si la variación del flujo de ultrafiltración (ΔUFR_n) correspondiente al $n^{\text{ésimo}}$ incremento de la presión transmembrana es menor que el valor de referencia.

7. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos una interfaz del usuario (22), conectada a la unidad de control (15), estando la interfaz del usuario (22) configurada para recibir señales de mando introducidas por un usuario mediante la interfaz del usuario (22), en el que la unidad de control (15) está configurada:

para recibir una orden de inicio de la secuencia de ajuste y el procedimiento de control después de una orden que puede ser introducida por un usuario que actúa sobre un elemento de activación manual de la interfaz (22), y/o

para iniciar la secuencia y el procedimiento automáticamente;

en el que además la unidad de control (15) está programada para:

medir un tiempo que ha pasado desde un comienzo del tratamiento de un paciente,

activar automáticamente una primera secuencia de ajuste después de un primer intervalo de tiempo (T_1) desde el comienzo del tratamiento,

medir un tiempo que ha pasado desde el final de la primera secuencia de ajuste,

activar automáticamente una segunda secuencia de ajuste después de un segundo intervalo de tiempo (T_2) desde el final de la primera secuencia de ajuste,

activar cualquier secuencia de ajuste adicional después de un intervalo de tiempo (T_n) desde el final de una secuencia de ajuste anterior,

en el que la duración de los intervalos de tiempo (T_1 , T_2 , T_n) no es uniforme, y en el que la duración de cada intervalo de tiempo posterior al primero es mayor que la duración de un intervalo de tiempo que lo precede.

8. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control (15) está programada de modo que, durante la secuencia de ajuste, después de cada orden de incremento de la presión transmembrana, un transitorio de tiempo (T_r) está incluido antes de realizar un incremento posterior de la presión transmembrana.

9. El aparato de la reivindicación anterior, en el que, durante la secuencia, la unidad de control está predispuesta para verificar si entre un incremento de presión y el sucesivo ha habido una variación de la velocidad de pérdida de peso (ΔWLR) impuesta por el procedimiento de control y, si la respuesta es afirmativa, para prolongar la duración del transitorio de tiempo (T_r) entre un incremento de la presión transmembrana y el siguiente, de modo que al menos un retardo de tiempo auxiliar predeterminado ha pasado desde la última variación de la velocidad de pérdida de peso, antes de realizar un nuevo incremento de presión, siendo el retardo de tiempo auxiliar menor que un intervalo temporal entre un procedimiento de control y el siguiente.

10. El aparato de la reivindicación 8 o 9, en el que la unidad de control está predispuesta para calcular el transitorio de tiempo (T_r) en función del incremento de presión entre un valor de la presión transmembrana (TMP_n) y el siguiente valor de la presión transmembrana (TMP_{n+1}) o en función de la variación de la velocidad de pérdida de peso (ΔWLR) impuesta por el procedimiento de control entre un incremento de presión y el siguiente incremento de presión, y en el que la unidad de control está programada de modo que, durante la secuencia de ajuste, cada etapa de comparación del valor de la variación del caudal de ultrafiltración (ΔUFR_1 ; ΔUFR_n) con un valor de referencia respectivo (ΔUFR_{ref}) se realiza después del transitorio de tiempo (T_r), con el objetivo de permitir una estabilización del valor de la variación del flujo de ultrafiltración.

11. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, durante la secuencia de ajuste, la unidad de control está configurada para determine la variación del caudal de ultrafiltración (ΔUFR_n) entre una variación de la presión transmembrana (δTMP_n) y la siguiente variación de la presión transmembrana (δTMP_{n+1}) como una suma de la variación del caudal de líquido de sustitución a lo largo de la vía de infusión ($\Delta Q_{INF(n)}$) y la velocidad de pérdida de peso (ΔWLR_n) que tuvieron lugar y se han medido en un periodo de tiempo entre la variación de la presión transmembrana (δTMP_n) y la siguiente variación de la presión transmembrana (δTMP_{n+1}).

12. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el valor o valores de control se calculan también de acuerdo con un valor medido del caudal de fluido de sustitución ($Q_{INFmes(t)}$) a lo largo de la vía de infusión y de acuerdo con:

un valor de prescripción del volumen a infundir en el paciente ($V_{INFtarget}$) hacia el final del tratamiento y/o un valor de prescripción del caudal a infundir en el paciente ($Q_{INFtarget}$) durante el tratamiento.

13. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un segundo dispositivo regulador (30) para regular una composición del líquido de diálisis y/o el líquido de sustitución, estando el segundo dispositivo regulador conectado a la unidad de control y siendo activo en la vía de diálisis y/o la vía de infusión para regular la conductividad o la concentración de sodio (Cd , Na) del líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión; y en el que la etapa de imponer los valores de control durante el procedimiento comprende:

- dar instrucciones al segundo dispositivo regulador (30) para imponer el valor de control relativo a la conductividad o la concentración de sodio ($Cd_{(t)}$, $Na_{(t)}$) en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión; y
- dar instrucciones al primer dispositivo regulador (20) para imponer el valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso ($WLR_{(t)}$);
en el que el aparato comprende:

al menos una bomba de infusión activa en la vía de infusión y conectada a la unidad de control para causar un flujo de líquido de infusión a lo largo de la vía y en el que la unidad de control está configurada para controlar la bomba de infusión y el primer dispositivo regulador para imponer tanto el valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso ($WLR_{(t)}$) como el valor de control relativo al caudal de infusión ($Q_{INF(t)}$);
y en el que la unidad de control está configurada para dar instrucciones al segundo dispositivo regulador para imponer el mismo valor de control relativo a la conductividad o la concentración de sodio ($Cd_{(t)}$, $Na_{(t)}$) tanto en el líquido que atraviesa la vía de diálisis como en el líquido que atraviesa la vía de infusión.

14. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento de control usa un modelo matemático (M), que representa una cinética de los solutos en un volumen de distribución en el paciente, para determinar un valor de una concentración equivalente de sodio ($Na_{eq(t)}$) en el instante de control (t), estando el modelo memorizado en una memoria asociada a la unidad de control, estando la unidad de control configurada para aplicar los siguientes valores en la entrada al modelo matemático:

- un valor de la concentración equivalente de sodio relativo a un instante de control anterior ($Na_{eq(t-\Delta t)}$),

- un valor de control de la conductividad o la concentración de sodio del líquido de diálisis en un instante de control anterior ($Cd_{(t-\Delta t)}$; $Na_{(t-\Delta t)}$),
 - al menos un valor seleccionado entre un grupo que comprende: un valor de control relativo al caudal de ultrafiltración en un instante de control anterior ($UFR_{(t-\Delta t)}$), un valor de control relativo a la velocidad de pérdida de peso en un instante de control anterior ($WLR_{(t-\Delta t)}$), un valor de pérdida de peso acumulada hasta un instante de control anterior ($WL_{(t-\Delta t)}$), un valor de pérdida de peso acumulada hasta el instante de control ($WL_{(t)}$);
 - un valor de aclaramiento convectivo y difusivo total medido en el instante de control ($CI_{mes(t)}$) o un valor de aclaramiento convectivo y difusivo total ($CI_{mes(t)}$), estimado tomando como base:
 - un valor medido actual del caudal de infusión ($Q_{INFmes(t)}$) y uno de entre un valor medido actual del flujo sanguíneo ($Q_{Bmes(t)}$) y un valor de aclaramiento difusivo actual ($CI_{diff(t)}$), o
 - valores anteriores asumidos por el valor de aclaramiento convectivo y difusivo total (CI);
 - un valor de referencia relativo a un volumen (V) de distribución de solutos en el paciente o el volumen de agua corporal (TBW);
 y para recibir en la salida del modelo matemático un valor de una concentración equivalente de sodio ($Na_{eq(t)}$) obtenido en el instante de control (t), en el que el modelo matemático es representativo de una cinética de los solutos en un volumen de distribución en el paciente, en el que por concentración equivalente de sodio en el instante t ($Na_{eq(t)}$) se entiende la concentración de sodio constante en el líquido de diálisis que, si se hubiera aplicado en el comienzo del tratamiento hasta cierto instante (t), conduciría a la misma concentración de sodio en plasma en el paciente que se obtiene en el mismo instante (t) con la variación de concentración de sodio o conductividad impuesta por el procedimiento de control hasta el tiempo (t), y
 en el que el procedimiento de control comprende usar también la concentración equivalente de sodio en el instante t ($Na_{eq(t)}$) para la determinación de los valores de control.

15. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento de control comprende las siguientes sub-etapas:

recibir los valores de prescripción de la variación del volumen de sangre ($BV\%_{target}$), la pérdida de peso (WL_{target}) y la conductividad o concentración de sodio en el plasma (C_{target} , Na_{target}) a alcanzar al final del tratamiento;
 recibir un valor de tiempo de tratamiento (T);
 determinar, tomando como base los valores de prescripción y el valor de tiempo de tratamiento (T), perfiles diana respectivos que describen la evolución temporal deseada de la variación del volumen de sangre ($BV\%_{target(t)}$), de la pérdida de peso o la velocidad de pérdida de peso ($WL_{target(t)}$, $WLR_{target(t)}$) y de la concentración equivalente de sodio ($Na_{eq-target(t)}$),
 determinar al menos un primer parámetro de error ($ERR_BV_UF_{(t)}$) tomando como base:

la diferencia entre el valor medido del primer parámetro ($BV\%_{mes(t)}$) en el instante de control (t) y un valor correspondiente en el perfil diana relativo a la variación del volumen de sangre a lo largo del tiempo ($BV\%_{target(t)}$) y
 la diferencia entre un valor medido de la pérdida de peso o la velocidad de pérdida de peso ($WL_{mes(t)}$, $WLR_{mes(t)}$) en el instante de control (t) y un valor correspondiente dado por el perfil diana relativo a la pérdida de peso o la velocidad de pérdida de peso ($WL_{target(t)}$, $WLR_{target(t)}$) a lo largo del tiempo;
 y

determinar al menos un segundo parámetro de error ($ERR_BV_Na_{(t)}$) tomando como base:

la diferencia entre el valor de la concentración equivalente de sodio ($Na_{eq(t)}$) en el instante de control (t) y un valor correspondiente en el perfil diana relativo a la variación a lo largo del tiempo de la concentración equivalente de sodio ($Na_{eq-target(t)}$) y
 la diferencia entre el valor medido del primer parámetro ($BV\%_{mes(t)}$) en el instante de control (t) y el valor correspondiente en el perfil diana en relación con la variación del volumen de sangre a lo largo del tiempo ($BV\%_{target(t)}$);

y en el que el valor de control de conductividad o concentración de sodio ($Cd_{(t)}$; $Na_{(t)}$) a imponer en el líquido que atraviesa la vía de diálisis y/o la vía de infusión se calcula en función del segundo parámetro de error ($ERR_BV_Na_{(t)}$) y en función del valor de conductividad o concentración de sodio ($Cd_{(t-\Delta t)}$, $Na_{(1-\Delta t)}$) relativo al instante de control anterior; y en el que
 el valor de control del flujo a imponer en la pérdida de peso ($WLR_{(t)}$) se calcula en función del primer parámetro de error ($ERR_BV_UF_{(t)}$) y en función del valor del caudal de ultrafiltración ($UFR_{(t-\Delta t)}$) relativo al instante de control anterior.

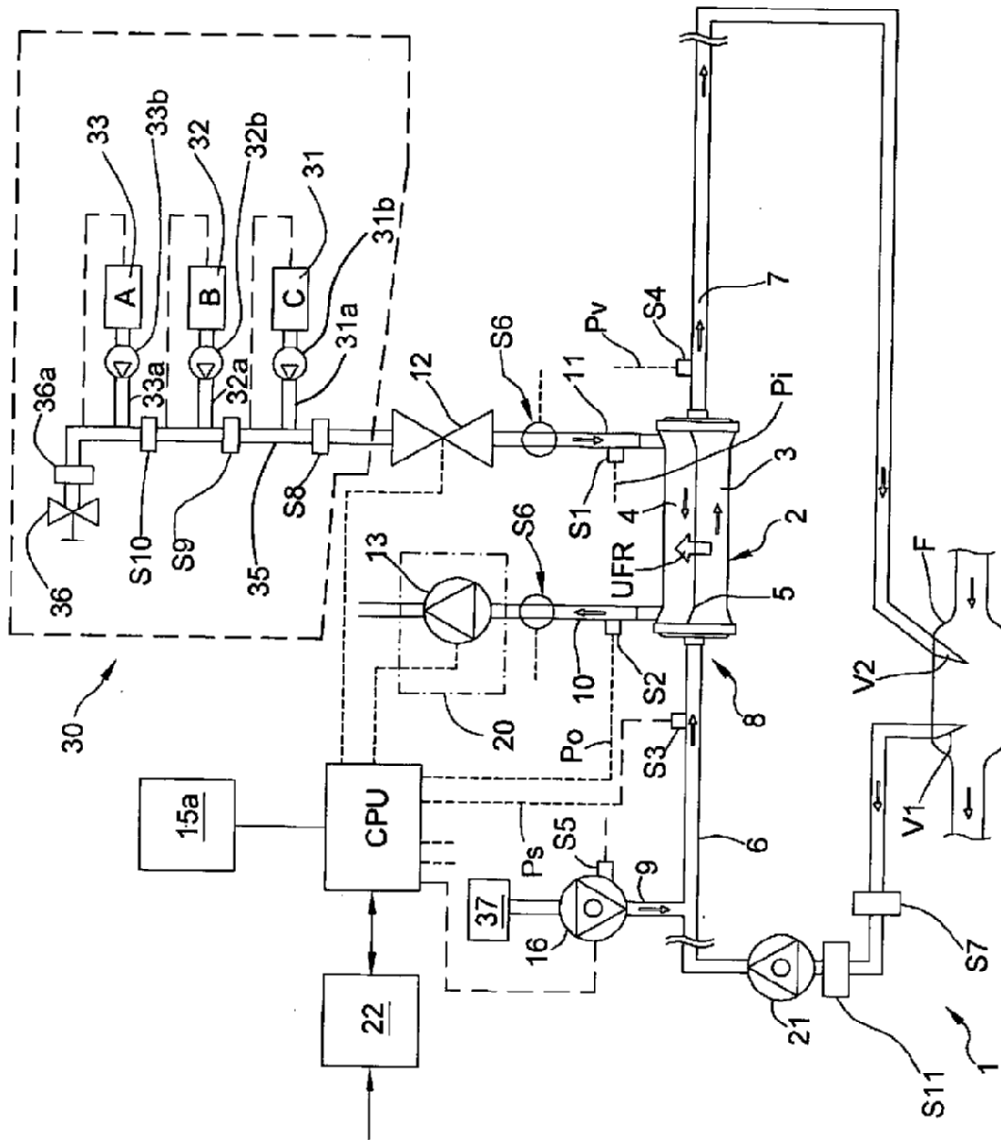


Fig.1

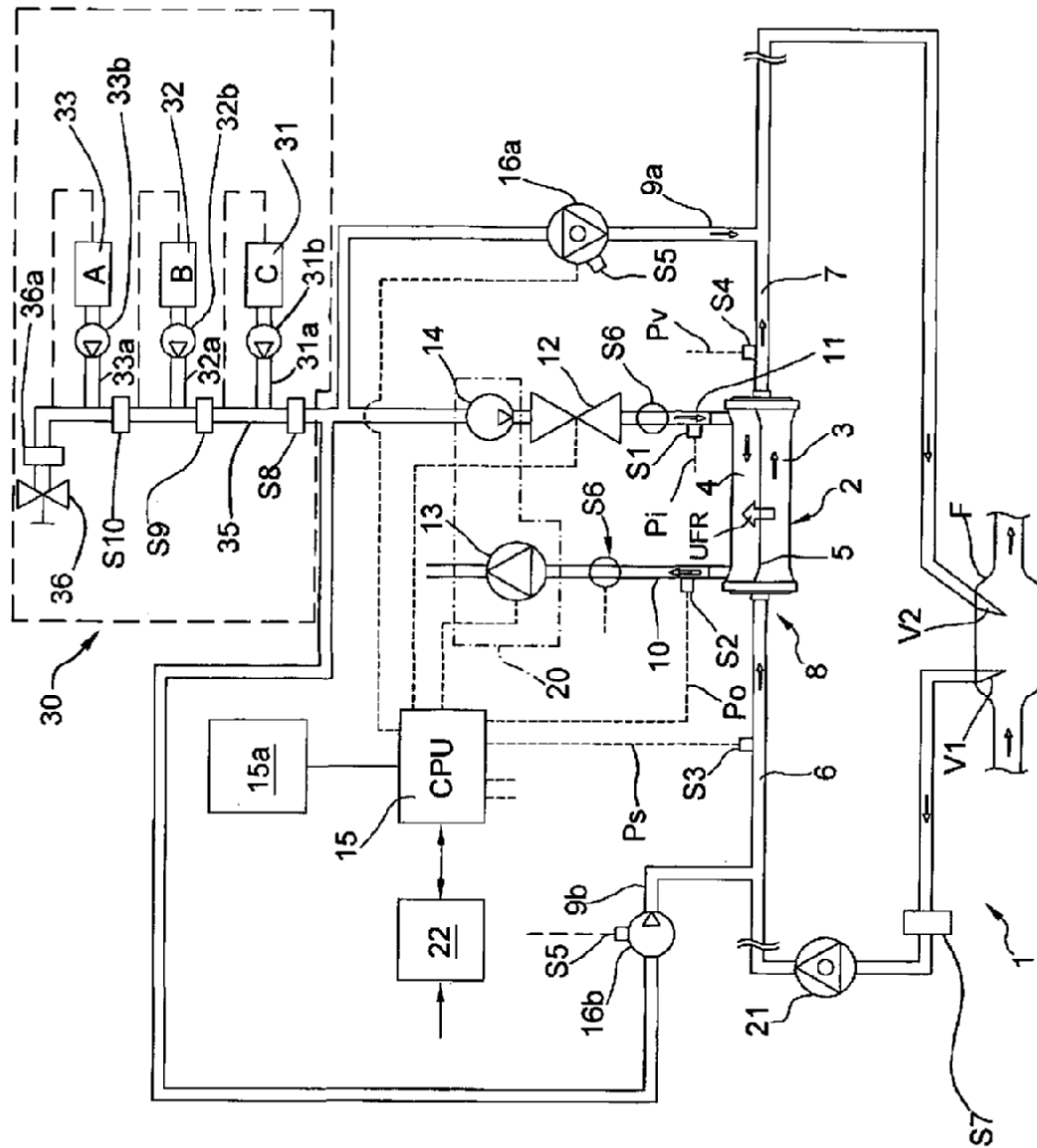


Fig.2

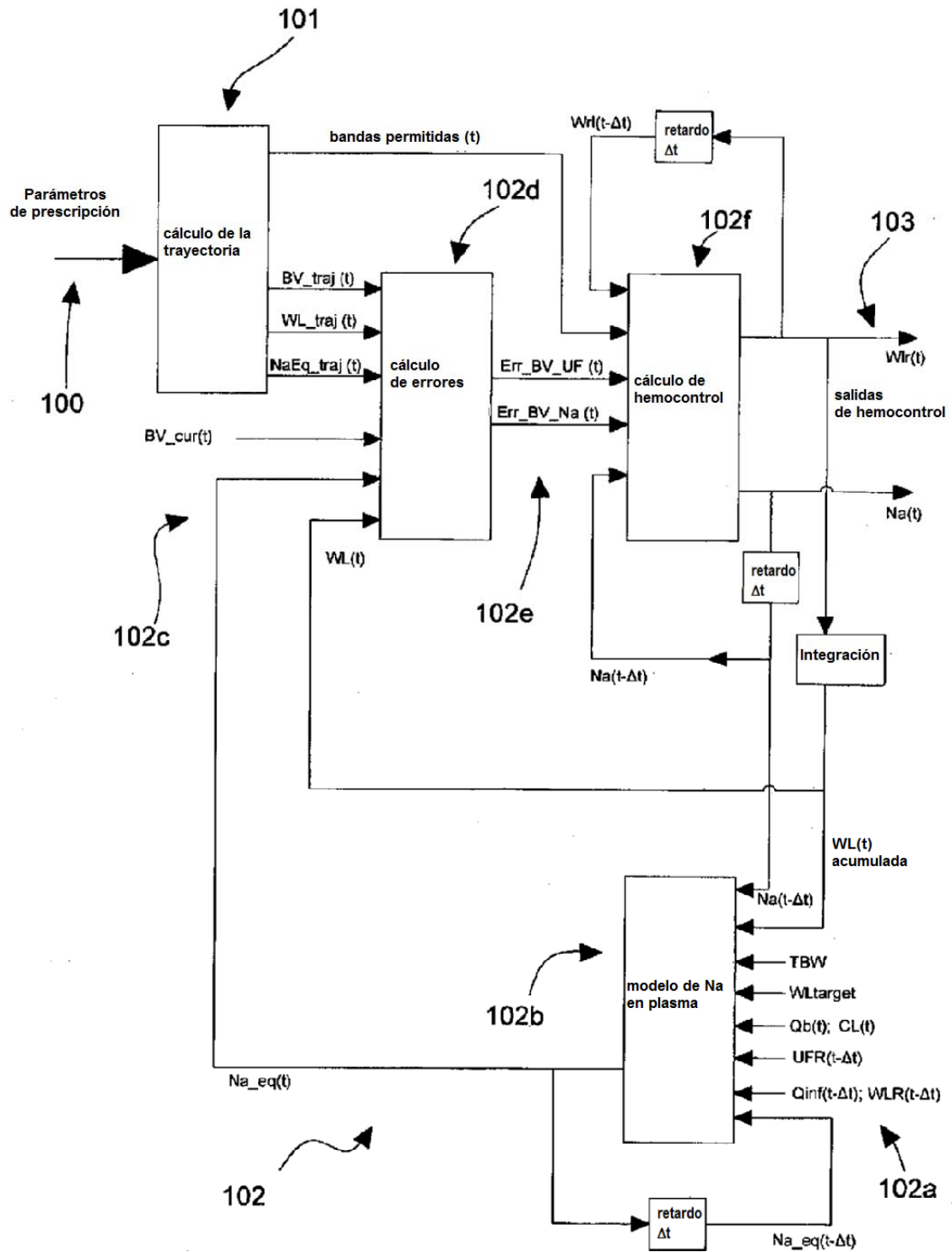
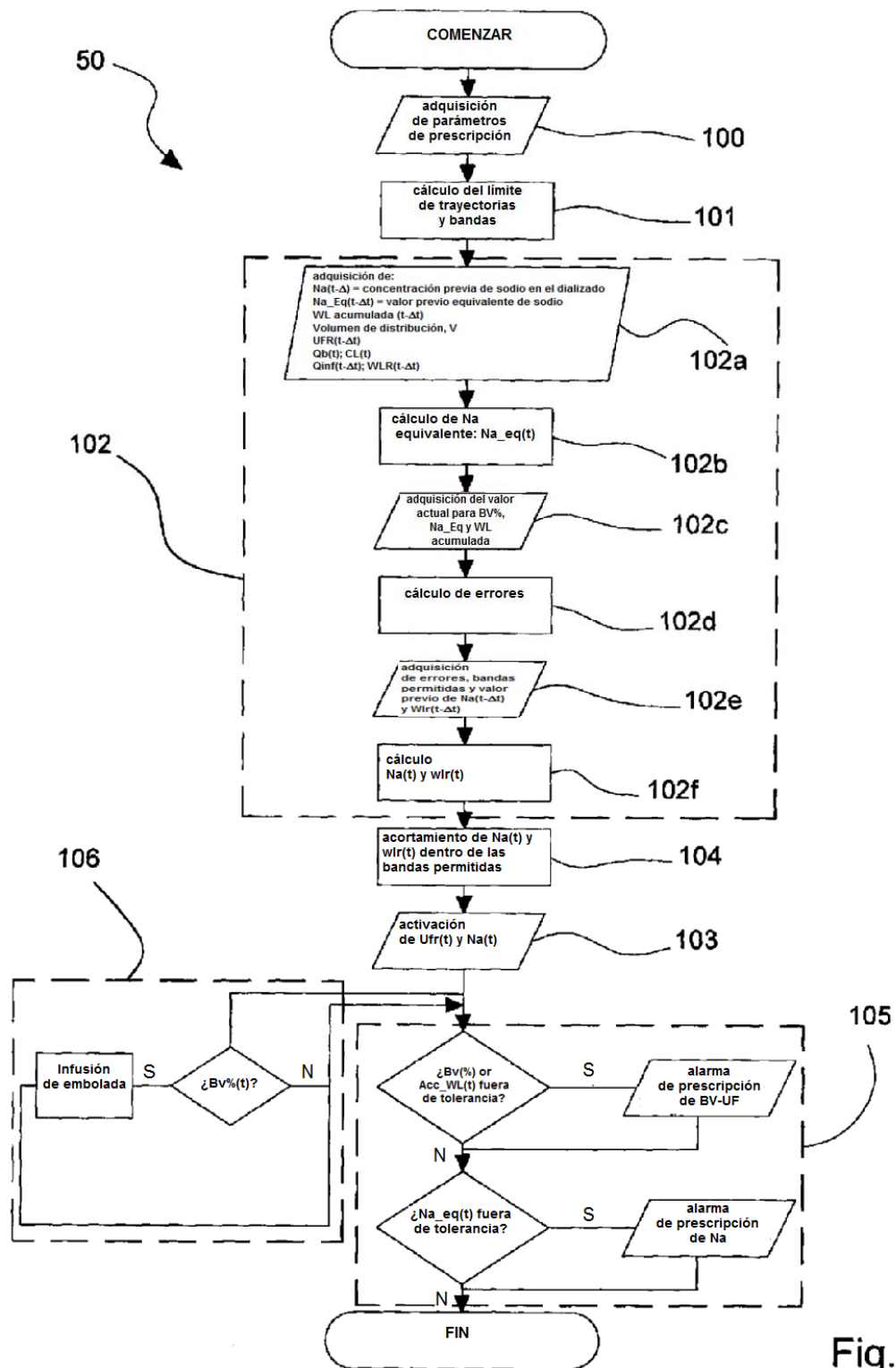
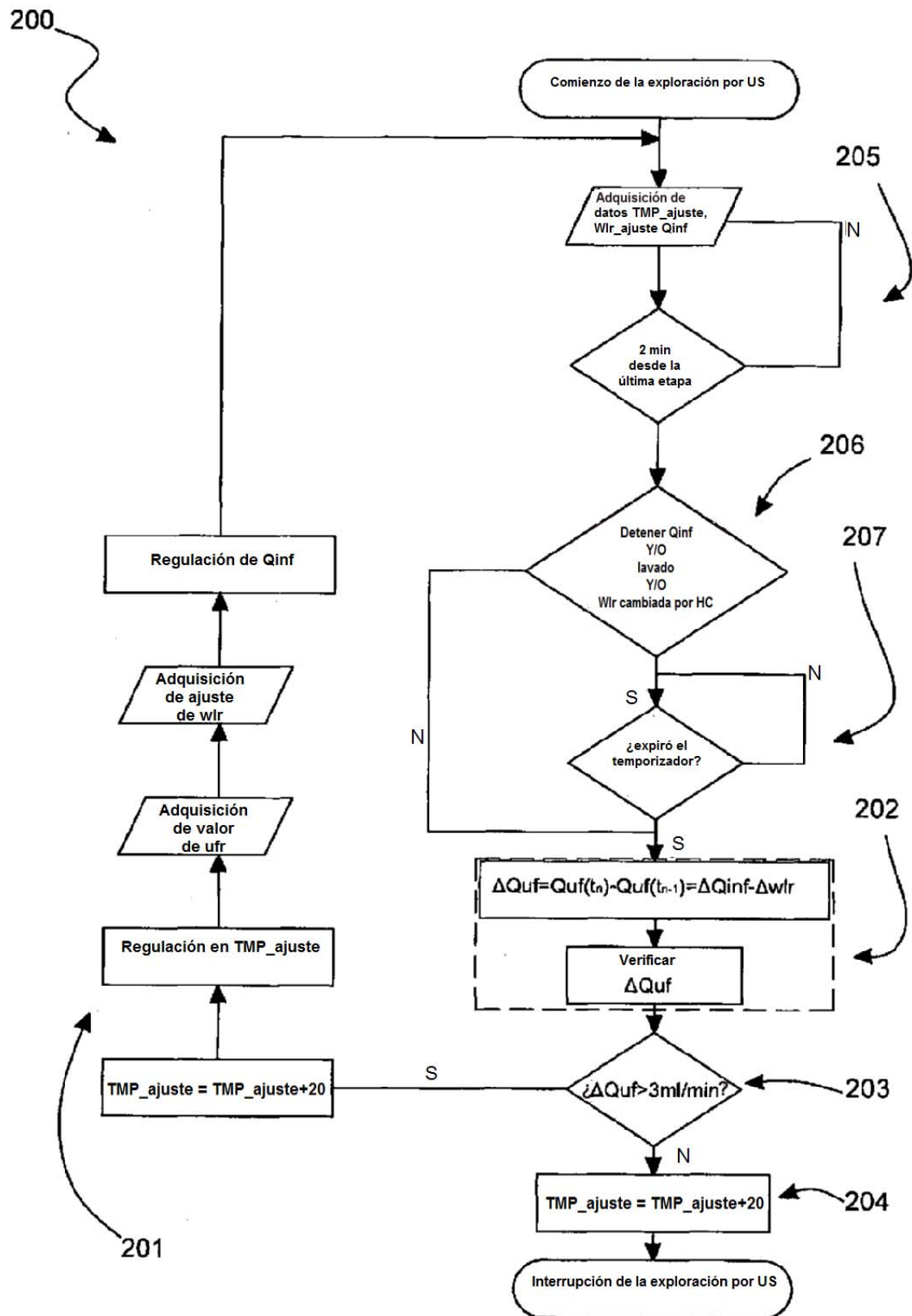


Fig.3





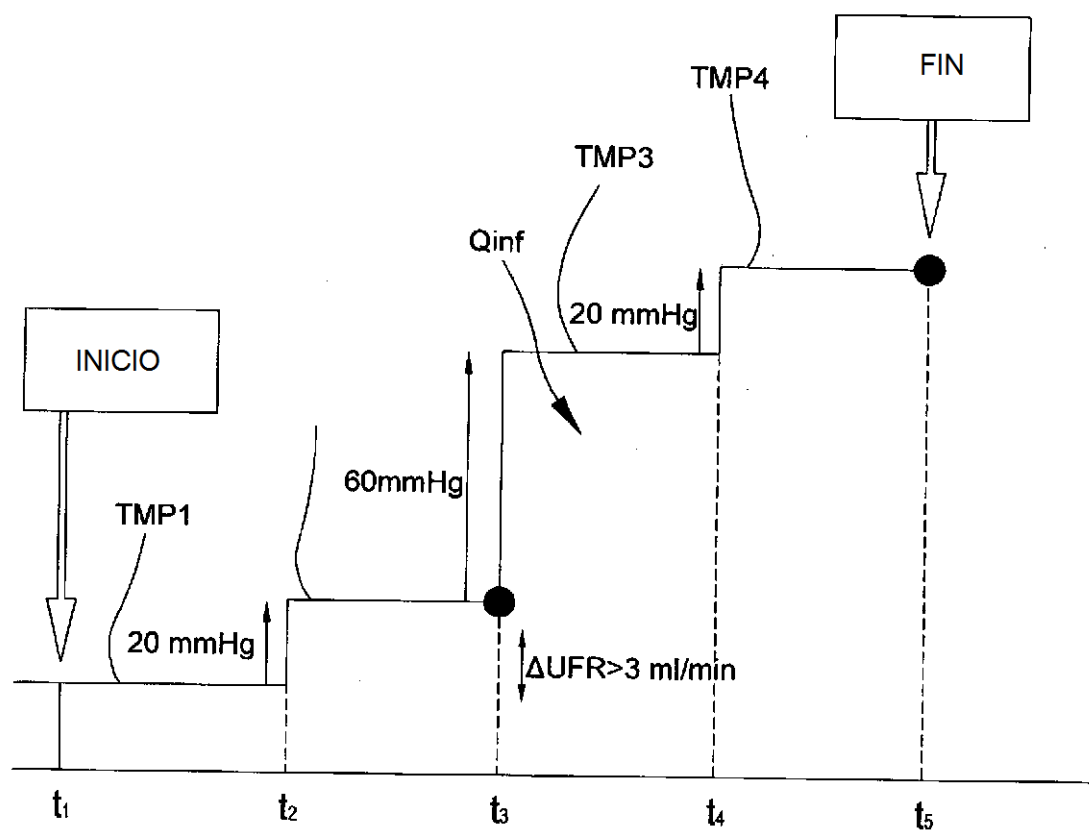


Fig.6

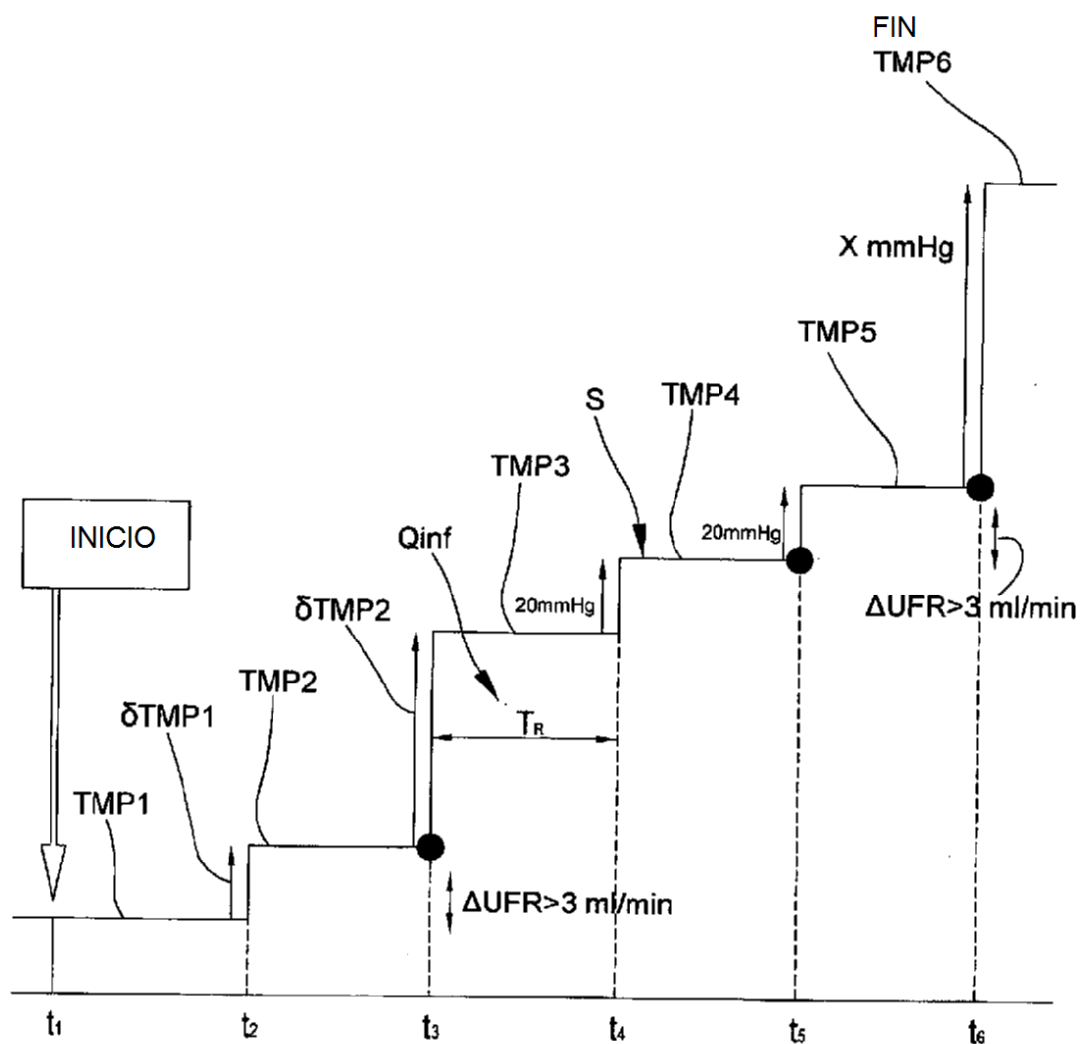


Fig.7

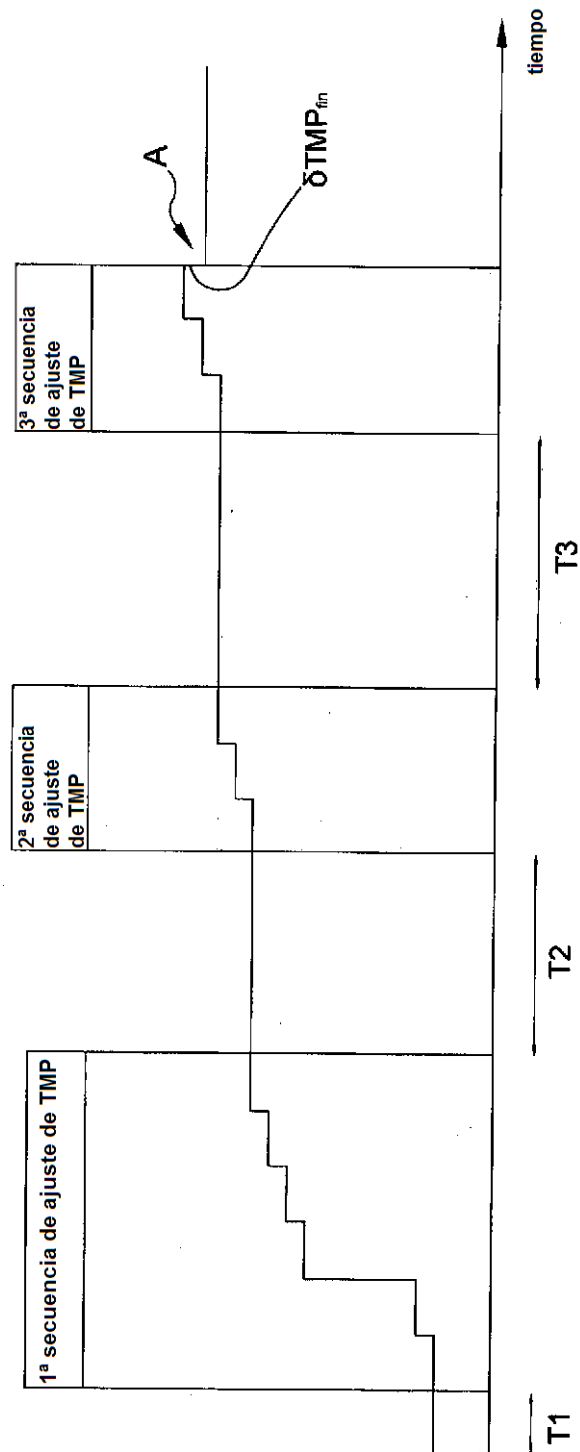


Fig.8

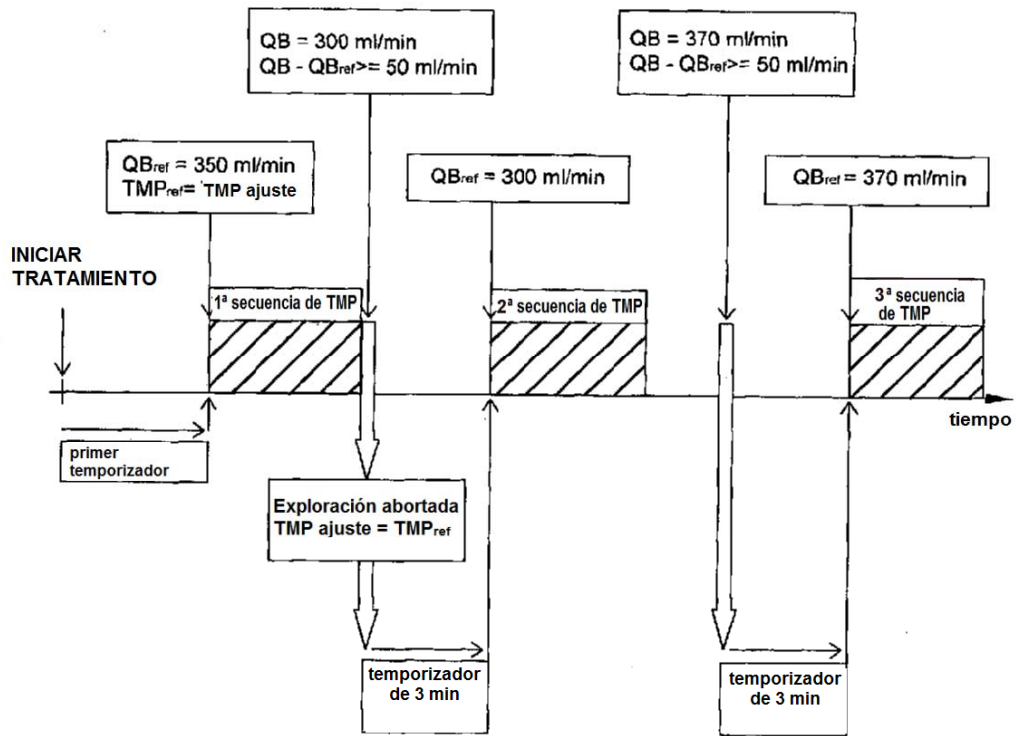


Fig.9

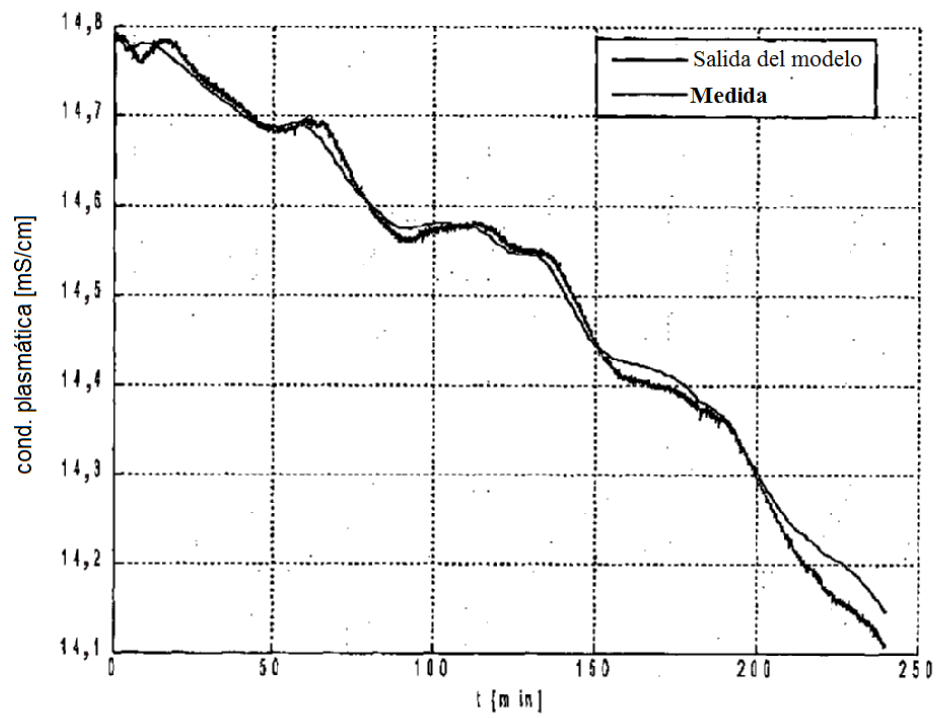


Fig.11

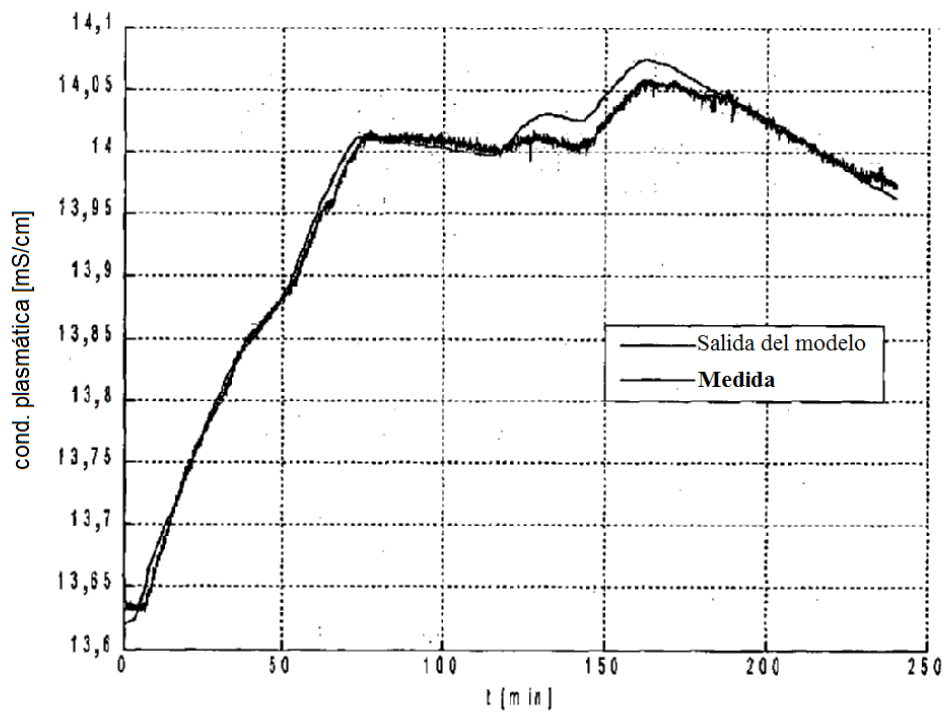


Fig.10

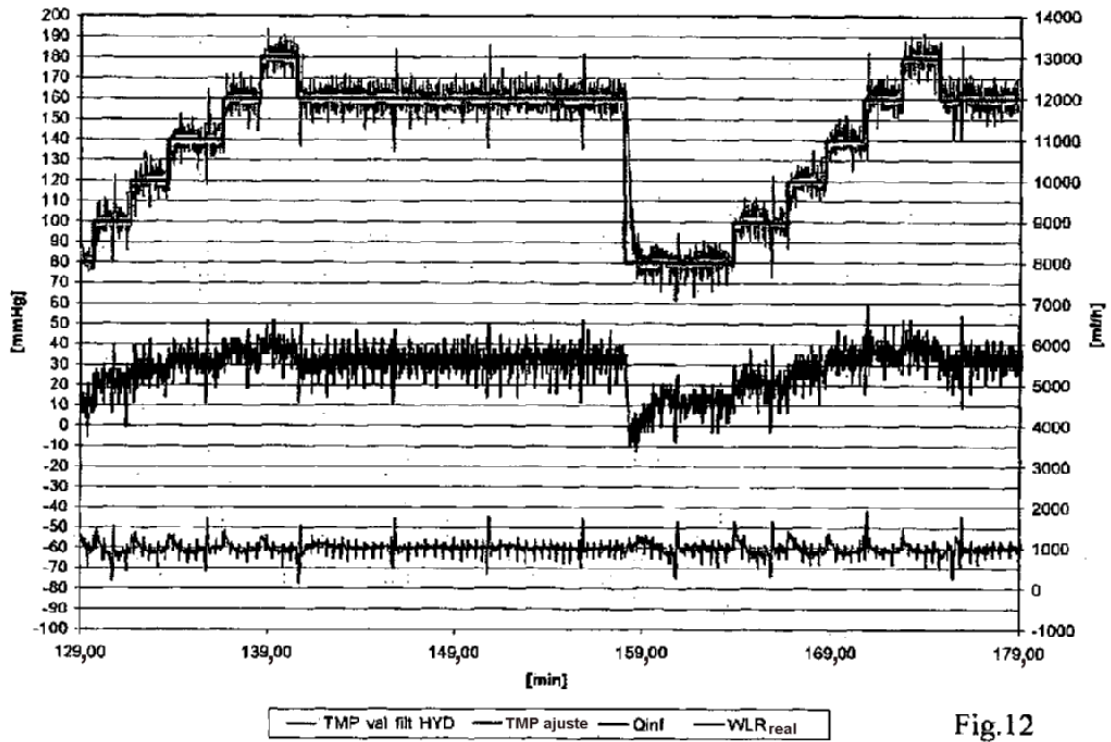


Fig.12

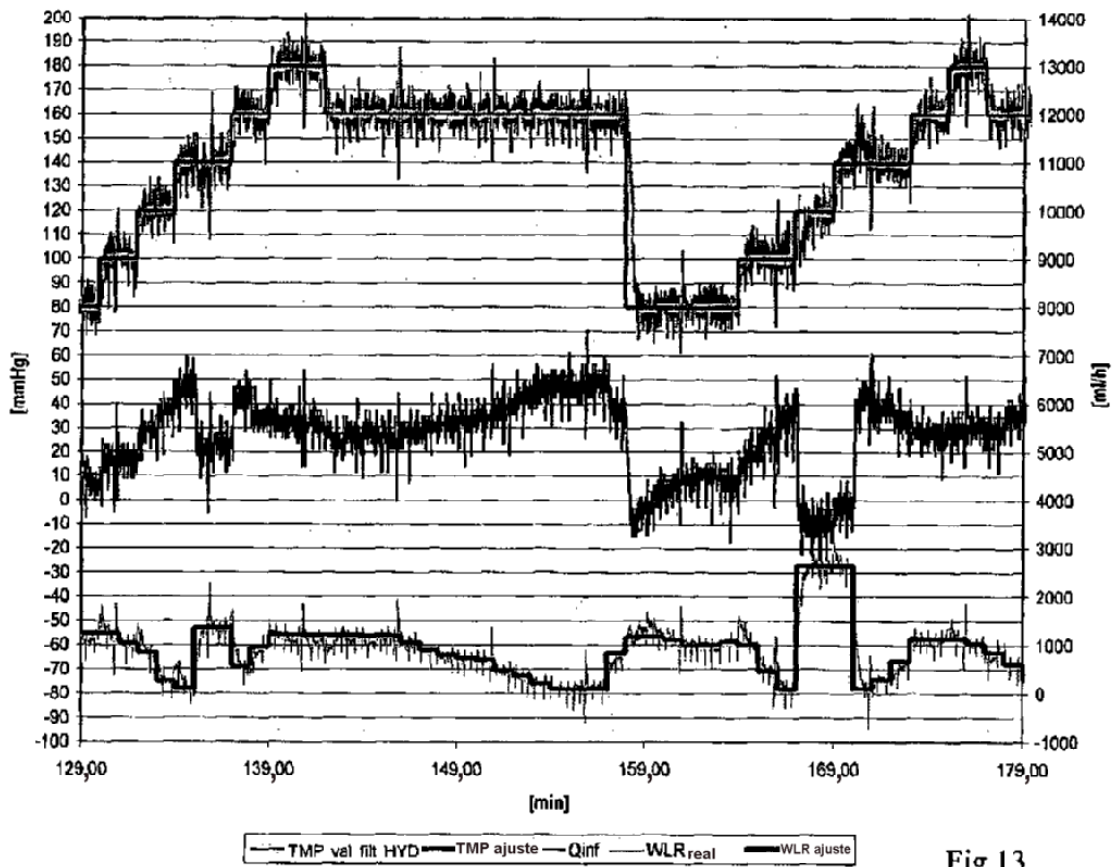


Fig.13

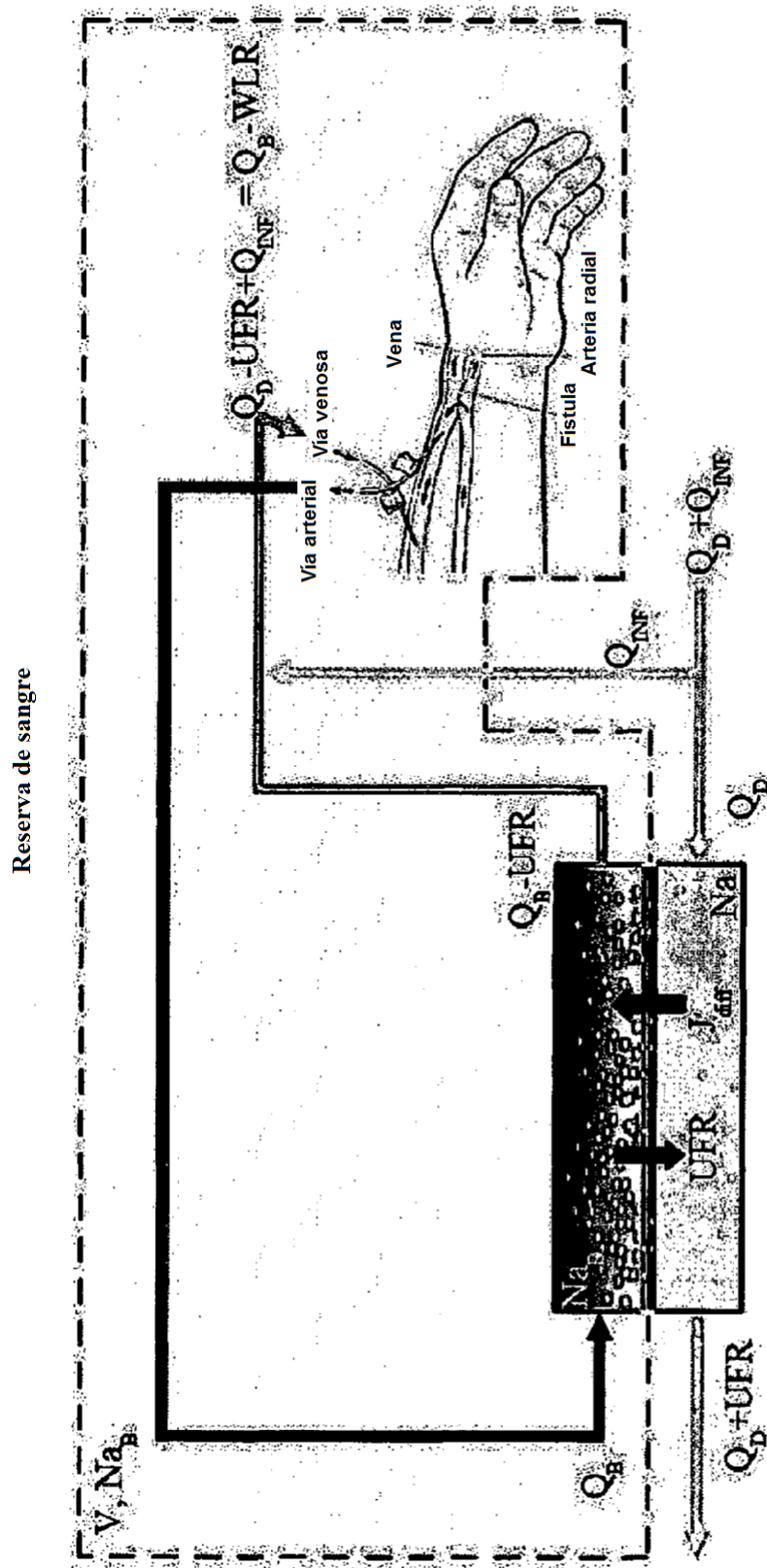


Fig.14