

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 562**

51 Int. Cl.:

A61M 1/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2001 E 01937682 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1296727**

54 Título: **Aparato para la retirada de fluido de una vena periférica en caso de insuficiencia cardiaca**

30 Prioridad:

23.05.2000 US 206232 P
18.07.2000 US 618759

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2015

73 Titular/es:

GAMBRO UF SOLUTIONS, INC. (100.0%)
7601 Northland Drive, Suite 170
Brooklyn Park, MN 55428, US

72 Inventor/es:

LEVIN, HOWARD R.;
GELFAND, MARK;
O'MAHONY, JOHN y
POLASCHEGG, HANS-DIETRICH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 548 562 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

Aparato para la retirada de fluido de una vena periférica en caso de insuficiencia cardiaca

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En particular, la invención se refiere a la retirada de fluidos sobrantes, tales como agua, en pacientes que padecen ICC.

10 Antecedentes de la invención

15 La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es la única forma de enfermedad cardiaca que sigue aumentando en frecuencia. De acuerdo con la Asociación Estadounidense del Corazón (*American Heart Association*), la ICC es la "Enfermedad del próximo milenio". Se prevé que el número de pacientes con ICC aumente aún más significativamente a medida que un número cada vez mayor de personas nacidas durante el *baby boom* alcance los 50 años de edad.

20 La ICC es una afección que se produce cuando el corazón sufre un daño y reduce el flujo sanguíneo a los órganos del cuerpo. Si el flujo sanguíneo se reduce lo suficiente, función renal queda afectada y provoca retención de líquidos, secreciones hormonales anormales y un aumento de la vasoconstricción. Estos resultados aumentan la carga de trabajo del corazón y también disminuye la capacidad de bombeo del corazón lo cual, a su vez, causa más reducciones en el flujo sanguíneo al riñón. Se cree que la perfusión del riñón, que está disminuyendo progresivamente, es la principal causa no cardiaca que perpetúa la espiral descendente del "Círculo vicioso de la ICC". Además, la carga excesiva de fluido y los síntomas clínicos asociados resultantes de estos cambios fisiológicos son la causa predominante del exceso de admisiones hospitalarias, la terrible calidad de vida y los abrumadores costes al sistema de atención sanitaria debido a la ICC.

25 Aunque muchas enfermedades diferentes pueden dañar inicialmente el corazón, una vez presente, la ICC se divide en dos tipos: ICC crónica y Aguda (o Crónica-Descompensada) ICC. La Insuficiencia cardiaca congestiva crónica es una enfermedad degenerativa lentamente progresiva a largo plazo. Con los años, la Insuficiencia cardiaca congestiva crónica desemboca en insuficiencia cardiaca. La ICC crónica se categoriza inicialmente por la capacidad del paciente para ejercitar o realizar actividades normales de la vida diaria (tales como las definidas por la Clasificación Funcional de la Asociación Cardiaca de Nueva York). Los pacientes de ICC crónica suelen recibir tratamiento en régimen ambulatorio, generalmente con fármacos.

30 Los pacientes de ICC crónica pueden experimentar un deterioro repentino y grave en la función cardiaca, denominada Insuficiencia cardiaca congestiva aguda, provocando la incapacidad del corazón para mantener un flujo sanguíneo y una presión sanguínea suficientes para mantener los órganos vitales del cuerpo con vida. Estos deterioros por ICC aguda pueden producirse cuando una tensión extra (tal como una infección o sobrecarga de fluidos sobrante) aumenta significativamente la carga de trabajo sobre el corazón en un paciente con ICC crónica estable. A diferencia de la progresión gradualmente descendente de la ICC crónica, un paciente que padece ICC aguda puede empeorar desde incluso las primeras fases de la ICC hasta el colapso hemodinámico grave. Además, la ICC aguda puede producirse en el plazo de horas o días después de un Infarto Agudo de Miocardio (IAM), que es una lesión repentina e irreversible causada al músculo cardiaco, habitualmente denominado ataque al corazón.

35 A. Estrategias de tratamiento para ICC

1. El tratamiento de la ICC crónica

40 Actualmente existen dos categorías generales para el tratamiento de ICC crónica: (1) terapia farmacológica y (2) terapia quirúrgica. Todos los tratamientos comparten el objetivo común del alivio de los síntomas de la ICC, la mejora de la función cardiaca, y la detención de las secreciones neurohormonales de un riñón para disminuir la presión y evitar un posible fallo.

55 Una piedra angular de la terapia farmacológica de la ICC crónica incluye el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), agentes inotrópicos positivos, diuréticos, digitalina, y, más recientemente, betabloqueantes con la cantidad de cada fármaco utilizado dependiendo de la fase de insuficiencia cardiaca.

Agentes inotrópicos positivos

60 Combatir directamente la incapacidad del corazón para impulsar sangre hacia delante podría parecer el único medio más intuitivo para tratar la insuficiencia cardiaca. Una clase de fármacos conocido como inótropos aumenta la fuerza de contracción del músculo cardiaco viable restante, permitiendo al corazón expulsar más sangre con cada latido. Aunque todos los tipos de inótropos (por ejemplo, dobutamina, dopamina, milrinona) son eficaces a corto plazo, carecen de valor a largo plazo en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca porque, al igual que los vasodilatadores,

tienden a causar una activación neurohormonal adicional (como demuestran las secreciones hormonales del riñón) y una perpetuación de la espiral descendente.

Diuréticos

5 Los diuréticos disminuyen la retención de sodio y agua en un paciente evitando la reabsorción de estas sustancias en sitios específicos en los túbulos renales del riñón. Los diuréticos, tales como Lasix y Bumex, son eficaces para reducir los síntomas de la insuficiencia cardiaca debida a la sobrecarga de fluidos, especialmente en los pulmones y extremidades. A largo plazo, la terapia diurética falla porque también activa el sistema renina-angiotensina (por ejemplo, las hormonas secretadas por el riñón) y finalmente sobrepasa la capacidad de los diuréticos de controlar la retención de sal y agua.

Vasodilatadores

15 El siguiente paso lógico en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca es limitar la vasoconstricción y reducir su efecto adverso en el corazón. Desgraciadamente, agentes vasodilatadores, como los diuréticos, fallan después de un periodo de tiempo, ya que disminuyen la presión de perfusión renal y activan el sistema renina-angiotensina.

Inhibidores de la ECA y fármacos β -bloqueantes

20 En las dos últimas décadas, el desarrollo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y β -bloqueantes ha señalado quizá el desarrollo más significativo de este siglo en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca. Ambos apuntan al eje neurohormonal de esta enfermedad y ambos actúan mediante la detención de los bucles de retroalimentación que caracterizan la insuficiencia cardiaca. Los β -bloqueantes e inhibidores de la ECA son las primeras clases de fármacos a asociar a un beneficio de supervivencia para pacientes en insuficiencia cardiaca. Sin embargo, a pesar de estos importantes avances en la terapia médica, su eficacia es limitada, especialmente en las últimas fases de la ICC. Los pacientes se hace resistente a la mayor dosis y potencia de los fármacos hasta que un mayor aumento pasa a ser demasiado peligroso.

30 Terapias quirúrgicas

Hay tres posibles tratamientos quirúrgicos para pacientes con insuficiencia cardiaca: (1) la revascularización, (2) la implantación de un dispositivo de asistencia cardiaca, y (3) el trasplante de corazón. La revascularización es la restauración del flujo sanguíneo al propio corazón, ya sea angiográficamente (ACTP) o quirúrgicamente (CRC). La revascularización se realiza en pacientes en los que se cree que un riego sanguíneo deficiente al propio corazón es la causa principal de la disfunción coronaria observada. Una segunda modalidad quirúrgica es la colocación de una bomba implantable que sustituye al ventrículo que ha fallado. Este tipo de dispositivo se conoce como la Dispositivo de Asistencia Ventricular Izquierda (DAVI). La tercera y última modalidad quirúrgica para pacientes que padecen de insuficiencia cardiaca es el trasplante. Aunque esto puede ser un medio eficaz para curar la insuficiencia cardiaca, el trasplante está lleno de importantes problemas médicos. Además, para una mayoría de pacientes que padecen de ICC, el trasplante no está disponible porque no cumplen los criterios actuales para ser receptores de trasplante de corazón, cuestiones socioeconómicas y, de forma más habitual, la falta de órganos de donantes. A pesar de sus beneficios, las terapias quirúrgicas se utilizan en menos de un 1 % de todos los pacientes con insuficiencia cardiaca debido a su coste, invasividad y una falta de corazones de donantes.

2. Tratamiento de la ICC aguda

Terapias farmacológicas

50 A diferencia del tratamiento de la ICC crónica, la brusquedad y gravedad de la disminución de flujo sanguíneo y presión sanguínea ponen a los órganos vitales, por ejemplo, los riñones, en riesgo inmediato de daño grave. De forma interesante, los efectos fisiológicos de algunas terapias utilizadas para tratar la ICC aguda son muy paralelos a las del "Círculo vicioso" de la ICC en que pueden dañar de forma transitoria o permanente algunos órganos para progeger el corazón y el cerebro.

55 La primera línea de terapia para la ICC aguda es el uso de agentes inotrópicos (mejoran la "presión") intravenosos (IV) en conjunto con la terapia diurética intensiva. El objetivo de esta terapia es aumentar notablemente el gasto cardiaco, aumentando el flujo sanguíneo renal, y aumentando así el gasto urinario. Esta terapia puede tardar desde horas hasta días para restaurar la estabilidad hemodinámica y la eliminación de fluidos. Además, la terapia con Agentes inotrópicos IV tiene efectos secundarios. La mayoría de los fármacos inotrópicos pueden causar vasodilatación e hipotensión (presión sanguínea baja) que puede desembocar en un Insuficiencia Renal Aguda. También puede producirse una parada cardiaca derivada de arritmias (latidos irregulares) inducidas por inótropos.

65 La terapia de segunda línea es el uso de agentes vasopresores (vasoconstrictores). Aunque aumentan la presión sanguínea, en las dosis mayores utilizadas en la ICC aguda, estos agentes causan vasoconstricción grave, y pueden desembocar en insuficiencia renal y hepática. En conjunto con una gran ingesta obligatoria de fluidos de múltiples

medicaciones IV, que aumenta progresivamente la ausencia de capacidad de respuesta diurética y la inestabilidad hemodinámica concurrente, la perfusión renal reducida genera el estado de sobrecarga de fluidos refractaria (resistente a fármacos) observado en la ICC aguda. Este exceso de fluido disminuye la función ventricular, la oxigenación y la función de otros órganos, y afecta a la capacidad de aplicar dichas terapias adicionales como el aumento de terapia farmacológica IV (tal como vasopresores) o nutrición parenteral.

3. Terapias mecánicas de eliminación de fluidos

Una vez terminada la terapia farmacológica, la Terapia de Reemplazo Renal Continua (TRRC) se ha utilizado para tratar a pacientes que padecen de sobrecarga excesiva de fluidos. La TRRC se ha realizado anteriormente utilizando métodos estándar de hemodiálisis y hemofiltración arteriovenosa continua (HAVC). Más recientemente, la hemofiltración venovenosa continua (HVVC) se ha utilizado para reducir las complicaciones asociadas a problemas tales como la inestabilidad hemodinámica y la necesidad de acceso arterial.

En casos en los que la terapia farmacológica ya no es suficiente para ayudar al paciente, habitualmente se utilizan balones de contrapulsación intraaórticos (BCIA) eficaces. Los BCIA proporcionan un apoyo limitado de flujo sanguíneo y presión sanguínea en la ICC. Otros dispositivos, incluidos los dispositivos de asistencia ventriculares son invasivos y costosos, pero eficaces en el aumento de flujo sanguíneo. La implantación de estos dispositivos suele exigir que el paciente se someta a un trasplante de corazón.

4. Fracaso de los tratamientos actuales para la ICC

Los tratamientos actuales para la ICC comparten el objetivo común del alivio de síntomas, y la mejora de las funciones cardíaca y renal. La piedra angular de la terapia médica de la ICC crónica incluye el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), agentes inotrópicos positivos, diuréticos, digitalina, y más recientemente, betabloqueantes con la cantidad de cada fármaco utilizado según la fase de insuficiencia cardíaca. Aunque la terapia farmacológica es eficaz en las primeras fases de la ICC, no hay un tratamiento farmacológico verdaderamente eficaz para las últimas fases de la ICC. La ICC aguda generalmente se trata con agentes inotrópicos (mejoran la "presión") intravenosos y vasopresores (aumentan la presión sanguínea) en conjunto con terapia diurética intensiva. Si falla esta terapia, el paciente puede desarrollar rápidamente una sobrecarga de fluidos grave y sufrir un rápido empeoramiento de las funciones cardíaca y renal. Los balones de contrapulsación intraaórticos (BCIA) se utilizan habitualmente pero con beneficios mínimos en la ICC. La hemodiálisis y la hemofiltración ha demostrado ser eficaces para remover el fluido sobrante adicional, reduciendo los síntomas y mejorando la función cardíaca, pero su uso se limita a la población de pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Existen soluciones quirúrgicas, pero solamente se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en fase muy terminal. Estas terapias (tales como DAVI) son muy eficaces para aumentar el flujo sanguíneo. Sin embargo, son invasivos, costosos y exigen que el paciente se someta a un trasplante de corazón. A pesar de la gran variedad de terapias existentes, más de 2.300.000 de pacientes con ICC son hospitalizados cada año con un coste de más de 10.000 millones de dólares para el sistema de atención sanitaria. Se necesitan nuevas terapias de ICC.

B. Una gran necesidad clínica no cubierta en pacientes con ICC de mejorar la eliminación de fluidos

Si el fluido sobrante no se elimina inmediatamente con medicación, pacientes con ICC suelen ser entubados y conectados a un ventilador. Si la terapia diurética inicial tiene poco efecto, se necesita un tratamiento más agresivo con diuréticos cada vez más potentes. Además, se administran agentes inotrópicos tales como dobutamina para aumentar la función de bombeo del corazón y aumentar la presión sanguínea. Se prevé que una mayor presión sanguínea ayude en la perfusión de los riñones y haga que los diuréticos funcionen. En años más recientes la terapia con vasodilatador se convirtió en parte de la terapia estándar para un paciente con ICC descompensada con sobrecarga de volumen grave. Todas las terapias mencionadas anteriormente como norma requieren la admisión en la UCI. Los efectos secundarios potencialmente peligrosos de los fármacos, necesarios para una monitorización y entubación avanzadas, son los motivos principales para una admisión típica en la UCI.

Aunque hay muchos factores potenciales que provocan que un paciente sea hospitalizado, los principales motivos de admisión en pacientes con ICC son síntomas de dificultad respiratoria grave causados por la sobrecarga de fluidos. La terapia farmacológica estándar no es capaz de eliminar el fluido sobrante lo suficientemente rápido como para evitar la hospitalización antes de que cualquier terapia médica estándar aumentada tenga tiempo de funcionar. Hay una necesidad médica clara y no cubierta de un tratamiento de ICC que permita a los médicos eliminar de forma rápida, controlable y segura una cantidad clínicamente significativa de fluido de un paciente con ICC. Dicho tratamiento reduciría la necesidad de demasiadas admisiones hospitalarias.

Los síntomas de sobrecarga de fluidos son fluido sobrante retenido en el abdomen, las piernas y los pulmones. De estos, el fluido en los pulmones es el más importante. Los pacientes tienen dificultades para respirar. El edema en los pulmones provoca una oxigenación de la sangre deficiente. Una oxigenación deficiente provoca acidosis y fenómenos neurológicos y hormonales nocivos que aumentan la vasoconstricción y carga sobre el corazón.

Además, la vasoconstricción provoca una reducción del flujo sanguíneo a los riñones y disminuye la eficacia del principal medio farmacológico de eliminación de fluido – el tratamiento diurético. Este fenómeno se conoce como el “círculo vicioso” de la ICC.

5 Como se ha mencionado anteriormente, la hemodiálisis y la hemofiltración pueden utilizarse para eliminar el exceso de fluido de un paciente, especialmente en pacientes cuyos riñones no funcionan. El término “Terapia de Reemplazo Renal” generalmente se refiere a cualquier forma de diálisis, terapia de balance de solutos y fluidos. Estos tratamientos rodean el riñón y sustituyen las funciones renales. Estos tratamientos generalmente no son aplicables a
10 pacientes con ICC que tienen riñones funcionales, pero que carecen de suficiente flujo sanguíneo para realizar adecuadamente sus funciones renales, especialmente la retirada del exceso de fluido, por ejemplo, agua, del cuerpo.

1. Principios y concepto de los métodos existentes de terapia de reemplazo renal

15 La terapia de reemplazo renal realiza dos funciones principales: la ultrafiltración (eliminación de agua del plasma sanguíneo), y la extracción de solutos (eliminación de sustancias con distinta masa molecular del plasma sanguíneo). El filtro denominado “dializador” puede configurarse para realizar simultáneamente una de estas funciones o ambas, con o sin sustitución de fluido, representando las diversas formas de terapia de reemplazo renal. “Extracción” es el término utilizado para describir la retirada de sustancias, tanto productos normales como de
20 desecho, de la sangre.

La ultrafiltración es la transferencia por convección de fluidos fuera del compartimento del plasma a través de los poros en la membrana. Los poros filtran electrolitos y moléculas de pequeño y medio tamaño (hasta 20.000 a 30.000 dalton) desde el plasma sanguíneo. El volumenn ultrafiltrado de los poros de la filtración es similar al plasma, pero
25 sin las proteínas o componentes celulares del plasma. De forma importante, puesto que la concentración de pequeños solutos es la misma que en el plasma, no se obtiene extracción, pero el volumenn de fluido se elimina.

La diálisis es la transferencia efusiva de pequeños solutos fuera de un compartimento de plasma sanguíneo mediante la difusión a través de la propia la membrana. Sucede como consecuencia de un gradiente de concentración, produciéndose la difusión desde el compartimento con mayor concentración (habitualmente, el
30 compartimento sanguíneo) al compartimento con menor concentración (habitualmente, el compartimento dializado). Dado que la concentración de solutos en el plasma disminuye, se obtiene la extracción, pero puede que el fluido no se elimine. Sin embargo, la ultrafiltración puede combinarse con la diálisis.

35 La hemofiltración es la combinación de la ultrafiltración, y el reemplazo de fluidos generalmente en volúmenes mucho mayores que los necesarios para el control de fluidos. El fluido de reemplazo contiene electrolitos, pero no otras moléculas pequeñas. Puesto que el efecto final de reemplazar fluido sin solutos pequeños y la ultrafiltración de fluido con solutos pequeños da lugar a la eliminación final de solutos pequeños, se obtiene la extracción.

40 Aunque sea eficaz en la eliminación del exceso de fluido, existen numerosos datos clínicos que muestran que la ultrafiltración proporciona otros beneficios importantes a los pacientes con ICC. Estos beneficios incluyen la promoción de una variedad de mecanismos neurohumorales compensatorios, tales como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación del sistema nervioso simpático, dando como resultado tanto una acumulación de sodio como una mayor resistencia vascular periférica. Habitualmente, la eliminación de fluido con
45 diuréticos también mejora la estimulación neurohumoral y puede incluso agravar la insuficiencia cardiaca en algunos pacientes. La ultrafiltración detiene este círculo vicioso y representa un enfoque alternativo al tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. Otros efectos beneficiosos de la ultrafiltración incluyen un aumento posterior del gasto urinario, y una mayor capacidad de respuesta a la terapia diurética oral estándar.

50 Por ejemplo, un estudio aleatorizó la insuficiencia cardiaca congestiva (Clase II a III de la NYHA) al tratamiento con ultrafiltración (1,3 a 2,6 L durante 3 a 5 horas) o con furosemida (potente diurético). Ambos tratamientos produjeron pérdidas homodinámicas y de fluido similares. Sin embargo, tres meses después del tratamiento con furosemida intravenosa, la hemodinámica y el volumenn de fluido habían empeorado para volver a valores de partida, aunque habían mejorado significativamente en el grupo de ultrafiltración. Los datos sugieren que la eliminación de fluido
55 mediante ultrafiltración cambia el punto de referencia anormal para el balance de fluido a un nivel más fisiológico, un efecto no conseguido por la furosemida, a pesar de las cantidades comparables de eliminación de volumenn. Algunos otros estudios clínicos mostraron resultados beneficiosos similares. En consecuencia, la ultrafiltración parece ser beneficiosa en pacientes con ICC, incluso aquellos que siguen respondiendo a la terapia médica estándar.

2. Limitaciones de los métodos existentes de ultrafiltración para tratar la ICC

60 La ultrafiltración no se ha utilizado de forma general en el tratamiento de pacientes con ICC, a pesar de sus beneficios clínicos aparentes. Hay diversas cuestiones que limitan el uso de los dispositivos de ultrafiltración actualmente disponibles:

- i. Los dispositivos de ultrafiltración anteriores requieren un acceso venoso central (por ejemplo, mediante cirugía) con su correspondiente riesgo de infección, sangrado, pulmón colapsado y fallecimiento.
- 5 ii. Los tratamientos de ultrafiltración anteriores requieren la interacción y el uso por parte de un nefrólogo que no es el médico de atención primaria del paciente, y que puede ser reacio a gastar sus recursos de dispositivos y personal en estos pacientes.
- 10 iii. Los dispositivos de ultrafiltración anteriores extraen grandes volúmenes de sangre del cuerpo y, por lo tanto, requieren acceso venoso central. Además, la gran pérdida temporal de sangre puede provocar hipotensión (presión sanguínea baja) y la posibilidad de grandes pérdidas de sangre.
- 15 iv. Los dispositivos de ultrafiltración anteriores generalmente están diseñados para utilizarse únicamente en la UCI o un contexto de unidad de diálisis.
- v. Los dispositivos de ultrafiltración anteriores requieren grandes flujos de volumen sanguíneo para prevenir la coagulación en el aparato de circuito y filtro sanguíneo.
- 20 vi. La mayoría de los pacientes tienen que ser anticoagulados, lo que aumenta el riesgo de sangrado.
- 25 La Hemofiltración Venovenosa Continua (HVVC) permite que la eliminación de fluido sanguíneo y la modificación del volumen y la composición de fluido extracelular se produzcan regularmente con el tiempo. Un filtro que es muy permeable al agua y los solutos pequeños, pero impermeable a las proteínas plasmáticas y los eritrocitos, se coloca en el circuito extracorpóreo. A medida que la sangre atraviesa el hemofiltro un ultrafiltrado se elimina de forma similar a la filtración glomerular en el riñón.
- 30 Las máquinas de HVVC modernas pueden proporcionar con el tiempo una terapia de reemplazo renal (actuar como un riñón artificial) casi completa en un paciente anúrico. La técnica se utiliza generalmente en el contexto de la UCI en un paciente que ha perdido de forma permanente o temporal la función renal natural como una alternativa a la diálisis intermitente. Supeditada a la función renal artificial, la HVVC ofrece precisión y estabilidad que permite que los electrolitos o cualquier elemento de la circulación de un tamaño adecuado sean eliminados o añadidos independientemente de los cambios en el volumen de agua corporal. A su vez, si se desea, puede ajustarse el volumen de agua de forma controlada. A pesar de ser una herramienta clínica valiosa y potente, la versatilidad de la HVVC limita su uso en la práctica y aceptación clínicas. Las limitaciones de la HVVC incluyen:
- 35 i. La eliminación y reemplazo de electrolitos es una terapia de alto riesgo. Es particularmente arriesgada en pacientes cardíacos, ya que el exceso o la reducción de electrolitos pueden causar arritmias. Por este motivo principalmente, un nefrólogo prescribe y administra la HVVC.
- 40 ii. Grandes cantidades de sangre, en el intervalo de 100 - 400 ml/min o tanto como el 10 % del gasto cardíaco total para un paciente adulto, pasan a través del filtro. Esto necesita el denominado acceso vascular "central". Se enroscan catéteres relativamente grandes y largos desde una vena periférica en un brazo o una pierna del paciente hasta que alcanzan un gran volumen vascular en el centro del cuerpo donde está presente el suficiente flujo sanguíneo. Estas cavidades que contienen grandes volúmenes de sangre pueden ser la vena cava o la artícula derecha del corazón. Para determinar el acceso central hace falta un cirujano vascular u otro especialista similar. Los pacientes con catéteres de acceso central requieren monitorización adicional. El acceso central está asociado a complicaciones graves.
- 45 iii. Decenas de litros de fluido se eliminan y reemplazan continuamente en un paciente durante el curso de un día. Si se detiene el balance deseado, el paciente puede ganar o perder fluido rápidamente. La parte de la máquina responsable del balance del fluido se denomina controlador de ultrafiltración (CU). El CU de una máquina de HVVC moderna ha evolucionado a un aparato extremadamente sofisticado capaz de medir la velocidad a la que se añade o elimina fluido con la precisión de menos del 0,5 %. Esta precisión tiene un precio de una complejidad técnica y un coste.
- 50 Como consecuencia, en el pasado la HVVC solamente se ha utilizado en la UCI de un hospital donde se dispone recursos, formación y una debida monitorización por parte de los enfermeros. Además, los mandos de las máquinas de HVVC son difíciles de entender y exigen una amplia formación. Aunque el último y más sofisticado aparato "Prisma" de Gambro saca partido de pantallas informáticas interactivas para simplificar la tarea de configurar el dispositivo y controlar su uso, sigue siendo necesario configurar numerosos parámetros antes de que pueda utilizarse el dispositivo.
- 55 La eliminación mecánica de fluido tal como la SCUF (Ultrafiltración Continua Lenta) o la HVVC no se utiliza en estos pacientes hasta que resulta evidente que la función renal natural es insuficiente. Esto generalmente es un resultado de una Insuficiencia Renal Aguda (IRA) supeditada a la hipotensión y la hipoperfusión de los riñones. Un nefrólogo prescribe la HVVC.
- 60

Existen abundantes pruebas científicas y clínicas de que una eliminación de fluido precoz agresiva con una máquina beneficiaría a los pacientes con ICC. Puede reducir los síntomas de sobrecarga de fluidos, prevenir la intubación, reducir la carga sobre el corazón y reducir los estímulos neurohormonales que impulsan la vasoconstricción. Para que sea realmente efectivo, el tratamiento precederá el inicio de la IRA y se pondrá en manos de un cardiólogo que es el médico de atención primaria responsable de un paciente con ICC.

Un uso clínico de HVVC demasiado corriente en la insuficiencia cardiaca puede describirse como “demasiado poco, demasiado tarde”. Como consecuencia, la HVVC se utiliza durante muchos días no tanto para la eliminación de fluido, sino como una terapia de reemplazo renal aguda (similar a la diálisis) en pacientes con la función renal perdida.

Con la creciente prevalencia de la ICC descompensada y el aumento de los costes de la admisión hospitalaria e, incluso más, del tratamiento de la UCI, ha surgido una marcada necesidad de una nueva tecnología que permitirá la eliminación de fluido en el contexto de la atención no crítica. Esta necesidad es de un dispositivo y una técnica que sean sencillos y seguros para que puedan utilizarse en el contexto ambulatorio, consultas de doctores, Salas de Urgencias (SU) y plantas de hospitales generales.

En el documento EP 0 274 178, se conecta un filtro 12 entre una línea arterial 16 y una línea venosa 22. No hace falta una bomba en el líquido venoso arterial para bombear sangre. Por el contrario, se proporciona una bomba 28 en la línea de filtrado 20. Puede proporcionarse otra bomba 60 para bombear anticoagulantes en la línea arterial 16.

En el documento GB 1583023, se especifica un sistema de donación de sangre. En la Figura 1, la sangre extraída de un vaso sanguíneo 63 pasa por la línea 61 a una bomba 60, un filtro de coágulos 70 y un fraccionador 55. Una parte de la sangre que sale del fraccionador vuelve al donante 51 a través de otro filtro de coágulos 70, mientras que la parte restante (plasma sanguíneo) se suministra a una bolsa de recogida 65. Se desvelan una velocidad de flujo sanguíneo de 100 ml/minuto (75-150 ml/minuto), y una velocidad de flujo de fracción sanguínea de 20-30 ml/minuto (1200-1800 ml/hora).

En el documento EP 0 990 444 A2, la bomba se bombea con 200-300 ml/minuto a través del sistema.

En el documento US 4.784.768 se muestra una construcción mecánica de un filtro de sangre capilar.

Sumario de la invención

Para abordar mejor esta importante modalidad terapéutica y eliminar estas limitaciones significativas, los inventores han desarrollado un dispositivo novedoso que realiza la ultrafiltración de forma segura utilizando solamente la sangre extraída de una vena periférica, de acuerdo con la reivindicación 1.

Una ventaja de la invención es que no requiere cirugía ni UCI, y que puede administrarse a pacientes en salas de urgencias, clínicas y otras instalaciones similares. La mayoría del total de los 2,5 millones de pacientes con ICC admitidos al año en Estados Unidos no necesitan una UCI. La admisión de muchos de estos casos del hospital podría evitarse si existiera un medio seguro y sencillo de eliminar el exceso de fluido de estos pacientes para aliviar los síntomas de sobrecarga de fluidos de la ICC.

La invención incluye un dispositivo que es adecuado para extraer el exceso de fluido de un paciente con ICC a una velocidad clínicamente relevante que vencerá las deficiencias de las máquinas de terapia de reemplazo renal existentes y que podría utilizarse particularmente fuera de una UCI. La invención proporciona un sistema sencillo de extracción de exceso de fluido para utilizarlo con pacientes con ICC.

La invención evade la necesidad de un acceso central a la sangre venosa. Pueden utilizarse catéteres de acceso central tales como catéteres 10 o 14FR de Medcomp PA principalmente en la UCI o en un contexto de diálisis especial. De esta forma, un dispositivo que requiere acceso central a la sangre venosa no se utilizó generalmente para tratar a pacientes con ICC, aparte de los pacientes con ICC más enfermos.

La invención aporta un nivel aceptable de invasividad para un tratamiento de eliminación de fluido en el contexto deseado y la población de pacientes a través de una vena periférica preferentemente en un brazo de un paciente. Un enfermero establece habitualmente dicho acceso para extraer sangre o para infundir fármacos. La invención no requiere administrar una UCI o un contexto de diálisis especial a un paciente. Si hubiera disponible un aparato de ultrafiltración continua lenta que extrajera y volviera a infundir sangre en el cuerpo utilizando el sitio de acceso similar a una terapia IV habitual, dicho dispositivo tendría un uso clínico extendido.

En la técnica anterior se conoce un tratamiento de sangre extracorpóreo en el que la sangre se extrae, se procesa y se retorna continuamente a la misma vena o a otra diferente en el brazo del paciente. Por ejemplo, dicha metodología se utiliza habitualmente en el tratamiento de aféresis sanguínea. Algunos ejemplos de aparato para aféresis plasmática son Spectra o Trima de Gambro. La mayor limitación del acceso periférico es la relativamente escasa cantidad de sangre que puede extraerse por unidad de tiempo. Se acepta que en casi todos los pacientes

pueda establecerse el flujo sanguíneo de 40-60 ml/min. En algunos casos puede alcanzarse un flujo sanguíneo de hasta 100 ml/min. El flujo sanguíneo disponible de una vena periférica es por tanto mucho menor que el flujo sanguíneo de 100-400 ml/min que se necesita para hacer funcionar máquinas de terapia de reemplazo renal tales como Prisma o BP11 en un paciente adulto.

5 La comunidad de ingenieros y médicos percibió este flujo sanguíneo aparentemente insuficiente de una vena periférica como un factor prohibitivo. A pesar de una necesidad clínica aparente, la ultrafiltración de la vena periférica nunca se desarrolló o, incluso, investigó. En lugar de tomarse la necesidad de flujo sanguíneo según su "valor real", los solicitantes analizaron las consideraciones de la medicina y la ingeniería detrás de la necesidad de flujo
10 sanguíneo. Desarrollaron un método y aparato clínicamente útil para la eliminación de fluido que puede funcionar en flujos sanguíneos de menos de 100 ml/min y, preferentemente, de 40 a 60 ml/min.

15 Las máquinas de terapia de reemplazo renal existentes y, específicamente, las que se utilizan en un contexto grave para aplicar terapia SCUF y HVVC se diseñaron para realizar hemofiltración y hemodiálisis principalmente, no eliminación de fluido. La sangre está compuesta por componentes celulares suspendidos en el componente fluido denominado plasma. El agua es el elemento principal del plasma en el que se disuelven solutos fisiológicos tales como el sodio y el potasio. En el plasma están suspendidas las moléculas, proteínas y glóbulos más grandes. La ultrafiltración y la hemofiltración funcionan por convección. En la ultrafiltración, una molécula de soluto es arrastrada a través de una membrana debido a una corriente en movimiento del ultrafiltrado. La membrana retiene las proteínas y los glóbulos. En pacientes con insuficiencia renal, la terapia de reemplazo renal, tal como la hemofiltración o la diálisis, elimina el soluto no deseado. En la terapia de reemplazo renal, elementos vitales tales como los electrolitos se eliminan de la sangre y tienen que reemplazarse.

25 Durante la hemofiltración la eliminación de solutos depende totalmente del transporte convectivo. La hemofiltración es relativamente poco eficaz para la eliminación de solutos, en comparación con la diálisis. La hemodiálisis permite la retirada de agua y solutos mediante difusión a lo largo de una membrana en la dirección de la gradiente de concentración. La difusión transfiere moléculas de soluto a lo largo de la membrana en la dirección de la menor concentración de solutos a la velocidad inversamente proporcional a la masa molecular.

30 La hemodiálisis necesita una gran superficie de membrana para permitir una extracción de solutos eficaz mediante difusión. La hemofiltración necesita que se transfiera una gran cantidad de ultrafiltrado a lo largo de la membrana para eliminar una cantidad relativamente pequeña de soluto. Esta es una consecuencia de la convección al ser un método ineficaz de transporte de solutos. Durante la HVVC grandes cantidades de fluido tales como de 1 a 4 litros por hora (L/hora) se están eliminando continuamente. La pérdida de agua y electrolitos resultante es inmediatamente
35 peligrosa para el paciente. Para mantener un balance de fluidos y electrolitos, se infunde al paciente una cantidad igualmente grande o ligeramente menor de fluido de reemplazo. Así se añade el fluido de reemplazo al circuito sanguíneo extracorpóreo antes o después del filtro.

40 Hay una dependencia directa entre la cantidad máxima de ultrafiltrado eliminado de la sangre y el flujo (volumen por unidad de tiempo) de sangre que debe atravesar el filtro. La sangre se condensa en el filtro a medida que se elimina el agua. El agua se elimina a medida que se tamiza de la sangre en el filtro. En la práctica, solo puede eliminarse entre el 20 % y el 30 % aproximadamente del volumen de ultrafiltrado de forma segura como agua. Si se elimina más, la sangre se vuelve demasiado densa con glóbulos rojos y proteínas y fluiría lentamente.

45 Además, las membranas del filtro están diseñadas para pasar agua y solutos pequeños como ultrafiltrado, pero para mantener glóbulos rojos y proteínas. Esto limita intrínsecamente la cantidad de fluido que puede eliminar el filtro por unidad de área superficial de la membrana. La permeabilidad de un filtro para el ultrafiltrado por unidad de Presión Transmembrana (PTM) impulsora es una constante denominada el coeficiente de ultrafiltración (KUF) de un filtro. El KUF de filtros de sangre ha aumentado notablemente en los últimos años. En las máquinas modernas de HVVC se utilizan filtros con un KUF de hasta 37,6 ml/h/hPa (50 ml/hora/mmHg). Por ejemplo, la popular serie F de filtros Fresenius tiene un KUF de 20,30 y 40. El KUF de filtros más elevado se alcanzó utilizando membranas más permeables.

50 La permeabilidad de las fibras se mide en ml/hora/m²/mmHg. La permeabilidad de las fibras utilizada en filtros Fresenius es 24,8 ml/hora/m²/hPa (33 ml/hora/m/mmHg). Las con mayor permeabilidad permiten una ultrafiltración eficaz con áreas de superficie de membrana menores. Este método de aumentar la eficacia de la ultrafiltración tiene limitaciones inherentes. No puede alcanzarse un KUF de una membrana sustancialmente superior a 37,6 ml/h/m²/hPa (50 ml/hora/m²/mmHg) porque el filtro finalmente se hará permeable a las proteínas.

60 En general, un aumento en el flujo de ultrafiltrado requiere una mayor área superficial de membrana del filtro. La velocidad de ultrafiltración puede mejorarse algo aumentando la PTM, pero la eficacia de este método también está limitada. Cuando la PTM aumenta por encima de un valor de 266-399 hPa (200-300 mmHg), la velocidad de ultrafiltración deja de aumentar y empezará a descender ciertamente si la PTM se aumenta mucho más. Esto se explica por la obstrucción de la membrana. Las proteínas se empujan hacia el interior de los poros de la membrana debido a una mayor PTM y el KUF real de la membrana se hace menor que el KUF teórico. Finalmente, la
65

membrana se coagula y la ultrafiltración se detiene. Una PTM elevada ocasiona hemólisis y destrucción de glóbulos rojos.

Estas limitaciones se conocen y aceptan bien en industria. Como consecuencia, los filtros utilizados para la HVVC en adultos tienen el área superficial de membrana de 0,7 - 2 m². El área superficial mínima requerida conlleva diversas limitaciones de diseño del filtro. Un número considerable de fibras de membrana huecas (generalmente, >3.000) se utilizan en paralelo para crear el área superficial deseada en un haz de longitud práctica. Esto determina el área del contacto de la sangre con un material artificial y el tiempo de la exposición de la sangre a dicho material para un flujo sanguíneo determinado. Se sabe que una exposición prolongada al plástico desencadena el proceso de coagulación de la sangre. Salvo que se utilicen elevadas dosis no recomendables de anticoagulantes tales como la heparina, la sangre fluyendo lentamente a través de un filtro con un área superficial de membrana considerable se coagulará inevitablemente. De hecho, la coagulación del filtro es el problema número uno tanto de la diálisis intermitente como de la hemofiltración continua. Para evitar que la sangre coagule en el filtro considerable se mantienen flujos sanguíneos de más de 100 ml/min a través del circuito extracorpóreo. Como consecuencia, aunque máquinas de HVVC tales como Gambro Prisma pueden bombear, de acuerdo con la memoria descriptiva, sangre a flujos de tan solo 10 ml/min, estos flujos no son prácticos y no se utilizan nunca en adultos.

Los hechos anteriores enmarcan un problema sin solución para un diseñador de una máquina de HVVC que funcionaría de forma fiable durante muchas horas y extraería sangre de un acceso a una vena periférica. El flujo sanguíneo disponible no es suficiente para proporcionar la velocidad clínicamente útil de eliminación de solutos utilizando cualquier material o diseño de filtro existente. Además, es probable que el elevado fluido de sangre extracorpórea requiera una monitorización detallada del paciente incluso en presencia de un sofisticado controlador de ultrafiltración. Los controladores de ultrafiltración existentes están basados o bien en la integración de flujo o en la medición de peso del fluido eliminado y añadido. Ambas metodologías de medición dependen de la calibración y son sensibles a los cambios, los ruidos y las interferencias.

Para vencer algunos de los problemas con la HVVC, los solicitantes determinaron que la invención no necesita proporcionar una terapia de reemplazo renal total. Los pacientes con sobrecarga de fluidos derivada de una insuficiencia cardiaca descompensada no padecen de insuficiencia renal aguda o crónica. Sus necesidades son diferentes que las de los pacientes de la UCI en los que se utiliza la HVVC. La función renal intrínseca de estos pacientes sería suficiente para eliminar fluido y soluto si la vasoconstricción de la arteria renal no estuviera limitando el flujo sanguíneo al riñón. En los pacientes que responden bien a los diuréticos, los riñones suelen empezar a funcionar bastante adecuadamente después de que los 2-5 litros de fluido sobrante iniciales se eliminen.

La función renal total puede dividirse en general en agua y eliminación de solutos. La presente invención proporciona una función de eliminación de agua, pero no proporciona eliminación de solutos. El aparato de la presente invención puede no ser capaz de eliminar una cantidad de soluto clínicamente significativa. La falta de eliminación de solutos en la presente invención es beneficiosa en el sentido de que no elimina significativamente electrolitos de la sangre. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la pérdida de electrolitos puede causar arritmias peligrosas. Además, incluso con un gasto urinario diario reducido, el riñón es capaz de la extracción de solutos que es suficiente para mantener un equilibrio metabólico. El riñón puede concentrar soluto en, como poco, 0,6 litros por día de orina. Sin embargo, esta cantidad de gasto urinario no es suficiente para mantener el balance del fluido. En consecuencia, los riñones de un paciente con ICC pueden ser suficientes para cubrir las necesidades de eliminación de solutos, y requieren la asistencia de la presente invención para la eliminación de agua (fluido).

Sumario de los dibujos

Una realización preferida y el mejor modo de la invención se ilustran en los dibujos adjuntos que se describen del siguiente modo:

La Figura 1 ilustra el tratamiento de un paciente con sobrecarga de fluidos con la presente invención.

La Figura 2 ilustra el funcionamiento y el paso del fluido de la realización preferida de la presente invención.

La Figura 3 es una ilustración gráfica que indica cómo se alcanza la velocidad de ultrafiltración media deseada de 250 ml/hora con un control por coeficiente de utilización del 50 %.

La Figura 4 ilustra otra realización de la invención cuando se desea una eliminación de fluido más precisa.

La Figura 5 es un gráfico que compara el efecto de la reducción del área de membrana del filtro en el tiempo de permanencia de la sangre comparando el tiempo de tránsito de la sangre en contacto con un tubo de plástico, un filtro F40 estándar, y el filtro descrito en la presente invención.

La Figura 6 es una representación gráfica que ilustra que la cantidad de ultrafiltrado deseada puede eliminarse con el filtro descrito en la realización preferida.

La Figura 7 es una ilustración de otra realización de la invención con un aparato diseñado para eliminar sangre en un proceso discontinuo que utiliza una única aguja y una bolsa de almacenamiento de sangre.

Descripción detallada de la invención

Para el uso clínico propuesto, la capacidad de la invención es eliminar el agua que impulsó el diseño. Esto es una suerte ya que la técnica de convección aquí propuesta para la eliminación de agua es ineficaz (en términos del

material soluto eliminado por unidad del área de la superficie de la membrana) en la eliminación de soluto del plasma sanguíneo. Se depende de los riñones funcionales del paciente para eliminar solutos del plasma. Por lo tanto, los riñones quedan libres de tener que realizar prácticamente toda la eliminación de líquido de la sangre.

5 La Figura 1 ilustra el tratamiento de un paciente con sobrecarga de fluidos con la presente invención 100. El paciente 101 puede someterse al tratamiento mientras está en cama o sentado en una silla. El paciente puede estar consciente o dormido. Para iniciar el tratamiento dos agujas de calibre 18 relativamente estándar 102 y 103 se introducen en venas periféricas adecuadas (en el mismo brazo o en brazos diferentes) para la extracción y el retorno de la sangre. Este procedimiento no es diferente a las agujas de extracción de sangre o terapia IV y se fija al tubo 104 y 105 y se asegura a la piel con accesorios 106 y 107. El circuito de la sangre consiste en el filtro sanguíneo 108, tubos, sensores de presión 109, 110 y 111 y la bolsa de recogida de ultrafiltrado 112. El circuito se suministra en un paquete estéril y nunca se reutiliza. Es fácil de montar sobre la bomba 113 y una persona puede iniciarlo y dejarlo preparado para el funcionamiento en unos minutos.

15 Durante el funcionamiento, la presente invención requiere una intervención mínima del usuario. El usuario establece la velocidad máxima a la que haya que eliminar el fluido del paciente utilizando el panel de control 114. El ultrafiltrado se recoge en una bolsa de recogida de un litro 112 graduada. Cuando la bolsa está llena, la ultrafiltración se detiene hasta que la bolsa se vacía. La pantalla LCD 115 muestra información de ayuda al usuario para el inicio, la configuración y el manejo.

20 La Figura 2 ilustra el funcionamiento y el paso del fluido de la realización preferida de la presente invención. La presente invención consiste en una consola controlada por microprocesador y un kit desechable. El kit desechable está garantizado (a excepción de las agujas) y se suministra estéril.

25 La sangre se extrae del paciente mediante la aguja de extracción de calibre 18 o similar 201. La aguja 201 se inserta en una vena periférica adecuada en el brazo del paciente. La bomba de rodillo controla el flujo sanguíneo 204. Antes de entrar en la bomba la sangre atraviesa aproximadamente dos metros de tubo de plástico 202. El tubo está fabricado con PVC médico del tipo utilizado para vías IV y tiene un diámetro interior (DI) de 3 mm. Un motor DC hace rotar la bomba mediante el control de un microprocesador. El segmento de la bomba (comprimido por los rodillos) del tubo tiene el mismo DI que el resto del circuito sanguíneo. El sistema está diseñado para que se bombee aproximadamente 1 ml de sangre por cada rotación completa de la bomba, por ejemplo, una velocidad de la bomba de 60 RPM corresponde a 60 ml/min.

35 El sensor de presión de extracción desechable 203 forma parte del circuito sanguíneo. El sensor de presión 203 es del tipo de flujo continuo que se utiliza habitualmente para la medición de presión sanguínea. No hay circuito eliminador de burbujas ni diafragmas de separación en el diseño del sensor, que reduzcan la precisión. El sensor de presión está diseñado para medir la presión de (succión) negativa a -532 hPa (-400 mmHg). Todas las mediciones de presión en el sistema de extracción de fluido se referencian como atmosféricas. El sistema de control por microprocesador utiliza la señal de presión de extracción para mantener el flujo sanguíneo desde la vena. Generalmente, una vena periférica puede suministrar continuamente 60-100 ml/min de sangre. Esta hipótesis está respaldada por la experiencia clínica con máquinas de aféresis plasmática.

45 En algunos casos, el flujo sanguíneo puede obstaculizarse temporalmente debido al colapso de la vena causado por el movimiento del paciente. En otros casos la vena del paciente puede no ser suficiente para suministrar el flujo máximo deseado de 60 ml/min. El software en el microprocesador de la presente invención está diseñado para controlar la extracción de sangre para prevenir o recuperarse del colapso de la vena y restablecer el flujo sanguíneo basándose en la señal del sensor de presión de extracción.

50 La misma señal de presión del sensor 203 se utiliza para detectar la desconexión de la línea de sangre de extracción 202 de la aguja 201. Esta situación se detecta por el brusco descenso de la presión de extracción generada por la bomba. La resistencia de la aguja de calibre 18, que tiene 4 cm de longitud con un DI de aproximadamente 0,8 mm a una velocidad de flujo correspondiente a una pérdida de presión de 80 hPa (60 mmHg) está en el orden de los 133 hPa (100 mmHg). La resistencia de 2 metros de tubos de sangre con un DI de 3,5 mm a la misma velocidad de flujo está en el orden de 26,6 hPa (20 mmHg). Esto permite la detección automática fiable de la desconexión de la línea. La oclusión de la línea de sangre de extracción se detecta de forma similar. La oclusión puede estar causada por el colapso de la vena o por el tubo de sangre enroscado. La oclusión da lugar a una pérdida rápida (más negativa) de la presión de succión de la bomba que detecta el microprocesador. En respuesta a esta situación, el microprocesador detiene la bomba y alarma al usuario.

60 La presente invención utiliza una bomba de rodillo 204 doble para bombear sangre. A medida que rota la bomba 204, los rodillos comprimen el segmento de tubo de PVC y generan flujo. La bomba 204 se ajusta para ser completamente oclusiva hasta que se alcanza el límite de presión. Los rodillos se accionan por resorte para limitar la máxima presión positiva y negativa generada por la altura de bomba. Esta característica no se utiliza normalmente para limitar la presión en el circuito y solamente se incluye como medida de seguridad secundaria.

65

Un motor de velocidad gradual de transmisión directa hace rotar los rodillos, y la velocidad del motor se determina mediante el microprocesador controlador. El controlador utiliza las RPM de la bomba 204 como señal de realimentación para determinar el flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo operacional normal en la presente invención está entre 40 y 60 ml/min. Esta velocidad mínima del flujo sanguíneo es necesaria para generar Presión Transmembrana (PTM) que se necesita para la ultrafiltración y para prevenir la paralización y la coagulación de sangre en el filtro 207.

El sensor de presión 205 de la bomba se incorpora al segmento posterior a la bomba del tubo de sangre que conecta la bomba 204 a la válvula de entrada de sangre 214 del filtro 207. Al igual que otros sensores de presión en la presente invención es un dispositivo de flujo continuo que no genera una interfaz sangre-aire y no interrumpe el flujo sanguíneo. El microprocesador utiliza la bomba señal de presión para determinar la PTM utilizada para calcular la velocidad de ultrafiltración. También se utiliza para detectar situaciones anormales en el circuito tales como una oclusión o coagulación inaceptable del filtro y la desconexión de la línea de sangre entre la bomba 204 y el filtro 207.

En su camino desde la bomba 204 al filtro 207, la sangre atraviesa el detector de aire 206. El detector de aire 206 es de tipo ultrasónico y puede detectar aire en cantidades por encima de aproximadamente 50 microlitros. El detector 206 utiliza tecnología basada en la diferencia de la velocidad del sonido en medios líquidos y gaseosos. Si se detecta una burbuja de aire, la bomba 204 se detiene casi al instante (en pocos milisegundos). La señal de salida del detector de burbujas se conecta directamente a la lógica de control del motor y la bomba 204 se detiene independientemente del control de un microprocesador si se detecta una burbuja.

El aire solamente puede entrar en el circuito de la presente invención desde el segmento anterior a la bomba (presión negativa) del circuito sanguíneo 202. Todo el resto del circuito hacia abajo de la bomba 204 siempre está presurizado. Por este motivo, el detector de burbujas se coloca antes que el filtro.

La presión sanguínea en el segmento posterior de la bomba y anterior al filtro del circuito se determina mediante la presión venosa del paciente, la resistencia al flujo generada por la aguja de retorno 210, la resistencia de las fibras huecas en el conjunto de filtro 207 y la resistencia del tubo de interconexión 208. A flujos sanguíneos de 40 a 60 ml/min, la presión de la bomba está en el intervalo de 399 a 665 hPa (300 a 500 mmHg) dependiendo del flujo sanguíneo, el estado del filtro, la viscosidad de la sangre y las situaciones en la vena del paciente.

El filtro 207 es un componente principal de la presente invención. La ultrafiltración se produce dentro del filtro 207. La sangre total entra en el haz de fibras huecas desde el conector en la parte superior de la tapa del cartucho del filtro. Hay aproximadamente 700 fibras huecas en el haz, y cada fibra es un filtro. La sangre fluye a través de un canal de aproximadamente 0,2 mm de diámetro en cada fibra. Las paredes del canal están hechas de un material poroso. Los poros son permeables al agua y los solutos pequeños, pero impermeables a los glóbulos rojos, las proteínas y otros componentes de la sangre de más de 50.000 – 60.000 daltons. El flujo sanguíneo en fibras es tangencial a la superficie de la membrana del filtro. La velocidad de cizalla resultante de la velocidad de la sangre es suficientemente elevada como para que los poros en la membrana queden protegidos de la obstrucción por parte de las partículas, permitiendo al filtrado penetrar la pared de la fibra. El filtrado (ultrafiltrado) abandona el haz de fibras y se recoge en el espacio entre la pared interior del cartucho y las paredes exteriores de las fibras.

La geometría del filtro de la presente invención se optimiza para prevenir la coagulación y la obstrucción de la membrana. El área activa de la membrana del filtro es de aproximadamente 0,1 m². El KUF de permeabilidad de la membrana es de 22,6 a 24,8 ml/h/m²/hPa (30 a 33 ml/hora/m²/mmHg). Estos parámetros permiten la velocidad de ultrafiltración deseada de aproximadamente 500 ml/min a la PTM de 200 a 333 hPa (150 a 250 mmHg) que se genera mediante la resistencia al flujo. La longitud eficaz del filtro es 22,5 cm y el diámetro del haz de fibras del filtro es 1,2 cm. Esto da lugar a la velocidad de cizalla de 1.200 a 1.800 s⁻¹ a la velocidad de flujo sanguíneo de 40 a 60 ml/min.

La PTM en la presente invención se define principalmente por la resistencia de la aguja de retorno 210 y la resistencia del haz de filtros dentro del filtro 207. Las propiedades del filtro 207 y la aguja 210 se seleccionan para asegurar la PTM deseada de 200 a 333 hPa (150 a 250 mmHg) a un flujo sanguíneo de 40-60 ml/min donde la sangre tiene un hematocrito del 35 al 50 % a 37 °C.

El objetivo clínico cuantitativo se formuló para el aparato que se está desarrollando en términos de eliminación de fluido. La investigación de los solicitantes determinó que, para que el dispositivo de eliminación de fluido sea clínicamente útil, debería eliminar agua a la velocidad de entre 100 y 500 ml/hora. Solamente se necesitan velocidades de eliminación de fluido inferiores en pacientes inestables hemodinámicamente que reciben tratamiento en la UCI y que no son la población de pacientes diana. Las velocidades de eliminación de fluido superiores a 500 ml/hora (teóricamente, de hasta 1.000 ml/hora) pueden ser prácticas en algunos pacientes, pero se espera que tengan un riesgo demasiado elevado en la mayoría. Solamente es aconsejable eliminar agua de la sangre a la velocidad a la que pueda recuperarse fluido del tejido. Las velocidades más elevadas pueden causar hipotensión.

Se espera que el hematocrito de sangre (fracción de volumen de glóbulos rojos) en pacientes con ICC esté en el intervalo del 30 al 40 % del volumen de sangre total. Es posible condensar la sangre filtrada al intervalo del

hematocrito del 50 % al 60 % y seguir siendo capaz de retornar sangre a través de una aguja estándar. En consecuencia, es posible la extracción de aproximadamente el 20 % al 30 % del volumen de la sangre como agua. Adoptando esta velocidad de extracción, la cantidad de sangre eliminada de una vena periférica es inferior al 2 % del gasto cardíaco total. Además, a esta velocidad de extracción, el posible flujo de ultrafiltrado puede llegar a ser de hasta 1 L/hora. Como alternativa, puede seleccionarse una velocidad de extracción inferior, por ejemplo, 0,1 litro/hora. A la velocidad de flujo sanguíneo de 60 ml/min los solicitantes extrajeron con éxito hasta 12 ml/min (o 720 ml/hora) de ultrafiltrado en el laboratorio utilizando el filtro aquí descrito. En consecuencia, es posible extraer constantemente la cantidad requerida de 500 ml/hora de agua del flujo sanguíneo extraído y retornado a una vena periférica.

Los solicitantes determinaron que el filtro diseñado para eliminar soluto y, más específicamente, el área superficial del filtro relativamente elevada, necesitan los flujos sanguíneos mucho más elevados que utilizan todas las máquinas de terapia de reemplazo renal existentes en adultos y, en particular, las máquinas para el tratamiento con HVVC de pacientes con ICC aguda. Esta gran área superficial es necesaria para la eliminación de solutos. Si el objetivo del tratamiento fuera solamente eliminar agua, seguiría siendo necesario un elevado flujo sanguíneo para reducir el tiempo de exposición de la sangre a la membrana sintética y para prevenir la coagulación.

Otra consideración importante que obliga a los diseñadores de máquinas de HVVC a utilizar un elevado flujo sanguíneo y, en consecuencia, el acceso venoso central, es la necesidad de mantener una velocidad de cizalla en la pared sustancialmente elevada de la sangre que fluye dentro de los capilares del filtro (fibras huecas). El flujo de sangre dentro de una fibra es laminar. La velocidad de cizalla en la pared puede calcularse utilizando la sencilla Ecuación 1:

$$y = 32 \times Q / (d^3 \times \pi) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Q es el caudal másico volumétrico de la sangre y "d" es el diámetro interior del capilar.

La velocidad de ultrafiltración está influida por la obstrucción de la membrana que es un equilibrio de la velocidad de cizalla en la pared y la velocidad de ultrafiltración por unidad área superficial. Con la creciente área superficial, la velocidad de cizalla en la pared descenderá a no ser que se aumente el flujo sanguíneo para compensar. La bibliografía pone de manifiesto que la velocidad de cizalla en la pared debería ser de 1.000 s⁻¹ o superior para alcanzar un suficiente flujo de filtrado en un hematocrito elevado. La bibliografía también pone de manifiesto que la elevada velocidad de cizalla por encima de 2.500 s⁻¹ no es deseable porque puede causar hemólisis y daños a los glóbulos rojos. Al mismo tiempo, se pone de manifiesto que el área superficial y el tamaño del filtro deben minimizarse. La biocompatibilidad es inversamente proporcional al área superficial expuesta a la sangre. La probabilidad de coagulación aumenta con un tiempo de permanencia proporcional al volumen de llenado. Además, el coste de un filtro más reducido es menor.

Para minimizar el coste del filtro, se desea el uso de fibras disponibles en el mercado con biocompatibilidad optimizada y propiedades de filtración uniformes. Hay una fibra de filtro disponible, por ejemplo, en Minntech Inc. en Minnesota. Cada fibra tiene un diámetro interior de 0,2 mm. Los poros en las paredes de la fibra se optimizan para retener solutos de más de 50.000 daltons. La permeabilidad de esta fibra es de 24,8 ml/h/m²/hPa (33 ml/hora/m²/mmHg). Si se crea una membrana con un área superficial total de solo 0,1 m² a partir de esta fibra, la velocidad de ultrafiltración teórica resultante será de 330 ml/hora a una PTM de 133 hPa (100 mmHg) y 660 ml/hora a una PTM de 266 hPa (200 mmHg). Estas cantidades son compatibles con el objetivo del diseño.

Para calcular el KUF del filtro, la permeabilidad de la fibra se multiplica por el área superficial de la membrana. En consecuencia, KUF del filtro = 33 x 0,1 = 3,3 ml/hora/mmHg = 2,48 ml/h/hPa.

Gracias a la bibliografía se sabe que el flujo sanguíneo no es igual entre las fibras en el haz de filtros. El flujo sanguíneo y, en consecuencia, la velocidad de cizalla en la pared tiende a ser inferior en las fibras cercanas a la periferia y superior en las centrales. Por consiguiente, el tiempo de permanencia de la sangre es superior en fibras periféricas. Gracias a la práctica de la diálisis se sabe que las fibras periféricas tienden a coagular primero.

Para reducir el volumen de sangre extracorpóreo y el tiempo que la sangre reside fuera del cuerpo se desea utilizar líneas de sangre que tienen un diámetro interior lo más pequeño posible sin crear una resistencia excesiva al flujo. Para nuestra aplicación, un diámetro interior de alrededor de 3,0 mm es muy adecuado. Cuando la sangre sale del tubo y fluye al interior del haz de fibras, el diámetro del canal a través del cual fluye la sangre aumenta sustancialmente. Esto genera turbulencia y zonas estancadas en la entrada al interior del haz. Estos factores aumentan la probabilidad de coagulación.

Por consiguiente, es beneficioso diseñar un filtro que tenga un diámetro del haz de fibras mínimo, pero que siga siendo práctico. Esto se consigue reduciendo la cantidad de fibras y aumentando la longitud del haz. Este enfoque está restringido por dos limitaciones. La resistencia del haz al flujo aumenta en proporción a la longitud del haz. Además, los filtros largos sustancialmente de más de 20 - 25 cm son difíciles de fabricar y aparatosos.

Los solicitantes eligen utilizar una longitud máxima del filtro que sea práctica desde el punto de vista de la fabricación. La longitud útil resultante del haz es 22 cm (centímetros). Para garantizar el área superficial de la membrana requerido, es necesario crear haces en paralelo de aproximadamente 620 a 720 fibras de esta longitud. Adoptando la densidad de fibra de aproximadamente 630 capilares por cm^2 , el diámetro del haz es de 1,2 cm. Dicho filtro puede fabricarse fácilmente utilizando métodos y equipos existentes. Al flujo sanguíneo de 40 a 60 ml/min y el hematocrito de sangre del 40 % aproximadamente, la resistencia de este filtro al flujo sanguíneo está en el orden de 133 a 266 hPa (100 a 200 mmHg). Este nivel de presión es aceptable para el diseño de un circuito con una bomba peristáltica estándar y una aguja de retorno de calibre 18 a 20 (diámetro interior a 0,8-1,0 mm).

Los solicitantes vencieron la imposibilidad percibida de la ultrafiltración clínica por vena periférica que limitaba el uso de la eliminación mecánica de fluido en pacientes con ICC fuera del contexto de la UCI. Los solicitantes lo hicieron reduciendo radicalmente el área superficial de membrana del filtro en comparación con los filtros de diálisis o HVVC habituales para mantener una velocidad de cizalla elevada y un tiempo de permanencia de la sangre reducido. Específicamente, un filtro con la superficie de membrana de menos de $0,2 \text{ m}^2$ y, preferentemente, de $0,05$ a $0,15 \text{ m}^2$ puede eliminar los deseados 100 a 700 ml/hora de agua del flujo sanguíneo extracorpóreo de menos de 100 ml/min o, más específicamente, de 40 a 60 ml/min con un tiempo de permanencia de glóbulos medio de menos de 2 minutos, y puede ser de menos de 1 minuto. Aunque el filtro está hecho de fibra altamente permeable debido a la reducida área superficial, el KUF del filtro es inferior a $3,76 \text{ ml/h/hPa}$ (5 ml/hora/mmHg) o, preferentemente, de $1,50$ a $3,01 \text{ ml/h/hPa}$ (2 a 4 ml/hora/mmHg). Los filtros habituales utilizados en pacientes adultos tienen un KUF de $22,6$ a $37,6 \text{ ml/h/hPa}$ (30 a 50 ml/hora/mmHg). El KUF mucho más reducido proporciona al diseño del dispositivo de la presente invención una ventaja de un funcionamiento intrínsecamente más seguro. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, en sus siglas en inglés) clasifica todos los filtros con un KUF de más de $6,02 \text{ ml/h/hPa}$ (8 ml/hora/mmHg) como "dializadores de alta permeabilidad". De acuerdo con las normas de seguridad vigentes de la FDA, estos dispositivos tienen que ser etiquetados para su uso solamente con controladores de ultrafiltración que sean independientes del cálculo de velocidad de ultrafiltrado basado en la PTM. Un pequeño error de medición de PTM o una desviación de la permeabilidad de la membrana de la memoria descriptiva puede producir un exceso o falta de filtración importante. El uso de un filtro con un KUF reducido permite, si se desea, que la presente invención evite utilizar un controlador de ultrafiltración aparatoso y costoso que generalmente incluye una balanza escala y una bomba de ultrafiltración.

Un filtro que sea relativamente largo y estrecho puede optimizar el flujo sanguíneo en el interior del filtro, mantener la velocidad de cizalla en la pared deseada y minimizar la obstrucción de la membrana y la coagulación del filtro. Un filtro con un haz de fibras que tenga una longitud de aproximadamente 20 cm y 1,5 cm de diámetro es particularmente muy adecuado para la aplicación y es práctico para la fabricación.

Se conocen filtros para la ultrafiltración de sangre con un área superficial reducida inferior a $0,2 \text{ m}^2$. Un ejemplo de dicho filtro es Miniflow™ 10 de Hospal. Miniflow tiene un área superficial de $0,042 \text{ m}^2$ y un KUF de $0,87 \text{ ml/hora/mmHg}$. Todos esos filtros sin excepción se utilizan para terapia de hemofiltración en pacientes neonatales y niños. La cantidad clínicamente utilizada de flujo sanguíneo a través de estos filtros está en el intervalo que marcamos como diana o entre 10 y 60 ml/min. Sin embargo, esta cantidad de flujo (si se expresa como una fracción del gasto cardíaco para niños) es la misma que el flujo sanguíneo utilizado en la hemofiltración de adultos. En consecuencia, estos filtros para niños se utilizan con el acceso venoso central y no periférico.

Para minimizar la coagulación y la obstrucción de la membrana se desea mantener un flujo sanguíneo sustancialmente elevado a través del filtro aunque la velocidad de ultrafiltración deseada sea reducida. En máquinas de terapia de reemplazo renal tradicionales se consigue generalmente reduciendo la PTM. La bomba de rodillo controla activamente el flujo de ultrafiltrado en la línea de eliminación de ultrafiltrado entre el filtro y la bolsa de recogida de ultrafiltrado. Cuando se disminuye la velocidad de la bomba se retrasa el flujo de ultrafiltrado, se reduce el gradiente de presión a lo largo de la membrana y se reduce la velocidad de ultrafiltración hasta el nivel deseado. Como alternativa, si se aumentan las RPM de la bomba, se acelera el flujo de ultrafiltrado. La bomba puede desarrollar una presión negativa para succionar activamente el ultrafiltrado a lo largo de la membrana. Por motivos de seguridad y simplicidad, se deseó tener una máquina que pueda reducir la velocidad de ultrafiltración al mando del usuario sin una bomba de ultrafiltrado. Para nuestra realización preferida utilizamos ultrafiltración con control por coeficiente de utilización. Una sencilla válvula de constricción se coloca en la línea de ultrafiltrado. Cuando la válvula está cerrada, se equilibra rápidamente la presión a lo largo de la membrana, y no se produce ultrafiltración. Cuando la válvula está abierta, se produce la ultrafiltración a la velocidad determinada por la PTM y el KUF de la membrana. El controlador puede calcular esta velocidad. El ciclo de la válvula se regula aproximadamente cada minuto. La fracción del ciclo durante el cual permanece abierta la válvula determina la velocidad media a la que se elimina el fluido.

Puesto que el sistema que incorpora la presente invención no emplea una bomba de ultrafiltrado que pueda generar una presión subatmosférica en el lado de ultrafiltrado de la membrana, es posible un método sencillo y fiable de controlar la cantidad total de fluido eliminado en una repetición del tratamiento. El ultrafiltrado se recoge en una bolsa sellada que se conecta mediante un tubo a la cámara de recogida de ultrafiltrado de la carcasa del filtro. Durante el tratamiento la bolsa se rellena gradualmente con fluido. Se desea tener una bolsa que tenga un volumen relativamente pequeño y, específicamente, un volumen de 0,5 a 1,5 litros. Cuando la bolsa está llena y sus paredes

están totalmente dilatadas, la presión en la bolsa empieza a aumentar hasta ser igual que la presión de sangre media en el interior de los capilares del filtro. Aunque sigue siendo posible alguna circulación de fluido dentro y fuera de las fibras, la pérdida final de fluido es cero. Hasta que un enfermero vacía la bolsa, no es posible la eliminación de fluido.

5 Los sensores de presión se utilizan en el circuito sanguíneo para dar la alarma de desconexión y oclusión de líneas de sangre. Las señales de presión anteriores y posteriores al filtro también se utilizan para calcular la PTM y la velocidad de ultrafiltración. En las máquinas de terapia de reemplazo renal se utilizan habitualmente dos tipos de dispositivos de medición de presión.

10 Máquinas tales como BP11 de Baxter utilizan cámaras de separación o goteo rellenas de aire desechables que se conectan a los sensores de presión instalados de forma permanente que forman parte de la máquina. Este diseño introduce un aire potencialmente peligroso en el circuito. El aire puede causar embolia y coagulación acelerada. Además, la gravedad afecta a este tipo de medición.

15 Máquinas tales como Prisma de Gambro utilizan diafragmas de silicona flexible para transmitir la presión sanguínea a los sensores montados nuevamente sobre el propio aparato. Este método vence las deficiencias de las cámaras de goteo. Los diafragmas de separación están sujetos a error cuando el viaje de un diafragma está restringido. Esto necesitaba un complicado sistema de posicionamiento del diafragma si el sistema se utiliza durante un periodo de tiempo considerable. Además, es necesaria un área considerable de un diafragma (generalmente, 2-3 cm de diámetro) para garantizar una transmisión de presión fiable. A un flujo sanguíneo reducido, es probable que se forme una zona estancada en el interior de la cámara del diafragma que finalmente causará la coagulación.

20 La presente invención utiliza sensores de presión desechables de flujo continuo. Estos sensores forman parte del circuito sanguíneo desechable. No interrumpen el flujo sanguíneo laminar dentro de la línea de sangre porque el diámetro interior del elemento sensor es el mismo que el tubo de sangre (3 mm). El elemento sensor tiene menos de 2 mm de diámetro y está incrustado de forma alineada en la pared del armazón del sensor. El armazón está unido de forma alineada con la pared interior del tubo de la línea de sangre para formar un canal continuo. Aunque sensores de presión sanguínea desechables similares (tales como los fabricados por Merit Medical de Utah) se utilizan mucho para la medición de presión sanguínea invasiva, este diseño no se ha utilizado nunca antes en un aparato para la eliminación de fluido.

25 La presente invención tiene por objeto proporcionar una eliminación de fluido segura y controlada en pacientes con sobrecarga de fluidos durante un máximo de entre 8 y 24 horas. Todos estos pacientes padecen ICC crónica descompensada y están admitidos o a punto de ser admitidos en un hospital. Independientemente de la naturaleza exacta de su enfermedad, estos pacientes que se presentan en el hospital con una serie de síntomas que manifiestan sobrecarga de fluidos y causan insuficiencia respiratoria y edema pulmonar necesitan tratamiento inmediato. Estos pacientes están generalmente entre 5 y 20 kg por encima de su peso en seco y, si están recibiendo tratamiento con diuréticos, pueden tolerar velocidades de eliminación de fluido de hasta 0,5 L/hora hasta que hay un alivio de los síntomas.

35 El uso pretendido de la presente invención es asistir en la eliminación inicial de 2 a 4 litros de fluido que debería causar el alivio de los síntomas y una capacidad de respuesta a la medicación muy mejorada. Un médico o enfermero formado en el uso del dispositivo puede llevar a cabo la presente invención. El tratamiento puede llevarse a cabo en el contexto de una planta de hospital monitorizada, un ambulatorio o una Sala de Urgencias. Un cardiólogo prescribe la presente invención. La idea principal tras la presente invención es eliminar el exceso de agua de la sangre del paciente utilizando una técnica de ultrafiltración con buena aceptación a la misma velocidad a la que puede recuperarse el fluido sobrante del tejido.

40 El uso pretendido de la presente invención es una eliminación continua y lenta de fluido mediante la ultrafiltración de sangre. Una eliminación de fluido excesiva puede causar hipotensión y graves riesgos para la salud. Si el fluido se elimina del espacio vascular demasiado rápido, es igual de peligroso y puede causar hipotensión. El método principal del tratamiento con la presente invención es eliminar fluido a una velocidad que permita que el volumen de sangre vascular se rellene con agua que se haya acumulado en el espacio intersticial como consecuencia de la afección del paciente. Los pacientes que deben ser tratados mediante la presente invención están generalmente entre 10 y 20 kg por encima de su peso en seco debido a este exceso de agua.

50 Un exceso potencial de pérdida o aumento de agua es un peligro reconocido asociado a la TRR. Las máquinas de TRRC modernas utilizadas en modo SCUF o HVVC pueden eliminar y reemplazar potencialmente decenas de litros de fluido del paciente en un espacio de varias horas. Como consecuencia, hasta un pequeño error en el balance del fluido puede causar graves riesgos a un paciente. Para evitar que esto suceda, se utilizan controladores de ultrafiltración precisos que están basados en la medición continua del peso de fluidos extraídos e infundidos. La velocidad de ultrafiltración se ajusta en consecuencia controlando la velocidad de una bomba de ultrafiltración que puede ejercer presión negativa o positiva al lado de ultrafiltrado de la membrana del filtro.

65

En el caso de la presente invención, el aumento de fluido no es un riesgo. La presente invención está diseñada para la eliminación de fluido solamente. Para prevenir la excesiva eliminación de fluido del paciente, la presente invención se basa en una serie de características intrínsecamente seguras y propiedades esenciales y no en el controlador de la bomba de ultrafiltrado.

5 La velocidad de ultrafiltrado (UF) es una función de la PTM, la permeabilidad de la membrana y la superficie de membrana. La superficie de membrana es una constante y, en el caso de la presente invención, es 0,1 m². La permeabilidad de una membrana del filtro se expresa como ml de ultrafiltrado por hora por unidad del área superficial de membrana, y puede ser de 22,6 a 24,8 ml/H/ m²/hPa (30 a 33 ml/hora/ m²/mmHg). El KUF del filtro resultante puede ser 2,26 ml/h/hPa (3 ml/hr/mmHg). El KUF de un filtro puede disminuir durante el funcionamiento debido a la obstrucción de la membrana, pero no puede aumentar a no ser que la membrana esté rota. La ecuación 2 tiene en cuenta los efectos de la presión oncótica sobre la velocidad de ultrafiltración. El KUF de la membrana se determina utilizando sangre animal en condiciones normales tales como un hematocrito de 27 %, una temperatura de 37 °C y una concentración adecuada de proteína y electrolitos. Aunque estas situaciones no reflejan perfectamente afecciones clínicas en todos los pacientes, constituyen una útil aproximación de ingeniería.

$$15 \quad UF = TMP \times (KUF \times \text{Área}) \quad (\text{Ecuación 2})$$

En la presente invención, la PTM es una función de flujo sanguíneo y la resistencia de elementos del circuito hacia abajo, incluido el filtro. El microprocesador puede calcular la PTM en tiempo real utilizando la ecuación 3 partiendo de las lecturas de los transductores de presión.

$$20 \quad PTM = (Pp - Pr)/2 + Pr - Pg \quad (\text{Ecuación 3})$$

25 Donde Pp es la presión la bomba (anterior al filtro), Pr es la presión de retorno (posterior al filtro) y Pg es una presión generada por el peso de la columna de ultrafiltrado. Dado el diseño no ajustable del circuito de ultrafiltrado, Pg es una constante. Para la diferencia de nivel de 20 cm entre el filtro y el nivel de fluido en la bolsa, Pg es 17 mmHg).

La sustitución de la PTM calculada en la Ecuación 2 da una estimación razonable de la velocidad de ultrafiltración.

30 Durante el funcionamiento de la presente invención, el operador ajusta la velocidad de ultrafiltración máxima permitida en ml/hora. Se permiten valores entre 100 y 500 ml/hora. El microprocesador de la presente invención establece la velocidad de extracción de sangre en el intervalo de 40 a 60 ml/min. La calidad de acceso determina esta velocidad de flujo. Es ventajoso establecer y mantener constante el flujo sanguíneo.

35 La PTM se calcula en función de las lecturas del sensor de presión. Esto permite el cálculo de la velocidad de ultrafiltrado para un KUF conocido del filtro.

40 Si la velocidad de ultrafiltración es superior a la deseada, se reduce utilizando la válvula de constricción de ultrafiltrado solenoide 213 en la Figura 2. Cuando la válvula 213 está cerrada, la presión en el interior del compartimento de ultrafiltrado del filtro 6 aumenta rápidamente hasta que es igual a la presión en el compartimento sanguíneo (fibras). Cuando el sistema está en equilibrio, no se produce la ultrafiltración. El ciclo de la válvula de constricción 213 se regula aproximadamente una vez por minuto. El coeficiente de utilización (relación de estado abierto a cerrado) se calcula radiométricamente a partir de la velocidad de ultrafiltración real y deseada.

45 Las trazas en la Figura 3 ilustran cómo se alcanza la velocidad de ultrafiltración media deseada de 250 ml/hora con un control por coeficiente de utilización del 50 %. En la Figura 3, el gráfico 300 muestra el tiempo 301 frente a la velocidad de flujo del ultrafiltrado 302. Los tiempos t1 306, t2 307, t3 308, t4 309, t5 310 y t6 311 están espaciados uniformemente con periodos iguales entre ellos. La posición de la válvula 303 muestra los periodos durante los cuales la válvula 213 está abierta 304 y cerrada 305. Por ejemplo, entre el tiempo t1 306 y el tiempo t2 307, la válvula 213 está abierta, pero entre el tiempo t2 307 y el tiempo t3 308, la válvula 213 está cerrada. Por ejemplo, cuando la válvula está abierta el flujo de ultrafiltrado es 500 ml/min, mostrado por las líneas 312. Cuando la válvula está cerrada es cero, mostrado por las líneas 313. De esta forma, utilizando periodos iguales de la válvula 213 abierta y la válvula 213 cerrada se alcanzará eficazmente una velocidad de flujo media equivalente a la mitad de la velocidad de flujo de la válvula abierta.

55 Otros factores que limitan la velocidad de ultrafiltración son la cantidad de sangre disponible para la filtración y el hematocrito de la sangre que se introduce en el filtro. Puede utilizarse la ecuación 4 para calcular el hematocrito de sangre de retorno HR desde el flujo sanguíneo FS, el flujo de ultrafiltrado UF y el hematocrito de sangre de extracción HE.

$$60 \quad UF = FS \times (HR-HE)/HE \quad (\text{Ecuación 4})$$

65 La bomba 204 segura puede suministrar hasta 60 ml/min de sangre. El hematocrito de la sangre de retorno determina la cantidad de agua máxima que puede extraerse de la sangre. A medida que se extrae el agua, aumenta el hematocrito. A su vez, esto aumenta la viscosidad de la sangre. La sangre que entra en el filtro generalmente tiene hematocrito de 35 a 45 %. La viscosidad correspondiente es aproximadamente 3 a 4 mPa-s. La viscosidad de

la sangre con el hematocrito de 60 % es 6 mPa-s. Un hematocrito sanguíneo de 70 % llega a ser demasiado viscoso para atravesar el filtro o la aguja de retorno.

5 El volumen de la bolsa de recogida de ultrafiltrado 215 determina la cantidad de fluido total eliminada del paciente. La bolsa 215 se conecta a la válvula de eliminación de fluido 211 del filtro 207 mediante el tubo de PVC garantizado 212. El sistema de recogida de ultrafiltrado se cierra herméticamente. Cuando la bolsa está llena, la presión en la bolsa 215 aumenta hasta ser igual que la presión de sangre media en las fibras del filtro. La ultrafiltración se detiene hasta el operador vacía la bolsa abriendo la válvula de ultrafiltrado 216. El volumen de la bolsa de ultrafiltrado 215 es un litro. Esto limita automáticamente la cantidad de agua máxima que puede eliminarse del paciente sin la interacción de un operador. La bolsa 215 es transparente y tiene marcas de volumen que permiten al usuario leer la cantidad de fluido real eliminada en incrementos preferentemente de 100 ml.

15 La sangre que sale del filtro 207 a través del conector en la parte inferior de la carcasa del filtro se retorna continuamente al paciente a través de la aguja de retorno 210. El flujo sanguíneo que sale del filtro es el mismo que el flujo sanguíneo que entra en el filtro si la abrazadera de ultrafiltrado 213 está cerrada. Si la abrazadera 213 está abierta, se produce la ultrafiltración y la sangre se fracciona continuamente en el ultrafiltrado y la sangre más concentrada. La fracción de ultrafiltración, que es la fracción volumétrica del ultrafiltrado relativa al volumen de sangre total que entra en el filtro, determina el hematocrito y el volumen de sangre retornada.

20 El sensor de presión del circuito de retorno de sangre 209 cumple varias funciones. La presión de retorno se utiliza en el cálculo de la PTM que se utiliza a su vez para calcular datos de entrada para el control de la velocidad de ultrafiltración. También se utiliza para detectar un circuito desconectado u ocluido. Un exceso de presión señala la oclusión que puede estar causada por un tubo de sangre enroscado o una aguja coagulada. Dado que la resistencia de la aguja 210 es mucho mayor que la resistencia de la línea de sangre 208, la desconexión de la aguja del tubo es fácil de detectar a causa de una caída brusca de la presión de retorno.

30 La Figura 4 muestra otra realización de la invención. Esta realización se prefiere cuando se desea una eliminación de fluido más precisa. Una bomba de ultrafiltrado 17 se utiliza para bombear y medir el ultrafiltrado en el interior de la bolsa de recogida 13. Una escala de peso 18 permite un control y monitorización adicionales de la cantidad del fluido eliminado. Un sensor de presión de ultrafiltrado 15 se utiliza para monitorizar la PTM y para detectar la coagulación u obstrucción del filtro. Un sensor de fuga de sangre 16 se utiliza para detectar las fugas de glóbulos rojos a través de la membrana del filtro si la membrana se deteriora. El sensor de sangre es de tipo fotométrico y responde al cambio de color del ultrafiltrado.

35 La Figura 5 ilustra el efecto de la reducción del área de la membrana del filtro en el momento transitorio de la sangre en contacto con el plástico. Se realizaron experimentos utilizando el método de termodilución. En la marca de tiempo 0 el agua congelada que agua que fluía a través del sistema a 60 ml/min reemplazó el agua a temperatura ambiente. Tres curvas muestran la demora antes de que el agua fría alcanzara la salida del circuito (retorno simulado de sangre al paciente). La curva 510 corresponde a un tubo continuo de 2 metros de largo con un diámetro interior de 3 mm sin ningún filtro en absoluto. La curva 520 es el filtro descrito en la presente invención. La curva 530 es el filtro F40 estándar de Fresenius. Las trazas muestran que el tiempo de contacto de la sangre con el plástico durante el tratamiento con la invención propuesta será mucho menor que con una máquina de diálisis convencional.

45 La Figura 6 demuestra que la cantidad de ultrafiltrado deseada puede eliminarse con el filtro descrito en la realización preferida. Las curvas 560, 550 y 540 corresponden a flujos sanguíneos de 40, 50 y 60 ml/min en consecuencia. En el experimento se utilizó sangre animal con hematocrito de 27 % a una temperatura de 37° C. La PTM se encontraba entre 133 y 333 hPa (100 y 250 mm Hg) y la velocidad de cizalla de la sangre en el interior del filtro se mantuvo en el intervalo de 1000 a 2000 s⁻¹. La cantidad deseada de 5-10 ml/min de ultrafiltrado se filtró fuera de la sangre antes de retornarse al interior de un recipiente utilizando una aguja de calibre 18. El filtro tenía un área superficial de 0,1 m² con una permeabilidad de la membrana de 24.8 ml/h/m²/hPa (33 ml/hr/ m²/mmHg) suministrado por Minntech. El haz de filtros estaba hecho de 700 fibras de 22 cm de longitud tal como se ha descrito anteriormente en la presente invención.

55 La Figura 7 muestra otra realización de la invención posible. Este aparato es de tipo discontinuo y utiliza una aguja 60. La sangre se extrae de la vena y se almacena en la bolsa 51. Durante la fase de extracción la bomba de rodillo 52 gira en el sentido contrario a las agujas del reloj. Aproximadamente 50 ml de sangre pueden almacenarse en la bolsa 51. La válvula 59 está abierta y la válvula 58 está cerrada para que el filtro 54 sea rodeado. La sangre se expulsa entonces de la bolsa 51 a través del filtro 54 de vuelta al interior de la vena del paciente a través de la aguja 60. La válvula 58 está abierta y la válvula 59 está cerrada y la bomba 52 gira en el sentido de las agujas del reloj. Durante esta fase se produce la filtración y el ultrafiltrado se recoge en la bolsa 55. Los sensores de presión 53 y 56 se utilizan para controlar el proceso de manera que la vena no se colapse o se estire demasiado y la PTM no sea demasiado alta. El detector de aire 57 se utiliza para proteger al paciente de una embolia. Puede que haga falta un anticoagulante debido al almacenamiento temporal de la sangre en la bolsa 51.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para eliminar el exceso de fluido de un paciente que comprende:

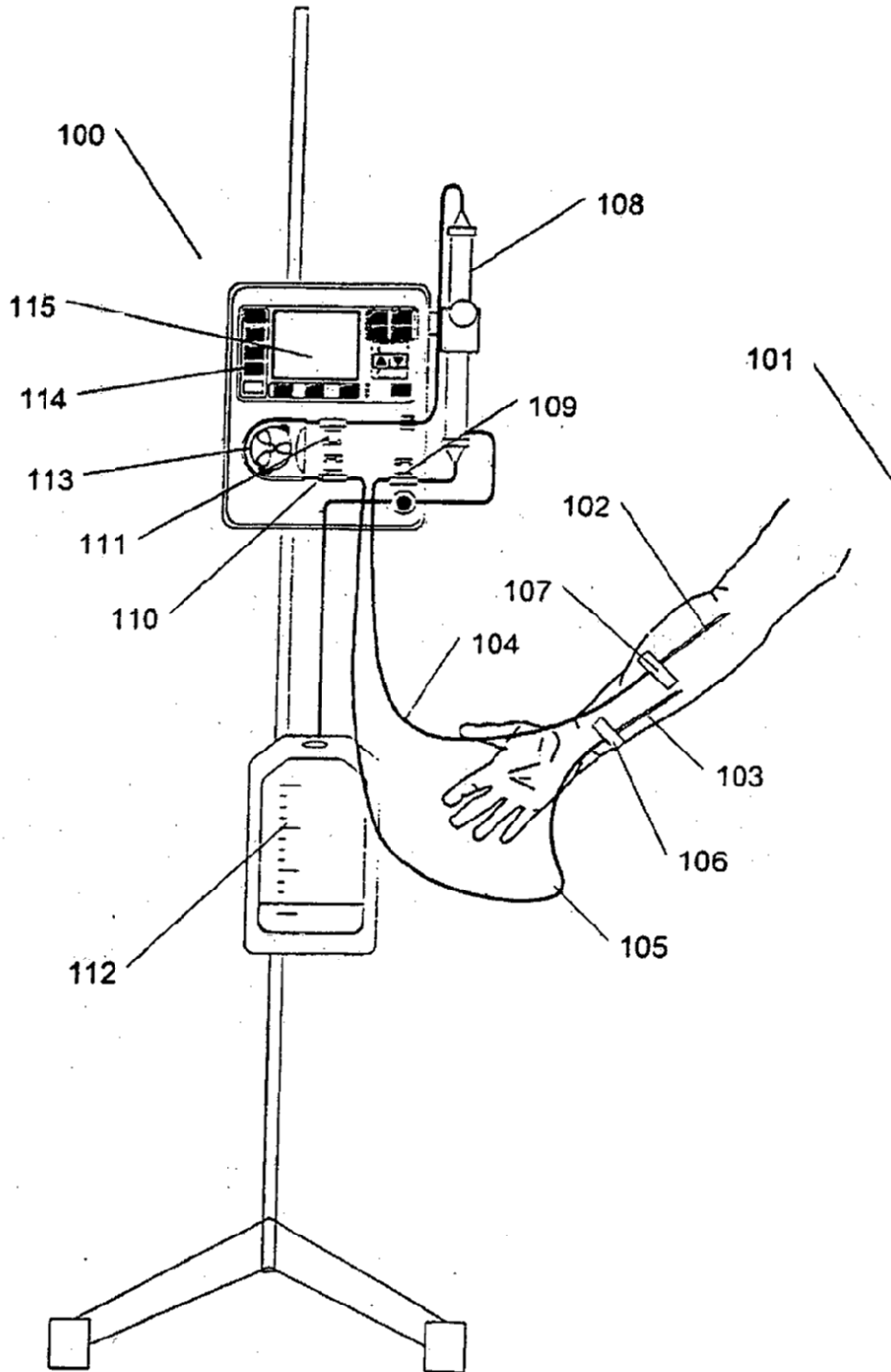
5 un catéter de eliminación de sangre (104, 201) para su inserción en una primera vena o arteria periférica del paciente,
un filtro (108, 207) que tiene una válvula de entrada de sangre en comunicación fluida con el catéter de
eliminación de sangre (104, 201) para recibir la eliminación de sangre directamente desde la primera vena o
arteria periférica, una válvula de salida de sangre, una válvula de eliminación de fluido en exceso, y una
10 membrana del filtro entre la válvula de eliminación de fluido y las válvulas de entrada y salida de sangre, y
un catéter de retorno de sangre (210) en comunicación fluida con la válvula de salida de sangre y para su
inserción en una segunda vena o arteria periférica del paciente,
caracterizado por que el tamaño de la membrana del filtro se ajusta para dejar pasar el exceso de fluido de la
sangre que fluye a través del filtro (108, 207), a una velocidad en un intervalo de 100 mililitros por hora
15 (ml/hora) a 700 ml/hora.

2. Un aparato como en la reivindicación 1 en el que la membrana del filtro tiene un área superficial de membrana
expuesta al flujo sanguíneo de menos de 0,2 metros cuadrados (m²).

20 3. Un aparato como en la reivindicación 1 en el que la membrana del filtro tiene un área superficial de membrana
expuesta al flujo sanguíneo en un intervalo de entre 0,05 m² y 0,15 m².

4. Un aparato como en la reivindicación 1 que comprende además una bomba acoplada a una línea de sangre entre
el catéter de eliminación de sangre y la válvula de entrada de sangre del filtro y que mueve el flujo sanguíneo a
25 través del filtro a una velocidad en un intervalo de entre 40 mililitros por minuto (ml/min) y 60 ml/min.

Figura 1



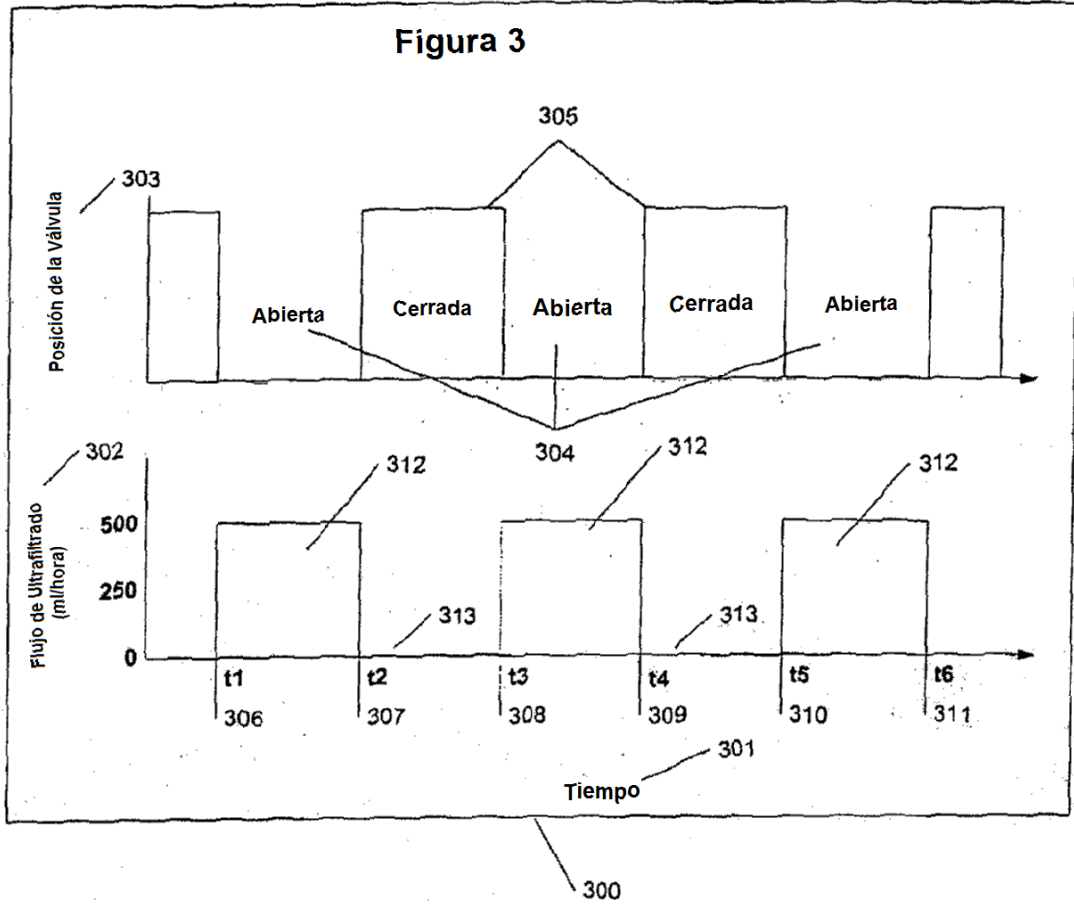


Figura 4

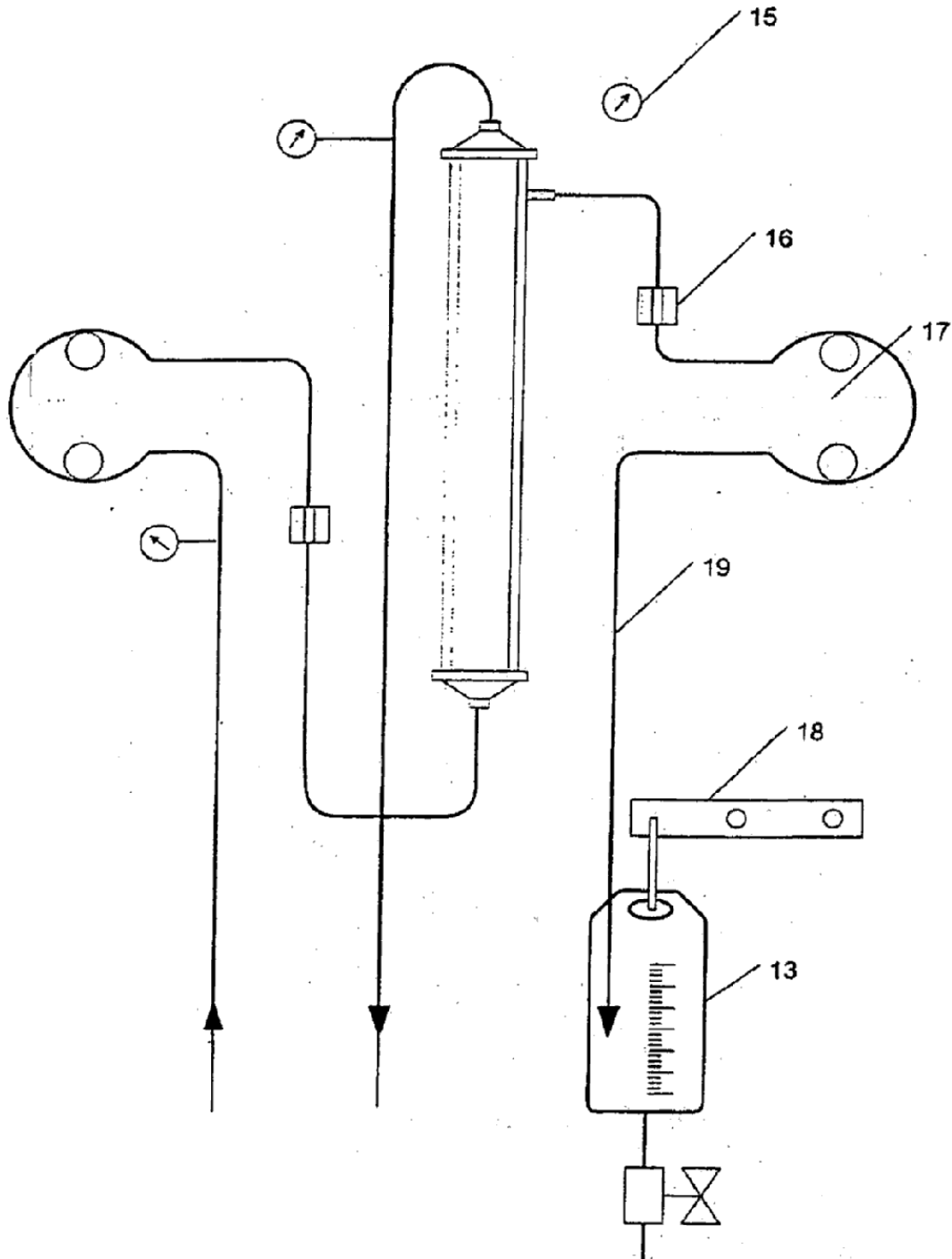


Figura 5

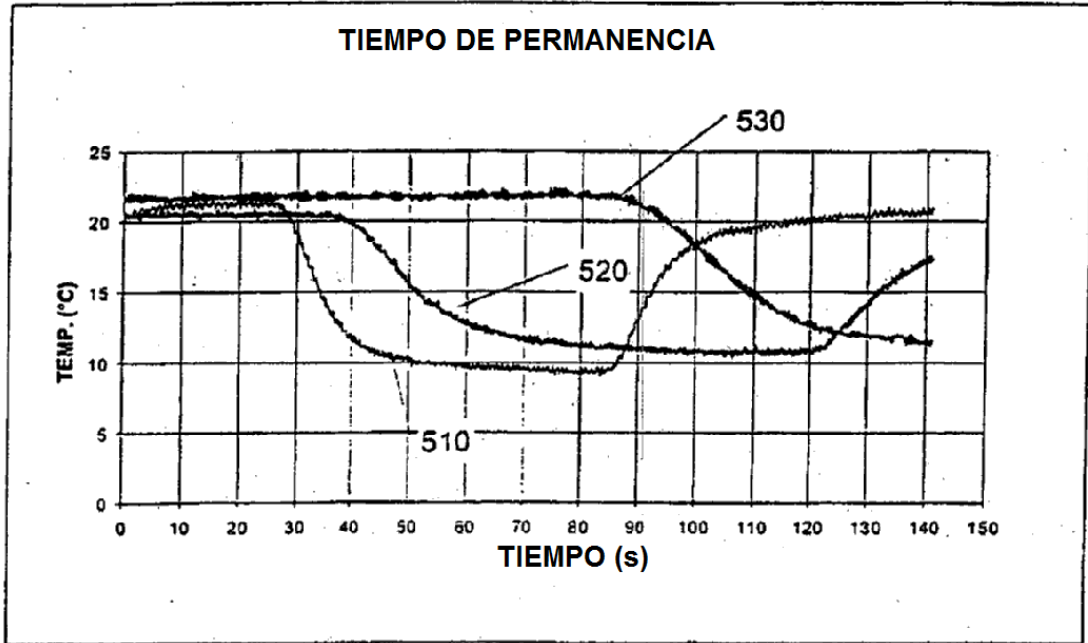


Figura 6

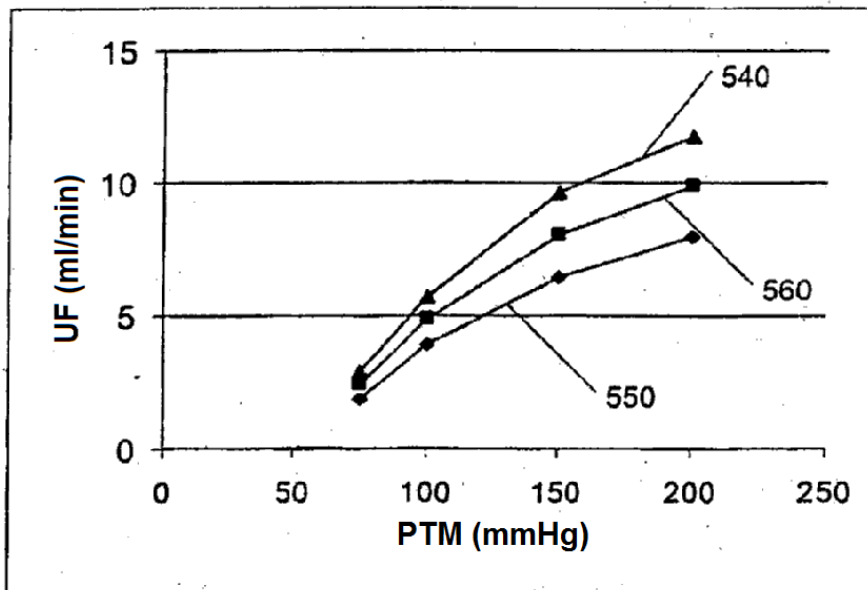


Figura 7

