

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 989**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2006 E 06804078 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 1926510**

54 Título: **Automatización y optimización de tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con cítrato**

30 Prioridad:

**22.09.2005 US 719718 P**

**21.09.2006 US 525800**

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

**01.02.2016**

73 Titular/es:

**NIKKISO CO., LTD. (100.0%)**

**Yebisu Garden Place Tower, 20-3, Ebisu 4-chome,  
Shibuya-ku  
Tokyo 150-6022, JP**

72 Inventor/es:

**LANNOY, JEAN-MICHEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 557 989 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

Automatización y optimización de tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato

**Campo**

5 La presente invención se refiere, en general, a filtración sanguínea y a terapia de reemplazo renal continuo (TRRC). Más específicamente, la invención se refiere al control automático y a la optimización del caudal de citrato, y los caudales de intercambio de fluidos, durante la terapia de TRRC.

**Antecedentes**

10 Hay muchas terapias de reemplazo renal continuo (TCRR) usadas normalmente para el tratamiento de pacientes que sufren pérdida o deterioro de las funciones renales naturales. En una TRRC típica, la sangre es extraída de un paciente y es bombeada a través de un circuito extracorpóreo que incluye un riñón artificial. El riñón artificial contiene un hemofiltro o una membrana semi-permeable. La sangre se hace circular a lo largo de una superficie de la membrana, y un fluido de dializado se hace circular a lo largo de la superficie opuesta. Mediante osmosis o presión diferencial, el hemofiltro permite la migración de los residuos solubles y el agua desde la sangre a través de la membrana y a la solución de dializado. A continuación, la sangre filtrada es devuelta al paciente.

15 En general, las terapias de TRRC eliminan el agua y el soluto de desecho a una velocidad lenta y constante durante largos períodos de tiempo para asegurar la estabilidad hemodinámica. Con el fin de mantener un volumen total de sangre constante de un paciente sometido a TRRC, un fluido de sustitución es introducido en el torrente sanguíneo en el circuito extracorpóreo. Dependiendo del tipo de TRRC usada, el fluido de sustitución puede ser introducido aguas arriba o aguas abajo del hemofiltro. La composición del fluido de sustitución, la composición del dializado, los caudales de sangre y de dializado, el gradiente de presión a través de la membrana, y la composición de la membrana, contribuyen todos ellos a la eficacia del tratamiento de TRRC.

25 Algunos de los procedimientos de TRRC más comunes en uso en la actualidad incluyen ultrafiltración, hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración. La ultrafiltración describe cualquier procedimiento que depende del movimiento del agua desde la sangre a través de una membrana semi-permeable, debido a un gradiente de presión a través de la membrana. La hemodiálisis implica la difusión convectiva de solutos desde la sangre a través de una membrana semi-permeable a un volumen de flujo de dializado. El dializado se hace fluir en un lado de la membrana en una dirección opuesta al flujo sanguíneo en el otro lado de la membrana para mantener un gradiente de concentración a través de la membrana. La hemofiltración opera sin un dializado y, en su lugar, usa una presión hidrostática positiva para mover el agua y los solutos a través de una membrana más porosa. La hemodiafiltración es una combinación de procedimientos de hemodiálisis y hemofiltración. En la literatura, estas terapias pueden definirse más específicamente según el acceso de los pacientes y los sitios de retorno, y las características de transferencia de fluidos, por ejemplo, hemofiltración venovenosa continua (HVVC), hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), hemofiltración de alto volumen (HFAV), etc.

35 Un problema común a todas las terapias de TRRC es la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo y principalmente a través de la membrana en el interior del riñón artificial. Para prevenir la coagulación de la sangre, típicamente se añade un anticoagulante al torrente sanguíneo en el circuito extracorpóreo aguas arriba del hemofiltro. Históricamente, se ha usado heparina como un anticoagulante preferente y, más recientemente, se ha demostrado que los iones citrato en forma de citrato trisódico son eficaces como anticoagulante en TRRC. Un fluido de sustitución para su uso en hemofiltración que usa citrato como anticoagulante, así como antecedentes adicionales sobre la anticoagulación con citrato y terapias de TRRC, se divulgan en la patente US. Nº 6.743.191.

40 Una importante preocupación resultante del uso de citrato como anticoagulante es su efecto sobre los niveles de electrolitos en la sangre. Los iones citrato se unen a los electrolitos cargados positivamente, tales como calcio y magnesio, de esta manera, cualquier etapa de citrato a través del hemofiltro y al dializado agota estos electrolitos en la sangre. Si no se mantienen los niveles de electrolitos adecuados durante la TRRC, en el peor de los casos, pueden inducirse hipocalcemia o hipomagnesemia en el paciente y pueden causarse complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente.

50 Se han propuesto metodologías anteriores para la fijación del caudal de citrato como una función del caudal de sangre durante la TRRC. Sin embargo, los resultados varían ampliamente, y sólo proporcionan directrices generales que no optimizan necesariamente el tratamiento en un caso específico. Oudemans-van Straaten, H.M., "Guidelines for Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVH)", recomienda un caudal de citrato (CFR) de 35 mmol/h para un caudal de sangre (BFR) de 200 ml/min. El "protocolo Monza", promovido por la Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) et al., recomienda una CFR de 52,5 mmol/h para la misma BFR. Strake, (sin cita disponible) extrapolado a una BFR de 200 ml/min, recomienda una CFR de 33,3 mmol/h. Mehta, R.L. et al., "Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Arteriovenous Haemodialysis in Critically Ill Patients", *Kidney Int.* 1990, vol. 38 (5),

pp. 976-981, extrapolado a una BFR de 200 ml/min, recomienda una CFR de 38,1 mmol/h. Kutsogiannis, D.J. et al., "Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Haemodiafiltration" Am. J. Kidney Dis. 2000, vol. 35 (5), págs. 802-811, extrapolado a una BFR de 200 ml/min, recomienda una CFR de 40 mmol/h. Palsson, R. et al., "Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Haemofiltration in Critically Ill Patients with a High Risk of Bleeding", Kidney Int. 1,999, Vol. 53, pp. 1991-1997, extrapolado a una BFR de 200 ml/min, recomienda una CFR de 20,6 mmol/h. Tolwani, A.J. et al., "Simplified Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therap", Kidney Int. 2.001, Vol. 60, págs. 370-374, extrapolado a una BFR de 200 ml/min, recomienda una CFR de 28 mmol/h. Cointault, O. et al., "Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Haemodiafiltration Using Commercial Solutions", Nephrol. Dial. Transplant., Enero de 2004, vol. 19 (1), pp. 171-178, extrapolado a una BFR de 200 ml/min, recomienda una CFR de 45,6 mmol/h. Tomado en su conjunto, la literatura disponible no proporciona un consenso para la optimización de la anticoagulación regional con citrato.

Durante la administración de TRRC, independientemente del tipo de TRRC y el protocolo, múltiples parámetros en el circuito de filtración sanguínea deben mantenerse bajo estricto control para asegurar la estabilidad del paciente. La química sanguínea, los caudales de sangre y de fluido, la concentración de dializado, la concentración de fluido de sustitución, la tasa de ultrafiltración, la caída de presión en el filtro y las temperaturas y las presiones del fluido son algunos de los muchos parámetros que deben ser supervisados y ajustados cuidadosamente para asegurar una gestión apropiada de la terapia. Dependiendo de la química sanguínea particular y la condición física del paciente, es posible que sea necesario ajustar más finamente las diversas tasas y concentraciones. Una fuente de iones citrato introducida en el sistema añade otra dimensión de complejidad. Lo que se necesita es un sistema experto para controlar estos parámetros según las necesidades del paciente individual.

A partir del documento EP 1217379 se conoce un aparato de diálisis de la técnica anterior para determinar la concentración de iones de la sangre.

### Sumario

Según la presente invención, en un primer aspecto, se proporciona un sistema para optimizar la suplementación de anticoagulante de citrato en un circuito de filtración sanguínea durante una TRRC de un paciente, tal como se indica en la reivindicación 1.

En un circuito de filtración sanguínea extracorpóreo, tal como una máquina de diálisis, una realización de la invención puede comprender un sistema de control y componentes relacionados que interactúan con dicha una máquina existente, o puede comprender todo el circuito mecánico de fluido extracorpóreo y un sistema de control auxiliar.

Un sistema puede comprender un detector de flujo sanguíneo para detectar un flujo sanguíneo desde un sitio de acceso del paciente al circuito de filtración sanguínea, un sensor de electrolitos para detectar una concentración de varios electrolitos presentes en el flujo sanguíneo, una fuente de solución de citrato que tiene una concentración seleccionada de citrato, una bomba de citrato para causar el flujo de la solución de citrato al circuito de filtración sanguínea, y un controlador tal como un procesador de ordenador acoplado a una memoria, para controlar el flujo de la bomba de citrato. En un aspecto, el controlador puede efectuar flujo de la bomba de citrato ejecutando un algoritmo de control que calcula un caudal de citrato óptimo como una función del flujo sanguíneo detectado, la concentración de electrolito detectada y la concentración de citrato seleccionada, cada uno de los cuales puede ser transmitido como una señal de entrada al controlador.

En diversas realizaciones, el sensor de electrolitos puede detectar uno o más electrolitos vitales, tales como iones de calcio y de magnesio, que pueden perderse desde el plasma sanguíneo del paciente durante el procedimiento de filtración. Una realización del sistema puede estar configurada además con una fuente de solución de electrolitos suplementarios, una bomba de electrolitos e instrumentación relacionada para la detección de la tasa de pérdida de fluido a través de un hemofiltro y para controlar el flujo solución de electrolitos. Otra realización del sistema puede estar configurada además con una fuente de solución de sustitución, una bomba de solución de sustitución, instrumentación relacionada y algoritmos de control para añadir un flujo pre-dilución y/o post-dilución de solución de sustitución al flujo sanguíneo. En otras realizaciones, el sistema puede añadir citrato al flujo sanguíneo como parte de una solución de sustitución, o con un dializado. En base a los parámetros de sistema seleccionados, detectados o calculados, el controlador puede optimizar el flujo de citrato, el flujo de electrolitos, el flujo post-dilución y otros parámetros para mantener una calidad y un flujo deseados del plasma sanguíneo que vuelve al paciente.

### Breve descripción de los dibujos

Las características, objetos y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la descripción detallada expuesta a continuación, considerada en conjunción con los dibujos, en los que:

La Fig. 1 muestra un diagrama esquemático de un sistema según la invención para la optimización del tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato.

La Fig. 2 es un diagrama de un circuito de filtración sanguínea para un tratamiento de TRRC, equipado para un control automatizado usando un sistema según la invención.

La Fig. 3 es otro diagrama de un circuito de filtración sanguínea para un tratamiento de TRRC, configurado para proporcionar solución de sustitución y electrolitos suplementarios desde una fuente común.

5 La Fig. 4 es otro diagrama de un circuito de filtración sanguínea para un tratamiento de TRRC, configurado para proporcionar solución de sustitución y anticoagulante desde una fuente común.

La Fig. 5 muestra un diagrama esquemático ejemplar de un sistema según la invención para controlar los componentes mostrados en las Figs. 1-3.

10 La Fig. 6 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento para controlar el caudal de la bomba de citrato durante un tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato.

La Fig. 7 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento según la invención para controlar el caudal de la bomba de electrolitos durante un tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato.

La Fig. 8 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento según la invención para calcular la tasa de ultrafiltración durante un tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato.

15 La Fig. 9 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento según la invención para controlar el caudal de post-dilución durante un tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato.

La Fig. 10 es un diagrama de flujo que ilustra la interdependencia de los parámetros de entrada y de salida, derivados de los componentes de un circuito de filtración sanguínea, para automatizar y optimizar un tratamiento de TRRC según la invención.

20 **Descripción detallada**

Una realización ejemplar de la presente invención proporciona un sistema experto para optimizar una terapia de TRRC que usa un anticoagulante regional con citrato. Las realizaciones ejemplares de los procedimientos presentados en la presente memoria calculan los caudales óptimos para la introducción o el paso de diversos fluidos a través de un circuito mecánico de fluido extracorpóreo empleado para efectuar la TRRC. Los cálculos del caudal pueden ser realizados usando 25 fórmulas que dependen de entradas que representan parámetros fijos o medidos que operan a lo largo del circuito. Los resultados calculados pueden ser transmitidos manualmente por un técnico que lee los resultados y ajusta los caudales en consecuencia, o pueden ser transmitidos de manera automática desde un procesador central como señales de control en un sistema según una realización de la invención que incluye el procesador, el software de cálculo y el circuito extracorpóreo.

30 La Fig. 1 muestra un diagrama esquemático de una realización de un sistema 100 según la invención. El sistema 100 puede ser usado en combinación con otros equipos de TRRC (tales como una máquina de diálisis) para proporcionar anticoagulación regional con citrato. De esta manera, parte o la totalidad de los componentes del sistema 100 pueden formar una parte integral del circuito extracorpóreo. Un ordenador central o controlador 11 puede permitir a un usuario controlar manual o automáticamente otros componentes dentro del sistema 100. Básicamente, estos pueden incluir un detector 13 de flujo sanguíneo, un sensor 15 de electrolitos, una fuente 17 de solución de citrato y una bomba 19 de citrato. El controlador 11 se comunica con cada uno de estos componentes a través de la línea 12 de señal. La línea 12 de señal puede estar compuesta por uno o más cables o grupos de cables eléctricos o buses adecuados para la transmisión de señales eléctricas analógicas o digitales. En otra realización, el bus 12 puede representar uno o más 35 enlaces inalámbricos.

40 El controlador 11 puede incluir una CPU 21, que puede ser un ordenador de propósito general, un ordenador personal u otro componente basado en un microprocesador o un microcontrolador adecuado conocido en la técnica. Una memoria 23 legible por ordenador, accesible por la CPU 21, puede ser integral a la CPU 21 o puede estar acoplada por separado al mismo. La memoria 23 puede incluir software, ejecutable por la CPU 21, para efectuar diversas funciones del controlador, incluyendo la recepción de señales de entrada del sistema y la transmisión de señales de control de salida. La memoria 45 23 puede incluir también cualquier software de sistema operativo convencional esencial para las operaciones de computación básicas. El controlador 11 puede incluir además dispositivos periféricos tales como una unidad 25 de visualización y una interfaz 27 de usuario. La unidad 25 de visualización y la interfaz 27 de usuario pueden ayudar a un usuario durante la operación manual del sistema. Por ejemplo, el controlador 11 puede realizar un cálculo para determinar un caudal dentro del circuito extracorpóreo, y puede mostrar los resultados del cálculo en la unidad 25 de visualización. 50 Un usuario que lee estos resultados puede ajustar manualmente a continuación un componente de circuito. O el usuario puede ajustar el componente de manera remota mediante la entrada manual de pulsaciones de teclado en la interfaz 27 de usuario.

5 El detector 13 de flujo sanguíneo detecta el flujo o el caudal de sangre tomado de un sitio de acceso de un paciente durante la TRRC. El detector 13 de flujo sanguíneo puede ser cualquier detector comercial conocido en la técnica y usado normalmente para este propósito, tal como un detector de tipo Doppler de infrarrojos o ultrasonidos, no invasivo. En una realización, el detector 13 de flujo sanguíneo puede incluir un sensor de presión para detectar una presión diferencial entre dos puntos en el flujo sanguíneo, para la derivación de una señal representativa del flujo sanguíneo.

10 El sensor 15 de electrolitos puede ser cualquier sensor o sistema de detección capaz de analizar la sangre para determinar la presencia de electrolitos específicos, tales como iones de bicarbonato, calcio, cloruro, cobre, glucosa, hierro, magnesio, manganeso, fosfato, potasio, sodio o zinc. Por ejemplo, el sensor 15 de electrolitos puede ser un sensor electroquímico, tal como un analizador de gases en sangre continuo, un sensor cerámico conductor iónico, un electrodo conductor de iones o un sensor que emplea un transistor de efecto campo sensible a los iones. De manera alternativa, el sensor 15 de electrolitos puede incluir un espectrómetro de masas para analizar muestras discretas tomadas del flujo sanguíneo a intervalos de tiempo predeterminados. En una realización, el sensor 15 de electrolitos detecta la concentración de iones de calcio y la concentración de iones de magnesio.

15 La solución 17 de citrato puede ser cualquier recipiente adecuado para contener un volumen de iones citrato en solución. Una bolsa de transfusión o infusión que contiene una solución de ácido cítrico o citrato trisódico de una concentración seleccionada puede ser usada para este propósito. La bomba 19 de citrato puede estar conectada para extraer un flujo de una solución 17 de citrato para complementar el flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo. La bomba 19 de citrato puede ser cualquier bomba disponible en el mercado adecuada usada normalmente en el campo médico para bombear sangre, tal como una bomba de diafragma, centrífuga o peristáltica.

20 El sistema 100 funciona mediante la recepción, por parte del controlador 11, de señales de entrada desde el detector 13 de flujo sanguíneo y el sensor 15 de electrolitos, que representan el flujo sanguíneo y la concentración de electrolitos, respectivamente. A continuación, el controlador 11 puede calcular un caudal de citrato óptimo como una función del flujo sanguíneo detectado, la concentración de electrolito detectada y la concentración de citrato seleccionada. En una realización, la CPU 21 realiza este cálculo ejecutando un algoritmo almacenado en la memoria 23. A continuación, el controlador 11 transmite una señal de salida que representa el caudal de citrato óptimo a la bomba 19 de citrato que, en respuesta a la recepción de la señal de salida, ajusta su velocidad para conseguir el caudal óptimo.

25 En una realización preferente de un sistema según la invención, el algoritmo para calcular el caudal de citrato óptimo, E, puede expresarse como  $E = f(A, B, C, D)$ , en la que A es un caudal de sangre detectado por el detector 13 de flujo sanguíneo, B es una concentración de iones de calcio detectada por el sensor 15 de electrolitos, C es una concentración de citrato seleccionada para la solución 17 de citrato y D es una concentración de iones de magnesio detectada por el sensor 15 de electrolito. En una realización, E puede expresarse como:

$$E = A \times (B + D) / C \quad (1)$$

35 En otra realización, una solución 17 de citrato puede contener una concentración de ácido cítrico seleccionada y una concentración de citrato trisódico seleccionada. En esta realización, el controlador 11 puede calcular un caudal de citrato óptimo, una función del flujo sanguíneo, una concentración de electrolito, una concentración de ácido cítrico y una concentración de citrato trisódico. Por ejemplo, para optimizar el caudal de citrato durante una TRRC, el controlador 11 puede controlar el caudal  $E = f(A, B, C, D, G)$  de la bomba 19 de citrato según:

$$E = A \times (B + D) / (C + G) \quad (2)$$

40 en la que A es un caudal de sangre detectado por el detector 13 de flujo sanguíneo, B es una concentración de iones de calcio detectada por el sensor 15 de electrolitos, C es una concentración de ácido cítrico seleccionada para la solución 17 de citrato, D es una concentración de iones de magnesio detectada por el sensor 15 de electrolitos y G es una concentración de citrato trisódico seleccionada para la solución 17 de citrato.

45 La Fig. 2 ilustra otra realización de la invención como un sistema 200, equipado para un control automatizado, en el que el citrato se añade como una solución anticoagulante pre-dilución. El sistema 200 incluye también componentes adicionales en un circuito de filtración sanguínea o riñón artificial que pueden ser usados, por ejemplo, en terapias TRRC, HVVC o HFAV.

50 Un sitio 29 de acceso sanguíneo del paciente proporciona una fuente para extraer un flujo de sangre 20 sin filtrar de un paciente y pasarlo al circuito extracorpóreo. Una bomba 31 sanguínea proporciona la fuerza mecánica requerida para mantener un flujo continuo de sangre. Al igual que la bomba 19 de citrato, la bomba 31 sanguínea puede ser cualquier bomba convencional conocida en las técnicas médicas y adecuada para el propósito, tal como una bomba peristáltica. El

5 detector 13 de flujo sanguíneo, que puede ser un sensor de presión o un monitor de flujo, mide el flujo sanguíneo extraído por la bomba 31 sanguínea. El detector 13 de flujo sanguíneo puede transmitir una señal de realimentación que representa el flujo sanguíneo a un controlador 11. La bomba 19 de citrato suplementa el flujo 20 sanguíneo con un flujo 22 de anticoagulante con iones de citrato de la solución 17 de citrato. La solución 17 de citrato puede contener una concentración seleccionada de ácido cítrico, citrato trisódico y/u otra fuente de iones citrato.

10 Un anticoagulante opcional, tal como heparina, puede añadirse aguas arriba del hemofiltro 39 usando una bomba 33 de heparina para inyectar un flujo 24 al flujo 20 sanguíneo. Un sensor 35 de presión prefiltro mide la presión en el flujo 20 sanguíneo aguas arriba del hemofiltro 39. El sensor 35 de presión puede transmitir una señal que representa la presión o el flujo a un controlador 11. También aguas arriba del hemofiltro 39, una bomba 37 pre-dilución puede complementar adicionalmente el flujo 20 sanguíneo sin filtrar con un flujo 26 desde una fuente de fluido 43 de sustitución. Particularmente para las terapias HFHV, un fluido 43 de sustitución puede ser necesario para mantener un volumen de plasma sanguíneo adecuado en el paciente. El fluido 43 de sustitución puede ser cualquier fluido intravenoso estéril que tenga una concentración de electrolitos similar a la del plasma.

15 El hemofiltro 39 transfiere agua y solutos de desecho de la sangre. Durante una TRRC, el hemofiltro 39 realiza la función de un riñón artificial o filtro de diálisis. El hemofiltro 39 puede estar construido con dos trayectorias de flujo separadas entre sí por una membrana semi-permeable. Una trayectoria de flujo pasa el flujo 20 sanguíneo, mientras que la segunda trayectoria 32 de flujo pasa a un dializado, preferentemente en una dirección opuesta a la del flujo 20 sanguíneo, para promover un gradiente de difusión. Como en los sistemas de diálisis convencionales, el dializado contiene una concentración de solutos de una concentración inferior que la que se encuentra en el flujo 20 sanguíneo sin filtrar. Por  
20 medio de ósmosis y/o presión diferencial a través de la membrana semi-permeable, el hemofiltro 39 retira los productos de desecho no deseados del flujo 20 sanguíneo para atraerlos a la trayectoria 32 de flujo de dializado.

25 Una bomba 49 de filtración, que puede ser de construcción similar a otras bombas en el circuito, extrae dializado del hemofiltro 39 y lo pasa a la trayectoria 32 de flujo de dializado, que conduce a un colector 51 de dializado. Un sensor de presión de filtrado en la trayectoria 32 de flujo puede estar instalado para detectar el caudal de dializado, y transmitir una señal de realimentación que representa el caudal de dializado al controlador 11. El dializado que se acumula en el colector 51 puede desecharse como un producto de desecho.

30 El dializado en la trayectoria 32 de flujo puede ser dirigido a través de un detector 46 de fugas de sangre, que puede estar configurado para generar una alarma tras la detección de la presencia excesiva de plasma sanguíneo en la trayectoria 32 de flujo de dializado. Un ejemplo de un detector 46 de fugas de sangre es un sensor óptico no invasivo fabricado por Introtek Intl. de Edgewood, NY. El funcionamiento del detector de fugas Introtek se basa en el principio de absorción de la luz. El flujo de dializado es dirigido al detector de fugas a través de tubos de plástico transparente, a cuyo interior se dirige un haz de luz. La cantidad específica de luz absorbida por el dializado es comparada con un umbral calibrado preestablecido. Si el umbral es superado debido a una cantidad excesiva de sangre que se escapa a la trayectoria 32 de flujo a través de una perforación en la membrana del hemofiltro 39, el detector de fugas óptico puede generar una señal de alarma analógica o digital para indicar una condición de fuera de tolerancia. En una realización, el controlador 11  
35 puede recibir esta alarma y, en respuesta a la misma, puede apagar la bomba 31 sanguínea, interrumpiendo de esta manera la TRRC hasta que el hemofiltro 39 pueda ser reemplazado.

40 Un flujo 40 de sangre filtrada sale del hemofiltro 39 en el lado aguas abajo del filtro. Un sensor 15 de electrolitos puede estar instalado en el flujo 40 de salida para detectar diversos niveles de electrolitos y transmitir señales que representan esos niveles a un controlador 11. Un flujo 28 post-dilución puede complementar el flujo 40 sanguíneo filtrado aguas abajo del hemofiltro 39. Una bomba 53 post-dilución extrae el flujo 28 desde una fuente de fluido de sustitución. En una realización, la fuente 43 proporciona la fuente de fluido de sustitución tanto para la bomba 37 pre-dilución como para la bomba 53 post-dilución.

45 En la realización mostrada, el flujo 26 pre-dilución y el flujo 28 post-dilución se originan a partir de un flujo 30 común de fluido 43 de sustitución que sale desde la fuente 43. Pueden instalarse un sensor 55 de temperatura y un calentador 57 en las trayectorias de flujo de fluido de sustitución, preferentemente dentro de la trayectoria de flujo 30 común, para controlar la temperatura de fluido de sustitución. El sensor 55 de temperatura puede transmitir una señal analógica o digital que representa la temperatura del fluido de sustitución al controlador 11. En respuesta a la recepción de una señal de temperatura, el controlador 11 puede activar o desactivar el calentador 57 o si no ajustar la salida del calentador 57, por  
50 ejemplo, transmitiendo una señal de control que varía la cantidad de corriente eléctrica que alimenta un elemento calefactor eléctrico del calentador 57. De esta manera, la temperatura del flujo 40 sanguíneo filtrado puede mantenerse a un nivel óptimo cuando se suministra de nuevo al paciente.

55 Puede colocarse un sensor 41 de presión post-filtro en la trayectoria del flujo 40 sanguíneo para realizar mediciones de presión y de flujo aguas abajo del hemofiltro 39. El sensor 41 de presión puede transmitir una señal que representa la presión o el flujo a un controlador 11. Puede colocarse una trampa 61 de burbujas de aire en el flujo 40 sanguíneo para eliminar las micro-burbujas no deseadas.

Puede proporcionarse una fuente 63 de electrolitos para reponer el flujo 40 sanguíneo con electrolitos tales como bicarbonato, calcio, cloruro, cobre, glucosa, hierro, magnesio, manganeso, fosfato, potasio, sodio y zinc cuyos niveles pueden haberse reducido durante la filtración. En una realización, la fuente 63 de electrolitos proporciona una solución que contiene iones de calcio e iones de magnesio, contenidas, por ejemplo, en una bolsa de transfusión o de infusión. Una bomba 65 de electrolitos, que puede tener una construcción similar a otras bombas en el circuito, extrae la solución de electrolitos de la fuente 63 de electrolitos la pasa a un flujo 36 que complementa el flujo 40 sanguíneo.

Puede colocarse un detector 67 de burbujas de aire en el flujo 40 sanguíneo aguas abajo de la trampa 61 de burbujas y, preferentemente, aguas abajo de todas las bombas en el circuito, para detectar la presencia no deseada de burbujas de aire o huecos de aire en el flujo 40 sanguíneo. Cualquier detector de burbujas de aire conocido en las técnicas médicas, tales como los que operan en la tecnología de detección por ultrasonidos o infrarrojos, puede ser usado para este propósito. Puede colocarse una pinza 69 automática entre el detector 67 de burbujas de aire y el sitio 71 de retorno de sangre del paciente. En una realización, puede emplearse una válvula de solenoide como pinza 69 automática. En otra realización, el detector 67 de burbujas de aire y la pinza 69 automática se interrelacionan electrónicamente con el controlador 11. En respuesta a la detección del paso de un espacio de aire o burbuja de aire, el detector de burbujas de aire puede transmitir una señal de alarma al controlador 11. En respuesta a la recepción de la señal de alarma, el controlador 11 puede generar una señal de accionamiento a la pinza 69 automática, causando que detenga el flujo sanguíneo. En otra realización, la misma señal de accionamiento puede apagar la bomba 31 sanguínea.

La Fig. 3 es otro diagrama de un circuito de filtración sanguínea para el tratamiento de TRRC que puede ser optimizado para la anticoagulación regional con citrato según una realización de la invención. Esta realización puede ser adecuada para la terapia de tipo HVVC. El sistema 300 mostrado en la Fig. 3 puede estar configurado para proporcionar solución de sustitución y electrolitos suplementarios desde una fuente común.

El sistema 300 funciona de manera similar al sistema 200. Sin embargo, en el sistema 300, el fluido de sustitución puede ser introducido solamente como fluido post-dilución, aguas abajo del hemofiltro 39, por la bomba 53 post-dilución. No se proporciona flujo pre-dilución o fluido de sustitución. El sistema 300 puede estar caracterizado también por la ausencia de una bomba de electrolitos separada. La bomba 53 post-dilución puede proporcionar tanto fluido de sustitución como solución de electrolitos suplementarios, eliminando de esta manera la necesidad de la bomba de electrolitos. Los electrolitos suplementarios pueden ser incluidos dentro de fluido 44 de sustitución, o los electrolitos pueden ser proporcionados desde una fuente separada acoplada a la bomba 53. En una realización, los electrolitos suplementarios son proporcionados por una solución basada en cloruro que incluye iones de calcio y de magnesio.

La Fig. 4 ilustra otro circuito de filtración sanguínea para la optimización de una TRRC usando anticoagulación regional con citrato según una realización de la invención. En esta realización, adecuada para HVVC o HDVVC, el sistema 400 está configurado para proporcionar solución de sustitución y anticoagulante de citrato desde una fuente común. La fuente común puede estar conectada para proporcionar un fluido de sustitución pre-dilución, o para proporcionar una solución de dializado.

El sistema 400 opera de manera similar a los circuitos de filtración sanguínea descritos anteriormente. En este circuito, una fuente de iones citrato se combina con, y se proporciona a partir de, una fuente de fluido 45 de sustitución. La bomba 53 puede bombear fluido 45 a través de una o ambas de las dos trayectorias 27 y 29 de flujo. El flujo 27 proporciona un suplemento pre-dilución con anticoagulante de citrato al flujo 20 sanguíneo que entra al hemofiltro 39. El flujo 29 proporciona un flujo de dializado con anticoagulante de citrato a la ruta 32 de flujo de dializado. De esta manera, un anticoagulante de citrato puede ser aplicado a lo largo de cualquiera de las superficies de la membrana de hemofiltro, como un fluido de sustitución pre-dilución o como un dializado. Cuando se proporciona como un fluido de sustitución pre-dilución, puede usarse un sensor, tal como un sensor 73 de presión, para detectar el flujo 27, o el caudal, o la presión en la línea pre-dilución. Obsérvese también que el citrato puede añadirse a través de la bomba 53, por lo tanto es posible que el sistema 400 no necesite la bomba 19 de citrato separada o la fuente de solución 17 de citrato, del sistema 200. En otra realización, el citrato puede ser añadido a través de un fluido de sustitución post-dilución.

La Fig. 5 muestra un diagrama esquemático de un sistema 500 ejemplar según otra realización de la invención para controlar los componentes mostrados en las Figs. 2-4. Al igual que en la realización del sistema 100, un controlador 11 se comunica con los componentes dentro del circuito de filtración sanguínea a través de la línea 12 de señal. A través de este enlace de comunicación, la instrumentación, tal como un sensor 15 de electrolitos, un detector 46 de fugas de sangre, un sensor 55 de temperatura, un detector 67 de burbujas de aire y unos sensores 13, 35, 41, 47 y 73 de presión, pueden transmitir señales que representan los parámetros del sistema detectados o medidos para la entrada al controlador 11. En respuesta a la recepción de las señales de entrada, el controlador 11 puede generar automáticamente señales de control a través de la línea 12 de señal para los componentes de accionamiento, tales como la bomba 19 de citrato, la bomba 31 sanguínea, la bomba 33 de heparina, la bomba 37 pre-dilución, la bomba 49 de filtración, la bomba 53 post-dilución, la bomba 65 de electrolitos y la pinza 69 automática. Por ejemplo, uno o más de los sensores de presión puede proporcionar una retroalimentación que representa un caudal al controlador 11 para su introducción a un algoritmo de control PID o de espacio de estados. La forma de las señales de control generadas automáticamente desde el

controlador 11 puede determinarse según los algoritmos de control almacenados en la memoria 23 y ejecutados por la CPU 21. De manera alternativa, la CPU 21 puede mostrar los resultados calculados en una pantalla 25 para el ajuste manual de los parámetros del sistema a través de la interfaz 27 de usuario. En otra realización, los datos pueden ser almacenados en la memoria 23 (por ejemplo, como una tabla de búsqueda) para su uso en el cálculo de las señales de control del sistema.

La Fig. 6 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento 600 para controlar el caudal de la bomba de citrato durante el tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato. Las etapas del procedimiento 600 pueden llevarse a cabo de manera manual o automática. El procedimiento 600 comienza con la etapa 81. En esta primera etapa, un caudal de sangre, denotado A, puede ser detectado en un paciente sometido a TRRC. Puede usarse un detector 13 de flujo sanguíneo para realizar esta etapa. El detector de flujo sanguíneo puede ser operado de manera manual por un trabajador de la salud, o de manera automática como un componente integral de un sistema según la invención. La próxima etapa 82 es otra etapa de detección, en la que se detecta la concentración B de calcio en una muestra sanguínea del paciente. Una vez más, esta etapa puede ser realizada de manera automática por el sistema o de manera manual por un trabajador usando un sensor de electrolitos adecuado para el propósito.

En la siguiente etapa 83, una concentración C de ácido cítrico puede ser seleccionada para la terapia. La concentración de ácido cítrico puede ser seleccionada para un fluido de sustitución pre-dilución, para un fluido de sustitución post-dilución o para una solución de dializado. A continuación, en la etapa 84, una concentración D de magnesio en una muestra sanguínea del paciente puede ser detectada, manual o automáticamente, usando un sensor de electrolitos apropiado. La siguiente etapa en la secuencia es la etapa 85, que es una etapa opcional, dependiendo de si se usa la ecuación (1) o la ecuación (2) en el cálculo final de la etapa 611. Si se usa la ecuación (1), no puede realizarse la etapa 85. Si se usa la ecuación (2), la etapa 85 puede ser realizada seleccionando una concentración G de citrato trisódico como anticoagulante para complementar el flujo sanguíneo en un circuito de filtración extracorpóreo. La concentración G de citrato trisódico puede ser seleccionada para un fluido de sustitución pre-dilución, para un fluido de sustitución post-dilución o para una solución de dializado.

La etapa final del procedimiento 600 es la etapa 86. En la etapa 86 se realiza un cálculo para controlar el caudal E de citrato, o de manera equivalente, para controlar el caudal E de una bomba de citrato, una bomba de sustitución o una bomba de dializado, dependiendo de qué bomba se ha seleccionado para proporcionar una fuente de iones citrato. Si no se ha realizado la etapa 85 opcional, la etapa 86 controla el caudal de citrato según la ecuación (1). Si se ha realizado la etapa opcional 85, la etapa 86 controla el caudal de citrato según la ecuación (2), tal como se muestra en la Fig. 6. En cualquier caso, la etapa 86 puede ser realizada automáticamente usando un controlador, tal como el controlador 11. En este caso, el controlador 11 realizaría la etapa 86 en respuesta a la recepción de señales de entrada para los parámetros A, B, C, D y G correspondientes a las etapas anteriores del procedimiento.

De manera alternativa, una o más etapas del procedimiento 600 pueden representar también la introducción manual de un parámetro del sistema en una fórmula para calcular el caudal de citrato. Por ejemplo, cada etapa puede ser realizada manualmente, usando instrumentación apropiada. A continuación, en la etapa 86, un usuario introduce los resultados de todas las etapas anteriores en un controlador. Puede usarse una interfaz de usuario para este propósito. En respuesta a las entradas, el controlador puede ajustar automáticamente el caudal de la bomba de citrato usando un cálculo apropiado. Debería apreciarse que no es necesario que las etapas 81 a 85 del procedimiento 600 se realicen en la secuencia ilustrada. Cualquier secuencia, o realización simultánea de estas etapas, puede producir un resultado deseado en la etapa 86 final.

La Fig. 7 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento 700 para controlar el caudal de la bomba de electrolitos durante el tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato. El procedimiento 700 puede ser realizado en conjunción con el procedimiento 600. En el procedimiento 700, una bomba de electrolitos (por ejemplo, la bomba 65) puede proporcionar iones de calcio e iones de magnesio para reponer estos electrolitos que se pierden en el procedimiento de filtración.

El procedimiento 700 comienza en la etapa 87, en la que una concentración [Ca] de iones de calcio puede ser seleccionada para una solución de electrolitos. De manera similar, en la etapa 88, una concentración [Mg] de iones de magnesio puede ser seleccionada para una solución de electrolitos. En una realización, [Ca] y [Mg] se seleccionan para una solución común basada en cloruro.

En la etapa 81 siguiente, un caudal de sangre, A, puede ser detectado para un paciente sometido a TRRC. En una realización, esta etapa puede ser idéntica a la etapa 81 del procedimiento 600. Otra etapa de detección puede ser realizada en la etapa 89. En la etapa 89, una tasa de pérdida de fluido, S, puede ser detectada midiendo la tasa de migración de plasma través de la membrana semi-permeable de un riñón artificial en servicio durante la TRRC. La tasa de pérdida de fluido S puede ser detectada mediante la medición volumétrica del plasma con el tiempo, o por un sensor de flujo o de presión apropiado (tal como el sensor 47) colocado en una línea de flujo de salida del hemofiltro (es decir, trayectoria 32 de flujo). En un ejemplo en el que está presente el flujo de dializado, la resta de un caudal de dializado



conocida de la tasa de salida del hemofiltro producirá un valor para S. Una o más de las etapas 81, 87, 88 y 89 pueden ser etapas de recopilación de datos o de entrada de datos, y pueden ser realizadas simultáneamente, o en cualquier secuencia deseada.

5 La etapa final en el procedimiento 700 es la etapa 90, que puede ser una etapa de cálculo y de control. En esta etapa, puede realizarse un cálculo para controlar el caudal V de la bomba de electrolitos. En una realización, la etapa 90 calcula V como una función de [Ca], [Mg], A y S. El resultado de este cálculo puede ser transmitido automática o manualmente como una señal de control de entrada a la bomba de electrolitos para controlar la introducción de electrolitos al flujo sanguíneo después de la filtración.

10 La Fig. 8 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento 800 para calcular la tasa de ultrafiltración durante el tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato. El procedimiento 800 puede ser usado en conjunción con los procedimientos 600 y 700 para controlar el procedimiento de TRRC global.

15 El procedimiento 800 puede contener tres etapas para adquirir datos de entrada para su cálculo final. La primera de estas etapas es la etapa 86, para calcular un caudal E de la bomba de citrato. Esta etapa puede ser realizada de manera idéntica a la etapa 86 del procedimiento 600. La segunda etapa es la etapa 89, que puede ser una etapa de detección para detectar la tasa S de pérdida de fluido. Esta etapa puede ser realizada de manera idéntica a la etapa 89 del procedimiento 700. La tercera etapa es la etapa 90, para calcular un caudal V de la bomba de electrolitos. La etapa 90 puede ser realizada de manera idéntica a la etapa 90 del procedimiento 700. Una vez adquiridos los datos de entrada desde estas tres etapas, simultáneamente o en cualquier orden secuencial, puede ejecutarse un etapa 91 de cálculo final. En la etapa 91, puede calcularse una tasa I de ultrafiltración como una función de E, S y V.

20 La Fig. 9 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento 900 para controlar el caudal post-dilución durante el tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato. El procedimiento 900 puede ser usado también en conjunción con los procedimientos descritos anteriormente para un control integral de un sistema de TRRC según la invención.

25 Las tres primeras etapas ilustradas en el diagrama de flujo de la Fig. 9 pueden ser realizadas de manera idéntica o de manera similar a las etapas descritas anteriormente. La etapa 81 puede ser realizada como en el procedimiento 600 para detectar un caudal A sanguíneo. La etapa 85 puede ser realizada como en el procedimiento 600 para seleccionar una concentración G de citrato trisódico. La etapa 91 puede ser realizada como en el procedimiento 800 para calcular una tasa I de ultrafiltración.

30 En la etapa 92 siguiente, una concentración de sodio, P, puede ser seleccionada para una solución de sustitución pre-dilución usada para suplementar el flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo. Por ejemplo, la etapa 92 puede incluir la especificación de una concentración de sodio apropiada para la fuente 43 de fluido de sustitución en el sistema 200. La etapa siguiente, 93, puede ser una etapa de detección para detectar un caudal de fluido pre-dilución, Y. Un sensor de flujo, un sensor de presión (por ejemplo, el sensor 73), o una combinación de sensores de presión puede ser colocada en la trayectoria de flujo del fluido pre-dilución o en cualquier otro lugar en el circuito para detectar este caudal.

35 La etapa final del procedimiento 900 es etapa 94. Las etapas anteriores a la etapa 94 pueden ser realizadas simultáneamente o en cualquier secuencia conveniente. En la etapa 94, puede realizarse un cálculo usando los resultados de las etapas de los procedimientos anteriores como entradas para llegar a un valor de salida para controlar el caudal, R, del fluido de sustitución post-dilución. Es decir, R puede calcularse como una función de A, G, I, P e Y. En una realización, este cálculo puede ser realizado automáticamente para controlar el caudal de salida suministrado por una bomba 53 post-dilución.

45 La Fig. 10 es un diagrama de flujo de una realización de un procedimiento que ilustra la interdependencia de los diversos parámetros de entrada y salida descritos en todos los procedimientos anteriores. En este gráfico, el procedimiento 1000 combina los procedimientos 600, 700, 800 y 900 en un único procedimiento para derivar los parámetros de salida, a partir de los componentes de un circuito de filtración sanguínea, para automatizar y optimizar el tratamiento de TRRC usando anticoagulación regional con citrato.

50 Hay tres tipos de bloques de procedimiento ilustrados en el gráfico de la Fig. 10. Un bloque rectangular denota una etapa de selección, en la que puede seleccionarse un parámetro de entrada del procedimiento, tal como una concentración química. Un bloque con forma de diamante denota una etapa de detección, en la que puede detectarse un parámetro de entrada de procedimiento, tal como un caudal. Un bloque circular denota una etapa de cálculo, que puede producir un parámetro de entrada del procedimiento o un parámetro de salida del procedimiento. Las flechas se originan desde las etapas de entrada de procedimiento y terminan en las etapas de salida del procedimiento. Cada una de las etapas de cálculo mostradas en el diagrama proporciona un caudal, y todos los caudales son interdependientes con el fin de optimizar el funcionamiento del sistema.

De esta manera, según la invención, el caudal E de la bomba de citrato puede ser una función del caudal A sanguíneo, la

concentración B de calcio en el paciente, la concentración C de ácido cítrico, la concentración D de iones de magnesio en el paciente y la concentración G de citrato trisódico.

El caudal V de la bomba de electrolitos puede ser una función del caudal A sanguíneo, la concentración [Ca] de la solución de calcio, la concentración [Mg] de la solución de magnesio y la tasa S de pérdida de fluido.

5 La tasa I de ultrafiltración puede ser una función del caudal E de la bomba de citrato, la tasa S de pérdida de fluido y el caudal V de la bomba de electrolitos.

Y el caudal R de la bomba post-dilución puede ser una función del caudal A sanguíneo, la concentración G de citrato trisódico, la tasa I de ultrafiltración, la concentración P de sodio en la solución de sustitución pre-dilución y el caudal Y pre-dilución.

10 Las secciones siguientes proporcionan una descripción adicional de los algoritmos que pueden ser usados para optimizar las terapias de TRRC. Uno o más de los algoritmos pueden usar códigos que se enumeran en la Tabla 1 a continuación. La tabla incluye una descripción del parámetro y la definición del parámetro representado por cada código. La tabla indica también en la columna más a derecha si el parámetro se ha seleccionado, se ha detectado o se ha calculado. Se proporcionan unidades de dimensiones tales como (ml/min) solamente con fines ilustrativos.

15

TABLA 1

CÓDIGO	PARÁMETRO	DEFINICIÓN	TIPO
A	caudal de sangre (ml/min)	intervalo: 30 a 450 ml/min	detectado
A'	caudal de plasma (ml/min)	depende de A y del hematocrito: $A' = A \times (1 - Hct)$	calculado
B	Pca (mmol/l)	concentración de calcio en plasma del paciente (0,8 a 1,6 mmol/l)	detectado
C	Ccitrato (mmol)	concentración de citrato	seleccionado
D	Pmg	concentración de magnesio en plasma del paciente (0,55 a 1,15 mmol/l)	detectado
E	caudal de citrato (ml/h)	caudal de citrato necesario para quelar todos los iones de Ca y Mg del plasma del paciente	calculado
F	Pna (mmol/h)	concentración de Na en el plasma del paciente (125 a 155 mmol/l)	detectado
G	Nacitrato (mmol/h)	concentración de sodio en solución de citrato	seleccionado
H	Na en (mmol/h)	nº de mmol de Na que entran en el hemofiltro por hora	calculado
I	tasa de UF (ml/h)	cantidad de filtración no devuelta al paciente	calculado
J	caudal sanguíneo de salida (ml/min)	caudal de sangre justo después del hemofiltro	calculado
K	Na filtrado (mmol/h)	nº de moléculas de Na filtradas por hora	calculado
L	Na de salida (mmol/h)	nº de moléculas de Na que salen del hemofiltro por hora	calculado
M	coeficiente de cribado de Na+	coeficiente de cribado de Na a través del hemofiltro	seleccionado
M'	coeficiente de cribado de citrato trisódico	coeficiente de cribado de citrato trisódico a través del hemofiltro	seleccionado
(Cont.)			
N	caudal de filtración (ml/h)	volumen total de filtración a través del hemofiltro	calculado
O	Na de entrada (mmol/l)	concentración de Na en plasma justo antes del	calculado

		hemofiltro	
P	Na pre-dilución (mmol/l)	concentración de Na en solución de sustitución pre-dilución	seleccionado
P'	Na post-dilución	concentración de Na en solución de sustitución post-dilución	seleccionado
R	caudal de sustitución	caudal de sustitución post-dilución	calculado
S	tasa de pérdida de fluido (ml/h)	tasa de pérdida de fluido deseada para el paciente, por hora (0 a 2.000 ml/h)<	detectado
T	coeficiente de cribado de cacitrato	coeficiente de cribado de citrato de calcio a través del hemofiltro	seleccionado
T'	coeficiente de cribado de calcio	coeficiente de cribado de calcio a través del hemofiltro	seleccionado
U	concentración de la solución de Ca (mmol/l)	concentración de calcio en solución de cloruro de Ca/Mg	seleccionado
V	caudal de Ca/Mg (ml/h)	caudal de solución cloruro de Ca/Mg	calculado
W	citrato de Ca de entrada (mmol/h)	nº moléculas de citrato de calcio que entran al hemofiltro	calculado
X	fracción de filtración	fracción de filtración a través del hemofiltro	calculado
Y	caudal pre-dilución (ml/h)	caudal de fluido de sustitución pre-dilución	detectado
Z	pérdida total de fluido (ml)	pérdida total de fluido esperada para el paciente	detectado
AA	Na en Ca/Mg	concentración de sodio en solución complementaria de Ca/Mg	seleccionado
AB	protidemia (g/l)	peso total de proteínas en 1 l de plasma antes del hemofiltro	calculado
AC	coeficiente de cribado de MgCitrato	coeficiente de cribado de moléculas de citrato de magnesio a través del hemofiltro	seleccionado
AD	coeficiente de cribado de bicarbonato	coeficiente de cribado de iones bicarbonato (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	seleccionado
AE	Pbicar (mmol/l)	concentración de bicarbonato en plasma del paciente (mmol/l)	detectado
AF	coeficiente de cribado de ácido cítrico	coeficiente de cribado de ácido cítrico con origen en solución de citrato	seleccionado
AG	post-concentración de Ca <sup>++</sup>	concentración de Ca <sup>++</sup> de la solución de sustitución post-dilución	seleccionado

Caudal de citrato

La regulación automática del caudal de citrato durante la TRRC en cualquiera de los sistemas descritos en la presente memoria puede implementarse según las normas proporcionadas en la Tabla 2 siguiente:

TABLA 2

CONDICIÓN

AJUSTE

AG > 0,5 mmol/l	aumentar E en 2,5 mmol/h
0,4 < AG < 0,5 mmol/l	aumentar E en 1,5 mmol/h
0,2 < AG < 0,4 mmol/l	ningún cambio
AG < 0,2 mmol/l	disminuir E en 1,5 mmol/h
7,45 < pH plasmático < 7,55	aumentar E en 1,5 mmol/h
pH plasmático > 7,55	aumentar E en 2,5 mmol/h
aumento de calcio plasmático total	ajustar E según la ecuación (1) o (2)
disminución de calcio plasmático total	ajustar E según la ecuación (1) o (2)
aumento de magnesio plasmático total	ajustar E según la ecuación (1) o (2)
disminución de magnesio plasmático total	ajustar E según la ecuación (1) o (2)
aumento en A	ajustar E según la ecuación (1) o (2)
disminución en A	ajustar E según la ecuación (1) o (2)

5 Cada una de las reglas descritas en la tabla anterior puede ser implementada manualmente por un trabajador de la salud manipulando instrumentos directamente, o a través de una interfaz de usuario a un controlador descrito, por ejemplo, en el sistema 100 o el sistema 500. Las mismas reglas pueden ser implementadas automáticamente por un controlador que ejecuta un algoritmo de ajuste almacenado como una serie de instrucciones o software en una memoria ejecutable por la CPU del controlador.

Caudal de filtración, N

10 El caudal N de filtración total puede ser calculado teniendo en cuenta la presencia de sodio en el circuito. La cantidad de sodio después de la adición de la solución de sustitución post-dilución es igual a la cantidad de sodio que entra al hemofiltro, más la cantidad de sodio introducida por la solución de sustitución post-dilución, menos la cantidad de sodio perdida a través del hemofiltro. Esto puede expresarse algebraicamente como:

$$N = \frac{\{(F \times 60 \times A' - S) - (V \times AA)\} - H \times 1000 + P' \times (Y + E + V + S)}{\{[P - (M \times H / (60 \times A' + E + Y))] \times 1000 \times 1000 / (1000 - AB)\}} \quad (3)$$

o como:

15

$$N = \frac{\{(F \times 60 \times A' - S) - (V \times AA)\} - H \times 1000 + P' \times (Y + E + V + S)}{\{[P' - 1000 \times 1000 / (1000 - AB)] \times [M \times (H - 3 \times H') + M' \times 3 \times H'] / (60 \times A' + E + Y)\}} \quad (4)$$

en la que H' representa el número de moléculas de citrato trisódico en exceso que circulan por hora a través del hemofiltro. H' puede venir determinado por:

20

$$H' = [C \times E / 1000 - (B + D) \times 60 \times A' / 1000] \times (G/3) / C \quad (5)$$

Caudal post-dilución, R

El caudal de filtración N es la suma del caudal R post-dilución, el caudal Y pre-dilución, el caudal E de solución de citrato, el caudal V de la solución Ca/Mg y la tasa S de pérdida de fluido. Por lo tanto, el caudal de fluido de sustitución post-dilución, R, puede calcularse como:

25

$$R = N - (E + S + V + Y) \quad (6)$$

Caudal de la bomba de calcio/magnesio, V

Un procedimiento para el cálculo de un caudal V óptimo de la bomba de Ca/Mg puede estar basado en una suposición de que la concentración total de calcio en la sangre que entra al circuito extracorpóreo es equivalente a la concentración total de calcio que regresa al paciente en la salida del circuito para mantener una calcemia estable. De esta manera, el calcio que regresa al paciente puede ser equivalente al contenido de calcio antes del hemofiltro, más la contribución de calcio de la solución de sustitución post-dilución, más la contribución de calcio de la solución de electrolitos de Ca/Mg, menos el calcio perdido a través del hemofiltro.

Pueden producirse dos situaciones que afectan al algoritmo elegido para el cálculo de V. La primera situación se produce cuando las moléculas de citrato trisódico introducidas al flujo sanguíneo no son suficientes para quelar todo el calcio y el magnesio de la sangre que circula aguas arriba del hemofiltro. En este caso, el caudal V de la bomba de Ca/Mg puede calcularse como:

$$V = [B \times (60 \times A' - S)/1000 - W + (\alpha \times \beta) / \gamma] \times \gamma / (AA - P') \times \beta + (U/1000) \times \gamma$$

en la que  $\alpha = [F \times (60 \times A' - S) - H \times 1000 + P' \times (Y + E + S)]$ ;

$$\beta = 1000 \times [T \times ((E \times C/1000) \times (B/(B + D))) + T' \times (1/2)[W - (E \times C/1000) \times (B/(B + D))];$$

y

$$\gamma = P' \times (60 \times A' + E + Y) \times (1000 - AB) - M \times H \times 1000 \times 1000 \quad (7)$$

En esta primera situación, puede interesante calcular el número de moléculas de calcio filtradas a través del hemofiltro. El número de moléculas de calcio filtradas por hora, denotado como "Calibrado\_1", puede calcularse como:

$$\text{Calibrado}_1 = [\alpha - (V \times AA)] \times \beta / \gamma \quad (8)$$

En la segunda situación, las moléculas de citrato trisódico son suficientes para quelar todo el calcio y el magnesio de la sangre que circula aguas arriba del hemofiltro. En este caso, el caudal V de la bomba de Ca/Mg puede calcularse como:

$$V = [B \times (60 \times A' - S)/1000 - W + (\delta / \epsilon) \times \epsilon / [1000 \times T \times W \times V \times (AA - P') + U/1000 \times \epsilon]$$

en la que  $\delta = 1000 \times T \times W \times (F \times (60 \times A' - S) - H \times 1000 + P' \times (Y + E + S))$ ; y

$$\epsilon = P' \times (60 \times A' + E + Y) \times (1000 - AB) - 1000 \times 1000 \times (M \times (H - 3 \times H') + M' \times 3 \times H') \quad (9)$$

En este segundo caso, el número de moléculas de calcio filtradas por hora, denotado como "Calibrado\_2", puede calcularse como:

$$\text{Calibrado}_2 = 1000 \times T \times W \times (F \times (60 \times A' - S) - (V \times AA) - H \times 1000 + P' \times (Y + E + V + S)) / (60 \times A' + E + Y) \times (1000 - AB) \times (P' - 1000 \times (1000 / (1000 - AB))) \times (M \times (H - 3 \times H') + M' \times 3 \times H') / (60 \times A' + E + Y) \quad (10)$$

Las ecuaciones (8) y (10) pueden ser usadas también para calcular el número de moléculas de magnesio filtradas a través del hemofiltro, simplemente sustituyendo el parámetro B con D.

#### Bicarbonatos filtrados

La concentración de bicarbonato en el plasma sanguíneo durante la TRRC usando anticoagulación regional con citrato también puede ser motivo de preocupación. El citrato añadido al circuito extracorpóreo a través de la solución anticoagulante con citrato (ácido cítrico y citrato trisódico) será convertido más tarde por el hígado y los músculos del paciente en bicarbonato según el ciclo tricarboxílico del ciclo de Krebs. La presente divulgación puede dar cuenta también del citrato convertido en bicarbonato de esta manera, supervisando la eventual concentración de bicarbonato en el plasma

sanguíneo devuelto al paciente. La divulgación puede dar cuenta de las moléculas de bicarbonato en dos casos diferentes.

En el primer caso, puede calcularse la cantidad de moléculas de bicarbonato, BICout\_1, donde el número de moléculas de citrato introducidas por la solución de citrato es igual o menor que la suma del calcio total y magnesio total presentes en el plasma sanguíneo. En este caso, puede usarse la ecuación siguiente:

$$BICout\_1 = N \times [AD \times AE \times 60 \times A' + T \times E \times C \times B + AC \times E \times C \times D] / [1000 \times (B + D) \times (1000 - AB) \times (60 \times A' + E + Y)] \quad (11)$$

En el segundo caso, puede calcularse la cantidad de moléculas de bicarbonato, BICout-2, donde el número de moléculas de citrato introducidas por la solución de citrato es mayor que la suma de calcio total y magnesio total presentes en el plasma sanguíneo. En este caso, puede usarse la ecuación siguiente:

$$BICout\_2 = N \times [AD \times AE \times 60 \times A' + M' \times E \times G/3 - M' \times (B + D) \times 60 \times A' \times (G/3)/C + AF \times E \times (C - G/3) - AF \times (B + D) \times 60 \times A' \times (C - G/3)/C + T \times B \times 60 \times A' + AC \times D \times 60 \times A'] / [1000 \times (1000 - AB) \times (60 \times A' + E + Y)] \quad (12)$$

Las pruebas para las ecuaciones (1) a (12) se proporcionan en la solicitud provisional US 60/719.718.

#### Tratamiento de control

Una realización de un sistema o procedimiento puede evaluar la composición de circuito de plasma con respecto a cada electrolito en el circuito de TRRC, etapa a etapa. Las tablas siguientes proporcionan fórmulas que pueden ser usadas progresivamente para calcular con precisión el número de moléculas o la concentración de cualquier electrolito de interés bajo diversas condiciones y en diversos puntos en el circuito. Las fórmulas mostradas en las tablas pueden ser almacenadas como algoritmos en una memoria 23, como software ejecutable por una CPU 21. Los resultados de los cálculos pueden ser usados de muchas maneras. Por ejemplo, los resultados pueden ser almacenados en la memoria 23, pueden ser usados como entrada a otros algoritmos, o pueden ser mostrados a un usuario a través de una unidad 25 de visualización.

La Tabla 3 proporciona fórmulas para calcular el número de moléculas de cada electrólito que circulan por hora en el circuito extracorpóreo.

La Tabla 4 proporciona fórmulas para calcular el número de moléculas de cada electrólito que circulan por hora después de la adición de citrato.

La Tabla 5 proporciona fórmulas para calcular el número de moléculas de cada electrólito que circulan por hora después de la adición de solución de sustitución pre-dilución.

La Tabla 6 proporciona fórmulas para calcular el número de moléculas de cada electrolito filtradas a través del hemofiltro por hora.

La Tabla 7 proporciona fórmulas que pueden ser usadas para calcular el número de moléculas por hora para cualquier electrolito particular que pasan aguas abajo del hemofiltro.

La Tabla 8 proporciona fórmulas que pueden ser usadas para calcular el número de moléculas de cada electrólito que circulan por hora después de la adición de la solución de sustitución post-dilución.

La Tabla 9 proporciona fórmulas para calcular el número de moléculas de cada electrolito que regresan al paciente.

La Tabla 10 proporciona fórmulas para calcular la concentración en plasma de cada electrolito que regresa al paciente.

TABLA 3

ELECTROLITO	CONCENTRACIÓN EN PLASMA DEL PACIENTE (mmol/l)	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA (mmol/h)
calcio total	TCA	$60 \times A' \times TCA/1000$
magnesio total	TMG	$60 \times A' \times TMG/1000$
sodio	NA	$60 \times A' \times NA/1000$
potasio	K	$60 \times A' \times K/1000$
glucosa	GLU	$60 \times A' \times GLU/1000$
bicarbonatos	BIC	$60 \times A' \times BIC/1000$
fosfato	PH	$60 \times A' \times PH/1000$
cloruros	CL	$60 \times A' \times CL/1000$

En la Tabla 4, la concentración de un electrólito particular en la solución de citrato se denota mediante una abreviatura para el electrolito que precede al término "citrato". Por ejemplo, "Na\_citrato" indica la concentración de sodio en la solución de citrato.

5

TABLA 4

ELECTROLITO	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA DESPUÉS DE CITRATO (mmol/h)
calcio total	$60 \times A' \times TCA/1000$
magnesio total	$60 \times A' \times TMG/1000$
sodio	$60 \times A' \times NA/1000 + E \times Na\_citrato/1000$
potasio	$60 \times A' \times K/1000 + E \times K\_citrato/1000$
glucosa	$60 \times A' \times GLU/1000 + E \times Glu\_citrato/1000$
bicarbonatos	$60 \times A' \times BIC/1000 + E \times Bic\_citrato/1000$
fosfato	$60 \times A' \times PH/1000 + E \times Pho\_citrato/1000$
cloruros	$60 \times A' \times CL/1000 + E \times Cl\_citrato/1000$

En la Tabla 5, la concentración de un electrolito particular en la solución de sustitución pre-dilución se denota mediante una abreviatura para el electrolito que precede al término "pre". Por ejemplo, "Ca\_pre" indica la concentración de calcio en la solución de sustitución pre-dilución.

10

TABLA 5

ELECTROLITO	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA DESPUÉS DE SOLUCIÓN DE SUSTITUCIÓN PRE-DILUCIÓN (mmol/h)
calcio total (CAin)	$60 \times A' \times TCA/1000 + Y \times Ca\_pre/1000$
magnesio total (MGin)	$60 \times A' \times TMG/1000 + Y \times Mg\_pre/1000$
sodio (NAin)	$60 \times A' \times NA/1000 + E \times Na\_citrato/1000 + Y \times P/1000$
potasio (Kin)	$60 \times A' \times K/1000 + E \times K\_citrato/1000 + Y \times K\_pre/1000$

(Cont.)

glucosa (GLUin)	$60 \times A' \times \text{GLU}/1000 + E \times \text{Glu\_citrato}/1000 + Y \times \text{Glu\_pre}/1000$
bicarbonatos (BICin)	$60 \times A' \times \text{BIC}/1000 + E \times \text{Bic\_citrato}/1000 + Y \times \text{Bic\_pre}/1000$
fosfato (PHin)	$60 \times A' \times \text{PH}/1000 + E \times \text{Pho\_citrato}/1000 + Y \times \text{Pho\_pre}/1000$
cloruros (CLin)	$60 \times A' \times \text{CL}/1000 + E \times \text{Cl\_citrato}/1000 + Y \times \text{Cl\_pre}/1000$

En la Tabla 6, el coeficiente de cribado para un electrolito particular, se designa mediante el término "Sie" que precede a una abreviatura para el electrolito. Por ejemplo, "Sie\_K" indica el coeficiente de cribado para potasio.

5

TABLA 6

ELECTROLITO	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA FILTRADAS A TRAVÉS DEL HEMOFILTRO (mmol/h)
calcio total (CAout)	mediante la ecuación (8) o la ecuación (10)
magnesio total (MGout)	mediante la ec. (8) o ec. (10) sustituyendo B con D
sodio (NAout)	mediante la ec. (3) o la ec. (4)
potasio (Kout)	$(1000/(1000 - AB)) \times \text{Sie\_K} \times N / (60 \times A' + E + Y)$
glucosa (GLUout)	$(1000/(1000 - AB)) \times \text{Sie\_Glu} \times N / (60 \times A' + E + Y)$
bicarbonatos (BICout)	mediante la ec. (11) o la ec. (12)
fosfato (PHout)	$(1000/(1000 - AB)) \times \text{Sie\_Pho} \times N / (60 \times A' + E + Y)$
cloruros (CLout)	$(1000/(1000 - AB)) \times \text{Sie\_Cl} \times N / (60 \times A' + E + Y)$

TABLA 7

ELECTROLITO	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA DESPUÉS DEL HEMOFILTRO (mmol/h)
calcio total	CAin - CAout
magnesio total	MGin - MGout
sodio	NAin - NAout
potasio	Kin - Kout
glucosa	GLUin - GLUout
bicarbonatos	BICin - BICout
fosfato	PHin - PHout
cloruros	CLin - CLout

En la Tabla 8, la concentración de la solución de sustitución post-dilución para un electrolito particular se denota mediante una abreviatura para el electrolito que precede al término "post". Por ejemplo, "K\_post" indica la concentración de potasio en la solución de sustitución post-dilución.

10



TABLA 8

ELECTROLITO	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA DESPUÉS DE SOLUCIÓN DE SUSTITUCIÓN POST-DILUCIÓN (mmol/h)
calcio total	$CA_{in} - CA_{out} + Ca_{post} \times R/1000$
magnesio total	$MG_{in} - MG_{out} + Mg_{post} \times R/1000$
sodio	$NA_{in} - NA_{out} + Na_{post} \times R/1000$
potasio	$K_{in} - K_{out} + K_{post} \times R/1000$
glucosa	$GLU_{in} - GLU_{out} + Glu_{post} \times R/1000$
bicarbonatos	$BIC_{in} - BIC_{out} + Bic_{post} \times R/1000$
fosfato	$PH_{in} - PH_{out} + Pho_{post} \times R/1000$
cloruros	$CL_{in} - CL_{out} + Cl_{post} \times R/1000$

5 En la Tabla 9, la concentración de la solución de complementación Ca/Mg para un electrolito particular se denota mediante una abreviatura para el electrolito que precede al término "Cp". Por ejemplo, "Bic\_Cp" indica la concentración de bicarbonato en la solución de complementación CaMg.

TABLA 9

ELECTROLITO	Nº DE MOLÉCULAS POR HORA EN RETORNO AL PACIENTE (mmol/h)
calcio total (CAreturn)	$CA_{in} - CA_{out} + Ca_{post} \times R/1000 + Ca_{Cp} \times V/1000$
magnesio total (MGreturn)	$MG_{in} - MG_{out} + Mg_{post} \times R/1000 + Mg_{Cp} \times V/1000$
sodio (NAreturn)	$NA_{in} - NA_{out} + Na_{post} \times R/1000 + Na_{Cp} \times V/1000$
potasio (Kreturn)	$K_{in} - K_{out} + K_{post} \times R/1000 + K_{Cp} \times V/1000$
glucosa (GLUreturn)	$GLU_{in} - GLU_{out} + Glu_{post} \times R/1000 + Glu_{Cp} \times V/1000$
bicarbonatos (BICreturn)	$BIC_{in} - BIC_{out} + Bic_{post} \times R/1000 + Bic_{Cp} \times V/1000$
fosfato (PHreturn)	$PH_{in} - PH_{out} + Pho_{post} \times R/1000 + Pho_{Cp} \times V/1000$
cloruros (CLreturn)	$CL_{in} - CL_{out} + Cl_{post} \times R/1000 + Cl_{Cp} \times V/1000$

TABLA 10

ELECTROLITO	CONCENTRACIÓN EN PLASMA EN RETORNO AL PACIENTE (ml/min)
calcio total	$1000 \times CA_{return} / (60 \times A' - S)$
magnesio total	$1000 \times MG_{return} / (60 \times A' - S)$
sodio	$1000 \times NA_{return} / (60 \times A' - S)$
potasio	$1000 \times K_{return} / (60 \times A' - S)$
glucosa	$1000 \times GLU_{return} / (60 \times A' - S)$
bicarbonatos	$1000 \times BIC_{return} / (60 \times A' - S)$
fosfato	$1000 \times PH_{return} / (60 \times A' - S)$
cloruros	$1000 \times CL_{return} / (60 \times A' - S)$

## Conclusión

Las metodologías anteriores citadas en la sección de antecedentes proporcionan una orientación insuficiente para controlar el flujo de citrato al torrente sanguíneo durante una TRRC. A un caudal de sangre de 200 ml/min, la recomendación para el flujo de citrato entre estas fuentes varía de 28 a 52,5 mmol/h, con un valor medio de 36,6 mmol/h. Sin embargo, aplicando un procedimiento según la presente invención a cada uno de los sistemas en la literatura citada, se consiguió un valor medio de flujo de citrato de 39,6 mmol/h para un caudal de sangre 200 ml/min. Este valor medio se consiguió con varianza mínima de 0,005 (véase la solicitud provisional US 60/719.718). De esta manera, la presente invención proporciona resultados consistentes, independientemente del tipo de TRRC, e independientemente del caudal de sangre elegido.

Una ventaja adicional proporcionada por la invención es que funciona igualmente bien independientemente de dónde entra el citrato en el circuito. El citrato puede entrar como una solución pre-dilución, como parte de una solución de sustitución pre-dilución o como parte de un dializado. Otra ventaja es que la invención puede controlar el caudal de sangre instantáneo, y también puede ajustar automáticamente el caudal de citrato cada vez que cambia el caudal de sangre. Otra ventaja es que la invención asegura que la concentración plasmática de electrolitos vitales vuelva al paciente con niveles seguros, por ejemplo, que las concentraciones totales de calcio y magnesio en plasma de la sangre que vuelve al paciente sean equivalentes a las concentraciones que entran al circuito extracorpóreo. Otra ventaja es que la invención ajusta sus algoritmos de control en función de si hay presente un exceso de citrato trisódico en el circuito.

Otra ventaja es que el sistema puede proporcionar a un profesional del cuidado de la salud datos instantáneos relacionados con los caudales, la química sanguínea y los niveles de electrolitos en una pantalla en tiempo real conveniente. Por lo tanto, un técnico puede evaluar las condiciones e iniciar el ajuste manual de los parámetros de tratamiento, según se desee. Usando un sistema de control según la invención, un técnico puede comparar las consecuencias de los parámetros de tratamiento automatizados controlador por software. Los resultados pueden ser grabados también en la memoria del sistema, para recopilar datos históricos para probar la optimización. De esta manera, el técnico puede optimizar también un tratamiento para casos específicos. Por ejemplo, es posible que los parámetros deban ser ajustados manualmente o deban ser introducidos manualmente al sistema de control automático para optimizar el tratamiento en base al peso, el género u otras características o dolencias físicas del paciente.

La invención se ha divulgado con un estilo ilustrativo. Por consiguiente, la terminología empleada a lo largo de la presente memoria debe ser considerada de una manera ejemplar en lugar de una manera limitativa. Aunque las personas versadas en la técnica idearán pequeñas modificaciones de la presente invención, debe entenderse que lo que se pretende es que todas esas realizaciones circunscritas dentro del alcance de la patente reivindicada estén incluidas razonablemente dentro del ámbito del avance de la técnica a la que ha contribuido la presente memoria, y que ese alcance no esté restringido excepto a la luz de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

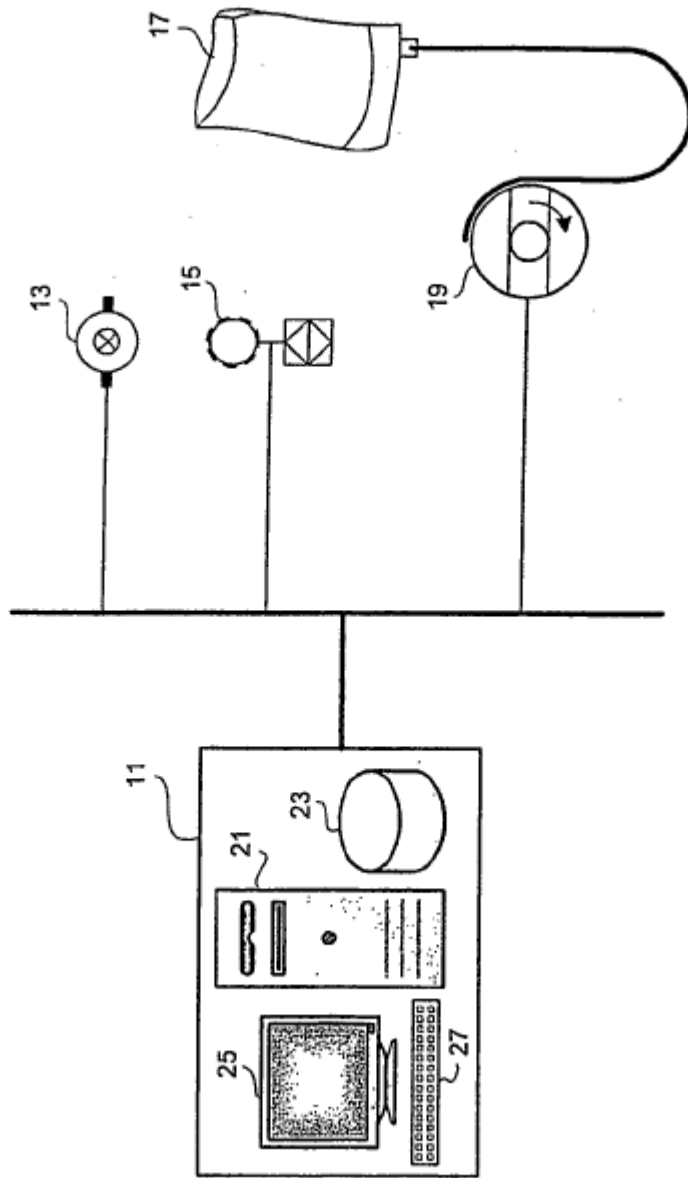
1. Un sistema (100, 200, 300, 400, 500) para optimizar la suplementación con anticoagulante de citrato en un circuito de filtración sanguínea durante una TRRC de un paciente, que comprende:
- 5 una bomba (19) de citrato que causa el flujo de la solución (17) de citrato al circuito de filtración sanguínea; y un controlador, estando el sistema **caracterizado por** un sensor (15) de electrolitos que detecta la concentración de electrolitos en el flujo sanguíneo del paciente; y un detector (13) de flujo sanguíneo para detectar un flujo sanguíneo del paciente, en el que el controlador (11) controla el flujo de la bomba (19) de citrato como una función de la concentración de electrolitos detectada, el flujo sanguíneo detectado y la concentración de la solución (17) de citrato.
- 10 2. El sistema según la reivindicación 1, en el que el controlador (11) comprende además un procesador; y software, ejecutable por el procesador, para determinar un caudal de la bomba de citrato.
3. El sistema según la reivindicación 2, en el que el procesador recibe una entrada que representa la concentración de electrolitos detectada.
- 15 4. El sistema según la reivindicación 1, en el que el sensor (15) de electrolitos detecta la concentración en el flujo sanguíneo de un ion seleccionado de entre el grupo que comprende bicarbonato, calcio, cloruro, cobre, glucosa, hierro, magnesio, manganeso, fosfato, potasio, sodio y zinc.
- 20 5. El sistema según la reivindicación 1, en el que el algoritmo incluye un caudal de la bomba de citrato, E, según  $E(A, B, C, D) = Ax(B+D)/C$ , en la que A es un caudal de sangre detectado, B es la concentración de iones de calcio detectada por el sensor (15) de electrolitos, C es la concentración de la solución (17) de citrato y D es la concentración de iones de magnesio detectada por el sensor de electrolitos.
6. El sistema según la reivindicación 1, en el que la solución (17) de citrato tiene una concentración de ácido cítrico seleccionada y una concentración de citrato trisódico seleccionada, y en el que el controlador (11) controla el flujo de la bomba (19) de citrato como una función del flujo sanguíneo detectado, la concentración de electrolitos detectada, la concentración de ácido cítrico seleccionada y la concentración de citrato trisódico seleccionada.
- 25 7. El sistema según la reivindicación 6, en el que el controlador (11) controla el caudal de la bomba de citrato, E, según  $E(A, B, C, D, G) = A*(B+D)/(C+G)$ , en la que A es el caudal de sangre detectado, B es la concentración de iones de calcio detectada por el sensor (15) de electrolitos, C es la concentración de ácido cítrico seleccionada, D es la concentración de iones de magnesio detectada por el sensor (15) de electrolitos y G es la concentración de citrato trisódico seleccionada.
- 30 8. El sistema según la reivindicación 1, que comprende además:
- un detector (13) de flujo sanguíneo para detectar un flujo sanguíneo del paciente;  
unos medios para detectar la tasa de pérdida de fluido en el circuito de filtración sanguínea;  
una solución (63) de electrolito que tiene una concentración de iones de calcio seleccionada y una concentración de iones de magnesio seleccionada; y
- 35 una bomba (65) de electrolito que causa que el flujo de la solución de electrolitos complemente el flujo sanguíneo post-filtración;  
en el que el controlador (11) controla el flujo de la bomba (65) de electrolito como una función del flujo sanguíneo detectado, la tasa de pérdida de fluido detectada, la concentración de iones de calcio seleccionada y la concentración de iones de magnesio seleccionada.
- 40 9. El sistema según la reivindicación 8, en el que el controlador (11) comprende además un procesador; y software, ejecutable por el procesador, para determinar el caudal de la bomba de citrato y el caudal de la bomba de electrolito, y para calcular una tasa de ultrafiltración como una función de la tasa de pérdida de fluido detectada, el caudal de la bomba de citrato determinado y el caudal de la bomba de electrolito determinado.
10. El sistema según la reivindicación 9, que comprende además
- 45 la solución (17) de citrato que tiene una concentración de citrato trisódico seleccionada;  
una solución (43) de sustitución que tiene una concentración de sodio seleccionada;  
una bomba (37, 53) de solución de sustitución que causa que el flujo de la solución (43) de sustitución complemente el flujo sanguíneo; y  
unos medios para detectar el caudal de la solución de sustitución;
- 50 en el que el controlador (11) determina además un caudal post-dilución como una función del caudal de sangre detectado, la concentración de citrato trisódico seleccionada; la tasa de ultrafiltración calculada, la concentración de

sodio seleccionada de la solución de sustitución y el caudal de la solución de sustitución detectado.

11. El sistema según la reivindicación 1, en el que la solución de citrato complementa el flujo sanguíneo como una solución pre-dilución en el circuito de filtración sanguínea.

5 12. El sistema según la reivindicación 1, en el que la solución de citrato entra en el circuito de filtración sanguínea con un dializado.

100



*FIG. 1*

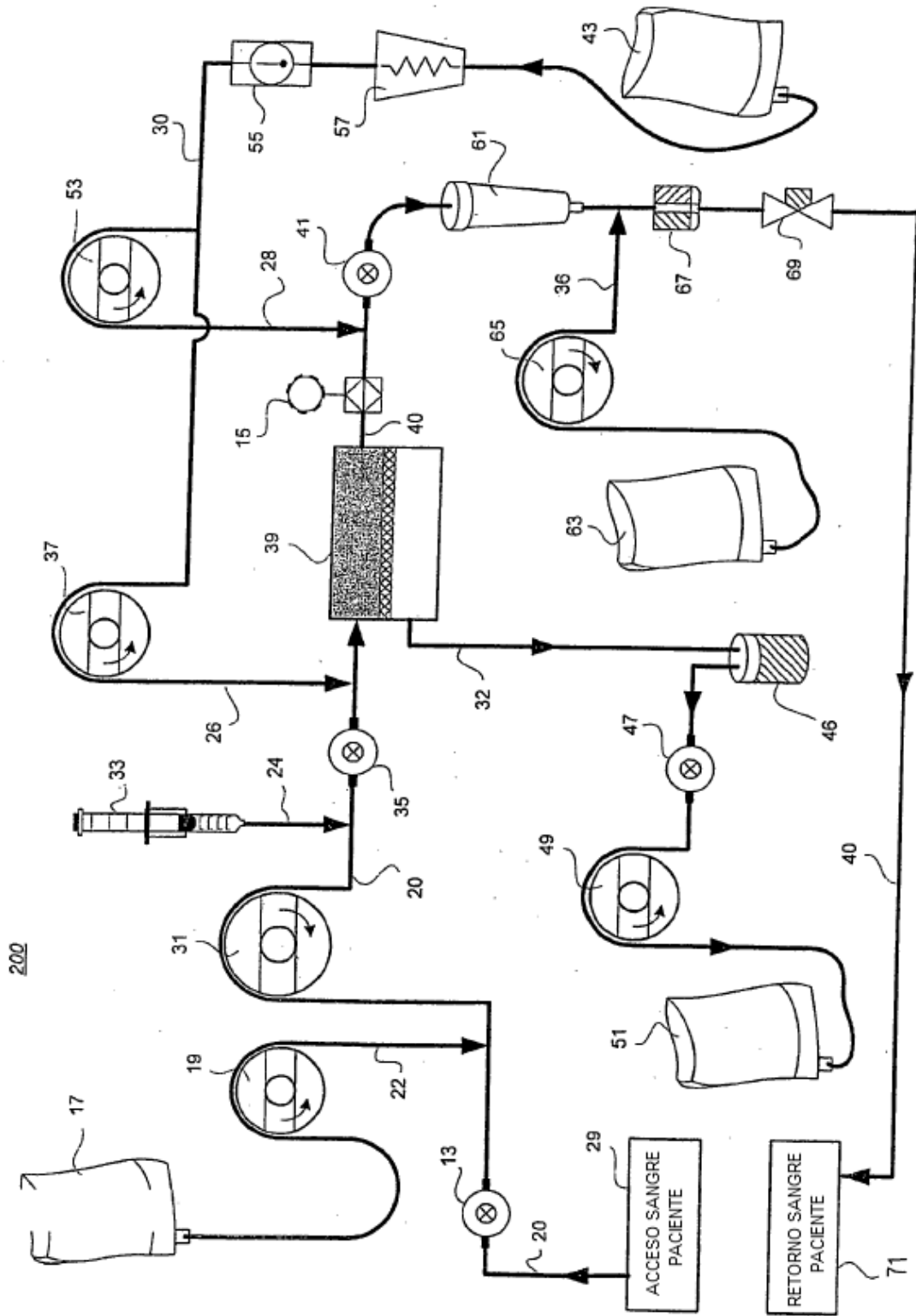


FIG. 2

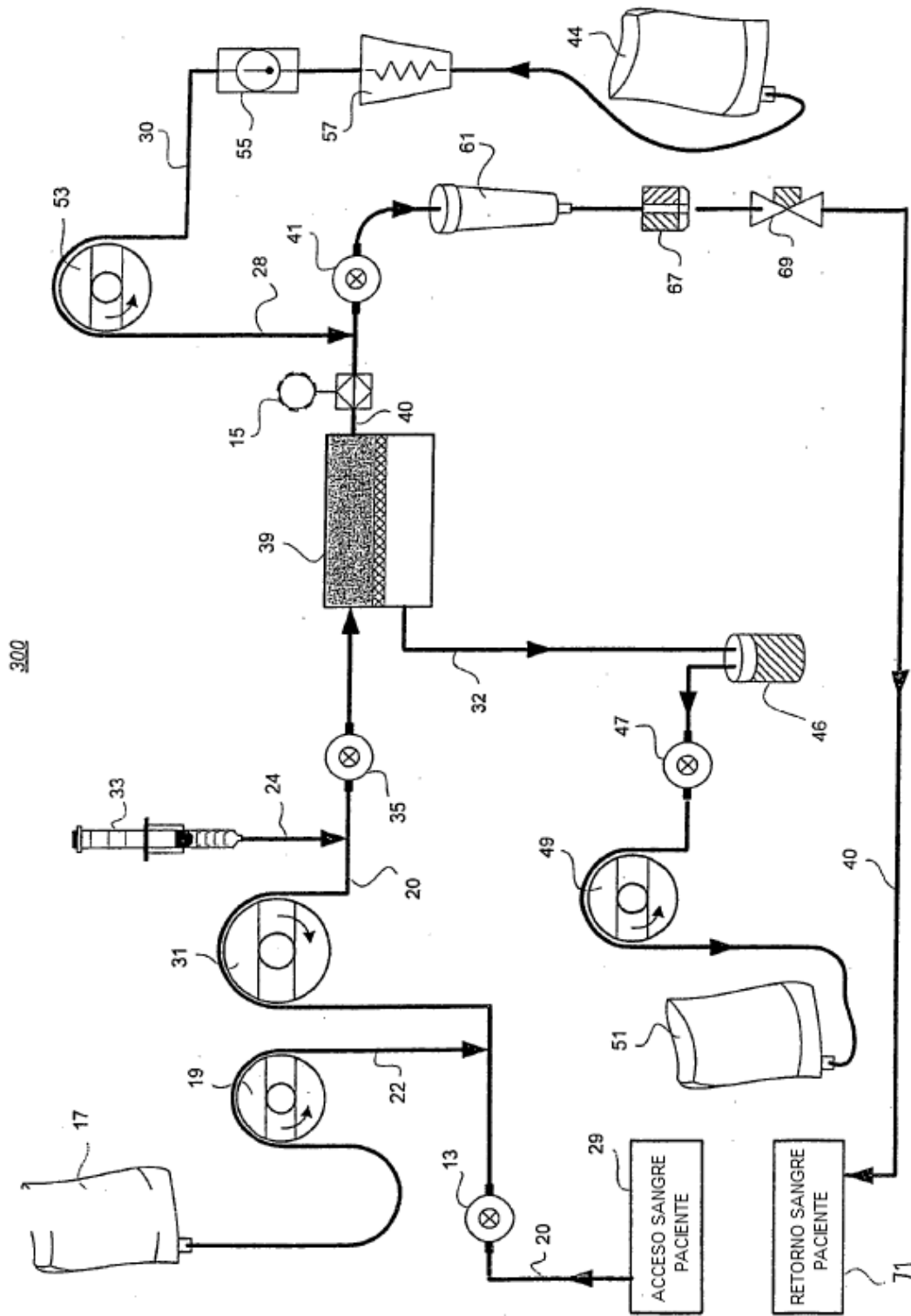


FIG. 3

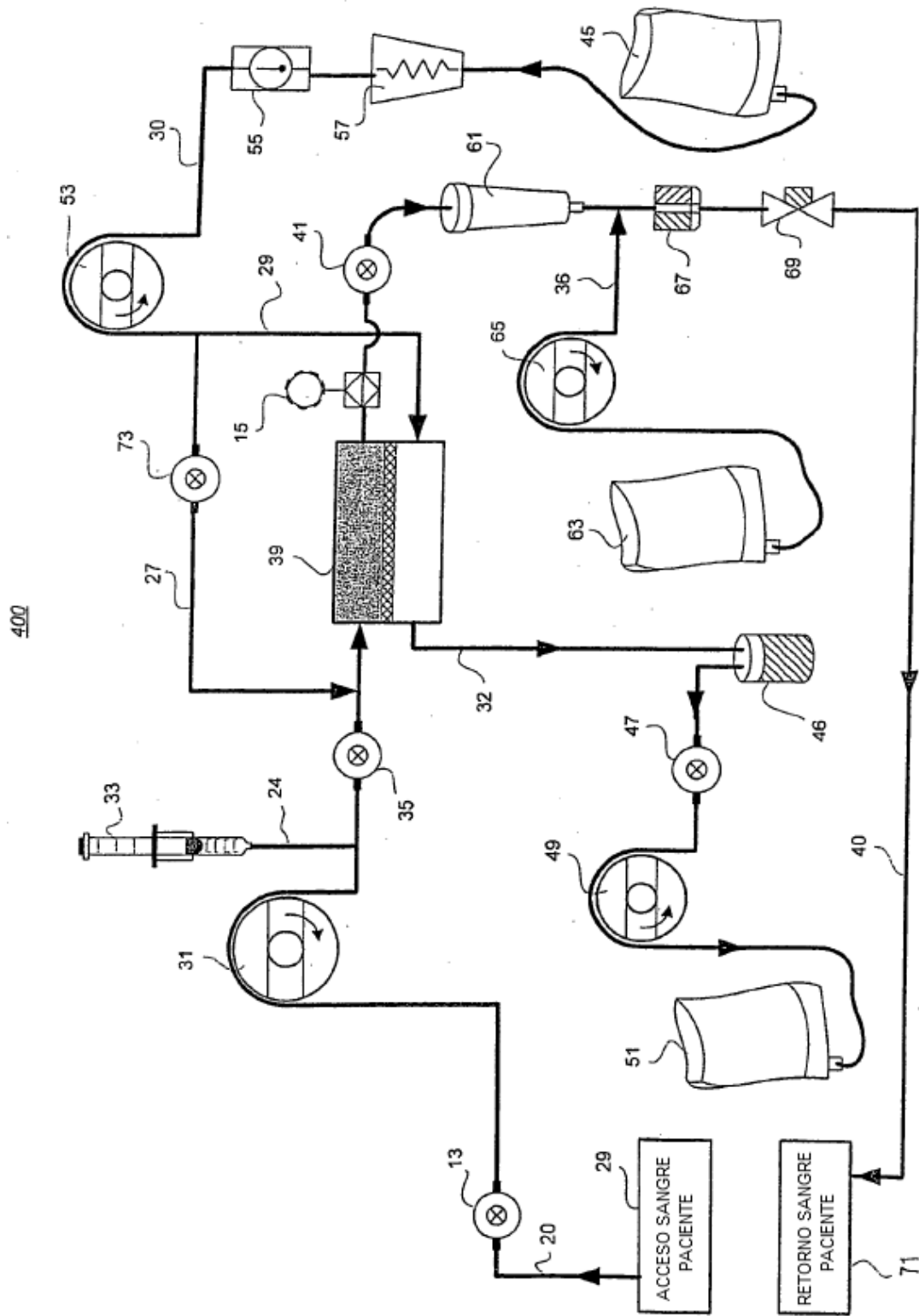


FIG. 4



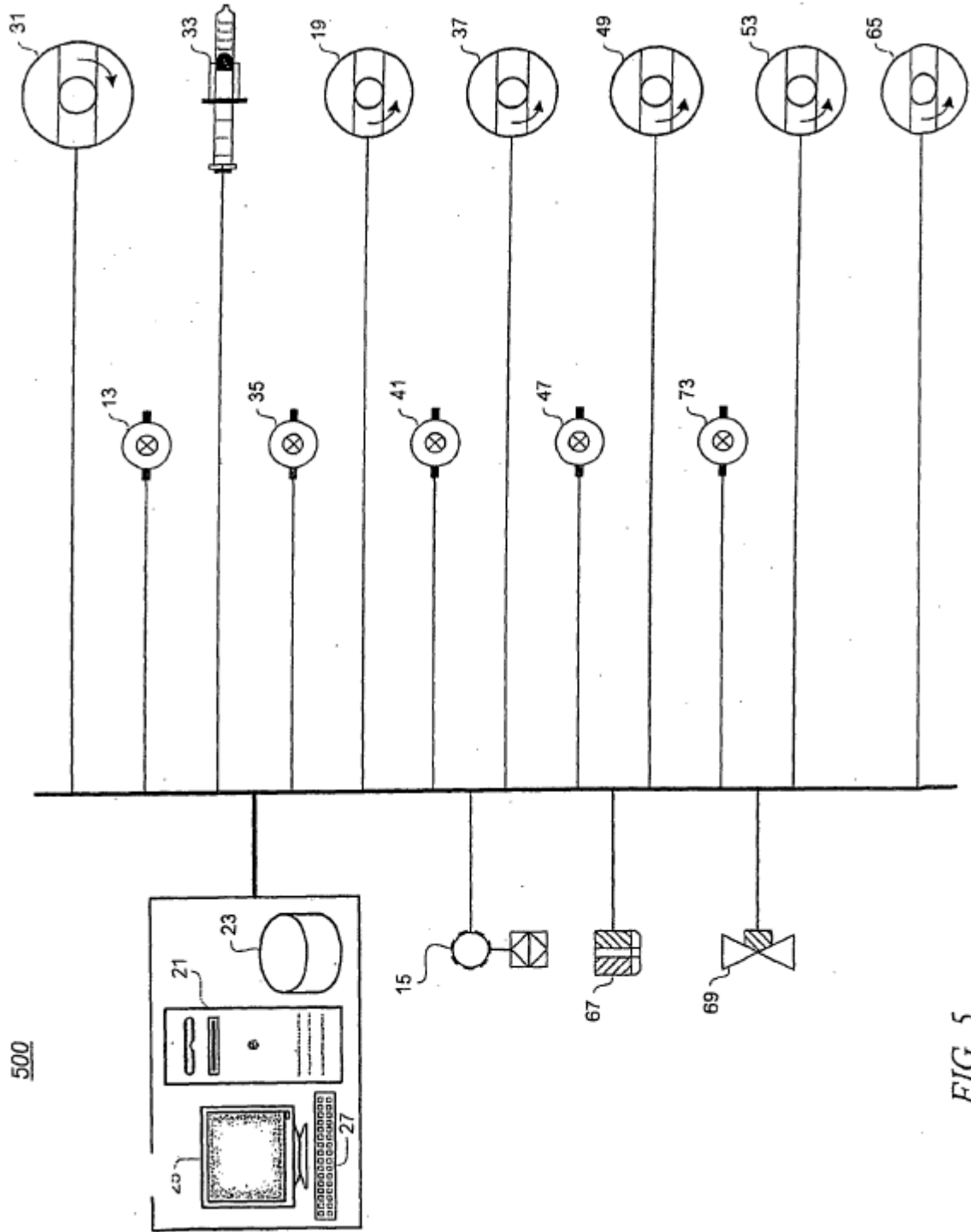
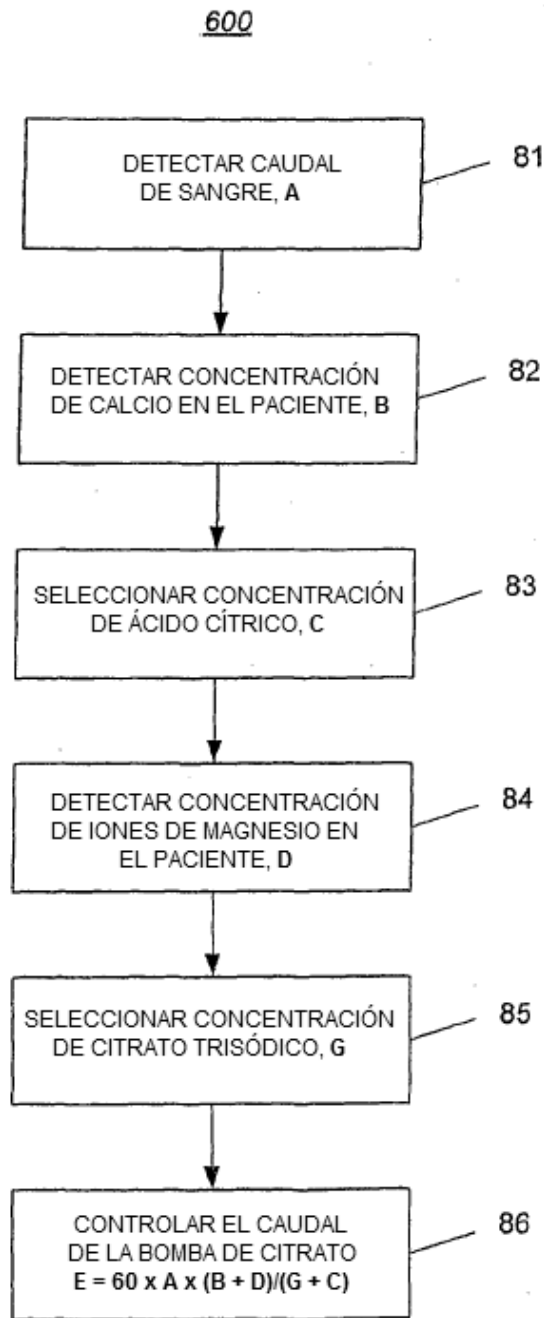
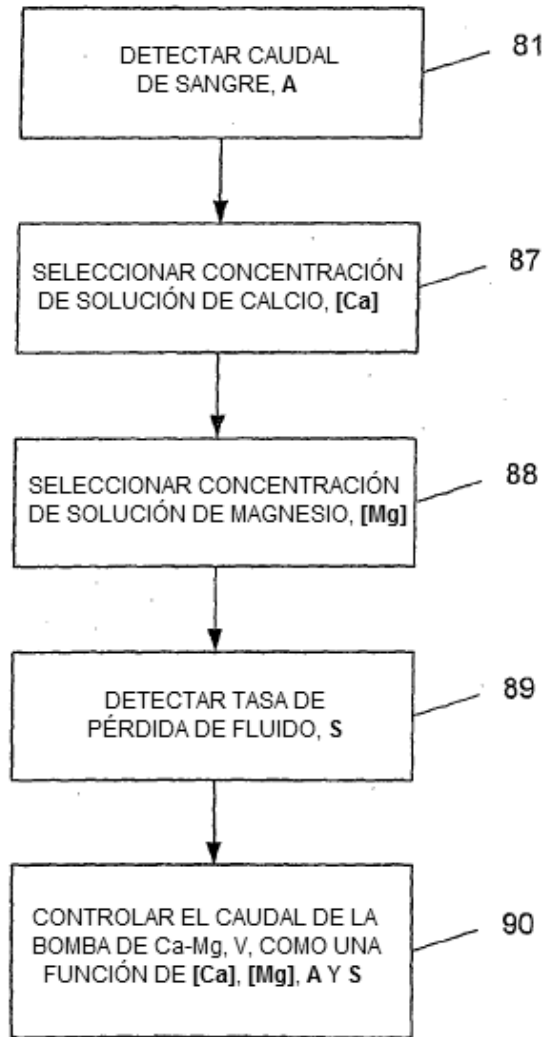


FIG. 5

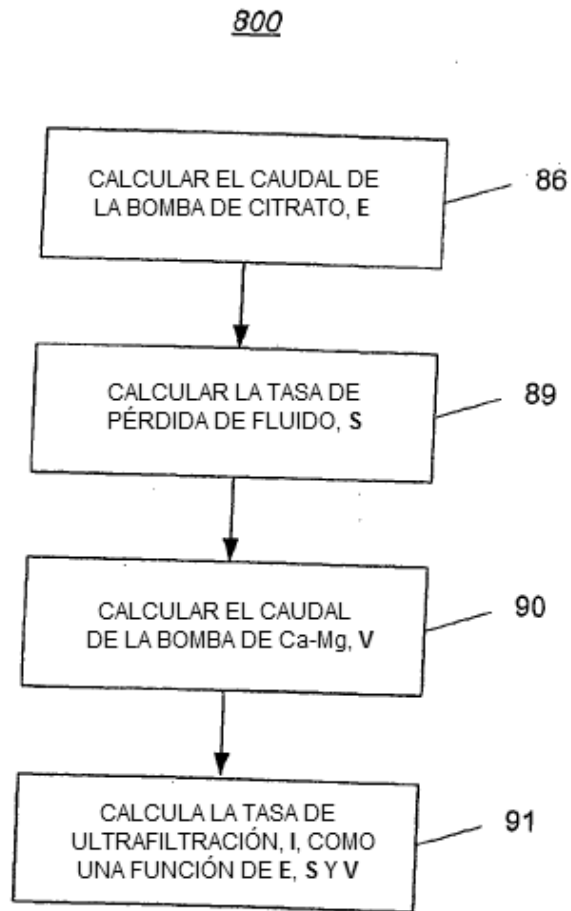


*FIG. 6*

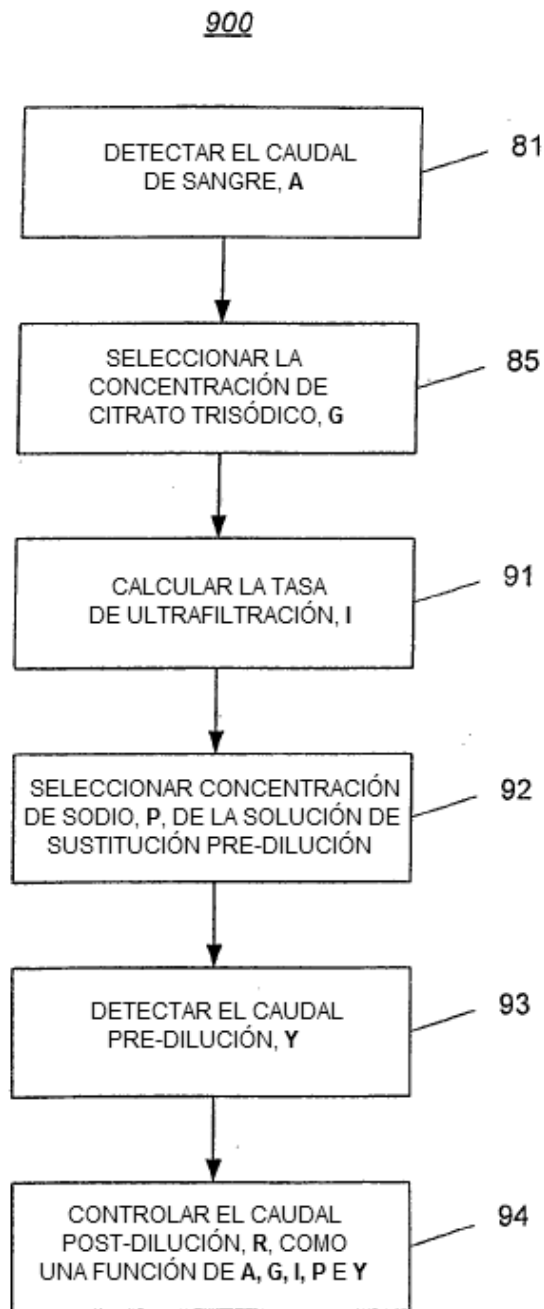
700



*FIG. 7*



*FIG. 8*



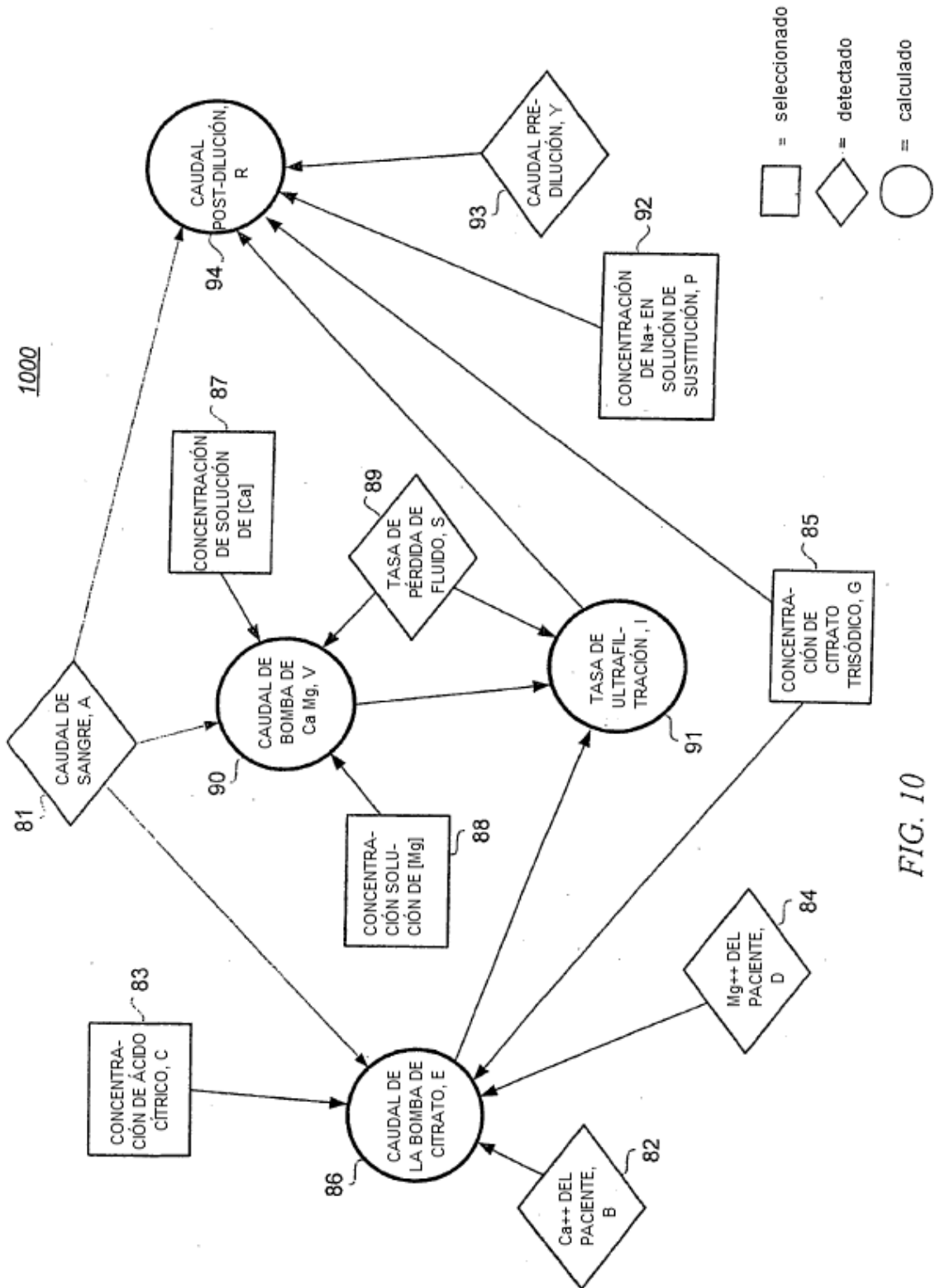


FIG. 10