

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 519**

51 Int. Cl.:

A61M 1/14 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2009 PCT/IB2009/006801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO10029417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2009 E 09808949 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2349388**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para el tratamiento extracorpóreo de la sangre**

30 Prioridad:

09.09.2008 FR 0804980

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

20.04.2017

73 Titular/es:

**GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
P.O. Box 10101
220 10 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**POUCHOULIN, DOMINIQUE y
CHEVALLET, JACQUES**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 519 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

Dispositivo y procedimiento para el tratamiento extracorpóreo de la sangre

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento y a un dispositivo para el tratamiento extracorpóreo de la sangre utilizando anticoagulación con citrato. Este tratamiento se puede aplicar en particular al tratamiento continuo de la sangre administrado en las unidades de cuidados intensivos. El tratamiento extracorpóreo de la sangre implica extraer sangre del paciente, tratar la sangre fuera del paciente y enviar de nuevo la sangre tratada al paciente. El tratamiento extracorpóreo de la sangre se utiliza generalmente para extraer sustancias no deseables o moléculas de la sangre del paciente y/o añadir materiales o moléculas beneficiosas a la sangre. El tratamiento extracorpóreo de la sangre se utiliza en pacientes incapaces de eliminar eficazmente las sustancias de la sangre, como los pacientes que sufren insuficiencia renal temporal o permanente. Por ejemplo, estos y otros pacientes pueden recibir un tratamiento extracorpóreo de la sangre para añadir o eliminar las sustancias de la sangre, para mantener un equilibrio ácido/base o eliminar fluidos corporales excesivos.

Un tratamiento típico extracorpóreo de la sangre comprende la extracción de la sangre del paciente en un flujo continuo y la introducción de la sangre en una cámara primaria de una unidad de filtración, en lo sucesivo denominado filtro, donde la sangre pasa a través de una membrana semipermeable. En el otro lado de la membrana, en una cámara secundaria, fluye un líquido de diálisis. La membrana semipermeable permite a las sustancias pasar, de manera selectiva, en la sangre a través de la membrana, a partir de dicha cámara secundaria a dicha cámara primaria, y también permite a las sustancias pasar, de manera selectiva, en la cámara secundaria a través de la membrana desde la sangre en la cámara primaria, dependiendo del tipo de tratamiento.

Se pueden realizar un número de diferentes tipos de tratamientos extracorpóreos de sangre.

En los tratamientos de ultrafiltración (UF), el exceso de agua se extrae de la sangre mediante el paso a través de la membrana hacia la cámara secundaria. El paso se produce por gradiente de presión transmembrana entre la cámara primaria y la cámara secundaria.

En los tratamientos de hemofiltración (HF), la ultrafiltración de alto volumen se realiza para eliminar solutos por convección y se añade el fluido a la sangre, generalmente mediante su introducción, ya sea antes ("pre-infusión"), o después ("post-infusión") de su paso a través del filtro y antes de que la sangre se envíe de nuevo al paciente. La infusión de fluido equilibra la pérdida de fluido.

En los tratamientos de hemodiálisis (HD), un fluido secundario que contiene sustancias beneficiosas se introduce en la cámara secundaria del filtro. Las sustancias sanguíneas no deseables atraviesan la membrana semipermeable por difusión, debido a un gradiente de concentración de sustancias entre la sangre y el fluido secundario, denominado líquido de diálisis y las sustancias beneficiosas del fluido secundario pueden atravesar la membrana y entrar en la sangre.

En los tratamientos de hemodiafiltración (HDF), la sangre y el fluido secundario intercambian sus sustancias como en la HD, los solutos también se eliminan adicionalmente por convección y, además, se añaden sustancias a la sangre, generalmente mediante la introducción de un fluido en la sangre tratada antes de ser enviada de vuelta al paciente como en la hemofiltración.

Con estos tratamientos, en la cámara secundaria del filtro, el fluido secundario recibe sustancias no deseables de la sangre a través de la membrana. Este líquido se extrae entonces del filtro: a este se le denomina comúnmente como líquido de diálisis usado o líquido efluente y se lleva hacia un tubo de drenaje abierto o hacia un dispositivo de recogida cerrado, tal como una bolsa.

Con el fin de llevar a cabo uno de estos tratamientos extracorpóreos de la sangre, la sangre se extrae normalmente de forma continua, a través de una línea de extracción, de una arteria del paciente y, después de ser tratada, se devuelve al paciente a través de una línea de retorno.

La realización de un tratamiento extracorpóreo de la sangre (genéricamente, que abarca todos los posibles métodos antes mencionados) requiere anticoagular la sangre que circula en la línea de circulación extracorpórea con el fin de evitar la coagulación de la sangre tras el contacto con materiales sintéticos (líneas de circulación, la membrana semipermeable). Lo más frecuente es que esta anticoagulación se realice mediante el uso de heparina, conocida por sus propiedades anticoagulantes. La heparina se inyecta como pre-infusión en la línea de extracción del dispositivo y está presente en todo el circuito extracorpóreo de la sangre, desde la pre-infusión hasta la reinyección de la sangre en el paciente. Por lo tanto, las dosis de heparina se administran al paciente a través de la línea de retorno de sangre. Y, a pesar de que es necesario prevenir la coagulación en la línea de circulación extracorpórea, en algunos casos, la posibilidad de hemorragia para el paciente debido a la heparina administrada puede ser un riesgo grave. Esto es particularmente cierto en pacientes con gran riesgo hemorrágico (por ejemplo, en los días posteriores a una

intervención de cirugía mayor) o pacientes con hipersensibilidad a la heparina. Por lo tanto, el tratamiento con heparina anticoagulante no siempre es aplicable o el mejor para el paciente.

Con el fin de evitar la coagulación de la sangre, en el momento de un tratamiento extracorpóreo de la sangre, se sabe que los iones citrato pueden ser usados como anticoagulantes alternativos en lugar de heparina. Los iones citrato, añadidos a la sangre en el circuito extracorpóreo antes de que entren en la unidad de filtración, son activos como anticoagulantes. En efecto, esta actividad anticoagulante se deriva de la quelación del calcio causada por iones citrato y del hecho de que los iones de calcio ionizados son "elementos" esenciales de la cascada de la coagulación. Durante la hemodiálisis algunos de los iones citrato atraviesan el filtro. Al llegar a la circulación sistémica de los pacientes, los complejos citrato-calcio se metabolizan rápidamente en iones de bicarbonato, liberando el calcio ionizado en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, los iones citrato son activos como anticoagulantes solo en el circuito extracorpóreo.

Así, se evita el riesgo de complicaciones hemorrágicas debido a la anticoagulación sistémica.

Hay dos formas principales de calcio en la sangre de un paciente: el calcio ionizado Ca^{2+} y el calcio quelado con proteínas "CaProt". Principalmente en el calcio quelado con proteínas "CaProt", el calcio se une a la albúmina sérica, que es el principal vehículo de las proteínas (Ca-albúmina).

Los iones de Ca^{2+} son un componente de la cascada de la coagulación: por encima de una cierta concentración de iones de Ca^{2+} se garantiza la función de coagulación adecuada.

Cuando la sangre circula en el circuito extracorpóreo de la sangre, la función de coagulación puede ser cancelada por la disminución de la concentración de los iones de Ca^{2+} en la sangre por debajo de un cierto umbral (aproximadamente 0,3-0,4 mmol/l). Esto se realiza mediante la inyección de citrato pre-diluido cerca del acceso vascular de la línea de extracción en el circuito extracorpóreo de la sangre. El citrato reaccionará con los iones de Ca^{2+} y el "CaProt" para generar una tercera forma de calcio: citrato-calcio quelado o "CaCit". Estas reacciones disminuirán la concentración de iones de Ca^{2+} . Estas tres formas de calcio se vuelven a introducir en el sistema sanguíneo del paciente a través de la línea de retorno del circuito extracorpóreo de la sangre.

El metabolismo del citrato liberará a continuación Ca ionizado y bicarbonato. El metabolismo del citrato se produce principalmente en el hígado (pero también en el riñón y en el músculo esquelético) y una molécula de citrato se metaboliza en tres moléculas de bicarbonato que liberan calcio ionizado. Por lo tanto aumenta la concentración de Ca^{2+} y los procesos de coagulación vuelven a la normalidad en el paciente.

Pero sigue habiendo un problema en el circuito extracorpóreo de la sangre: después de la infusión de citrato, se observó que parte del calcio atraviesa la membrana semipermeable del circuito extracorpóreo de la sangre y que no volvía al paciente. Se observó que, para la sangre citrada, pasaba más calcio a través de dicha membrana que para la sangre no citrada, y por lo tanto no volverá al paciente. Por lo tanto, la inyección directa de calcio en la sangre del paciente o en la línea de retorno del circuito extracorpóreo alivia dicha pérdida de calcio.

Además, la inyección de citrato altera el equilibrio ácido-base del paciente; el ajuste de la concentración de bicarbonato en el líquido de diálisis o la tasa de infusión de bicarbonato en la post-dilución son medios que se sabe que mantienen el equilibrio deseado.

Con respecto a la anticoagulación con citrato regional, hoy en día se utilizan "recetas" para controlar la inyección de citrato y calcio:

Un primer método empírico denominado "Método de Niles" en la CWH (hemofiltración veno-venosa continua - CVV es la designación de un tratamiento por extracción de una vena y retorno a la vena de un paciente) proporciona el control del citrato, inyectando una cantidad de citrato *proporcional* al flujo de sangre del paciente después de pre-dilución, de acuerdo con una tabla de valores sugeridos. Este método proporciona el control del calcio inyectado a través de una línea distinta del circuito extracorpóreo de la sangre de acuerdo con una tabla de valores sugeridos que coinciden con el flujo de sangre.

Un segundo método empírico denominado "Método de Mehta" controla el citrato de dos maneras:

- 1) inyección de citrato de acuerdo con el filtro posterior de cantidades calculadas del tiempo de coagulación activado (TCA), de acuerdo con una tabla de valores sugeridos,
- 2) inyección de citrato de acuerdo con la concentración de calcio ionizado, medido post-filtro, de acuerdo con una tabla de valores sugeridos.

Para el control del calcio, este "método de Mehta" incluye una inyección de calcio de acuerdo con el calcio ionizado medido (en el cuerpo) periféricamente, de acuerdo con una tabla de valores sugeridos. Además, la solicitud de patente US2007/0062861 introduce anticoagulación con citrato en diálisis continua controlando el caudal de citrato y el caudal de calcio inyectado como una función de la evolución durante el tratamiento del peso del envase de citrato

y del peso del envase de calcio y de los valores preprogramados.

La patente US4500309 se refiere a la hemodiálisis con anticoagulación con citrato. En este documento se describe que la cantidad de citrato inyectado en la línea de extracción debe ser empíricamente de aproximadamente 10 mmol de anión citrato por litro de sangre y que la cantidad de calcio inyectado debe ser la cantidad de calcio que se pierde. El aclaramiento del calcio, es decir, el volumen de sangre a partir del cual el calcio se elimina por completo por la unidad de filtración por unidad de tiempo, se ha medido en diversas circunstancias (caudales, citrato) y es reproducible con un valor máximo de 100 ml/min. Basándose en dicho aclaramiento y en el caudal de sangre en la línea de extracción, se calculó la cantidad de calcio que se pierde por unidad de tiempo y se utilizó para controlar la cantidad de calcio a inyectar.

La Solicitud US2002/0107469 introduce un tratamiento de la sangre de aféresis con anticoagulación con citrato regional y señala como obvio que la inyección de calcio llamado antídoto a introducir depende de la cantidad de citrato introducido porque el calcio se inyecta para restaurar el equilibrio desviado por la inyección de citrato.

Por último, el folleto "Regional anticoagulation with Multifiltrate Ci-Ca - basic principles and clinical implementation", publicado por la empresa Fresenius Medical Care sugiere en el caso específico de la CWHD (hemodiálisis venovenosa continua) controlar el flujo de citrato proporcional al caudal de sangre y controlar el caudal de calcio proporcional al caudal del efluente.

El documento US 2007/066928 divulga un sistema y un método para la automatización y la optimización de la suplementación de anticoagulante citrato en un circuito de filtración de la sangre durante la terapia de reemplazo renal continua (CRRT). Un sistema de control basado en un procesador está conectado a un circuito de filtración de la sangre para detectar el flujo de sangre del paciente en el circuito, para detectar la pérdida de fluido a través de un hemofiltro y para detectar concentraciones vitales de electrolitos en el flujo de sangre, y en respuesta, para controlar la adición de citrato, fluido de sustitución y suplementos de electrolitos para asegurar la estabilidad de las concentraciones plasmáticas en el flujo post-dilución devuelto al paciente. El controlador ejecuta el método realizado como algoritmos de control del proceso para calcular un caudal de citrato óptimo como una función de los parámetros del sistema seleccionados, detectados y calculados. El citrato puede añadirse al circuito por separado, o como parte de una solución de sustitución o un dializado.

Las etapas del método incluyen detectar un caudal de sangre desde un sitio de acceso del paciente, detectar la concentración de electrolitos en el flujo de sangre, añadir al circuito de filtración de la sangre un flujo de solución de citrato que tiene una concentración de citrato conocida y controlar el caudal de la solución de citrato como una función del caudal de sangre detectado, la concentración de electrolitos detectada y la concentración de citrato conocida. Pueden incluirse etapas adicionales al proceso para detectar electrolitos vitales específicos, detectar tasas de pérdida de fluido a través del hemofiltro, detectar caudales de pérdida de la de electrolitos suplementarios, detectar caudales del fluido de sustitución, y en respuesta, controlar los caudales del sistema como una función de los parámetros del sistema seleccionados, detectados o calculados para mantener una calidad deseada y devolver el flujo de plasma sanguíneo al paciente. Los resultados calculados pueden ser mostrados a un técnico, que puede leer los resultados y ajustar manualmente los caudales en consecuencia.

En la etapa de detección de la concentración de electrolitos, un sensor de electrolitos puede ser cualquier sistema sensor o 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 de electrolito puede ser un sensor electroquímico, tal como un analizador de gases sanguíneos continuos, un sensor de cerámica conductor iónico, un electrodo conductor de iones, o un sensor que emplea un ion sensible a un transistor de efecto campo. Como alternativa, el sensor de electrolito puede incluir un espectrómetro de masas para el análisis de muestras discretas tomadas del flujo de sangre a intervalos de tiempo predeterminados.

Entre todos los controles presentados anteriormente del caudal de calcio a ser inyectado directamente en el paciente o en la línea de retorno del circuito de sangre extracorpórea, ningún método presenta ni la suficiente precisión ni la reactividad suficiente durante el tratamiento extracorpóreo de la sangre. Además, los controles presentados anteriormente no se aplican a todos los modos de tratamiento que utilizan el tratamiento continuo de la sangre en unidades intensivas proporcionados anteriormente: los modos HD, HF, HDF y UF y apoyados en un solo dispositivo.

La invención definida por las reivindicaciones adjuntas resuelve los problemas técnicos anteriormente mencionados.

El objeto de la presente invención es ofrecer un método para controlar la tasa de calcio inyectado en un circuito extracorpóreo de la sangre continuo usando anticoagulación regional con citrato y la solución de los problemas mencionados anteriormente.

Por lo tanto, la divulgación se refiere a un dispositivo para el tratamiento extracorpóreo de la sangre que comprende un filtro que tiene una cámara primaria y una cámara secundaria separadas por una membrana semipermeable, una línea de extracción conectada a la cámara primaria del filtro, la

línea de extracción 106 está asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b 115 (o Q_{pw} , es decir, el caudal de agua en el plasma o Q_p , es decir, el caudal de plasma), una línea de retorno 108 a la salida de la cámara primaria 103 del filtro 102, una primera línea de pre-infusión 109 conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local 131 y conectada a la línea de extracción 106, y asociada operativamente a un
 5 segundo medio para la regulación del caudal de líquido anticoagulación Q_{pre1} 119, una primera línea de post-infusión 112 conectada a un envase de una solución que restablece al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre 133 y conectada a la línea de retorno y asociada operativamente a un tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121, una línea de efluente 110 conectada a la salida de la cámara secundaria 104 del filtro 102, conectada a un tubo de drenaje, y asociada operativamente a un
 10 cuarto medio para la regulación del caudal del líquido efluente Q_{eff} 123, conteniendo dicho dispositivo una CPU 125 que incluye un primer medio programado para recibir la señal emitida por al menos uno de los medios de regulación del caudal líquido 115, 119, 121, 123 y un segundo medio programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , del caudal de líquido efluente Q_{eff} y del caudal del líquido de anticoagulación Q_{pre1} .
 15

La divulgación también se refiere a un dispositivo para el tratamiento extracorpóreo de la sangre 101 que comprende un filtro 102 que tiene una cámara primaria 103 y una cámara secundaria 104 separadas por una membrana semipermeable 105, una línea de extracción 106 conectada a la cámara primaria 103 del filtro 102, la línea de extracción 106 está asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b 115 (o Q_{pw} , es decir, el caudal de agua en el plasma o Q_p , es decir, el caudal de plasma), una línea de retorno 108 a la salida de la cámara primaria 103 del filtro 102, una primera línea de pre-infusión 109 conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local 131 y conectada a la línea de extracción 106, y asociada operativamente a un
 20 segundo medio para la regulación del caudal de líquido anticoagulación Q_{pre1} 119, una primera línea de post-infusión 112 conectada a un envase de una solución que restablece al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre que se infunde directamente al paciente, o como alternativa, conectada a la línea de retorno y asociada operativamente a un tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121, una línea de efluente 110 conectada a la salida de la cámara secundaria 104 del filtro 102, conectada a un tubo de drenaje, y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal del líquido efluente Q_{eff} 123, una CPU 125 para recibir la señal emitida por al menos uno de los medios de regulación del caudal y para controlar al menos uno de los medios de regulación de los caudales, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
 25
 30

- a) recibir la señal emitida por al menos uno de los medios de regulación del caudal de líquido 115, 119, 123, y
- b) controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , del caudal de líquido efluente Q_{eff} y del caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} .

Enfoque de la invención:

Para llegar a la invención, los inventores han tenido en cuenta los fenómenos de transporte de los compuestos para cada modo de tratamiento propuesto, los caudales asociados, así como las reacciones químicas que se producen en el circuito extracorpóreo de la sangre en relación con al menos el componente de calcio. Los inventores llevaron a cabo pruebas, hicieron modelos del circuito extracorpóreo como función de los distintos modos de tratamiento propuestos con un único dispositivo de tratamiento de la sangre, partiendo de opciones e hipótesis adecuadas.
 40
 45

Los inventores han utilizado siempre un modelo en el equilibrio en el paciente. Considerando el conjunto de reacciones químicas, los inventores trataron de calcularlas utilizando la mejor aproximación ajustada posible y/o un modelo de la cantidad de calcio que se pierde a través de la unidad de filtración.
 50

En la cascada de coagulación, uno de los factores está directamente relacionado con el calcio ionizado en el plasma. En caso de ausencia de calcio ionizado, la cadena de coagulación está bloqueada y ya no se produce la coagulación. Para conseguirla, se introduce en la sangre una sustancia ramificada de anticoagulación local (por ejemplo citrato como sal de sodio o ácido cítrico). La molécula de citrato de sodio ($CitNa_3$) intercambia iones de sodio por iones de calcio y una parte del citrato resulta quelada.
 55

El calcio está presente inicialmente en la sangre en dos formas principales: calcio ionizado (aproximadamente 1,1 mmol/l ionizado) y calcio quelado con proteínas, como la albúmina (aproximadamente 0,9 a 1 mmol/l). Tales iones de calcio quelados con proteínas son una reserva de calcio natural y pueden ser liberados en el plasma para mantener una concentración de calcio ionizado suficiente para la coagulación adecuada. Por consiguiente, para neutralizar el calcio en el plasma, el citrato debe ser introducido no solo para quelar el calcio ionizado, sino también el calcio unido a las proteínas que se liberará en el plasma. La cantidad de citrato introducido también podría tener en cuenta el magnesio cuyas propiedades quelantes con el citrato son similares a las del calcio.
 60

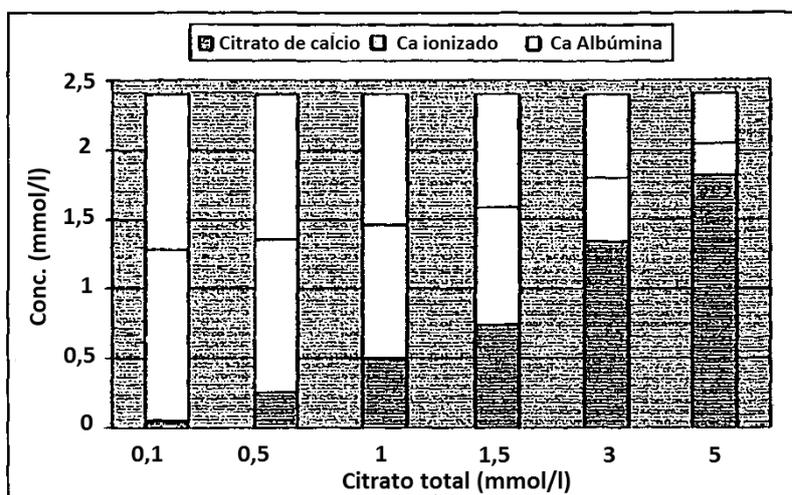
Teniendo en cuenta la literatura conocida, los inventores consideran que la anticoagulación adecuada requiere un nivel de calcio ionizado que varía entre aproximadamente 0,2 mmol/l y 0,4 mmol/l, y por ejemplo igual a 0,4 mmol/l.
 65

Con el fin de alcanzar tal nivel de calcio, deben quelarse el calcio ionizado y parte del calcio unido a proteínas.

La precipitación de los iones de calcio depende de la concentración inicial de cada forma de calcio. Un modelo de precipitación del "CaProt" en Ca ionizado como una función de la concentración de calcio ionizado se hizo de acuerdo con todos los componentes presentes y considerando todas las reacciones posibles (de todos modos está claro que también se puede usar un modelo simplificado para evitar la necesidad de las siguientes ecuaciones, como se explicará en la siguiente parte de la memoria descriptiva), partiendo de la hipótesis de que el equilibrio químico se alcanza como sigue:

- 10 • $\text{Ca}^{2+} + \text{Cit}^{3-} \leftrightarrow \text{CaCit}^-$ ($\log K = 3,364$)
- $\text{Ca}^{2+} + 2 \text{Cit}^{3-} \leftrightarrow \text{CaCit}_2^{4-}$ ($\log K = 4,964$)
- $\text{Mg}^{2+} + \text{Cit}^{3-} \leftrightarrow \text{MgCit}^-$ ($\log K = 3,333$)
- $\text{Mg}^{2+} + 2 \text{Cit}^{3-} \leftrightarrow \text{MgCit}_2^{4-}$ ($\log K = 5,126$)
- 15 • $\text{Ca}^{2+} + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CaHCO}_3^+$ ($\log K = 0,8$)
- $\text{Mg}^{2+} + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{MgHCO}_3^+$ ($\log K = 0,8$)
- $\text{Alb}^{21-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaAlb}^{19-}$ ($\log K = 3,0$)
- $\text{CaAlb}^{19-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_2\text{Alb}^{17-}$ ($\log K = 5,9$)
- $\text{Ca}_2\text{Alb}^{17-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_3\text{Alb}^{15-}$ ($\log K = 8,8$)
- $\text{Ca}_3\text{Alb}^{15-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_4\text{Alb}^{13-}$ ($\log K = 11,7$)
- 20 • $\text{Ca}_4\text{Alb}^{13-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_5\text{Alb}^{11-}$ ($\log K = 14,5$)
- $\text{Ca}_5\text{Alb}^{11-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_6\text{Alb}^9$ ($\log K = 17,2$)
- $\text{Ca}_6\text{Alb}^9 + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_7\text{Alb}^7$ ($\log K = 19,9$)
- $\text{Ca}_7\text{Alb}^7 + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_8\text{Alb}^5$ ($\log K = 22,5$)
- $\text{Ca}_8\text{Alb}^5 + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_9\text{Alb}^3$ ($\log K = 25$)
- 25 • $\text{Ca}_9\text{Alb}^3 + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}_{10}\text{Alb}$ ($\log K = 27,4$)
- $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CO}_2(\text{g}) + \text{H}_2\text{O}$ ($\log K = 6,06$)
- $\text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CO}_3^{2-} + \text{H}^+$ ($\log K = -9,77$)
- $\text{H}^+ + \text{Cit}^{3-} \leftrightarrow \text{HCit}^{2-}$ ($\log K = 5,5$)
- $\text{H}^+ + \text{HCit}^{2-} \leftrightarrow \text{H}_2\text{Cit}^-$ ($\log K = 9,75$)
- 30 • $\text{H}^+ + \text{H}_2\text{Cit}^- \leftrightarrow \text{H}_3\text{Cit}$ ($\log K = 12,4$)

Los resultados se dan en el siguiente gráfico:



35 De la gráfica resultante de este modelo, se deduce la concentración de citrato necesaria para obtener una concentración de calcio ionizado igual a 0,4 mmol/l o menos. Por tanto, la técnica comprendería la introducción de al menos la cantidad necesaria y suficiente de citrato a partir del modelo para obtener 0,4 mmol/l de calcio ionizado.

40 Debido a que las membranas semipermeables están diseñadas para no permitir la transferencia de albúmina de efluentes líquidos, solo las especies de calcio diferentes a "CaProt" pueden ser transferidas en el efluente. Los datos de la 'Gráfica' permiten por tanto definir la fracción de Ca que se puede transferir.

45 En detalle, la cantidad de calcio que puede ser extraída a través de la membrana semipermeable ya no es de aproximadamente el 60 % (como en la situación sin anticoagulante de citrato regional) sino que aumenta hasta el 90

%.

Los iones de Ca²⁺ y CaCit son de tamaño pequeño y prácticamente son la única especie que pasa a través de la membrana. Por lo tanto la fracción de calcio extraíble, es decir, de calcio capaz de atravesar la membrana, se puede calcular a partir de las concentraciones modeladas en equilibrio y es igual a:

$$\text{FRACCIÓN} = ([\text{Ca}^{2+}] + [\text{CaHCO}_3] + [\text{CaCit}]) / ([\text{Ca}^{2+}] + [\text{CaHCO}_3] + [\text{CaCit}] + [\text{CaProt}]) \text{ (ecuación 0)}$$

En una aproximación adicional, es posible ignorar [HCO₃].

$$\text{FRACCIÓN} = ([\text{Ca}^{2+}] + [\text{CaCit}]) / ([\text{Ca}^{2+}] + [\text{CaCit}] + [\text{CaProt}]) \text{ (ecuación 0')}$$

En la aproximación más simple la FRACCIÓN también se puede considerar como constante.

Las concentraciones implicadas se pueden medir y/o calcular mediante modelado de acuerdo con el conjunto de ecuaciones anteriormente descritas que deben considerarse parcial o totalmente de acuerdo con el grado de precisión seleccionado.

Además, los inventores determinaron que para las condiciones CRRT "estándar" con caudal de efluente líquido Q_{eff} 1.000-3.000 ml/h y área superficial del filtro > 0,5 m² y purificación continua (tratamiento de la sangre sin interrupciones), lo que corresponde a cuidados intensivos, y partiendo del hecho de que las especies transferibles de calcio (ionizado, CaCit, CaHCO₃ principalmente) son moléculas pequeñas (PM <400 g/mol), el aclaramiento total de calcio - es decir, el volumen de sangre en el que el calcio será completamente extraído por unidad de tiempo - puede ser evaluado por (con corrección en el caso de pre-dilución):

$$\text{Aclaramiento de Ca} = Q_b / (Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff} \text{ (ecuación 1)}$$

Donde

$$Q_{pre} = Q_{pre1} + Q_{pre2}$$

Además, el caudal de líquido efluente puede ser definido por:

$$Q_{eff} = Q_{dial} + Q_{pre1} + Q_{pre2} + Q_{post2} + Q_{post1} + Q_{w1}$$

Dependiendo de los diferentes modos de tratamiento sugeridos,

Q_b = caudal de sangre que entra en la línea de extracción,

Q_{pre1} = caudal de líquido anticoagulante o caudal de la solución de anticoagulación local,

Q_{pre2} = caudal de solución de reemplazo en el pre-infusión en la línea de extracción,

Q_{dial} = caudal de líquido de diálisis que entra en la cámara secundaria del filtro,

Q_{eff} = caudal de líquido efluente a la salida de la cámara secundaria del filtro,

Q_{post1} = caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico o caudal de calcio o de la infusión de la solución de restauración al menos parcialmente el equilibrio iónico,

Q_{post2} = caudal de la solución de reemplazo después de la inyección (después de la infusión) en la línea de retorno,

Q_{w1} = caudal de fluido extraído del paciente,

Por lo tanto la pérdida de calcio en moles/min que debe ser compensada mediante la infusión de la solución de calcio para restaurar el equilibrio es:

$$\text{Pérdida de Ca} = [\text{Ca Tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times \text{Aclaramiento de Ca}$$

Donde

[Ca Tot] la concentración de calcio total en el circuito sistémico, tal como la concentración de calcio modelada en el equilibrio.

FRACCIÓN = fracción de calcio que se puede extraer a través de la membrana, que puede ser conocido en particular por el modelado, y que es igual a la suma de calcio ionizado y citrato de calcio dividido por el calcio contenido en el paciente (o, en una ecuación simplificada, se considera constante).

El aclaramiento de Ca se puede calcular por aproximación siguiendo el modo seleccionado de tratamiento.

Conociendo la concentración de calcio [CaPost1] en una jeringa o en una bolsa que contiene calcio, el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 de la jeringa que contiene calcio o de la bomba en funcionamiento en la línea de infusión de calcio conectada al envase de la solución de calcio, y conectada a la línea de retorno para ser controlado se deduce como sigue:

$$Q_{post1} = [Ca_{tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times \text{Aclaramiento de Ca} / [Ca_{post1}]$$

(ecuación A)

$$Q_{post1} = [Ca_{tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times Q_b / (Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff} / [Ca_{post1}]$$

(ecuación A') en una aproximación elegida del aclaramiento de calcio.

En conclusión en cuanto al enfoque de los inventores:

- el control del calcio que se reinyecta no se obtiene simplemente "empíricamente", sino a través del cálculo siguiente modelado de las reacciones en la circulación sanguínea o por aproximación del aclaramiento de calcio, en particular de acuerdo con los caudales. Esto demuestra que, al contrario de lo descrito en algunas publicaciones, la cantidad de calcio que se reinyecta no es proporcional a la dosis de citrato o no solo está relacionado con la dosis de citrato.
- el control del calcio que se reinyecta es ventajosamente aplicable a la CVVH (HF veno-venosa continua), CWHD (HD veno-venosa continua) y CWHDF (HDF veno-venosa continua), con pre y/o post-dilución.
- el control del calcio que se reinyecta puede simplificarse de acuerdo con algunas de las características del tratamiento elegido o con algunas aproximaciones elegidas adecuadamente.

Las opciones para la simplificación de la ecuación se pueden considerar para evitar una serie de operaciones. Por lo tanto, el solicitante considera el control de caudal de calcio de acuerdo con los caudales conocidos a partir de la medición o el control de la siguiente manera:

$$\text{Aclaramiento de Ca} = Q_b / (Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff}$$

$$Q_{pre} = Q_{pre1} + Q_{pre2}$$

Si Qb es el caudal de sangre, Qpre es el total de líquido pre-infundido, Qpre1 es el caudal de líquido anticoagulación y Qpre2 es el caudal de la solución de reemplazo pre-infusión en la línea de extracción.

En efecto,

- Es posible considerar el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 exclusivamente proporcional al caudal de efluente líquido Qeff pero podría ser demasiado aproximado y probablemente sería válido solo en algunos modos y solo con valores específicos de concentración de citrato,
- teniendo en cuenta la ecuación $Q_b / (Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff}$ (donde Qb es el caudal de sangre, Qpre es el líquido pre-infundido total, Qpre1 es el caudal de líquido anticoagulación y Qpre2 es el caudal de solución de reemplazo pre-infusión en la línea de extracción) se puede aplicar la invención a todos los modos de terapia renal continua en unidades de cuidados intensivos: CWH, CWHD, CWHDF.
- este modo sigue la hipótesis de que el efluente líquido está en equilibrio con la solución de reentrada a la unidad de filtración, y por lo tanto tiene en cuenta modificaciones o diluciones pre y/o post filtro, que son:
 - o cualquier concentración de citrato (no necesariamente alta),
 - o una modificación de la prescripción de citrato,
 - o una modificación del caudal de sangre durante el tratamiento,
 - o una modificación del caudal de citrato durante el tratamiento,
 - o una modificación del caudal de solución de reemplazo pre-infusión durante el tratamiento.

Esta invención ayuda teniendo en cuenta las modificaciones realizadas durante el tratamiento y que se considera que tienen la mayor influencia sobre la evolución del calcio.

Por supuesto, el modo más preciso para controlar el caudal de la solución y al menos parcialmente restaurar el equilibrio iónico de acuerdo con la invención será el modo que usa la siguiente ecuación:

$$Q_{post1} = \frac{[Ca_{tot}] \times ([Ca^{2+}] + [CaHCO_3] + [CaCit])}{([Ca^{2+}] + [CaHCO_3] + [CaCit] + [CaProt]) \times Q_b / (Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff}} / [Ca_{post1}]$$

Donde los términos de la ecuación anterior son los que se han definido anteriormente con respecto a la ecuación 0, la ecuación 1 y la ecuación A.

5

Durante el tratamiento, se permite la actualización de caudales y concentraciones, modelados o incluso medidos.

Una vez más, en una aproximación posterior de esta ecuación, es posible ignorar moléculas $[HCO_3]$.

10 La invención considera todos los modos de tratamiento y su aproximación a fin de deducir un control del calcio a inyectar. Los expertos en la técnica serán capaces de deducir el control de acuerdo con la invención basándose en el calcio inyectado directamente en el paciente a través de una jeringa independiente del circuito extracorpóreo de la sangre (también en este caso se puede incluir el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} en el equilibrio de los caudales extracorpóreos) o inyectado en la línea de retorno del circuito extracorpóreo de la
 15 sangre (también con presencia de un caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} en el equilibrio de los caudales del circuito extracorpóreo y capaces de introducir una dilución adicional en la línea de retorno. Para un mismo tratamiento, la inyección en la línea de retorno del circuito extracorpóreo está representada en la Figura 1, mientras que la inyección directa al paciente se representa en la Figura 1'. Aunque no se ilustra, el mismo principio se mantiene para los tratamientos representados en las Figuras 2, 3, 4 en los que la solución de
 20 restauración del equilibrio iónico se puede inyectar directamente en el paciente y no en la línea de retorno del circuito extracorpóreo.

Breve descripción de los dibujos:

25 Se puede hacer referencia a los dibujos adjuntos en los que:

Las Figuras 1, 1', 2, 3 y 4 ilustran diagramas hidráulicos del circuito extracorpóreo de la sangre utilizado para el tratamiento, en particular:

30 La Figura 1 representa el esquema hidráulico del circuito para el modo de tratamiento SCUF por convección con la inyección de una solución de restauración del equilibrio iónico inyectada en la línea de retorno del circuito extracorpóreo.

35 La Figura 1' representa el esquema hidráulico del circuito para el modo de tratamiento SCUF por convección con la inyección de la solución de restauración del equilibrio iónico directamente en el paciente;

La Figura 2 representa el esquema hidráulico del circuito para un modo de tratamiento CVVHD por hemodiálisis;

40 La Figura 3 representa el esquema hidráulico del circuito para un modo de tratamiento CVVHF por hemofiltración con solución de reemplazo pre-infusión, además de solución líquida de anticoagulación pre-infusión y con solución de reemplazo post-infusión, además de una solución para la restauración al menos parcialmente del equilibrio iónico post-infusión,

45 La Figura 4 representa el esquema hidráulico del circuito para un modo de tratamiento CVVHDF por hemodiafiltración con solución de reemplazo pre-infusión, además de solución líquida de anticoagulación pre-infusión y con solución de reemplazo post-infusión, además de una solución de calcio para la restauración al menos parcialmente del equilibrio iónico post-infusión.

50 Se pueden describir los diferentes modos de tratamiento propuestos por la máquina de tratamiento extracorpóreo de la sangre y simplemente descritos anteriormente como sigue:

- en el modo de hemofiltración: con el caudal de líquido de diálisis Q_{dial} igual a 0 y con al menos un caudal de solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} y caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} diferente de cero.
- 55 - en el modo de hemodiálisis: con un caudal de líquido de diálisis Q_{dial} diferente de 0 y caudal de solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} igual a 0 y caudal de solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} igual a 0.
- en el modo de hemodiafiltración: con el caudal de líquido de diálisis Q_{dial} diferente de 0 y con al menos un caudal de solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} y caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} diferente de cero.
- 60 - en el modo de ultrafiltración: caudal del líquido de diálisis Q_{dial} igual a 0, caudal de eliminación de fluido Q_{W1} diferente de 0 y caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} igual a 0 y caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} igual a 0.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un dispositivo para el tratamiento extracorpóreo de la sangre 101 que incluye:

- 5 – un filtro 102 que tiene una cámara primaria 103 y una cámara secundaria 104 separadas por una membrana semipermeable 105,
- una línea de extracción 106 conectada a la cámara primaria 103 del filtro 102,
- una línea de extracción 106 asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Qb 115,
- 10 – una línea de retorno 108 a la salida de la cámara primaria 103 del filtro 102,
- una primera línea de pre-infusión 109 conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local 131 y conectada a la línea de extracción 106 y asociada operativamente a un segundo medio para la regulación del caudal de líquido de anticoagulación Qpre1 119,
- 15 – una primera línea de post-infusión 112 conectada a un envase de una solución de restauración al menos parcialmente del equilibrio iónico de la sangre 133 y conectada directamente al paciente (o a la línea de retorno) y asociada operativamente a un tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121,
- una línea de efluente 110 conectada a la salida de la cámara secundaria 104 del filtro 102, conectada a un tubo de drenaje y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal de líquido efluente Qeff 20 123,

25 caracterizado por que incluye una CPU 125 que incluye un primer medio programado para recibir la señal emitida por al menos uno de los medios para la regulación del caudal de líquido 115, 119, 121, 123 y un segundo medio programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con el caudal de entrada igual al caudal de sangre Qb, caudal de líquido efluente Qeff y el caudal de líquido anticoagulación Qpre1.

Este control es válido para cualquier tipo de tratamiento descrito incluyendo SCUF, CVVHD, CVVHF y HDFVVC.

30 El dispositivo de acuerdo con la invención puede incluir el segundo medio de la CPU programada con el fin de controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 de acuerdo con la siguiente ecuación (1):

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

35 donde

α = constante,

A = constante,

40

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1})}$$

y

$$K = A \times Q_{eff}.$$

45 El dispositivo de acuerdo con la invención puede alternativamente incluir al menos uno de los cuatro elementos siguientes:

- 50 – una segunda línea de pre-infusión 141 conectada a una fuente de una sustancia que se inyecta en la sangre que no contiene sustancia de anticoagulación local 144, estando dicha línea asociada operativamente a un quinto medio para la regulación del caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Qpre2 143,
- una segunda línea de post-infusión 162 conectada a un segundo envase de una solución que en particular no permite restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre 163, estando dicha segunda línea conectada a la línea de retorno y a un sexto medio para la regulación del caudal de la solución de reemplazo 55 post-infusión Qpost2 161,
- una línea de entrada 126 que conecta una fuente de líquido de diálisis 127 con la cámara secundaria 104 del filtro 102 y un séptimo medio para la regulación del caudal del líquido de diálisis Qdial 128 asociado operativamente a dicha línea de entrada (la solución de líquido de diálisis en particular no permite restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre, es decir, no contiene calcio),
- 60 – medios adicionales de la CPU 125 para controlar el cuarto medio para la regulación del caudal de líquido efluente Qeff 123 con el fin de producir una velocidad de pérdida de peso deseada o caudal de eliminación de fluido QW1 del paciente.

En este caso los primeros medios de la CPU están programados para recibir la señal emitida por al menos uno de los quinto, sexto, séptimo y cuarto medios para la regulación del caudal de líquido 143, 161, 128, 123 y los segundos medios de la CPU están programados para controlar al menos los terceros medios para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , el caudal de líquido efluente Q_{eff} , el caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} y el al menos uno entre los cuatro caudales siguientes: caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} , caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} , caudal del líquido de diálisis Q_{dial} y caudal de extracción de fluido Q_{w1} .

Este control funciona para todos los modos de tratamiento que tienen al menos una de las siguientes características: un segunda pre-inyección, una segunda post-inyección, un líquido de diálisis y una pérdida de peso del paciente conseguido mediante la regulación del caudal del efluente.

En este modo, el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener su segundo medio de la CPU programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 de acuerdo con la ecuación:

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde:

$$\alpha = \text{constante,}$$

$$A = \text{constante,}$$

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})},$$

y

$$K = A \times (Q_{dial} + Q_{pre1} + Q_{pre2} + Q_{post2} + Q_{w1}) \quad (2)$$

En este caso, el líquido post-infusión que restaura al menos parcialmente el equilibrio iónico no se compensa en términos de volumen.

Como alternativa, el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener su segundo medio de la CPU programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 de acuerdo con la ecuación:

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

Donde $\alpha = \text{constante}$, $A = \text{constante}$,

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})},$$

$$K = \frac{A}{1 - \alpha \times A \times F_{dilu}} \times (Q_{dial} + Q_{pre1} + Q_{pre2} + Q_{post1} + Q_{post2} + Q_{w1})$$

En este caso, el líquido post-infusión que restaura al menos parcialmente el equilibrio iónico se compensa en términos de volumen.

También el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener medios de memoria incluidos en su CPU y que contiene el valor de A y donde A es igual a 1.

Como alternativa y para refinar el cálculo, el dispositivo en el que la CPU incluye medios de memoria que contienen el valor de transmitancia del filtro SC y donde A es igual al valor de transmitancia del filtro SC, preferiblemente la transmitancia del calcio transferible. El valor de transmitancia del filtro SC (coeficiente de cribado) se define como la relación entre la suma de las concentraciones de las especies de calcio presentes en la línea de efluente y la suma de las concentraciones de las mismas especies presentes en la sangre diluida de alimentación del filtro. Por lo tanto este cálculo considera la transmitancia media para las diferentes especies de calcio en cuestión. El valor de transmitancia del filtro SC podría oscilar entre 0 y 1,2.

El valor de transmitancia del filtro SC puede suponerse igual a 1, debido al tamaño pequeño de las especies Ca transferibles.

De acuerdo con la invención, el dispositivo puede tener su CPU 125 con medios de memoria que contienen el valor del parámetro del filtro $102 K_0 \times S$, siendo $K_0 \times S$ el producto del coeficiente de transferencia del filtro K_0 y la superficie

de intercambio del filtro S y su segundos medio de la CPU 125 programado para controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con el caudal de entrada igual al caudal de sangre Qb, caudal de líquido de anticoagulación Qpre1, caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Qpre2, caudal de líquido efluente Qeff y parámetro K0xS.

5 En este caso, se hace referencia especialmente a los modos de tratamiento HD y HDF.
 El coeficiente de transferencia del filtro o coeficiente K0 se determina para las especies de calcio transferidas preferiblemente en el modo de CVVHD.

10 Más en detalle, y en un caso particular en el que Qeff = Qb, el dispositivo puede tener su segundos medio de la CPU 125 programado para controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con la siguiente ecuación:

15
$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde

$$\alpha = \text{constante,}$$

20
$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

$$K = Q_b \times \frac{NT}{(1 + NT)}, \quad \text{y} \quad NT = K0 \times S / Q_b.$$

25 Cuando NT es la relación entre la transferencia del filtro (parámetro de filtro) y el flujo de sangre, K0 es el coeficiente de transferencia del filtro y S es el área de superficie de intercambio del filtro. Como alternativa, en otro caso particular, el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener su segundo medio de la CPU 125 programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con la siguiente ecuación:

30
$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

Donde $\alpha = \text{constante,}$

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

35
$$K = Q_b \times \frac{(e-1)}{(e-Z)} \quad \text{con } Z \text{ diferente de } 1$$

$$E = \exp (NT \times (1-Z)),$$

$$Z = \frac{Q_b}{Q_{eff}}$$

40
$$NT = K0 \times S / Q_b$$

Este modo de aproximación al aclaramiento es ventajoso en tratamientos CVVHD y CVVHDF. Hay que señalar que las ecuaciones anteriores son relevantes para la sangre a contracorriente/flujo del líquido de diálisis y los expertos en la técnica pueden desarrollar fácilmente ecuaciones similares para el caso de co-corriente.

45 Por otra parte el dispositivo de acuerdo con la invención puede comprender al menos uno de los dos elementos siguientes:

- 50 - una segunda línea de pre-infusión 141 conectada a la fuente de una sustancia que se inyecta en la sangre y que no contiene una sustancia de anticoagulación local de 144, estando dicha línea asociada operativamente a un quinto medio para la regulación del caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Qpre2 143,
- una línea de entrada 126 que conecta la fuente de líquido de diálisis 127 con la cámara secundaria 104 del filtro 102 y un séptimo medio para regular el caudal de líquido de diálisis Qdial 128 asociado operativamente a dicha línea de entrada.

55 En este caso, la CPU 125 incluye un medio de memoria que contiene el valor del parámetro de filtro K0S, siendo K0xS el producto del coeficiente de transferencia del filtro K0 y la superficie de intercambio del filtro S, y donde los

segundos medios de la CPU 125 están programados para controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con el caudal de entrada igual al caudal de sangre Qb, caudal del líquido de anticoagulación Qpre1, y al menos uno de los siguientes caudales: caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Qpre2, caudal del líquido efluente Qeff, caudal del líquido de diálisis Qdial y parámetros K0xS. Aquí, hay presente líquido de diálisis fresco.

En particular, en este caso, el dispositivo puede tener su segundo medio de la CPU 125 programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dil} \times K \quad (1)$$

Donde

α = constante,

$$F_{dil} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

$$K = Q_b \times \frac{(e-1)}{(e-Z)} \quad \text{con } Z \text{ diferente de } 1$$

$$E = \exp (NT \times (1-Z)),$$

$$Z = \frac{Q_b}{Q_{eff}}$$

$$NT = K_0 \times S / Q_b$$

$$K = K_d \times (1 - (Q_{eff} - Q_{dial}) / Q_b) + (Q_{eff} - Q_{dial}),$$

Cuando Z es la relación entre el caudal de sangre y el caudal del líquido de diálisis, K es un parámetro de flujo y Kd es un parámetro de flujo de referencia.

Como alternativa a lo que se acaba de describir, el dispositivo puede tener su segundo medio de la CPU 125 programado para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Qpost1 121 de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dil} \times K \quad (1)$$

Donde

α = constante,

$$F_{dil} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

$$K = \frac{Q_b \times Q_{dial} - f \times (Q_b - (Q_{eff} - Q_{dial})) \times Q_{eff}}{Q_{dial} - f \times (Q_b - (Q_{eff} - Q_{dial}))}$$

$$\text{donde } f = \left[\frac{Q_b - (Q_{eff} - Q_{dial})}{Q_b} \times \frac{Q_{eff}}{Q_{dial}} \right]^{1/\gamma}$$

$$\gamma = \exp ((Q_{eff} - Q_{dial}) / K_0 \times S) - 1$$

En cualquier caso, el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener la solución de anticoagulación local que contiene iones citrato y la solución para restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico que contiene iones de calcio.

En cualquier caso, el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener una CPU 125 que incluye medios para memorizar al menos un valor elegido de entre uno de los siguientes valores:

- Primer valor: α es una constante en el intervalo [0,002; 0,01]; este valor puede ser considerado para una

inyección de calcio con soluciones de calcio concentradas. Por ejemplo, podría ser soluciones de calcio con CaCl_2 y gluconato de Ca.

- Segundo valor: α es una constante en el intervalo [0,001; 0,2]: el intervalo superior de este segundo valor puede ser considerado para una inyección de solución diluida de calcio de alrededor de 10 mmol/l (10 mmol/l cuando α está cercano a 0,15-0,20).

En cualquier caso, ya que el dispositivo funciona con iones citrato e iones calcio, este puede tener una CPU 125 que incluye medios para memorizar al menos otro (tercer) valor $\alpha = \beta \times [\text{CaTot}]/[\text{CaPost1}]$ (10) donde

- β es una constante (y es la misma que la FRACCIÓN) en el intervalo [0,3; 1];
- $[\text{CaTot}]$ es la concentración total de calcio en la sangre extraída del paciente;
- $[\text{CaPost1}]$ es la concentración de calcio de la solución para restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre.

De hecho, $\beta^* [\text{CaTOT}]$ es la concentración de calcio que puede ser transferida a través de la membrana semipermeable. Las especies de calcio que pueden ser transferidos a través de la membrana comprenden calcio principalmente calcio ionizado, así como complejos de calcio-citrato y bicarbonato de calcio de masa molecular pequeña (por ejemplo de la masa molecular <500 g/mol, como se explicó anteriormente. Preferiblemente CaTOT oscila entre [1,8 mmol/l; 2,4 mmol/l], lo que corresponde al estado fisiológico del paciente, siendo el valor preferido igual a 2,2. En algunos casos de pacientes hepáticos, el valor superior puede llegar a 4.

La CPU 125 puede incluir medios para memorizar al menos el valor β dentro del intervalo [0,80; 1]. El valor β es preferiblemente igual a 0,95. $(1-\beta) \times \text{CaTOT}$ representa la fracción del total de calcio unido a proteína restante y $\beta \times \text{CaTOT}$ representa todas las especies transferibles a través del filtro. β es modulada por la composición de la sangre (hematocrito, proteínas, bicarbonatos, Mg, pH) y por la cantidad de citrato. Los parámetros habituales de anticoagulación con citrato están destinados a establecer una concentración de calcio ionizado de alrededor 0,3-0,4 mmol/l en la salida del filtro. En estas condiciones, la fracción de calcio unido a proteínas está fuertemente reducida y es del orden del 5 % del calcio total. Esta es la razón por la que un valor $\beta = 0,95$ es el valor considerado por defecto.

De acuerdo con la invención, la CPU puede incluir:

- medios de memoria para memorizar al menos el valor

$$\alpha = \beta \times [\text{CaTot}] / [\text{CaPost1}] \quad (10),$$

- medios de memoria que contienen un algoritmo de modelado del equilibrio químico en el circuito hidráulico del tratamiento extracorpóreo, y
- medios al inicio del tratamiento o varias veces durante el tratamiento, para calcular mediante el modelo, un valor del parámetro β en función de los valores medidos o por defecto de: el hematocrito Hct del paciente, la concentración de proteínas totales (albúmina) Cp en la sangre del paciente, la concentración de HCO_3 , la concentración de Ca total $[\text{CaTot}]$ del paciente, posiblemente la concentración total de magnesio, la concentración de citrato en el circuito después de su inyección o sistémica.

Para el modelo, existe un paquete de software que utiliza, especialmente, el método de resolución de Newton Rapson.

El dispositivo de acuerdo con la invención puede tener una CPU 125 con medios de memoria que contienen un valor memorizado del hematocrito del paciente Hct y donde el caudal de entrada es igual a QBX (1-Hct). Tal caudal de entrada es refinado y representa el caudal de plasma. El valor Hct puede alternativamente ser introducido por el usuario a través de una interfaz conectada al dispositivo y en comunicación con la CPU 125. Por defecto, el valor del hematocrito puede ser igual a 0,30.

Como alternativa y de forma más refinada, el dispositivo de acuerdo con la invención puede tener una CPU 125 con medios de memoria que contienen un valor memorizado del hematocrito del paciente Hct y un valor Cp de la concentración total en las proteínas en la sangre, donde el caudal de sangre que entra es igual a $Q_b \times (1-Hct) \times (1 - \mu)$; donde μ es la fracción volumétrica ocupada por las proteínas en la sangre del paciente y es igual a $C_p/1000$. El caudal de entrada se refina aquí al caudal de agua plasmática. El usuario puede introducir el Hct y Cp alternativamente a través de una interfaz conectada al dispositivo y en comunicación con la CPU 125.

En particular, la realización preferida pide al usuario que introduzca solo el valor del hematocrito.

Por defecto, el valor Cp puede fijarse en 50 g/l.

En todos los modos de la invención, otras características de la invención son las siguientes:

- el líquido de diálisis puede no incluir iones de calcio,
- todos los medios para la regulación de cada uno de los caudales de líquido descritos pueden incluir una bomba o una válvula,
- todos los medios para la medición de cada uno de los caudales de líquido descritos pueden incluir un medidor de flujo o una escala,
- la solución de anticoagulación regional contiene iones citrato,
- la solución de anticoagulación regional contiene una solución de citrato trisódico;
- la solución de anticoagulación regional contiene una solución de citrato y ácido cítrico; más específicamente, puede ser una solución de anticoagulante de citrato dextrosa (ACD) con citrato trisódico y ácido cítrico monohidratado,
- la solución de restauración al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre contiene iones de calcio,
- la solución de restauración al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre puede contener una solución isotónica, por ejemplo, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

La primera línea de pre-infusión está, en una realización de la invención, conectada a la línea de extracción aguas arriba de los primeros medios para regular el caudal de sangre Q_b , y la segunda línea de pre-infusión está conectada a la línea de extracción aguas abajo de los primeros medios para regular el caudal de sangre Q_b .

Asimismo, el dispositivo de acuerdo con la invención proporciona varios modos de tratamiento - HD, HDF, UF, HF, cada modo con o sin dilución previa, cada modo con o sin dilución posterior - puede incluir al menos una balanza para pesar un depósito cerrado de líquido si es necesario, por ejemplo, un depósito para la pre-infusión 1, un depósito para la pre-infusión 2, un depósito para líquido de diálisis (fresco), un depósito para el efluente, un depósito para el líquido de post-infusión 1, un depósito para el líquido de post-infusión 2. Las balanzas pueden pesar un depósito individualmente o la suma de varios depósitos. La CPU tiene algunos medios para recibir la señal emitida por al menos una de las balanzas y los medios para controlar uno o varios medios para regular el caudal de líquido de acuerdo con la señal emitida por al menos una de las balanzas.

La invención también se refiere al procedimiento para el tratamiento extracorpóreo de la sangre en un dispositivo de tratamiento de la sangre 101 que contiene:

- un filtro 102 que tiene una cámara primaria 103 y una cámara secundaria 104 separadas por una membrana semipermeable 105,
- una línea de extracción 106 conectada a la cámara primaria 103 del filtro 102,
- una línea de extracción 106 que está asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b 115,
- una línea de retorno 108 a la salida de la cámara primaria 103 del filtro 102,
- una primera línea de pre-infusión 109 conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local y conectada a la línea de extracción 106, y asociada operativamente a un segundo medio para la regulación del caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} 119,
- una primera línea de post-infusión 112 conectada a un envase de una solución para restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre y conectada a la línea de retorno y asociada operativamente a un tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121,
- una línea de efluente 110 conectada a la salida de la cámara secundaria 104 del filtro 102, conectada a un tubo de drenaje y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal de efluente líquido Q_{eff} 123,
- una CPU 125 para recibir la emitida por al menos uno de los medios para regular el caudal y para controlar al menos un medio para la regulación del caudal, incluyendo el procedimiento las siguientes etapas:
 - a) recibir la señal emitida por al menos uno de los medios para la regulación del caudal de líquido 115, 119, 123, y
 - b) controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 como una función del caudal de sangre Q_b , caudal de líquido efluente líquido Q_{eff} y caudal de líquido anticoagulación Q_{pre1} .

Todas las características descritas que se aplican al dispositivo pueden ser transferidas por analogía al procedimiento por los expertos en la técnica y se incluyen en esta descripción.

La invención, en una alternativa, se refiere a un dispositivo para el tratamiento de la sangre (por circulación extracorpórea) 101 que incluye:

- un filtro 102 que tiene una cámara primaria 103 y una cámara secundaria 104 separadas por una membrana semipermeable 105,
- una línea de extracción 106 conectada a la cámara primaria 103 del filtro 102,
- la línea de extracción 106 que está asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b 115,
- una línea de retorno 108 a la salida de la cámara primaria 103 del filtro 102,

- una primera línea de pre-infusión 109 conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local 131 y conectada a la línea de extracción 106, y asociada operativamente a un segundo medio para la regulación del caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} 119,
- 5 - una primera línea de post-infusión 112 conectada a un envase de una solución de restauración al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre 133 y conectada a la línea de retorno, y asociada operativamente a un tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121,
- una línea de efluente 110 conectada a la salida de la cámara secundaria 104 del filtro 102, conectada a un tubo de drenaje y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal de líquido de efluente líquido Q_{eff} 123,
- 10 - una CPU 125 que incluye:
 - o primeros medios programados para recibir la señal emitida por al menos uno de los medios de regulación del caudal de líquido 115, 119, 121, 123,
 - o terceros medios para calcular por simulación las concentraciones de calcio en diferentes formas con el fin
 - 15 de calcular después el número FRACCIÓN,
 - o o, posiblemente otros medios para calcular el aclaramiento de Ca como una función, por ejemplo, de los caudales y las características del filtro ($K_0 \times S$),
 - o o cuartos medios programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 de acuerdo con $[Ca_{Tot}]$, FRACCIÓN y aclaramiento de Ca tal
 - 20 y como ya se han definido en el texto anterior.

Por ejemplo el control puede tener lugar de acuerdo con la ecuación previamente definida A indicada en lo sucesivo:

$$Q_{post1} = [Ca_{Tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times \text{Aclaramiento de Ca} / [Ca_{Post1}],$$

25 O de acuerdo con la ecuación previamente definida A' indicada en lo sucesivo y donde el aclaramiento está aproximado:

$$Q_{post1} = [Ca_{Tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times Q_b / (Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff} / [Ca_{Post1}]$$

30 En esta alternativa, el procedimiento sería un procedimiento de tratamiento de la sangre por circulación extracorpórea en un dispositivo de tratamiento de sangre 101 que incluye:

- un filtro 102 que tiene una cámara primaria 103 y una cámara secundaria 104 separadas por una membrana semipermeable 105,
- 35 - una línea de extracción 106 conectada a la cámara primaria 103 del filtro 102,
- la línea de extracción 106 que está asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b 115,
- una línea de retorno 108 a la salida de la cámara primaria 103 del filtro 102,
- 40 - una primera línea de pre-infusión 109 conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local y conectada a la línea de extracción 106 y asociada operativamente a un segundo medio para la regulación del caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} 119,
- una primera línea de post-infusión 112 conectada a un envase de una solución para restaurar al menos
- 45 parcialmente el equilibrio iónico de la sangre, y conectada a la línea de retorno y asociada operativamente a un tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121,
- una línea de efluente 110 conectada a la salida de la cámara secundaria 104 del filtro 102, conectada a un tubo de drenaje y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal de líquido de efluente líquido Q_{eff} 123,
- una CPU 125 para recibir la señal de al menos uno de los medios para regular el caudal y para controlar al
- 50 menos un medio para la regulación del caudal, incluyendo el procedimiento las siguientes etapas:
 - a) recibir la señal emitida por al menos uno de los medios para regular el caudal de líquido 115, 119, 123,
 - b) calcular por simulación las concentraciones de diferentes especies de calcio,
 - c) calcular el número FRACCIÓN de las concentraciones calculadas por simulación,
 - 55 d) posiblemente calcular el aclaramiento de Ca como una función, por ejemplo, de los caudales y las características del filtro ($K_0 \times S$),
 - e) controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} 121 de acuerdo con $[Ca_{Tot}]$, FRACCIÓN y aclaramiento de Ca.

60 Por ejemplo el control se puede producir de acuerdo con la siguiente ecuación A:

$$Q_{post1} = [Ca_{Tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times \text{Aclaramiento de Ca} / [Ca_{Post1}],$$

O de acuerdo con la siguiente ecuación A', donde el aclaramiento está aproximado:

$$Q_{post1} = \frac{[Ca_{Tot}] \times \text{FRACCIÓN} \times Q_b}{(Q_b + Q_{pre}) \times Q_{eff}} \times \frac{1}{[Ca_{Post1}]}$$

También hay que señalar que posible infundir C x Pérdida estimada de Ca, donde C es un coeficiente establecido por el operador (constante), cuyo valor por defecto es 1,0 y que tiene por objeto controlar el equilibrio del calcio:

- 5
- C > 1 se utiliza para infundir más calcio que la pérdida calculada => equilibrio del calcio neto positivo esperado
 - C < 1 se utiliza para infundir menos calcio que la pérdida calculada => el equilibrio del calcio neto negativo esperado
 - C se podría llamar 'compensación de calcio' y podría ser parte de la prescripción médica; generalmente C está comprendido entre 0 y 3.

10 En términos de definición alfa la ecuación anteriormente mencionada 10 será modificada como sigue:

$$\alpha = C \times \beta \times \frac{[Ca_{TOT}]}{[Ca_{Post1}]}$$

15 Ventajas de la invención:

- la invención permite un control preciso del caudal de una solución de restauración del equilibrio iónico durante una sesión de tratamiento;
- la invención permite un control adaptable del caudal de una solución de restauración del equilibrio iónico durante una sesión de tratamiento;
- 20 - la invención permite un control del caudal de una solución de restauración del equilibrio iónico en la misma máquina que ofrece varios métodos de tratamiento de la sangre como se ha indicado anteriormente: ultrafiltración, hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración, y aquellos con o sin solución de reemplazo pre-dilución, con o sin solución de reemplazo post-dilución;
- 25 - la invención permite un control del caudal de una solución de restauración del equilibrio iónico "libre", es decir, posible de acuerdo con una amplia gama de concentraciones de la solución inicial de la anticoagulación regional y en particular permite el uso de una solución de anticoagulación regional fisiológica, por ejemplo, la solución PRISMOCITRATE comercializada por GAMBRO para evitar problemas de hipernatremia del paciente.

de entrada igual al caudal de sangre Q_b , el caudal de líquido efluente Q_{eff} , el caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} y el al menos uno entre los cuatro caudales siguientes: caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} , caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} , caudal del líquido de diálisis Q_{dial} y caudal de extracción de fluido Q_{wl} .

5 3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los segundos medios de la CPU están programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) de acuerdo con la ecuación:

10
$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde:

α = constante,
A= constante,

15
$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}, \quad \text{o} \quad F_{dilu} = \frac{Q_{pw}}{(Q_{pw} + Q_{pre1} + Q_{pre2})},$$

$$\text{o}$$

$$F_{dilu} = \frac{Q_p}{(Q_p + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

20
$$K = \frac{A}{1 - \alpha \times A \times F_{dilu}} \times (Q_{dial} + Q_{pre1} + Q_{pre2} + Q_{post1} + Q_{post2} + Q_{wl});$$

siendo Q_{pw} el caudal de agua en el plasma,
siendo Q_p el caudal de plasma,
siendo F_{dilu} la relación de dilución,
siendo K un parámetro de flujo.

4. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 3, en el que la CPU incluye medios de memoria que contienen el valor A y donde A es igual a 1.

30 5. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 3, en el que la CPU incluye medios de memoria que contienen el valor de transmitancia del filtro SC y donde A es igual al valor de transmitancia del filtro SC.

6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la CPU (125) incluye medios de memoria que contienen el valor de un parámetro $K0 \times S$ del filtro (102), siendo $K0 \times S$ el producto del coeficiente de transferencia del filtro K0 y la superficie (efectiva) de intercambio del filtro S y en el que los segundos medios de la CPU (125) están programados para controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} (119), caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} (143), caudal de líquido efluente Q_{eff} y parámetro $K0 \times S$.

40 7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los segundos medios de la CPU (125) están programados para controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) de acuerdo con la siguiente ecuación:

45
$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde

α = constante,

50
$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}, \quad \text{o} \quad F_{dilu} = \frac{Q_{pw}}{(Q_{pw} + Q_{pre1} + Q_{pre2})},$$

$$\text{o}$$

$$F_{dilu} = \frac{Q_p}{(Q_p + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

55
$$K = Q_b \times \frac{(e-1)}{(e-Z)} \text{ con Z diferente de 1}$$

$$E = \exp(NT \times (1-Z)),$$

$$Z = \frac{Q_b}{Q_{eff}},$$

5

$$NT = K0 \times S / Q_b,$$

siendo Q_{pw} el caudal de agua en el plasma,

siendo Q_p el caudal de plasma,

10

siendo K un parámetro de flujo,

siendo Z una relación entre el caudal de sangre y el caudal del líquido efluente,

usándose posiblemente Q_{pw} y Q_p en lugar de Q_b en las fórmulas de K , NT y Z .

8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes elementos:

15

– posiblemente una segunda línea de pre-infusión (141) conectada a una fuente (144) de una sustancia que se inyecta en la sangre que no contiene sustancia de anticoagulación local, estando dicha línea asociada operativamente a un quinto medio para la regulación del caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} (143),

20

– una línea de entrada (126) que conecta una fuente de líquido de diálisis (127) con la cámara secundaria (104) del filtro (102) y un séptimo medio para la regulación del caudal del líquido de diálisis Q_{dial} (128) asociado operativamente a dicha línea de entrada,

y en el que la CPU (125) incluye medios de memoria que contienen el valor del parámetro $K0 \times S$ del filtro, siendo $K0 \times S$ el producto del coeficiente de transferencia del filtro $K0$ y el área superficial (efectiva) de intercambio del filtro S y en el que los segundos medios de la CPU (125) están programados para controlar al menos el tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} y al menos uno de los siguientes caudales: caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} , Q_{eff} , caudal del líquido de diálisis Q_{dial} y el parámetro $K0 \times S$.

25

30

9. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los segundos medios de la CPU (125) están programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) de acuerdo con la siguiente ecuación:

35

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde

40

α = constante,

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}, \quad \text{o} \quad F_{dilu} = \frac{Q_{pw}}{(Q_{pw} + Q_{pre1} + Q_{pre2})},$$

$$\text{o}$$

$$F_{dilu} = \frac{Q_p}{(Q_p + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

45

$$K_d = Q_b \times \frac{(e-1)}{(e-Z)} \quad \text{con } Z \text{ diferente de } 1$$

$$E = \exp(NT \times (1-Z)),$$

$$Z = \frac{Q_b}{Q_{dial}},$$

50

$$NT = K0 \times S / Q_b,$$

$$K = K_d \times (1 - (Q_{eff} - Q_{dial}) / Q_b) + (Q_{eff} - Q_{dial}),$$

55

siendo Q_{pw} el caudal de agua en el plasma,
 siendo Q_p el flujo de plasma
 usándose posiblemente Q_{pw} y Q_p en lugar de Q_b en las fórmulas de K_d , NT, K y Z formulas.

5 10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los segundos medios de la CPU (125) están programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dil} \times K \quad (1)$$

10 donde

α = constante,

$$F_{dil} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

15

$$K = \frac{Q_b \times Q_{dial} - f \times (Q_b - (Q_{eff} - Q_{dial})) \times Q_{eff}}{Q_{dial} - f \times (Q_b - (Q_{eff} - Q_{dial}))}$$

$$\text{Donde } f = \left[\frac{Q_b - (Q_{eff} - Q_{dial})}{Q_b} \times \frac{Q_{eff}}{Q_{dial}} \right]^{1/\gamma},$$

20

$$\gamma = \exp((Q_{eff} - Q_{dial}) / (K0 \times S)) - 1,$$

siendo Q_{pw} el caudal de agua en el plasma,
 siendo Q_p el flujo de plasma
 usándose posiblemente Q_{pw} y Q_p en lugar de Q_b en las fórmulas de F_{dil} , K y f.

25

11. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la solución de anticoagulación local contiene iones citrato y la solución para restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico contiene iones de calcio.

30

12. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la CPU (125) incluye medios para memorizar al menos el valor α elegido entre uno de los siguientes valores:

- Primer valor: α es una constante en el intervalo [0,002; 0,01];
- Segundo valor: α es una constante en el intervalo [0,001; 0,2].

35

13. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la CPU (125) incluye medios para memorizar al menos el valor

40

$$\alpha = C \times \beta \times [Ca_{TOT}] / [Ca_{Post1}] \quad (10)$$

donde

- C es un coeficiente constante fijado por el operador, en particular incluido entre 0 y 3;
- β es una constante en el intervalo [0,3; 1];
- $[Ca_{TOT}]$ es la concentración total de calcio en la sangre extraída del paciente;
- $[Ca_{post1}]$ es la concentración de calcio de la solución para restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre.

50

14. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la CPU (125) incluye medios para memorizar al menos el valor β en el intervalo [0,80; 1], siendo el valor, por ejemplo, 0,95.

55

15. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la CPU (125) incluye medios de memoria que contienen un valor memorizado del hematocrito Hct del paciente, y en el que el caudal de entrada es igual a $Q_b \times (1-Hct)$.

16. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la CPU (125) incluye medios de memoria que contienen un valor memorizado del hematocrito Hct del paciente y un valor de la concentración de

proteína total C_p en la sangre, en el que el caudal de entrada es igual a $Q_b \times (1-Hct) \times (1-\mu)$; donde μ es la fracción volumétrica ocupada por las proteínas en la sangre del paciente y es igual a $C_p/1000$.

17. Procedimiento para el tratamiento extracorpóreo de la sangre en un dispositivo de tratamiento de la sangre (101) que incluye:

- un filtro 102 que tiene una cámara primaria (103) y una cámara secundaria (104) separadas por una membrana semipermeable (105),
- una línea de extracción (106) conectada a la cámara primaria (103) del filtro (102),
- una línea de extracción (106) asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b (115),
- una línea de retorno (108) a la salida de la cámara primaria (103) del filtro (102),
- una primera línea de pre-infusión (109) conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local y conectada a la línea de extracción (106) y asociada operativamente a un segundo medio para la regulación del caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} (119),
- una primera línea de post-infusión (112) conectada a un envase de una solución de restauración al menos parcialmente del equilibrio iónico de la sangre y conectada directamente a la línea de retorno y asociada operativamente a un tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121),
- una línea de efluente (110) conectada a la salida de la cámara secundaria (104) del filtro (102), conectada a un tubo de drenaje y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal de líquido efluente Q_{eff} (123),
- una CPU (125) para recibir la señal de al menos uno de los medios para regular el caudal y para controlar al menos un medio para regular el caudal, incluyendo el procedimiento la etapa de:

- a) recibir la señal emitida por al menos uno de los medios para regular el caudal de líquido (115, 119, 123), caracterizado por que el procedimiento incluye además la etapa de:
- b) controlar al menos los terceros medios para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , caudal de líquido efluente Q_{eff} y caudal del líquido de anticoagulación Q_{pre1} , el al menos los terceros medios para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} como una función de la siguiente ecuación (1):

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde:

α = constante,

A = constante,

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1})}, \quad \circ \quad F_{dilu} = \frac{Q_{pw}}{(Q_{pw} + Q_{pre1})}, \quad \circ \quad F_{dilu} = \frac{Q_p}{(Q_p + Q_{pre1})}$$

$$K = A \times Q_{eff},$$

siendo Q_{pw} el caudal de agua en el plasma,
 siendo Q_p el caudal de plasma,
 siendo K un parámetro de flujo (el producto de una constante y el caudal de líquido efluente).

18. Dispositivo para el tratamiento extracorpóreo de la sangre (101) que comprende:

- un filtro 102 que tiene una cámara primaria (103) y una cámara secundaria (104) separadas por una membrana semipermeable (105),
- una línea de extracción (106) conectada a la cámara primaria 103 del filtro (102),
- una línea de extracción (106) asociada operativamente a un primer medio para la regulación del caudal de sangre Q_b (115),
- una línea de retorno (108) a la salida de la cámara primaria (103) del filtro (102),
- una primera línea de pre-infusión (109) conectada a un envase de sustancia de anticoagulación local (131) y conectada a la línea de extracción (106) y asociada operativamente a un segundo medio para la regulación del caudal de líquido de anticoagulación Q_{pre1} (119),
- una primera línea de post-infusión (112) conectada a un envase de una solución de restauración al menos parcialmente del equilibrio iónico de la sangre (133) para la infusión de la solución en la sangre y asociada

operativamente a un tercer medio para la regulación del caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121),

– una línea de efluente (110) conectada a la salida de la cámara secundaria (104) del filtro (102), conectada a un tubo de drenaje y asociada operativamente a un cuarto medio para la regulación del caudal de líquido efluente Q_{eff} (123),

– una CPU (125) que incluye un primer medio programado para recibir la señal emitida por al menos uno de los primero, segundo, tercero y cuarto medios para la regulación del caudal de líquido (115, 119, 121, 123) y segundos medios programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , caudal de agua en la sangre Q_{pw} o caudal de plasma Q_p , caudal de líquido efluente Q_{eff} y caudal del líquido de anticoagulación Q_{pre1} ,

– al menos uno de los cuatro siguientes elementos:

– una segunda línea de pre-infusión (141) conectada a una fuente de una sustancia que se inyecta en la sangre que no contiene sustancia de anticoagulación local (144), estando dicha línea asociada operativamente a un quinto medio para la regulación del caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} (143),

– una segunda línea de post-infusión (162) conectada a un segundo envase de una solución que en particular no permite restaurar al menos parcialmente el equilibrio iónico de la sangre (163), estando dicha segunda línea conectada a la línea de retorno y a un sexto medio para la regulación del caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} (161),

– una línea de entrada (126) que conecta una fuente de líquido de diálisis (127) con la cámara secundaria (104) del filtro (102) y un séptimo medio para la regulación del caudal del líquido de diálisis Q_{dial} (128) asociado operativamente a dicha línea de entrada,

– un medio de la CPU adicional (125) para controlar el cuarto medio para la regulación del caudal de líquido efluente Q_{eff} (123) para producir una velocidad de pérdida de peso deseada o caudal de eliminación de fluido Q_{W1} ,

– los primeros medios de la CPU están programados para recibir la señal emitida por al menos uno de los quinto, sexto, séptimo y cuarto medios para la regulación del caudal de líquido (143, 161, 128, 123), caracterizado por que los segundos medios de la CPU están programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) como una función del caudal de entrada igual al caudal de sangre Q_b , caudal del líquido efluente Q_{eff} , caudal del líquido de anticoagulación Q_{pre1} y al menos uno de entre los cuatro caudales siguientes: caudal de la solución de reemplazo pre-infusión Q_{pre2} , caudal de la solución de reemplazo post-infusión Q_{post2} , caudal del líquido de diálisis Q_{dial} y caudal de extracción de fluido Q_{W1} , en la que los segundos medios de la CPU están programados para controlar al menos el tercer medio para regular el caudal de la solución de restauración del equilibrio iónico Q_{post1} (121) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q_{post1} = \alpha \times F_{dilu} \times K \quad (1)$$

donde:

α = constante,

A = constante,

$$F_{dilu} = \frac{Q_b}{(Q_b + Q_{pre1} + Q_{pre2})}, \quad \text{o} \quad F_{dilu} = \frac{Q_{pw}}{(Q_{pw} + Q_{pre1} + Q_{pre2})},$$

$$\text{o}$$

$$F_{dilu} = \frac{Q_p}{(Q_p + Q_{pre1} + Q_{pre2})}$$

$$K = A \times (Q_{dial} + Q_{pre1} + Q_{pre2} + Q_{post2} + Q_{W1}) \quad (2)$$

siendo Q_{pw} el caudal de agua en el plasma,

siendo Q_p el caudal de plasma,

siendo F_{dilu} la relación de dilución

siendo K un parámetro de flujo.

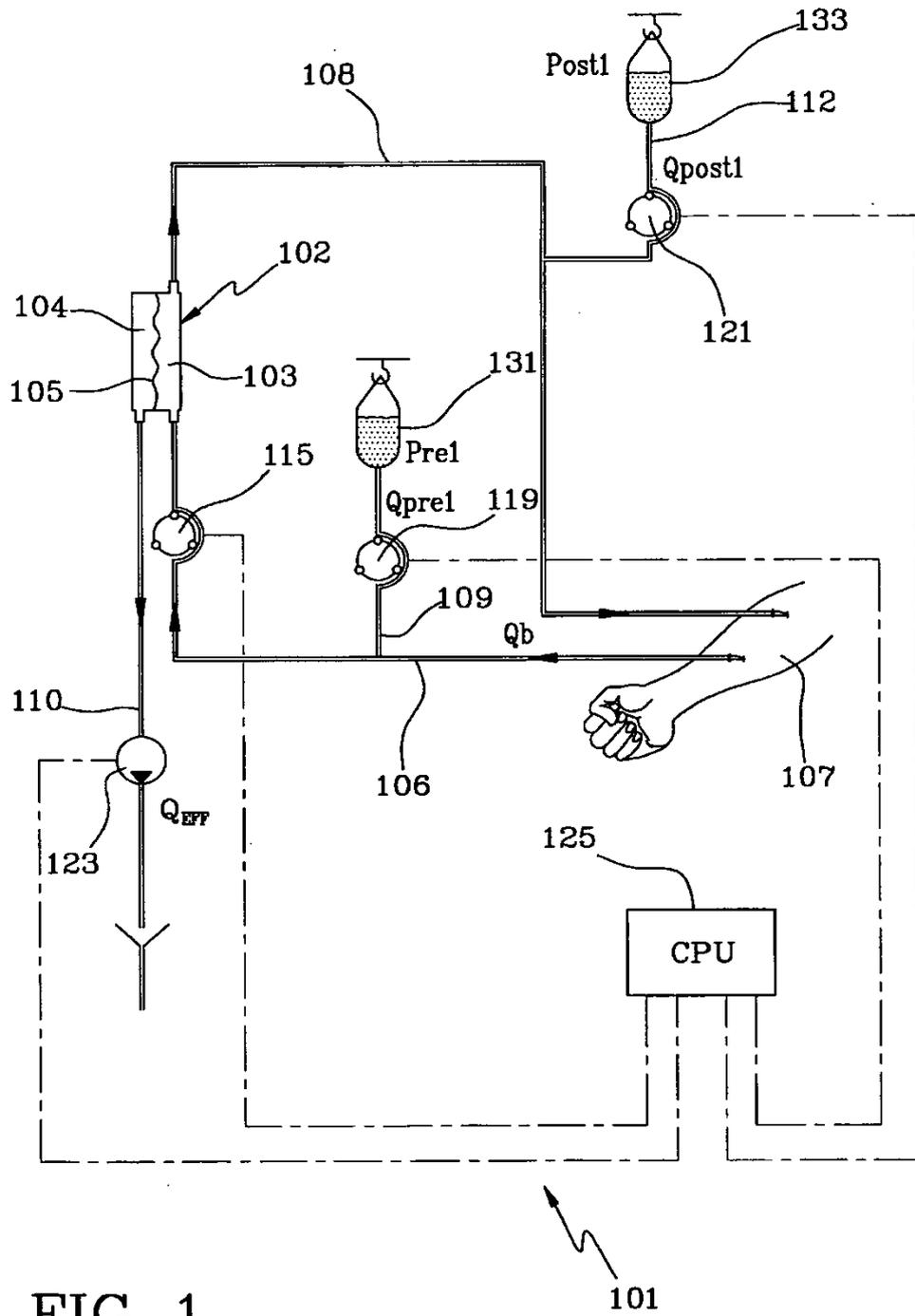


FIG 1

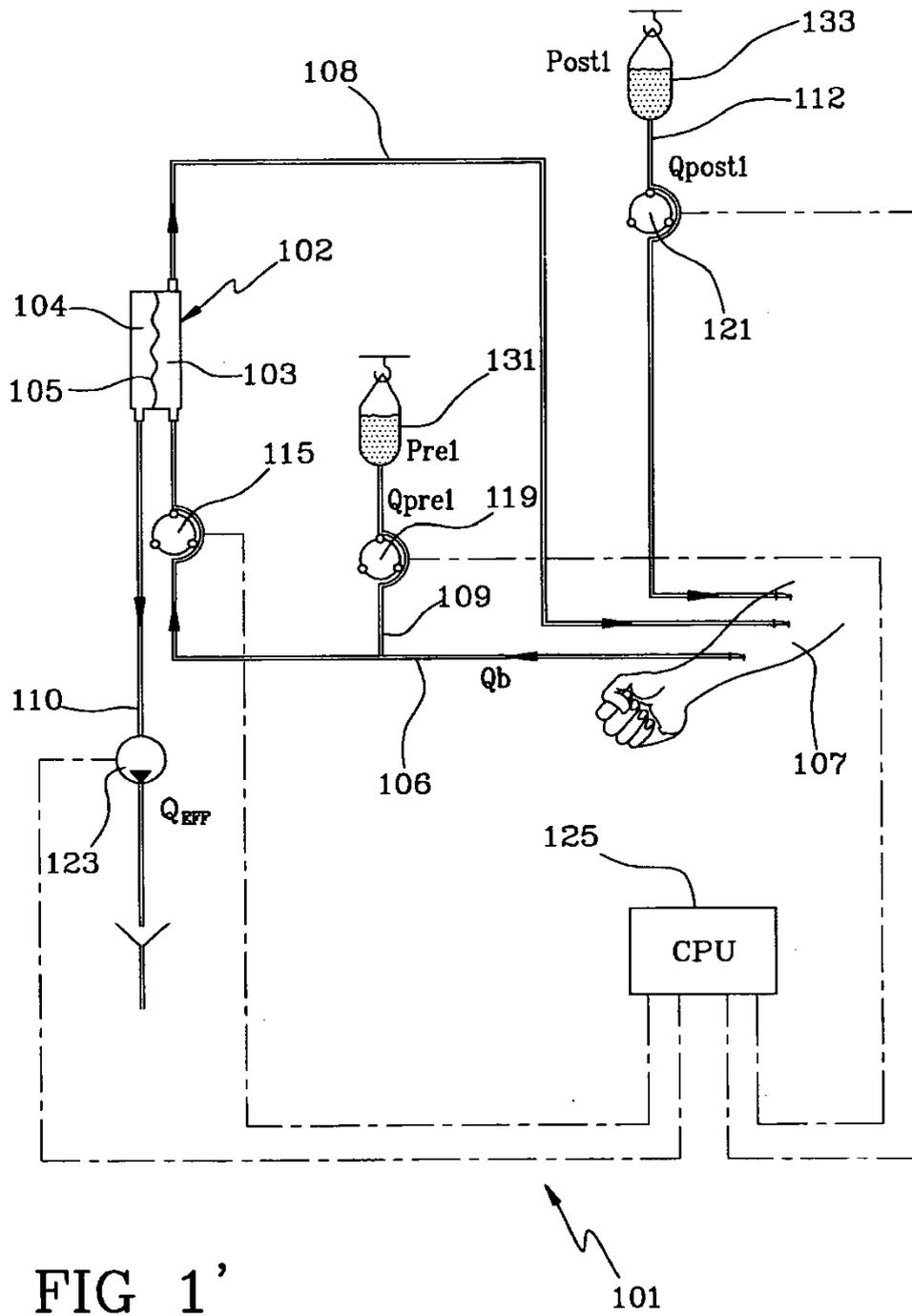


FIG 1'

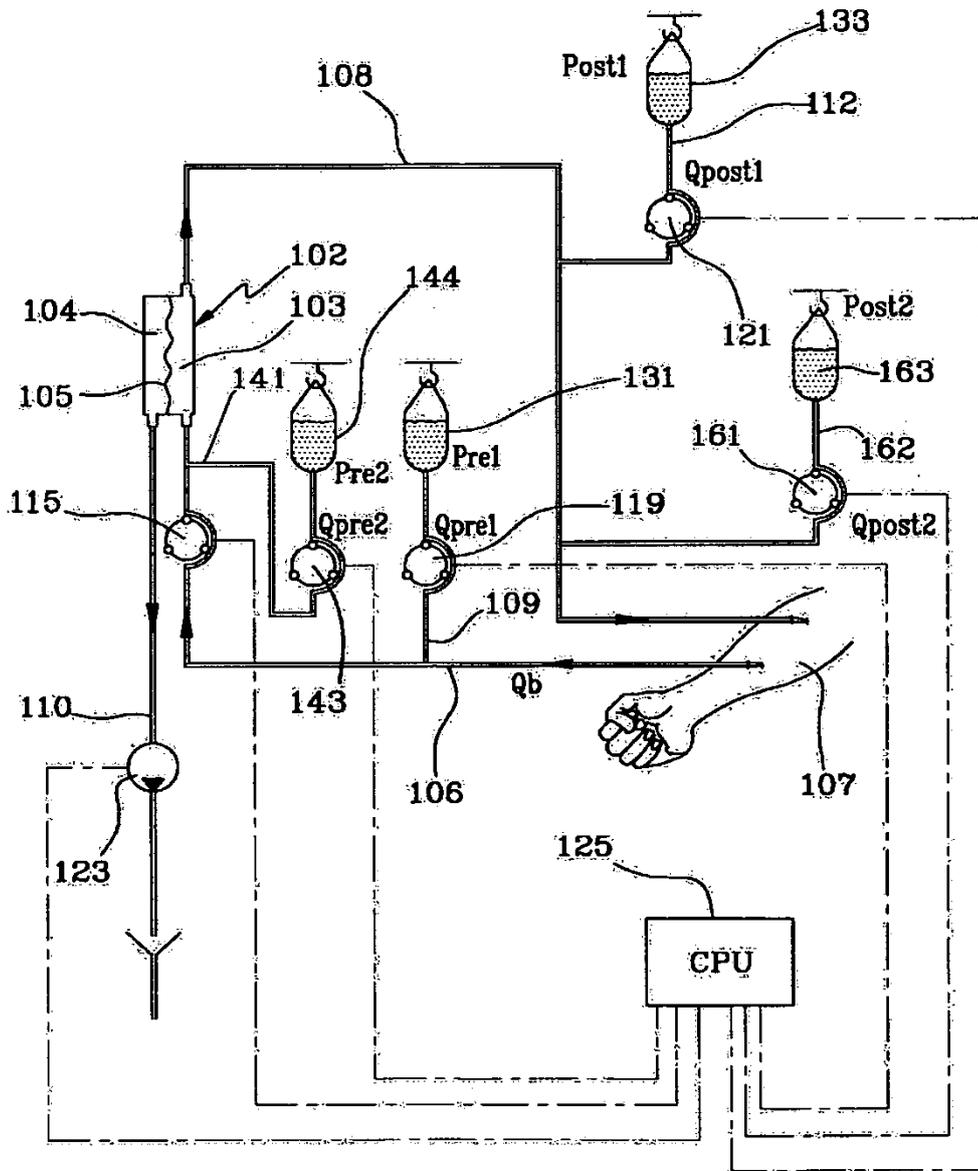
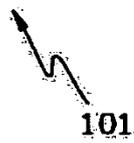


FIG 3



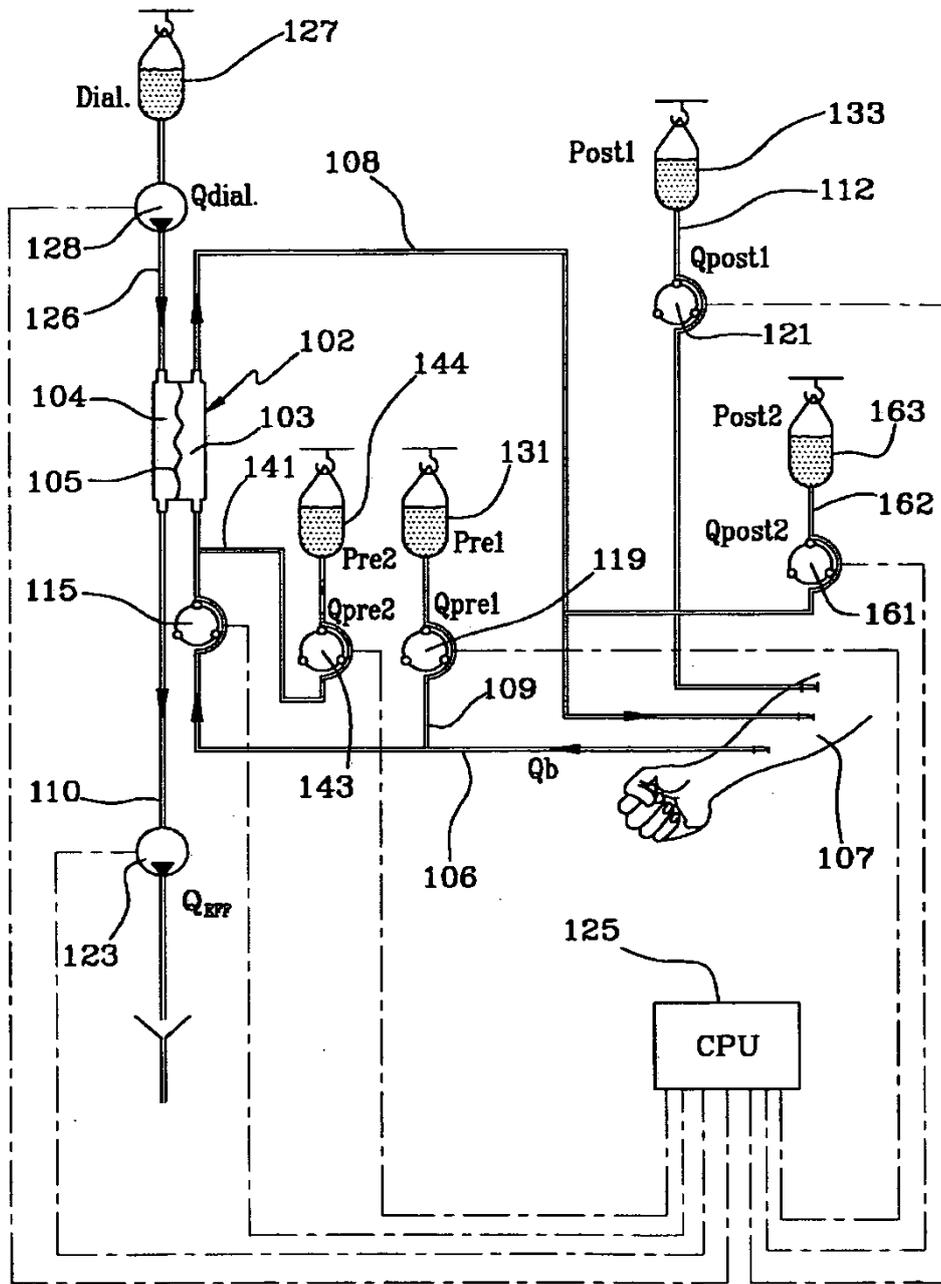


FIG 4

101