

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 303**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2012** **PCT/EP2012/062657**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013** **WO13004604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012** **E 12740081 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017** **EP 2729198**

54 Título: **Método de diálisis para eliminar toxinas ligadas a proteínas de la sangre de los pacientes usando campos electromagnéticos de alta frecuencia**

30 Prioridad:

**05.07.2011 DE 102011078695**

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

**13.07.2017**

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)**  
**One Baxter Parkway**  
**Deerfield, IL 60015, US y**  
**BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JANKOWSKI, JOACHIM;**  
**ZIDEK, WALTER;**  
**BRETTSCHNEIDER, FALKO y**  
**JANKOWSKI, VERA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 624 303 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).

## Método de diálisis para eliminar toxinas ligadas a proteínas de la sangre de los pacientes usando campos electromagnéticos de alta frecuencia

### Descripción

[0001] La tarea principal del riñón es la excreción de sustancias úricas, las llamadas uremia-toxinas. Los riñones de pacientes de insuficiencia renal crónica ya no pueden cumplir esta tarea, lo cual, sin tratamiento, rápidamente conduce al envenenamiento de los pacientes y por lo tanto a la muerte. La diálisis es el instrumento principal de elección para el alivio de enfermedades agudas y crónicas, y para el tratamiento temporal hasta que esté disponible un órgano de un donante adecuado. La diálisis se basa en el principio de la transferencia de masa por filtración o difusión. Las membranas utilizadas actualmente actúan como membranas de filtrado puro y/o de difusión y aseguran que las sustancias en la sangre a purificarse se eliminan cuando no excedan de un cierto tamaño. Las membranas de diálisis actualmente en uso tienen un punto de corte de, por ejemplo, 14000-17000 Da. Por medio de las técnicas de diálisis actualmente empleadas, una eliminación completa de las toxinas urémicas no es generalmente posible debido a que parte de los metabolitos urinarios están vinculados a proteínas. Aquí se trata entre otras cosas de sustancias de bajo peso molecular, aromáticas. Toxinas urémicas, que pueden vincularse generalmente a proteínas, son, por ejemplo, ácido fenilacético, ácido p-hidroxihipúrico y sulfato de indoxilo. Como resultado, las sustancias en cuestión acumulan las sustancias correspondientes en el organismo de los pacientes y condicionan secuelas de insuficiencia renal aguda y crónica. Pacientes con insuficiencia renal crónica experimentan secuelas condicionalmente cada vez mayores, tal como enfermedades cardiovasculares, y como resultado un aumento de la tasa de mortalidad. La diálisis acelera p.ej. el desarrollo de la aterosclerosis. Las enfermedades vasculares tales como la arteriosclerosis causan la mayoría de las muertes en este grupo de pacientes.

[0002] Una de las razones para esto son toxinas urémicas de bajo peso molecular, hidrófobas y aromáticas. Toxinas urémicas aromáticas, hidrófobas tienen baja solubilidad en agua. Por lo tanto entre estas sustancias y las proteínas plasmáticas tienen lugar principalmente efectos de adsorción. Estos efectos de adsorción se deben a diferentes interacciones. Aquí, se puede mencionar especialmente enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y interacciones dipolo-dipolo (fuerzas de Van der Waals). Mediante la formación de proteínas de plasma, como, por ejemplo, albúmina, se puede incrementar el peso molecular eficaz de los metabolitos urinarios, que alcanza pesos moleculares eficaces claramente mayores que 17.000 Da. El peso molecular de rendimiento resultante de las toxinas urémicas ligadas a proteínas se caracteriza por encima del umbral de exclusión de las membranas de diálisis utilizadas y éstas por lo tanto no se pueden eliminar eficazmente durante la diálisis.

[0003] Por la diálisis por lo tanto sólo se puede separar la fracción no unida a proteínas de las toxinas urémicas relevantes. La fracción unida a proteínas (hasta 95% de la cantidad total de la toxina urémica) no se cambia de esta manera. Debido al equilibrio de peso de la ley del efecto de masa entre toxinas urémicas unidas a proteínas y no unidas a proteínas se alcanza inmediatamente después de la diálisis de nuevo las concentraciones iniciales, no unidas a proteínas en el plasma de pacientes con insuficiencia renal crónica. Dado que los efectos fisiopatológicos y patoquímicos se condicionan en particular por toxinas urémicas no unidas a proteínas, se inicia por este proceso de equilibrio un proceso fatal para el paciente. Este *círculo vicioso* es la causa de las diversas manifestaciones patológicas de la insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha, no están disponibles métodos convencionales por los que toxinas urémicas ligadas a proteínas también se pueden separar eficazmente durante la diálisis de la sangre a purificar.

[0004] La presente invención tiene por objeto reducir o evitar al menos una desventaja de la técnica anterior descrita. En particular, es un objeto de la invención proporcionar formas y medios para la separación eficaz de toxinas urémicas ligadas a proteínas de la sangre de pacientes de diálisis.

[0005] El objeto se consigue mediante el uso de un campo electromagnético de alta frecuencia en el método para la diálisis por medio de un dializador para la transferencia de sustancias, en particular para la hemodiálisis o hemodiafiltración, caracterizado porque la sangre a purificar antes y/o durante el contacto con el dializador emplea un campo electromagnético de alta frecuencia que tiene una frecuencia de 0,0001 GHz a 1 GHz.

[0006] La invención se basa en la constatación de que los enlaces entre las toxinas urémicas y proteínas de plasma por lo general no son enlaces químicos "reales" (covalentes), pero se tratan de enlaces reversibles. Estos enlaces se basan esencialmente en las propiedades electrostáticas e interacciones de las moléculas implicadas. Se ha descubierto que la fuerza de estos enlaces o interacciones puede reducirse de acuerdo con la invención mediante el empleo de campos electromagnéticos de alta radiofrecuencia. Mediante el uso de campos electromagnéticos de alta frecuencia durante la diálisis se puede reducir significativamente la proporción de toxinas urémicas ligadas a proteína. Como parte de la práctica clínica diaria en la diálisis, se puede incrementar la velocidad de liberación de toxinas urémicas ligadas a proteínas mediante la aplicación adicional de campos electromagnéticos de alta frecuencia. Una mejor eliminación de estas sustancias se obtiene de la sangre de pacientes durante la diálisis. Las toxinas urémicas pertinentes pueden así dializarse de modo mayor y más eficaz.

[0007] En el contexto del uso de la presente invención, se utiliza un dializador para la transferencia de sustancias. Es una tarea del dializador eliminar toxinas urémicas tan eficazmente como sea posible de la sangre a purificar. En

el dializador es sangre a purificarse y un líquido contra el que la succión se dializó. El dializado se separa por una membrana semipermeable separada. En general, se conduce el dializado en el dializador en un circuito de dializado en un diagrama en contracorriente al flujo de sangre en el torrente sanguíneo. En la membrana semipermeable del dializador se realiza el intercambio de sustancias entre sangre a purificarse en un lado y dializado en el otro lado de la membrana. Con ello, se logra el transporte de sustancias de las toxinas urémicas en la membrana por difusión o convección. La selectividad del intercambio de sustancias se determina por una parte mediante las características de la membrana, como, por ejemplo, el tamaño de poro, por otra parte, por la composición del dializado. Los dializadores adecuados se describen en la técnica anterior y su uso se conoce en la técnica. Generalmente se utilizan dializadores capilares. El dializador comprende preferiblemente una membrana semipermeable con un límite de tamaño de exclusión que se selecciona de entre el intervalo de 10.000 a 25.000 Da, preferiblemente de 14.000 a 17.000 Da.

**[0008]** La sangre a purificar se expone a un campo electromagnético de alta frecuencia después de la extracción y antes o durante o tanto después como durante el contacto de la sangre a purificar con un dializador, p.ej. la membrana semipermeable del dializador. En una variante preferida del uso según la invención, la sangre a purificar se expone al campo electromagnético de alta frecuencia a la entrada en el dializador. Esto tiene la ventaja de que la solución de toxinas urémicas del enlace de proteína se realiza ya al principio del paso por el dializador y por lo tanto está disponible la capacidad total del dializador para el intercambio de sustancias con el dializado. Si la sangre a purificar se aplica al campo electromagnético de alta frecuencia durante el contacto con el dializador, la sangre a purificar se puede exponer durante todo el pasaje a través del dializador o sólo para una parte del pasaje. También es posible que la sangre a purificar se someta en varios puntos del paso a través del dializador a un campo electromagnético de alta frecuencia.

**[0009]** Para la disolución del enlace entre proteína de plasma y la toxina urémica se emplea de acuerdo con la invención un campo electromagnético de alta frecuencia. Para ello, el campo electromagnético de alta frecuencia tendrá una frecuencia de 100 kHz a 1 GHz, preferentemente de 0,5 MHz a 100 MHz, en particular preferiblemente de 1 MHz a 30 MHz, más preferiblemente de 1 MHz a 20 MHz. La sangre a purificar puede exponerse a un campo electromagnético de alta frecuencia, que tiene una frecuencia sustancialmente constante en el tiempo. Alternativamente, el campo electromagnético de alta frecuencia puede tener una frecuencia variable, por la que la frecuencia y/o la fuerza de campo se puede variar de una manera regular o irregular. En una forma de realización ejemplar, la sangre a purificar se expondrá a un campo electromagnético de alta frecuencia, el cual comienza con una frecuencia relativamente baja y cuya frecuencia se incrementa con el tiempo a una frecuencia máxima previamente establecida. Alternativamente, la sangre a purificar también puede estar expuesta a un campo electromagnético de alta frecuencia que se inicia con una alta frecuencia máxima y cuya frecuencia se reduce con el tiempo hasta una frecuencia mínima especificada. Mediante el empleo de un campo electromagnético de alta frecuencia con frecuencias variable, se mejora la eficacia de la solución de enlaces entre la toxina urémica y la proteína de plasma.

**[0010]** Para lograr una desvinculación eficaz del enlace entre la toxina urémica y la proteína de plasma, es ventajoso aplicar el campo electromagnético de alta frecuencia a la sangre a purificar/plasma durante un cierto periodo de tiempo de modo que pueda conducir a la excitación vibratoria de átomos de las moléculas implicadas. Para ello, la sangre a purificar puede exponerse de acuerdo con la invención al campo electromagnético de alta frecuencia durante al menos un periodo de 1/10 segundos, preferiblemente durante un periodo de al menos 1/2 segundos especialmente preferiblemente durante un periodo de al menos un segundo.

**[0011]** Para lograr la separación más eficaz de proteínas de toxinas urémicas y de plasma de proteína, puede ser ventajoso utilizar campos electromagnéticos de alta frecuencia con una fuerza de campo eléctrico o magnético determinada. Se puede emplear, por ejemplo un campo electromagnético de alta frecuencia, el cual tiene una intensidad de campo eléctrico de  $\leq 100$  V/m, en particular 0,001 a 100 V/m, preferiblemente de 0,01 a 10 V/m, con especial preferencia de 0,1 a 10 V/m. Se puede, por ejemplo, emplear un campo electromagnético de alta frecuencia, el cual tiene una densidad de flujo magnético de  $\leq 100$  mTesla, preferiblemente de 0,001 a 100 mTesla, especialmente preferiblemente de 0,01 a 10 mTesla, en particular de 0,01 a 2 mTesla ,

**[0012]** El experto conocerá medios y métodos para la producción de campos electromagnéticos de alta frecuencia adecuados. El campo electromagnético de alta frecuencia en el proceso de esta invención puede producirse por ejemplo por medio de una bobina de condensador de alta frecuencia, un electrodo de alta frecuencia y/o un condesador de alta frecuencia.

**[0013]** La presente invención también se refiere a una máquina de diálisis para la aplicación del uso según la invención. Por lo general, una máquina de diálisis incluye un dializado, un torrente sanguíneo y un dializador para el intercambio de sustancias entre la sangre a purificar del circuito sanguíneo y el dializado del circuito de dializado.

**[0014]** En el circuito de dializado se mueve el dializado, el cual dializa la sangre a purificar. Aquí, por el término "circuito de dializado" se entiende una disposición de línea, en la que el dializado se puede mover desde un depósito por una bomba a través del dializador, de manera que el fluido de dializado lleve al dializador en contracorriente a la sangre a purificar en el lado de la membrana del dializador opuesto a la sangre. Después del pasaje a través del

dializador se puede descargar y recoger el dializado en otro recipiente. Alternativamente, el dializado se puede añadir al circuito de dializado para un pasaje posterior del dializador.

**[0015]** En el torrente sanguíneo se mueve la sangre a purificar. Aquí, mediante el término "torrente sanguíneo", se entiende una disposición de línea, en la que la sangre a purificar se extrae del paciente y p.ej. se puede mover por una bomba a través del dializador, de modo que la sangre a purificar lleve al dializador en contracorriente al dializador en el lado opuesto al dializador de la membrana semipermeable del dializador. Después del pasaje a través del dializador se devuelve la sangre limpia al paciente.

**[0016]** La máquina de diálisis de acuerdo con la invención comprende, además, medios para la aplicación del uso de la invención, en particular los medios para generar un campo electromagnético de alta frecuencia. La persona experta conoce medios y métodos adecuados para la generación de campos electromagnéticos de alta frecuencia. La máquina de diálisis de acuerdo con la invención puede comprender la generación de un campo electromagnético de alta frecuencia, por ejemplo, una bobina de alta frecuencia, un electrodo de alta frecuencia y/o un condensador de alta frecuencia.

**[0017]** Los medios para generar un campo electromagnético de alta frecuencia pueden estar configurados y disponerse, por ejemplo, en el torrente sanguíneo de tal manera que la sangre a purificar puede ser expuesta al campo electromagnético de alta frecuencia antes, durante, o tanto antes como durante del contacto de la sangre a purificar con el dializador o con la membrana semipermeable del dializador.

**[0018]** La máquina de diálisis de acuerdo con la invención puede tener, además, una regulación y/o unidad de control. Esta unidad de regulación y/o control puede estar formada de tal manera que los parámetros del campo electromagnético de alta frecuencia son regulables y/o controlables. Con ello puede tratarse de parámetros como la frecuencia, la intensidad de campo eléctrico, la densidad de flujo magnético y/o la duración del campo electromagnético de alta frecuencia. Para este propósito, la unidad de regulación y/o control puede incluir una unidad de entrada, una unidad de cálculo y, si fuera necesario, una unidad de memoria, con las que los parámetros del campo electromagnético de alta frecuencia se pueden regular y/o controlar por un usuario de la máquina de diálisis. En una forma de realización preferida, se forma la unidad de regulación y/o control de tal modo que los parámetros del circuito de diálisis y/o del torrente sanguíneo también, como, por ejemplo, la velocidad de flujo de la sangre a purificar y/o del flujo de dializado y/o del dializado se dejan regular y/o controlar por un usuario

**[0019]** A continuación, la invención se explicará en más detalle con referencia a formas de realización. Figuras:

La Figura 1 muestra una representación esquemática de una máquina de diálisis de acuerdo con la invención.

La Figura 2 muestra la cantidad de toxinas urémicas (rel. áreas de los picos) en el filtrado en presencia y ausencia de un campo de RF (OH-HPA = p-ácido hidroxihipurico; PAA = ácido fenilacético; IDS = sulfato de indoxilo).

La Figura 3 muestra la concentración de proteínas en el filtrado en presencia y ausencia de un campo de RF en dos módulos iguales (sin diferencia significativa)

Ejemplos:

Ejemplo 1: Descripción de una máquina de diálisis de acuerdo con la invención

**[0020]** En la Figura 1 se muestra esquemáticamente una máquina de diálisis según la invención 1, la cual es adecuada para uso de acuerdo con la invención. La máquina de diálisis 1 comprende un circuito de dializado 2, un circuito sanguíneo 5 y un dializador 4, los cuales están conectados entre sí de tal modo que el dializador 4 la sangre a purificar pueda añadirse al circuito sanguíneo 5 y el dializado al circuito de dializado 2 en contracorriente en diferentes lados de la membrana semipermeable, de modo que se permita un intercambio de sustancias entre la sangre y el dializado a través de la membrana semipermeable del dializador 4. Para el transporte dirigido de sangre en el circuito sanguíneo 5, se puede prever una bomba 6. Para el transporte dirigido de dializado en el circuito de dializado, se puede prever una bomba de dializado 3. Por ejemplo, el dializador 4 pueden diseñarse como dializador capilar con una membrana semipermeable que tiene una exclusión por tamaño de 10.000 Da a 20.000 Da. En principio, se puede lograr la construcción del dispositivo de diálisis de acuerdo con la invención por medio de tecnología de diálisis convencional conocida, en base a la que se aplican en principio todas las máquinas de diálisis conocidas o dispositivos de diálisis. Además, la máquina de diálisis 1 tiene medios 7 para la generación de un campo electromagnético de alta frecuencia. Dichos medios 7 pueden realizarse, por ejemplo, mediante una bobina de alta frecuencia, un electrodo de alta frecuencia y/o un condensador que incorpora de alta frecuencia. La máquina de diálisis 1 de acuerdo con la invención puede tener, además, una unidad de regulación y/o control 8. Esta unidad de regulación y/o de control 8 puede conectarse con los medios 7 y formarse de tal manera que los parámetros de los medios 7 para la generación de un campo electromagnético de alta frecuencia son regulables y/o controlables. Puede tratarse de parámetros como, por ejemplo, la frecuencia eléctrica, la intensidad de campo eléctrico, la densidad de flujo magnético y/o la duración del campo electromagnético de alta frecuencia. Para este propósito, la

unidad de regulación y/o de control 8 comprende una unidad de entrada, una unidad aritmética y una unidad de registro sobre el usuario de la máquina de diálisis 1, las cuales pueden regular y/o controlar los parámetros del campo electromagnético de alta frecuencia. En una forma de realización preferente, se forma la unidad de regulación y/o de control 8 de tal modo que los parámetros del circuito sanguíneo 2 y/o del torrente sanguíneo 5, tal como, por ejemplo, la velocidad de flujo de la sangre a purificar y/o del dializado, se pueden regular y/o controlar por un usuario.

#### Ejemplo 2 Evidencia del efecto

**[0021]** En series de ensayos *in vitro*, se investigó la influencia de campos electromagnéticos de alta frecuencia en la porción vinculada a proteínas de las toxinas urémicas. Para ello, se generó un módulo de diálisis en el que capilares de hemofiltración convencionales se moldearon usando silicona como presillas en una jeringa. En el módulo en cuestión una solución acuosa de albúmina se introdujo en presencia de ácido fenilacético de toxinas urémicas, p-ácido hidroxihipúrico y sulfato de indoxilo. Por medio de un pulverizador, esta solución se filtró con el módulo de diálisis durante 10 min. Finalmente por medio de un electrodo de radiofrecuencia (Electrodo RF) se introdujo un campo electromagnético de alta frecuencia en la solución. El campo electromagnético se incrementó por medio de una fuente de tensión de alta frecuencia durante un período de 10 minutos de 1 MHz a 20 MHz en etapas de 1 MHz. En los filtrados resultantes, se determinó la concentración del ácido fenilacético de las toxinas urémicas, p-ácido hidroxihipúrico y sulfato de indoxilo dados para el plasma artificial. Mediante la comparación de las concentraciones de toxina urémica en el filtrado resultante, se podía evaluar el efecto del campo RF en el enlace entre las proteínas y las toxinas urémicas.

**[0022]** La determinación cuantitativa de la concentración de toxinas urémicas en los filtrados resultantes mostraron que los campos electromagnéticos de alta frecuencia incrementaron significativamente las tasas de filtración de las toxinas urémicas enlazadas a proteínas (Figura 2). Para comprobar si los campos electromagnéticos de alta frecuencia dañan las membranas de diálisis, se determinó la concentración de proteína en el filtro de aire por tinción de proteínas de Bradford. Los resultados muestran que no hay cambios significativos en la concentración de proteína en módulos de diálisis sin y bajo la influencia de campos electromagnéticos de alta frecuencia (Figura 3). Conforme a esta información, se puede excluir un daño macroscópico a la membrana.

#### Lista de referencias

##### **[0023]**

1. Máquina de diálisis
2. Circuito de dializado
3. Bomba de dializado
4. Dializador
5. Torrente sanguíneo
6. Bomba
7. Medio para generar un campo electromagnético de alta frecuencia
8. Unidad de regulación y/o control

## 5 Reivindicaciones

1. Una máquina de diálisis que comprende un sistema de flujo de dializado, un sistema de flujo sanguíneo y un dializador, **caracterizado porque** la máquina de diálisis tiene medios para generar un campo electromagnético de alta frecuencia que tiene una frecuencia de 0,0001 GHz a 1 GHz y en el que dichos medios están dispuestos de tal manera que la sangre a purificar puede ser expuesta al campo electromagnético de alta frecuencia antes y/o durante el contacto con el dializador.
2. La máquina de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en los medios comprenden o constan de una bobina de alta frecuencia, un electrodo de alta frecuencia y/o un condensador de alta frecuencia.
3. La máquina de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la máquina de diálisis comprende una unidad de regulación y/o control por medio de la cual se pueden regular y/o controlar parámetros del campo electromagnético de alta frecuencia.
4. La máquina de diálisis de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la unidad de regulación y/o control comprende una unidad de entrada, una unidad de cálculo y una unidad de memoria, mediante la cual un usuario puede regular y/o controlar parámetros del campo electromagnético de alta frecuencia.
5. La máquina de diálisis de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la máquina de diálisis está diseñada de tal manera que un usuario también puede regular y/o controlar parámetros del sistema de flujo de dializado y/o el sistema de flujo sanguíneo por medio de la unidad de regulación y/o control.
6. La máquina de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la máquina de diálisis está diseñada de tal manera que la sangre a purificar se expone al campo electromagnético de alta frecuencia durante todo el paso a través del dializador o parte de dicho paso.
7. La máquina de diálisis según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el medio genera un campo electromagnético de alta frecuencia que tiene una frecuencia de 0,5 MHz a 100 MHz, particularmente preferiblemente de 1 MHz a 30 MHz.
8. La máquina de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el medio genera un campo electromagnético de alta frecuencia cuya frecuencia es sustancialmente constante en el tiempo o varía de forma regular o irregular.
9. La máquina de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los medios están dispuestos y diseñados de tal manera que la sangre que se va a limpiar puede exponerse al campo electromagnético de alta frecuencia durante un tiempo de al menos 1/10 segundos, preferiblemente de al menos 1/2 segundos, de forma especialmente preferente de al menos 1 segundo.
10. La máquina de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el medio genera un campo electromagnético de alta frecuencia que tiene una intensidad de campo eléctrico  $\leq 100$  V/m.
11. La máquina de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que los medios generan un campo electromagnético de alta frecuencia que tiene una intensidad de campo eléctrico de  $\leq 100$  mTesla.
12. La máquina de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el dializador tiene una membrana semipermeable y la sangre a purificar puede ser expuesta al campo electromagnético de alta frecuencia antes y/o mientras que dicha sangre está en contacto con la membrana semipermeable del dializador.

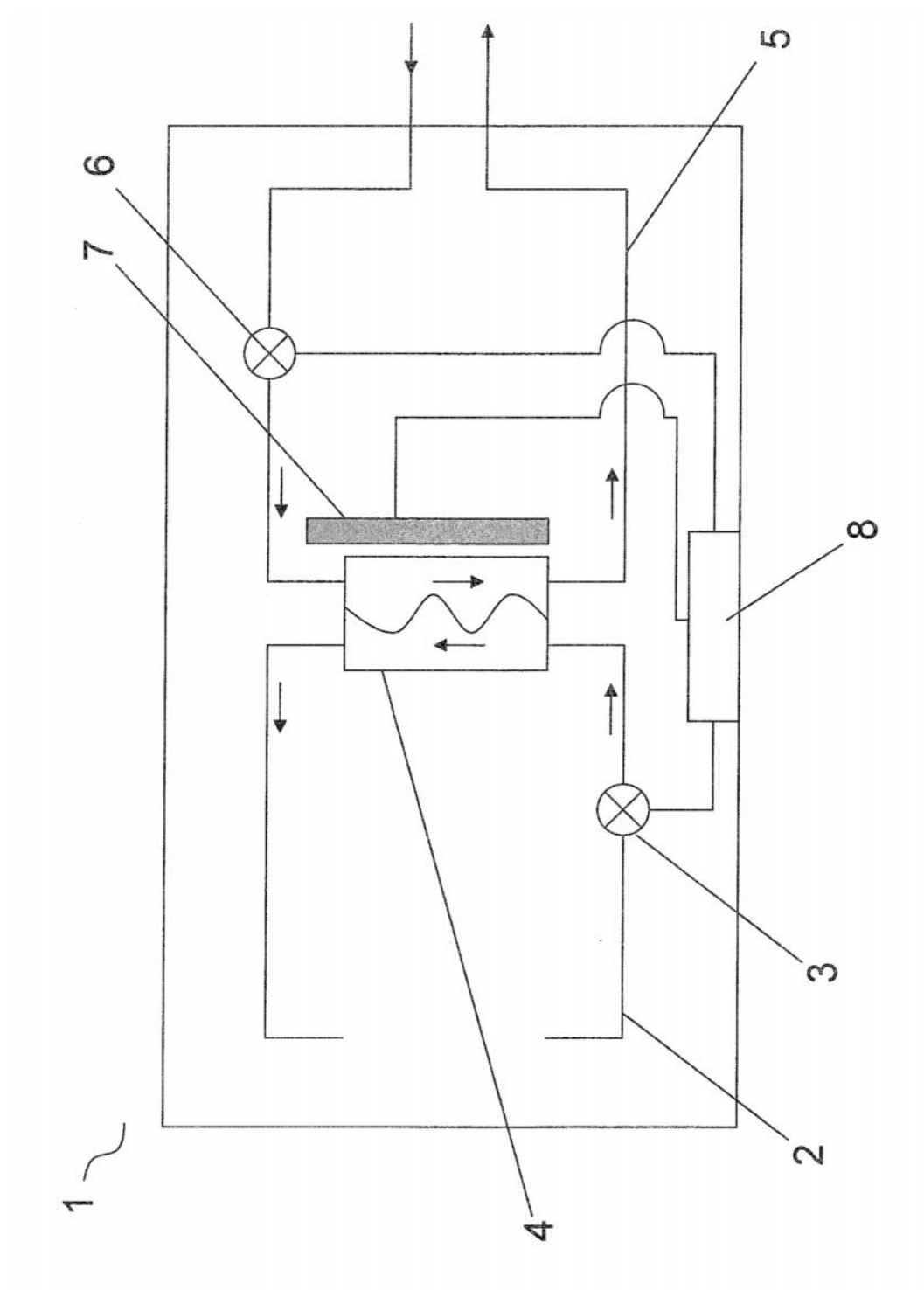


Figura 1

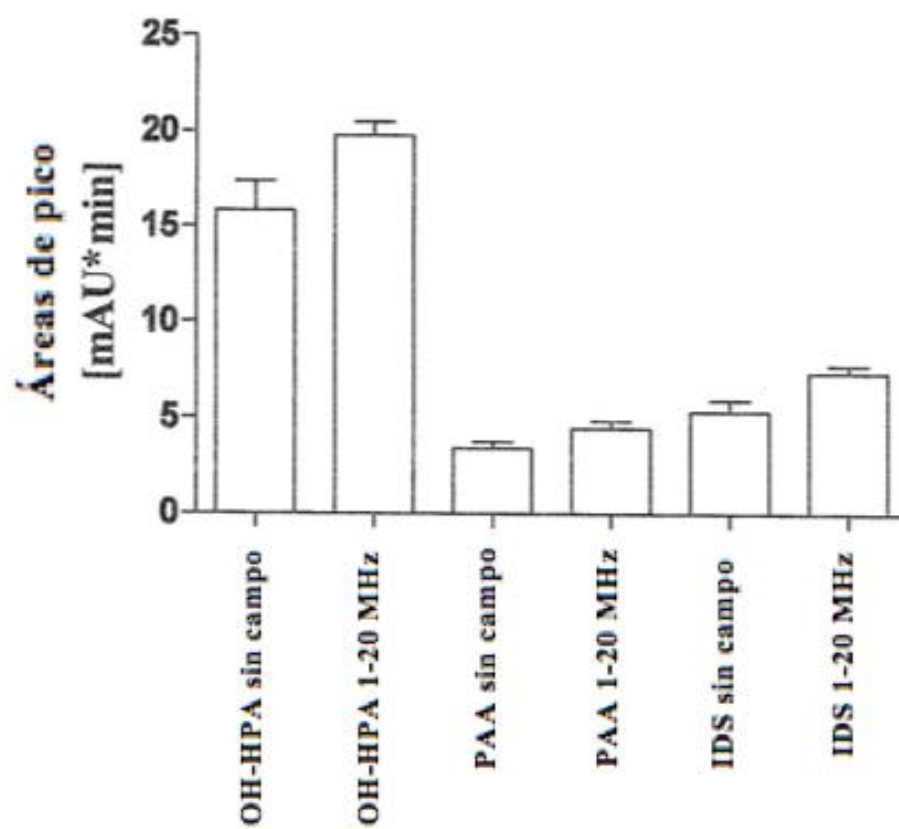


Figura 2

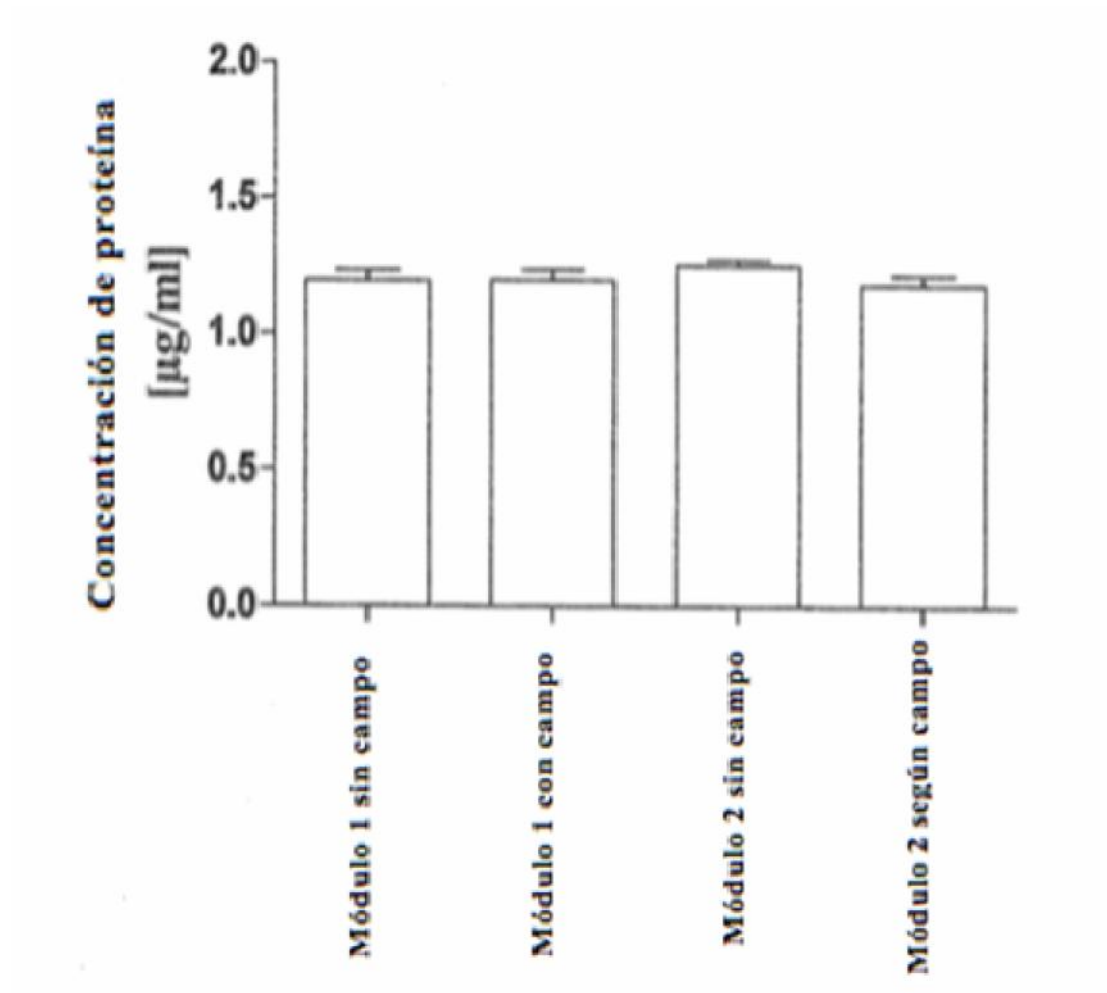


Figura 3