

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 468**

51 Int. Cl.:

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 33/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2010** **E 10008085 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2416154**

54 Título: **Método y aparatos para predecir los efectos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), y para determinar una dosis a administrar**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg , DE**

72 Inventor/es:

**CHAMNEY, PAUL;
MOSSL, ULRICH;
WABEL, PETER;
WIESKOTTEN, SEBASTIAN y
NIER, VOLKER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 636 468 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

Método y aparatos para predecir los efectos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), y para determinar una dosis a administrar

- 5 La presente invención se refiere a un método implementado por ordenador para predecir o evaluar la concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal y/o una muestra extracorpórea del mismo de un paciente en un segundo punto de tiempo posterior, habiéndose administrado al paciente, teóricamente o en la práctica, una dosis determinada de un agente estimulador de eritropoyesis en un primer punto de tiempo anterior, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1. Se refiere además a un método implementado por ordenador para determinar la dosis de un agente estimulante de eritropoyesis a ser administrado a un paciente de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 7, a un método implementado por ordenador para determinar si un paciente está afectado por circunstancias que conducen a la pérdida de hemoglobina de acuerdo con la reivindicación 13, a los dispositivos correspondientes y a un medicamento estimulador de eritropoyesis para uso en el tratamiento de la anemia. Finalmente, la presente invención se refiere a medios de almacenamiento digital, un producto del programa informático y un programa de ordenador.
- 10
- 15 En ciertas situaciones, la masa o la concentración de una hemoglobina (Hb, también conocida como Hgb, que es la metaloproteína de transporte de oxígeno que contiene hierro en los glóbulos rojos) que está presente en el cuerpo de un paciente, tiene que ser verificada o controlada, por ejemplo, por el médico responsable, por estar en posición de determinar lo más apropiadamente posible la dosis o la dosificación de un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA) a administrar.
- 20 En la práctica, la concentración de hemoglobina se mide por medio de muestras de sangre para evaluar el estado de anemia del paciente. Los valores por debajo de umbrales dados se consideran generalmente como un signo para la manifestación de "anemia" que se define como una disminución en el número normal de glóbulos rojos (RBC) o una cantidad menor que la cantidad normal de hemoglobina en la sangre. Con base en estos hallazgos, se determina, calcula o fija, la dosis o la dosificación de un agente estimulante de eritropoyesis (ESA). Puesto que, por ciertas razones, tales como razones médicas y también económicas, la dosis de ESA debe adaptarse en la medida de lo posible a las necesidades, es de gran interés saber de antemano cómo el ESA, una vez administrado, afectará la concentración futura de hemoglobina.
- 25 Sin embargo, el mantenimiento de la hemoglobina (Hb) en forma estable dentro de pautas definidas por dosis exógenas de eritropoyetina (EPO) y hierro, es difícil de conseguir en el entorno clínico.
- 30 Cuando hay un cambio en la dosis de eritropoyetina (EPO) administrada, el número de glóbulos rojos comienza a cambiar casi inmediatamente. Si se puede administrar la cantidad correcta de hierro para la producción de glóbulos rojos, la masa de hemoglobina cambiará casi inmediatamente. Sin embargo, la masa de eritrocitos no alcanza el estado estacionario hasta que ha transcurrido un período de tiempo que depende de la vida útil de los eritrocitos (típicamente 120 días en salud), en lo sucesivo denominado "tiempo de respuesta". La vida útil de los eritrocitos puede ser más corta en diversas enfermedades, especialmente en presencia de condiciones inflamatorias.
- 35 La Hb suele controlarse en la práctica clínica mediante muestreo de sangre en forma mensual. Si, un mes después de administrar la nueva dosis de EPO, se encuentra que el valor de Hb está fuera del objetivo o del intervalo objetivo, a menudo se cambia nuevamente la dosis de EPO. Haciendo cambios en la dosis de EPO antes del final del tiempo necesario para una respuesta, no sólo el valor de Hb tiende a oscilar, sino que el valor de Hb puede oscilar hasta valores fuera del intervalo objetivo.
- 40 Desde una perspectiva práctica, gran parte de los recursos clínicos se consumen para controlar continuamente los niveles de Hb en la sangre ajustando las dosis de EPO. Gran parte de este recurso podría ahorrarse mediante el control automático de la Hb con tecnología y métodos adecuados para encontrar la dosis óptima de EPO para mantener valores estables de concentración de Hb durante un período de meses.
- 45 A partir del documento WO 2006/002685 A1 se conoce un método y un dispositivo para determinar el estado de hidratación y/o nutrición de un paciente.
- A partir del documento EP 0 419 223 A2 se conoce un método para caracterizar materia biológica en una condición dinámica usando espectroscopia de infrarrojo cercano.
- 50 A partir del documento WO 02/10725 A2 se conoce un método para la determinación no invasiva de la concentración de un analito mediante la compensación por el efecto de la hidratación del tejido.
- A partir del documento WO 2010/053626 A2 se conoce un sistema para adquirir, gestionar y analizar datos de pacientes con hemodiálisis.
- 55 Por lo tanto, por medio de la presente invención se sugiere un método implementado por ordenador para predecir o evaluar la concentración o la masa de hemoglobina y un método para determinar la dosis de un agente estimulador de eritropoyesis (ESA) que incluye EPO y la dosificación de hierro a administrar para conseguir una concentración o

masa objetivo de Hb. También se proporcionan dispositivos para llevar a cabo los métodos de acuerdo con la invención, así como medios de almacenamiento digital, un producto del programa informático y un programa de ordenador. Finalmente, se propone un medicamento estimulador de la eritropoyesis para su uso según un cierto esquema de administración.

5 El método para predecir o evaluar de acuerdo con la invención se define por la combinación de características de la reivindicación 1.

10 Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se sugiere un método implementado por ordenador para predecir la concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal de un paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo, tal como una muestra de sangre, en un segundo punto de tiempo posterior, habiéndose administrado al paciente, teóricamente o en la práctica, una cierta dosis, es decir, conocida, de un agente estimulante de eritropoyesis en un primer momento de tiempo anterior.

15 El método comprende la etapa de corregir parcial o totalmente un valor medido o calculado de masa o concentración de hemoglobina o una aproximación de los mismos, que puede medirse en el primer o en cualquier otro punto del tiempo, tal como un tercer punto de tiempo, respectivamente, para una sobrehidratación o hiperhidratación, respectivamente, del paciente o para partes de la sobrehidratación, o su distorsión efectuada por la sobrehidratación, con el fin de obtener un valor corregido de masa o concentración de Hb.

El método comprende además la etapa de predecir la masa o concentración de hemoglobina en el segundo punto de tiempo a partir de, o con base en el valor corregido de la masa o concentración.

20 El aparato o dispositivo de acuerdo con la invención para la predicción se define por la combinación de características de la reivindicación 4. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se propone un dispositivo para predecir la concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal de un paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo en un segundo punto de tiempo posterior, habiéndose administrado al paciente teóricamente o en realidad una cierta dosis de un agente estimulante de eritropoyesis en un primer momento de tiempo anterior. El dispositivo comprende unos medios de corrección configurados para corregir de manera informática un valor de masa o concentración de hemoglobina medido o una aproximación de los mismos, respectivamente, para una sobrehidratación del paciente con el fin de obtener una masa o concentración corregida de hemoglobina (Hb). También comprende un medio de predicción configurado para predecir la masa o concentración de hemoglobina en el segundo punto de tiempo a partir del valor corregido de la masa o concentración.

30 El método para la determinación de acuerdo con la invención se define por la combinación de características de la reivindicación 7. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se sugiere un método implementado por ordenador para determinar la dosis de un agente estimulante de eritropoyesis que se administra a un paciente en un primer punto de tiempo anterior, para estar en posición de encontrar una concentración o la masa deseada de hemoglobina y una aproximación de la misma (también denominada concentración o masa objetivo), respectivamente, en un fluido corporal del paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo en un segundo punto del tiempo posterior. El método comprende la etapa de corregir un valor de masa o concentración de hemoglobina medido o una aproximación de los mismos, respectivamente, por o mediante una sobrehidratación del paciente con el fin de obtener una masa o concentración corregida. Comprende además la etapa de determinar la dosis del agente a administrar partiendo del valor corregido de la masa o concentración de hemoglobina.

40 El dispositivo para determinar la dosis de acuerdo con la invención se define por la combinación de características de la reivindicación 10. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, el dispositivo para determinar la dosis de un agente estimulador de eritropoyesis a administrar a un paciente en un primer punto de tiempo anterior, para estar en posición de encontrar una concentración deseada o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal de un paciente y/o una muestra extracorpórea de la misma en un segundo punto de tiempo posterior, comprende un medio de corrección configurado para corregir un valor de masa o concentración de hemoglobina medido o una aproximación de los mismos, respectivamente, para una sobrehidratación del paciente con el fin de obtener un valor corregido de masa o concentración de Hb. También comprende un medio de determinación configurado para determinar la dosis del agente que se va a administrar partiendo de, o con base en el valor corregido de masa o concentración de hemoglobina.

50 Otro método implementado por ordenador para determinación de acuerdo con la invención se define por la combinación de características de la reivindicación 13. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se propone un método para determinar si un paciente está afectado por circunstancias que conducen a la pérdida de hemoglobina ya sea por pérdida, sangrado, degradación no fisiológica o por cualquier causa no fisiológica. El método comprende la etapa de comparar una concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, medida en un fluido corporal de un paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo en un segundo punto de tiempo con una concentración predicha para el segundo punto de tiempo por medio del método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

- 5 El dispositivo correspondiente de acuerdo con la invención se define adicionalmente mediante la combinación de características de la reivindicación 14. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, el dispositivo para determinar si un paciente está afectado por circunstancias que conducen a la pérdida de hemoglobina, ya sea por pérdida, sangrado, degradación no fisiológica o por cualquier causa no fisiológica comprende un medio de comparación configurado para comparar una concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, medida en un fluido corporal y/o una muestra extracorpórea del mismo de un paciente en un segundo punto de tiempo con una concentración prevista para el segundo punto de tiempo por medio del método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 10 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se sugiere un agente o medicamento estimulante de la eritropoyesis expresamente destinado para uso en el tratamiento de la anemia o para aumentar la concentración de hemoglobina en la sangre de un paciente de acuerdo con la reivindicación 15. Se caracteriza porque la dosis y/o el esquema de administración o el esquema de prescripción del medicamento se calcula o establece con base en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9. Este medicamento podría ser EPO o hierro; también podría ser interesante la prescripción/ dosificación combinada de al menos dos medicamentos diferentes.
- 15 El paciente puede ser un ser humano o un animal. El paciente puede estar sano o enfermo. El paciente puede necesitar atención médica o no.
- 20 El medio de almacenamiento digital implementado por ordenador de acuerdo con la invención está definido por la combinación de características de la reivindicación 16. En consecuencia, en otro aspecto de la invención, el medio de almacenamiento digital, en particular un disco, CD o DVD, tiene señales de control legibles eléctricamente que son capaces de interactuar con un sistema informático programable de tal manera que se ejecute un método de acuerdo con la invención.
- 25 El producto del programa informático implementado por ordenador de acuerdo con la invención está definido por la combinación de características de la reivindicación 17. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, el producto del programa de ordenador tiene un código de programa almacenado en un medio de datos legible por máquina para ejecutar un método de acuerdo con la invención cuando se ejecuta el producto del programa en un ordenador.
- El programa informático de acuerdo con la invención está definido por la combinación de características de la reivindicación 18. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, el programa de ordenador tiene un código de programa para la ejecución de un método de acuerdo con la invención al ejecutar el programa en un ordenador.
- Las realizaciones de acuerdo con la invención pueden incluir una o más de las siguientes características.
- 30 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se crea un objetivo o intervalo objetivo para evaluar los valores de la masa o concentración de hemoglobina con base en los valores de la masa o concentración de hemoglobina corregidos para una sobrehidratación del paciente.
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, la masa o concentración de hemoglobina predicha en el segundo punto es un valor corregido para la sobrehidratación. En ciertas realizaciones, es un valor no corregido.
- 35 En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, se contempla matemáticamente o se considera matemáticamente al menos un factor, seleccionado de un grupo que comprende al menos:
- una producción de ESA endógeno;
 - una función renal residual;
 - una saturación de transferrina;
 - 40 - un modo de administración de cómo EPO o ESA ha sido o va a ser administrado;
 - una tasa de eritrocitos producidos a partir de proeritroblastos presentes;
 - un factor indicativo de la existencia y/o grado de control fisiológico endógeno de EPO o ESA;
 - un factor indicativo de un proceso de absorción de hierro;
 - un factor indicativo de la cinética de diversos tipos de EPO o ESA exógeno;
 - 45 - un factor que refleja la sobrehidratación del paciente;
 - un factor que representa un programa de dosis;
 - un factor que representa o refleja ferritina y/o hepcidina; y
 - un factor que describe la deficiencia funcional o absoluta de hierro.

- 5 En ciertas realizaciones de la invención, algunos o todos los factores mencionados anteriormente tienen que indicarse expresamente al utilizar el método o dispositivo de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, puede proporcionarse un valor dado por el usuario de los métodos o los dispositivos de acuerdo con la presente invención para los factores en cuestión. En algunas realizaciones, se pueden estimar algunos de los factores. En ciertas realizaciones, algunos de los factores pueden ser reemplazados por valores predeterminados. En ese caso, el usuario no tiene que fijar o proporcionar ningún valor para el factor en cuestión; en vez de eso, se pueden usar valores conocidos en la literatura o de una fuente de referencia buscada o similar.
- Con respecto a la presente invención, el ESA es cualquier agente administrado exógenamente que se pueda usar en el tratamiento de la anemia - puede ser EPO o, por ejemplo, hierro o similar.
- 10 En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, el dispositivo comprende medios para crear un objetivo o intervalo objetivo para evaluar los valores de masa o concentración de hemoglobina, siendo el objetivo o intervalo objetivo creado con base en los valores de masa o concentración de hemoglobina corregidos para una sobrehidratación del paciente.
- 15 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, el dispositivo comprende medios para contemplar matemáticamente o considerar matemáticamente al menos un factor seleccionado de un grupo que comprende al menos:
- una producción de ESA endógeno;
 - una función renal residual;
 - una saturación de transferrina;
- 20
- un modo de administración de cómo EPO o ESA ha sido o va a ser administrado;
 - una tasa de eritrocitos producidos a partir de proeritroblastos presentes;
 - un factor indicativo de la existencia y/o grado de control fisiológico endógeno de EPO o ESA;
 - un factor indicativo de un proceso de absorción de hierro;
 - un factor indicativo de la cinética de diversos tipos de EPO o ESA exógeno;
- 25
- un factor que refleja la sobrehidratación del paciente;
 - un factor que representa un programa de dosis;
 - un factor que representa o refleja ferritina y/o hepcidina; y
 - un factor que describe la deficiencia funcional o absoluta de hierro.
- 30 En algunas realizaciones de la presente invención, la deficiencia de hierro se puede predecir de la siguiente manera: a) se mide la carne magra; b) se estima el volumen sanguíneo; se calcula la dosis de hierro que falta con base, por ejemplo, en el siguiente algoritmo:
- $$\text{Deficiencia total de hierro [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) [\text{g/l}] \times 0,24 + \text{hierro depositado [mg]};$$
- 35 En el algoritmo anterior, el factor 0,24 = 0,0034 x 0,07 y 1.000 (contenido en hierro de la hemoglobina) = 0,34%; el volumen de sangre equivale aproximadamente al 7% del peso corporal; El factor 1.000 se utiliza para convertir de g en mg. Por lo general, para personas con menos de 35 kg de peso corporal, la Hb objetivo se fija en 130 g/l, el hierro depositado es de 15 mg/kg de peso corporal; para las personas con 35 kg de peso corporal y superior, la Hb objetivo se fija en 150 g/l, el hierro depositado es de 500 mg. Además, en el algoritmo anterior, tanto la Hb real como la Hb objetivo pueden ser el valor de concentración de Hb normohidratada. Para estimar el volumen de sangre, se puede utilizar el siguiente algoritmo: $BVo = 0,1 \times LTM + 0,01 \times ATM$, donde LTM se refiere a masa de tejido magro y ATM a masa de tejido adiposo.
- 40
- En ciertas realizaciones de la presente invención, corregir un valor medido de masa o concentración de hemoglobina o una aproximación de los mismos, respectivamente, para una sobrehidratación del paciente con el fin de obtener un valor corregido de masa o concentración significa o comprende - meramente o no - la valoración de la masa o concentración medida de hemoglobina o una aproximación de la misma (medida en el primero o en cualquier otro punto de tiempo, tal como un tercero), respectivamente, a la luz de una sobrehidratación.
- 45 En algunas realizaciones, los dispositivos de acuerdo con la invención incluyen además medios para detectar la deficiencia funcional de hierro con base en la evaluación de la Hb y HCT medidas/corregidas y/o medios para la detección y cuantificación de la deficiencia de hierro con base en un cálculo corregido y/o medios para la evaluación de TSAT, también denominado T_{sat} , glóbulos rojos hipocromáticos, Hb y similares.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el método comprende una o más etapas para detectar la deficiencia funcional de hierro con base en la evaluación de la Hb y HCT medidas/corregidas y/o para la detección y cuantificación de la deficiencia de hierro con base en un cálculo corregido y/o para la evaluación de TSAT, glóbulos rojos hipocromáticos, Hb y similares.

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, la predicción de un valor también puede entenderse como aproximación, interpolación, extrapolación o cálculo del valor.

En ciertas realizaciones de la presente invención, se aplican principios farmacocinéticos.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la concentración de Hb objetivo se calcula o determina basándose también en el efecto esperado de la dosis administrada del agente.

- 10 En algunas realizaciones de la presente invención, el agente estimulador de la eritropoyesis es eritropoyetina (EPO) o comprende la misma. En ciertas realizaciones, el agente estimulante de la eritropoyesis es hierro (Fe).

En algunas realizaciones de la presente invención, el fluido corporal es sangre. En el caso de una muestra de sangre, en ciertas realizaciones, se ha tomado la muestra de sangre de un circuito extracorpóreo de sangre, en otras realizaciones de un vaso sanguíneo del paciente. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de orina.

- 15 En algunas realizaciones de la presente invención, la determinación de la dosis se hace mediante aproximación o cálculo.

En ciertas realizaciones, la concentración o la masa de hemoglobina se mide directamente, por ejemplo, a partir de muestras de sangre o por medio de métodos ópticos, por ejemplo, sin haber extraído sangre de un vaso sanguíneo tal como se conoce en la técnica. Además, o alternativamente, los valores en cuestión pueden derivarse de otros valores, parámetros, etc. que permiten un cálculo correcto o por lo menos una aproximación suficiente de la hemoglobina (Hb) o del estado de hemoglobina (Hb).

- 20

En determinadas realizaciones, se aproxima, calcula o define la sobrehidratación (OH) con base en los valores medidos y/o cálculos que reflejan la sobrehidratación (OH) o la sobrehidratación relativa (relOH: sobrehidratación (OH) sobre agua extracelular (ECW)), etc. del paciente. En cuanto a la definición de sobrehidratación (OH), se hace referencia al documento WO 2006/002685 A1 donde OH es igual a $*ECW + b*ICW + c*$ peso corporal. Debe entenderse que OH se puede determinar de diferentes maneras, todas las cuales son conocidas por el experto en la técnica. Uno de estos métodos comprende la medición de una dilución y calcular OH con base en la misma.

- 25

En algunas realizaciones, para considerar una sobrehidratación, los valores o cálculos prediálisis (pre-Dx) son datos obtenidos inmediatamente, es decir, momentos o minutos, antes de iniciar el siguiente tratamiento de diálisis. Sin embargo, la invención no está limitada a esto. Los datos también se pueden obtener en cualquier otro punto del tiempo. Los datos de pre-Dx parecen ser más estables que otros. Por lo tanto, su uso puede ser ventajoso.

- 30

En ciertas realizaciones, un objetivo o un intervalo objetivo se define por medio de un umbral o una combinación de más de un umbral.

- 35 Para determinar el estado de hidratación o la sobrehidratación puede utilizarse cualquier monitor apropiado, tal como monitores basados en técnicas de bioimpedancia o dilución.

El monitor para obtener datos relacionados con el estado de hidratación puede ser un monitor como se describe en el documento WO 2006/002685 A1. Por supuesto, no debe entenderse que la presente invención está limitada a monitores que determinan el estado de hidratación del paciente por mediciones de bioimpedancia como se describe en el documento WO 2006/002685 A1. Otros métodos conocidos en la técnica tales como mediciones de dilución y también cualquier otro método conocido por el experto en la materia también se contemplan y son abarcados por la presente invención.

- 40

En ciertas realizaciones, el aparato comprende un monitor para medir las concentraciones de Hb (por ejemplo, en [g/dl]) y/o para determinar el volumen de sangre por medio de cualquier monitor como se describe en "Replacement of Renal Function by Dialysis" por Drukker, Parson y Maher, Kluwer Academic Publisher, 5ª edición, 2004, Dordrecht, Países Bajos, en las páginas 397 a 401 ("Máquinas y monitores de hemodiálisis"), cuya descripción respectiva se incorpora a modo de referencia.

- 45

En algunas realizaciones, el monitor está configurado para medir el volumen de sangre y/o la concentración de Hb mediante la medición de una conductividad eléctrica.

- 50 En ciertas realizaciones, el monitor está configurado para medir el volumen de sangre y/o la concentración de Hb mediante la medición de una densidad óptica.

En algunas realizaciones, HCT y Hb pueden medirse independientemente para detectar la deficiencia funcional de hierro.

- En ciertas realizaciones, puede usarse una combinación de resultados de laboratorio (por ejemplo, porcentaje de glóbulos rojos hipocromáticos, TSAT, Hb, HCT, hepcidina...) para detectar deficiencia funcional de hierro o déficit de hierro.
- 5 En algunas realizaciones, el monitor está configurado para medir el volumen de sangre y/o la concentración de Hb mediante la medición de una viscosidad.
- En ciertas realizaciones, el monitor está configurado para medir el volumen de sangre y/o la concentración de Hb mediante la medición de una densidad.
- 10 En algunas realizaciones, el monitor comprende una o más sondas correspondientes y/o uno o más sensores para llevar a cabo las mediciones tales como sensores de conductividad eléctrica, sensores ópticos, sensores de viscosidad, sensores de densidad y similares.
- En ciertas realizaciones, el dispositivo puede usarse también para tratar a un paciente por medio de diálisis.
- En otras realizaciones, el dispositivo puede usarse para tratar a un paciente (o la sangre del paciente) mediante hemofiltración, ultrafiltración, hemodiálisis, etc.
- Las realizaciones pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas.
- 15 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se pueden eliminar los efectos del estado cambiante del fluido de las mediciones de Hb (frecuentemente realizadas) (por ejemplo, calculando la Hb normohidratada).
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, se alcanza correctamente un intervalo objetivo de Hb predefinido.
- 20 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se logra un control predictivo de Hb en un intervalo objetivo dado.
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, se evita la variabilidad (fluctuaciones) de Hb.
- En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, es posible predecir la meseta de Hb en estado estacionario (Hb en estado estacionario con una dosis dada y constante de EPO).
- 25 En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, los cambios en la degradación de Hb, las pérdidas de Hb, por ejemplo, a través de sangrado, hemólisis y similares, se vuelven predecibles.
- En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención permite predecir de antemano cuando el paciente alcanzará un estado estacionario en el intervalo objetivo.
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, el conocimiento previo de la dinámica del sistema permite interactuar oportunamente con la administración de ESA.
- 30 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se proporciona un sistema para conseguir la estabilidad de Hb en el tiempo de una manera predictiva, teniendo en cuenta los procesos fisiológicos subyacentes.
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, por primera vez se propone un sistema o modelo que combina los efectos del estado de fluido, estado de hierro, administración de ESA (EPO, en particular), EPO y/o administración de hierro y cinética de Hb.
- 35 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se modela un bucle cerrado de ESA o EPO y Hb.
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, se propone una combinación de efectos tanto de hierro como de EPO y posibles interacciones. Por lo tanto, pueden considerarse efectos sobre Hb debidos al equilibrio de hierro del cuerpo del paciente tras la administración de EPO.
- 40 En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, se puede predecir ventajosamente una meseta de Hb en estado estacionario.
- En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se puede prever ventajosamente una dosis de ESA requerida para conseguir la Hb objetivo.
- En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, la variabilidad de Hb puede ser ventajosamente eliminada.
- 45 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se pueden prever ventajosamente cambios no fisiológicos en la masa de Hb. Por lo tanto, se pueden detectar ventajosamente eventos tales como hemorragia interna, pérdida de sangre, coagulación, infecciones y similares.

En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, pueden incluirse cinéticas de diversos tipos de ESA o EPO. Por lo tanto, se pueden explicar características tales como diferentes vidas medias.

En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, se pueden tener en cuenta los horarios de dosificación (semanal, diaria, mensual ...).

5 En algunas realizaciones de acuerdo con la invención, se puede encontrar una dosificación óptima de hierro y, en consecuencia, EPO con base en el entendimiento de que TSAT puede ser el factor limitante para la absorción de hierro o ferritina en las células. La evaluación de la saturación de transferrina puede prevenir la sobredosis de hierro. Dado que el hierro puede contribuir a procesos inflamatorios dentro del cuerpo del paciente, aplicando o calculando una dosis adecuada de hierro de acuerdo con los principios de la presente invención, se puede prevenir
10 ventajosamente una sobredosificación adversa de hierro. La saturación de transferrina puede ser fácilmente evaluada por el número de glóbulos rojos hipocromáticos (glóbulos rojos con un bajo contenido de hemoglobina).

Además, de acuerdo con la presente invención, se puede proponer un esquema de tiempo en el que el hierro y la EPO se aplican en diferentes puntos de tiempo, tomando en cuenta ventajosamente la interacción particular de EPO (que influye en el número de glóbulos rojos generados) y hierro (responsable por la calidad de los glóbulos rojos con respecto a la capacidad de unión al oxígeno).
15

Otros aspectos, características y ventajas serán evidentes a partir de la descripción, las figuras y las reivindicaciones. Sin embargo, la invención no debe entenderse limitada a este ejemplo.

La Figura 1 muestra un primer aparato que comprende un controlador para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención;

20 La Figura 2 muestra un segundo aparato que comprende un controlador para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención;

La Figura 3 muestra el concepto de dos intervalos de referencia;

La Figura 4 muestra el concepto de regulación de Hb en condición saludable;

La Figura 5 muestra la regulación de Hb con función renal parcial (RF) o función renal cero;

25 La Figura 6 representa la masa fraccional por gramo de eritrocitos sobre la vida útil de los eritrocitos en días;

La Figura 7 muestra la acumulación de masa de Hb debido a cada nuevo pulso de eritrocitos generado diariamente;

La Figura 8 representa la masa de Hb en circulación usando una matriz de reguladores FIFO;

La Figura 9 ilustra la conversión de eritroblastos sobre la saturación de transferrina;

La Figura 10 revela una función de transferencia de proeritroblastos;

30 La Figura 11 muestra una sección expandida de EPO para la función de transferencia de proeritroblastos de la Figura 10;

La Figura 12 muestra la ganancia de EPO en función de la función renal;

La Figura 13 muestra la derivación de la concentración de EPO que aparece en el espacio vascular en un esquema;

La Figura 14 muestra un esquema para la infusión intravenosa de EPO; y

35 La Figura 15 muestra la función renal sobre la eliminación de creatinina renal.

La Figura 1 muestra un aparato 9 que comprende un controlador 11 para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención. El aparato 9 está conectado a una base de datos 13 externa que contiene los resultados de las mediciones y los datos necesarios para el método de acuerdo con la invención. La base de datos 13 también puede ser un medio interno. El aparato 9 puede tener opcionalmente medios 14 para introducir datos en el controlador 11 o en el aparato 9. Estos datos pueden ser información sobre la masa, el volumen, la concentración de Hb como se ha indicado anteriormente. Tales datos introducidos en el aparato 9 pueden, adicionalmente o en vez de eso, ser también información sobre la sobrehidratación del paciente o una aproximación de la misma. Los resultados de la predicción, la evaluación, cálculo, comparación, valoración, etc. realizados por el controlador 11 y/o el aparato 9 pueden visualizarse en el monitor 15 o ser representados gráficamente por medio de un gráfico o no mostrado, pero
40 opcionalmente también abarcado o almacenado por medio de una base de datos 13 o cualquier otro medio de almacenamiento. La base de datos 13 también puede comprender un programa informático que inicie el método de acuerdo con la invención cuando se ejecute.
45

En particular, el controlador 11 puede configurarse para llevar a cabo cualquier método de acuerdo con la invención.

- 5 Como puede observarse en la Figura 2, para las mediciones correspondientes, el aparato 9 puede conectarse (mediante cables o en forma inalámbrica) con un medio 17 de medición de bioimpedancia como un ejemplo de un medio para medir o calcular el estado de hidratación o un estado de sobrehidratación. En general, los medios para medir o calcular el estado de hidratación o un estado de sobrehidratación pueden proporcionarse además de la base de datos 13 externa que comprende los resultados de las mediciones y los datos necesarios para el método de acuerdo con la invención o en lugar de la base de datos 13 externa (es decir, como un sustituto).
- Los medios 17 de medición de bioimpedancia pueden ser capaces de compensar automáticamente las influencias sobre los datos de impedancia como las resistencias de contacto.
- 10 Un ejemplo para tales medios 17 de medición de bioimpedancia es un dispositivo de Xitron Technologies, distribuido bajo la marca registrada Hydra^{MR} que se describe adicionalmente en el documento WO 92/19153, cuya divulgación se incorpora explícitamente en la presente solicitud por referencia.
- Los medios 17 de medición de bioimpedancia pueden comprender varios electrodos. En la Figura 2, sólo se muestran dos electrodos 17a y 17b que están unidos a los medios 17 de medición de bioimpedancia. También se contemplan, por supuesto, electrodos adicionales.
- 15 Cada electrodo implícito puede comprender a la vez dos o más ("sub")electrodos. Los electrodos pueden comprender un ("sub")electrodo de inyección de corriente y un ("sub")electrodo de medición de voltaje. Es decir, los electrodos 17a y 17b mostrados en la Figura 2 puede comprender dos electrodos de inyección y dos electrodos de medición de voltaje (es decir, cuatro electrodos en total).
- 20 Generalmente hablando, los medios para medir o calcular el estado de hidratación o un estado de sobrehidratación pueden ser proporcionados por medio de medios de pesaje, un teclado, una pantalla táctil, etc. para introducir los datos, sensores, interconexiones o enlaces de comunicación requeridos con un laboratorio, cualquier otro medio de entrada, etc.
- De manera similar, el aparato 9 puede tener medios 19 para medir o calcular medios para obtener un valor que refleja la masa, el volumen o la concentración de la sustancia que se puede proporcionar de nuevo además de la base de datos 13 externa que ya incluye los resultados de las mediciones y los datos necesarios para el método de acuerdo con la invención, o en lugar de la base de datos 13 externa (es decir, como sustituto).
- 25 Los medios 19 pueden proporcionarse como un medio de pesaje, un teclado, pantalla táctil, etc. para introducir los datos, sensores, interconexiones o enlaces de comunicación requeridos con un laboratorio, una sonda de concentración de Hb, cualquier otro medio de entrada, etc.
- 30 De nuevo, se observa que las figuras se refieren a ejemplos que muestran cómo puede llevarse a cabo una realización de acuerdo con la invención. No deben entenderse como limitantes.
- Además, las realizaciones de acuerdo con la invención pueden comprender una o más características como se expone a continuación que se pueden combinar con cualquier característica descrita en algún otro lugar de la presente memoria descriptiva dondequiera que tal combinación sea técnicamente posible.
- 35 A continuación, se describen en detalle tres formas diferentes de conseguir el objetivo de la invención. Sin embargo, no deben entenderse como destinados a limitar la invención de ninguna manera.
- Una primera realización de la invención se denomina enfoque directo y se explicará a continuación sin hacer referencia a ninguna figura. El enfoque directo comprende o consta de los siguientes pasos, hallazgos o consideraciones:
- 40 En el enfoque directo, si se encuentra que una o más mediciones previas (es decir, medidas antes de llevar a cabo el método de acuerdo con la presente invención) de los valores de concentración o valores de masa de hemoglobina (en forma corta: Hb) están por debajo del intervalo objetivo sugerido por directrices o solicitados por el médico a cargo de un paciente en particular con base en el conocimiento del estado de la técnica, la prescripción de la dosis de ESA (o EPO, en particular) del paciente se aumenta paulatinamente, particularmente en forma de acto mental o académico, por ejemplo, en forma de sugerencias relativas a la prescripción de EPO.
- 45 Además, los valores de concentración o masa de Hb obtenidos mediante mediciones frecuentes (en ciertas realizaciones se trata de valores que se habían obtenido antes y/o después de cada tratamiento de diálisis, es decir, no como parte del presente método) se consideran en el presente enfoque directo.
- 50 Además, se consideran los valores que reflejan la sobrecarga de fluido del paciente, que en particular se han obtenido de la medición de forma irregular o regular antes de llevar a cabo el presente método. Los valores que reflejan la sobrecarga de fluido del paciente pueden haberse obtenido en el momento en que también se han obtenido los valores de concentración o masa de Hb.
- En otra etapa, algunos o todos los valores de Hb medidos se corrigen computacional o matemáticamente para la sobrecarga de fluido para obtener los niveles de Hb normohidratados.

- Además, en otra etapa más, se solicitan o contemplan medidas al menos para corregir el estado del fluido como otro paso mental o académico, por lo menos, se pretende corregir el estado del fluido a niveles de, por ejemplo, TAFO (tiempo promedio de sobrecarga del fluido, véase también más adelante) = 0,3-0,5 litros (L). Se observa que una etapa de corrección del estado del fluido por terapia no hace parte en ciertas realizaciones de la invención, del método de acuerdo con la invención, mientras que en otras puede hacer parte. Desde luego, una corrección del estado del fluido puede contemplarse o tener lugar independientemente del método descrito aquí. TAFO, el tiempo promedio de sobrecarga del fluido, significa el tiempo promedio de sobrecarga del fluido que indica el estado medio del fluido durante una semana, compensando así la sobrehidratación máxima antes de la sesión de hemodiálisis y la posible deshidratación después de la sesión de hemodiálisis. El TAFO también puede utilizarse cuando se comparan pacientes de hemodiálisis y diálisis peritoneal, el estado del fluido medido en pacientes con diálisis peritoneal está muy cerca del TAFO. Los estudios han demostrado que puede lograrse un TAFO de 0,3-0,5 L.
- Un tiempo altamente adecuado para llevar a cabo esta corrección puede en ciertas realizaciones estar en el intervalo de retraso de tiempo entre el cambio de dosis de EPO y el comienzo esperado de cambio en la masa de Hb. Por lo general, este retraso es de unos 20 días. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la corrección se lleva a cabo aproximadamente 20 días después de la última administración exógena de EPO. La EPO debe entenderse solamente como un ejemplo de un agente estimulador de la eritropoyesis.
- Una curva (una línea o una función de primer orden) está en algunas realizaciones ajustada en un diagrama adecuado (por ejemplo, Hb normohidratada a través del tiempo) a través de los valores de Hb normohidratada y extrapolada.
- De cualquier manera, la aproximación directa puede finalmente comprender una comprobación de si y cuando esta extrapolación cumplirá el objetivo o el intervalo objetivo de Hb del estado de la técnica. La pendiente del aumento de Hb dependerá de la concentración de EPO. El tiempo de vida de los eritrocitos determinará qué nivel de Hb en estado estacionario se alcanzará. A este respecto, se observa que ciertas enfermedades o estados físicos pueden influir en el tiempo de vida de los glóbulos rojos (RBC) de una manera negativa - por ejemplo, Las situaciones inflamatorias agudas pueden disminuir significativamente la vida útil de los RBC, como se indica en la literatura. En sujetos generalmente sanos, se puede suponer que la vida media de RBC es constante y alrededor de 120 días. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) pueden tener tiempos de vida más cortos de los RBC.
- Una de las ventajas proporcionadas por la aproximación directa de acuerdo con la invención es que no se necesita necesariamente un modelo sofisticado que dé cuenta de la cinética de EPO o Hb. Por lo tanto, este enfoque es fácil de manejar y no necesita ni un esfuerzo particular ni recursos informáticos.
- Un dispositivo destinado a llevar a cabo el método descrito anteriormente con respecto a la aproximación directa, comprenderá medios para que al menos cada paso se lleve a cabo.
- Con respecto a la Fig. 3, una segunda realización de la invención, denominada control simplificado de Hb basado en Hb normohidratada, se explicará a continuación.
- Una característica principal de esta segunda realización es la definición de un intervalo objetivo basado en la Hb normohidratada. En lo sucesivo, este intervalo objetivo se denomina un segundo intervalo objetivo, independientemente de si existe o no un primer intervalo objetivo, para destacar que este segundo intervalo objetivo puede ser diferente del que se observa comúnmente y, por lo tanto, se denomina como un "primer" intervalo objetivo de Hb propuesto, por ejemplo, como pautas.
- El segundo intervalo objetivo de la Hb normohidratada será en la mayoría de los casos superior a los (primeros) valores de pauta para la Hb medida - las pautas se refieren a una situación típica previa a la diálisis para establecer el objetivo, una situación en la que el paciente es sobrecargado con aproximadamente 2 L de fluido.
- En la segunda realización o modelo, la concentración de Hb se mide con frecuencia. El estado del fluido también se mide con frecuencia. En ciertas realizaciones, "frecuente" se refiere, por ejemplo, a una vez por semana o incluso en cada tratamiento - en pacientes agudos la frecuencia de la medición podría ser varias veces al día.
- De acuerdo con la presente invención, el control de Hb se basa en el segundo intervalo de referencia (Hb normohidratada).
- El segundo intervalo de referencia también podría permitir comparar diferentes centros de diálisis con diferentes estados del fluido por razones de control de calidad. En la actualidad, es difícil comparar las concentraciones de Hb entre los centros de tratamiento - la mayoría de los centros tienen actualmente diferentes políticas con respecto al manejo de los fluidos, y las concentraciones medidas de Hb (encontradas antes o después de la diálisis) se verán influenciadas por este efecto. Sin embargo, si se comparan los valores de Hb normohidratada entre los centros, el efecto del fluido ya está compensado; por lo tanto, la comparación es mucho más fácil.

La Fig. 3 revela el concepto de tener dos intervalos de referencia, uno para la Hb normohidratada, uno para el intervalo de concentración de Hb sugerido por las pautas observadas en la actualidad, o para tener incluso solo un intervalo de referencia, el de la Hb normohidratada.

5 Como puede observarse a partir de la Fig. 3, que muestra el desarrollo de la concentración de Hb [g/dl] de un paciente de diálisis particular durante el tiempo t [en días (d)]. Una curva de Hb medida 31 (curva continua) representa la concentración de Hb medida en el tiempo. Una curva de Hb normohidratada 33 (curva en negrita) representa la concentración de Hb medida después de haber corregido los valores de concentración de Hb para la sobrecarga de fluido (por lo tanto, la curva 33 se llama "normohidratada").

10 La Fig. 3 revela además un primer intervalo objetivo 35, también denominado el intervalo objetivo para la Hb según se midió. Puede establecerse de acuerdo con las pautas actualmente consideradas. Con referencia a la figura 3, el primer intervalo objetivo 35 sólo se muestra para ilustrar las diferencias y ventajas del modelo de acuerdo con la presente realización de la invención cuando se compara con los métodos del estado de la técnica. La Figura 3 revela también un segundo intervalo objetivo 37 como el propuesto por medio de la presente invención para la concentración corregida de Hb o la Hb normohidratada, respectivamente, véase la curva 33.

15 Como puede verse en la Fig. 3, se evalúa una predicción de modelo simplificada, expresada mediante una curva de predicción de modelo punteada 39, mediante un segundo intervalo objetivo 37 proporcionado para los valores previstos de concentración de Hb.

En la Fig. 3, la dosis aumentada 40 de ESA, aplicada el día 0, ha conducido a un aumento tanto de la curva de Hb medida 31 como de la curva de Hb normohidratada 33.

20 Como se puede ver además en la Fig. 3, la curva 33 de Hb corregida o "normohidratada" es mucho más suave cuando se compara con la curva de Hb medida 31. Por lo tanto, la tentación para el médico de modificar la dosis de ESA sin necesidad debido a fluctuaciones dadas de la concentración de Hb tal como se observa en el numeral de referencia 41 que representa un valor de Hb máximo medido el día 240 es mucho menor cuando se considera la curva de Hb normohidratada 33 y su posición dentro del segundo intervalo objetivo en lugar de la curva de Hb medida 31 y su correspondiente intervalo objetivo 35.

25 Como se puede ver además en la Fig. 3, también debido a la característica más suave de la curva de Hb normohidratada 33, cuando se compara con la curva de Hb medida 31, eventos tales como la ocurrencia de pérdida de sangre debido, por ejemplo, a sangrado, cuyo inicio se representa con el número de referencia 43 en el día 320, se descubren con anterioridad como se entiende fácilmente por medio de la Fig. 3.

30 En la Fig. 3, la flecha 45 muestra una diferencia entre la curva de predicción del modelo 39 y la curva de Hb normohidratada medida 33. Como se explicó anteriormente, en el ejemplo particular de la Fig. 3, esta diferencia o desviación encuentra su razón en un sangrado interno.

Una tercera realización de la invención es llamada por los inventores un modelo cinético de Hb y se explicará a continuación con respecto a las Figs. 4 a 14.

35 La idea general del modelo puede describirse como sigue:

40 En salud, los receptores que hacen seguimiento a la administración de oxígeno controlan la secreción de eritropoyetina (también conocida como EPO como un agente estimulante de eritrocitos, ESA) que regula la producción de proeritroblastos de unidades formadoras de colonias. Dependiendo del nivel de hierro disponible (por ejemplo, medido con el nivel de TSAT) se influye sobre el contenido de hemo o hemoglobina en los glóbulos rojos (RBC). TSAT no tiene impacto en el número de RBC; más bien, es necesario equipar completamente los RBC con hemoglobina. Niveles bajos de TSAT y altos de ferritina son, por ejemplo, un marcador de posible deficiencia de hierro. El suministro y la destrucción de eritrocitos determina en última instancia la masa de Hb que se mantiene en un sujeto. Normalmente, cuando los niveles de Hb disminuyen esto causa un aumento en la concentración de EPO para estimular más la producción de eritrocitos.

45 La Fig. 4 muestra el concepto de regulación de Hb en estado saludable. El modelo subyacente puede explicarse de la siguiente manera:

Como puede verse por el operador representado en el numeral de referencia 51, la regulación de Hb en estado saludable se controla también por medio de un bucle de retroalimentación 53.

50 La producción de eritrocitos se estimula a partir de una producción de EPO endógena basal 55 solamente. La concentración de EPO intravascular o intravascular total, respectivamente (o la parte de la misma que se puede medir a partir, por ejemplo, de muestras de sangre venosa se indica con el número de referencia 57. La concentración de EPO está influenciada por la cinética de EPO, indicada por el número de referencia 58.

Dependiendo de una función f_1 que describe la producción de proeritroblastos a partir de una concentración de EPO dada, se producen/generan proeritroblastos 59 en el modelo en cuestión.

Una saturación 61 dada de transferrina (TSAT) en el cuerpo tiene una cierta influencia a través de otra función f2 sobre la tasa de generación $G_{Hb}^*(t)$ de la hemoglobina 64 producida. TSAT no influirá en el número de células que contengan Hb (HCT), sino en el contenido en hemo (hemoglobina) de estas células. Este efecto es modelado por un indicador de calidad Q, que depende de TSAT.

5 La masa de Hb resultante, indicada como $M_{Hb}(t)$, también está influenciada por la cinética de eritrocitos 65. La relación u/v permite calcular la concentración de Hb correspondiente $Hb(t)$ y viceversa. V_p se calcula porque la EPO se distribuye en el volumen de plasma. V_p está influenciado por el estado del fluido (hidratación) - la tasa de cambio de V_p es, por lo tanto, relevante para la dosificación EPO - por ejemplo, si V_p disminuye, la concentración de EPO aumentará - véase también la ecuación 34 y la Fig. 5.

10 Un número de los elementos referidos con respecto a la Fig. 4 se explica a continuación con más detalle.

Por el contrario, en caso de enfermedad puede haber sólo una función renal parcial y se pierde parte de la capacidad para regular la Hb fisiológicamente (K_{EPO} se reduce), véase la Fig. 5 que muestra la regulación de Hb con función renal parcial (RF) o función renal cero, que requiere la administración de EPO exógena. Con la función renal cero no hay regulación fisiológica de la Hb porque el bucle de retroalimentación se ve obstaculizado. En cualquier caso, los niveles de EPO normalmente necesitan ser complementados con EPO 71 exógeno y/o con hierro 72, que es, por ejemplo, administrado en forma iv. El bucle de retroalimentación 53 tiene entonces que ser restablecido o sustituido, por ejemplo, midiendo la Hb mensualmente en la clínica, por ejemplo, mediante la evaluación de una muestra de sangre, y ajustando en consecuencia la dosis de EPO exógena o administrada. La cinética en plasma se representa en 74, $BV(t)$ indica la fuente de sangre.

20 Ahora con el advenimiento de tecnología tal como los medios 73 para controlar el volumen corporal del paciente y los medios 75 para medir la concentración o masa de Hb comprendida en el cuerpo del paciente, existe la posibilidad de un seguimiento más frecuente. Los medios 73 para controlar el volumen corporal podrían utilizarse cada dos semanas, por ejemplo, para obtener información del volumen. Los medios 75 para medir la concentración de Hb pueden controlar fácilmente la Hb en cada tratamiento. Tales medios son bien conocidos por el experto en la materia. Ejemplos de medios adecuados para los fines discutidos en este párrafo se describen, por ejemplo, en la Fig. 1 y la Fig. 2.

25 El uso de los medios 73 y 75 como sensores de retroalimentación contribuye a determinar el nivel de EPO y/o hierro exógeno que permite que la Hb objetivo sea alcanzada manteniendo una estabilidad de Hb razonable por medio del control de ESA 76 (con ESA que hace referencia a EPO y hierro en el ejemplo de la Fig. 5).

30 En este modelo de acuerdo con la tercera realización de acuerdo con la invención, la vida útil de los eritrocitos y la masa de Hb se pueden determinar como se explica a continuación:

Los eritrocitos tienen una vida útil típica de 120 días antes de ser destruidos y gran parte de los componentes constituyentes se están reciclando. El tiempo de vida de los eritrocitos se distribuye normalmente como se muestra en la Fig. 6 que representa la masa fraccional por gramo de eritrocitos que se eliminan del circuito o cuerpo del paciente. Como puede verse en la Fig. 6, los primeros RBC producidos en el día "0" se eliminan el día 67, los últimos en el día 174; la vida media es de 120 días. Conocer el intervalo de tiempo de vida típico puede permitir en ciertas realizaciones calcular la tasa de producción (si se conoce Hb). Esto se aplica al menos para el estado estacionario.

35 Con el fin de comprender cómo el tiempo de vida variable afecta a la acumulación de masa de hemoglobina, es conveniente considerar un proceso de producción discreto, aunque la producción de eritrocitos sea continua.

40 Cada día, se genera un "pulso" de eritrocitos, representado por la tasa de generación diaria $G_{Hb}(t)$. Dentro de este pulso, se generan subunidades de eritrocitos con vidas específicas tales que

$$G_{Hb}(t) = \sum_{i=1}^N g_i(t) \quad \text{Ecuación 1,}$$

45 donde N es el número de elementos de tiempo de vida considerados en la distribución e i es el índice de tiempo de vida. "i" es una unidad de tiempo - puede referirse a horas, días, semanas y similares. En el caso de días, "i" puede ir desde, por ejemplo, 1 a 180.

La Fig. 7 muestra la acumulación de masa de Hb debida a cada nuevo pulso de eritrocitos generados diariamente. La suma de las subunidades con tiempos de vida específicos, g_i , bajo la distribución de pulsos se denomina tasa de generación diaria.

El valor de las subunidades g_i puede calcularse a partir de una función gaussiana:

$$50 \quad g_i(t) = \frac{G_{Hb}(t)}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \cdot e^{-\frac{(eL T_i - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad \text{Ecuación 2}$$

donde μ es el tiempo de vida media de los eritrocitos y σ es la desviación estándar de la distribución y por lo tanto el tiempo de vida de los eritrocitos (eLT), tiene el intervalo

$$\mu - 3\sigma \leq eLT \leq \mu + 3\sigma$$

Ecuación 3

5 Tomando tres desviaciones estándar del tiempo de vida media permite considerar el 99,7% de la distribución mientras permite reducir la sobrecarga informática. Fijando $\mu = 120$ días y $\sigma = 15$ días produce una distribución típica.

10 La masa de Hb, $M_{Hb(t)}$, se puede calcular considerando una matriz de reguladores FIFO (primero en llegar, primero en salir), representando la longitud de cada regulador un tiempo de vida específico de los eritrocitos, véase la Fig. 8 que representa la masa de Hb en circulación usando una matriz de reguladores FIFO con reguladores $FIFO_1$ hasta $FIFO_n$ que forman una memoria de FIFO 81. En la Fig. 8, se representan diferentes tiempos de vida de eritrocitos como eLT_1 hasta eLT_n . Un distribuidor de impulsos está representado por g_i y la suma de masa de Hb 83 se calcula con base en suma 85 relacionada con cada regulador FIFO ponderado por μ .

15 A medida que se genera cada pulso de eritrocitos como se muestra en la Fig. 7, el pulso pasa a través de los reguladores FIFO. La masa total 83 de Hb en circulación es la suma de todos los elementos de almacenamiento $FIFO_1$ hasta $FIFO_n$ en el regulador FIFO.

La masa total 83 es en consecuencia:

$$M_{Hb}(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{\eta=0}^{eLT_i} g_i(t-\eta)\Delta T \quad \forall t > \eta$$

Ecuación 4

Sin embargo, la masa cambia dependiendo solamente de la masa que entra y sale del regulador FIFO en un instante dado. Por lo tanto, la masa se calcula preferiblemente de manera más eficientemente como

20

$$M_{Hb}(t) = \sum_{i=1}^N g_i(t)\cdot\Delta T \quad \forall t \leq eLT_i$$

Ecuación 5

y

$$M_{Hb}(t) = \sum_{i=1}^N g_i(t)\cdot\Delta T - g_i(t - eLT_i)\cdot\Delta T \quad \forall t > eLT_i$$

Ecuación 6

Producción de eritrocitos 64

25 Los procesos implicados en la producción de eritrocitos, que se denomina como parte de la cinética 65 de los eritrocitos de la Fig. 4 y la Fig. 5, abarcan tres elementos principales, a saber, la producción de proeritroblastos a partir de una concentración de EPO dada con base en la función f_1 de las Figs. 4 y 5, la "carga" de los proeritroblastos con hemo - influenciado por TSAT (f_2) - y un retraso de transporte en la producción 63.

30 En la mayoría de los casos prácticos, la tasa de producción de eritrocitos 64 se puede determinar fácilmente a partir de mediciones. Además, la tasa de producción se puede calcular a partir de la concentración de Hb (conocida), el tiempo de vida según una distribución de Gauss (también conocido, por ejemplo, a través de la literatura); con base en esto, la tasa de producción puede calcularse de manera inversa. Una vez calculado, la tasa de producción se puede comparar con datos conocidos de la literatura. Con respecto a la tasa de producción, el modelo puede adaptarse al paciente en particular.

35 La presente invención contribuye a calcular la concentración de EPO que es necesaria para soportar la tasa de producción dada. Siguiendo tres procesos, mostrados en la Figura 4 y la Figura 5 como f_1 , f_2 y la constante de tiempo de producción 63, son relevantes para hacerlo en ciertas realizaciones. Por lo tanto, se explican a continuación en el orden inverso, o, con referencia a la Fig. 4 o 5, de derecha a izquierda:

Constante del tiempo de producción 63

40 La producción de eritrocitos implica varios procesos desde el momento en que las dosis de EPO cambian hasta que se puede observar (o tiene lugar) un cambio en la tasa de generación. Según Guyton, después de un cambio en las dosis de EPO, los nuevos eritrocitos no aparecen en la circulación durante 2 a 4 días y la tasa máxima de nueva producción se observa después de 5 días o más. Este efecto se puede caracterizar por un retraso de primer orden con una constante de tiempo, τ del orden de 2,5 días. Esto podría ser un retraso en el transporte, pero lo estamos simplificando con un retraso de primer orden.

$$G_{Hb}(t) = \frac{1}{\tau} \int_0^t G^*_{Hb}(t) - G_{Hb}(t) dt \quad \text{Ecuación 7}$$

$G_{Hb}(t)$ representa la tasa de generación de eritrocitos. $G^*_{Hb}(t)$ se utiliza para indicar la tasa de producción antes del retraso de primer orden y $G_{Hb}(t)$ después del retardo de primer orden. En otras palabras, $G_{Hb}(t)$ se queda atrás de $G^*_{Hb}(t)$ y $G_{Hb}(t)$ en estado estacionario = $G^*_{Hb}(t)$.

5 La saturación de transferrina 61 (TSAT)

La carga de los proeritroblastos 59 con hemo depende de la disponibilidad de hierro, lo que puede simplificarse usando TSAT. De este modo, TSAT define la calidad de los eritrocitos; indica o explica la cantidad de hemoglobina que hay en los RBC. Se supone que la relación entre TSAT y k_0 (que es el indicador de calidad de los RBC) es no lineal lo que requiere algún efecto de saturación. Esto es modelado con una función exponencial como una primera propuesta. Por lo tanto, la generación de Hb, $G_{Hb}(t)$, está relacionada con la tasa de generación de proeritroblastos $G_{HCT}(t)$ a través de f_1 y la carga de hemo en los RBC (f_2).

$$f_2(t) = G^*_{Hb}(t) = G_{HCT}(t)(1 - e^{-k_0}) \quad \text{Ecuación 8}$$

En la forma inversa la generación de proeritroblastos es:

$$G_{HCT}(t) = \frac{G^*_{Hb}(t)}{(1 - e^{-k_0})} \quad \text{Ecuación 9}$$

15 donde k_0 es la constante que describe el llenado de los eritrocitos con hemo - en función de la tasa de saturación de transferrina - (e.g, directrices de mejores prácticas europeas) las pautas proponen un TSAT > umbral del 20% para los pacientes de diálisis (véase la flecha en la Fig. 9).

Generación de proeritroblastos 59

20 La tasa de producción de proeritroblastos depende de la concentración de EPO en el espacio vascular. Para los propósitos de las derivaciones que siguen, la concentración de EPO vascular se denotará mediante $[EPO_{agg}]_v$. El subíndice "v" distingue las concentraciones vasculares (o plasmáticas) de EPO de las concentraciones subcutáneas como se discute más adelante con respecto al tema de la administración exógena de EPO. El subíndice "agg" indica la concentración agregada de EPO formada a partir de fuentes tanto endógenas como exógenas. Con base en su origen, a continuación, la EPO se denomina respectivamente $[EPO_e]_v$ y $[EPO_x]_v$ procedentes de diferentes fuentes. Esta diferenciación parece útil porque la EPO endógena puede tener una semivida diferente que la EPO exógena.

25 Para evitar confusión, se desarrolla el siguiente argumento con la variable $[EPO_{agg}]_v$, independientemente de que sea EPO exclusivamente endógena o una combinación de EPO tanto endógena como exógena. El intervalo fisiológico de $[EPO_{agg}]_v$ dentro del volumen plasmático es de 10 a 30 [u/L]. En casos extremos, la concentración puede aumentar de 100 a 1000 veces en un sujeto sano. Que esto se traduzca en un aumento proporcional de la tasa de producción de proeritroblastos parece improbable, como puede verse por el siguiente argumento:

30 En primer lugar, la masa de Hb en circulación en estado estacionario es el producto del tiempo de vida de los eritrocitos y la tasa de producción y esto también es igual al producto de la Hb corriente y el volumen de sangre, es decir,

$$M_{Hb}(ss) = BV \cdot Hb = G_{Hb} \cdot \mu \quad \text{Ecuación 10}$$

35 con "SS" indicando el "estado estacionario".

Tomando un volumen de sangre típico de 50 dl, una Hb de 14 g/dl conduce a

$$G_{Hb} = \frac{BV \cdot Hb}{\mu} = 5,833 \text{ g/día} \quad \text{Ecuación 11}$$

En el estado estacionario G_{Hb} es igual a G_{ery} . Por lo tanto, si la saturación de transferrina TSAT es del 20%, entonces la generación correspondiente de proeritrocitos de la Ecuación 9 es de 11,68 ml/día.

40 Un aumento de 100 veces en G_{pro} a 1,168 kg/día es altamente improbable y un aumento de 1.000 veces en G_{pro} a 11,68 kg/día es completamente no plausible. Esto sería la base por lo tanto para una función de la saturación, modelada en la forma más simple como un exponencial de la forma:

$$G_{HCT} = G_{HCT_max} \cdot \left(1 - e^{-k \cdot [EPO_{agg}]_v}\right) \quad \text{Ecuación 12}$$

Considerando que la mitad del intervalo fisiológico es una concentración de EPO en el espacio vascular [EPO_{agg}]_v de 20 u/L y asumiendo que este puede aumentar 100 veces. Suponiendo, por tanto, que 2000 u/L conducen al 99,99% de la tasa de producción máxima de proeritrocitos entonces

$$5 \quad 1 - 0.9999 = e^{-2000 \times k} \quad \text{Ecuación 13}$$

A partir de lo cual $k = 0,002$

$$G_{HCT} \text{ max} = \frac{11.68}{1 - e^{-k \times 20}} \approx 298 \text{ ml/día} \quad \text{Ecuación 14}$$

10 La Fig. 10 revela una función de transferencia proeritroblastos f_1 , ilustrando Proeritroblastos [g/d, es decir, gramo/día] sobre [EPO_{agg}]_v en unidades por mililitro [u/ml] ("ml" se refiere al volumen de sangre). En la Fig. 10, se hace referencia al intervalo fisiológico normal mediante el número de referencia 101.

La tasa de producción máxima de 298 ml/día puede ser plausible, pero debe recordarse que esto representa una condición extrema. Para intervalos fisiológicos normales incluso con desviaciones significativas de 10 veces, la función es en gran medida lineal.

15 La Fig. 11 muestra una sección expandida de EPO para la función de transferencia proeritroblastos f_1 . La función lineal es una buena aproximación incluso para un aumento de 10 veces en EPO.

Producción de EPO endógena basal 55

20 Utilizando los mismos principios que antes, es posible estimar la tasa de producción de EPO endógena de línea de base. En este caso, la fuente de EPO es clara y por lo tanto el uso de la variable [EPO_e]_v es apropiado. La forma más fácil de lograr esto es considerar un sujeto sano que luego desarrolla anemia debido a la sobrecarga de fluidos. El volumen de sangre se incrementa en un litro adicional de 5 L a 6 L, y la Hb estacionaria del paciente cae a 8 g/dl.

En algunas realizaciones, se supone que el tiempo de vida de los eritrocitos permanece normal a los 120 días. En ciertas realizaciones, se supone que TSAT se mantiene en el intervalo saludable del 40% por terapia de hierro adecuada.

Combinando la ecuación 9 y la ecuación 11, la tasa de producción de proeritroblastos viene dada por:

$$25 \quad G_{HCT}(t) = \frac{Hb \cdot BV}{\mu \cdot (1 - e^{-Kt})} \quad \text{Ecuación 15}$$

Sustituyendo los valores anteriores, la tasa de producción de proeritroblastos es de 6,66 g/día. Reordenando la Ecuación 12 produce:

$$[EPO_e]_v = \frac{-1}{k} \cdot \ln \left(1 - \frac{G_{HCT}}{G_{HCT_Max}} \right) \quad \text{Ecuación 16}$$

30 De este modo, la concentración de EPO correspondiente a la tasa de generación de proeritroblastos de 8 g/día es de 13,61 u/L. "L" se refiere al volumen de plasma.

El flujo de línea base de la EPO (tasa de generación) en el sistema vascular $F_{EPO_línea \text{ base}}$ debe equilibrar el flujo fuera del sistema vascular causado por la depuración hepática. El flujo saliente es el producto de la concentración de EPO y la eliminación del hígado:

$$F_{EPO_línea \text{ base}} = [EPO_e]_v \cdot K_{\text{Hígado}} \quad \text{Ecuación 17}$$

35 A partir de la cual $F_{EPO_línea \text{ base}} = 0,0136 \times 1,75 = 0,0238 \text{ U/min}$ (véanse las secciones posteriores para la determinación de la eliminación del hígado). En otras palabras, en ausencia de regulación fisiológica, el flujo de EPO endógena de línea base apoya una Hb en estado estacionario de 8 g/dl. Esto es válido para un sujeto con un volumen sanguíneo normal de 50 dl. Los sujetos con BV mayores y menores tendrán que ser escalados en consecuencia. Por lo tanto,

$$F_{EPO_línea\ base} = \frac{BV}{50} \cdot 0.0238 \quad \text{U/min} \quad \text{Ecuación 18}$$

Obsérvese que $F_{EPO_línea\ base}$ se ha acortado hasta F1 en las Figs. 13 y 14.

Producción de EPO controlada fisiológicamente

5 Siempre que se hace referencia a "producción de EPO controlada fisiológicamente", se contempla la producción total - incluyendo el riñón. Sin embargo, la "producción de EPO endógena basal" se refiere a cualquier EPO producida endógenamente que provenga de cualquier órgano (incluyendo, por ejemplo, el hígado), excepto los riñones.

Se asume un control proporcional simple de manera que se genera un flujo denotado por el factor de control proporcional F3 que es proporcional a la diferencia entre el punto establecido de Hb y la Hb medida. Esto puede ser representado como:

$$10 \quad F_3 = (Hb_{fija} - Hb) \cdot K_{EPO_ganada} \quad \text{Ecuación 19}$$

donde K_{EPO_ganada} representa la ganancia proporcional. K_{EPO_ganada} se puede determinar fácilmente en estado saludable, ya que es la ganancia que se requiere para restaurar la Hb de nuevo a los niveles normales dentro de un lapso de tiempo de x días, después de la pérdida de sangre. Cuando un sujeto tiene función renal parcial, se puede esperar un valor reducido de K_{EPO_ganada} . Esto se puede modelar fácilmente con la expresión:

$$15 \quad K_{EPO_ganada} = K_{EPO_Max} \cdot (1 - e^{-k_{rf} \cdot R}) \quad \text{Ecuación 20}$$

donde R (una mejora, sin dimensión, véase también la Fig. 12) es la función renal y k_{rf} es la constante de desintegración.

La Fig. 12 muestra la ganancia de K_{EPO} en función de la función renal en [%].

Cinética de EPO 65

20 Administración subcutánea de EPO

La derivación de la concentración de EPO que aparece en el espacio vascular aplica el esquema mostrado en la Fig. 13. La dinámica de la EPO se determina de acuerdo con dos depósitos, a saber, el compartimento subcutáneo 131 y el compartimento vascular 133, el coeficiente de transferencia de masa K_{scv} de EPO (desde el subcutáneo al espacio vascular) y la K_{higado} de eliminación de EPO por el hígado. La concentración de EPO endógena de línea de base $[EPO_e]_v$, véase el numeral de referencia 135, se tiene en cuenta en el presente modelo por la función F1, su regulación fisiológica, véase el número de referencia 137, se tiene en cuenta en el presente modelo por la función F2.

30 Por ejemplo, el coeficiente de transferencia de masa K_{scv} puede ser de 0,005 ml/min. Aunque los inventores recomiendan 0,005 ml/min, K_{scv} , sin embargo, no se limita, a este valor. Por el contrario, también se puede usar cualquier valor adecuado para K_{scv} . Los inventores han encontrado valores adecuados entre 0,0001 ml/min y 0,1 ml/min, además en el intervalo entre 0,001 ml/min y 0,01 ml/min y en el intervalo entre 0,0025 ml/min y 0,0075 ml/min.

35 Se asume una generación de línea de base estable de EPO endógena como se ha explicado anteriormente. Obsérvese que la concentración de EPO se indica mediante el uso de corchetes para diferenciar la concentración de la masa.

La Figura 13 muestra el parámetro que influye en la administración subcutánea 139 de EPO de acuerdo con el modelo de 2 depósitos.

La masa de EPO en el compartimento vascular 133 es la suma de los componentes endógeno y exógeno de EPO:

$$M_{EPO_{agg_v}} = [EPO_e]_v \cdot V_p + [EPO_x]_v \cdot V_p \quad \text{Ecuación 21}$$

40 Para evitar expresiones poco manejables en las derivaciones siguientes, se permite que $M = M_{EPOagg_v}$, $C_e = [EPO_e]_v$ y $C_x = [EPO_x]_v$. Sin embargo, será necesario cambiar el uso del nombre de la variable original y las sustituciones para mayor claridad. Reescribiendo la ecuación 21 con las sustituciones hechas:

$$M = C_e \cdot V_p + C_x \cdot V_p \quad \text{Ecuación 22}$$

Como C_e y C_x y V_p son todas variables entonces un cambio en la masa de EPO es

$$\delta M = \frac{\partial M}{\partial C_e} \cdot \delta C_e + \frac{\partial M}{\partial C_x} \cdot \delta C_x + \frac{\partial M}{\partial V_p} \cdot \delta V_p$$

Ecuación 23

A partir de la cual la tasa de cambio de masa con respecto al tiempo es

$$\frac{\delta M}{\delta t} = \frac{\partial M}{\partial C_e} \cdot \frac{\delta C_e}{\delta t} + \frac{\partial M}{\partial C_x} \cdot \frac{\delta C_x}{\delta t} + \frac{\partial M}{\partial V_p} \cdot \frac{\delta V_p}{\delta t}$$

Ecuación 24

5 Por lo tanto

$$\frac{\delta M}{\delta t} = V_p \cdot \frac{\delta C_e}{\delta t} + V_p \cdot \frac{\delta C_x}{\delta t} + (C_e + C_x) \cdot \frac{\delta V_p}{\delta t}$$

Ecuación 25

En el límite como $\delta t \rightarrow 0$ entonces

$$\frac{dM}{dt} = V_p \cdot \frac{dC_e}{dt} + V_p \cdot \frac{dC_x}{dt} + (C_e + C_x) \cdot \frac{dV_p}{dt}$$

Ecuación 26

10 Asumiendo la mezcla instantánea de EPO dentro del compartimento vascular, aplicando después principios simples de equilibrio de masa, los flujos de EPO (masa transferida por unidad de tiempo) son

$$\frac{dM}{dt} = F_1 + F_2 + F_3 - F_4$$

Ecuación 27

15 El flujo F_1 representa la tasa de generación de EPO endógena de línea de base. Obsérvese que F_3 es el caso del flujo de EPO regulado fisiológicamente en el que se asume un cierto grado de función renal (puede evaluarse mediante la función de eliminación de creatinina renal, representada como "C" en la Figura 15). En la insuficiencia renal crónica esto puede fijarse como cero. El flujo F_2 depende de la concentración de EPO dentro de los depósitos subcutáneos y vasculares. Sin embargo, más específicamente, se asume que el gradiente de concentración entre los dos depósitos no se ve afectado por la composición de EPO en el espacio vascular, sino simplemente la concentración agregada, es decir:

$$F_2 = -V_{SC} \cdot \frac{d([EPO_x]_{SC})}{dt} = ([EPO_x]_{SC} - [EPO_{agg}]_v) \cdot K_{SCV}$$

Ecuación 28.

20 Obsérvese los signos menos que indican la dirección del flujo fuera del depósito subcutáneo.

El flujo a través del hígado depende de la concentración y la tasa de depuración, pero difiere dependiendo de la semivida del componente EPO. En consecuencia, se definen dos constantes de tiempo del hígado para componentes endógenos y exógenos. Esto puede representarse como

$$F_4 = [EPO_e]_v \cdot K_{\text{hígado}_e} + [EPO_x]_v \cdot K_{\text{hígado}_x}$$

Ecuación 29

25 Combinando la Ecuación 26 y 27 y reordenando para la tasa endógena de cambio de la concentración conduce a

$$\frac{dC_e}{dt} = \frac{F_1 + F_2 + F_3 - F_4 - V_p \cdot \frac{dC_x}{dt} - (C_e + C_x) \cdot \frac{dV_p}{dt}}{V_p}$$

Ecuación 30

y para la concentración de EPO exógena:

$$\frac{dC_x}{dt} = \frac{F_1 + F_2 + F_3 - F_4 - V_p \cdot \frac{dC_e}{dt} - (C_e + C_x) \cdot \frac{dV_p}{dt}}{V_p}$$

Ecuación 31

y de la Ecuación 28

$$\frac{d[EPO]_{SC}}{dt} = \frac{([EPO]_v - [EPO]_{SC}) \cdot K_{SCV}}{V_{SC}} \quad \text{Ecuación 32}$$

La semivida de la EPO endógena cuando es descompuesta por el hígado es de 8 h. Esto puede estar relacionado con la eliminación por el hígado, K_{higado_e} de la siguiente manera

$$\frac{K_{\text{higado}_e}}{V_p} = \frac{\ln(2)}{t_{h_e}} \quad \text{Ecuación 33}$$

5 Cuando el volumen de plasma V_p es

$$V_p = (1 - Hct) \cdot BV \quad \text{Ecuación 34}$$

Por lo tanto, convirtiendo a minutos y asumiendo un volumen de sangre de 5.000 ml y Hct de 0,36 entonces

$$K_{\text{higado}_e} = \frac{\ln(2)}{8 \times 60} \cdot 5000 \cdot (1 - Hct) = 4,62 \text{ ml/min} \quad \text{Ecuación 35}$$

10 La eliminación exógena por el hígado K_{higado_x} se puede determinar de la misma manera. Con algunos agentes de la ESA la vida media es de 21 horas, lo que conduce a un valor de K_{higado_x} de 1,76 ml/min. El tiempo de la concentración máxima de $[EPO_{agg}]_v$ en la sangre después de la administración de EPO se rige por el coeficiente de transferencia de masa K_{SCV} y la eliminación por el hígado. Este pico se produce típicamente 5-24 horas después de la inyección. Tomando un valor de 12 horas, K_{SCV} puede ser determinado fácilmente a partir de la simulación.

Administración intravenosa de EPO

15 El esquema para infusión intravenosa (iv) se muestra en la Fig. 14. La derivación de la cinética es similar a aquella de la subcutánea, pero simplificada sin la presencia de un flujo F_2 .

La Figura 14 muestra la cinética de EPO de la aplicación intravenosa (IV). La cinética IV es idéntica a la cinética subcutánea de la Fig. 13 con F_2 fijado en cero,

$$\frac{dC_e}{dt} = \frac{F_1 + F_3 - F_4 - V_p \cdot \frac{dC_x}{dt} - (C_e + C_x) \cdot \frac{dV_p}{dt}}{V_p} \quad \text{Ecuación 36}$$

$$\frac{dC_x}{dt} = \frac{F_1 + F_3 - F_4 - V_p \cdot \frac{dC_e}{dt} - (C_e + C_x) \cdot \frac{dV_p}{dt}}{V_p} \quad \text{Ecuación 37}$$

F_2 se fija en cero ya que no tiene sentido considerar un flujo de EPO como tal, que se administra como un impulso. En su lugar, el efecto de la inyección IV es restablecer la $[EPO_{agg}]_v$ a un nuevo valor causado por la masa de EPO exógena inyectada. Por lo tanto, en el instante de la inyección de EPO

$$[EPO_{agg}]_v(t+1) = \frac{[EPO_{agg}]_v(t) \cdot V_p + [EPO_x]_{ivi} \cdot V_{inj}}{V_p + V_{inj}} \quad \text{Ecuación 38}$$

25 V_{inj} es típicamente 1 ml para inyección. Aunque esto es crucialmente importante en el establecimiento de la dosis de EPO administrada, tiene claramente un efecto insignificante sobre el volumen de plasma.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método implementado por ordenador para predecir o evaluar la concentración o la masa de hemoglobina (Hb) o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal de un paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo en un segundo punto de tiempo posterior, habiéndose administrado teóricamente o en la práctica al paciente una dosis determinada de un agente estimulante de eritropoyesis (ESA) en un primer momento de tiempo anterior, caracterizándose el método por las etapas siguientes:
- proporcionar los resultados de una medición de la sobrehidratación del paciente, medida mediante técnicas de bioimpedancia o dilución;
- 10 - corregir un valor de concentración de hemoglobina medido o una aproximación del mismo, respectivamente, para la sobrehidratación del paciente con el fin de obtener un valor de masa o concentración de hemoglobina corregido; y
- predecir o evaluar la masa o la concentración de hemoglobina en el segundo punto de tiempo a partir de o con base en el valor de masa o concentración corregido.
- 15 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se crea un objetivo o intervalo objetivo para evaluar los valores de masa o concentración de hemoglobina con base en los valores de masa o concentración de hemoglobina corregidos para una sobrehidratación del paciente.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que al menos un factor se considera o contempla matemáticamente, seleccionado de un grupo que comprende al menos:
- una producción de ESA endógeno;
 - una función renal residual;
- 20 - una saturación de transferrina;
- un modo de administración de cómo ESA ha sido o va a ser administrado;
 - una tasa de eritrocitos producidos a partir de proeritroblastos presentes;
 - un factor indicativo de la existencia y/o grado de control fisiológico endógeno de ESA o EPO;
 - un factor indicativo de un proceso de absorción de hierro;
- 25 - un factor indicativo de la cinética de diversos tipos de ESA o EPO exógeno;
- un factor que refleja la sobrehidratación del paciente;
 - un factor que representa un programa de dosis;
 - un factor que representa o refleja ferritina y/o hepcidina; y
 - un factor que describe la deficiencia funcional o absoluta de hierro.
- 30 4. Un dispositivo para predecir la concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal de un paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo en un segundo punto de tiempo posterior, habiéndose administrado al paciente teóricamente o en realidad una cierta dosis de un agente estimulador de eritropoyesis en un primer punto de tiempo anterior, comprendiendo el dispositivo:
- un monitor de técnicas de bioimpedancia o dilución adaptado para determinar una sobrehidratación del paciente;
- 35 - medios de corrección configurados para corregir un valor de concentración de hemoglobina medido o una aproximación de los mismos, respectivamente, para la sobrehidratación del paciente con el fin de obtener una masa o concentración corregida; y
- un medio de predicción configurado para predecir la masa o concentración de hemoglobina en el segundo punto de tiempo a partir de o con base en el valor de la masa o concentración corregida.
- 40 5. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende medios para crear un objetivo o intervalo objetivo para evaluar los valores de masa o concentración de hemoglobina, siendo el objetivo o intervalo objetivo creado con base en valores de masa o concentración de hemoglobina corregidos para una sobrehidratación del paciente.
- 45 6. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, que comprende medios para contemplar matemáticamente o considerar al menos un factor seleccionado de un grupo que comprende al menos:

- una producción de ESA o EPO endógeno;
 - una función renal residual;
 - una saturación de transferrina;
 - un modo de administración de cómo EPO o ESA ha sido o va a ser administrado;
- 5
- una tasa de eritrocitos producidos a partir de proeritroblastos presentes;
 - un factor indicativo de la existencia y/o grado de control fisiológico de ESA o EPO endógeno;
 - un factor indicativo de un proceso de absorción de hierro;
 - un factor indicativo de la cinética de diversos tipos de ESA o EPO exógeno;
 - un factor que refleja la sobrehidratación del paciente;
- 10
- un factor que representa un programa de dosis;
 - un factor que representa o refleja ferritina y/o hepcidina; y
 - un factor que describe la deficiencia funcional o absoluta de hierro.
7. Un método implementado por ordenador para determinar la dosis de un agente estimulante de eritropoyesis que se va a administrar a un paciente en un primer punto de tiempo anterior para estar en posición de encontrar un objetivo o concentración deseada o la masa de hemoglobina o una aproximación de los mismos, respectivamente, en un fluido corporal del paciente y/o una muestra extracorpórea del mismo en un segundo punto de tiempo posterior, estando caracterizado el método por las etapas:
- 15
- proporcionar los resultados de una medición de la sobrehidratación del paciente, medida mediante técnicas de bioimpedancia o dilución;
- 20
- corregir un valor de concentración de hemoglobina medido o una aproximación del mismo, respectivamente, para la sobrehidratación del paciente con el fin de obtener una masa o concentración corregida; y
 - determinar la dosis del agente que se va a administrar partiendo de o con base en el valor corregido de masa o concentración de hemoglobina.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que al menos un factor se contempla o considera matemáticamente, seleccionado de un grupo que comprende al menos:
- 25
- una producción de ESA endógeno o EPO;
 - una función renal residual;
 - una saturación de transferrina;
 - un modo de administración de cómo ESA o EPO ha sido o va a ser administrado;
- 30
- una tasa de eritrocitos producidos a partir de proeritroblastos presentes;
 - un factor indicativo de la existencia y/o del grado de control fisiológico de ESA o EPO endógeno;
 - un factor indicativo de un proceso de absorción de hierro;
 - un factor indicativo de la cinética de diversos tipos de ESA o EPO exógeno;
 - un factor que refleja la sobrehidratación del paciente;
- 35
- un factor que representa un programa de dosis;
 - un factor que representa o refleja la ferritina y/o la hepcidina; y
 - un factor que describe la deficiencia funcional o absoluta de hierro.
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que se define un intervalo objetivo para la concentración o masa de Hb corregida para una sobrehidratación del paciente.
- 40
10. Un dispositivo para determinar la dosis de un agente estimulante de eritropoyesis que se va a administrar a un paciente en un primer punto de tiempo anterior para estar en posición para encontrar una concentración objetivo o

deseada o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, en un fluido corporal y/o una muestra extracorpórea del mismo de un paciente en un segundo punto de tiempo posterior, comprendiendo el dispositivo:

- un monitor de técnicas de bioimpedancia o dilución adaptado para determinar una sobrehidratación del paciente;
- 5
- medios de corrección configurados para corregir un valor de concentración de hemoglobina medido o una aproximación de los mismos, respectivamente, para la sobrehidratación del paciente con el fin de obtener un valor de masa o concentración corregida; y
 - un medio de determinación configurado para determinar la dosis del agente que se va a administrar partiendo de o con base en el valor corregido de la masa o concentración de hemoglobina.
- 10
11. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende medios para crear un objetivo o intervalo objetivo para evaluar los valores de la masa o concentración de hemoglobina, estando el objetivo o intervalo objetivo creado con base en los valores de masa o concentración de hemoglobina corregidos para una sobrehidratación del paciente.
- 15
12. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, que comprende medios para contemplar matemáticamente o considerar al menos un factor seleccionado de un grupo que comprende al menos:
- una producción de ESA o EPO endógeno;
 - una función renal residual;
 - una saturación de transferrina;
 - un modo de administración de cómo ESA o EPO ha sido o va a ser administrado;
- 20
- una tasa de eritrocitos producidos a partir de proeritroblastos presentes;
 - un factor indicativo de la existencia y/o del grado de control fisiológico de ESA o EPO endógeno;
 - un factor indicativo de un proceso de absorción de hierro;
 - un factor indicativo de la cinética de diversos tipos de ESA o EPO exógeno;
 - un factor que refleja la sobrehidratación del paciente;
- 25
- un factor que representa un programa de dosis;
 - un factor que representa o refleja la ferritina y/o la hepcidina; y
 - un factor que describe la deficiencia funcional o absoluta de hierro.
- 30
13. Un método implementado por ordenador para determinar si un paciente está afectado por circunstancias que conducen a la pérdida de hemoglobina, ya sea por pérdida, sangrado, degradación no fisiológica o sobre cualquier causa no fisiológica, comprendiendo el método la etapa de:
- comparar una concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, medida en un fluido corporal y/o una muestra extracorpórea del mismo de un paciente en un segundo punto de tiempo con una concentración prevista para el segundo punto de tiempo; en donde la concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma se predice o se evalúa por el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 35
14. Un dispositivo para determinar si un paciente está afectado por circunstancias que conducen a la pérdida de hemoglobina, ya sea por pérdida, sangrado, degradación no fisiológica o en cualquier causa no fisiológica, comprendiendo el dispositivo:
- un medio de comparación configurado para comparar una concentración o la masa de hemoglobina o una aproximación de la misma, respectivamente, medida en un fluido corporal y/o una muestra extracorpórea del mismo de un paciente en un segundo punto de tiempo con una concentración prevista para el segundo punto de tiempo mediante el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; comprendiendo el dispositivo:
- un monitor de bioimpedancia o dilución adaptado para determinar una sobrehidratación del paciente;
- 40
- un medio de corrección configurado para corregir un valor de concentración de hemoglobina medido o una aproximación del mismo, respectivamente, para la sobrehidratación del paciente con el fin de obtener un valor de masa o concentración corregida; y
- 45

- un medio de predicción configurado para predecir la masa o concentración de hemoglobina en el segundo punto de tiempo a partir de o con base en el valor de la masa o concentración corregida.

5 15. Un medicamento estimulante de la eritropoyesis para uso en el tratamiento de la anemia o para aumentar la concentración de hemoglobina en la sangre de un paciente, caracterizado porque la dosis y/o el esquema de administración del medicamento se calculan o fijan con base en el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9

16. Un medio de almacenamiento digital legible por ordenador, en particular un disco, CD o DVD, con señales de control legibles eléctricamente adaptadas para interactuar con un sistema informático programable de tal manera que se ejecute un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de método anteriores.

10 17. Un producto del programa informático legible por ordenador que tiene un código de programa almacenado en un medio de datos legible por máquina adaptado para ejecutar un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de método anteriores cuando se ejecuta el producto del programa en un ordenador.

18. Un programa informático adaptado para llevar a cabo el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de método anteriores.

15

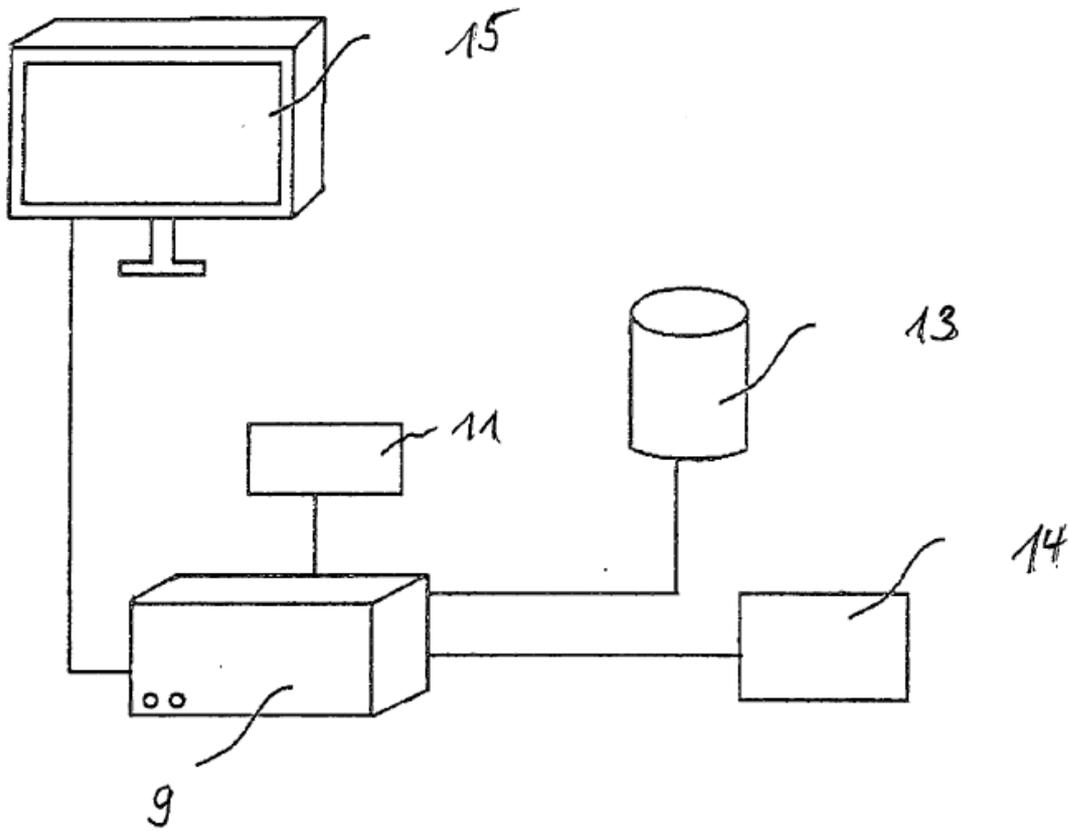


FIG.1

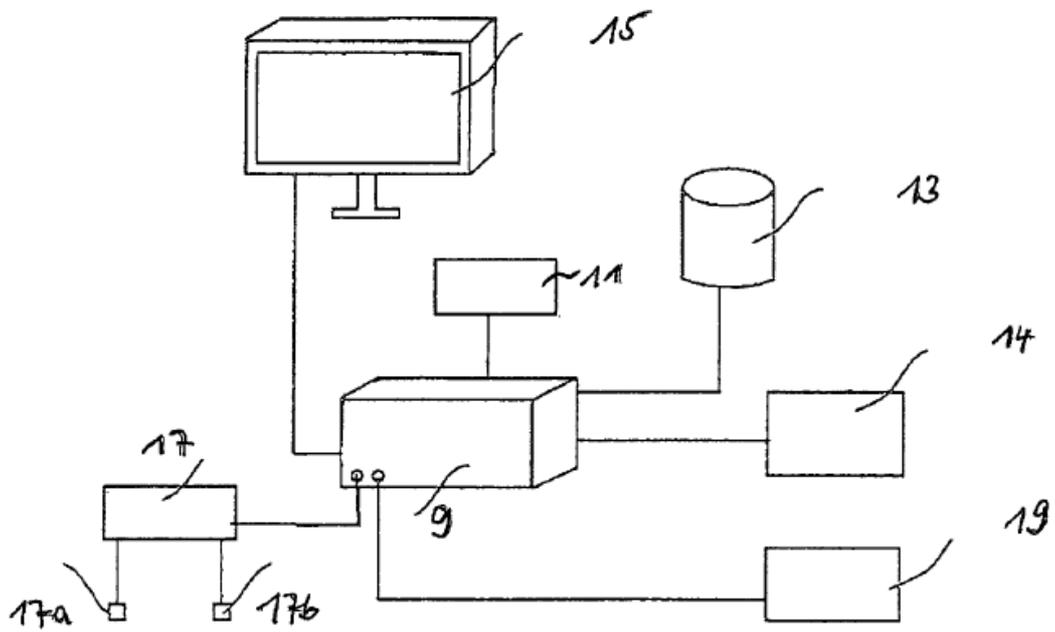


FIG. 2

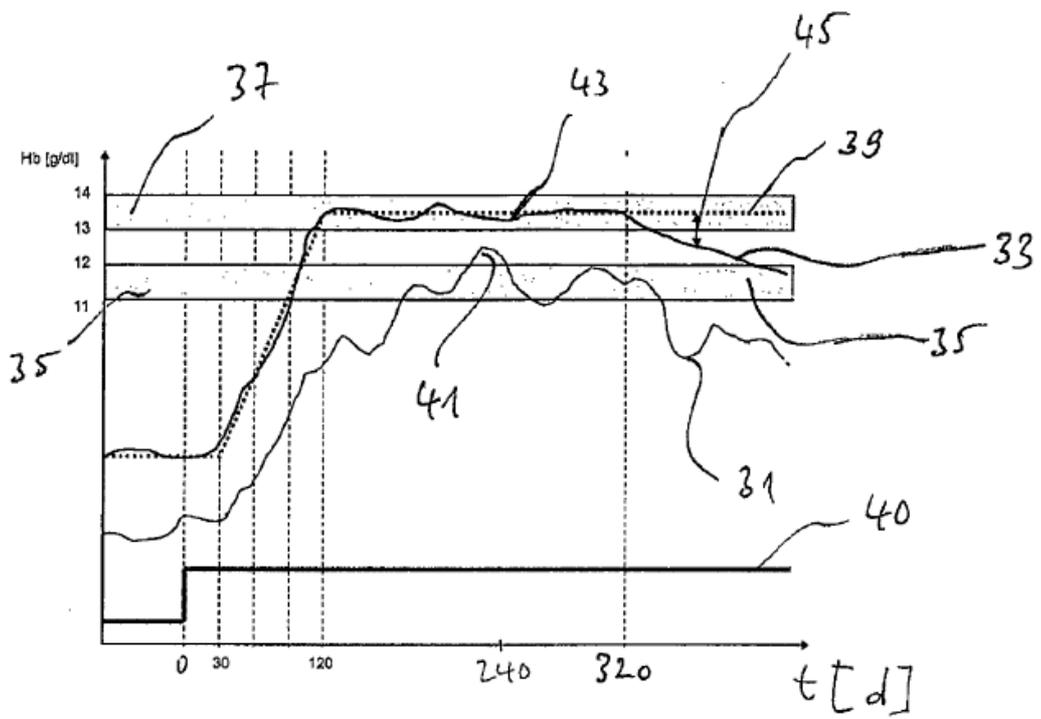


Figura 3

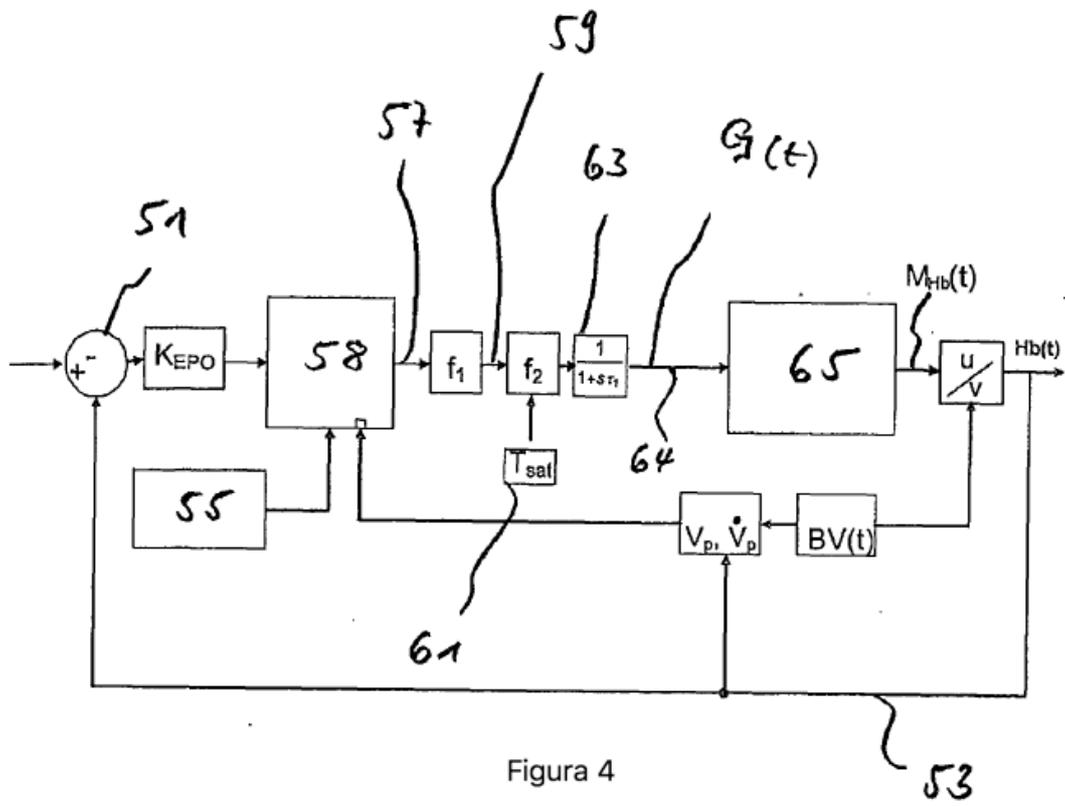


Figura 4

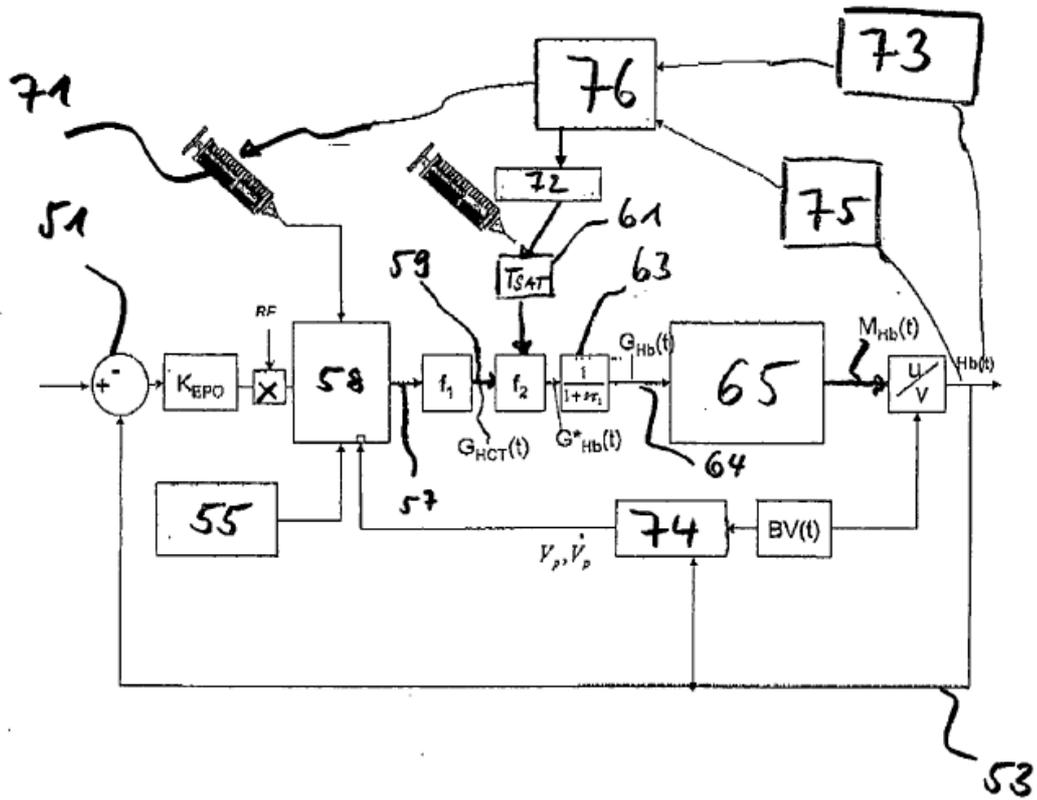


Fig. 5

$$\left[\frac{g(46)}{d} \right]$$

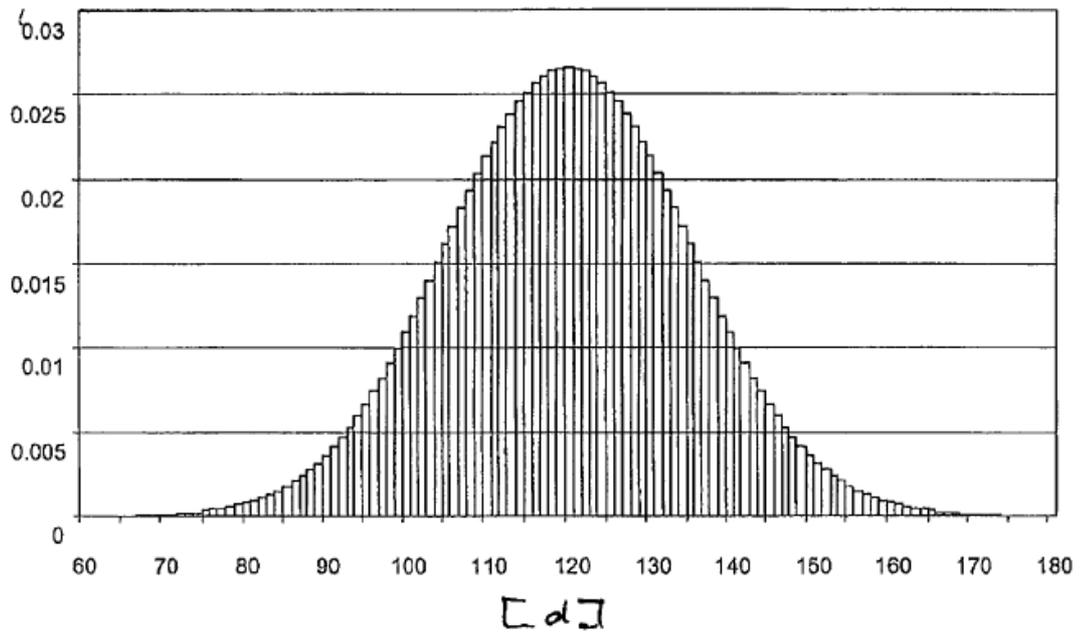


Figura 6

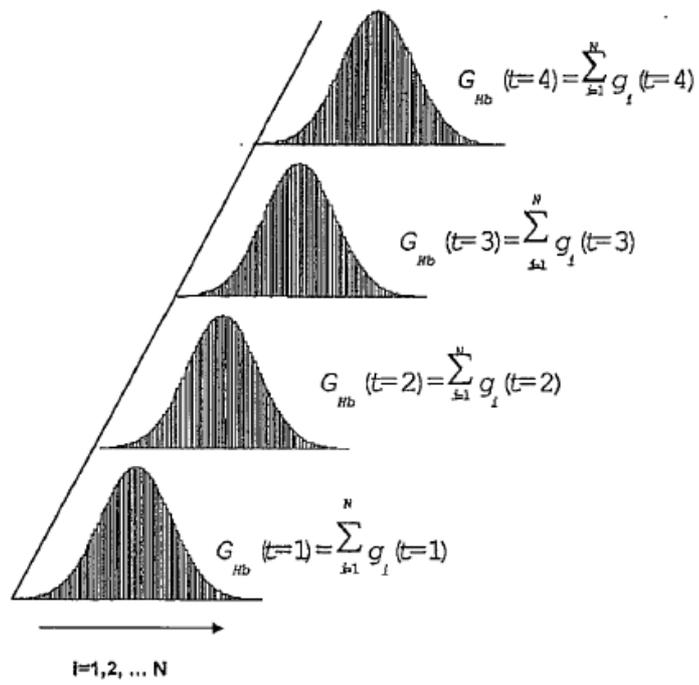


Figura 7

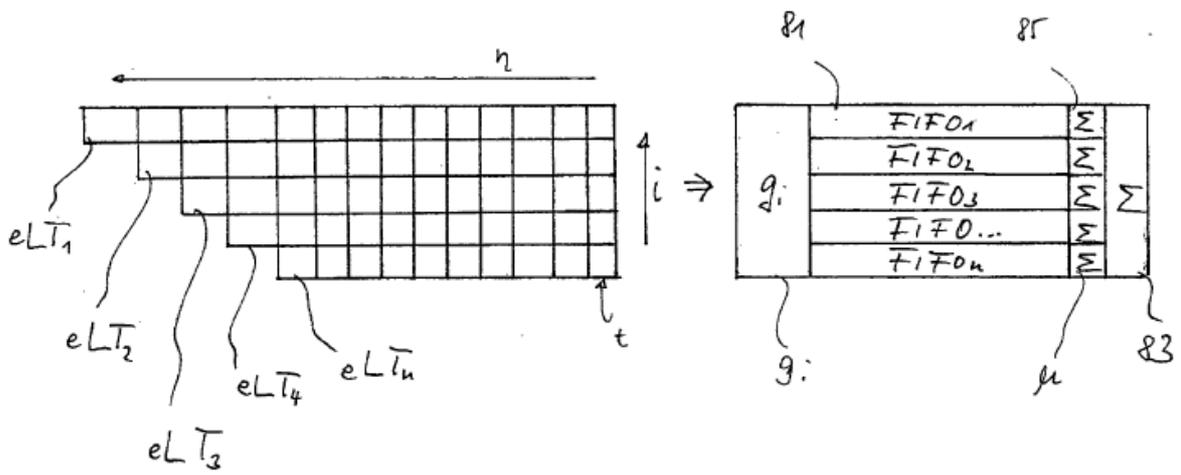


Fig 8.

Ka

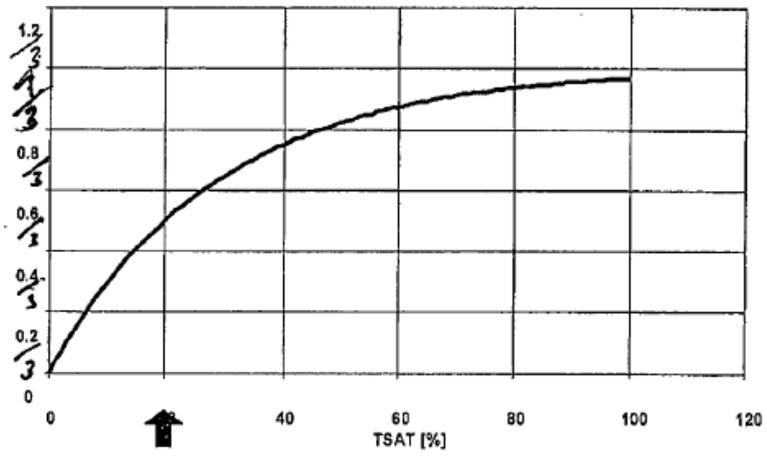


Fig. 9

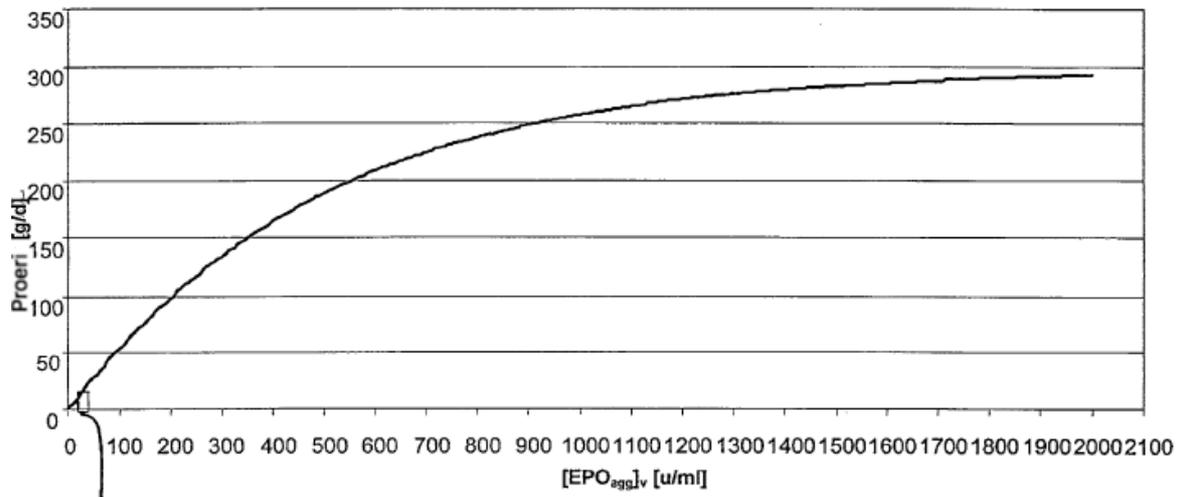


Fig. 10

LOA

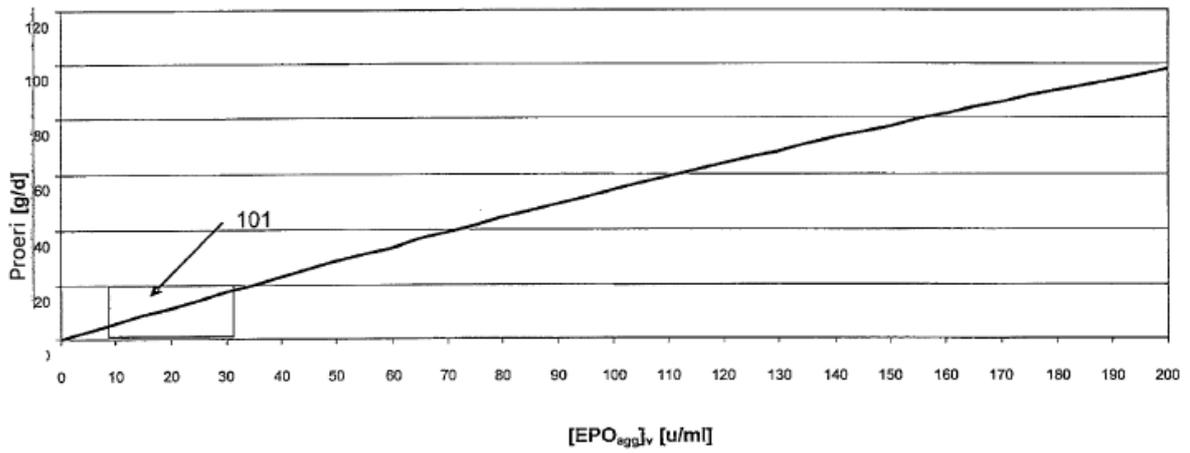


Fig. 11

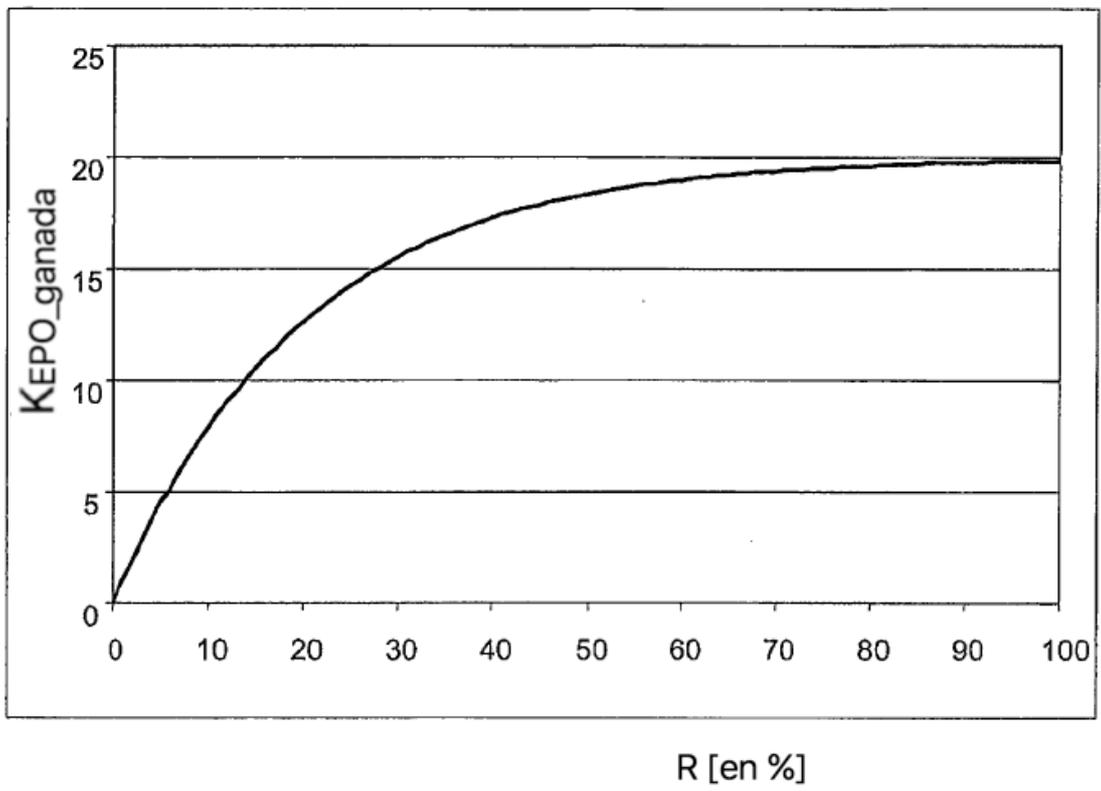


Fig. 12

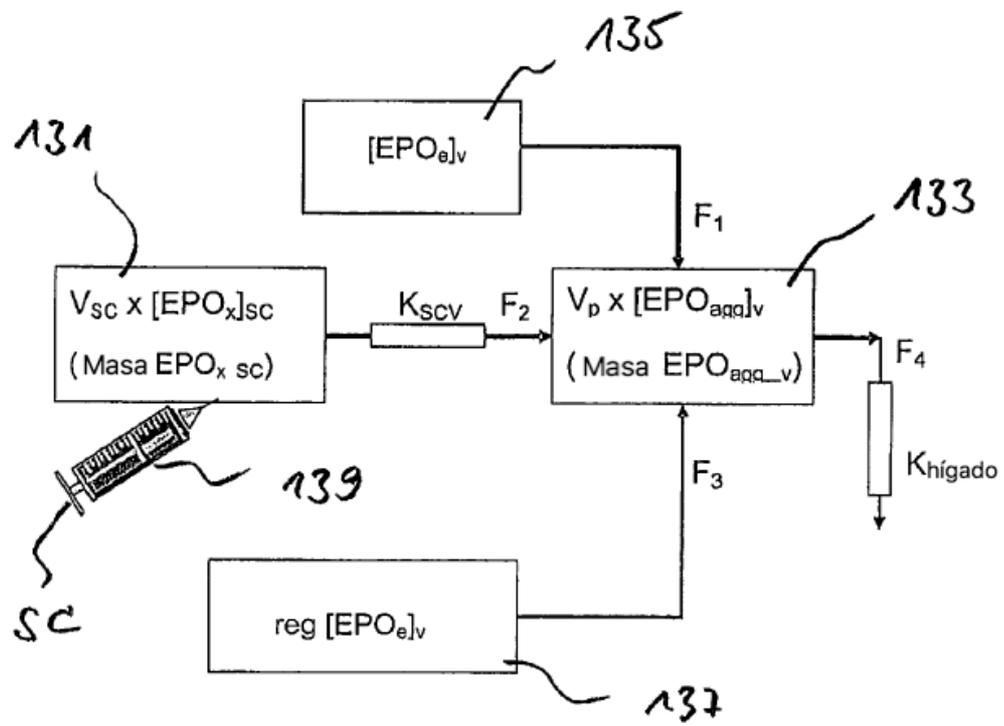


Fig. 13

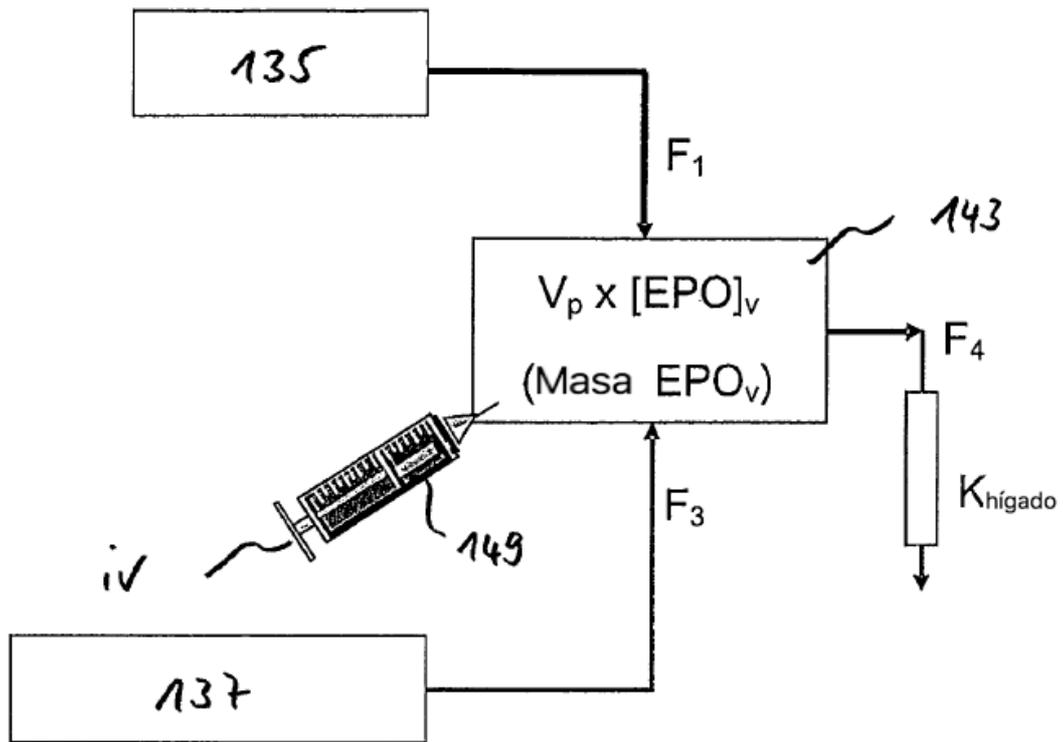


Fig. 14

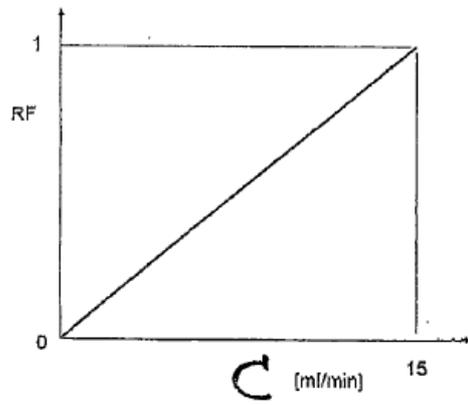


Fig. 15