(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 647 775**

(51) Int. CI.:

A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
A61M 1/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2012 PCT/US2012/049398**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13019994**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2012 E 12819714 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2739325**

(54) Título: **Sistema de hemodiálisis que tiene una trayectoria de flujo con un volumen distensible controlado**

(30) Prioridad:

02.08.2011 US 201161514469 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2017

(73) Titular/es:

MEDTRONIC, INC. (100.0%)
710 Medtronic Parkway NE
Minneapolis, MN 55342, US

(72) Inventor/es:

KELLY, THOMAS, D.;
LYU, SUPING;
PUDIL, BRYANT, J. y
MEYER, THOMAS, E.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Sistema de hemodiálisis que tiene una trayectoria de flujo con un volumen distensible controlado

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N.º 61/514.469 presentada el 2 de agosto de 2011.

Campo de la invención

Esta divulgación se refiere a un aparato para hemodiálisis y hemofiltración para el tratamiento de afecciones patológicas tales como nefropatía terminal (NT) de forma frecuente o continua. Los sistemas y métodos incluyen un sistema que tiene un dializador, componentes de control, cartucho de regeneración de dializado y depósitos de fluido configurados para ser de un peso y tamaño para ser llevados puestos o portados por un individuo que requiere tratamiento. La divulgación se refiere, además, al tratamiento de nefropatía crónica (NC) a través de métodos y aparatos que permiten a un individuo seguir siendo ambulatorio durante el tratamiento. La divulgación se refiere, además, al tratamiento de NT a través de métodos y aparatos que son pequeños, ligeros y portátiles.

Antecedentes

La nefropatía crónica (NC), también conocida como enfermedad renal crónica, es una pérdida progresiva de la función renal durante un periodo de meses o años. A medida que la enfermedad progresa, un paciente con insuficiencia renal grave puede desarrollar muchos síntomas que, si se dejan sin tratar, pueden dar como resultado, finalmente, la muerte. La fase más grave de NC es la nefropatía terminal (NT), que se produce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor de aproximadamente 15 ml/min/1,73 m^2. La NT, también denominada insuficiencia de riñón o insuficiencia renal, es la afección médica en la que los riñones de una persona no consiguen retirar suficientemente toxinas, productos de desecho y fluido en exceso, y mantener niveles de electrolitos apropiados. En los Estados Unidos, las dos causas principales de NC son diabetes y presión arterial alta, que son responsables de hasta dos tercios de los casos. La cardiopatía es la causa principal de muerte para todas las personas que tienen NC.

Los actuales tratamientos para NC buscan tratar comorbilidades y, si fuera posible, ralentizar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, la función renal disminuye y finalmente se emplea terapia de reemplazo renal para compensar la función renal perdida. La terapia de reemplazo renal normalmente conlleva trasplante de un nuevo riñón, o diálisis. La diálisis renal es un procedimiento médico que se realiza para ayudar a o reemplazar algunas de las funciones del riñón en insuficiencia renal grave. La hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración y diálisis peritoneal son, todas, terapias de reemplazo para pacientes que han perdido la mayoría de o toda su función renal. La diálisis puede retirar muchas de las toxinas y desechos que retiraría el riñón natural. Además, estas terapias se usan para equilibrar los niveles de electrolito o sal en sangre y para retirar un exceso de fluido que se acumula en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento de hemodiálisis puede realizarse para retirar productos de desecho de la sangre que ya no están siendo retirados eficazmente por los riñones, tales como urea, creatinina y fosfatos. Aunque la población de pacientes aquejados con NC crece cada año, no existe ninguna cura. El exceso de fluido acumulado en pacientes que padecen insuficiencia renal es retirado en general mediante ultrafiltración directa o mediante la acción de ultrafiltración de un procedimiento de diálisis.

Los procedimientos de hemodiálisis se llevan a cabo habitualmente tres veces por semana en sesiones de tres a cinco horas. La diálisis emula la función renal retirando solutos de desecho, electrolitos en exceso y exceso de fluido de la sangre de un paciente. Durante la diálisis, la sangre del paciente que contiene una alta concentración de solutos de desecho es expuesta a una membrana semipermeable en contacto con una solución de diálisis deficiente en soluto (dializado). La retirada de soluto y el equilibrado de electrolitos se consiguen mediante difusión a través de la membrana, mientras que la retirada de fluido se consigue mediante ultrafiltración impulsada por presión. Una vez que la sangre es purificada, es devuelta a continuación al paciente. Aunque eficaces para retirar desechos de la sangre, los tratamientos de diálisis se administran de forma intermitente y, por lo tanto, no emulan la función continua de un riñón natural. Además, existen muchas molestias asociadas con diálisis, tales como la necesidad de comprometerse con tratamientos que requieren tiempo, tres veces por semana.

La tasa de mortalidad de pacientes de NT que reciben terapia de hemodiálisis tradicional es del 23 % por año con una tasa de mortalidad aún más alta entre pacientes diabéticos. El fluido excesivo puede acumularse en pacientes que padecen NT. El fluido se acumula en pacientes de NT, dado que los riñones ya no pueden retirar eficazmente agua y otros compuestos del cuerpo. El fluido se acumula en primer lugar en la sangre y a continuación se acumula en todo el cuerpo dando como resultado hinchazón de las extremidades y otros tejidos como edema. Esta acumulación de fluido causa una mayor tensión sobre el corazón, causando a su vez aumentos significativos de la presión arterial o hipertensión, que puede conducir a insuficiencia cardiaca.

Aunque la hemodiálisis retira el exceso de fluido, el programa de hemodiálisis tres veces por semana crea variaciones en la eliminación de desechos, la eliminación de impurezas, la eliminación de fluido y el equilibrio electrolítico del paciente. Estas variaciones dan como resultado complicaciones para el paciente y las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad de pacientes. Desde mediados de los años 1990, una serie de médicos han prescritos regímenes de tratamiento con una mayor frecuencia de diálisis y tiempo de tratamiento para intentar eliminar los problemas asociados con el programa de hemodiálisis de tres veces por semana. Dos recientes estudios clínicos controlados aleatorizados han mostrado beneficios estadísticamente significativos de un régimen de diálisis más frecuente. Culleton y col. (Culleton, BF y col. Effect of Frequent Nocturnal Hemodialysis vs. Conventional Hemodialysis on Left Ventricular Mass and Quality of Life. 2007 Journal of the American Medical Association 298 (11)) describieron que, cuando se compara con hemodiálisis convencional (3 veces por semana), la hemodiálisis nocturna diaria mejoró la masa ventricular izquierda (una alternativa a la mortalidad), redujo la necesidad de medicamentos para la presión arterial y mejoró algunas medidas del metabolismo mineral. El ensayo FHN (The FHN Trial Group. In-Center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week, New England Journal of Medicine, 2010) fue una comparación de frecuencia de tratamiento aumentada de 5,2 tratamiento de hemodiálisis por semana en comparación con el tradicional régimen de tres veces por semana: “La hemodiálisis frecuente, en comparación con la hemodiálisis convencional, se asoció con resultados favorables con respecto a los desenlaces compuestos de muerte o cambio de la masa ventricular izquierda y muerte o cambio en una puntuación compuesta física-de salud”. Basándose en estos datos, sería deseable tener un sistema de hemodiálisis que permitiría que los pacientes de riñón se dialicen de cinco a siete días a la semana si no de forma continua.

A pesar de los resultados clínicos de la investigación de Culleton y FHN, pocos pacientes se someten actualmente a una mayor frecuencia de tratamiento de diálisis. La hemodiálisis más frecuente se usa solamente en una pequeña parte de la población del paciente debido a la carga y el coste de terapias más frecuentes. Incluso el régimen de tres veces por semana es una carga significativa para pacientes de NT, y un aumento de la frecuencia de tratamiento puede ser, a menudo, difícil debido a las deficiencias en dispositivos conocidos y el coste de los tratamientos adicionales. La mayor parte de la diálisis se realiza en un centro de diálisis; por tanto, existe una necesidad de la implementación práctica de hemodiálisis más frecuente usando una tecnología sencilla, llevable/portátil y segura que puede ser usada por un paciente en su domicilio.

Aunque el equipo de diálisis para uso en casa está disponible, un paciente aún debe permanecer relativamente inmóvil durante el ciclo de tratamiento debido a la naturaleza no portátil de dicho equipo de diálisis. El equipo de diálisis en casa típico emplea una cantidad de fluido de diálisis mayor de 20 litros y normalmente hasta de 120 a 200 litros que requieren un sistema de agua dedicado. Debido a los requisitos de volumen y peso del fluido de diálisis necesario, incluso durante un tratamiento de diálisis en casa, un paciente no es ambulatorio durante el tratamiento, lo que puede afectar a cuán a menudo se emprende el tratamiento.

El gran volumen de fluido de dializado requerido para diálisis es atribuible en parte a la gran cantidad de solución necesaria para la difusión de productos de desecho retirados y el equilibrado de electrolitos dentro del dializado procedente de la sangre de un paciente de diálisis. La regeneración del dializado gastado es una manera de reducir el volumen total de un sistema de diálisis eliminando la necesidad de una gran reserva de dializado fresco. Con el fin de gastar el dializado a reutilizar, los productos de desecho y las impurezas acumuladas deben ser retirados del dializado gastado, y la composición y el pH del dializado regenerado deben regularse para compatibilidad fisiológica. Los dispositivos que regeneran fluido de diálisis gastado están orientados principalmente hacia la retirada de urea, iones amonio, ácido úrico, creatinina y fosfato mediante diversos absorbentes. Por ejemplo, el sistema de dializado recirculante ("sistema REDY"), que se presentó en los años 1970, emplea un cartucho de absorbente a través del cual el dializado gastado se recircula y se regenera. Sin embargo, el dializado regenerado producido por sistemas REDY está sujeto a variaciones en el pH y concentraciones de sodio no favorables para normas fisiológicas. Adicionalmente, los sistemas REDY tienen capacidad limitada o ninguna para retirar sulfatos, y no son portátiles.

Además, los sistemas de diálisis tradicionales que emplean tecnología absorbente, tal como el sistema REDY habitualmente emplean dializadores de flujo bajo y ajustan la presión del dializado para conseguir la retirada de fluido del paciente neto. El coeficiente de UF de un dializador especifica la tasa de filtración a través del dializador debido a diferencias de presión a través de la membrana del dializador, llamada normalmente la presión transmembrana. La presión transmembrana se calcula mediante la fórmula TMP = ((presión de entrada de sangre + presión de salida de sangre)/2) - ((presión de entrada de dializado + presión de salida de dializado)/2). Esta fórmula se acorta habitualmente a TMP = presión de retorno venoso - presión de dializado. Los hemodializadores de flujo bajo tienen un coeficiente de UF de menos de 8 ml de flujo de agua por hora por mmHg de presión trans-membrana. Para ilustrar la retirada de fluido con el sistema absorbente tradicional, un dializador de flujo bajo típico podría tener un coeficiente de UF de 4 ml/h/mmHg. Para calcular la presión necesaria para alcanzar la tasa de retirada de fluido, la retirada de fluido horaria deseada se divide por el coeficiente de UF del dializador. Por ejemplo, una tasa horaria de 0,5 l/h produce una presión transmembrana requerida (TMP) de 125 mmHg si el coeficiente de UF es 4 ml/h/mmHg. 125 mmHg es la presión transmembrana requerida para retirar fluido a una tasa de 0,5 l por hora. La presión venosa está en función del caudal sanguíneo y la restricción de retorno sanguíneo (aguja y acceso). Dado que la presión de retorno venoso no puede ajustarse, para controlar la tasa de retirada de fluido es necesario calcular la presión de dializado requerida. El operador calcula la presión de dializado mediante la fórmula, presión de dializado = presión venosa - TMP, si la presión de retorno venoso fue de 75 mmHg, (DP = 75 - 125 = -50 mmHg). En

este ejemplo, el usuario debe ajustar la presión de dializado a -50 mmHg para alcanzar la TMP de 125 mmHg. La presión venosa fluctúa durante el tratamiento, de modo que el operador debe ajustar la presión de dializado regularmente, lo que no es adecuado para un profesional no médico o un paciente en su domicilio. Con dializadores de flujo alto, la presión en solitario no es lo suficientemente precisa para controlar la ultrafiltración, dado que el fluido se mueve más libremente a través de la membrana del dializador. Para controlar la ultrafiltración en hemodiálisis convencional usando dializadores de flujo alto, se emplean cámaras de equilibrado, sensores de flujo u otros métodos para equilibrar el flujo a y desde el dializador. En un equipo de CRRT (máquina de purificación sanguínea continua), se requieren bombas controladas por balanzas precisas para controlar el flujo a y desde el dializador de forma muy precisa.

El desarrollo de técnicas de recirculación de dializado ha dado como resultado sistemas que emplean diversos medios absorbentes, incluyendo carbón activado, ureasa, y materiales a base de zirconio, aluminio y magnesio. Aún otro de los problemas asociados con la regeneración con absorbente de dializado gastado es la acumulación de iones sodio liberados por un subproducto del proceso de adsorción, necesitando de este modo un alto grado de control de la concentración de sodio que aún no se ha conseguido mediante los actuales sistemas de diálisis llevables o portátiles. Se han explorado resinas de desionización para combatir la acumulación de iones sodio con resultados mixtos. Además, electrolitos tales como calcio, magnesio, y potasio se retiran de dializado gastado mediante medios absorbentes y de desionización y deben añadirse de vuelta al dializado antes de reutilizarlos. Adicionalmente, se genera dióxido de carbono gaseoso durante el proceso de absorción, especialmente en sistemas que emplean ureasa, y se acumula en el dializado. Por consiguiente, los sistemas de regeneración basados en absorbente normalmente deben mantener grandes depósitos de soluciones electrolíticas para regular la concentración de sodio y mantener la concentración de electrolitos, y también deben incluir un medio para retirar el dióxido de carbono gaseoso acumulado, frustrando de este modo el propósito pretendido de reducir el volumen y el tamaño totales del sistema.

Algunos sistemas han intentado abordar los problemas de volumen y peso permitiendo conexiones externas a una fuente de agua corriente con el fin de rellenar el volumen del sistema según sea necesario. Sin embargo, la introducción de agua corriente en un sistema de diálisis necesita medidas de purificación adicionales, añadiendo de este modo a la complejidad y el tamaño del sistema. Como resultado, dichos sistemas pueden no ser útiles para uso móvil o portátil.

Los sistemas de regeneración de dializado basados en absorbente pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos N.º 3.669.878 de Marantz y col., que describe la retirada por absorbente de urea e iones amonio del dializado gastado mediante ureasa, carbonato de amonio y fosfato de zirconio; el documento U.S. 3.669.880 de Marantz y col., que describe dirigir un volumen controlado de dializado a través de columnas de fosfato de zirconio, carbón activado y óxido de zirconio hidratado; el documento U.S. 3.850.835 de Marantz y col., que describe la producción de un medio de intercambio iónico de óxido hidratado de zirconio; y el documento U.S. 3.989.622 de Marantz y col., que describe la adsorción de ureasa sobre medios de óxido de aluminio y silicato de magnesio para convertir urea líquida en carbonato de amonio.

El documento U.S. 4.581.141 de Ash, describe la retirada de sustancias urémicas de dializado mediante un intercambiador de cationes a base de calcio, ureasa y resina de ácido carboxílico alifática. El documento U.S. 4.826.663 de Alberti y col., describe un método de preparación de un intercambiador de iones de fosfato de zirconio. El documento U.S. 6.627.164 de Wong describe la producción de carbonato de sodio-zirconio para intercambio iónico en diálisis renal, y el documento U.S. 7.566.432 de Wong describe la producción de partículas de fosfato de zirconio para intercambio iónico en diálisis regenerativa. Los documentos U.S. 6.818.196 de Wong, U.S. 7.736.507 de Wong, la publicación de solicitud de Estados Unidos 2002/0112609 de Wong, la publicación de solicitud de Estados Unidos 2010/0078387 de Wong y la publicación de solicitud de Estados Unidos 2010/00784330 de Wong, describen cartuchos para la purificación de soluciones de diálisis usando carbonato de sodio-zirconio.

Los documentos U.S. 6.878.283 de Thompson, U.S. 7.776.210 de Rosenbaum y col., la publicación de solicitud de Estados Unidos 2010/0326911 de Rosenbaum y col., la publicación de solicitud de Estados Unidos 2010/0078381 de Merchant, la publicación de solicitud de Estados Unidos 2009/0127193 de Updyke y col., y la publicación de solicitud de Estados Unidos 2011/0017665 de Updyke y col., describen cartuchos de filtro que tienen una pluralidad de tipos de medios de filtro incluyendo compuestos de zirconio, ureasa y alúmina para sistemas de diálisis. El documento WO 2009/157877 A1 describe un material de ureasa que tiene ureasa inmovilizada sobre un sustrato entremezclado con un material de intercambio catiónico o material de fosfato de zirconio para mejorar la trabajabilidad para la reducción de la obstrucción y para mejorar la absorción de iones amonio generados por la ureasa.

La gestión de impurezas en dializado regenerado puede encontrarse en los documentos U.S. 4.460.555 de Thompson y U.S. 4.650.587 de Polak y col., que describen medios de fosfato de magnesio para la retirada de amoniaco a partir de soluciones acuosas. La publicación de solicitud de Estados Unidos 2009/0282980 de Gura y col., describe dispositivos de desgasificación para uso en sistemas de dializado que tienen medios de ureasa.

El documento US 3 939 069 A (Granger A. y col) describe un sistema para realizar terapia de reemplazo renal que comprende un receptáculo cerrado de volumen constante que tiene una parte de pared que forma una membrana de un aparato de ultrafiltración, un circuito que tiene un cartucho de absorbente y medios, por ejemplo una bomba, para extraer una parte de líquido del circuito a un caudal determinado. El documento WO 2010/042666 A2 (XCORPOREAL INC [US] FRESENIUS MED CARE HLDG INC [US]) describe un sistema de hemodiálisis que tiene un dializador, un circuito de diálisis que tiene un cartucho de absorbente y una bomba de infundido para añadir fluido al interior del circuito.

Sin embargo, ninguno de los sistemas de diálisis conocidos en la técnica y comercializados son móviles, de modo que el peso y volumen del sistema sea suficientemente apropiado para ser usado por un paciente mientras es ambulatorio. Por tanto, existe una necesidad de dichos dispositivos, lo que puede facilitar uso regular, pero también es favorable para el manejo por un paciente sin la asistencia de un profesional médico. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de un sistema de diálisis llevable y/o portátil sencillo para el paciente que sea capaz de funcionar sobre un pequeño volumen de dializado y adecuado para diálisis continua o de corta duración diaria.

Sumario

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Se describe un sistema de hemodiálisis que tiene un tamaño y un peso adecuados para ser portado o llevado puesto por un paciente durante un tratamiento de diálisis. Debe entenderse por un experto en la materia que la hemodiálisis puede incluir hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración. En ciertas realizaciones, un sistema para terapia de reemplazo renal tiene un cartucho de absorbente para regenerar un dializado o fluido de reemplazo y un dializador o hemofiltro para realizar hemodiálisis y/o hemofiltración en el que agua, urea, NaCl, electrolitos, y sustancias de desecho son retirados de la sangre y también puede retirarse agua de la sangre durante el tratamiento. El dializador está incorporado en una carcasa que tiene una entrada de sangre y una salida de sangre, y una entrada de dializado y una salida de dializado de la carcasa en comunicación fluida con el cartucho de absorbente. El hemofiltro está alojado en una carcasa que tiene una entrada de sangre y una salida de sangre y una salida para que el ultrafiltrado salga del hemofiltro.

En cualquier realización, un sistema para realizar terapia de reemplazo renal tiene un sistema de diálisis que tiene un circuito de diálisis de distensibilidad controlada, un dializador que tiene una membrana de diálisis, un extremo de entrada de sangre para recibir sangre, un extremo de salida de sangre para permitir que la sangre salga del dializador, un extremo de entrada de dializado para recibir dializado y un extremo de salida de dializado para permitir que el dializado salga del dializador, en el que la sangre y el dializado contactan con diferentes lados de la membrana de diálisis. La sangre se hace circular a través del dializador con un circuito extracorpóreo que tiene un conducto para recibir sangre de un sujeto y un conducto para devolver sangre a un sujeto, una bomba sanguínea para transportar sangre desde el sujeto a través del circuito extracorpóreo y el dializador, en el que la sangre es transportada desde el sujeto, al dializador y de vuelta al sujeto. El dializado es transportado a través del dializador con un circuito de diálisis que tiene un cartucho de absorbente para retirar impurezas del dializado, uno o más conductos para transportar dializado entre el cartucho de absorbente y el dializador, y una bomba de dializado para transportar dializado desde el cartucho de absorbente, al dializador y de vuelta al cartucho de absorbente, teniendo el cartucho de absorbente un extremo de entrada de dializado y un extremo de salida de dializado. Una bomba de control controla el movimiento bidireccional de fluido dentro y fuera del circuito de diálisis, donde un flujo de fluido que se mueve entre el circuito extracorpóreo y el circuito de diálisis es cambiado por el caudal al cual la bomba de control está funcionando, y un primer depósito de control almacena fluido retirado del circuito de diálisis por la bomba de control o almacena fluido que puede ser añadido al circuito de diálisis por la bomba de control. Uno o más controladores están dotados del sistema para controlar el caudal de la bomba de control dinámica, un caudal de la bomba sanguínea y un caudal de la bomba de dializado. Opcionalmente, un segundo depósito de control puede almacenar fluido tal como agua corriente que puede ser añadido al circuito de diálisis por la bomba de control cuando el primer depósito de control se usa solamente para almacenar fluido desde el circuito de diálisis por la bomba de control.

En cualquier realización, el sistema tiene un depósito de infundido que contiene un infundido que contiene uno o más electrolitos seleccionados entre iones potasio, iones calcio e iones magnesio. El infundido se añade al dializado bajo el control de un controlador con el fin de mantener la concentración de ion potasio, ion calcio y/o ion magnesio dentro de intervalos predeterminados.

En cualquier realización, el dializado es transportado a través del sistema de diálisis por una bomba de dializado, donde el caudal de la bomba de dializado está controlado por un controlador.

En cualquier realización, sangre de un paciente es transportada a través del sistema de diálisis por una bomba sanguínea, en la que la bomba sanguínea es controlada por un controlador.

En cualquier realización, la presión de sangre que entra en el dializador que forma parte del sistema de diálisis se mide al entrar en el dializador mediante un medidor de presión y/o la presión de la sangre que sale del dializador se

mide mediante un medidor de presión.

En cualquier realización, la presión del dializado que entra en el dializador que forma parte del sistema de diálisis se mide al entrar en el dializador mediante un medidor de presión y/o la presión del dializado que sale del dializador se mide mediante un medidor de presión.

En cualquier realización, el circuito de diálisis comprende una primera trayectoria para transportar el dializado entre el cartucho de absorbente, la bomba de dializado, y el dializador, y una segunda trayectoria de derivación para transportar el dializado entre el extremo de salida de diálisis del cartucho de absorbente y el extremo de entrada de diálisis del cartucho de absorbente sin que el dializado pase a través del dializador. Un controlador controla el transporte del dializado a través de la primera trayectoria o la segunda trayectoria de derivación basándose al menos en parte en la conductividad del dializado.

En cualquier realización, el sistema de hemodiálisis tiene un recipiente de bicarbonato que contiene una solución que tiene una sal de bicarbonato y una bomba de bicarbonato para añadir la solución de bicarbonato al circuito de diálisis. El bicarbonato se añade al dializado bajo el control de un controlador con el fin de mantener la concentración de ion bicarbonato dentro de intervalos predeterminados.

En cualquier realización, se prepara un sistema para el funcionamiento cebando el sistema. Un recipiente que contiene un fluido de cebado está fijado al sistema, teniendo el sistema un circuito externo que tiene un primer extremo que atrae el fluido de cebado del recipiente y un segundo extremo que permite que el fluido de cebado salga del circuito externo; y un circuito de diálisis, estando el circuito externo y el circuito de diálisis en comunicación fluida a través de una membrana de diálisis. Una primera bomba se hace funcionar para transportar el fluido de cebado desde el recipiente y a través del circuito externo para llenar el circuito externo con el fluido de cebado. Los primer y segundo extremos del circuito externo están fijados para atraer un fluido biológico y la bomba de dializado se hace funcionar para atraer el fluido de cebado a través de la membrana de diálisis desde el circuito externo al interior del circuito de diálisis y para atraer el fluido biológico al interior del circuito extracorpóreo, de modo que el fluido biológico alcance una entrada de un dializador que aloja la membrana de diálisis; y después de que el fluido biológico alcanza la entrada, la primera bomba, la bomba de ultrafiltrado, y la bomba de dializado se hacen funcionar, donde la bomba de ultrafiltrado se hace funcionar a un caudal suficiente para transferir el volumen de fluido de cebado presente en el circuito externo al interior del circuito de diálisis a través de la membrana de diálisis. Cuando el circuito externo se llena con fluido biológico, la bomba de ultrafiltrado se hace funcionar a un caudal suficiente para atraer fluido desde el circuito externo al interior del circuito de diálisis para completar el llenado del circuito de diálisis con fluido.

En cualquier realización, un uso de un absorbente es proporcionar un sistema que tiene un circuito de distensibilidad controlada para controlar el movimiento de volumen de fluido desde un fluido externo. El uso incluye transportar el fluido externo a través de un circuito externo y un dializador, donde el circuito externo está en comunicación fluida con un circuito de diálisis de distensibilidad controlada a través de una membrana de diálisis alojada en el dializador. Un dializado es transportado a través del circuito de diálisis, de modo que el dializado se mueva desde un cartucho de absorbente, al dializador y de vuelta al cartucho de absorbente, donde al menos una especie se difunde desde el fluido externo hasta el dializado a través de la membrana de diálisis y el cartucho de absorbente sustancialmente retira al menos especies del dializado. Una bomba de control, que añade fluido desde un depósito de control hasta el circuito de diálisis en una dirección de flujo de entrada mediante un conducto o retira fluido del circuito de diálisis hasta el depósito de control en una dirección de flujo de salida mediante el conducto, se hace funcionar parta conmutar de forma intermitente la bomba de control entre la dirección de flujo de salida para mover fluido a través de la membrana de diálisis desde el circuito externo hasta el circuito de diálisis y la dirección de flujo de entrada para mover fluido a través de la membrana de diálisis desde el circuito de diálisis hasta el circuito externo. La conmutación intermitente de la bomba de control consigue el aclaramiento convectivo de al menos una especie. Opcionalmente, la al menos una especie tiene un peso molecular menor que la albúmina, aproximadamente 66.000 g/mol.

En cualquier realización, un uso de un absorbente es proporcionar un sistema que tiene un circuito de distensibilidad controlada para controlar el movimiento de volumen de fluido desde un fluido externo. El uso incluye transportar el fluido externo a través de un circuito externo y un dializador, donde el circuito externo está en comunicación fluida con un circuito de diálisis de distensibilidad controlada a través de una membrana de diálisis alojada en el dializador. Un dializado es transportado a través del circuito de diálisis, de modo que el dializado se mueva desde un cartucho de absorbente, al dializador y de vuelta al cartucho de absorbente, donde al menos una especie de desecho se difunde desde el fluido externo hasta el dializado a través de la membrana de diálisis y el cartucho de absorbente sustancialmente retira al menos una especie de impureza o de desecho del dializado. Una bomba de control, que añade fluido desde un depósito de control al circuito de diálisis en una dirección de flujo de entrada mediante un conducto o retira fluido desde el circuito de diálisis hasta el depósito de control en una dirección de flujo de salida mediante el conducto, se hace funcionar para conmutar de forma intermitente la bomba de control entre la dirección de flujo de salida para mover fluido a través de la membrana de diálisis desde el circuito externo hasta el circuito de diálisis y la dirección de flujo de entrada para mover fluido a través de la membrana de diálisis desde el circuito de diálisis hasta el circuito externo. Un volumen de fluido añadido al circuito de diálisis por la bomba de control da como

resultado sustancialmente el mismo volumen de fluido transferido al circuito externo, y un volumen de fluido retirado del circuito de diálisis por la bomba de control da como resultado sustancialmente el mismo volumen de fluido transferido desde el circuito externo.

En cualquier realización, un uso de un absorbente es proporcionar un sistema que tiene un circuito de distensibilidad controlada y monitorizar la retirada de una especie de desecho desde un fluido externo. El uso incluye transportar el fluido externo a través de un circuito externo y un dializador, donde el circuito extracorpóreo está en comunicación fluida con un circuito de diálisis de distensibilidad controlada a través de una membrana de diálisis alojada en el dializador. El dializado es transportado a través del circuito de diálisis, de modo que el dializado se mueva desde un cartucho de absorbente, al dializador y de vuelta al cartucho de absorbente, en el que urea se difunde desde el fluido externo hasta el dializado a través de la membrana de diálisis. La conductividad del dializado se monitoriza en un extremo de entrada del cartucho de absorbente y en un extremo de salida del cartucho de absorbente. La cantidad de urea absorbida por el cartucho de absorbente se calcula basándose al menos en parte en la conductividad medida en el extremo de entrada del cartucho de absorbente y en el extremo de salida del cartucho de absorbente.

En cualquier realización, un sistema para terapia de reemplazo renal para cuantificar la retirada de urea tiene un dializador con una membrana de diálisis, un extremo de entrada de sangre para recibir sangre, un extremo de salida de sangre para permitir que la sangre salga del dializador, un extremo de entrada de dializado para recibir dializado y un extremo de salida de dializado para permitir que el dializado salga del dializador, en el que la sangre y el dializado contactan con diferentes lados de la membrana de diálisis. Un circuito extracorpóreo tiene un conducto para recibir sangre de un sujeto y un conducto para devolver sangre a un sujeto y una bomba sanguínea para transportar sangre desde el sujeto, al dializador y de vuelta al sujeto. Un circuito de diálisis tiene un cartucho de absorbente para retirar urea del dializado, uno o más conductos para transportar dializado entre el cartucho de absorbente y el dializador, y una bomba de dializado para transportar dializado desde el cartucho de absorbente, al dializador y de vuelta al cartucho de absorbente, teniendo el cartucho de absorbente un extremo de entrada de dializado y un extremo de salida de dializado. Un primer medidor de conductividad está presente para medir la conductividad del dializado en el extremo de entrada de dializado del cartucho de absorbente. Un segundo medidor de conductividad está presente para medir la conductividad del dializado en el extremo de salida de dializado del cartucho de absorbente. Uno o más controladores comparan la conductividad medida por el primer medidor de conductividad y el segundo medidor de conductividad y calculan la cantidad de urea absorbida por el cartucho de absorbente.

En cualquier realización, el sistema tiene un monitor de volumen sanguíneo relativo para monitorizar cambios en el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo de la sangre del sujeto durante el ciclo de tratamiento.

En cualquier realización, un sistema para realizar terapia de reemplazo renal tiene un sistema de diálisis que tiene un circuito de diálisis de distensibilidad controlada, un dializador que tiene una membrana de diálisis, un extremo de entrada de sangre para recibir sangre, un extremo de salida de sangre para permitir que la sangre salga del dializador, un extremo de entrada de dializado para recibir dializado y un extremo de salida de dializado para permitir que el dializado salga del dializador, en el que la sangre y el dializado contactan con diferentes lados de la membrana de diálisis. La sangre se hace circular a través del dializador con un circuito extracorpóreo que tiene un conducto para recibir sangre de un sujeto y un conducto para devolver sangre a un sujeto, una bomba sanguínea para transportar sangre desde el sujeto a través del circuito extracorpóreo y el dializador, en el que la sangre es transportada desde el sujeto, al dializador y de vuelta al sujeto. El dializado es transportado a través del dializador con un circuito de diálisis que tiene un cartucho de absorbente para retirar impurezas del dializado, uno o más conductos para transportar dializado entre el cartucho de absorbente y el dializador, y una bomba de dializado para transportar dializado desde el cartucho de absorbente, al dializador y de vuelta al cartucho de absorbente, teniendo el cartucho de absorbente un extremo de entrada de dializado y un extremo de salida de dializado. Una bomba de control mueve fluido entre el circuito de diálisis y el circuito extracorpóreo retirando fluido desde el circuito de diálisis, donde un flujo de fluido que se mueve entre el circuito extracorpóreo y el circuito de diálisis es cambiado por el caudal al cual la bomba de control está funcionando, y un primer depósito de control almacena fluido retirado del circuito de diálisis por la bomba de control. Un segundo depósito y una bomba del segundo depósito están presentes para añadir agua al circuito de diálisis, donde el fluido añadido al circuito de diálisis causa el movimiento de fluido desde el circuito de diálisis al circuito extracorpóreo. En cualquier realización, el segundo depósito puede almacenar agua, agua corriente o agua purificada. Uno o más controladores están dotados del sistema para controlar un caudal de la bomba de control, un caudal de la bomba sanguínea, un caudal de la bomba del segundo depósito y un caudal de la bomba de dializado. Este segundo depósito puede estar ubicado antes de la bomba de dializado, después de la bomba de dializado o después del cartucho de absorbente.

En cualquier realización de un sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, una cámara de diálisis es una cámara de difusión selectiva.

En cualquier realización de un sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, una membrana de diálisis es una membrana permeable selectivamente.

En cualquier realización de un sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, un fluido externo no es un fluido derivado del cuerpo humano.

En cualquier realización de un dispositivo o uso descrito en el presente documento, la bomba de control se usa para mantener el control sobre el movimiento neto de fluido entre un circuito de distensibilidad controlada y un circuito externo mediante la bomba de control que añade o retira fluido del circuito de distensibilidad controlada.

En cualquier realización de un sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, el fluido externo es una suspensión o solución de biomoléculas con la condición de que la suspensión o solución no sea un fluido corporal.

En cualquier realización de un sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, se proporciona un uso de un absorbente en la fabricación de un aparato para retirar especies de desechos o impurezas de un fluido en un circuito de distensibilidad controlada.

En cualquier realización de sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, se proporciona un uso de un absorbente para absorber una especie de impureza o de desecho originaria de un circuito externo usando un aparato que tiene un circuito de distensibilidad controlada, en el que el aparato tiene una bomba de control para mantener el control sobre el movimiento neto de fluido entre el circuito de distensibilidad controlada y un circuito externo mediante la bomba de control que añade o retira fluido del circuito de distensibilidad controlada.

En cualquier sistema, dispositivo o uso descrito en el presente documento, se proporciona un uso de un dispositivo que tiene un dializador para controlar el movimiento neto de fluido a través del dializador entre un circuito de distensibilidad controlada y un circuito externo mediante una bomba de control que añade o retira fluido del circuito de distensibilidad controlada.

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se volverán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican algunas realizaciones de la presente invención, se dan a modo de ilustración y no de limitación. Pueden realizarse muchos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente invención, y la invención incluye todas dichas modificaciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que funciona de acuerdo con ciertas realizaciones.

La figura 1B muestra un dispositivo de hemofiltración que tiene un circuito de filtración distensible controlado que funciona de acuerdo con ciertas realizaciones.

La figura 2 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y una columna de desionización de lecho mixto que funciona de acuerdo con ciertas realizaciones.

Las figuras 3A a 3E muestran cartuchos de absorbente de acuerdo con ciertas realizaciones. La figura 3A muestra un cartucho de absorbente que tiene múltiples materiales absorbentes en una única carcasa. La figura 3B muestra un esquema para un cartucho de absorbente que tiene materiales absorbentes alojados en varias carcasas. La figura 3C muestra una vista lateral de una carcasa individual desde el cartucho de absorbente representado en la figura 3B. La figura 3D muestra una vista superior de una carcasa individual desde el cartucho de absorbente representado en la figura 3B y una vista superior de un material sinterizado separador. La figura 3E muestra una vista inferior de una carcasa individual desde el cartucho de absorbente representado en la figura 3B y una vista inferior de un material sinterizado separador.

Las figuras 4A, 4B y 4C representan un cartucho de absorbente con un portador. La figura 4A muestra una vista superior de un portador para carcasas de absorbente. La figura 4B muestra una vista superior del portador de la figura 4A con varias carcasas de absorbente colocadas dentro del portador. La figura 4C muestra una vista lateral de un cartucho de absorbente que tiene cinco carcasas de absorbente independientes.

La figura 5 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y un cartucho de bicarbonato que funciona de acuerdo con ciertas realizaciones.

La figura 6 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y una bomba de infusión de bicarbonato que funciona de acuerdo con ciertas realizaciones.

La figura 7 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y una bomba de infusión de bicarbonato que funciona de acuerdo con ciertas realizaciones.

La figura 8 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para retirar aire del circuito extracorpóreo.

La figura 9 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para retirar aire de una parte del circuito de diálisis.

La figura 10 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para retirar aire del circuito de diálisis.

La figura 11 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para retirar aire del circuito de diálisis y reconstituir sales infundidas.

La figura 12 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para retirar aire del circuito de diálisis y para ajustar la composición del dializado.

La figura 13 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para desplazar un fluido de cebado desde un circuito extracorpóreo al circuito de diálisis con sangre procedente de un paciente.

La figura 14 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado que experimenta una operación de cebado para desplazar un fluido de cebado desde un circuito extracorpóreo al circuito de diálisis con sangre procedente de un paciente.

La figura 15 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y un circuito extracorpóreo que experimenta una operación de cebado para llenar un volumen vacío en el circuito de diálisis con fluido que se origina desde la sangre de un paciente.

La figura 16 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y un circuito extracorpóreo que experimenta una operación de cebado.

La figura 17 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y un circuito extracorpóreo que experimenta una operación de cebado para reconstituir una solución de infundido y una solución de bicarbonato.

La figura 18 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y un circuito extracorpóreo que experimenta una operación de cebado y ajuste de la composición de un dializado.

La figura 19 muestra un dispositivo de hemodiálisis cebado que está listo para funcionamiento.

La figura 20 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado, un circuito extracorpóreo y una columna de desionización que experimenta una operación de cebado.

La figura 21 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y una columna de desionización, donde el efluente de la columna de desionización se usa para reconstituir una solución de bicarbonato.

La figura 22 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado, un circuito extracorpóreo y una columna de desionización que experimenta una operación de cebado purgando aire de un dializador.

La figura 23 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado, un circuito extracorpóreo y una columna de bicarbonato que experimenta una operación de cebado.

La figura 24 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado, un circuito extracorpóreo y una columna de bicarbonato que experimenta una operación de cebado purgando aire de un dializador.

La figura 25 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y un circuito extracorpóreo que experimenta una operación para devolver sangre desde el circuito extracorpóreo al paciente.

La figura 26 muestra un dispositivo de hemodiálisis que tiene un circuito de diálisis distensible controlado y uno extracorpóreo y al menos dos medidores de conductividad para determinar una cantidad de urea absorbida por un cartucho de absorbente.

La figura 27 muestra un esquema para un detector de hematocrito.

La figura 28 muestra un esquema para un detector de impedancia.

La figura 29 muestra un dispositivo de hemodiálisis que ilustra un segundo depósito de control que contiene un fluido tal como agua.

La figura 30 muestra un esquema para un controlador en comunicación con diversos componentes del sistema.

Descripción detallada

La diálisis es el principio físico aplicado más comúnmente para abordar la acumulación de urea y otras toxinas, para equilibrar electrolitos, y para retirar el exceso de fluido en pacientes con insuficiencia renal. La diálisis como una terapia de reemplazo renal o de riñón puede incluir hemodiálisis, hemodiafiltración, o hemofiltración para retirar toxinas e impurezas de la sangre de un paciente. Las membranas de diálisis empleadas en el tratamiento de diálisis normalmente se seleccionan solamente en relación con el peso molecular y no en relación con otras propiedades tales como carga eléctrica. Por lo tanto, urea, iones y otras moléculas pequeñas pueden moverse a través de la membrana de diálisis sin impedimento desde una concentración más alta a una concentración más baja mediante difusión, rebajando de este modo la concentración de dichas especies en la sangre del paciente a través del proceso de hemodiálisis.

La hemofiltración y la hemodiafiltración emplean técnicas que implican retirar fluido del paciente atrayendo fluido global a través de la membrana de diálisis arrastrando fuera de este modo productos de desecho con un efecto de arrastre de soluto. Además, tanto la hemofiltración como la hemodiafiltracióin pueden emplearse para ultrafiltración para conseguir la retirada de fluido acumulado de un sujeto. La hemofiltración y la hemodiafiltración son más eficaces para retirar impurezas de peso medio y otras que, de lo contrario, tienen un bajo coeficiente de difusión y no pueden retirarse eficientemente mediante hemodiálisis.

Durante el funcionamiento de máquinas de diálisis típicas para realizar hemodiafiltración, la sangre se hace pasar a través de una cámara de diálisis en un lado de una membrana de diálisis y un dializado se hace pasar en el otro lado de la membrana de diálisis. Además de la difusión de solutos a través de la membrana de diálisis, una diferencia de presión entre el lado de la sangre y el lado del dializado de la membrana de diálisis impulsa el movimiento global de agua desde presión más alta a presión más baja. Este flujo supera los requisitos de retirada de fluido neto del paciente, de modo que la sangre debe ser rehidratada con una solución de sustitución o de reemplazo estéril. La presión generada en un lado particular de la membrana de diálisis depende de varios factores incluyendo caudal, viscosidad del fluido, geometría del dializador y el estado fisiológico del paciente. La presión y el posterior movimiento neto de agua a través de la membrana de diálisis requieren un equipo grande y caro para control con un alto grado de precisión.

Un sistema o aparato para terapia de reemplazo renal también puede estar configurado para realizar hemofiltración. La sangre se hace pasar a través de un hemofiltro que tiene una membrana de hemofiltración para contactar con un lado de la membrana de hemofiltración. Una presión negativa se aplica al lado de la membrana de hemofiltración que no está en contacto con la sangre para atraer el movimiento de agua desde la sangre a través de la membrana de hemofiltración. La cantidad o el volumen de agua que atraviesa la membrana de hemofiltración también dependen de varios factores que incluyen el caudal sanguíneo, la viscosidad, la geometría del hemofiltro y el estado fisiológico del paciente. La retirada de impurezas de la sangre por convección durante hemofiltración se consigue habitualmente solamente mediante la retirada de un gran volumen de fluido de la sangre. El fluido de sustitución o reemplazo necesita ser introducido en el sujeto. Normalmente se requiere un equipo caro para equilibrar la retirada de fluido con fluido de reemplazo o sustitución.

En el presente documento se contempla un sistema de diálisis portátil que tiene un circuito de diálisis de distensibilidad controlada. En general, los sistemas de diálisis portátiles dependen de la regeneración de dializado gastado (es decir dializado que tiene urea y/u otras especies de desecho en su interior) para formar dializado renovado que puede reutilizarse para realizar diálisis o para dializar al paciente utilizando un volumen de dializado más pequeño. La regeneración del dializado permite que el volumen de fluido que se necesita suministrar para realizar una sesión de tratamiento de diálisis sea limitado y permita un sistema portátil. Los sistemas de la invención pueden emplear un depósito de solución de dializado de trabajo que varía en volumen dependiendo del movimiento global de agua a través de la membrana de diálisis y/o agua añadida para diluir la concentración de iones sodio y reducir la conductividad. Además, se contempla un sistema para terapia de reemplazo renal que emplea hemofiltración en el que se trata ultrafiltrado para generar una solución de reemplazo para reintroducción al sujeto. El uso del ultrafiltrado para generar una solución de reemplazo simplifica el equilibrado de la retirada de fluido con la solución de reemplazo; específicamente, no se requieren balanzas o métodos gravimétricos para equilibrar la retirada de fluido con reemplazo de fluido. Los sistemas donde el volumen de dializado y/o ultrafiltrado de trabajo varían durante el ciclo de tratamiento complican el control preciso sobre la retirada de fluido de un paciente a través de técnicas tales como ultrafiltración y hemodiafiltración. En la presente invención, se proporciona un circuito de diálisis de distensibilidad controlada para transportar y hacer recircular un dializado entre un dializador, donde el

dializado capta impurezas tales como urea, y un cartucho de absorbente donde especies de desecho son retiradas del dializado para formar dializado renovado después de la adición de electrolitos catiónicos. La trayectoria de flujo de dializado descrita en el presente documento tiene un control activo del flujo de fluido que entra y sale de la trayectoria de flujo de una manera que permite la realización precisa de ultrafiltración, la cuantificación de la retirada de urea y la realización de aclaramiento conductivo de impurezas urémicas de peso medio sin un riesgo excesivo de coagulación sanguínea.

Como alternativa, se proporciona un circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada para transportar un ultrafiltrado desde un hemofiltro a un cartucho de absorbente donde especies de desecho se retiran del ultrafiltrado. El ultrafiltrado con las impurezas retiradas puede ser reintroducido a continuación en el sujeto como un fluido de reemplazo. El circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada posibilita el control preciso de la retirada de fluido y la introducción de fluido de reemplazo en el sujeto sin el uso de balanzas o métodos gravimétricos. El circuito de diálisis de distensibilidad controlada descrito en el presente documento controla las entradas y salidas de fluido en el circuito de diálisis usando una trayectoria de flujo que tiene un volumen sustancialmente inflexible en el que toda de la complejidad asociada con el control de balanzas se elimina. El equilibrado de fluido se consigue de forma muy precisa. En cualquier realización descrita en el presente documento, un operador o usuario solamente necesita ajustar la tasa de retirada de fluido y el dispositivo puede controlar la retirada de fluido de forma precisa sin el uso de balanzas o cámaras de equilibrado para controlar el flujo.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento generalmente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia.

Los artículos "un" y "uno" se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

La expresión "carbón activado" se refiere a un material de carbono poroso que tiene un área superficial mayor de 500 m^2 por gramo. El carbón activado puede ser capaz de absorber varias especies incluyendo metales pesados tales como plomo, mercurio, arsénico, cadmio, cromo y talio entre otros, oxidantes tales como cloro y cloramina, iones fluoruro, y especies de desecho tales como fosfato y ciertas especies de desecho que contienen nitrógeno tales como creatinina y ácido úrico.

Los términos "administración" "administrar" "suministro" "suministrar" "introducción", "embolada" e "introducir" pueden usarse de forma intercambiable para indicar la introducción de agua o un agente en el cuerpo de un paciente, incluyendo electrolitos e iones alcalinos y/o alcalinotérreos, a un paciente que lo necesita, y puede significar además la introducción de agua, cualquier agente o iones alcalinos y/o alcalinotérreos en un dializado o circuito de diálisis donde dicho agua, agente o ion alcalino y/o alcalinotérreo entrarán en la sangre del paciente mediante difusión, transversal a una membrana de difusión u otros medios.

La expresión "colector de aire" se refiere a una estructura para separar un gas de una mezcla de un gas y un líquido o cualquier otro medio de separación conocido en la técnica. Un colector de aire puede incluir una membrana hidrófoba para permitir que pasen los gases y para impedir el paso de agua.

El término "anticoagulante" es una sustancia que impide o retarda la coagulación de la sangre, tal como heparina, fragmina y citrato sódico.

Un "material biocompatible" es un material que tiene la capacidad de establecer una interfase con tejidos biológicos vivos con una respuesta del huésped aceptable en cualquiera de sistemas médicos específicos, métodos de tratamiento o administración contemplados en el presente documento. El material biocompatible puede consistir en polímeros sintéticos, naturales o naturales modificados concebidos para contactar o interactuar con los sistemas biológicos durante la aplicación de cualquiera de las invenciones contenidas en el presente documento.

El término "conducto" se refiere a un vaso o pasaje que tiene un volumen vacío a través del cual puede desplazarse o moverse un fluido. Un conducto puede tener una dimensión paralela a la dirección de desplazamiento del fluido que es significativamente más larga que una dimensión ortogonal a la dirección de desplazamiento del fluido.

"Nefropatía crónica" (NC) es una afección caracterizada por la lenta pérdida de la función renal a lo largo del tiempo. Las causas más comunes de NC son presión arterial alta, diabetes, cardiopatía y enfermedades que causan inflamación en los riñones. La NC también puede ser causada por infecciones o bloqueos urinarios. Si NC avanza, puede causar nefropatía terminal (NT), donde los riñones no consiguen funcionar a un nivel suficiente.

Los términos "comunicar" y "comunicación" incluyen, aunque sin limitarse a, la conexión de elementos del sistema eléctrico, directa o remotamente, para la transmisión de datos entre dichos elementos. Los términos también incluyen, aunque sin limitarse a, la conexión de elementos de fluido del sistema que permiten una interfase fluida

entre dichos elementos.

La expresión "que comprende" incluye, aunque sin limitarse a, cualquier cosa que sigue a la palabra "que comprende." De este modo, el uso de la expresión indica que los elementos enumerados son requeridos u obligatorios pero que otros elementos son opcionales y pueden o no estar presentes.

La expresión "medidor de conductividad" o "sensor de conductividad" se refiere a un dispositivo para medir la conductancia eléctrica de una solución.

La expresión "que consiste en" incluye y está limitado a lo que sigue a la frase "que consiste en". De este modo, la fase indica que los elementos limitados son requeridos u obligatorios y que no pueden estar presentes otros elementos.

La expresión "que consiste esencialmente en" incluye lo que sigue a la expresión "que consiste esencialmente en" y elementos, estructuras, actos o características adicionales que no afectan al funcionamiento básico del aparato, estructura o método descrito.

La expresión "bomba de control" se refiere a una bomba que es accionable para bombear fluido bidireccionalmente para controlar activamente la transferencia de volumen de fluido dentro o fuera de un compartimento o circuito.

La expresión "depósito de control" se refiere a un receptáculo o recipiente sustancialmente inflexible, o no flexible accesible por la bomba de control que contiene una cantidad variable de fluido.

Un "sistema de control" consiste en combinaciones de componentes que actúan conjuntamente para mantener un sistema en un conjunto deseado de especificaciones de rendimiento. El sistema de control puede usar procesadores, componentes de memoria e informáticos configurados para interoperar para mantener las especificaciones de rendimiento deseadas. También puede incluir componentes de control de fluido, y componentes de control de soluto tal como se conoce en la técnica para mantener las especificaciones de rendimiento.

Un "controlador", "unidad de control", "procesador" o "microprocesador" es un dispositivo que monitoriza y afecta a las condiciones operativas de un sistema dado. Las condiciones operativas se denominan normalmente variables de salida del sistema, que pueden ser afectadas ajustando ciertas variables de entrada.

Las expresiones "distensibilidad controlada" y "distensible controlado" describen la capacidad para controlar activamente la transferencia de volumen de fluido dentro o fuera de un compartimento o circuito. En ciertas realizaciones, el volumen variable de fluido en un circuito de dializado se expande y se contrae mediante el control de una o más bombas. El volumen de fluido en el sistema menos los depósitos fijados una vez que el sistema está en funcionamiento es generalmente constante. Los depósitos fijados permiten que el sistema ajuste el volumen de fluido del paciente extrayendo fluido y almacenando la cantidad deseada en un depósito de control fijado y/o proporcionando fluidos reequilibrados al paciente y retirando productos de desecho. Como alternativa, el fluido almacenado en un depósito de control fijado al circuito de dializado puede usarse para ultrafiltración (UF) y/o suministro de un infundido. Las expresiones "distensibilidad controlada" y "distensible controlado" no deben confundirse con la expresión "volumen no distensible" que simplemente se refiere a un receptáculo, conducto, recipiente, trayectoria o cartucho que resiste la introducción de un volumen de fluido después de que se ha retirado aire de un espacio definido tal como un receptáculo, conducto, recipiente, trayectoria o cartucho.

La expresión "aclaramiento convectivo" se refiere al movimiento de moléculas de soluto o iones a través de una barrera semipermeable debido a una fuerza creada por moléculas de disolvente que se mueven a través de la barrera semipermeable.

El término "dializado" describe un fluido en el que solutos de un fluido a dializar se difunden a través de una membrana. Un dializado normalmente contiene electrolitos que están cerca en concentración a la concentración fisiológica de electrolitos descubierta en la sangre.

"Diálisis" es un tipo de filtración, o un proceso de difusión selectiva a través de una membrana. La diálisis retira solutos de un intervalo específico de pesos moleculares mediante difusión a través de una membrana desde un fluido a dializar al interior de un dializado. Durante la diálisis, un fluido a dializar se hace pasar sobre una membrana de filtro, mientras que se hace pasar dializado sobre el otro lado de esa membrana. Los solutos disueltos son transportados a través de la membrana de filtro mediante difusión entre los fluidos. El dializado se usa para retirar solutos del fluido a dializar. El dializado también puede proporcionar enriquecimiento al otro fluido.

La expresión "membrana de diálisis" o "membrana de hemofiltración" puede referirse a una barrera semipermeable selectiva para permitir la difusión de solutos de un intervalo específico de pesos moleculares a través de la barrera, u opcionalmente una membrana de alta permeabilidad, que es un tipo de membrana semipermeable que es más permeable al agua que la membrana semipermeable de un sistema de hemodiálisis convencional, que tiene una membrana semipermeable que tiene una permeabilidad al agua suficientemente baja, de modo que no se requiere

un controlador de ultrafiltración para prevenir la pérdida excesiva de agua de la sangre del paciente. Durante hemodiálisis de alta permeabilidad, el sistema retira toxinas o exceso de fluido de la sangre del paciente usando los principios de convección (mediante una tasa de ultrafiltración elevada) y/o difusión (mediante un gradiente de concentración de dializado). En ciertos ejemplos no limitantes, la membrana semipermeable durante hemodiálisis o hemofiltración de alta permeabilidad tiene un coeficiente de ultrafiltración *in vitro* (Kuf) mayor de 8 mililitros por hora por milímetro de mercurio convencional, según lo medido con sangre bovina o de ser humano fallecido.

El término "diluyente" se refiere a un fluido que tiene una conductividad menor que un fluido al que se le añade el diluyente.

El término "electrolito" se refiere a un catión alcalino o alcalinotérreo disuelto en un medio acuoso.

El término "filtración" se refiere a un proceso de separación de solutos de un fluido, haciendo pasar el fluido a través de un medio de filtro a través del cual ciertos solutos o suspensiones no pueden pasar. La filtración es impulsada por la diferencia de presión a través de la membrana.

La expresión "volumen sustancialmente inflexible" se refiere a un espacio tridimensional dentro de un receptáculo o recipiente que puede alojar una cantidad máxima de fluido no compresible y resistir la adición de cualquier volumen de fluido por encima de la cantidad máxima. La presencia de un volumen de fluido menor que la cantidad máxima no conseguirá llenar completamente el receptáculo o recipiente. Los expertos en la materia reconocerán que una cantidad mínima de expansión o contracción del receptáculo o recipiente puede producirse en un volumen sustancialmente inflexible; sin embargo, se ofrecerá resistencia a la adición o sustracción de un volumen significativo de fluido sobre un máximo o mínimo.

La expresión "comunicación fluida" se refiere a al menos dos fluidos que están contenidos en compartimentos independientes que son capaces de intercambiar materia, bien disolvente o moléculas de soluto o iones, a través de una barrera semipermeable.

Las expresiones "material sinterizado" y "material sinterizado separador" se refieren a un material que es biocompatible y tiene una porosidad entre aproximadamente 1 μm y 300 μm. El material puede ser uno o más de biocompatible, compresible, y polímero o espuma de celda abierta o material similar.

"Hemofiltración" es una terapia en la que sangre es filtrada a través de una membrana semipermeable. Agua y solutos se retiran de la sangre mediante convección impulsada por presión a través de la membrana. En la hemofiltración, se retiran solutos suficientemente pequeños para pasar a través de la membrana en proporción a su concentración en plasma. La fuerza impulsora es un gradiente de presión en lugar de un gradiente de concentración. Una presión hidrostática positiva impulsa agua y solutos a través de la membrana de filtro desde el compartimento sanguíneo hasta el compartimento de filtrado, desde el que es drenado. Los solutos, tanto pequeños como grandes, son arrastrados a través de la membrana a una tasa similar por el flujo de agua que ha sido diseñado por la presión hidrostática. Por lo tanto, la convección supera la tasa de retirada reducida de solutos más grandes (debido a su lenta velocidad de difusión) observada en hemodiálisis. La tasa de retirada de soluto es proporcional a la cantidad de fluido retirada del circuito sanguíneo, que puede ajustarse para satisfacer las necesidades de una situación clínica. En general, la retirada de grandes cantidades de agua plasmática del paciente requiere sustitución de volumen. El fluido de sustitución, normalmente una solución tamponada cercana a la composición de agua plasmática que un paciente necesita, puede administrarse pre o post-filtro (modo pre-dilución, modo post-dilución).

"Hemodiálisis" es una técnica donde sangre y un "fluido de limpieza" llamado dializado se exponen una al otro mediante una membrana semipermeable. Los solutos dentro del intervalo de permeabilidad de la membrana pasan mientras se difunden a lo largo de gradientes de concentración existentes. El dializado empleado durante la hemodiálisis tiene iones solubles tales como iones sodio, calcio y potasio y no es agua pura. Las propiedades de tamizado de la membrana impiden que todos los solutos por encima de cierto umbral crucen la membrana. Una propiedad de tamizado común es el "tamizado de albúmina". En la mayoría de las situaciones no es deseable retirar la albúmina durante la terapia de reemplazo renal, dado que una albúmina en suero sanguíneo baja está asociada con un aumento de las tasas de mortalidad.

La expresión "coeficiente de tamizado de albúmina" puede usarse para describir la cantidad de albúmina que atravesará una membrana.

El término "hematocrito" se refiere a la fracción de volumen sanguíneo ocupado por eritrocitos.

"Hemodiafiltración" es una terapia que combina hemofiltración y hemodiálisis.

La expresión "medidor de impedancia" se refiere a un dispositivo para medir la oposición de un objeto o estructura a una corriente alterna.

La expresión "especie de impureza" se refiere a una especie molecular o iónica que se origina a partir de agua corriente, un cartucho de absorbente o una fuente diferente de la sangre de un paciente o sujeto incluyendo iones cloro, flúor y especies que contienen aluminio.

La expresión "recipiente de infundido" se refiere a un receptáculo, que puede ser sustancialmente inflexible o no flexible para contener una solución de una o más sales para el ajuste de la composición de un dializado.

La expresión "solución de infundido" se refiere a una solución de una o más sales para el ajuste de la composición de un dializado, tal como sales de calcio, magnesio y potasio.

La expresión "especies de desecho" o "productos de desecho" se refieren a cualesquiera especies moleculares o iónicas que se originan a partir del paciente o sujeto, incluyendo desechos metabólicos, especies moleculares o iónicas que incluyen átomos de nitrógeno o azufre, desechos urémicos de peso medio y desecho nitrogenoso. Las especies de desecho son mantenidas dentro de un intervalo de homeostasis específico por individuos con un sistema renal sano. Por ejemplo, productos de desecho que contienen nitrógeno están generalmente a un nivel menor de 30 mg/dl en la sangre para individuos con un sistema renal sano y el fosfato inorgánico puede estar generalmente en un intervalo entre 2,5-4,5 mg/dl pero no necesariamente limitados a este intervalo. El nivel de productos de desecho en la sangre es elevado para individuos con función renal alterada.

La expresión "desecho nitrogenoso" se refiere a cualquier compuesto orgánico que contiene nitrógeno no polimérico que se origina de la sangre de un paciente. El desecho nitrogenoso incluye urea y creatinina.

El término "oxímetro" se refiere a un dispositivo para medir la cantidad de oxígeno portado por un volumen de sangre.

La expresión "conector Luer" o "adaptador Luer" se refiere a adaptadores o conectores conformes con las normas de la International Standards Organization (ISO) 594-2.

El término "memoria" se refiere a un dispositivo para grabar información digital a la que puede acceder un microprocesador, tal como una RAM, RAM dinámica, caché de microprocesador, memoria FLASH o tarjeta de memoria.

La expresión "desechos urémicos de peso medio" se refiere a sustancias que pasan a través de una membrana de diálisis que tienen un peso molecular menor de aproximadamente 66.000 g/mol y mayor de aproximadamente 1.000 g/mol.

La expresión "mover fluido bidireccionalmente" se refiere a la capacidad para mover un fluido a través de una barrera, tal como una membrana semipermeable, en cualquier dirección.

"Osmolaridad" se define como el número de osmoles de un soluto por litro de solución. De este modo, una "solución hiperosmolar" representa una solución con un aumento de la osmolaridad en comparación con soluciones fisiológicas. Ciertos compuestos, tales como manitol, pueden tener un efecto sobre las propiedades osmóticas de una solución tal como se describe en el presente documento.

Un "paciente" o "sujeto" es un miembro de cualquier especie animal, preferentemente una especie de mamífero, opcionalmente un ser humano. El sujeto puede ser un individuo aparentemente sano, un individuo que padece una enfermedad, o un individuo que es tratado para una enfermedad.

Los términos "trayectoria" y "trayectoria de transporte" se refieren a la ruta a través de la cual se desplaza un fluido, tal como dializado o sangre.

La expresión "bomba peristáltica" se refiere a una bomba que funciona por compresión de un conducto o tubo flexible a través del cual pasa el fluido a bombear.

Las expresiones "sistema portátil" o "sistema llevable" se refiere a un sistema que en todo o en parte tiene una masa y dimensión para permitir el transporte por un único individuo portando el sistema o llevando puesto el sistema sobre el cuerpo del individuo. Los términos deben interpretarse ampliamente sin ninguna limitación en cuanto a tamaño, peso, periodo de tiempo portado, comodidad, facilidad de uso y uso específico por cualquier persona ya sea hombre, mujer o niño. El término debe usarse en un sentido general en el que un experto en la materia entenderá que la portabilidad tal como es contemplada por la invención abarca un amplio intervalo de pesos, geometrías, configuraciones y tamaño.

Las expresiones "diferencial de presión" y "caída de presión" se refieren a la diferencia de mediciones de presión de un fluido entre dos puntos de medición.

La expresión "medidor de presión" se refiere a un dispositivo para medir la presión de un gas o líquido en un receptáculo o recipiente.

Los términos "procesador," "procesador informático" y "microprocesador" tal como se usan en el presente documento son términos amplios y se les debe dar su significado ordinario y habitual para un experto en la materia. Los términos se refieren sin limitación a un sistema informático, máquina de estados, procesador, o similar diseñado para realizar operaciones aritméticas o lógicas usando circuitos lógicos que responden a y procesan las instrucciones básicas que impulsan a un ordenador. En algunas realizaciones, los términos pueden incluir ROM ("memoria de solo lectura") y/o RAM ("memoria de acceso aleatorio") asociadas con ellos.

El término "programable" tal como se usa en el presente documento se refiere a un dispositivo que usa arquitectura de hardware informático con un programa almacenado y que es capaz de llevar a cabo un conjunto de comandos, automáticamente que se pueden cambiar o sustituir.

La expresión "bomba pulsátil" se refiere a una bomba que imita la acción un corazón de mamífero donde el fluido bombeado experimenta variación periódica de la velocidad.

El término "bomba" se refiere a cualquier dispositivo que causa el movimiento de fluidos o gases mediante la aplicación de succión o presión.

La expresión "conector rápido" se refiere a cualquier estructura para establecer una fijación que es accionable por un individuo usando sus manos o dedos sin ayuda de herramientas adicionales. El conector rápido puede tener una válvula que interrumpe el flujo cuando el conector está desconectado.

La expresión "monitor de volumen sanguíneo relativo" se refiere a cualquier dispositivo que mide la concentración de cualquier soluto o material sólido en la sangre. Ejemplos no limitantes de monitores de volumen sanguíneo relativo incluyen dispositivos para medir la concentración de oxihemoglobina, desoxihemoglobina, hematocrito o recuento de glóbulos rojos, osmolaridad o concentración total de proteínas de la sangre.

La expresión "estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo" se refiere al cambio relativo en el nivel de cualquier soluto o material sólido diana en la sangre durante un periodo de tiempo. Ejemplos no limitantes de soluto o materiales sólidos diana incluyen oxihemoglobina, desoxihemoglobina, hematocrito o recuento de glóbulos rojos, osmolaridad o concentración total de proteínas de la sangre. El estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo puede monitorizarse mediante observación de un cambio en una señal sensible al nivel de cualquier soluto o material sólido diana en la sangre sin un requisito de que se determine la concentración absoluta del soluto o material sólido diana.

La expresión "dializado gastado" se refiere a un dializado que se ha puesto en contacto con sangre a través de una membrana de diálisis y contiene una o más especies de impureza o de desecho, o sustancia de desecho, tal como urea.

La expresión "cartucho de absorbente" se refiere a un cartucho que contiene uno o más materiales absorbentes para retirar solutos específicos de la solución, tales como urea.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento y cuidado de un paciente que tiene una patología o afección mediante la administración de una o más terapias contempladas por la presente invención. Tratar también incluye administrar uno o más métodos de la presente invención o usar cualquiera de los sistemas, dispositivos o composiciones de la presente invención en el tratamiento de un paciente. Tal como se usan en el presente documento, "tratamiento" o "terapia" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas. "Tratar" o "tratamiento" no requieren alivio completo de signos o síntomas, no requieren una cura, e incluyen protocolos que tienen solamente un efecto marginal o incompleto sobre un paciente.

El término "ultrafiltración" se refiere a someter a un fluido a filtración, donde el material filtrado es muy pequeño; normalmente, el fluido comprende solutos disueltos coloidales o materiales sólidos muy finos, y el filtro es un medio microporoso, nanoporoso, o semipermeable. Un medio típico es una membrana. Durante la ultrafiltración, un "filtrado" o "ultrafiltrado" que pasa a través del medio de filtro se separa de un fluido de alimentación. En general, cuando el transporte a través de una membrana es principalmente difusivo como resultado de una fuerza impulsora por concentración, el proceso se describe en el presente documento como diálisis. Cuando el transporte es principalmente convectivo como resultado del flujo global a través de la membrana inducida por una fuerza impulsora por presión, el proceso es ultrafiltración o hemofiltración dependiendo de la necesidad de solución de sustitución dado que la membrana deja pasar solutos pequeños pero rechaza macromoléculas. El término "ultrafiltración" también puede referirse a la retirada de fluido de la sangre durante una diálisis o un proceso de hemofiltración. Es decir, ultrafiltración se refiere al proceso de hacer pasar fluido a través de una membrana selectiva, tal como una membrana de diálisis o de hemofiltración, en un proceso de diálisis, hemodiafiltración o filtración.

La expresión "volumen vacío" se refiere a un volumen específico que puede ser ocupado por un fluido en un espacio definido tal como un circuito de dializado de la invención que incluye todos los componentes contenidos en su interior.

La "permeabilidad difusiva" es una propiedad de una membrana que describe la permeación por difusión. La difusión es el proceso de solutos que se mueven desde una zona de concentración más alta a una zona de concentración más baja.

El término "porosidad", tal como se usa en el presente documento, describe la fracción de volumen de poro abierto de una membrana.

El término "derivación", tal como se usa en el presente documento, describe un pasaje entre canales, tales como vasos sanguíneos, donde la derivación desvía o permite el flujo desde una trayectoria o región a otra.

El término "tuberías", tal como se usa en el presente documento, describe en general cualquier sistema de válvulas, conductos, canales y vías para suministrar cualquiera de los fluidos usados en la invención.

El término "extracorpóreo", tal como se usa en el presente documento, significa situado o que se produce fuera del cuerpo.

La expresión "dializado efluente", tal como se usa en el presente documento, describe la descarga o flujo de salida después de que el dializado ha sido usado para diálisis.

La expresión "especies de desecho metabólicas", tal como se usa en el presente documento, describe componentes orgánicos e inorgánicos generados por un paciente. Éstas pueden ser productos metabólicos tales como urea, ácido úrico, creatinina, cloruros, sulfatos inorgánicos y fosfato, o electrolitos en exceso tales como sodio, potasio, etc. Se entenderá que las "especies de desecho metabólicas" específicas pueden variar entre individuos dependiendo de la dieta y factores ambientales. Por lo tanto, la expresión pretende abarcar cualquier componente de desecho que es retirado normalmente por un riñón o por diálisis sin restricción sobre el tipo específico de sustancia de desecho.

La expresión "solución de dializado de trabajo" se refiere a una solución de dializado que está experimentando circulación o movimiento activo a través de un sistema que incluye conductos, trayectorias, dializadores y cartuchos.

Circuito de diálisis de distensibilidad controlada y sistema de diálisis portátil

En el circuito de diálisis de distensibilidad controlada desvelado en el presente documento, se elimina el movimiento pasivo de fluido a través de la membrana de diálisis debido al cambio de presión operativa. La invención proporciona la capacidad de controlar de forma precisa el estado de fluido neto del paciente, y/o la difusión combinada con aclaramiento aumentado mediante convección, y/o suministro activo de fluido extra a un paciente. La invención puede proporcionar activamente fluido al paciente cuando el paciente se vuelve hipotenso o hipovolémico, y reemplazar un circuito sanguíneo con una solución fisiológica cuando un paciente es sacado de un sistema. La invención también puede proporcionar el ajuste del aclaramiento convectivo. Cualquier combinación de las características mencionadas anteriormente está contemplada por la invención. El sistema permite el retorno de sangre desde el sistema de vuelta al paciente sin proporcionar necesariamente fluidos adicionales. El sistema puede justificar opcionalmente un volumen de infundido, proporcionar aclaramiento convectivo adicional, y/o proporcionar el control de todo el proceso. En contraste, los sistemas de volumen no expansible no permiten la ultrafiltración (UF), la capacidad de dar fluido al paciente, aclaramiento convectivo o retorno de sangre al paciente sin fluidos adicionales. En lugar de un volumen fijo o no distensible usado en sistemas conocidos, la presente invención puede cambiar intencionadamente un volumen para empujar fluido a o desde el paciente donde el sistema controla el volumen y la distensibilidad (ambos de los cuales son dinámicos y cambiantes) hasta alcanzar las metas deseadas de una terapia. El circuito de diálisis de distensibilidad controlada también simplifica todo el sistema. Específicamente, no se requieren balanzas o métodos gravimétricos para equilibrar la retirada de fluido con el reemplazo de fluido.

En ciertas realizaciones, el circuito de diálisis de distensibilidad controlada tiene dos puntos donde el fluido puede entrar en la trayectoria de flujo de dializado: 1) bombas de infundido y 2) una bomba de control que controla el movimiento de fluido a través de la membrana de diálisis. El circuito de diálisis de distensibilidad controlada funciona empleando dos componentes principales: 1) un circuito extracorpóreo que está fijado a la vasculatura y la circulación de un paciente, y 2) un circuito de diálisis que tiene un volumen vacío limitado para la circulación de un dializado. El circuito extracorpóreo es una prolongación del aparato circulatorio del paciente externa al cuerpo del paciente. Cualquier fluido añadido al circuito de dializado puede entrar en el cuerpo del paciente; del mismo modo, cualquier fluido extraído del circuito extracorpóreo puede originarse a partir del cuerpo del paciente. Debido a la conexión entre el circuito extracorpóreo y el aparato circulatorio, existe libertad de movimiento para que el fluido fluya dentro y fuera del circuito extracorpóreo debido al volumen relativamente grande del cuerpo del paciente para alojar cualquier flujo de entrada de fluido o para servir como un depósito de fluido.

El circuito extracorpóreo se mantiene de modo que un punto de salida o de entrada de un volumen de fluido significativo al circuito extracorpóreo, diferente del cuerpo del paciente, puede ser el movimiento de fluido a través de una membrana de diálisis que permite la difusión de solutos entre la sangre del paciente y el dializado presente en el circuito de diálisis. Un pequeño volumen de heparina u otro anticoagulante puede añadirse al circuito extracorpóreo para prevenir la coagulación. Los componentes del circuito de diálisis tienen un volumen distensible controlado. El fluido está bloqueado para fluir pasivamente desde el circuito extracorpóreo al circuito de diálisis debido al volumen distensible controlado del circuito de diálisis. Se impide que el fluido fluya pasivamente desde el circuito de diálisis al circuito extracorpóreo dado que dicho movimiento del fluido dejará un vacío en el circuito de dializado. Dado que el dializador puede ser un tipo de alto flujo, existe cierto flujo de fluido atrás y adelante a través de la membrana del dializador debido al diferencial de presión en los lados de la sangre y del dializado de la membrana. Éste es un fenómeno localizado debido a la baja presión requerida para mover solución a través de la membrana y se denomina retrofiltración, sin embargo da como resultado ganancia o pérdida no neta de fluido por el paciente.

Aunque los componentes que forman el circuito de diálisis tienen un volumen distensible controlado, el circuito de diálisis incorpora, además, una bomba de control que puede ser accionada para ajustar selectivamente el volumen del circuito de diálisis. Específicamente, la acción de bombas típicas funciona expandiendo o contrayendo un espacio. Cuando la bomba de control está provista en el circuito de dializado, el volumen del circuito de dializado puede expandirse o contraerse de forma controlada permitiendo el movimiento de fluido a través de la membrana de diálisis para estar activamente controlada por el usuario o un controlador programado. La bomba de control permite que el fluido se mueva desde el circuito de dializado al circuito extracorpóreo sin crear un vacío, en el que el funcionamiento de la bomba de control está controlado. Del mismo modo, la bomba de control permite que el fluido se mueva desde el circuito extracorpóreo y, por lo tanto, el cuerpo del paciente mediante la acción de la bomba de control expandiendo selectivamente el volumen del circuito de diálisis. El movimiento de fluido entre el circuito extracorpóreo y el circuito de diálisis puede estar controlado y medido de forma precisa.

En ciertas realizaciones, una bomba de control usada en la invención puede ser una bomba peristáltica, una bomba de medición volumétrica, bomba de diafragma, o una bomba de tipo jeringa. Durante el funcionamiento, el volumen del circuito de dializado cambia continuamente durante el tratamiento incluso cuando el sistema no empuja fluido de vuelta al interior del paciente. Este volumen cambia de manera controlada. Un segmento peristáltico de bomba sanguínea de diálisis típico es de 8 mm en el que durante una rotación de la bomba, dos cilindros pueden moverse aproximadamente 14 ml. Dependiendo de la posición del cilindro con este segmento, hay una diferencia de 0 ml a 7 ml en el volumen de trayectoria de flujo de dializado con este segmento de bomba. Esta descripción de bomba es para fines de ilustración y no es limitante. La cantidad del volumen de pulsación dependerá del segmento de la bomba específico y la longitud de la carrera de la bomba sanguínea. Una bomba de jeringa también puede tener siempre un volumen cambiante, tal como puede un dispositivo de medición sencillo tal como un caudalímetro de diafragma. A medida que la trayectoria de volumen de flujo cambia, el volumen se expandirá y contraerá basándose en la pulsación de las bombas. Este cambio puede estar controlado. Por lo tanto, el circuito de dializado tiene sustancialmente un volumen sustancialmente inflexible excepto por cambios controlados de volumen modulados por la bomba de control, la bomba o bombas de infusión y opcionalmente una segunda bomba de depósito de control que reflejan los cambios de volumen debidos a la posición del cilindro peristáltico, el émbolo de la jeringa o el diafragma medidor y si la bomba está funcionando de forma directa o inversa. En otra realización, la bomba sanguínea y la bomba de dializado pueden funcionar en fase, o no funcionar 180 grados fuera de fase. En contraste, sistemas conocidos hace funcionar la bomba sanguínea y la bomba de dializado 180 grados fuera de fase, es decir, cuando la bomba sanguínea bombea, el dializado se detiene y viceversa. Sin embargo, dado que la cantidad de agua que atraviesa al interior de la sangre durante la pulsación de dializado debe ser retirada durante la pulsación de la bomba sanguínea, hay una tendencia a que la sangre se hemoconcentre y viole la fracción de filtración sanguínea. La tasa de ultrafiltración no puede superar la fracción de filtración aceptable. La fracción de filtración (FF) se define como FF(%)=(tasa de ultrafiltración x 100)/flujo plasmático. El flujo plasmático (Qp) se define como Qp=caudal sanguíneo x (1-hematocrito). La tasa de ultrafiltración máxima no puede ser mayor que el flujo plasmático x 30 %. La invención también puede estar programada para hacer que un médico prescriba una tasa de ultrafiltración máxima que es menor que la tasa de ultrafiltración máxima derivada de la fracción de filtración. En la invención, los flujos de fluido, dentro y fuera de los circuitos, están controlados de modo que la bomba sanguínea está funcionando cuando el fluido es retirado para evitar la violación de la fracción de filtración, y para evitar hemoconcentración para menos coagulación.

En ciertas realizaciones, la invención contempla un volumen de dializado menor de aproximadamente 1 l que es transportado a través del sistema de diálisis en cualquier momento. En otras realizaciones, se contempla menos de 0,5 l. La figura 1A muestra un sistema para hacer circular sangre y un dializado a través de un dializador **130**. Una derivación tal como una aguja o catéter se conecta a la vasculatura de un paciente para extraer sangre y hacer circular la sangre del paciente a través de un circuito extracorpóreo **140**. La parte del circuito extracorpóreo **140** que contiene sangre extraída del paciente puede denominarse la vía arterial **610**, que por convención se entiende que significa una vía para transportar sangre desde el paciente independientemente de si la sangre es extraída de una arteria o vena del paciente. Análogamente, la parte que devuelve sangre al paciente puede denominarse la vía venosa **620**. En ciertas realizaciones, la vía arterial **610** y la vía venosa **620** conectan con una o más venas del paciente. La potencia locomotriz para mover la sangre a través del circuito extracorpóreo **140** es proporcionada por una bomba sanguínea **125**, que normalmente está ubicada a lo largo de la vía arterial **610**. La sangre es

transportada normalmente a través del circuito extracorpóreo **140** a un caudal de 50 to 600 ml/min y puede ser ajustado por un controlador a cualquier caudal requerido adecuado para un procedimiento realizado por la invención. La bomba sanguínea **125** puede ser una bomba peristáltica, aunque los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden usarse otros tipos de bombas, incluyendo bombas de diafragma, bombas centrífugas y bombas de lanzadera. En ciertas realizaciones, la bomba sanguínea **125** transporta sangre a través del dializador **130** donde la sangre se pone en contacto con un lado de sangre de una membrana de diálisis de alta permeabilidad **135**. La sangre entra en el dializador **130** a través de una entrada de sangre **161** y sale a través de una salida de sangre **162**. La presión de la sangre antes de la bomba sanguínea **125** es medida por un medidor de presión **133** y post-dializador **130** por un medidor de presión **134**. La presión en el medidor de presión **133** proporciona una indicación de la adecuación del flujo sanguíneo en el interior del circuito donde un aumento del vacío es una indicación de un flujo de acceso menos adecuado. La indicación de presión en el medidor de presión **134** puede servir para detectar obstrucciones en la vía sanguínea venosa. Un colector de aire **500** está colocado a lo largo del circuito extracorpóreo **140** para impedir la introducción de aire en el aparato circulatorio del paciente. El colector de aire **500** no está limitado a un diseño particular. Los colectores de aire típicos emplean una membrana hidrófoba que permite que el aire se separe de una mezcla de aire-líquido permitiendo que el aire pase a través de la membrana y que retiene fluidos basados en agua. Como alternativa, el colector de aire **500** puede estar lleno, donde un medidor de presión puede usar una membrana impermeable flexible para transmitir pulsos de presión a un transductor de presión de modo que no haya una interfase aire-sangre directa. Detectores de aire-fluido **201** y **202** están presentes para confirmar que no está presente aire en el circuito extracorpóreo **140**. Los detectores de aire-fluido **201** y **202** pueden ser sensores ultrasónicos que pueden detectar un cambio en la densidad o dispersión de la solución debido a la presencia de aire o burbujas de aire.

En el transcurso del transporte de sangre a lo largo del circuito extracorpóreo **140**, se añade heparina u otro anticoagulante a la sangre para impedir la coagulación de sangre dentro del dializador **130** o la trayectoria de transporte de sangre/circuito extracorpóreo **140**. Se añade heparina u otro anticoagulante a partir de un recipiente de anticoagulante **185** a un caudal medido usando una bomba de anticoagulante **186**. La bomba de anticoagulante **186** puede ser cualquier bomba capaz de medir de forma precisa la heparina.

El dializado dentro del sistema es transportado a través de una de una primera trayectoria de dializado **108** en el circuito de dializado, que porta dializado al dializador **130**, o una segunda trayectoria de derivación **136** mostrada en una línea discontinua, que sirve para evitar el dializador **130**. Las primera y segunda trayectorias **108** y **136** tienen uno o más conductos para transportar el dializado. El acceso a la segunda trayectoria de derivación **136** está controlado por una válvula **150**. Se entiende por el experto en la materia que la válvula de tres vías **150** puede ser sustituida con una válvula de dos vías con el mismo resultado para controlar el flujo a través del dializador **130** o la trayectoria de derivación **136**. La primera trayectoria de dializado **108**, la segunda trayectoria de derivación **136**, y el volumen residual en el dializador **130** incluyendo conductos para transportar el dializado, juntos forman un circuito de diálisis **141** que aloja el volumen circulante del dializado presente en el sistema. Se entiende por el experto en la materia que la válvula de tres vías **150** podría reemplazarse por válvulas de dos vías con el mismo resultado para controlar el flujo a través del dializador o el bucle de derivación.

El dializado que es transportado a través del dializador **130** en el lado de dializado de la membrana de diálisis **135** recoge productos de desecho de la sangre, incluyendo urea, por difusión, hemofiltración o hemodiafiltración. El dializado entra en el dializador en un extremo de entrada de dializado **194** y sale en un extremo de salida **196**. El dializado que sale del dializador **130** pasa a través de un detector de fugas sanguíneas **560** que puede determinar la presencia de sangre en el dializado que indica una brecha en la membrana de diálisis **135**. El flujo de dializado desde el dializador **130** puede detenerse o controlarse a través del funcionamiento de la válvula **158** así como para impedir el atasco de dializado en el interior del dializador **130**. El dializado es transportado a través de un cartucho de absorbente **102** para retirar productos de desecho antes de ser transportado de nuevo a través del dializador **130**. El dializado entra en el cartucho de absorbente **102** en un extremo de entrada **197** de dializado y sale en un extremo de salida **195**. Un colector de aire **501** puede estar situado antes o después del extremo de salida **195** para retirar gases introducidos en el dializado por el cartucho de absorbente **102**. El volumen de dializado que circula activamente es determinado por el volumen vacío total de los conductos y el cartucho de absorbente **102** que forman ambos el circuito de diálisis **141**. Los volúmenes vacíos de los conductos y del cartucho de absorbente **102** que forman el circuito de diálisis **141** tienen un volumen no expansible o sustancialmente inflexible.

El volumen vacío total de los conductos que tienen un volumen sustancialmente inflexible impide el flujo entrante y flujo saliente pasivo de volumen de fluido debido a cambios de presión que pueden producirse durante el ciclo de tratamiento. Esto da como resultado un beneficio dado que no todos los cambios de presión durante el tratamiento están bajo un control preciso por un usuario u operador. Un circuito de diálisis de distensibilidad controlada se consigue controlando activamente el flujo entrante (flujo de entrada) y el flujo saliente (flujo de salida) de fluido a y desde el circuito de diálisis **141** y el circuito extracorpóreo **140**. De esta manera, el volumen de fluido que atraviesa la membrana de dializado **135** está bajo control directo y puede determinarse con precisión. En ciertas realizaciones, el circuito de diálisis **141** tiene un volumen vacío de aproximadamente 0,15 l a aproximadamente 0,5 l. En otras realizaciones, el circuito de diálisis **141** tiene un volumen vacío de aproximadamente 0,2 l a aproximadamente 0,4 l o de 0,2 l a aproximadamente 0,35 l. Otros volúmenes puede estar previstos por los expertos en la materia dependiendo de parámetros tales como peso, tamaño y estado de salud del paciente. El sistema puede diseñarse

para ser un sistema portátil, un sistema de escritorio o un sistema grande adecuado para trabajo pesado en un entorno clínico. Por lo tanto, tanto volúmenes grandes mayores de 0,5 l a aproximadamente 5 l, como micro-volúmenes de tan solo 0,1 l a aproximadamente 0,5 l tales como 0,1 l a 0,2 l, 0,1 l a 0,3 l, 0,1 l a 0,4 l, 0,2 l a 0,3 l, 0,3 l a 0,4 l, o 0,3 l a 0,5 l están contemplados por la invención.

El circuito de diálisis de distensibilidad controlada puede estar controlado con precisión para retirar o añadir de forma precisa fluido al circuito de diálisis. Debido al volumen vacío sustancialmente inflexible de los conductos, el cartucho de absorbente **102** y otros componentes del circuito de diálisis **141**, el movimiento neto de fluido durante cualquier intervalo de tiempo a través de la membrana de dializado puede controlarse con precisión creando un medio para introducir o retirar con precisión fluido del paciente. Esta capacidad se usa para mejorar el aclaramiento convectivo del sistema mientras se controla el fluido neto retirado del paciente.

Tal como se muestra en la figura 1, el dializado es movido a lo largo del circuito de diálisis **141** por una bomba de dializado **138**. Cuando la bomba de control **190** no está funcionando, el fluido a lo largo de la longitud del circuito de diálisis **141** fluye a un caudal determinado por la bomba de dializado **138**. Cuando la bomba de control **190** está funcionando, el fluido que sale del dializador **130** y que se desplaza hacia el conducto **191** está fluyendo a un caudal que es la combinación de los caudales de la bomba de control **190** y la bomba de dializado **138**. Sin embargo, el fluido que se desplaza desde el punto de entrada del conducto **191** en el circuito de diálisis **141** hasta el dializador **130** se está desplazando al caudal de la bomba de dializado **138**. Por lo tanto, el caudal de fluido que se desplaza hasta el dializador **130** no está afectado por el funcionamiento de la bomba de control **190**. La bomba de dializado se puede hacer funcionar a un caudal de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 ml/min, dependiendo el caudal específico del caudal de la bomba sanguínea **125** en el tiempo de contacto deseado con la membrana de diálisis **135** para conseguir difusión de impurezas desde la sangre al dializado. El caudal de la bomba de dializado **138** y la bomba sanguínea **125** puede estar controlado por un controlador **801** (mostrado en la figura 30).

El dializado renovado que sale de un extremo de salida del cartucho de absorbente **102** puede monitorizarse mediante un medidor de conductividad **104**. El diseño de cualquier medidor de conductividad empleado en realizaciones descritas en el presente documento no está particularmente limitado; sin embargo, un medidor de conductividad típico tiene dos electrodos donde una corriente entre los dos electrodos es monitorizada. La presencia de iones sodio en el dializado es el principal contribuyente a la conductividad medida por el medidor de conductividad **104**. La conductividad es monitorizada continuamente y notificada al controlador para valorar la calidad y seguridad del dializado. Cuando la conductividad del dializado está dentro de un intervalo predeterminado, el dializado es dirigido por la válvula **150** a un extremo de entrada **194** de dializado del dializador **130**; la válvula **150** está ubicada entre un extremo de salida **195** del cartucho de absorbente **102** y el extremo de entrada **194** de dializado del dializador **130**. En ciertas realizaciones, la válvula **150** es una válvula de tres vías. Opcionalmente, el dializado puede filtrarse a través de un filtro microbiano **512**. La presión del dializado que entra en el extremo de entrada de dializado del dializador **130** es medida por un medidor de presión **137**. En ciertas realizaciones, el intervalo predeterminado para la conductividad del dializado es de aproximadamente 12,6 a aproximadamente 15,4 mS/cm.

Cuando la conductividad medida por el medidor **104** está fuera del intervalo predeterminado, la válvula **150** dirige el dializado para ser transportado a través de la segunda trayectoria de flujo de diálisis **136** mostrada como una línea discontinua. Además, la válvula **158** puede cerrarse para impedir que el dializado se atasque en el dializador **130**. Por lo tanto, el dializado puede hacerse circular a través del cartucho de absorbente **102** mientras se evita el dializador **130** y se impide el contacto con la sangre del paciente cuando se requiere. Dado que el circuito de diálisis **141** está aislado del circuito extracorpóreo **140** cuando la válvula **158** está cerrada, la bomba de control **190** no está funcionando cuando válvula **158** está en una posición cerrada durante el funcionamiento normal. Cuando el sistema está siendo cebado, la bomba de control **190** puede funcionar para ventilar aire desde el circuito de diálisis **141**, tal como se describe más adelante.

Debido al volumen vacío sustancialmente inflexible de los conductos y el cartucho de absorbente **102**, se impide que el fluido o agua global se mueva a través de la membrana **135** desde el circuito extracorpóreo **140** del dializador **130** hasta el circuito de dializado **141** del dializador **130**. Específicamente, debido a la característica distensible controlada del volumen vacío del circuito de diálisis **141**, el agua no puede moverse de forma pasiva desde el lado extracorpóreo hasta el lado de dializado a través de la membrana de diálisis. En el caso de factores que tienden a aumentar la presión en el lado extracorpóreo de la membrana de diálisis, tal como caudal sanguíneo o viscosidad sanguínea aumentadas, la presión a través de la membrana se igualará automáticamente debido al volumen limitado del circuito de diálisis **141** y la naturaleza no compresible del dializado. En el caso de factores que tienden a aumentar la presión en el lado de dializado de la membrana de diálisis **135**, tal como caudal de diálisis aumentado, el movimiento neto de agua desde el circuito de diálisis **141** al circuito extracorpóreo **140** es impedido por un vacío que se formaría en el circuito de dializado **141** en el caso de dicho movimiento. Dado que el dializador puede ser un tipo de lujo alto, existe cierto flujo de fluido atrás y adelante a través de la membrana del dializador debido al diferencial de presión en los lados de la sangre y del dializado de la membrana. Éste es un fenómeno localizado debido a la baja presión requerida para mover la solución a través de la membrana y se denomina retrofiltración, sin embargo, da como resultado ninguna ganancia o pérdida de fluido neta por el paciente.

Usando el circuito de diálisis de distensibilidad controlada descrito en el presente documento, el movimiento neto de agua a través de la membrana de diálisis se produce bajo control activo en lugar de pasivamente debido a diferencias de presión que se desarrollan a través de la membrana de diálisis debido a funcionamientos normales. Una bomba de control **190** está presente y accede al circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** a través de un conducto **191**. En ciertas realizaciones, el conducto **191** se une con el circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** en un punto aguas abajo del dializador **130**. La bomba de control **190** puede hacerse funcionar en una dirección de flujo de entrada que mueve fluido desde un depósito de control **192** al circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** o en una dirección de flujo de salida que mueve fluido desde el circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** al interior del depósito de control **192**. Debido al volumen sustancialmente inflexible del circuito de diálisis **141**, el volumen añadido al circuito de diálisis de distensibilidad controlada cuando la bomba de control **190** funciona en la dirección de flujo de entrada causa movimiento neto de fluido desde el lado de dializado de la membrana de diálisis **135** al lado extracorpóreo de la membrana de diálisis **135**. Cuando la bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida, fluido es extraído del lado extracorpóreo de la membrana de diálisis al interior del circuito de diálisis de distensibilidad controlada. En ciertas realizaciones, la bomba de control **190** puede hacerse funcionar a un caudal de 0 a aproximadamente 500 ml/min en cualquier dirección. En ciertas realizaciones, la bomba de control **190** puede hacerse funcionar a un caudal de 0 a aproximadamente 200 ml/min en cualquier dirección. En ciertas otras realizaciones, la bomba de control **190** puede hacerse funcionar a un caudal de 0 a aproximadamente 100 ml/min o de 0 a 50 ml/min en cualquier dirección. Cualquier intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 200 ml/min está contemplado por la invención tal como de aproximadamente 15 a aproximadamente 185 ml/min, de aproximadamente 25 a aproximadamente 175 ml/min, de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 ml/min, de aproximadamente 61 a aproximadamente 183 ml/min, de aproximadamente 156 a aproximadamente 193 ml/min, de aproximadamente 32 a aproximadamente 63 ml/min, de aproximadamente 145 a aproximadamente 199 ml/min, de aproximadamente 16 a aproximadamente 93 ml/min o de aproximadamente 29 a aproximadamente 124 ml/min.

En realizaciones donde la bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de entrada, la bomba de dializado **138** funciona a un caudal mayor que la bomba de control **190** para impedir el flujo del dializado usado de vuelta al interior del dializador **130**. La bomba de dializado **138** funciona para transportar el dializado desde el punto donde la vía **191** se une al circuito de diálisis **141** hasta el cartucho de absorbente **102**. Un caudal de la bomba de dializado **138** que funciona más rápido que la bomba de control **191** en la dirección de flujo de entrada garantiza que el contenido del depósito de control **192** es transportado al cartucho de absorbente **102** y no alcanza el dializador **130** sin pasar primero a través del cartucho de absorbente. En ciertas realizaciones, la bomba de dializado **138** funciona a un caudal que es aproximadamente 100 ml/min mayor y a caudales mayores que el caudal de la bomba de control **190**, cuando la bomba de control **190** está funcionando en la dirección de flujo de entrada. Por ejemplo, si el caudal de la bomba de control **190** es de 10 ml/min, la bomba de dializado **138** puede funcionar a caudales mayores que aproximadamente 110 ml/min tales como 130 ml/min, 175 ml/min, 210 ml/min, 510 ml/min, 760 ml/min, 1 l/min y 1,6 l/min. Si el caudal de la bomba de control **190** es de 25 ml/min, la bomba de dializado **138** puede funcionar a caudales mayores de aproximadamente 125 ml/min tales como 130 ml/min, 175 ml/min, 210 ml/min, 510 ml/min, 760 ml/min, 1 l/min y 1,6 l/min. En una realización, la bomba de dializado **138** funciona a un caudal que es aproximadamente 20 ml/min mayor y a caudales mayores que el caudal de la bomba de control **190** o mayores, cuando la bomba de control **190** está funcionando en la dirección de flujo de entrada. En otras realizaciones, la bomba de dializado **138** funciona a un caudal que es aproximadamente dos veces el caudal y a caudales mayores que el de la bomba de control **190**, cuando la bomba de control **190** está funcionando en la dirección de flujo de entrada. En ciertas realizaciones, la bomba de dializado **138** funciona a un caudal que es aproximadamente un 5 % más elevado y a caudales mayores que el caudal de la bomba de control **190**, cuando la bomba de control **190** está funcionando en la dirección de flujo de entrada. Por ejemplo, la bomba de dializado **138** puede funcionar a un 6 %, 7 %, 8 %, 10 %, 15 %, 45 %, 63 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 %, 2000 %, o cualquier porcentaje superior que el caudal de la bomba de control **190**. Los caudales de la bomba descritos en el presente documento también son aplicables al circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada **142** configurado para uso en un sistema de hemofiltración tal como se muestra en la figura 1B.

El depósito de control **192** no está limitado a ninguna estructura particular. En ciertas realizaciones, el depósito de control **192** puede estar hecho de un material flexible o replegable que se expande dependiendo del volumen contenido. En ciertas realizaciones, el depósito de control **192** puede ser sustancialmente inflexible. El depósito de control **192** puede incluir un filtro de aire **300** hidrófobo de 0,2 micrómetros (μm) estéril, no pirógeno y no tóxico para impedir la entrada de bacterias o endotoxinas en el depósito de control **192** y el circuito de diálisis **141**. El filtro de aire **300** también esteriliza el escape y la captación de aire desde el depósito de control **192** al interior del sistema. Además, el filtro de aire **300** puede liberar presión de aire presente en el depósito de control **192**. El material del filtro de aire **300** puede ser filtro Dualex™ de Millipore o un equivalente conocido por un experto en la materia. En ciertas realizaciones, el depósito de control **192** puede tener una válvula que permite al paciente o sujeto vaciar el volumen del depósito de control **192** sin interrumpir el tratamiento.

Pueden emplearse varios sensores y monitores para determinar el estado del sistema de diálisis, tal como se muestra en la figura 1A. Las fugas de sangre a través de la membrana de diálisis **135** pueden detectarse mediante un detector de fugas sanguíneas **560**. El detector de fugas sanguíneas **560** puede ser un detector óptico que tiene una fuente de luz y un fotodetector que permite la observación de un color rojo en el dializado. La presencia de aire

o fluido en los circuitos extracorpóreo **140** y de diálisis **141** puede determinarse mediante detectores de aire-fluido **201**, **202** y **203**, que pueden ser sensores ultrasónicos que pueden detectar un cambio de la densidad o dispersión de la solución debido a la presencia de aire o burbujas de aire. Los medidores de conductividad **101**, **104** y **160** pueden estar presentes para monitorizar la composición del dializado dentro del circuito de diálisis. Los medidores de presión **133**, **134** y **137** pueden estar presentes para determinar presión operativa insegura y/o fuga de fluido desde el sistema. El medidor de presión puede ser un dispositivo transductor que funciona a través de principios capacitivos o piezoeléctricos para convertir la cantidad de fuerza aplicada a una superficie en una señal electrónica.

Circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada para sistema de hemofiltración

Tal como se ha descrito anteriormente, el circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** está configurado para controlar el flujo de fluido a través de una membrana de diálisis **135**. Un circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada **142** está configurado de forma similar para uso en un sistema de hemofiltración, tal como se muestra en la figura 1B. El circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada **142** tiene una trayectoria de flujo con un volumen sustancialmente inflexible entre la salida **198** de ultrafiltrado de un hemofiltro **199** y un punto de introducción de fluido de reemplazo **155** en el circuito extracorpóreo **140**. Los conductos, cartucho de absorbente **102** y otros componentes para transportar fluido entre la salida **198** de ultrafiltrado y el punto de introducción de fluido de reemplazo **155** en el circuito extracorpóreo **140** tiene un volumen sustancialmente inflexible. Una bomba de control **190** y una bomba de filtrado **139** puede controlar con precisión la retirada de fluido y la introducción de un fluido de reemplazo debido a las propiedades distensibles controladas del circuito de hemofiltración **142**.

En sistemas de hemofiltración tradicionales, el fluido es retirado de la sangre de un sujeto a través de la aplicación de una presión negativa a un hemofiltro para extraer un ultrafiltrado. La hemofiltración sirve para retirar especies de desecho de la sangre por convección no arrastre de soluto, que tiene un mayor efecto en la retirada de especies de desecho de peso medio y más pesadas en comparación con métodos de diálisis. Sin embargo, el cuerpo humano contiene de promedio aproximadamente 5 l de volumen sanguíneo. Por lo tanto, es necesario equilibrar el volumen de fluido retirado del circuito extracorpóreo **140** con un volumen de solución de reemplazo que se añade al circuito extracorpóreo **140** para impedir la concentración de la sangre y episodios hipovolémicos. En sistemas tradicionales, la solución de reemplazo se prepara por separado y se infunde en el circuito extracorpóreo **140**, y el volumen filtrado y el volumen infundido/de reemplazo se equilibra mediante técnicas gravimétricas, volumétricas o de celda de flujo para evitar cambios rápidos en el volumen y la concentración sanguíneos mientras se realiza hemofiltración.

Tal como se muestra en la figura 1B, el circuito de filtración de distensibilidad controlada **142** elimina la necesidad de equipo gravimétrico (por ejemplo balanzas) y volumétrico complicado para equilibrar el caudal y el volumen de retirada de filtrado con el caudal y el volumen de infusión de fluido de reemplazo en el circuito extracorpóreo. En la figura 1B, se proporciona un circuito extracorpóreo **140** que tiene una configuración similar al circuito extracorpóreo **140** mostrado en la figura 1A, excepto que el dializador **130** se reemplaza por un hemofiltro **199** que tiene una membrana de hemofiltración **200**. La sangre entra en el hemofiltro **199** en una entrada **163** de sangre y sale en una salida **164** de sangre mientras contacta con un lado de la membrana de hemofiltración **200**.

El funcionamiento de una bomba de filtrado **139** genera una presión negativa en la salida **198** de ultrafiltrado del hemofiltro **199**. El circuito extracorpóreo **142** puede cebarse previamente o llenarse con fluido antes del funcionamiento y la membrana de hemofiltración **200** puede ser una membrana de tipo de flujo alto, de modo que la aplicación de presión negativa a la salida **198** de ultrafiltrado no da como resultado la formación de un vacío. El funcionamiento de la bomba de filtrado **139** a un caudal específico dará como resultado sustancialmente el mismo caudal de retirada de ultrafiltrado del circuito extracorpóreo **140** al circuito de hemofiltración **142**. La tasa de ultrafiltración o flujo de fluido a través de la membrana de hemofiltración **200** puede estar controlado de forma precisa debido al volumen sustancialmente inflexible del circuito de hemofiltración **142**. El ultrafiltrado es transportado por la bomba de filtración **139** a un cartucho de absorbente **102** que retira especies de desecho, tal como urea, del ultrafiltrado tal como se describirá con más detalle más adelante. El cartucho de absorbente **102** también retira electrolitos (por ejemplo Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}) descubiertos en el ultrafiltrado. Una bomba de infundido **181** se usa para añadir un infundido catiónico **180** en el circuito de hemofiltración **142** para generar un fluido que tiene una composición fisiológica apropiada para servir como un fluido de reemplazo para introducción en el circuito extracorpóreo **140**. Una solución de bicarbonato en un recipiente **504** puede ser añadida además por una bomba **505** para mantener un pH fisiológico en el fluido antes de la introducción en el circuito extracorpóreo tal como se describe más adelante. El funcionamiento de la válvula **150**, la trayectoria de derivación **136**, los medidores de conductividad **102** y **160**, el colector de aire **501** y otros elementos similares que comparten un número de elemento con aquellos elementos que se encuentran en la figura 1A tienen estructura y funcionamiento similares a características de elemento descritas en otra parte en este documento.

Tal como se ha descrito, la bomba de filtrado **139** controla la tasa y el volumen de ultrafiltración que se produce durante el tratamiento de hemofiltración y controla además el caudal de fluido de reemplazo generado infundido en el circuito extracorpóreo **140**. Dado que la solución de reemplazo se genera a partir del filtrado, la tasa de retirada de fluido e infusión de infusión de reemplazo está sustancialmente equilibrada sin el uso de balanzas y/o dispositivos volumétricos. Sin embargo, debe señalarse que el funcionamiento de las bombas **181** y **505** añade un pequeño volumen al fluido de reemplazo para infusión.

También es posible realizar ultrafiltración con retirada de fluido neto del paciente a través del uso de la bomba de control **190**. Donde la bomba de filtrado **139** y la bomba de control **190** se usan simultáneamente, el caudal combinado de la bomba de filtrado **139** y la bomba de control **190** controla la tasa de filtración o la retirada de fluido del circuito extracorpóreo. Por ejemplo, si la bomba de filtrado **139** se hace funcionar a un caudal de 50 ml/min y la bomba de control **190** funciona a 12 ml/min, entonces el caudal de retirada de fluido en la salida **198** de ultrafiltrado es de 62 ml/min. La bomba de control **190** drena una parte del ultrafiltrado total al interior de un depósito de control **192** que será desechado más tarde. El caudal de la bomba de control **190** controla el volumen neto de fluido retirado del paciente durante la evolución temporal del tratamiento, dado que este fluido retirado no es infundido en el circuito extracorpóreo **140** como fluido de reemplazo.

En situaciones donde la bomba de filtrado **139** y la bomba de control **190** se usan simultáneamente, el caudal de transporte de fluido al cartucho de absorbente **102** para tratamiento para generar un fluido de reemplazo será el caudal de la bomba de filtrado **139**. Debe señalarse que el caudal de la bomba de control **190** puede ser ajustado por un controlador **801** para compensar cualquier adición de volumen por las bombas **181** y **505**. En el ejemplo anterior donde la bomba de filtrado **139** se hace funcionar a un caudal de 50 ml/min y la bomba de control **190** funciona a 12 ml/min, el filtrado se retira del sujeto a un caudal de 62 ml/min y se añade fluido de reemplazo al circuito extracorpóreo **140** a un caudal de 52 ml/min (suponiendo que las bombas **181** y **505** funcionan a 1 ml/min), donde la retirada de fluido neta del sujeto es de 10 ml/min o 600 ml durante una hora de tratamiento. Un experto en la materia será capaz de determinar y entender los efectos resultantes del caudal de generación de ultrafiltrado, caudal de reemplazo de fluido, y caudal y cantidad neta de retirada de fluido causada por hacer funcionar cualquiera de las bombas **505**, **181**, **190** y **139** a cualquier caudal específico.

Las mismas normas para fracción de filtración descritas anteriormente para el hemocircuito de diálisis **141** son aplicables al circuito de hemofiltración **142**. Es deseable limitar la tasa de filtración o la retirada de fluido a través del orificio de ultrafiltración **198** para evitar problemas de hemoconcentración y coagulación sanguínea. La tasa de ultrafiltración no debe superar una fracción de filtración aceptable. La fracción de filtración (FF) se define como FF(%)=(tasa de ultrafiltración x 100)/flujo plasmático. El flujo plasmático (Qp) se define como Qp=caudal sanguíneo x (1-hematocrito). La tasa de ultrafiltración máxima no puede ser mayor que el flujo plasmático x 30 %.

Por ejemplo, la figura 1B muestra un sistema donde la hemofiltración se produce en un punto antes de la adición de fluido de reemplazo en el punto **155**. Si el hematocrito sanguíneo es del 30 % y el flujo sanguíneo a través del hemofiltro **199** es de 300 ml/min, entonces Qp= 300 ml/min * (1-0,3)= 210 ml/min. La tasa máxima de ultrafiltración puede ajustarse entonces al 30 % de Qp o 63 ml/min. Por lo tanto, la bomba de control **190** y la bomba de filtrado **139** no deben hacerse funcionar a un caudal combinado mayor de 63 ml/min.

En una realización alternativa, el fluido de reemplazo puede añadirse al circuito extracorpóreo **140** antes del hemofiltro **199**. La solución de reemplazo puede añadirse a la vía arterial **610** del circuito extracorpóreo **140**. En un escenario donde el hematocrito es del 30 % y el caudal sanguíneo es de 300 ml/min, el hematocrito se reducirá al 25,7 % tras la adición del fluido de reemplazo, donde 50 ml/min de solución de reemplazo se añaden al flujo sanguíneo. Donde el caudal total a través del hemofiltro **199** es de 350 ml/min debido a la adición del fluido de reemplazo, Qp será igual a 350 ml/min * (1-0,257) o 260 ml/min Qp, lo que permite una tasa de ultrafiltración máxima de 78 ml/min en dicho escenario. Estos ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos y no son limitantes. Un experto en la materia puede calcular fácilmente Qp para cualquier combinación de caudal sanguíneo y hematocrito y ajustar una tasa de ultrafiltración máxima en consecuencia.

Ultrafiltración y aclaramiento convectivo aumentado

Con respecto a los sistemas configurados tal como se muestra en las figuras 1A y 1B, la bomba de control de distensibilidad **190** se hace funcionar por un controlador **801** que justifica con precisión el volumen de fluido que es retirado de la circulación del paciente y/o que es infundido en la circulación del paciente. Tal como se ha descrito anteriormente, la bomba de control **190** controla el movimiento de fluido a través de la membrana de diálisis **135** debido al volumen distensible controlado del circuito de diálisis **141** o junto con la bomba de filtrado **139** para el circuito de hemofiltración **142**. En la configuración mostrada en las figuras 1A y 1B, el funcionamiento de la bomba de control **190** controla el caudal y la cantidad de retirada neta de fluido desde el sujeto durante el tratamiento. Muchos pacientes de insuficiencia renal pueden tener acumulación de fluido que puede ser abordada por ultrafiltración, donde fluido global es retirado por el aparato circulatorio. La bomba de control **190** puede usarse con precisión para determinar el volumen preciso de fluido retirado del paciente. Además de controlar de forma precisa el fluido neto retirado y el aclaramiento convectivo de un paciente, el control preciso del flujo de salida o flujo de entrada de fluido mediante la bomba de control **190** permite que la cantidad de sodio retirada (mEq de Na^+) durante un ciclo de tratamiento sea determinada, donde dicho resultado puede calcularse y almacenarse en la memoria de un controlador **801** y/o visualizarse en un panel de control (no mostrado).

En el sistema de diálisis de la figura 1A, el control preciso del movimiento de fluido global a través de la membrana de diálisis puede usarse además para mejorar el aclaramiento de impurezas de peso medio por aclaramiento convectivo, que es particularmente beneficioso para impurezas de peso medio tales como β2-microglobina que no son retiradas muy bien por hemodiálisis y para las cuales niveles sanguíneos en suero más elevados están

asociados con una mortalidad de pacientes más elevada. Para ser capaces de controlar la retirada de fluido neta del paciente, cualquier fluido retirado que supere la pérdida de fluido del paciente deseada debe ser reinfundido en la sangre. Esto se consigue en una realización haciendo funcionar una bomba de control de forma inversa durante el tratamiento y a continuación compensando por ultrafiltración (UF): control de la bomba de control = UF del paciente neta + UF convectiva. La retrofiltración de la bomba de control está controlada a volumen de UF convectiva. Por ejemplo, una pérdida de fluido del paciente neta de 200 ml deseada por hora y 1.000 ml de convección por hora requiere una bomba de control funcionando a una tasa de UF (flujo de salida) de 1.000 ml/h y a una tasa de retrofiltración (flujo de entrada) de 800 m/h hasta conseguir la pérdida neta de fluido y el aclaramiento convectivo deseado. Estos mismos mecanismos permiten dar fluido al paciente cuando sea necesario, devolver sangre al paciente y controlar la retirada de fluido con precisión.

La tasa de difusión de un soluto depende del peso molecular de ese soluto. Moléculas pequeñas, tales como urea, pueden difundirse eficazmente desde el lado extracorpóreo de la membrana de diálisis hasta el lado de dializado de la membrana de diálisis en ausencia de movimiento neto de fluido. Sin embargo, "impurezas urémicas de peso medio", más grandes, que tiene una tasa de difusión inferior pueden no ser retiradas de forma tan eficaz. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "impurezas urémicas de peso medio" se refiere a una impureza que tiene un peso molecular menor de aproximadamente 66000 g/mol y mayor de aproximadamente 1000 g/mol e incluye toxinas urémicas, B12, proteína C reactiva, y β2-microglobina.

Durante periodos de movimiento neto de fluido desde el lado extracorpóreo hasta el lado de dializado de la membrana de diálisis **135**, pueden ser arrastrados solutos a través de la membrana de diálisis **135** junto con el movimiento neto de fluido. Este proceso, denominado aclaramiento convectivo, retira impurezas de peso medio de la sangre del paciente, que son absorbidas por el cartucho de absorbente **102**. Cierto aclaramiento convectivo se produce durante el transcurso de ultrafiltración, tal como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, la cantidad de aclaramiento convectivo está limitada por el volumen de fluido que es retirado por ultrafiltración. Por ejemplo, si hay que retirar 1 l de fluido del paciente en el transcurso de un tratamiento de 4 horas, entonces la cantidad de aclaramiento convectivo que se produce debido a que 1 l de fluido atraviese la membrana de diálisis **135** es la cantidad máxima de aclaramiento convectivo que se produce durante el régimen de tratamiento. Sin infundir al paciente fluido adicional, la cantidad de fluido que puede retirarse esta limitada considerando que el individuo promedio tiene aproximadamente 5 l de sangre. Además, puede ser deseable conseguir aclaramiento convectivo sin la retirada de una gran cantidad de fluido del paciente.

Para conseguir aclaramiento convectivo de acuerdo con ciertas realizaciones, la bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida para arrastrar fluido desde el circuito extracorpóreo **140** y, por lo tanto, desde el paciente, a través de la membrana de diálisis **135**. Durante el flujo de salida neto para fluido a través de la membrana **135**, solutos e impurezas de peso medio son portadas al interior del dializado circulante donde pueden ser absorbidas por el cartucho de absorbente **102**. La bomba de control **190** es invertida periódicamente a la dirección de flujo de entrada para empujar fluido desde el depósito de control **192** al interior del circuito de diálisis de distensibilidad controlada y, de este modo, empujar un volumen correspondiente de fluido al interior del circuito extracorpóreo **140** y al interior del paciente. Durante el flujo de entrada, el fluido proveniente del depósito de control **192** no es devuelto al dializador **130** y debe pasar en primer lugar a través del cartucho de absorbente **102**. Tal como se describe en el presente documento, las presiones, caudales y medios de control se ajustan para garantizar que el dializado usado no es devuelto al dializador **130** desde el circuito de dializado **141**.

En un régimen donde la bomba de control **190** se hace funcionar en las direcciones de flujo de salida y de flujo de entrada durante cantidades de tiempo aproximadamente iguales al mismo caudal de la bomba, la cantidad de aclaramiento convectivo será aproximadamente el caudal de flujo de salida sin causar ninguna adición o retirada neta de fluido del paciente. Por ejemplo, si la bomba de control **190** se hace funcionar a 10 ml/min durante una hora con inversión periódica entre direcciones de flujo de salida y flujo de entrada, entonces **300** ml de fluido son movidos desde el circuito extracorpóreo al interior del circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** para afectar al aclaramiento convectivo donde el mismo volumen es devuelto al paciente, dando como resultado ninguna retirada neta de fluido al final del tratamiento. Como alternativa, el tiempo que la bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida o flujo de entrada puede ser desigual para afectar un volumen neto de ultrafiltración durante el ciclo de tratamiento. Por ejemplo, si la bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida durante periodos de 18 segundos con periodos intermedios de 12 segundos en la dirección de flujo de entrada a un caudal de 10 ml/min, entonces 360 ml/h de fluido son movidos en la dirección de flujo de salida para afectar al aclaramiento convectivo y una cantidad neta de 120 ml/h de fluido es retirada del paciente. Los expertos en la materia entenderán que el intervalo al cual la bomba de control **190** funciona entre direcciones de flujo de entrada y flujo de salida puede modificarse para afectar adicionalmente a la cantidad de aclaramiento convectivo y la ultrafiltración neta que se producen durante el ciclo de tratamiento.

La bomba sanguínea **125** y la bomba de dializado **138** proporcionan la mayoría de la energía para transportar la sangre a través del circuito extracorpóreo **140** y el dializado a través del circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141**, respectivamente. En ciertas realizaciones, la bomba sanguínea y la bomba de dializado pueden hacerse funcionar independientemente a cualquier caudal en un intervalo de aproximadamente 50 ml/min a aproximadamente 300 ml/min incluyendo de aproximadamente 60 ml/min a aproximadamente 295 ml/min. Otros

caudales están contemplados, tales como de aproximadamente 76 ml/min a aproximadamente 185 ml/min, aproximadamente 85 ml/min a aproximadamente 287 ml/min, aproximadamente 25 ml/min a aproximadamente 115 ml/min, aproximadamente 45 ml/min a aproximadamente 273 ml/min, aproximadamente 156 ml/min a aproximadamente 293 ml/min, aproximadamente 32 ml/min a aproximadamente 163 ml/min, aproximadamente 145 ml/min a aproximadamente 199 ml/min, aproximadamente 167 ml/min a aproximadamente 193 ml/min o aproximadamente 29 ml/min a aproximadamente 224 ml/min. En ciertas realizaciones, la bomba sanguínea y/o la bomba de dializado suministrar una presión de carga constante de modo que el caudal de transporte es constante durante al menos cortos periodos de tiempo. Las bombas que pueden suministrar una presión de carga constante incluyen bombas peristálticas. La bomba de filtrado **139** puede hacerse funcionar a cualquiera de estos caudales también.

El uso de bombas pulsátiles, que imitan la acción pulsátil del corazón humano, se ha propuesto para permitir aclaramiento convectivo. Tal como se describe en el presente documento, en dispositivos convectivos, la sangre y el dializado son transportados por bombas pulsátiles que se ajustan 180 grados fuera de fase con el fin de conseguir filtración periódica a través de la membrana de diálisis. Cuando la bomba sanguínea está experimentando una acción de pulsos y la bomba de dializado está en reposo, puede producirse aclaramiento convectivo debido a un aumento de la diferencia de presión a través de la membrana de diálisis. A la inversa, el fluido es retrofiltrado a través de la membrana de diálisis cuando la bomba de dializado está experimentando una acción de pulso y la bomba sanguínea está en reposo. Sin embargo, dichos sistemas han estado sometidos a coagulación aumentada. Es deseable detener la administración de heparina u otro anticoagulante de 30 a 60 minutos antes del final de la diálisis para restaurar coagulación normal en el momento en que termina el tratamiento. Sin embargo, la sangre se vuelve significativamente más viscosa a caudales bajos. Además, la proteína reviste la superficie de la membrana, comenzando la cascada de coagulación. La ralentización periódica de la circulación sanguínea causada por la acción de una bomba pulsátil contribuye a que se produzca coagulación en el circuito extracorpóreo. La coagulación sanguínea impide la finalización del tratamiento.

En la invención, el método para realizar aclaramiento convectivo usando bombas pulsátiles requiere que el caudal de la sangre y el dializado a través del dializador sean similares para funcionar apropiadamente. La presión generada en el dializador en cualquier lado de la membrana de diálisis depende del caudal, donde el caudal del dializado y la sangre deben ser cercanos para conseguir movimientos iguales de fluido en ambas direcciones a través de la membrana de diálisis. Específicamente, se ha recomendado que la proporción de flujo sanguíneo respecto a flujo de diálisis sea de 3:4 a 4:3 cuando se emplean bombas pulsátiles para aumentar el aclaramiento convectivo. El uso de bombas pulsátiles para realizar aclaramiento convectivo también aumenta la hemoconcentración, lo que aumenta el riesgo de coagulación sanguínea. Dado que el caudal de sangre a través de un dializador se reduce con respecto al caudal de dializado a través del dializador, cualquier volumen particular de fluido arrastrado desde el circuito extracorpóreo durante un valor unitario de tiempo causa una mayor cantidad de hemoconcentración. Es decir, el volumen de fluido retirado del circuito extracorpóreo es retirado de un volumen más pequeño de sangre a medida que el caudal de sangre se reduce. Tal como se ha descrito anteriormente, se ha recomendado que una proporción de flujo sanguíneo respecto a flujo de diálisis sea de 3:4 a 4:3 cuando se usan bombas pulsátiles para crear aclaramiento convectivo. Usando el circuito de diálisis de distensibilidad controlada descrito anteriormente, el flujo neto de fluido a través de la membrana de diálisis **135** está controlado por la bomba de control **190** en lugar de una proporción de caudales entre sangre y dializado. Por lo tanto, la relación de flujo sanguíneo respecto a flujo de dializado puede ajustarse a un valor que reduce hemoconcentración como resultado de arrastrar fluido desde el circuito extracorpóreo. En ciertas realizaciones, la proporción de flujo sanguíneo respecto a flujo de dializado a través del dializador **130** es de aproximadamente 1:1,5 a 3:1, y puede incluir cualquier intervalo de proporciones entre ellas. En ciertas otras realizaciones, el caudal de flujo sanguíneo a través del dializador **130** es de al menos aproximadamente un 50 % mayor que el caudal de flujo de dializado a través del dializador **130**.

Control de sodio y catión

Tal como se describirá con más detalle más adelante, el cartucho de absorbente actúa como un intercambiador de cationes para absorber iones amoniaco y otros cationes (por ejemplo K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}) y liberar iones sodio e iones hidrógeno de manera estequiométrica. En ciertas realizaciones, el cartucho de dializado hace pasar dializado que entra en un extremo de entrada **197** del cartucho de absorbente a través de una trayectoria de flujo que tiene un material que contiene ureasa. La ureasa en el material que contiene ureasa convierte la urea en iones amonio y dióxido de carbono. Los iones amonio creados a través de la acción de ureasa son absorbidos por un material de fosfato de zirconio mediante intercambio catiónico con iones sodio. En ciertas otras realizaciones, el cartucho de absorbente contiene una trayectoria de flujo alternativa que permite que al menos parte del dializado usado proveniente del dializador pase a través de una resina de intercambio aniónico/catiónico de lecho mixto (lecho mixto de-I) antes de entrar en el cartucho de absorbente para controlar la concentración de iones sodio en el dializado circulante. En cualquier realización el fosfato de zirconio puede reemplazarse con fosfato de magnesio.

Sin ajustes, la concentración de iones sodio aumentará hasta niveles inseguros durante el ciclo de tratamiento debido principalmente a la función del material de fosfato de zirconio. Los constituyentes normales del dializado son Na^+ de 137 a 142 mEq/l, K^+ de 1 a 4 mEq/l, Ca^2+ de 2 a 3 mEq/l, Mg^{2+} de 0,5 a 1 mEq/l y HCO_3^- de 32 a 40 mEq/l. También hay normalmente una pequeña cantidad de ácido acético o cítrico y dextrosa en la solución. Los iones

sodio (Na^+) son el contenido iónico fundamental de la solución de diálisis en la composición estándar. El sodio es emitido por el cartucho de absorbente **102** como resultado del intercambio de amonio, carbonato, calcio, magnesio y potasio por el material de fosfato de zirconio del cartucho de absorbente **102**. Para conseguir una estimación de la magnitud de iones sodio añadidos al dializado durante el ciclo de un tratamiento típico, la retirada de 10 gramos de urea durante una terapia diaria daría como resultado el posterior intercambio de amonio por sodio igual a aproximadamente 180 mEq de sodio. El intercambio adicional de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ por Na^+ da como resultado la producción de aproximadamente 240 mEq de sodio. El cartucho de absorbente **102** actúa para retirar urea mediante la conversión de la molécula de urea neutra en iones amonio que son retirables mediante intercambio catiónico. La generación y retirada de iones amonio causa la producción de cantidades crecientes de iones Na^+ a medida que urea es retirada del dializado.

El cartucho de absorbente **102** funciona para retirar sustancialmente todo los cationes amonio, Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ del dializado que pasa a través del cartucho en intercambio por Na^+ e iones hidrógeno. La concentración de cationes Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ se mantiene cerca de la concentración fisiológica en el dializado; por lo tanto, el tratamiento de diálisis no tiene un efecto significativo sobre la concentración de estos cationes mediante diálisis a través de la membrana de diálisis **138**. Sin embargo, Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ deben reponerse en el dializado que sale del cartucho de absorbente **102**, dado que el cartucho de absorbente **102** retira estos cationes. Por lo tanto, una solución catiónica concentrada se añade al dializado desde un recipiente de infundido **180** por medio de una bomba **181**. En ciertas realizaciones, la bomba **181** se hace funcionar a un caudal constante para mantener cantidades estables de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+. El punto en el que la solución de infundido (es decir, cationes) se añade al dializado puede estar entre el cartucho de absorbente **102** y la válvula **150** en ciertas realizaciones. Debe señalarse que dado que las cantidades de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ permanecen estales durante el ciclo de tratamiento, las fluctuaciones en la conductividad del dializado durante el ciclo de tratamiento son atribuibles principalmente a cambios de la concentración de iones sodio.

Algunos de los iones sodio producidos por el cartucho de absorbente **102** son retirados por la bomba de control **190** que funcionan para retirar un volumen neto de fluido proveniente del paciente por medio del circuito extracorpóreo **140**. Dado que la conductividad del dializado es monitorizada por el medidor de conductividad **104**, el controlador **801** que hace funcionar la bomba de control **190** puede calcular la cantidad de ion sodio retirada con una retirada neta de fluido, dado que la conductividad aportada por otros cationes (por ejemplo, Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+) permanece relativamente constante durante el ciclo de tratamiento. Por ejemplo, si la concentración de iones sodio en el dializado está a un nivel fisiológico normal, entonces cada litro neto retirado por la bomba de control **190** retira 140 mEq de iones sodio. Para un tratamiento de hemodiálisis diario típico, la cantidad promedio de ultrafiltración es de 1 a 1,5 litros por presión. En el circuito de hemofiltración de distensibilidad controlada **142** mostrado en la figura 1B, el fluido de reemplazo generado por la retirada de especies de desecho e impurezas del ultrafiltrado por el cartucho de absorbente **102** es infundido directamente al circuito extracorpóreo **140** y el sujeto. Se requiere que los electrolitos se infunden en el fluido de reemplazo antes de la introducción en el circuito extracorpóreo **140**. Un infundido puede ser añadido por la bomba **181** tal como se ha descrito anteriormente para generar un infundido compatible fisiológicamente y/o la válvula **150** puede hacerse funcionar para derivar el fluido de reemplazo a través de la trayectoria de derivación **136** tal como se requiere si se detecta una conductividad insegura.

Tal como se requiere, el contenido y la conductividad del dializado pueden ajustarse. Este ajuste puede producirse sin añadir ningún volumen de fluido al circuito de diálisis **141**. La figura 2 muestra un aparato que comparte características con el aparato de la figura 1A. Además del cartucho de absorbente **102** que sirve como una fuente de iones sodio provenientes de intercambio catiónico, un cartucho de desionización opcional **210** puede colocarse en la trayectoria de flujo de dializado. El cartucho de desionización **210** puede estar presente para ayudar con la retirada de iones sodio del dializado en ciertas realizaciones. En realizaciones donde el cartucho de desionización no está presente, la concentración de sodio en el dializado puede reducirse mediante funcionamiento de la bomba de control **190**, donde el fluido introducido en el circuito de diálisis desde la sangre puede actuar como diluyente. El cartucho de desionización **210** tiene una resina de desionización aniónica y catiónica mixta (lecho mixto de-I) que se coloca en serie con el cartucho de absorbente **102**. El dializado que se hace circular a través del cartucho de desionización **210** se emite como agua purificada sustancialmente desionizada que tiene baja conductividad debido a la acción de las resinas aniónicas/catiónicas mixtas. Por lo tanto, el efluente proveniente del cartucho de desionización **210** puede actuar como diluyente para concentración de iones sodio en el dializado.

Un medidor de conductividad **101** puede estar presente cerca del cartucho de desionización **210** con el fin de controlar el ajuste de la válvula **212** para desviar al menos una parte del flujo de dializado a través del cartucho de desionización **210**. Como alternativa, el medidor de conductividad **104** y/o **160** puede usarse para determinar el ajuste de la válvula **212**. Cuando la conductividad medida por los medidores de conductividad **101**, **104** y/o **160** está por encima de un intervalo predeterminado, la válvula **212** se acciona para desviar al menos parte del flujo de dializado a través de la columna desionizada antes de hacerles pasar al cartucho de absorbente **102**. El funcionamiento de la válvula **212** está bajo el control del controlador **801** que monitoriza la conductividad medida por medidores de conductividad **101**, **104** y/o **160**. Si fuera necesario, la válvula **150** puede hacerse funcionar para desviar el flujo de dializado a través de la segunda trayectoria de flujo **136** para proteger al paciente de un aumento de la conductividad del dializado. El flujo a través del cartucho de desionización **210** está controlado en respuesta a la conductividad de dializado que sale del cartucho de absorbente **102** y del dializador **130**. Cuando la conductividad del dializado es demasiado alta, la válvula **212** se abre al menos temporalmente para desviar al menos una parte del

flujo de dializado a través del cartucho de desionización **210**. La resina de lecho mixto de-I retira los electrolitos, incluyendo iones sodio, y libera sustancialmente agua desionizada que actúa como un diluyente en el sistema para controlar la concentración de iones sodio.

Debe señalarse que bajo regímenes de tratamiento donde la bomba de control **190** retira una cantidad neta de fluido del circuito de diálisis **141** a través del funcionamiento en la dirección de flujo de salida, equivalentes de Na^+ son retirados del sistema. El funcionamiento de la bomba de control **190** en la dirección de flujo de salida para retirar una cantidad neta de fluido también reduce el nivel de sodio en el dializado. Específicamente, el fluido que se mueve desde la sangre a través de la membrana de diálisis **135** al interior del circuito de diálisis **141** actúa como un diluyente para la concentración y la conductividad del Na^+. Tal como se ha descrito anteriormente, el controlador **801** puede calcular y monitorizar la retirada de Na^+ del sistema. Por lo tanto, el cartucho de desionización **210** no es el único medio para reducir la concentración y conductividad del Na^+ del dializado.

Regeneración de dializado y generación de fluido de reemplazo

El cartucho de absorbente **102** actúa para retirar especies de desecho e impurezas de una manera similar tanto para el sistema de diálisis de la figura 1A como para el sistema de hemofiltración de la figura 1B. Por sencillez, se describirá la regeneración de un dializado donde se entiende que los mismos principios se aplican a la generación de un fluido de reemplazo a partir de un filtrado. El cartucho de absorbente **102** retira especies de impureza o de desecho transferidas al dializado en el dializador **130** antes de la reutilización como dializado renovado. Los materiales absorbentes que pueden realizar la retirada de productos de desecho y regenerar el dializado para uso en el circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** son conocidos. Ejemplos de materiales absorbentes útiles incluyen el sistema absorbente REDY y las patentes de Estados Unidos 3.669.880; 3.989.622; 4.581.141; 4.460.555; 4.650.587; 3.850.835; 6.627.164; 6.818.196; y 7.566.432 y las publicaciones de patente de Estados Unidos 2010/007838; 2010/0084330; y 2010/0078381 y la publicación de patente internacional WO 2009/157877 A1. El cartucho de absorbente **102** normalmente contiene al menos cuatro clases diferentes de materiales de la siguiente manera: 1) un material que contiene ureasa, donde ureasa es una enzima que cataliza la conversión de urea en iones amonio y dióxido de carbono; 2) un material de fosfato de zirconio (ZrP) que tiene la capacidad de actuar como un intercambiador de cationes absorbiendo una gran cantidad de iones amonio en intercambio por iones sodio e hidrógeno; 3) un material de óxido de zirconio (ZrO), que actúa como un intercambiador de aniones intercambiando fosfato por acetato; y 4) un material de carbón activado que tiene un área superficial para adsorción de una amplia gama de impurezas incluyendo iones metálicos y toxinas urémicas, tales como ácido úrico, creatinina y β2-microglobina. En algunas realizaciones, el material de fosfato de zirconio puede reemplazarse con un material fosfato de magnesio.

En ciertas realizaciones, el material que contiene ureasa, el material de fosfato de zirconio, el material de óxido de zirconio y el material de carbón activado están dispuestos en capas discretas dentro del cartucho de absorbente **102**. Tal como se describirá con más detalle a continuación, los diversos materiales absorbentes pueden estar provistos en carcasas independientes o como capas discretas dentro de dichas carcasas en ciertas realizaciones. En ciertas realizaciones, el material que contiene ureasa y el material de fosfato de zirconio se entremezclan en la misma capa discreta dentro del cartucho de absorbente **102**. El material que contiene ureasa puede inmovilizarse o unirse covalentemente a un material de sustrato. El material de sustrato no está particularmente limitado, donde materiales de sustrato adecuados incluyen polímeros orgánicos, polímeros a base de carbohidratos, poliamidas, poliésteres, materiales poliméricos inorgánicos, quitosana y gel de sílice. La inclusión del material que contiene ureasa y el material de fosfato de zirconio en la misma capa discreta puede mejorar la trabajabilidad de los materiales absorbentes para impedir la coagulación del cartucho de absorbente **102** o mejorar la absorción de iones amonio por el material de fosfato de zirconio.

Un cartucho de absorbente **102** típico hace pasar el dializado que entra en el cartucho **102** a través del material que contiene ureasa, el material de ZrP, el material de ZrO y el material de carbón activado en ese orden. Algunos cartuchos de absorbente **102** pueden contener un material de carbón activado adicional que contacta con el dializado usado antes el material que contiene ureasa para retirar iones metálicos o iones flúor que pueden dañar el material que contiene ureasa. Aún otros cartuchos de absorbente **102** pueden contener más de una capa de carbón activado que incluye una capa de carbón activado en la entrada y en la salida del cartucho de absorbente.

Cartuchos de absorbente **102** ejemplares se muestran en las figuras 3 y 4. Los sistemas y el circuito de diálisis distensible controlado **141** desvelados en el presente documento no están particularmente limitados al uso de ningún cartucho de absorbente particular. La figura 3A muestra un cartucho de absorbente que tiene un cuerpo de forma cónica **235** de acuerdo con ciertas realizaciones. El cuerpo de forma cónica **235** es deseable para otorgar características de flujo suave para el dializado usado **230** que entra en el cartucho de absorbente **102** y el dializado efluente regenerado **250**. Un material que contiene ureasa **240**, un material de ZrP **242**, un material de ZrO **244** y un material de carbón activado **246** están presentes dentro del cuerpo del cartucho **235**, tal como se muestra. Los expertos en la materia entenderán que diversos materiales sinterizados, deflectores, y otros materiales internos pueden estar presentes para soportar los materiales absorbentes, para comprimir los materiales absorbentes y para impedir el escape de materiales finos.

La figura 3B muestra una realización adicional de un cartucho de absorbente **102**. Tal como se muestra en la figura 3B, los materiales absorbentes pueden dividirse en cinco carcasas independientes **210**, **256**, **257**, **258** y **259**. La carcasa **210** puede servir como el cartucho de desionización y contener una resina de lecho mixto de-I **255**. Sin embargo, el uso de un cartucho de desionización es opcional y puede omitirse en ciertas realizaciones. En dichas realizaciones, la carcasa **210** y las válvulas **212** y **214** pueden omitirse del cartucho de absorbente **102** mostrado en la figura 3B. Las carcasas **256**, **257**, **258** y **259** contienen el material que contiene ureasa **240**, el material de ZrP **242**, el material de ZrO **244** y el material de carbón activado **246**, respectivamente. Tal como se muestra en la figura 3B, cada carcasa **210**, **256**, **257**, **258** y **259** contiene solamente un tipo de material absorbente. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán fácilmente que más de un material absorbente puede estar presente en cualquier carcasa particular y que el número de carcasas puede reducirse o aumentarse, incluyendo la completa omisión de una resina de lecho mixto de-I. Opcionalmente, el cartucho de absorbente **210** mostrado en la figura 3B puede tener un mecanismo para dividir el dializado usado **230** que entra en el cartucho de absorbente entre la carcasa **256** y el cartucho de desionización **210**. Tal como se ha descrito anteriormente, un medidor de conductividad **101**, **104** y/o **160** puede controlar el funcionamiento de una válvula **212** que dirige el flujo del dializado. Además, una válvula **214** puede estar presente para ayudar a controlar el flujo de dializado además de la válvula **212**. En la figura 2, el efluente que deja el cartucho de desionización **210** es dirigido hacia el cartucho de absorbente **102**, donde el efluente contacta con todos los materiales absorbentes presentes en el cartucho **102**. Tal como se muestra en la figura 3B, el efluente proveniente del cartucho de desionización **210** puede ser dirigido para evitar una o más de las carcasas de absorbente **256**, **257**, **258** y **259**. Por lo tanto, el cartucho de absorbente **102** puede estar diseñado para tener dos trayectorias de flujo distintas para el transporte de dializado a través del cartucho de absorbente **102**.

La figura 3C muestra una vista lateral de una de las carcasas **210**, **256**, **257**, **258** y **259**. Cada carcasa tiene un cuerpo de carcasa de forma cónica **280**, pero puede estar formado en cualquier forma adecuada que tenga una sección transversal variable o fija que sea sustancialmente circular, rectangular o triangular. El material absorbente se coloca dentro del cuerpo de carcasa **280** y se mantiene en su lugar y/o se comprime mediante un material sinterizado superior **272** y un material sinterizado inferior **273**. La parte superior del cuerpo de carcasa **280** está sellada con una pieza superior **270** que tiene un orificio de salida **278** para dejar que el dializado salda del cuerpo de carcasa **280**. La parte inferior del cuerpo de carcasa **280** se sella con una pieza inferior **276** que tiene un orificio de entrada **279** para dejar que el dializado entre el cuerpo de carcasa **280**. El cuerpo de carcasa, la pieza inferior **276** y la pieza superior **270** pueden tener una muesca **275** en su interior para facilitar que el cuerpo de carcasa **280** descanse a ras con el cuerpo del paciente cuando se lleva puesto.

La figura 3D muestra una vista superior de la pieza superior **270** y el material sinterizado superior **272**. La figura 3C muestra una vista inferior de la pieza inferior **276** y el material sinterizado inferior **273**. El material sinterizado superior **272** y el material sinterizado inferior **276** pueden estar hecho de vidrio sinterizado o un material de plástico inerte, tal como polipropileno. El material sinterizado superior **272** y el material sinterizado inferior **276** sirven para comprimir el contenido del cuerpo de carcasa **280** así como para impedir el escape de materiales finos.

La figura 4A muestra un portador **290** para organizar las carcasas de absorbente individuales **210**, **256**, **257**, **258** y **259**. El soporte **290** tiene una pluralidad de brazos **292** para sostener las carcasas mediante brazos de compresión. Un experto en la materia entenderá que cualquier otro tipo de medio de fijación de forma liberable conocido para sostener las carcasas dentro de la técnica es abarcado por la invención. La figura 4B muestra una vista superior de portador **290** que tiene carcasas absorbentes **210**, **256**, **257**, **258** y **259** colocadas en su interior.

En la figura 4C se muestran además carcasas **255**, **256**, **257**, **258** y **259** dispuestas con tubos de conexión **295**. Conectores enchavetados **298** y **299** pueden estar presentes para garantizar que el cartucho de absorbente **102** puede estar incorporado solamente en el circuito de diálisis **141** en una orientación. Tal como se muestra, el fluido que entra en el cartucho de absorbente se hace pasar a la carcasa **256** que tiene el material que contiene ureasa o a la carcasa/cartucho de desionización **210** que tiene la resina de lecho mixto de-I **255**. El fluido que sale de la carcasa **210** se puede hacer pasar a la carcasa **259** que tiene el material de carbón activado **246** mediante tubos de conexión **295** o conductos de fluido fabricado fijando dos piezas moldeadas que forman una o varias trayectorias de fluido. El fluido que sale de la carcasa **256** se hace pasar a través de las carcasas restantes.

Los materiales de óxido de zirconio y de fosfato de zirconio, así como la resina de lecho mixto de-I opcional, retiran sustancialmente todos los cationes Mg^{2+}, Ca^{2+} y K^{+} del dializado que sale del cartucho de absorbente. Por lo tanto, una solución de infundido concentrada de los cationes relevantes es añadida por una bomba de infundido **181** desde un depósito de infundido **180** tal como se muestra en la figura 5. Dado que se desea que las concentraciones de Mg^{2+}, Ca^{2+} y K^{+} en el dializado estén cerca de niveles fisiológicos, la concentración de dichos cationes no está afectada en gran medida durante la terapia de reemplazo renal. En ciertas realizaciones, la solución de infundido puede añadirse al dializado a un caudal constante o casi constante durante el tratamiento. La adición de la bomba de infundido **181** está bajo el control de un controlador **801** y el caudal de la bomba de infundido puede modificarse durante el tratamiento.

Debido a la naturaleza del circuito de diálisis de distensibilidad controlada, el volumen de la solución de infundido añadido por la bomba de infundido **181** impulsa el flujo del mismo volumen de fluido desde el circuito de diálisis al interior del circuito extracorpóreo **140**. El controlador **801** que controla la bomba de control **190** funciona a un caudal

que compensa el volumen de fluido añadido por la bomba de infundido. Por ejemplo, si la bomba de infundido **181** añade la solución de infundido a un caudal de 0,5 ml/min, entonces la bomba de control **190** funcionará a un caudal de flujo de entrada de 0,5 ml/min con el fin de mantener un intercambio de flujo de fluido nulo neto entre el circuito de diálisis y el circuito extracorpóreo **140**. Si, sin embargo, el sistema funciona para retirar 2 ml/min de fluido del circuito extracorpóreo, entonces el control enviará instrucciones a la bomba de control **190** para que funcione a un caudal de flujo de salida de 2,5 ml/min para compensar el volumen de fluido que es añadido por la bomba de infundido a un caudal de 0,5 ml/min. El funcionamiento de la bomba de control **190** puede modificarse para ajustar para cualquier volumen de fluido que es añadido por la bomba de infundido **181** con el fin de conseguir un flujo de fluido de control entre el circuito de diálisis y el circuito extracorpóreo.

Control del pH

El pH constante en la sangre se mantiene mediante la presencia de bicarbonato que se equilibra con CO_2 a través de la acción de anhidrasa carbónica. Los sistemas que emplean un cartucho de absorbente **102** tienen tendencia a inducir acidosis leve, particularmente hacia el comienzo del tratamiento, debido a la adsorción de bicarbonato por el cartucho de absorbente **102**, donde el bicarbonato se difunde libremente a través de la membrana de diálisis. Después de la pérdida inicial de bicarbonato al cartucho de absorbente, el cartucho de absorbente añadirá bicarbonato al dializado debido al ion hidrógeno añadido al dializado en intercambio por carbonato de amonio.

En ciertas realizaciones, un cartucho de bicarbonato que contiene bicarbonato sódico u otra sal que contiene bicarbonato puede estar provisto dentro del sistema, donde puede desviarse solución de dializado a través del cartucho de bicarbonato, según se requiera. Tal como se muestra en la figura 5, el cartucho de bicarbonato **302** está presente en la segunda trayectoria de derivación **136** fijado a una válvula de 3 vías **150**, en la que una parte del flujo de dializado puede evitar el dializador **130** y se le puede hacer pasar a través del cartucho de bicarbonato **302**. El cartucho de bicarbonato **302** puede contener una cantidad de bicarbonato sódico sólido u otra sal que contiene bicarbonato que se reconstituye para formar una solución de saturación durante un ciclo de cebado, tal como se describe más adelante. Cambiar el estado de la válvula de 3 vías **150** dirigirá el flujo al cartucho de bicarbonato **302** para liberar bicarbonato al interior del sistema. El flujo de dializado puede desviarse a través del cartucho de bicarbonato **302** según sea necesario para ajustar el pH del dializado. Además, el cartucho de bicarbonato **302** al comienzo del tratamiento puede usarse para precargar el cartucho de absorbente **102** de modo que el nivel de bicarbonato no disminuirá significativamente al comienzo del tratamiento debido a la absorción de iones bicarbonato por el cartucho de absorbente **102**. En ciertas otras realizaciones, el contenido del cartucho de bicarbonato **302** se disuelve completamente en el proceso de cebado en lugar de formar una solución saturada. El bicarbonato disuelto puede precargar a continuación el cartucho de absorbente **102** al comienzo del tratamiento para prevenir una caída excesiva de pH al comienzo del tratamiento.

En ciertas otras realizaciones, una solución que contiene bicarbonato puede añadirse mediante una bomba de bicarbonato **505**, tal como se muestra en la figura 1A. En la figura 1A, una bolsa o recipiente **504** que contiene bicarbonato sódico se fija al sistema mediante una bomba **505**. La bolsa o recipiente **504** puede contener una cantidad sólida medida previamente de bicarbonato sódico que se reconstituye durante el proceso de cebado haciendo funcionar la bomba **505** de forma inversa. Como alternativa, puede proporcionarse una solución de bicarbonato preparada previamente. La infusión de bicarbonato está controlada por la bomba **505** para mantener un pH constante y fisiológico en el sistema. El ajuste del pH usando la bomba **505** también se muestra para el sistema de hemofiltración en la figura 1B.

Las figuras 6 y 7 muestran realizaciones alternativas para la ubicación de la bomba de bicarbonato **505**. Tal como se muestra en la figura 6, la bomba **505** puede usarse para introducir bicarbonato en un orificio lateral del cartucho de absorbente **102**. Preferentemente, la solución de bicarbonato se introduce en un punto después del fosfato de zirconio y materiales de óxido de zirconio. El ion bicarbonato puede formar sales insolubles en presencia de iones Mg^{2+} y Ca^{2+}. Por lo tanto, el pH puede estar controlado más adecuadamente cuando se añade en una ubicación donde se han retirado cationes por acción del material de fosfato de zirconio, e iones Mg^{2+} y Ca^{2+} aún no han sido infundidos en el dializado. Tal como se muestra en la figura 7, ciertas realizaciones pueden tener la bomba **505** posicionada para suministrar iones bicarbonato al dializado gastado antes de entrar en el cartucho de absorbente **102**.

La tasa de adición de iones bicarbonato al circuito de diálisis **141** puede ser a una tasa constante durante el ciclo de tratamiento de acuerdo con algunas realizaciones. En ciertas realizaciones, un pHmetro puede estar ubicado dentro del sistema para medir el pH del dializado dentro del circuito de diálisis **141**, donde un controlador **801** que monitoriza el pHmetro puede realizar el ajuste apropiado a la tasa de adición de bicarbonato al circuito de diálisis **141**. Dado que las soluciones de bicarbonato son conductoras, el pHmetro puede sr sustituido por un sensor de conductividad. Tal como se describirá a continuación, ciertas realizaciones permiten que la cantidad de urea absorbida por el cartucho de absorbente **102** sea cuantificada por un controlador **801**. En ciertas realizaciones, el controlador **801** puede ajustar la tasa de adición de bicarbonato al circuito de diálisis **141** basándose en la cantidad de urea calculada que es absorbida por el cartucho de absorbente **102**, donde no hay ningún requisito de que el pH del dializado sea medido directamente.

Cebado del sistema portátil de reemplazo renal

Los sistemas y métodos descritos en el presente documento están diseñados para uso en casa fuera de un entorno clínico con personal médico formado. Además, muchos usuarios de terapia de reemplazo renal tienen mala salud y pueden tener visión y destreza manual limitadas debido a la enfermedad o la edad. Dado que los sistemas de diálisis requieren preparación antes del uso, la configuración puede ser difícil para algunos pacientes. Además, el sistema tiene que ser purgado de aire apropiadamente (es decir, cebado) antes del uso, de modo que las diversas bombas funcionen apropiadamente y para proteger al paciente de una embolia neumática. En ciertas realizaciones, los sistemas descritos en el presente documento pueden cebarse y prepararse para el funcionamiento a través de la provisión de solamente un fluido provisto en un único recipiente. Esta característica de cebado de "un fluido" es permitida por la naturaleza del circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** y la capacidad de controlar con precisión el movimiento de fluido entre el circuito extracorpóreo **140** y el circuito de diálisis **141** debido a la naturaleza de distensibilidad controlada del circuito de diálisis **141**.

En ciertas realizaciones, los sistemas descritos en el presente documento tienen conectores rápidos, tales como conectores Luer, que son grandes y accionables con poca fuerza o destreza. Con referencia a las figuras 8 a 12, se describirán métodos para cebar los sistemas de hemodiálisis desvelados en el presente documento. Los números de referencia en las figuras 8 a 12 son equivalentes a elementos similares en la figura 1A. Las zonas de línea continua en el circuito extracorpóreo **140** o el circuito de diálisis **141** se refieren a zonas que contienen fluido (por ejemplo sangre, solución salina, agua, etc.) que experimenta flujo o transporte activo durante una fase de cebado del sistema de hemodiálisis con la dirección de movimiento indicada por las flechas. Las zonas de línea discontinua indican áreas en el circuito extracorpóreo **140** o el circuito de diálisis **141** que contienen aire o un fluido no en movimiento durante una fase de cebado. Las válvulas se muestran como símbolos "en forma de pajarita", donde las válvulas cerradas están sombreadas y las válvulas abiertas están sin sombrear.

Con referencia a la figura 8, una única fuente de solución salina **400** puede estar fijada al circuito extracorpóreo **140** para proporcionar fluido para cebar el sistema. La manera en la que la solución salina **400** está fijada al circuito extracorpóreo **140** no es particularmente limitante. En ciertas realizaciones, conectores rápidos ubicados en el circuito extracorpóreo **140** pueden incorporar púas que pueden usarse para perforar el recipiente de solución salina **400**, o conectores rápidos pueden ser fijables a otros adaptadores Luer y tubos que conducen al recipiente de solución salina **400**. Los mismos conectores rápidos pueden usarse para fijarse a la derivación para acceder al aparato circulatorio de un paciente.

En ciertas realizaciones, el circuito extracorpóreo **140** y el dializador **130** se proporcionan estériles. Después de que el recipiente de solución salina **400** es fijado al circuito extracorpóreo **140**, la primera etapa en el cebado del sistema es lavar el circuito extracorpóreo **140**, incluyendo el lado extracorpóreo del dializador **130** con la solución salina. Esto se consigue haciendo funcionar la bomba sanguínea **125** hasta que todo el aire sea empujado fuera del circuito extracorpóreo **140**, tal como se muestra en la figura 8. El recipiente de solución salina **400** puede contener de aproximadamente 250 a 1.000 ml de solución salina; sin embargo, el volumen de solución salina proporcionado no está limitado a ninguna cantidad particular. Se hace circular solución salina u otro fluido de cebado en el circuito extracorpóreo **140** hasta que no hay ninguna indicación de aire en el circuito extracorpóreo **140** tal como se indica mediante los detectores de aire-fluido **201** y **202**. Las válvulas **158** y **150** se mantienen en una posición cerrada que impide que la solución salina acceda al circuito de diálisis **141**. El recipiente de solución salina **400** puede colocarse más alto que la trayectoria de flujo del circuito extracorpóreo **140** de modo que se proporcione presión hidrostática además de la bomba sanguínea **125** y para facilitar la retirada de aire.

Con referencia a la figura 9, después de que el circuito extracorpóreo **140** está libre de aire, el circuito de diálisis **141** es cebado. La válvula **158** se coloca en una posición abierta que permite que el flujo proveniente del dializador **130** acceda al circuito de diálisis **141**; la válvula **150** se mantiene en una posición cerrada. La bomba de control **190** se hace funcionar en una dirección de flujo de salida para arrastrar solución salina a través de la membrana de diálisis **135**, al interior de la parte del circuito de diálisis **141** mostrada en líneas continuas. Aire procedente del circuito de diálisis **141** es ventilado al interior del depósito de control **192**. El detector de aire-fluido **203** está ubicado en las inmediaciones de la unión del circuito de diálisis **141** y la bomba de control conducto **191**. La bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida hasta que el detector de aire-fluido **203** indica que el aire y las burbujas son retiradas.

Con referencia a la figura 10, las válvulas **158** y **150** se colocan ambas en una posición abierta para permitir el acceso al circuito de diálisis **141** después de que el aire es aclarado del detector de aire-fluido **203**. La bomba de dializado **138** se hace funcionar para hacer circular la solución salina a través del circuito de diálisis **141**, donde solución salina adicional es arrastrada a través de la membrana de diálisis **135**. Durante el cebado del circuito de diálisis **141** tal como se muestra en la figura 10, la bomba de control **190** se hace funcionar ocasionalmente para retirar o ventilar aire del circuito de diálisis **141** que está siendo desplazado por solución salina. En ciertas realizaciones, la bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida cuando se detecta aire en el detector de aire-fluido **203**. La válvula de tres vías **150** se hace funcionar ocasionalmente para dirigir el flujo de solución salina a través de la segunda trayectoria de derivación **136** para conseguir el cebado de la segunda trayectoria de derivación **136**. Análogamente, si un cartucho de desionización **210** en serie está presente (no

mostrado en la figura 10), entonces la válvula **212** puede hacerse funcionar de forma intermitente para cebar el cartucho de desionización **210** y los tubos asociados con él.

Después de que el aire es retirado del circuito de diálisis **141**, la solución salina puede usarse para reconstituir una sal de bicarbonato y/o sales infundidas que contienen iones Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^{+}, que pueden proporcionarse en forma sólida. Tal como se muestra en la figura 11, la bomba de bicarbonato **505** y la bomba de infundido **181** se pueden hacer funcionar en una dirección "inversa" para atraer solución salina del circuito de diálisis **141** al interior del depósito de bicarbonato **504** y el depósito de infundido **180**, respectivamente. Las bombas **505** y **181** pueden usarse para medir un volumen predeterminado de solución salina en el interior del depósito de bicarbonato **504** y el depósito de infundido **180**, respectivamente, de modo que las soluciones de bicarbonato y de infusión formadas tienen una concentración conocida.

Antes de preparar el sistema para hemodiálisis, la solución salina en el sistema ahora cebado debe ser modificada para tener una composición apropiada para servir como dializado. Tal como se muestra en la figura 12, la bomba de infundido **505** y la bomba de bicarbonato **181** se hacen funcionar en su dirección operativa normal mientras que la solución dentro del circuito de dializado **141** se hace circular para ajustar la concentración catiónica (por ejemplo Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}, etc.) y el pH para formar un dializado funcional. Después de que el proceso de cebado está completo, el circuito extracorpóreo **140** puede conectarse a la vasculatura del paciente y el tratamiento comenzar. Si el paciente no se fija al circuito extracorpóreo **140** dentro de un periodo de tiempo predeterminado y breve, la bomba de dializado **138** puede detenerse para prevenir el consumo de fosfato de zirconio dentro del cartucho de absorbente **102** debido a la absorción de cationes a partir del dializado. En ciertas realizaciones, el circuito de diálisis **141** puede incluir una derivación alrededor del cartucho de absorbente con el fin de preservar el fosfato de zirconio en su interior durante el cebado.

El proceso para cebar el sistema descrito en las figuras 8 a 12 necesita que la solución salina u otro fluido de cebado usado para cebar el circuito extracorpóreo **140** se introduzca en el paciente al comienzo del tratamiento. Con referencia a las figuras 13 a 15, se describirá un método de cebado que tiene las ventajas de requerir solamente una solución de cebado y evitar la introducción de la solución de cebado en el paciente.

El circuito extracorpóreo **140** se fija a un recipiente de solución salina **400** y se lava con solución salina tal como se ha descrito anteriormente en la figura 8. Opcionalmente, la bomba de control **190** puede hacerse funcionar en la dirección de flujo de salida para atraer solución salina al interior de una parte del circuito extracorpóreo, tal como se describe en la figura 9. Después del lavado del circuito extracorpóreo **140** con solución salina, el recipiente de solución salina **400** se retira y el circuito extracorpóreo **140** se fija al sistema circulatorio del paciente, tal como se muestra en la figura 13. Normalmente, todas las bombas dentro del sistema se detienen durante el periodo cuando se establecen las conexiones entre el sujeto y el circuito extracorpóreo **140** y la válvula **515** se coloca en una posición cerrada para prevenir el descebado del sistema.

Durante el funcionamiento normal del sistema para realizar terapia de reemplazo renal, la sangre y el dializado se hacen pasar a través del dializador **130** en direcciones opuestas. La parte del circuito extracorpóreo **140** entre el sujeto y el dializador **130** puede denominarse la vía arterial **610** que porta sangre desde el paciente al dializador **130** durante el funcionamiento normal. La parte del circuito extracorpóreo **140** entre el dializador **130** y el sujeto puede denominarse la vía venosa **620** que devuelve sangre al paciente. Una vez que el paciente está conectado al circuito extracorpóreo **140** y el circuito extracorpóreo **140** se lava con solución salina, la bomba de dializado **138** y la bomba sanguínea **125** se hacen funcionar al mismo caudal con la válvula **158** en la posición abierta. Como resultado, se atrae sangre al interior de la vía venosa **610** hasta el dializador **130** y la solución salina que estaba presente en la vía venosa **610** es transferida al circuito de dializado **141**, tal como se muestra en la figura 13. La válvula **150** se mantiene en una posición para dirigir el flujo a través de la segunda trayectoria de derivación **136** para evitar empujar aire al interior del dializador **130**.

En el momento en que la sangre llena la vía arterial **610**, la bomba sanguínea **125** es apagada y la bomba de dializado **138** y la bomba de control **190** se hacen funcionar para atraer sangre al interior de la vía venosa **620**. La bomba de control **190** se hace funcionar en la dirección de flujo de salida para proporcionar una salida para el aire en el sistema. En ciertas realizaciones, la bomba de control **190** puede hacerse funcionar cuando se detecta aire en el detector de aire-fluido **203**. Tal como se muestra en la figura 14, la ubicación de la bomba sanguínea detenida **125** en la vía arterial **610** actúa como una válvula que impide el paso de sangre en cualquier dirección. La válvula **515** se coloca en una posición abierta para permitir que la sangre sea atraída al interior de la vía venosa **620** por acción de la bomba de dializado **138** y la bomba de control **190**. Al mismo tiempo, la solución salina que estaba presente en la vía venosa **620** es transferida al circuito de diálisis **141**. La válvula **150** se mantiene en una posición para dirigir flujo a través del bucle de derivación **136** para prevenir el contacto o la reintroducción de solución salina en el dializador **130** hasta que la conductividad se ajuste a un nivel seguro. La bomba de bicarbonato **505** y la bomba de infundido **181** se hacen funcionar para ajustar la composición del fluido dentro del circuito de diálisis **141**. Cuando la composición de dializado está dentro de un intervalo aceptable, la válvula **150** puede ajustarse para permitir el lavado del circuito de diálisis **141** entre la válvula **150** y el dializador **130** con dializado.

En el momento en que el circuito extracorpóreo **140** se llena con sangre, todo el volumen de solución salina ha sido transferido desde el circuito extracorpóreo **140** al circuito de diálisis **141**. El volumen del circuito de diálisis **141** es normalmente mayor que el volumen del circuito extracorpóreo **140**. En ciertas realizaciones, el volumen del circuito de dializado **141** puede ser de aproximadamente 100 ml a aproximadamente 200 ml mayor que el circuito extracorpóreo **140**. Para llenar el volumen restante del circuito de dializado **141** y completar el proceso de cebado, la sangre se hace circular a través del circuito extracorpóreo **140** a través del funcionamiento de la bomba sanguínea **125** y se añade un anticoagulante a la sangre proveniente del recipiente **185** por medio de la bomba de anticoagulante **186**, tal como se muestra en la figura 15. En el caso de que el circuito de diálisis **141** no está completamente cebado, la acción de la bomba de dializado **138** atraerá fluido desde el plasma sanguíneo al interior del circuito de diálisis **141** por ultrafiltración a través de la membrana de diálisis **135**. En ciertas realizaciones, la bomba de diálisis **138** se ralentiza para funcionar a un caudal menor que el caudal de la bomba sanguínea **125**. En ciertas realizaciones, la bomba de diálisis se hace funcionar a un caudal que no es mayor de aproximadamente el 66 % del caudal de la bomba sanguínea **125**. Funcionando a un caudal más bajo, la bomba de dializado **138** atrae volumen de fluido desde el circuito extracorpóreo **140**, originándose dicho volumen de fluido a partir de la sangre del paciente, para llenar el volumen restante del circuito de dializado **141**. El volumen de fluido retirado del circuito extracorpóreo **140** puede calcularse mediante un controlador **801** y tenerse en cuenta para cuantificar el volumen total de fluido retirado del paciente durante el ciclo de tratamiento. Cuando el sistema está completamente cebado, la bomba de control **190** puede usarse entonces para controlar el flujo de fluido entre los circuitos extracorpóreo **140** y de dializado **141**.

Tal como se ha indicado anteriormente, la operación de cebado descrita anteriormente presenta varios beneficios. El paciente no necesita conectar y desconectar una fuente de fluido de cebado diferente del recipiente de solución salina **400**. Además, el cebado de solución salina inicial no se administrar al paciente. Un controlador **801** es capaz de justificar el volumen de fluido retirado del paciente (es decir, del circuito extracorpóreo **140**) necesario para completar el cebado del circuito de diálisis y de incorporar dicho volumen en cálculos de retirada o de adición de fluido.

Las figuras 16 a 19 demuestran una tercera realización de cebado alternativa para el sistema. El circuito de diálisis puede incluir un par de conectores rápidos **550** que se conectan durante el funcionamiento normal para formar el circuito de diálisis **141** en un bucle cerrado. El método ilustrado por la figura 16 requiere que se proporcione tanto una solución salina **400** como agua u otro fluido acuoso presente en el recipiente **630** (por ejemplo agua con $NaHCO_3$ y solución de NaCl diluida) para cebar el circuito extracorpóreo **140** y el circuito de diálisis **141**, respectivamente. Tal como se muestra en la figura 16, la bomba sanguínea **125** se hace funcionar para llenar el circuito extracorpóreo **140** incluyendo el lado extracorpóreo del dializador **130** con solución salina y la bomba de dializado **138** se hace funcionar para llenar el circuito de diálisis **141** con el fluido procedente del recipiente **630**. La válvula **150** se ajusta para desviar el flujo en el circuito de dializado **141** a través de la segunda trayectoria de derivación **136**.

Después de que el circuito extracorpóreo **140** y el circuito de dializado **141**, excepto por el dializador **130**, se lavan con fluido, la bomba de bicarbonato **505** y la bomba de infundido **181** se hacen funcionar en dirección inversa para reconstituir una sal de bicarbonato sólida y sales de infundido sólidas presentes en los recipientes **504** y **180**, respectivamente. El funcionamiento de las bombas **505** y **181** se ilustra en la figura 17. Cuando la sal de bicarbonato sólida y las sales de infundido se reconstituyen apropiadamente, la bomba de bicarbonato **505** y la bomba de infundido **181** se hacen funcionar en su dirección de funcionamiento normal para ajustar la composición del fluido de cebado en el circuito de diálisis **141**, tal como se muestra en la figura 18. Después de que la composición del dializado se ajusta, el lado del circuito de diálisis del dializador **130** puede lavarse con dializado mediante funcionamiento de la válvula **150**.

Después de que el circuito extracorpóreo **140** y el circuito de diálisis **141** se lavan con fluido que tiene la composición correcta, todas las bombas se detienen y el circuito extracorpóreo se conecta al paciente y el sistema está listo para funcionamiento. Opcionalmente, puede usarse agua corriente para cebar el circuito de diálisis **141**, donde la acción del cartucho de absorbente puede retirar especies de impureza del agua corriente y el sistema de diálisis puede ajustar la composición del agua corriente a una composición adecuada para uso como un dializado. Las capacidades de los sistemas de diálisis descritos para ajustar el pH y la concentración de electrolitos en el dializado pueden usarse para preparar un dializado a partir de agua corriente usada para cebar el circuito de diálisis **141**.

El circuito extracorpóreo y el dializador se proporcionan normalmente estériles al paciente/usuario, mientras que normalmente no se necesita que el circuito de diálisis **141** y el cartucho de absorbente **102** se proporcionen estériles. Normalmente, la salida del cartucho de absorbente en sistemas absorbentes de la técnica anterior cumple el estándar de agua para hemodiálisis de la Asociación para el Avance en Instrumentación Médica (AAMI) pero no cumple el estándar de la AAMI para dializado microbiológicamente ultrapuro. Se ha mostrado en la bibliografía médica que el dializado ultrapuro es deseable para reducir la respuesta inflamatoria en el paciente de NT. La calidad deseable para dializado ultrapuro es menor de aproximadamente 0,1 unidad formadora de colonia (ufc)/ml donde ufc es el número de células viables por unidad de volumen, y endotoxinas detectables menores de aproximadamente 0,03 unidades de ELISA (UE/ml). En ciertas realizaciones, el dializado que pasa a través del dializador **130** tiene niveles bajos tanto de bacterias activas como de endotoxinas. En una realización, un filtro microbiano **512** colocado

en el circuito de diálisis **141** puede estar presente para impedir que las bacterias y endotoxinas alcancen al paciente. Los filtros adecuados incluyen ultrafiltros y microfiltros fabricados o suministrados por Minntech, Medica, Nikkiso, Pall Corporation o Millipore®, sin embargo, puede usarse cualquiera conocido por los expertos en la materia para el fin previsto. Además, el cartucho de absorbente **102** puede incluir un material sinterizado separador, que es una membrana o material que está diseñado para impedir que materiales finos abandonen el cartucho. Después de este material sinterizado separador, puede colocarse una membrana de endotoxinas o retentiva para impedir el paso de endotoxinas y bacterias. Los ejemplos de una membrana de endotoxinas o retentiva incluyen membranas superficiales cargadas de amina cuaternizada tales como las fabricadas o suministradas por Pall Corporation (Ann Arbor, MI). Los niveles de endotoxina pueden medirse usando un ensayo cualificado con en ensayo de lisado de amebocitos de Limulus usando sangre del cangrejo de herradura a través de directrices promulgadas por la Administración de Alimentos y Fármacos estadounidense o estándares de diálisis tales como AAMI/ANSI/ISO 23500 Guía para la preparación y la gestión de calidad de fluidos para hemodiálisis y terapias relacionadas.

Las figuras 20 a 22 demuestran una cuarta realización alternativa de cebado. Tal como se muestra en la figura 20, el circuito de diálisis **141** tiene un cartucho de desionización que contiene una resina de lecho mixto de-I **210**, donde el flujo de fluido a través del cartucho de desionización **210** es controlable por la válvula **212**. El circuito de diálisis puede incluir un par de conectores rápidos **550** que se conectan durante el funcionamiento normal para formar el circuito de diálisis **141** en un bucle cerrado. El método ilustrado por la figura 20 requiere que se proporcione tanto una solución salina **400** como agua u otro fluido acuoso presente en el recipiente **630** (por ejemplo agua con $NaHCO_3$ y solución de NaCl diluida) para cebar el circuito extracorpóreo **140** y el circuito de diálisis **141**, respectivamente. Para algunos absorbentes que pueden estar presentes en el cartucho de absorbente **102**, es deseable una solución salina débil en el recipiente **630** para mantener la eficiencia de los absorbentes. Si se usa agua corriente para el fluido en el recipiente **630**, entonces una capa de carbón activado debe estar presente como la primera capa en la entrada del cartucho de absorbente **102** para absorber cualesquiera metales e iones flúor presentes en el agua corriente. La enzima ureasa puede desactivarse mediante metales y fluoruros. Tal como se muestra en la figura 20, la bomba sanguínea **125** se hace funcionar para llenar el circuito extracorpóreo **140** incluyendo el lado extracorpóreo del dializador **130** con solución salina proveniente del recipiente **400** y la bomba de dializado **138** se hace funcionar para llenar el circuito de diálisis **141** con fluido proveniente del recipiente **630**. La válvula **150** se ajusta para desviar el flujo en el circuito de dializado **141** a través del bucle de derivación **136** durante esta fase de cebado.

Tal como se muestra en la figura 21, la válvula **212** se ajusta para permitir que el fluido de cebado proveniente del recipiente **630** llene y cebe el cartucho de lecho mixto de-I **210** y los tubos asociados. Debido a la acción de la resina de lecho mixto de-I, el fluido que eluye desde el cartucho **210** está sustancialmente desionizado. Si el fluido proveniente del recipiente **630** no contiene ninguna impureza no iónica sustancial, entonces el fluido que eluye desde el cartucho de lecho mixto de-I **210** es agua sustancialmente pura. Durante esta fase del cebado del sistema, es factible hacer funcionar la bomba de carbonato **181** y la bomba de infundido **505** de forma inversa para reconstituir el contenido del recipiente de carbonato **180** y el recipiente de infundido **504**, tal como se ha descrito previamente. En esta fase, la sal de bicarbonato y las sales de infundido pueden reconstituirse con el agua pura o desionizada que eluye desde el cartucho de desionización **210**.

En la figura 22, la válvula **150** se ajusta para desviar flujo proveniente del recipiente **630** a través del dializador **130**. El fluido es bombeado a través del dializador **130** por la bomba de dializado **136** hasta que todo el aire es retirado del circuito de diálisis **141** tal como es indicado por el detector de aire-fluido **203**. Cuando se indica que el aire está retirado del sistema, las bombas **125** y **138** se detendrán y el sistema alertará al paciente u otro individuo. El conector rápido **550** puede reconectarse y el circuito extracorpóreo **140** fijarse a la vasculatura de un paciente para comenzar el tratamiento.

Las figuras 23 y 24 demuestran el cebado del sistema donde un cartucho de bicarbonato **302** está presente en el bucle de derivación de dializador **136**. El circuito de diálisis **141** puede incluir un par de conectores rápidos **550** que se conectan durante el funcionamiento normal para formar el circuito de diálisis **141** en un bucle cerrado. El método ilustrado en la figura 23 requiere que se proporcione tanto una solución salina **400** como agua u otro fluido acuoso en el recipiente **630** (por ejemplo, agua con $NaHCO_3$ y solución de NaCl diluida) para cebar el circuito extracorpóreo **140** y el circuito de diálisis **141**, respectivamente. Para algunos absorbentes que pueden estar presentes en el cartucho de absorbente **102**, una solución salina débil en el recipiente **630** es retenida para mantener la eficiencia de los absorbentes. Si se usa agua corriente para el fluido en el recipiente **630**, entonces una capa de carbón activado debe estar presente en la primera capa en la entrada del cartucho de absorbente **102** para absorber cualesquiera metales e iones fluoruro presentes en el agua corriente. La enzima ureasa puede desactivarse mediante metales y fluoruros. Tal como se muestra en la figura 23, la bomba sanguínea **125** se hace funcionar para llenar el circuito extracorpóreo **140** incluyendo el lado extracorpóreo del dializador **130** con solución salina proveniente del recipiente **400** y la bomba de dializado **138** se hace funcionar para llenar el circuito de diálisis **141** con fluido proveniente del recipiente **630**. La válvula **150** se ajusta para desviar el flujo en el circuito de dializado **141** a través del bucle de derivación **136** durante esta fase de cebado. La sal de bicarbonato sólida o en polvo se disolverá a continuación en el fluido que se origina a partir del recipiente **630**. Cuando se usa la realización de cebado mostrada en la figura 23, el fluido que pasa a través del cartucho de bicarbonato **302** puede formar una solución de bicarbonato de saturación que estará disponible para uso después de que el tratamiento de hemodiálisis comienza. Si una cantidad de

bicarbonato inferior a la saturación está presente en el cartucho **302**, entonces el bicarbonato puede disolverse completamente o el exceso de polvo puede perderse como un desecho.

Tal como se muestra en la figura 24, el conector rápido **550** puede reconectarse después de que el cartucho de bicarbonato **302** esté lleno. Este acto se realiza para impedir desechar el contenido del cartucho de bicarbonato. La válvula **150** se ajusta para desviar el flujo a través del circuito de diálisis **141** a través del dializador **130** y retirar área del mismo. La bomba de control **190** se puede hacer funcionar en una dirección de flujo de salida para ventilar el aire restante del sistema, según sea necesario o detectado por el sensor de aire-fluido **203**. Después de que el aire es retirado del circuito extracorpóreo **140** y el circuito de dializado **141** tal como se indica mediante sensores de aire-fluido **201**, **202** y **203**, las bombas de infundido **505** y bicarbonato **181** pueden hacerse funcionar para ajustar la composición del fluido dentro del circuito de diálisis **141**.

Retorno de sangre

Después del cebado del sistema tal como se ha descrito anteriormente, el sistema se usa en funcionamiento normal para conseguir la retirada de impurezas de la sangre. Sin embargo, la sangre en el circuito extracorpóreo es devuelta preferentemente al cuerpo del paciente ante de la desconexión del circuito extracorpóreo del paciente. Con referencia a la figura 25, se describirá el retorno de sangre al paciente al final del tratamiento.

La bomba de control **190** se hace funcionar in la dirección de flujo de entrada y la bomba sanguínea **125** se hace funcionar a la inversa al mismo caudal que la bomba de control **190**. A través de este funcionamiento, la sangre es empujada hacia abajo por la vía arterial **610** para devolver la sangre al paciente, donde el dializado se mueve a través de la membrana de diálisis **135** para llenar la vía arterial **610**. Un sensor óptico **202** puede estar presente para determinar la presencia de sangre en la vía arterial **610**. Dicho sensor óptico **202** puede funcionar haciendo pasar un haz de luz a través de la vía para determinar la cantidad de absorción para determinar la presencia de sangre.

Después de que la vía arterial **610** se ha aclarado de sangre, la bomba sanguínea **125** se detiene mientras que la bomba de control **190** sigue funcionando en la dirección de flujo de entrada. Dado que el fluido no puede pasar a través de la bomba sanguínea detenida **125** que está presente a lo largo de la vía arterial **610**, el dializado que entra en el circuito extracorpóreo **140** empuja la sangre en la vía venosa **620** del circuito extracorpóreo **140** para que vuelva al paciente. En ciertas realizaciones, un sensor óptico **201** similar al sensor óptico **202** presente en la vía arterial **610** puede determinar si la sangre ha sido devuelta al paciente a través de la vía venosa **620**. En ciertas otras realizaciones, la bomba de control **190** se hace funcionar durante una cantidad de tiempo apropiada para devolver el volumen de sangre en la vía venosa al paciente sin depender de información proporcionada a partir de sensores ópticos **201** y/o **202**.

Cuantificación de la retirada de urea

La sangre de pacientes que experimenta un régimen de terapia de reemplazo renal normalmente tiene una química sanguínea determinada mediante ensayos de laboratorio mensualmente para determinar la eficacia del tratamiento. Dichos ensayos son emprendidos por un profesional sanitario formado de forma independiente de la terapia de reemplazo renal. Basándose en los resultados del laboratorio, pueden ajustarse diversas medidas de tratamiento. Para un paciente que utiliza el sistema absorbente llevable descrito en el presente documento sin la ayuda de un profesional sanitario, es deseable contar con una instalación para determinar la precisión del tratamiento durante la terapia.

Durante el tratamiento, el cartucho de absorbente actúa como un intercambiador de cationes y libera iones sodio. La liberación de sodio por el cartucho de absorbente tiene dos fuentes principales:
1) La urea se convierte en carbonato de amonio por la capa de ureasa del cartucho de absorbente. El carbonato de amonio se intercambia por sodio e hidrógeno en la capa o capas de fosfato de zirconio del cartucho de absorbente. La estequiometría de la cantidad de sodio emitido en este ejemplo depende del procesamiento de la capa de fosfato de zirconio; sin embargo, cada proceso proporciona resultados uniformes. Una vez que la estequiometría de intercambio de amonio/hidrógeno/sodio es conocida, la cantidad de sodio liberado desde el cartucho de absorbente puede usarse para cuantificar la cantidad de ion amonio absorbida. A modo de ejemplo, un ejemplo representativo del fosfato de zirconio puede funcionar para intercambiar 1 mEq de amonio por 0,15 mEq de sodio y 0,85 mEq de hidrógeno. En este ejemplo, si el cartucho retiró 20 gramos de urea durante un tratamiento, requeriría que el fosfato de zirconio retire 1400 mEq de amonio, lo que produciría aproximadamente 210 mEq de sodio. Los expertos en la materia reconocerán rápidamente que otros materiales de fosfato de zirconio que tienen una estequiometría diferente de intercambio de amonio/hidrógeno/sodio también pueden usarse para calcular la cantidad de urea convertida en ion amonio y absorbida.
2) La solución de diálisis contiene electrolitos tales como calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) y potasio (K^{+}). Estos electrolitos permanecen en un intervalo estable y cercano a constante en el dializado durante el tratamiento. Estos electrolitos son retirados totalmente del dializado gastado por el cartucho de absorbente. Para garantizar que hay una concentración estable y correcta de electrolitos en el dializado renovado antes de llegar al dializador, el fosfato de zirconio intercambia estos electrolitos con sodio. A continuación, los electrolitos se re-infunden mediante una bomba de infundido a las concentraciones correctas. La cantidad de sodio producido a partir de la capa de fosfato de

zirconio debido a este intercambio depende del caudal de la solución de diálisis, el tiempo de tratamiento y los valores de concentración de estos cationes en la solución de diálisis. Por ejemplo, si el Ca^{2+} fuera 3 mEq, el Mg^{2+} 1 mEq y el K^+ 1 mEq, el cartucho de absorbente produciría aproximadamente 240 mEq de sodio a un caudal de 20 ml/min y un volumen total de 48 litros a través del cartucho.

Debido a las cantidades casi constantes de iones (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) y potasio (K^+) que son intercambiadas por el cartucho de absorbente, la diferencia de conductividad entre dializado que contiene urea que entra en el cartucho de absorbente en comparación con el dializado renovado que sale del cartucho de absorbente puede usarse para cuantificar la cantidad de urea convertida en iones amonio y absorbida por el cartucho de absorbente. Si la temperatura y la composición de una solución de electrolitos son constante, la conductividad resultante de la solución es constante. A los intervalos de soluciones de diálisis típicas, cualquier cambio de la concentración de sodio dará como resultado un aumento o disminución lineal de la conductividad del dializado. La tabla a continuación muestra la concentración y conductividad de una solución de diálisis típica a 25°C. Incluso aunque el sodio no es el único contribuyente a la conductividad en la solución de diálisis, NaCl y $NaHCO_3$ suponen aproximadamente el 94 % de la conductividad de una solución de dializado típica.

Tabla 1: composición de una solución de dializado típica y la conductividad aportada por especies individuales.

Sustancia	Mmol/l	mS/cm
NaCl	103	10,68
$NaHCO_3$	34,0	2,47
KCl	2,00	0,26
CaCl	1,75	0,35
MgCl	0,50	0,09
$NaCH_3COO$	3,00	0,21
Conductividad total 25ºC		14,05

La concentración de sodio aumenta en el dializado debido al intercambio de amonio a sodio, que puede usarse para verificar si la urea se retiró durante el ciclo de tratamiento. Tal como se muestra en la figura 26, pueden incorporarse medidores de conductividad **101**, **104** y **160** en el sistema en la entrada y la salida del cartucho de absorbente. En ciertas realizaciones, un medidor de conductividad puede estar presente dentro del cartucho de absorbente en la salida de la capa de fosfato de zirconio. Una conductividad en la entrada del cartucho de absorbente **102** se mide en una ubicación entre la salida de dializado **196** del dializador **130** y el cartucho de absorbente **102**. Una conductividad en la salida del cartucho de absorbente **102** se mide en una ubicación entre el cartucho de absorbente **102** y la entrada de dializado **194** del dializador **130**. Un microprocesador o controlador puede monitorizar la conductividad medida por los medidores de conductividad para analizar los cambios de conductividad provocados por lo siguiente:

1) Conversión de ureasa en carbonato de amonio y posterior intercambio de carbonato de amonio a sodio, y
2) Cualquier cambio neto de conductividad debido al intercambio de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ a sodio, que puede tratarse como un valor constante. El cambio debido a la retirada de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ es conocido y el aumento debido a sodio es conocido. En la solución de diálisis ejemplar de la tabla 1, el Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ aportan 0,7 mS/cm de conductividad.

El cambio de conductividad debido a la pérdida de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ y el aumento de iones sodio debido a este intercambio serán relativamente constantes durante el tratamiento. A partir de esta información, un controlador puede calcular a continuación la cantidad de aumento de conductividad debido a la retirada de urea mediante las siguientes fuentes:

Conductividad de entrada - aportación de conductividad de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ = Conductividad de partida
Conductividad de salida - aumento de la conductividad debido al intercambio de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+ a Na^+ = Conductividad de salida corregida
Conductividad de salida corregida - Conductividad de partida = Aumento de conductividad debido a la conversión de NH_4^+ en Na^+

La siguiente cuantificación ejemplar se basa en 48 litros der solución de diálisis regenerada usada durante el ciclo de tratamiento que tiene concentraciones típicas de Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^+:

Conductividad de entrada = 14,04 mS/cm Conductividad de salida = 14,32 mS/cm

1. 14,05 mS/cm - 0,7 mS/cm = 13,35 mS/cm Conductividad de partida
2. 14,32 mS/cm - 0,5 mS/cm = 13,8 mS/cm Conductividad de salida corregida
3. 13,8 mS/cm - 13,35 mS/cm = 0,45 mS/cm Aumento de conductividad debido a la conversión de NH_4^+ en Na^+
4. 0,45 mS/cm / 0,1037 mS·l/mEq·cm = 4,34 mEq/l Na^+ debido a la retirada de urea
5. 0,4 g urea por litro

En hemodiálisis, la retirada de urea depende del gradiente difusivo a través de la membrana del dializador. Este gradiente será mucho más alto al comienzo del tratamiento que al final del tratamiento cuando normalmente del 50 al 60 por ciento de la urea del paciente ha sido retirado. En ciertas realizaciones, los valores de conductividad pueden promediarse de modo que se entiende que la curva de retirada de urea y no es necesario un cálculo continuo. Por ejemplo, la conductividad puede muestrearse cuatro o cinco veces por sesión de tratamiento para los fines de cuantificar la retirada de urea. Temprano durante una sesión de tratamiento, puede realizarse una cuantificación de la retirada de urea para verificar que la urea está siendo retirada y que el aumento de Na^+ es relativamente alto. Más tarde, pueden realizarse mediciones de cuantificación para calcular una curva para la retirada de urea y para predecir la retirada de urea esperada total basándose en esta curva. Por lo tanto, la cantidad de urea retirada durante el tratamiento puede medirse o estimarse con precisión con un alto grado de certidumbre.

Detección de problemas de aclaramiento significativos

La instalación de monitorización de la retirada de urea descrita anteriormente puede usarse para indicar el funcionamiento apropiado del sistema y para alertar al paciente de problemas significativos que interrumpirían el proceso de retirada de desechos. Este problema podría comunicarse automáticamente mediante WiFi™, internet u otro medio de comunicación a un médico o profesional sanitario. Por ejemplo, un paciente con flujo de acceso sanguíneo alterado tendría poca retirada de urea. En casos donde baja urea retirada es monitorizada hacia el comienzo del tratamiento, puede comunicarse una alarma que indica un potencial malfuncionamiento.

El acceso a la vasculatura del paciente puede fallar debido a una acumulación de placa en la endoprótesis vascular de acceso. Esta placa crea una estenosis en el extremo distal de la anastomosis donde la endoprótesis vascular o injerto se sutura al aparato circulatorio del paciente. Cuando esto ocurre, la sangre tiende a recircular dentro del área de acceso y existe una falta de flujo adecuado de sangre fresca al interior del circuito extracorpóreo, que puede dar como resultado que la misma sangre está siendo dializada repetidamente. Dado que la poca sangre que entra en el dializador es proveniente de la circulación sistémica, hay menos urea en la sangre y, por lo tanto, se produce menos sodio a partir del cartucho debido a intercambio de urea/amonio a sodio. La falta de un aumento adecuado de conductividad puede detectarse mediante el sistema y puede enviarse una alerta que indica un problema o malfuncionamiento potencial para acceder al sistema circulatorio del paciente. Esta alerta puede indicar un aclaramiento de desechos reducido, pero la alerta no especifica necesariamente si la causa del aclaramiento de desechos reducido se debe a un problema de acceso vascular o debido a un problema en el flujo de diálisis, etc. un profesional médico experto puede analizar el acontecimiento para determinar la causa de la alerta en algunas realizaciones.

Detección de agotamiento de zirconio

Después de un periodo de uso prolongado, la capacidad del fosfato de zirconio de adsorber urea puede agotarse. El agotamiento del fosfato de zirconio causa liberación de amonio en el dializado, que puede causar intoxicación por amonio en el paciente. Tal como se ha descrito anteriormente, el intercambio de urea/amonio a sodio afecta a la conductividad de salida del cartucho de absorbente. La monitorización de las conductividades de entrada y de salida del cartucho proporciona, por lo tanto, un método para detectar la disolución de amonio en el cartucho de absorbente. Un equilibrado de la conductividad de entrada del cartucho de absorbente con la conductividad de salida durante un corto periodo de tiempo indica que la capa de fosfato de zirconio dentro del cartucho de absorbente está agotada. En ciertas realizaciones, las conductividades pre- y post-cartucho de absorbente se monitorizan. Si un aumento de la concentración de sodio no es detectado por el controlador, entonces el sistema enviará una alerta e impedirá que el dializado alcance el dializador, protegiendo de este modo al paciente de la intoxicación por amoniaco.

Detección del estado de hidratación del paciente

La diálisis portátil descrita en el presente documento puede usarse para realizar ultrafiltración en un paciente. Durante la ultrafiltración, fluido es extraído del suero de la sangre en el circuito extracorpóreo a través de la membrana de diálisis **135** por medio de la bomba de control **190** tal como se muestra en la figura 1A. El fluido retirado por la bomba de control **190** es retirado al depósito de control **192**. La ultrafiltración puede realizarse en solitario o junto con aclaramiento convectivo, tal como se ha descrito anteriormente.

Los pacientes que tienen insuficiencia renal pueden tener una acumulación de fluido indeseable en tejidos corporales que se llama edema. A medida que el fluido (por ejemplo agua) es retirado del plasma del paciente, el volumen del plasma del paciente se reemplaza por infusión de fluido a partir de los tejidos del paciente. Es decir, el sistema de diálisis portátil no accede necesariamente a los fluidos almacenados en el paciente generalmente pedro solamente accede directamente al sistema circulatorio del paciente. Los seres humanos normalmente solamente tienen de 5 a 6 l de volumen de plasma en cualquier momento, donde puede requerirse un lapso de tiempo significativo para que el volumen de plasma sea reemplazado por transferencia a fluido proveniente de tejidos circundantes.

Durante la ultrafiltración, puede retirarse fluido demasiado rápidamente dando como resultado que el paciente se vuelve hipovolémico, lo que puede causar varios efectos graves incluyendo hipotensión, calambres, náuseas y vómitos. Para evitar casos de hemoconcentración debido a una retirada de fluido excesiva, la tasa de ultrafiltración está limitada a un porcentaje del flujo sanguíneo a través del circuito extracorpóreo **140**. En ciertas realizaciones, la tasa de ultrafiltración está limitada para no ser mayor de aproximadamente el 30 % del flujo plasmático a través del circuito extracorpóreo **140**. El flujo plasmático (Qp) se define como Qp = Caudal sanguíneo x (1-hematocrito), donde el caudal sanguíneo es en unidades de volumen divididas por el tiempo (por ejemplo ml/min) y el hematocrito es la fracción sin unidades de volumen sanguíneo ocupada por glóbulos rojos. Por ejemplo, si el caudal sanguíneo es de 60 ml/min y el hematocrito es del 40 %, entonces la tasa máxima de ultrafiltración se ajusta para ser igual a aproximadamente 10,8 ml/min o menos.

El sistema de diálisis portátil puede tener un detector de hematocrito para determinar el hematocrito de la sangre que contiene dentro del circuito extracorpóreo **140** de la figura 1A. En ciertas realizaciones, el detector de hematocrito es una fuente de luz y un fotodetector, en el que la luz que emana de la fuente de luz se hace pasar a través de la sangre en el circuito extracorpóreo **140** y es detectada por el fotodetector. La absorción de una o más longitudes de onda de luz puede indicar el nivel de hematocrito en la sangre que entra en el dializador **130** en la vía arterial **610**. En ciertas realizaciones, el detector de hematocrito da una indicación de si la tendencia del hematocrito es insegura en lugar de dar una cuantificación numérica precisa. En ciertas realizaciones adicionales, el detector de hematocrito también puede determinar si la sangre está presente en el circuito extracorpóreo **140**, lo que puede ser útil durante los procesos de cebado del sistema o devolución de sangre al paciente, tal como se ha descrito anteriormente. Un simple detector óptico con una fuente de luz y un fotodetector también pueden usarse para detectar si hay sangre en el sistema.

En la mayoría de las nefropatías, los riñones no consiguen producir eritropoyetina, una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos. La mayoría de pacientes de NT toman un fármaco de estimulación de eritropoyetina para ayudar a producir glóbulos rojos. Estos fármacos se dosifican para mantener un hematocrito sérico previo al tratamiento del 32 %. Durante el ciclo del tratamiento de diálisis, el hematocrito puede cambiar debido a la retirada de fluido de la sangre. Los cambios del nivel de hematocrito durante el ciclo del tratamiento son una indicación de cambios del volumen sanguíneo relativo durante el tratamiento. La retirada de fluido por ultrafiltración retira fluido del plasma sanguíneo; sin embargo, se quedan glóbulos rojos en el aparato circulatorio. Dependiendo de la tasa de relleno de fluido vascular desde los tejidos, el hematocrito aumentará o disminuirá. Un hematocrito plano indica que lo más probable es que el paciente esté sobrecargado de fluido incluso al final de la terapia. Un aumento pronunciado en la pendiente del hematocrito durante la retirada de fluido puede presagiar un acontecimiento hipovolémico antes de iniciar un episodio hipotensor. Un aumento gradual del hematocrito durante el ciclo de tratamiento es, de la forma más probable, indicativo de un paciente bien dializado.

El nivel de hematocrito es proporcional a la concentración de hemoglobina. Por lo tanto, puede usarse cualquier sensor adecuado para medir la concentración de hemoglobina, tales como sensores usados en oxímetros de pulso que miden la adsorción de luz roja e infrarroja para determinar la concentración de hemoglobina oxigenada y desoxihemoglobina, respetuosamente. Los sensores de hematocrito/hemoglobina, que pueden incluir la o las fuentes de luz asociadas, pueden colocarse en cualquier ubicación adecuada. La colocación del sensor de hematocrito/hemoglobina a lo largo de la vía arterial **610** del circuito extracorpóreo **140** indicará el estado del volumen sanguíneo dentro de la circulación del paciente. La colocación del sensor de hematocrito/hemoglobina a lo largo de la vía venosa **620** del circuito extracorpóreo **140** indicará el alcance de la hemoconcentración que se produce dentro del dializador **130**. La medición del hematocrito dentro de la vía arterial **610** puede usarse para calcular Qp tal como se ha descrito anteriormente. Otras tecnologías de base óptica que pueden determinar los cambios de volumen sanguíneo relativo durante el ciclo de tratamiento también pueden usarse para determinar el estado de hidratación del paciente y si se ha retirado la cantidad apropiada de fluido.

La figura 27 muestra un esquema para un sensor de hematocrito/hemoglobina/volumen sanguíneo relativo. Una fuente de luz **713** de longitud de onda apropiada (roja o infrarroja) está situada en un lado de los tubos del circuito extracorpóreo **140** de modo que la luz que pasa a través de los tubos alcanza el detector **715**. Más luz es absorbida (y menos alcanza el detector **715**) si una concentración más alta de hemoglobina está presente en el circuito extracorpóreo **140**. Un cable **712** transporta potencia y otras señales eléctricas, si fuera apropiado, a la fuente de luz **713** desde el cuerpo del dispositivo sensor **711**, que puede contener la fuente de alimentación y otros componentes electrónicos de control o detección. El cable **717** transporta señales eléctricas desde el detector **715** a los componentes alojados en el cuerpo del dispositivo sensor **711**. Los sensores de hematocrito adecuados son conocidos, tales como un monitor CRIT-LINE de HEMAMETRICS (véase, HEMAMETRICS, CRIT-LINE hematocrit accuracy, Vol. 1, Techn Note No. 11 (Rev. D) 24 de febrero de 2003).

En otras realizaciones, el estado de hemoconcentración y de hidratación sanguínea puede detectarse y monitorizarse mediante un monitor de volumen sanguíneo relativo. El monitor de volumen sanguíneo relativo puede detectar un cambio en la concentración de soluto medido, material sólido o grupo de solutos y materiales sólidos en la sangre que son demasiado grandes para atravesar la diálisis **135** o hemofiltración **200**, que indica un cambio del volumen sanguíneo. El volumen de sangre normalmente no es medido por el monitor de volumen sanguíneo relativo. El monitor de volumen sanguíneo relativo mide el cambio del contenido de agua de la sangre durante el ciclo de

tratamiento, tal como se implica mediante un cambio de la concentración de soluto, y no requiere una cuantificación absoluta de ningún soluto particular en la sangre. El monitor de volumen sanguíneo relativo determina el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo (RBVHS) del sujeto midiendo el nivel de uno o más solutos sanguíneos o materiales sólidos en un momento cercano al comienzo del tratamiento, al que se le puede asignar un valor C_0. El nivel de los uno o más solutos sanguíneos no requiere una cuantificación absoluta; en su lugar el nivel de los uno o más solutos sanguíneos o materiales sólidos pueden notificarse como la magnitud de una señal generada por el monitor de volumen sanguíneo relativo. El nivel de los uno o más solutos se mide periódicamente en un segundo momento posterior, al que se le puede asignar un valor C_t. El estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo puede determinarse a continuación mediante la fórmula $RBVHS= C_0/C_t$.

En ciertas realizaciones, el monitor de volumen sanguíneo relativo es un sensor de hematocrito y los uno o más solutos medidos por el monitor de volumen sanguíneo relativo son hemoglobina oxigenada o desoxigenada. En ciertas otras realizaciones, el monitor de volumen sanguíneo relativo es un dispositivo que mide la velocidad de ondas sonoras ultrasónicas en la sangre. Las ondas sonoras ultrasónicas se definen como ondas sonoras que tienen una frecuencia por encima de 20.000 Hz. La velocidad de ondas sonoras ultrasónicas en la sangre es una indicación de la concentración total de proteínas en la sangre.

El estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo puede usarse de la misma manera que el hematocrito, descrito anteriormente, para determinar la eficacia de ultrafiltración. Es importante observar que, cuando se usa el volumen sanguíneo relativo, la pendiente de tendencia es inversa a la pendiente de tendencia cuando se usa un sensor de hematocrito, es decir a medida que el hematocrito aumenta, el volumen sanguíneo relativo disminuye. Un estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo plano indica que lo más probable es que el paciente esté sobrecargado con fluido incluso al final de la terapia. Una disminución pronunciada en la pendiente del estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo durante la retirada de fluido puede presagiar un acontecimiento hipovolémico antes de iniciar un episodio hipotensor. Una disminución gradual del estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo durante el ciclo de tratamiento es de la forma más probable un paciente bien dializado. En ciertas realizaciones adicionales, el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo determinado por el monitor de volumen sanguíneo relativo puede correlacionarse con un volumen de fluido de la sangre.

En el caso de que un nivel inseguro de estado de hidratación esté indicado por el nivel de hematocrito o por el estado de hidratación relativo, un controlador **801** asociado con el sistema puede detener la retirada de fluido y alertar al paciente. El controlador **801** puede programarse para retirar fluido mediante una pendiente descendente gradual en volumen sanguíneo relativo o ascendente cuando se monitoriza el hematocrito. Adicionalmente, la naturaleza distensible controlada del circuito de diálisis puede usarse para administrar una transferencia en embolada de fluido al paciente. Tal como se ha descrito anteriormente, el funcionamiento de la bomba de control **190** en la dirección de flujo de entrada causará una transferencia de volumen de fluido desde el depósito de control **191** al circuito extracorpóreo **140**. El sistema puede preprogramarse para transferir cierto volumen en embolada al paciente tras la detección de una tendencia insegura en el hematocrito o el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo.

En ciertas realizaciones, el depósito de control **191** está vacío al comienzo de una sesión de tratamiento en la que el volumen entra en el depósito de control durante el tratamiento incluyendo ultrafiltración. Por lo tanto, una infusión en embolada en respuesta a la tendencia en el hematocrito o el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo es un retorno de volumen de fluido retirado del paciente durante el tratamiento de vuelta al paciente. Cualquier volumen devuelto al paciente desde el depósito de control **191** es limpiado por el cartucho de absorbente **102** antes de la introducción en el circuito extracorpóreo **140**. Sin embargo, en otras realizaciones el depósito de control **191** puede contener un volumen de fluido al comienzo del tratamiento que puede usarse para una infusión neta de fluido en el paciente durante el ciclo de tratamiento.

Se puede proteger, además, contra la hipovolemia monitorizando simultáneamente el nivel de fluido corporal del paciente que se somete a tratamiento de hemodiálisis. La cantidad de fluido almacenado en tejidos corporales fuera de la sangre es proporcional a la impedancia que puede medirse a partir del cuerpo del paciente. Tal como se representa en la figura 28, la impedancia puede monitorizarse entre dos electrodos **703** y **705** que están fijados al torso **10** de un paciente humano. Los electrodos **703** y **705** están acoplados de forma operativa a componentes electrónicos de control y de procesamiento **701** mediante los cables. Los componentes electrónicos **701** están configurados para generar un diferencial de tensión entre los electrodos **703** y **705**, y puede medirse la corriente y calcularse la impedancia. La medición puede realizarse en modo de CC o CA. La impedancia o el ángulo de fase pueden correlacionarse con el volumen de fluido tisular. Monitores de impedancia externos **700** adecuados y componentes que pueden usarse de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento son conocidos. En ciertas otras realizaciones, pueden implantarse electrodos **703** y **705** dentro del paciente.

Un ejemplo de un sistema bien estudiado que puede usarse o modificarse para uso en el presente documento es el sistema de monitorización de estado de fluido OptiVol® de Medtronic, Inc. Dicho sistema, u otros sistemas similares, tienen procedimientos bien documentados para determinar intervalos aceptables de impedancia tisular y, por lo tanto, volumen de fluido. Véase, por ejemplo, Siegenthalar, y col. Journal of Clinical Monitoring and Computing (2010): 24: 449-451, y Wang, Am. J. Cardiology, 99 (Supl): 3G-1-G, 21 de mayo de 2007. Como alternativa o

además, la impedancia tisular puede monitorizarse durante un periodo de tiempo adecuado para establecer un punto de referencia adecuado, y pueden usarse marcadores de paciente para indicar si el paciente está sobrecargado o sub-cargado de fluido. Los datos adquiridos por el sensor de impedancia y datos de entrada respecto al estado de fluido del paciente en el momento en el que se adquieren los datos del sensor pueden usarse para establecer intervalos adecuados para valores de impedancia.

Uno o más controladores **801** asociados con el sistema de hemodiálisis pueden monitorizar el hematocrito/estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo y la impedancia/nivel de fluido corporal del paciente que se está sometiendo a tratamiento de hemodiálisis. Un nivel de hematocrito típico para un paciente de diálisis es aproximadamente el 32 %. Antes de una sesión de tratamiento, el volumen de fluido de la sangre de un paciente de nefropatía puede ser elevado, de este modo nivel de hematocritos can puede ser menor que el deseado. Los uno o más controladores **801** que monitorizan el nivel de hematocritos pueden ajustar la tasa de retirada de fluido o terminar el tratamiento de ultrafiltración cuando el nivel de hematocrito alcanza el intervalo predeterminado deseado.

El fluido dentro del cuerpo de una persona es capaz de moverse desde el tejido corporal a la sangre y viceversa. Por lo tanto, los niveles apropiados de fluido en un paciente pueden describirse en términos de una proporción de fluido tisular respecto a volumen sanguíneo, según lo medido por el nivel de hematocrito. El nivel de hematocrito del nivel de fluido corporal puede monitorizarse independientemente, tal como se ha descrito anteriormente. En general, la sangre es aproximadamente el 7 % de peso corporal y el fluido tisular total es aproximadamente el 60 % del peso corporal (incluyendo sangre, fluido extracelular e intracelular). Por lo tanto, una proporción típica de fluido tisular respecto a volumen de fluido sanguíneo de un individuo sano está en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 9:1 o puede estar en un intervalo de 5:1 a 9:1. Una proporción medida por encima de este intervalo indica que la sangre está siendo extraída demasiado deprisa para permitir el equilibrado adecuado de fluido entre la sangre y los tejidos del paciente. La retirada del fluido puede modificarse, detenerse o una embolada de fluido administrarse según sea apropiado y preprogramarse en los uno o más controladores **801** del sistema de hemodiálisis.

Detección de desconexión de la aguja o el catéter

Está bien establecido en la técnica que la presión no siempre es un medio fiable para detectar separaciones del retorno de sangre venosa del acceso del paciente. Si este acontecimiento se produce, existe el riesgo de una pérdida de sangre potencialmente letal y posible exanguinación. Puede usarse una alfombra o soporte conductor para detectar fugas de sangre al controlador. El controlador puede asumir entonces los medios apropiadas para proteger al paciente deteniendo la bomba sanguínea y alertando al paciente. Otros medios para detectar desconexiones de la aguja o el catéter pueden incorporarse en el sistema tales como monitorización de la impedancia a través de las dos agujas o uso de pulsos de presión.

Control del infundido

Tal como se ha descrito anteriormente, puede añadirse un tampón de bicarbonato al circuito de dializado **141** para mantener un pH fisiológico y un recipiente de infundido puede añadir cationes para reemplazar los electrolitos necesarios retirados por el cartucho de absorbente **102**. En algunas realizaciones, el segundo depósito es un depósito de agua **173** y la bomba del segundo depósito es una bomba de agua **174** que también puede estar presente para añadir agua, agua corriente o agua purificada al circuito de diálisis **141** (o circuito de hemofiltración **142**) según sea necesario, tal como se muestra en la figura 29. Por ejemplo, puede añadirse agua como diluyente según sea necesario para diluir la conductividad y la concentración de iones sodio si otros métodos para reducir concentración de iones sodio son insatisfactorios. La adición de agua como diluyente puede ser particularmente apropiada cuando es necesario para desviar dializado y/o filtrado a través de la trayectoria de derivación **136** debido a que la conductividad está fuera de un intervalo apropiado. Como alternativa, el depósito **173** puede contener una solución que tiene una composición fisiológica compatible que se usará como un dializado o fluido de reemplazo que puede añadirse al circuito de diálisis **141** y/o al circuito de hemofiltración **174** según sea necesario. Los expertos en la materia reconocerán que la inclusión del depósito de agua **173** y la bomba **174** son opcionales y que el recipiente **173** y la bomba **174** pueden estar incluidos con cualquier realización de un sistema de hemodiálisis o hemofiltración descrito en el presente documento. La conductividad del ultrafiltrado o el fluido de reemplazo en el circuito de hemofiltración **142** pueden monitorizarse mediante medidores de conductividad **104** y **160**, tal como se ha descrito. Tal como se muestra en la figura 29, agua puede ser añadida por una bomba **174** en una posición después del cartucho de absorbente **102**; sin embargo, los expertos en la materia reconocerán que puede añadirse agua al circuito de diálisis **141** y/o circuito de hemofiltración **174** en cualquier ubicación conveniente, y más particularmente antes del cartucho de absorbente en el que dicha colocación podría ser más segura desde un punto de vista del riesgo debido al posible riesgo de hemólisis.

Depósito de agua para control del aclaramiento convectivo

Tal como se ha descrito anteriormente, el depósito de agua **173** y la bomba **174** puede estar presente en cualquier realización de los sistemas descritos en el presente documento, incluyendo los sistemas de la figura 1A y B. Tal como se ha descrito anteriormente, la bomba de control **190** puede hacerse funcionar de manera bidireccional para

ayudar en la realización de aclaramiento convectivo. Específicamente, la bomba de control puede hacerse funcionar en la dirección de flujo de salida para provocar el movimiento de fluido desde el circuito extracorpóreo **140** al interior del circuito de diálisis **141** y en la dirección de flujo de entrada para provocar el movimiento de fluido desde el circuito de diálisis **141** al interior del circuito extracorpóreo **141**.

En ciertas realizaciones, el funcionamiento de la bomba de control **190** en la dirección de flujo de entrada puede sustituirse con el funcionamiento de la bomba **174** para impulsar líquido desde el depósito **173** al interior del circuito de diálisis **141** y posteriormente provocar el movimiento de fluido desde el circuito de diálisis **141** al circuito extracorpóreo a través de la membrana de diálisis **135**. La bomba de control **190** puede usarse para el movimiento de fluido en la dirección opuesta a través de la membrana de diálisis **135**. La bomba **174** y el depósito **173** se usan para la realización de aclaramiento convectivo en realizaciones de la invención donde el volumen vacío total del circuito de diálisis y el dializado de trabajo es menor de aproximadamente 0,5 l, o en realizaciones donde el volumen vacío del circuito de diálisis y el dializado de trabajo es menor de 1 l.

En ciertas realizaciones, el volumen de fluido contenido por el depósito **173** es de aproximadamente 1 l o menos, o aproximadamente 0,5 l o menos. En ciertas realizaciones, el volumen del fluido contenido por el depósito es de aproximadamente 0,1 l a aproximadamente 1 l, de aproximadamente 0,2 l a aproximadamente 0,8 l, de aproximadamente 0,5 l a aproximadamente 1 l, de aproximadamente 0,6 l a aproximadamente 1 l, de aproximadamente 0,5 l a aproximadamente 0,8 l o de aproximadamente 0,2 l a aproximadamente 0,8 l.

Aplicaciones y usos adicionales

Un experto en la materia reconocerá fácilmente que las innovaciones desveladas en el presente documento no están limitadas a ninguna aplicación específica incluyendo no estar limitada a la retirada de especies de impureza o de desecho de la sangre o cualquier otro fluido biológico o corporal. El sistema que tiene un circuito de diálisis de distensibilidad controlada **141** y un circuito adicional sin un requisito para distensibilidad específicamente controlada (por ejemplo circuito extracorpóreo **140**) puede aplicarse a cualquier aplicación donde se aplique difusión o purificación basada en membrana. Es decir, la diálisis o difusión selectiva a través de una membrana permeable selectivamente se usa en numerosas aplicaciones donde al menos dos fluidos se ponen en contacto a través de una membrana permeable selectivamente para permitir el intercambio de material entre los fluidos. Las innovaciones desveladas en el presente documento permiten que se produzca un proceso de difusión selectiva mientras se permite el control preciso del flujo de fluido neto a través de la membrana permeable selectivamente.

Los expertos en la materia entenderán que el circuito extracorpóreo **140** para transportar sangre puede sustituirse con otro circuito **140** para hacer circular cualquier fluido adecuado, en el que el volumen de fluido transferido entre el fluido externo y el fluido en el circuito de diálisis **141** puede controlarse. Por ejemplo, los sistemas descritos pueden aplicarse a intercambio de tampón para composiciones farmacéuticas, tales como suspensiones acuosas de biomoléculas que incluyen oligonucleótidos, proteínas y/o péptidos, etc. Específicamente, el circuito **140** puede adaptarse para ser un circuito externo **140** que está configurado para hacer circular una composición farmacéutica que contiene una solución o suspensión de biomoléculas. Concentrar una solución o suspensión que contiene biomoléculas a menudo es problemático; sin embargo, a menudo es un requisito que las composiciones farmacéuticas se proporcionen a concentraciones muy específicas. Un procedimiento común para concentrar dichas soluciones y suspensiones en ultrafiltración, donde una solución o suspensión de biomoléculas se pone en contacto con una membrana de ultrafiltración con fuerza centrífuga usada para impulsar agua a través de la membrana de ultrafiltración para generar una solución o suspensión más concentrada. Sin embargo, la ultrafiltración es cara y a menudo se desarrollan problemas de solubilidad durante el proceso donde biomoléculas caras se pierden durante el proceso. Por lo tanto, una vez que una solución o suspensión de biomoléculas se prepara a una concentración deseada, es ventajoso evitar cambios adicionales de concentración.

Se conocen varias técnicas para conseguir intercambio de tampón para una solución o suspensión de biomoléculas farmacéutica u otra acuosa. Sin embargo, las técnicas comunes a menudo casan cambios incontrolables de volumen y concentración, tales como cromatografía de exclusión por tamaño. Los sistemas descritos en el presente documento pueden usarse para afectar el intercambio de tampón sin cambio adicional alguno de concentración o con un cambio controlado de concentración.

Un fluido externo que es una solución o suspensión de biomoléculas en un primer tampón puede proporcionarse y transportarse a través del circuito externo **140**. Un segundo tampón puede proporcionarse y transportarse en el circuito de diálisis **141**. El movimiento de fluido a través del dializador **130** puede impedirse para mantener la concentración de la solución o suspensión de biomoléculas durante el intercambio de tampón. Como alternativa, la solución o suspensión de biomoléculas puede diluirse selectivamente a una concentración deseada mediante el funcionamiento de la bomba de control **190** para permitir un movimiento controlado de un volumen del segundo tampón a través de la membrana en el dializador **130**. El segundo tampón presente en el circuito de diálisis **141** puede regenerarse durante el funcionamiento a través de cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, una resina de desionización aniónica/catiónica mixta puede estar provista en el cartucho de absorbente **102** para retirar todas las sales tampón seguido por regeneración del segundo tampón mediante infusión de un tampón concentrado usando la bomba de infundido **180**, tal como se ha descrito anteriormente.

Control del sistema

Tal como se ha descrito anteriormente, los sistemas descritos en el presente documento tienen varios componentes dinámicos que incluyen bombas y válvulas así como detectores que determinan el estado del sistema. Tal como se aplica en toda esta divulgación, el funcionamiento del sistema bajo el control del controlador puede referirse a un único controlador o múltiples controladores que tienen una función independiente o solapante. Un controlador se refiere a un dispositivo que tiene un microprocesador programable y una memoria asociada.

La figura 30 muestra uno o más controladores **801** capaces de enviar y recibir datos o instrucciones de varios componentes del sistema. Los uno o más controladores **801** pueden ser más de una unidad de microprocesador. Específicamente, los uno o más controladores **801** son capaces de controlar el caudal de la bomba y la dirección de bombeo de la bomba sanguínea **125**, la bomba de dializado **138**, la bomba de filtrado **139** y la bomba de control **190** junto con el funcionamiento de la válvula **150**, la válvula **158**, la válvula **212** y la válvula **515**. El funcionamiento de la bomba de heparina **181**, la bomba de bicarbonato **505** y la bomba de infundido **181** está además bajo el control de los uno o más controladores **801**. En sistemas de dos controladores, un controlador puede usarse para controlar el proceso y el otro controlador puede usarse para monitorizar el sistema y proteger si el control no es correcto. Como alternativa, en sistemas de un controlador, los procesos que controlan o protegen pueden ser procesos independientes dentro del mismo controlador.

Los uno o más controladores **801** también reciben datos de los diversos medidores y detectores incorporados en el sistema incluyendo medidores de presión **134**, **135** y **137**, detectores ópticos y/o de aire-fluido **201**, **202** y **203**, detectores de conductividad **101**, **104** y **160** y detector de fugas sanguíneas **560**. Opcionalmente, un detector, tal como un detector de tipo conmutador de presión, un conmutador magnético, o un detector óptico, puede estar presente para determinar el estado de conexión del conector rápido **550**. Los uno o más controladores **801** son capaces de detener o modificar el funcionamiento del sistema para proteger al paciente de una lectura de presión insegura que indica un malfuncionamiento o las presencias de aire en el circuito extracorpóreo **140**, un nivel de conductividad inseguro o detección de una fuga de sangre en el dializador **130**. Los uno o más controladores son capaces de detener cualquiera de las bombas de los sistemas o accionar la válvula **150** para evitar el dializador **130**. Además, los uno o más controladores **801** pueden modificar o detener el funcionamiento del sistema basándose en las lecturas de conductividad de los medidores de conductividad **101** y **104** así como calcular una cantidad de absorción de urea por el cartucho de absorbente **102** y/o sodio que entra o sale del sistema a través de la bomba de control **190**. En sistemas de dos controladores, un controlador puede usarse para controlar el proceso y el otro controlador puede usarse para monitorizar y proteger si el control no es correcto.

En ciertas realizaciones, los uno o más controladores **801** están ubicados a distancia de los circuitos de diálisis y extracorpóreo. Uno de los controladores **801** puede ser un dispositivo que puede enviar y recibir datos e instrucciones a través de una conexión por cable o inalámbrica con el sistema de diálisis portátil. Estos datos pueden transferirse automáticamente a un registro médico electrónico para grabación automática de datos del paciente o un dispositivo de diagnóstico si el sistema funciona mal. Ciertas funciones de controlador, por ejemplo, pueden ser realizadas por una aplicación que es ejecutada en un dispositivo informático multiusos tal como un teléfono móvil, tableta, PC o PDA. En ciertas realizaciones, un controlador **801** que está a distancia del sistema de diálisis portátil es capaz de funcionar a través de una conexión por cable al sistema de diálisis portátil para permitir el funcionamiento en entornos hospitalarios o aviones donde el uso de tecnología inalámbrica está restringido.

Ubicando uno o más de los controladores **801** a distancia del sistema de diálisis portátil, la mayoría de la potencia de procesamiento no tiene que ser portada por el paciente, rebajando de este modo el peso del dispositivo. Los dispositivos y métodos para controlar un dispositivo a través de tecnología inalámbrica se conocen en la técnica. Las señales inalámbricas pueden emplear confirmación de señales, algoritmos de codificación digital, sumas de verificación y otras verificaciones para minimizar los efectos de interferencia y para permitir que sistemas similares funcionen en la misma área. El sistema puede tener una característica de seguridad para detener el dispositivo si la señal de control inalámbrica es interrumpida o comprometida.

Será evidente para un experto en la materia que pueden realizarse diversas combinaciones y/o modificaciones y variaciones al sistema de diálisis portátil dependiendo de las necesidades específicas para funcionamiento. Además, características ilustradas o descritas como formando parte de una realización pueden usarse en otra realización para dar aún una realización adicional.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para realizar tratamiento de reemplazo renal o para realizar tratamiento de reemplazo renal con aclaramiento convectivo mejorado y riesgo de coagulación sanguínea reducido, que comprende:
un sistema de hemodiálisis que tiene:
(i) un circuito de diálisis de distensibilidad controlada que tiene un volumen sustancialmente inflexible;
(ii) un circuito extracorpóreo (140) que tiene un conducto para recibir sangre de un sujeto y un conducto para devolver sangre al sujeto, y una bomba sanguínea (125) para transportar sangre desde el sujeto, al dializador (130) y de vuelta al sujeto; y
(iii) un dializador (130) con una membrana de diálisis (135) en el que sangre y un dializado contactan con diferentes lados de la membrana de diálisis (135), un extremo de entrada (161) de sangre para recibir sangre, un extremo de salida (162) de sangre para que la sangre salga del dializador (130), un extremo de entrada (194) de dializado para recibir dializado y un extremo de salida (196) de dializado para permitir que el dializado salga del dializador (130);
en el que el circuito de diálisis de distensibilidad controlada comprende:
(iv) un circuito de diálisis (141) que tiene un cartucho de absorbente (102) para retirar al menos una especie de impureza o de desecho del dializado, uno o más conductos (191) para transportar dializado entre el cartucho de absorbente (102) y el dializador (130), y una bomba de dializado (138) para transportar dializado desde el cartucho de absorbente (102), al dializador (130) y de vuelta al cartucho de absorbente (102), teniendo el cartucho de absorbente (102) un extremo de entrada (197) de dializado y un extremo de salida (195) de dializado;
(v) una bomba de control (190) configurada para mover fluido bidireccionalmente entre el circuito de diálisis (141) y el circuito extracorpóreo (140), y donde un flujo de fluido que se mueve entre el circuito extracorpóreo (140) y el circuito de diálisis (141) es cambiado por el caudal al cual la bomba de control (190) está funcionando;
(vi) un primer depósito de control (192) configurado para almacenar fluido retirado del circuito de diálisis (141) por la bomba de control (190) y configurado para almacenar fluido que puede añadirse al circuito de diálisis (141) por la bomba de control (190); y
(vii) uno o más controladores (801) para controlar un caudal de la bomba de control (190), un caudal de la bomba sanguínea (125) y un caudal de la bomba de dializado (138).

2. El sistema de la reivindicación 1, con la condición de que la bomba sanguínea y la bomba de dializado no sean bombas pulsátiles.

3. El sistema de la reivindicación 1, en el que la bomba de control está configurada para añadir un volumen de fluido al circuito de diálisis de modo que sustancialmente el mismo volumen de fluido sea transferido al cuerpo del sujeto, y en el que la bomba de control está configurada para retirar un volumen neto de fluido del circuito de diálisis de modo que sustancialmente el mismo volumen de fluido sea transferido desde el cuerpo del sujeto al sistema para realizar tratamiento de reemplazo renal.

4. El sistema de la reivindicación 1, en el que el volumen del dializado dentro del circuito de diálisis es un volumen sustancialmente inflexible.

5. El sistema de la reivindicación 1, en el que un espacio de volumen vacío para alojar el dializado en el cartucho de absorbente, el dializador, y conductos que constituyen el circuito de diálisis tiene un volumen sustancialmente inflexible.

6. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un monitor de volumen sanguíneo relativo para determinar el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo (RBVHS) de la sangre en el circuito extracorpóreo, el monitor de volumen sanguíneo relativo configurado para enviar información a los uno o más controladores, en el que el monitor de volumen sanguíneo relativo determina el nivel de uno o más solutos en la sangre en un primer momento (C_0) y determina el nivel de los uno o más solutos en la sangre en un segundo momento más tarde que el primer momento (C_t), y el estado de hidratación de volumen sanguíneo relativo se calcula mediante la fórmula formula $RBVHS=C_0/C_t$, en el que opcionalmente el monitor de volumen sanguíneo relativo está configurado para determinar el volumen de fluido de la sangre en una posición anterior a que la sangre entre en el dializador.

7. El sistema de la reivindicación 1, en el que los uno o más controladores controlan el funcionamiento de la bomba de control para conmutar de forma intermitente entre una dirección de flujo de salida para mover fluido a través de la membrana de diálisis desde el circuito extracorpóreo hasta el circuito de diálisis y una segunda dirección de flujo de entrada para mover fluido a través de la membrana de diálisis desde el circuito de diálisis hasta el circuito extracorpóreo.

8. El sistema de la reivindicación 1, en el que los uno o más controladores controlan la bomba sanguínea y la bomba de dializado de modo que una relación del caudal de sangre respecto a dializado a través del dializador sea de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 3:1.

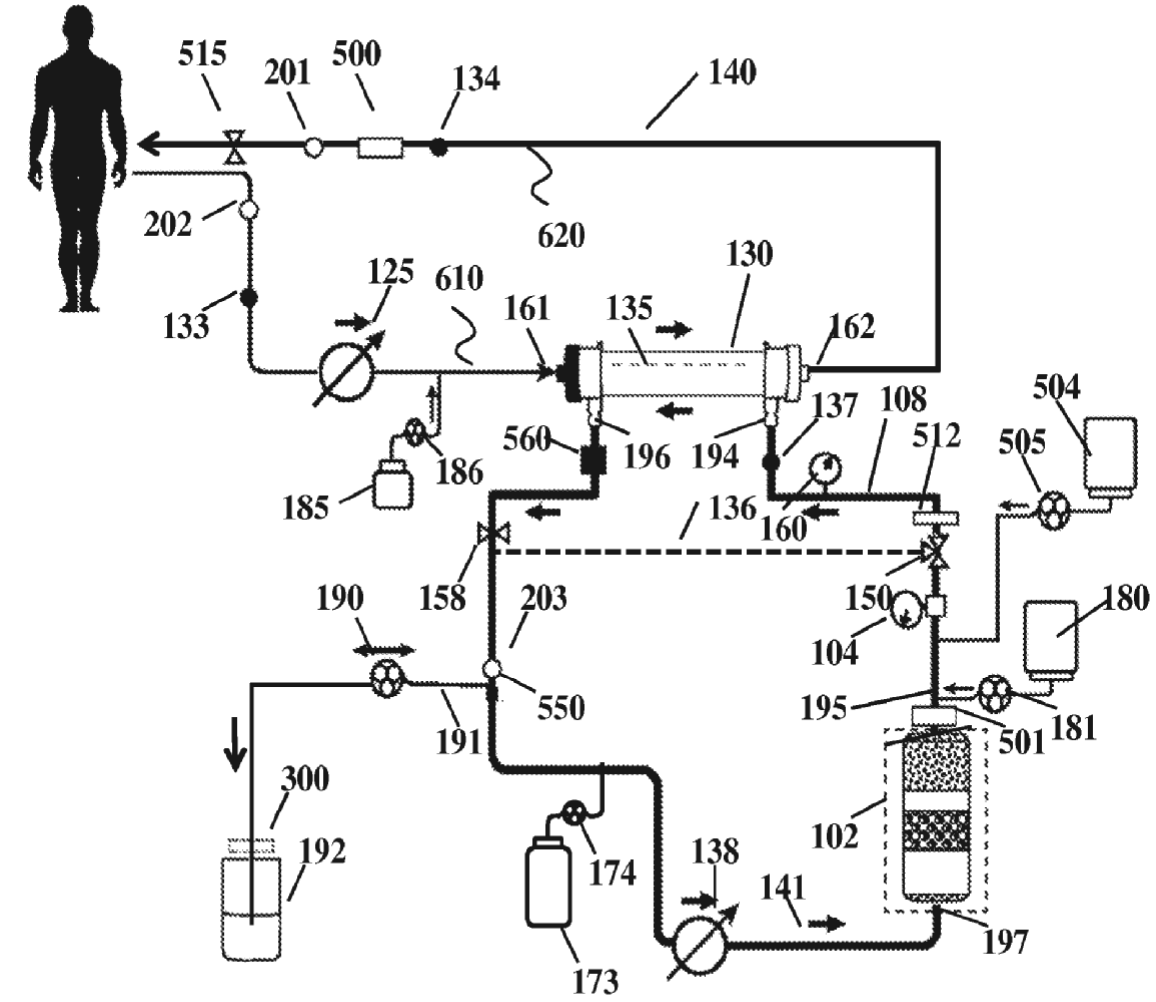
9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un segundo depósito de control para almacenar fluido que puede ser añadido al circuito de diálisis por la bomba de control cuando el primer depósito de control se usa solamente para almacenar fluido retirado del circuito de diálisis por la bomba de control.

10. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:
un primer medidor de conductividad (104) para medir la conductividad del dializado en una posición entre el dializador y el extremo de entrada de dializado del cartucho de absorbente;
un segundo medidor de conductividad para medir la conductividad del dializado en una posición entre el extremo de salida de dializado del cartucho de absorbente y el dializador; y
uno o más controladores para comparar la conductividad medida por el primer medidor de conductividad y el segundo medidor de conductividad y calcular la cantidad de urea absorbida por el cartucho de absorbente.

11. El sistema de la reivindicación 10, en el que los uno o más controladores calculan la cantidad de urea absorbida por el cartucho de absorbente:
calculando una conductividad de partida sustrayendo una conductividad atribuida a una concentración sustancialmente constante de iones Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^{+} en el dializado de una conductividad medida por el primer medidor de conductividad;
calcular una conductividad de salida corregida sustrayendo un aumento de conductividad atribuido a un intercambio de iones Ca^{2+}, Mg^{2+} y K^{+} por iones Na^{+} por el cartucho de absorbente de una conductividad medida por el segundo medidor de conductividad; y
calcular un aumento de conductividad a partir del intercambio de NH_4^{+} por iones Na^{+} por el cartucho de absorbente sustrayendo la conductividad de partida de la conductividad de salida corregida.

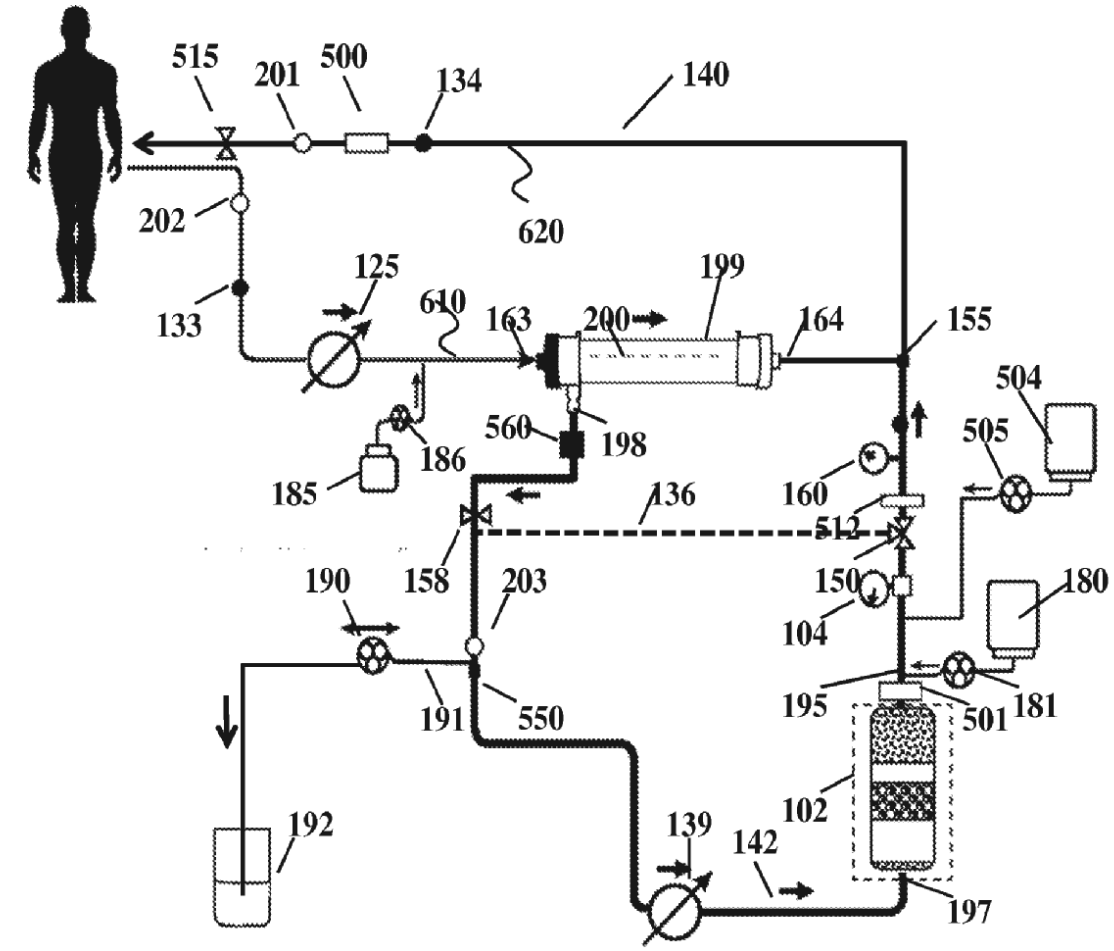
12. Un sistema para realizar tratamiento de reemplazo renal, que comprende:
un sistema de hemofiltración que tiene:
(i) un circuito de filtración de distensibilidad controlada que tiene un volumen sustancialmente inflexible;
(ii) un circuito extracorpóreo (140) que tiene un conducto para recibir sangre de un sujeto y un conducto para devolver sangre al sujeto, y una bomba sanguínea para transportar sangre desde el sujeto, al hemofiltro y de vuelta al sujeto; y
(iii) un hemofiltro (199) con una membrana de hemofiltración (200), un extremo de entrada de sangre para recibir sangre, un extremo de salida de sangre para permitir que la sangre salga del hemofiltro, y una salida de ultrafiltración (198) para permitir que un ultrafiltrado salga del hemofiltro;
en el que el circuito de filtración de distensibilidad controlada comprende:
(iv) un circuito de hemofiltración (142) que tiene un cartucho de absorbente para retirar al menos una especie de impureza o de desecho del ultrafiltrado para generar un fluido de reemplazo, en el que el ultrafiltrado entre en un extremo de entrada del cartucho de absorbente y un fluido de reemplazo salga por un extremo de salida del cartucho de absorbente, teniendo el circuito de hemofiltración uno o más conductos y una bomba de filtrado (139) para transportar el ultrafiltrado desde el hemofiltro al cartucho de absorbente y para infundir la solución de reemplazo al interior del circuito extracorpóreo;
(v) una bomba de control (190) configurada para mover fluido bidireccionalmente entre el circuito de hemofiltración y el circuito extracorpóreo, y donde un flujo de fluido que se mueve entre el circuito extracorpóreo y el circuito de diálisis es cambiado por el caudal al cual la bomba de control está funcionando;
(vi) un depósito de control (192) configurado para almacenar fluido retirado del circuito de hemofiltración por la bomba de control o configurado para almacenar fluido que puede ser añadido al circuito de hemofiltración por la bomba de control; y
(vii) uno o más controladores para controlar un caudal de la bomba sanguínea y un caudal de la bomba de filtrado.

13. El sistema de la reivindicación 12, en el que un caudal de transporte de la solución de reemplazo es sustancialmente igual al caudal de funcionamiento de la bomba de filtrado.



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 1A



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 1B

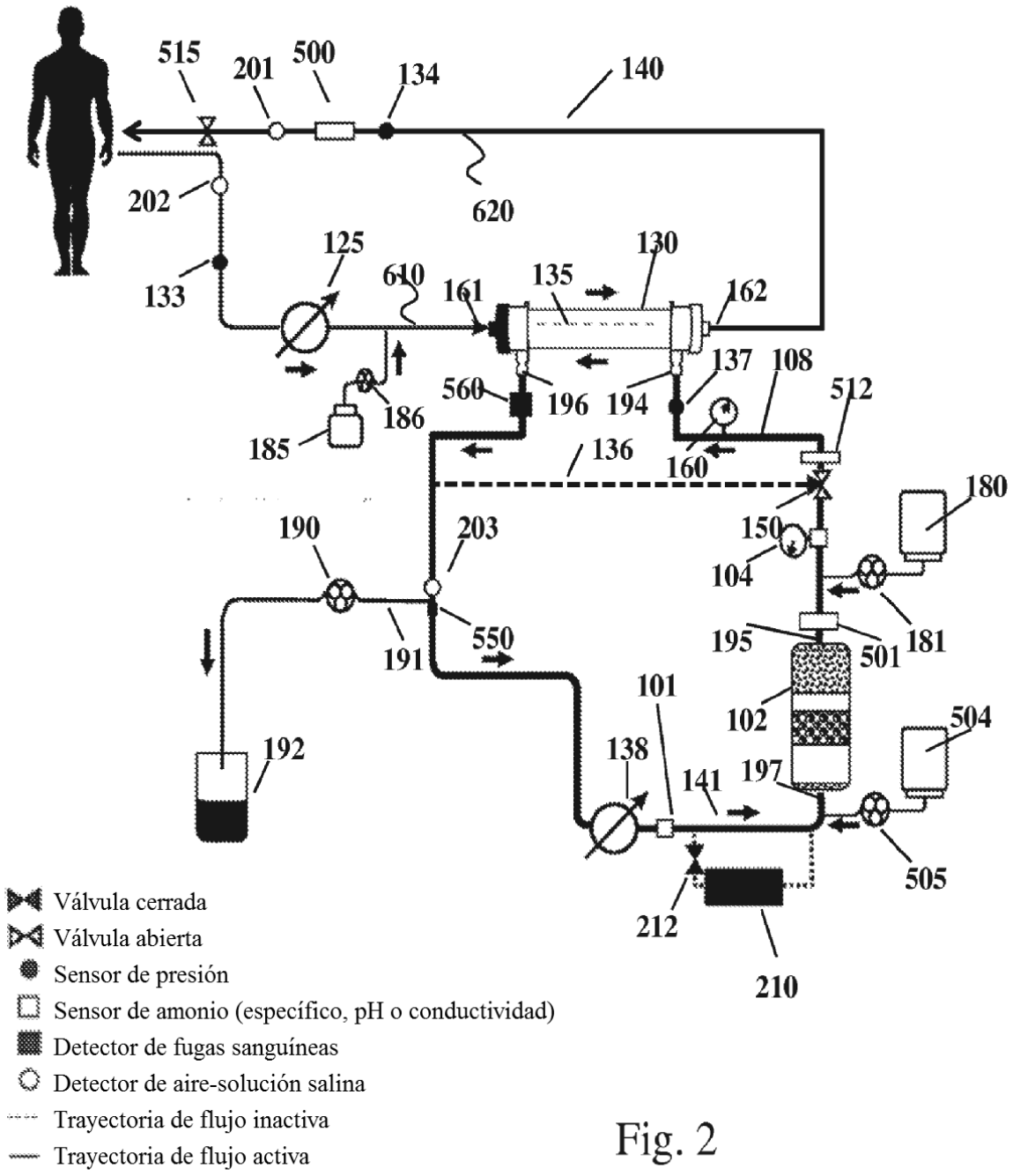

515
201
500
134
140
620
202
125
610
161
135
130
162
133
137
108
560
196
194
512
186
185
136
160
180
190
203
150
104
181
191
550
195
501
101
102
504
192
138
141
197
505
212
210
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 2

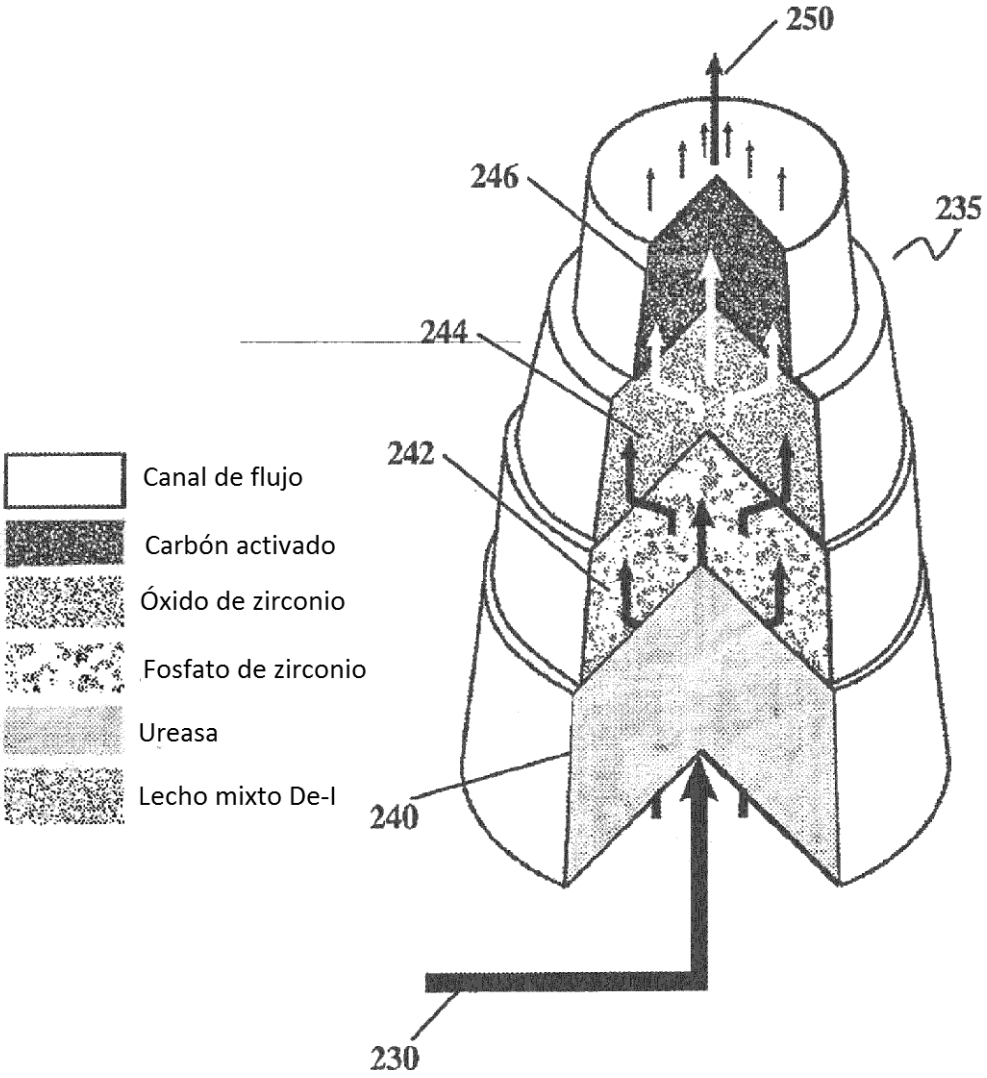

250
246
235
244
242
240
230
Canal de flujo
Carbón activado
Óxido de zirconio
Fosfato de zirconio
Ureasa
Lecho mixto De-I

Fig. 3A

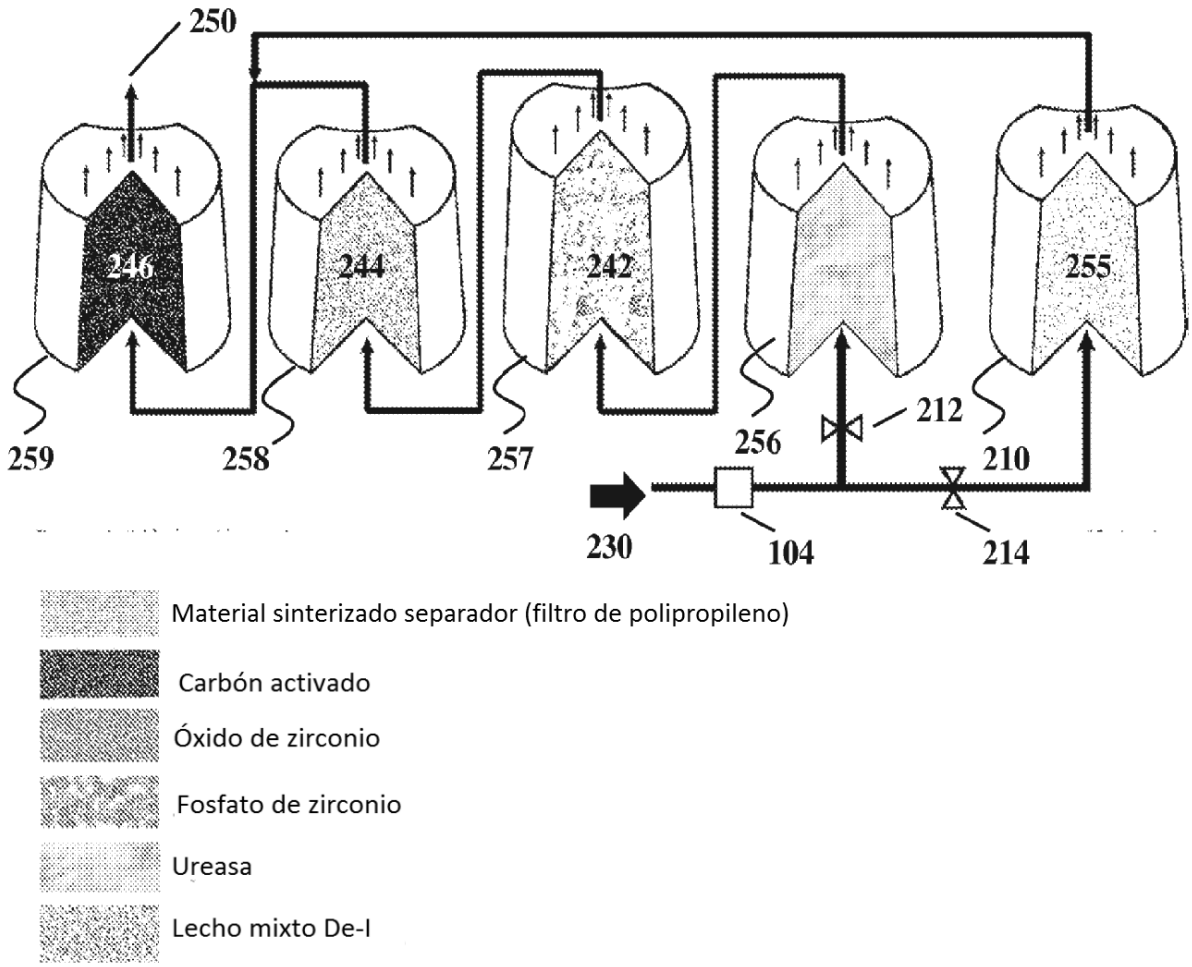

250
246
244
242
255
259
258
257
256
212
210
230
104
214
Material sinterizado separador (filtro de polipropileno)
Carbón activado
Óxido de zirconio
Fosfato de zirconio
Ureasa
Lecho mixto De-I

Fig. 3B

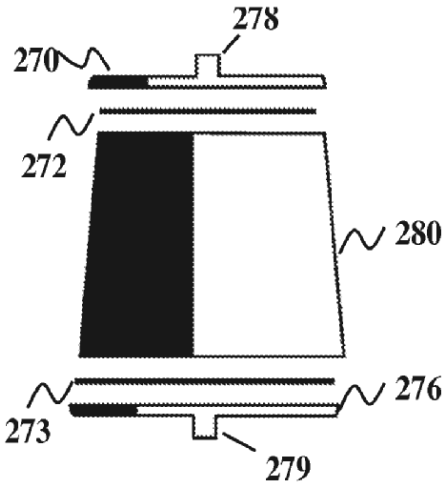


Figura 3C

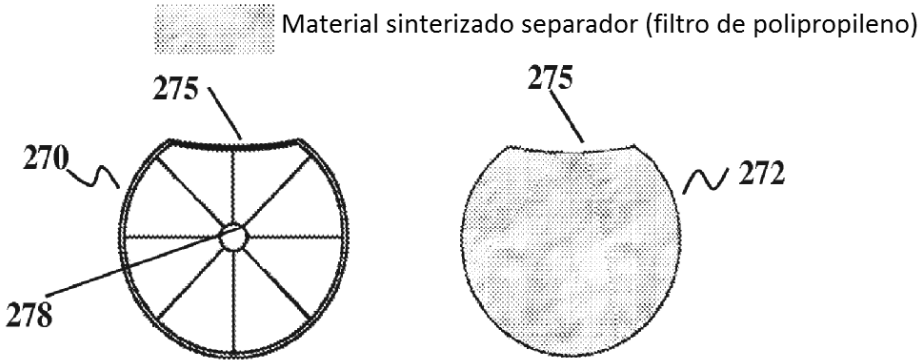


Figura 3D

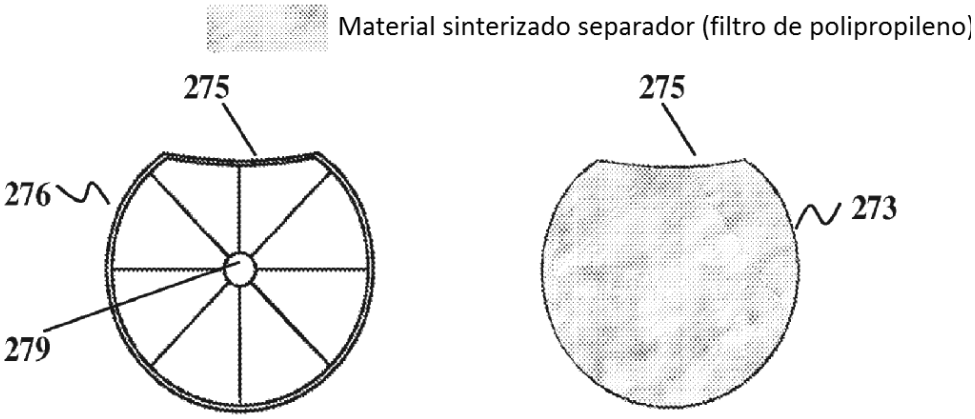


Figura 3E

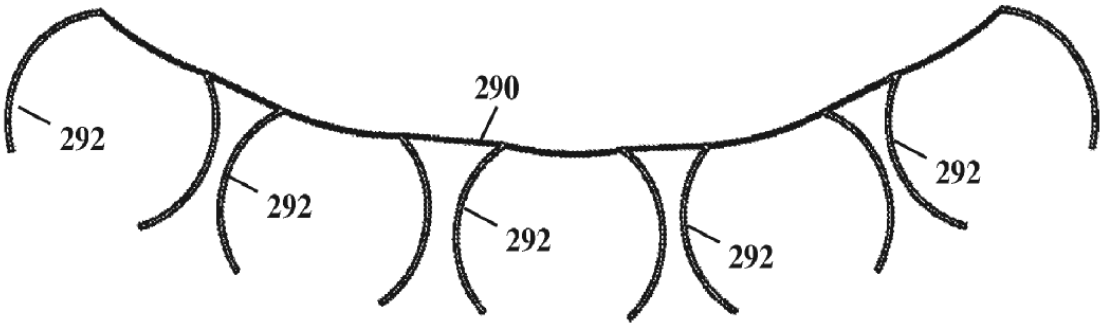


Figura 4A

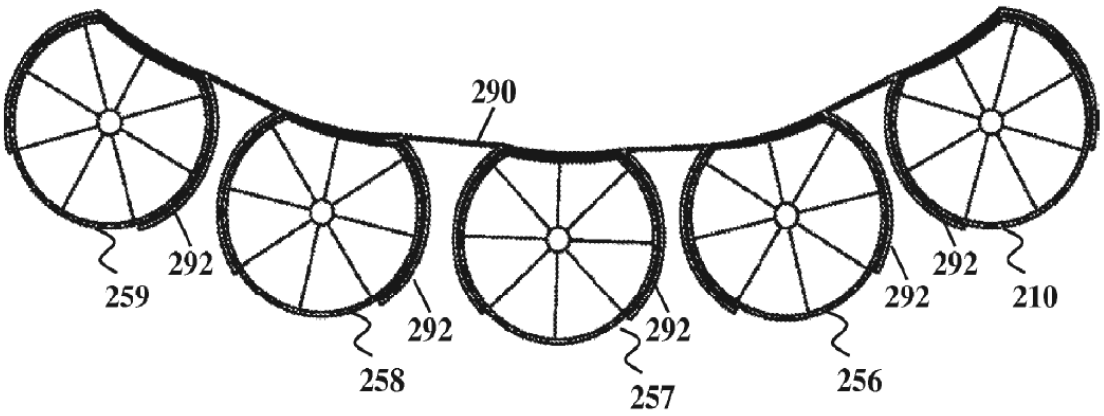


Figura 4B

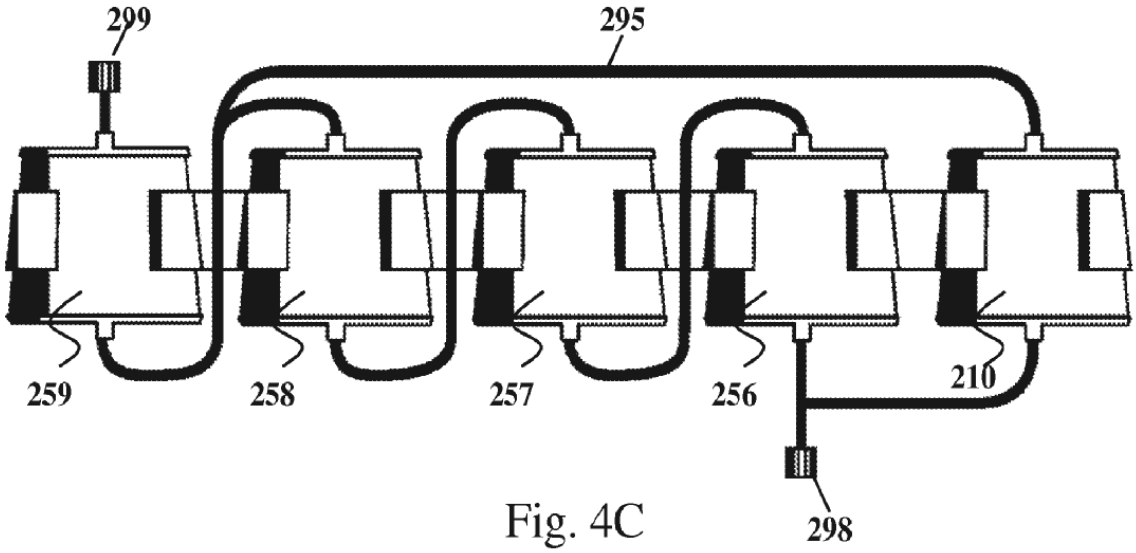


Fig. 4C

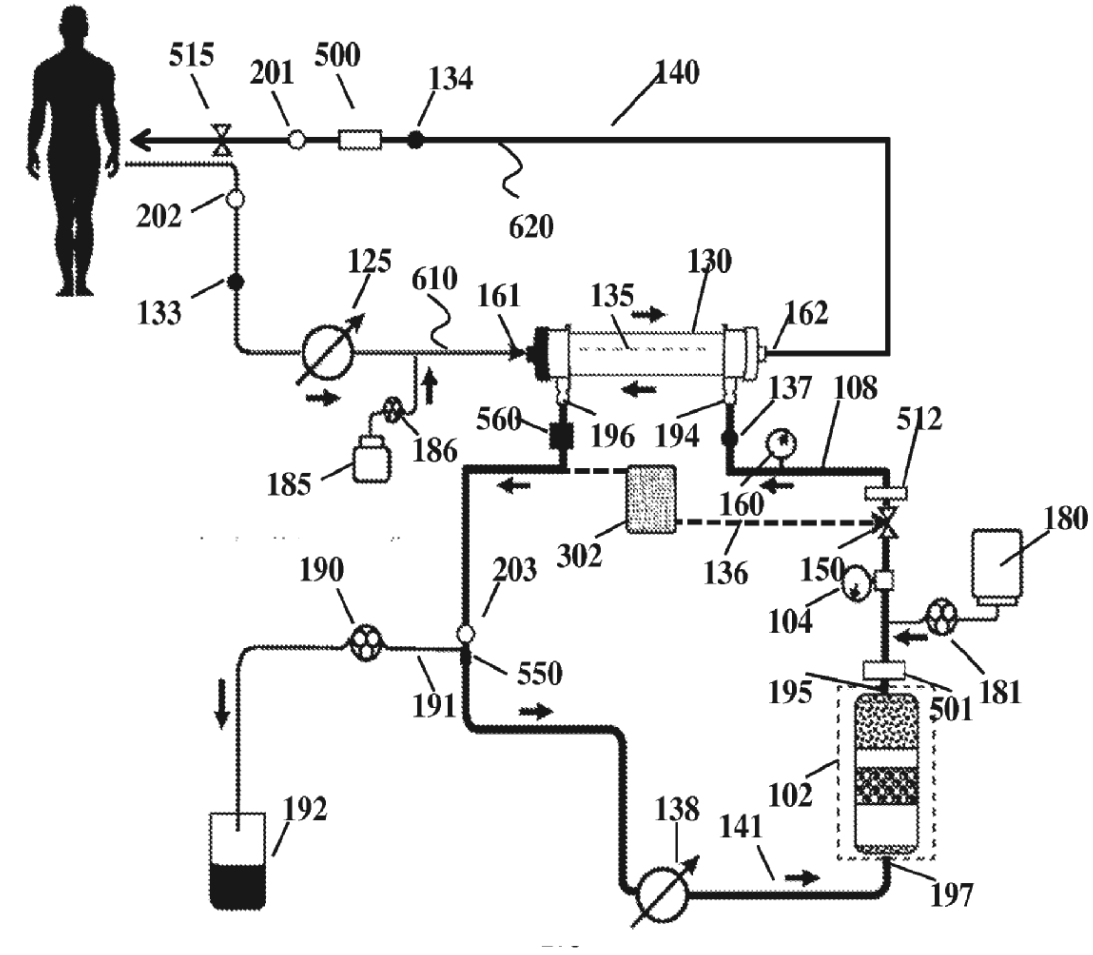
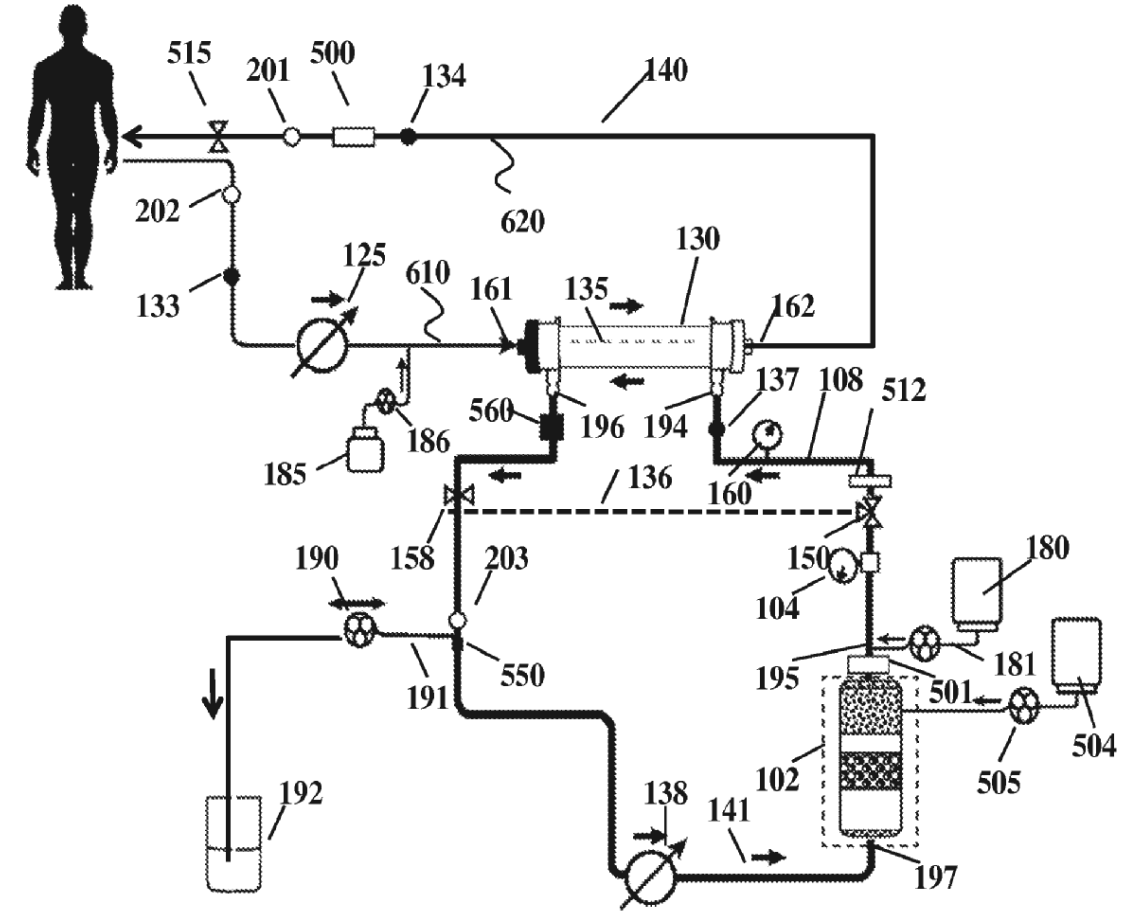
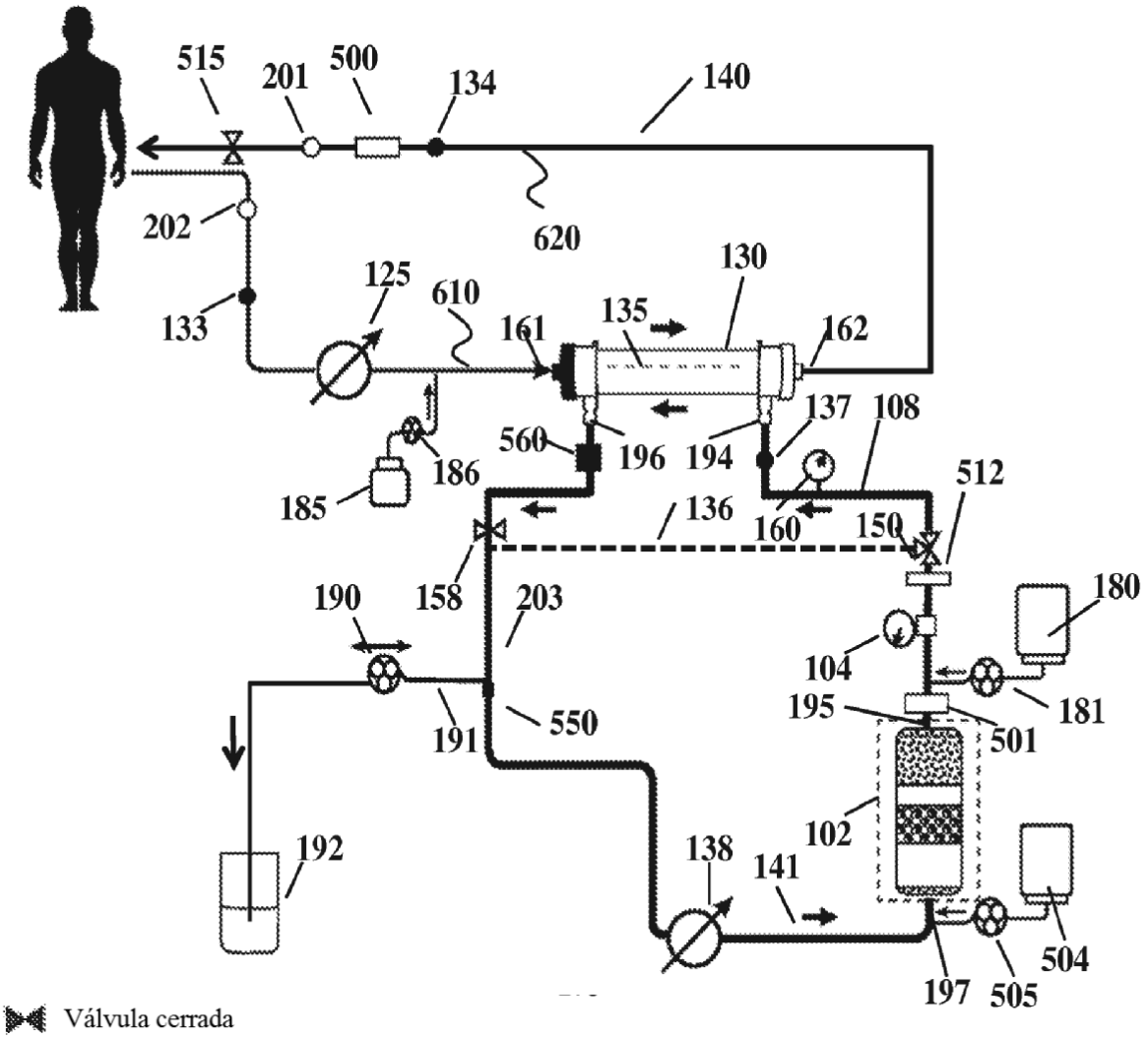

515
201
500
134
140
620
202
125
610
161
135
130
162
133
137
108
512
560
196
194
186
185
160
180
302
136
150
190
203
104
550
191
195
501
181
102
192
138
141
197
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 5



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 6



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 7

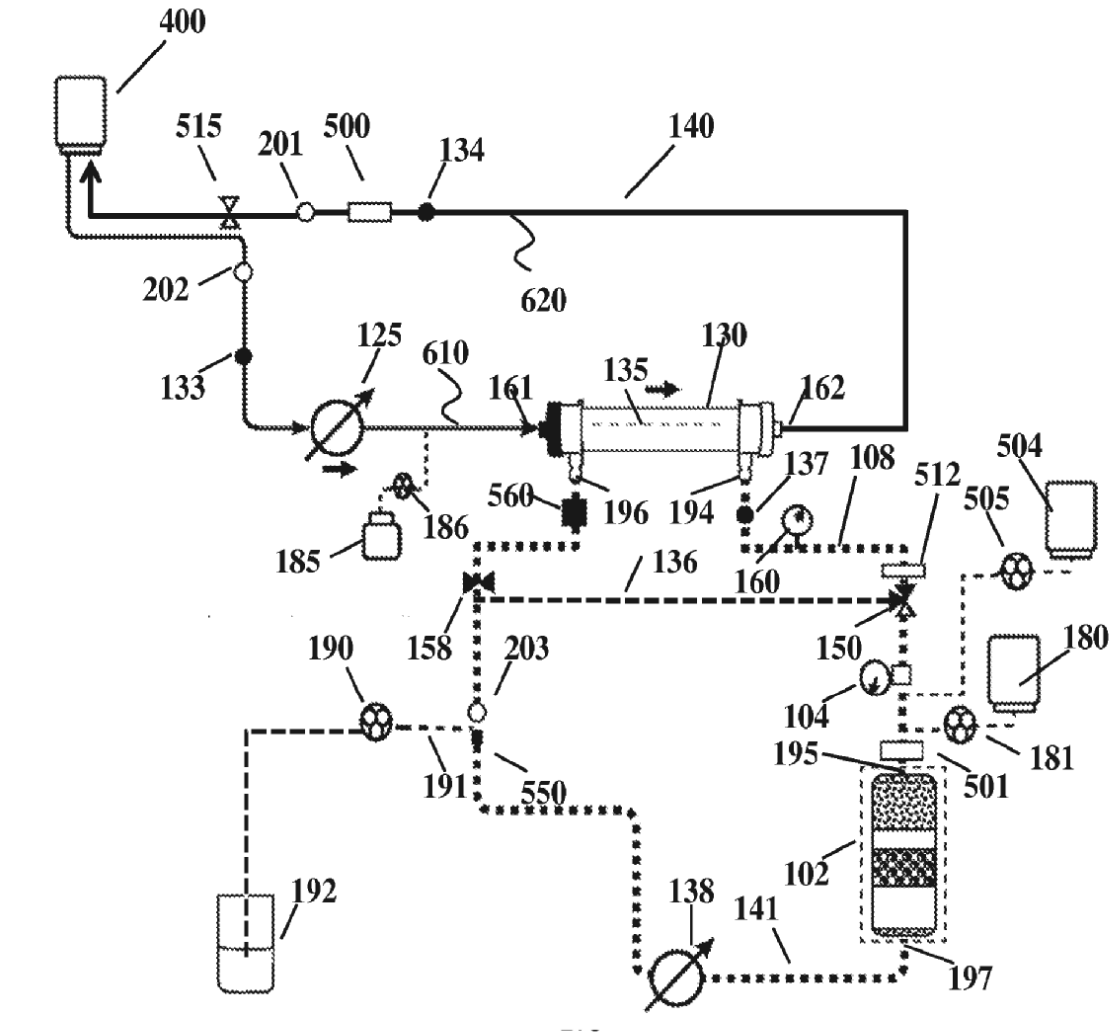
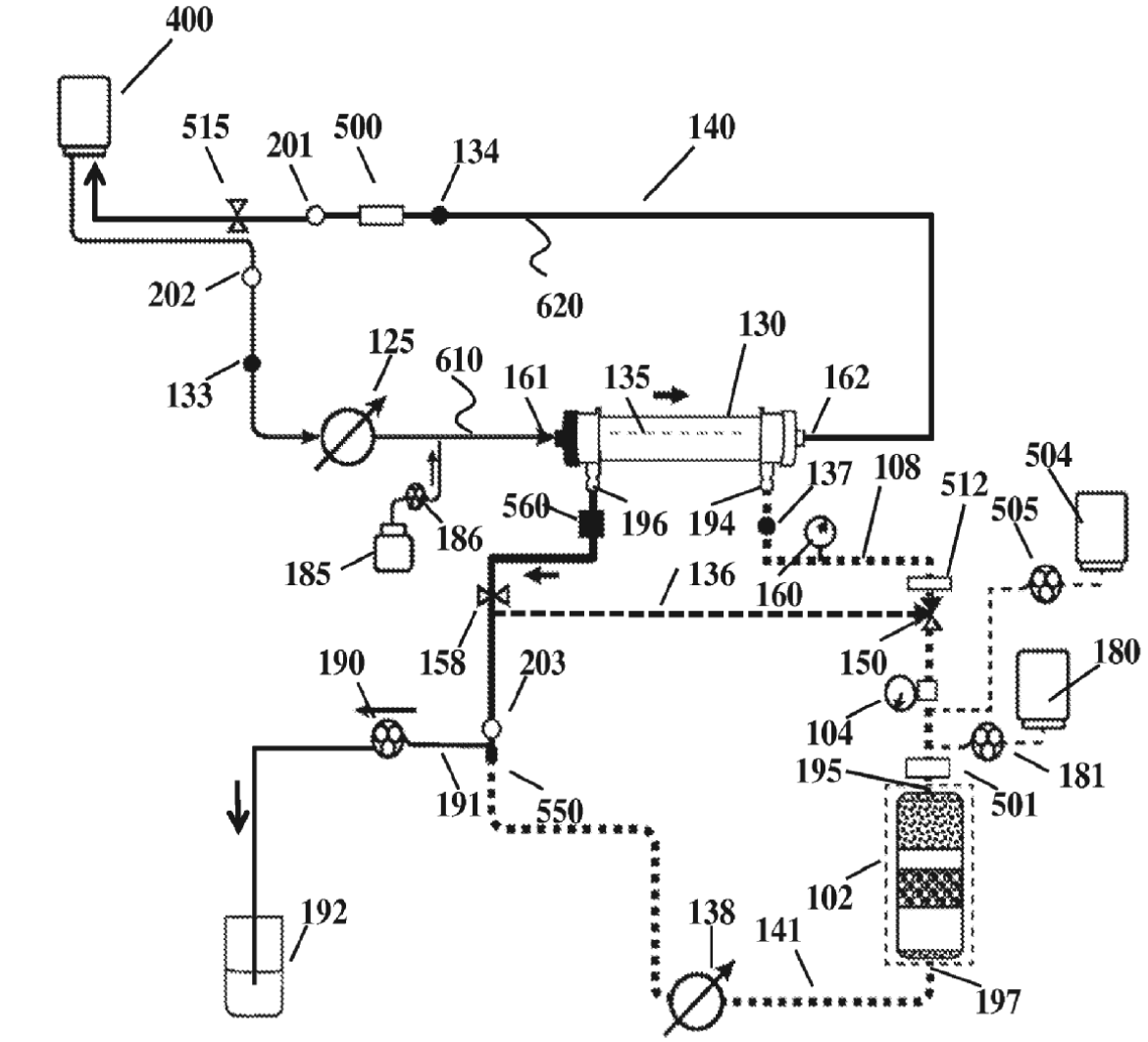

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
512
504
560
196
194
505
186
185
136
160
190
158
203
150
180
104
181
195
501
191
550
102
192
138
141
197
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 8



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 9

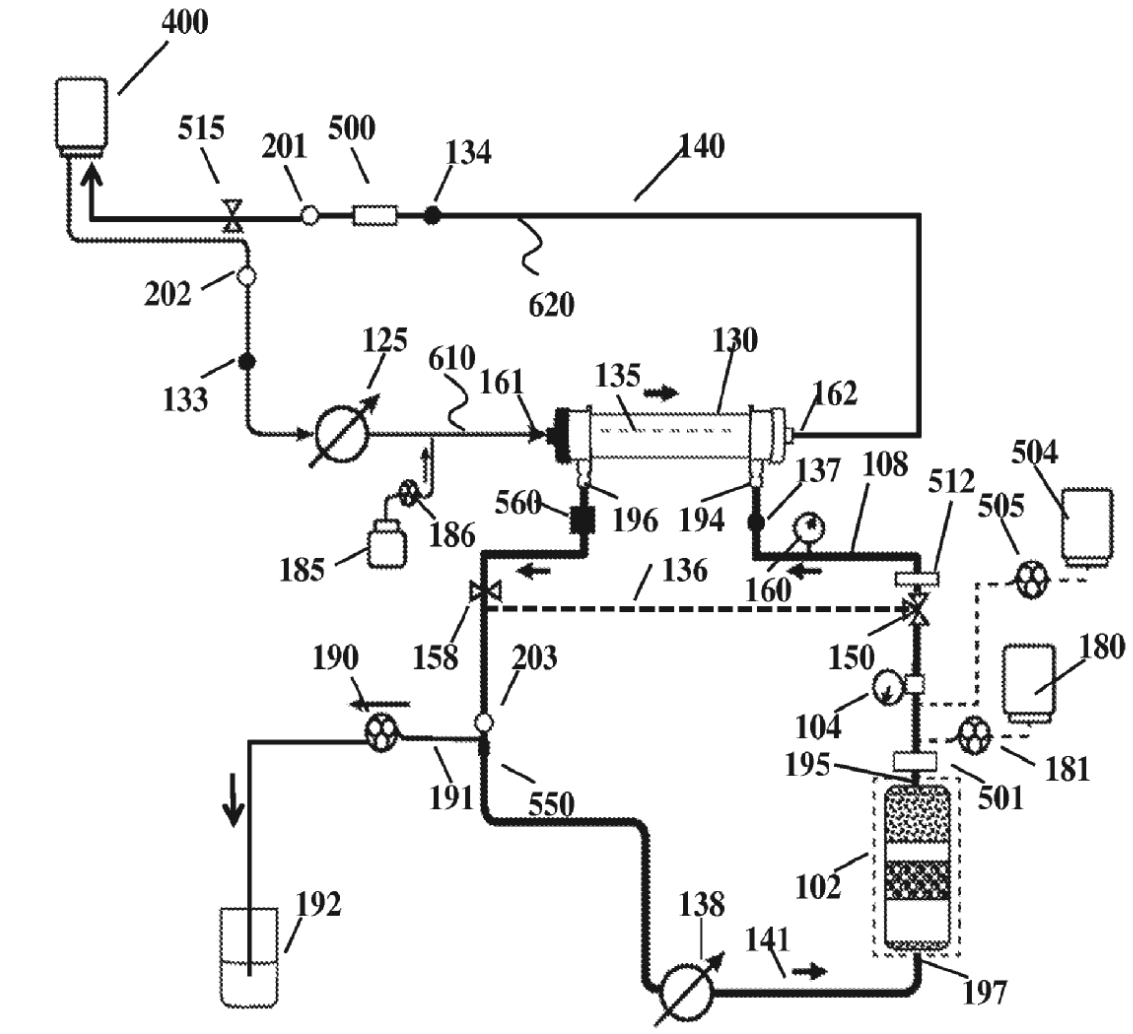
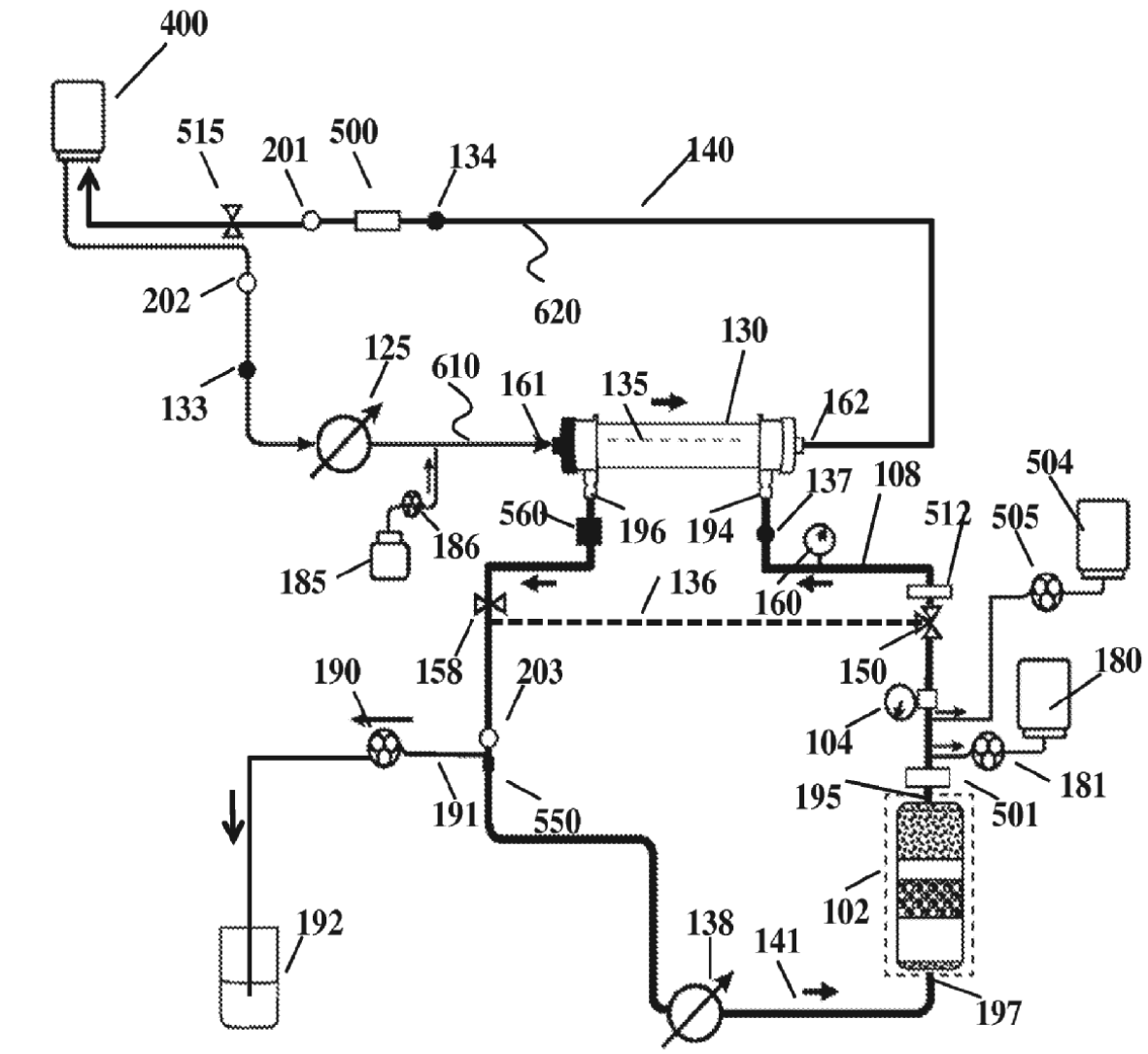
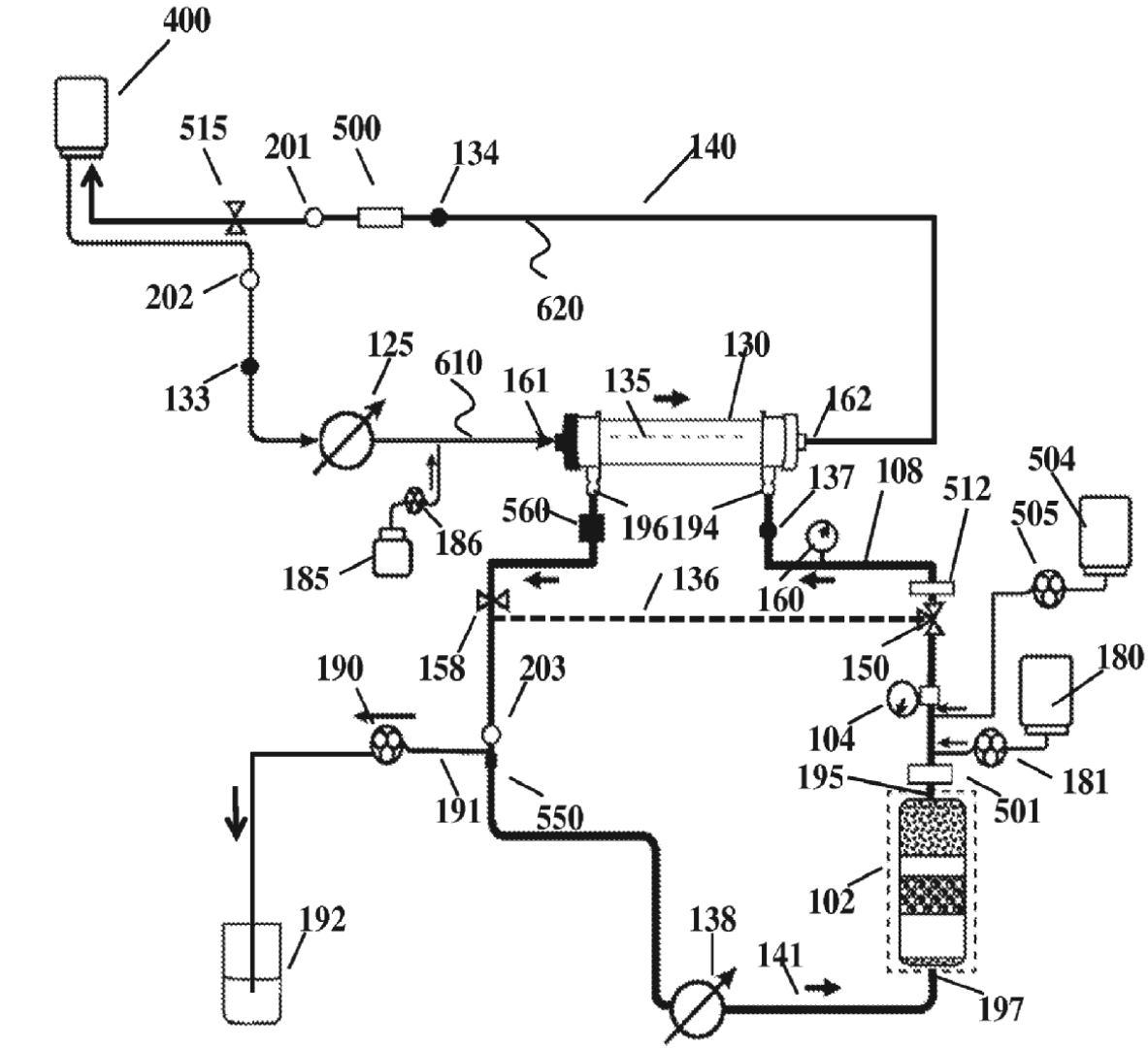

400
515
201
500
134
140
620
202
133
125
610
161
135
130
162
137
108
512
504
505
560
196
194
186
185
136
160
158
190
203
150
180
104
181
195
501
191
550
102
192
138
141
197
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 10



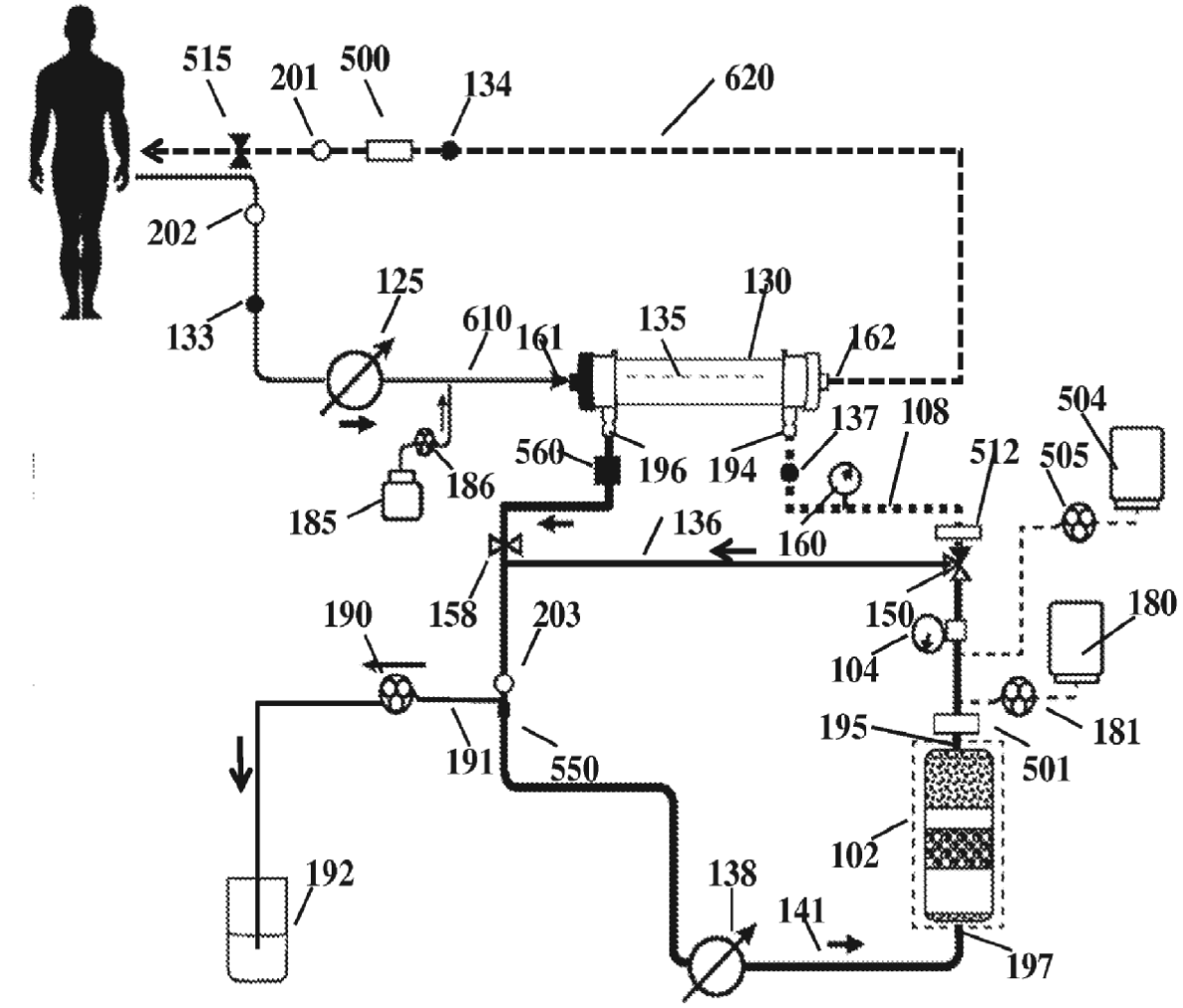
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 11



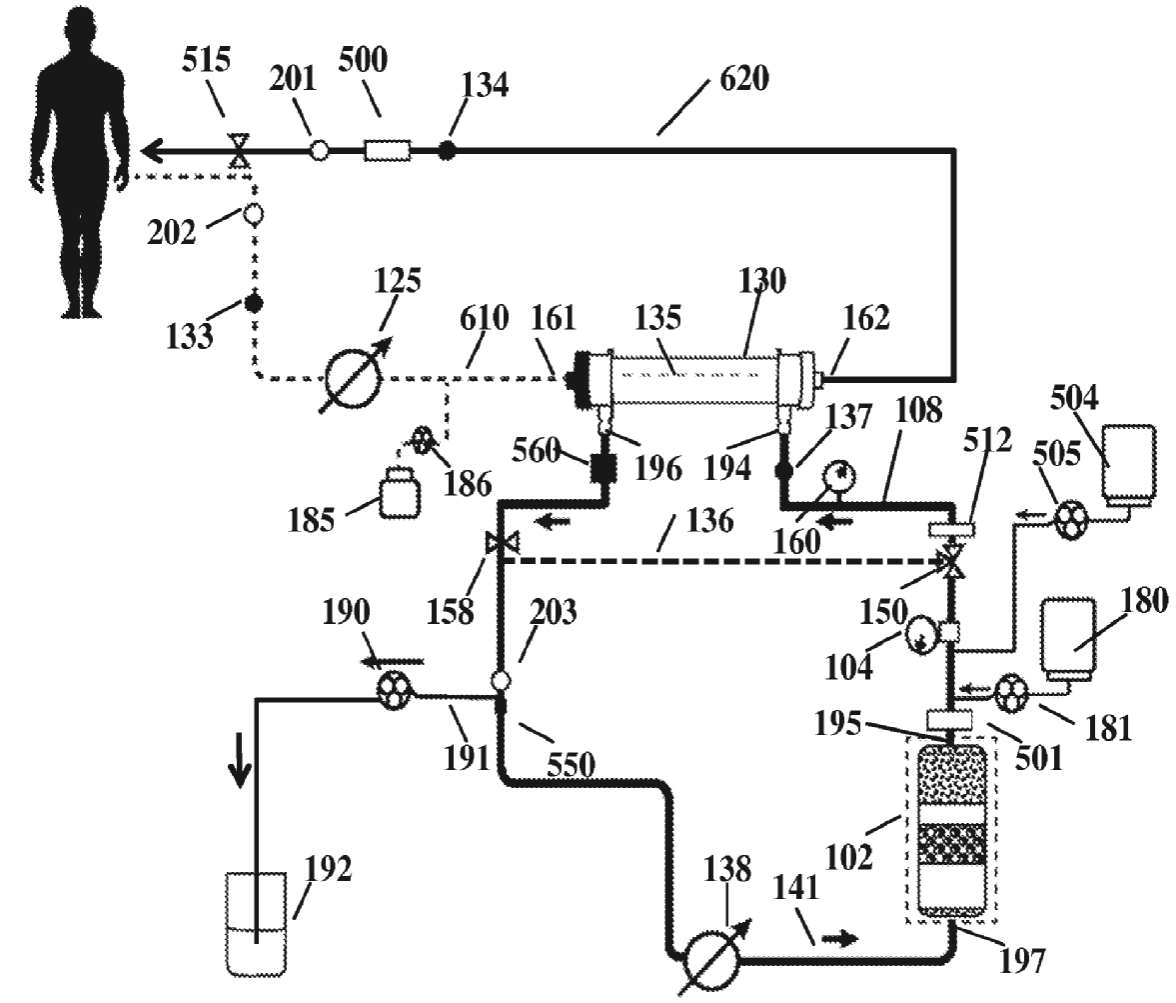
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 12



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 13



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 14

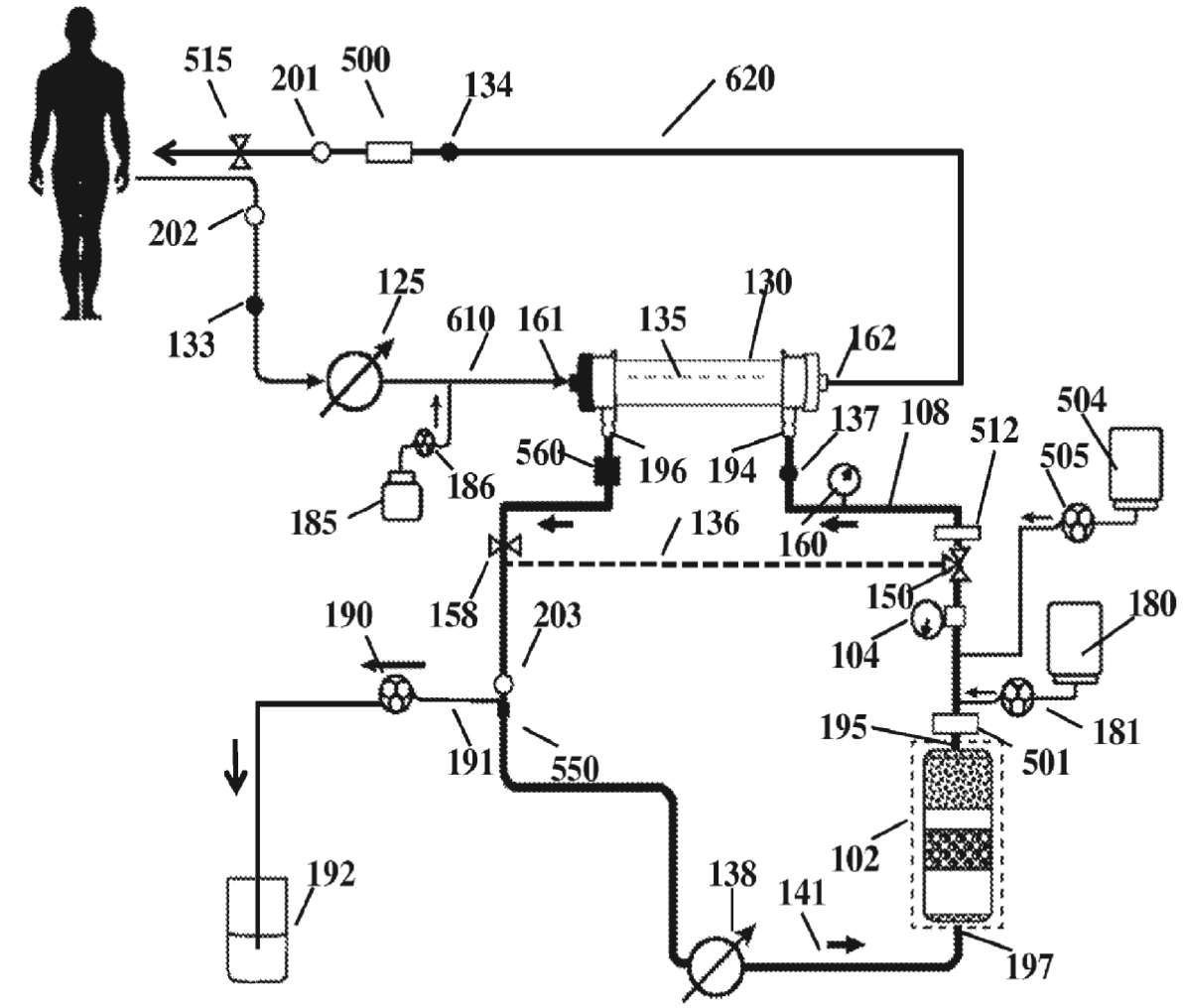

515
201
500
134
620
202
125
610
161
135
130
162
133
504
137
108
512
505
560
196
194
186
185
136
160
150
180
190
158
203
104
195
181
191
550
501
102
192
138
141
197
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 15

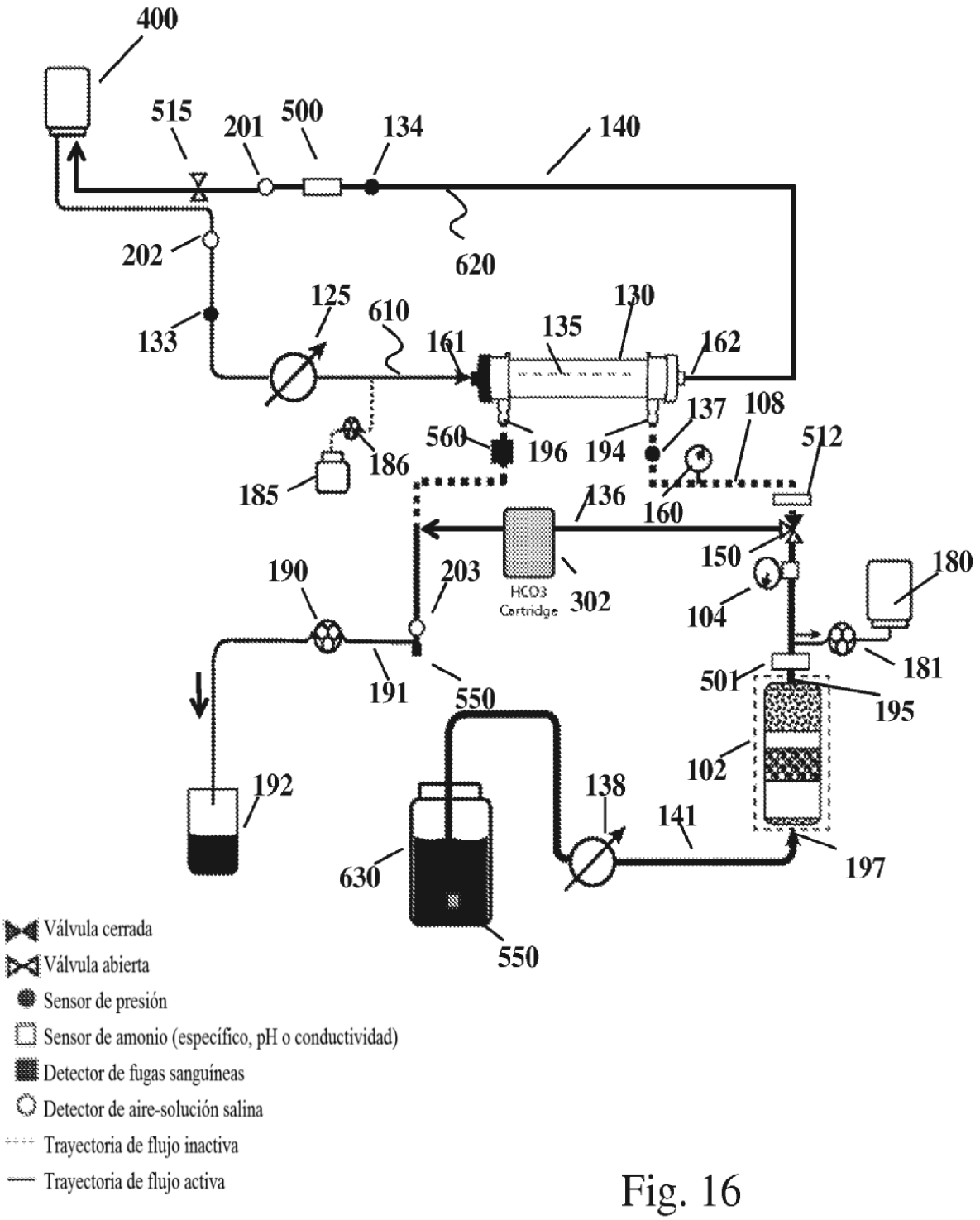

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
560
196
194
512
186
185
136
160
150
180
190
203
HCO3
Cartridge
302
104
181
191
550
501
195
102
192
138
141
630
197
550
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 16

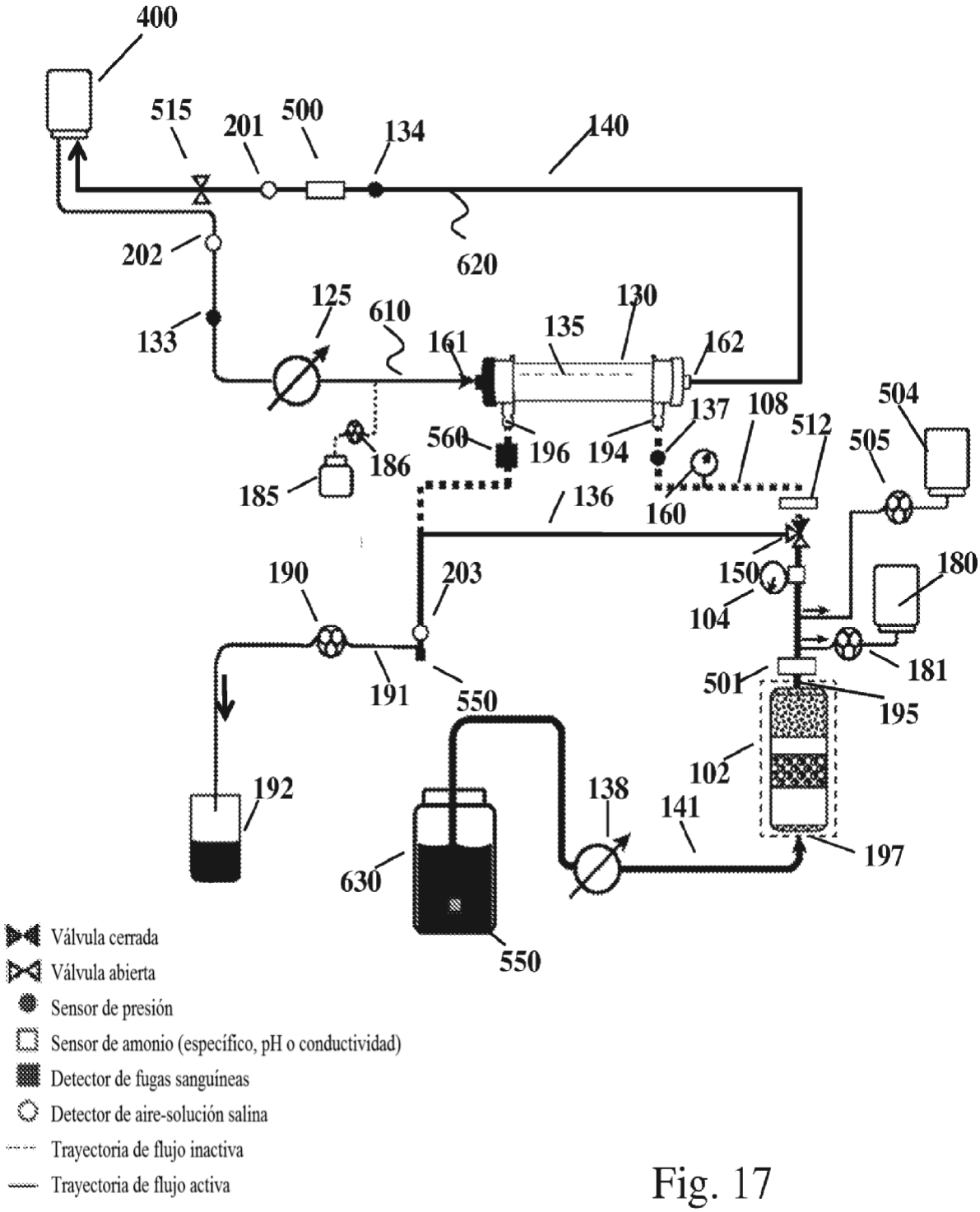

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
512
504
505
560
196
194
186
185
136
160
190
203
150
180
104
181
191
550
501
195
102
192
138
141
197
630
550
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 17

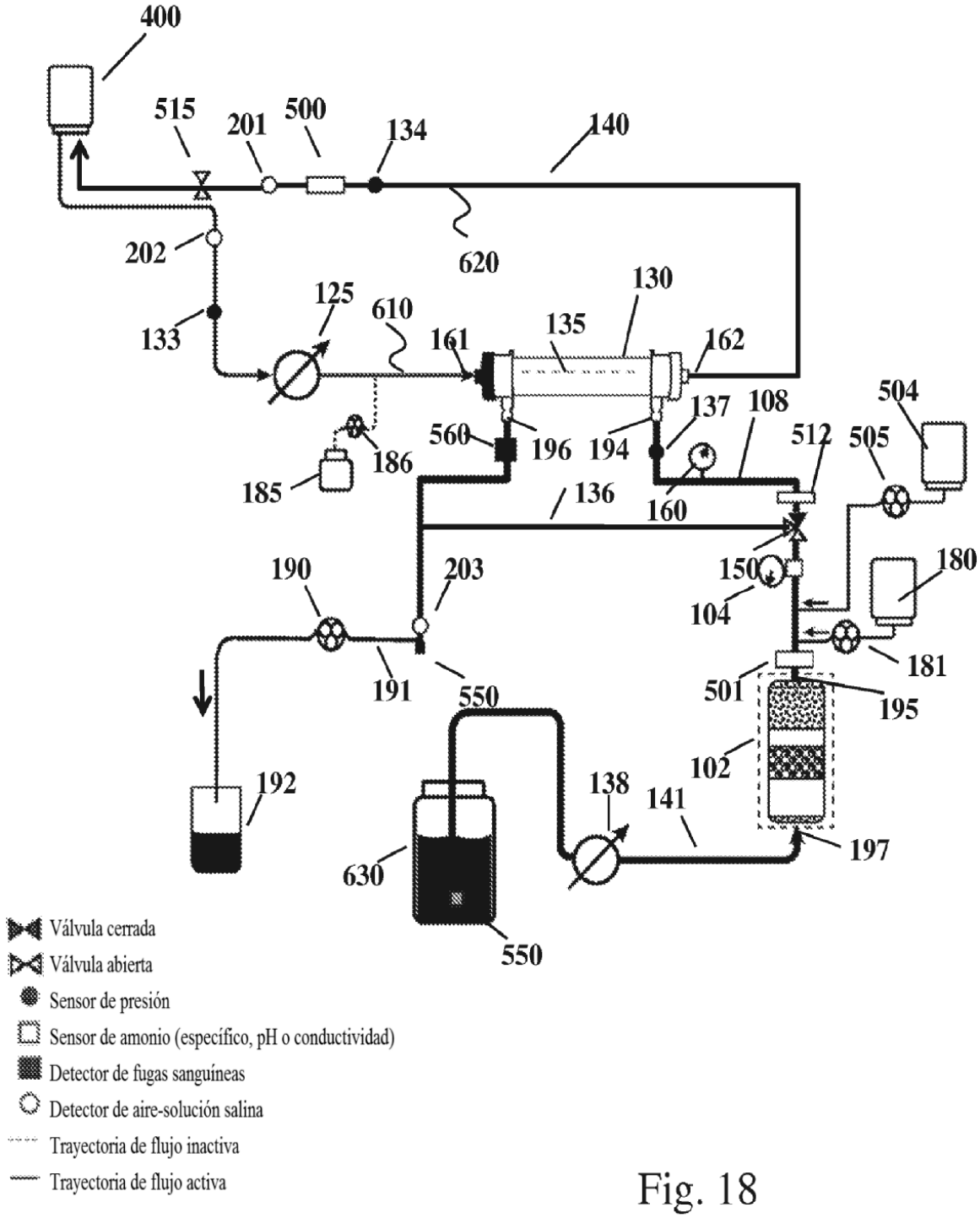
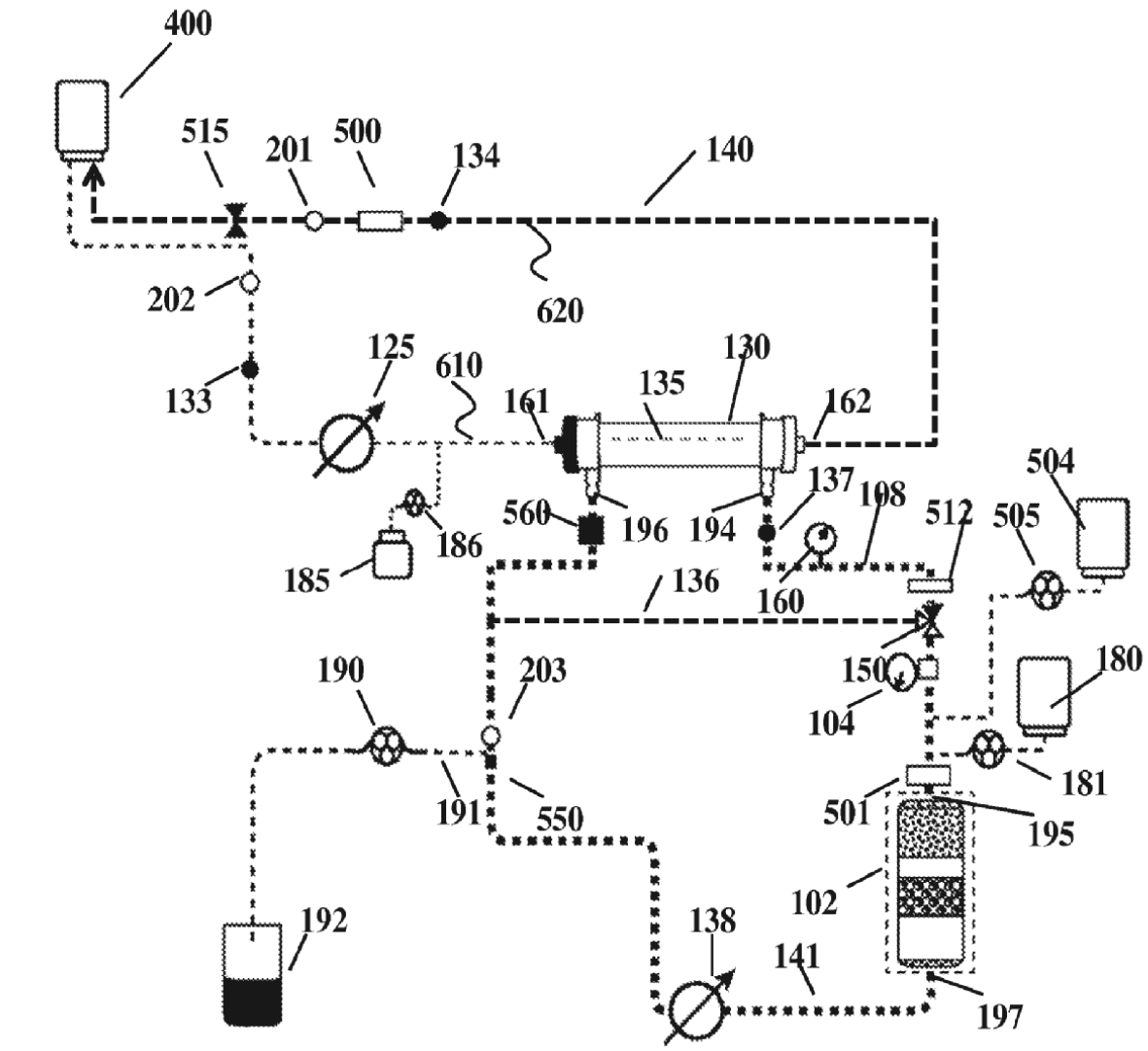

400
515
201
500
134
140
620
202
130
125
610
133
161
135
162
137
108
504
560
196
194
512
505
186
185
136
160
190
203
150
180
104
191
550
501
181
195
102
192
138
141
197
630
550
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 18



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 19

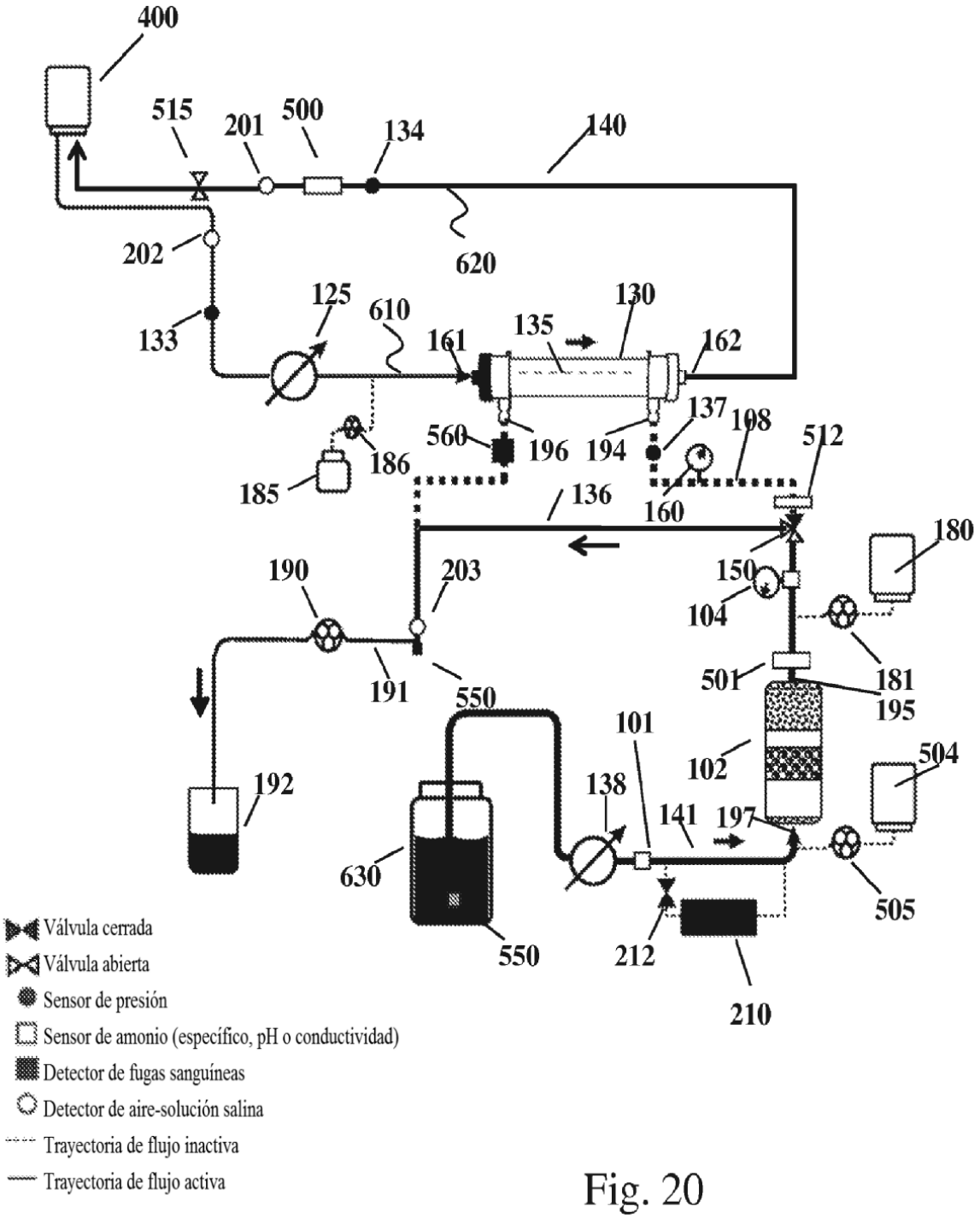

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
512
560
196
194
186
185
136
160
180
190
203
150
104
191
550
501
181
195
101
102
504
192
138
141
197
630
505
212
210
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 20

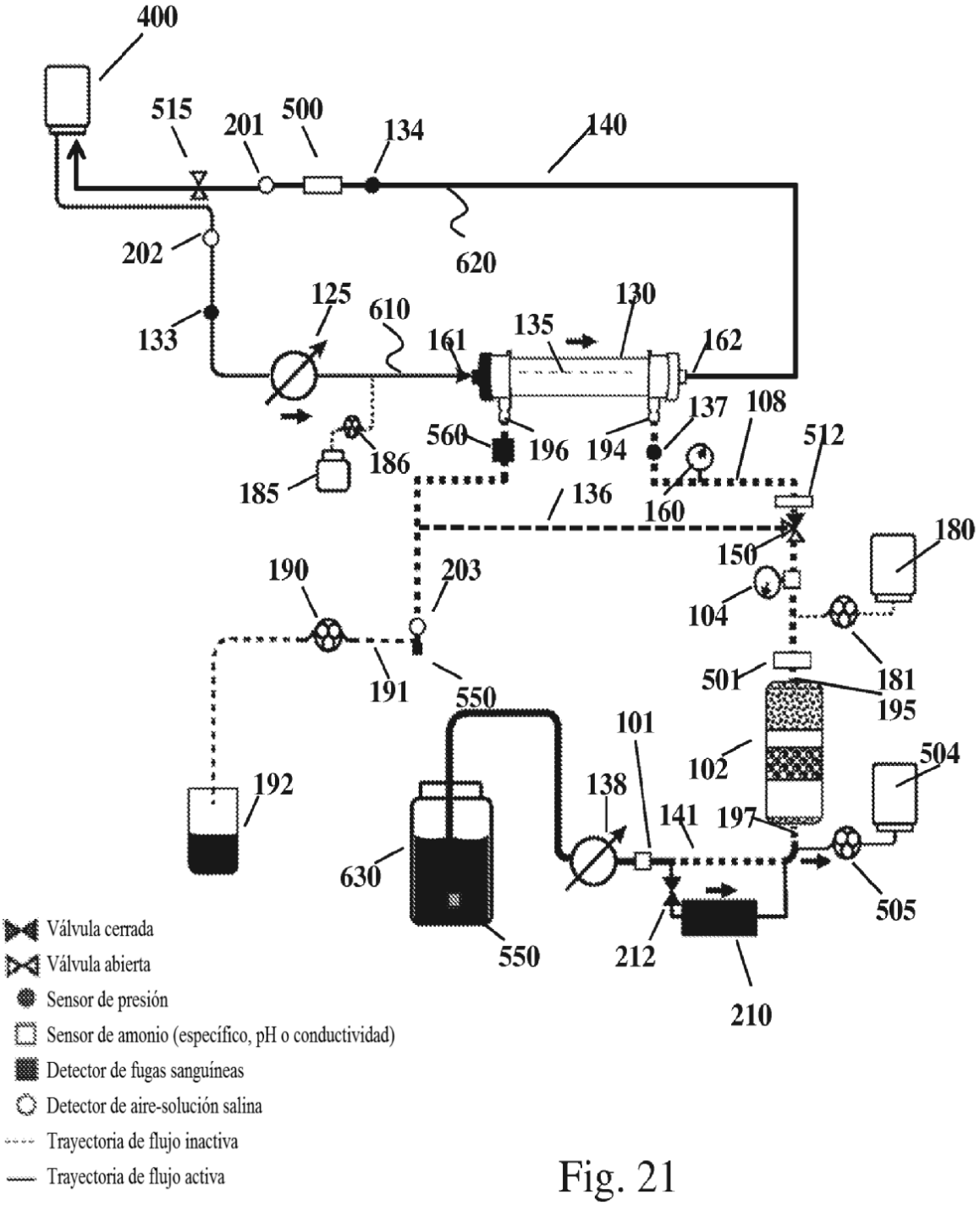

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
512
560
196
194
186
185
136
160
180
150
190
203
104
191
550
501
181
195
101
102
504
192
138
141
197
630
505
212
210
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 21

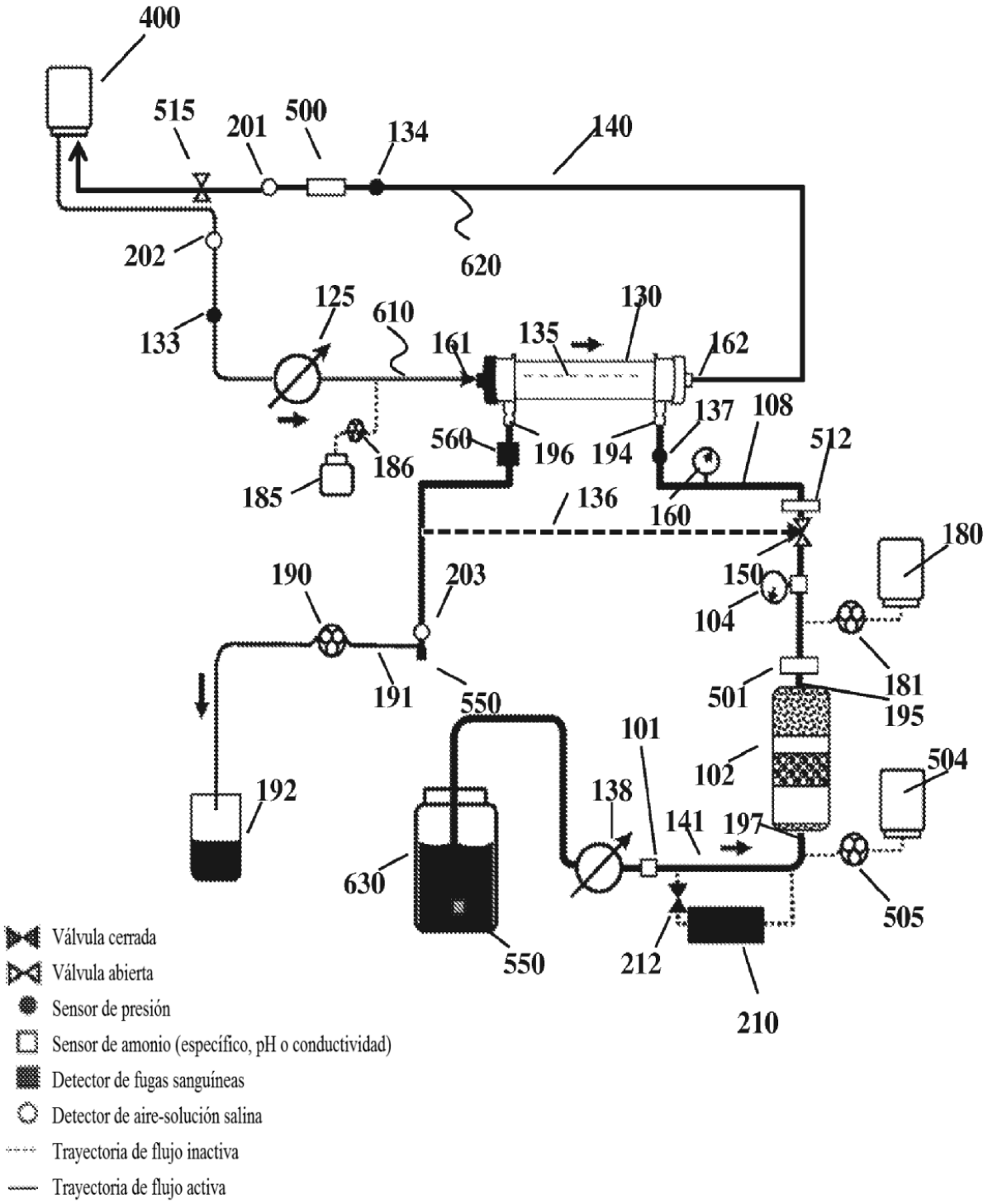

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
560
196
194
512
186
185
136
160
180
190
203
150
104
181
191
550
501
195
101
102
504
192
138
141
197
630
505
212
550
210
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 22

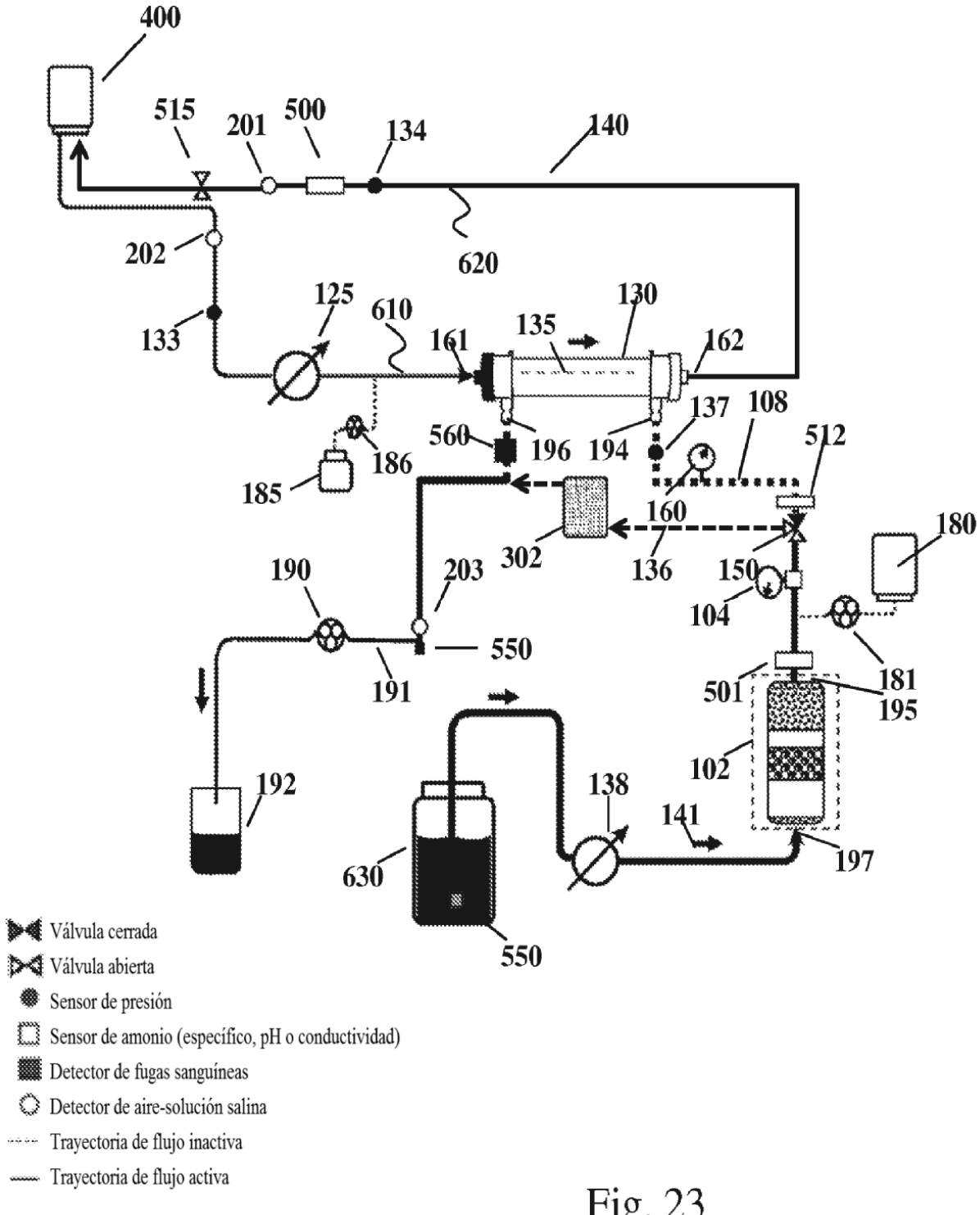
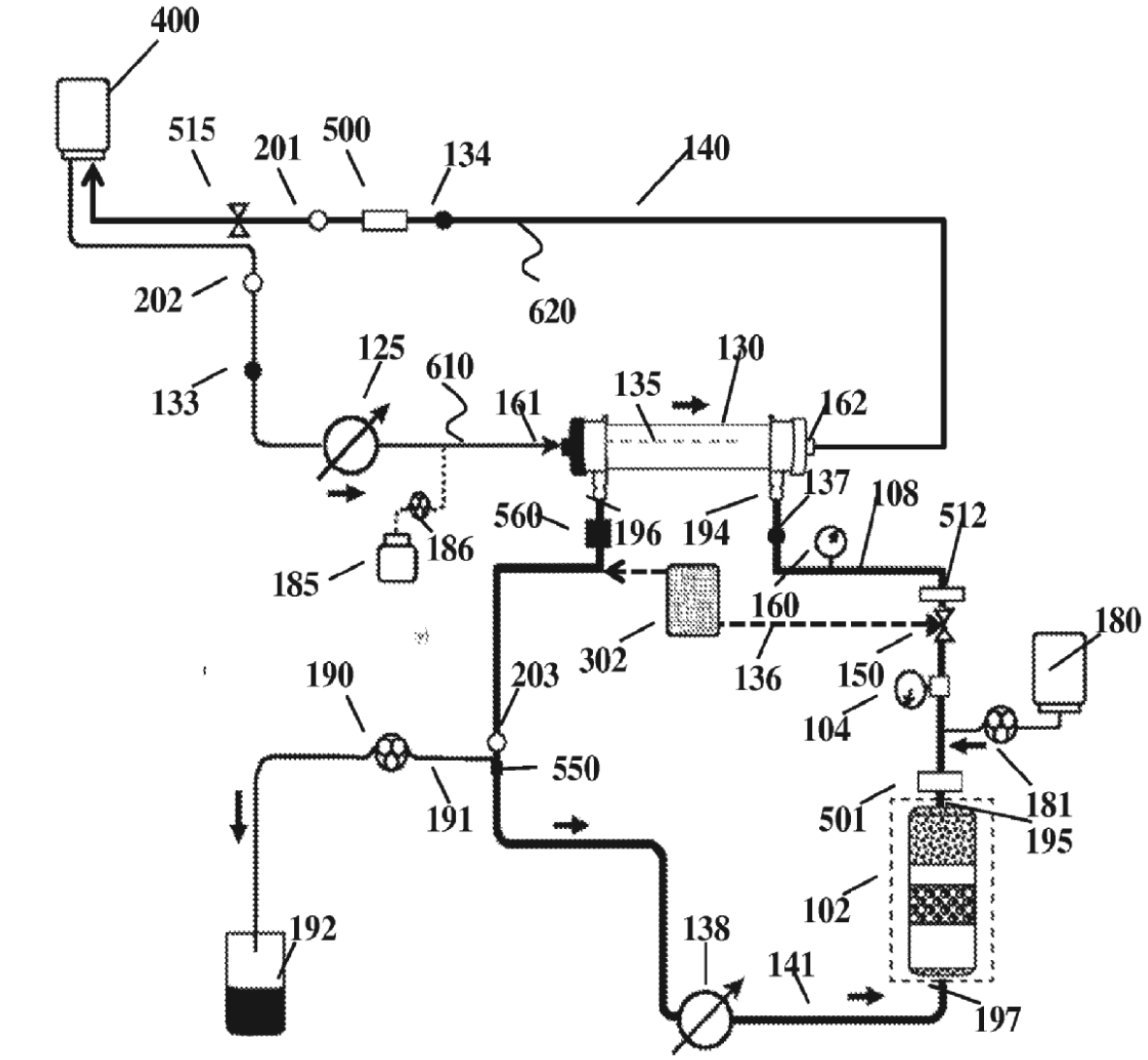
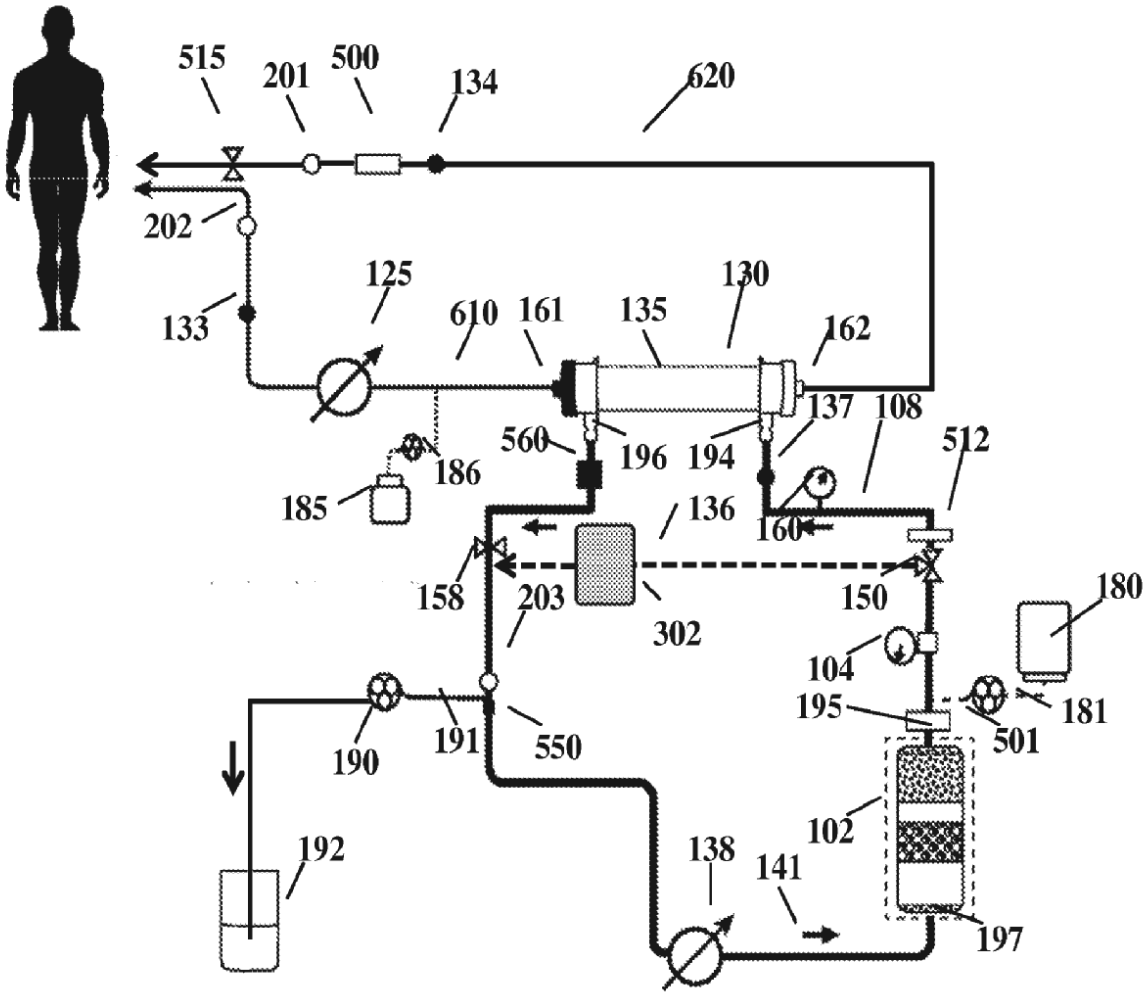

400
515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
560
196
194
512
186
185
160
180
302
136
150
190
203
104
550
181
191
501
195
102
192
138
141
630
197
550
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 23



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 24



Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 25

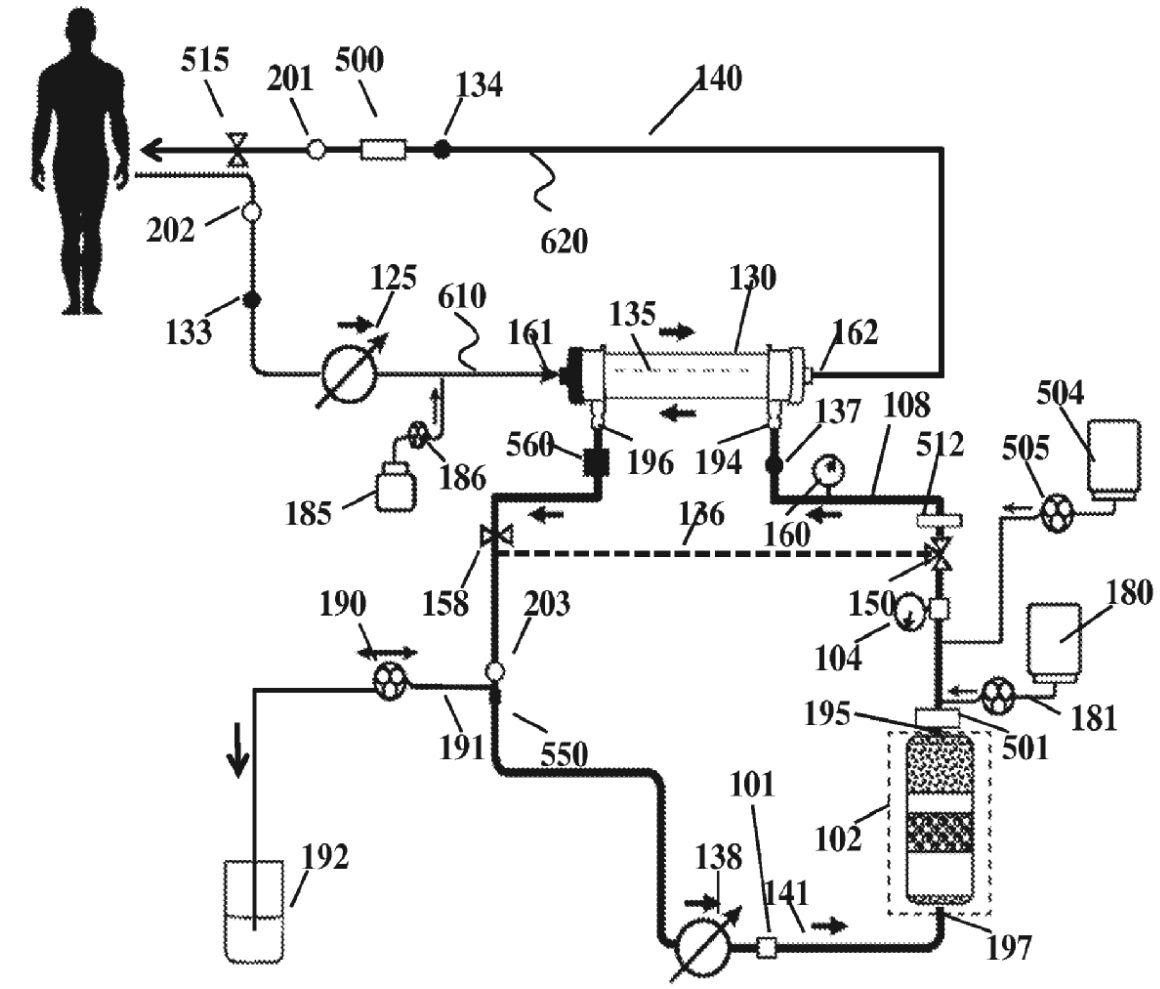

515
201
500
134
140
620
202
133
125
610
161
135
130
162
560
196
194
137
108
512
504
505
186
185
136
160
190
158
203
150
104
180
181
195
501
191
550
101
102
192
138
141
197
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 26

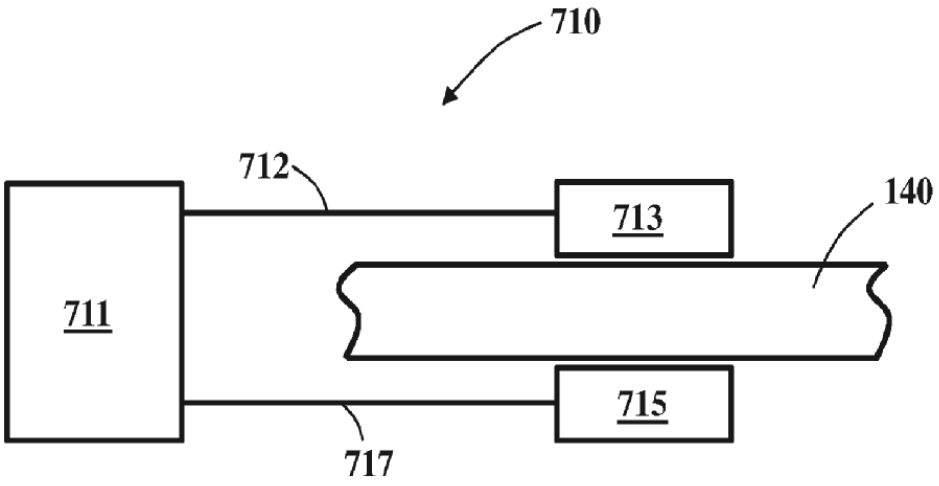


Fig. 27

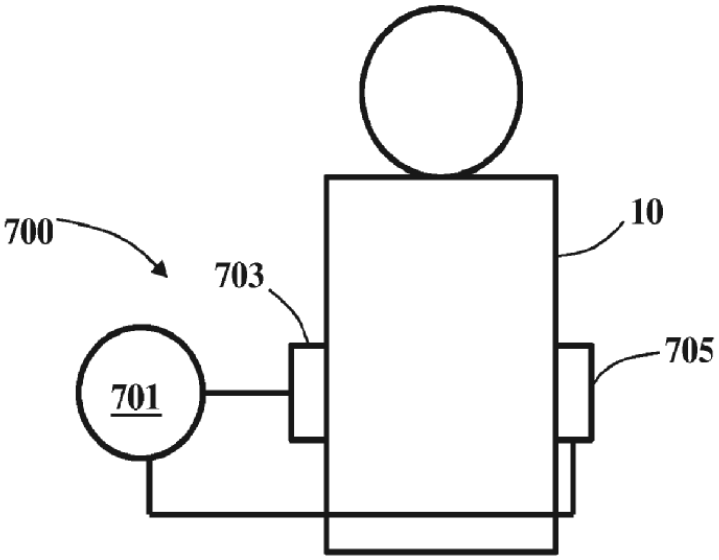


Fig. 28

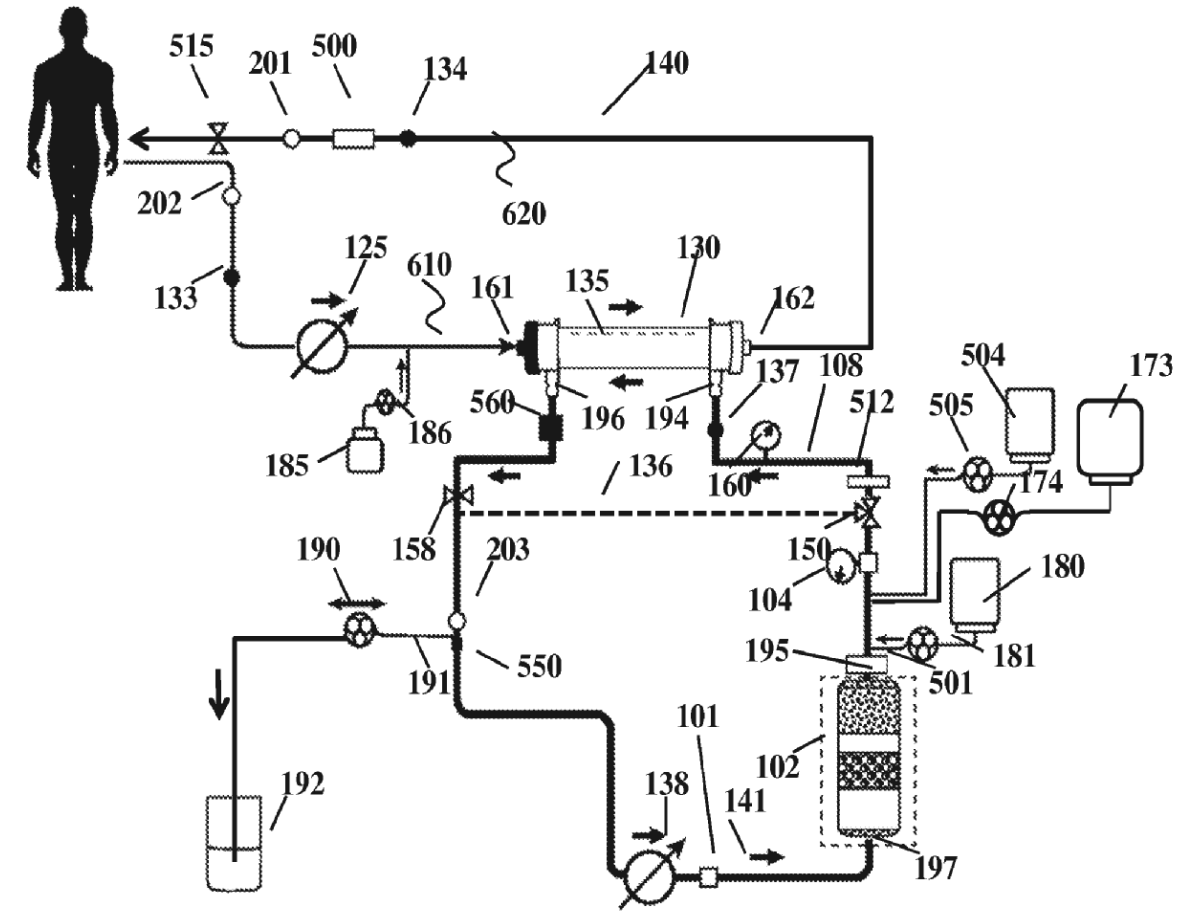

515
201
500
134
140
620
202
125
610
130
133
161
135
162
137
108
504
173
560
196
194
512
505
186
185
136
160
174
158
203
150
190
104
180
550
195
181
191
501
101
102
192
138
141
197
Válvula cerrada
Válvula abierta
Sensor de presión
Sensor de amonio (específico, pH o conductividad)
Detector de fugas sanguíneas
Detector de aire-solución salina
Trayectoria de flujo inactiva
Trayectoria de flujo activa

Fig. 29

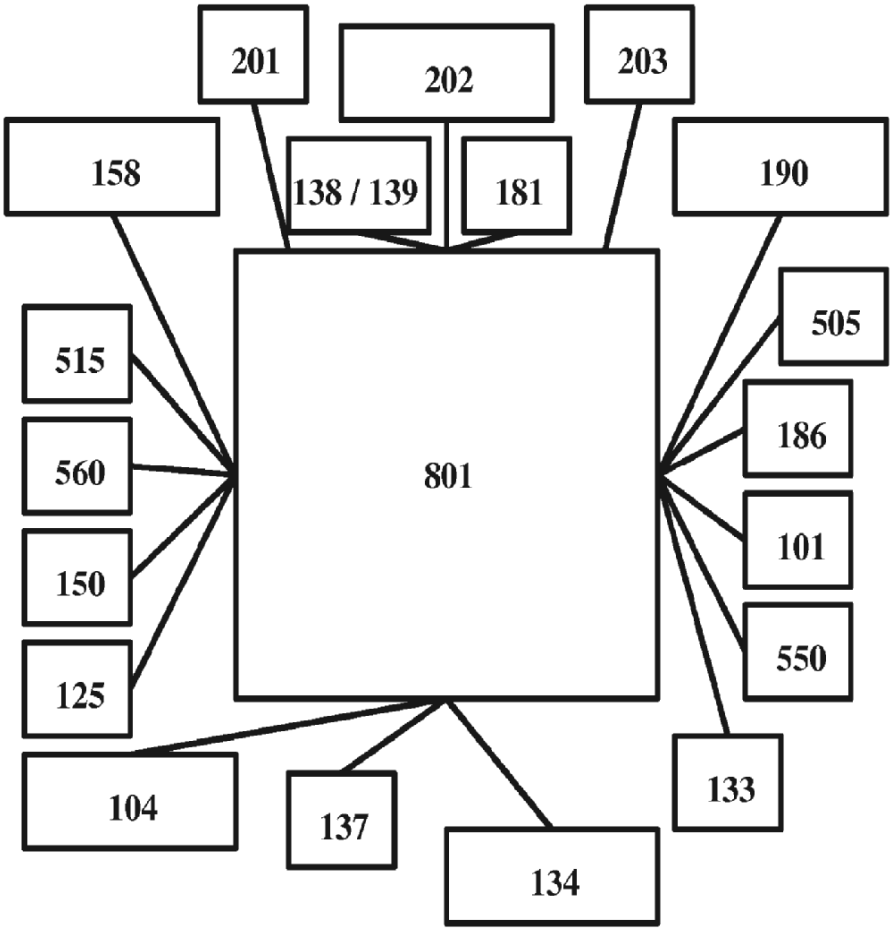

201
202
203
158
138 / 139
181
190
505
515
801
186
560
101
150
550
125
104
137
133
134

Fig. 30