

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 638**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2010 PCT/EP2010/002454**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10121805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010 E 10719908 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2421577**

54 Título: **Máquina para diálisis, procedimiento y dispositivo para una máquina para diálisis**

30 Prioridad:

23.04.2009 DE 102009018649

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

14.02.2018

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)**

**Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg , DE**

72 Inventor/es:

**GROSS, MALTE y
MAIERHOFER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 654 638 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Máquina para diálisis, procedimiento y dispositivo para una máquina para diálisis

La presente invención se refiere a una máquina para diálisis y un procedimiento para el funcionamiento de una máquina para diálisis. En la hemodiálisis tiene lugar un intercambio de sustancias entre paciente y dializado cuya
 5 dimensión se determina mediante la eficacia de diálisis específica según la sustancia, que se da mediante tipo de dializador, tipo de tratamiento (hemodiálisis, hemodiafiltración, hemofiltración, etc.), flujo de sangre, de dializado- y flujo de infusión, así como gradientes de concentración corregidos mediante el factor Donnan entre plasma sanguíneo y dializado. A este respecto la concentración de sustancias en el plasma sanguíneo se ve influida por el intercambio de sustancias entre sangre y otros compartimientos (intracelular, interesticial). Cuanto mayor sea en
 10 este caso el volumen de distribución específico de cada sustancia menor es la variación de concentración en el plasma sanguíneo en el mismo intercambio de sustancias a través del dializador.

En el caso de una diálisis de una duración interminable, en ausencia de un metabolismo de la sustancia en cuestión en el paciente se alcanzaría la concentración en el plasma sanguíneo la concentración de la sustancia en el dializado o en el caso de iones la concentración dada por el equilibrio de Donnan, determinándose la cinética
 15 específica para cada sustancia por los parámetros de tratamiento y parámetros del paciente fisiológicos. Si la concentración de sustancias en el dializado se desvía intensamente de la del plasma sanguíneo, lo cual es el caso en particular cuando la sustancia en cuestión, si bien está presente en la sangre no lo está en el dializado (p.ej. dializado sin glucosa, potasio, calcio), de esta manera pueden alcanzarse durante la diálisis en el plasma del paciente concentraciones de sustancias que pueden llevar a síntomas críticos en el paciente. Igualmente puede ser
 20 que la concentración de sustancias alcanzada en el plasma del paciente si bien se tolera en sí por el paciente, sin embargo la velocidad de la extracción de sustancias es muy elevada, lo que puede llevar a síntomas (p.ej. el síntoma de desequilibrio en el caso de una rápida extracción de urea). El tipo y la gravedad de los síntomas puede depender de la dimensión del desfase de concentración de sustancias individuales o de una magnitud de suma condicionada mediante varias sustancias (p.ej. osmoralidad).

25 Para evitar síntomas intradialíticos es deseable por lo tanto detectar o predecir de manera prematura que se alcancen concentraciones críticas de sustancias individuales o de magnitudes de suma de varias sustancias en el paciente y con ello evitar situaciones críticas.

Por el documento US 2002/0099282 A1 se conoce un procedimiento para la terapia de diabetes en el que se estima el desarrollo de la concentración de glucosa en el paciente después de la introducción de un valor inicial.

30 El documento US 2003/0208113 A1 describe un sistema para la terapia de diabetes para la estimación del desarrollo de la concentración de glucosa en el paciente empleando valores de medición, así como informaciones adicionales introducidas por el paciente como toma de alimentos. En el caso de la aparición de concentraciones de glucosa críticas se emite al paciente instrucciones de manejo para ajustar su concentración de glucosa en un intervalo no crítico.

35 Sin embargo ambos sistemas no tienen ninguna referencia al tratamiento de diálisis.

Del documento US 5,091,094 se conoce un sistema de diálisis en el que mediante un modelo para el intercambio de sustancias a través de la membrana semipermeable pueden averiguarse las tasas de difusión de sustancias disueltas. Para ello se determina inicialmente la concentración de seroalbúmina en la sangre. Además se estima la concentración de diferentes sustancias disueltas en la sangre. El documento EP 0 942 759 B1 se refiere a un
 40 sistema para evitar de síntomas intradialíticos, debiendo impedirse el síntoma de desequilibrio en el caso de una rápida extracción de urea. En este caso se emplea un monitor de urea en el dializado de salida para determinar la eficacia de diálisis. Adicionalmente se consulta una curva determinada empíricamente para el paciente que describe la eficacia de diálisis máxima tolerable para el paciente para regular la eficacia de diálisis de tal manera que los valores de la curva no se alcanzan. El documento EP 0 942 759 no permite sin embargo la estimación ya en el
 45 campo previo de si en el transcurso del tratamiento se llega a una concentración crítica de sustancias de una sustancia disuelta en el paciente. Mediante el enfoque en la extracción de urea además no es posible considerar sustancias adicionales que puedan llevar, dado el caso a síntomas intradialíticos. Por ejemplo es desventajoso que si bien los-valores reales para la urea no alcanzan su curva crítica, sin embargo otras sustancias como iones de sodio, iones de calcio o glucosa pueden estar en un intervalo crítico de manera que a pesar de esto aparecen
 50 síntomas intradialíticos.

Por lo tanto el objetivo de la presente invención es perfeccionar una máquina para diálisis del tipo mencionado al principio de manera ventajosa, en particular en el sentido de que pueda detectarse si en el transcurso del tratamiento se llegue a una concentración de sustancias crítica en el paciente y se aumenta la seguridad de funcionamiento de la máquina para diálisis.

Este objetivo se resuelve de acuerdo con la invención mediante una máquina para diálisis con las características de la reivindicación 1. Según esto está previsto que una máquina para diálisis presente al menos un medio de entrada para la introducción de parámetros para el tratamiento de diálisis. Adicionalmente la máquina para diálisis presenta una unidad de cálculo mediante la cual, al facilitar un modelo al menos al incluir los parámetros anteriormente introducidos para al menos una concentración de una sustancia disuelta pueda calcularse y evaluarse el desarrollo que va a esperarse a través del tratamiento de diálisis de la variación de concentración y/o el valor final que va a esperarse de la concentración de esta sustancia. Además está prevista una unidad de control y/o regulación mediante la cual, directa y/o indirectamente, dependiendo de la evaluación del desarrollo que va a esperarse de la variación de concentración y/o del valor final que va a esperarse de la concentración de la sustancia mediante medios de salida puede emitirse al menos una señal y/o una indicación y/o puede influirse directa y/o indirectamente en el tratamiento de diálisis o los ajustes en el lado de la máquina para el tratamiento de diálisis.

La evaluación comprende preferentemente un pronóstico del desarrollo que va a esperarse de la variación de concentración y/o del valor final que va a esperarse de la sustancia evaluada durante el tratamiento de diálisis.

Por ello puede aumentarse de manera particularmente ventajosa la seguridad de funcionamiento de una máquina para diálisis, dado que por ejemplo antes del comienzo, pero también durante el tratamiento de diálisis, mediante cálculos y evaluaciones en el lado de la máquina puede detectarse si en el caso de un tratamiento de diálisis con la configuración actualmente predeterminada o los parámetros y circunstancias de tratamiento actualmente predeterminados ha de esperarse un desarrollo dado el caso desventajoso de la variación de concentración de una sustancia disuelta y/o un valor demasiado alto o demasiado bajo de una sustancia disuelta o de un parámetro de suma condicionado por varias sustancias a consecuencia del tratamiento de diálisis en la circulación sanguínea vascular del paciente.

Los medios de entrada pueden comprender en este caso en particular una interfaz de transmisión de datos, un medio de entrada de datos como teclado o pantalla táctil o medios similares o estar realizados como tales. Puede estar previsto que el medio de entrada sea al mismo tiempo también medios de salida, por ejemplo una interfaz de usuario de una máquina para diálisis.

Fundamentalmente es concebible que unidad de cálculo y unidad de control y/o regulación sean componentes de un control de máquina central y dado el caso por motivos de seguridad estén presentes de manera redundante. En particular puede de manera ventajosa estar previsto realizar de manera redundante el control de máquina central con unidad de cálculo y unidad de control y/o regulación.

Además es concebible que esté prevista una unidad de memoria, en la que pueda almacenarse al menos un valor límite para un parámetro, en el caso de su superación o de su no alcance se presente un valor crítico, en particular valores límite para el desarrollo que va a esperarse y/o valor final que va a esperarse de la concentración de la al menos una sustancia disuelta, existiendo entre unidad de memoria y unidad de cálculo una conexión de intercambio de datos y pudiendo detectarse mediante la unidad de cálculo que en el caso de no alcanzar o superar el valor límite se presenta y/o ha de esperarse un valor crítico. Por ello se produce la ventaja de que es posible de manera sencilla el establecimiento de valores límite y puedan volver a emplearse valores límite establecidos una vez para tratamientos adicionales. Adicionalmente es ventajoso que mediante el almacenamiento de valores límite puedan detectarse valores críticos y con ello situaciones de tratamiento problemáticas puedan detectarse situaciones de tratamiento problemáticas de manera automatizada mediante la máquina mediante pronóstico del desarrollo de tratamiento y del resultado del tratamiento creado de manera automatizada antes del tratamiento pero también durante el tratamiento. Mediante la unidad de memoria se produce fundamentalmente además la ventaja de que pueden facilitarse almacenados parámetros, que a medio plazo son constantes – por ejemplo el volumen de distribución específico para cada sustancia de un paciente, medicación, factores de riesgo, intolerancias, anticoagulación y/o composición diferente del dializado y no deben introducirse de nuevo para cada tratamiento.

Es posible que mediante el medio de introducción puedan introducirse valores sanguíneos iniciales, volumen de distribución del paciente y/o valores límite para un parámetro. Por ello se produce la ventaja de poder variar de manera sencilla valores límite ya establecidos, por ejemplo para poder llevar a cabo una adaptación del tratamiento.

Puede estar previsto que la unidad de memoria comprenda un medio de memoria extraíble y/o pueda conectarse con un medio de memoria extraíble, pudiendo almacenarse el medio de memoria extraíble al menos un parámetro para el tratamiento de diálisis y/o que mediante el medio de memoria extraíble que está realizado como parte de lo medios de entrada pueda introducirse, al menos un parámetro para el tratamiento de diálisis en la máquina para diálisis. Por ello es posible de manera sencilla introducir parámetros para el tratamiento. En particular por ello se facilita poder tratar al paciente en varias máquinas. También es posible por ello sin problemas un tratamiento en varios centros de diálisis, tal como puede ser el caso por ejemplo cuando el paciente vacaciones del paciente. El medio de memoria extraíble puede ser de manera ventajosa una tarjeta de memoria de paciente extraíble. Es concebible que en este caso se trate de la tarjeta sanitaria o del seguro del paciente. De igual manera puede tratarse de una tarjeta especial que se facilite p.ej. por parte del fabricante de la máquina y se mantenga y se emita al paciente a través de p.ej. el centro de diálisis la estación de tratamiento. En el caso de la máquina para diálisis de

acuerdo con la invención, mediante la unidad de control y/o regulación pueden influirse en el tratamiento de diálisis, en particular en los ajustes en el lado de la máquina para el tratamiento de diálisis, en cuanto a la duración de tratamiento, composición del dializado, ajuste de las tasas de flujo en la circulación sanguínea y/o circuito del dializado y/o ajuste al tipo de tratamiento de diálisis, pudiendo influirse preferentemente en la composición del dializado mediante el control de una unidad de dosificación para concentrado de componentes del dializado y/o las tasas de flujo mediante el control de bombas de la circulación sanguínea y/o circuito del dializado. Para ello es concebible de manera ventajosa que los componentes correspondientes de la máquina para diálisis estén comunicados por señales con la unidad de control y/o regulación y/o la unidad de cálculo, que puede registrar y/o evaluar directa y/o indirectamente los parámetros de funcionamiento actuales y a través de señales de control correspondientes controla dado el caso los respectivos componentes según la influencia deseada del tratamiento de diálisis.

Además, es posible que mediante los medios de salida puedan emitirse informaciones sobre los componentes que pueden utilizarse para la máquina para diálisis, intervalos de parámetros seleccionables para el tratamiento de diálisis y/o señales de aviso. los componentes que pueden utilizarse pueden ser por ejemplo tipo(s) del dializador o del concentrado del dializado. Es concebible que cuando se averigua que se ha alcanzado un valor crítico puedan proponerse componentes alternativos en el lado de la máquina, en cuya utilización no se alcanza un valor crítico. Los intervalos de parámetros seleccionables pueden comprender por ejemplo el ajuste de la composición del dializado y/o las tasas de flujo en el dializado- y/o circulación sanguínea.

Además puede estar previsto que mediante el medio de regulación y/o de control pueda desconectarse el tratamiento de diálisis y/o pueda impedirse un inicio del tratamiento de diálisis.

Además es concebible que el al menos un valor crítico sea un valor en el cual apareciera hipoglucemia, hipocalcemia, hipocalemia, alcalosis condicionada por bicarbonato, un desequilibrio, en particular un desequilibrio en cuanto a urea y/o alcohol en la sangre, y/o hiponatremia en el paciente que va a tratarse. En este caso puede tratarse de valores conocidos de la bibliografía especializada o de valores averiguados empíricamente a través de la historia del paciente.

Adicionalmente es posible que en la detección de un valor crítico pueda emitirse un mensaje de aviso y/o un mensaje de propuesta que se refiere a un cambio del concentrado para el dializado y/o que al detectar un valor crítico quede bloqueado el inicio del tratamiento de diálisis. Es ventajoso en este caso que mediante un bloqueo del inicio del tratamiento de diálisis el personal para el tratamiento tenga que comprobar de nuevo y modificar los parámetros de funcionamiento ajustados y detectados en el lado de la máquina como incorrectos o que precisan una mejora. La seguridad puede aumentarse por ello.

Además puede estar previsto que al detectar un valor crítico durante el tratamiento de diálisis pueda emitirse un mensaje de aviso referente a la determinación separada de parámetros sanguíneos actuales del paciente, en particular en cuanto a la determinación de glucemia, calcio, potasio, sodio, urea, alcohol y/o valor de pH. Un mensaje de aviso de este tipo puede consistir por ejemplo en que al personal para el tratamiento se le pida determinar de manera separada parámetros sanguíneos actuales del paciente. Una posible adaptación del tratamiento puede efectuarse en este caso mediante el personal para el tratamiento.

Además es concebible que la máquina para diálisis al detectar un valor crítico durante el tratamiento de diálisis mediante los medios de control y/o de regulación pueda cambiar de un procedimiento de diálisis a un procedimiento de filtración, preferentemente la ultrafiltración aislada. Esta función es ventajosa entonces en particular cuando el desarrollo de la variación de concentración de una sustancia disuelta p.ej. obligatoria para la diálisis permita esperar una probabilidad aumentada para la aparición de un desequilibrio. Mediante el cambio a ultrafiltración aislada se adapta el desarrollo de la variación de concentración de esta sustancia de manera que puede disminuirse la probabilidad de la aparición de un desequilibrio.

Adicionalmente puede estar previsto que está previsto al menos un medio de registro, que está conectado directa y/o indirectamente con la unidad de control y/o regulación y mediante el cual puedan registrarse valores para la determinación de la dialisancia o aclaramiento al menos de una sustancia directa y/o indirectamente. Adicionalmente la invención se refiere a un procedimiento para el funcionamiento de una máquina para diálisis con las características de la reivindicación 11. Según esto está previsto que en una primera etapa se introduzcan parámetros para el tratamiento de diálisis, calculándose y evaluándose en una segunda etapa, al facilitar un modelo, al menos incluyendo los parámetros anteriormente introducidos para al menos una concentración de una sustancia disuelta en la circulación sanguínea vascular del paciente el desarrollo que va a esperarse de la variación de concentración mediante el tratamiento de diálisis y/o el valor final que va a esperarse de la concentración de esta sustancia, y emitiéndose en una tercera etapa directa y/o indirectamente dependiendo de la evaluación del desarrollo que va a esperarse de la variación de concentración y/o del valor final que va a esperarse de la concentración de la sustancia mediante medios de salida al menos una señal y/o una indicación y/o influyéndose directa y/o indirectamente en el tratamiento de diálisis o en los ajustes en el lado de la máquina para el tratamiento de diálisis.

La etapa de procedimiento de la evaluación comprende preferentemente el ajuste de un pronóstico del desarrollo que va a esperarse de la variación de concentración y/o del valor final que va a esperarse de la concentración de la sustancia evaluada en la circulación sanguínea vascular del paciente durante y a consecuencia del tratamiento de diálisis.

5 Por ejemplo mediante la utilización de los así llamados analizadores *Point-of-Care* (de diagnóstico rápido) es cada vez más posible extraer al paciente cantidades mínimas de sangre antes del comienzo del tratamiento mediante el personal para el tratamiento, y con estas cantidades mínimas de sangre determinar en el menor tiempo la concentración de diferentes sustancias en la sangre del paciente. Dado que la concentración de estas sustancias en el dializado se conoce exactamente por las indicaciones del fabricante y la dosificación en el aparato de diálisis, puede estimarse mediante un modelo, al conocer la eficiencia del intercambio de sustancias y las relaciones fisiológicas específicas para cada sustancia en el paciente la cinética de la concentración de sustancias en el plasma del paciente. Al alcanzar o durante el pronóstico de valores críticos o tasas de variación para la concentración de una sustancia o de una magnitud de suma de varias sustancias pueden introducirse medidas automáticamente por el aparato de diálisis. Estas pueden consistir p.ej. en un aviso al usuario de que al emplear el dializado actual, en el caso de las condiciones de tratamiento dadas de manera aguda o en el desarrollo posterior de la diálisis haya de contarse con síntomas en el paciente. Igualmente puede reducirse automáticamente la eficacia de diálisis, en tanto que la concentración de sustancias calculada mediante modelos o sus tasas de variación quede por debajo del valor crítico para el paciente. Para ello puede ser también necesario impedir el intercambio de sustancias entre paciente y dializado y continuar solamente con una ultrafiltración (ultrafiltración aislada). Como alternativa puede proponerse al usuario también el uso de otro dializado.

Es concebible además que mediante un valor límite almacenado para un parámetro, en el caso de su superación o de su no alcance se presente un valor crítico, en particular mediante un valor límite para el desarrollo que va a esperarse y/o el valor final que va a esperarse de la concentración de la al menos una sustancia disuelta en la circulación sanguínea vascular del paciente durante o a consecuencia del tratamiento de diálisis, se detecte una superación o no alcance de este valor límite mediante la máquina para diálisis antes y/o en el desarrollo del tratamiento de diálisis.

Los valores críticos pueden extraerse de p.ej. directrices reconocidas para valores normalizados en el paciente o publicaciones sobre la tolerancia de desplazamientos de concentración en el paciente durante la diálisis o durante tratamientos médicos intensivos y/o representar valores de experiencia individuales de cada paciente.

30 Además es posible que el ajuste de la máquina para diálisis para la realización del tratamiento de diálisis se vea influido en cuanto a la duración de tratamiento, composición del dializado, ajuste de las tasas de flujo en la circulación sanguínea y/o circuito del dializado y/o ajuste del tipo de tratamiento de diálisis.

Además puede estar previsto que tras la detección de un valor crítico se emitan informaciones sobre los componentes que pueden utilizarse para la máquina para diálisis, intervalos de parámetros seleccionables para el tratamiento de diálisis y/o señales de aviso y/o se impida un inicio del tratamiento de diálisis. Además es concebible que al detectar un valor crítico durante el tratamiento de diálisis se emita un mensaje de aviso referente a la determinación separada de parámetros sanguíneos actuales del paciente, en particular en cuanto a una determinación que va a efectuarse por separado de glucemia, calcio, potasio, sodio, urea, alcohol y/o valor de pH y/o se cambie de un procedimiento de diálisis a un procedimiento de filtración, preferentemente ultrafiltración aislada. Es particularmente ventajoso en caso de la realización del procedimiento para hacer funcionar una máquina para diálisis, cuando en el caso de la máquina para diálisis se trata de una máquina para diálisis según una de las reivindicaciones 1 a 10.

Otros detalles y ventajas de la presente invención van a explicarse ahora con más detalle mediante un ejemplo de realización representado en el dibujo. Muestran:

- 45 figura 1: una representación esquemática de una máquina para diálisis;
- figura 2: un diagrama referente a la correlación entre variación calculada y medida de la concentración de plasma-glucosa;
- figura 3: un diagrama referente a la correlación entre variación calculada y medida de la concentración de plasma-potasio y
- 50 figura 4: un diagrama referente a la correlación entre variación calculada y medida de la concentración de plasma-bicarbonato.

La figura 1 muestra un ejemplo de realización de una máquina para diálisis de acuerdo con la invención 10. Fundamentalmente puede estar previsto que el dispositivo para el uso para una máquina para diálisis 10 esté

realizado p.ej. como módulo de una máquina para diálisis 10 y presente esencialmente las características descritas a continuación.

5 En la interfaz de usuario 20 o los medios de entrada 20 de la máquina para diálisis 10 pueden introducirse los parámetros necesarios para el modelo como los valores sanguíneos iniciales, el volumen de distribución y los umbrales de aviso específicos de cada sustancia. A este respecto pueden ofrecérsele al usuario para cada sustancia valores predeterminados para el tipo y posición de los umbrales de aviso. Como alternativa pueden leerse valores individuales de cada paciente para los umbrales de aviso mediante un medio de memoria 40 externo, p.ej. una tarjeta de paciente. También los valores que varían solo a corto plazo como el volumen de distribución pueden leerse desde ese lugar. Adicionalmente en la interfaz de usuario 20 se realiza el ajuste de los parámetros de diálisis. 10 También se emiten en este caso opcionalmente los aviso en el caso de superar un umbral de aviso.

En una realización ventajosa pueden transmitirse al aparato de diálisis 10 los valores sanguíneos del sistema de análisis sanguíneos 60 o bien directamente a través de una conexión de datos o indirectamente a través de un medio de memoria 40.

15 Fundamentalmente puede estar previsto que la máquina para diálisis 10 presente una memoria interna que puede conectarse con un medio de memoria externo 40, para que tenga lugar un intercambio de datos.

20 La máquina para diálisis 10 presenta adicionalmente un control de máquina 30 o una unidad de evaluación y de control 30 que comprende una unidad de cálculo 32 y una unidad de control y/o regulación 34. A través del control de máquina 30 pueden controlarse las bombas de circulación, en particular la bomba representada 13 de la circulación sanguínea 12 así como la bomba representada no representada en detalle del circuito del dializado 14, pero también bombas de filtrado así como sus parámetros de funcionamiento actuales. La circulación sanguínea 12 y circuito del dializado 14 están conectados de manera semipermeable mediante un dializador 16.

Adicionalmente a través del control de máquina 30 puede controlarse una unidad de dosificación 15 mediante la cual puede ajustarse online la composición del dializado. Los medios de registro 50 realizados como sensores de conductividad 52, 54 están conectados igualmente por señales con el control de máquina 30.

25 Un objetivo importante del control de máquina 30 o unidad de evaluación y de control 30 es la averiguación de la dialisancia específica de cada sustancia. Para ello se realizan a intervalos regulares mediante estas mediciones de la dialisancia de NaCl- o aclaramiento de urea. Estas mediciones pueden realizarse por ejemplo mediante procedimientos de conductividad (OCM), o mediante mediciones de concentración ópticas o enzimáticas en el dializado. Para las sustancias de interés en la unidad de cálculo 32 está depositado un algoritmo de conversión que calcula a partir del aclaramiento de urea la dialisancia específica para cada sustancia. 30

El modelo facilitado en la unidad de cálculo 32 se basa en las siguientes reflexiones y están reproducidas de manera correspondiente en el modelo.

35 El desarrollo de la concentración de sustancias c_{bi} en el plasma sanguíneo de un paciente con volumen de distribución V específico para cada sustancia durante la diálisis hacia una concentración de sustancias c_{di} en el lado del dializado en el caso de una dialisancia D específica de cada sustancia y el factor de Donnan α específico de cada sustancia y dependiente de la concentración de proteína en el paciente puede estimarse en el caso de una tasa de metabolización o de generación $g(t)$ de manera aproximada mediante un modelo de 1-compartimento (véase Gotch in Replacement of Renal Function by Dialysis):

$$\frac{dc_{bi}(t)}{dt} = -\frac{D}{V} \left(c_{bi}(t) - \frac{c_{di}}{\alpha} \right) + g(t)$$

40 Una solución es posible analítica o iterativamente y en el caso de omitir $g(t)$ dado por:

$$c_{bi}(t) = \frac{c_{di}}{\alpha} + \left(c_{bi}(0) - \frac{c_{di}}{\alpha} \right) \exp\left(-\frac{D}{V} t \right)$$

$$\Delta c_{bi} = c_{bi}(t) - c_{bi}(0) = \left(\frac{c_{di}}{\alpha} - c_{bi}(0) \right) \left(1 - \exp\left(-\frac{D}{V} t \right) \right)$$

Para el cálculo de $c_{bi}(t)$ es necesario conocer los valores del resto de los parámetros:

- la concentración de sustancias c_{di} en el lado del dializado puede calcularse directamente de las indicaciones del fabricante del concentrado empleado para la preparación y la relación de mezcla con agua RO. Esto se conoce en el caso del uso de dializado a partir de un lote o puede calcularse de manera continua en el caso de una generación *online*.
- 5 - La dialisancia D específica para cada sustancia corresponde para los iones más importantes monovalentes y bivalentes (p.ej. calcio, potasio) esencialmente a la de NaCl, cuya dialisancia puede determinarse de manera continua mediante una medición-aclaramiento *online* - durante la diálisis. Para otras moléculas más pequeñas (p.ej. bicarbonato, glucosa) puede calcularse su dialisancia a partir de la dialisancia de NaCl- y las condiciones de diálisis (en particular flujo de sangre- y dializado) con $f < 1.0$. Los valores para f están disponibles desde la bibliografía o pueden determinarse a partir de mediciones de laboratorio.
- 10 - El factor de Donnan α puede tomarse para cationes monovalentes como constante en 0,95.
- El volumen de distribución V para urea y cloruro sódico puede averiguarse mediante mediciones de bioimpedancia-, mediante "Kinetic Modelling" (modelado cinético) mediante medición de la tasa de reducción de urea, o mediante fórmulas antropométricas (p.ej. fórmula de Watson). Para otras sustancias debería emplearse un factor de corrección adecuado para V que ha de extraerse de la bibliografía. Dado que V varía solo en escasa medida entre los tratamientos de diálisis es suficiente una determinación en intervalos más largos (p.ej. al mes).
- 15 - la concentración inicial $c_{bi}(0)$ debe determinarse de nuevo antes de cada tratamiento dado que a partir de la misma se calcula el desarrollo de concentración posterior. Para ello pueden servir analizadores de gases en sangre, analizadores de diagnóstico rápido o p.ej. aparatos de medición de glucosa en la sangre.
- 20 - la mayor diferencia en el modelo representa la tasa de generación $g(t)$. Describe tanto la generación de la sustancia considerada mediante reacción a partir de otras sustancias (p.ej. glucosa de glicógeno, urea como producto metabólico) como el transporte de la sustancia desde o hacia otros compartimentos (p.ej. transporte de glucosa y potasio hacia las células, liberación de calcio desde los huesos). En parte, los mecanismos de regulación del propio organismo intentan en este caso mantener constante la concentración de sustancias dentro de determinados límites. Precisamente, sin embargo, en el caso de tratamientos de diálisis de alta eficacia en el caso normal puede partirse con gran aproximación de que los mecanismos propios del organismo para la variación de concentración se desarrollan más lentamente que las variaciones provocadas mediante la diálisis. Por lo tanto puede omitirse $g(t)$ inicialmente en la formación de modelos. Es posible una mejora de la adaptación de modelos mediante el uso de datos a partir de la bibliografía o mediante exámenes individuales para cada paciente. Además es concebible estimar el desarrollo temporal de $g(t)$ mediante un modelo y otros parámetros específicos para cada paciente (p.ej. administraciones de insulina, toma de alimentos).
- 25
- 30

Después de que por tanto todos los parámetros del modelo estén definidos, deben definirse además umbrales de aviso $C_{bi,krit}, \Delta c_{bi,krit}$ o $\left(\frac{dc_{bi}}{dt}\right)_{krit}$ para el desencadenamiento de una reacción del aparato de diálisis, p.ej. la emisión de un aviso. Condiciones para una reacción pueden ser:

- 35 - $C_{bi}(t) > C_{bi,krit}$ o $C_{bi}(t) < C_{bi,krit}$ o $|\Delta C_{bi}(t)| > \Delta c_{bi,krit}$ para el instante actual t tras el inicio de la diálisis, o para un instante t discrecional situado en el futuro tras el inicio de la diálisis antes del fin previsto de la diálisis.

- $\left|\frac{dc_{bi}}{dt}\right| > \left|\left(\frac{dc_{bi}}{dt}\right)_{krit}\right|$ para el instante actual t tras el inicio de la diálisis, o para un instante t discrecional situado en un futuro tras el inicio de la diálisis antes del fin previsto de la diálisis.

- 40 Partiendo de esto de la unidad de control y/o regulación 34 se realizan dado el caso de manera automatizada acciones en el caso de la superación de un umbral de aviso t. En este caso puede tratarse de una adaptación de la eficacia de diálisis mediante corrección del flujo de la sangre y del dializado, del cambio del tipo de tratamiento (p.ej. de la hemodiafiltración a hemodiálisis o cambio a ultrafiltración aislada), o la variación de la composición del dializado, p.ej. mediante adaptación de la concentración de sodio-, potasio- o bicarbonato.

- 45 Son concebibles avisos y medidas en el pronóstico de una posible hipoglucemia, una posible hipocalcemia, una posible hipocalemia, una posible alcalosis, un posible desequilibrio en el caso de p.ej. urea y/o alcohol y/o una posible hiponatremia y están realizados en una forma de realización preferida de una máquina para diálisis 10.

De este modo, por ejemplo en el caso de un pronóstico en el lado de la máquina de un posible no alcance de los valores límite para la glucemia en función de parámetros de funcionamiento en el lado de la máquina puede procederse de la siguiente manera:

- En este caso debe anticiparse inicialmente que, tal como se muestran en estudios clínicos, durante el uso de dializado sin glucosa tanto en pacientes diabéticos como en pacientes no diabéticos puede llegarse a episodios hipoglucémicos (suero-glucosa < 70 mg/dl) (Ref: Jackson et al., Clin. Nephrology 54, ". 30-40; Jackson et al., Clin. Nephrology 51, pág. 242-247). Al mismo tiempo pudo mostrarse que la respuesta hormonal al estado hipoglucémico que debe llevar a una liberación intensificada de glucosa a partir de glicógeno almacenado en el hígado, está inhibida durante la diálisis, en parte mediante la eliminación de glucagón a través de la membrana de diálisis. Por tanto, en particular para pacientes multimórbidos con mal estado de nutrición existe el peligro de síntomas hipoglucémicos durante o después de la diálisis.
- El valor inicial de la concentración de plasma-glucosa esencial para la aplicación del modelo precisamente en diabéticos puede disponerse con facilidad a partir de mediciones de glucosa en sangre que van a realizarse varias veces a diario, debiendo realizarse una medición directamente antes de la diálisis. El contenido de glucosa del dializado se conoce por las indicaciones del fabricante y puede transmitirse de manera automatizada al aparato de diálisis en el uso de códigos de barra o tecnología RFID. La dialisancia de glucosa actual puede determinarse a partir de la medición de aclaramiento *online* durante la diálisis y corresponde aproximadamente al aclaramiento de urea. Como umbral de aviso debería utilizarse el valor habitual para la definición de la hipoglucemia de 70 mg/dl.
- Al emplear los parámetros descritos puede mostrarse en un estudio clínico interno que la variación esperada de la concentración de glucosa durante de una diálisis de aprox. 4 h coincide adecuadamente con la medida, situándose no obstante todas las concentraciones de glucosa en el plasma sanguíneo por encima del umbral de hipoglucemia. La figura 2 muestra la correlación averiguada entre variación calculada y medida de la concentración de plasma-glucosa durante el tratamiento de diálisis, en este caso la diferencia entre valor al comienzo y al Ende del tratamiento. Los valores de abscisas son en este caso los valores de medición reales averiguados mediante analizador de gases en sangre 40, mientras que los valores ordinales son los valores pronosticados
- Un aviso de hipoglucemia podría emitirse entonces p.ej. a través de la interfaz de usuario 20 cuando durante la duración de diálisis programada en la aplicación del modelo debe contarse con una bajada de la concentración de glucosa por debajo del valor de hipoglucemia. Esto puede suceder ya antes del inicio de la diálisis. En este caso podría proponerse al usuario p.ej. el uso de otro concentrado.
- Igualmente en el instante, en el que durante la diálisis no se alcanza el valor de hipoglucemia podría emitirse un aviso y el usuario o el paciente podría pedir una medición de glucemia en el paciente. Además la diálisis podría finalizar de manera automatizada y continuarse con una ultrafiltración aislada.
- En el aviso o anticipación de hipocalcemia se procede de la siguiente manera:
- Se procede de manera análoga al caso del aviso o anticipación de hipoglucemia, realizándose una medición del plasma-calcio con un analizador de sangre 60 antes del tratamiento. El valor del dializado-calcio puede fijarse a partir de las indicaciones del fabricante (p.ej. indicaciones sobre el bidón) e introducirse a través de la interfaz de usuario 20 o a través de una tarjeta de datos 40. Para desencadenar el aviso o una influencia o adaptación de los ajustes en el lado de la máquina para el tratamiento de diálisis, puede estar previsto un umbral de hipocalcemia mediante el uso de un valor normalizado inferior de la bibliografía especializada. Por ello se produce la ventaja de que puede prevenirse un trastorno que aparece con la hipocalcemia de la alterabilidad de los nervios y los trastornos resultantes de la misma (tetania) así como alteraciones en el ritmo cardíaco en el peor de los casos mucho antes de alcanzar un valor crítico.
- El aviso o anticipación de hipocalemia puede desarrollarse de la siguiente manera:
- Se procede de manera análoga al caso del aviso o anticipación de hipoglucemia y/o hipocalcemia, realizándose una medición del plasma-potasio con un analizador de sangre 60 antes del tratamiento. El valor del dializado-potasio se fija a partir de indicaciones del fabricante (p.ej. indicaciones sobre el bidón) y se introduce a través de la interfaz de usuario 20 o a través de una tarjeta de datos 40.
- Para desencadenar el aviso o una influencia o adaptación de los ajustes en el lado de la máquina para el tratamiento de diálisis, puede estar previsto un umbral de hipocalemia empleando el valor normalizado inferior de la bibliografía especializada. Adicionalmente además de un umbral de hipocalemia absoluto puede estar previsto un umbral para la cantidad de la bajada del valor inicial y/o un umbral para las tasas de variación.
- Por ello se produce la ventaja de que en el caso de hipocalemia o variación rápida de la concentración de plasma-potasio puede prevenirse a tiempo en el campo previo una alteración del ritmo cardíaco que aparece posiblemente, en particular en el caso de hipocalemia puede prevenirse una alteración del ritmo cardíaco hasta una posible fibrilación ventricular. Si en el aparato de diálisis 10 existe la posibilidad de una dosificación individual de un componente del dializado que contiene potasio, entonces en lugar de la emisión de un aviso es posible también la regulación del contenido de potasio del dializado empleando el modelo del paciente de tal manera que se evita

alcanzar un umbral de aviso. La dosificación individual puede realizarse por ejemplo mediante la unidad de dosificación 15.

5 Al emplear los parámetros descritos en un estudio clínico interno pudo mostrarse que la variación esperada de la concentración de potasio en el plasma del paciente durante una diálisis de aprox. 4 h coincide de manera adecuada con la medida. La figura 3 muestra la correlación averiguada entre variación calculada y medida de la concentración de plasma-potasio durante el tratamiento de diálisis, en este caso la diferencia entre valor al comienzo y al Ende del tratamiento. Los valores de abscisas son en este caso los valores de medición reales averiguados mediante el analizador de sangre 60, mientras que los valores de ordenadas son los valores pronosticados.

El aviso o anticipación de alcalosis - referente a bicarbonato se lleva a cabo como se describe a continuación.

10 También en este caso se procede de manera análoga a las medidas de aviso y/o anticipación descritos anteriormente: en primer lugar, se realiza una medición del plasma-bicarbonato con un analizador de sangre 60 antes del tratamiento. El valor del dializado-bicarbonato puede extraerse de las indicaciones del fabricante, p.ej. de las informaciones indicadas sobre el bidón o de la concentración teórica de bicarbonato en la preparación online del dializado de concentrado e indicarse de manera correspondiente.

15 Una meta principal de la diálisis es la corrección de la acidosis del paciente mediante alimentación de bicarbonato durante la diálisis. En el caso del paciente con plasma-bicarbonato relativamente alta al comienzo del tratamiento, p.ej. en el caso de una función renal residual, en el caso de una diálisis larga de alta eficiencia puede con alto contenido de bicarbonato en el dializado puede llegarse a una alcalosis en el paciente. Como consecuencia pueden aparecer una respiración muy reducida, dolores de cabeza, como tetania debido a la formación de proteínas reforzada de calcio en el caso de la subida del valor de pH. Para impedir esto puede emplearse un umbral de 20 alcalosis, p.ej. el valor normalizado superior de la bibliografía especializada más la desviación para "la corrección de la acidosis anticipada " en pacientes de diálisis.

25 Dado que en la preparación *online* del dializado en el aparato de diálisis 10 existe la posibilidad para la dosificación individual de un componente que contiene, de modo que en lugar de la emisión de un aviso también se evita la regulación del contenido de bicarbonatos del dializado empleando el modelo del paciente de tal manera que se evita una alcalosis.

30 Al emplear los parámetros en un estudio clínico interno pudo mostrarse que la variación esperada de la concentración de bicarbonato en el plasma del paciente durante una diálisis de aprox. 4 h coincide de manera adecuada con la medida. La figura 4 muestra la correlación averiguada entre variación calculada y medida de la concentración de plasma-bicarbonato durante el tratamiento de diálisis, en este caso la diferencia entre valor al comienzo y al final del tratamiento. Los valores de abscisas son en este caso los valores de medición reales averiguados mediante el analizador de sangre 60, mientras que los valores de ordenadas son los valores pronosticados.

35 El aviso o anticipación de desequilibrio en el caso de urea, alcohol puede realizarse tal como se describe a continuación:

40 Ambas sustancias, urea y alcohol contribuyen a la osmoralidad del plasma y no están presentes en el dializado. Una disminución rápida de la concentración en el plasma sanguíneo, debido a la compensación de concentración retrasada en el cerebro lleva a una entrada de agua en el cerebro, lo que puede llevar a edemas cerebrales. Las altas concentraciones de urea en el plasma pueden producirse sobre todo en el caso de una diálisis aguda, en un paciente que llega nuevo a la diálisis o en grandes intervalos de tratamiento, por ejemplo, cuando se suprimió una diálisis. La medición de la concentración de urea es posible por ejemplo con algunos analizadores de diagnóstico rápido.

45 Las altas concentraciones de alcohol en el plasma se provocan mediante abuso de alcohol y pueden producirse tanto en pacientes de diálisis o también en el caso de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos debido a intoxicación etílica. La determinación del contenido de alcohol puede realizarse mediante una muestra de sangre o por el aliento.

50 Estos valores para urea y/o alcohol averiguados de esta manera pueden introducirse por ejemplo a través de la interfaz de usuario 20. El valor para el dializado es cero como ya se conoce y está ajustado previamente de manera correspondiente. Como umbrales de aviso pueden predeterminarse umbrales para la cantidad de la disminución del valor inicial y umbrales para las tasas de variación permitidas. Dado el caso por ejemplo en el caso de predecir de alcanzar un valor crítico se inicia un aviso o un cambio automático a ultrafiltración aislada.

Adicionalmente puede posibilitarse un aviso o anticipación en el caso de una corrección de hiponatremia.

De la medicina intensiva se sabe que una corrección demasiado rápida de una hiponatremia puede llevar a alteraciones del sistema nervioso central (p.ej. mielinosis central pontina).

5 Por lo tanto en este caso en el tratamiento, que en la mayoría de los casos consiste en una infusión de una solución de NaCl se presta atención a que las tasas de variación del plasma-sodio no se sitúen por encima de 0,5 mmol/l por hora. En lugar de una infusión de NaCl es posible una corrección de hiponatremia también mediante hemodiálisis. En un estudio clínico interno pudo mostrarse que la variación del plasma-sodio puede predecirse adecuadamente en el empleo del modelo previamente descrito. El contenido de sodio del dializado puede determinarse por el usuario en amplios límites. Un valor inicial del plasma-sodio puede proceder p.ej. de la medición del laboratorio

10 mediante la cual se diagnosticó la hiponatremia. Si empleando el modelo anteriormente descrito se establece que la tasa de variación del plasma-sodio no alcanza o supera el umbral crítico entonces puede pedirse al usuario la variación de sodio del dializado

Como alternativa el aparato de diálisis 10 puede adaptar automáticamente la concentración de Na del dializado de manera que se evita una superación del umbral crítico o solamente se permite entradas de concentraciones de Na por parte del usuario que no llevan a una superación del umbral crítico.

15

REIVINDICACIONES

1. Máquina para diálisis (10) con
 - al menos un medio de entrada (20), que está configurado para posibilitar la entrada de parámetros para al menos una concentración al menos de una sustancia disuelta en la circulación sanguínea vascular del paciente;
- 5 - una unidad de cálculo (32), que está configurada para, al facilitar un modelo al menos incluyendo los parámetros anteriormente introducidos o un cálculo iterativo que se basa en los parámetros para al menos una concentración de esta sustancia disuelta en la circulación sanguínea vascular del paciente en forma de la concentración inicial de la sustancia disuelta y del volumen de distribución del paciente, así como de la dialisancia o del aclaramiento de esta sustancia, calcular y/o evaluar el desarrollo de la variación de concentración que va a esperarse mediante el
 - 10 tratamiento de diálisis y/o valor final que va a esperarse de la concentración de esta sustancia en la circulación sanguínea vascular del paciente; y
 - una unidad de control y/o regulación (34), que está configurada para, dependiendo de esta evaluación mediante medios de salida (20), emitir al menos una señal y/o una indicación y/o influir en el tratamiento de diálisis;
 - estando configurada la unidad de control y/o regulación (34) para, influir en los ajustes en el lado de la máquina
 - 15 para el tratamiento de diálisis, en cuanto a la duración de tratamiento, composición del dializado, ajuste de las tasas de flujo en la circulación sanguínea y/o circuito del dializado y/o ajuste del tipo del tratamiento de diálisis, influyendo preferentemente en la composición del dializado mediante el control de una unidad de dosificación (15) para concentrado de componentes del dializado y/o en las tasas de flujo mediante el control de bombas (13) de la circulación sanguínea y/o circuito del dializado.
- 20 2. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que está prevista una unidad de memoria (40), en la que está depositado al menos un valor límite para un parámetro, en el caso de su superación o de su no alcance se presenta un valor crítico, en particular valores límite para el desarrollo que va a esperarse y/o valor final que va a esperarse de la concentración de la al menos una sustancia disuelta, existiendo entre unidad de memoria (40) y unidad de cálculo (32) una conexión de intercambio de datos, y estando configurada la unidad de
 - 25 cálculo (32), para detectar si se presenta y/o ha de esperarse un no alcance o superación del valor límite.
3. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el medio de entrada (20) está configurado para posibilitar la entrada de valores sanguíneos y/o valores límite iniciales para un parámetro
4. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizada por que la unidad de memoria (40) comprende un medio de memoria extraíble y/o puede conectarse con un medio de memoria extraíble, estando
 - 30 depositado en el medio de memoria extraíble al menos un parámetro para el tratamiento de diálisis.
5. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que los medios de salida (20) están configurados para emitir informaciones sobre componentes desechables utilizables para la máquina para diálisis (10), intervalos de parámetros seleccionables para el tratamiento de diálisis y/o señales de aviso.
- 35 6. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la unidad de control y/o regulación (34) está configurada para desconectar el tratamiento de diálisis y/o impedir un inicio del tratamiento de diálisis.
7. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores 2 a 6, caracterizada por que el al menos un valor crítico es un valor en el que aparece hipoglucemia, hipocalcemia, hipocalemia, alcalosis
 - 40 condicionada por bicarbonato, un desequilibrio, en particular un desequilibrio en cuanto a urea y/o alcohol en la sangre, y/o hiponatremia en el paciente que va a tratarse.
8. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por que la unidad de control y/o regulación (34) está configurada para, al detectar un valor crítico, emitir un mensaje de aviso y/o un mensaje de propuesta que se refiere a un cambio del concentrado para el dializado y/o bloquear el inicio del tratamiento de
 - 45 diálisis.
9. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la unidad de control y/o regulación (34) está configurada para, al detectar un valor crítico cambiar la máquina para diálisis (10) de un procedimiento de diálisis a un procedimiento de filtración, preferentemente ultrafiltración aislada.
10. Máquina para diálisis (10) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que
 - 50 al menos está previsto un medio de registro, que está conectado con la unidad de control y/o regulación (34) y que

está configurado para registrar la dialisancia o aclaramiento al menos de una sustancia.

11. Procedimiento para el funcionamiento de una máquina para diálisis (10)

- introduciéndose en una primera etapa parámetros para el tratamiento de diálisis a través de un medio de entrada de la máquina para diálisis,

- 5 - en una segunda etapa, en una unidad de cálculo de la máquina para diálisis, al facilitar un modelo al menos incluyendo los parámetros anteriormente introducidos o un cálculo iterativo basado en los parámetros para al menos una concentración al menos de una sustancia disuelta en la circulación sanguínea vascular del paciente en forma de la concentración inicial de la sustancia disuelta y del volumen de distribución del paciente, así como de la dialisancia o del aclaramiento de esta sustancia, se calcula y se evalúa el desarrollo de la variación de concentración que va a esperarse mediante el tratamiento de diálisis y/o el valor final que va a esperarse de la concentración de esta sustancia en la circulación sanguínea vascular del paciente, y
- 10

- en una tercera etapa dependiendo de esta evaluación se emite una señal y/o una indicación.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que mediante un valor límite almacenado para un parámetro, en el caso de su superación o de su no alcance se presenta un valor crítico, en particular valores límite para el desarrollo que va a esperarse y/o valor final que va a esperarse de la concentración de la sustancia disuelta, mediante la máquina para diálisis (10), se detecta si se presenta y/o ha de esperarse un no alcance o superación del valor límite.
- 15

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que tras la detección de un valor crítico

- se emiten informaciones sobre componentes desechables utilizables para la máquina para diálisis (10), intervalos de parámetros seleccionables para el tratamiento de diálisis y/o señales de aviso y/o se impide un inicio del tratamiento de diálisis; y/o
- 20

- se emite un mensaje de aviso referente a la determinación parámetros sanguíneos actuales del paciente, en particular en cuanto a una determinación que va a efectuarse por separado de glucemia, calcio, potasio, sodio, urea, alcohol y/o valor de pH.

25

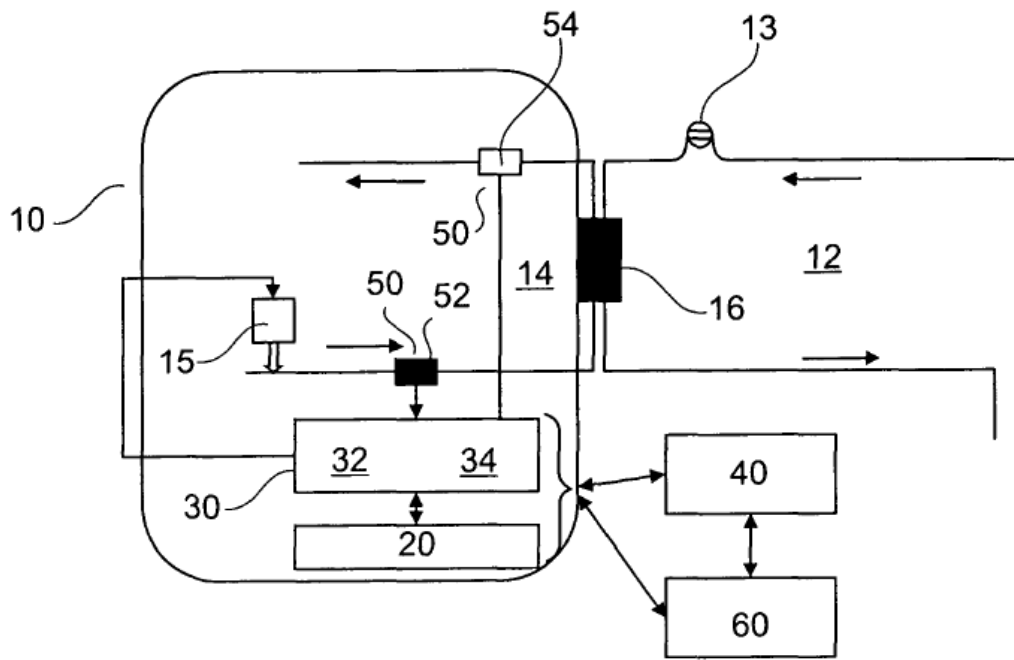


Fig. 1

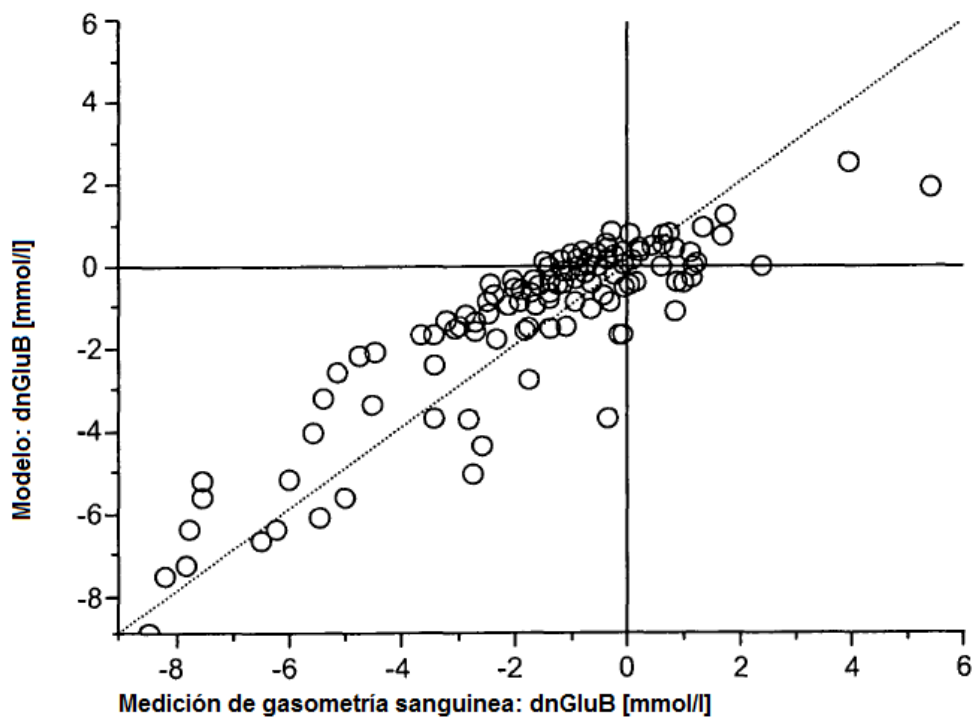


Fig. 2

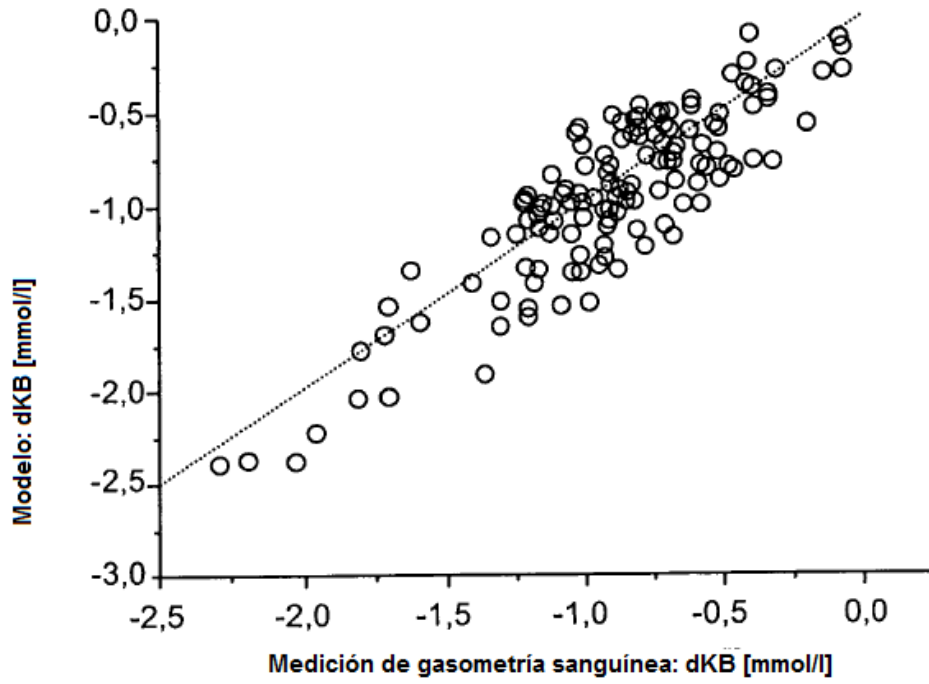


Fig. 3

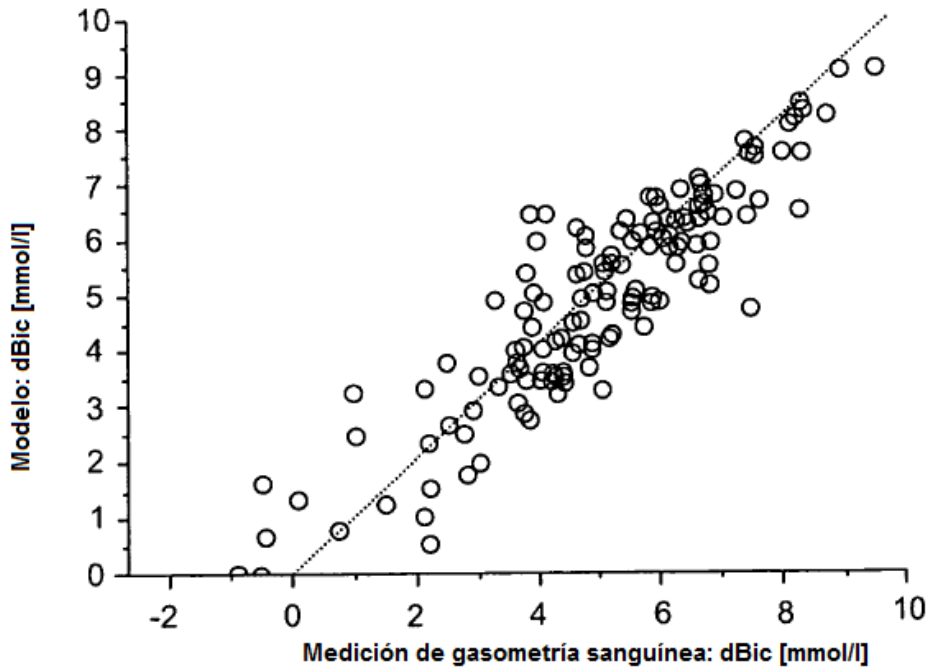


Fig. 4