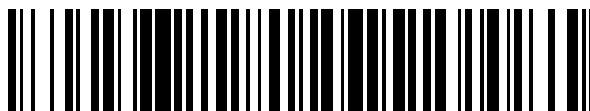


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 130**

51 Int. Cl.:

**G06F 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2014 E 17173110 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3229159**

54 Título: **Optimización de terapia de potasio sérico para hemoterapia de insuficiencia renal, especialmente hemodiálisis domiciliaria**

30 Prioridad:

**16.08.2013 US 201313969162**

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

**19.06.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AKONUR, ALP;  
LEYPOLDT, JOHN KENNETH;  
LO, YING-CHENG y  
AGAR, BARIS UGAR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 717 130 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

Optimización de terapia de potasio sérico para hemoterapia de insuficiencia renal, especialmente hemodiálisis domiciliaria

**Antecedentes**

5 La presente divulgación se refiere, en general, a sistemas de diálisis. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a sistemas de predicción y optimización de terapia y procedimientos para hemodiálisis, especialmente hemodiálisis domiciliaria (“HDD”).

10 La hemodiálisis (“HD”) en general se sirve de la difusión para eliminar productos de desecho de la sangre de un paciente. La difusión tiene su origen en un gradiente difusivo que tiene lugar a través de la membrana de diálisis semipermeable entre la sangre y una solución electrolítica denominada dializado. La hemofiltración («HF») es una terapia renal sustitutiva alternativa que depende de un transporte convectivo de toxinas desde la sangre del paciente. Esta terapia consiste en añadir fluido de sustitución o de reemplazo al circuito extracorpóreo durante el tratamiento (normalmente entre diez y noventa litros de dicho fluido). Ese fluido de sustitución y el fluido acumulado por el paciente entre los tratamientos se ultrafiltra durante el ciclo del tratamiento de HF, proporcionando un mecanismo de transporte convectivo que resulta particularmente beneficioso para eliminar moléculas medianas y grandes (en hemodiálisis se elimina una pequeña cantidad de desechos junto con el fluido ganado entre las sesiones de diálisis; sin embargo, el arrastre del soluto como consecuencia de la eliminación de ese ultrafiltrado no es suficiente para proporcionar un aclaramiento convectivo).

20 La hemodiafiltración (“HDF”) es una modalidad de tratamiento que combina aclaramientos convectivo y difusivo. La HDF usa dializado que fluye a través de un dializador, de manera similar a la hemodiálisis estándar, dando lugar a un aclaramiento difusivo. Además, la solución de sustitución se administra directamente al circuito extracorpóreo, lo que da lugar a un aclaramiento convectivo.

25 La hemodiálisis domiciliaria (“HDD”) ha tenido hasta la fecha una aceptación limitada, aunque los resultados clínicos de esta modalidad son más atractivos que la hemodiálisis convencional. Los tratamientos de hemodiálisis diarios ofrecen ventajas en comparación con las visitas dos o tres veces por semanas a un centro de tratamiento. En ciertos casos, un paciente que recibe tratamientos más frecuentes elimina más toxinas y productos de desecho que un paciente que recibe tratamientos menos frecuentes pero tal vez más largos.

30 En cualquiera de los tratamientos de hemoterapia enumerados anteriormente, existe una técnica que va de la mano con la ciencia. Diferentes pacientes responderán de manera diferente a la misma terapia. En los centros en los que se realizan la mayoría de las diálisis, la terapia de un paciente se rectifica con el tiempo con ayuda del personal médico o de enfermería. En el caso de la terapia domiciliaria, el paciente acudirá a la clínica o a la consulta médica con regularidad, por ejemplo, mensualmente, pero normalmente no dispondrá de personal médico o de enfermería en su casa para ayudarle a optimizar la terapia. Por esta razón, es deseable un mecanismo que ayude a optimizar una hemodiálisis u otro tratamiento de hemoterapia en las primeras fases tras el inicio de la diálisis.

35 La terapia domiciliaria o HDD también le ofrece al paciente opciones de terapia a las que no tiene acceso el paciente tratado en un centro. Por ejemplo, la HDD permite realizar la terapia durante la noche, si así se desea, mediante una modalidad de aguja sencilla o doble. Cualquier terapia, incluida una terapia nocturna, se puede realizar durante una cantidad de tiempo que el paciente puede seleccionar. Ya que no es necesario que el paciente se desplace a un centro, el paciente puede realizar la terapia los días que le resulten más convenientes, por ejemplo, los fines de semana. De manera similar, el paciente puede elegir una frecuencia de terapia o un número de terapias por semana, que le resulte más conveniente y/o más efectivo. Esta mayor flexibilidad viene acompañada de preguntas, por ejemplo, el paciente puede preguntarse si es mejor realizar seis terapias por semana de 2,5 horas por terapia o cinco terapias por semana de tres horas por terapia. Por esta razón adicional, no solo es deseable disponer de una forma de ayudar a optimizar de antemano una hemodiálisis u otro tratamiento de hemoterapia, también es deseable conocer qué sucederá al modificar los parámetros terapéuticos de la terapia optimizada.

45 La optimización de las terapias de hemodiálisis para un paciente en hemodiálisis también se puede realizar conociendo los niveles séricos de fósforo del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y en los períodos intermedios. Sin embargo, los niveles séricos de fósforo variarán en función del tipo de paciente en hemodiálisis y de las características de las sesiones de tratamiento de hemodiálisis.

50 Los modelos unicompartmentales o bicompartimentales convencionales no permiten explicar la cinética del fósforo en plasma o suero (las dos expresiones se usarán indistintamente) durante los tratamientos de HD. Los planteamientos previos han estado limitados al suponer que la distribución del fósforo está confinada a los compartimentos clásicos de los fluidos intracelular y extracelular. Se pueden usar modelos cinéticos más exactos capaces de describir la cinética del fósforo durante los tratamientos de HD y el período de rebote posterior a la diálisis durante las sesiones de tratamiento de HD corta (“SHD”) y HD convencional (“CHD”) para predecir los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis en pacientes tratados con terapias de HD. Esta información puede ser útil para determinar los regímenes de tratamiento óptimos para los pacientes en hemodiálisis.

Las terapias de hemodiálisis también pueden optimizarse controlando los niveles séricos de potasio de un paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y en los períodos intermedios. Los modelos unicompartimentales o bicompartimentales convencionales no permiten explicar la cinética del potasio en plasma o suero durante los tratamientos de HD. La cinética del potasio durante terapias de HD no puede describirse usando un modelo unicompartimental convencional debido a que las disminuciones interdialíticas de la concentración sérica de potasio son diferentes de las de urea, y existe un rebote posterior a la diálisis sustancial de la concentración de potasio. La cinética del potasio durante terapias de HD se ha descrito previamente usando un modelo bicompartimental suponiendo que la distribución de potasio está confinada a compartimentos de fluido intracelulares y extracelulares clásicos con transporte tanto activo como pasivo de potasio entre los compartimentos, pero dichos modelos bicompartimentales son complejos y requieren un número relativamente grande de parámetros para describir la cinética del potasio. Por lo tanto, modelos más sencillos y exactos de cinética del potasio pueden ser útiles para determinar regímenes de tratamiento óptimos para pacientes en hemodiálisis.

Agar Baris y col. (Nephrology Dialysis Transplantation, Vol. 128, N.º Supl. 1, mayo de 2013 (2013-05), página 418, 2013) desvela la modelización de cinética de potasio sérico durante hemodiálisis usando un modelo pseudounicompartimental.

### **Sumario**

La presente invención proporciona un procedimiento implementado por ordenador para determinar los niveles séricos de potasio en estado estacionario antes de la diálisis en un paciente de hemodiálisis de acuerdo con la reivindicación 1, un dispositivo informático de acuerdo con la reivindicación 10 y un dispositivo informático de acuerdo con la reivindicación 13.

La presente divulgación expone, denotados con el número romano I más adelante, sistemas y procedimientos para una hemoterapia de la insuficiencia renal, tal como hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración y, en particular, para la hemodiálisis domiciliaria ("HDD"). Los sistemas y procedimientos de la presente divulgación pueden tener tres componentes principales, los cuales se pueden almacenar en uno o más ordenadores, tales como el ordenador para un médico, facultativo o enfermero (denominados colectivamente en el presente documento "médico", a menos que se especifique lo contrario). El ordenador del médico puede estar en comunicación en red de datos con la máquina de terapia de la insuficiencia renal, por ejemplo, a través de Internet, de una red de área local o de área extensa. Como alternativa, la salida del ordenador del médico se puede almacenar en un dispositivo de memoria portátil tal como una unidad de bus serie universal ("USB") que se retira de y se inserta en la máquina de terapia de la insuficiencia renal. El primer componente es un componente de estimación. El segundo componente es un componente de predicción. El tercer componente es un componente de optimización. La salida del componente de estimación se usa como entrada tanto al componente de predicción como al de optimización. Los componentes tanto de predicción como de optimización se pueden usar para determinar prescripciones terapéuticas que darán lugar a aclaramientos de soluto adecuados, por ejemplo, para urea, beta 2-microglobulina ("β2-M"), fósforo o fosfato (los dos términos se usarán indistintamente) y potasio. A continuación, el médico charla con el paciente para escoger una o más prescripciones elegidas, las cuales son, a juicio del paciente, las que mejor se adaptan al estilo de vida del paciente.

Tal como se muestra más adelante, las entradas al componente de optimización son las salidas de terapia deseadas por los médicos. La salida del componente de optimización es una o más prescripciones terapéuticas adecuadas para el tratamiento del paciente mediante una máquina de hemoterapia renal, tal como una máquina de hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prescripción terapéutica puede fijar parámetros terapéuticos, tales como (i) frecuencia de terapia, por ejemplo, número de terapias por semana, (ii) duración de la terapia, por ejemplo, entre una hora y ocho horas, (iii) tipo de terapia, por ejemplo, aguja sencilla frente a aguja doble, (iv) caudal de dializado y/o volumen total de dializado reciente usado durante la terapia, (v) caudal de sangre, (vi) tasa de ultrafiltración y/o volumen total de ultrafiltrado eliminado durante la terapia, (vii) composición del dializado, por ejemplo, conductividad, y (viii) parámetros del dializador o hemofiltro, tales como capacidad de aclaramiento del dializador o nivel de flujo.

El componente inicial o de estimación incluye un ensayo que se realiza en el paciente mientras se somete al paciente a la terapia de elección, por ejemplo, hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. El ensayo usa un conjunto de parámetros de prescripción terapéutica, tales como el tiempo de tratamiento, el caudal de sangre y el caudal de dializado. Mientras se realiza el tratamiento del paciente, se toman muestras de sangre en diversos momentos durante el tratamiento, por ejemplo, a intervalos de media hora, cuarenta y cinco minutos o una hora. Las muestras se analizan con el fin de determinar la concentración de ciertos marcadores terapéuticos, tales como concentración de urea (molécula pequeña), beta 2-microglobulina ("β2-M") (molécula mediana) y fosfato o potasio (ciertas terapias de diálisis pueden eliminar demasiado fosfato o potasio, por lo que es deseable saber si el paciente puede estar predispuesto a este fenómeno). En general, la concentración de cada uno de los marcadores se reducirá con el tiempo a medida que la urea, la β2-M, el fosfato y el potasio se eliminan de la sangre del paciente.

Seguidamente, los resultados de concentración o aclaramiento se alimentan a una serie de modelos o algoritmos para que el componente de estimación determine un conjunto de parámetros de paciente estimados para (i) el paciente en particular, (ii) la molécula en particular y (iii) su algoritmo correspondiente. Por ejemplo, uno de los

parámetros es  $G$ , el cual es la velocidad de generación correspondiente al soluto o a la molécula en particular producidos como resultado de la ingesta alimentaria, por ejemplo, alimentos y bebidas.  $K_D$ , otro parámetro de paciente estimado, es el aclaramiento del dializador para la molécula.  $K_{IC}$ , un parámetro estimado adicional, es el coeficiente de área de transferencia de masa intercompartimental del paciente para la molécula o el soluto.  $K_M$ , otro parámetro estimado, es el aclaramiento por movilización de fósforo o potasio que determina la velocidad a la cual se libera el fósforo o el potasio hacia el espacio extracelular.  $V$ , otro parámetro más que se puede estimar, es el volumen de distribución de fósforo o potasio. Más adelante se describen otros parámetros estimados.

El componente de predicción usa los parámetros de paciente estimados alimentados a los módulos o algoritmos desde el módulo o componente de estimación para calcular los resultados de aclaramiento de uno o más solutos, por ejemplo, urea,  $\beta$ -M, fosfato y/o potasio, sobre un conjunto diverso de parámetros de prescripción terapéutica. El componente de predicción también usa parámetros de paciente supuestos. Por ejemplo,  $K_{NR}$ , es el aclaramiento no renal del soluto, que se puede considerar una constante, de modo que no es necesario estimarlo para cada caso individual. Más adelante se muestran en detalle gráficos que ilustran la salida del componente de predicción, en los cuales se representa a lo largo del eje  $x$  una combinación de duración de la terapia y frecuencia de terapia, y se representa a lo largo del eje  $y$  una concentración de soluto, por ejemplo, urea,  $\beta$ -M, fosfato o potasio. Los gráficos proporcionan (i) una indicación visual del nivel de concentración promedio del soluto y (ii) estiman el nivel de concentración máxima que alcanzará el soluto. Los gráficos se pueden usar para determinar uno o más parámetros clínicamente aceptables, tales como el  $Kt/V$  estándar de la urea y la concentración plasmática media previa al tratamiento ("CPM") de  $\beta$ -M y la concentración plasmática de fósforo y/o potasio previa a la diálisis, todos los cuales, a su vez, ayudan a identificar la prescripción terapéutica apropiada y personalizada. El médico puede comunicar las prescripciones aceptables al paciente, quien selecciona una o más prescripciones elegidas para descargarla a la máquina de HDD.

El componente de optimización funciona a la inversa del componente de prescripción y se encarga, por su parte, de introducir los niveles de concentración de soluto deseados en los modelos del componente de estimación, usando los parámetros estimados del componente de estimación para determinar un conjunto optimizado de parámetros de prescripción terapéutica para el paciente. La optimización tiene en cuenta el aclaramiento de la concentración de soluto deseado por el médico para el paciente para uno o más solutos, así como la preferencia del paciente, por ejemplo, en cuanto a la frecuencia y duración de la terapia. En un ejemplo, el componente de optimización introduce un requisito del médico en términos de aclaramientos de urea,  $\beta$ -M y fosfato, lo cual da lugar a una pluralidad de prescripciones terapéuticas que satisfacen los requisitos de aclaramiento. A continuación, el médico y el paciente pueden ver las prescripciones terapéuticas aceptables y seleccionar una o más prescripciones elegidas para cargarlas en la hemoterapia de la insuficiencia renal, por ejemplo, máquina de HDD.

De esta manera, tanto el componente de predicción como el de optimización pueden conducir a prescripciones terapéuticas elegidas que se descargan a la máquina de HDD. El componente de optimización puede resultar más fácil de usar durante la elección de una prescripción terapéutica adecuada que los componentes de predicción, ya que es menos iterativo (para el médico) que el componente de predicción. Sin embargo, el componente de predicción puede aportar información más detallada para el médico y para una prescripción terapéutica en particular. De esta manera, en una implementación particularmente útil de la presente divulgación, el sistema estima, optimiza y permite elegir y después predecir resultados detallados para la prescripción terapéutica optimizada y elegida.

Se contempla la posibilidad de poder actualizar periódicamente los parámetros de paciente estimados del paciente, por ejemplo,  $G$ ,  $V_D$ ,  $K_{IC}$  y  $K_M$  con el fin de ajustarse a un estado cambiante del paciente y ajustarse a los datos reales obtenidos de terapias pasadas. Por ejemplo, es posible que el paciente se someta periódicamente a análisis de sangre, de modo que la prescripción descargada se pueda modificar si los resultados de los análisis de sangre justificasen dicha modificación. De esta forma, los tres componentes se pueden modificar cíclicamente o actualizar periódicamente, por ejemplo, una o dos veces al año, o con la frecuencia que el médico estime necesaria.

Con el número romano II, más adelante, la presente divulgación expone procedimientos para predecir las concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis. Un procedimiento incluye la medición de las concentraciones séricas de fósforo ("C") del paciente durante un tiempo de tratamiento de hemodiálisis y una tasa de ultrafiltración (" $Q_{UF}$ ") calculada como una diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre un tiempo de tratamiento total de la sesión de tratamiento, la estimación de un aclaramiento por movilización de fósforo (" $K_M$ ") y un volumen de distribución de fósforo antes de la diálisis (" $V_{PRE}$ ") para el paciente, y la predicción de la C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis con los valores de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  estimados del paciente. La C del paciente se puede medir cada 15 o 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

Con el número romano III, más adelante, la presente divulgación expone procedimientos para predecir las concentraciones séricas de potasio en un paciente durante la hemodiálisis. Un procedimiento, similar al procedimiento de predicción de las concentraciones de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, incluye la medición de las concentraciones séricas de potasio (también denotada como "C") del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una tasa de ultrafiltración (" $Q_{UF}$ ") calculada como una diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial

dividida entre un tiempo de tratamiento total de la sesión de tratamiento, la estimación de un aclaramiento por movilización de potasio (también denotada como " $K_M$ ") y un volumen de distribución de potasio antes de la diálisis (también denotado como " $V_{PRE}$ ") para el paciente, y la predicción de la C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis con los valores de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  estimados del paciente.

- 5 En otra disposición, un dispositivo informático para predecir las concentraciones séricas de fósforo o potasio en un paciente durante la hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con el C de un paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una  $Q_{UF}$  calculada como una diferencia entre el peso corporal del paciente en hemodiálisis antes y después de la diálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre un tiempo de tratamiento total de la sesión de tratamiento, (b) estimar  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente y (c) predecir la C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$  o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo o potasio.

Otro procedimiento más para determinar los niveles séricos de fósforo o potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis incluye la obtención de una generación neta de fósforo o potasio (" $G$ ") del paciente en hemodiálisis, la determinación de los niveles séricos de fósforo o potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis (" $C_{SS-PRE}$ ") del paciente en hemodiálisis y la simulación del efecto de al menos un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis.

En una disposición, un dispositivo informático para determinar los niveles séricos de fósforo o potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con  $G$  a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo o potasio de un paciente en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis, (b) determinar  $C_{SS-PRE}$  del paciente y (c) simular el efecto de al menos un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre el  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$ ,  $K_M$ ,  $V_{PRE}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $F$ ,  $C_{PRE}$  aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo o potasio. El dispositivo informático puede mostrar un régimen de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de modo que  $C_{SS-PRE}$  se encuentre dentro de un intervalo deseado.

Por consiguiente, una ventaja de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal mejorados.

- 35 Otra ventaja de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que cuentan con una herramienta de predicción de la terapia con la cual los médicos pueden ajustar las hemoterapias de la insuficiencia renal, por ejemplo, terapias de HDD, para pacientes específicos con respecto a las principales mediciones del aclaramiento de soluto.

Otra ventaja más de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que ofrezcan a los médicos múltiples opciones para lograr los objetivos deseados.

Otra ventaja adicional de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que empleen un procedimiento de análisis clínicamente viable y práctico para ayudar a caracterizar la respuesta del paciente a una hemoterapia renal particular.

- 45 Una ventaja adicional de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que ayuden a reducir la cantidad de ensayo y error para optimizar una hemoterapia para el paciente.

Una ventaja adicional más de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas y procedimientos de hemoterapia de la insuficiencia renal que ayuden al paciente a intentar optimizar las opciones terapéuticas en consonancia con su estilo de vida.

- 50 Otra ventaja de la presente divulgación consiste en predecir con exactitud los niveles plasmáticos de fósforo o potasio en un paciente durante una hemodiálisis corta, diaria convencional y nocturna.

Una ventaja más de la presente divulgación consiste en predecir con exactitud los niveles plasmáticos de fósforo o potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis en un paciente que se mantenga en una terapia de hemodiálisis durante un tiempo especificado.

- 55 Otra ventaja adicional de la presente divulgación consiste en desarrollar o modificar regímenes de tratamiento de hemodiálisis de modo que los niveles plasmáticos y séricos de fósforo de un paciente en hemodiálisis se mantengan

dentro de un intervalo deseado.

Una ventaja adicional de la presente divulgación consiste en proporcionar sistemas que desarrollen o modifiquen regímenes de tratamiento de hemodiálisis de modo que los niveles plasmáticos y séricos de fósforo o potasio de un paciente en hemodiálisis se mantengan dentro de un intervalo deseado.

- 5 Aún una ventaja más de la presente divulgación consiste en ahorrar dializado y otros suministros de diálisis, lo que simplifica la terapia y reduce el coste de la misma.

En el presente documento se describen características y ventajas adicionales, las cuales resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las figuras.

**Breve descripción de las figuras**

- 10 La figura 1 es una vista general esquemática de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 La figura 2 es un ejemplo de una pantalla de selección de componente del sistema de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 La figura 3 es un ejemplo de una pantalla de entrada de estimación de parámetro de paciente de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 15 La figura 4 es un ejemplo de una pantalla de salida de estimación de parámetro de paciente de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 La figura 5 es un ejemplo de una pantalla de entrada de predicción de la terapia de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 20 La figura 6 es un ejemplo de una pantalla de salida de predicción de la terapia de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 La figura 7 es un ejemplo de una pantalla de entrada de optimización de la terapia de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 La figura 8A es un ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de la terapia de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 25 La figura 8B es otro ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de la terapia de un sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 Las figuras 9A y 9 B son diagramas de flujo esquemáticos que resumen algunas de las características del sistema y procedimiento de hemoterapia de la insuficiencia renal de la presente divulgación.  
 30 La figura 10 ilustra una realización de un dispositivo informático de la presente divulgación.  
 La figura 11 es una descripción conceptual del modelo pseudounicompartimental.  
 La figura 12 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 1 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.  
 La figura 13 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 2 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.  
 35 La figura 14 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 3 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.  
 La figura 15 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 4 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.  
 40 La figura 16 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 5 durante los tratamientos de HD corta y de HD convencional.  
 La figura 17 es un modelo conceptual usado para describir el balance de masa de fósforo en situación de equilibrio durante un período promediado en el tiempo.  
 La figura 18 ilustra el efecto de la frecuencia de tratamiento *per se* sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis en función del aclaramiento de fosfato del dializador.  
 45 La figura 19 muestra los efectos de un incremento del tiempo y de la frecuencia de tratamiento con referencia a las formas nocturnas de hemodiálisis.  
 La figura 20 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis -  $K_M = 50$  ml/min.  
 50 La figura 21 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis -  $K_M = 50$  ml/min.  
 La figura 22 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis -  $K_M = 150$  ml/min.  
 La figura 23 muestra el efecto de incrementar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con hemodiálisis diarias cortas con una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis -  $K_M = 150$  ml/min.  
 55 La figura 24 muestra las relaciones entre  $Kt/v$  estándar de urea, CPM de  $\beta 2$ -M y la duración de la terapia.  
 La figura 25 es una descripción conceptual de un modelo cinético pseudounicompartimental para potasio.  
 La figura 26 muestra el volumen de distribución central de potasio previo a la diálisis frente al aclaramiento por movilización de potasio basándose en resultados experimentales.  
 60 La figura 27 muestra la dependencia de la concentración sérica de potasio frente al tiempo para cuatro categorías de concentración de potasio del dializado basándose en resultados experimentales.  
 La figura 28 muestra el aclaramiento por movilización de potasio en función de la concentración inicial de potasio

del dializado basándose en resultados experimentales.

La figura 29 muestra el volumen de distribución de potasio previo a la diálisis en función de la concentración inicial de potasio del dializado basándose en resultados experimentales.

5 La figura 30 muestra la eliminación de potasio dividida por la concentración sérica previa a la diálisis para cuatro categorías de concentración de potasio del dializado basándose en resultados experimentales.

La figura 31 muestra la eliminación de potasio normalizada frente a la concentración sérica de potasio basándose en resultados experimentales.

### **Descripción detallada**

#### I. ESTIMACIÓN, PREDICCIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA

10 Haciendo referencia ahora a los dibujos, y en particular a la figura 1, el sistema 10 ilustra un sistema y procedimiento de optimización de la presente divulgación para implementar una prescripción terapéutica en una máquina de hemoterapia de la insuficiencia renal 100, tal como una máquina de diálisis, y en particular una máquina de hemodiálisis domiciliaria ("HDD"). Una máquina de HDD particularmente muy adecuada para hacer funcionar los sistemas y procedimientos de la presente divulgación se expone en las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: (i) publicación estadounidense N.º 2008/0202591, (ii) publicación estadounidense N.º 2008/0208103, (iii) publicación estadounidense N.º 2008/0216898, (iv) publicación estadounidense N.º 2009/0004033, (v) publicación estadounidense N.º 2009/0101549, (vi) publicación estadounidense N.º 2009/0105629, publicación estadounidense N.º 2009/0107335 y (vii) publicación estadounidense N.º 2009/0114582, incorporándose el contenido de cada uno de estos al presente documento por referencia y confiándose en los mismos. La máquina de HDD incluye al menos un procesador y al menos una memoria que están específicamente modificados o programados para aceptar una prescripción terapéutica que se desee ejecutar, la cual es prescrita por un médico, facultativo o enfermero (por motivos de comodidad, en adelante se denominarán colectivamente como un médico 14, a menos que se especifique lo contrario). La terapia se descarga a la máquina de HDD (por motivos de comodidad, en adelante "máquina de HDD" se refiere colectivamente a las máquinas de hemodiálisis domiciliaria, hemofiltración domiciliaria, hemodiafiltración domiciliaria o terapia renal sustitutiva continua ("TRSC") a menos que se especifique lo contrario), por ejemplo, a través de un dispositivo de almacenamiento de memoria, tal como una unidad flash o una unidad de bus serie universal ("USB") o a través de Internet u otra red de datos de área local o de área extensa.

30 A un paciente 12 se le pueden facilitar varias terapias adecuadas y se le permite seleccionar entre las terapias, por ejemplo, en función de la agenda del paciente para ese día o esa semana. Las solicitudes de patente de Estados Unidos que describen la puesta a disposición y la selección de múltiples terapias de diálisis peritoneal incluyen: (i) publicación estadounidense N.º 2010/0010424, (ii) publicación estadounidense N.º 2010/0010423, (iii) publicación estadounidense N.º 2010/0010426, (iv) publicación estadounidense N.º 20100010427 y (v) publicación estadounidense N.º 20100010428, asignadas, cada una de ellas, al cesionario de la presente divulgación, incorporándose el contenido de cada uno de estos al presente documento por referencia y confiándose en los mismos.

El sistema 10 incluye tres componentes, a saber, un componente de estimación 20, un componente de predicción 40 y un componente de optimización 60.

#### Componente de estimación

40 El componente de estimación 20 incluye un ensayo 22 del paciente, el cual en realidad consiste en realizar la terapia de elección, por ejemplo, una terapia de hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o TRSC en el paciente 12 y tomar muestras de sangre a diferentes tiempos, por ejemplo, a cinco tiempos diferentes, durante la terapia real. La terapia de ensayo, por ejemplo, puede ser una terapia de cuatro horas, en la que los tiempos de muestra son, por ejemplo, al inicio del ensayo, 1/2 hora, una hora y dos horas; o la terapia de ensayo puede ser, por ejemplo, una terapia de ocho horas, en la que se toman muestras al inicio de la terapia y a una hora, dos horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas y ocho horas. Las duraciones de la terapia de ensayo y el número de muestras se pueden variar según se desee.

50 Cada una de las muestras de sangre se analiza con el fin de determinar el nivel de concentración de ciertos solutos marcadores, tales como urea 24 (molécula pequeña), beta 2-microglobulina ("β2-M") 26 (molécula mediana) y fosfato 28. Se sabe que, para ciertos pacientes que realizan ciertas terapias de diálisis, por ejemplo, terapias más largas, en las que es posible que se elimine demasiado fosfato del paciente, se llega al punto en el que, en algunos casos, es necesario devolver fosfato al paciente. El sistema 10 contempla la determinación de si el paciente puede estar predispuesto a experimentar bajos niveles de fosfato.

55 Los niveles de concentración determinados en tiempos conocidos durante la terapia se alimentan a una serie de modelos o algoritmos 30, un modelo para cada soluto implicado, por ejemplo, un primer modelo 30a para la urea 24, un segundo modelo 30b para la β2-M 26 y un tercer modelo 30c para el fosfato 28. También puede usarse un modelo para potasio (no mostrado). Cada uno de los modelos 30 (denominados colectivamente como modelos 30a, 30b, 30c,... 30n) puede incluir uno o más algoritmos. En el presente documento se describen los modelos 30 adecuados.

La salida del componente de estimación 20 incluye una multitud de parámetros de paciente estimados 32 para cada soluto 24, 26 y 28 implicado, los cuales se basan en los resultados sanguíneos del paciente usando los modelos 30 y son, por lo tanto, específicos del paciente. Aunque en la presente divulgación es importante que los parámetros de paciente estimados 32 estén adaptados a las características fisiológicas del paciente, el médico puede estimar que un análisis de sangre es demasiado extenuante o invasivo. De esta forma, el sistema 10 también contempla los parámetros de estimación 32 en lugar de usar datos empíricos, por ejemplo, valores de parámetros típicos para el paciente basados, por ejemplo, en la edad, el peso, el sexo, el grupo sanguíneo, la tensión arterial habitual, la estatura, la duración de la terapia, el estado nutricional e información patológica relacionada con la cinética del soluto o de los solutos de interés. Se cree que estos datos se pueden desarrollar con el tiempo usando el sistema 10. Los parámetros importantes para los modelos 30 del sistema 10 incluyen los parámetros de paciente estimados 32 y los valores 42 conocidos, supuestos o calculados (fuera del modelo), tales como:

$K_{IC}$ , el cual es el coeficiente de difusión intercompartimental del paciente para la molécula o el soluto y es un parámetro estimado 32;

$K_D$ , el cual es un valor conocido de aclaramiento del dializador para la molécula o el soluto en particular y puede ser un parámetro 42 calculado fuera del modelo;

$K_M$ , el cual es el aclaramiento por movilización de fósforo o potasio del paciente y es un parámetro estimado 32;

$K_{NR}$ , el cual es el coeficiente renal residual del paciente para la molécula o el soluto en particular, y que puede ser un parámetro 42 supuesto como constante;

$V$  es el volumen de distribución de fósforo o potasio y es un parámetro estimado 32;

$G$ , el cual es la velocidad de generación para el soluto o la molécula en particular producida a partir de la ingesta del paciente y es un parámetro estimado 32 o puede ser un parámetro supuesto 42;

$V_P$ , el cual es el volumen perfundido o extracelular, es un parámetro estimado 32;

$V_{NP}$ , el cual es el volumen no perfundido o intracelular, es un parámetro estimado 32;

$V_D$ , el cual es el volumen de distribución del soluto en el cuerpo, igual a  $V_P + V_{NP}$  para urea y beta2-microglobulina, es un parámetro estimado 32;

$C_P$ , el cual es la concentración extracelular del soluto, es un parámetro 42 determinado a partir del ensayo 22 y, por lo tanto, es conocido en los modelos 30 del componente de estimación 20 (debe indicarse que  $C_P$  no solo puede ser un componente de estimación medido 20, sino que  $C_P$  también se puede predecir junto con  $C_{NP}$  mediante un módulo de predicción, después de lo cual se pueden comparar las versiones medidas y predichas de  $C_P$ , etc., con el fin de calibrar el rendimiento del sistema 10);

$C_{NP}$ , el cual es la concentración intracelular del soluto y no se puede medir, no es un resultado del ensayo 22 y no es una entrada a los modelos, sino que es una salida predicha de los componentes de predicción y optimización;

$C_{NP}$ , el cual es una relación entre el volumen del compartimento intracelular y el volumen de distribución total y

$\phi_P$ , el cual es la relación entre el volumen del compartimento extracelular y el volumen de distribución total, siendo ambos parámetros 42 conocidos a partir de la bibliografía; y

$\alpha$ , la cual es una ingesta de fluido interdialítica, en decir, ingesta de agua, es un parámetro 42 calculado fuera de los modelos 30 basándose en un aumento de peso o ingesta de fluidos promedio.

Tal como se ha mostrado anteriormente, existen al menos siete parámetros estimados 32, a saber,  $K_{IC}$ ,  $K_M$ ,  $V$ ,  $G$ ,  $V_P$ ,  $V_{NP}$  y  $V_D$ , donde  $V_{NP}$  y  $V_D$  están relacionados con  $V_D$  a través de  $\phi_P$  y  $\phi_{NP}$ . Por motivos de comodidad, en la figura 1 solo se ilustran tres de ellos, a saber,  $K_{IC}$ ,  $V_P$  y  $V_{NP}$ . Se debe apreciar que cualquiera, algunos o todos los siete parámetros se pueden estimar a través del componente de estimación 20 y los modelos 30. Se contempla la posibilidad de permitir que el médico elija los parámetros deseados que se han de estimar, por ejemplo, a través de casillas de selección como las mostradas en la figura 5 para los solutos debajo del componente de predicción 40.

En el presente documento también se describen parámetros operativos 44, tales como el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen de ultrafiltración, así como parámetros operativos 44 que afectan al estilo de vida del paciente, tales como:

$T$ , el cual es, en un caso, la duración de tiempo en el cual se toma cada muestra en el componente de estimación 20 y, por lo tanto, es un parámetro 42 conocido para el ensayo 22 del componente de estimación 20 y el cual es, en otro caso, la duración de la diálisis en los componentes de predicción 40 y de optimización 60; y

$F$ , el cual es la frecuencia de terapia, se toma como uno para la terapia sencilla del ensayo 22, pero se varía en los componentes de predicción 40 y de optimización 60.

### Componente de predicción

A continuación, los parámetros de paciente estimados 32 se alimentan a los modelos en el componente de predicción 40, en particular en la rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50. La rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50 usa en esencia los mismos modelos o algoritmos 30 del componente 20, pero en este caso usando como entradas los parámetros de paciente estimados 32 del componente de estimación 30, lo que hace que los parámetros 32 sean conocidos en lugar de variables.

Tal como se muestra en la figura 1, el componente de predicción de paciente 40 acepta otros valores 42 conocidos, supuestos o calculados (fuera del modelo) para el soluto en particular, tales como el aclaramiento del dializador  $K_D$ ,



en la rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50. Lo que sigue siendo desconocido con la rutina 50 son (i) los parámetros operativos de prescripción variables 44, tales como la duración de la diálisis ("T") y frecuencia de diálisis ("F") y (iii) las concentraciones de soluto 52 (C tanto para intracelular como para extracelular) para los solutos 24, 26 y 28. Otros parámetros operativos 44 de la máquina que se pueden introducir en el componente de predicción 40 y variar incluyen el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen de ultrafiltración. El volumen de distribución del soluto y el volumen total de agua corporal no son constantes durante la terapia. Por consiguiente, el sistema 10 usa un modelo de volumen variable que permite que el sistema 10 cambie a lo largo de la duración de la terapia simulada. A continuación, el componente de predicción 40 calcula  $C_P$ ,  $C_{NP}$ ,  $V_P$  y  $V_{NP}$  basándose en las variables de entrada dadas, tales como F, T,  $K_D$ , etc. El componente de predicción de paciente 40 toma diferentes valores realistas para los parámetros operativos 44, por ejemplo, como valores en el eje x de un gráfico, y produce como salida concentraciones de soluto 52, por ejemplo, como valores en el eje y del gráfico.

Los gráficos permiten al médico observar cómo varía la concentración 52 de cierto soluto durante el transcurso de, por ejemplo, una semana, para un conjunto particular de parámetros operativos de prescripción 44. El médico puede ver un valor promedio u otra medición de cuantificación aceptada para la concentración 52, por ejemplo, un Kt/v estandarizado para el aclaramiento de urea. El médico también puede ver el valor máximo de la concentración 52 durante el transcurso de un ciclo de terapia.

El médico puede variar los parámetros de entrada de duración y frecuencia de la terapia para desarrollar múltiples conjuntos de gráficos de las concentraciones de soluto producidas como salida, por ejemplo, conjunto 1 de gráficos para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato para la duración de terapia 1 y la frecuencia de terapia 1 y conjunto 2 de gráficos para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato para la duración de terapia 2 y la frecuencia de terapia 2. Si así se desea, cada conjunto de gráficos se puede fusionar en un solo gráfico, por ejemplo, concentración de urea,  $\beta$ 2-M y fosfato en un gráfico individual para la duración de terapia 1 y la frecuencia de terapia 1. A continuación, se le pueden comunicar al paciente la o las duraciones y frecuencias de terapia que dan lugar a concentraciones de soluto adecuadas, quien a su vez aplica las preferencias de estilo de vida 54 para dar lugar a una o más prescripciones terapéuticas 56 elegidas para su descarga a una máquina de HDD 100. Después, el paciente o el médico selecciona una de las prescripciones, por ejemplo, con una periodicidad semanal, para poner en marcha el tratamiento. En otros ejemplos, los caudales de sangre y dializado también se pueden ajustar con el fin de lograr ciertos objetivos de aclaramiento o para adecuarse a las necesidades del paciente.

Asimismo, se contempla expresamente la posibilidad de optimizar la salida visual y la funcionalidad para el médico, es decir, optimizar el aspecto y el funcionamiento de los gráficos y las tablas, por ejemplo, para que solo se permita la manipulación de los valores correspondientes a los parámetros de adecuación deseados. El sistema 10 puede manipular estos valores, de modo que sea posible personalizarlos según las necesidades y preferencias de cada médico. Por consiguiente, las pantallas mostradas en el presente documento se incluyen meramente como ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar la invención.

#### Componente de optimización

El componente de optimización 60 introduce una pluralidad de objetivos terapéuticos 62, tales como la eliminación objetivo de urea 24, eliminación objetivo de  $\beta$ 2-M, eliminación objetivo de fosfato 28 y eliminación objetivo de ultrafiltración ("UF") o exceso de agua que se ha acumulado dentro del paciente entre tratamientos. Los objetivos terapéuticos 62 se introducen en una rutina de optimización 70. En una realización, la rutina de optimización 70 usa en esencia los modelos o ecuaciones de cinética 30, descritos anteriormente, para el componente de estimación 20, los cuales, al igual que ocurre en el caso de la rutina 50, han introducido los parámetros de paciente estimados 32 obtenidos del componente de estimación 20. Seguidamente, se hacen cálculos para cada soluto de una forma inversa al componente de predicción 40. Es decir, en lugar de introducir los parámetros operativos de prescripción 44 y calcular la concentración de soluto 52, se introduce una concentración de soluto deseada 52 y se calculan los parámetros operativos 44, los cuales corresponderán a la concentración de soluto deseada u optimizada 52. En este caso, los resultados 72 del componente de optimización 60 son independientes de o, más exactamente, son inversos a, los resultados del componente de predicción 40. La rutina de optimización 70 identifica una o más prescripciones terapéuticas 72 que satisfarán la concentración de soluto deseada u optimizada 52 para cada soluto designado.

En particular, se ha descubierto que las técnicas informáticas que usan la rutina de optimización 70 del componente de optimización 60 son procedimientos robustos y estables que identifican las condiciones terapéuticas que consiguen los valores objetivo de entrada deseados (por ejemplo, concentración sérica de  $\beta$ 2-M previa a la diálisis ("CPM"), Kt/v estándar de urea (Kt/v est.) y concentración sérica de fosfato en situación de equilibrio previa a la diálisis) por el médico. Las técnicas informáticas identifican múltiples prescripciones terapéuticas optimizadas e intentan hacerlo realizando el mínimo número de simulaciones iterativas. Los parámetros terapéuticos producidos a partir del componente de optimización 60 pueden incluir duración de la terapia ("T"), frecuencia de terapia ("F"), caudales de sangre y de dializado (" $Q_B$ " y " $Q_D$ ", respectivamente).

En un ejemplo, el Kt/v est., de urea objetivo (es decir, entrada) y la CPM de  $\beta$ 2-M se pueden fijar de modo que sean de 2,0 y 27,5 mg/l, respectivamente. La figura 24 muestra las relaciones (por ejemplo, curvas) entre el Kt/v est. de

urea, la CPM de  $\beta$ 2-M y la duración de la terapia. En el ejemplo, los valores objetivo de entrada están indicados por líneas punteadas. La rutina de optimización 70, después de un procedimiento relativamente fácil e iterativo, varía la duración de la terapia T (para un conjunto dado de F,  $Q_B$  y  $Q_D$ ) hasta que se satisfagan los valores objetivo tanto del Kt/v est., de urea como de la CPM de  $\beta$ 2-M a la T mínima necesaria, la cual se presume que es la T óptima tanto para el paciente como para la máquina de hemodiálisis, ya que se reduce al mínimo el tiempo que el paciente permanece conectado a la máquina y el tiempo durante el cual la máquina ha de funcionar y consumir componentes de dializado.

En una primera iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a  $T_1 = 600$  minutos, una duración de la terapia que en términos generales es lo suficientemente larga como para producir parámetros de adecuación mucho mejores de lo deseado. En una segunda iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a  $T_2 = 600/2 = 300$  minutos, dando lugar a unos resultados satisfactorios. En la tercera etapa, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a  $T_3 = 300/2 = 150$  minutos, produciendo este tiempo unos resultados insatisfactorios tanto para el Kt/v est., como para la CPM de  $\beta$ 2-M. En una cuarta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a un tiempo incrementado  $T_4 = (150+300)/2 = 225$  minutos, produciendo resultados satisfactorios solo en el caso del Kt/v est. En una quinta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a un tiempo incrementado adicionalmente  $T_5 = (225+300)/2 = 263$  minutos, produciendo resultados satisfactorios tanto para el Kt/v est., como para la CPM de  $\beta$ 2-M.

Al final de cada etapa, si se consiguen ambos parámetros objetivo, la rutina de optimización 70, en una realización, calcula la diferencia entre los valores objetivo y los conseguidos. Si la diferencia para al menos uno de los parámetros objetivo es mayor que un valor umbral, entonces la rutina de optimización 70 realiza otra iteración más para lograr resultados más cercanos a los valores objetivo, reduciendo y optimizando adicionalmente la duración T. Al usar el procedimiento anterior, la rutina de optimización 70 realiza una simulación final a  $T = (263 + 225)/2 = 244$  minutos (línea vertical en negrita), donde se satisfacen los objetivos tanto para el Kt/v est., como para la CPM de  $\beta$ 2-M, y las diferencias entre el Kt/v est., y la CPM de  $\beta$ 2-M conseguidas y el Kt/v est., y la CPM de  $\beta$ 2-M objetivo son pequeñas.

Tal como se ilustra, se descubre la duración de la terapia óptima T de 244 minutos tan solo en seis iteraciones, nuevamente para un conjunto dado de F,  $Q_B$  y  $Q_D$ . A continuación, se pueden identificar múltiples prescripciones terapéuticas optimizadas, por ejemplo, variando la duración, la frecuencia de terapia, los caudales de sangre y/o dializado, con el fin de permitir que el paciente elija una opción basándose en el estilo de vida, como se describe más adelante.

El paciente 12 y el médico 14 revisan las prescripciones terapéuticas que cumplen la concentración de soluto deseada u optimizada 52 e introducen como factor las preferencias de estilo de vida 74 del paciente. Tal vez el paciente 12 prefiera una terapia diaria corta durante el día cuando el cónyuge del paciente esté despierto para ayudarlo. O tal vez el paciente haga ejercicio los lunes, los miércoles y los viernes y tenga menos UF en esos días como consecuencia del sudor, prefiriendo entonces realizar los tratamientos en los demás días.

La aplicación de las preferencias de estilo de vida 74 a las prescripciones terapéuticas 72 que satisfacen la concentración de soluto deseada u optimizada 52 da lugar a una o más prescripciones terapéuticas 76. La prescripción terapéutica 56 y 76 elegida se puede descargar a la máquina 100, por ejemplo, mediante introducción manual en la máquina 100, mediante una descarga desde un dispositivo de almacenamiento de memoria, por ejemplo, unidad flash o unidad de bus serie universal ("USB"), o mediante una descarga desde una red de datos tal como Internet.

Se contempla la posibilidad de modificar una o más prescripciones terapéuticas elegidas 56 o 76 de vez en cuando, por ejemplo, debido a los análisis de sangre 78 regulares o periódicos que el paciente tiene que realizar ocasionalmente. El paciente puede perder la función renal residual con el tiempo, lo que obligaría a modificar las una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 elegidas. En cualquier caso, los análisis de sangre pueden indicar que una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 elegidas no están eliminando uno o más solutos con la suficiente eficacia, hecho que instaría a modificarlas. El paciente puede perder peso o experimentar un cambio de estilo de vida, lo cual permitiría en este caso seguir una o más prescripciones terapéuticas 56 o 76 menos rigurosas. En cualquier caso, se contempla que las preferencias de estilo de vida 74 continuarán teniendo importancia de cara a una posible modificación de una o más de las prescripciones terapéuticas 76 seleccionadas.

#### Capturas de pantalla ejemplares

Las figuras 2 a 8B son capturas de pantalla ejemplares que ilustran de manera adicional el sistema 10 descrito en relación con la figura 1. Las capturas de pantalla de las figuras 2 a 8B se pueden generar de manera personalizada a petición del médico y se pueden implementar en el sistema de procesamiento y en la memoria de uno o más ordenadores usados por el médico, facultativo o enfermero, los cuales pueden estar en comunicación en red de datos con la máquina de HDD 100, por ejemplo, a través de Internet, de una red de área local o de área extensa. También se contempla la posibilidad, en especial en el caso de las máquinas presentes en un centro, de implementar el sistema 10 y las capturas de pantalla de las figuras 2 a 8B en uno o más sistemas de procesamiento y memorias de la máquina 100.

La figura 2 ilustra una de pantalla de inicio ejemplar que permite que el médico seleccione si desea acceder o trabajar con el componente de estimación de parámetros de paciente 20, con el componente de predicción de terapia 40 o con el componente de optimización de terapia 60. El sistema 10 se describió anteriormente de principio a fin. Sin embargo, es posible que ya se haya realizado un componente de estimación de parámetro de paciente 20, de modo que el médico pueda pasar directamente al componente de predicción 40 o al componente de optimización de terapia 60. Tal como se describió anteriormente, el componente de optimización de terapia 60 puede funcionar de forma independiente del componente de predicción 40. De esta manera, es posible que el médico solo utilice uno del componente de predicción 40 y el componente de optimización 60 en un momento o una aplicación del sistema 10 en particular.

El componente de predicción 40 y el componente de optimización de terapia 60 dependen de la información del componente de estimación de parámetros de paciente 20. No obstante, cabe destacar que si el paciente 12 no desea someterse al ensayo 22 o si el médico 14 no desea que el paciente 12 sea objeto del ensayo 22, puede ser posible, aunque no preferido, usar valores estandarizados basados en la información del paciente, tales como la edad, el sexo, el grupo sanguíneo, la función renal residual si se conoce, etc. Asimismo, se contempla expresamente la posibilidad de mantener una base de datos de parámetros de paciente estimados 32 desarrollados con el tiempo usando el sistema 10, la cual puede proporcionar parámetros de paciente estimados 32 estandarizados viables basándose en la categoría del paciente.

La figura 3 ilustra una pantalla ejemplar de introducción de datos y resultados del ensayo 22 correspondiente al componente de estimación de parámetros 20. La pantalla de la izquierda acepta la información sobre el paciente, tal como el nombre, la edad, el sexo y el peso. Se contempla la posibilidad de que el sistema 10 sea capaz de buscar un archivo por cualquiera de estos datos introducidos. El médico introduce los datos para el ensayo 22 en la parte media de la pantalla de la figura 3, tales como el tiempo total de tratamiento, el caudal de sangre, el caudal de dializado (o volumen total) y la tasa o volumen de UF (no ilustrado). A continuación, el paciente se somete a una terapia de ensayo que se ejecuta de acuerdo con estos datos introducidos. Seguidamente, la pantalla de la figura 3 en la parte derecha acepta los resultados de los análisis de sangre realizados para la urea 24, la  $\beta$ 2-M 26 y el fosfato 28 a diversos tiempos durante el transcurso del tratamiento, formando un perfil basado en el tiempo para cada uno de los solutos analizados. Los tiempos ejemplares mostrados en la figura 3 incluyen un tiempo de inicio y una hora, dos horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas y ocho horas a partir del tiempo de inicio. Como alternativa, se pueden usar otros intervalos que incluyan más o menos entradas de tiempo.

La figura 4 ilustra un ejemplo de pantalla de visualización de parámetros de paciente estimados 32. Los parámetros de paciente estimados 32 pueden incluir, por ejemplo, la velocidad de generación G, el aclaramiento intracelular  $K_{IC}$ , el aclaramiento por movilización de fósforo o potasio  $K_M$ , y el volumen de distribución  $V_D$ , ( $V_D = V_P + V_{NP}$ , donde  $V_P$  es el volumen perfundido o extracelular y  $V_{NP}$  es el volumen no perfundido o intracelular). Los valores correspondientes a G,  $K_{IC}$  y  $V_D$  son las salidas de los modelos 30 de los componentes de estimación 20 y, a continuación, se usan como datos introducidos en los componentes 40 y 60 como parámetros de paciente estimados 32.

La figura 5 ilustra una pantalla de entrada ejemplar para el componente de predicción 40. En el ejemplo ilustrado, el médico, en la parte izquierda de la pantalla, elige ejecutar la rutina de predicción para la urea 24 y la  $\beta$ 2-M (casillas marcadas), pero no para el fosfato 28 (casillas no marcadas). El médico también introduce entradas operativas 44, a saber, el médico desea modelizar una terapia que se ejecute cinco días por semana (es decir, F) durante tres horas (es decir, T) por sesión. Como se describió anteriormente, otros parámetros operativos de la máquina que se pueden introducir (y variar) como alternativa o además de F y T incluyen el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen total de ultrafiltración. Los botones "Volver" y "Ejecutar" permiten al médico navegar a través de cada uno de los componentes 20, 40 o 60 cuando el componente en particular esté seleccionado.

La figura 6 ilustra una pantalla de salida ejemplar para el componente de predicción 40, la cual muestra los resultados después de ejecutar las ecuaciones de flujo y volumen de soluto personalizadas 50. Si se desea, los resultados de concentración se pueden fusionar en un único gráfico, por ejemplo, con la escala de concentración de urea a lo largo de la parte izquierda y la escala de la  $\beta$ 2-M a lo largo de la derecha. Como alternativa, las concentraciones de soluto 52 se podrían presentar en forma de hoja de cálculo, pero se muestran en la figura 6 en forma gráfica, con los días desde un inicio de uso de la prescripción terapéutica en particular a lo largo del eje x. De esta manera, el médico puede ver fácilmente el perfil de soluto predicho para una frecuencia y duración dadas y para los parámetros estimados personalizados del paciente. Las concentraciones de soluto 52 también se muestran en una forma de media o estandarizada, por ejemplo, como un  $Kt/v$  estándar, que es entendida por los expertos en la materia. Conociendo la concentración máxima y la concentración media o estandarizada, el médico puede determinar rápidamente si la frecuencia y duración propuestas resultan adecuadas para los solutos seleccionados, en este caso, urea 24 y  $\beta$ 2-M 26. Tal como se representa en la figura 6, P corresponde a perfundido o extracelular, NP corresponde a no perfundido o intracelular. Si el soluto, por ejemplo, urea, está en el volumen extracelular o sanguíneo, entonces el dializador puede eliminar fácilmente el soluto. Si el soluto se encuentra en el volumen intracelular, entonces el soluto tiene que pasar primero al volumen extracelular superando la resistencia definida por  $K_{IC}$ .

La figura 6 ilustra los valores de concentración para una duración T y frecuencia F de terapia en particular. Se contempla la posibilidad de que el médico pueda volver a ejecutar el componente de predicción 40 para variar T y F. El médico puede elegir, entonces, uno o más conjuntos de gráficos, por ejemplo, de (i)  $T_1, F_1$ ; (ii)  $T_2, F_2$ ; (iii)  $T_3, F_3$ ; etc., que sean clínicamente aceptables. A continuación, se pueden revisar los gráficos aceptables o sus prescripciones terapéuticas correspondientes con el paciente, quien selecciona uno o más gráficos o prescripciones que mejor satisfagan las necesidades y/o los requisitos de estilo de vida del paciente.

La figura 7 ilustra una pantalla de entrada ejemplar para el componente de optimización 60. Ejecutándose de forma opuesta al componente de predicción 40, el médico, en el componente de optimización 60, introduce los valores deseados para los resultados de la terapia, por ejemplo, un valor deseado para la urea, por ejemplo, a través del  $Kt/v$  estándar, un valor deseado para el fósforo expresado en, por ejemplo, concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis en miligramos por litro, un valor deseado para la  $\beta_2$ -M, por ejemplo, en miligramos por litro, y un valor de eliminación de ultrafiltrado ("UF") deseado, por ejemplo, en litros. UF es generalmente una función controlada por la máquina, pero puede afectar a la eliminación del soluto, de modo que, por motivos de optimización, es deseable introducir el valor de UF.

La figura 8A muestra un ejemplo de una rutina de optimización 70, la cual, para los requisitos de urea y  $\beta_2$ -M (y fosfato si se desea) introducidos, muestra una hoja de cálculo de frecuencia en días por semana (a lo largo del lado) y duración de la terapia en horas (a lo largo de la parte superior) y coloca una "X" en la celda correspondiente a un tratamiento que cumplirá el requisito para ese soluto. En las doce posibles combinaciones mostradas en la figura 8, dos (cuatro días de tratamientos de tres horas y viceversa) cumplen los requisitos para la urea y los requisitos para la  $\beta_2$ -M. A continuación, el paciente puede decidir qué opción se ajusta mejor a su estilo de vida. O bien, ambas prescripciones pueden ser prescripciones introducidas o seleccionadas por la máquina 72. El paciente entonces decide, por ejemplo con una periodicidad semanal, cuál de las dos prescripciones aprobadas y seleccionadas se adapta mejor para esa semana.

La figura 8A también muestra un ejemplo de parámetros introducidos 72 para el componente de optimización 60, que, en este caso, dan como resultado el caudal de sangre, el volumen total de solución, el caudal de dializado (o volumen total) y la tasa de UF (o volumen), los cuales se usan en las ecuaciones para todas las combinaciones de frecuencia en las rutinas de optimización de urea y  $\beta_2$ -M 70. El médico, independientemente del sistema 10, puede calcular el caudal de sangre y el caudal de dializado, etc., para lograr los valores  $K_D$  deseados. Sin embargo, esos cálculos son independientes de los cálculos que tienen lugar como parte de los componentes de predicción 40 y/o de optimización 60. Para el sistema 10, los caudales son entradas para determinar  $K_D$ , el cual a su vez es una entrada a los componentes de predicción y/u optimización 40 y 60.

La figura 8B muestra otro ejemplo de una rutina de optimización 70 la cual, para los requisitos de urea y  $\beta_2$ -M (y fosfato si se desea) introducidos, muestra una hoja de cálculo de la frecuencia de terapia (es decir, F) en días de la semana (a lo largo del lado) y de la duración de la terapia (es decir, T) en horas (a lo largo de la parte superior). En este caso, se muestran los días reales de la semana. El componente de optimización 60 puede discernir entre diferentes combinaciones del mismo número de días, por ejemplo, tres días lunes/miércoles/viernes frente a tres días lunes/miércoles/sábado. En una realización, el sistema 10 supone ciertos días preestablecidos cuando se introducen los valores de frecuencia de terapia. Por ejemplo, para una F de tres días por semana, el sistema 10 podría suponer, por ejemplo, lunes/miércoles/viernes. No obstante, el sistema 10 permite al médico 14 introducir días específicos (como caso opuesto a introducir F). El sistema 10 realiza los cálculos de acuerdo con los días introducidos. La habilidad de simular días de terapia personalizados puede resultar importante, ya que el sistema 10 puede entonces realizar un seguimiento más exacto de la acumulación de solutos dentro del cuerpo.

En la figura 8B, cada celda se codifica entonces con un color o se designa de otra manera en una de tres categorías (por ejemplo) para el aclaramiento de no solo un soluto en particular, sino de los solutos analizados como un grupo. Los valores de  $Kt/v$  estandarizados deseados para la urea, ubicados en la parte superior derecha del cuadro de la rutina 70, muestran el grupo de eliminadores de soluto. Cada celda de aclaramientos de soluto aparece etiquetada en el ejemplo como inadecuada, límite o adecuada. Por ejemplo, adecuada puede significar que cumple todos los requisitos, límite puede significar que cumple algunos requisitos o que cumple casi todos los requisitos, mientras de inadecuada significa que no cumple la mayoría o todos los requisitos. Se puede usar, como alternativa, más o menos de tres clasificaciones que tengan diferentes significados. Seguidamente, el paciente puede seleccionar de una de las celdas de prescripción terapéutica adecuada, por ejemplo, elegir la prescripción terapéutica menos rigurosa.

Con referencia ahora a las figuras 9A y 9B, el procedimiento 110 ilustra la relación entre los componentes 20, 40 y 60 del sistema 1 descrito en el presente documento. El procedimiento 110 puede ayudar a entender la interrelación entre los componentes 20, 40 y 60, y en modo alguno pretende describir todas las alternativas para los componentes, las cuales se han descrito con detalle anteriormente.

En el óvalo 112, el procedimiento 110 comienza. En el bloque 114, se realiza la terapia de ensayo en el paciente con el fin de determinar los niveles de concentración para diversos solutos, tales como urea,  $\beta_2$ -M y fosfato. Los solutos para el sistema 10 y el procedimiento 110 no están limitados a esos tres solutos y pueden incluir otros, tales como potasio, calcio, hormona paratiroidea ("PTH") y ciertos solutos unidos a proteínas, tales como sulfato de p-cresol. Se

- 5 contempla expresamente la inclusión de estos y otros solutos en el sistema 10 y en el procedimiento 110. Los solutos adicionales se pueden seguir al menos mediante ensayos en el componente de estimación 20, por ejemplo, ya que se refieren a la adecuación general y/o se correlacionan con el aclaramiento/la movilización de fosfato. Los solutos adicionales se pueden predecir finalmente a través del componente de predicción 40 y optimizarse a través del componente 60 cuando en el futuro se conciben modelos para los solutos adicionales, tal como se realiza más adelante en el caso del fosfato.
- 10 En los bloques 116a, 116b y 116c, los niveles de concentración para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato se alimentan al modelo cinético correspondiente con el fin de determinar al menos un parámetro específico del paciente. En el modelo cinético correspondiente se pueden introducir todas las concentraciones de ensayo del soluto, menos que todas las concentraciones de ensayo del soluto o algunas concentraciones de ensayo promediadas para el soluto.
- 15 En los bloques 118a, 118b y 118c, se alimenta al menos un parámetro estimado específico del paciente junto con al menos un parámetro operativo de la máquina, tal como la duración de la terapia (es decir, T) y la frecuencia de terapia 30 (es decir, F), en el modelo cinético correspondiente para la urea, la  $\beta$ 2-M y el fosfato, con el fin de determinar los volúmenes de aclaramiento o los niveles de solución para el soluto.
- 20 En los bloques 120a, 120b y 120c, los valores de aclaramiento de soluto para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato se representan gráficamente (podrían ser un único gráfico combinado) o se tabulan para su evaluación por parte del médico. En los rombos 122a, 122b y 122c, se determina si los bloques 118a a 118c y 120a a 120c se repiten para otro conjunto de parámetros terapéuticos operativos introducidos. Si no es así, en el bloque 124 el médico determina qué gráfico(s), tabulación(es), prescripción(es) son clínicamente aceptables.
- 25 En los bloques 126a a 126c, se alimentan los parámetros estimados específicos del paciente para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato al modelo cinético correspondiente, junto con un nivel de aclaramiento de soluto o nivel de soluto deseado, con el fin de determinar uno o más parámetros operativos de la máquina que satisfarán la ecuación y obtener el nivel deseado para uno o más solutos.
- En el bloque 128, los parámetros operativos de la máquina que consiguen el nivel de soluto deseado (o alguno de los niveles de soluto deseados) se tabulan para el médico. A continuación, el médico puede afinar las mejores terapias clínicamente aceptables para el paciente.
- 30 En el bloque 130, el cual es alimentado tanto desde el bloque de predicción 124 como desde el bloque de optimización 128, el médico consulta con el paciente para determinar cuál de una o más prescripciones terapéuticas elegida se adecua mejor a las necesidades personales del paciente. Tal como se describió anteriormente, los parámetros operativos de la máquina incluyen T, F y otros, tales como los caudales y/o volúmenes de fluido. Estos otros parámetros probablemente pueden venir determinados por otro médico y no son tan negociables con el paciente. Hasta cierto punto, T y F determinarán otros parámetros. Por ejemplo, una terapia más corta probablemente requerirá caudales más altos.
- 35 En el bloque 132, una o más de las prescripciones terapéuticas elegidas se descarga a la máquina de terapia de la insuficiencia renal (por ejemplo, máquina de HDD 100) del paciente (o de la clínica). Si se descargan múltiples prescripciones elegidas, el paciente puede tener la capacidad de elegir, por ejemplo, semanalmente, qué prescripción desea ejecutar. Como alternativa, el médico puede dictar, al menos inicialmente, qué prescripción se ha de ejecutar. La descarga de la prescripción se puede realizar a través de una red de datos o de un dispositivo de almacenamiento de datos, tal como una unidad USB o flash.
- 40 Se debe apreciar que el sistema 10, en realizaciones alternativas, puede incorporar cualquiera de los procedimientos, los modelos y las ecuaciones descritos más adelante y con detalle en la sección II.

#### Modelización cinética

##### (i) modelización de urea y $\beta$ 2-M

- 45 A continuación se muestran modelos cinéticos 30 adecuados para la urea y la  $\beta$ 2-M para el sistema 10, los cuales han sido descritos con detalle por: Ward (Ward y col., *Kidney International*, 69: 1431 a 1437 (2006)), incorporándose el contenido de este al presente documento por referencia y confiándose en el mismo, para un modelo bicompartimental,

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = \Phi_p G + K_{ic} (C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{nr} C_p + \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} - (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = \Phi_{np} G + K_{ic} (C_p - C_{np}) - \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

y Clark (Clark y col., J. AM. Soc. Nephrol., 10: 601-609 (1999)), incorporándose el contenido de este al presente documento por referencia y confiándose en el mismo,

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = G + K_{ic} (C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{nr} C_p$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = K_{ic} (C_p - C_{np})$$

5

$$\frac{d(V_p)}{dt} = -\Theta \Phi_p Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_p \alpha$$

$$\frac{d(V_{np})}{dt} = -\Theta \Phi_{np} Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha$$

Las ecuaciones anteriores son aplicables tanto a la urea como a la  $\beta$ 2-M. Se usa el mismo modelo para ambos solutos, siendo diferentes los valores de los parámetros, tales como la velocidad de generación, el aclaramiento no renal, el volumen de distribución, etc.

10 (ii) modelización del balance de masa

Un modelo adecuado del balance electrolítico para el sistema 10, por ejemplo, para sodio, potasio, etc., es un modelo tricompartimental, el cual ha sido descrito con detalle por Ursino y col., (Ursino M. y col., Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profiled Hemodialysis, Annals of Biomedical Engineering, Vol. 28, págs. 204-216 (2000)), incorporándose el contenido de este al presente documento por referencia y confiándose en el mismo.

15

(iii) modificaciones de la modelización para el fluido de reemplazo

Tal como se describe en el presente documento, el sistema 10 no está limitado a la diálisis y se puede aplicar a otros tratamientos de hemoterapia de la insuficiencia renal, tales como la hemofiltración o la hemodiafiltración. Tanto la hemofiltración como la hemodiafiltración implican el uso de un fluido de reemplazo, el cual se bombea directamente hacia los conductos de sangre para el aclaramiento convectivo usados en lugar de (hemofiltración) o además de (hemodiafiltración) el aclaramiento osmótico de la diálisis.

20

Las ecuaciones que se muestran a continuación muestran modificaciones a los modelos cinéticos que los solicitantes descubrieron que se pueden realizar para todo uso del fluido de reemplazo. La primera ecuación recogida a continuación muestra el efecto sobre el balance de masa. En particular, se añade el factor  $Q_R \cdot C_{S,R}$  para el fluido de reemplazo. La segunda ecuación recogida a continuación muestra el efecto del aclaramiento convectivo ( $J_s(t)$ ) sobre el 5 aclaramiento del dializador.

25

$$\frac{dM_{s,ex}(t)}{dt} = -\Phi_s(t) - J(t) + R_{s,ex}(t) + Q_R \cdot c_{s,R}$$

$$J_s(t) = S_s \cdot Q_F(t) \cdot \frac{c_{s,p}(t)}{r}$$

## II. MODELIZACIÓN DEL FOSFATO

30 Procedimientos de predicción de fosfato en pacientes en hemodiálisis y sus aplicaciones

A la luz de los sistemas descritos en el presente documento, se contempla la posibilidad de proporcionar procedimientos para predecir las concentraciones o los niveles séricos o plasmáticos de fósforo en un paciente en hemodiálisis antes, durante y después de las terapias de hemodiálisis. La capacidad de predecir los niveles séricos de fósforo puede resultar útil de cara a determinar los regímenes de tratamiento óptimos para los pacientes en hemodiálisis. Estos procedimientos se pueden incorporar en cualquiera de los sistemas y dispositivos informáticos

35

descritos en el presente documento con el fin de optimizar las terapias de hemodiálisis para el paciente.

Los niveles elevados de fósforo en suero en pacientes con nefropatía en fase terminal se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad, principalmente debido a causas con implicación cardíaca. Dichas asociaciones han quedado demostradas en diversos países de todo el mundo y con el tiempo. Aunque los mecanismos fisiológicos implicados aún no se han dilucidado por completo, el control inadecuado de los niveles séricos de fósforo y el uso de aglutinantes de fosfato basados en calcio se han vinculado con la rápida progresión de la calcificación coronaria, con un aumento de la rigidez de la pared arterial y con una tensión arterial elevada.

El control de las concentraciones séricas de fósforo en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis (“HD”) requiere tanto el uso diario de aglutinantes de fosfato orales para inhibir la absorción intestinal del fosfato, como la eliminación del fosfato como consecuencia de los tratamientos de HD. A pesar de este doble aspecto, por lo general se produce una hiperfosfatemia, debido a que las dietas occidentales típicas contienen un alto contenido de fósforo. Los aglutinantes de fósforo orales basados en calcio se siguen usando ampliamente debido a su bajo coste y se están desarrollando activamente otros aglutinantes más eficaces. Otros esfuerzos se han dirigido a tratar de incrementar la eliminación dialítica del fósforo durante una terapia de tres veces por semana mediante diversos procedimientos, con frecuencia sin mejoras sustanciales. El único parámetro de prescripción de HD que ha demostrado reducir consistentemente las concentraciones séricas de fósforo es el uso de tratamientos más largos, tanto durante tratamientos de HD de tres veces por semana como durante tratamientos de HD aplicados más frecuentemente.

Los procedimientos para predecir o determinar los niveles séricos de fósforo de un paciente que está siendo sometido a hemodiálisis usando un modelo cinético de fósforo práctico y robusto permiten modificar con eficacia nuevas modalidades de tratamiento de HD para cada paciente individual. En una realización, se proporciona un procedimiento para predecir una concentración sérica de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis. El procedimiento incluye la medición de las concentraciones séricas de fósforo (“C”) del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis (usando cualquier procedimiento de medición adecuado, tales como, por ejemplo, ensayos fluorométricos y colorimétricos) y una tasa de ultrafiltración o de eliminación de fluidos (“ $Q_{UF}$ ”) calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y la estimación de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left( \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (II-A)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (II-B)$$

en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $t_x$  es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis,  $C_{POST}$  es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis,  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente,  $K_R$  es un aclaramiento renal residual de fosfato,  $K_D$  es un aclaramiento de fosfato del dializador,  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (II-C).$$

A continuación, es posible predecir C (es decir, las concentraciones séricas de fósforo) del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones A y B, para el conjunto previamente estimado de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  del paciente. Como alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal,  $V_{PRE}$  también se puede estimar como cierto porcentaje del peso corporal o del volumen de agua corporal del paciente.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para predecir la concentración sérica de fósforo en un paciente

durante la hemodiálisis cuando se supone que la tasa de ultrafiltración es insignificante (es decir,  $Q_{UF} = 0$ ). El procedimiento incluye la medición de C del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial (usando cualquier procedimiento de medición adecuado, tales como, por ejemplo, determinaciones cuantitativas fluorométricas y colorimétricas) y la estimación de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

5

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (II-D)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (II-E)$$

10 C del paciente se puede predecir en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones D y E para un conjunto dado de parámetros previamente estimados,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ , del paciente. Como alternativa,  $V_{PRE}$  se puede estimar además como cierto porcentaje del peso corporal o del volumen de agua corporal del paciente. En una realización,  $K_M$  se puede estimar usando datos de un caso en el cual  $Q_{UF} \neq 0$  y usarse en la ecuación D, en la que  $Q_{UF} = 0$ .

15 En cualquiera de los procedimientos para predecir las concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, descritos en el presente documento,  $K_D$  se puede determinar usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0,94 - Hct \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (II-F)$$

en la que

$$Z = K_{oA} \frac{(Q_D - (0,94 - Hct \times 100)Q_B)}{((0,94 - Hct \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (II-G),$$

$$K_{oA} = \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left( \frac{1 - K_{D,M} / Q_{D,M}}{1 - K_{D,M} / [(0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (II-H)$$

20

$Q_B$  y  $Q_D$  son los caudales de sangre y dializado a los cuales se calcula el aclaramiento del dializador deseado,  $K_D$ , usando las ecuaciones II-F y II-G.  $K_{oA}$  es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en donde el conjunto de caudales de sangre y dializado  $Q_{B,M}$  y  $Q_{D,M}$  dio como resultado el aclaramiento del dializador,  $K_{D,M}$ , y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente. Como alternativa,  $K_D$  se puede determinar en cualquier tiempo t usando la ecuación:

25

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (II-I)$$

en la que  $t_s$  es un tiempo de muestreo y  $C_D(t_s)$  es una concentración de fósforo en un flujo de salida de dializado en el tiempo  $t_s$ ,  $Q_D(t_s)$  es un caudal de dializado en el tiempo  $t_s$  y  $C(t_s)$  es una concentración sérica de fósforo en el



tiempo  $t_s$ .

Como alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal,  $K_M$  se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left( \frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (II-J).$$

5 C del paciente se puede medir en cualquier tiempo adecuado durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, por ejemplo, tal como cada 15 o 30 minutos.  $t_x$  puede ser cualquier cantidad adecuada de tiempo tal como, por ejemplo, 2, 4 u 8 horas. T puede ser cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, tal como 30 minutos o 1 hora.

10  $V_{POST}$  es una medida del volumen de distribución de fósforo al final del tratamiento de hemodiálisis cuando se considera que el paciente está normohidratado. Este parámetro se aproxima al volumen de fluidos extracelulares. Así pues,  $V_{POST}$  es un parámetro de paciente clínicamente relevante que se puede usar para evaluar el estado de hidratación del paciente. En una aplicación consecuencia de conocer el  $V_{PRE}$  previamente determinado,  $V_{POST}$  se puede determinar usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_x \quad (II-K)$$

15 y se puede proporcionar una terapia adecuada al paciente basándose en el valor de  $V_{POST}$ . Como se observa en la ecuación K, si  $Q_{UF} = 0$ , entonces  $V_{POST} = V_{PRE}$ .

20 Se pueden realizar etapas específicas de los procedimientos con el fin de predecir la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis usando un dispositivo informático. Dicho dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relativos a C de un paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una  $Q_{UF}$  calculada basándose en una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; (b) estimar  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left( \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (II-L)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (II-M);$$

30 y (c) predecir C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis usando las ecuaciones II-L y II-M para un conjunto dado de parámetros estimados,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ , del paciente. Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones II-L y II-M se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en el presente documento. La información/los datos obtenidos para el paciente en hemodiálisis se pueden presentar/imprimir y ser usados por el proveedor de servicios sanitarios con el fin de proporcionar regímenes de tratamiento y regímenes alimenticios mejorados para el paciente en hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando las ecuaciones o mediciones apropiadas descritas previamente para los procedimientos con el fin de determinar la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis.

35 Si  $Q_{UF} = 0$ , entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (\text{II-N})$$

El dispositivo informático también puede estar preprogramado u operar de acuerdo con un software que haga que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$  o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo. En una realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

Junto con los procedimientos descritos previamente para determinar la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, también se ha desarrollado un modelo de balance de masa para predecir los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis (« $C_{SS-PRE}$ ») en pacientes tratados con terapias de HD. Se usó un modelo de balance de masa en combinación con un modelo pseudounicompartimental durante períodos intradialíticos y de rebote con el fin de determinar los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis en pacientes individuales. Al usar este modelo, se puede evaluar el efecto de los parámetros terapéuticos específicos (por ejemplo, aclaramientos de fosfato del dializador, frecuencia de terapia semanal, duración de la terapia, etc.) sobre los niveles séricos de fósforo de pacientes individuales en hemodiálisis.

El modelo de balance de masa en situación de equilibrio desvelado combina la cinética de fósforo intradialítica con la ingesta alimentaria, el uso de aglutinantes de fosfato y el aclaramiento renal residual para predecir los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis. A diferencia de aquellas realizadas con los modelos anteriores, las predicciones con este modelo implican cálculos simplificados; de esta manera, este modelo se puede integrar fácilmente en la práctica clínica diaria. Además, el modelo implica parámetros específicos del paciente que permiten realizar predicciones individualizadas. Este modelo finalmente se puede usar para optimizar terapias con un dispositivo de HDD con el fin de eliminar cantidades adecuadas de fósforo usando volúmenes necesarios mínimos de dializado (es decir, con un consumo de agua reducido al mínimo). Como alternativa, el modelo se puede usar para determinar la cantidad de suplementos de sal de fosfato requeridos en el dializado.

En una aplicación del modelo cinético, se proporciona un procedimiento para determinar la  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis. El procedimiento incluye la obtención de una generación neta de fósforo («G») a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo del paciente o una modelización cinética de urea del paciente y la determinación de  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (\text{II-O})$$

en la que F es una frecuencia de tratamientos por semana,  $t_{tx}$  es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento),  $K_D$  es una eliminación de fosfato del dializador,  $K_R$  es una eliminación renal residual de fosfato,  $n\bar{C}_{tx}$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y  $n\bar{C}_i$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico. Es posible simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente con el fin de obtener un intervalo óptimo de  $C_{SS-PRE}$  para el paciente. Por ejemplo, el parámetro de paciente puede ser G,  $K_M$  o  $V_{PRE}$ , y el parámetro de tratamiento puede ser  $t_{tx}$ ,  $K_D$  (p.ej.,  $Q_B$ ,  $Q_D$ ) o F.

En una realización alternativa, se proporciona un procedimiento para predecir  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis. El procedimiento incluye la determinación de una generación neta de fósforo («G») usando la ecuación:

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[ \frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (\text{II-P})$$

en la que  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en situación de equilibrio y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificada por  $K_D$ , F y  $t_{tx}$ ) durante un tiempo especificado para el cálculo de G usando la ecuación P. El tiempo especificado puede ser, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más antes del momento de cálculo de G. F es una frecuencia de tratamientos por semana,  $t_{tx}$  es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento),  $K_D$  es una

eliminación de fosfato del dializador,  $K_R$  es una eliminación renal residual de fosfato,  $n\bar{C}_{tx}$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y  $n\bar{C}_i$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico.

5 Una vez que se ha calculado G usando la ecuación II-P o estimado a través de otros procedimientos, se puede usar para predecir el efecto de los cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de fósforo de situación de equilibrio. Por ejemplo, una vez que se conoce la G del paciente en hemodiálisis, se puede predecir  $C_{SS-PRE}$  del paciente en diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis reorganizando la ecuación II-P para formar la ecuación II-O y usando el valor de G conocido para resolver  $C_{SS-PRE}$  del paciente de hemodiálisis. Es posible simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente y, seguidamente, se puede modificar un régimen de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de modo que  $C_{SS-PRE}$  quede dentro de un intervalo deseado.

15 En general, existe un intervalo óptimo de niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis en pacientes con nefropatía en fase terminal. Se pueden determinar terapias óptimas de prescripción/régimen/alimentarias que den como resultado niveles de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis dentro de los intervalos óptimos deseados usando las ecuaciones II-O y II-P, por ejemplo, en el componente de optimización del sistema de HDD previamente descrito en el presente documento. Dado que los cambios en la prescripción de la hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, cambios en la dieta) pueden causar cambios en G, es ventajosa la optimización de las terapias de hemodiálisis domiciliaria basándose en las ecuaciones O y P para mantener  $C_{SS-PRE}$  dentro de un intervalo deseado.

20 En cualquiera de los procedimientos para determinar G o  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis,  $n\bar{C}_{tx}$  y  $n\bar{C}_i$  se pueden determinar usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \quad (Q),$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[ \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\} \quad (R),$$

25 en las que  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente,  $Q_{WG}$  es una tasa constante de ganancia de fluido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico (calculado por  $Q_{WG} = (t_{tx} Q_{UF}) / (10080/F)$ ),  $Q_{UF}$  es una tasa constante de fluido eliminado del paciente,  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis y  $V_{POST}$  es un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

30 En cualquiera de los procedimientos para determinar G o  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis cuando existe una eliminación de fluido o ultrafiltración neta insignificante del paciente durante las terapias de hemodiálisis y ausencia de aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis,  $n\bar{C}_{tx}$  y  $n\bar{C}_i$  se pueden determinar usando las

ecuaciones:

$$n\bar{C}_{t_x} = \frac{1}{t_x} \left\{ \left[ \frac{K_M t_x}{K_M + K_R + K_D} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ 1 - \exp(- (K_D + K_R + K_M) t_x / V_{PRE}) \right] \right\} \quad (\text{II-S}),$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080 / F - t_x} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080 / F - t_x)}{K_M + K_R} \right] + \left[ \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[- (K_D + K_R + K_M) t_x / V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - \exp(- (K_R + K_M) (10080 / F - t_x) / V_{POST}) \right] \right\} \quad (\text{II-T}),$$

- 5 Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones II-S y II-T se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en el presente documento.

En cualquiera de los procedimientos para determinar G o C<sub>SS-PRE</sub> en un paciente en hemodiálisis, K<sub>D</sub> se puede determinar usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{II-U})$$

- 10 en la que

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{II-V}),$$

$$K_O A = \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left( \frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{II-W}),$$

- 15 Q<sub>B</sub> y Q<sub>D</sub> son los caudales de sangre y dializado a los cuales se calcula el aclaramiento del dializador deseado, K<sub>D</sub>, usando las ecuaciones U y V. K<sub>O</sub>A es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en donde el conjunto de caudales de sangre y dializado Q<sub>B,M</sub> y Q<sub>D,M</sub> dio como resultado el aclaramiento del dializador, K<sub>D,M</sub>, y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente. Como alternativa, K<sub>D</sub> se puede determinar en cualquier tiempo t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (\text{II-X})$$

- 20 en la que t<sub>s</sub> es un tiempo de muestreo y C<sub>D</sub>(t<sub>s</sub>) es una concentración de fósforo en un flujo de salida de dializado en el tiempo t<sub>s</sub>, Q<sub>D</sub>(t<sub>s</sub>) es un caudal de dializado en el tiempo t<sub>s</sub> y C(t<sub>s</sub>) es una concentración sérica de fósforo en el

tiempo  $t_s$ .

Como alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal,  $K_M$  se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left( \frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (II-Y)$$

5 en la que  $C_{POST}$  es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, y  $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis.  $G$  se puede determinar usando la ecuación:

$$G = \frac{I_P A_P - I_B P_B}{10080} \quad (II-Z)$$

10 en la que  $I_P$  es una ingesta alimentaria semanal de fósforo del paciente en hemodiálisis,  $A_P$  es un porcentaje de absorción de fósforo del paciente en hemodiálisis,  $I_B$  es una ingesta de aglutinante semanal del paciente en hemodiálisis y  $P_B$  es un poder aglutinante del aglutinante.

En una realización,  $K_M$  y  $V_{PRE}$  se pueden determinar usando los procedimientos para predecir la movilización de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, tal como se describió previamente. En este caso,  $K_M$  y  $V_{PRE}$  se determinan midiendo  $C$  del paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y  $Q_{UF}$  calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y estimando  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente en hemodiálisis usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte con soluciones analíticas como las siguientes:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left( \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (II-AA)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (II-BB)$$

20 en las que  $t$  es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $T$  es un tiempo después del final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $t_x$  es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis,  $C_{POST}$  es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis,  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente,  $K_R$  es un aclaramiento renal residual de fosfato,  $K_D$  es un aclaramiento de fosfato del dializador,  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente, y  $V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t$  (II-CC).

25 Los procedimientos para determinar  $G$  o  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis también se pueden usar para determinar o modificar los cambios apropiados de tratamientos/alimentarios con el fin de cumplir un nivel deseado de fósforo en el paciente en hemodiálisis durante un período de tiempo. Por ejemplo, los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un nivel de ingesta de fósforo de modo que  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un aglutinante de fósforo administrado al paciente de modo que  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar además para determinar o modificar una cantidad de suplementos de sal de fósforo añadidos al dializado de modo que  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

35 Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar el tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de modo que  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar la frecuencia  $F$  de modo que  $C_{SS-PRE}$  del paciente en

hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un caudal de sangre y/o un caudal de dializado requeridos de modo que  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Se debe apreciar que el intervalo preferido de  $C_{SS-PRE}$  puede ser específico del paciente.

- 5 Mediante el uso de un dispositivo informático se pueden realizar etapas específicas para determinar  $C_{SS-PRE}$  de un paciente en hemodiálisis. Dicho dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados con G a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo de un  
10 paciente en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis; (b) determinar  $C_{SS-PRE}$  del paciente usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad \text{(II-DD)}$$

- en la que F es una frecuencia de tratamientos por semana,  $t_{tx}$  es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento),  $K_D$  es una eliminación  
15 de fosfato del dializador,  $K_R$  es una eliminación renal residual de fosfato,  $n\bar{C}_{tx}$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y  $n\bar{C}_i$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para la ecuación II-DD se pueden determinar usando cualquiera de  
20 las ecuaciones apropiadas expuestas en el presente documento.

Otro dispositivo informático de este tipo puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) determinar una generación neta de fósforo ("G") usando la ecuación;

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[ \frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad \text{(II-EE)}$$

- en la que  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en situación de equilibrio y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificada por  $K_D$ , F y  $t_{tx}$ ) durante un tiempo especificado para el cálculo de G usando la ecuación II-EE. El tiempo especificado puede ser, por  
30 ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más antes del momento de cálculo de G. F es una frecuencia de tratamientos por semana,  $t_{tx}$  es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento),  $K_D$  es una eliminación de fosfato del dializador,  $K_R$  es una eliminación renal residual de fosfato,  $n\bar{C}_{tx}$  es la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis y  $n\bar{C}_i$  es la  
35 concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; (b) predecir los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis (" $C_{SS-PRE}$ ") del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad \text{(II-FF);}$$

y

- (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del  
40 paciente en hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones II-EE y II-FF se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones o los procedimientos adecuados expuestos en el presente documento.

- En cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento, la información/los datos obtenidos para el paciente en hemodiálisis se pueden presentar/imprimir y ser usados por el proveedor de servicios sanitarios con el fin de proporcionar regímenes de tratamiento y regímenes alimenticios mejorados para el paciente  
45 en hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando cualquiera de las ecuaciones o mediciones apropiadas descritas en el presente documento para los procedimientos de determinación de los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio, previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis.

El dispositivo informático también puede estar preprogramado u operar de acuerdo con un software que haga que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$ ,  $K_M$ ,  $V_{PRE}$ ,  $t_{tx}$ ,  $F$ ,  $C_{PRE}$  aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo. El dispositivo informático usa esta información para simular el efecto de uno o más de estos parámetros de paciente o parámetros de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis, por ejemplo, usando las ecuaciones II-DD o II-FF (por ejemplo, viendo el efecto que tiene un cambio en uno o más de los parámetros de paciente o parámetros de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$ ). El dispositivo informático puede estar preprogramado para mostrar un régimen de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de modo que  $C_{SS-PRE}$  se encuentre dentro de un intervalo deseado usando cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. En una realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

Cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento (incluyendo cualquiera de las partes del sistema 10 descritas en la sección I) puede ser un dispositivo que tenga un procesador capaz de recibir datos y realizar cálculos basándose en esos datos. Dicho dispositivo informático puede ser, por ejemplo, un dispositivo de cliente portátil, un dispositivo de cliente de ordenador personal, un servidor de base de datos, etc.). En la figura 10 se ilustra un diagrama de bloques más detallado de los sistemas eléctricos de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento. Aunque los sistemas eléctricos de estos dispositivos informáticos pueden ser similares, las diferencias estructurales entre estos dispositivos son bien conocidas. Por ejemplo, un dispositivo de cliente portátil típico es pequeño y ligero, en comparación con un servidor de base de datos típico.

En la figura 10, un dispositivo informático 202 ejemplar incluye preferentemente uno o más procesadores 204 eléctricamente acoplados a través de un bus de dirección/datos 206 a uno o más dispositivos de memoria 208, otro sistema de circuitos de ordenador 210 y uno o más circuitos de interfaz 212. El procesador 204 puede ser cualquier procesador adecuado, tal como un microprocesador de la familia de microprocesadores PENTIUM® de INTEL. La memoria 208 incluye preferentemente memoria volátil y memoria no volátil. Preferentemente, la memoria 208 almacena un programa informático (por ejemplo, Matlab, C++, Fortran, etc.) que puede realizar los cálculos necesarios de acuerdo con realizaciones descritas en el presente documento y/o que interactúa con los otros dispositivos en un sistema de hemodiálisis. Este programa se puede ejecutar a través del procesador 204 de cualquier manera adecuada. La memoria 208 también puede almacenar datos digitales indicativos de documentos, archivos, programas, páginas web, etc., recuperados de otro dispositivo informático y/o cargados a través de un dispositivo de entrada 214.

El circuito de interfaz 212 se puede implementar usando cualquier estándar de interfaz adecuado, tal como una interfaz de Ethernet y/o una interfaz de bus serie universal ("USB"). Se pueden conectar uno o más dispositivos de entrada 214 al circuito de interfaz 212 para introducir datos y comandos en el dispositivo informático 202. Por ejemplo, el dispositivo informático 214 puede ser un teclado, un ratón, una pantalla táctil, una almohadilla táctil, una bola de desplazamiento, un control IsoPoint y/o un sistema de reconocimiento de voz.

Asimismo, se pueden conectar al dispositivo informático 202 una o más pantallas, impresoras, altavoces y/u otros dispositivos de salida 216 a través del circuito de interfaz 212. La pantalla 216 puede ser una pantalla de tubo de rayos catódicos ("CRT"), una pantalla de cristal líquido ("LCD") o cualquier otro tipo de pantalla. La pantalla 216 genera presentaciones visuales de los datos generados durante el funcionamiento del dispositivo informático 202. Las presentaciones visuales pueden incluir mensajes que soliciten la introducción de datos por una persona, estadísticas sobre el tiempo de ejecución, valores medidos, valores calculados, datos, etc.

Asimismo, se pueden conectar al dispositivo informático 202 uno o más dispositivos de almacenamiento 218 a través del circuito de interfaz 212. Por ejemplo, se puede conectar al dispositivo informático 202 una unidad de disco duro, una unidad de CD, una unidad de DVD y/u otros dispositivos de almacenamiento. Los dispositivos de almacenamiento 218 pueden almacenar cualquier tipo de datos adecuado.

El dispositivo informático 202 también puede intercambiar datos con otros dispositivos de red 220 a través de una conexión a una red 230. La conexión de red puede ser cualquier tipo de conexión de red, tal como una conexión de Ethernet, una línea de abonado digital ("DSL"), una línea telefónica, un cable coaxial, etc. Esto permite al dispositivo informático 202 comunicarse con una máquina de diálisis adecuada, una base de datos de paciente y/o una red de hospital, dependiendo de las aplicaciones deseadas.

### **Ejemplos**

A modo de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de diversas realizaciones de la presente divulgación y además ilustran ensayos experimentales realizados con los sistemas y procedimientos de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

#### **55 Ejemplo 1**

##### **Objetivo**

El objetivo de este análisis fue demostrar el procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados no lineal para estimar

parámetros específicos de paciente (por ejemplo,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ ) a partir de un modelo seudounicompartimental usando datos clínicos, y evaluar la validez de las estimaciones de parámetros en diferentes modalidades de tratamiento de HD.

Modelo seudounicompartimental

5 En la figura 11 se muestra una descripción conceptual del modelo seudounicompartimental. En este modelo, el dializador elimina el fósforo de un compartimento de volumen  $V$ , también llamado el volumen de distribución, y de concentración de fósforo  $C$ . Se supone que el volumen de distribución está en equilibrio con el plasma. La movilización de fósforo en este compartimento tiene lugar desde acumulaciones de fósforo en el cuerpo que son inaccesibles para el dializador. Estas acumulaciones están representadas como un gran compartimento con una  
 10 concentración constante de fósforo igual a la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis (" $C_{PRE}$ "). La velocidad de movilización de fósforo hacia el volumen de distribución se describe como la diferencia entre los niveles plasmáticos de fósforo antes de la diálisis e instantáneos multiplicados por el aclaramiento por movilización de fósforo (" $K_M$ "). El  $K_M$  es análogo a un coeficiente de transferencia de masa intercompartimental, y se supone que es constante durante los períodos de tratamiento y de rebote posterior a la diálisis. El aclaramiento renal residual de fosfato es insignificante en este ejemplo.  
 15

Los cambios en el volumen y la concentración de fósforo del volumen de distribución de fósforo durante y justo después de una sesión de tratamiento de HD están representados por las ecuaciones E-A1 y E-A2:

$$\frac{d(V C)}{dt} = K_M (C_{PRE} - C) - \Theta K_D C \tag{E-A1}$$

$$\frac{d(V)}{dt} = -\Theta Q_{UF} \tag{E-A2}$$

20 donde  $\Theta$  es una variable que indica si el tratamiento de diálisis se está realizando ( $\Theta=1$ ) o no ( $\Theta=0$ ),  $K_D$  es el aclaramiento de fosfato del dializador, y  $Q_{UF}$  es la tasa de ultrafiltración ("UF"). El modelo cinético descrito anteriormente también supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento es del volumen de distribución de fósforo.

25 Se pueden obtener soluciones analíticas en forma cerrada para la concentración plasmática de fósforo dependiente del tiempo integrando las ecuaciones 1 y 2. Para los períodos intradiálisis ( $\Theta=1$ ) y de rebote ( $\Theta=0$ ), la dependencia del tiempo de la concentración de fósforo se puede expresar como muestran las ecuaciones E-A3 y E-A4, respectivamente:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + (K_D - Q_{UF}) \left( \frac{V_{PRE} - Q_{UF} \times t}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D - Q_{UF}} \right] \tag{E-A3}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \tag{E-A4}$$

30 donde  $V_{PRE}$  es el volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis,  $t$  es el tiempo durante el tratamiento,  $T$  es el tiempo después del final del tratamiento y  $t_{tx}$  es la duración total del tratamiento antes del período de rebote. También se supone que el volumen de distribución de fósforo permanece constante durante el período de rebote posterior a la diálisis.

Procedimientos

35 Se obtuvieron datos clínicos de 5 pacientes en hemodiálisis crónica quienes participaron en un ensayo de grupos cruzados. Los pacientes se sometieron a una sesión tratamiento de HD corta ("SHD") y una sesión de tratamiento de HD convencional ("CHD") con una semana de separación. Se obtuvieron muestras sanguíneas a  $t = 0, 60, 90$  minutos durante los tratamientos de SHD y a  $t = 0, 30, 60, 120, 180$  minutos durante los tratamientos de CHD. Se obtuvieron muestras de dializado 60 minutos después del inicio de los tratamientos con el fin de determinar el  
 40 aclaramiento de fosfato del dializador. Se obtuvieron muestras adicionales sanguíneas a  $t = 10$  segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del final de los tratamientos. Se analizó el contenido de fósforo en muestras de plasma y dializado.

Se estimaron parámetros específicos de paciente ( $K_M$  y  $V_{PRE}$ ) a través del ajuste por mínimos cuadrados no lineal de



datos clínicos usando las ecuaciones 3 y 4. Se realizó el ajuste por mínimos cuadrados usando un software informático científico (MATLAB v2008a, Mathworks, Natick, MA, EE. UU.). El modelo se ajustó a los datos de SHD y CHD de manera separada, dando como resultado dos conjuntos de estimaciones de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para cada paciente.  $Q_{UF}$  se calculó como la diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis dividida entre un tiempo de tratamiento total. Se calculó el aclaramiento de fosfato del dializador de acuerdo con la ecuación E-A5, en la que  $C_D$  es la concentración de fósforo en el flujo de salida de dializado y  $Q_D$  es el caudal de dializado.

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad \text{E-A5}$$

Los ajustes de regresión no lineal de los datos clínicos de cada paciente se presentan en las figuras 12-16. La figura 12 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 1 durante sesiones de tratamiento de SHD y CHD. La figura 13 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 2 durante sesiones de tratamiento de SHD y CHD. La figura 14 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 3 durante sesiones de tratamiento de SHD y CHD. La figura 15 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 4 durante sesiones de tratamiento de SHD y CHD. La figura 16 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 5 durante sesiones de tratamiento de SHD y CHD. Se observó una buena concordancia entre la concentración plasmática de fósforo modelizada y medida durante sesiones de tratamiento de SHD y CHD.

Un resumen detallado de las estimaciones de parámetros se presenta en la tabla II.1. Las estimaciones de parámetros variaron considerablemente entre pacientes, pero para cada paciente, las estimaciones obtenidas en sesiones de tratamiento de SHD y CHD fueron similares. Los valores bajos de los errores estándar ("SE") indican una alta precisión de las estimaciones de parámetros.

Estos resultados sugieren que  $K_M$  y  $V_{PRE}$  son parámetros específicos de paciente independientes del tiempo de tratamiento de HD. Por lo tanto, puede ser factible realizar predicciones de modelos cinéticos de terapias de HD convencionales de tres veces por semana (3-4 horas) a cortas diarias (2-3 horas) y nocturnas (6-10 horas) usando valores  $K_M$  y  $V_{PRE}$  estimados a partir de tratamientos convencionales de HD.

Tabla II.1: Valores estimados de parámetros de paciente de sesiones de tratamiento SHD y CHD

ID del paciente	$K_M$ (SHD) (ml/min)	$K_M$ (CHD) (ml/min)	$V_{PRE}$ (SHD) (L)	$V_{PRE}$ (CHD) (L)
1	66 ± 10	55 ± 5	11,2 ± 1,4	11,8 ± 1,0
2	78 ± 5	84 ± 6	8,1 ± 0,5	9,6 ± 0,7
3	67 ± 8	96 ± 12	14,6 ± 1,3	14,0 ± 2,2
4	104 ± 18	101 ± 11	7,3 ± 1,1	8,9 ± 0,9
5	58 ± 5	50 ± 5	9,0 ± 0,7	10,7 ± 1,1

Las estimaciones de parámetros se expresan como valor estimado ± error estándar

## Ejemplo 2

### Objetivo

El objetivo de este estudio fue demostrar la aplicación de un procedimiento sencillo para estimar el parámetro de paciente,  $K_M$ , a partir de un modelo pseudounicompartimental usando datos de tratamientos de hemodiálisis convencional de 4 horas, y para evaluar la exactitud de los valores de  $K_M$  estimados mediante una comparación con los resultados obtenidos usando un ajuste por mínimos cuadrados no lineal.

### Procedimientos

Se obtuvieron datos clínicos de 5 pacientes en hemodiálisis crónica quienes fueron objeto de tratamientos CHD. Se obtuvieron muestras sanguíneas a  $t = 0, 30, 60, 120, 180$  minutos durante los tratamientos y 10 segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del final de los tratamientos. Se obtuvieron muestras de dializado 60 minutos después del inicio de los tratamientos con el fin de determinar el aclaramiento de fosfato del dializador. Se analizó el contenido de fósforo en muestras de plasma y dializado.

Se calculó  $K_M$  para cada paciente usando la ecuación E-B1, en la que  $C_{POST}$  es la concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis,  $K_D$  es el aclaramiento de fosfato del dializador,  $Q_{UF}$  es la tasa de ultrafiltración o tasa

netamente de eliminación de fluidos y  $C_{PRE}$  es la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis.

$$K_M = C_{POST} \left( \frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad \text{E-B1}$$

$Q_{UF}$  se calculó como la diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis dividida entre un tiempo de tratamiento total. Se calculó el aclaramiento de fosfato del dializador de acuerdo con la ecuación E-B2, donde  $C_D$  es la concentración de fósforo en el flujo de salida de dializado y  $Q_D$  es el caudal de dializado.

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad \text{E-B2}$$

Para evaluar la exactitud de la ecuación E-B1, se compararon los valores de  $K_M$  calculados con estimaciones obtenidas durante el ajuste por mínimos cuadrados no lineal a concentraciones plasmáticas de fósforo intradialíticas y de rebote posterior a la diálisis, medidas, como se describió en el ejemplo 1.

10 Resultados

Los valores de  $K_M$  para los pacientes individuales, calculados usando la ecuación E-B1 y estimados a partir del ajuste por mínimos cuadrados no lineal para mediciones frecuentes, se presentan en la tabla II.2 junto con las concentraciones plasmáticas de fósforo previas a la diálisis y posteriores a la diálisis, la tasa de ultrafiltración y el aclaramiento de fosfato del dializador. Se observó una buena concordancia entre los valores de  $K_M$  obtenidos usando la ecuación E-B1 y el ajuste por mínimos cuadrados no lineal.

Estos resultados sugieren que la ecuación E-B1 se puede usar como una alternativa a realizar ajuste por mínimos cuadrados no lineal para mediciones frecuentes de las concentraciones plasmáticas de fósforo para la estimación de  $K_M$  específica de paciente. Su forma algebraica simple y la utilización únicamente de muestras sanguíneas previas a la diálisis y posteriores a la diálisis lo convierten en un procedimiento práctico para estudiar la cinética de la movilización de fósforo durante tratamientos de HD para cada paciente individual.

Tabla II.2: Valores de  $K_M$  para pacientes individuales calculados a partir de la ecuación E-B1, y estimados utilizando un ajuste por mínimos cuadrados no lineal ("MCNL")

ID del paciente	$C_{PRE}$ (mg/dl)	$C_{POST}$ (mg/dl)	$Q_{UF}$ (ml/min)	$K_D$ (ml/min)	$K_M$ (E-B1) (ml/min)	$K_M$ (MCNL) (ml/min)
1	8,4	2,3	8	154	55	56
2	4,4	1,8	7	131	85	84
3	6,7	3,2	8	129	110	96
4	7,3	3,2	12	135	96	102
5	4,2	1,5	12	117	58	51

Abreviaturas: SD desviación estándar

**Ejemplo 3**

25 Modelo de balance de masa de fósforo en situación de equilibrio

Objetivos

Tal como se describió previamente, los inventores han propuesto un modelo cinético para describir cambios en las concentraciones séricas o plasmáticas de fósforo durante la hemodiálisis (más generalmente durante tratamientos extracorpóreos) y el período de rebote posterior a la diálisis. El modelo cinético permite predecir las concentraciones de fósforo intradialíticas en función del tiempo y de la eliminación total de fosfato a partir del conocimiento de: 1) la concentración plasmática o sérica de fósforo previa a la diálisis, 2) el aclaramiento de fosfato del dializador, 3) el volumen de distribución de fósforo, 4) la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento y 5) un aclaramiento por movilización de fósforo específico del paciente. El modelo de balance de masa de fósforo en situación de equilibrio descrito más adelante se usará en combinación con el modelo cinético previo con el fin de permitir la determinación de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis para pacientes individuales bajo cualquier prescripción de tratamiento de hemodiálisis cuando se hayan determinado los parámetros 2-5 anteriores, se hayan prescrito la

frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana y la duración del tratamiento de hemodiálisis, y se conozca la generación neta de fósforo (definida más adelante) y el aclaramiento renal residual de fósforo. Como alternativa, el modelo de balance de masa de fósforo en situación de equilibrio en combinación con el modelo cinético previo se puede usar para determinar la generación neta del fósforo para un paciente dado cuando se hayan determinado los parámetros 1-5 anteriores y se conozca la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana, la duración del tratamiento de hemodiálisis y el aclaramiento renal residual de fósforo. Como en otros modelos de balance de masa, se supone que el paciente estará en situación de equilibrio.

Modelo de balance de masa en situación de equilibrio

En la figura 17 se muestra esquemáticamente el modelo usado para describir el balance de masa de fósforo en situación de equilibrio durante un período promediado en el tiempo, es decir, una semana, para un paciente tratado mediante hemodiálisis. Este modelo es una versión generalizada del modelo cinético descrito previamente que caracteriza la cinética del fósforo durante los tratamientos y el período de rebote posterior a la diálisis. El modelo supone que el fósforo está distribuido en un compartimento individual bien mezclado.

Existen varias rutas que dan como resultado cambios en la concentración de fósforo ("C") dentro de su volumen de distribución ("V"). La ingesta alimentaria de fósforo se deriva principalmente de la proteína aportada por la dieta; sin embargo, los aditivos alimenticios también pueden contener cantidades importantes de fosfato. La cantidad de ingesta alimentaria de fósforo por lo general excede la cantidad de fosfato que se puede eliminar a través de una hemodiálisis convencional de tres veces por semana; por lo tanto, a los pacientes con diálisis se les prescriben frecuentemente aglutinantes orales de fosfato con el fin de controlar las concentraciones séricas de fósforo. Es posible combinar la ingesta alimentaria de fósforo menos la cantidad de fosfato que se une y no se absorbe intestinalmente, que se define como la generación neta de fósforo ("G"); se supondrá que este parámetro es una constante en este modelo. El fósforo se puede eliminar directamente de su volumen de distribución a través del aclaramiento del dializador ("K<sub>D</sub>") o del aclaramiento renal residual ("K<sub>R</sub>"). Tal como se describió previamente en el modelo cinético, el fósforo también se puede movilizar desde otros compartimentos a una velocidad proporcional a la diferencia entre las concentraciones de fósforo instantáneas y previa a la diálisis ("C<sub>PRE</sub>"). El parámetro de proporcionalidad ha sido denominado aclaramiento por movilización de fósforo ("K<sub>M</sub>"). El fósforo también se puede depositar en los tejidos dependiendo de una concentración tisular crítica ("C<sub>t</sub>"); este procedimiento se ha modelizado como un aclaramiento por depósito tisular ("K<sub>t</sub>").

El modelo mostrado en la figura 17 se diseñó con el fin de identificar todas las rutas principales de distribución de fósforo en los pacientes en hemodiálisis; sin embargo, es probable que resulte demasiado complejo para ser clínicamente útil y sea necesario simplificarlo. De manera específica, es probable que el depósito tisular de fósforo sea pequeño en comparación con las otras rutas y se puede desprestigiar como primera aproximación en este modelo de balance de masa.

Una ecuación diferencial de balance de masa para el modelo mostrado en la figura 17 (despreciando el depósito tisular de fósforo) es la siguiente:

$$\frac{d(CV)}{dt} = G - K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \tag{E-C1}$$

Suponiendo que las sesiones de tratamiento de hemodiálisis se encuentren simétricamente colocadas a lo largo de la semana, la integración de la ecuación E-C1 a lo largo de una semana es equivalente a integrarla a lo largo de un ciclo completo de un tratamiento (con un tiempo de tratamiento de t<sub>tx</sub>) y un intervalo interdialítico entre tratamientos (con un tiempo de T<sub>i</sub>). Cabe destacar que la t minúscula indica el tiempo durante el tratamiento y varía entre 0 y t<sub>tx</sub>, mientras que T indica el tiempo durante el intervalo interdialítico y varía entre 0 y T<sub>i</sub>. Los valores de t<sub>tx</sub> y T<sub>i</sub> están relacionados y dependen del número de tratamientos por semana (el análisis matemático anterior es general y se aplica a un número arbitrario de sesiones de tratamiento de hemodiálisis por semana; aquí, F denota el número de tratamientos por semana). Si t y T se presentan en unidades de horas, entonces T<sub>i</sub> = 168/F - t<sub>tx</sub>. Si t y T se presentan en unidades de minutos, entonces T<sub>i</sub> = 10080/F - t<sub>tx</sub>. Esta integración da como resultado la ecuación E-C2 después de cierta reorganización.

$$\Delta(CV) - K_M \int_0^{t_{tx}+T_i} [C_{PRE} - C(\tau)]d\tau = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau)d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau)d\tau \tag{E-C2}$$

en la que Δ(CV) indica el cambio en la masa de fósforo dentro de su volumen de distribución. Cabe destacar que el segundo término en el lado izquierdo de esta ecuación indica (en valor negativo) la masa de fósforo transportada a V a través de la ruta de movilización.

Suponiendo además que el paciente se encuentra en situación de equilibrio y la masa total de fósforo en el cuerpo (es decir, el lado izquierdo de la ecuación E-C2) no cambia durante un ciclo completo de un tratamiento y un intervalo interdialítico, el lado izquierdo de la ecuación E-C2 debe ser cero; de esta forma, la ecuación E-C2 se

reduce en situación de equilibrio a lo siguiente:

$$0 = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C3}$$

Para usar esta ecuación de balance de masa integrada, es necesario calcular ambas integrales de la ecuación E-C3. Cabe destacar que la primera integral es sobre el período de tiempo durante el tratamiento y la segunda es sobre el período de tiempo durante el intervalo interdialítico.

Para evaluar las integrales de la ecuación E-C3, los inventores realizan dos suposiciones adicionales. En primer lugar, los inventores suponen que los cambios en la concentración de fósforo durante un tratamiento y el período de rebote posterior a la diálisis se pueden describir a través del modelo cinético previamente propuesto, en el que la generación neta de fósforo se puede despreciar. En segundo lugar, los inventores suponen que este mismo modelo cinético describe cambios en la concentración de fósforo durante todo el intervalo interdialítico, y no solo en el período de rebote posterior a la diálisis. La ecuación que describe el modelo cinético es la siguiente:

$$\frac{d(CV)}{dt} = -K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C4}$$

La ecuación E-C4 se puede resolver analíticamente; la dependencia del tiempo de la concentración sérica de fósforo durante el tratamiento se puede describir por:

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF}) / Q_{UF}} \quad \text{E-C5}$$

donde se ha supuesto que el fluido se elimina del paciente a una tasa constante ("Q<sub>UF</sub>"), de modo que el volumen de distribución se reduzca linealmente desde su valor inicial previo a la diálisis ("V<sub>PRE</sub>") a lo largo del tratamiento. Expresado en términos matemáticos,

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad \text{E-C6}$$

De esta manera, se supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento se elimina del volumen de distribución de fósforo.

Durante el período de rebote (y todo el Intervalo interdialítico), la ecuación E-C4 sigue siendo válida, excepto en el caso en el que K<sub>D</sub> sea cero. Suponiendo que el paciente gane fluido a una tasa constante ("Q<sub>WG</sub>") durante el intervalo interdialítico, de modo que el volumen de distribución se incremente linealmente desde su valor inicial posterior a la diálisis ("V<sub>POST</sub>"), la solución analítica que describe la dependencia del tiempo de la concentración sérica de fósforo durante el intervalo interdialítico es:

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[ \frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \left[ \frac{V(T)}{V_{POST}} \right]^{-(K_M + K_R + Q_{WG}) / Q_{WG}} + \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \quad \text{E-C7}$$

en la que la dependencia del tiempo del volumen de distribución durante el intervalo interdialítico está descrita por:

$$V(T) = V(T=0) + Q_{WG} \times T = V_{POST} + Q_{WG} \times T = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} + Q_{WG} \times T \quad \text{E-C8}$$

Cabe destacar que se supone que todo el fluido ganado durante el intervalo interdialítico está confinado al volumen de distribución de fósforo. Ahora se pueden obtener las dos integrales en la ecuación E-C3 integrando las ecuaciones E-C5 y E-C7. La concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada durante los tratamientos de diálisis ( $n\bar{C}_{tx}$ ) se obtiene al integrar la ecuación E-C5:

$$n\bar{C}_{tx} = \left( \frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \right. \\ \left. + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \quad \text{E-C9}$$

La integración de la ecuación E-C7 y el cálculo de  $C_{POST}/C_{PRE}$  a partir de la ecuación E-C5 cuando  $t=t_{tx}$  proporciona la concentración plasmática de fósforo promediada en el tiempo normalizada para el intervalo interdialítico ( $n\bar{C}_i$ ):

$$n\bar{C}_i = \left( \frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right. \\ \left. + \left[ \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} \right. \right. \\ \left. \left. - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\} \quad \text{E-C10}$$

- 5 Al combinar las ecuaciones E-C3, E-C9 y E-C10, la ecuación resultante que gobierna el balance de masa de fósforo en situación de equilibrio se puede expresar como:

$$G = C_{PRE-SS-IN} \times \frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{10080/F} \quad \text{E-C11}$$

- 10  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en situación de equilibrio y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual se mantiene en una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificada por  $K_D$ ,  $F$  y  $t_{tx}$ ) durante un tiempo especificado para el cálculo de  $G$  usando la ecuación E-C11. La ecuación E-C11 se puede usar para predecir  $G$  si se mide la concentración sérica previa a la diálisis en un paciente con el conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y de paciente.

- 15 Una vez que se ha calculado  $G$  usando la ecuación E-C11 o estimado a través de otros procedimientos, se puede usar para predecir el efecto de los cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de fósforo de situación de equilibrio reorganizando la ecuación E-C11 a lo siguiente:

$$C_{PRE-SS} = G \times \frac{10080/F}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})} \quad \text{E-C12}$$

- 20 En general, existe un intervalo óptimo de concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis en pacientes con nefropatía en fase terminal; de esa manera, la ecuación E-C12 se puede usar para optimizar la prescripción con el fin de obtener una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, deseada. Se debe mencionar que los cambios en la prescripción de hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, ingesta alimentaria) pueden conducir a cambios en  $G$ ; así, puede ser necesario el uso iterativo de E-C11 y E-C12 para optimizar  $C_{SS-PRE}$ .

- 25 La ecuación E-C12 se puede usar para predecir la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis con el conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y de paciente. De esta forma, se puede considerar que las ecuaciones E-C9 a E-C12 definen un balance de masa de fósforo de situación de equilibrio del paciente en hemodiálisis.

Las ecuaciones E-C5 a E-C10 no se aplican cuando existe una eliminación de fluido o ultrafiltración neta

insignificante del paciente durante el tratamiento y ausencia de aumento de peso entre los tratamientos. Cuando existe una ultrafiltración insignificante durante el tratamiento y ausencia de aumento de peso entre los tratamientos, las ecuaciones E-C5 a E-C10 se convierten en:

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t/V_{PRE}] \quad \text{E-C5A}$$

5

$$V(t) = V(t = 0) = V_{PRE} \quad \text{E-C6A}$$

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[ \frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \exp[-(K_R + K_M)T/V_{POST}] + \frac{K_M}{K_M + K_R} \quad \text{E-C7A}$$

E-C8A

$$V(T) = V(T = 0) = V_{POST} = V_{PRE}$$

$$n\bar{C}_{tx} = \left( \frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] \right. \quad \text{E-C9A}$$

$$\left. + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ 1 - \exp(- (K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}) \right] \right\}$$

$$n\bar{C}_i = \left( \frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \quad \text{E-C10A}$$

$$\left. + \left[ \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - \exp(- (K_R + K_M)(10080/F - t_{tx}) / V_{POST}) \right] \right\}$$

10 En estas condiciones, las ecuaciones E-C11 y E-C12 se pueden usar con estas ecuaciones modificadas.

Aplicaciones

Las ecuaciones E-C9 a E-C11 se pueden usar para calcular valores específicos de paciente de G a partir de los datos analizados en los ejemplos 1 y 2. Las concentraciones de fósforo previas a la diálisis medidas ("C<sub>PRE</sub>") y los valores de G calculados a partir de datos durante tratamientos convencionales de 4 horas se resumen en la tabla II.3, dada a continuación.

15

Tabla II.3

Etiqueta de paciente	C <sub>PRE</sub> (mg/dl)	G (g/semana)
Paciente 1	8,4	4,13
Paciente 2	4,4	1,71
Paciente 3	6,7	3,64
Paciente 4	7,3	3,83
Paciente 5	4,2	1,68

Los valores de G calculados son coherentes con las velocidades de generación netas de fósforo esperadas en pacientes en hemodiálisis crónica.

Las ecuaciones E-C9 a E-C12 también se pueden usar para simular el efecto de los parámetros de paciente ( $G$ ,  $K_M$  y  $K_R$ ) y de los parámetros de tratamiento ( $t_{bx}$ ,  $K_D$  y  $F$ ) en las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis. Se ilustrarán diversas simulaciones diferentes; se supondrá que  $K_R$  es cero en estas simulaciones. Estos ejemplos de simulación muestran que el modelo de balance de masa en situación de equilibrio predice resultados que son similares a aquellos esperados según la bibliografía médica.

La importancia del tiempo de tratamiento en condiciones relevantes a una hemodiálisis de tres veces por semana es de alto interés clínico; por lo tanto, los inventores examinaron el efecto del tiempo de tratamiento sobre la concentración sérica de fósforo de previa a la diálisis a la misma dosis de diálisis o  $Kt/V$  de urea. Los inventores usaron el modelo descrito anteriormente para realizar simulaciones por ordenador de las concentraciones séricas de fósforo en situación de equilibrio durante una hemodiálisis de tres veces por semana. Las simulaciones se realizaron para una ingesta de fósforo o velocidad de generación (ingesta alimentaria menos absorción a través de los aglutinantes orales),  $Kt/V$  de urea, neta fija de 1,4 y una relación constante entre los aclaramientos de fosfato y urea del dializador (es decir, los inventores supusieron que el aclaramiento de fosfato del dializador fue la mitad que el correspondiente a la urea y que el volumen de distribución de fósforo fue un tercio del correspondiente a la urea).

Las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis, simuladas (en mg/dl) se tabulan en la tabla II.4 a continuación para pacientes hipotéticos con  $K_M$  diferentes, un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis de 12 l y una eliminación neta de fluidos por tratamiento de 2 l.

Tabla II.4

Tiempo de tratamiento (min)	$K_M$ (ml/min)		
	50	100	200
180	7,65	6,91	6,07
240	7,36	6,56	5,75
300	7,07	6,24	5,47

Para un paciente dado, el aumento del tiempo de tratamiento a un  $Kt/V$  de urea dado dio como resultado reducciones moderadas de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis. Se obtuvieron resultados similares para otros valores de  $Kt/V$  de urea entre 1,0 y 2,0 (resultados no mostrados). Estas predicciones muestran que el uso de  $Kt/V$  de urea como la única medida de la dosis de diálisis o de la adecuación de la diálisis no tiene en cuenta las diferencias en la eliminación de fosfato.

La figura 18 ilustra el efecto de la frecuencia de tratamiento *per se* sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis como función del aclaramiento de fosfato del dializador, en donde se supuso que  $K_M$  fue igual a 100 ml/min, se supuso que  $V$  fue igual a 10 l sin ninguna eliminación de fluidos durante el tratamiento, el tiempo de tratamiento fue de 630 minutos/semana y la generación neta de fósforo se mantuvo constante a 3 g/semana. Existe una reducción relativamente uniforme de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis después de aumentar la frecuencia de tratamiento de 3 veces por semana a 6 veces por semana, independiente del aclaramiento de fosfato del dializador. La uniformidad de la reducción fue sorprendente, varió entre 0,98 y 1,00 cuando  $K_M = 100$  ml/min como se muestra en esta figura (para un aclaramiento de fosfato del dializador comprendido entre 100 y 200 ml/min). En el caso de  $K_M$ , también fueron evidentes unas reducciones relativamente uniformes de 50, 150 y 200 ml/min (datos no mostrados). Las reducciones respectivas en la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis fueron de 1,67-1,84 ( $K_M = 50$  ml/min), 0,60-0,63 ( $K_M = 150$  ml/min) y 0,40-0,43 ( $K_M = 200$  ml/min).

La figura 19 ilustra los efectos de un incremento del tiempo y de la frecuencia de tratamiento con referencia a las formas nocturnas de hemodiálisis. Doblar el tiempo de tratamiento durante una terapia tres veces por semana produce reducciones sustanciales de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis. Al comparar estas reducciones con las correspondientes a doblar la frecuencia de tratamiento en el mismo tiempo de tratamiento semanal como en la figura 18, se puede concluir que doblar el tiempo de tratamiento (a la misma frecuencia de tratamiento) tiene un efecto más sustancial sobre las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis que doblar la frecuencia (con el mismo tiempo de tratamiento semanal). La duplicación tanto del tiempo de tratamiento como de la frecuencia de tratamiento reduce aún más la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis.

Estudios clínicos previos han mostrado que los pacientes tratados mediante hemodiálisis diaria corta por lo general tienen un intervalo más alto de catabolismo de proteínas (o aparición de nitrógeno proteico) y una ingesta alimentaria más alta tanto de proteínas como de fósforo. Se ha documentado que el aumento de la tasa de aparición de nitrógeno proteico es de aproximadamente el 20 %. Por lo tanto, los inventores evaluaron el efecto de aumentar

la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con una hemodiálisis diaria corta sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis cuando la generación neta de fósforo se incrementó hasta el 30 % o más que durante una terapia de hemodiálisis convencional de 3 veces por semana. Estos resultados, suponiendo que el volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis es de 10 l con 6 l de eliminación de fluidos por semana, se muestran en las figuras 20-21 para  $K_M = 50$  ml/min y en las figuras 22-23 para  $K_M = 150$  ml/min. Como se esperaba, las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis fueron superiores para valores más bajos de  $K_M$ . Las interacciones entre  $K_M$ , el aclaramiento de fosfato del dializador (" $K_D$ ") y la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento son complejas cuando se incrementa la generación neta de fósforo. Algunos valores específicos de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis en mg/dl durante una hemodiálisis convencional de 3 veces por semana ("CHD") y durante una hemodiálisis diaria corta ("SDHD") cuando la generación neta del fósforo durante la última terapia se incrementó un 20 % se tabulan en la tabla II.5.

Tabla II.5

		$K_M = 50$ ml/min			$K_M = 150$ ml/min		
		CHD	SDHD	SDHD	CHD	SDHD	SDHD
Tiempo de tratamiento (min)		240	120	180	240	120	180
$K_D$ (ml/min)	80	8,34	8,53	6,38	6,98	7,85	5,52
	110	7,11	6,97	5,36	5,62	6,22	4,42
	140	6,43	6,10	4,80	4,86	5,29	3,80

El aumento de la frecuencia de sesión de tratamiento de hemodiálisis sin un aumento en el tiempo de tratamiento semanal (CHD a SDHD a un tiempo de tratamiento de 120 minutos) puede dar como resultado ya sea un aumento o una reducción de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, dependiendo tanto del aclaramiento de fosfato del dializador como de la  $K_M$  específica del paciente. Además, la hemodiálisis diaria corta con aclaramiento de fosfato del dializador reducido no da como resultado reducciones de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, a menos que el tiempo de tratamiento se incremente sustancialmente. Los inventores concluyen que aumentar tanto el aclaramiento de fosfato del dializador como el tiempo de tratamiento durante la hemodiálisis diaria corta puede dar como resultado reducciones clínicamente importantes de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis.

Un ejemplo adicional del uso de este modelo de balance de masa en situación de equilibrio es su aplicación para determinar prescripciones óptimas de hemodiálisis durante la hemodiálisis nocturna frecuente (por ejemplo, 6 veces por semana, 8 horas por tratamiento). Durante esta terapia, por lo general los  $K_D$  se reducen empíricamente al añadir suplementos de sal a la solución de diálisis con el fin de mantener las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis dentro de un intervalo óptimo; sin embargo, no se han desarrollado pautas cuantitativas para determinar una  $K_D$  óptima. Los inventores usaron el modelo anterior para determinar un valor de  $K_D$  que mantenga una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis dentro del intervalo recomendado por el estudio sobre resultados de diálisis y patrones prácticos ("DOPPS", por sus siglas en inglés) de 3,6-5,0 mg/dl. Se realizaron simulaciones por ordenador para una ingesta alimentaria de fósforo (por ejemplo, suponiendo la ausencia de uso de aglutinantes orales), un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis de 12 l y una eliminación neta de fluidos por tratamiento de 1 l.

Los intervalos calculados para  $K_D$  (ml/min) para mantener una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis comprendida entre 3,6 y 5,0 mg/dl para pacientes hipotéticos con  $K_M$  diferentes en situación de equilibrio se tabulan en la tabla II.6.

Tabla II.6

Ingesta alimentaria de P	$K_M$ (ml/min)		
	50	100	150
4 g/semana	40-70	35-53	32-48
5 g/semana	57-114	46-75	42-65
6 g/semana	81-200	60-102	54-84

Estas simulaciones demuestran que la individualización de  $K_D$ , dependiendo tanto de la ingesta alimentaria de



fósforo como de la  $K_M$  específica de paciente, es necesaria durante un tratamiento de hemodiálisis nocturna frecuente.

### III. MODELIZACIÓN DEL POTASIO

#### Procedimientos de predicción de potasio en pacientes en hemodiálisis y sus aplicaciones

5 A la luz de los sistemas descritos en el presente documento, también se contempla proporcionar procedimientos para predecir las concentraciones o niveles séricos o plasmáticos de potasio en un paciente en hemodiálisis antes, durante y después de terapias de hemodiálisis. La capacidad de predecir niveles séricos de potasio puede ser útil para determinar regímenes de tratamiento óptimos para pacientes en hemodiálisis. Estos procedimientos pueden incorporarse en cualquiera de los sistemas y dispositivos informáticos descritos en el presente documento para optimizar terapias de hemodiálisis para el paciente.

Es importante controlar los niveles séricos de potasio dentro de cierto intervalo, especialmente en pacientes de nefropatía crónica en fase 5, dado que tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad. Hiperpotasemia se refiere a la afección en la que los niveles séricos de potasio son demasiado altos, e hipopotasemia se refiere a la afección en la que los niveles séricos de potasio son demasiado bajos. Se ha sugerido que la concentración sérica de potasio previa a la diálisis óptima en pacientes de nefropatía crónica en fase 5 es de 4,6 a 5,3 mEq/l, en comparación con un intervalo normal de 3,5 a 5,0 mEq/l.

Los procedimientos para predecir o determinar los niveles séricos de potasio de un paciente que está siendo sometido a hemodiálisis usando un modelo cinético de potasio práctico y robusto permiten modificar eficazmente nuevas modalidades de tratamiento de HD para cada paciente individual. Los procedimientos para predecir o determinar niveles séricos de potasio de un paciente que está siendo sometido a hemodiálisis son similares a los procedimientos para predecir o determinar los niveles séricos de fosfato descritos anteriormente y usan un modelo cinético de potasio práctico y robusto para permitir modificar eficazmente nuevas modalidades de tratamiento de HD para cada paciente individual. En una realización, se proporciona un procedimiento para predecir la concentración sérica de potasio en un paciente durante la hemodiálisis. El procedimiento incluye medir concentraciones séricas de potasio ("C") del paciente durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una tasa de ultrafiltración o de eliminación de fluidos ("Q<sub>UF</sub>") calculada por una diferencia entre el peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento y la estimación de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[ \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right] \quad (III-A)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (III-B)$$

en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $t_x$  es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de potasio previa a la diálisis,  $C_{POST}$  es una concentración plasmática de potasio posterior a la diálisis,  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente,  $K_R$  es un aclaramiento renal residual de potasio,  $C_D$  es la concentración de potasio en el dializado, D es la dialisancia de potasio del dializador,  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de potasio previo a la diálisis del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (III-C).$$

A continuación puede predecirse C (es decir, las concentraciones séricas de potasio) del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones III-A y III-B, para el conjunto estimado previamente de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  del paciente.  $t_x$  puede ser cualquier cantidad de tiempo adecuada tal como, por ejemplo, 2, 4 o 8 horas. T puede ser cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, tal como 30 minutos o 1 hora. Como alternativa al ajuste de mínimos cuadrados no lineal,  $V_{PRE}$  también se puede estimar como cierto porcentaje de peso corporal o volumen de agua corporal del paciente.

Como con el fósforo, también se puede proporcionar un procedimiento para predecir la concentración sérica de potasio en un paciente durante la hemodiálisis cuando se supone que la tasa de ultrafiltración es insignificante (es decir,  $Q_{UF} = 0$ ). El procedimiento incluye medir la C del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis

inicial y estimar  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] e^{\left( -t \frac{K_M + K_R + D}{V_{PRE}} \right)} \right] \quad (III-D)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (III-E).$$

5 C del paciente puede predecirse en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis, por ejemplo cada 15 o 30 minutos, usando las ecuaciones III-D y III-E para un conjunto dado de parámetros estimados previamente,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ , del paciente. T puede ser cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, tal como 30 minutos o 1 hora. Como alternativa,  $V_{PRE}$  puede estimarse además como cierto porcentaje de peso corporal o volumen de agua corporal del paciente. En una realización,  $K_M$  puede estimarse usando datos de un caso donde  $Q_{UF} \neq 0$  y usarse en la ecuación III-D donde  $Q_{UF} =$

10 Los procedimientos para predecir o determinar niveles séricos de potasio difieren a continuación de los procedimientos para predecir o determinar niveles séricos de fosfato descritos anteriormente en que el cálculo de la dialisancia de potasio del dializador (D) se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0,94 - Hct \times 100)(e^Z - 1)}{\left( e^Z - \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D} \right)} \quad (III-F)$$

15 en la que

$$Z = K_0 A \frac{(Q_D - (0,94 - Hct \times 100)Q_B)}{((0,94 - Hct \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (III-G),$$

20 en la que  $Q_B$  y  $Q_D$  son los caudales de sangre y de dializado a los que la dialisancia de potasio del dializador D deseada se calcula usando las ecuaciones III-F y III-G. En el cálculo de D, puede suponerse en una realización que el coeficiente de área de transferencia de masa del dializador ( $K_0A$ ) para el potasio es del 80 % o aproximadamente el 80 % de aquel para urea. Como alternativa,  $K_0A$  se puede calcular usando la siguiente ecuación:

$$K_0 A = \frac{(0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left( \frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0,94 - Hct \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (III-H).$$

25 En la ecuación III-H,  $K_0A$  es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el potasio obtenido como resultado de una medición previa donde el conjunto de caudales de sangre y de dializado  $Q_{B,M}$  y  $Q_{D,M}$  dieron como resultado una dialisancia del dializador medida o supuesta  $D_M$ , y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de una muestra de sangre de un paciente. Por lo demás, la estimación de los parámetros cinéticos para el potasio continúa tal como se ha descrito previamente para el fósforo.

Como alternativa, las ecuaciones II-A a II-E pueden usarse si un aclaramiento del dializador  $K_D$  se determina usando la siguiente ecuación, que representa concentraciones de potasio en el dializado no nulas:

$$K_D = \frac{D}{2} \left( 2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (III-I)$$

en la que  $C_{PRE}$  es la concentración sérica de potasio previa a la diálisis,  $C_{POST}$  es la concentración sérica de potasio posterior a la diálisis, y  $C_D$  es la concentración de potasio en el dializado.

Como alternativa al ajuste de mínimos cuadrados no lineal,  $K_M$  se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left( \frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (III-J).$$

$V_{POST}$  es una medición del volumen de distribución de potasio al final del tratamiento de hemodiálisis cuando se considera que el paciente está normohidratado. Este parámetro se aproxima al volumen de fluidos extracelulares. De este modo,  $V_{POST}$  es un parámetro del paciente clínicamente relevante que puede usarse para evaluar el estado de hidratación del paciente. En una aplicación consecuencia de conocer el  $V_{PRE}$  determinado previamente,  $V_{POST}$  se puede determinar usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (III-K)$$

y se puede proporcionar una terapia adecuada al paciente basándose en el valor de  $V_{POST}$ . Tal como se ve a partir de la ecuación III-K, si  $Q_{UF} = 0$ , entonces  $V_{POST} = V_{PRE}$ .

Se pueden realizar etapas específicas de los procedimientos con el fin de predecir la movilización de potasio en un paciente durante la hemodiálisis usando un dispositivo informático. Dicho dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relativos a  $C$  de un paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una  $Q_{UF}$  calculada basándose en una diferencia entre peso corporal antes y después de la diálisis del paciente en hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; (b) estimar  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de forma de ecuaciones III-A y III-B (o equivalentes alternativos); y (c) predecir  $C$  del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis usando las ecuaciones III-A y III-B para un conjunto dado de parámetros estimados,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ , del paciente. Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones III-A y III-B se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en el presente documento. La información/datos obtenidos para el paciente en hemodiálisis se pueden presentar/imprimir y ser usados por el proveedor de servicios sanitarios con el fin de proporcionar regímenes de tratamiento y regímenes de alimentación mejorados para el paciente en hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando las ecuaciones o mediciones apropiadas descritas previamente para los procedimientos con el fin de determinar la movilización de potasio en un paciente durante la hemodiálisis. Si  $Q_{UF} = 0$ , entonces se deben usar las ecuaciones III-D y III-E (o equivalentes alternativos).

El dispositivo informático también puede estar preprogramado u operar de acuerdo con un software que haga que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$  o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de potasio. En una realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

Junto con los procedimientos descritos previamente para determinar la movilización de potasio en un paciente durante la hemodiálisis, también se ha desarrollado un modelo de balance de masa para predecir los niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis (" $C_{SS-PRE}$ ") el paciente tratado con terapias de HD. Se puede usar un modelo de balance de masa en combinación con un modelo pseudounicompartimental durante periodos intradialíticos y de rebote con el fin de determinar los niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis en pacientes individuales. Al usar este modelo, se puede evaluar el efecto de los parámetros terapéuticos específicos (por ejemplo, aclaramientos de potasio del dializador, frecuencia de la terapia semanal, duración de la terapia, etc.) sobre los niveles séricos de potasio de pacientes en hemodiálisis individuales. La cinética del potasio durante terapias de HD no se puede describir usando un modelo unicompartimental convencional debido a que las disminuciones interdialíticas de concentración sérica de potasio son diferentes de aquellas para urea, y se produce un sustancial rebote posterior a la diálisis de la concentración de potasio. La cinética del potasio durante terapias de HD se ha descrito previamente usando un modelo bicompartimental que supone que la distribución de potasio está confinada a compartimentos de fluido intracelulares y extracelulares clásicos con transporte de potasio tanto activo como pasivo entre los compartimentos, pero dichos modelos bicompartimentales son complejos y requieren un número relativamente grande de parámetros para describir la cinética del potasio.

El modelo de balance de masa en situación de equilibrio desvelado combina la cinética de potasio intradialítica con la ingesta alimentaria, el uso de aglutinantes de potasio y el aclaramiento renal residual para predecir los niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis. A diferencia de aquellas realizadas con los modelos anteriores, las predicciones con este modelo implican cálculos simplificados; de esta manera, este modelo se puede

integrar fácilmente en la práctica clínica diaria. Además, el modelo implica parámetros específicos del paciente que permiten realizar predicciones individualizadas. Este modelo finalmente se puede usar para optimizar terapias con un dispositivo de HDD con el fin de eliminar cantidades adecuadas de potasio usando volúmenes necesarios mínimos de dializado (es decir, con un consumo de agua reducido al mínimo). Como alternativa, el modelo se puede usar para determinar la cantidad de potasio requerido a añadir al dializado.

En una aplicación del modelo cinético, se proporciona un procedimiento para determinar la  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis. El procedimiento incluye la obtención de una generación neta de potasio ("G") a partir de al menos una ingesta alimentaria de potasio del paciente y la determinación de  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (III-L)$$

en la que  $C_D$  es la concentración de potasio en el dializado,  $K_R$  es un aclaramiento renal residual de potasio,  $t_{tx}$  es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  $D$  es la dialisancia del dializador,  $F$  es una frecuencia de tratamiento por semana,  $n\bar{C}_{tx}$  es la concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis, y  $n\bar{C}_i$  es la concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico. Esta ecuación tiene en cuenta el potasio en el dializado. El efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre la  $C_{SS-PRE}$  del paciente se puede calcular para obtener un intervalo óptimo de  $C_{SS-PRE}$  para el paciente.

En una realización alternativa, se proporciona un procedimiento para predecir la  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis. El procedimiento incluye la determinación de una generación neta de potasio ("G") usando la ecuación:

$$G = \left[ \frac{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \times \left[ C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \right] \quad (III-M)$$

en la que  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de potasio inicial, medido, en situación de equilibrio, previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis durante un tiempo especificado antes del cálculo de  $G$  usando la ecuación III-M. El tiempo especificado puede ser, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más antes del momento en que se calcula  $G$ .

Una vez que se ha calculado  $G$  usando la ecuación III-M o se ha estimado mediante otros procedimientos, puede usarse para predecir el efecto de cambios de parámetros del tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de potasio en situación de equilibrio. Por ejemplo, una vez que  $G$  del paciente en hemodiálisis es conocido, la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis se puede predecir reorganizando la ecuación III-M para formar la ecuación III-L y utilizando la  $G$  conocida para resolverla para  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. El efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre la  $C_{SS-PRE}$  del paciente se puede simular, y un régimen de tratamiento del paciente en hemodiálisis se puede modificar entonces de modo que la  $C_{SS-PRE}$  esté dentro de un intervalo deseado.

En general, hay un intervalo óptimo de niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis en pacientes con nefropatía en fase terminal. Se pueden determinar terapias óptimas de prescripción/régimen/alimentarias que den como resultado niveles de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis dentro de los intervalos óptimos deseados usando las ecuaciones III-L y III-M, por ejemplo, en el componente de optimización del sistema de HDD previamente descrito en el presente documento. Dado que los cambios en la prescripción de la hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, cambios en la dieta) pueden causar cambios en  $G$ , es ventajosa la optimización de las terapias de hemodiálisis domiciliaria basándose en las ecuaciones III-L y III-M para mantener  $C_{SS-PRE}$  dentro de un intervalo deseado.

En cualquiera de los procedimientos de determinación de la  $G$  o la  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis,  $n\bar{C}_{tx}$  y  $n\bar{C}_i$  se pueden determinar usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\}$$

(III-N),y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{\frac{(K_M + D + K_R - Q_{UF})}{Q_{UF}}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R)}{Q_{WG}}} \right] \right\} \quad (III-O),$$

5 en las que  $Q_{WG}$  es una tasa constante de ganancia de fluido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico. En cualquiera de los procedimientos de determinación de  $G$  o  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis cuando hay ultrafiltración o eliminación de fluidos netas insignificantes desde el paciente durante terapias de hemodiálisis y ningún aumento de peso entre terapias de hemodiálisis,  $n\bar{C}_{tx}$  y  $n\bar{C}_i$  se pueden determinar usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ 1 - e^{\left( \frac{-(D + K_R + K_M) t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} \right] \right\} \quad (III-P),$$

y

$$\begin{aligned}
 n\bar{C}_i = & \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \\
 & + \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[ 1 - \frac{K_M + C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \times e^{\left( \frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \\
 & \left. \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - e^{\left( \frac{-(K_R+K_M)(10080/F - t_{tx})}{V_{POST}} \right)} \right] \right\} \quad \text{(III-Q)}.
 \end{aligned}$$

Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones III-P y III-Q se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en el presente documento.

5 En una realización,  $K_M$  y  $V_{PRE}$  se pueden determinar usando los procedimientos de predicción de la movilización de potasio en un paciente durante la hemodiálisis tal como se ha descrito previamente. En este caso,  $K_M$  y  $V_{PRE}$  se determinan midiendo  $C$  del paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y la  $Q_{UF}$  se calcula mediante una diferencia entre peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida entre el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y estimando  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente en hemodiálisis usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las  
 10 ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas que se derivan de las ecuaciones III-A y III-B.

Los procedimientos de determinación de  $G$  o  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis también se pueden usar para determinar o modificar los cambios de tratamiento/alimentarios apropiados para cumplir un nivel sérico de potasio deseado en el paciente en hemodiálisis durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, los procedimientos se pueden  
 15 usar para determinar o modificar un nivel de ingesta de potasio, de modo que la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/l (intervalo normal) o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/l (intervalo óptimo sugerido). Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un aglutinante de potasio administrado al paciente, de modo que la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/l o  
 20 aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/l. Los procedimientos pueden usarse además para determinar o modificar una cantidad de potasio añadida al dializado, de modo que la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/l o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/l.

Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar el tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis, de modo que la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/l o  
 25 aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/l. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar la frecuencia  $F$ , de modo que la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/l o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/l. Los procedimientos se pueden usar para determinar o modificar un caudal de sangre y/o un caudal de dializado requeridos, de modo que la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis varíe entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/l o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/l. Se debe apreciar que el intervalo preferido de  $C_{SS-PRE}$  puede ser específico del paciente.

30 Pueden realizarse etapas específicas de determinación de la  $C_{SS-PRE}$  de un paciente en hemodiálisis usando un dispositivo informático. Dicho dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relativos a  $G$  a partir de, por ejemplo, una ingesta alimentaria de potasio  
 35 de un paciente en hemodiálisis; (b) determinar la  $C_{SS-PRE}$  del paciente usando la ecuación III-L; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para la ecuación III-L se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones apropiadas expuestas en el presente documento.

Otro dispositivo informático de este tipo puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un  
 40 procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) determinar una generación neta de potasio ("G") usando la ecuación III-M; (b) predecir niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis (" $C_{SS-PRE}$ ") del paciente en hemodiálisis usando la ecuación III-L; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento  
 45 sobre la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones III-L y III-M se

puede determinar usando cualquiera de las ecuaciones o procedimientos apropiados expuestos en el presente documento.

5 En cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento, la información/datos obtenidos para el paciente en hemodiálisis se pueden presentar/imprimir y ser usados por el proveedor de servicios sanitarios con el fin de proporcionar regímenes de tratamiento y regímenes de alimentación mejorados para el paciente en hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando cualquiera de las ecuaciones o mediciones apropiadas descritas en el presente documento para los procedimientos de determinación de los niveles séricos de potasio en situación de equilibrio, previos a la diálisis de un paciente en hemodiálisis.

10 Los dispositivos informáticos también pueden estar preprogramados u operar de acuerdo con un software que haga que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$ ,  $D$ ,  $K_M$ ,  $V_{PRE}$ ,  $t_x$ ,  $F$  y  $C_{PRE}$  aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de potasio. El dispositivo informático utiliza esta información para simular el efecto de uno o más de estos parámetros del paciente o parámetros de tratamiento sobre la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis, por ejemplo, usando la ecuación III-L (por ejemplo, viendo cómo un cambio en uno o más de los parámetros del paciente o parámetros de tratamiento afecta a la  $C_{SS-PRE}$ ). El dispositivo informático puede estar preprogramado para presentar un régimen de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de modo que la  $C_{SS-PRE}$  esté dentro de un intervalo deseado usando cualquiera de los procedimientos desvelados en el presente documento. En una realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

20 Cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento (incluyendo cualesquiera partes del sistema 10 descrito en la sección I) puede ser un dispositivo que tiene un procesador capaz de recibir datos y realizar cálculos basándose en esos datos. Dicho dispositivo informático puede ser, por ejemplo, un dispositivo de cliente portátil, un dispositivo de cliente de ordenador personal, un servidor de base de datos, etc.). Un diagrama de bloques más detallado de los sistemas eléctricos de los dispositivos informáticos descritos en el presente documento se ilustra en la figura 10.

### Ejemplos

A modo de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de diversas realizaciones de la presente divulgación e ilustran además ensayos experimentales llevados a cabo con los sistemas y procedimientos de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

#### 30 **Ejemplo 1**

##### Objetivo

El objetivo de este análisis fue demostrar el procedimiento para estimar parámetros específicos (por ejemplo,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ ) a partir de un modelo seudounicompartimental usando datos clínicos, y evaluar la validez de estimaciones de parámetros en diferentes modalidades de tratamiento de HD. La cinética del potasio durante la hemodiálisis no se puede describir usando un modelo unicompartimental convencional, dado que las disminuciones interdialíticas en la concentración sérica de potasio son diferentes de aquellas para urea, y se produce un sustancial rebote posterior a la diálisis de la concentración de potasio. El modelo seudounicompartimental también es ventajoso respecto a los modelos bicompartimentales, lo que permite volúmenes de distribución bicompartimentales (intracelular y extracelular) y transporte activo de potasio, pero son complejos y requieren un número relativamente grande de parámetros para describir la cinética del potasio.

40 El modelo seudounicompartimental se puede usar para evaluar la cinética de potasio de rebote intradialítico y postdialítico e incluye solamente dos parámetros cinéticos ( $K_M$  y  $V_{PRE}$ ). Este modelo es ventajoso respecto a modelos previos que suponen distribución de potasio en compartimentos intracelulares y extracelulares convencionales, incorporan actividad de bombeo de sodio-potasio activo, y contienen numerosos parámetros cinéticos que no se pueden estimar de forma exclusiva a partir de datos limitados durante tratamientos de HD cuando solamente se mide la dependencia de concentración sérica de potasio con el tiempo.

##### Modelo seudounicompartimental

50 El potasio no está distribuido uniformemente en los fluidos corporales. Menos del 2 % del potasio corporal total está contenido en el compartimento extracelular, y el 98 % restante es intracelular. Dicha distribución de potasio corporal sugiere que su cinética durante la hemodiálisis puede describirse usando un modelo cinético seudounicompartimental, en el que el potasio se elimina durante la hemodiálisis de un compartimento central (el espacio extracelular) que es mucho más pequeño que un segundo compartimento inaccesible, análogo a lo demostrado anteriormente para el fósforo.

55 En la figura 25 se muestra una descripción conceptual de un modelo cinético seudounicompartimental para el potasio. En este modelo, el potasio es eliminado por el dializador a partir de un compartimento de volumen  $V$  (también llamado el volumen de distribución) y concentración de potasio  $C$ . Se supone que el volumen de

distribución está en equilibrio con el plasma. La movilización de potasio en este compartimento se produce a partir de compartimentos de potasio en el cuerpo que son inaccesibles para el dializador. Las líneas discontinuas indican que se ha supuesto que el volumen del compartimento periférico o inaccesible es mucho más grande, de modo que la concentración de potasio en el compartimento permanezca constante en su valor previo a la diálisis (“C<sub>PRE</sub>”). El aclaramiento por movilización de potasio se denota mediante K<sub>M</sub> y el aclaramiento de potasio del dializador se denota mediante K<sub>D</sub>.

Los cambios en el volumen y la concentración de potasio de un volumen de distribución de potasio durante y poco después de una sesión de tratamiento de HD se representan mediante las ecuaciones E-D1 y E-D2,

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M(C_{PRE} - C) - K_R C - D(C - C_D) \quad \text{E-D1}$$

$$\frac{d(V)}{dt} = -\Theta Q_{UF} \quad \text{E-D2}$$

en las que C es la concentración sérica o plasmática de potasio, C<sub>PRE</sub> es la concentración sérica previa a la diálisis de potasio, C<sub>D</sub> es la concentración de potasio en el dializado, D es la dialisancia de potasio del dializador, K<sub>M</sub> es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente, y K<sub>R</sub> es el aclaramiento renal o del riñón residual. La ecuación E-D1 difiere del modelo de balance de masa para fósforo sustituyendo aclaramiento por dialisancia y permitiendo un valor no nulo para C<sub>D</sub>.  $\Theta$  es una variable que indica si el tratamiento de diálisis está teniendo lugar ( $\Theta=1$ ) o no ( $\Theta=0$ ), y Q<sub>UF</sub> es la tasa de ultrafiltración (“UF”). El modelo cinético descrito anteriormente también supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento es del volumen de distribución de potasio.

Se pueden obtener soluciones analíticas en forma cerrada para la concentración plasmática de potasio dependiente del tiempo integrando ecuaciones 1 y 2. Durante los periodos intradialítico ( $\Theta=1$ ) y de rebote ( $\Theta=0$ ), la dependencia del tiempo de la concentración de potasio puede expresarse tal como se muestra mediante las ecuaciones E-D3 y E-D4 respectivamente:

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[ \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right] \quad \text{E-D3}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( -\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad \text{E-D4}$$

en las que V<sub>PRE</sub> es el volumen de distribución de potasio previo a la diálisis, t es el tiempo durante el tratamiento, T es el tiempo después del final del tratamiento y t<sub>x</sub> es la duración total del tratamiento antes del periodo de rebote. También se supone que el volumen de distribución de potasio permanece constante durante el periodo de rebote posterior a la diálisis.

### Procedimientos

Se obtuvieron datos clínicos a partir de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y prospectivo para evaluar el efecto de una dosis de diálisis incrementada y el uso de diálisis de flujo elevado sobre los desenlaces clínicos de los pacientes. Un total de 1846 pacientes se aleatorizaron entre 1995 y 2001 en 72 unidades de diálisis asociadas con 15 centros clínicos en los Estados Unidos.

Durante la ejecución de este ensayo clínico, se realizaron sesiones de modelización cinética durante los meses 4 y 36 de seguimiento del paciente para entender y supervisar mejor el cumplimiento terapéutico de la intervención de la dosis. A mitad del ensayo, se realizaron otras determinaciones cuantitativas químicas además de la urea en las muestras de suero recogidas para explorar la cinética de solutos diferentes de la urea, uno de los cuales fue el potasio. Se realizaron sesiones de modelización cinética usando cuatro muestras de sangre diferentes: (1) una muestra de sangre tomada durante la prediálisis; (2) una muestra de sangre tomada 60 minutos después de iniciar el tratamiento; (3) una muestra de sangre tomada 20 segundos después de detener el tratamiento usando una técnica de flujo lento; y (4) una muestra de sangre tomada 30 minutos después del final del tratamiento. Se dejó coagular a todas las muestras y a continuación se centrifugaron para obtener suero para análisis químicos. Las muestras de suero se enviaron a un laboratorio central para determinación de la concentración de potasio (registrada al 0,1 mEq/l más cercano).

Durante los meses 4 y 36 de seguimiento 792 pacientes presentaban concentraciones séricas de potasio medidas en las 4 muestras de suero. Los datos se excluyeron si un paciente presentaba cualquier concentración sérica de potasio mayor de 10 mEq/l o igual a 0 mEq/l, o presentaba una concentración sérica de potasio posterior a la diálisis inesperadamente alta (relación de concentración posterior a la diálisis respecto a previa a la diálisis  $\geq 1,2$ ).



- 5 Durante cada sesión de modelización cinética, se estimó el aclaramiento de potasio del dializador usando los caudales de sangre y de dializado registrados, las concentraciones de potasio en plasma y en el dializado, y los caudales de difusión efectivos que suponen que el coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para potasio fue el 80 % del determinado para la urea al caudal de dializado especificado y que el hematocrito fue del 33 % para todos los pacientes. La tasa de ultrafiltración durante el tratamiento se supuso constante y se calculó como el peso corporal previo a la diálisis menos el peso corporal posterior a la diálisis, dividido por el tiempo de tratamiento. Se supuso que todo el fluido eliminado durante el tratamiento era procedente del volumen de distribución central de potasio.
- 10 El análisis cinético se realizó usando el modelo mostrado en la figura 25 determinando el mejor ajuste entre las concentraciones de potasio predichas en cada momento con las medidas experimentalmente, tal como se ha descrito previamente para analizar la cinética del fósforo. Los valores óptimos de aclaramiento por movilización de potasio ( $K_M$ ) y volumen de distribución central previo a la diálisis de potasio ( $V_{PRE}$ ) y sus errores estándar se estimaron simultáneamente para cada paciente usando regresión no lineal. Suponiendo errores comparables en cada medición de concentración, la concentración sérica de potasio previa a la diálisis también se trató como un parámetro desconocido. Estimaciones de  $K_M$  o  $V_{PRE}$  con errores estándar 5 veces mayores que los valores óptimos se excluyeron además del conjunto de datos, al igual que aquellas con valores de  $K_M$  menores que cero y valores de  $V_{PRE}$  menores que 0,1 l, dejando un total de 551 pacientes para análisis adicional. Dado que los valores estimados de la concentración de potasio previa a la diálisis no son fisiológicamente de interés, no se han descrito adicionalmente.
- 20 La eliminación de potasio se calculó usando el método trapezoidal como las veces en área bajo la curva de concentración sérica de la concentración de potasio del dializador. Todos los valores se indican como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (intervalo intercuartílico). Se realizaron regresiones lineales múltiples simple y por etapas del logaritmo de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  con características del paciente y otras variables medidas, usando software comercial.
- 25 Para todos los pacientes, la concentración sérica de potasio disminuyó desde previamente a la diálisis a  $5,3 \pm 0,9$  mEq/l a  $4,1 \pm 0,7$  mEq/l después de 60 minutos de tratamiento y a  $3,6 \pm 0,6$  mEq/l posterior a la diálisis. La concentración sérica de potasio rebotó a  $4,1 \pm 0,7$  mEq/l a 30 minutos posteriormente a la diálisis.  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para todos los pacientes presentaban valores medianos de 158 ml/min y 15,6 l, respectivamente. Las diferencias absolutas medias entre las concentraciones séricas de potasio medidas y predichas por el modelo para todos los
- 30 pacientes fueron 0,01 mEq/l.  $K_M$  y  $V_{PRE}$  no presentaban una distribución normal, y, por lo tanto, se aplicó transformación logarítmica a ambos parámetros cinéticos antes de ensayo o modelización estadística. La figura 26 muestra la distribución de estos parámetros cinéticos estimados para todos los pacientes. Más específicamente, la figura 26 muestra el volumen de distribución central de potasio previo a la diálisis ( $V_{PRE}$ ) frente al aclaramiento por movilización de potasio ( $K_M$ ) para todos los pacientes a escalas logarítmicas.
- 35 Para examinar la influencia de la concentración de potasio en el dializado sobre los parámetros cinéticos, la concentración de potasio en el dializado se dividió en 4 categorías nominales: 0K, 1K, 2K y 3K. La tabla III.1 compara las características del paciente y del tratamiento y la figura 27 muestra la dependencia de la concentración sérica de potasio frente al tiempo para las cuatro concentraciones nominales de potasio en el dializado. En la tabla III.1, 0K incluye 0,0-0,5 mEq/l, 1K incluye 0,6-1,5 mEq/l, 2K incluye 1,6-2,5 mEq/l y 3K incluye  $\geq 2,6$  mEq/l de
- 40 concentración de potasio.

Tabla III.1

Característica	Concentración de potasio en el dializado (mEq/l)			
	0K	1K	2K	150
N	4	60	437	50
Edad (años)	51,6 $\pm$ 16,5	54,5 $\pm$ 15,6	59,3 $\pm$ 14,2	59,7 $\pm$ 14,5
Sexo femenino (N, %)	2,50	38,63	242,55	23,46
Peso corporal previo a la diálisis (kg)	70,1 $\pm$ 3,7	71,6 $\pm$ 15,5	72,6 $\pm$ 15,0	68,4 $\pm$ 15,2
Peso corporal posterior a la diálisis (kg)	66,6 $\pm$ 5,1	68,5 $\pm$ 15,2	69,7 $\pm$ 14,6	65,4 $\pm$ 15,1
Tiempo de tratamiento (min)	200 $\pm$ 32	206 $\pm$ 27	206 $\pm$ 29	208 $\pm$ 30
Caudal de sangre (ml/min)	361 $\pm$ 51	348 $\pm$ 87	370 $\pm$ 81	380 $\pm$ 85
Caudal de dializado (ml/min)	575 $\pm$ 150	642 $\pm$ 139	693 $\pm$ 127	700 $\pm$ 128

(continuación)

	Concentración de potasio en el dializado (mEq/l)			
Potasio del dializador	179 ± 16	172 ± 29	182 ± 26	186 ± 30
Dialisancia (ml/min)				
Aclaramiento de potasio del dializador (ml/min)	179 ± 16	129 ± 21	95 ± 17	57 ± 17

5 En general y de promedio, los pacientes tratados con bajas concentraciones de potasio en el dializado presentaban elevadas concentraciones séricas previas a la diálisis y disminuciones intradialíticas elevadas en la concentración sérica de potasio, tal como se muestra en la figura 27. La figura 27 también muestra que la disminución de la concentración sérica de potasio durante el tratamiento fue mayor cuando la concentración de potasio en el dializado era baja.

10 La tabla III.2 resume estimaciones de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para las cuatro categorías de concentración nominal de potasio en el dializado descritas anteriormente. Ni el aclaramiento por movilización de potasio ni el volumen de distribución central previo a la diálisis estaba fuertemente en función de la concentración de potasio en el dializado. Las figuras 28 y 29 muestran las dependencias de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  de la concentración inicial de potasio del dializado. Más específicamente, la figura 28 muestra el aclaramiento por movilización en función de la concentración inicial de potasio del dializado, y la figura 29 muestra el volumen de distribución de potasio previo a la diálisis en función de la concentración inicial de potasio del dializado. Los valores de  $K_M$  fueron independientes de la concentración de potasio en el dializado, mientras que  $V_{PRE}$  aumentaba a una baja concentración inicial de potasio del dializado. Los datos en estas figuras demuestran el elevado solapamiento entre las estimaciones de los parámetros cinéticos respecto a todas las concentraciones de potasio en el dializado. La "diferencia" mostrada en la tabla III.2 es la diferencia absoluta entre las concentraciones medidas y predichas por el modelo.

Tabla III.2

Concentración de potasio en el dializado (mEq/l)	Valor mediano [Intervalo intercuartílico]		
	$K_M$ (ml/min)	$V_{PRE}$ (l)	Diferencia (mEq/l)
0K	143 [133-170]	21,1 [18,3-38,7]	0,11 [0,08-0,16]
1K	177 [126-242]	20,0 [13,2-29,2]	0,10 [0,04-0,14]
2K	152 [111-242]	15,5 [11,7-21,9]	0,10 [0,05-0,17]
3K	161 [103-214]	12,1 [8,4-17,7]	0,07 [0,04-0,13]

20 Los resultados demuestran que el aclaramiento por movilización de potasio es independiente de la concentración de potasio en el dializado y que el volumen de distribución central es mayor a bajas concentraciones de dializado. Tal como se esperaba, la eliminación de potasio durante el tratamiento era generalmente mayor para concentraciones de potasio del dializador más bajas. La eliminación de potasio para las categorías de concentración de potasio en el dializado fue de 123,5 ± 9,9 mEq para 0K, 69,5 ± 25,8 mEq para 1K, 41,9 ± 18,2 mEq para 2K, y 16,7 ± 9,9 mEq para 3K. La figura 30 representa gráficamente la eliminación de potasio dividida por la concentración sérica previa a la diálisis por separado para las cuatro categorías de concentración de potasio en el dializado. Existe un solapamiento significativo en este parámetro para diversas concentraciones de potasio en el dializado, lo que sugiere que la eliminación de potasio durante HD no se puede predecir fácilmente mediante la concentración sérica de potasio previa a la diálisis.

35 Los valores de aclaramiento por movilización de potasio determinados en este estudio son comparables a, pero aproximadamente un 50 % más elevados que, los aclaramientos por movilización determinados previamente para el fósforo durante la hemodiálisis. El potasio es un electrolito más pequeño que el fósforo y, por lo tanto, puede ser movilizado más rápidamente mediante diferencias de concentración inducidas por eliminación rápida durante la hemodiálisis. El volumen de distribución central de potasio también es comparable a, pero mayor que, el determinado previamente para el fósforo. Los resultados combinados sugieren que tanto el potasio como el fósforo tienen un volumen de distribución central determinado cinéticamente que es comparable a, pero mayor que, el volumen extracelular. Un apoyo adicional para la aplicabilidad del modelo pseudounicompartimental es el descubrimiento de que el aclaramiento por movilización de potasio es independiente de la concentración de potasio en el dializado. Estos resultados sugieren que los parámetros cinéticos son relativamente independientes de la concentración de potasio en el dializado y son, en gran medida, específicos del paciente.

Las presentes observaciones sugieren que aproximadamente la mitad del potasio eliminado durante la hemodiálisis proviene del compartimento intracelular, y sugiere además que la cantidad de potasio eliminado del compartimento inaccesible dependerá sustancialmente del aclaramiento por movilización de potasio. La gran variabilidad en el aclaramiento por movilización de potasio entre pacientes (figura 27) y el efecto de dicha variabilidad sobre la eliminación de potasio (figura 30) demuestran que este parámetro puede ser útil para cuantificar la variabilidad individual en concentraciones séricas de potasio y la eliminación de potasio entre pacientes. Los resultados sugieren que  $K_M$  y  $V_{PRE}$  son parámetros específicos del paciente. El modelo pseudounicompartimental descrito anteriormente puede usarse, por lo tanto, para evaluar la cinética de potasio de rebote intradialítico y postdialítico usando  $K_M$  y  $V_{PRE}$ .

10 **Ejemplo 2**

Objetivo

Un modelo de balance de masa en situación de equilibrio también puede basarse en el modelo pseudounicompartimental. El modelo matemático puede usarse para ampliar el entendimiento actual de la eliminación de potasio en pacientes en hemodiálisis y para predecir concentraciones de potasio en el dializado óptimas para eliminación dialítica de potasio adecuada mientras se mantiene el potasio sérico dentro del intervalo normal. Dichos modelos son especialmente ventajosos durante terapias de hemodiálisis de dosis alta que usan sesiones de tratamiento frecuentes y duraderas.

Similar a con el fósforo, un modelo de balance de masa de potasio en situación de equilibrio permite la predicción de la eliminación total de potasio a partir del conocimiento de: 1) la concentración previa a la diálisis de potasio en plasma o suero, 2) el aclaramiento o la dialisancia de potasio del dializador, 3) el volumen de distribución de potasio, 4) la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento, 5) la concentración de potasio del dializado, y 6) un aclaramiento por movilización de potasio específico del paciente. El modelo de balance de masa de potasio en situación de equilibrio descrito anteriormente se usará en combinación con el modelo cinético previo para permitir la determinación de la concentración sérica de potasio previa a la diálisis para pacientes individuales bajo cualquier prescripción de tratamiento de hemodiálisis cuando los parámetros anteriores 2-6 están establecidos, se prescriben la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana y la duración del tratamiento de hemodiálisis, y la generación neta de potasio (definida a continuación), y el aclaramiento de potasio del riñón o renal residual se conocen todos. Como alternativa, el modelo de balance de masa de potasio en situación de equilibrio en combinación con el modelo cinético previo puede usarse para determinar la generación neta de potasio para un paciente dado cuando los parámetros anteriores 1-6 están establecidos y la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana, la duración del tratamiento de hemodiálisis y el aclaramiento de potasio renal residual se conocen. Como en otros modelos de balance de masa, se supone que el paciente está en situación de equilibrio.

Modelo de balance de masa en situación de equilibrio

El modelo de balance de masa en situación de equilibrio mostrado en la figura 17 en relación con el fósforo también puede usarse para describir el balance de masa de potasio en situación de equilibrio durante un periodo de tiempo promediado para un paciente tratado por hemodiálisis. El cálculo de cambios en la concentración sérica de potasio, sin embargo, difiere del cálculo de cambios en la concentración de fósforo descrito anteriormente. Tal como se ha expuesto anteriormente, los cambios en la concentración sérica de potasio durante un tratamiento se representan mediante la siguiente ecuación,

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M (C_{PRE} - C) - K_R C - D(C - C_D) \tag{E-E1}$$

en la que  $C$  es la concentración sérica o plasmática de potasio,  $C_{PRE}$  es la concentración sérica previa a la diálisis de potasio,  $C_D$  es la concentración de potasio en el dializado,  $D$  es la dialisancia del dializador, y  $K_R$  es el aclaramiento renal o del riñón residual. La ecuación E-E1 difiere del modelo de balance de masa para el fósforo al sustituir aclaramiento por dialisancia y al permitir un valor no nulo para  $C_D$ . Tal como se ha expuesto, además, anteriormente, la ecuación E-E1 puede resolverse para dar la siguiente ecuación que describe la concentración sérica de potasio durante el tratamiento.

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_r + D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_r + D - Q_{UF}} \right] \times \left[ \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_r + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \tag{E-E2}$$

La ecuación que describe el cambio en la concentración sérica de potasio durante el intervalo interdialítico es la misma que la del fósforo. Basándose en la ecuación E-D2, la ecuación que describe la concentración sérica de potasio normalizada promediada en el tiempo durante el tratamiento ( $n\bar{C}tx$ ) se vuelve

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\} \quad \text{E-E3}$$

La relación global de balance de masa para el potasio se determina a continuación mediante la siguiente ecuación.

$$C_{PRE} = \frac{G(t_{tx} + \theta) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_r) \times t_{tx} \times n\bar{C}_{tx} + K_r \times \theta \times n\bar{C}_i} \quad \text{E-E4}$$

5  $\theta$  es el intervalo interdialítico, y  $n\bar{C}_i$  es la concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico. La ecuación E-E4 es coherente con las ecuaciones III-L y III-N anteriormente, en las que  $(t_{tx} + \theta) = (10080/F)$ . La ecuación E-E4 puede usarse para predecir G si la concentración sérica de potasio previa a la diálisis se mide en un paciente con conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y del paciente. Una vez que se ha calculado G, puede usarse para predecir el efecto de cambios de parámetros del tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de potasio en situación de equilibrio usando las ecuaciones expuestas anteriormente. Por ejemplo, una vez que se conoce la G del paciente en hemodiálisis, puede predecirse  $C_{SS-PRE}$  del paciente en diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis reorganizando las ecuaciones descritas y utilizando la G conocida para resolver para  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. Usando este modelo, se puede evaluar el efecto de los parámetros terapéuticos específicos (por ejemplo, dialisancias o aclaramientos de potasio del dializador, frecuencia de la terapia semanal, duración de la terapia, etc.) sobre los niveles séricos de potasio de pacientes en hemodiálisis individuales.

Una diferencia sustancial adicional entre el balance de masa de fósforo y de potasio en pacientes en hemodiálisis es la existencia de secreción de potasio intestinal sustancial, específicamente colónica. Normalmente, la secreción de potasio por los intestinos es de aproximadamente solo el 5 % de la eliminación total de potasio del cuerpo, pero puede variar hasta el 35 % del potasio alimentario en pacientes en diálisis. El incremento de la secreción puede deberse a un incremento de la permeabilidad al potasio atípica del epitelio del intestino grueso. Independientemente del mecanismo descrito anteriormente, la secreción sustancial de potasio por los intestinos debe ser tenida en cuenta en cualquier modelo de balance de masa para potasio.

Procedimientos

25 Dos publicaciones contienen datos que ilustran el efecto de la concentración de potasio en el dializado sobre los niveles séricos de potasio y la eliminación de potasio dialítica. La primera publicación, Dolson y col., (Dolson y col., Acute decreases in serum potassium augment blood pressure, Am J Kidney Dis 1995; 26: 321-326), incorporándose el contenido de este al presente documento por referencia y confiándose en el mismo, describe el efecto de diferentes concentraciones de potasio en el dializado estudiando once pacientes en baños de potasio en el dializado a 1, 2 y 3 mEq/l durante al menos un mes cada uno. Los resultados del estudio se muestran en la tabla III.3.

Tabla III.3

Nivel de potasio en el dializado (mEq/l)	Potasio sérico previo a la diálisis (mEq/l)	Eliminación de potasio dialítica (mEq)
1	4,9 ± 0,2	77,0 ± 6,5
2	5,1 ± 0,3	54,5 ± 7,9
3	5,3 ± 0,3	42,5 ± 9,9

35 La segunda publicación, Zehnder y col., (Zehnder y col., Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal, Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 78-84), incorporándose el contenido de este al presente documento por referencia y confiándose en el mismo, describe el efecto de baños de potasio en el dializado a 0, 1 o 2 mEq/l durante una semana cada uno. Los resultados del estudio se muestran en la tabla III.4.

Tabla III.4

Nivel de potasio en el dializado (mEq/l)	Potasio sérico previo a la diálisis (mEq/l)	Eliminación de potasio dialítica (mEq)
0	4,4 ± 0,2	117,1 ± 10,3
1	4,5 ± 0,2	80,2 ± 6,2
2	4,9 ± 0,2	63,3 ± 5,2

La figura 31 representa gráficamente los datos de las tablas III.3 y III.4 juntas, donde la eliminación de potasio dialítica se normaliza respecto a aquella para una concentración de potasio en el dializado de 0 mEq/l. La línea de regresión tiene una pendiente negativa de 0,59 l/mEq. Suponiendo que la ingesta alimentaria de potasio es igual en ambos grupos, una disminución de la concentración sérica de potasio de 1 mEq/l da como resultado una secreción de potasio por los intestinos reducida en un 59 % dado que la eliminación total de potasio (intestinal más dialítica) siempre debe ser igual a la ingesta alimentaria de potasio para mantener un equilibrio de potasio global. Con el fin de usar esta relación en el modelo de balance de masa para incrementar o reducir la concentración de potasio en el dializado, es necesario modificar la velocidad de generación neta basándose en el incremento o la reducción de la concentración sérica. Dicho cálculo es de naturaleza iterativa. La factorización de esta relación a cambios en la concentración sérica de potasio permite una predicción óptima de la concentración de potasio en el dializado para guiar la reducción de la magnitud de la generación neta de potasio ("G") en la ecuación E-E4 para justificar la secreción neta de potasio. En caso contrario, el modelo de balance de masa de potasio sigue el descrito previamente para el fósforo.

Aspectos, incluyendo realizaciones, del presente objeto descrito anteriormente pueden ser beneficiosos en solitario o en combinación, con uno o más otros aspectos o realizaciones.

Debe entenderse que serán evidentes para los expertos en la materia diversos cambios y modificaciones de las realizaciones preferidas descritas en el presente documento.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento implementado por ordenador para determinar los niveles de potasio sérico, en situación de equilibrio antes de la diálisis en un paciente de hemodiálisis usando una generación neta de potasio ("G") del paciente de hemodiálisis, comprendiendo el procedimiento:

5 determinar los niveles de potasio en situación de equilibrio antes de la diálisis ("C<sub>SS-PRE</sub>") del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}$$

en la que C<sub>D</sub> es una concentración de potasio en el dializado,

K<sub>R</sub> es un aclaramiento renal residual de potasio,

10 t<sub>tx</sub> es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

D es una dialisancia de potasio del dializador,

F es una frecuencia de tratamiento por semana,

n $\bar{C}_{tx}$  es una concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis, y

15 n $\bar{C}_i$  es una concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y

usar dicho procedimiento para simular el efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre la C<sub>SS-PRE</sub> del paciente en hemodiálisis.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que n $\bar{C}_{tx}$  y n $\bar{C}_i$  se determinan usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{(K_M + DC_D / C_{PRE})t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\},$$

20 y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M(10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{\frac{(K_M + D + K_R - Q_{UF})}{Q_{UF}}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R)}{Q_{WG}}} \right] \right\},$$

en las que K<sub>M</sub> es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente,

Q<sub>WG</sub> es una tasa constante de ganancia de fluido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico,

25 C<sub>PRE</sub> es la concentración sérica de potasio previa a la diálisis

Q<sub>UF</sub> es una tasa constante de fluido eliminado del paciente,

V<sub>PRE</sub> es un volumen de distribución de potasio previo a la diálisis del paciente antes de una sesión de tratamiento

de hemodiálisis, y

$V_{POST}$  es un valor de potasio posterior a la diálisis del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el parámetro del paciente es  $G$ ,  $K_M$  o  $V_{PRE}$ .

- 5 4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que hay una ultrafiltración o retirada de fluido neta despreciable del paciente durante las terapias de hemodiálisis y no hay aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis,  $Q_{UF} = 0$  y en el que  $n\bar{C}_{tx}$  y  $n\bar{C}_i$  se determinan usando las ecuaciones

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D} \right] + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[ 1 - e^{\left( \frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} \right] \right\},$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[ \frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] + \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \times e^{\left( \frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[ \frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[ 1 - e^{\left( \frac{-(K_R+K_M)(10080/F - t_{tx})}{V_{POST}} \right)} \right] \right\},$$

10

en las que  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente,

$Q_{WG}$  es una tasa constante de ganancia de fluido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico,

$C_{PRE}$  es la concentración sérica de potasio previa a la diálisis

$Q_{UF}$  es una tasa constante de fluido eliminado del paciente,

- 15  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de potasio previo a la diálisis del paciente antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis, y

$V_{POST}$  es un valor de potasio posterior a la diálisis del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

- 20 5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el parámetro de tratamiento es  $t_x$ ,  $D$  o  $F$ .

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $G$  se calcula usando la ecuación:

$$G = \left[ \frac{(D + K_R) n\bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \times \left[ C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R) n\bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})} \right]$$

en la que  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de potasio inicial, medido, en situación de equilibrio, previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis durante un tiempo especificado

antes del cálculo de G.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})},$$

en la que

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)},$$

5

en la que  $Q_B$  es un caudal de sangre,  
 $Q_D$  es un caudal de dializado,  
 $K_O A$  es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para potasio, y  
 $\text{Hct}$  es un recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente.

10 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que  $K_O A$  se determina usando la ecuación:

$$K_O A = \frac{(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left( \frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0,94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right),$$

y

en la que  $Q_{B,M}$  es un caudal de sangre medido previamente que dio como resultado una dialisancia medida del dializador  $D_M$ , y  $Q_{D,M}$  es un caudal de dializado medido previamente que dio como resultado la dialisancia medida del dializador  $D_M$ .

15

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $K_M$  y  $V_{PRE}$  se determinan midiendo concentraciones séricas de potasio ("C") del paciente en hemodiálisis durante un tiempo de sesión de tratamiento de hemodiálisis y una tasa de ultrafiltración (" $Q_{UF}$ ") calculada mediante una diferencia entre peso corporal antes y después de la diálisis del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial dividida por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y que incluye calcular  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para el paciente en hemodiálisis usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal para las ecuaciones:

20

$$C(t) = C_{PRE} \left[ \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[ 1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[ \frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right]$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left( - \frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)}$$

25

en las que  $t$  es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  
 $T$  es un tiempo después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  
 $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de potasio previa a la diálisis,  
 $C_{POST}$  es una concentración plasmática de potasio posterior a la diálisis,  
 $C_D$  es una concentración de potasio en el dializado,

30

$K_M$  es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente,



$K_R$  es un aclaramiento renal residual de potasio,  
 $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de potasio previo a la diálisis del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t.$$

10. Un dispositivo informático que comprende:

5 un dispositivo de visualización;  
 un dispositivo de entrada;  
 un procesador; y  
 un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador opere con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

10 (a) recibir datos relativos a una generación neta de potasio ("G") a partir de al menos una ingesta alimentaria de potasio de un paciente en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis;  
 (b) determinar niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis (" $C_{SS-PRE}$ ") del paciente usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}$$

15 en la que  $C_D$  es una concentración de potasio en el dializado,  
 $K_R$  es un aclaramiento renal residual de potasio,  
 $t_{tx}$  es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  
 $D$  es una dialisancia de potasio del dializador,  
 $F$  es una frecuencia de tratamiento por semana,

20  $n\bar{C}_{tx}$  es una concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis, y

$n\bar{C}_i$  es una concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico; y

25 (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre la  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis.

11. El dispositivo informático de la reivindicación 10, en el que el procesador opera con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $C_D$ ,  $D$ ,  $K_R$ ,  $K_M$ ,  $V_{PRE}$ ,  $t_{tx}$ ,  $F$  y  $C_{PRE}$  y, en el que  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente,  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de potasio previo a la diálisis del paciente, y  $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de potasio previa a la diálisis.

30 12. El dispositivo informático de las reivindicaciones 10 u 11, en el que el dispositivo informático presenta un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de tal forma que  $C_{SS-PRE}$  se encuentra dentro de un intervalo deseado.

13. Un dispositivo informático que comprende:

35 un dispositivo de visualización;  
 un dispositivo de entrada;  
 un procesador; y  
 un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador opere junto con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) determinar una generación neta de potasio ("G") usando la ecuación:

$$G = \left[ \frac{(D + K_R) n \bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n \bar{C}_i (10080 / F - t_{tx})}{(10080 / F)} \right]$$

$$\times \left[ C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R) n \bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n \bar{C}_i (10080 / F - t_{tx})} \right]$$

en la que  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de potasio inicial, medido, en situación de equilibrio, previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis durante un tiempo especificado antes del cálculo de G usando la ecuación 6-A,

- 5  $C_D$  es una concentración de potasio en el dializado,  
 $K_R$  es un aclaramiento renal residual de potasio,  
 $t_{tx}$  es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,  
 $D$  es una dialisancia de potasio del dializador,  
 $F$  es una frecuencia de tratamiento por semana,
- 10  $n \bar{C}_{tx}$  es una concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada durante un tratamiento de diálisis, y  
 $n \bar{C}_i$  es una concentración plasmática de potasio promediada en el tiempo normalizada para un intervalo interdialítico;

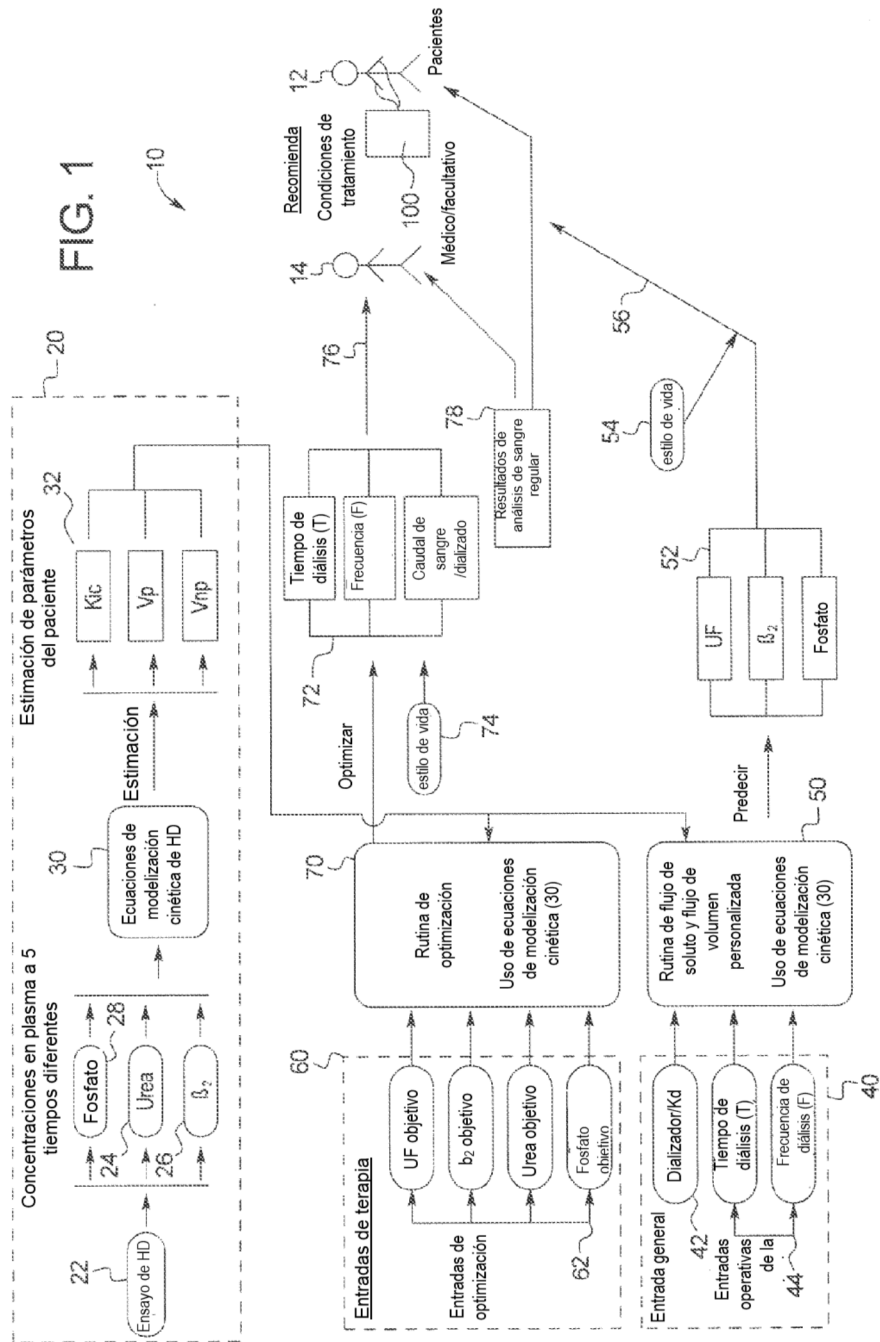
- 15 (b) predecir niveles séricos de potasio en situación de equilibrio previos a la diálisis (" $C_{SS-PRE}$ ") del paciente en hemodiálisis usando la ecuación:

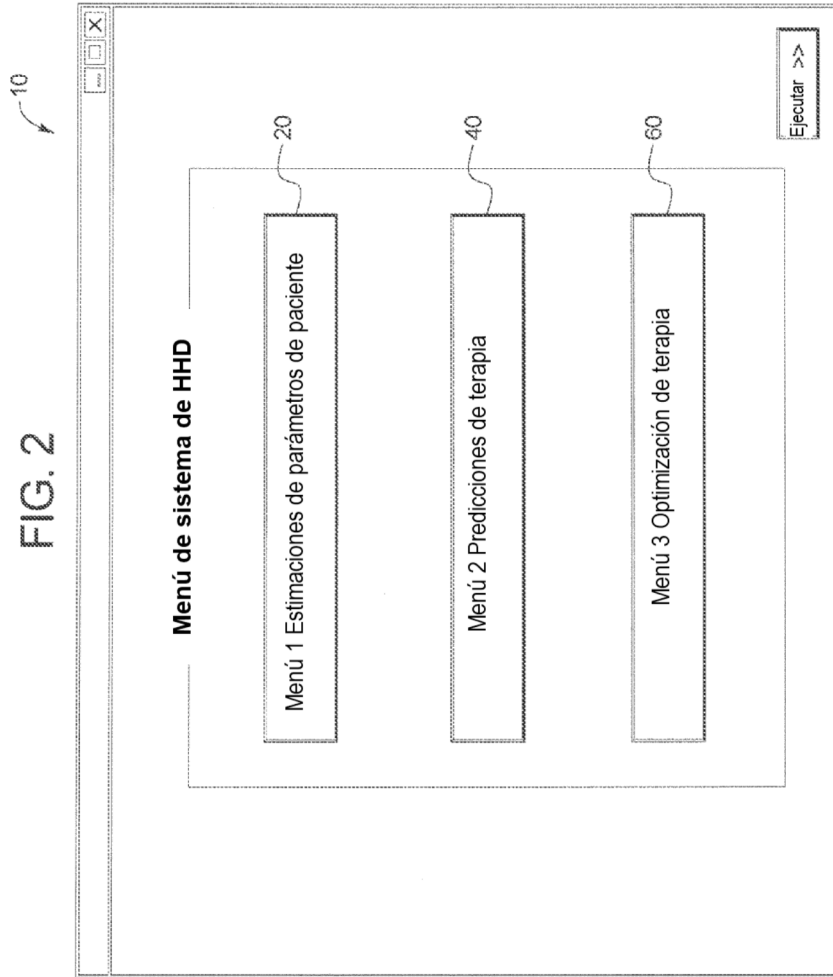
$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R) n \bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n \bar{C}_i (10080 / F - t_{tx})};$$

y

(c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis.

- 20 14. El dispositivo informático de la reivindicación 13, en el que el procesador opera con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $C_D$ ,  $D$ ,  $K_R$ ,  $K_M$ ,  $V_{PRE}$ ,  $t_{tx}$ ,  $F$  y  $C_{PRE}$  y, en el que  $K_M$  es un aclaramiento por movilización de potasio del paciente,  $V_{PRE}$  es un volumen de distribución de potasio previo a la diálisis del paciente, y  $C_{PRE}$  es una concentración plasmática de potasio previa a la diálisis.
- 25 15. El dispositivo informático de las reivindicaciones 13 o 14, en el que el dispositivo informático presenta un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis, de tal forma que  $C_{SS-PRE}$  se encuentra dentro de un intervalo deseado.





10

FIG. 3

**Estimaciones de parámetros de paciente  
(datos de ensayo de HD)**

**Información del paciente**

Nombre: J. Doe

Edad: 41

Sexo: Masculin

Peso: 180

Comentarios: función residual buena,  
activo, trabaja a diario,  
prefiere terapias cortas y  
nocturnas

**Ajustes del tratamiento**

Tiempo de tratamiento (min): 240

Blood flow rate (ml/min): 280

Caudal de sangre (ml/min): 500

**Resultados del ensayo de HD**

Urea (mg/L): 280

B2-M (mg/L): 28

Fosfato (mg/L): 53

Tiempo (minutos): 0

Urea (mg/L): 196

B2-M (mg/L): 15

Fosfato (mg/L): 29

Tiempo (minutos): 60

Urea (mg/L): 186

B2-M (mg/L): 10

Fosfato (mg/L): 23

Tiempo (minutos): 120

Urea (mg/L): 180

B2-M (mg/L): 8

Fosfato (mg/L): 21

Tiempo (minutos): 240

Urea (mg/L): 188

B2-M (mg/L): 12

Fosfato (mg/L): 20

Tiempo (minutos): 300

Urea (mg/L): 192

B2-M (mg/L): 14

Fosfato (mg/L): 21

Tiempo (minutos): 360

Urea (mg/L): 200

B2-M (mg/L): 15

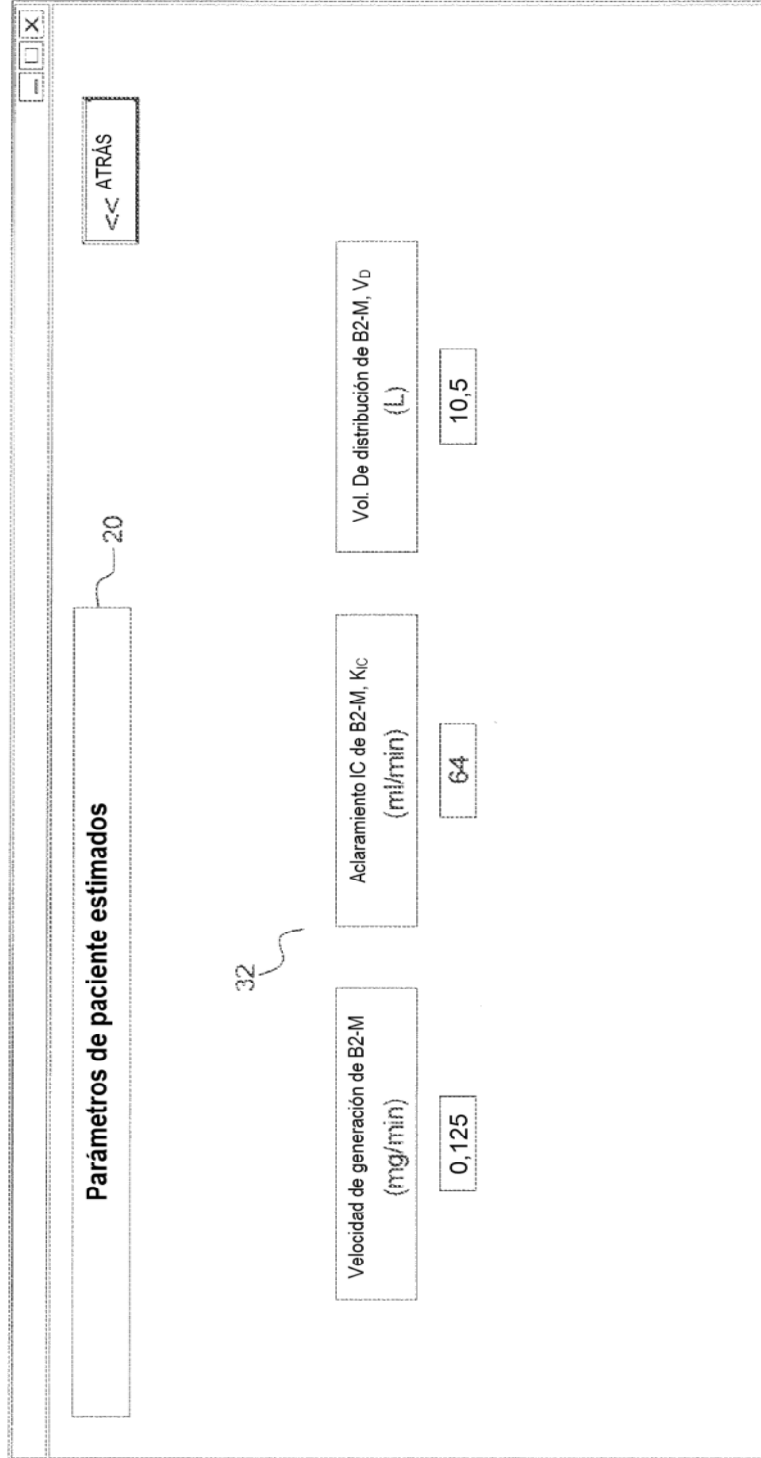
Fosfato (mg/L): 20

Tiempo (minutos): 480

<<Atrás    Ejecutar >>

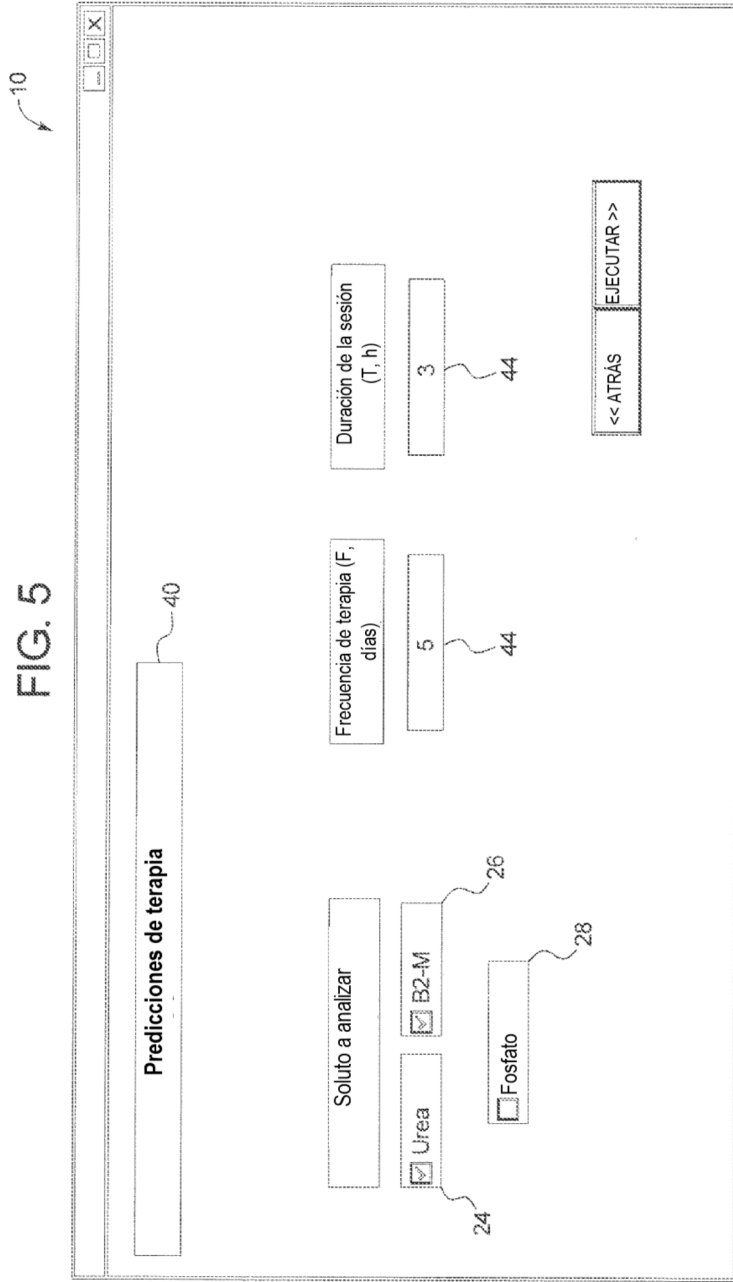
10

FIG. 4



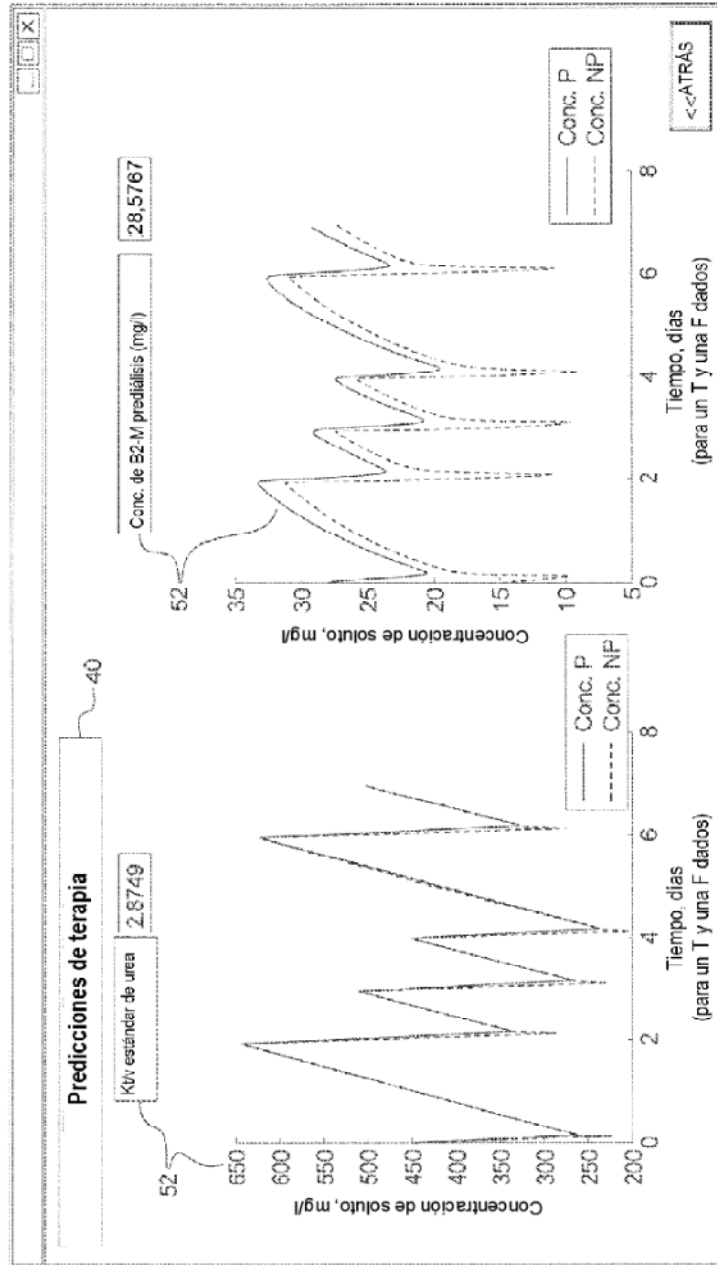
32

20



10

FIG. 6





10

FIG. 7

The image shows a software window titled "Ajustes de optimización de terapia" (Therapy optimization adjustments). The window has a standard operating system title bar with minimize, maximize, and close buttons. At the top right of the window, there are two buttons: "<< ATRÁS" (Back) and "EJECUTAR >>" (Execute). The main content area contains a table with four rows, each representing a parameter to be adjusted. Each row has a label box on the left and a value box on the right. The labels are: "Kt/v estándar de urea", "Concentración de B2-M prediálisis (mg/L)", "Concentración sérica de fósforo prediálisis en situación de equilibrio (mg/dl)", and "Eliminación de fluidos durante el tratamiento (L)". The values are: "2,2", "24,0", "4,0", and "1,8".

Parámetro	Valor
Kt/v estándar de urea	2,2
Concentración de B2-M prediálisis (mg/L)	24,0
Concentración sérica de fósforo prediálisis en situación de equilibrio (mg/dl)	4,0
Eliminación de fluidos durante el tratamiento (L)	1,8



10

FIG. 8B

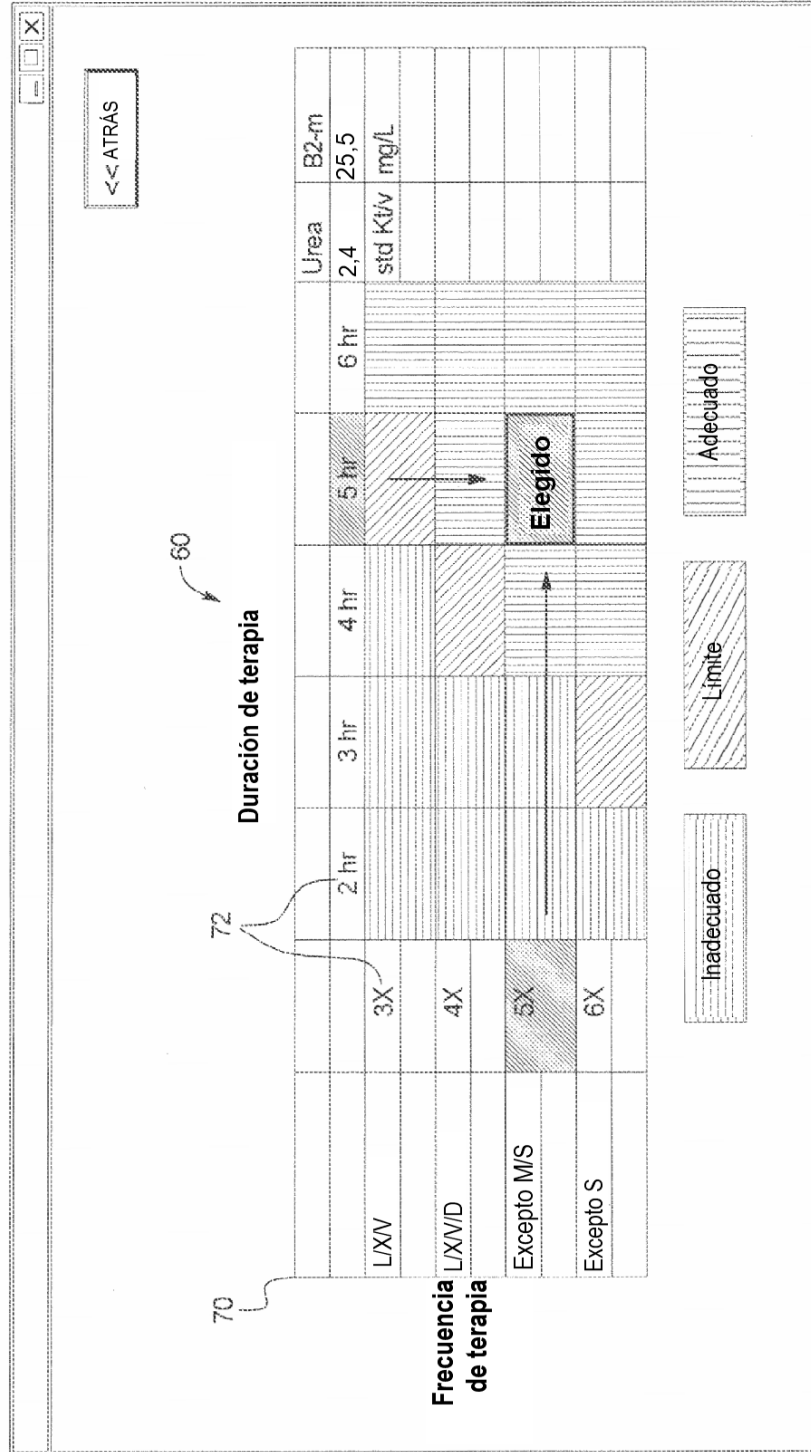
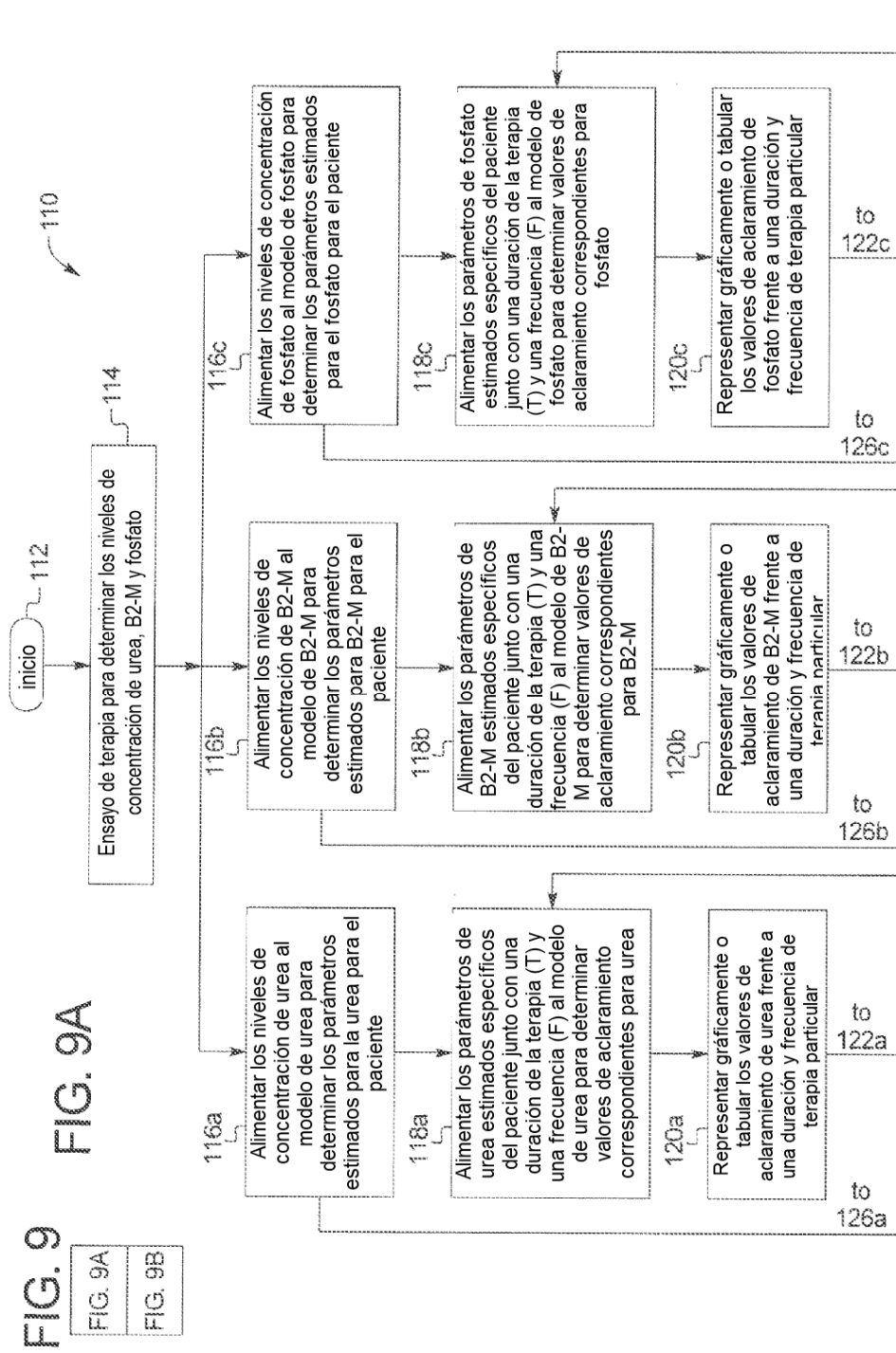


FIG. 9

FIG. 9A

FIG. 9B



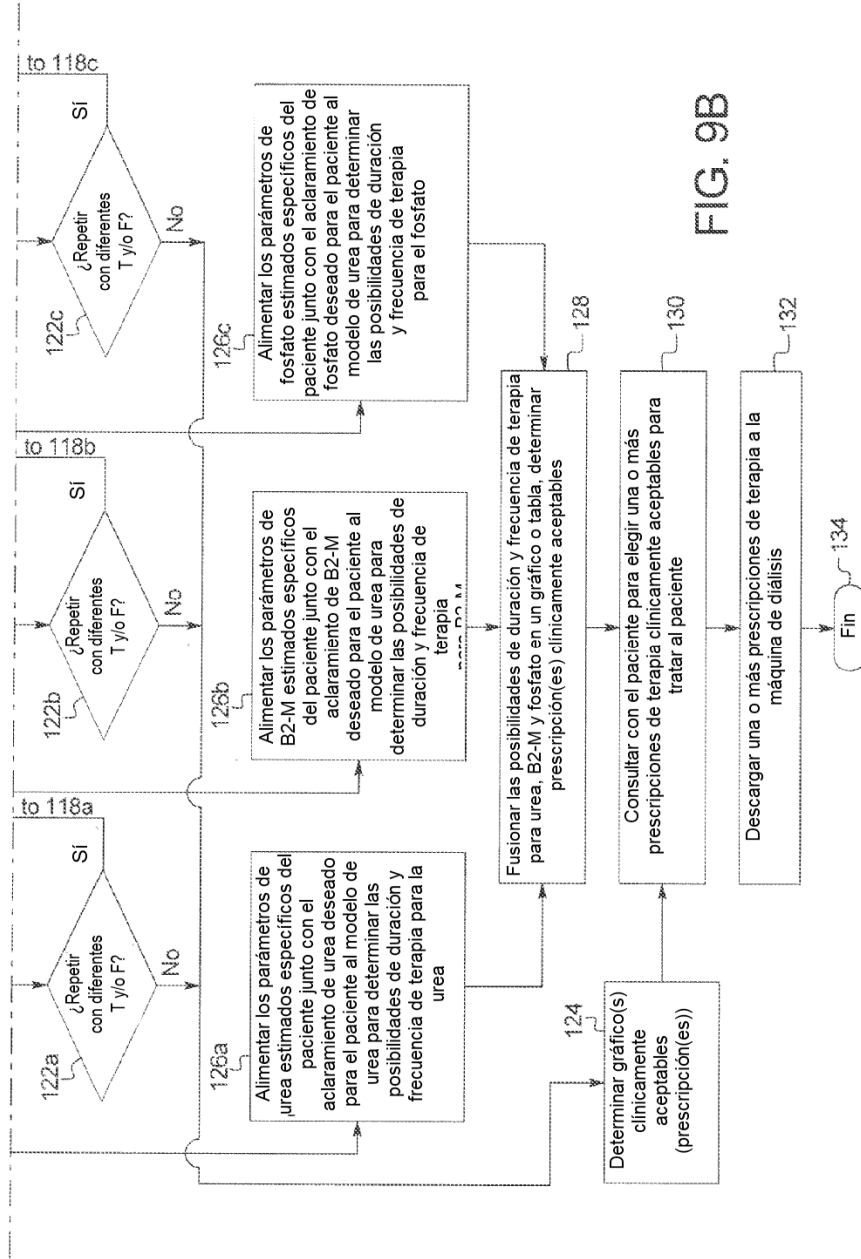


FIG. 9B

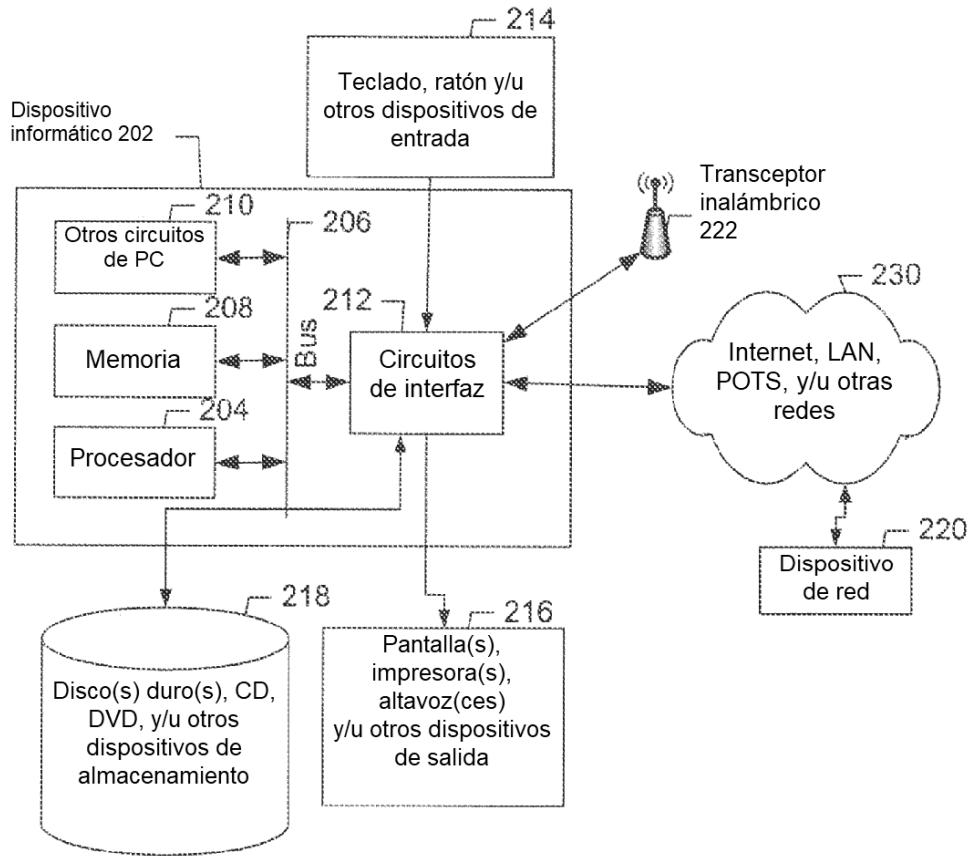


FIG. 10

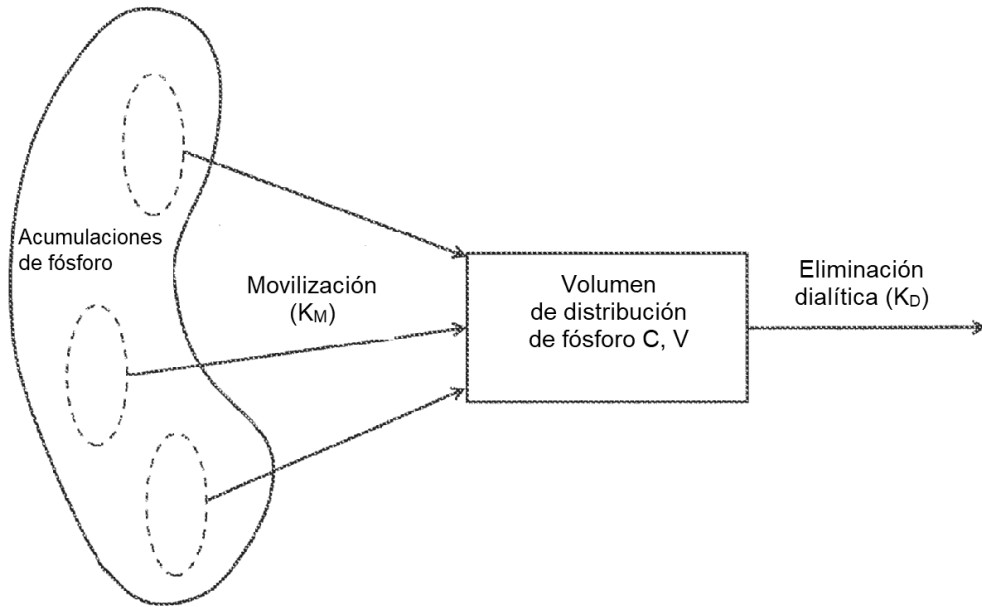


FIG. 11

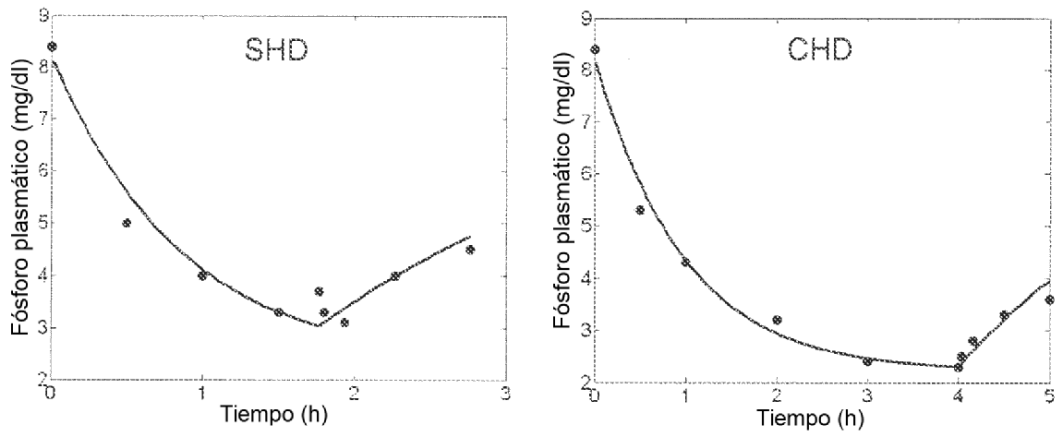


FIG. 12

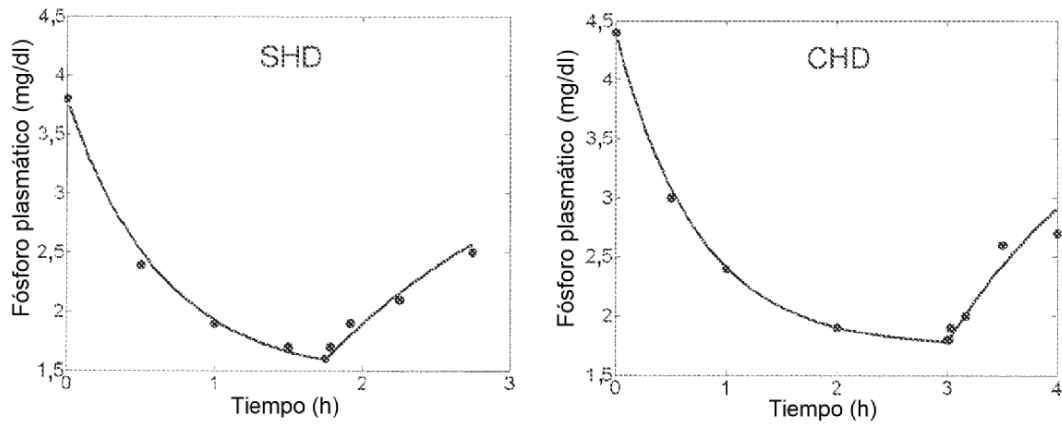


FIG. 13



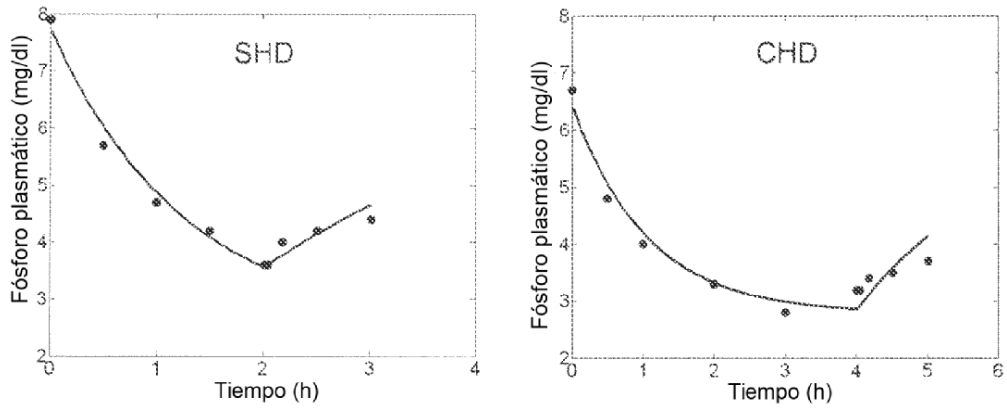


FIG. 14

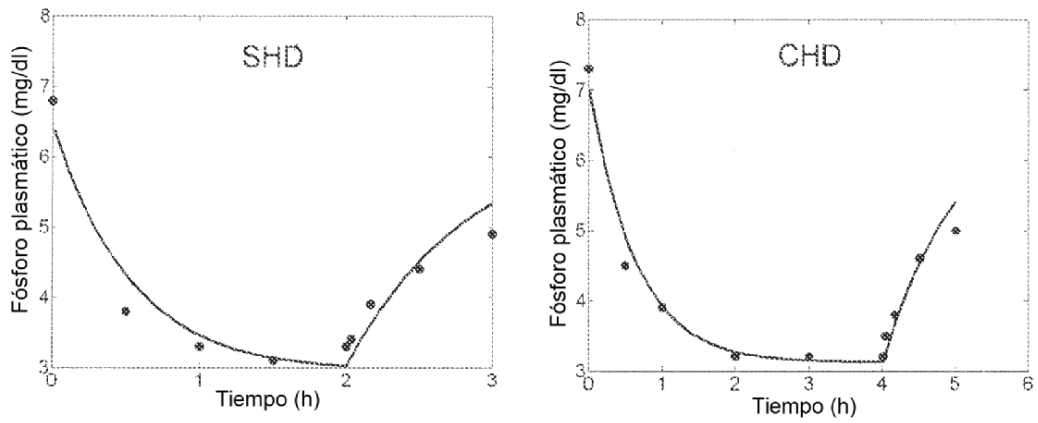


FIG. 15

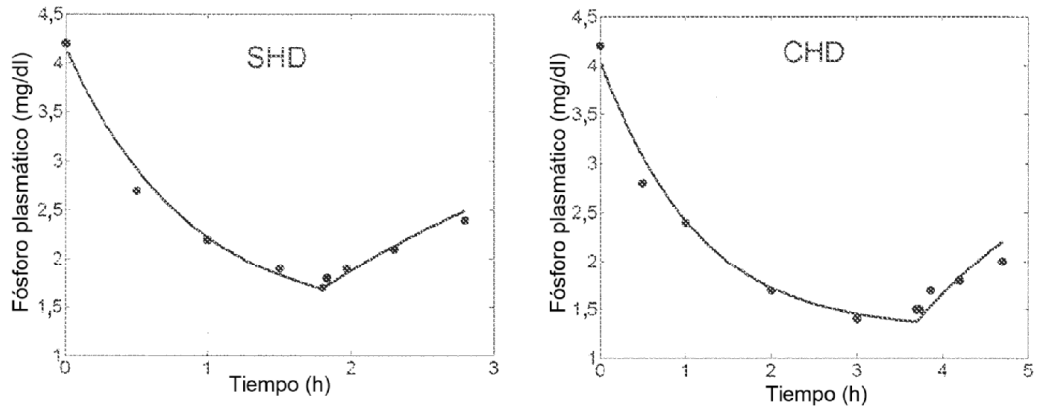


FIG. 16

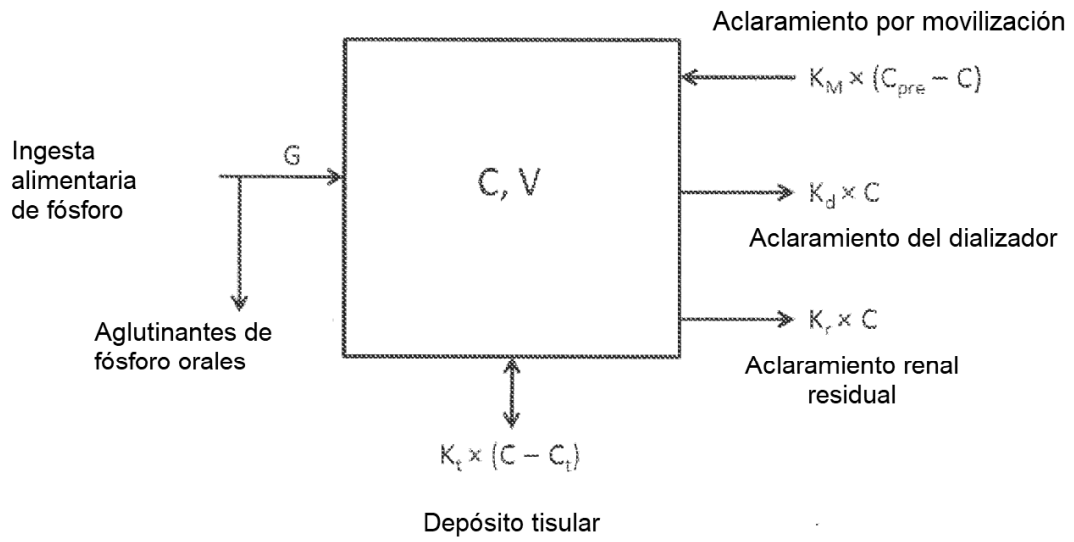


FIG. 17

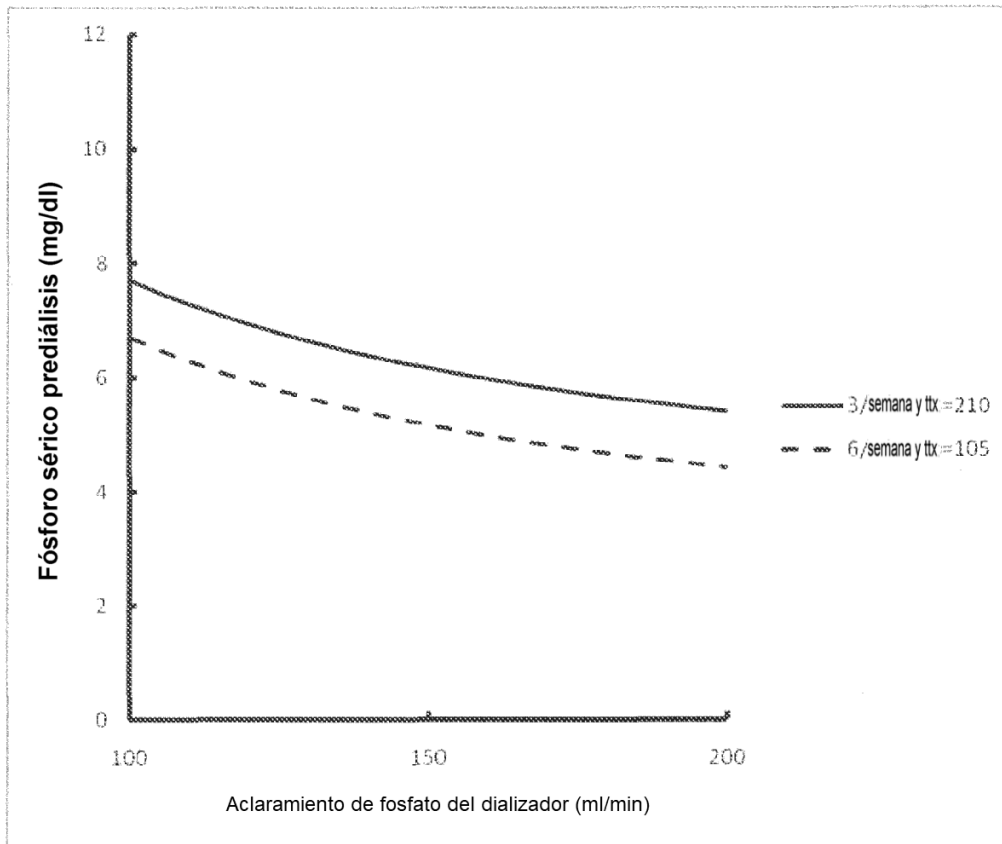


FIG. 18

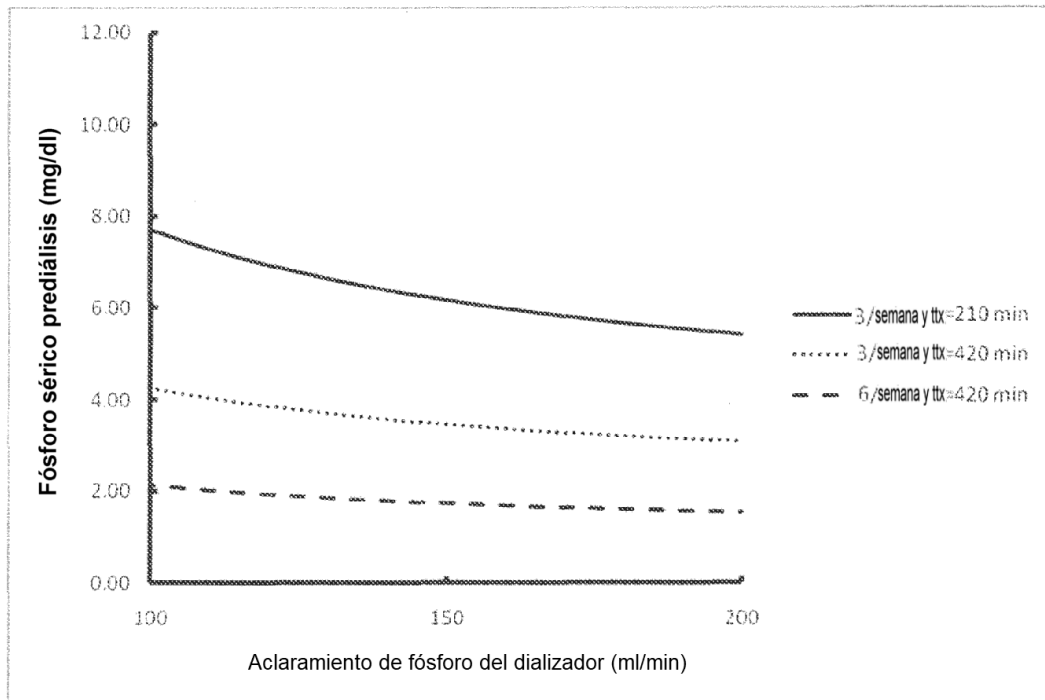


FIG. 19

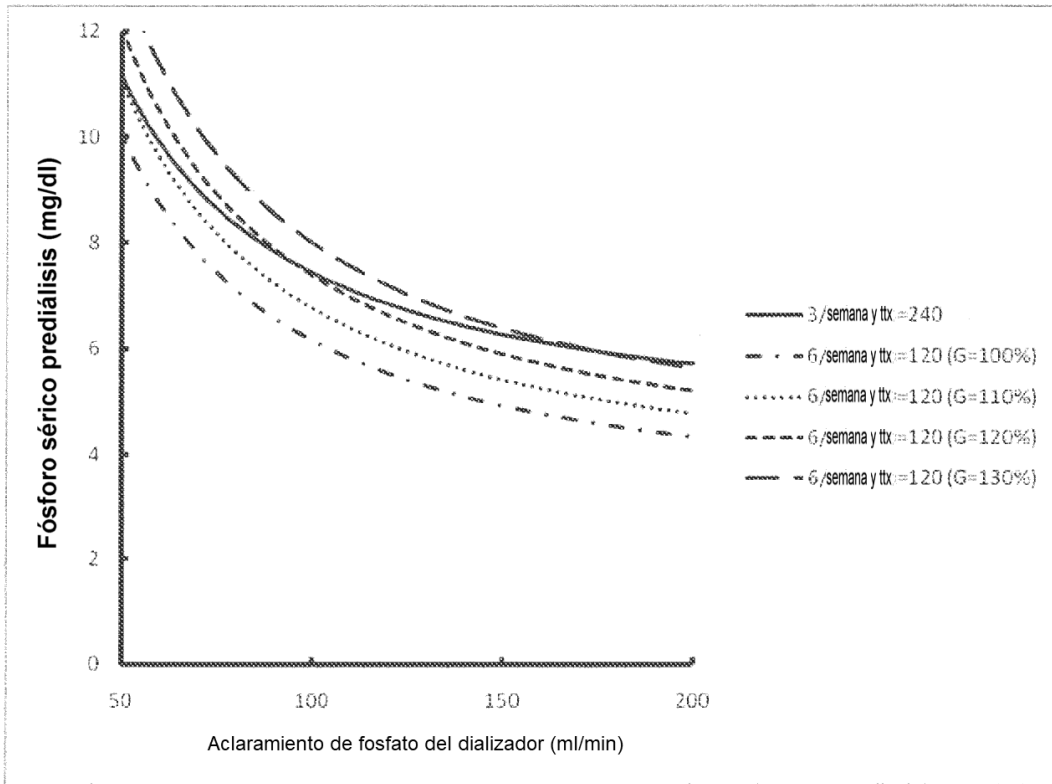


FIG. 20

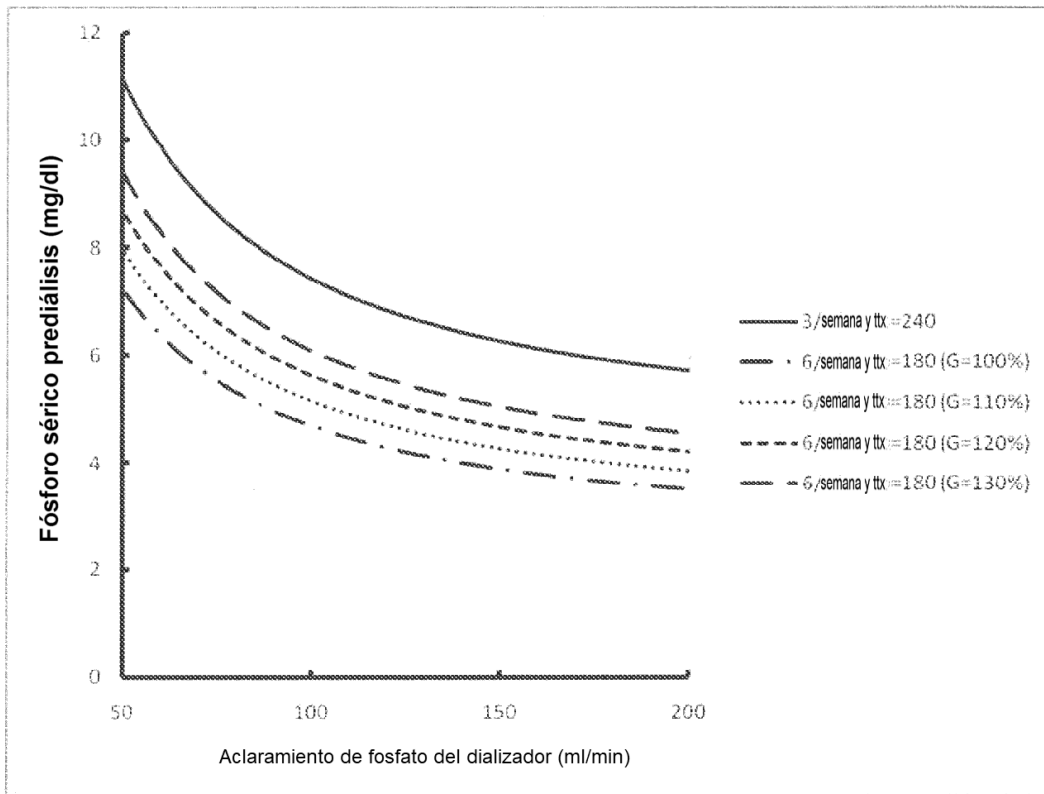


FIG. 21

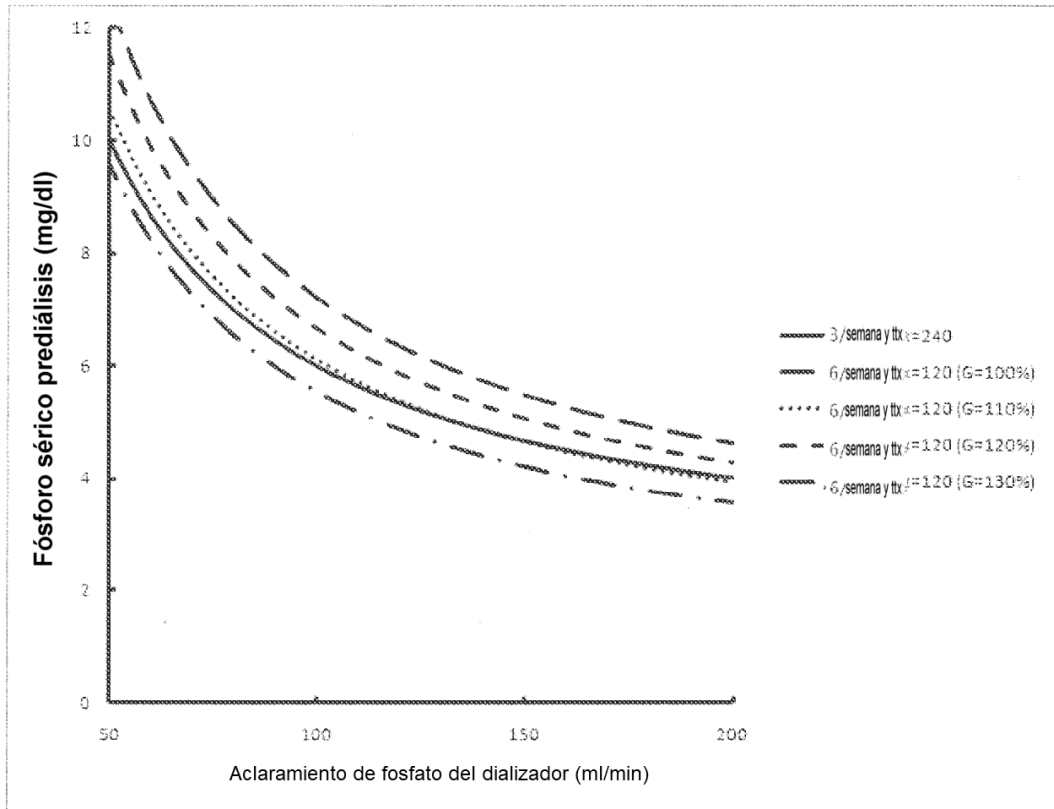


FIG. 22



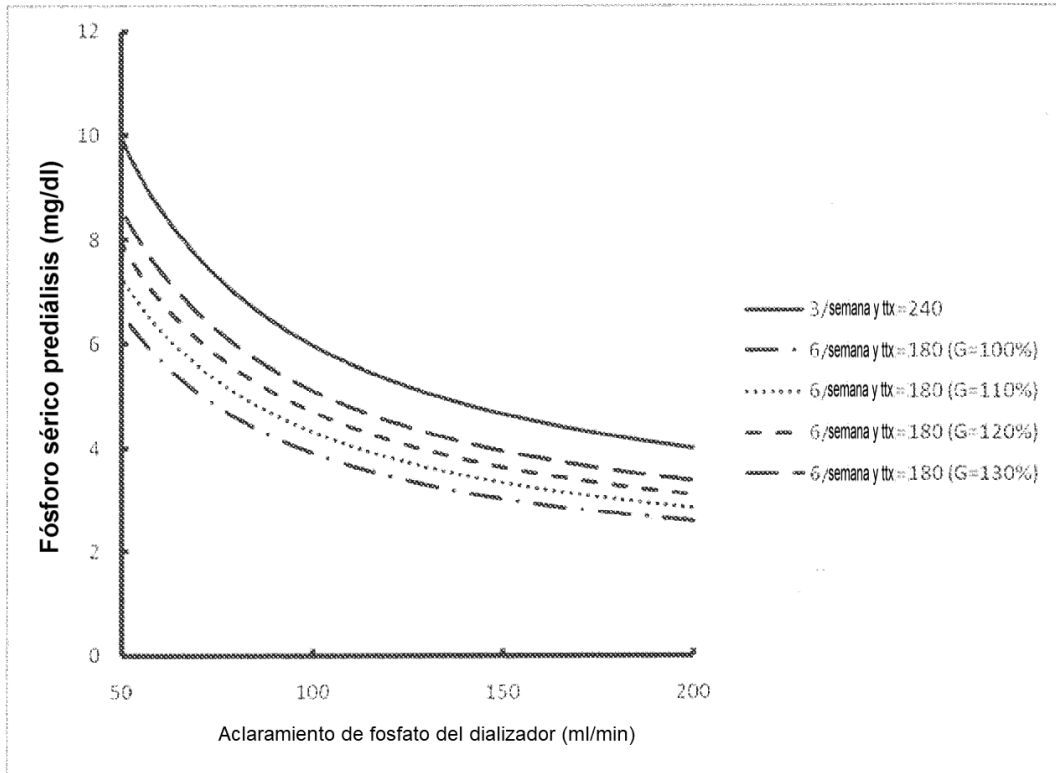


FIG. 23

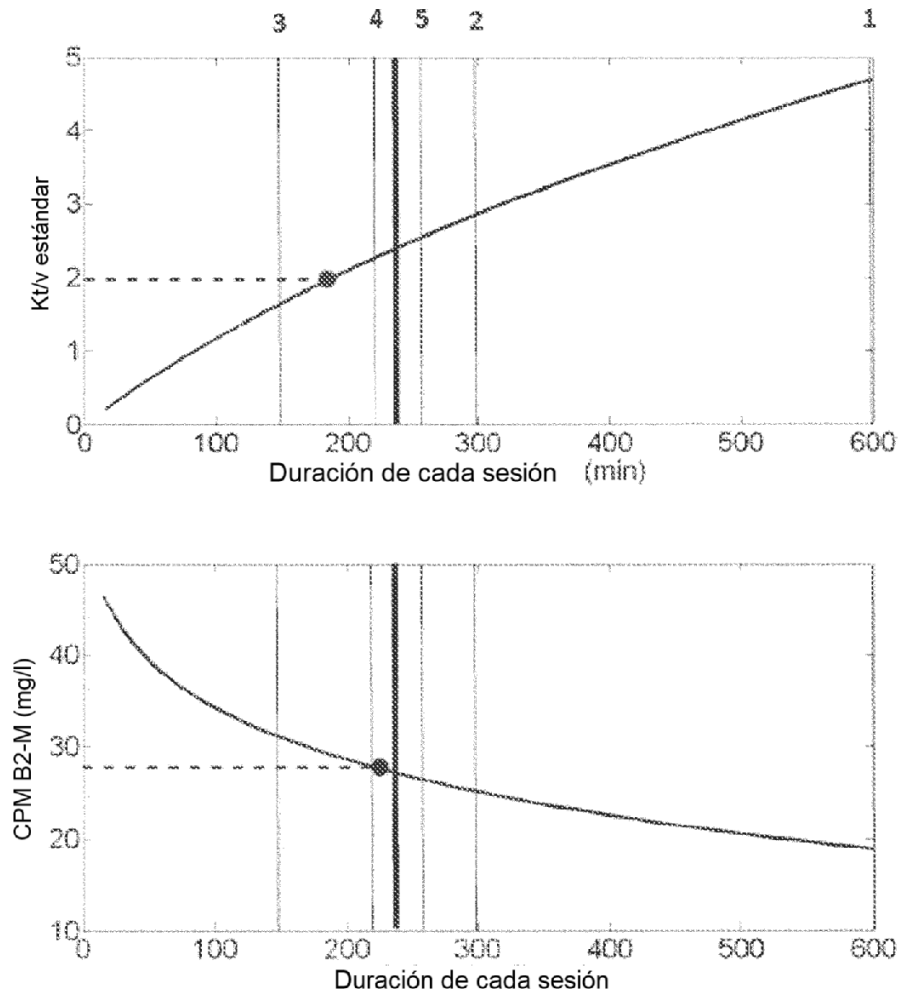


FIG. 24

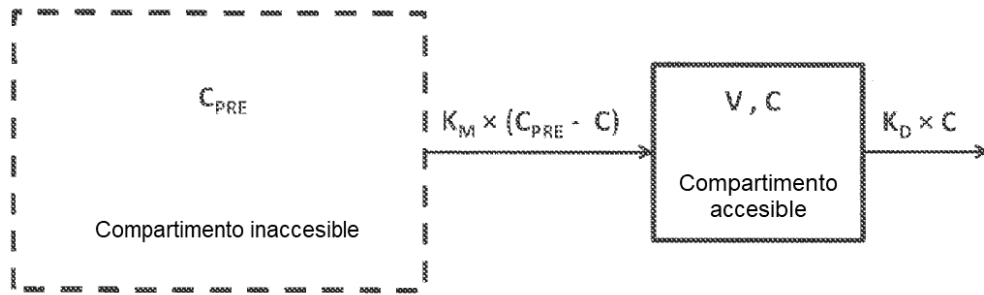


FIG. 25

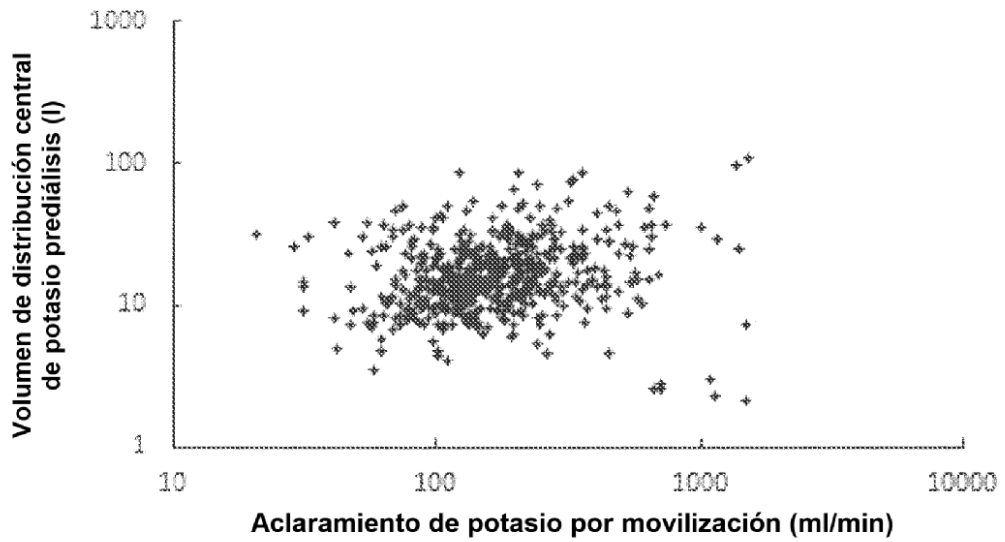


FIG. 26

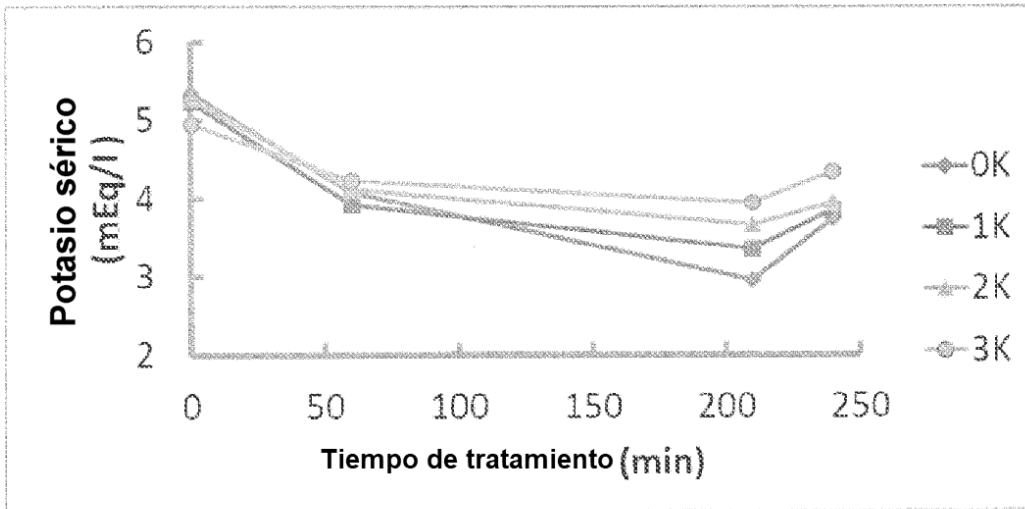


FIG. 27

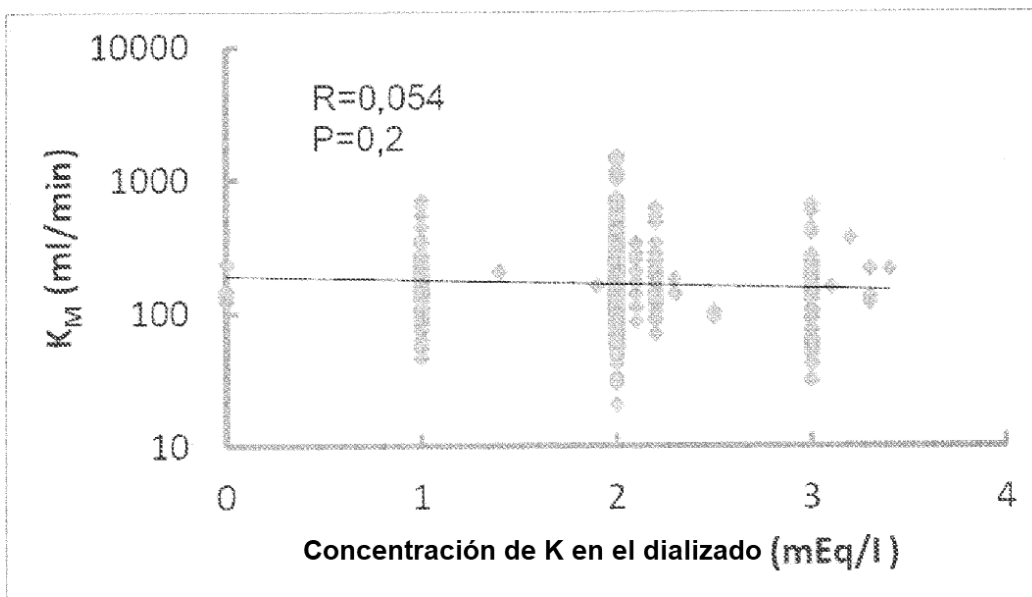


FIG. 28

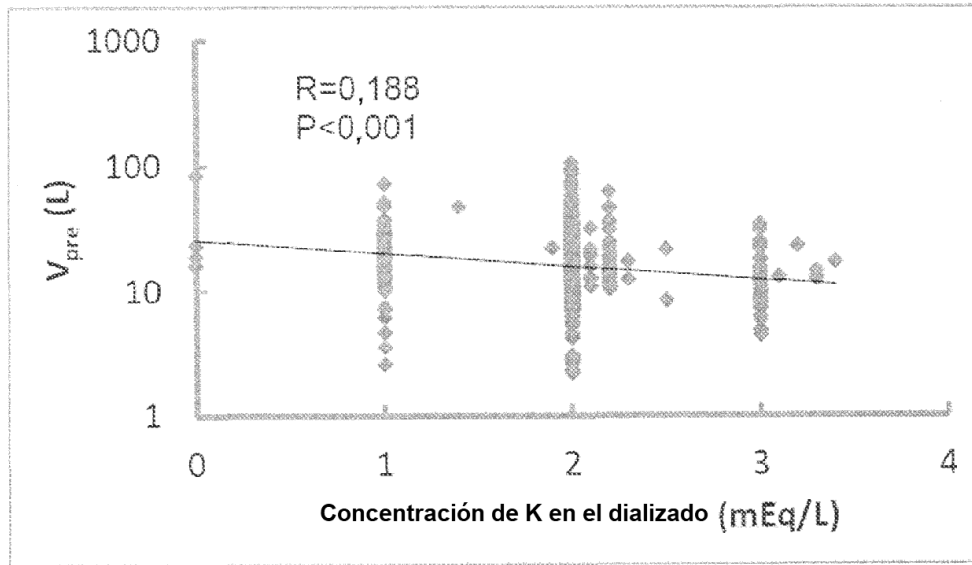


FIG. 29

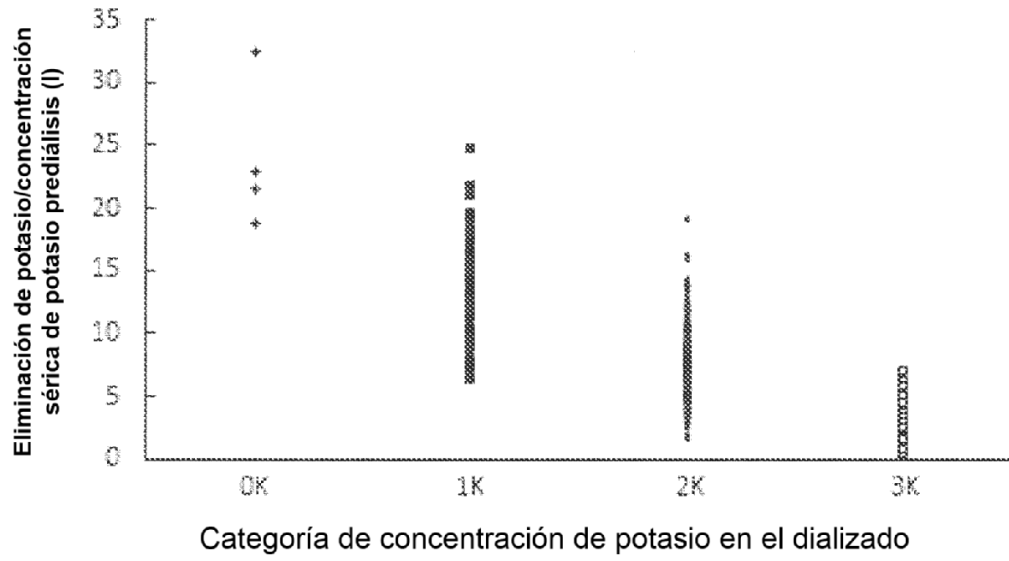


FIG. 30

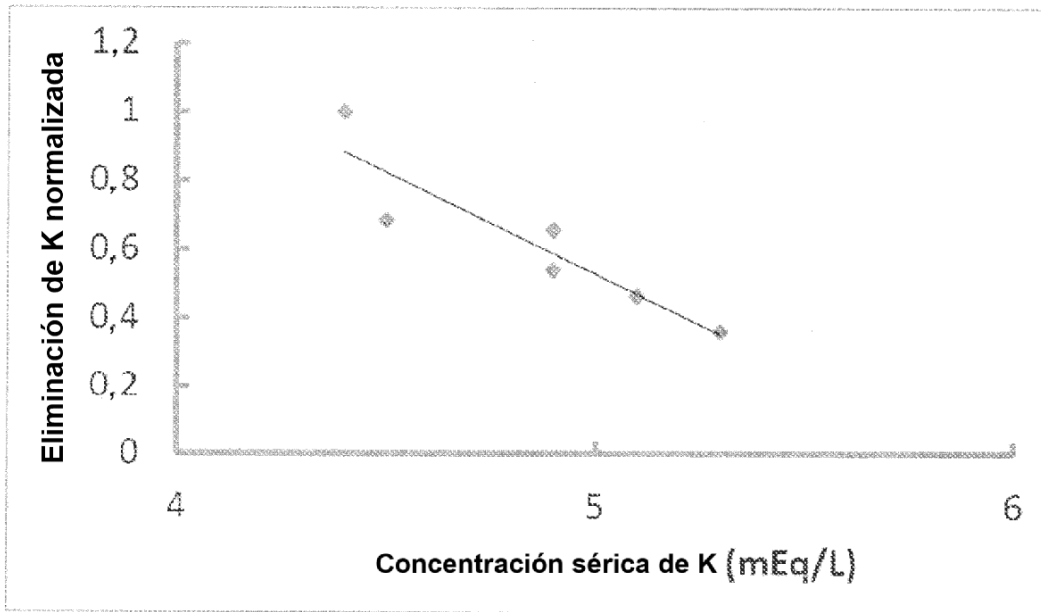


FIG. 31