

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 852**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2016 PCT/EP2016/061568**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16188950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2016 E 16724071 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3302605**

54 Título: **Aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo I**

30 Prioridad:

25.05.2015 SE 1550667

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

23.06.2020

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

Magistratsvägen 16

226 43 Lund, SE

72 Inventor/es:

**ROVATTI, PAOLO;
SURACE, ALESSANDRO;
LODI, CARLO ALBERTO;
WALLENBORG, ANDERS;
NILSSON, ANDERS;
SOLEM, KRISTIAN;
STERNBY, JAN y
HERTZ, THOMAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 768 852 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

Aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo I

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo y a un procedimiento para controlar el aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo.

10 En particular, la invención puede utilizarse para regular la conductividad de un líquido de diálisis durante un tratamiento de hemodiálisis o hemodiafiltración.

15 En más detalle, el aparato y el procedimiento están adaptados particularmente para regular de manera adecuada la concentración de sodio en el líquido de diálisis, particularmente para llevar a cabo un tratamiento de diálisis isotónico o isonatrémico o isonatrálémico.

Antecedentes de la invención

20 Los riñones cumplen muchas funciones, incluyendo la eliminación de agua, la excreción de catabolitos (o productos de desecho del metabolismo, por ejemplo urea y creatinina), la regulación de la concentración de los electrolitos en la sangre (por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio, bicarbonatos, fosfatos, cloruros) y la regulación del equilibrio ácido/base dentro del organismo, que se obtiene en particular mediante la eliminación de ácidos débiles y mediante la producción de sales de amonio.

25 En individuos que ya no utilizan sus riñones, porque ya no funcionan estos mecanismos de excreción y regulación, el organismo acumula agua y productos de desecho del metabolismo y hay un exceso de electrolitos, así como, en general, acidosis, disminuyendo el pH del plasma en sangre, por debajo de 7,35 (el pH de la sangre varía normalmente dentro de unos límites estrechos de entre 7,35 y 7,45).

30 Con el fin de superar la disfunción renal, normalmente se recurre a un tratamiento de la sangre que implica la circulación extracorpórea a través de un intercambiador que tiene una membrana semipermeable (dializador) en el que la sangre del paciente se hace circular en un lado de la membrana y en el otro lado se hace circular un líquido de diálisis, que comprende los electrolitos principales de la sangre en concentraciones cercanas a las de la sangre de un sujeto sano.

35 Además, se crea una diferencia de presión entre los dos compartimentos del dializador que están delimitados por la membrana semipermeable, de modo que una fracción del fluido plasmático pasa mediante ultrafiltración a través de la membrana al compartimento que contiene el líquido de diálisis.

40 El tratamiento de la sangre que tiene lugar en un dializador con respecto a los productos de desecho del metabolismo y los electrolitos se obtiene por dos mecanismos de transporte molecular a través de la membrana.

45 Por un lado, las moléculas migran desde el líquido en el que su concentración es mayor hasta el líquido en el que su concentración es menor. Esto se denomina transporte difusivo.

Por otro lado, determinados catabolitos y determinados electrolitos se arrastran por el fluido plasmático que se filtra a través de la membrana por el efecto de la diferencia de presión creada entre los dos compartimentos del intercambiador. Esto se denomina transporte convectivo.

50 Por tanto, tres de las funciones mencionadas anteriormente del riñón, concretamente la eliminación de agua, la excreción de catabolitos y la regulación de la concentración electrolítica de la sangre, se realizan en un dispositivo convencional de tratamiento de la sangre mediante la combinación de diálisis y filtración de la sangre (esta combinación se denomina hemodiálisis).

55 En cuanto a la regulación del equilibrio ácido/base dentro del organismo, el enfoque adoptado para superar la insuficiencia renal es actuar sobre un mecanismo mediante el cual se regula el equilibrio ácido/base dentro del organismo, consistiendo este mecanismo en los sistemas de amortiguación de la sangre, comprendiendo el principal ácido carbónico, como ácido débil, asociado con su sal alcalina, bicarbonato. Este es el motivo por el cual, con el fin de corregir la acidosis en un paciente con insuficiencia renal, se le administra bicarbonato a través de la vía vascular, directa o indirectamente, durante una sesión de hemodiálisis.

60 Además, cabe destacar que el sodio es el soluto iónico principal del volumen extracelular. Por la búsqueda en la bibliografía y según los principales líderes de opinión en el campo de la diálisis, la determinación de la concentración de sodio en el fluido de diálisis que debe utilizarse durante el tratamiento de diálisis es uno de los principales retos de la prescripción de la diálisis.

65

La concentración de sodio en el fluido de diálisis afecta significativamente al equilibrio de sodio y a la hidratación intracelular del paciente con implicaciones en la tolerancia a la hemodiálisis y también en la supervivencia de los pacientes a largo plazo.

5 La prescripción hipertónica de sodio en el fluido de diálisis dará como resultado un equilibrio de sodio positivo seguido de un desplazamiento de agua desde el compartimento intracelular al extracelular. La deshidratación intracelular aumenta la liberación de vasopresina y provoca sed con la consecuencia de una mayor ganancia de peso entre diálisis e hipertensión.

10 Por el contrario, una concentración de sodio demasiado baja en el fluido de diálisis (es decir, hipotónica) provocará un gradiente de sodio negativo con un desplazamiento de agua al compartimento intracelular, responsable de calambres durante la diálisis, dolor de cabeza, hipovolemia y riesgo de hipotensión.

15 Una de las opiniones actuales es la idea de que el equilibrio de sodio debería mantenerse a cero durante un tratamiento de diálisis: esto se basa en la denominada teoría del "valor de referencia de sodio", según la cual tanto los sujetos sanos como los pacientes de diálisis tienden a mantener una concentración estable de sodio extracelular.

20 Como se mencionó anteriormente, el sodio se elimina durante la diálisis a través de convección y difusión. El proceso principal de eliminación de sodio durante la diálisis es convectivo. Si se supone que el fluido de ultrafiltrado es básicamente isotónico, la convección no cambia la tonicidad del fluido extracelular.

Existe la necesidad de ayudar al médico a prescribir una composición "fisiológica" del fluido de diálisis para tratar al paciente.

25 Además, una segunda necesidad es disponer de una terapia basada en biosensores que sea sencilla de utilizar y esté diseñada también para operarios que no tengan mucha experiencia o que trabajen en salas de diálisis llenas y muy ocupadas.

30 Para solucionar al menos parcialmente los inconvenientes mencionados anteriormente, el documento US 4508622 enseña un dispositivo de diálisis en el que puede determinarse la composición de electrolitos de los fluidos sin tratar y tratados que se transportan a través del dializador y la composición de la solución de diálisis puede adaptarse a los requisitos del paciente.

35 Se proporciona un primer detector de electrolitos (celda de conductividad) aguas arriba del dializador y se proporciona un segundo detector de electrolitos (celda de conductividad) aguas abajo del dializador. Cada detector está acoplado a un elemento de lectura a través del cual pueden observarse los dos valores de la solución de diálisis y finalmente controlarse. En más detalle, el aparato según el documento US 4508622 consiste esencialmente en una unidad para la producción de la solución de diálisis y un dializador conectado a la unidad y seguido aguas abajo de una bomba para producir un vacío en el dializador en el lado del fluido de diálisis. El detector montado aguas arriba del dializador, y conectado con una unidad de control, mide la conductividad de la solución de diálisis total.

40 Un segundo detector está montado aguas abajo del dializador y está conectado con un comparador que, a su vez, está conectado a una unidad de diferenciación. Se proporciona una señal de control por la unidad de diferenciación a la unidad de control si existe una diferencia en la unidad de diferenciación que se desvíe del valor nominal predeterminado.

45 Durante la circulación del fluido de diálisis, si el detector genera una señal para la unidad de evaluación y posteriormente para la unidad de diferenciación que se desvíe por una determinada cantidad de la señal generada por el detector, es decir, aparece una diferencia en el valor que se desvía del valor predeterminado para la unidad de diferenciación, la unidad de diferenciación activa la unidad de control, que a su vez enciende o apaga la bomba de concentrado en función de la mayor o menor concentración en la solución de diálisis que debe producirse. Una de las implementaciones descritas es un tratamiento en el que el fluido de diálisis tiene la misma conductividad de la sangre y del fluido de diálisis utilizado.

50 Sin embargo, el fluido de diálisis y la sangre alcanzan la misma conductividad después de un determinado periodo de tiempo que claramente afecta al contenido de sodio en plasma antes de la diálisis. Por tanto, el procedimiento descrito en el documento US 4508622 no es propiamente un tratamiento de diálisis 'isoconductor'.

55 En cualquier caso, se ha demostrado que la diálisis 'isoconductor' lleva a una carga de sodio no deseada en el paciente.

60 Además, los dispositivos de la técnica anterior incluyen aparatos de diálisis en los que se controla la conductividad del fluido de diálisis con el fin de alcanzar una conductividad plasmática deseada tras la diálisis, es decir, una conductividad (o concentración de sodio) de la sangre del paciente al final del tratamiento de diálisis.

65

Se conoce, por ejemplo por el documento EP 1389475, un aparato de diálisis dotado de un sistema de conductividad que calcula la conductividad del fluido de diálisis (correspondiente a la concentración de sodio en el fluido de diálisis) a partir de mediciones periódicas de la concentración en sangre de sodio lo que permite que el nivel de sodio del paciente alcance un valor prescrito al final de la sesión.

5 Este aparato de diálisis incluye una bolsa y una bomba para la infusión en un paciente de una solución de infusión que contiene sodio a una concentración determinada y conocida.

10 También se proporciona una estructura para determinar la concentración de sodio $[Na^+]_{dial}$ del líquido de diálisis de modo que el organismo del paciente tienda a una concentración de sodio deseada $[Na^+]_{des}$, en función del dializado D para sodio del dializador, de la concentración de sodio deseada $[Na^+]_{des}$ dentro del organismo del paciente, del caudal de infusión y de la concentración de sodio $[Na^+]_{sol}$ de la solución de infusión.

15 Una unidad de control acciona la bomba para regular la concentración de sodio del líquido de diálisis de modo que esta concentración sea igual (tienda a) la concentración determinada $[Na^+]_{dial}$.

Como se mencionó anteriormente, uno de los problemas del aparato de diálisis de la técnica anterior comentada es actualmente la elección del objetivo apropiado de conductividad plasmática tras la diálisis.

20 El documento EP 2377563 da a conocer un aparato de diálisis que comprende una unidad de tratamiento de sangre con un dispositivo de preparación en línea para preparar un fluido de diálisis que contiene sodio y que comprende una sección de preparación de diálisis para regular la concentración de sodio en el fluido de diálisis. El circuito de sangre está configurado para hacer circular la sangre extracorpórea a través de la cámara de sangre; unos medios de control determinan un valor representativo de la concentración de sodio en la sangre y están programados para
25 accionar la sección de preparación de diálisis en función del valor determinado de sodio en plasma, de modo que la concentración de una sustancia en el fluido de diálisis tienda a la concentración de la sustancia en la sangre.

30 El contenido de sodio en plasma se determina midiendo las conductividades de entrada y salida del fluido de diálisis aguas arriba y aguas abajo del dializador, cambiando a continuación la conductividad aguas arriba del filtro por una etapa prefijada y midiendo una segunda vez las conductividades de entrada y salida del fluido de diálisis aguas arriba y aguas abajo del dializador con el valor de conductividad modificado.

35 Con los procedimientos descritos, por ejemplo en el documento EP 547025 o el documento EP 920877, es posible determinar la conductividad del plasma y por tanto, regular de manera adecuada la sección de preparación del fluido de diálisis.

40 Sin embargo, el sistema descrito cambia la conductividad y tonicidad de la sangre puesto que el fluido de diálisis entra en contacto y realiza un intercambio significativo con la sangre antes del cálculo de la conductividad del plasma; el efecto sobre la conductividad del plasma es, en cierta medida, proporcional a la diferencia entre las conductividades de la sangre y del fluido de diálisis.

45 Finalmente, el documento US 8182692 describe un aparato de diálisis que proporciona un tratamiento en el que se obtiene un fluido de diálisis con una concentración de sodio sustancialmente igual a la concentración de sodio actual estimada en la sangre del paciente poniendo el fluido de diálisis en comunicación con la sangre del paciente a través de la membrana semipermeable para realizar un tratamiento de diálisis en la sangre del paciente sin alterar sustancialmente la concentración de sodio de la sangre del paciente durante la realización del tratamiento de diálisis.

50 En más detalle, un dispositivo de suministro de solución, que contiene una solución de prueba de conductividad, se pone selectivamente en comunicación con el dializador y la sangre que fluye en el mismo.

55 Según esta patente, cualquier sujeto, incluyendo pacientes de hemodiálisis, tiene un nivel fijo de sodio en su organismo, denominado "valor de referencia". El valor de referencia de un sujeto tiende a permanecer relativamente constante, y los niveles de sodio que se desvían demasiado del valor de referencia pueden producir malestar en el sujeto. Dado lo anterior, el procedimiento de la técnica anterior incluye hacer que la sangre fluya a través del conducto de sangre del dializador y hacer fluir la solución de prueba de conductividad en el sentido opuesto a través del dializador.

60 Unos detectores de conductividad miden la conductividad de la solución de prueba de conductividad cuando la solución entra y sale del dializador. La solución de prueba de conductividad se formula de modo que los solutos eléctricamente conductores diferentes del sodio en la sangre del paciente tengan un efecto reducido o ninguno sobre las mediciones de conductividad de la solución de prueba de conductividad.

65 Según el documento US 8182692, debido a las concentraciones muy parecidas de los solutos eléctricamente conductores, tales como fosfato, sulfato, bicarbonato, potasio, calcio y magnesio, en la solución de prueba de conductividad y en la sangre del paciente, se produce una difusión reducida de estos solutos eléctricamente

conductores a través de la membrana. Por consiguiente, las mediciones de conductividad de la solución de prueba de conductividad están estrechamente correlacionadas con el nivel de sodio en la sangre del paciente.

5 Por tanto, la solución de prueba de conductividad se utiliza exclusivamente para determinar con precisión el nivel de sodio en la sangre del paciente en función del cambio en la conductividad a través del dializador de la solución de prueba de conductividad.

10 A continuación, la unidad de control determina el nivel de sodio en la sangre del paciente en función de los valores de conductividad medidos.

Después de determinar la concentración de sodio en la sangre del paciente, el fluido de diálisis puede prepararse para incluir una concentración de sodio sustancialmente igual a la concentración de sodio que se ha determinado que existe en la sangre del paciente.

15 Además, el documento US2012/018379 da a conocer un aparato y un procedimiento para la determinación y regulación de la concentración de una sustancia disuelta (por ejemplo, sodio) en un circuito de fluido de diálisis de una máquina de hemodiálisis.

20 El usuario fija previamente el intervalo de regulación de sodio antes del inicio de la diálisis utilizando un valor estimado para el sodio en el fluido de diálisis necesario para alcanzar el estado isonatrémico o una medición de laboratorio del sodio en el paciente o un valor determinado por la regulación de tratamientos anteriores. Además, se introduce el volumen de distribución del paciente para la aplicación del modelo para la corrección del equilibrio difusivo. Además, se fijan las concentraciones iniciales de bicarbonato y potasio en el paciente. Proceden de un análisis por medio de un analizador de gases en sangre antes del inicio del tratamiento de diálisis.

25 Después del inicio del tratamiento, se determinan el flujo de fluido de diálisis y la conductividad aguas arriba y aguas abajo del dializador y tiene lugar un cálculo actualizado de la concentración de bicarbonato y potasio actual en el paciente suponiendo que el aclaramiento de potasio corresponde al aclaramiento de sodio y que el aclaramiento de bicarbonato corresponde al 70% del aclaramiento de sodio. El aclaramiento de sodio del flujo de sangre se estima hasta la presencia de la primera medición de aclaramiento.

30 Entonces, el cálculo del equilibrio de conductividad y del término de corrección para el intercambio de iones y por tanto, para el equilibrio de sodio, tiene lugar a partir de estos datos.

35 A continuación, la conductividad de los fluidos medida aguas arriba y aguas abajo, el equilibrio de sodio y el término de corrección para la conductividad del fluido de diálisis aguas abajo del dializador son los valores de entrada para la regulación del sodio. La conductividad deseada así determinada se convierte finalmente en un valor deseado para el sodio del dializado teniendo en cuenta la composición del concentrado de diálisis y este valor fijado previamente se transmite a una unidad de dosificación para la preparación del fluido de diálisis.

40 El documento US2014263064 A1 describe un aparato de diálisis que tiene un sensor de conductividad de diálisis nueva y de dializado más un sensor de concentración de sodio. Los sensores de conductividad están situados a lo largo de la línea de dializado del circuito de dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador. Una vez que el tratamiento de hemodiálisis está en marcha de modo que tanto la sangre como el dializado se desplacen a través del dializador, se realiza una determinación de dializado en línea utilizando los sensores de conductividad, y se deduce un valor de aclaramiento basándose en el caudal de dializado, caudal de ultrafiltración, las conductividades del dializado tras el dializador durante una etapa de subida y etapa de bajada estable en la conductividad, las conductividades del dializado antes del dializador durante las etapas de subida y bajada estable en la conductividad. Después de completar el aclaramiento del dializado, se permite la estabilización de la conductividad del dializado. Posteriormente, se mide la concentración de sodio con el sensor de concentración en la línea de dializado tanto aguas arriba como aguas abajo del dializador. Tras la medición de la concentración de sodio, el controlador calcula la concentración de sodio en sangre basándose en la concentración de sodio del dializado nuevo y la concentración de sodio del dializado utilizado.

55 El artículo científico "Evaluation of Plasma Sodium Concentration During Hemodialysis by Computerization of Dialysate Conductivity" - GOUREAU Y ET AL, ASAIO TRANSACTIONS, HARPER Y ROW PUBLISHERS, HAGERSTOWN, MD, EE.UU., vol. 36, n.º 3, 1 de julio de 1990 (01/07/1990), páginas 444-447, XP000204537, describe un modelado cinético basado en el equilibrio de masa de sodio y los cambios de conductividad en la salida del dializado en comparación con la entrada del dializado, lo que lleva a la predicción de la conductividad del agua en plasma de la entrada de sangre. Según el artículo, la conductividad total obtenida de las conductividades iónicas parciales puede expresarse como diferencia entre la conductividad en la entrada del dializador y una diferencia ponderada de la conductividad de diálisis de entrada y salida. El peso es una función de los caudales de diálisis y ultrafiltración y del dializado.

65

Sumario

5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo que pueda realizar automáticamente un ajuste adecuado del contenido en el fluido de diálisis de una sustancia, particularmente una sustancia iónica, presente también en la sangre.

10 En detalle, un objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo con una herramienta adecuada que ayude al médico a prescribir una composición "fisiológica" del fluido de diálisis, particularmente para llevar a cabo un tratamiento de diálisis isotónico, isonatémico o isonatrálémico.

15 Un objetivo adicional de la invención es poner a disposición un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo dotado de una terapia seleccionable basada en biosensores que sea sencilla de utilizar y esté diseñada para operarios que no tengan mucha experiencia o usuarios que trabajen en salas de diálisis llenas y muy ocupadas.

Un objetivo de la invención es proporcionar una máquina para el tratamiento de sangre extracorpóreo configurada para realizar automáticamente un ajuste automático adecuado de la conductividad del fluido de diálisis.

20 Un objetivo adicional de la invención es poner a disposición un aparato de diálisis que pueda proporcionar una entrega y un control automáticos de la prescripción de la diálisis, particularmente con el fin de reestablecer en cada sesión de diálisis el equilibrio de sodio-agua adecuado para el paciente.

25 Al menos uno de los objetivos indicados anteriormente se alcanza mediante un aparato según una o varias de las reivindicaciones adjuntas, individualmente o en cualquier combinación.

A partir de la siguiente descripción detallada de al menos una forma de realización de la invención, ilustrada a modo de ejemplo no limitativo en las figuras adjuntas de los dibujos se deducirán mejor características y ventajas adicionales de la presente invención.

30 Breve descripción de los dibujos

A continuación seguirá la descripción, con referencia a las figuras adjuntas, proporcionadas a modo de ejemplo no limitativo, en las que:

35 la figura 1 representa esquemáticamente un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo realizado según una forma de realización ilustrativa;

la figura 2 es un esquema que representa las etapas principales del procedimiento de la presente descripción;

40 la figura 3 es un diagrama que muestra valores de conductividad de fluido de diálisis y dializado al inicio del tratamiento cuando se realiza un cálculo según una forma de realización de la invención;

45 la figura 4 es un diagrama que muestra valores de conductividad de fluido de diálisis y dializado después de ajustar la concentración de sodio en el fluido de diálisis para llevar a cabo un tratamiento de diálisis isotónico.

Descripción detallada

50 La figura 1 ilustra un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo 1 en una forma de realización de la invención.

55 Se ilustra esquemáticamente un ejemplo de un circuito hidráulico 100, aunque cabe indicar que la estructura específica del circuito hidráulico 100 no es relevante para la presente invención y por tanto, podrían utilizarse otros circuitos diferentes a los mostrados específicamente en la figura 1 según las necesidades funcionales y de diseño de cada aparato médico individual.

El circuito hidráulico 100 muestra un circuito de fluido de diálisis 32 que presenta al menos una línea de suministro de diálisis 8, destinada a transportar un líquido de diálisis desde al menos una fuente 14 hacia una estación de tratamiento 15 en la que funcionan una o varias unidades de filtración 2, o dializadores.

60 El circuito de fluido de diálisis 32 comprende además al menos una línea de efluente de diálisis 13, destinada para el transporte de un líquido de dializado (dializado utilizado y líquido ultrafiltrado a partir de la sangre a través de una membrana semipermeable 5) desde la estación de tratamiento 15 hacia una zona de evacuación, indicada esquemáticamente con 16 en la figura 1.

65 El circuito hidráulico actúa conjuntamente con un circuito de sangre 17, también representado esquemáticamente en la figura 1 en sus partes componentes básicas. La estructura específica del circuito de sangre tampoco es

fundamental, con referencia a la presente invención. Por tanto, con referencia a la figura 1, se realiza una breve descripción de una posible forma de realización de un circuito de sangre, que sin embargo se proporciona meramente a modo de ejemplo no limitativo.

5 El circuito de sangre 17 de la figura 1 comprende una línea de retirada de sangre 6 diseñada para retirar la sangre de un acceso vascular 18 y una línea de retorno de sangre 7 diseñada para devolver la sangre tratada al acceso vascular 18.

10 El circuito de sangre 17 de la figura 1 comprende además una cámara primaria 3, o cámara de sangre, de la unidad de filtración de sangre 2, cuya cámara secundaria 4 está conectada al circuito hidráulico 100.

En más detalle, la línea de retirada de sangre 6 está conectada en la entrada de la cámara primaria 3, mientras que la línea de retorno de sangre 7 está conectada en la salida de la cámara primaria 3.

15 A su vez, la línea de suministro de diálisis 8 está conectada en la entrada de la cámara secundaria 4, mientras que la línea de efluente de diálisis 13 está conectada en la salida de la cámara secundaria 4.

20 La unidad de filtración 2, por ejemplo un dializador o un filtro de plasma o un hemofiltro o un hemodiafiltro, comprende, como se ha mencionado, las dos cámaras 3 y 4 que están separadas por una membrana semipermeable 5, por ejemplo de tipo de fibra hueca o de tipo placa.

El circuito de sangre 17 también puede comprender uno o varios separadores de aire 19: en el ejemplo de la figura 1 se incluye un separador 19 en la línea de retorno de sangre 7, aguas arriba de una válvula de seguridad 20.

25 Evidentemente pueden estar presentes otros separadores de aire en el circuito de sangre, por ejemplo situados a lo largo de la línea de retirada de sangre 6.

30 La válvula de seguridad 20 puede activarse para cerrar la línea de retorno de sangre 7 cuando, por ejemplo, por motivos de seguridad debe detenerse el retorno de sangre al acceso vascular 18.

El aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo 1 también puede comprender una o varias bombas de sangre 21, por ejemplo bombas de desplazamiento positivo como bombas peristálticas; en el ejemplo de la figura 1, se incluye una bomba de sangre 21 en la línea de retirada de sangre 6.

35 El aparato de la forma de realización descrita anteriormente también puede comprender una interfaz de usuario 22 (por ejemplo una interfaz gráfica de usuario o GUI) y una unidad de control 12, es decir, una unidad de control programada/programable, conectada a la interfaz de usuario.

40 La unidad de control 12 puede comprender, por ejemplo, una o varias unidades de microprocesador digitales o una o varias unidades analógicas u otras combinaciones de unidades analógicas y unidades digitales. Con referencia a modo de ejemplo a una unidad de microprocesador, una vez que la unidad ha ejecutado un programa especial (por ejemplo un programa procedente del exterior o directamente integrado en la tarjeta del microprocesador), la unidad está programada, definiendo una pluralidad de bloques funcionales que constituyen medios, estando diseñado cada uno para realizar las respectivas operaciones como mejor se describe en la siguiente descripción.

45 En combinación con una o varias de las características anteriores, el aparato médico también puede comprender un dispositivo de cierre que funciona, por ejemplo, en el circuito de sangre 17 y/o en el circuito de fluido de diálisis 32 y que puede ponerse en una primera condición de funcionamiento, en la que el dispositivo de cierre permite que un líquido fluya hacia la unidad de filtración 2, y una segunda posición operativa, en la que el dispositivo de cierre bloquea el paso de líquido hacia la unidad de filtración 2.

50 En este caso, la unidad de control 12 puede estar conectada al dispositivo de cierre y programada para accionar el dispositivo de cierre para que pase de la primera a la segunda condición operativa, en caso de detectar una condición de alarma.

55 En la figura 1 el dispositivo de cierre incluye la válvula de seguridad 20 (por ejemplo una válvula de solenoide) controlada por la unidad 12 como se describió anteriormente. Evidentemente puede utilizarse una válvula de otra naturaleza, bien una bomba oclusiva o bien un elemento adicional configurado para evitar y permitir selectivamente el paso de fluido.

60 Alternativa o adicionalmente a la válvula de seguridad 20, el dispositivo de cierre también puede comprender una línea de derivación 23 que conecte la línea de suministro de fluido de diálisis 8 y la línea de efluente de dializado 13 evitando el dializador, y uno o varios elementos de comprobación de fluido 24 conectados a la unidad de control 12 para abrir y cerrar selectivamente la línea de derivación 23. Los componentes (línea de derivación 23 y elementos de comprobación de fluido 24), que pueden ser alternativos o adicionales a la presencia de la válvula de seguridad 20 se representan mediante una línea discontinua en la figura 1.

- Los elementos de comprobación 24 controlados por la unidad de control cierran el paso de fluido hacia la zona de tratamiento y conectan la fuente 14 directamente con la línea de efluente de diálisis 13 a través de la línea de derivación 23.
- 5 De nuevo, con el objetivo de controlar el paso de fluido hacia la unidad de filtración 2, puede incluirse una bomba de fluido de diálisis 25 y una bomba de dializado 26, ubicadas respectivamente en la línea de suministro de fluido de diálisis 8 y en la línea de efluente de dializado 13 y también conectadas operativamente a la unidad de control 12.
- 10 El aparato también comprende un dispositivo de preparación del fluido de diálisis 9 que puede ser de cualquier tipo conocido, por ejemplo incluyendo una o varias fuentes de concentrado 27, 28 y respectivas bombas de concentrado 29, 30 para el suministro, así como al menos un sensor de conductividad 35.
- 15 Evidentemente, de manera equivalente pueden utilizarse otros tipos de dispositivos de preparación del fluido de diálisis 9, con una única fuente de concentrado o fuentes de concentrado adicionales y/o una única o varias bombas.
- 20 Como el aparato de diálisis puede comprender varias fuentes de líquido 14 (por ejemplo una o varias fuentes de agua, una o varias fuentes de concentrado 27, 28, una o varias fuentes 33 de líquidos desinfectantes) conectadas a la línea de suministro de diálisis 8 con respectivas líneas de suministro 36, 37 y 38, el aparato puede mostrar, en cada línea de suministro, un respectivo elemento de comprobación (no se muestran todos) y comprender, por ejemplo, un elemento de válvula 31 y 34 y/o una bomba oclusiva.
- 25 El dispositivo de preparación 9 puede ser cualquier sistema conocido configurado para la preparación en línea de fluido de diálisis a partir de agua y concentrados.
- 30 La línea de suministro de diálisis 8 conecta mediante fluido el dispositivo de preparación 9 para preparar el fluido de diálisis a la unidad de filtración 2. El dispositivo de preparación 9 puede ser, por ejemplo, el descrito en la patente estadounidense n.º US 6123847.
- 35 Como se muestra, la línea de suministro de diálisis 8 conecta el dispositivo de preparación 9 para preparar el fluido de diálisis a la unidad de filtración 2 y comprende una línea principal 40 cuyo extremo aguas arriba pretende conectarse a una fuente 14 de agua corriente.
- 40 La/s línea/s de suministro 36/37 está/n conectada/s a esta línea principal 40, pretendiendo estar el extremo libre de esta/s línea/s de suministro en comunicación de fluido (por ejemplo sumergidas) en (un) recipiente/s 27, 28 para una solución salina concentrada, conteniendo en cada caso cloruro de sodio y/o cloruro de calcio y/o cloruro de magnesio y/o cloruro de potasio.
- 45 La/s bomba/s de concentrado 29, 30 está/n dispuesta/s en la/s línea/s de suministro 36/37 con el fin de permitir la mezcla dosificada de agua y solución concentrada en la línea principal 40. La/s bomba/s de concentrado 29, 30 se acciona/n basándose en la comparación entre 1) un valor de conductividad objetivo para la mezcla de líquidos formada en el lugar en el que la línea principal 40 se une con la/s línea/s de suministro 36/37, y 2) el valor de la conductividad de esta mezcla medido por medio de un sensor de conductividad 35 dispuesto en la línea principal 40 inmediatamente aguas abajo de la unión entre la línea principal 40 y la/s línea/s de suministro 36/37.
- 50 Por tanto, como se ha mencionado, el fluido de diálisis puede contener, por ejemplo, iones de sodio, calcio, magnesio y potasio y el dispositivo de preparación 9 puede estar configurado para preparar el fluido de diálisis basándose en una comparación entre un valor de conductividad objetivo y un valor de conductividad real del fluido de diálisis medido por el sensor de conductividad 35 del dispositivo 9.
- 55 El dispositivo de preparación 9 comprende medios de regulación 10 de un tipo conocido (es decir, bomba/s de concentrado 29, 30), que están configurados para regular la concentración de una sustancia específica, en particular una sustancia iónica, en el líquido de diálisis. Generalmente resulta ventajoso controlar la concentración de sodio en el fluido de diálisis.
- 60 La línea de suministro de diálisis 8 forma una extensión de la línea principal 40 del dispositivo de preparación 9 para preparar el fluido de diálisis. Dispuestos en esta línea de suministro de diálisis, en la dirección en la que circula el líquido, se encuentran el primer medidor de flujo 41 y la bomba de fluido de diálisis 25.
- 65 La línea de efluente de diálisis 13 puede estar dotada de una bomba de dializado 26 y un segundo medidor de flujo 42. Los medidores de flujo primero y segundo 41, 42 pueden utilizarse para controlar (de una manera conocida) el equilibrio de fluido de un paciente conectado al circuito de sangre 17 durante una sesión de diálisis.
- Se proporciona un sensor 11 en la línea de efluente de diálisis 13, inmediatamente aguas abajo de la unidad de filtración 2, para medir un valor de parámetro del dializado en la línea de efluente de dializado.

En detalle, el parámetro del dializado, que se mide mediante el sensor 11, es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en conductividad del dializado, un parámetro relacionado con la conductividad del dializado, concentración de al menos una sustancia en el dializado y un parámetro relacionado con la concentración de al menos una sustancia en el dializado.

5 En detalle el sensor 11 es un sensor de conductividad, que está conectado a la línea de efluente de diálisis 13, y está configurado para detectar valores de conductividad del dializado aguas abajo de la unidad de filtración 2.

10 Alternativamente (o en combinación) el sensor 11 puede incluir un sensor de concentración configurado para medir la concentración de al menos una sustancia en el dializado, tal como la concentración de sodio.

De manera correspondiente, el sensor 35 en la línea de suministro de fluido de diálisis puede no ser un sensor de conductividad y, de manera diferente, puede incluir un sensor de concentración configurado para medir la concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis, tal como la concentración de sodio.

15 La unidad de control 12 del aparato de diálisis representada en la figura 1 puede estar conectada a una interfaz (gráfica) de usuario 22 a través de la que puede recibir instrucciones, por ejemplo valores objetivo, tales como caudal de sangre Q_b , caudal del fluido de diálisis Q_{di} , caudal del líquido de infusión Q_{inf} (cuando sea apropiado), pérdida de peso del paciente WL. La unidad de control 12 puede recibir además valores detectados por los sensores del aparato, tales como los medidores de flujo 41, 42 mencionados anteriormente, el sensor 35 (por ejemplo de conductividad) del dispositivo de preparación 9 y el sensor 11 (por ejemplo de conductividad) en la línea de efluente de diálisis 13. Basándose en las instrucciones recibidas y los modos operativos y algoritmos que se han programado, la unidad de control 12 acciona los actuadores del aparato, tales como la bomba de sangre 21, las bombas de fluido de diálisis y dializado 25, 26 mencionadas anteriormente y el dispositivo de preparación 9.

25 Como ya se mencionó, las formas de realización descritas pretenden ser ejemplos no limitativos. En particular, los circuitos de la figura 1 no deberán interpretarse como definición o limitación, puesto que un aparato como el de la invención puede comprender otros componentes adicionales o alternativos a los descritos.

30 Por ejemplo puede incluirse una línea de ultrafiltración, con al menos una respectiva bomba conectada a la línea de efluente de diálisis 13.

También puede incluirse una o varias líneas de infusión 39, con respectivas bombas de infusión 43 o válvulas de regulación del flujo, estando conectadas las líneas de infusión a la línea de retorno de sangre 7 y/o la línea de retirada de sangre 6 y/o directamente al paciente. Las fuentes de líquido para las líneas de infusión pueden ser bolsas previamente envasadas 44 y/o líquidos preparados por el propio aparato.

35 En el ejemplo de la figura 1, se muestra una línea de infusión 39 directamente conectada a la línea de retorno de sangre 7, en particular al separador de aire 19. La línea de infusión 39 puede recibir líquido de infusión de una bolsa previamente envasada 44 (línea continua 45a) o de una rama pasante de preparación en línea 45b (línea discontinua).

Evidentemente, alternativa o adicionalmente puede proporcionarse una línea de preinfusión que reciba el líquido de infusión de una bolsa o de un dispositivo de preparación en línea.

45 El circuito de sangre de la figura 1 está previsto para tratamientos de doble aguja; sin embargo, éste es un ejemplo no limitativo del equipo de sangre.

50 En efecto, el aparato puede estar configurado para realizar tratamientos de una sola aguja, es decir, el paciente está conectado al circuito de sangre extracorpóreo con una sola aguja y la línea extracorpórea del paciente se divide entonces en una línea de retirada y una línea de retorno, utilizando, por ejemplo, un conector en 'Y'. Durante el tratamiento de una sola aguja, se alterna una fase de retirada de sangre que extrae la sangre del paciente con una fase de retorno de sangre en la que la sangre se devuelve al paciente.

55 Además podrían implementarse uno o varios dispositivos para medir concentraciones de sustancias específicas en el lado del fluido de diálisis o (y) en el lado de la sangre del circuito hidráulico. Puede ser deseable conocer la concentración de calcio, potasio, magnesio, bicarbonato y/o sodio.

60 Finalmente, las una o varias bombas mencionadas anteriormente y todos los demás sensores de temperatura, presión y concentración necesarios pueden funcionar bien en la línea de suministro de diálisis 8 y/o bien en la línea de efluente de diálisis 13, con el fin de monitorizar adecuadamente la preparación y el movimiento del líquido en el circuito hidráulico.

65 Dada la descripción anterior de una posible forma de realización del aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo, a continuación se describirá el funcionamiento específico del aparato y el algoritmo que programa la unidad de control.

Definiciones

5 Se define el "fluido de diálisis" como el fluido preparado e introducido en la segunda cámara (4) de la unidad de filtración (2), el dializador. El fluido de diálisis también puede denominarse "fluido de diálisis nuevo".

Se define el "dializado" como el fluido procedente de la salida de la segunda cámara (4) de la unidad de filtración (2), el dializador. El dializado es el fluido de diálisis utilizado, que comprende las toxinas urémicas retiradas de la sangre.

10 Se define la 'diálisis isonatrémica' como un tratamiento en el que la concentración de sodio en el fluido de diálisis no cambia antes y después de la unidad de filtración 2.

Se define la 'diálisis isotónica', como una diálisis en la que la tonicidad del fluido de diálisis no cambia antes y después de la unidad de filtración 2.

15 Se define una 'diálisis isonatrálémica', como un tratamiento en el que la suma de las concentraciones de sodio y potasio del fluido de diálisis no cambia antes y después de la unidad de filtración 2.

20 Se define la 'diálisis isoconductiva', como un tratamiento de diálisis en el que la conductividad del fluido de diálisis no cambia antes y después de la unidad de filtración 2, $\kappa_{di} = \kappa_{do}$.

Se define la 'conductividad del plasma' (PC, κ_p) como la conductividad del fluido de diálisis en una diálisis isoconductiva.

25 En esta solicitud, cuando se utiliza el término "tratamiento isotónico" solo, en realidad implica diálisis isotónica, isonatrémica o isonatrálémica.

30 En esta solicitud el término "citrato" significa que el componente está en forma de una sal de ácido cítrico, tal como la sal de sodio, magnesio, calcio o potasio del mismo. El ácido cítrico (denominado $C_6H_8O_7$) se desprotona por etapas, por tanto el "citrato" incluye todas las diferentes formas, citrato (denominado $C_6H_5O_7^{3-}$), citrato de hidrógeno (denominado $C_6H_6O_7^{2-}$) y citrato de dihidrógeno (denominado $C_6H_7O_7^{-}$).

35 El término "citrato" o "citrato total" significa la cantidad total de ácido cítrico y cualquier sal del mismo, tal como su sal de sodio, magnesio, calcio o potasio.

Dicho de otro modo, "citrato total" es la suma de iones libres de citrato y pares de iones y complejos que contienen citrato.

Glosario

40 Los siguientes términos se utilizan de manera consistente en las ecuaciones proporcionadas en la siguiente descripción del funcionamiento detallado del aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo.

Nombre	Descripción	Unidad
$K_{d,pre} = K_{di}$	Conductividad del fluido de diálisis aguas arriba de la unidad de filtración (correspondiente a la conductividad final del fluido de diálisis);	mS/cm
$K_{d,post} = K_{do}$	Conductividad del dializado aguas abajo de la unidad de filtración;	mS/cm
$PC = K_p$	Conductividad del plasma;	mS/cm
Q_{di}	Caudal del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración;	mL/min
Q_{uf}	Caudal de ultrafiltración;	mL/min
Q_{do}	Caudal del dializado en la salida de la unidad de filtración (es decir, $Q_{di} + Q_{uf}$);	mL/min
Q_{bset}	Caudal de sangre fijado en la entrada de la unidad de filtración;	mL/min
Q_b	Caudal de sangre real en la entrada de la unidad de filtración (flujo de sangre fijado con compensación de la presión arterial);	mL/min
Q_{bw}	Caudal de agua en sangre real en la entrada de la unidad de filtración;	mL/min
K_u	Aclaramiento en la unidad de filtración para urea;	mL/min
K_{bCit}	Aclaramiento en la unidad de filtración para citrato;	mL/min
K_{oA}	Coefficiente de transferencia de masa de urea de la unidad de filtración (promedio de dializadores utilizados normalmente);	mL/min

ES 2 768 852 T3

Nombre	Descripción	Unidad
$C_{di,Na,start}$	Concentración en el fluido de diálisis de iones de sodio (Na^+) al inicio del tratamiento, calculada automáticamente y fijada por la máquina antes del inicio del tratamiento;	mmol/L
$C_{di,Na, kp,pre}$	Concentración en el fluido de diálisis de iones de sodio (Na^+) en diálisis isoconductiva, es decir, cuando la conductividad del fluido de diálisis K_{di} coincide con la conductividad estimada del plasma prediálisis $K_{p,pre}$;	mmol/L
$C_{di,Na,set}$	Concentración en el fluido de diálisis de iones de sodio (Na^+) para proporcionar diálisis isotónica o isonatémica o isonatrálémica;	mmol/L
$C_{di,Na,set, isotonic}$	Concentración en el fluido de diálisis de iones de sodio (Na^+) para proporcionar diálisis isotónica;	mmol/L
$C_{di,Na, isotonic,adj}$	Ajuste del valor de referencia de sodio (con respecto al estado isoconductivo) necesario para proporcionar diálisis isotónica;	mmol/L
$C_{di,Na,set, isoNa}$	Concentración en el fluido de diálisis de sodio para proporcionar diálisis isonatémica;	mmol/L
$C_{di,Na, isoNa,adj}$	Ajuste del valor de referencia de sodio (con respecto al estado isoconductivo) necesario para proporcionar diálisis isonatémica;	mmol/L
$C_{di,Na,set, isoNa+K}$	Concentración en el fluido de diálisis de sodio para proporcionar diálisis isonatrálémica;	mmol/L
$C_{di,Na, isoNa+K,adj}$	Ajuste del valor de referencia de sodio (con respecto al estado isoconductivo) necesario para proporcionar diálisis isonatrálémica;	mmol/L
$C_{di,Na,set, compensated}$	Valor de referencia de concentración de sodio para compensar transferencias de sodio no previstas;	mmol/L
$C_{di,Na,set, actual}$	Valor de referencia de concentración de sodio en el fluido de diálisis real durante el tratamiento en el momento en que se aplica una compensación adicional	mmol/L
$C_{di,HCO3}$	Concentración en el fluido de diálisis de bicarbonato fijada por el operario;	mmol/L
$C_{di,K}$	Concentración en el fluido de diálisis de iones de potasio (K^+) determinada por el concentrado utilizado;	mmol/L
$C_{di,Ac}$	Concentración en el fluido de diálisis de acetato determinada por el concentrado utilizado;	mmol/L
$C_{di,Na3Cit}$	Concentración en el fluido de diálisis de citrato total determinada por el concentrado utilizado;	mmol/L
$C_{di,g}$	Concentración en el fluido de diálisis de glucosa determinada por el concentrado utilizado;	mmol/L
$C_{pw,Na}$	Concentración prediálisis estimada o medida de iones de sodio (Na^+) de agua en plasma;	mmol/L
$C_{pw,HCO3}$	Concentración prediálisis estimada o medida de aniones de bicarbonato (HCO_3^-) de agua en plasma;	mmol/L
$C_{pw,Ac}$	Concentración prediálisis estimada o medida de aniones de acetato (CH_3COO^-) de agua en plasma;	mmol/L
$C_{pw,K}$	Concentración prediálisis estimada o medida de iones de potasio (K^+) de agua en plasma;	mmol/L
$C_{pw,Na3Cit}$	Concentración prediálisis estimada o medida o conocida de citrato total de agua en plasma	mmol/L
$C_{p,g}$	Concentración prediálisis estimada o medida de glucosa en plasma;	mmol/L
$C_{p,u}$	Concentración prediálisis estimada o medida de urea en plasma;	mmol/L
f_{bw}	Fracción de agua en sangre aparente, es decir, la parte de sangre total que aparece como agua pura para la urea;	sin dimensión
f_{pw}	Fracción de agua en plasma, es decir, la parte de plasma que es agua pura;	sin dimensión
$f_{g,KB}$	Fracción de aclaramiento de glucosa, es decir, el aclaramiento de glucosa relativo comparado con el aclaramiento en urea;	sin dimensión
$K_{0,di}$	Conductividad del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una solución de electrolitos pura (es decir, sin glucosa, bien porque la solución real no	mS/cm

Nombre	Descripción	Unidad
	contiene glucosa, o bien porque la conductividad se ha compensado con respecto a la influencia de glucosa);	
$K_{0,do}$	Conductividad del dializado en la salida de la unidad de filtración para una solución de electrolitos pura (es decir, sin glucosa ni urea, porque la conductividad se ha compensado con respecto a la influencia de glucosa y urea);	mS/cm
$K_{p,1}$ y $K_{p,2}$	1ª y 2ª estimación de conductividad del plasma;	mS/cm
$K_{p,pre}$	Estimación de conductividad del plasma al inicio del tratamiento (que representa un valor de prediálisis);	mS/cm
$K_{isotonic}$	Compensación de conductividad entre K_{do} y K_{di} para proporcionar diálisis isotónica (correspondiente a $C_{di,Na, isotonic, adj}$);	mS/cm
K_{isoNa}	Compensación de conductividad entre K_{do} y K_{di} para proporcionar diálisis isonatrémica (correspondiente a $C_{di,Na, isoNa, adj}$);	mS/cm
$K_{isoNa+K}$	Compensación de conductividad entre K_{do} y K_{di} para proporcionar diálisis isonatrálémica (correspondiente a $C_{di,Na, isoNa+K, adj}$);	mS/cm
K_{rest1}	Contribución a la conductividad de solutos menores 1;	mS/cm
K_{rest2}	Contribución a la conductividad de solutos menores 2;	mS/cm
K_{rest3}	Contribución a la conductividad de solutos menores 3;	mS/cm
γ_g	Término de corrección de conductividad para glucosa;	M-1=L/mol
γ_u	Término de corrección de conductividad para urea;	M-1=L/mol
$M_{K_{NaHCO_3}}$	Conductividad molar de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) con fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
M_{KNaCl}	Conductividad molar de cloruro de sodio ($NaCl$) con fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
M_{KNaAc}	Conductividad molar de acetato de sodio ($NaCH_3COO$) con fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
M_{KCl}	Conductividad molar de cloruro de potasio (KCl) con fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
M_{Na3Cit}	Conductividad molar de citrato trisódico ($Na_3C_6H_5O_7$) con fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
T	Tiempo de tratamiento total fijado;	min
t	Tiempo transcurrido en tratamiento;	min
α	Factor de Donnan	

El factor de Donnan indica un valor de electroneutralidad que debe mantenerse por la membrana. Para estimar el factor de Donnan se hace referencia a Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1983; 29; 684-7, "Sodium Fluxes during hemodialysis", Lauer A., Belledonne M., Saccaggi A., Glabman S., Bosch J..

- 5 Propuesta de solución
- La solución técnica descrita en el presente documento consiste en tres partes principales:
- 10 • estimar PC al inicio del tratamiento (es decir, $K_{p,pre}$);
- fijar la concentración de sodio en el fluido de diálisis de modo que no cambie la tonicidad del fluido de diálisis (o sodio o sodio + potasio) durante su paso a través de la unidad de filtración;
- 15 • mantener la composición del fluido de diálisis durante todo el tratamiento.

Las diversas etapas del procedimiento propuesto descrito a continuación pretenden realizarse por la unidad de control 12 del dispositivo para el tratamiento de sangre extracorpóreo 1, aunque no se indique de manera explícita.

- 20 En particular se inicia una sesión de tratamiento, preferiblemente, pero no necesariamente, como un tratamiento de hemodiálisis de doble aguja.

El usuario deberá introducir los valores de prescripción a través de la interfaz de usuario 22. Por ejemplo se proporcionan los valores fijados para la pérdida de peso total WL y el tiempo de tratamiento total T, así como el caudal de sangre Q_b y el caudal de diálisis nuevo Q_{di} .

Pueden introducirse otros parámetros a través de la interfaz de usuario, tales como tipo de bolsa, límites de sodio del usuario, etc.

El operario tiene que introducir adicionalmente el 'bicarbonato' fijado antes de iniciar el tratamiento.

5 La unidad de control 12 calcula bien la conductividad del líquido de diálisis inicial o bien la concentración inicial de al menos un soluto, por ejemplo sodio, en el líquido de diálisis con el fin de comenzar con una conductividad del fluido de diálisis lo más cercana posible a la conductividad esperada del plasma prediálisis del paciente.

10 Con el fin de no afectar a la tonicidad del paciente, es necesario fijar la composición del fluido lo más rápido posible de modo que la conductividad del plasma inicial del paciente no se cambie sin querer. Por tanto, la estimación de la conductividad del plasma debe realizarse lo más rápido posible cuando se inicia el tratamiento; además, como la estimación se realiza preferiblemente sólo una vez, esta medida debe ser lo más fiable posible.

15 A este respecto, cabe indicar que en la siguiente descripción detallada se hace referencia a medios de regulación que controlan la concentración de una sustancia iónica, en detalle la concentración de sodio, en la preparación del fluido de diálisis para obtener una conductividad deseada del fluido de diálisis.

20 Sin embargo, en el espíritu de la presente descripción también se incluyen medios de regulación que regulan directamente la conductividad global del fluido de diálisis o, alternativamente, en la presente descripción también se incluyen medios de regulación que modifican la concentración de una sustancia iónica diferente.

25 Dado lo anterior, la unidad de control 12 fija un valor de parámetro para el fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis 8 a un valor de referencia inicial; en general el parámetro del fluido de diálisis es bien la conductividad del fluido de diálisis, o un parámetro relacionado con la conductividad del fluido de diálisis, o la concentración de al menos una sustancia (en particular una sustancia iónica y en más detalle sodio) en el fluido de diálisis, o un parámetro relacionado con la concentración de al menos una sustancia (por ejemplo sodio) en el fluido de diálisis.

30 En detalle, la unidad de control 12 está configurada para fijar el valor de parámetro para el fluido de diálisis al valor de referencia inicial de modo que una conductividad del fluido de diálisis coincida con una primera estimación de la conductividad del plasma de la sangre.

35 De manera específica, la unidad de control 12 calcula el valor de referencia inicial de la concentración de una sustancia y acciona los medios de regulación 10 que actúan sobre la concentración de sodio en el líquido de diálisis.

El valor de referencia se calcula antes de iniciar la circulación de la sangre (es decir, antes de iniciar el tratamiento).

40 Con el fin de calcular el valor de referencia inicial de la composición de diálisis pueden utilizarse maneras alternativas, por ejemplo determinar una determinada concentración de sodio (véase más abajo), o utilizar una conductividad del plasma promedio de una gran población, o utilizar una conductividad del plasma promedio de una gran población corregida con respecto a la composición del fluido de diálisis, o realizar un cálculo basándose en datos históricos del paciente

45 En cualquier caso, el valor de referencia inicial para el líquido de diálisis se calcula por la unidad de control 12 de modo que la conductividad esperada del plasma sea la mejor estimación de conductividad del plasma que pueda calcularse, sin un conocimiento previo del paciente individual.

50 En términos generales, la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la concentración de una sustancia que debe fijarse (por ejemplo sodio) en el fluido de diálisis en función de la diferencia en la concentración de al menos una (y en detalle varias) sustancia(s) adicional(es) en el fluido de diálisis y la misma sustancia adicional en el plasma.

55 El cálculo se basa en concentraciones prediálisis promedio de al menos una (y preferiblemente todas) (las) sustancia(s) seleccionada(s) entre sodio, potasio, acetato, citrato y bicarbonato (así como otros solutos) en una gran población de pacientes, más la contribución relacionada con el fluido de diálisis de bicarbonato, potasio, acetato y citrato resultante de la prescripción y de la combinación de concentrados seleccionada.

60 La unidad de control 12 calcula el valor de referencia inicial también en función de la concentración de al menos una, en particular dos, y precisamente todas las sustancias en el fluido de diálisis incluidas en el grupo que comprende bicarbonato, potasio, acetato y citrato.

65 Además, la unidad de control 12 calcula el valor de referencia inicial de la sustancia (es decir, sodio) en el fluido de diálisis también en función de la diferencia en la concentración de una o varias sustancias adicionales en el fluido de diálisis diferentes de sodio; en particular estas sustancias incluyen bicarbonato, potasio, acetato y citrato y se tienen

en cuenta dos, y precisamente todas las diferencias, en particular las diferencias ponderadas, en el valor de concentración de las sustancias mencionadas en el fluido de diálisis y en el plasma.

5 La unidad de control 12 calcula el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis también en función de las conductividades molares de una o varias sustancias, tales como una, dos, tres, a todas las siguientes sustancias en el fluido de diálisis que son bicarbonato de sodio (NaHCO_3), cloruro de sodio (NaCl), acetato de sodio (NaCH_3COO), citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), cloruro de potasio (KCl) y lactato de sodio ($\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$).

10 La unidad de control 12 calcula el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de una concentración estimada de agua en plasma de al menos sodio y/o bicarbonato y/o potasio y/o acetato y/o citrato. La concentración estimada de agua en plasma de sodio, bicarbonato, potasio, acetato y citrato, son, por ejemplo, los valores prediálisis medios de la sustancia correspondiente para grandes poblaciones de pacientes, o un documento histórico para un paciente particular.

15 El valor de referencia inicial también puede ser una función de uno o varios caudales, en particular del caudal de dializado en la salida de la cámara secundaria 4.

20 También un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2 desempeña un papel en el cálculo del valor de referencia inicial de sodio. En particular puede utilizarse un aclaramiento de la unidad de filtración 2 (por ejemplo el aclaramiento en urea).

25 Específicamente, la unidad de control 12 está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la concentración de sodio que debe fijarse en el fluido de diálisis antes del inicio del tratamiento utilizando la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
 c_{di,Na,start} = & \alpha * c_{pw,Na} + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \frac{M_{\kappa_{KCl}}}{M_{\kappa_{NaCl}}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

en la que el significado de los símbolos utilizados se aclara en la sección del glosario.

30 Además, en caso de que tenga que considerarse el citrato, la unidad de control 12 puede utilizar alternativamente la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
 c_{di,Na,start} = & \alpha * c_{pw,Na} + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \frac{M_{\kappa_{KCl}}}{M_{\kappa_{NaCl}}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \\
 & + \frac{K_{bcit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0.167\alpha^{-3} + 0.125\alpha^{-2} + 0.706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
 \end{aligned}
 \tag{1a}$$

35 en la que el significado de los símbolos utilizados se aclara en la sección del glosario.

Como K_u puede no conocerse al inicio de la diálisis, posiblemente puede utilizarse un valor fijo igual a $Q_{di}/2$, o de fórmula (6) a continuación con K_oA como valor medio de tipo utilizado de unidad de filtración o el valor para la unidad de filtración real. K_{bCit} es el valor de aclaramiento aproximado para citrato (para el cálculo/estimación véase la descripción más abajo).

5 Evidentemente, pueden utilizarse diferentes relaciones matemáticas teniendo en cuenta exclusivamente algunas de las sustancias consideradas y/o exclusivamente algunas de las conductividades y/o diferencias molares.

10 Una vez calculado el valor de referencia inicial de sodio y una vez preparado el fluido de diálisis correspondiente por la unidad de control 12 que acciona los medios de regulación 10, puede iniciarse el tratamiento.

El fluido de diálisis se hace circular a través del circuito de fluido de diálisis 32 y la cámara secundaria 4 de la unidad de filtración 2 para un intercambio con la sangre.

15 De manera correspondiente, la sangre se retira del paciente y se hace circular en el circuito de sangre extracorpóreo 17 y particularmente se hace circular a través de la cámara primaria 3 de la unidad de filtración 2.

20 Se mide al menos uno, y en general una pluralidad, de valores iniciales consecutivos del parámetro (en el ejemplo específico, la conductividad) del dializado aguas abajo de la cámara secundaria 4 al inicio del tratamiento a través del sensor 11.

25 La unidad de control 12 está configurada para validar y procesar adicionalmente la medición de un valor inicial de la conductividad del dializado una vez que el proceso de difusión en la unidad de filtración 2 alcanza condiciones estables.

En efecto, existe un periodo transitorio en el que el fluido de diálisis y la sangre inician un intercambio durante el cual la conductividad a la salida del dializador no es estable; durante el periodo transitorio los valores de conductividad medidos a la salida deberían ignorarse.

30 Pueden determinarse las condiciones estables para el proceso de difusión en caso de que se produzcan una o varias de las siguientes condiciones:

35 - una primera derivada de la mediana o del valor promedio de la conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral;

- una primera derivada del valor de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica;

40 - una primera derivada del valor filtrado de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica, siendo el valor filtrado un valor filtrado bien por un filtro de mediana (que extrae la mediana) o un filtro lineal, bien un filtro de respuesta a impulsos finitos (que es igual a un promedio ponderado), o un filtro de respuesta a impulsos infinitos (que es una norma, pero tiene la forma $yf(t) = -a_1 * yf(t-1) - \dots - a_n * yf(t-n) + b_1 * y(t-k-1) + \dots + b_m * y(t-k-m)$, donde $yf(t)$ es el valor filtrado en el momento t , $y(t)$ es el valor medido en el momento t , n y m son el número de parámetros a y b (el orden) del filtro y k es el número de retardos puros de tiempo);

45 - una segunda derivada del valor de mediana de la conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un segundo umbral;

50 - una segunda derivada del valor filtrado de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica;

- un cambio o un cambio relativo del propio valor o una versión filtrada del valor de la conductividad puesto que un momento dado previo fijado está por debajo de un primer umbral (una ventana en expansión);

55 - un cambio o el cambio relativo del propio valor o una versión filtrada del valor de la conductividad puesto que un intervalo de tiempo fijado hacia atrás está por debajo de un primer umbral (una ventana deslizante, de longitud constante);

60 - ha transcurrido un tiempo prefijado después de iniciarse la circulación tanto de la sangre como del fluido de diálisis nuevo en la unidad de filtración, no siendo en particular dicho tiempo prefijado mayor de 15 minutos;

65 - ha transcurrido un tiempo variable después de iniciarse la circulación tanto de la sangre como del fluido de diálisis en la unidad de filtración, siendo dicho tiempo variable una función de al menos un parámetro, tal como el volumen de la cámara secundaria 4 de la unidad de filtración 2; en particular, el tiempo variable puede ser una función de

parámetros adicionales tales como caudal del fluido de diálisis, caudal de sangre, permeabilidad de la unidad de filtración, etc.

5 La condición de estabilidad se determina preferiblemente observando, en una ventana de 1 minuto, la primera derivada de κ_{do} y comprobando cuándo tiene un tamaño menor que un umbral fijo. Una vez cumplido este criterio de estabilidad, se toma κ_{do} como el valor de mediana en la ventana de 1 minuto. Se utiliza la primera derivada para evitar la presencia de posibles desviaciones en la conductividad de salida. La extracción de la mediana y/o del valor promedio de κ_{do} permite descargar posibles valores atípicos de la señal de conductividad de salida del cálculo promedio.

10 Con el fin de minimizar el tiempo necesario para alcanzar las condiciones de estabilidad, pueden evitarse cambios en el caudal del fluido de diálisis y en la prescripción de bicarbonato durante esta fase de identificación de sodio isotónica preliminar.

15 A la inversa, en general se permiten los cambios en el flujo de sangre, el caudal de ultrafiltración o la derivación, aunque retrasarán la estabilidad. Además, no es posible cambiar el tipo de combinación de concentrado después de que se inicie el tratamiento.

20 Alternativamente, podría ser posible simplemente estimar el valor inicial de la conductividad del fluido de dializado representativa de las condiciones que prevalecen después de que el proceso de difusión haya alcanzado condiciones estables; la estimación se basa en una o varias mediciones de conductividad en el dializado antes de alcanzar las condiciones estables y el uso de algoritmos de estimación adecuados.

25 La glucosa y la urea, las principales sustancias eléctricamente neutras en el fluido de diálisis, reducen la conductividad del fluido de diálisis. El efecto es pequeño pero notable y lleva a una subestimación de la conductividad del plasma y por tanto, a una subestimación del sodio en plasma. Por tanto, también puede aplicarse una compensación para la contribución de la urea y la glucosa a las conductividades medidas κ_{di} y κ_{do} : alternativamente pueden utilizarse las conductividades resultantes para soluciones de iones puras ($\kappa_{0,di}$ y $\kappa_{0,do}$) en todos los cálculos utilizando las conductividades indicadas más abajo.

30 La unidad de control 12 puede compensar el valor de conductividad inicial medido del dializado en función de la concentración de al menos glucosa.

35 Además, la unidad de control puede compensar el valor de conductividad inicial medido del dializado en función de un caudal, tal como el caudal de dializado en la salida.

La unidad de control 12 puede compensar el valor de conductividad inicial medido del dializado en función de un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2 (por ejemplo un aclaramiento de la unidad de filtración 2, en detalle el aclaramiento en urea).

40 Además, la unidad de control 12 puede compensar el valor de conductividad inicial medido del dializado en función de una concentración estimada en plasma de glucosa y/o urea.

45 La fórmula específica para compensar el valor de conductividad inicial medido del dializado es la siguiente:

$$\kappa_{0,do} = \frac{\kappa_{do}}{(1 - \gamma_g (c_{di,g} + \frac{f_{g,K_B} K_u}{Q_{do}} (\frac{c_{p,g}}{f_{pw}} - c_{di,g}))) (1 - \gamma_u \frac{K_u c_{p,u}}{Q_{do} f_{pw}})}$$

(2)

El significado de las denotaciones y constantes arriba se proporciona en el glosario.

50 La unidad de control 12 puede estar configurada para compensar la conductividad inicial del fluido de diálisis en función de la concentración de glucosa, si en el líquido de diálisis hay glucosa.

La unidad de control 12 está configurada específicamente para compensar la conductividad inicial del fluido de diálisis nuevo utilizando la siguiente fórmula:

55

$$K_{0,di} = \frac{K_{di}}{1 - \gamma_g C_{di,g}}$$

(3)

El significado de las denotaciones y constantes arriba se proporciona en el glosario.

- 5 Cabe indicar que la conductividad inicial del fluido de diálisis nuevo aguas arriba de la cámara secundaria 4 puede medirse o tomarse como el valor fijado para la conductividad de diálisis.

En general, se prefiere medir la conductividad inicial del fluido de diálisis también a través del sensor 35.

- 10 Es importante destacar que el ajuste inicial de la concentración de sodio calculada o determinada como se indicó anteriormente de modo que sea lo más cercana posible a la conductividad esperada del plasma (ec. 1) puede ser opcional, lo que significa que el procedimiento para estimar la conductividad inicial del plasma puede realizarse incluso si el contenido en sodio de la conductividad de diálisis lo fija al inicio simplemente el operario.

- 15 También la corrección basada en las principales sustancias eléctricamente neutras es opcional y puede utilizarse o no para aumentar la precisión.

La compensación para las principales sustancias eléctricamente neutras (por ejemplo urea y glucosa) puede aplicarse alternativamente a los términos de contribución de ajuste final.

- 20 A la inversa, es relevante medir al menos la conductividad aguas abajo de la unidad de filtración (y preferiblemente también la conductividad aguas arriba de la unidad de filtración) una vez que sea posible, es decir, una vez alcanzadas las condiciones estables o una vez que pueda realizarse una estimación de tal conductividad en condiciones estables.

- 25 Esto se debe a la necesidad de hacer coincidir en la mayor medida posible la conductividad del plasma inicial del paciente que de manera evidente se ve afectada/modificada por la diferente conductividad del fluido de diálisis que circula durante el tratamiento.

- 30 Con el fin de realizar una primera estimación de la conductividad del plasma basándose en los valores medidos, se proporcionan dos formas de realización, que pueden utilizarse juntas o alternativamente.

- 35 En primer lugar, la unidad de control 12 calcula el valor de la conductividad inicial del plasma, basándose en el valor de parámetro inicial medido del dializado (es decir, basándose en la medición de la conductividad o concentración del dializado en la salida de la unidad de filtración) y en el valor de parámetro correspondiente del fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis 8, por ejemplo la conductividad o concentración). Durante el inicio del tratamiento y particularmente, durante la circulación del fluido de diálisis a través de la cámara secundaria 4 hasta la medición del valor inicial del parámetro del dializado aguas abajo de la cámara secundaria utilizado para calcular la conductividad inicial del plasma, la conductividad (o concentración) del fluido de diálisis se mantiene sustancialmente constante.

Dicho de otro modo, el cálculo de la conductividad inicial del plasma se realiza sin una etapa de conductividad como se realizaba normalmente en los dispositivos de la técnica anterior.

- 45 En efecto, ninguna de las dos formas de realización que permiten la estimación de la conductividad del plasma requiere cambiar la conductividad de diálisis o el contenido en sodio en el líquido de diálisis y realizar mediciones en la entrada y en la salida del dializador en ambas condiciones.

- 50 A este respecto, el término 'sustancialmente constante' significa que la conductividad del fluido de diálisis no se cambia por la máquina o por el operario, aunque puede no ser exactamente constante debido a pequeñas oscilaciones en el valor medido producidas por el ruido, tolerancias en el sistema de dosificación del concentrado o tolerancias en las mediciones de conductividad. Generalmente estas pequeñas variaciones alrededor del valor fijado son inferiores a 0,2 mS/cm.

- 55 Simplemente una única medición fiable en la entrada y en la salida del dializador puede ser suficiente para tener una estimación preliminar (que se hará más precisa) o una estimación ya final de la PC.

Desde un punto de vista general, la unidad de control 12 está configurada además para calcular la conductividad del plasma en función de al menos uno o varios caudales.

60

Los caudales incluyen el caudal de dializado en la salida de la cámara secundaria 4; además, los caudales pueden incluir también el caudal de sangre en las líneas de sangre.

5 Además se utiliza un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2, en particular un aclaramiento de la unidad de filtración 2 (por ejemplo, el aclaramiento en urea) para la conductividad del plasma. Evidentemente, puede utilizarse un aclaramiento nominal y/o un aclaramiento calculado; el aclaramiento calculado puede ser tanto un aclaramiento estimado como un aclaramiento compensado.

10 Además, la conductividad del plasma depende de una conductividad inicial (posiblemente compensada) del dializado y de una conductividad (posiblemente compensada) del fluido de diálisis en la línea de suministro de diálisis 8.

15 Según una primera forma de realización, la unidad de control 12 está programada para calcular la conductividad inicial del plasma basándose en la suma de al menos la conductividad inicial del dializado más una diferencia entre conductividad de entrada y de salida en la unidad de filtración, o dializador, ponderada por un factor del caudal de dializado. En más detalle la diferencia entre conductividad de entrada y de salida en el dializador se pondera también por un factor del caudal de sangre en las líneas de sangre.

20 Específicamente, según la primera forma de realización, la unidad de control 12 está configurada para calcular la conductividad del plasma utilizando la siguiente fórmula:

$$K_{p,1}' = K_{0,do} + \frac{Q_{do}}{Q_{Bset}} (K_{0,do} - K_{0,di})$$

(4)

El significado de las denotaciones anteriores se proporciona en el glosario.

25 Cabe destacar que durante el cálculo descrito anteriormente de la conductividad inicial del plasma (fórmula (4)), el fluido de diálisis circula a través de la cámara secundaria 4 manteniendo el valor de parámetro del fluido de diálisis sustancialmente constante.

30 En la segunda forma de realización, la unidad de control 12 está programada para calcular la conductividad inicial del plasma basándose en la suma de al menos la conductividad inicial del fluido de diálisis nuevo más una diferencia entre la conductividad de entrada y de salida en el dializador ponderada por un factor del caudal de dializado. En más detalle, la diferencia entre la conductividad de entrada y de salida en la unidad de filtración, o dializador, también se pondera por un factor del aclaramiento del dializador.

35 Específicamente, según la segunda forma de realización, la unidad de control 12 está configurada para calcular la conductividad del plasma utilizando la siguiente fórmula:

$$K_{p,1}'' = K_{0,di} + \frac{Q_{do}}{K_u} (K_{0,do} - K_{0,di})$$

(5)

40 El significado de las denotaciones y constantes arriba se proporciona en el glosario.

Cabe destacar que durante el cálculo descrito anteriormente de la conductividad inicial del plasma (fórmula (5)), el fluido de diálisis circula a través de la cámara secundaria 4 manteniendo el valor de parámetro del fluido de diálisis sustancialmente constante.

45 En más detalle, en las fórmulas anteriores:

• $k_{0,di}$ es el valor fijado/medido por el sensor 35 para la conductividad del fluido de diálisis, corregido para la glucosa (véase ecuación anterior);

50 • $k_{0,do}$ es el valor medio de la conductividad de salida en la ventana de estabilidad de 1 minuto, corregido para la glucosa y urea;

55 • Q_{di} es el valor fijado para el caudal del fluido de diálisis;

• Q_{bset} y Q_{do} son los valores medios, respectivamente, del caudal de sangre fijado y del caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, o dializador, en la ventana de estabilidad;

5 • K_u es el aclaramiento difusivo del dializador para la urea. Como K_u puede no ser conocido en este momento, pueden utilizarse diferentes estimaciones.

K_u puede aproximarse como $Q_{di}/2$.

Alternativamente, K_u puede calcularse de la siguiente manera:

10

$$K_u = Q_{bw} Q_{di} \frac{1 - e^{-K_{oA} \left(\frac{1}{Q_{di}} - \frac{1}{Q_{bw}} \right)}}{Q_{di} - Q_{bw} e^{-K_{oA} \left(\frac{1}{Q_{di}} - \frac{1}{Q_{bw}} \right)}}$$

(6)

donde

15 • K_{oA} es o bien un valor conocido si la unidad de control tiene información sobre el dializador utilizado. En caso de que la unidad de control no tenga información sobre el dializador utilizado, se utiliza un valor de dializador estándar con un $K_{oA} = 1100$ ml/min como valor fijo.

• Q_{bw} es el flujo de agua en sangre, por ejemplo, calculado como:

$$Q_{bw} = f_{bw} \cdot Q_b = 0.89 \cdot Q_b$$

20

(7)

donde Q_b es el caudal de sangre real y f_{bw} es la fracción de agua en sangre aparente para la urea, suponiendo un hematocrito del 30%.

25 Según la primera estimación, $k_{p,1}$ puede hallarse después de aproximadamente 6 a 10 minutos tras el inicio del tratamiento.

30 Evidentemente, las dos fórmulas (4) y (5) para la estimación de la conductividad del plasma pueden aplicarse de manera iterativa, lo que significa que la estimación recién calculada de PC ($k_{p,1}$) se impone al fluido de diálisis y de nuevo se calcula una nueva estimación después de tomar medidas de la conductividad en la entrada y salida del filtro una vez que se alcanzan las condiciones estables.

35 Evidentemente, en caso de iteración de cualquiera de los cálculos anteriores según las fórmulas (4) o (5), después de la primera estimación de la conductividad del plasma, se cambia el valor de parámetro del fluido de diálisis puesto que la estimación recién calculada de PC ($k_{p,1}$) se impone al fluido de diálisis, lo que significa que se cambia la conductividad del fluido de diálisis. Sin embargo, esto no influye en el hecho de que el primer cálculo según las fórmulas (4) y (5) se realice sin un cambio en la conductividad del fluido de diálisis.

40 En una manera de aprovechar el procedimiento, la primera fórmula (4) o la segunda fórmula (5) se aplican sólo una vez y la PC ($k_{p,1}$) estimada se considera ya una buena estimación de la conductividad inicial del plasma.

Por el contrario, la primera fórmula (4) se aplica dos veces.

45 De otra manera, la segunda fórmula (5) se aplica dos veces; en este caso, la concentración de sodio en el fluido de diálisis correspondiente a $k_{p,1}$ se calcula y aplica de manera iterativa. k_{do} se mide de nuevo una vez que se alcanzan las condiciones estables: los criterios de estabilidad son los mismos que los descritos anteriormente. Se realiza una segunda estimación de PC ($k_{p,2}$) según la fórmula (5) y se utiliza $k_{p,2}$ como $k_{p,pre}$.

50 En este segundo caso $k_{p,2}$ debería hallarse después de aproximadamente 11-17 minutos tras el inicio del tratamiento.

De otra manera, la segunda fórmula (5) se aplica dos veces.

55 Las etapas mencionadas anteriormente según una de las formas de realización descritas se muestran esquemáticamente en la figura 3.

Es importante señalar que en las ecuaciones (4) y (5), pueden utilizarse k_{do} y k_{di} en lugar de $k_{0,do}$ y $k_{0,di}$.

5 Puede proporcionarse un tiempo de espera para cada una de las fases de estimación de $k_{p,1}$ y $k_{p,2}$ (debido por ejemplo a un cambio en algunos parámetros). Al final de cualquiera de estos tiempos de espera (por ejemplo, si no se ha alcanzado la estabilidad), se activará una alarma para desactivar el procedimiento de tratamiento isotónico. En general no tiene sentido aplicar una diálisis isotónica demasiado tarde en el tratamiento.

A continuación se determina la concentración de sodio en el fluido de diálisis correspondiente a $k_{p,pre}$.

10 La concentración de sodio en el fluido de diálisis resultante aplicada, $C_{di,Na}$, $k_{p,prep}$, correspondería a la implementación de una diálisis isoconductiva.

15 Sin embargo, como debe aplicarse una diálisis isotónica o isonatrémica o isonatrálémica, este valor de sodio puede ajustarse con un factor de ajuste adecuado (dependiendo de la elección de aplicar diálisis isotónica, isonatrémica o isonatrálémica).

Con respecto a los tratamientos mencionados anteriormente, cabe señalar lo siguiente.

20 Una diálisis isonatrémica puede considerarse, en términos generales, como un tratamiento en el que la concentración de sodio en el fluido extracelular del paciente se mantiene estable o sufre variaciones reducidas durante el tratamiento.

Sin embargo, cabe indicar que la tonicidad se determina por las partículas osmóticamente activas.

25 En realidad, el fluido de diálisis (y el plasma) contiene una multitud de sustancias que influyen en la tonicidad / osmolaridad, no sólo sodio, aunque sea el principal determinante de la osmolaridad sérica.

30 Por tanto, una diálisis isotónica puede considerarse como una diálisis en la que la tonicidad de los fluidos en el paciente se mantiene estable o sufre variaciones reducidas durante el tratamiento de diálisis. Esto se conseguiría manteniendo la tonicidad del fluido de diálisis sustancialmente igual a la tonicidad del fluido extracelular durante el tratamiento. En este caso, la tonicidad del fluido de diálisis no cambia antes y después de la unidad de filtración 2.

35 Una diálisis isonatrálémica, puede considerarse en términos generales como un tratamiento en el que la suma de las concentraciones de sodio y potasio en el fluido extracelular del paciente se mantiene estable o sufre variaciones reducidas durante el tratamiento de diálisis (en este caso, la suma de las concentraciones de sodio y potasio del fluido de diálisis no cambia antes y después de la unidad de filtración 2). Considerando que un paciente perderá una determinada cantidad de potasio durante el tratamiento, la condición isonatrálémica puede mantenerse con un aumento proporcional en la concentración sérica de sodio.

40 Una diálisis isoconductiva puede considerarse en términos generales como un tratamiento de diálisis que mantiene la conductividad del fluido de diálisis igual a la conductividad del fluido extracelular, que en este caso se representa por la conductividad del plasma.

45 La conductividad del plasma (PC , κ_p) es la conductividad a la que no se cambia la conductividad del fluido de diálisis durante su paso a través del dializador. Entonces las conductividades aguas arriba y aguas abajo de la unidad de filtración 2 son iguales: $\kappa_{di} = \kappa_{do}$.

50 En caso de que deba realizarse un tratamiento isotónico o isonatrémico o isonatrálémico, el factor de ajuste mencionado se calcula basándose en las conductividades molares, composición de fluido de diálisis y la mejor estimación de la composición del agua en plasma como se deducirá mejor por la siguiente descripción. La mejor estimación de la composición del agua en plasma puede deducirse de la bibliografía, o puede basarse en valores preparados estadísticos, o una prueba del paciente, u obtenerse con mediciones de laboratorio directas realizadas antes del tratamiento.

55 Según un aspecto innovador, la unidad de control 12 recibe un valor representativo de un parámetro de la sangre en dichas líneas de sangre 6, 7. El parámetro de sangre puede ser la conductividad del plasma o un parámetro relacionado con la conductividad del plasma.

60 En particular, la unidad de control 12 puede estar programada para calcular la conductividad del plasma, por ejemplo ejecutando el procedimiento dado a conocer anteriormente o alternativamente utilizando procedimientos conocidos tales como los descritos en el documento EP 2377563.

65 Alternativamente, la unidad de control 12 recibe directamente como entrada la conductividad del plasma. Por ejemplo, el médico o la enfermera pueden recibir un análisis de laboratorio y pueden proporcionar el dato a la máquina a través de la interfaz de usuario del monitor de diálisis; la unidad de control 12 está programada para

almacenar en una memoria la conductividad del plasma que debe utilizarse para la siguiente regulación del parámetro del fluido de diálisis.

5 Finalmente, la conductividad del plasma puede medirse directamente *in vivo* por el monitor antes de iniciar la sesión de tratamiento utilizando un sensor adecuado de la conductividad del plasma.

La unidad de control 12 está configurada generalmente para fijar un valor de parámetro para el fluido de diálisis en la línea de suministro de diálisis 8 a un valor de referencia.

10 El parámetro del fluido de diálisis se selecciona entre una conductividad del fluido de diálisis, un parámetro relacionado con la conductividad del fluido de diálisis, una concentración de una sustancia en el fluido de diálisis y un parámetro relacionado con la concentración de una sustancia en el fluido de diálisis.

15 Dependiendo del monitor de diálisis específico, el contenido en sodio (o el contenido de más de un electrolito) puede regularse en la línea de diálisis. Alternativamente, el parámetro de control puede ser la conductividad global del fluido de diálisis.

20 El ajuste del valor de parámetro en el fluido de diálisis (que a continuación, en el presente documento, se identifica como valor de referencia de la concentración de sodio en el fluido de diálisis sin efecto limitativo) incluye la subetapa de calcular el valor de referencia de la concentración de sodio (al menos) en función de un término de contribución principal basándose en/función de la conductividad del plasma y en función de un término de contribución de ajuste, es decir, un término que tiene en cuenta el gradiente de activación de transporte de determinadas sustancias específicas. Adicionalmente, puede aplicarse una compensación para una transferencia de sodio no prevista como se explica en detalle en los últimos párrafos de la presente descripción.

25 El término de contribución principal puede afectar (puede contribuir) al valor de referencia de la concentración de sodio en el fluido de diálisis para al menos un 80% del mismo valor de parámetro (y en particular para al menos un 90% del valor de parámetro), es decir, el valor general de la concentración de sodio depende principalmente de la conductividad del plasma.

30 En más detalle, el término de contribución de ajuste puede contribuir al valor de referencia de la concentración de sodio en el fluido de diálisis en menos del 15% del mismo valor de parámetro (y en particular en menos del 10% del valor de parámetro).

35 El cálculo es una suma algebraica de al menos el término de contribución principal ($C_{di,Na,\kappa_p,pre}$) y el término de contribución de ajuste ($C_{di,Na,adj}$) según la siguiente fórmula general:

$$C_{di,Na,set} = C_{di,Na,\kappa_p,pre} + C_{di,Na,adj}$$

40 Con el fin de obtener un sodio en el fluido de diálisis que implemente un determinado tipo de diálisis, es decir, $C_{di,Na,set}$, es necesario aplicar un factor de ajuste $C_{di,Na,adj}$ para hacer que el fluido de diálisis coincida con una determinada concentración específica del plasma.

45 ($C_{di,Na,\kappa_p,pre}$) es la concentración en el fluido de diálisis de sodio en el estado isoconductor, es decir, cuando la conductividad del fluido de diálisis κ_{di} coincide con la conductividad del plasma prediálisis estimada $\kappa_{p,pre}$.

Aunque no es esencial puesto que puede realizarse también un cálculo basándose en conductividades, el término de contribución principal y el término de contribución de ajuste son dimensionalmente concentraciones de una sustancia (por ejemplo sodio) en un fluido.

50 El término de contribución de ajuste es el ajuste del valor de referencia de la concentración de sodio con respecto a un estado isoconductor para proporcionar un tratamiento específico que, por ejemplo, puede seleccionarse del grupo que incluye diálisis isotónica, diálisis isonatrémica y diálisis isonatrálémica.

55 El solicitante ha entendido que determinadas sustancias específicas, concretamente bicarbonato, potasio, acetato y citrato tienen un efecto importante que debería tenerse en cuenta cuando se desee llevar a cabo un tratamiento de diálisis isotónico o isonátrico o isonatrálémico. En efecto, una diálisis isoconductor (es decir, una diálisis que mantiene la conductividad del fluido de diálisis igual a la conductividad del fluido extracelular, que en este caso se representa por la conductividad del plasma, tal como se define, conductividad del plasma (PC, κ_p) como la conductividad a la que no se cambia la conductividad del fluido de diálisis durante su paso a través del dializador de modo que las conductividades predializador y posdializador sean iguales: $\kappa_{di} = \kappa_{do}$) produce una sobrecarga de sodio en el paciente.

65 Para evitar la sobrecarga debe tenerse debidamente en cuenta al menos el efecto de las sustancias anteriores. Evidentemente desempeñan un papel otras sustancias, tales como lactato, magnesio y calcio.

Además, influye la diferencia en la concentración entre las mismas sustancias en la sangre y en el fluido de diálisis, al igual que la sobrecarga de sodio en caso de tratamientos isoconductorios.

5 Dado lo anterior, el solicitante también se dio cuenta de que al calcular el término de contribución de ajuste, se conocen determinados parámetros con un peso para determinar la sobrecarga de sodio y que depende de la preparación de la máquina (por ejemplo concentrados utilizados) o de la prescripción para el paciente (por ejemplo, el caudal de dializado). Otros parámetros dependen del paciente sometido al tratamiento y por tanto, bien pueden medirse directamente (por ejemplo, análisis de laboratorio) o estimarse (por ejemplo, basándose en números de población elevados o el historial del paciente).

10 Como la diálisis isoconductoria produce sobrecarga de sodio, el término de contribución de ajuste generalmente asume un valor negativo, es decir, reduce la concentración del valor de referencia de sodio en el fluido de diálisis calculado para el tratamiento isoconductorio.

15 En más detalle, la unidad de control está configurada para calcular el término de contribución de ajuste basándose en una concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis seleccionada del grupo que incluye bicarbonato, potasio, acetato, lactato y citrato; en particular, el cálculo se realiza en función de la concentración de al menos dos de dichas sustancias, y en más detalle en función de la concentración de bicarbonato, potasio, acetato y/o citrato, y lactato en el fluido de diálisis.

20 Como se ha mencionado, la unidad de control está configurada para calcular el término de contribución de ajuste en función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, en la concentración de al menos una de las sustancias mencionadas anteriormente en el fluido de diálisis y las mismas sustancias en el plasma sanguíneo.

25 Adicionalmente, la unidad de control calcula el término de contribución de ajuste en función de las conductividades molares de al menos una sustancia en el fluido de diálisis; en detalle la sustancia puede seleccionarse del grupo que incluye ácidos o sales de bicarbonato, cloruro, acetato, fosfato y sulfato, formándose la sal con sodio, potasio, calcio o magnesio.

30 En más detalle, los cálculos tienen en cuenta las conductividades molares de al menos dos de dichas sustancias, específicamente de al menos tres y particularmente del bicarbonato de sodio (NaHCO_3), cloruro de sodio (NaCl), acetato de sodio (NaCH_3COO), citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) y cloruro de potasio (KCl).

35 De nuevo, el término de contribución de ajuste es una función de las diferencias entre dos conductividades molares, una primera conductividad molar de una sustancia seleccionada del grupo que incluye bicarbonato de sodio (NaHCO_3), acetato de sodio (NaCH_3COO), citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) y cloruro de potasio (KCl), y una conductividad molar del cloruro de sodio (NaCl).

40 Alternativamente, el término de contribución de ajuste es una función de las diferencias entre dos conductividades molares, una primera conductividad molar de una sustancia seleccionada del grupo que incluye bicarbonato de sodio (NaHCO_3), citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) y cloruro de potasio (KCl), y una conductividad molar del cloruro de sodio (NaCl).

45 La unidad de control también está configurada para calcular el término de contribución de ajuste en función de una concentración estimada de agua en plasma de al menos una sustancia seleccionada del grupo que incluye bicarbonato, potasio, acetato, lactato y citrato; en particular el cálculo se realiza basándose en la concentración estimada de agua en plasma de al menos dos, tres o cuatro de dichas sustancias; en el ejemplo específico de la presente descripción el término de contribución de ajuste es una función de la concentración estimada de agua en plasma de bicarbonato, potasio y acetato o es una función de la concentración estimada de agua en plasma de bicarbonato, potasio, citrato y acetato.

50 La concentración estimada de agua en plasma de bicarbonato, potasio, citrato y acetato son los valores prediálisis medios de la sustancia correspondiente para grandes poblaciones de pacientes. Como se mencionó anteriormente, la concentración estimada de agua en plasma de bicarbonato, potasio y acetato puede basarse alternativamente en otros valores preparados estadísticos, o valores históricos para el paciente específico, o mediciones directas realizadas antes del tratamiento.

55 Obsérvese que, en la fórmula específica, la concentración estimada de agua en plasma se ajusta mediante un respectivo factor de ajuste (preferiblemente fijo). Valores numéricos pueden ser, por ejemplo 0,95 o 1,05, aunque pueden utilizarse otros valores (generalmente dependiendo del contenido en proteínas, o carga de iones).

60 El término de contribución de ajuste es una suma algebraica de una pluralidad de componentes, siendo un primer componente función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, en la concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis y la misma sustancia en el plasma sanguíneo, siendo el segundo componente función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, en la concentración de al menos una segunda sustancia

en el fluido de diálisis y la misma segunda sustancia en el plasma sanguíneo, siendo el tercer componente función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, en la concentración de al menos una tercera sustancia en el fluido de diálisis y la misma tercera sustancia en el plasma sanguíneo, siendo opcionalmente el cuarto componente función de la diferencia, en particular una diferencia ponderada, en la concentración de al menos una cuarta sustancia en el fluido de diálisis y la misma cuarta sustancia en el plasma sanguíneo, el quinto componente depende de al menos una relación entre un caudal, en particular el caudal de dializado en la salida de la cámara secundaria 4, y un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2, en particular un aclaramiento de la unidad de filtración 2, opcionalmente el aclaramiento en urea.

La sustancia puede elegirse del grupo que incluye aniones de bicarbonato (HCO_3^-), aniones de acetato (CH_3COO^-), citrato e iones de potasio (K^+), pero adicionalmente también lactato.

La consideración general anterior se refleja en fórmulas de implementación específicas y no limitativas que permiten, al conocer la conductividad del plasma, determinar el valor de referencia preciso para la concentración de sodio en el fluido de diálisis para llevar a cabo un tratamiento isotónico, isonatémico o isonatrálémico.

Evidentemente, como alternativa pueden utilizarse diferentes fórmulas incluyendo uno o varios de los principios/sustancias generales indicados anteriormente.

Con el fin de obtener un sodio en el fluido de diálisis que implemente una diálisis isotónica, es decir, $C_{di,Na,set,isotonic}$, es necesario aplicar un factor de ajuste $C_{di,Na,isotonic,adj}$ para hacer que el fluido de diálisis coincida con la tonicidad del plasma:

$$C_{di,Na,set,isotonic} = C_{di,Na,\kappa_p,pre} + C_{di,Na,isotonic,adj} \quad (8)$$

donde:

$$C_{di,Na,isotonic,adj} = -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac}) + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} (\kappa_{rest1} + \kappa_{rest2})) \quad (9)$$

o donde el factor de ajuste también tiene en cuenta el citrato según la siguiente relación:

$$C_{di,Na,isotonic,adj} = -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac}) + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{K_{bcit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0.167\alpha^{-3} + 0.125\alpha^{-2} + 0.706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \frac{Q_{do}}{K_u} (\kappa_{rest1} + \kappa_{rest2})) \quad (9a)$$

K_{bcit} es el valor de aclaramiento aproximado para citrato. Este aclaramiento se calcula para los caudales reales utilizando un valor de transferencia de masa de $K_0A_{Cit} = 0,212 * K_0A_{Urea}$ en la correspondiente fórmula de K_u .

La figura 4 muestra los valores de conductividad aguas arriba y aguas abajo del dializador después de fijar la concentración de sodio en el fluido de diálisis nuevo para llevar a cabo un tratamiento de diálisis isotónico.

Cabe mencionar que la conductividad del plasma también podría medirse utilizando etapas de conductividad y aplicando los procedimientos descritos en las publicaciones EP 547025 y/o EP 920877. Esta estimación alternativa o

adicional de la conductividad del plasma puede mejorar además la estimación de la conductividad del plasma realizada con la técnica descrita anteriormente.

5 El factor k (concretamente, k_{rest1} , k_{rest2} y k_{rest3} , véanse también las siguientes fórmulas (10) y (11)) define el efecto sobre la conductividad debido a otros componentes en el fluido de diálisis diferentes de los componentes ya tratados e incluidos en la respectiva fórmula. Por tanto, el efecto que las sales que contienen calcio, magnesio, lactato, fosfato y sulfato pueden tener sobre la conductividad. El efecto creado por estos componentes es muy a menudo pequeño y no varía considerablemente entre los tratamientos de diálisis.

10 Con el fin de obtener un sodio en el fluido de diálisis que implemente una diálisis isonatrémica, es decir, $C_{di,Na,set,isoNa}$, es necesario aplicar un factor de ajuste $C_{di,Na,isoNa,adj}$ para hacer que la concentración de sodio del dializado procedente del dializador coincida con la concentración de sodio del fluido de diálisis en la entrada del dializador:

$$C_{di,Na,set,isoNa} = C_{di,Na,\kappa_p,pre} + C_{di,Na,isoNa,adj} \quad (10)$$

15 donde:

$$C_{di,Na,isoNa,adj} = -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac})) + M_{\kappa_{KCl}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3} \quad (11)$$

20 o donde el factor de ajuste también tiene en cuenta el citrato según la siguiente relación:

$$C_{di,Na,isoNa,adj} = -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac})) + \frac{K_{bCit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0.167\alpha^{-3} + 0.125\alpha^{-2} + 0.706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + M_{\kappa_{KCl}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3} \quad (11a)$$

Para el cálculo de K_{bCit} véase más arriba.

25 Con el fin de obtener un sodio en el fluido de diálisis que implemente una diálisis isonatrémica, es decir, $C_{di,Na,set,isoNa+K}$, es necesario aplicar un factor de ajuste $C_{di,Na,isoNa+K,adj}$ para hacer que la suma de las concentraciones de sodio y potasio del dializado procedente del dializador coincida con la correspondiente suma de las concentraciones del fluido de diálisis en la entrada del dializador:

$$C_{di,Na,set,isoNa+K} = C_{di,Na,\kappa_p,pre} + C_{di,Na,isoNa+K,adj} \quad (12)$$

donde:

$$\begin{aligned}
 C_{di,Na,isoNa+K,adj} = & \\
 - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} & ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \\
 + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) & (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
 \end{aligned}
 \tag{13}$$

o donde el factor de ajuste también tiene en cuenta el citrato según la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
 C_{di,Na,isoNa+K,adj} = & \\
 - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} & ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \\
 + \frac{K_{bCit}}{K_u} & (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0.167\alpha^{-3} + 0.125\alpha^{-2} + 0.706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\
 + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) & (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
 \end{aligned}$$

5 (13a)

Para el cálculo de K_{bCit} véase más arriba.

10 Una vez calculado el valor de referencia para el sodio, la unidad de control acciona los medios de regulación 10 para regular la conductividad o la concentración de la sustancia en el fluido de diálisis nuevo y fija el valor de parámetro para el fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis 8 al valor de referencia calculado.

15 Con respecto a todas las concentraciones de sodio anteriores fijadas para los tratamientos de diálisis isotónico, isonatémico e isonatrálémico, cabe indicar que la concentración calculada y propuesta deberá estar dentro de los límites de usuario fijados de sodio isotónico.

Estos límites puede elegirlos el operario antes del inicio de la diálisis isotónica, dentro de los siguientes límites:

- 20 • por ejemplo, el intervalo de seguridad absoluta (por ejemplo 120 ÷ 160 mmol/l);
- el intervalo de sodio correspondiente al intervalo permitido para la conductividad de la máquina (por ejemplo 12 ÷ 16 mS/cm), dada la bolsa utilizada y el bicarbonato prescrito.

25 Generalmente, si el valor de la concentración de sodio calculado para el conjunto se sale del intervalo del usuario, debe desactivarse la diálisis isotónica y/o al menos proporcionarse un aviso al operario.

30 Por tanto, la salida de la tarea descrita es un valor nuevo para la concentración de sodio en el fluido de diálisis, que se utiliza como valor fijado de sodio para los medios de regulación (es decir, el sistema de dosificación del concentrado) cuando la diálisis isotónica está activa.

Ventajosamente, los cambios en el valor fijado de sodio no afectarán al valor fijado de bicarbonato, que sigue siendo el fijado por el operario.

35 Con el fin de tener un grado de libertad adicional para el ajuste fijado de sodio, antes de su aplicación al resto del tratamiento, también puede aplicarse una compensación adicional. Esta compensación adicional puede ser diferente dependiendo del tipo de diálisis isotónica.

40 Después de la aplicación de los ajustes de sodio descritos anteriormente, la conductividad de entrada correspondiente a la concentración de sodio en el fluido de diálisis nuevo determinada con las ecuaciones 8, 10 o 12 se mantendrá entonces constante durante el resto del tratamiento.

Después de fijar el valor de referencia de sodio para el tratamiento isotónico, adicionalmente puede calcularse/monitorizarse la conductividad del plasma utilizando los procedimientos comunes, tales como los descritos en las patentes EP 547025 o EP 920877 para monitorizar la PC durante todo el tratamiento.

5 Durante la fase de identificación (es decir, estimación inicial de la conductividad del plasma), es probable que el ajuste de sodio sea demasiado elevado, lo que lleva a una carga de sodio no prevista. El tiempo para esta estimación puede variar ligeramente, aunque como promedio es de aproximadamente 15 minutos; por consiguiente, la magnitud del error está en el intervalo de 5 mmol/l (evidentemente varía con en qué medida la conductividad esperada del plasma coincide con la conductividad real del plasma, así como la magnitud del ajuste isotónico).

10 Para mantener el equilibrio de sodio del paciente durante el tratamiento de diálisis, debe ajustarse el valor fijado de sodio calculado para compensar cualquier carga de sodio adicional no buscada en el paciente.

15 Además, si se utilizan los procedimientos comunes como los descritos en las patentes EP 547025 o EP 920877 para monitorizar la conductividad del plasma durante el tratamiento (por ejemplo mediciones Diascan), se producirá una transferencia de sodio a partir de las etapas de conductividad (10 mmol/L para 120s por ejemplo). Esta transferencia de sodio puede ser en la dirección positiva o negativa.

20 Estas transferencias no previstas pueden tener que compensarse con el fin de mantener el equilibrio de sodio deseado durante el tratamiento.

Con el fin de que el tratamiento sea realmente isotónico (o mejor, para minimizar el gradiente de tonicidad entre el fluido de diálisis y la sangre), es necesario compensar estas transferencias no previstas en conjunto.

25 Con el fin de gestionar las múltiples desviaciones, por ejemplo, por las mediciones Diascan, la compensación puede implementarse integrando algunas, o posiblemente cualquier desviación con respecto al valor de referencia de sodio previsto (es decir, la concentración de sodio fijada tras la medición de la isoconductividad, $C_{di,Na,set}$) y a continuación se compensará durante el tiempo restante del tratamiento ($T - t$, donde T es el tiempo de tratamiento total y t es el tiempo de tratamiento transcurrido).

30 El valor de referencia de la concentración de sodio compensada aplicada puede calcularse según la siguiente fórmula:

$$C_{di,Na,set,compensated} = C_{di,Na,set} + \sum_i \frac{1}{T - t_i} \int_{t_i}^{t_i + \Delta t_i} (C_{di,Na,set} - C_{di,Na,actual,i}) dt$$

35 donde $C_{di,Na,set}$, es el valor de referencia de sodio calculado por el algoritmo descrito (dicho de otro modo $C_{di,Na,set}$ puede ser $C_{di,Na,set, isotonic}$, $C_{di,Na,set, isoNa}$, $C_{di,Na,set, isoNa+K}$, compárese con las fórmulas 8, 10 y 12), $C_{di,Na,actual}$ es el valor de referencia de la concentración de sodio en el fluido de diálisis real utilizado durante el tratamiento en el momento en que debe aplicarse una compensación adicional (obsérvese que $C_{di,Na,actual}$ puede desviarse de $C_{di,Na,set}$, debido a la estimación inicial de isoconductividad y/o los procedimientos de monitorización de conductividad del plasma, por ejemplo las etapas de Diascan).

40 La compensación puede o no activarse una vez calculado $C_{di,Na,set}$ (por ejemplo aproximadamente 15 minutos tras el inicio del tratamiento, es decir, al final de la fase de identificación), y puede tener en cuenta (o no) el historial pasado de modo que también se compense cualquier transferencia de sodio durante la fase de identificación de isoconductividad.

45 La compensación puede aplicarse después de cada desviación de sodio de orden i, es decir, cuando el sodio es igual a $C_{di,Na,actual,i}$ para una duración de Δt_i . Por tanto, también pueden tenerse en cuenta las medidas de Diascan interrumpidas (en este caso, Δt puede ser menor que la etapa de conductividad prevista).

50 En lugar de aplicar un único factor de compensación para cada desviación, una posible alternativa es aplicar un controlador integral, que, basándose en el error actual del valor de sodio aplicado frente al valor de tratamiento isotónico/isonatrémico/isonatricalémico hallado y en ese momento todavía disponible, aplica automáticamente un valor corregido.

55

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo que comprende:

- 5 - una unidad de filtración (2) que tiene una cámara primaria (3) y una cámara secundaria (4) separadas por una membrana semipermeable (5);
- una línea de retirada de sangre (6) conectada a una entrada de la cámara primaria (3),
- 10 - una línea de retorno de sangre (7) conectada a una salida de la cámara primaria (3), estando configuradas dichas líneas de sangre para su conexión a un sistema cardiovascular del paciente;
- una línea de suministro de diálisis (8) conectada a una entrada de la cámara secundaria (4);
- 15 - una línea de efluente de diálisis (13) conectada a una salida de la cámara secundaria (4);
- un dispositivo de preparación (9) para preparar un fluido de diálisis conectado a dicha línea de suministro de diálisis (8) y que comprende medios de regulación (10) para regular la composición del fluido de diálisis,
- 20 - un sensor (11) para medir un valor de parámetro del dializado en la línea de efluente de diálisis (13), siendo dicho parámetro del dializado al menos uno seleccionado del grupo que consiste en conductividad del dializado, un parámetro relacionado con la conductividad del dializado, concentración de al menos una sustancia en el dializado y un parámetro relacionado con la concentración de al menos una sustancia en el dializado;
- 25 - una unidad de control (12) conectada al sensor (11) para recibir dicho valor de parámetro del dializado, estando también conectada dicha unidad de control (12) a los medios de regulación (10) y programada para calcular un valor representativo de la conductividad del plasma, en el que dicha unidad de control (12) está configurada para:
- 30 - fijar un valor de parámetro para el fluido de diálisis en la línea de suministro de diálisis (8) a un valor de referencia inicial, siendo dicho parámetro del fluido de diálisis al menos uno seleccionado del grupo que consiste en conductividad del fluido de diálisis, un parámetro relacionado con la conductividad del fluido de diálisis, concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis y un parámetro relacionado con la concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis;
- 35 - después de fijar el valor de parámetro del fluido de diálisis al valor de referencia inicial, hacer circular el fluido de diálisis a través de la cámara secundaria (4) de la unidad de filtración (2) para un intercambio con la sangre;
- hacer circular la sangre a través de la cámara primaria (3) de la unidad de filtración (2);
- 40 - medir al menos un valor inicial de dicho parámetro del dializado aguas abajo de dicha cámara secundaria (4) al inicio del tratamiento,
- calcular, basándose en el valor de parámetro inicial medido del dializado y en el valor de parámetro correspondiente del fluido de diálisis en la línea de suministro (8), el valor de la conductividad inicial del plasma, realizándose dicha circulación del fluido de diálisis a través de la cámara secundaria (4) hasta la medición del valor inicial de dicho parámetro del dializado aguas abajo de dicha cámara secundaria que se utiliza para calcular la conductividad inicial del plasma manteniendo el valor de parámetro del fluido de diálisis sustancialmente constante,
- 45 caracterizado por que la unidad de control está configurada además para calcular el valor de referencia inicial de la concentración de una sustancia en el fluido de diálisis, deduciéndose una regulación de la conductividad del fluido de diálisis en la línea de suministro (8) de dicho valor de referencia calculado de dicha sustancia,
- 50 en el que la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de:
- 55 • la concentración de al menos una sustancia adicional en el fluido de diálisis, siendo la sustancia, cuya concentración debe fijarse, diferente de la sustancia adicional, y/o
- una concentración estimada en plasma de al menos una sustancia seleccionada del grupo que incluye sodio, bicarbonato, potasio, acetato y citrato, y/o
- 60 • la conductividad molar de al menos una sustancia en el fluido de diálisis seleccionada del grupo que incluye ácidos y sales de bicarbonato (HCO_3^-), cloruro (Cl^-), acetato (CH_3COO^-), lactato ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$), citrato, fosfato (PO_4^{3-}) y sulfato (SO_4^{2-}), en el que las sales se forman con sodio, potasio, calcio o magnesio.
- 65

2. Aparato según la reivindicación 1, en el que los medios de regulación (10) modifican la composición de fluido de diálisis cambiando la conductividad del fluido de diálisis y/o cambiando la concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis y en el que el dispositivo de preparación (9) prepara un fluido de diálisis que contiene al menos una sustancia, estando presente también dicha sustancia en la sangre, regulando dichos medios de regulación (10) la concentración de al menos dicha sustancia en el fluido de diálisis, siendo en particular dicha sustancia sodio.
3. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia adicional se selecciona del grupo que incluye bicarbonato, potasio, calcio, magnesio, acetato, lactato, citrato, fosfato y sulfato, en particular la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de la concentración de al menos dos de dichas sustancias, opcionalmente en función de la concentración de bicarbonato, potasio, acetato y/o citrato, en el fluido de diálisis.
4. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de la concentración estimada en plasma de al menos dos de dichas sustancias, en más detalle en función de la concentración estimada en plasma de al menos tres de dichas sustancias, opcionalmente en función de la concentración estimada en plasma de sodio, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato, acetato, lactato, citrato, fosfato y sulfato.
5. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de la diferencia ponderada en la concentración de al menos una sustancia adicional en el fluido de diálisis y en el plasma, siendo la sustancia, cuya concentración debe fijarse, diferente de la sustancia adicional, seleccionándose dicha sustancia adicional del grupo que incluye bicarbonato, potasio, calcio, magnesio, acetato, lactato, citrato, fosfato y sulfato, en particular en función de la diferencia en la concentración de al menos dos de dichas sustancias, opcionalmente en función de la diferencia en la concentración de bicarbonato, potasio, acetato y/o citrato en el fluido de diálisis y el plasma.
6. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de las conductividades molares de al menos dos de dichas sustancias, en más detalle en función de las conductividades molares de al menos tres de dichas sustancias, opcionalmente en función de las conductividades molares de las cuatro de dichas sustancias, por ejemplo bicarbonato de sodio (NaHCO_3), cloruro de sodio (NaCl), acetato de sodio (NaCH_3COO), citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) y cloruro de potasio (KCl).
7. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular el valor de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de al menos un caudal, en particular el caudal de dializado en la salida de la cámara secundaria (4), y/o en función de al menos un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración (2), en particular un aclaramiento de la unidad de filtración (2), opcionalmente el aclaramiento en urea.
8. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de calcular la conductividad inicial del plasma, la unidad de control está configurada para accionar los medios de regulación (10) para cambiar el contenido de una sustancia en el fluido de diálisis para alcanzar un valor de referencia para la sustancia, siendo el valor de referencia función de la conductividad inicial calculada del plasma.
9. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control (12) está configurada para medir al menos el valor inicial del valor de parámetro del dializado en la línea de efluente de diálisis (13) aguas abajo de la cámara secundaria (4) una vez que el proceso de intercambio en la unidad de filtración (2) alcanza condiciones estables y en el que la unidad de control (12) está configurada para determinar que se alcanzan condiciones estables para el proceso de intercambio en caso de que se produzcan una o varias de las siguientes condiciones:
- una primera derivada de la mediana o del valor promedio de la conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica;
 - una primera derivada del valor de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica;
 - una primera derivada del valor filtrado de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica, siendo el valor filtrado un valor filtrado bien por un filtro de mediana o un filtro lineal, bien un filtro de respuesta a impulsos finitos, o un filtro de respuesta a impulsos infinitos;
 - una segunda derivada del valor de mediana de la conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un segundo umbral para una ventana de tiempo específica;
 - una segunda derivada del valor de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica;

- una segunda derivada del valor filtrado de conductividad del dializado tiene un tamaño menor que un primer umbral para una ventana de tiempo específica;

5 - un cambio o un cambio relativo del valor de conductividad del dializado o una versión filtrada del valor de la conductividad puesto que un momento dado previo fijado está por debajo de un primer umbral;

- un cambio o el cambio relativo del valor de conductividad del dializado o una versión filtrada del valor de la conductividad puesto que un intervalo de tiempo fijado hacia atrás está por debajo de un primer umbral;

10 - ha transcurrido un tiempo prefijado después de iniciarse la circulación tanto de la sangre como del fluido de diálisis en la unidad de filtración, siendo en particular dicho tiempo prefijado no mayor de 15 minutos;

15 - ha transcurrido un tiempo variable después de iniciarse la circulación tanto de la sangre como del fluido de diálisis en la unidad de filtración, siendo dicho tiempo variable una función de al menos un parámetro del aparato,

en el que durante la etapa de determinar que se alcanzan condiciones estables, la unidad de control (12) está configurada para evitar cambios en el caudal del fluido de diálisis.

20 10. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, una vez que el proceso de difusión en la unidad de filtración (2) alcanza condiciones estables, la unidad de control (12) está configurada para determinar al menos una conductividad inicial del fluido de diálisis aguas arriba de dicha cámara secundaria (4), ejecutándose dicha determinación bien recibiendo el valor fijado de la conductividad del fluido de diálisis o bien recibiendo una señal de un sensor para medir un valor relacionado con la conductividad del fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis (8).

30 11. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma en función del caudal de dializado en la salida de la cámara secundaria (4), y/o en el que la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma en función del caudal de sangre en las líneas de sangre (6, 7), y/o en el que la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma en función de al menos un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración (2), en particular un aclaramiento de la unidad de filtración (2), opcionalmente el aclaramiento en urea.

35 12. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma según la siguiente fórmula:

$$K_{p,1}' = K_{0,do} + \frac{Q_{do}}{Q_{bset}} (K_{0,do} - K_{0,di})$$

en la que:

40

$K_{p,1}$	primera estimación de la conductividad del plasma;
Q_{do}	caudal del dializado en la salida de la unidad de filtración;
Q_{bset}	caudal de sangre fijado en la entrada de la unidad de filtración;
$K_{0,di}$	conductividad del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una solución de electrolitos pura;
$K_{0,do}$	conductividad del dializado en la salida de la unidad de filtración para una solución de electrolitos pura;

45 13. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma según la siguiente fórmula:

$$K_{p,1}'' = K_{0,di} + \frac{Q_{do}}{K_u} (K_{0,do} - K_{0,di})$$

en la que:

$K_{p,1}$	primera estimación de la conductividad del plasma;
Q_{do}	caudal del fluido de dializado en la salida de la unidad de filtración;

K_u	aclaramiento de la unidad de filtración para urea;
$K_{0,di}$	conductividad del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una solución de electrolitos pura;
$K_{0,do}$	conductividad del dializado en la salida de la unidad de filtración para una solución de electrolitos pura;

14. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de calcular la conductividad inicial del plasma, la unidad de control está configurada para accionar los medios de regulación (10) para cambiar la composición del fluido de diálisis para alcanzar una conductividad del fluido de diálisis sustancialmente igual a la conductividad calculada inicial del plasma, en el que después de fijar la conductividad del fluido de diálisis sustancialmente igual a la conductividad calculada del plasma, la unidad de control está configurada para ejecutar una segunda etapa de cálculo, basándose en una segunda conductividad inicial determinada del dializado y en una segunda conductividad correspondiente del fluido de diálisis en la línea de suministro (8), de una segunda estimación de la conductividad inicial del plasma, realizándose dicho cálculo de la segunda estimación manteniendo la conductividad del fluido de diálisis sustancialmente constante y sustancialmente igual a la conductividad calculada del plasma, y en el que después de calcular la segunda estimación de la conductividad inicial del plasma, la unidad de control está configurada para accionar los medios de regulación (10) para cambiar la composición del fluido de diálisis y para fijar la conductividad del fluido de diálisis sustancialmente igual a dicha segunda estimación.

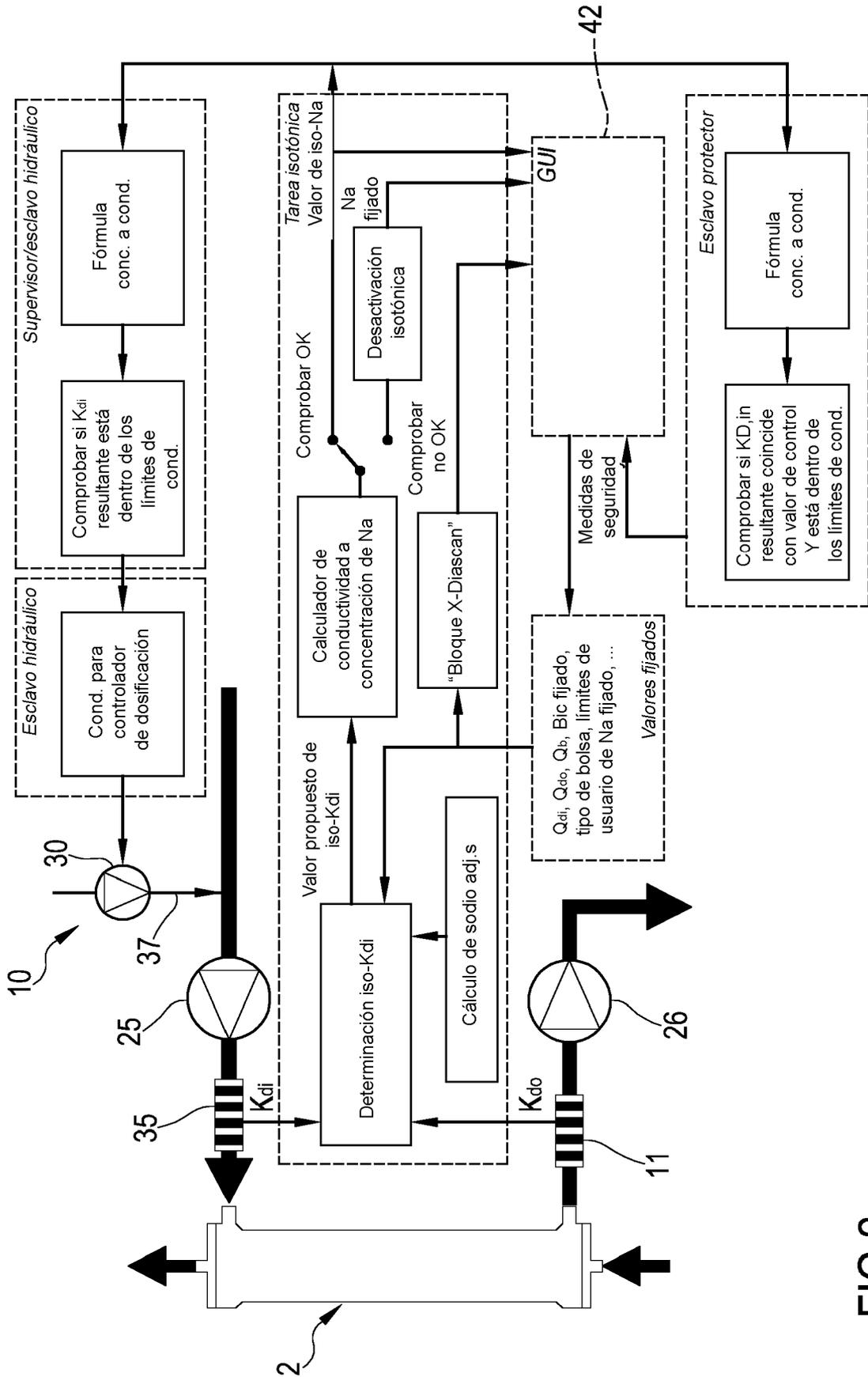


FIG.2

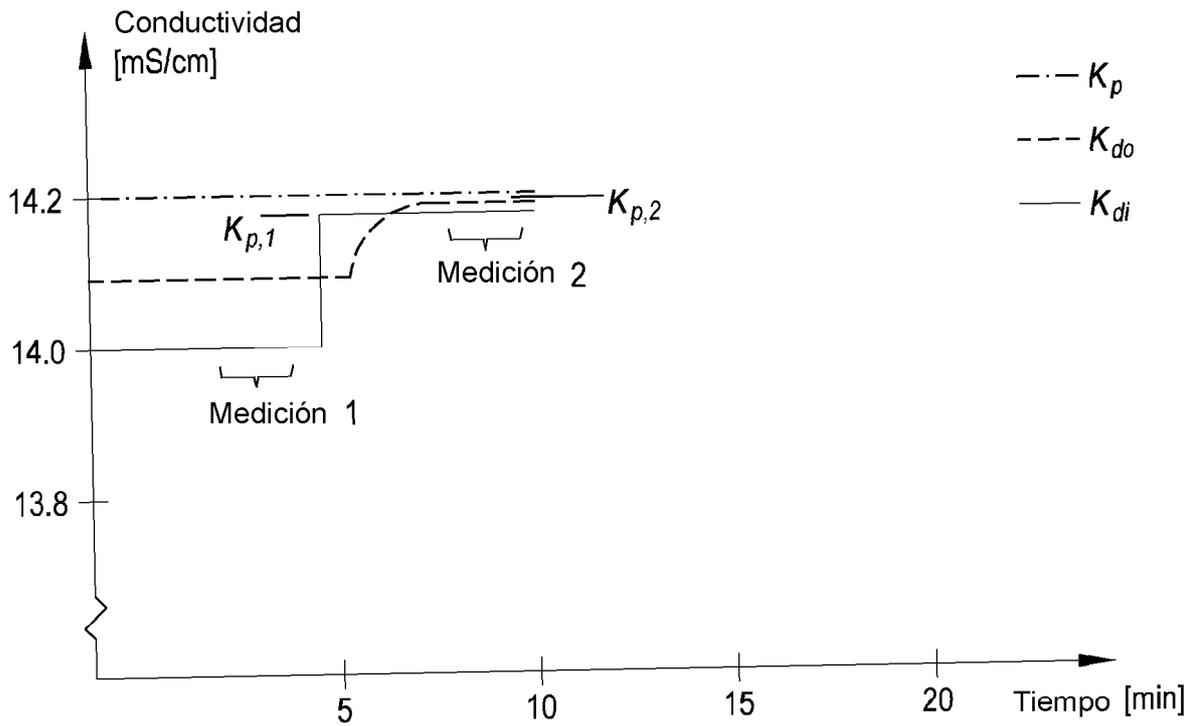


FIG.3

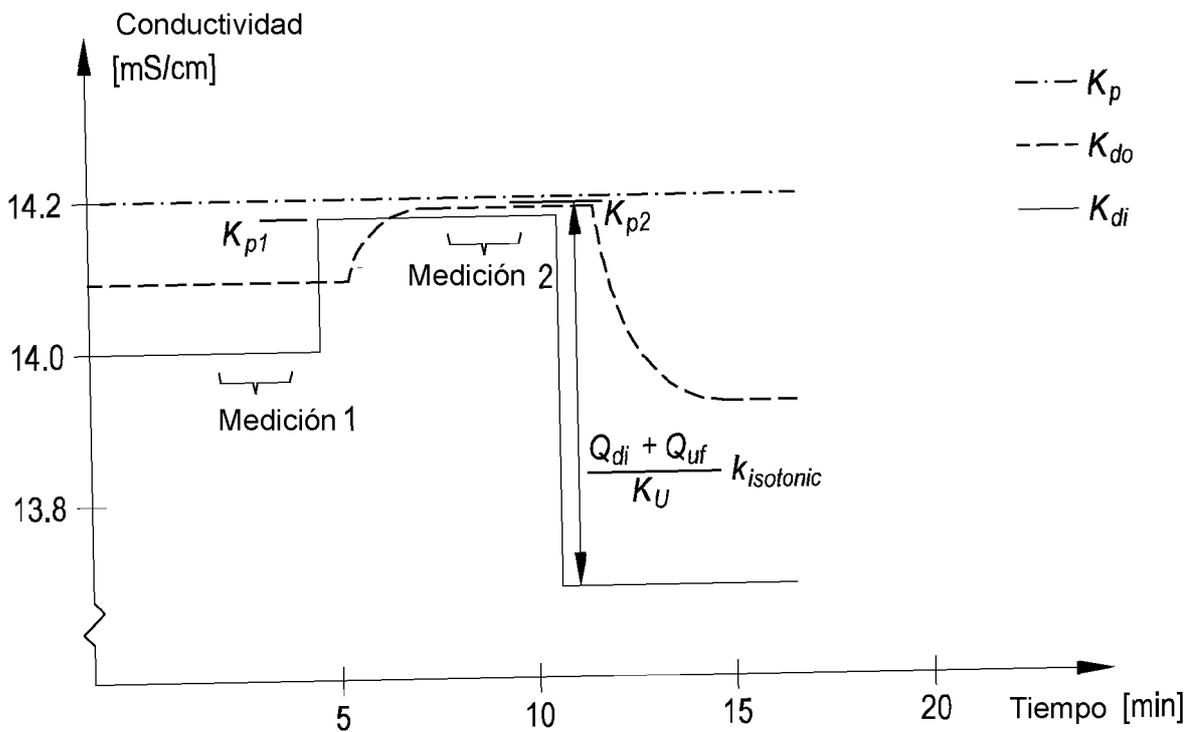


FIG.4