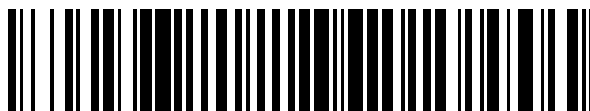


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 609**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2011 PCT/US2011/032736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11130669**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011 E 11716759 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2558967**

54 Título: **Predicción y optimización de terapia para hemoterapia de insuficiencia renal, especialmente hemodiálisis domiciliaria**

30 Prioridad:

**16.04.2010 US 325113 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.01.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 802 609 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

Predicción y optimización de terapia para hemoterapia de insuficiencia renal, especialmente hemodiálisis domiciliaria

**Antecedentes**

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

10 La hemodiálisis ("HD") en general usa difusión para eliminar productos de desecho de la sangre de un paciente. Un gradiente difusivo presente a través de la membrana de diálisis semipermeable entre la sangre y una solución electrolítica denominada dializado provoca la difusión. La hemofiltración ("HF") es una terapia de reemplazo renal alternativa basada en un transporte convectivo de toxinas desde la sangre del paciente. Esta terapia es lograda mediante la adición de líquido de sustitución o reemplazo al circuito extracorpóreo durante el tratamiento (generalmente de diez a noventa litros de dicho líquido). Dicho líquido de sustitución y el líquido acumulado por el paciente entre tratamientos es ultrafiltrado en el transcurso del tratamiento de HF, proporcionando un mecanismo de transporte convectivo que es particularmente beneficioso para eliminar las moléculas medianas y grandes (en la hemodiálisis, es eliminada una pequeña cantidad de desechos junto con el líquido obtenido entre las sesiones de diálisis, sin embargo, el arrastre de solutos de la eliminación de ese ultrafiltrado no es suficiente para proporcionar un aclaramiento convectivo).

20 La hemodiafiltración ("HDF") es una modalidad de tratamiento que combina aclaramiento convectivo y difusivo. HDF utiliza dializado para fluir a través de un dializador, similar a la hemodiálisis estándar, que proporciona un aclaramiento difusivo. Además, la solución de sustitución es proporcionada directamente al circuito extracorpóreo, lo que proporciona aclaramiento convectivo.

25 La hemodiálisis domiciliaria ("HHD") hasta la fecha ha tenido una aceptación limitada a pesar de que los resultados clínicos de esta modalidad son más atractivos que los de la hemodiálisis convencional. Existen beneficios en los tratamientos diarios de hemodiálisis frente a las visitas cada dos o tres semanas a un centro de tratamiento. En ciertos casos, un paciente que recibe tratamientos más frecuentes elimina más toxinas y productos de desecho que un paciente que recibe tratamientos menos frecuentes pero quizás más largos.

30 En cualquiera de los tratamientos de hemoterapia enumerados anteriormente, existe una técnica que va de la mano de la ciencia. Diferentes pacientes responderán de manera diferente a la misma terapia. En los centros en los que es realizada la mayor parte de la diálisis, la terapia de un paciente es perfeccionada con el tiempo con la ayuda de personal clínico o enfermeras. Con la terapia domiciliaria, el paciente visitará el consultorio de un médico clínico o médico de forma regular, por ejemplo, mensualmente, pero generalmente no tendrá una enfermera o un médico clínico domiciliario para ayudar a optimizar la terapia. Por esta razón, es deseable un mecanismo para ayudar a optimizar una hemodiálisis u otro tratamiento de hemoterapia temprano después de comenzar la diálisis.

35 La terapia domiciliaria o HHD también le brinda al paciente opciones de terapia de las que el paciente presente en un centro carece. Por ejemplo, HHD puede realizar terapia por la noche si lo desea, utilizando una modalidad de aguja simple o doble. Cualquier terapia, incluida una terapia nocturna, puede ser realizada durante un período de tiempo que el paciente puede elegir. Debido a que el paciente no tiene que desplazarse a un centro, el paciente puede realizar la terapia en días que sean convenientes para el paciente, por ejemplo, los días del fin de semana. Del mismo modo, el paciente puede elegir una frecuencia de terapia, o un número de terapias por semana, que sea más conveniente y/o más efectiva. Con la flexibilidad adicional, surgen preguntas, por ejemplo, el paciente puede preguntarse si es mejor ejecutar seis terapias por semana en 2,5 horas por terapia o cinco terapias por semana en tres horas por terapia. Por esta razón adicional, no solo es una forma de ayudar a optimizar una hemodiálisis u otro tratamiento de hemoterapia deseable por adelantado, también es deseable saber qué sucederá cuando se cambien los parámetros de terapia para la terapia optimizada.

45 La optimización de las terapias de hemodiálisis para un paciente de hemodiálisis también puede ser llevada a cabo conociendo los niveles de fósforo sérico del paciente de hemodiálisis durante y fuera de una sesión de tratamiento de hemodiálisis. Sin embargo, los niveles de fósforo sérico oscilan de acuerdo con el tipo de paciente de hemodiálisis y las características de las sesiones de tratamiento de hemodiálisis.

50 La cinética del fósforo en plasma o suero (los dos términos son usados indistintamente) durante los tratamientos de HD no puede ser explicada con los modelos convencionales de uno o dos compartimentos. Los enfoques previos han sido limitados al suponer que la distribución de fósforo está limitada a los compartimentos de fluidos intracelulares y extracelulares clásicos. Pueden ser usados modelos cinéticos más precisos capaces de describir la cinética del fósforo durante los tratamientos de HD y el período de rebote post-dialítico durante las sesiones de tratamiento HD corta ("SHD") y de HD convencional ("CHD") para predecir los niveles de fósforo sérico en situación de equilibrio previos a la diálisis en pacientes tratados con terapias de HD. Esta información puede ser útil para determinar regímenes de tratamiento óptimos para pacientes en hemodiálisis.

55 El documento EP 1.396.274 A1 desvela un aparato de tratamiento de sangre que comprende un controlador

programable que está adaptado para recibir entradas de información prescrita y medida y para generar una o más señales de control en respuesta a las mismas. El controlador también está programado para relacionar las entradas de información medida con la dosis de diálisis prescrita y los valores de pérdida de peso.

- 5 El documento US 2010/010428 A1 desvela una máquina de diálisis peritoneal automatizada que incluye al menos una bomba; un implementador lógico que almacena una pluralidad de prescripciones terapéuticas mediante las cuales operar la al menos una bomba, cada prescripción terapéutica anteriormente aprobada para un paciente particular; siendo el implementador lógico programado para seleccionar o sugerir una de las prescripciones terapéuticas que se ejecutarán en la máquina.

### **Sumario**

- 10 La presente invención proporciona un dispositivo para uso con una máquina de hemoterapia de insuficiencia renal de acuerdo con la reivindicación 1 y un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de acuerdo con la reivindicación 11.

15 La presente divulgación en una primera realización principal, bajo el número romano I a continuación, establece sistemas para una hemoterapia de insuficiencia renal, tal como hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración, y en particular para hemodiálisis domiciliaria ("HHD"). Los sistemas de la presente divulgación tienen en una realización tres componentes principales, que pueden ser almacenados en uno o más ordenadores, tal como el ordenador para un médico, médico clínico o enfermero (denominado en la presente memoria colectivamente como "médico" a menos que se especifique lo contrario). El ordenador de un médico puede estar en comunicación en red de datos con la máquina de terapia para insuficiencia renal, por ejemplo, a través de Internet, una red local o de área amplia. O bien, la salida del ordenador de un médico puede ser almacenada en un dispositivo de memoria portátil, tal como una unidad de bus serie universal ("USB") tomada e insertada en la máquina de terapia de insuficiencia renal. El primer componente es un componente de estimación. El segundo componente es un componente de predicción. El tercer componente es un componente de optimización. La salida del componente de estimación es usada como entrada para los componentes de predicción y optimización. Los componentes de predicción y optimización pueden ser usados para determinar las prescripciones terapéuticas que producirán aclaramientos de soluto adecuadas, por ejemplo, para urea, beta 2-microglobulina (" $\beta$ 2-M") y fósforo o fosfato (los dos términos son usados indistintamente). Luego, el médico consulta con el paciente para seleccionar una o más prescripciones seleccionadas que el paciente considere que se adapten mejor a su estilo de vida.

20 Como es mostrado a continuación, las entradas al componente de optimización son los resultados terapéuticos deseados por los médicos. La salida del componente de optimización es una o más prescripciones terapéuticas adecuadas para el paciente ejecutadas en una máquina de tratamiento de sangre renal, tal como una máquina de hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prescripción de la terapia puede establecer parámetros de terapia, tal como (i) frecuencia de la terapia, por ejemplo, número de terapias por semana, (ii) duración de la terapia, por ejemplo, una hora a ocho horas, (iii) tipo de terapia, por ejemplo, aguja única frente a doble aguja, (iv) caudal de dializado y/o volumen total de dializado nuevo usado durante la terapia, (v) caudal de sangre, (vi) tasa de ultrafiltración y/o volumen total de ultrafiltrado eliminado durante la terapia, (vii) composición de dializado, por ejemplo, conductividad y (viii) parámetros del dializador o del hemofiltro, tal como la capacidad de aclaramiento del dializador o el nivel de flujo.

35 El componente inicial o de estimación incluye una prueba que es ejecutada en el paciente mientras el paciente es sometido a la terapia seleccionada, por ejemplo, hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prueba utiliza un conjunto de parámetros de prescripción terapéutica, tal como tiempo de tratamiento, caudal de sangre y caudal de dializado. Mientras el paciente está en tratamiento, se toman muestras de sangre en varios momentos durante el tratamiento, por ejemplo, en intervalos de media hora, cuarenta y cinco minutos u horas. Las muestras se analizan para determinar el nivel de ciertos marcadores de terapia, tal como concentración de urea (molécula pequeña), beta 2-microglobulina (" $\beta$ 2-M") (molécula media) y fosfato (ciertas terapias de diálisis pueden eliminar demasiado fosfato, por lo que es deseable saber si el paciente puede estar predispuesto a este fenómeno). En general, la concentración de cada uno de los marcadores disminuye con el tiempo a medida que la urea, la  $\beta$ 2-M y el fosfato son eliminados de la sangre del paciente

40 Luego, los resultados de concentración o aclaramiento son alimentados a una serie de modelos o algoritmos para que el componente de estimación determine un conjunto de parámetros de paciente estimados para (i) el paciente en particular, (ii) la molécula en particular y (iii) su algoritmo correspondiente. Por ejemplo, uno de los parámetros es G, el cual es la velocidad de generación correspondiente al soluto o a la molécula en particular producidos como resultado de la ingesta alimentaria, por ejemplo, alimentos y bebidas.  $K_D$ , otro parámetro de paciente estimado, es el aclaramiento del dializador para la molécula.  $K_{IC}$ , un parámetro estimado adicional, es el coeficiente de área de transferencia de masa intercompartimental del paciente para la molécula o el soluto.  $K_M$ , otro parámetro estimado, es el aclaramiento por movilización de fósforo que determina la velocidad a la cual es liberado el fósforo hacia el espacio extracelular. V, otro parámetro adicional que puede ser estimado, es el volumen de distribución de fósforo. Más adelante son descritos otros parámetros estimados.

El componente de predicción usa los parámetros de paciente estimados alimentados a los módulos o algoritmos desde

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

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

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

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

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

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

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

parámetro de tratamiento sobre  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis.

5 En una realización, un dispositivo informático para determinar los niveles séricos de fósforo en situación de equilibrio previos a la diálisis en un paciente en hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones que, al ser ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

10 (a) recibir datos relacionados con  $G$  a partir de al menos una ingesta alimentaria de fósforo de un paciente en hemodiálisis o una modelización cinética de urea del paciente en hemodiálisis, (b) determinar  $C_{SS-PRE}$  del paciente y (c) simular el efecto de al menos un parámetro del paciente o un parámetro de tratamiento sobre el  $C_{SS-PRE}$  del paciente en hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados con al menos uno de  $K_R$ ,  $K_D$ ,  $K_M$ ,  $V_{PRE}$ ,  $t_{IX}$ ,  $F$ ,  $C_{PRE}$  aproximadamente un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para obtener la concentración sérica de fósforo. El dispositivo informático puede mostrar un régimen de tratamiento del paciente en hemodiálisis, de modo que  $C_{SS-PRE}$  se encuentre dentro de un intervalo deseado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Una ventaja adicional de la presente divulgación es que proporciona sistemas que desarrollan o modifican los regímenes de tratamiento de hemodiálisis para que los niveles séricos de fósforo en plasma de un paciente de hemodiálisis sean mantenidos dentro de un intervalo deseado.

Sin embargo, una ventaja adicional de la presente divulgación es conservar los suministros de dializado y otros suministros de diálisis, optimizar la terapia y reducir el costo de la terapia.

45 Son descritas en la presente memoria características y ventajas adicionales, que serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras.

**Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 es una descripción esquemática de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.

50 La Fig. 2 es un ejemplo de una pantalla de selección de componentes del sistema de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.

La Fig. 3 es un ejemplo de una pantalla de entrada de estimación de parámetros del paciente de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.

- La Fig. 4 es un ejemplo de una pantalla de salida de estimación de parámetros del paciente de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- La Fig. 5 es un ejemplo de una pantalla de entrada de predicción de terapia de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- 5 La Fig. 6 es un ejemplo de una pantalla de salida de predicción de terapia de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- La Fig. 7 es un ejemplo de una pantalla de entrada de optimización de terapia de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- 10 La Fig. 8A es un ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de terapia de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- La Fig. 8B es otro ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de terapia de una realización de un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- La Fig. 9 es un diagrama de flujo esquemático que resume algunas de las características del sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la presente divulgación.
- 15 La Fig. 10 ilustra una realización de un dispositivo informático de la presente divulgación.
- La Fig. 11 es una descripción conceptual del modelo de pseudounicompartimental.
- La Fig. 12 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 1 durante los tratamientos de HD corta y HD convencional.
- 20 La Fig. 13 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 2 durante tratamientos de HD corta y HD convencional.
- La Fig. 14 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 3 durante tratamientos de HD corta y HD convencional.
- La Fig. 15 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 4 durante tratamientos de HD corta y HD convencional.
- 25 La Fig. 16 muestra las concentraciones plasmáticas de fósforo modelizadas y medidas para el paciente 5 durante tratamientos de HD corta y HD convencional.
- La Fig. 17 es un modelo conceptual usado para describir el balance de masa de fósforo en situación de equilibrio durante un período de tiempo promedio.
- 30 La Fig. 18 ilustra el efecto de la frecuencia del tratamiento per se sobre la concentración sérica de fósforo previo a la diálisis en función del aclaramiento de fosfato del dializador
- La Fig. 19 muestra los efectos de un aumento en el tiempo y la frecuencia del tratamiento con referencia a las formas nocturnas de hemodiálisis.
- La Fig. 20 muestra el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento relevante para la hemodiálisis diaria corta en la concentración sérica de fósforo previo a la diálisis -  $K_M = 50$  ml/min.
- 35 La Fig. 21 muestra el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento relevante para la hemodiálisis diaria corta en la concentración sérica de fósforo previo a la diálisis -  $K_M = 50$  ml/min.
- La Fig. 22 muestra el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento relevante para la hemodiálisis diaria corta o en la concentración sérica de fósforo previo a la diálisis -  $K_M = 150$  ml/min.
- 40 La Fig. 23 muestra el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento relevante para la hemodiálisis diaria corta en la concentración sérica de fósforo previo a la diálisis -  $K_M = 150$  ml/min.

## **Descripción detallada**

### **I. Estimación, predicción y optimización de terapia**

- 45 Con referencia ahora a los dibujos y, en particular, a la Fig. 1, el sistema 10 ilustra un sistema y procedimiento de optimización de la presente divulgación para implementar una prescripción terapéutica en una máquina de hemoterapia de insuficiencia renal 100, tal como una máquina de hemodiálisis, y en particular la máquina de

hemodiálisis domiciliaria ("HHD"). Una máquina HHD particularmente adecuada para operar los sistemas y procedimientos de la presente divulgación es expuesta en las siguientes solicitudes de Patente Estadounidense: (i) Publicación Estadounidense No. 2008/0202591, (ii) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2008/0208103, (iii) Publicación de los Estados Unidos Núm. 200810216898, (iv) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2009/0004033, (v) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2009/0101549, (vi) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2009/0105629, Publicación de los Estados Unidos Núm. 2009/0107335, y (vii) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2009/0114582. La máquina HHD incluye al menos un procesador y al menos una memoria que están específicamente modificadas o programadas para aceptar una prescripción terapéutica para ejecutar, que es prescrita por un médico, médico clínico o enfermero (por conveniencia referidos colectivamente como un médico 14 a menos que se especifique lo contrario). La terapia es descargada en la máquina HHD (por conveniencia, "máquina HHD" se refiere colectivamente a una hemodiálisis domiciliaria, hemofiltración domiciliaria, hemodiafiltración domiciliaria o una máquina de terapia de reemplazo renal continuo ("CRRT") a menos que se especifique lo contrario), por ejemplo, a través de un dispositivo de almacenamiento de memoria, tal como una unidad flash o una unidad de bus serie universal ("USB"), o a través de Internet u otra red de datos local o de área amplia.

Un paciente 12 puede recibir múltiples terapias adecuadas y se le puede permitir seleccionar entre las terapias, por ejemplo, de acuerdo con el cronograma del paciente ese día o semana. Las solicitudes de Patente de los Estados Unidos que divulgan la provisión y selección de múltiples terapias de diálisis peritoneal incluyen: (i) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2010/0010424, (ii) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2010/0010423, (iii) Publicación de los Estados Unidos Núm. 2010/0010426, (iv) Publicación de los Estados Unidos Núm. 20100010427, y (v) Publicación de los Estados Unidos Núm. 20100010428, cada una asignada al cesionario de la presente divulgación.

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

#### **Componente de estimación**

El componente de estimación 20 incluye una prueba de paciente 22, que implica ejecutar realmente la terapia seleccionada, por ejemplo, una hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o terapia CRRT en el paciente 12 y tomar muestras de sangre en diferentes momentos, por ejemplo, en cinco momentos diferentes, durante la terapia real. La terapia de prueba puede ser, por ejemplo, una terapia de cuatro horas, en la que los tiempos de muestra son, por ejemplo, al comienzo de la prueba, media hora, una hora y dos horas; o la terapia de prueba puede ser, por ejemplo, una terapia de ocho horas, en la cual las muestras se toman al comienzo de la terapia, y en una hora, dos horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas y ocho horas. Las duraciones de la terapia de prueba y el número de muestras pueden ser variadas de acuerdo con lo deseado.

Las muestras de sangre son analizadas para determinar el nivel de concentración de ciertos solutos marcadores, tal como urea 24 (molécula pequeña), beta 2-microglobulina ("β<sub>2</sub>-M") 26 (molécula media) y fosfato 28. Se sabe que para ciertos pacientes que realizan ciertas terapias de diálisis, por ejemplo, terapias más largas, puede ser eliminado demasiado fosfato del paciente, hasta el punto de que en algunos casos el fosfato tiene que ser devuelto al paciente. El sistema 10 contempla la determinación de si el paciente puede estar predispuesto a experimentar niveles bajos de fosfato.

Los niveles de concentración determinados en momentos conocidos durante la terapia son introducidos en una serie de modelos o algoritmos 30, un modelo para cada soluto de interés, por ejemplo, un primer modelo 30a para urea 24, un segundo modelo 30b para β<sub>2</sub>-M 26 y un tercer modelo 30c para fosfato 28. Cada uno de los modelos 30 (que se refieren colectivamente a los modelos 30a, 30b, 30c, .... 30n) puede incluir uno o más algoritmos. Los modelos 30 adecuados son analizados en la presente memoria.

La salida del componente de estimación 20 incluye una infinidad de parámetros estimados del paciente 32 para cada soluto 24, 26 y 28 de interés, que se basan en los resultados de sangre del paciente utilizando los modelos 30 y, por lo tanto, son específicos para el paciente. Si bien es importante para la presente divulgación que los parámetros estimados del paciente 32 sean adaptados a la composición fisiológica del paciente, el médico puede sentir que un análisis de sangre es demasiado extenuante o invasivo. Por lo tanto, el sistema 10 también contempla los parámetros de estimación 32 en su lugar utilizando datos empíricos, por ejemplo, valores de parámetros típicos para el paciente basados, por ejemplo, en edad, peso, sexo, tipo de sangre, presión arterial típica, altura, duración de la terapia, estado nutricional e información de la enfermedad relacionada con la cinética de el/los soluto/s de interés. Se considera que estos datos pueden ser desarrollados con el tiempo utilizando el sistema 10. Los parámetros importantes para los modelos 30 del sistema 10 incluyen los parámetros estimados del paciente 32 y los valores 42 conocidos, supuestos o calculados (fuera del modelo), tal como:

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

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

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

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

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

5  $G$ , que es la tasa de generación para el soluto o molécula particular producida por la ingesta del paciente y es un parámetro estimado 32 o puede ser un parámetro supuesto 42;

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

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

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

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

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

20  $\phi_{NP}$ , el cual es una relación entre el volumen del compartimento intracelular y el volumen de distribución total y  $\phi_P$ , el cual es la relación entre el volumen del compartimento extracelular y el volumen de distribución total, siendo ambos parámetros 42 conocidos a partir de la bibliografía; y

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

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

30 En la presente memoria también son analizados parámetros operativos 44, tal como el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen de ultrafiltración, así como parámetros operativos 44 que afectan al estilo de vida del paciente, tal como:

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

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

### **Componente de predicción**

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

45 Tal como es mostrado en la Fig. 1, el componente de predicción de paciente 40 acepta otros valores 42 conocidos, supuestos o calculados (fuera del modelo) para el soluto en particular, tal como el aclaramiento del dializador  $K_D$ , en la rutina de flujo de soluto y de flujo de volumen personalizados 50. Lo que sigue siendo desconocido con la rutina 50 son (i) los parámetros operativos de prescripción variables 44, tales como la duración de la diálisis ("T") y frecuencia de diálisis ("F") y (iii) las concentraciones de soluto 52 ( $C$  tanto para intracelular como para extracelular) para los solutos 24, 26 y 28. Otros parámetros operativos 44 de la máquina que se pueden introducir en el componente de predicción 40 y variar incluyen el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen de ultrafiltración. El volumen de distribución del soluto y el volumen total de agua corporal no son constantes durante la terapia. Por consiguiente, el sistema 10 usa un modelo de volumen variable que permite que el sistema 10 cambie a lo largo de la duración de la terapia simulada. A continuación, el componente de predicción



40 calcula  $C_P$ ,  $C_{NP}$ ,  $V_P$ , y  $V_{NP}$  basándose en las variables de entrada dadas, tales como  $F$ ,  $T$ ,  $K_D$ , etc. El componente de predicción de paciente 40 toma diferentes valores realistas para los parámetros operativos 44, por ejemplo, como valores en el eje x de un gráfico, y produce como salida concentraciones de soluto 52, por ejemplo, como valores en el eje y del gráfico.

- 5 Los gráficos permiten al médico observar cómo varía la concentración 52 de cierto soluto durante el transcurso de, por ejemplo, una semana, para un conjunto particular de parámetros operativos de prescripción 44. El médico puede ver un valor promedio u otra medición de cuantificación aceptada para la concentración 52, por ejemplo, un  $Kt/v$  estandarizado para el aclaramiento de urea. El médico también puede ver el valor máximo de la concentración 52 durante el transcurso de un ciclo de terapia.
- 10 El médico puede variar los parámetros de entrada de duración y frecuencia de la terapia para desarrollar múltiples conjuntos de gráficos de las concentraciones de soluto producidas como salida, por ejemplo, conjunto 1 de gráficos para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato para la duración de terapia 1 y la frecuencia de terapia 1 y conjunto 2 de gráficos para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato para la duración de terapia 2 y la frecuencia de terapia 2. Si así se desea, cada conjunto de gráficos se puede fusionar en un solo gráfico, por ejemplo, concentración de urea,  $\beta$ 2-M y fosfato en un gráfico individual para la
- 15 duración de terapia 1 y la frecuencia de terapia 1. A continuación, se le pueden comunicar al paciente la/s duración/es y frecuencia/s de terapia que dan lugar a concentraciones de soluto adecuadas, quien a su vez aplica las preferencias de estilo de vida 54 para dar lugar a una o más prescripciones terapéuticas 56 seleccionadas para su descarga a una máquina de HDD 100. Después, el paciente o el médico seleccionan una de las prescripciones, por ejemplo, con una periodicidad semanal, para ejecutar el tratamiento. En otros ejemplos, los caudales de sangre y dializado también
- 20 pueden ser ajustados con el fin de lograr ciertos objetivos de aclaramiento o para ser adecuados a las necesidades del paciente.

Asimismo, se contempla expresamente la posibilidad de optimizar la salida visual y la funcionalidad para el médico, es decir, optimizar el aspecto y el funcionamiento de los gráficos y las tablas, por ejemplo, para que sólo se permita la manipulación de los valores correspondientes a los parámetros de adecuación deseados. El sistema 10 puede

25 manipular estos valores, de modo que sea posible personalizarlos según las necesidades y preferencias de cada médico. Por consiguiente, las pantallas mostradas en la presente memoria son incluidas meramente como ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar la invención.

### **Componentes de optimización**

El componente de optimización 60 introduce una pluralidad de objetivos terapéuticos 62, tal como la eliminación

30 objetivo de urea 24, eliminación objetivo de  $\beta$ 2-M, eliminación objetivo de fosfato 28 y eliminación objetivo de ultrafiltración ("UF") o exceso de agua que se ha acumulado dentro del paciente entre tratamientos. Los objetivos terapéuticos 62 se introducen en una rutina de optimización 70. En una realización, la rutina de optimización 70 usa en esencia los modelos o ecuaciones de cinética 30, descritos anteriormente, para el componente de estimación 20, los cuales, al igual que ocurre en el caso de la rutina 50, han introducido los parámetros de paciente estimados 32

35 obtenidos del componente de estimación 20. Seguidamente, se hacen cálculos para cada soluto de una forma inversa al componente de predicción 40. Es decir, en lugar de introducir los parámetros operativos de prescripción 44 y calcular la concentración de soluto 52, es introducida una concentración de soluto deseada 52 y son calculados los parámetros operativos 44, los cuales corresponderán a la concentración de soluto deseada u optimizada 52. En este caso, los resultados 72 del componente de optimización 60 son independientes de o, más exactamente, son inversos a, los

40 resultados del componente de predicción 40. La rutina de optimización 70 identifica una o más prescripciones terapéuticas 72 que cumplan con la concentración de soluto deseada u optimizada 52 para cada soluto designado.

En particular, ha sido descubierto que las técnicas informáticas que usan la rutina de optimización 70 del componente de optimización 60 son procedimientos robustos y estables que identifican las condiciones terapéuticas que consiguen

45 los valores objetivo de entrada deseados (por ejemplo, concentración sérica de  $\beta$ 2-M previa a la diálisis ("MPC"),  $Kt/v$  estándar de urea ( $Kt/v$  est.) y concentración sérica de fosfato en situación de equilibrio previa a la diálisis) por el médico clínico. Las técnicas informáticas identifican múltiples prescripciones terapéuticas optimizadas e intentan hacerlo realizando el mínimo número de simulaciones iterativas. Los parámetros terapéuticos producidos a partir del componente de optimización 60 pueden incluir duración de la terapia ("T"), frecuencia de terapia ("F"), caudales de sangre y de dializado (" $Q_B$ " y " $Q_D$ ", respectivamente).

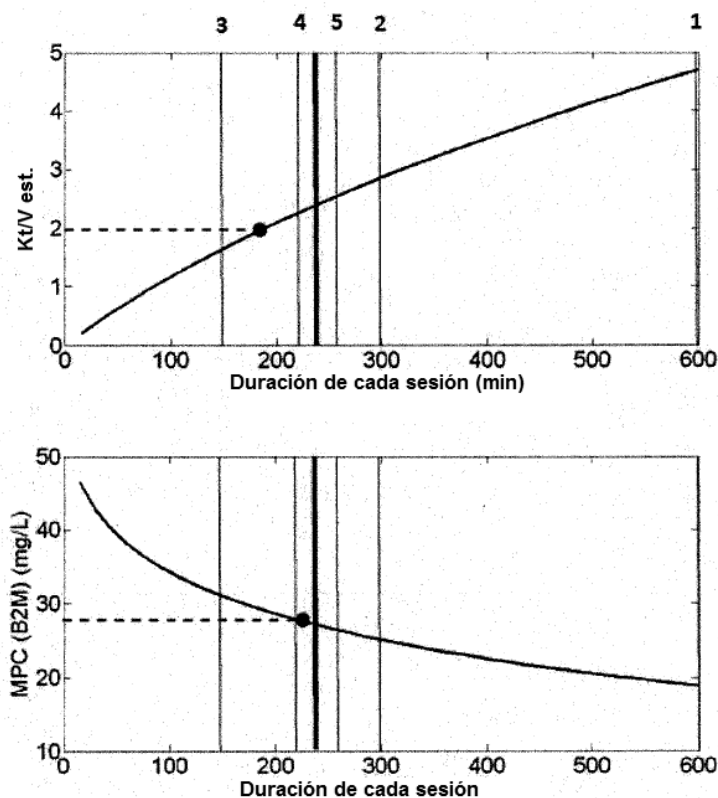
50 En un ejemplo, el  $Kt/v$  est., de urea objetivo (es decir, entrada) y la MPC de  $\beta$ 2-M pueden ser fijados de modo que sean de 2,0 y 27,5 mg/l, respectivamente. La Tabla 1.1 a continuación muestra las relaciones (por ejemplo, curvas) entre el  $Kt/v$  est. de urea, la MPC de  $\beta$ 2-M y la duración de la terapia. En el ejemplo, los valores objetivo de entrada están indicados por líneas punteadas. La rutina de optimización 70, después de un procedimiento relativamente fácil e iterativo, varía la duración de la terapia T (para un conjunto dado de  $F$ ,  $Q_B$ , y  $Q_D$  hasta que se satisfagan los valores

55 objetivo tanto del  $Kt/v$  est. de urea como de la MPC de  $\beta$ 2-M a la T mínima necesaria, la cual se presume que es la T óptima tanto para el paciente como para la máquina de hemodiálisis, ya que se reduce al mínimo el tiempo que el paciente permanece conectado a la máquina y el tiempo durante el cual la máquina tiene que funcionar y consumir componentes de dializado.

En una primera iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a  $T_1 = 600$  minutos, una

- duración de la terapia que en términos generales es lo suficientemente larga como para producir parámetros de adecuación mucho mejores de lo deseado. En una segunda iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a  $T_2 = 600/2 = 300$  minutos, dando lugar a resultados satisfactorios. En la tercera etapa, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a  $T_3 = 300/2 = 150$  minutos, produciendo este tiempo resultados insatisfactorios tanto para el  $Kt/v$  est., como para MPC de  $\beta_2$ -M. En una cuarta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a un tiempo incrementado  $T_4 = (150+300)/2 = 225$  minutos, produciendo resultados satisfactorios solo en el caso del  $Kt/v$  est. En una quinta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a un tiempo incrementado adicionalmente  $T_5 = (225+300)/2 = 263$  minutos, produciendo resultados satisfactorios tanto para el  $Kt/v$  est., como para MPC de  $\beta_2$ -M.
- Al final de cada etapa, si se consiguen ambos parámetros objetivo, la rutina de optimización 70, en una realización, calcula la diferencia entre los valores objetivo y los conseguidos. Si la diferencia para al menos uno de los parámetros objetivo es mayor que un valor umbral, entonces la rutina de optimización 70 realiza otra iteración más para lograr resultados más cercanos a los valores objetivo, reduciendo y optimizando adicionalmente la duración T. Al usar el procedimiento anterior, la rutina de optimización 70 realiza una simulación final a  $T = (263 + 225)/2 = 244$  minutos (línea vertical en negrita), donde se satisfacen los objetivos tanto para el  $Kt/v$  est. como para MPC de  $\beta_2$ -M, y las diferencias entre el  $Kt/v$  est. y MPC de  $\beta_2$ -M conseguidas y el  $Kt/v$  est. y MPC de  $\beta_2$ -M objetivo son pequeñas.
- Tal como es ilustrado, se descubre la duración de la terapia óptima T de 244 minutos tan solo en seis iteraciones, nuevamente para un conjunto dado de F,  $Q_B$  y  $Q_D$ . A continuación, se pueden identificar múltiples prescripciones terapéuticas optimizadas, por ejemplo, variando la duración, la frecuencia de terapia, los caudales de sangre y/o dializado, con el fin de permitir que el paciente seleccione una opción basándose en el estilo de vida, como es descrito más adelante.

Tabla I.1



- El paciente 12 y el médico 14 revisan las prescripciones terapéuticas que cumplen la concentración de soluto deseada u optimizada 52 e introducen como factor las preferencias de estilo de vida 74 del paciente. Tal vez el paciente 12 prefiera una terapia diaria corta durante el día cuando el cónyuge del paciente esté despierto para ayudarlo. O tal vez el paciente haga ejercicio los lunes, los miércoles y los viernes y tenga menos UF en esos días como consecuencia del sudor, prefiriendo entonces realizar los tratamientos en los demás días.
- La aplicación de las preferencias de estilo de vida 74 a las prescripciones terapéuticas 72 que satisfacen la concentración de soluto deseada u optimizada 52 da lugar a una o más prescripciones terapéuticas 76. La prescripción terapéutica 56 y 76 seleccionada puede ser descargada a la máquina 100, por ejemplo, mediante introducción manual

en la máquina 100, mediante una descarga desde un dispositivo de almacenamiento de memoria, por ejemplo, unidad flash o unidad de bus serie universal ("USB"), o mediante una descarga desde una red de datos tal como Internet.

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

### **Capturas de pantalla de muestra**

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

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

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

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

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

La Fig. 5 ilustra una pantalla de entrada ejemplar para el componente de predicción 40. En el ejemplo ilustrado, el médico, en la parte izquierda de la pantalla, selecciona ejecutar la rutina de predicción para la urea 24 y la  $\beta$ -M (casillas marcadas), pero no para el fosfato 28 (casillas no marcadas). El médico también introduce entradas operativas 44, a saber, el médico desea modelizar una terapia ejecutada cinco días por semana (es decir, F) durante tres horas

(es decir, T) por sesión. Como es analizado anteriormente, otros parámetros operativos de la máquina que se pueden introducir (y variar) como alternativa o además de F y T incluyen el caudal de sangre, el caudal de dializado, el volumen total de dializado, el caudal de ultrafiltración y el volumen total de ultrafiltración. Los botones “Volver” y “Ejecutar” permiten al médico navegar a través de cada uno de los componentes 20, 40 o 60 cuando el componente en particular esté seleccionado.

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

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

La Fig. 7 ilustra una pantalla de entrada ejemplar para el componente de optimización 60. Por la ejecución opuesta al componente de predicción 40, el médico, en el componente de optimización 60, introduce los valores deseados para los resultados de la terapia, por ejemplo, un valor deseado para la urea, por ejemplo, a través del Kt/v estándar, un valor deseado para el fósforo expresado en, por ejemplo, la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis en miligramos por litro, un valor deseado para la  $\beta$ 2-M, por ejemplo, en miligramos por litro, y un valor de eliminación de ultrafiltrado (“UF”) deseado, por ejemplo, en litros. UF es generalmente una función controlada por la máquina, pero puede afectar a la eliminación del soluto, de modo que, por motivos de optimización, es deseable introducir el valor de UF.

La Fig. 8A muestra un ejemplo de una rutina de optimización 70, la cual, para los requisitos de urea y  $\beta$ 2-M (y fosfato si se desea) introducidos, muestra una hoja de cálculo de frecuencia en días por semana (a lo largo del lado) y duración de la terapia en horas (a lo largo de la parte superior) y coloca una “X” en la celda correspondiente a un tratamiento que cumplirá el requisito para ese soluto. En las doce posibles combinaciones mostradas en la Fig. 8, dos (cuatro días de tratamientos de tres horas y viceversa) cumplen los requisitos para la urea y los requisitos para  $\beta$ 2-M. A continuación, el paciente puede decidir qué opción se ajusta mejor a su estilo de vida. O bien, ambas prescripciones pueden ser prescripciones 72 introducidas o seleccionadas por la máquina. El paciente entonces decide, por ejemplo con una periodicidad semanal, cuál de las dos prescripciones aprobadas y seleccionadas se adapta mejor para esa semana.

La Fig. 8A también muestra un ejemplo de parámetros introducidos 72 para el componente de optimización 60, que, en este caso, dan como resultado el caudal de sangre, el volumen total de solución, el caudal de dializado (o volumen total) y la tasa de UF (o volumen), los cuales son usados en las ecuaciones para todas las combinaciones de frecuencia en las rutinas 70 de optimización de urea y  $\beta$ 2-M. El médico, independientemente del sistema 10, puede calcular el caudal de sangre y el caudal de dializado, etc., para lograr los valores  $K_D$  deseados. Sin embargo, esos cálculos son independientes de los cálculos que tienen lugar como parte de los componentes de predicción 40 y/o de optimización 60. Para el sistema 10, los caudales son entradas para determinar  $K_D$  el cual a su vez es una entrada a los componentes de predicción y/u optimización 40 y 60.

La Fig. 8B muestra otro ejemplo de una rutina de optimización 70 la cual, para los requisitos de urea y  $\beta$ 2-M (y fosfato si se desea) introducidos, muestra una hoja de cálculo de la frecuencia de terapia (es decir, F) en días de la semana (a lo largo del lado) y de la duración de la terapia (es decir, T) en horas (a lo largo de la parte superior). En este caso, se muestran los días reales de la semana. El componente de optimización 60 puede discernir entre diferentes combinaciones del mismo número de días, por ejemplo, tres días lunes/miércoles/viernes frente a tres días lunes/miércoles/sábado. En una realización, el sistema 10 supone ciertos días preestablecidos cuando se introducen los valores de frecuencia de terapia. Por ejemplo, para una F de tres días por semana, el sistema 10 podría suponer, por ejemplo, lunes/miércoles/viernes. No obstante, el sistema 10 permite al médico 14 introducir días específicos (como caso opuesto a introducir F). El sistema 10 realiza los cálculos de acuerdo con los días introducidos. La habilidad de simular días de terapia personalizados puede resultar importante, ya que el sistema 10 puede entonces realizar un seguimiento más exacto de la acumulación de solutos dentro del cuerpo.

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

Con referencia ahora a las Fig. 9, el procedimiento 110 ilustra la relación entre los componentes 20, 40 y 60 del sistema 1 analizado en la presente memoria. El procedimiento 110 puede ayudar a entender la interrelación entre los componentes 20, 40 y 60, y de ninguna manera pretende describir todas las alternativas para los componentes, las cuales han sido descritas con detalle anteriormente.

En el óvalo 112, el procedimiento 110 comienza. En el bloque 114, es realizada la terapia de prueba en el paciente con el fin de determinar los niveles de concentración para diversos solutos, tal como urea,  $\beta$ 2-M y fosfato. Los solutos para el sistema 10 y el procedimiento 110 no están limitados a esos tres solutos y pueden incluir otros, tal como calcio, hormona paratiroidea ("PTH") y ciertos solutos unidos a proteínas, tal como sulfato de p-cresol. Se contempla expresamente la inclusión de estos y otros solutos en el sistema 10 y en el procedimiento 110. Los solutos adicionales se pueden seguir al menos mediante ensayos en el componente de estimación 20, por ejemplo, ya que se refieren a la adecuación general y/o se correlacionan con el aclaramiento/la movilización de fosfato. Los solutos adicionales se pueden predecir finalmente a través del componente de predicción 40 y optimizarse a través del componente 60 cuando en el futuro se conciben modelos para los solutos adicionales, tal como se realiza más adelante en el caso del fosfato.

En los bloques 116a, 116b y 116c, los niveles de concentración para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato son alimentados al modelo cinético correspondiente con el fin de determinar al menos un parámetro específico del paciente. En el modelo cinético correspondiente pueden ser introducidas todas las concentraciones de ensayo del soluto, menos que todas las concentraciones de ensayo del soluto o algunas concentraciones de ensayo promediadas para el soluto.

En los bloques 118a, 118b y 118c, es alimentado al menos un parámetro estimado específico del paciente junto con al menos un parámetro operativo de la máquina, tal como la duración de la terapia (es decir, T) y la frecuencia de la terapia (es decir, F), en el modelo cinético correspondiente para la urea, la  $\beta$ 2-M y el fosfato, con el fin de determinar los volúmenes de aclaramiento o los niveles de solución para el soluto.

En los bloques 120a, 120b y 120c, los valores de aclaramiento de soluto para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato son representados gráficamente (pueden ser un único gráfico combinado) o son tabulados para su evaluación por parte del médico. En los rombos 122a, 122b y 122c, es determinado si los bloques 118a a 118c y 120a a 120c se repiten para otro conjunto de parámetros terapéuticos operativos introducidos. Si no es así, en el bloque 124 el médico determina qué gráficos, tabulaciones, prescripciones son clínicamente aceptables.

En los bloques 126a a 126c, son alimentados los parámetros estimados específicos del paciente para urea,  $\beta$ 2-M y fosfato al modelo cinético correspondiente, junto con un nivel de aclaramiento de soluto o nivel de soluto deseado, con el fin de determinar uno o más parámetros operativos de la máquina que satisfarán la ecuación y obtener el nivel deseado para uno o más solutos.

En el bloque 128, los parámetros operativos de la máquina que consiguen el nivel de soluto deseado (o alguno de los niveles de soluto deseados) son tabulados para el médico. A continuación, el médico puede optimizar las mejores terapias clínicamente aceptables para el paciente.

En el bloque 130, el cual es alimentado tanto desde el bloque de predicción 124 como desde el bloque de optimización 128, el médico consulta con el paciente para determinar cuál de una o más prescripciones terapéuticas seleccionada se adecúa mejor a las necesidades personales del paciente. Tal como es descrito anteriormente, los parámetros operativos de la máquina incluyen T, F y otros, tales como los caudales y/o volúmenes de fluido. Estos otros parámetros probablemente pueden estar determinados por otro médico y no son tan negociables con el paciente. Hasta cierto punto, T y F determinan otros parámetros. Por ejemplo, una terapia más corta probablemente requiera caudales más altos.

En el bloque 132, una o más de la prescripciones terapéuticas seleccionadas es descargada a la máquina de terapia de insuficiencia renal (por ejemplo, máquina de HDD 100) del paciente (o de la clínica). Si son descargadas múltiples prescripciones seleccionadas, el paciente puede tener la capacidad de seleccionar, por ejemplo, semanalmente, qué prescripción desea ejecutar. Como alternativa, el médico puede dictar, al menos inicialmente, qué prescripción debe ser ejecutada. La descarga de la prescripción puede ser realizada a través de una red de datos o de un dispositivo de almacenamiento de datos, tal como una unidad USB o flash.

Se debe apreciar que el sistema 10, en realizaciones alternativas, puede incorporar cualquiera de los procedimientos,

modelos y ecuaciones descritos más adelante y con detalle en la sección II.

**Modelización cinética**

**(i) Modelización de urea y β2-M**

5 A continuación son mostrados modelos cinéticos 30 adecuados para la urea y β2-M para el sistema 10, los cuales han sido descritos con detalle por: Ward (Ward *et al.*, *Kidney International*, 69: 1431 to 1437 (2006)) para un modelo bicompartimental,

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

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

y Clark (Clark *et al.*, *J. AM. Soc. Nephrol.*, 10: 601-609 (1999)),

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

10

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

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

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

15 Las ecuaciones anteriores son aplicables tanto a la urea como a β2-M. Es usado el mismo modelo para ambos solutos, siendo diferentes los valores de los parámetros, tal como la velocidad de generación, el aclaramiento no renal, el volumen de distribución, etc.

**(ii) Modelización del balance de masa**

20 Un modelo adecuado del balance electrolítico para el sistema 10, por ejemplo, para sodio, potasio, etc., es un modelo tricompartmental, y ha sido descrito con detalle por Ursino *et al.*, (Ursino M. *et al.*, Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profiled Hemodialysis, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 28, pp. 204-216 (2000)).

**(iii) Modificaciones de la modelización para el fluido de reemplazo**

25 Tal como es descrito en la presente memoria, el sistema 10 no está limitado a la diálisis y puede ser aplicado a otros tratamientos de hemoterapia de insuficiencia renal, tal como hemofiltración o hemodiafiltración. Tanto la hemofiltración como la hemodiafiltración implican el uso de un fluido de reemplazo, el cual es bombeado directamente hacia los conductos de sangre para el aclaramiento convectivo usados en lugar de (hemofiltración) o además de (hemodiafiltración) el aclaramiento osmótico de la diálisis.

30 Las ecuaciones mostradas a continuación muestran modificaciones a los modelos cinéticos que los solicitantes descubrieron que se pueden realizar para todo uso del fluido de reemplazo. La primera ecuación a continuación muestra el efecto sobre el balance de masa. En particular, es añadido el factor  $Q_R^+ C_{s,R}$  para el fluido de reemplazo. La segunda ecuación a continuación muestra el efecto del aclaramiento convectivo ( $J_s(t)$ ) sobre el aclaramiento del dializador

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

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

**II. Modelización de fosfato**

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

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

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

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

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

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

y

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

5 en las que t es un tiempo durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un tiempo después del final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t<sub>x</sub> es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C<sub>PRE</sub> es una concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis, C<sub>POST</sub> es una concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K<sub>M</sub> es un aclaramiento por movilización de fósforo del paciente, K<sub>R</sub> es un aclaramiento renal residual de fosfato, K<sub>D</sub> es un aclaramiento de fosfato del dializador, V<sub>PRE</sub> es un volumen de distribución de fósforo previo a la diálisis del paciente, y

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

10 A continuación, es posible predecir C (es decir, las concentraciones séricas de fósforo) del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones A y B, para el conjunto anteriormente estimado de K<sub>M</sub> y V<sub>PRE</sub> del paciente. Como alternativa al ajuste por mínimos cuadrados no lineal, V<sub>PRE</sub> también se puede estimar como cierto porcentaje del peso corporal o del volumen de agua corporal del paciente.

15 También es proporcionado un procedimiento para predecir la concentración sérica de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis cuando se supone que la tasa de ultrafiltración es insignificante (es decir, Q<sub>UF</sub> = 0). El procedimiento incluye la medición de C del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis inicial (usando cualquier procedimiento de medición adecuado, tales como, por ejemplo, determinaciones cuantitativas fluorométricas y colorimétricas) y la estimación de K<sub>M</sub> y V<sub>PRE</sub> para el paciente usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineales para las ecuaciones que rigen el transporte, las cuales tienen soluciones analíticas de la siguiente forma:

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

20 y

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

25 C del paciente se puede predecir en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis usando las ecuaciones D y E para un conjunto dado de parámetros anteriormente estimados, K<sub>M</sub> y V<sub>PRE</sub>, del paciente. Como alternativa, V<sub>PRE</sub> puede ser estimado además como cierto porcentaje del peso corporal o del volumen de agua corporal del paciente. En una realización, K<sub>M</sub> puede ser estimado usando datos de un caso en el cual Q<sub>UF</sub> ≠ 0 y usado en la ecuación D, en la que Q<sub>UF</sub> = 0.

En cualquiera de los procedimientos para predecir las concentraciones séricas de fósforo en un paciente durante la hemodiálisis, descritos en la presente memoria, K<sub>D</sub> puede ser determinado usando la ecuación:

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

30

en la que



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

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

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

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

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

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

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

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

20  $V_{\text{POST}}$  es una medida del volumen de distribución de fósforo al final del tratamiento de hemodiálisis cuando se considera que el paciente está normohidratado. Este parámetro es aproximado al volumen de fluidos extracelulares. Así pues,  $V_{\text{POST}}$  es un parámetro de paciente clínicamente relevante que se puede usar para evaluar el estado de hidratación del paciente. En una aplicación a partir del conocimiento de  $V_{\text{PRE}}$  anteriormente determinado,  $V_{\text{POST}}$  puede ser determinado usando la ecuación:

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

25 y puede ser proporcionada una terapia adecuada al paciente en base al valor de  $V_{\text{POST}}$ . Como es observado en la ecuación K, si  $Q_{UF} = 0$ , entonces  $V_{\text{POST}} = V_{\text{PRE}}$ .

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

35

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

y

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

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

Si  $Q_{UF} = 0$ , entonces

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

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

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

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

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

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

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

También es descrito un procedimiento para predecir  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis. El procedimiento incluye la determinación de una generación neta de fósforo ("G") usando la ecuación:

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

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

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

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

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

$$n\bar{C}_{ix} = \frac{1}{t_{ix}} \left\{ \left[ \frac{K_M t_{ix}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \right.$$

$$\left. + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \quad (Q),$$

y

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

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

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

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

y

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

15 Se debe apreciar que las variables para las ecuaciones S y T pueden ser determinadas usando cualquiera de las ecuaciones expuestas en la presente memoria.

En cualquiera de los procedimientos para determinar  $G$  o  $C_{SS-PRE}$  en un paciente en hemodiálisis,  $K_D$  puede ser determinado usando la ecuación:

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

20 en la que

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

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

5  $Q_B$  y  $Q_D$  son los caudales de sangre y dializado a los cuales es calculado el aclaramiento del dializador deseado,  $K_D$ , usando las ecuaciones U y V.  $K_oA$  es un coeficiente de área de transferencia de masa del dializador para el fosfato obtenido como resultado de una medición previa, en el que el conjunto de caudales de sangre y dializado  $Q_{B,M}$  y  $Q_{D,M}$  dio como resultado el aclaramiento del dializador,  $K_{D,M}$ , y Hct es el recuento de hematocrito medido a partir de la muestra de sangre del paciente. Como alternativa,  $K_D$  puede ser determinado en cualquier tiempo  $t$  usando la ecuación:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 y

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

y

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ejemplos**

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

**Ejemplo 1**

**Objetivo**

El objetivo de este análisis fue demostrar es procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados no lineales para estimar parámetros específicos de paciente (por ejemplo,  $K_M$  y  $V_{PRE}$ ) a partir de un modelo seudounicompartimental usando datos clínicos, y evaluar la validez de las estimaciones de parámetros en diferentes modalidades de tratamiento de HD.

**Modelo seudounicompartimental**

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

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

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

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

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

Pueden ser obtenidas soluciones analíticas en forma cerrada para la concentración plasmática de fósforo dependiente del tiempo integrando las ecuaciones 1 y 2. Para los períodos intradialíticos ( $\Theta = 1$ ) y de rebote ( $\Theta = 0$ ), la dependencia



del tiempo de la concentración de fósforo se puede expresar como muestran las ecuaciones E-A3 y E-A4, respectivamente:

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

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

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

**Procedimientos**

- 10 Son obtenidos datos clínicos de 5 pacientes en hemodiálisis crónica quienes participaron en un ensayo de grupos cruzados. Los pacientes son sometidos a una sesión tratamiento de HD corta (“SHD”) y una sesión de tratamiento de HD convencional (“CHD”) con una semana de separación. Son obtenidas muestras sanguíneas a  $t = 0, 60, 90$  minutos durante los tratamientos de SHD y a  $t = 0, 30, 60, 120, 180$  minutos durante los tratamientos de CHD. Son obtenidas muestras de dializado 60 minutos después del inicio de los tratamientos con el fin de determinar el aclaramiento de fosfato del dializador. Son obtenidas muestras adicionales sanguíneas a  $t = 10$  segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del final de los tratamientos. Es analizado el fósforo en muestras de plasma y dializado.

- 20 Son estimados parámetros específicos de paciente ( $K_M$  y  $V_{PRE}$ ) a través del ajuste por mínimos cuadrados no lineales de datos clínicos usando las ecuaciones 3 y 4. Es realizado el ajuste por mínimos cuadrados usando un software informático científico (MATLAB v2008a, Mathworks, Natick, MA, USA). El modelo es ajustado a los datos de SHD y CHD de manera separada, dando como resultado dos conjuntos de estimaciones de  $K_M$  y  $V_{PRE}$  para cada paciente.  $Q_{UF}$  se calculó como la diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis dividida por un tiempo de tratamiento total. Se calculó el aclaramiento de fosfato del dializador de acuerdo con la ecuación E-A5, en la que  $C_D$  es la concentración de fósforo en el flujo de salida de dializado y  $Q_D$  es el caudal de dializado.

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

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

- 35 Un resumen detallado de las estimaciones de parámetros es presentado en la tabla II.1. Las estimaciones de parámetros oscilan considerablemente entre los pacientes, pero para cada paciente, las estimaciones obtenidas en sesiones de tratamiento de SHD y CHD son similares. Los valores bajos de los errores estándar (“SE”) indican una alta precisión de las estimaciones de parámetros.

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

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

ID de paciente	K <sub>M</sub> (SHD) (ml/min)	K <sub>M</sub> (CHD) (ml/min)	V <sub>PRE</sub> (SHD) (L)	V <sub>PRE</sub> (CHD) (L)
1	66 ± 10	55 ± 5	11,2 ± 1,4	11,8 ± 1,0
2	78 ± 5	84 ± 6	8,1 ± 0,5	9,6 ± 0,7
3	67 ± 8	96 ± 12	14,6 ± 1,3	14,0 ± 2,2
4	104 ± 18	101 ± 11	7,3 ± 1,1	8,9 ± 0,9
5	58 ± 5	50 ± 5	9,0 ± 0,7	10,7 ± 1,1

Las estimaciones de parámetros son expresadas como valor estimado ± error estándar

## Ejemplo 2

### Objetivo

- 5 El objetivo de este estudio es demostrar la aplicación de un procedimiento sencillo para estimar el parámetro de paciente, K<sub>M</sub>, a partir de un modelo pseudounicompartimental usando datos de tratamientos de hemodiálisis convencional de 4 horas, y para evaluar la exactitud de los valores de K<sub>M</sub> estimados mediante una comparación con los resultados obtenidos usando un ajuste por mínimos cuadrados no lineales.

### Procedimientos

- 10 Son obtenidos datos clínicos de 5 pacientes en hemodiálisis crónica quienes fueron objeto de tratamientos CHD. Son obtenidas muestras sanguíneas a t = 0, 30, 60, 120, 180 minutos durante los tratamientos y 10 segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del final de los tratamientos. Son obtenidas muestras de dializado 60 minutos después del inicio de los tratamientos con el fin de determinar el aclaramiento de fosfato del dializador. Es analizado el fósforo en muestras de plasma y dializado.
- 15 K<sub>M</sub> es calculado para cada paciente usando la ecuación E-B1, en la que C<sub>POST</sub> es la concentración plasmática de fósforo posterior a la diálisis, K<sub>C</sub> es el aclaramiento de fosfato del dializador, Q<sub>UF</sub> es la tasa de ultrafiltración o tasa neta de eliminación de fluidos y C<sub>PRE</sub> es la concentración plasmática de fósforo previa a la diálisis.

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

- 20 Q<sub>UF</sub> es calculada como la diferencia entre el peso corporal del paciente antes y después de la diálisis dividida por un tiempo de tratamiento total. El aclaramiento de fosfato del dializador es calculado de acuerdo con la ecuación E-B2, en la que C<sub>D</sub> es la concentración de fósforo en el flujo de salida de dializado y Q<sub>D</sub> es el caudal de dializado.

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

- 25 Para evaluar la exactitud de la ecuación E-B1, son comparados los valores de K<sub>M</sub> calculados con estimaciones obtenidas durante el ajuste por mínimos cuadrados no lineales a concentraciones plasmáticas de fósforo intradialíticas y de rebote posterior a la diálisis, medidas, como es descrito en el Ejemplo 1.

### Resultados

- 30 Los valores de K<sub>M</sub> para los pacientes individuales, calculados usando la ecuación E-B1 y estimados a partir del ajuste por mínimos cuadrados no lineales para mediciones frecuentes, son presentados en la Tabla II.2 junto con las concentraciones plasmáticas de fósforo previas a la diálisis y posteriores a la diálisis, la tasa de ultrafiltración y el aclaramiento de fosfato del dializador. Es observada una buena concordancia entre los valores de K<sub>M</sub> obtenidos usando la ecuación E-B1 y el ajuste por mínimos cuadrados no lineales.

- 35 Estos resultados sugieren que la ecuación E-B1 puede ser usada como una alternativa para realizar el ajuste por mínimos cuadrados no lineales para mediciones frecuentes de las concentraciones plasmáticas de fósforo para la estimación de K<sub>M</sub> específica de paciente. Su forma algebraica simple y la utilización únicamente de muestras sanguíneas previas a la diálisis y posteriores a la diálisis lo convierten en un procedimiento práctico para estudiar la cinética de la movilización de fósforo durante tratamientos de HD para cada paciente individual.

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

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

Abreviaturas: SD desviación estándar

### **Ejemplo 3**

#### 5 Modelo de balance de masa de fósforo en situación de equilibrio

##### **Objetivos**

Tal como es analizado anteriormente, los inventores de la presente han propuesto un modelo cinético para describir cambios en las concentraciones séricas o plasmáticas de fósforo durante la hemodiálisis (más generalmente durante tratamientos extracorpóreos) y el período de rebote posterior a la diálisis. El modelo cinético permite predecir las concentraciones de fósforo intradialíticas en función del tiempo y de la eliminación total de fosfato a partir del conocimiento de: 1) la concentración plasmática o sérica de fósforo previa a la diálisis, 2) el aclaramiento de fosfato del dializador, 3) el volumen de distribución de fósforo, 4) la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento y 5) un aclaramiento por movilización de fósforo específico del paciente. El modelo de balance de masa de fósforo en situación de equilibrio descrito más adelante es usado en combinación con el modelo cinético previo con el fin de permitir la determinación de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis para pacientes individuales bajo cualquier prescripción de tratamiento de hemodiálisis cuando se hayan determinado los parámetros 2-5 anteriores, se hayan prescrito la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana y la duración del tratamiento de hemodiálisis, y se conozca la generación neta de fósforo (definida más adelante) y el aclaramiento renal residual de fósforo. Como alternativa, el modelo de balance de masa de fósforo en situación de equilibrio en combinación con el modelo cinético previo se puede usar para determinar la generación neta del fósforo para un paciente dado cuando se hayan determinado los parámetros 1-5 anteriores y se conozca la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana, la duración del tratamiento de hemodiálisis y el aclaramiento renal residual de fósforo. Como en otros modelos de balance de masa, se supone que el paciente estará en situación de equilibrio.

##### **Modelo de balance de masa en situación de equilibrio**

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

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

El modelo mostrado en la Fig. 17 está diseñado con el fin de identificar todas las vías principales de distribución de fósforo en los pacientes en hemodiálisis; sin embargo, es probable que resulte demasiado complejo para ser clínicamente útil y sea necesario simplificarlo. De manera específica, es probable que el depósito tisular de fósforo sea pequeño en comparación con las otras vías y pueda ser ignorado como una primera aproximación en este modelo

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

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

Suponiendo que las sesiones de tratamiento de hemodiálisis estén organizadas simétricamente a lo largo de la semana, la integración de la ecuación E-C1 a lo largo de una semana es equivalente a integrarla a lo largo de un ciclo completo de un tratamiento (con un tiempo de tratamiento de  $t_{tx}$ ) y un intervalo interdialítico entre tratamientos (con un tiempo de  $T_i$ ). Cabe destacar que la  $t$  minúscula indica el tiempo durante el tratamiento y oscila entre 0 y  $t_{tx}$ , mientras que  $T$  indica el tiempo durante el intervalo interdialítico y oscila entre 0 y  $T_i$ . Los valores de  $t_{tx}$  y  $T_i$  están relacionados y dependen del número de tratamientos por semana (el análisis matemático anterior es general y es aplicado a un número arbitrario de sesiones de tratamiento de hemodiálisis por semana; aquí,  $F$  indica el número de tratamientos por semana). Si  $t$  y  $T$  son presentados en unidades de horas, entonces  $T_i = 168/F - t_{tx}$ . Si  $t$  y  $T$  son presentados en unidades de minutos, entonces  $T_i = 10080/F - t_{tx}$ . Esta integración da como resultado la ecuación E-C2 después de cierta reorganización.

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

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

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

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

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

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

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

La ecuación E-C4 puede ser resuelta analíticamente; la dependencia del tiempo de la concentración sérica de fósforo durante el tratamiento puede ser descrita por

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

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

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

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

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

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

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

$$15 \quad V(T) = V(T=0) + Q_{WG} \times T = V_{POST} + Q_{WG} \times T = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{ix} + Q_{WG} \times T \quad \text{E-C8}$$

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

$$20 \quad n\bar{C}_{ix} = \left( \frac{1}{t_{ix} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{ix}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{ix}} \left\{ \left[ \frac{K_M t_{ix}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \right. \quad \text{E-C9}$$

$$\left. + \left[ 1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[ \frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[ 1 - \left( \frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\}$$

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

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

Al combinar las ecuaciones E-C3, E-C9 y E-C10, la ecuación resultante que rige el balance de masa de fósforo en situación de equilibrio puede ser expresada como:

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

- 5  $C_{SS-PRE-IN}$  es un nivel sérico de fósforo inicial, medido, en situación de equilibrio y previo a la diálisis del paciente en hemodiálisis, el cual es mantenido en una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificada por  $K_D$ ,  $F$  y  $t_{ix}$ ) durante un tiempo especificado para el cálculo de  $G$  usando la ecuación E-C11. La ecuación E-C11 puede ser usada para predecir  $G$  si es medida la concentración sérica previa a la diálisis en un paciente con el conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y de paciente.
- 10 Una vez que ha sido calculado  $G$  usando la ecuación E-C11 o estimado a través de otros procedimientos, puede ser usado para predecir el efecto de los cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis sobre la concentración sérica de fósforo de situación de equilibrio reorganizando la ecuación E-C11 a la siguiente:

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

- 15 En general, existe un intervalo óptimo de concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis en pacientes con enfermedad renal en fase terminal; de esa manera, la ecuación E-C12 puede ser usada para optimizar la prescripción con el fin de obtener una concentración sérica de fósforo previa a la diálisis, deseada. Se debe mencionar que los cambios en la prescripción de hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, ingesta alimentaria) pueden conducir a cambios en  $G$ ; así, puede ser necesario el uso iterativo de las ecuaciones E-C11 y E-C12 para optimizar  $C_{SS-PRE}$ .
- 20 La ecuación E-C12 puede ser usada para predecir la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis con el conocimiento de diversos parámetros de tratamiento y de paciente. De esta forma, se puede considerar que las ecuaciones E-C9 a E-C12 definen un balance de masa de fósforo de situación de equilibrio del paciente en hemodiálisis.

Las ecuaciones E-C5 a E-C10 no son aplicadas cuando existe una eliminación de fluido o ultrafiltración neta insignificante del paciente durante el tratamiento y ausencia de aumento de peso entre los tratamientos. Cuando existe una ultrafiltración insignificante durante el tratamiento y ausencia de aumento de peso entre los tratamientos, las ecuaciones E-C5 a E-C10 se convierten en:

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

5

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

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

E-C8A

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

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

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

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

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

En estas condiciones, las ecuaciones E-C11 y E-C12 pueden ser usadas con estas ecuaciones modificadas.

**Aplicaciones**

10 Las ecuaciones E-C9 a E-C11 pueden ser usadas para calcular valores específicos de paciente de G a partir de los datos analizados en los Ejemplos 1 y 2. Las concentraciones de fósforo previas a la diálisis medidas (“C<sub>PRE</sub>”) y los valores de G calculados a partir de datos durante tratamientos convencionales de 4 horas son resumidos en la Tabla II.3, a continuación.

Tabla II.3

Etiqueta de paciente	$C_{PRE}(mg/dl)$	$G (g/semana)$
Paciente 1	8,4	4,13
Paciente 2	4,4	1,71
Paciente 3	6,7	3,64
Paciente 4	7,3	3,83
Paciente 5	4,2	1,68

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

- 5 Las ecuaciones E-C9 a E-C12 también pueden ser usadas para simular el efecto de los parámetros de paciente ( $G$ ,  $K_M$  y  $K_R$ ) y de los parámetros de tratamiento ( $t_b$ ,  $K_D$  y  $F$ ) en las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis. Son ilustradas diversas simulaciones diferentes; se supone que  $K_R$  es cero en estas simulaciones. Estos ejemplos de simulación muestran que el modelo de balance de masa en situación de equilibrio predice resultados que son similares a aquellos previstos de acuerdo con la bibliografía médica.
- 10 La importancia del tiempo de tratamiento en condiciones relevantes a una hemodiálisis de tres veces por semana es de alto interés clínico; por lo tanto, los inventores de la presente examinaron el efecto del tiempo de tratamiento sobre la concentración sérica de fósforo de previa a la diálisis a la misma dosis de diálisis o  $Kt/V$  de urea. Los inventores de la presente usaron el modelo descrito anteriormente para realizar simulaciones por ordenador de las concentraciones séricas de fósforo en situación de equilibrio durante una hemodiálisis de tres veces por semana. Las simulaciones son
- 15 realizadas para una ingesta de fósforo o velocidad de generación (ingesta alimentaria menos absorción a través de los aglutinantes orales),  $Kt/V$  de urea de 1,4 y una relación constante entre los aclaramientos de fosfato y urea del dializador (es decir, los inventores supusieron que el aclaramiento de fosfato del dializador fue la mitad que el correspondiente a la urea y que el volumen de distribución de fósforo fue un tercio del correspondiente a la urea).
- 20 Las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis (en mg/dl) simuladas son tabuladas en la Tabla II.4 a continuación para pacientes hipotéticos con  $K_M$  diferentes, un volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis de 12 l y una eliminación neta de fluidos por tratamiento de 2 L.

Tabla II.4

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

- 25 Para un paciente dado, el aumento del tiempo de tratamiento a un  $Kt/V$  de urea dado dio como resultado reducciones moderadas de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis. Son obtenidos resultados similares para otros valores de  $Kt/V$  de urea entre 1,0 y 2,0 (resultados no mostrados). Estas predicciones muestran que el uso de  $Kt/V$  de urea como la única medida de la dosis de diálisis o de la adecuación de la diálisis no considera las diferencias en la eliminación de fosfato.
- 30 La Fig. 18 ilustra el efecto de la frecuencia de tratamiento per se sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis como función del aclaramiento de fosfato del dializador, en la que se supone que  $K_M$  es igual a 100 ml/min, se supone que  $V$  es igual a 10 L sin ninguna eliminación de fluidos durante el tratamiento, el tiempo de tratamiento fue de 630 minutos/semana y la generación neta de fósforo es mantenida constante a 3 g/semana. Existe una reducción relativamente uniforme de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis después de aumentar la frecuencia de tratamiento de 3 veces por semana a 6 veces por semana, independiente del aclaramiento de fosfato del dializador.
- 35 La uniformidad de la reducción es sorprendente, oscila entre 0,98 y 1,00 cuando  $K_M = 100$  ml/min como es mostrado en esta figura (para un aclaramiento de fosfato del dializador comprendido entre 100 y 200 ml/min). En el caso de  $K_M$ , también son evidentes unas reducciones relativamente uniformes de 50, 150 y 200 ml/min (datos no mostrados). Las reducciones respectivas en la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis son de 1,67-1,84 ( $K_M = 50$  ml/min),



0,60-0,63 ( $K_M = 150$  ml/min) y 0,40-0,43 ( $K_M = 200$  ml/min).

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

Estudios clínicos previos han demostrado que los pacientes tratados mediante hemodiálisis diaria corta por lo general tienen un intervalo más alto de catabolismo de proteínas (o aparición de nitrógeno proteico) y una ingesta alimentaria más alta tanto de proteínas como de fósforo. Ha sido documentado que el aumento de la tasa de aparición de nitrógeno proteico es de aproximadamente 20 %. Por lo tanto, los inventores de la presente evaluaron el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento en relación con una hemodiálisis diaria corta sobre la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis cuando la generación neta de fósforo se incrementó hasta el 30 % o más durante una terapia de hemodiálisis convencional de 3 veces por semana. Estos resultados, suponiendo que el volumen de distribución de fósforo posterior a la diálisis es de 10 l con 6 L de eliminación de fluidos por semana, son mostrados en las Figs. 20-21 para  $K_M = 50$  ml/min y en las Figs. 22-23 para  $K_M = 150$  ml/min. Como se esperaba, las concentraciones séricas de fósforo previas a la diálisis son superiores para valores más bajos de  $K_M$ . Las interacciones entre  $K_M$ , el aclaramiento de fosfato del dializador (" $K_D$ ") y la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento son complejas cuando se incrementa la generación neta de fósforo. Algunos valores específicos de la concentración sérica de fósforo previa a la diálisis en mg/dl durante una hemodiálisis convencional de 3 veces por semana ("CHD") y durante una hemodiálisis diaria corta ("SDHD") cuando la generación neta del fósforo durante la última terapia es incrementada en 20 % son tabulados en la Tabla II.5.

Tabla II.5

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

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

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

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

en la tabla II.6.

Tabla II.6

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

5 Estas simulaciones demuestran que la individualización de  $K_D$ , dependiendo tanto de la ingesta alimentaria de fósforo como de  $K_M$  específico de paciente, es necesaria durante la hemodiálisis nocturna frecuente.

Debe entenderse que varios cambios y modificaciones a las realizaciones actualmente preferidas descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para su uso con una máquina de hemoterapia de insuficiencia renal que es operable para ejecutar una prescripción terapéutica para un paciente que está siendo tratado mediante la máquina de hemoterapia de insuficiencia renal para eliminar una pluralidad de solutos de la sangre del paciente, en el que dicho dispositivo está programado para usar una pluralidad de modelos cinéticos correspondientes para los solutos y para usar cada uno de los modelos cinéticos (i) en un primer caso con al menos un nivel de concentración del soluto correspondiente determinado en una prueba que incluye tomar múltiples muestras de sangre en múltiples ocasiones durante una terapia de prueba para estimar al menos un parámetro estimado del paciente y (ii) en un segundo caso, con el al menos un parámetro estimado del paciente y un resultado terapéutico deseado para el soluto correspondiente, determinar al menos una duración de la terapia, una frecuencia de la terapia, un caudal de dializado o un caudal de sangre para la prescripción de la terapia, y  
 5 en el que uno de la pluralidad de solutos es fosfato y en el que su modelo cinético correspondiente asume que la movilización de fosfato es proporcional a una diferencia entre las concentraciones de fosfato instantáneas y previas a la terapia.
- 15 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo en el primer caso está programado para usar cada uno de los niveles de concentración del soluto correspondiente para estimar el al menos un parámetro estimado del paciente.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo en el primer caso está programado para usar una combinación de los niveles de concentración del soluto correspondiente para estimar al menos un parámetro estimado del paciente.
- 20 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo en el primer caso está programado para usar el al menos uno de los niveles de concentración del soluto correspondiente para estimar una pluralidad de diferentes parámetros estimados del paciente.
- 25 5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo en el primer caso está programado para usar el al menos un parámetro estimado del paciente y el resultado terapéutico deseado para el soluto correspondiente para determinar una pluralidad de combinaciones de duración de terapia y frecuencia de terapia que satisfacen el resultado terapéutico deseado.
6. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que al menos una de las combinaciones satisfactorias de duración de terapia y frecuencia de terapia es seleccionada para su uso con la máquina de hemoterapia de insuficiencia renal.
- 30 7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el al menos un parámetro estimado del paciente es seleccionado del grupo que consiste en: tasa de generación (G), coeficiente de difusión celular ( $K_{IC}$ ) y volumen de distribución de solutos ( $V_D$ ).
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo está adicionalmente programado para usar al menos un parámetro operativo de máquina ingresado al realizar al menos uno de (i) o (ii).
- 35 9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el al menos un parámetro operativo de máquina es seleccionado del grupo que consiste en: caudal de sangre, caudal de dializado, volumen total de dializado, caudal de ultrafiltración y volumen de ultrafiltración.
10. El sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la reivindicación 1, en el que el dispositivo está además programado para permitir a un operario seleccionar cuál de los solutos, modelos cinéticos correspondientes y resultados de terapia deseados incluir en (ii).
- 40 11. Un sistema de hemoterapia de insuficiencia renal que comprende:  
 una máquina de hemoterapia de insuficiencia renal;  
 una prescripción terapéutica para un paciente tratado con la máquina de hemoterapia de insuficiencia renal para eliminar una pluralidad de solutos de la sangre del paciente; y  
 45 un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1.
12. El sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la reivindicación 11, en el que la prescripción terapéutica es almacenada en una memoria de la máquina de hemoterapia de insuficiencia renal.
13. El sistema de hemoterapia de insuficiencia renal de la reivindicación 11, en el que al menos una de (i) la máquina de hemoterapia de insuficiencia renal es una máquina de hemodiálisis domiciliaria, (ii) el dispositivo incluye un ordenador de un médico, o (iii) la máquina de hemodiálisis domiciliaria está en comunicación de datos en red con el ordenador de un médico.
- 50

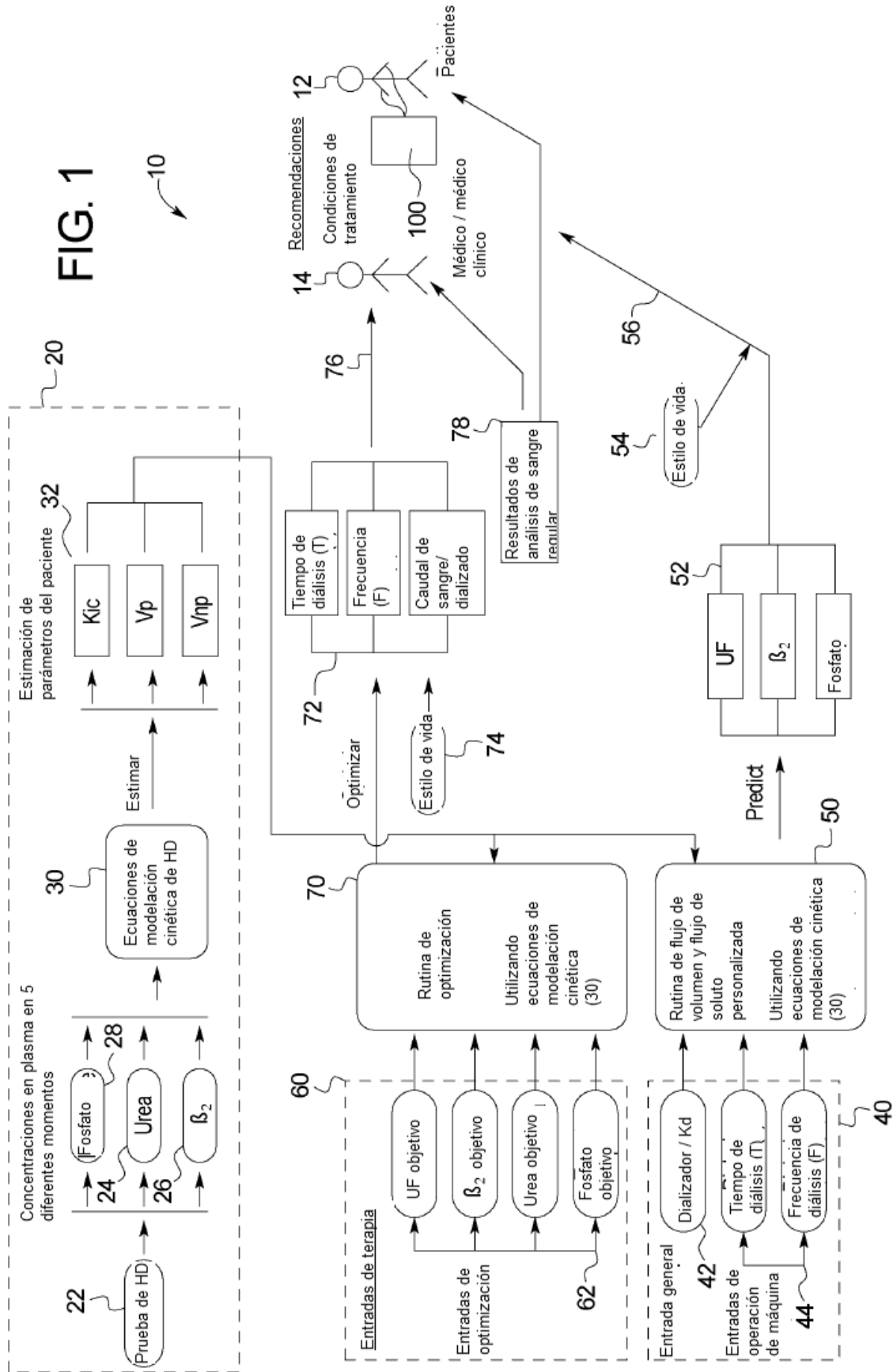
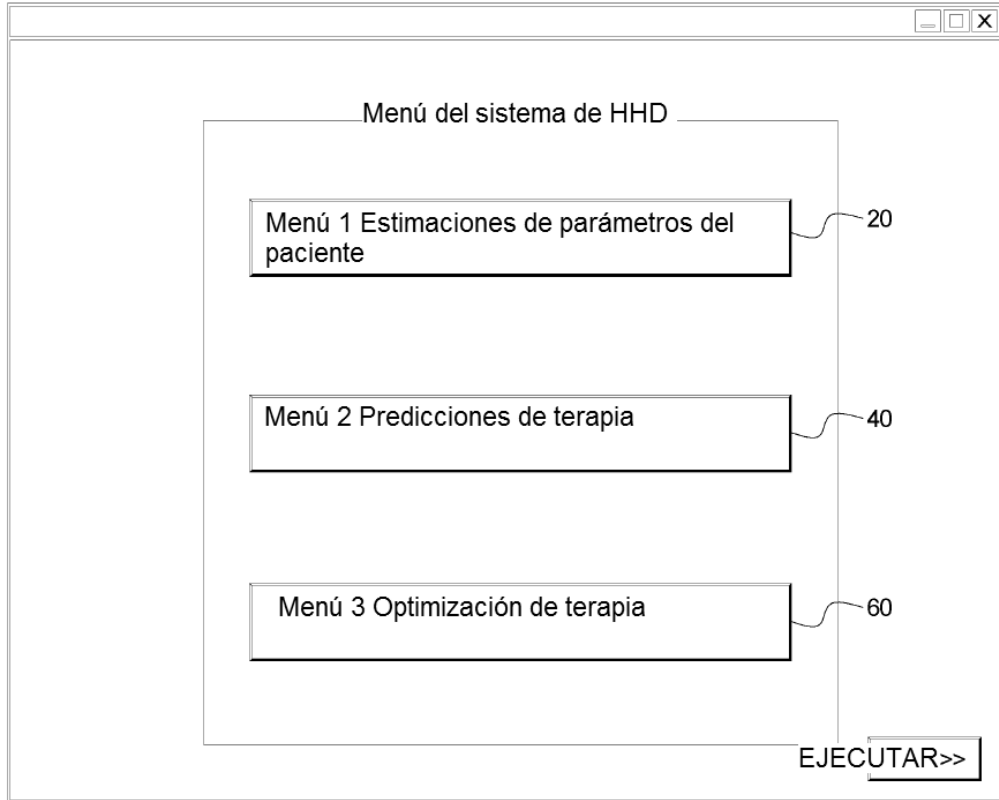


FIG. 2

10



10

FIG. 3

Estimaciones de parámetros del paciente  
(Datos de prueba de HD)

<<ATRÁS

EJECUTAR >>

**Información del paciente**

Nombre:

Edad:

Sexo:

Peso:

Componentes: función residual buena, activa, trabaja diariamente, prefiere terapias más cortas por la noche

**Configuración de tratamiento**

Tiempo de tratamiento (min):

Caudal de sangre (ml/min):

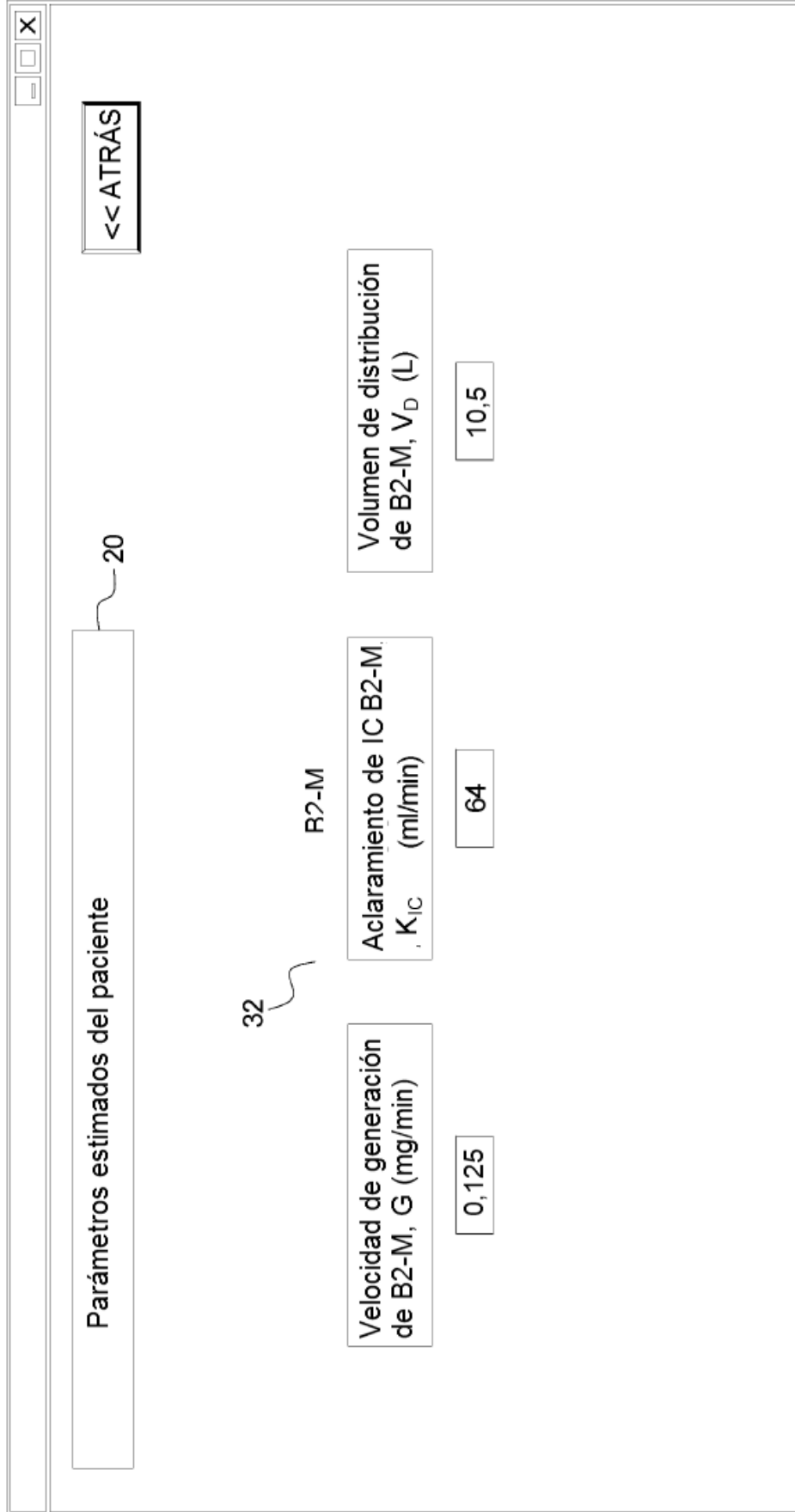
Caudal de dializado (ml/min):

**Resultados de prueba de HD**

Tiempo (minutos)	Urea (mg/L)	B2-M (mg/L)	Fosfato (mg/l)
0	280	28	53
60	196	15	29
120	186	10	23
240	180	8	21
300	188	12	20
360	192	14	21
480	200	15	20
	24	26	28

10

FIG. 4



10

FIG. 5

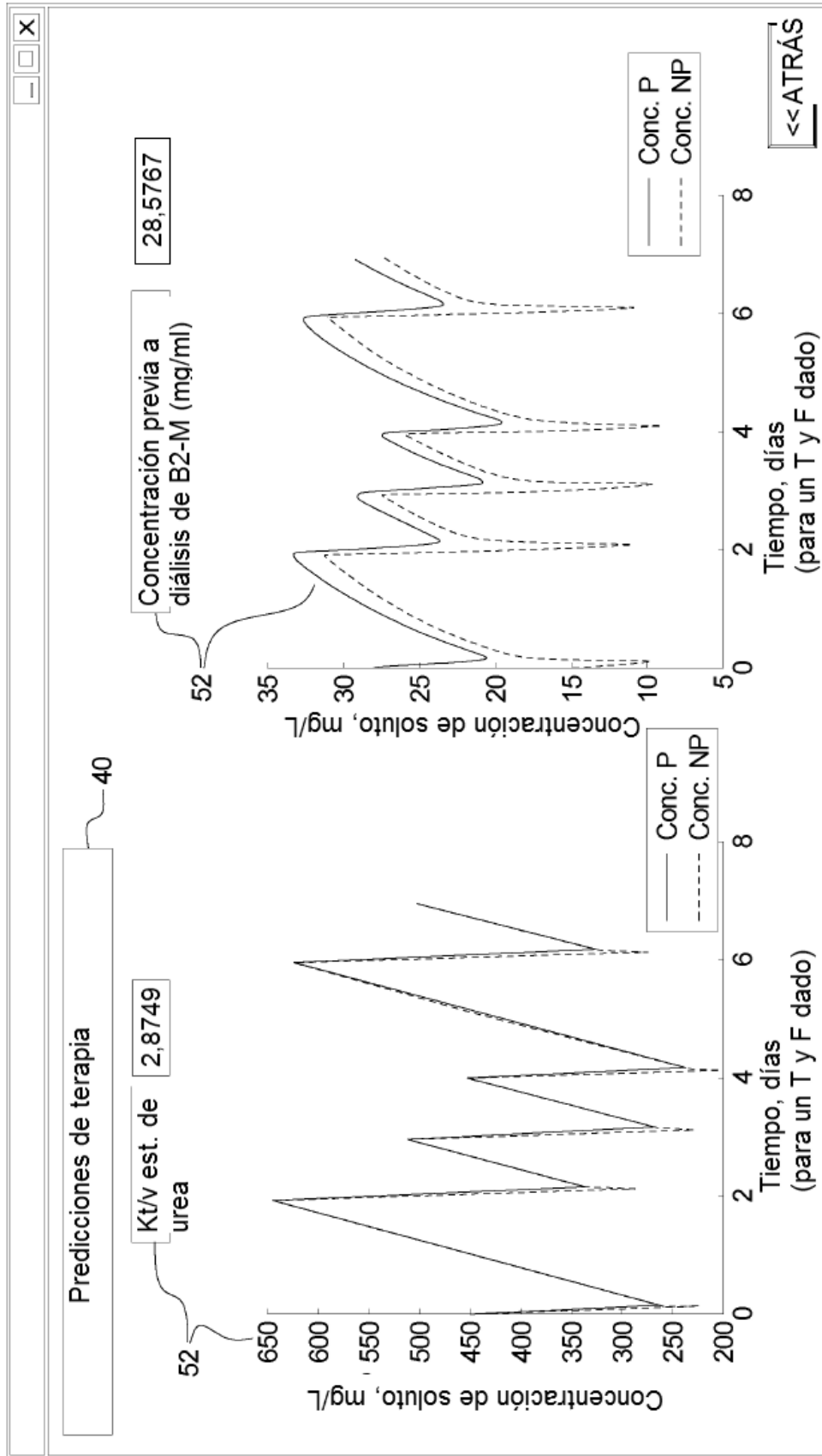
The screenshot shows a window titled "Predicciones de terapia" (40) with a standard Windows-style title bar (minimize, maximize, close buttons). The main content area is organized into several sections:

- Soluto a analizar:** A section containing three items:
  - Urea (24)
  - B2-M (26)
  - IFosfato (28)
- Frecuencia de terapia (F, días):** A text label above a text input field containing the number "5" (44).
- Duración de la sesión (T, horas):** A text label above a text input field containing the number "3" (44).
- Navigation:** A button at the bottom right with the text "<<ATRÁS | EJECUTAR >> |".



10

FIG. 6



10

FIG. 7

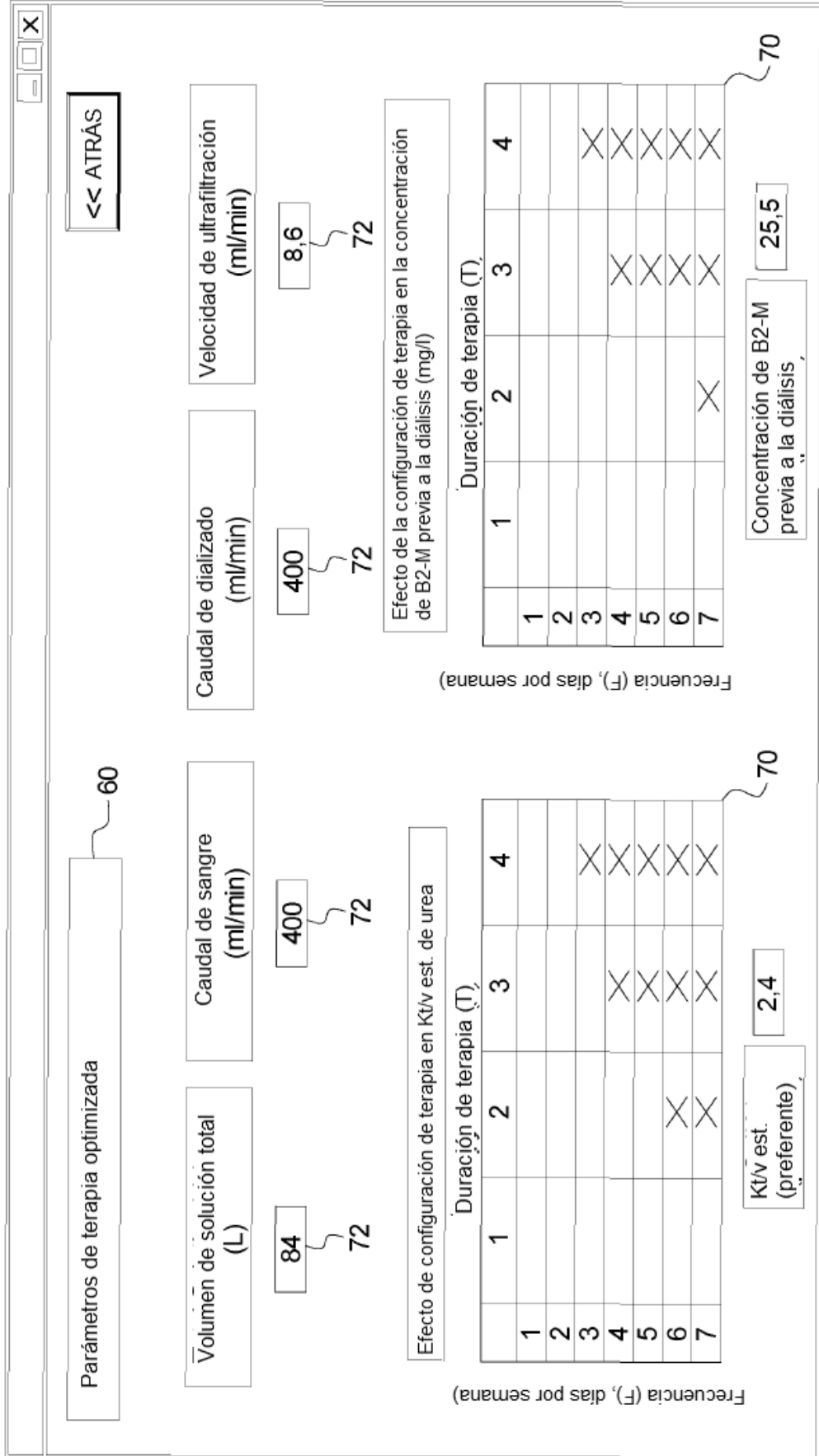
Configuración de optimización de terapia

Kt/v est. de urea	2,2
Concentración de B2-M previo a la diálisis	24,0
Concentración sérica de fósforo en situación de equilibrio previo a la diálisis (mg/dl)	4,0
Eliminación de fluido durante el tratamiento (L)	1,8

<< ATRÁS EJECUTAR >>

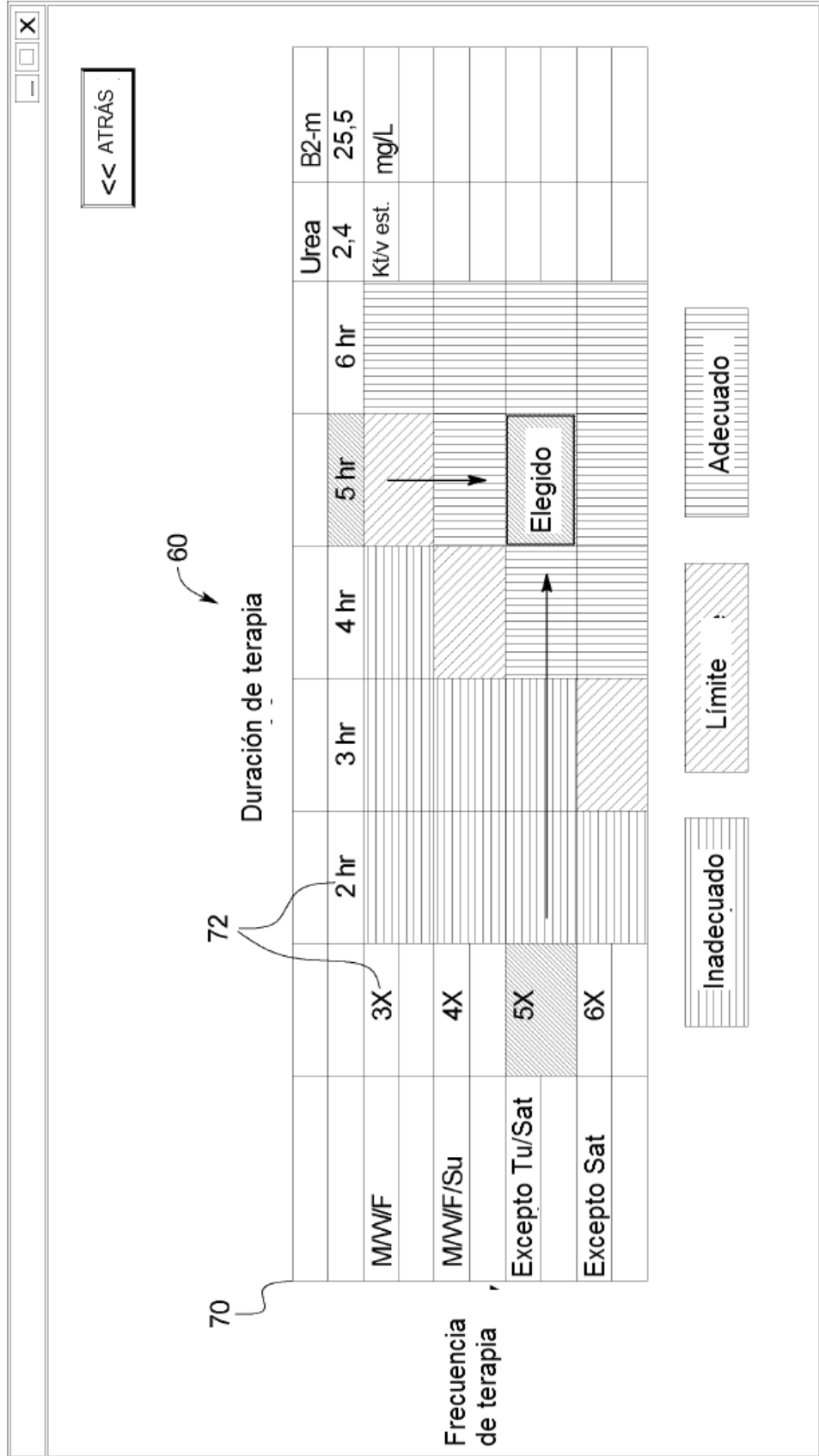
10

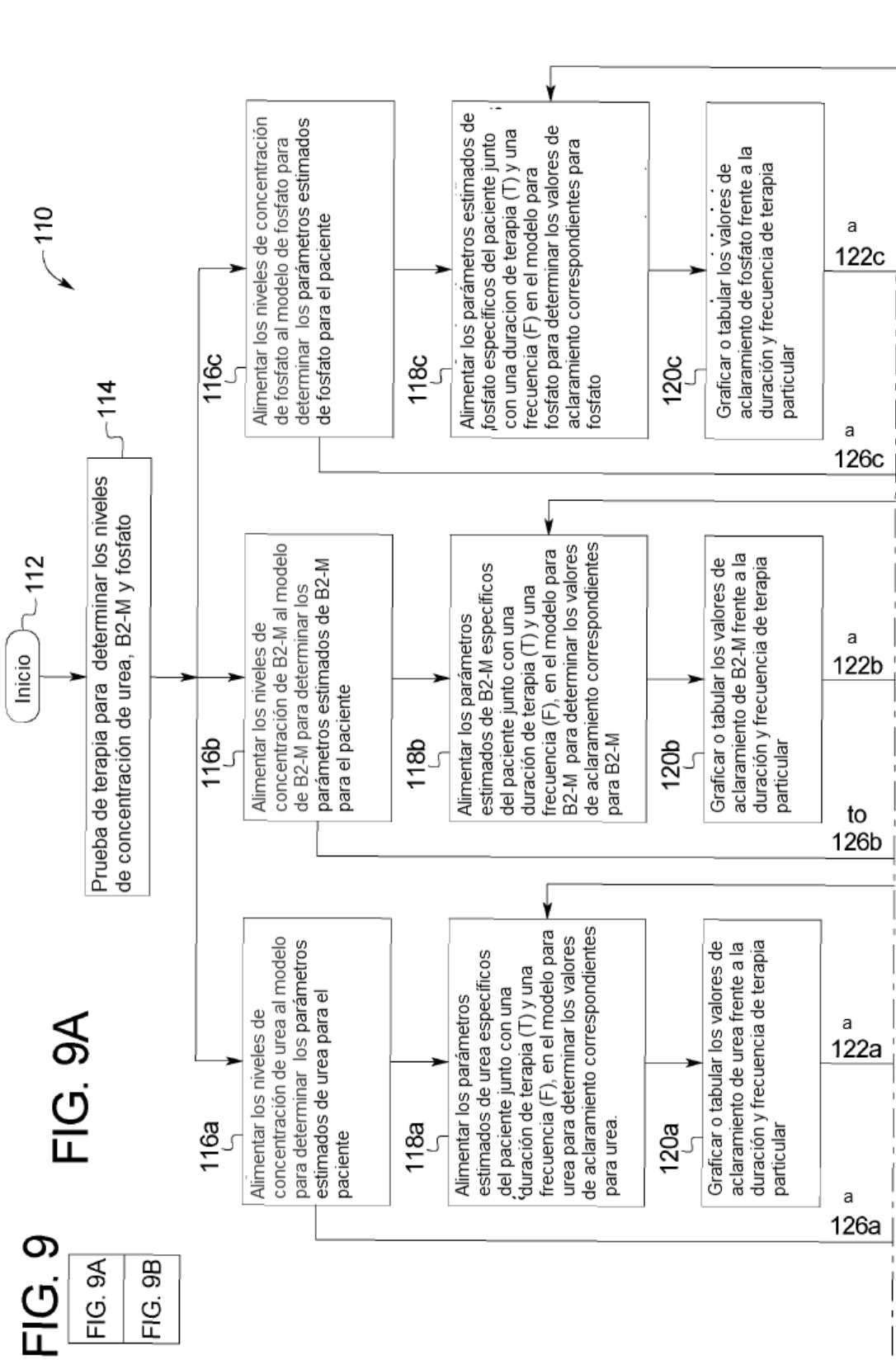
FIG. 8A



10

FIG. 8B





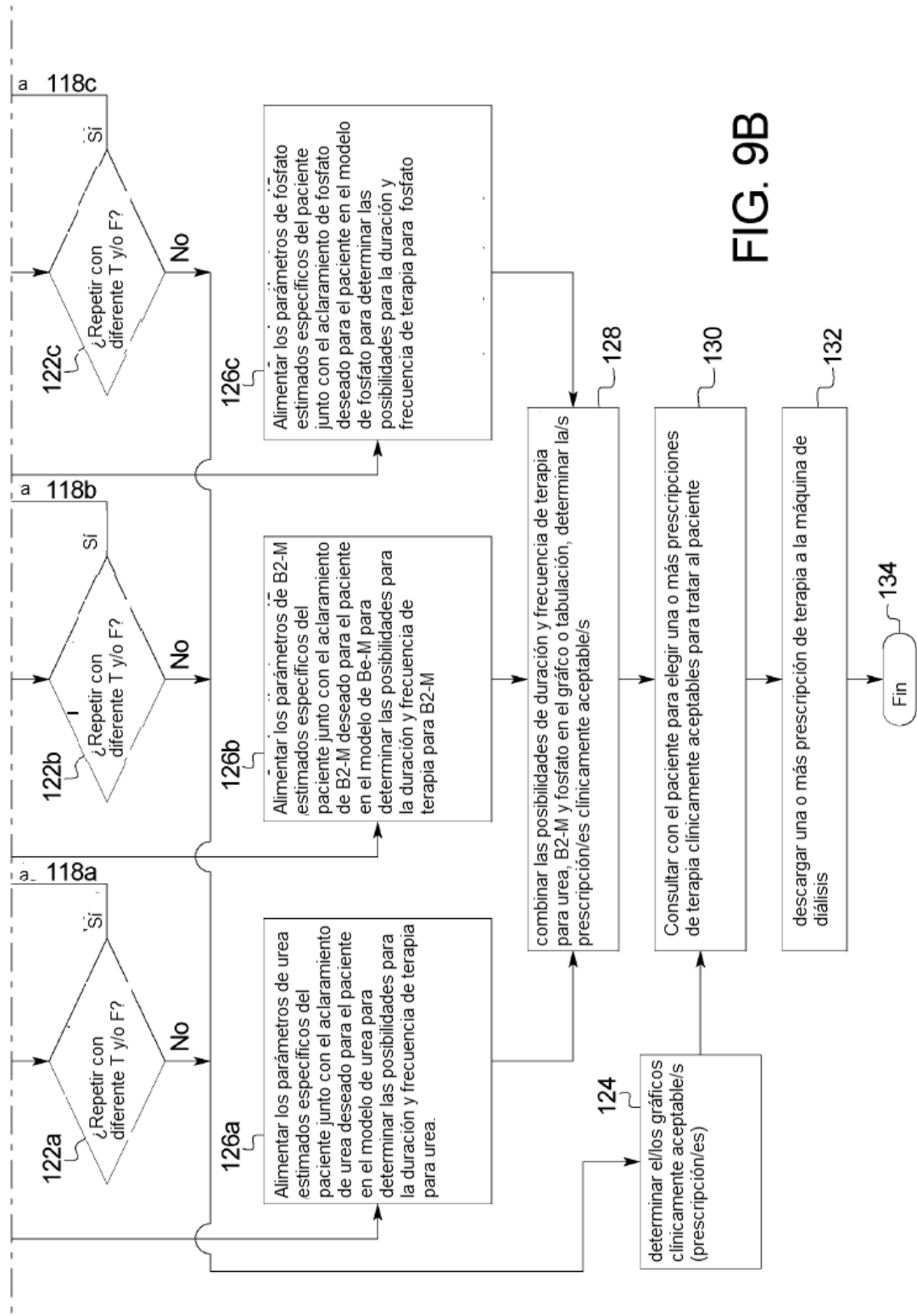


FIG. 9B

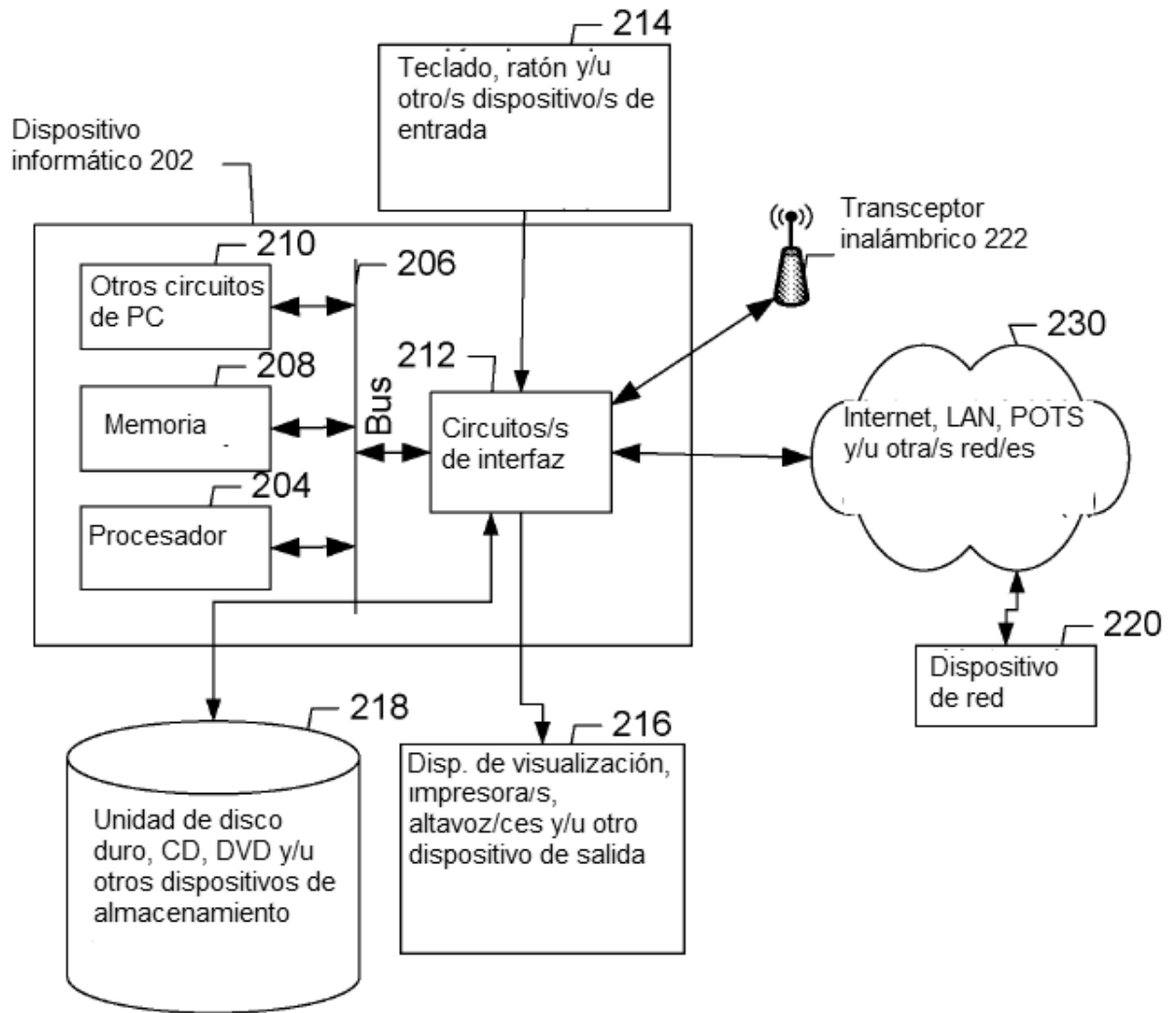


FIG. 10

FIG. 11

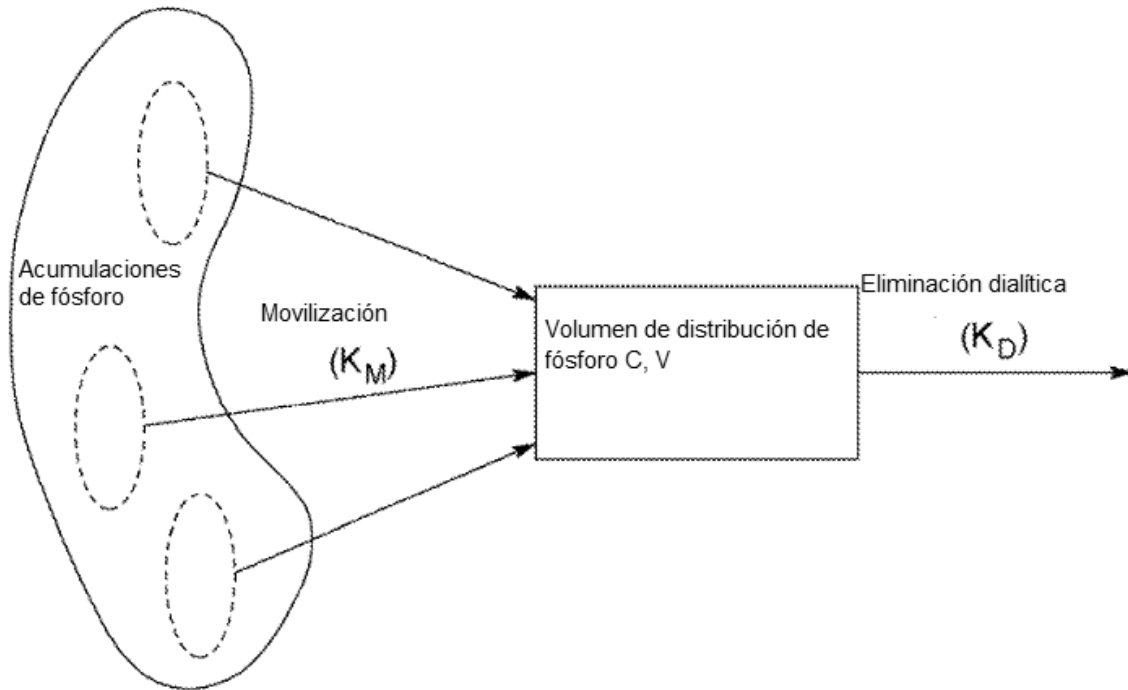




FIG. 12

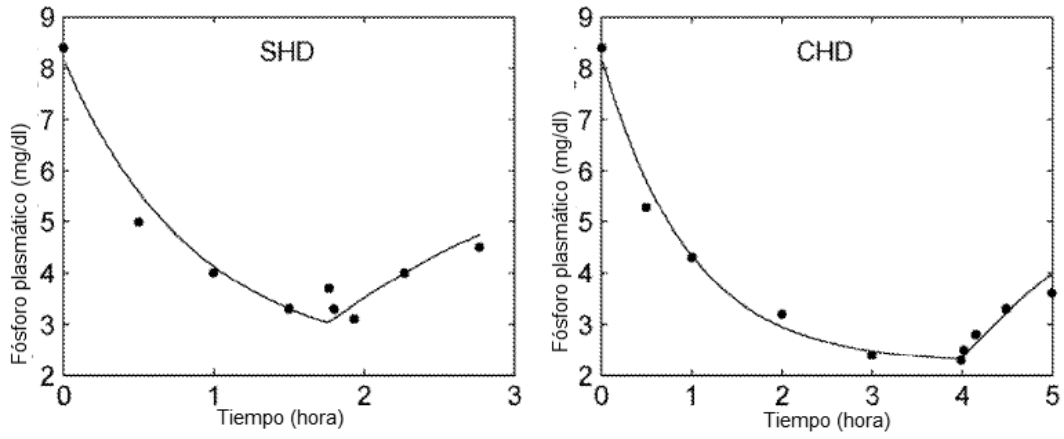


FIG. 13

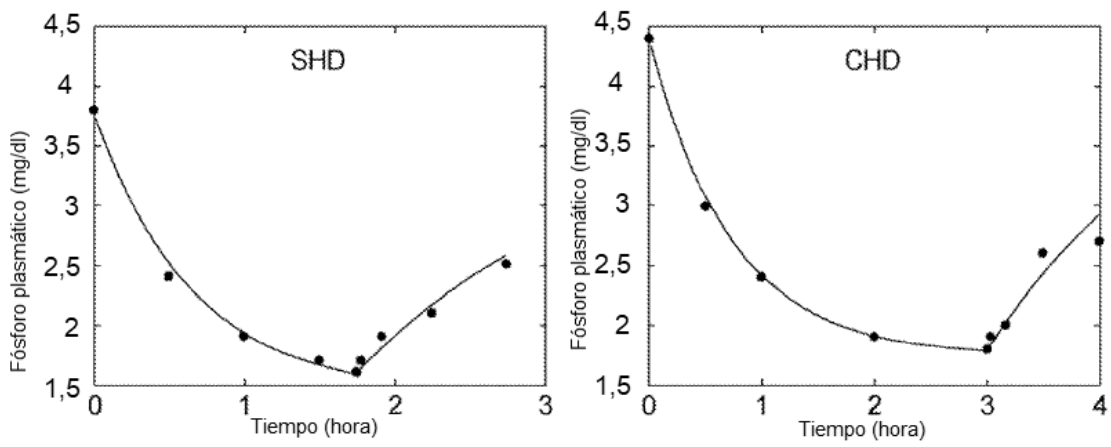


FIG. 14

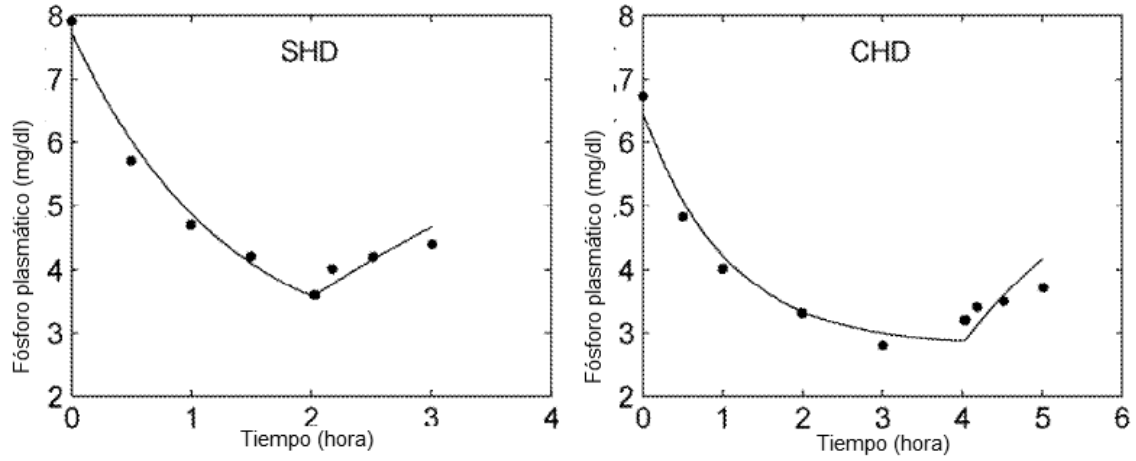


FIG. 15

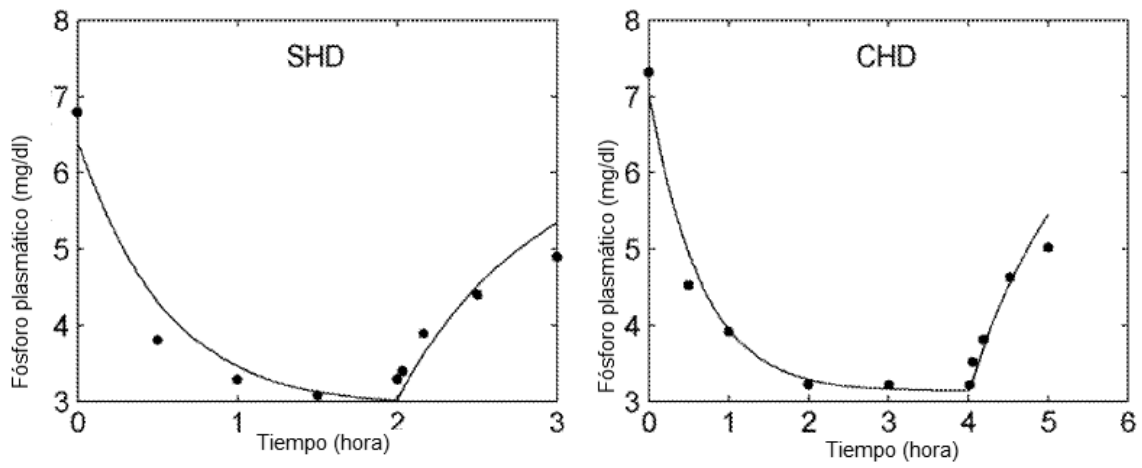


FIG. 16

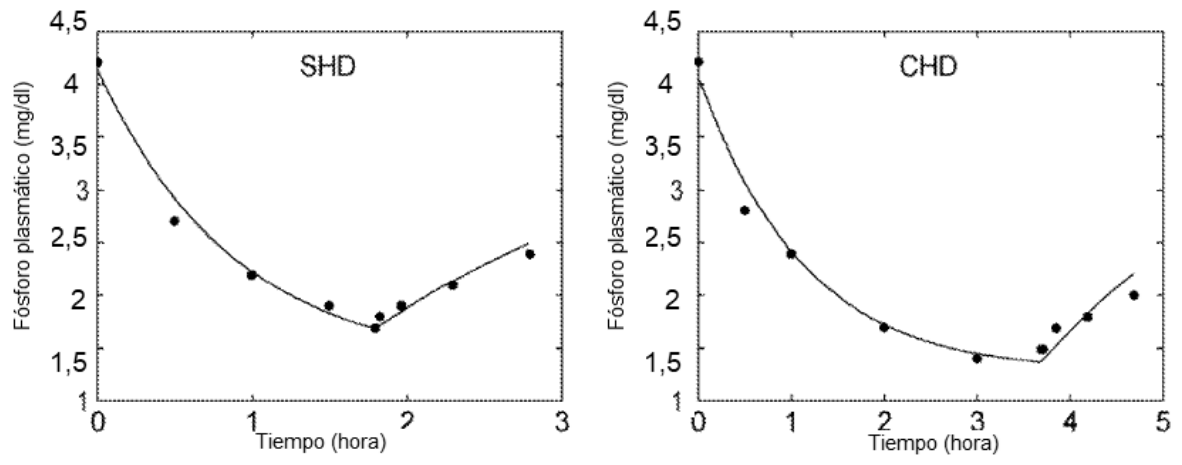


FIG. 17

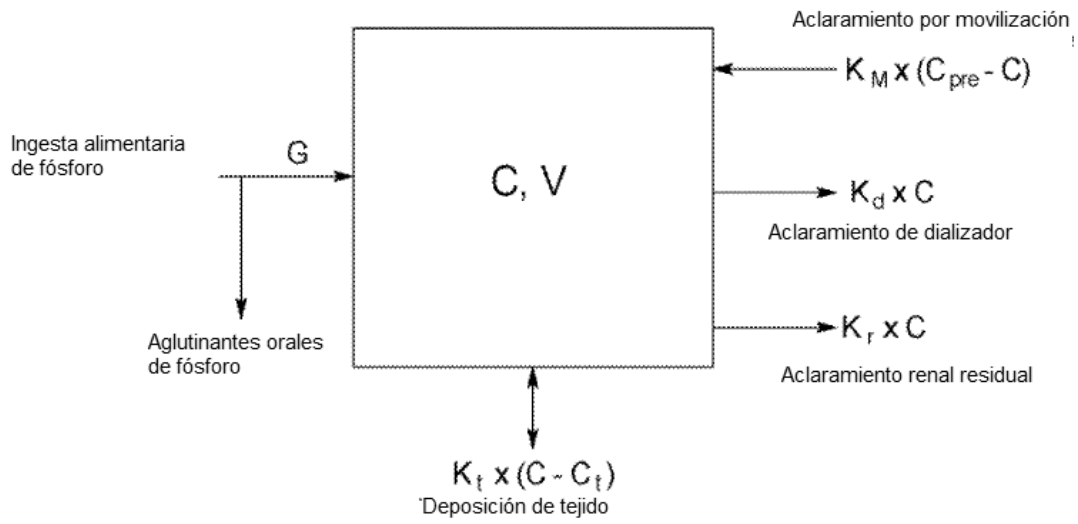


FIG. 18

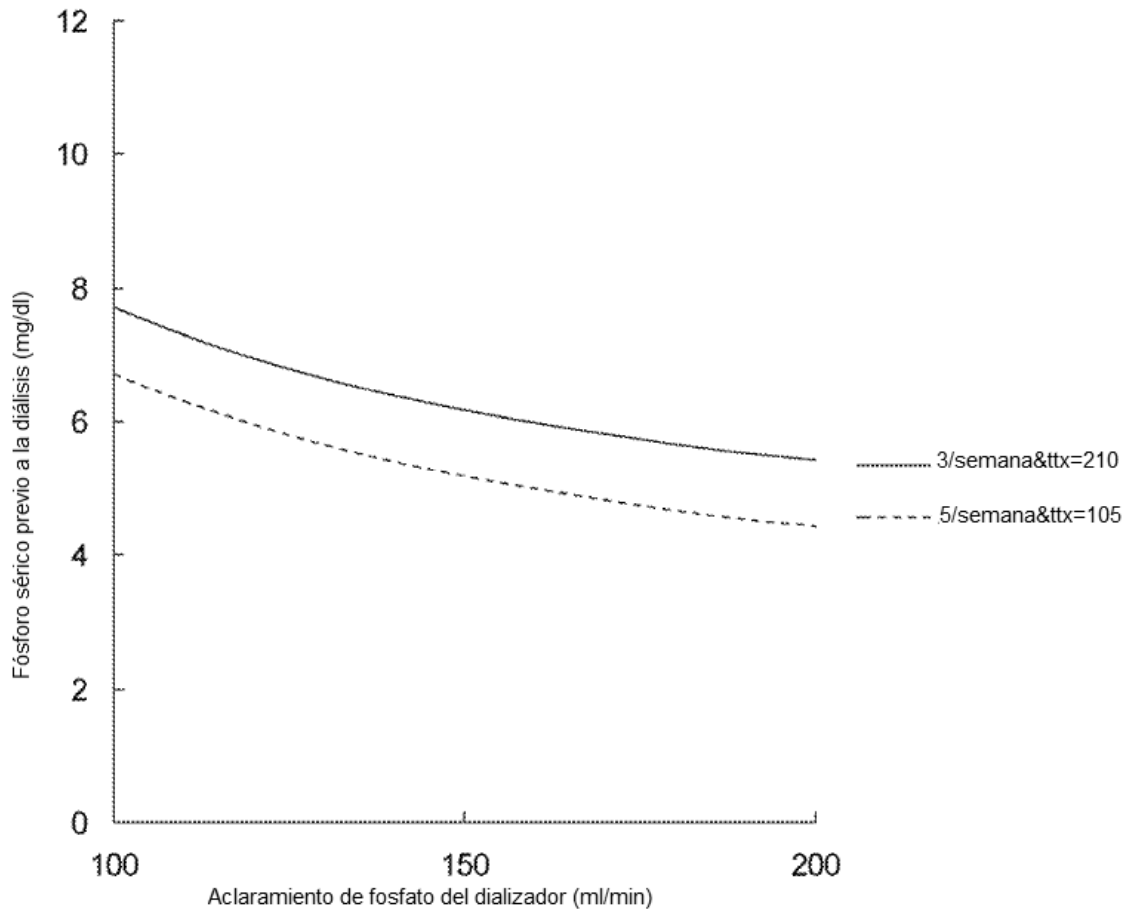


FIG. 19

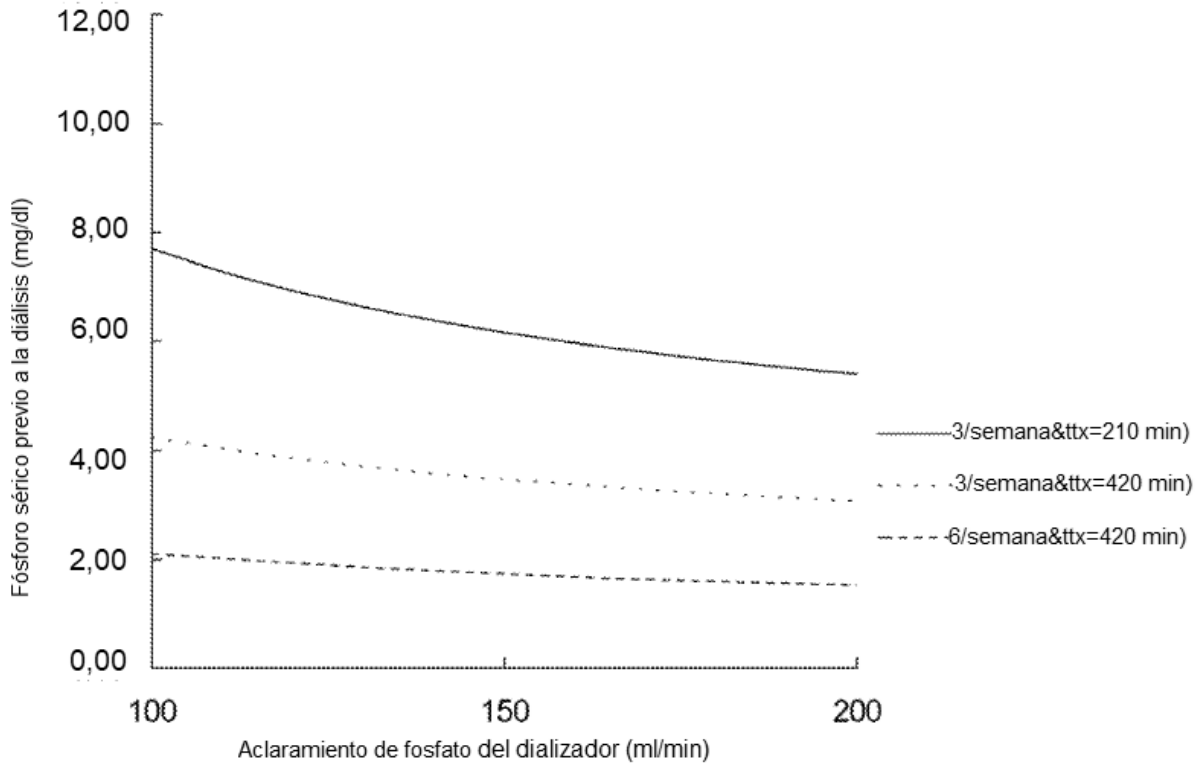


FIG. 20

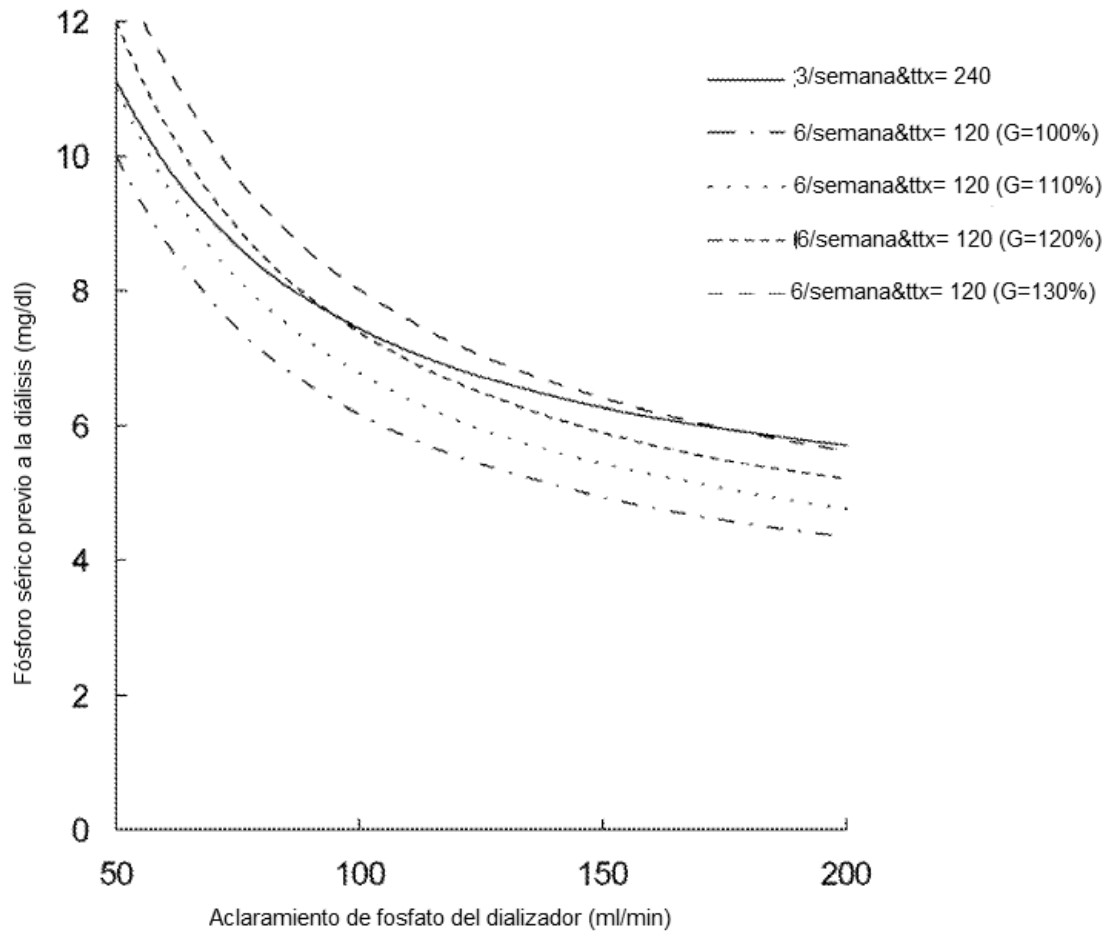


FIG. 21

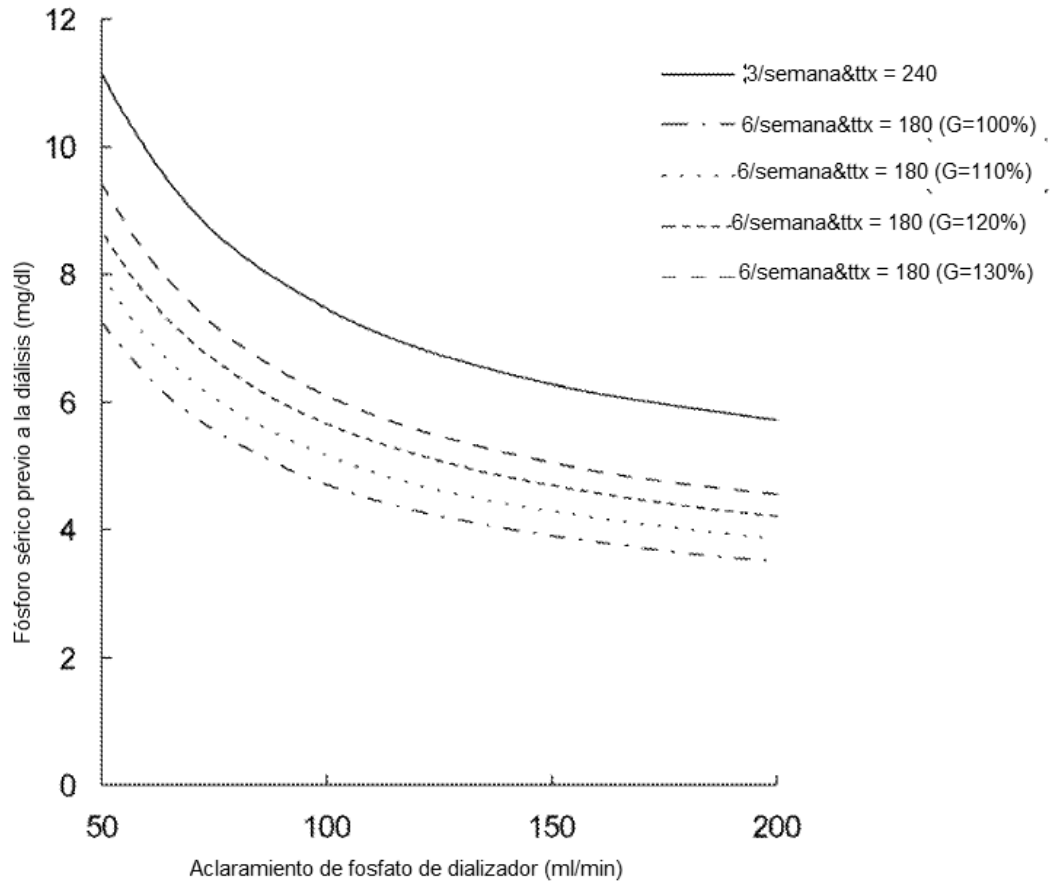




FIG. 22

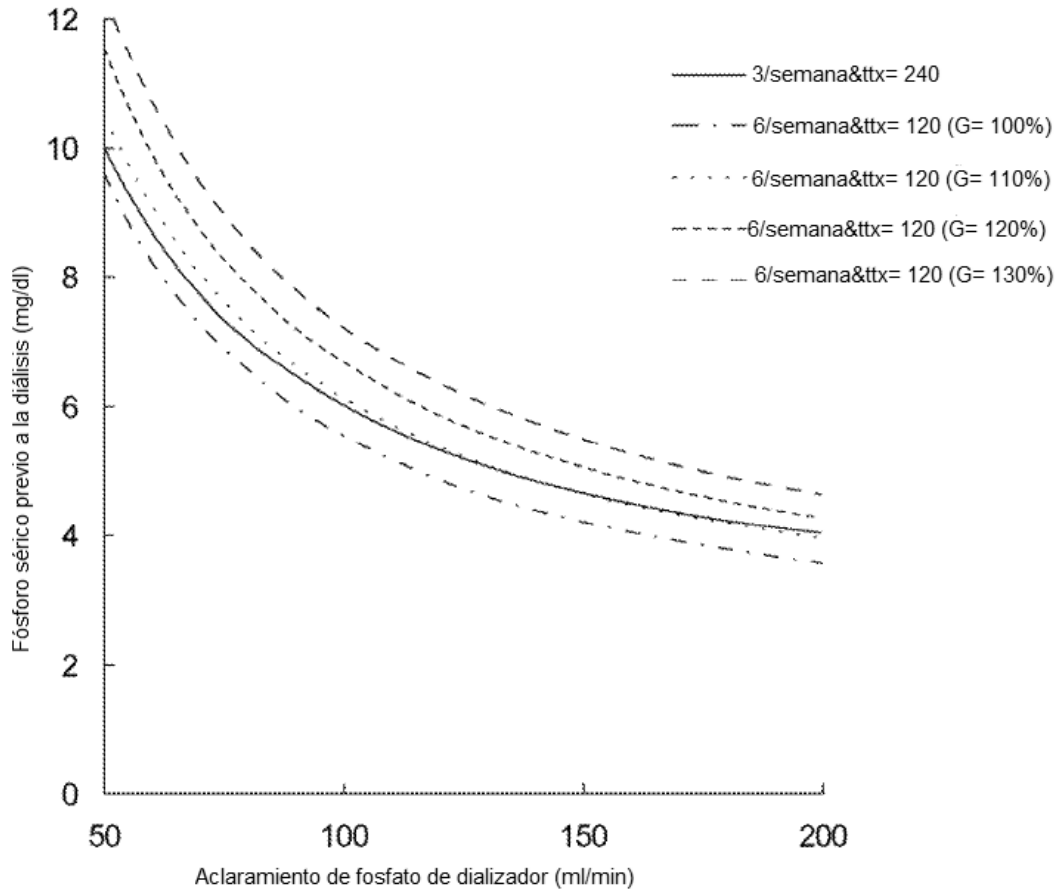


FIG. 23

