

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 937 293**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2017 PCT/EP2017/081064**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18114276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2017 E 17807863 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2022 EP 3558414**

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

30 Prioridad:

22.12.2016 SE 1651718

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

27.03.2023

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

Magistratsvägen 16

226 43 Lund, SE

72 Inventor/es:

NILSSON, ANDERS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 937 293 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo

Campo técnico

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

En particular, la invención permite lograr un transporte deseado de sustancias hacia o desde el paciente durante el tratamiento.

Además, la invención puede permitir determinar el transporte de sustancias (por ejemplo, sodio) hacia o desde el paciente después de un cierto tiempo transcurrido del tratamiento.

10 La invención puede utilizarse para regular la conductividad de un líquido de diálisis durante un tratamiento de hemodiálisis.

Más detalladamente, el aparato y el método están particularmente adaptados para regular apropiadamente la concentración de sodio en el líquido de diálisis, particularmente para lograr un transporte másicos de sodio difusivo escogido durante el tratamiento, y/o para determinar el transporte másico de sodio por difusión durante el tratamiento.

15 Antecedentes de la invención

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

20 En personas que han perdido el uso de sus riñones, al no funcionar estos mecanismos de excreción y regulación, el cuerpo acumula agua y desechos del metabolismo y presenta un exceso de electrolitos, así como, en general, acidosis, el pH del plasma sanguíneo se desplaza hacia abajo, por debajo de 7,35 (el pH de la sangre normalmente varía dentro de límites estrechos de entre 7,35 y 7,45).

25 Para superar la disfunción renal, convencionalmente se recurre a un tratamiento sanguíneo de circulación extracorpórea a través de un intercambiador que tiene una membrana semipermeable (dializador) en el que circula la sangre del paciente por un lado de la membrana y por el otro lado circula un líquido de diálisis, que comprende los principales electrolitos de la sangre en concentraciones cercanas a las de la sangre de un sujeto sano.

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

El tratamiento de la sangre que tiene lugar en un dializador en cuanto a desechos del metabolismo y electrolitos resulta de dos mecanismos de transporte molecular a través de la membrana.

Por un lado, las moléculas migran del líquido en el que su concentración es mayor al líquido en el que su concentración es menor. Este es el transporte difusivo.

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

40 Tres de las funciones del riñón antes mencionadas, a saber, la eliminación de agua, la excreción de catabolitos, y la regulación de la concentración electrolítica de la sangre, se llevan a cabo por lo tanto en un dispositivo de tratamiento de sangre convencional mediante la combinación de diálisis y filtración de sangre (esta combinación se conoce como hemodiálisis).

45 En cuanto a la regulación del equilibrio ácido/base en el interior del cuerpo, el enfoque adoptado para superar la deficiencia renal es actuar sobre un mecanismo por el cual se regula el equilibrio ácido/base en el interior del cuerpo, consistiendo este mecanismo en los sistemas amortiguadores de la sangre, el principal de los cuales comprende el ácido carbónico, como un ácido débil, asociado a su sal alcalina, el bicarbonato. Por eso, para corregir la acidosis en un paciente que padece insuficiencia renal, se le administra bicarbonato por vía vascular, directa o indirectamente, durante una sesión de hemodiálisis.

50 Además, hay que subrayar que el sodio es el principal soluto iónico del volumen extracelular. De la búsqueda bibliográfica y según los principales líderes de opinión en el campo de la diálisis, la determinación de la concentración de sodio en el líquido de diálisis a utilizar durante el tratamiento de diálisis aparece como uno de los mayores desafíos de la prescripción de diálisis.

La concentración de sodio en el líquido de diálisis afecta significativamente el balance de sodio y la hidratación intracelular del paciente, con implicaciones en la tolerancia a la hemodiálisis y también en la supervivencia a largo plazo del paciente.

5 La prescripción de sodio del líquido de diálisis hipertónico dará como resultado un balance de sodio positivo, seguido de un cambio de agua del compartimento intracelular al extracelular. La deshidratación intracelular aumenta la liberación de vasopresina y provoca sed, con la consecuencia de una mayor ganancia de peso interdialisis e hipertensión.

10 Por el contrario, una concentración de sodio en el líquido de diálisis demasiado baja (es decir, hipotónica) provocará un gradiente de sodio negativo, con un desplazamiento del agua en el compartimento intracelular, que es responsable de los calambres intradiálisis, cefalea, hipovolemia, y riesgo de hipotensión.

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

15 Hay dos formas fundamentales de evaluar los efectos fisiológicos del transporte de sustancias desde o hacia el paciente durante un tratamiento de diálisis.

La primera forma es la idea de una concentración plasmática ideal de una sustancia que representa un estado homeostático. Para lograr esa concentración plasmática, se selecciona un ajuste de líquido de diálisis correspondiente, y el procedimiento de diálisis conduce la concentración plasmática hacia la concentración deseada.

20 Los dispositivos de la técnica anterior incluyen aparatos de diálisis en los que se controla la conductividad del líquido de diálisis para alcanzar la conductividad plasmática posdiálisis deseada, es decir, la conductividad (o concentración de sodio) de la sangre del paciente al final del tratamiento de diálisis.

25 Por ejemplo, desde el documento EP 1389475, se conoce un aparato de diálisis provisto de un sistema de conductividad que calcula la conductividad del líquido de diálisis (correspondiente a la concentración de sodio del líquido de diálisis) a partir de medidas periódicas de la concentración de sodio en la sangre, lo que permite que el nivel de sodio del paciente alcance un valor prescrito al final de la sesión.

Este aparato de diálisis incluye una bolsa y una bomba para infundir a un paciente una disolución de infusión que contiene sodio a una concentración determinada y conocida.

30 Una estructura para determinar la concentración de sodio $[Na^+]_{dial}$ del líquido de diálisis también se proporciona para que el cuerpo del paciente tienda hacia una concentración de sodio deseada $[Na^+]_{des}$, en función de la dialisancia D para sodio del dializador, de la concentración de sodio deseada $[Na^+]_{des}$ dentro del cuerpo del paciente, del caudal de infusión y de la concentración de sodio $[Na^+]_{sol}$ de la disolución de infusión. Una unidad de control acciona la bomba para regular la concentración de sodio del líquido de diálisis, de manera que esta concentración sea igual (tienda hacia) a la concentración determinada $[Na^+]_{dial}$.

35 La segunda forma de evaluar los efectos fisiológicos del transporte de sustancias desde o hacia el paciente durante un tratamiento de diálisis, y cuantificar el efecto, es estudiar el balance de masas o la dosis que provoca el tratamiento. A la larga, esto coincidirá con la ingesta neta de la sustancia por alimento.

40 En cuanto al sodio, es más beneficioso conocer el balance de masas que su concentración, ya que es la masa total de sodio la que distribuye el agua entre el espacio extracelular e intracelular. Un volumen homeostático del espacio extracelular es crucial para la función cardíaca y el control de la tensión arterial. La concentración plasmática de sodio en sí misma no está relacionada con el volumen extracelular.

Como se mencionó previamente, uno de los problemas del aparato de diálisis de la técnica anterior discutida es actualmente la elección de la diana de conductividad plasmática posdiálisis apropiada.

También la monitorización adecuada del transporte másico logrado después de un cierto período de tiempo t del tratamiento es un parámetro valioso a proporcionar al médico.

45 Actualmente, no existe en el mercado ningún dispositivo de control/medida del equilibrio del sodio.

50 El documento US2001037968A1 se refiere a un aparato de diálisis que comprende medios para hacer circular un líquido de diálisis a través de un hemodializador, medios para infundir a un paciente una disolución que contiene una sustancia iónica A ausente del líquido de diálisis, teniendo la sustancia A una concentración determinada $[A]_{sol}$ en la disolución de infusión, medios para determinar la dialisancia real D del hemodializador de sodio, y medios para determinar un caudal Q_{inf} de disolución de infusión, de manera que la concentración de la sustancia A dentro del cuerpo del paciente tienda hacia una concentración deseada $[A]_{des}$, en función de la dialisancia D y la concentración $[A]_{sol}$ de la sustancia A en la disolución de infusión y la concentración deseada $[A]_{des}$. El aparato también comprende medios de regulación para regular el caudal de la disolución de infusión, y medios de control para accionar los medios

para regular el caudal de la disolución de infusión de manera que este caudal sea sustancialmente igual al caudal determinado Qinf.

5 El documento US6217539B1 se refiere a un procedimiento de tratamiento de hemodiálisis para la determinación in vivo de parámetros importantes, tales como la eficiencia de intercambio del dializador, representada por la dialisancia o aclaramiento. Las magnitudes medidas y operandos importantes para la determinación del parámetro deseado son normalmente el flujo de dializado y el flujo de sangre, las concentraciones de entrada y salida del líquido de diálisis, y la tasa de transferencia de electrolito derivada de ello, así como la formulación del balance de masas en el dializador.

Sumario

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo capaz de realizar automáticamente un ajuste adecuado del contenido de líquido de diálisis de una sustancia, particularmente una sustancia iónica, presente igualmente en la sangre.

15 En detalle, es un objetivo de la presente invención proporcionar un aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo con una herramienta adecuada que ayude al médico a establecer un transporte másico deseado y prescribir una composición de líquido de diálisis, particularmente adecuada para lograr el transporte másico deseado al final del tratamiento de diálisis.

Otro objetivo de la invención es poner a disposición un aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo configurado para conseguir un transporte específico distinto de cero añadiendo un término adecuado a un ajuste isonátrico.

20 Además, es un objetivo proporcionar una herramienta que permita al aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo determinar y/o monitorizar el transporte másico logrado de sustancia durante la administración del tratamiento (por ejemplo, después del transcurso de un cierto tiempo de tratamiento t).

Otro objetivo de la invención es poner a disposición un aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo que sea fácil de usar y esté diseñado para operadores no expertos o usuarios que trabajan en salas de diálisis masificadas y atareadas.

25 Es un objetivo de la invención proporcionar una máquina de tratamiento de sangre extracorpóreo configurada para realizar automáticamente un ajuste automático adecuado de la conductividad del líquido de diálisis.

Otro objetivo de la invención es poner a disposición un aparato de diálisis capaz de proporcionar una administración y un control automatizados de la prescripción de diálisis, en particular para restablecer en cada sesión de diálisis el equilibrio adecuado de sodio y agua para el paciente.

30 Al menos uno de los objetivos indicados anteriormente se logra mediante un aparato y un método correspondiente como en una o más de las reivindicaciones adjuntas, tomadas individualmente o en cualquier combinación.

Breve descripción de los dibujos

A continuación se procederá a la descripción, con referencia a la figura adjunta, proporcionada a título de ejemplo no limitativo, en la que:

35 La figura 1 representa esquemáticamente un aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo obtenido según una realización ilustrativa.

Descripción detallada

Aparato de tratamiento de sangre

La Figura 1 ilustra un aparato 1 de tratamiento de sangre extracorpóreo en una realización de la invención.

40 Se ilustra esquemáticamente un ejemplo de un circuito hidráulico 100, pero cabe señalar que la estructura específica del circuito hidráulico 100 no es relevante para los fines de la presente invención, y por lo tanto podrían utilizarse otros circuitos diferentes a los que se muestran específicamente en la figura 1 como consecuencia de las necesidades funcionales y de diseño de cada aparato médico individual.

45 El circuito hidráulico 100 exhibe un circuito 32 de líquido de diálisis que presenta al menos una línea 8 de alimentación de diálisis. Dependiendo del modo de tratamiento específico del aparato, la línea 8 de alimentación de diálisis puede o no asumir diferentes configuraciones de línea de circuito hidráulico.

En un modo de tratamiento de hemodiálisis (HD), la línea 8 de alimentación está destinada a transportar un líquido de diálisis desde al menos una fuente 14 hacia una estación 15 de tratamiento, en la que operan una o más unidades 2 de filtración, o dializadores. Intercambio de líquido de diálisis y sangre a través de la membrana semipermeable en la unidad 15 de filtración se realiza principalmente por procedimiento de difusión.

- En un modo de tratamiento de hemofiltración (HF), la línea 8 de alimentación comprende una línea 39 de infusión, que está destinada a transportar un líquido de infusión desde al menos una fuente 14 al circuito sanguíneo. La línea 39 de infusión puede incluir un ultrafiltro 44, para filtrar adicionalmente el fluido recibido aguas arriba del punto de inyección en el circuito sanguíneo. La eliminación de los productos de desecho de la sangre se logra mediante el uso de grandes cantidades de ultrafiltración con reinfusión simultánea de fluido de reemplazo estéril en el circuito sanguíneo. En un modo de tratamiento de hemodiafiltración (HDF), la línea 8 de alimentación está destinada a transportar el líquido de diálisis desde la fuente 14 hacia la estación 15 de tratamiento, y también comprende la línea 39 de infusión para transportar el líquido de infusión desde la fuente 14 al circuito sanguíneo 17. HDF es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración.
- En general, aunque no es esencial, la fuente 14 para la línea 8 de alimentación y la línea 39 de infusión es la misma (es decir, un dispositivo de preparación de líquido 9 de diálisis). Por supuesto, se pueden utilizar diferentes fuentes. Además, la línea 8 de alimentación normalmente se ramifica en la línea 39 de infusión, infundiendo fluido en el circuito sanguíneo 17, y en una línea 45 de entrada que dirige el fluido a la estación 15 de tratamiento. Con referencia a la figura 1, un punto de bifurcación se indica con el número de referencia 46.
- A pesar del hecho de que se pueden usar diferentes circuitos hidráulicos 100 para administrar tratamientos HF, HD y HDF que tengan exclusivamente las líneas relevantes para el tratamiento específico (por ejemplo, sin línea 39 de infusión para HD, sin línea 45 de entrada para HF), generalmente el circuito hidráulico 100 es del tipo que se muestra en la figura 1 e incluye tanto la línea 39 de infusión como la línea 45 de entrada, la unidad 12 de control del aparato puede controlar el paso de fluido a través de dichas líneas, dependiendo del tratamiento seleccionado, por medio, por ejemplo, de válvulas o abrazaderas adecuadas.
- El circuito 32 de líquido de diálisis comprende además al menos una línea 13 de efluente de diálisis, destinada al transporte de un líquido de diálisis (diálisis gastado y líquido ultrafiltrado de la sangre a través de una membrana semipermeable 5) desde la estación 15 de tratamiento hacia una zona de evacuación, denotada esquemáticamente por 16 en la figura 1.
- El circuito hidráulico coopera con un circuito sanguíneo 17, también representado esquemáticamente en la figura 1 en sus componentes básicos. La estructura específica del circuito sanguíneo tampoco es fundamental, con referencia a la presente invención. Así, con referencia a la figura 1, se hace una breve descripción de una posible realización de un circuito sanguíneo, que sin embargo se proporciona únicamente a modo de ejemplo no limitativo.
- El circuito sanguíneo 17 de la figura 1 comprende una línea 6 de extracción de sangre, diseñada para extraer sangre de un acceso vascular 18, y una línea 7 de retorno de sangre, diseñada para devolver la sangre tratada al acceso vascular 18.
- El circuito sanguíneo 17 de la figura 1 comprende además una cámara primaria 3, o cámara de sangre, de la unidad 2 de filtración de sangre, cuya cámara secundaria 4 está conectada al circuito hidráulico 100.
- En mayor detalle, la línea 6 de extracción de sangre está conectada a la entrada de la cámara principal 3, mientras que la línea 7 de retorno de sangre está conectada a la salida de la cámara principal 3.
- A su vez, la línea 8 de alimentación de diálisis está conectada a la entrada de la cámara secundaria 4, mientras que la línea 13 de efluente de diálisis está conectada a la salida de la cámara secundaria 4.
- La unidad 2 de filtración, por ejemplo un dializador o un filtro de plasma o un hemofiltro o un hemodiafiltro, comprende, como se ha mencionado, las dos cámaras 3 y 4 que están separadas por una membrana semipermeable 5, por ejemplo del tipo de fibra hueca o tipo placa.
- El circuito sanguíneo 17 también puede comprender uno o más separadores 19 de aire: en el ejemplo de la figura 1 se incluye un separador 19 en la línea 7 de retorno de sangre, aguas arriba de una válvula 20 de seguridad.
- Por supuesto, en el circuito sanguíneo pueden estar presentes otros separadores de aire, tales como colocados a lo largo de la línea 6 de extracción de sangre.
- La válvula 20 de seguridad puede activarse para cerrar la línea 7 de retorno de sangre cuando, por ejemplo por razones de seguridad, debe detenerse el retorno de sangre al acceso vascular 18.
- El aparato 1 de tratamiento de sangre extracorpóreo también puede comprender una o más bombas 21 de sangre, por ejemplo bombas de desplazamiento positivo, tales como bombas peristálticas; en el ejemplo de la figura 1, se incluye una bomba 21 de sangre en la línea 6 de extracción de sangre.
- El aparato de la realización descrita anteriormente también puede comprender una interfaz 22 de usuario (por ejemplo, una interfaz gráfica de usuario o GUI), y una unidad 12 de control, es decir, una unidad de control programada/programable, conectada a la interfaz de usuario.

- La unidad 12 de control puede comprender, por ejemplo, una o más unidades microprocesadoras digitales o una o más unidades analógicas, u otras combinaciones de unidades analógicas y unidades digitales. Con respecto a modo de ejemplo a una unidad microprocesadora, una vez que la unidad ha realizado un programa especial (por ejemplo un programa procedente del exterior o integrado directamente en la tarjeta microprocesadora), la unidad se programa, definiendo una pluralidad de bloques funcionales que constituyen medios cada uno diseñado para realizar operaciones respectivas como se describe mejor en la siguiente descripción.
- En combinación con una o más de las características anteriores, el aparato médico también puede comprender un dispositivo de cierre que funciona, por ejemplo, en el circuito sanguíneo 17 y/o en el circuito 32 de líquido de diálisis y es gobernable entre una primera condición de funcionamiento, en la que el dispositivo de cierre permite que fluya un líquido hacia la unidad 2 de filtración, y una segunda posición operativa, en la que el dispositivo de cierre bloquea el paso de líquido hacia la unidad 2 de filtración.
- En este caso, la unidad 12 de control puede estar conectada al dispositivo de cierre y se puede programar para accionar el dispositivo de cierre para pasar de la primera a la segunda condición operativa, en caso de que se haya detectado una condición de alarma.
- En la figura 1, el dispositivo de cierre incluye la válvula 20 de seguridad (por ejemplo, una válvula solenoide) controlada por la unidad 12 como se describe anteriormente. Obviamente, se puede utilizar una válvula de otra naturaleza, ya sea una bomba oclusiva o un elemento adicional configurado para impedir y permitir selectivamente el paso de fluidos.
- Como alternativa o adicionalmente a la válvula 20 de seguridad, el dispositivo de cierre también puede comprender una línea 23 de derivación, que conecta la línea 8 de alimentación de líquido de diálisis y la línea 13 de efluente de dializado sin pasar por el dializador, y uno o más elementos 24 de comprobación de fluido conectados a la unidad 12 de control, para abrir y cerrar selectivamente la línea 23 de derivación. Los componentes (línea 23 de derivación y elementos 24 de comprobación de fluido), que pueden ser alternativos o adicionales a la presencia de la válvula 20 de seguridad, están representados por una línea discontinua en la figura 1.
- Los elementos 24 de comprobación, por orden de la unidad de control, cierran el paso del fluido hacia la zona de tratamiento y conectan la fuente 14 directamente con la línea 13 de efluente de diálisis a través de la línea 23 de derivación.
- Nuevamente con el objetivo de controlar el paso de fluido hacia la unidad 2 de filtración, se puede incluir una bomba 25 de líquido de diálisis y una bomba 26 de dializado, ubicadas respectivamente en la línea 8 de alimentación de líquido de diálisis y en la línea 13 de efluente de dializado, y también conectadas operativamente a la unidad 12 de control.
- El aparato también comprende un dispositivo 9 de preparación de líquido de diálisis que puede ser de cualquier tipo conocido, por ejemplo que incluye una o más fuentes 27, 28 de concentrado y bombas 29, 30 de concentrado respectivas para la alimentación, así como al menos un sensor 35 de conductividad.
- Por supuesto, se podrían usar de manera equivalente otros tipos de dispositivos 9 de preparación de líquidos de diálisis, que tengan una sola o más fuentes de concentrado y/o una única bomba o más bombas.
- Dado que el aparato de diálisis puede comprender diversas fuentes 14 de líquido (por ejemplo, una o más fuentes de agua, una o más fuentes 27, 28 de concentrado, una o más fuentes 33 de líquidos desinfectantes) conectadas a la línea 8 de alimentación de diálisis con las respectivas líneas 36, 37 y 38 de alimentación, el aparato puede exhibir, en cada línea de alimentación, un elemento de comprobación respectivo (no se muestran todos) y que comprende, por ejemplo, un elemento 31 y 34 de válvula y/o una bomba oclusiva.
- El dispositivo 9 de preparación puede ser cualquier sistema conocido configurado para preparar líquido de diálisis en línea a partir de agua y concentrados.
- La línea 8 de alimentación de diálisis conecta de forma fluida el dispositivo 9 de preparación para preparar líquido de diálisis a la unidad 2 de filtración y/o al circuito sanguíneo 17. El dispositivo 9 de preparación puede ser, por ejemplo, el descrito en la patente de EE.UU. US 6123847, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia. Como se muestra, la línea 8 de alimentación de diálisis conecta el dispositivo 9 de preparación para preparar líquido de diálisis a la unidad 2 de filtración, y comprende una línea principal 40 cuyo extremo aguas arriba está destinado a conectarse a una fuente 14 de agua corriente.
- La o las líneas 36/37 de alimentación están conectadas a esta línea principal 40, el extremo libre de la o las mismas está destinado a estar en comunicación fluida (por ejemplo, sumergido) en un contenedor o contenedores 27, 28 para una disolución salina concentrada, conteniendo cada uno de ellos cloruro de sodio y/o cloruro de calcio y/o cloruro de magnesio y/o cloruro de potasio.
- La o las bombas 29, 30 de concentrado están dispuestas en la o las líneas 36/37 de alimentación, para permitir la mezcla dosificada de agua y disolución concentrada en la línea principal 40. La o las bombas 29, 30 de concentrado son accionadas sobre la base de la comparación entre 1) un valor de conductividad diana para la mezcla de líquidos

formada, en el que la línea principal 40 se une a la o las líneas 36/37 de alimentación, y 2) el valor de la conductividad de esta mezcla medido por medio de un sensor 35 de conductividad dispuesto en la línea principal 40 inmediatamente aguas abajo de la unión entre la línea principal 40 y la línea o líneas 36/37 de alimentación.

5 Por lo tanto, como se mencionó, el líquido de diálisis puede contener, por ejemplo, iones de sodio, calcio, magnesio y potasio, y el dispositivo 9 de preparación puede configurarse para preparar el líquido de diálisis sobre la base de una comparación entre un valor de conductividad diana y un valor de conductividad real del líquido de diálisis medido por el sensor 35 de conductividad del dispositivo 9.

10 El dispositivo 9 de preparación comprende medios 10 de regulación, de un tipo conocido (es decir, bomba o bombas 29, 30 de concentrado), que están configurados para regular la concentración de una sustancia específica, en particular una sustancia iónica, en el líquido de diálisis. Generalmente es ventajoso controlar la concentración de sodio del líquido de diálisis.

El línea 8 de alimentación de diálisis forma una prolongación de la línea principal 40 del dispositivo 9 de preparación para preparar líquido de diálisis. Dispuestos en esta línea de alimentación de diálisis, en el sentido de circulación del líquido, se encuentran el primer caudalímetro 41 y la bomba 25 de líquido de diálisis.

15 La línea 8 de alimentación se bifurca (en el punto 46 de bifurcación) en la línea 39 de infusión, que, en el ejemplo de la figura 1, se muestra directamente conectada a la línea 7 de retorno de sangre, en particular al separador 19 de aire (línea continua) a través de un tramo 47b de post-infusión.

20 Alternativamente, la línea 39 de infusión puede infundir fluido de infusión en la línea 6 de extracción de sangre a través del tramo 47a de preinfusión, en particular aguas abajo de la bomba 21 de sangre (línea de puntos) en el punto 48 de preinfusión. También está dentro del alcance de la presente descripción una realización que incluye una línea 39 de infusión que se ramifica en una rama 47a de preinfusión y en una rama 47b de post-infusión que dirige el fluido de infusión, respectivamente, en la línea 6 de extracción de sangre y en la línea 7 de retorno de sangre.

25 Se pueden usar una o más bombas 43 de infusión para bombear el flujo deseado de fluido de infusión al circuito sanguíneo. La bomba 43 de infusión puede ser una bomba de desplazamiento positivo (por ejemplo, una bomba peristáltica como se muestra) o cualquier otra bomba adaptada para desplazar fluido de infusión (por ejemplo, una bomba volumétrica).

La línea 13 de efluente de diálisis puede estar provista de una bomba 26 de dializado y un segundo caudalímetro 42. El primer y segundo caudalímetros 41, 42 pueden usarse para controlar (de manera conocida) el balance de fluidos de un paciente conectado al circuito sanguíneo 17 durante una sesión de diálisis.

30 Se proporciona un sensor 11 en la línea 13 de efluente de diálisis, inmediatamente aguas abajo de la unidad 2 de filtración, para medir un valor de parámetro del dializado en la línea de efluente de dializado.

35 En detalle, el parámetro del dializado, que es medido por el sensor 11, es al menos uno escogido del grupo que consiste en la conductividad del dializado, un parámetro del dializado relacionado con la conductividad, la concentración de al menos una sustancia en el dializado, y un parámetro relacionado con la concentración de al menos una sustancia en el dializado.

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

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

40 En consecuencia, el sensor 35 en la línea de alimentación de líquido de diálisis puede incluir de manera diferente un sensor de concentración configurado para medir la concentración de al menos una sustancia en el líquido de diálisis, tal como la concentración de sodio.

45 La unidad 12 de control del aparato de diálisis representado en la Fig. 1 puede conectarse a una interfaz 22 de usuario (gráfica) a través de la cual puede recibir instrucciones, por ejemplo valores diana, tales como el caudal sanguíneo Q_b , el caudal de líquido de diálisis Q_{di} , el caudal de líquido de infusión Q_{inf} (preinfusión y/o post-infusión), la pérdida de peso del paciente WL. La unidad 12 de control además puede recibir valores detectados por los sensores del aparato, tales como los caudalímetros 41, 42 antes mencionados, el sensor 35 (por ejemplo, de conductividad) del dispositivo 9 de preparación, y el sensor 11 (por ejemplo, de conductividad) en la línea 13 de efluente de diálisis. En base a las instrucciones recibidas y los modos de funcionamiento y algoritmos que se han programado, la unidad 12 de control acciona los actuadores del aparato, tales como la bomba 21 de sangre, las bombas 25, 26 de líquido de diálisis y de dializado mencionadas anteriormente, y el dispositivo 9 de preparación, y la bomba 43 de infusión.

50 Como ya se ha mencionado, las realizaciones descritas pretenden ser ejemplos no limitativos. En particular, los circuitos de la figura 1 no deben interpretarse como definitorios o limitantes, ya que un aparato como el de la invención puede comprender otros componentes adicionales o alternativos a los descritos.

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

El circuito sanguíneo de la figura 1 está destinado a tratamientos con doble aguja; sin embargo, este es un ejemplo no limitativo del montaje de sangre.

5 De hecho, el aparato puede configurarse para realizar tratamientos con una sola aguja, es decir, el paciente se conecta al circuito sanguíneo extracorpóreo por medio de una sola aguja, y la línea extracorpórea del paciente se divide entonces en una línea de extracción y una línea de retorno, usando, por ejemplo, un conector 'Y'. Durante el tratamiento con una sola aguja, una fase de extracción de sangre que extrae sangre del paciente se alterna con una fase de retorno de sangre en la que se restituye sangre al paciente.

10 Además, uno o más dispositivos para medir concentraciones de sustancias específicas podrían implementarse ya sea (o en ambos) en el lado del líquido de diálisis o (y) en el lado de la sangre del circuito hidráulico. Es posible que desee conocer la concentración de calcio, potasio, magnesio, bicarbonato, y/o sodio.

15 Finalmente, la una o más bombas mencionadas anteriormente, y todos los demás sensores de temperatura, presión y concentración necesarios pueden operar en la línea 8 de alimentación de diálisis y/o en la línea 13 de efluente de diálisis, para monitorizar adecuadamente la preparación y el movimiento del líquido en el circuito hidráulico.

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

Definiciones

20 Definimos el "líquido de diálisis" como el líquido preparado y, cuando sea apropiado en función del tratamiento seleccionado, introducido en la segunda cámara (4) de la unidad (2) de filtración -por ejemplo HD y HDF-. El líquido de diálisis también puede denominarse "líquido de diálisis reciente".

Definimos el "dializado" como el líquido procedente de la salida de la segunda cámara (4) de la unidad (2) de filtración. El dializado es el líquido de diálisis gastado, que comprende las toxinas urémicas eliminadas de la sangre.

25 Definimos "líquido de infusión" como el líquido preparado e infundido en el circuito sanguíneo (17), ya sea en la línea (6) de extracción de sangre o en la línea (7) de retorno de la sangre, o en ambas líneas (6, 7) de sangre.

Definimos "diálisis isonátrica" como un tratamiento en el que la concentración de sodio del líquido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad 2 de filtración. Entonces se supone que la concentración de sodio del líquido de diálisis coincide con la concentración de sodio del plasma, y por tanto, la transferencia másica de sodio difusiva es cero.

30 Definimos "diálisis isotónica" como un tratamiento en el que la tonicidad del líquido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad 2 de filtración. Entonces se supone que la tonicidad del líquido de diálisis coincide con la tonicidad del plasma.

Definimos "diálisis isoconductiva" como un tratamiento de diálisis en el que la conductividad del líquido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad 2 de filtración, $\kappa_{di} = \kappa_{do}$.

35 Definimos "conductividad plasmática" (PC, κ_p) como la conductividad del líquido de diálisis en una diálisis isoconductiva.

Definimos "transporte másico" como la cantidad de una sustancia, generalmente dada en unidades de gramos o milimoles, que se transporta a lo largo de la membrana del dializador durante un tiempo determinado, generalmente el tiempo total del tratamiento.

40 Definimos "transporte másico convectivo" como la cantidad de una sustancia en un volumen pensado, en el que el volumen es el volumen ultrafiltrado total (la pérdida de volumen del paciente y aproximadamente la pérdida de masa) con una concentración idéntica a la concentración sanguínea correspondiente.

Definimos "transporte másico difusivo" como la diferencia entre el transporte másico total y el transporte másico convectivo.

45 En el presente texto, la expresión "transporte masivo deseado" denota el transporte masivo prescrito por el médico, teniendo en cuenta el estado del paciente.

50 En esta solicitud, el término "citrato" significa que el componente está en forma de una sal de ácido cítrico, tal como una sal de sodio, magnesio, calcio o potasio del mismo. El ácido cítrico (denotado $C_6H_8O_7$) se desprotona paso a paso; por lo tanto, el "citrato" incluye todas las formas diferentes: citrato (denotado $C_6H_5O_7^{3-}$), hidrogenocitrato (denotado $C_6H_6O_7^{2-}$), y dihidrogenocitrato (denotado $C_6H_7O_7^{-}$).

ES 2 937 293 T3

El término "citrato" o "citrato total" significa la cantidad total de ácido cítrico y cualquier sal del mismo, tal como su sal de sodio, magnesio, calcio o potasio. En otros términos, "citrato total" es la suma de iones de citrato libres y complejos que contienen citrato y pares de iones.

Glosario

- 5 Los siguientes términos se usan consistentemente a lo largo de las ecuaciones proporcionadas en la siguiente descripción del funcionamiento detallado del aparato de tratamiento de sangre extracorpóreo.

C_d, M_d	Concentración de sodio en el líquido de diálisis para lograr una transferencia másica de sodio difusiva deseada en el tiempo de tratamiento T;
C_d, M	Concentración de sodio en el líquido de diálisis para lograr una transferencia másica de sodio total deseada en el tiempo de tratamiento T;
$C_d, isoNa$	Concentración de sodio en el líquido de diálisis a una diálisis isonátrica;
C_d, set	Punto de consigna de la concentración de sodio en el líquido de diálisis establecido por el operador;
$C_d, isoNa, adj$	Ajuste del punto de consigna de sodio (con respecto al estado isoconductor) requerido para proporcionar diálisis isonátrica;
C_d, Na, xp, pre	Concentración de sodio en el líquido de diálisis para realizar una diálisis isoconductor;
$C_d, Na, actual, i$	Punto de consigna real de la concentración de sodio en el líquido de diálisis utilizado durante el tratamiento;
$C_d, M_d, compensated$	Nuevo punto de consigna de la concentración de sodio en el líquido de diálisis para compensar la transferencia de sustancias no deseadas;
κ_p PC	Conductividad del plasma;
$\kappa_{p,1}$	Primera estimación de la conductividad del plasma;
$\kappa_{p,2}$	Segunda estimación de la conductividad del plasma;
$\kappa_{p,pre}$	Conductividad del plasma al inicio del tratamiento;
κ_{di}	Conductividad del líquido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración;
κ_{do}	Conductividad del líquido de diálisis a la salida de la unidad de filtración;
$\kappa_{0,di}$	Conductividad del líquido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una disolución electrolítica pura;
$\kappa_{0,do}$	Conductividad del líquido de diálisis a la salida de la unidad de filtración para una disolución electrolítica pura;
Q_b	Caudal de sangre real;
Q_u	Velocidad de ultrafiltración;
Q_{di}	Caudal de líquido de diálisis (consignado);
Q_{do}	Caudal de dializado a la salida de la unidad de filtración;
Q_{bw}	Caudal de agua en la sangre;
f_{bw}	Fracción aparente de agua en sangre para urea;
WL	Pérdida total de peso;

ES 2 937 293 T3

V_u	Volumen ultrafiltrado total esperado;
M	Transporte másico total deseado de sodio (convectivo + difusivo);
M_c	Transporte másico convectivo deseado de sodio;
M_d	Transporte másico difusivo deseado de sodio;
V_0	Volumen total de distribución (valor inicial);
V_{Na^+}	Volumen de distribución de sodio;
$V_{HCO_3^-}$	Volumen de distribución de bicarbonato;
V_{Ac^-}	Volumen de distribución de acetato;
V_{K^+}	Volumen de distribución de potasio;
$V_{rest,mean}$	Volumen medio de distribución de las sustancias en el término de reposo;
T	Tiempo total de tratamiento (consignado);
t	Tiempo de tratamiento transcurrido;
K_u	Aclaramiento en la unidad de filtración para urea;
$K_{b,Cit}$	Aclaramiento en la unidad de filtración para citrato;
K_{u,Na^+}	Aclaramiento en la unidad de filtración para sodio;
K_{u,HCO_3^-}	Aclaramiento en la unidad de filtración para bicarbonato;
K_{u,Ac^-}	Aclaramiento en la unidad de filtración para acetato;
K_{u,K^+}	Aclaramiento de la unidad de filtración para potasio;
$K_{u,rest,mean}$	Aclaramiento medio de las sustancias en el término de reposo;
K_0A	Coeficiente de transferencia de masa de la unidad de filtración;
$M_{K,NaHCO_3}$	Conductividad molar de bicarbonato de sodio (NaHCO ₃) a fuerza iónica 150 mM;
$M_{K,NaCl}$	Conductividad molar de cloruro de sodio (NaCl) a fuerza iónica 150 mM;
$M_{K,NaAc}$	Conductividad molar del acetato de sodio (NaCH ₃ COO) a fuerza iónica 150 mM;
$M_{K,KCl}$	Conductividad molar de cloruro de potasio (KCl) a fuerza iónica 150 mM;
M_{K,Na_3Cit}	Conductividad molar del citrato trisódico (Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇) a fuerza iónica 150 mM;
K_{rest3}	Contribución a la conductividad de los solutos menores 3;
$C_{pw,Na}$	Concentración estimada o medida antes de la diálisis de iones de sodio (Na ⁺) en agua de plasma;
C_{pw,HCO_3}	Concentración estimada o medida antes de la diálisis de aniones de bicarbonato (HCO ₃ ⁻) en agua de plasma;
$C_{pw,Ac}$	Concentración estimada o medida antes de la diálisis de aniones acetato (CH ₃ COO ⁻) en agua de plasma;
$C_{pw,K}$	Concentración estimada o medida antes de la diálisis de iones de potasio (K ⁺) en agua de plasma;
C_{pw,Na_3Cit}	Concentración estimada o medida o conocida antes de la diálisis de citrato total en agua de plasma;
C_{di,HCO_3}	Concentración de bicarbonato en el líquido de diálisis según lo establecido por el operador;

$C_{di,Na}$	Concentración de iones de sodio (Na^+) en el líquido de diálisis según lo establecido por el operador o por la unidad de control;
$C_{di,K}$	Concentración de iones de potasio (K^+) en el líquido de diálisis según lo determinado por el concentrado utilizado;
$C_{di,Ac}$	Concentración de acetato en el líquido de diálisis según lo determinado por el concentrado utilizado;
$C_{di,Na3Cit}$	Concentración de citrato total en el líquido de diálisis según lo determinado por el concentrado utilizado;
$\delta_{Na^+}(0)$	Gradiente de conducción de sodio sobre la unidad de filtración en el instante $t=0$;
$\delta_{HCO_3^-}(0)$	Gradiente de conducción de bicarbonato sobre la unidad de filtración en el instante $t=0$;
$\delta_{Ac^-}(0)$	Gradiente de conducción de acetato sobre la unidad de filtración en el instante $t=0$;
$\delta_{K^+}(0)$	Gradiente de conducción de potasio sobre la unidad de filtración en el instante $t=0$;
α	factor de Donnan;

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

5 Propuesta de solución

La solución técnica descrita aquí consiste en tres partes principales:

- Estimar/calcular o recibir PC (es decir, κ_p , $\kappa_{p,pre}$) o concentración de líquido de diálisis de sodio para proporcionar diálisis isonátrica (es decir, $C_{d,isoNa}$) al inicio del tratamiento;
- Establecer la concentración de sodio en el líquido de diálisis de modo que se logra un transporte másico deseado (M ; M_d) al final de la sesión de tratamiento;
- Mantener la composición del líquido de diálisis durante todo el tratamiento.

Las diversas etapas del método propuesto que se describe a continuación están destinadas a ser realizadas por la unidad 12 de control del dispositivo 1 de tratamiento de sangre extracorpóreo, incluso si no se indica explícitamente.

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

El usuario debe ingresar los valores de prescripción a través de la interfaz 22 de usuario. Por ejemplo, se proporcionan los valores de consigna para la pérdida de peso total WL y el tiempo total de tratamiento T, así como el caudal sanguíneo Q_b y el caudal de diálisis reciente Q_{di} .

El usuario puede ingresar el transporte másico de sodio total deseado (difusivo + convectivo) M o el transporte másico difusivo de sodio deseado M_d a lo largo del tratamiento. Alternativamente, el transporte másico deseado también podría denotarse como transporte másico personalizado o individualizado.

Se pueden ingresar otros parámetros a través de la interfaz de usuario, tales como el tipo de bolsa, los límites de usuario de sodio, etc.

El operador debe ingresar además el conjunto de 'bicarbonato' antes de comenzar el tratamiento.

25 El primer valor del parámetro (por ejemplo, conductividad del plasma o $C_{d,isoNa}$)

Según el enfoque discutido anteriormente, la unidad 12 de control recibe una concentración de sodio en el líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica (es decir, $C_{d,isoNa}$) o un valor representativo de un parámetro de la sangre en dichas líneas sanguíneas 6, 7. El parámetro relacionado con la sangre puede ser la concentración de una sustancia en el plasma sanguíneo (por ejemplo, sodio), un parámetro relacionado con la concentración de dicha sustancia en la sangre, la conductividad del plasma, o un parámetro relacionado con la conductividad del plasma.

30

- 5 En una primera realización, la unidad 12 de control recibe la concentración de sodio en el líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica (es decir, $C_{d,isoNa}$). Este valor puede conocerse a partir de cálculos anteriores o estimados, por ejemplo basado en tratamientos previos en el mismo paciente. En caso de que el aparato reciba o determine directamente la concentración de sodio anterior, la unidad de control está configurada para aplicar el procedimiento descrito en el siguiente párrafo denominado "Término de ajuste para lograr el balance de sodio deseado".
- 10 En otra realización, la unidad 12 de control recibe directamente como entrada la conductividad del plasma o la concentración de sodio en el plasma. Por ejemplo, el médico o la enfermera pueden recibir un análisis de laboratorio y pueden proporcionar el dato a la máquina a través de la interfaz de usuario del monitor de diálisis; la unidad 12 de control está programada para almacenar en una memoria la conductividad plasmática/concentración plasmática de sodio a utilizar para la siguiente regulación de parámetros del líquido de diálisis.
- 15 La conductividad plasmática (o la concentración de sodio) se puede medir directamente in vivo con el monitor antes de comenzar la sesión de tratamiento utilizando un sensor adecuado de conductividad/concentración plasmática. En caso de que el aparato reciba directamente la conductividad plasmática/concentración plasmática de sodio anterior, la unidad de control está configurada para aplicar el procedimiento descrito en el siguiente párrafo denominado "Determinación del punto de consigna de diálisis isonátrica".
- Alternativamente, la unidad 12 de control puede programarse para calcular la conductividad plasmática, por ejemplo utilizando métodos conocidos tales como los descritos en el documento EP 2377563.
- 20 En una realización adicional que se presenta y describe brevemente a continuación, la máquina puede calcular la conductividad del plasma de acuerdo con el siguiente procedimiento que comienza con un ajuste inicial adecuado del líquido de diálisis y determina la conductividad del plasma con un algoritmo específico.
- La unidad 12 de control generalmente está configurada para establecer un valor de parámetro para el líquido de diálisis en la línea 8 de alimentación de diálisis en un punto de consigna inicial.
- 25 El parámetro del líquido de diálisis se escoge entre una conductividad del líquido de diálisis, un parámetro relacionado con la conductividad del líquido de diálisis, una concentración de una sustancia en el líquido de diálisis, y un parámetro relacionado con la concentración de una sustancia en el líquido de diálisis.
- Dependiendo del monitor de diálisis específico, el contenido de sodio (o el contenido de más de un electrolito) puede regularse en la línea de diálisis. Alternativamente, el parámetro de control puede ser la conductividad global del líquido de diálisis.
- 30 El establecimiento del valor del parámetro en el líquido de diálisis (que en lo sucesivo se identifica como punto de consigna de concentración de sodio en el líquido de diálisis, sin efecto limitativo) incluye la subetapa de calcular el punto de consigna inicial de concentración de sodio.
- La unidad 12 de control calcula la conductividad inicial del líquido de diálisis o la concentración inicial de al menos un soluto, por ejemplo sodio, en el líquido de diálisis para comenzar con una conductividad del líquido de diálisis lo más cercana posible a la conductividad del plasma esperada prediálisis del paciente.
- 35 Para no alterar la tonicidad del paciente, es necesario ajustar la composición del fluido lo más rápido posible para que la conductividad del plasma inicial del paciente no cambie inadvertidamente. Por lo tanto, la estimación de la conductividad del plasma debe realizarse lo más rápido posible cuando se inicia el tratamiento; además, dado que la estimación se realiza preferiblemente una sola vez, esta medida debe ser lo más fiable posible.
- 40 Se hace referencia a los medios de regulación que controlan la concentración de una sustancia iónica, en particular la concentración de sodio, en la preparación del líquido de diálisis para obtener una conductividad deseada del líquido de diálisis.
- 45 Sin embargo, los medios de regulación que regulan directamente la conductividad global del líquido de diálisis también se incluyen en el espíritu de la presente descripción, o, alternativamente, los medios de regulación que modifican la concentración de una sustancia iónica diferente también se incluyen en la presente descripción.
- En detalle, la unidad 12 de control está configurada para establecer el valor del parámetro para el líquido de diálisis en el punto de consigna inicial para que la conductividad del líquido de diálisis coincida con una primera estimación de la conductividad del plasma de la sangre.
- 50 En concreto, la unidad 12 de control calcula el punto de consigna inicial de la concentración de sustancia y acciona los medios 10 de regulación que actúan sobre la concentración de sodio en el líquido de diálisis.
- El punto de consigna se calcula antes de iniciar la circulación sanguínea (es decir, antes de iniciar el tratamiento).
- Para calcular el punto de consigna inicial de la composición de diálisis, se pueden usar formas alternativas, por ejemplo determinar una cierta concentración de sodio (véase a continuación), o usar una conductividad plasmática promedio

de una población grande, o usar una conductividad plasmática promedio de una población grande corregida para la composición del líquido de diálisis, o calcular en base a datos históricos del paciente.

5 En cualquier caso, el punto de consigna inicial para el líquido de diálisis lo calcula la unidad 12 de control de modo que la conductividad esperada del plasma sea la mejor suposición de la conductividad del plasma que puede calcularse, sin conocimiento previo del paciente individual.

Una vez que se ha calculado el punto de consigna inicial de sodio y se ha preparado un líquido de diálisis correspondiente por la unidad 12 de control que acciona los medios 10 de regulación, el tratamiento puede comenzar.

El líquido de diálisis circula a través del circuito 32 de líquido de diálisis para intercambiarse y/o infundirse en la sangre.

10 En consecuencia, la sangre se extrae del paciente y se hace circular en el circuito 17 de sangre extracorpóreo, y en particular se hace circular a través de la cámara primaria 3 de la unidad 2 de filtración.

15 Al menos uno, y en general una pluralidad de valores iniciales consecutivos del parámetro (en el ejemplo específico, la conductividad) del dializado aguas abajo de la cámara secundaria 4 se miden al comienzo del tratamiento a través del sensor 11. La unidad 12 de control está configurada para validar y seguir procesando la medida de un valor inicial de la conductividad del dializado tan pronto como el procedimiento de difusión en la unidad 2 de filtración alcance condiciones estables. De hecho, existe un período transitorio cuando el líquido de diálisis y la sangre comienzan a intercambiarse durante el cual la conductividad de salida del dializador no es estable; durante el período transitorio, los valores de conductividad de salida medidos deben ignorarse.

20 La glucosa y la urea, las principales sustancias eléctricamente neutras del líquido de diálisis, reducen la conductividad del líquido de diálisis. Por lo tanto, también se puede aplicar una compensación por la contribución de urea y glucosa a las conductividades medidas κ_{di} y κ_{do} : las conductividades resultantes para disoluciones de iones puros ($\kappa_{0,di}$ y $\kappa_{0,do}$) puede usarse alternativamente en todos los cálculos utilizando las conductividades que se indican a continuación.

Vale la pena señalar que la conductividad inicial del líquido de diálisis reciente aguas arriba de la cámara secundaria 4, a saber, κ_{ai} , puede medirse o tomarse como el valor establecido para la conductividad de diálisis.

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

25 La configuración inicial de la concentración de sodio calculada o determinada como se indicó anteriormente para que sea lo más cercana posible a la conductividad plasmática esperada puede ser opcional, lo que significa que el método para estimar la conductividad plasmática inicial puede realizarse incluso si el contenido de sodio de la conductividad de diálisis es establecido inicialmente de forma simple por el operador. También la corrección basada en las principales sustancias eléctricamente neutras es opcional, y puede utilizarse o no para aumentar la precisión.

30 Viceversa, es relevante medir al menos la conductividad aguas abajo de la unidad de filtración (y preferiblemente también la conductividad aguas arriba de la unidad de filtración) tan pronto como sea posible, es decir, tan pronto como se alcancen condiciones estables o tan pronto como se pueda realizar una estimación de dicha conductividad en condiciones estables.

35 Para realizar una primera estimación de la conductividad del plasma en función de los valores medidos, en primer lugar, la unidad 12 de control calcula el valor de la conductividad del plasma inicial, en función del valor del parámetro inicial medido del dializado (es decir, en función de la medida de la conductividad o la concentración de líquido de diálisis en la salida de la unidad de filtración) y del valor del parámetro correspondiente del líquido de diálisis en la línea 8 de alimentación de líquido de diálisis, por ejemplo conductividad o concentración). Durante el inicio del tratamiento, y particularmente durante la circulación del líquido de diálisis a través de la cámara secundaria 4 hasta 40 medir el valor inicial del parámetro del dializado aguas abajo de la cámara secundaria utilizado para el cálculo de la conductividad inicial del plasma, la conductividad (o concentración) del líquido de diálisis se mantiene sustancialmente constante.

45 A este respecto, la expresión "sustancialmente constante" significa que la máquina o el operador no modifican la conductividad del líquido de diálisis, pero puede que no sea exactamente constante debido a pequeñas oscilaciones en el valor medido causadas por ruido, tolerancias en el sistema de dosificación de concentrado, o tolerancias en las medidas de conductividad. Generalmente, estas pequeñas variaciones alrededor del valor fijado son menores que 0,2 mS/cm.

Una sola medida fiable a la entrada y a la salida del dializador puede ser suficiente para tener una estimación preliminar (para ser más precisa) o una ya definitiva de la PC.

50 Desde un punto de vista general, la unidad 12 de control está configurada para calcular la conductividad del plasma en función de al menos uno o más de los siguientes parámetros:

- un caudal, a saber, el caudal de dializado a la salida de la cámara secundaria 4;

- un parámetro de eficiencia de la unidad 2 de filtración, en particular un aclaramiento de la unidad de filtrado 2 (por ejemplo, el aclaramiento de urea). Por supuesto, se puede utilizar un aclaramiento nominal y/o un aclaramiento calculado, y el aclaramiento calculado puede ser tanto un aclaramiento estimado como un aclaramiento compensado;
- 5 - una conductividad inicial (posiblemente compensada) del dializado y una conductividad (posiblemente compensada) del líquido de diálisis en la línea 8 de alimentación de diálisis.

Más detalladamente, la unidad 12 de control está programada para calcular la conductividad inicial del plasma en función de la suma de al menos la conductividad inicial del líquido de diálisis reciente más una diferencia entre la conductividad de entrada y salida en el dializador ponderada por un factor del caudal de dializado. La diferencia entre la conductividad de entrada y salida en la unidad de filtración, o dializador, también se pondera por un factor del aclaramiento del dializador.

Específicamente, la unidad 12 de control está configurada para calcular la conductividad plasmática utilizando la siguiente fórmula:

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

15 El significado de las denotaciones y constantes anteriores se proporciona en el Glosario.

Vale la pena subrayar que durante el cálculo descrito anteriormente de la conductividad inicial del plasma (fórmula (1)), el líquido de diálisis circula a través de la cámara secundaria 4 manteniendo el valor del parámetro del líquido de diálisis sustancialmente constante.

Con más detalle, en las fórmulas anteriores:

- $K_{0,di}$ es el valor establecido/medido por el sensor 35 para la conductividad del líquido de diálisis, corregido opcionalmente para la glucosa;
- $K_{0,do}$ es el valor medio de la conductividad de salida en condiciones estables, corregido para glucosa y urea;
- Q_{di} es el valor establecido para el caudal de líquido de diálisis;
- Q_{do} es el valor medio del caudal de dializado a la salida de la unidad de filtración, o dializador, en condiciones estables;
- K_u es el aclaramiento difusivo del dializador para la urea. Puesto que K_u puede no ser conocido, se pueden utilizar diferentes estimaciones.

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

Alternativamente, K_u puede calcularse de la siguiente manera:

$$K_u = Q_{bw} Q_{di} \frac{1 - e^{-K_{oA}(\frac{1}{Q_{di}} - \frac{1}{Q_{bw}})}}{Q_{di} - Q_{bw} e^{-K_{oA}(\frac{1}{Q_{di}} - \frac{1}{Q_{bw}})}} \quad (2)$$

30 en la que

- K_{oA} es un valor conocido si la unidad de control tiene información sobre el dializador utilizado. En caso de que la unidad de control no tenga información sobre el dializador utilizado, puede usarse un valor de dializador estándar, con un $K_{oA} = 1100$ ml/min como valor fijo.
- Q_{bw} es el flujo de agua en la sangre, por ejemplo calculado como:

$$Q_{bw} = f_{bw} \cdot Q_b = 0.89 \cdot Q_b \quad (3)$$

en la que Q_b es el caudal sanguíneo real y f_{bw} es la fracción aparente de agua en sangre para la urea, en la que se ha supuesto un hematocrito del 30%.

5 Por supuesto, la fórmula (1) para la estimación de la conductividad del plasma se puede aplicar iterativamente, lo que significa que la estimación recién calculada de PC ($k_{p,i}$) se impone al líquido de diálisis y se vuelve a calcular una nueva estimación después de tomar medidas de la conductividad a la entrada y salida del filtro tan pronto como se alcancen condiciones estables.

10 Por supuesto, en caso de iteración, después de la primera estimación de la conductividad del plasma, el valor del parámetro del líquido de diálisis cambia desde la nueva estimación calculada de PC ($k_{p,i}$) se impone al líquido de diálisis, lo que significa que se cambia la conductividad del líquido de diálisis. Sin embargo, esto no influye en el hecho de que el primer cálculo según la fórmula (1) se realiza sin un cambio en la conductividad del líquido de diálisis.

Entonces se determina la concentración de sodio en el líquido de diálisis correspondiente a $k_{p,pre}$. La concentración de sodio del líquido de diálisis resultante aplicada, $C_{d,Na,kp,pre}$, correspondería a implementar una diálisis isoconductiva.

Determinación del punto de consigna de diálisis isonátrica

15 Dado que se debe determinar un valor de consigna de sodio para una diálisis isonátrica, la concentración de sodio, $C_{d,Na,kp,pre}$, (correspondiente a implementar una diálisis isoconductiva) debe ajustarse con un factor de ajuste adecuado.

El término de contribución de ajuste es el ajuste del punto de consigna de la concentración de sodio con respecto a un estado isoconductor para proporcionar una diálisis isonátrica.

20 Para obtener un líquido de diálisis sódico aplicando diálisis isonátrica, es decir $C_{d,isoNa}$, debe aplicarse un factor de ajuste $C_{d,isoNa,adj}$ para que la concentración de sodio del dializado que sale del dializador coincida con la concentración de sodio del líquido de diálisis en la entrada del dializador:

$$C_{d,isoNa} = C_{d,Na,kp,pre} + C_{d,isoNa,adj} \quad (4)$$

En caso de realizarse un tratamiento isonátrico, el mencionado factor de ajuste se podrá calcular en base a las conductividades molares, la composición del líquido de diálisis, y la mejor estimación de la composición del agua del plasma.

25 En particular:

$$\begin{aligned} C_{d,isoNa,adj} = & -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac}) + \\ & + \frac{K_{bCit}}{K_u} (M_{\kappa_{Na_3Cit}} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0.167\alpha^{-3} + 0.125\alpha^{-2} + 0.706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\ & + M_{\kappa_{KCl}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3} \end{aligned} \quad (5)$$

K_{bCit} es el valor de aclaramiento aproximado para el citrato. Este aclaramiento se calcula para los caudales reales utilizando un valor de transferencia másica de $K_{0A_{cit}} = 0,212 * K_{0A_{urea}}$ en el fórmula correspondiente de K_u .

30 El factor k (es decir, κ_{rest3}) define el efecto sobre la conductividad debido a otros componentes en el líquido de diálisis diferentes de los componentes ya tratados e incluidos en la fórmula respectiva. Por lo tanto, el efecto de las sales que contienen calcio, magnesio, lactato, fosfato y sulfato puede tener sobre la conductividad. El efecto creado por estos componentes suele ser pequeño, y no varía considerablemente entre los tratamientos de diálisis.

Término de ajuste para lograr el balance de sodio deseado

35 Una vez que se determina el punto de consigna de sodio para llevar a cabo un tratamiento isonátrico (por ejemplo, calculado o recibido), la unidad 12 de control se configura para adaptar el punto de consigna del líquido de diálisis para que coincida con un transporte másico deseado al final de la sesión de tratamiento. En particular, las siguientes realizaciones se refieren a sodio; en otro término, el punto de consigna de sodio se calcula para que coincida con el transporte másico de sodio total deseado M (difusivo + convectivo - $M = M_d + M_c$) o el transporte másico de sodio difusivo deseado M_d .

Sin embargo, las siguientes ecuaciones para la cuantificación del balance de sodio pueden usarse para otras sustancias que se distribuyen en un volumen de distribución.

5 El sistema de ecuaciones puede funcionar, por ejemplo, con urea, bicarbonato y cloruro. Un problema puede ser determinar el valor 'isoX' para la sustancia X correspondiente al valor 'isoNa' para el sodio. La urea no se puede determinar por un método de conductividad; sin embargo, podría usarse un valor medido de la concentración plasmática. Por supuesto, los parámetros correspondientes para la otra sustancia (por ejemplo, urea) deben ingresarse en las ecuaciones detalladas a continuación.

10 Si se aplica el punto de consigna de sodio para realizar un tratamiento isonátrico al comienzo de la sesión de tratamiento, se obtiene un transporte másico difusivo de sodio nulo. Por lo tanto, el médico, que requiere un transporte másico neto, debe ingresar el transporte másico total deseado M de sodio o el transporte másico difusivo deseado M_d de sodio, por ejemplo con la prescripción, y el aparato calcula el término de contribución de ajuste a imponer para ajustar el punto de consigna de sodio previamente determinado. El punto de consigna actualizado se determina para que el transporte másico deseado M ; M_d de sodio se alcance al final de la sesión de tratamiento, es decir, al final del tiempo total de tratamiento T .

15 Claramente, la configuración del valor del segundo parámetro (conductividad/concentración de sodio) en el líquido de diálisis es una función del transporte másico deseado recibido como entrada.

20 Más detalladamente, la unidad 12 de control está configurada para calcular el valor del segundo parámetro (es decir, la concentración de sodio para el líquido de diálisis) en función de un término de contribución principal y en función de un término de contribución de ajuste basado en el transporte másico deseado (que es el transporte másico total M o el transporte másico difusivo M_d). En particular, la concentración de sodio para el líquido de diálisis se calcula como la suma del término de contribución principal y del término de contribución de ajuste.

25 El término de contribución principal es una concentración de sodio en el líquido de diálisis en una diálisis isonátrica. ($C_{d,isoNa}$); el término de contribución de ajuste es el ajuste del punto de consigna de la concentración de sodio con respecto a una diálisis isonátrica para proporcionar un tratamiento configurado para lograr el transporte másico total o difusivo deseado durante el tiempo de tratamiento.

La unidad de control está programada para calcular el término de contribución del ajuste en función de uno o más (y en particular todos) de los siguientes parámetros:

- un parámetro de eficiencia de la unidad 2 de filtración para la sustancia, en particular el aclaramiento de la unidad de filtración para la sustancia;
- 30 - un volumen de distribución de la sustancia;
- la tasa de ultrafiltración y/o el volumen ultrafiltrado total;
- un tiempo de tratamiento, en particular el tiempo de tratamiento total; y
- un factor de ajuste respectivo que tiene en cuenta el efecto Donnan.

35 El valor del segundo parámetro, que aquí es una concentración, puede determinarse teniendo en cuenta la ultrafiltración o prescindiendo de la ultrafiltración.

En caso de que se descarte la ultrafiltración, el valor del segundo parámetro puede calcularse según la siguiente fórmula:

$$c_{d,M_d} = c_{d,isoNa} + \frac{\alpha \cdot M_d}{V \cdot \left(e^{\frac{\alpha \cdot K_b}{V} T} - 1 \right)}$$

(6A)

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

40 Cabe destacar que la ultrafiltración provoca una pérdida de volumen en el paciente durante el tratamiento, modificando así las concentraciones consideradas. En una determinación más precisa de la concentración de líquido de diálisis para lograr el transporte másico deseado, se consideran la tasa de ultrafiltración y sus efectos.

En este último caso, el valor del segundo parámetro podrá determinarse según las siguientes relaciones matemáticas:

- para lograr un transporte másico total deseado: ec. 6B-

$$c_{d,M} = c_{d,isoNa} + \frac{M - (V_2 - f_{cd} \cdot V_1) \cdot c_{d,isoNa}}{V_2 - (1 + f_{cd}) \cdot V_1} \quad (6B)$$

- para lograr un transporte másico difusivo deseado: ec. 6C-

$$c_{d,M_d} = c_{d,isoNa} + \frac{M_d - (V_2 - f_{cd} \cdot V_1 - \frac{V_u}{\alpha}) \cdot c_{d,isoNa}}{V_2 - (1 + f_{cd}) \cdot V_1} \quad (6C)$$

en las que f_{cd} , V_1 , V_2 y V_u son:

$$f_{cd} = \frac{(1 - \alpha) \cdot Q_u}{\alpha \cdot K_u - Q_u} \quad (7)$$

$$V_1 = \frac{V_0}{\alpha} \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{V_u}{V_0}\right)^{\frac{\alpha \cdot K_u}{Q_u}}\right) \quad (8)$$

$$V_2 = f_{cd} \cdot K_u \cdot T \cdot V_u \quad (9)$$

$$V_u = Q_u \cdot T \quad (10)$$

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

10 Como se mencionó, el segundo término es el término de contribución de ajuste que, sumado a la concentración de sodio en el líquido de diálisis en una diálisis isonátrica, permite lograr el equilibrio de sodio deseado.

15 Con estas fórmulas, la concentración de sodio del líquido de diálisis se puede establecer para obtener un balance de masas de sodio predeterminado durante el tratamiento basado en estimaciones de parámetros que son bastante bien conocidos como el volumen de distribución de sodio inicial (V_0 - agua corporal total), aclaramiento (K_u), la duración del tratamiento (T), el caudal de ultrafiltración (Q_u), y el factor de Donnan (a).

Una vez que se calcula el punto de consigna para el sodio $c_{d,M}$; c_{d,M_d} , la unidad 12 de control acciona los medios 10 de regulación para regular la conductividad o la concentración de la sustancia en el líquido de diálisis reciente, y establece el valor del parámetro para el líquido de diálisis en la línea 8 de alimentación de líquido de diálisis en el punto de consigna calculado.

20 Determinación del transporte másico de sodio

Hay dos formas fundamentales de evaluar los efectos fisiológicos del transporte de sustancias desde o hacia el paciente durante un tratamiento de diálisis. La primera forma es la idea de una concentración plasmática ideal de una sustancia que representa un estado homeostático. Para lograr esa concentración plasmática, se selecciona un ajuste de líquido de diálisis correspondiente, y el procedimiento de diálisis conduce la concentración plasmática hacia la concentración deseada. La segunda forma de cuantificar el efecto es estudiar el balance de masas o dosis que provoca el tratamiento. A la larga, esto coincidirá con la ingesta neta de la sustancia por los alimentos. En cuanto al sodio, es más beneficioso conocer el balance de masas que su concentración, ya que es la masa total de sodio que distribuye el agua entre el espacio extracelular e intracelular. Un volumen homeostático del espacio extracelular es crucial para la función cardíaca y el control de la tensión arterial.

30 En el espíritu de la presente descripción, el aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo también puede configurarse para determinar el transporte másico (total o difusivo) de la sustancia (por ejemplo, sodio).

El transporte másico es la cantidad de una sustancia, generalmente expresada en las unidades gramos o milimoles, que se transporta a lo largo de la membrana del dializador durante un tiempo determinado (generalmente el tiempo

total del tratamiento). Si el transporte másico es de la sangre al líquido de diálisis, y por lo tanto sale del paciente, por convención se le da un signo positivo. Si el transporte másico es del líquido de diálisis a la sangre se le da un signo negativo. Otros nombres usados en la bibliografía son transferencia másica y balance de masas. Para un efecto momentáneo, el término común es tasa de transferencia másica.

5 Además, el transporte másico se puede dividir en dos partes, la parte convectiva y la parte difusiva. La parte convectiva es la masa en un volumen pensado, en la que el volumen es el volumen ultrafiltrado total (la pérdida de volumen del paciente y aproximadamente la pérdida de masa) con una concentración idéntica a la concentración sanguínea correspondiente. Una diálisis con un transporte másico total idéntico al transporte másico convectivo no cambiará la concentración en sangre. El transporte másico difusivo es la diferencia entre el transporte másico total y el transporte másico convectivo.

10 Con base en el conocimiento del paciente, en cuanto a la alimentación y la ingesta de sal, se puede prescribir el transporte másico deseado. Si el paciente tiene antecedentes de episodios de hipotensión, se puede prescribir una cierta cantidad de sodio a añadir durante el tratamiento. Si el paciente tiene tendencia a la hipertensión, se puede eliminar una cantidad de sodio. Estas prescripciones se pueden calcular sobre el transporte másico total o sobre el transporte másico difusivo.

15 A este respecto, el médico puede establecer una diana deseada de conductividad plasmática que se alcanzará al final del tratamiento (por ejemplo, ajustando correctamente la conductividad del líquido de diálisis), y el aparato realiza el tratamiento de sangre extracorpóreo para cambiar la conductividad plasmática del paciente hacia la diana.

20 Durante el curso del tratamiento, la unidad de control puede monitorizar y mostrar el transporte másico de sustancia logrado en el tiempo de tratamiento t . Se puede monitorizar cualquiera o todo el transporte másico difusivo, convectivo o total.

25 Conocer el balance de sodio total (o el balance de sodio difusivo o el balance de sodio convectivo) en un determinado momento del tratamiento puede ayudar al médico a adaptar el tratamiento al paciente, por ejemplo modificar parámetros de tratamiento (por ejemplo, la conductividad del líquido de diálisis) durante el propio tratamiento; en todo caso se proporciona una información relevante en términos de transporte de sodio total.

Para calcular el transporte másico conseguido, la unidad 12 de control recibe/calcula el punto de consigna de concentración de sodio del líquido de diálisis, $C_{d,set}$; de hecho, el operador puede ingresar dicha concentración o el punto de consigna de conductividad del líquido de diálisis al comienzo del tratamiento.

30 Además, la unidad 12 de control debe recibir como entrada, o determinar como se describe anteriormente, la concentración de sodio en el líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica, es decir, $C_{d,isoNa}$.

El transporte másico logrado en el instante t del tratamiento sanguíneo extracorpóreo ($M(t)$; $M_d(t)$; $M_c(t)$) es función de al menos:

- la concentración de sodio en el líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica, es decir, $C_{d,isoNa}$;
- el caudal de ultrafiltración Q_u ;
- 35 - el tiempo de tratamiento transcurrido t ; y
- el factor de Donnan α .

En caso de que el transporte másico convectivo sea de interés, el mismo se puede calcular de la siguiente manera:

$$M_c(t) = Q_u \cdot \frac{C_{d,isoNa}}{\alpha} \cdot t \quad (11)$$

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

40 El transporte másico total y el transporte másico difusivo logrados en el instante t del tratamiento de sangre extracorpóreo son función de los parámetros enumerados anteriormente y del punto de consigna de la concentración de sodio del líquido de diálisis, $C_{d,set}$, y con más detalle, de la diferencia de concentración entre el punto de consigna de la concentración de sodio del líquido de diálisis y la concentración de sodio del líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica, es decir, $\Delta C = C_{d,isoNa} - C_{d,set}$. Además, el transporte másico total logrado y el transporte másico difusivo son una función del parámetro de eficiencia K_u de la unidad 2 de filtración para la sustancia, en particular el aclaramiento de la sustancia, el tiempo de tratamiento transcurrido t , el factor de Donnan α , y el volumen de distribución inicial V_0 .

El transporte másico total es la suma de dos términos diferentes, un primer término basado en el caudal de ultrafiltración, el parámetro de eficiencia de la unidad de filtración, el tiempo transcurrido, el factor de Donnan y la

conductividad de consigna en el líquido de diálisis. El segundo término es función del volumen de distribución, el factor de Donnan, el parámetro de eficiencia de la unidad de filtración, el tiempo transcurrido, el caudal de ultrafiltración, así como la concentración de sodio en el líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica.

La relación matemática específica que se utilizará para la determinación del transporte másico total es la siguiente:

$$M(t) = (Q_u \cdot c_{d,set} + \delta_d \cdot K_u) \cdot t + \frac{V_0}{\alpha} \cdot (\delta_0 - \delta_d) \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{Q_u}{V_0} \cdot t\right)^{\frac{\alpha \cdot K_u}{Q_u}}\right)$$

(12)

5

$$\delta_d = \frac{(1 - \alpha) \cdot Q_u}{\alpha \cdot K_u - Q_u} \cdot c_{d,set}$$

(13)

$$\delta_0 = c_{d,isoNa} - c_{d,set}$$

(14)

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

Si se va a determinar el transporte másico difusivo, se puede utilizar la diferencia entre el transporte másico total y convectivo.

10

La ecuación para derivar el transporte másico difusivo es la siguiente:

$$M_d(t) = \left(Q_u \cdot \left(c_{d,set} - \frac{c_{d,isoNa}}{\alpha}\right) + \delta_d \cdot K_u\right) \cdot t + \frac{V_0}{\alpha} \cdot (\delta_0 - \delta_d) \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{Q_u}{V_0} \cdot t\right)^{\frac{\alpha \cdot K_u}{Q_u}}\right)$$

(15)

Con la ayuda de las fórmulas anteriores, el médico puede determinar la transferencia másica de sodio (total, convectiva y difusiva) en cualquier momento t durante el tratamiento. Por supuesto, sustituyendo t por el tiempo total de tratamiento T, el operador puede conocer el transporte de masa difusivo total de sodio de todo el tratamiento.

15

La unidad 12 de control también puede configurarse para cambiar un valor de prescripción, por ejemplo el punto de consigna de sodio para el líquido de diálisis en función del transporte másico determinado para que, en caso de transporte anómalo o no deseado, la parte restante del tratamiento pueda compensar el transporte de sodio.

Validación en línea del transporte de electrolitos

20

En caso de que el aparato esté configurado para lograr un transporte másico establecido, una vez iniciada la sesión de tratamiento utilizando el punto de consigna calculado para el líquido de diálisis, por ejemplo $c_{d,M}$, $c_{d,Md}$, puede medirse y analizarse la conductividad del dializado después de la unidad 2 de filtración. Se utilizan los valores individuales de K_u para las sustancias. La concentración de líquido de diálisis de las diferentes sustancias se supone fija, y las concentraciones de agua en plasma se pueden modelar alternativamente de forma individual, utilizando los mejores modelos disponibles conocidos de la bibliografía.

25

Durante el tratamiento en cualquier tiempo t, el $k_{do}(t)$ modelado puede calcularse según la fórmula que se indica a continuación:

$$\begin{aligned}
 \kappa_{do}(t) = & \kappa_{di} + \frac{K_{u,Na^+}}{Q_{do}} \cdot M_{\kappa_{NaCl}} \cdot (\delta_{d,Na^+} + (\delta_{0,Na^+} - \delta_{d,Na^+}) \cdot \left(1 - \frac{Q_u}{V_{0,Na^+}} \cdot t\right)^{\frac{\alpha \cdot K_{u,Na^+}}{Q_u} - 1}) + \frac{K_{u,HCO_3^-}}{Q_{do}} \\
 & \cdot (M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \cdot (\delta_{d,HCO_3^-} + (\delta_{0,HCO_3^-} - \delta_{d,HCO_3^-}) \cdot \left(1 - \frac{Q_u}{V_{0,HCO_3^-}} \cdot t\right)^{\frac{\alpha \cdot K_{u,HCO_3^-}}{Q_u} - 1}) \\
 & + \frac{K_{u,Ac^-}}{Q_{do}} \cdot (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \cdot (\delta_{d,Ac^-} + (\delta_{0,Ac^-} - \delta_{d,Ac^-}) \\
 & \cdot \left(1 - \frac{Q_u}{V_{0,Ac^-}} \cdot t\right)^{\frac{\alpha \cdot K_{u,Ac^-} + \frac{V_{max}}{K_M} - 1}{Q_u}}) + \frac{K_{u,K^+}}{Q_{do}} \cdot M_{\kappa_{KCl}} \cdot (\delta_{d,K^+} + (\delta_{0,K^+} - \delta_{d,K^+}) \\
 & \cdot \left(1 - \frac{Q_u}{V_{0,K^+}} \cdot t\right)^{\frac{\alpha \cdot K_{u,K^+}}{Q_u} - 1}) + \kappa_{rest3} \cdot e^{\frac{K_{u,rest,mean} \cdot t}{V_{rest,mean}}}
 \end{aligned}
 \tag{16}$$

en la que los gradientes variables en el tiempo se denotan:

$$\delta_{d,Na^+} = \alpha \cdot c_{pw,Na}(t) - c_{di,Na}$$

$$\delta_{d,HCO_3^-} = \frac{1}{\alpha} \cdot c_{pw,HCO_3}(t) - c_{di,HCO_3}$$

5

$$\delta_{d,Ac^-} = \frac{1}{\alpha} \cdot c_{pw,Ac}(t) - c_{di,Ac}$$

$$\delta_{d,K^+} = \alpha \cdot c_{pw,K}(t) - c_{di,K}$$

y en la que el significado de los otros símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

Entonces, la conductividad modelada se compara con la conductividad medida para comprobar que la diálisis progresa según lo esperado con las estimaciones utilizadas de sodio, bicarbonato y potasio.

10 **Compensación por transferencia de sodio no deseada**

Después de la aplicación de los ajustes de sodio descritos anteriormente, la conductividad de entrada correspondiente a la concentración de sodio del líquido de diálisis reciente determinada con la Ec. 6 se mantendrá entonces constante durante el resto del tratamiento.

15

Después de establecer el punto de consigna de sodio para lograr la transferencia másica deseada, la conductividad del plasma se puede calcular/monitorizar aún más utilizando procedimientos comunes, tales como los descritos en las patentes EP 547025 o en EP 920877, para monitorizar PC durante todo el tratamiento.

20

Durante la fase de identificación (es decir, la estimación inicial de la conductividad plasmática), es probable que la configuración de sodio sea demasiado alta, lo que genera una carga de sodio no deseada. El tiempo para esta estimación puede variar ligeramente, pero como promedio es alrededor de 15 minutos; en consecuencia, la magnitud del error está en el intervalo de 5 mmol/l (por supuesto, varía con cuán bien coincide la conductividad plasmática esperada con la conductividad plasmática real, así como con la magnitud del ajuste isotónico).

Para mantener el balance de sodio del paciente durante el tratamiento de diálisis, el valor establecido de sodio calculado debe ajustarse para compensar cualquier carga de sodio adicional no deseada para el paciente.

25

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

Es posible que sea necesario compensar dichas transferencias no deseadas para mantener el balance de sodio deseado durante el tratamiento.

Para gestionar múltiples desviaciones, por ejemplo a partir de las medidas de Diascan, la compensación puede implementarse integrando alguna o posiblemente cualquier desviación del punto de consigna de sodio previsto (es decir, la concentración de sodio que se establece después del cálculo, $c_{d,Md}$), y compensando entonces esto durante el tiempo restante del tratamiento ($T-t$, en la que T es el tiempo total de tratamiento y t es el tiempo de tratamiento transcurrido).

5 El punto de consigna de la concentración de sodio compensada aplicado se puede calcular según la siguiente fórmula:

$$c_{d,Md,compensated} = c_{d,Md} + \sum_i \frac{1}{T-t_i} \int_{t_i}^{t_i+\Delta t_i} (c_{d,Md} - c_{d,Na,actual,i}) dt$$

(17)

10 en la que $c_{d,Md}$ es el punto de consigna de sodio calculado por el algoritmo descrito (punto de consigna de sodio que corresponde a la concentración de iones de sodio (Na^+) en el líquido de diálisis) para proporcionar el transporte másico de sodio deseado M_d ; véase fórmula 6), $c_{d,Na,actual,i}$ es el punto de consigna real de la concentración de sodio en el líquido de diálisis utilizado durante el tratamiento en el momento en que se debe solicitar una compensación adicional (tenga en cuenta que $c_{di,Na,actual}$ puede desviarse de $c_{d,Md}$ debido tanto a la estimación inicial de la isoconductividad como a los procedimientos de monitorización de la conductividad plasmática, por ejemplo etapas diascanas).

15 La compensación puede activarse o no una vez se ha calculado $c_{d,Md}$ (por ejemplo, unos 15 minutos después del inicio del tratamiento, es decir, al final de la fase de identificación), y puede (o no) tener en cuenta el historial anterior para que también se compense cualquier transferencia de sodio durante la fase de identificación de la isoconductividad.

La compensación podrá aplicarse después de cada desviación i -ésima de sodio, es decir, cuando el sodio es igual a $c_{d,Na,actual,i}$ para una duración de Δt_i . Por lo tanto, también se pueden tener en cuenta las medidas de Diascan abortadas (en este caso, Δt puede ser menor que la etapa de conductividad pronosticada).

20 En lugar de aplicar un único factor de compensación para cada desviación, una posible alternativa es aplicar un controlador integral que, en función del error actual en el ajuste de sodio aplicado frente al ajuste isotónico/isonátrico/isonatricalémico encontrado y en el tiempo aún disponible, aplica automáticamente un ajuste corregido.

REIVINDICACIONES

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

- una unidad (2) de filtración que tiene una cámara primaria (3) y una cámara secundaria (4) separadas por una membrana semipermeable (5);

5 - una línea (6) de extracción de sangre conectada a una entrada de la cámara primaria (3),

- una línea (7) de retorno de sangre conectada a una salida de la cámara primaria (3), estando configuradas dichas líneas de sangre para conectarse al sistema cardiovascular de un paciente;

- una línea (8) de alimentación de diálisis;

- una línea (13) de efluente de diálisis conectada a una salida de la cámara secundaria (4);

10 - un dispositivo (9) de preparación para preparar un líquido de diálisis, conectado a dicha línea (8) de alimentación, y que comprende medios (10) de regulación para regular la composición del líquido de diálisis,

- una unidad (12) de control conectada a los medios (10) de regulación y programada para recibir un valor de consigna de un parámetro para el líquido de diálisis en la línea (8) de alimentación de diálisis, siendo dicho parámetro del líquido de diálisis al menos uno escogido en un grupo que incluye una conductividad del líquido de diálisis y una concentración de una sustancia en el líquido de diálisis;

15

en el que dicha unidad (12) de control está configurada para:

- recibir o calcular un valor de un primer parámetro, escogiéndose el primer parámetro del grupo que incluye una conductividad plasmática, una concentración de la sustancia en la sangre, y una concentración de la sustancia en el líquido de diálisis en un tratamiento de diálisis, en el que la concentración de la sustancia en el líquido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad (2) de filtración; y

20

caracterizado por que dicha unidad (12) de control está además configurada para:

- calcular un transporte másico de la sustancia en un instante t de una sesión de tratamiento en función de un caudal de ultrafiltración, de un tiempo de tratamiento transcurrido, y de una diferencia entre el valor del primer parámetro y dicho valor de consigna del parámetro para el líquido de diálisis en la línea (8) de alimentación de diálisis.

25

2. Aparato según la reivindicación 1 anterior, en el que el primer parámetro es una concentración de sodio en el líquido de diálisis en una diálisis isonátrica.

3. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el parámetro para el líquido de diálisis es una concentración de líquido de diálisis.

30 4. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad (12) de control está configurada además para calcular el transporte másico de la sustancia en función de una diferencia entre una concentración de sodio en el líquido de diálisis para proporcionar diálisis isonátrica y un punto de consigna de la concentración de líquido de diálisis.

35 5. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad (12) de control está configurada además para calcular el transporte másico de la sustancia en función de un parámetro de eficiencia de la unidad (2) de filtración para la sustancia, en particular el aclaramiento de la sustancia, estando la unidad (12) de control opcionalmente configurada para calcular el transporte másico de la sustancia en función de un factor de ajuste respectivo teniendo en cuenta el efecto Donnan.

40 6. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control está configurada además para calcular el transporte másico de la sustancia en función del volumen de distribución de la sustancia.

7. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad (12) de control está configurada además para calcular la transferencia másica en función de uno o más de los siguientes:

- un parámetro de eficiencia de la unidad (2) de filtración para la sustancia, en particular el aclaramiento de la sustancia;

- un volumen de distribución de la sustancia; y

45 - un factor de ajuste respectivo teniendo en cuenta el efecto Donnan.

8. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer parámetro es la conductividad del plasma o la concentración de una sustancia en el líquido de diálisis en un tratamiento de diálisis en el que la concentración de la sustancia en el líquido de diálisis no cambia de antes o después de la unidad (2) de filtración, y el

parámetro del líquido de diálisis es la concentración de la sustancia en el líquido de diálisis, siendo dicha sustancia en particular sodio.

5 9. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer parámetro es una concentración de sodio en el líquido de diálisis en una diálisis isonátrica, y el parámetro del líquido de diálisis es la concentración de la sustancia en el líquido de diálisis, siendo dicha sustancia en particular sodio.

10. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad (12) de control está además programada para calcular el valor del transporte másico total o el transporte másico difusivo según una respectiva de las siguientes relaciones:

- transporte másico total en el instante t -

$$10 \quad M(t) = \left(Q_u \cdot c_{d,set} + \delta_d \cdot K_u \right) \cdot t + \frac{V_0}{\alpha} \cdot (\delta_0 - \delta_d) \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{Q_u}{V_0} \cdot t \right)^{\frac{\alpha \cdot K_u}{Q_u}} \right)$$

- transporte másico difusivo en el instante t -

$$M_d(t) = \left(Q_u \cdot \left(c_{d,set} - \frac{c_{d,isoNa}}{\alpha} \right) + \delta_d \cdot K_u \right) \cdot t + \frac{V_0}{\alpha} \cdot (\delta_0 - \delta_d) \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{Q_u}{V_0} \cdot t \right)^{\frac{\alpha \cdot K_u}{Q_u}} \right)$$

en las que:

$$\delta_d = \frac{(1 - \alpha) \cdot Q_u}{\alpha \cdot K_u - Q_u} \cdot c_{d,set}$$

$$15 \quad \delta_0 = c_{d,isoNa} - c_{d,set}$$

y en las que:

$M(t)$	Transporte másico total de sodio en el instante t;
$M_d(t)$	Transporte másico difusivo de sodio en el instante t;
$c_{d,set}$	Punto de consigna de la concentración de sodio en el líquido de diálisis;
$c_{d,isoNa}$	Concentración de sodio en el líquido de diálisis a una diálisis isonátrica;
Q_u	Tasa de ultrafiltración;
V_0	Volumen de distribución de sodio;
t	Tiempo transcurrido del tiempo de tratamiento;
K_u	Aclaramiento de la unidad de filtración para sodio;
α	factor de Donnan;

11. Método para calcular el transporte másico de una sustancia en un aparato para el tratamiento de sangre extracorpóreo, comprendiendo el aparato:

20 - una unidad (2) de filtración que tiene una cámara primaria (3) y una cámara secundaria (4) separadas por una membrana semipermeable (5);

- una línea (6) de extracción de sangre conectada a una entrada de la cámara primaria (3),

- una línea (7) de retorno de sangre conectada a una salida de la cámara primaria (3), estando configuradas dichas líneas de sangre para conectarse al sistema cardiovascular de un paciente;

25 - una línea (8) de alimentación de diálisis;

- una línea (13) de efluente de diálisis conectada a una salida de la cámara secundaria (4);

- un dispositivo (9) de preparación para preparar un líquido de diálisis, conectado a dicha línea de alimentación (8) y que comprende medios (10) de regulación para regular la composición del líquido de diálisis,

- una unidad (12) de control conectada a los medios (10) de regulación y programada para recibir un valor fijo de un parámetro del líquido de diálisis en la línea (8) de alimentación de diálisis, siendo dicho parámetro del líquido de diálisis al menos uno escogido en un grupo que incluye una conductividad del líquido de diálisis y una concentración de la sustancia en el líquido de diálisis;

5 comprendiendo el método las siguientes etapas realizadas por la unidad de control:

- recibir el valor de consigna del parámetro para el líquido de diálisis en la línea (8) de alimentación de diálisis;

10 - recibir o calcular un valor de un primer parámetro, escogiéndose el primer parámetro del grupo que incluye una conductividad plasmática, una concentración de la sustancia en la sangre, y una concentración de la sustancia en el líquido de diálisis en un tratamiento de diálisis, en el que la concentración de la sustancia del líquido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad (2) de filtración; caracterizado por que el método comprende además:

15 - calcular un transporte másico de la sustancia en un instante t de una sesión de tratamiento en función de un caudal de ultrafiltración, de un tiempo de tratamiento transcurrido, y de una diferencia entre el valor del primer parámetro y dicho valor de consigna del parámetro para el líquido de diálisis en la línea (8) de alimentación de diálisis.

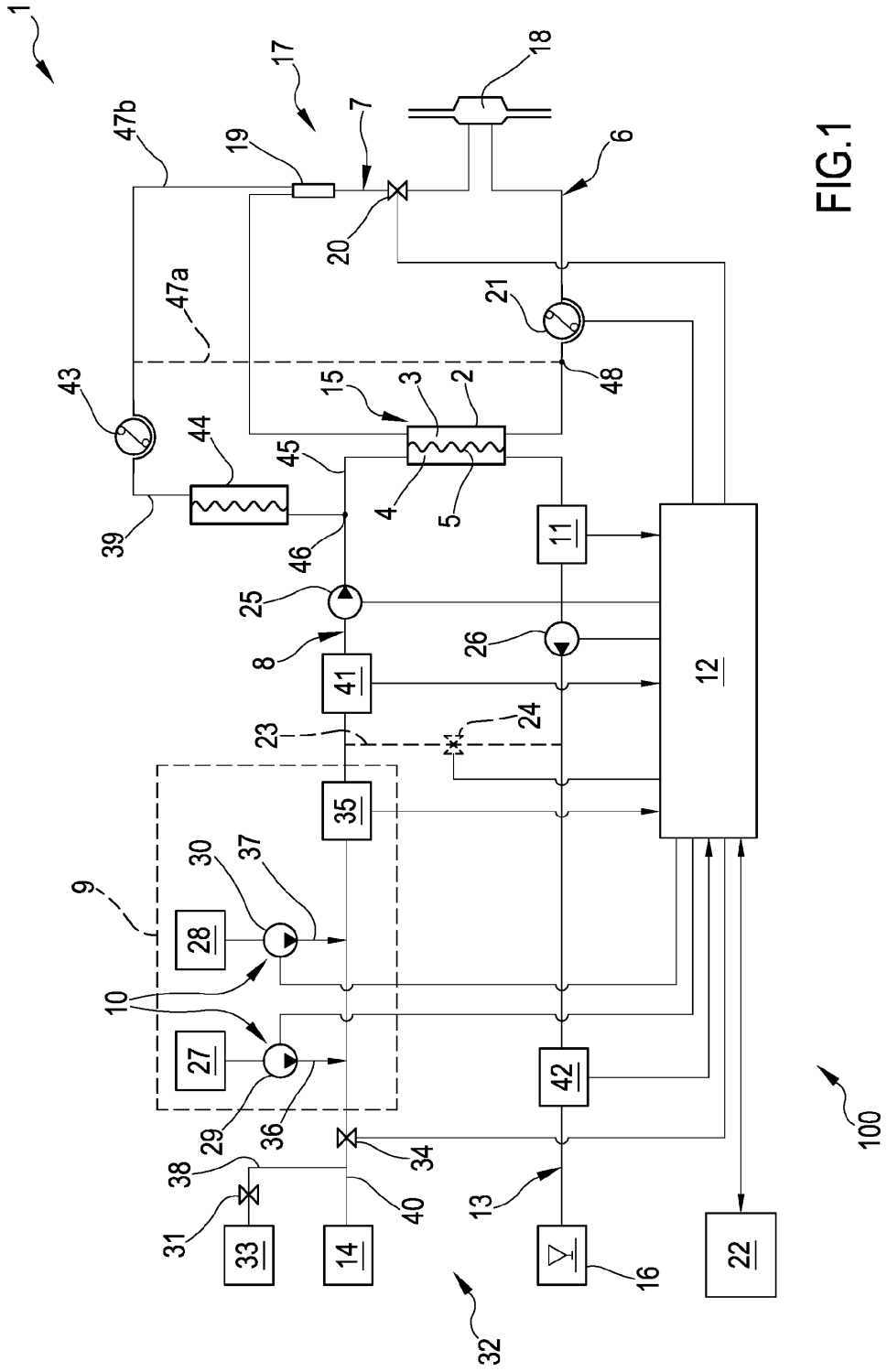


FIG.1