

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 938 579**

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: **27.10.2017 PCT/EP2017/077566**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2018 WO18095694**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2017 E 17791380 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2022 EP 3544650**

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

30 Prioridad:

25.11.2016 SE 1651540

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

12.04.2023

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

P.O. Box 10101

220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

WALLENBORG, ANDERS;

NILSSON, ANDERS;

SOLEM, KRISTIAN;

HERTZ, THOMAS;

ROVATTI, PAOLO;

LODI, CARLO, ALBERTO;

SURACE, ALESSANDRO y

STERNBY, JAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 938 579 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 extracorpóreo de sangre

5 **Campo técnico**

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

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

Con más detalle, el aparato y el método están particularmente adaptados para regular adecuadamente la concentración de sodio en el líquido de diálisis, particularmente para llevar a cabo un tratamiento de diálisis isotónico o isonátrico o isonatrícalémico.

Antecedentes de la invención

20 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 dentro del cuerpo, que se obtiene en particular mediante la eliminación de ácidos débiles y mediante la producción de sales de amonio.

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

30 Para superar la disfunción renal, se recurre convencionalmente a un tratamiento sanguíneo que implica 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 un líquido de diálisis, que comprende los principales electrolitos de la sangre en concentraciones cercanas a las de la sangre de un sujeto sano, circula por el otro lado.

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

40 El tratamiento de 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 desde el líquido donde su concentración es mayor al líquido donde su concentración es menor. Esto es transporte difusivo.

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

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

55 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 mediante el cual se regula el equilibrio ácido/base dentro del cuerpo, este mecanismo consiste en los sistemas tamponantes de la sangre, el principal de los cuales comprende ácido carbónico, como un ácido débil, asociado con su sal alcalina, bicarbonato. Esta es la razón por la que, 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.

60 Por otra parte, debe subrayarse que el sodio es el principal soluto iónico del volumen extracelular. A partir de la búsqueda bibliográfica y de acuerdo con los principales líderes de opinión en el campo de la diálisis, la determinación de la concentración de sodio en el fluido de diálisis a usar durante el tratamiento de diálisis aparece como uno de los mayores desafíos de la prescripción de diálisis.

65 La concentración de sodio en el fluido de diálisis afecta significativamente el equilibrio 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.

La prescripción de sodio del fluido de diálisis hipertónico dará como resultado un equilibrio 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 un mayor aumento de peso interdialítico e hipertensión.

Por el contrario, una concentración de sodio en el fluido 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 intradialíticos, cefalea, hipovolemia y riesgo de hipotensión.

Una de las opiniones actuales es la idea de que el equilibrio de sodio debe mantenerse nulo durante un tratamiento de diálisis: esto se basa en la llamada teoría del "punto de referencia de sodio", de acuerdo con el cual, tanto los sujetos sanos como los pacientes en diálisis tienden a mantener una concentración de sodio extracelular estable.

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

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

Por otra parte, una segunda necesidad es tener una terapia basada en biodetección que sea fácil de usar y diseñada también para operadores no muy expertos o que trabajen en salas de diálisis abarrotadas y muy concurridas.

Para solucionar, al menos en parte, los inconvenientes mencionados anteriormente, el documento US 4508622 enseña un dispositivo de diálisis en el que se puede determinar la composición de electrolitos de los fluidos tratados y no tratados que pasan a través del dializador y se puede adaptar la composición de la solución de diálisis a los requisitos del paciente.

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

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

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

Sin embargo, el fluido de diálisis y la sangre alcanzan la misma conductividad después de un cierto lapso de tiempo que afecta claramente al contenido de sodio en plasma predialítico. Por lo tanto, el método descrito en el documento US 4508622 no es propiamente un tratamiento de diálisis "isoconductor".

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

Por otra parte, los dispositivos de la técnica anterior incluyen aparatos de diálisis en donde se controla la conductividad del fluido de diálisis para alcanzar una conductividad plasmática postdiálisis deseada, es decir, la conductividad (o concentración de sodio) de la sangre del paciente al final del tratamiento de diálisis.

Se conoce, por ejemplo del documento EP 1389475, un aparato de diálisis provisto de un sistema de conductividad que calcula la conductividad del fluido de diálisis (correspondiente a la concentración de sodio del fluido de diálisis) a partir de mediciones 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 solución de infusión que contiene sodio a una concentración determinada y conocida.

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 solución de infusión.

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

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los problemas del aparato de diálisis de la técnica anterior analizada es actualmente la elección del objetivo de conductividad plasmática postdiálisis apropiado.

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

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

Con los métodos descritos, por ejemplo en el documento EP 547025 o en el documento EP 920877, es posible determinar la conductividad del plasma y así regular apropiadamente la sección de preparación del fluido de diálisis.

Sin embargo, el sistema descrito cambia la conductividad y la tonicidad de la sangre ya que el fluido de diálisis entra en contacto e intercambia significativamente con la sangre antes de un cálculo de la conductividad del plasma; el efecto sobre la conductividad del plasma es en una cantidad proporcional a la diferencia entre las conductividades de la sangre y del fluido de diálisis.

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

Con más detalle, un dispositivo de suministro de solución, que contiene una solución de prueba de conductividad, se coloca selectivamente en comunicación con el dializador y la sangre que fluye en él.

De acuerdo con la presente patente, cualquier sujeto, incluidos los pacientes de hemodiálisis, tiene un nivel establecido de sodio en su cuerpo, conocido como el "punto de referencia". El punto de referencia de un sujeto tiende a permanecer relativamente constante, y los niveles de sodio que se desvían demasiado del punto de referencia pueden causar molestias al sujeto. Dado lo anterior, el método de la técnica anterior incluye hacer que la sangre fluya a través del conducto de sangre del dializador y hacer fluir la solución de prueba de conductividad en la dirección opuesta a través del dializador.

Los detectores de conductividad miden la conductividad de la solución de prueba de conductividad a medida que la solución entra y sale del dializador. La solución de prueba de conductividad está formulada de modo que los solutos eléctricamente conductores que no sean sodio en la sangre del paciente tengan poco o ningún efecto sobre las mediciones de conductividad de la solución de prueba de conductividad.

De acuerdo con el documento US 8182692, debido a las concentraciones muy parecidas de solutos eléctricamente conductores, tales como fosfato, sulfato, bicarbonato, potasio, calcio y magnesio, en la solución de prueba de conductividad y en la sangre del paciente, se produce poca difusión de esos solutos eléctricamente conductores a través de la membrana. Como consecuencia, las mediciones de conductividad de la solución de prueba de conductividad están estrechamente relacionadas con el nivel de sodio en la sangre del paciente.

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

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

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

Por otra parte, el documento US2012/018379 divulga un aparato y un método para la determinación y regulación de la concentración de una sustancia disuelta (por ejemplo, sodio) en un circuito de fluido de diálisis de una máquina de hemodiálisis.

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

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

A partir de estos datos se realiza el cálculo del equilibrio de conductividad y del término de corrección para el intercambio iónico y, por tanto, para el equilibrio de sodio.

La conductividad de los fluidos medida aguas arriba y aguas abajo, el equilibrio de sodio y el término de corrección para la conductividad del fluido de diálisis aguas abajo del dializador son entonces los valores de entrada para la regulación de sodio. La conductividad teórica así determinada se convierte finalmente en un valor teórico para el dializado de sodio teniendo en cuenta la composición del concentrado de diálisis y este valor preestablecido se transmite a una unidad dosificadora para la preparación del fluido de diálisis.

El documento WO2012127298 trata de un aparato para el tratamiento extracorpóreo de sangre con una unidad de tratamiento, un circuito de sangre extracorpóreo, una línea de infusión para un fluido de reemplazo, una línea de diálisis conectada en la entrada a la segunda cámara, y una línea de evacuación de fluido. El aparato comprende además sensores para determinar un primer parámetro relacionado con el volumen de sangre de un paciente, un segundo parámetro relacionado con un caudal de ultrafiltración o con la tasa de pérdida de peso de un paciente, un tercer parámetro relacionado con una conductividad o concentración de un líquido que cruza la línea de diálisis y/o la línea de infusión, y un cuarto parámetro relacionado con un caudal de infusión. El aparato comprende una unidad de control para realizar un procedimiento de control para regular una variación en el volumen de sangre y una secuencia de ajuste para imponer una presión transmembrana a valores que permitan maximizar los intercambios convectivos.

El documento WO1998055166 divulga un método y un aparato para calcular la masa de urea en el cuerpo de un paciente de diálisis o la eficiencia del intercambio de urea con un fluido de intercambio durante la diálisis. Los cálculos se basan en la masa total de urea en el cuerpo. Se mide la concentración c_d de urea en el dializado efluente y se calcula la masa total eliminada U de urea integrando el producto de la concentración de urea c_d y el flujo de dializado Q_d . La eficiencia relativa de la eliminación (K/V) se determina calculando la pendiente del logaritmo de la curva de concentración y a partir de ella se determina la masa momentánea. A continuación, la masa de urea pretratamiento en el cuerpo se puede determinar con precisión. La dosis de diálisis se calcula integrando las eficiencias momentáneas.

Sumario

La invención se define por las características de la reivindicación independiente 1.

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

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

Un objetivo adicional de la invención es poner a disposición un aparato de tratamiento extracorpóreo de sangre provisto de una terapia basada en biodetección seleccionable que es fácil de usar y está diseñado para operadores no expertos o usuarios que trabajan en salas de diálisis abarrotadas y concurridas. Es un objeto proporcionar un aparato de

tratamiento extracorpóreo de sangre configurado para ejecutar un tratamiento de diálisis isotónico, isonátrico o isonatricalémico en cualquiera de modos de tratamiento de hemodiálisis (HD), hemofiltración (HF) y hemodiafiltración (HDF).

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

Un objetivo adicional 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, particularmente para restaurar en cada sesión de diálisis el equilibrio sodio-agua adecuado para el paciente.

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 solas o en cualquier combinación. Otras características y ventajas de la presente invención se desprenderán mejor de la descripción detallada que sigue de al menos una realización de la invención, ilustrada a modo de ejemplo no limitativo en las figuras adjuntas de los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

La descripción seguirá ahora, con referencia a las figuras adjuntas, proporcionadas a modo de ejemplo no limitante, en las que:

La figura 1 representa esquemáticamente un aparato de tratamiento extracorpóreo de sangre fabricado de acuerdo con una realización ilustrativa;

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

La figura 3 es un diagrama que muestra los valores de conductividad del fluido de diálisis y del dializado al comienzo del tratamiento cuando se realiza un cálculo de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 4 es un diagrama que muestra los valores de conductividad del fluido de diálisis y del dializado después de ajustar la concentración de sodio en el fluido de diálisis para ejecutar un tratamiento de diálisis isotónica.

Descripción detallada

Aparato de tratamiento de sangre

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

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, se podrían usar 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.

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

En un modo de tratamiento de hemodiálisis (HD), la línea de suministro 8 está destinada a transportar un fluido de diálisis desde al menos una fuente 14 hacia una estación de tratamiento 15 donde operan una o más unidades de filtración 2, o dializadores. El fluido de diálisis y la sangre se intercambian a través de la membrana semipermeable en la unidad de filtración 15 principalmente mediante un proceso de difusión.

En un modo de tratamiento de hemofiltración (HF), la línea de suministro 8 comprende una línea de infusión 39, que está destinada a transportar un fluido de infusión desde al menos una fuente 14 al circuito de sangre. La línea de infusión 39 puede incluir un ultrafiltro 44 para filtrar adicionalmente el fluido recibido aguas arriba del punto de inyección en el circuito de sangre. 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 de sangre.

En un modo de tratamiento de hemodiafiltración (HDF), la línea de suministro 8 está destinada a transportar el fluido de diálisis desde la fuente 14 hacia la estación de tratamiento 15 y también comprende la línea de infusión 39 para transportar el fluido de infusión desde la fuente 14 al circuito de sangre 17. HDF es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración.

En general, aunque no es esencial, la fuente 14 para la línea de suministro 8 y la línea de infusión 39 es la misma (es decir, un dispositivo de preparación de fluido de diálisis 9). Por supuesto, se pueden usar diferentes fuentes.

Adicionalmente, la línea de suministro 8 normalmente se ramifica en la línea de infusión 39, que infunde fluido en el circuito de sangre 17 y en una línea de entrada 45 que dirige el fluido a la estación de tratamiento 15. Con referencia a la figura 1, un punto de ramificación se indica con el número de referencia 46.

A pesar del hecho de que se pueden usar diferentes circuitos hidráulicos 100 para administrar tratamientos de HF, HD y HDF que tienen exclusivamente las líneas relevantes para el tratamiento específico (por ejemplo, sin línea de infusión 39 para HD, sin línea de entrada 45 para HF), generalmente el circuito hidráulico 100 es del tipo que se muestra en la figura 1 e incluye tanto la línea de infusión 39 como la línea de entrada 45, la unidad de control 12 del aparato puede entonces controlar el paso del fluido a través de dichas líneas, dependiendo del tratamiento seleccionado, por medio, por ejemplo, de válvulas o pinzas adecuadas.

El circuito de fluido de diálisis 32 comprende además al menos una línea de efluente de diálisis 13, destinado al transporte de un líquido dializado (dializado gastado y líquido ultrafiltrado de la sangre a través de una membrana semipermeable 5) desde la estación de tratamiento 15 hacia una zona de evacuación, denotada esquemáticamente mediante 16 en la figura 1.

El circuito hidráulico coopera con un circuito de sangre 17, también representado esquemáticamente en la figura 1 en sus partes componentes básicas. La estructura específica del circuito de sangre tampoco es fundamental, con referencia a la presente invención. Por tanto, con referencia a la figura 1, se hace una breve descripción de una posible realización de un circuito de sangre, que, sin embargo, se proporciona únicamente a modo de ejemplo no limitante.

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

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

De manera más detallada, la línea de extracción de sangre 6 está conectada a la entrada de la cámara primaria 3, mientras que la línea de retorno de sangre 7 está conectada a la salida de la cámara primaria 3.

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

La unidad de filtración 2, por ejemplo, un dializador o un filtro de plasma o un hemofiltro o un hemodiafiltro, comprende, tal 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 de tipo placa.

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

Por supuesto, otros separadores de aire pueden estar presentes en el circuito de sangre, tales como situados a lo largo de la línea de extracción de sangre 6.

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

El aparato de tratamiento extracorpóreo de sangre 1 también puede comprender una o más bombas de sangre 21, por ejemplo bombas de desplazamiento positivo tales como bombas peristálticas; en el ejemplo de la figura 1, una bomba de sangre 21 está incluida en la línea de extracción de sangre 6.

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

La unidad de control 12 puede, por ejemplo, comprender una o más unidades de microprocesador digitales o una o más unidades analógicas u otras combinaciones de unidades analógicas y unidades digitales. Relativo a modo de ejemplo a una unidad de microprocesador, una vez que la unidad ha realizado un programa especial (por ejemplo, un programa procedente del exterior o directamente integrado en la tarjeta del microprocesador), la unidad se programa, definiendo una pluralidad de bloques funcionales que constituyen medios diseñados, cada uno, 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 de sangre 17 y/o en el circuito de fluido de diálisis 32 y comandable entre una primera condición de funcionamiento, en la que el dispositivo de cierre permite que fluya un líquido hacia la unidad de filtración 2, y una segunda posición operativa, en la que el dispositivo de cierre bloquea el

paso de líquido hacia la unidad de filtración 2.

En este caso, la unidad de control 12 puede estar conectada al dispositivo de cierre y programada 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 de seguridad 20 (por ejemplo, una válvula solenoide) controlada por la unidad 12 como se ha descrito anteriormente. Evidentemente puede usarse una válvula de otra naturaleza, una bomba oclusiva o un miembro adicional configurado para impedir y permitir selectivamente el paso de fluidos.

Como alternativa o adicionalmente a la válvula de seguridad 20, el dispositivo de cierre también puede comprender una línea de derivación 23 que conecta la línea de suministro de fluido de diálisis 8 y la línea de efluente de dializado 13 sin pasar por el dializador, y uno o más miembros de verificación de fluido 24 conectados a la unidad de control 12 para abrir y cerrar selectivamente la línea de derivación 23. Los componentes (línea de derivación 23 y miembros de verificación de fluido 24), que pueden ser alternativos o adicionales a la presencia de la válvula de seguridad 20, se representan con una línea discontinua en la figura 1.

Los miembros de verificación 24 por comando de la unidad de control cierran el paso del fluido hacia la zona de tratamiento y conectan la fuente 14 directamente con la línea de efluente de diálisis 13 a través de la línea de derivación 23.

Nuevamente con el objetivo de controlar el paso de fluido hacia la unidad de filtración 2, se puede incluir una bomba de fluido de diálisis 25 y una bomba de dializado 26, ubicados respectivamente en la línea de suministro de fluido de diálisis 8 y en la línea de efluente de dializado 13 y también conectados operativamente a la unidad de control 12.

El aparato también comprende un dispositivo de preparación de fluido de diálisis 9 que puede ser de cualquier tipo conocido, por ejemplo incluyendo una o más fuentes de concentrado 27, 28 y bombas de concentrado respectivas 29, 30 para la administración, así como al menos un sensor de conductividad 35.

Por supuesto, se podrían usar de manera equivalente otros tipos de dispositivos de preparación de fluido de diálisis 9, que tienen una o más fuentes de concentrado y/o una o más bombas.

Dado que el aparato de diálisis puede comprender diversas fuentes de líquido 14 (por ejemplo, una o más fuentes de agua, una o más fuentes de concentrado 27, 28, una o más fuentes 33 de líquidos desinfectantes) conectadas a la línea de suministro de diálisis 8 con las respectivas líneas de administración 36, 37 y 38, el aparato puede presentar, en cada línea de administración, un miembro de verificación respectivo (no se muestran todos) y, por ejemplo, que comprende un miembro de válvula 31 y 34 y/o una bomba oclusiva.

El dispositivo de preparación 9 puede ser cualquier sistema conocido configurado para preparar fluido de diálisis en línea a partir de agua y concentrados.

La línea de suministro de diálisis 8 conecta fluidamente el dispositivo de preparación 9 para preparar fluido de diálisis con la unidad de filtración 2 y/o con el circuito de sangre 17. El dispositivo de preparación 9 puede ser, por ejemplo, el descrito en la patente de estados Unidos N.º US 6123847.

Como se muestra, la línea de suministro de diálisis 8 conecta el dispositivo de preparación 9 para preparar fluido de diálisis a la unidad de filtración 2 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 de administración 36/37 están conectadas a esta línea principal 40, líneas de administración cuyo extremo libre está destinados a estar en comunicación fluida (por ejemplo, sumergidos) en uno o varios recipientes 27, 28 para una solución salina concentrada, cada uno de los cuales contiene cloruro de sodio y/o cloruro de calcio y/o cloruro de magnesio y/o cloruro de potasio. La o las bombas de concentrado 29, 30 están dispuestas en la o las líneas de administración 36/37 para permitir la mezcla dosificada de agua y solución concentrada en la línea principal 40. La o las bombas de concentrado 29, 30 es/son accionada(s) según la comparación entre 1) un valor de conductividad objetivo para la mezcla de líquidos formada donde la línea principal 40 se une a la o las líneas de suministro 36/37, y 2) el valor de la conductividad de esta mezcla medida por medio de un sensor de conductividad 35 dispuesto en la línea principal 40 inmediatamente aguas abajo de la unión entre la línea principal 40 y la o las líneas de administración 36/37.

Por lo tanto, tal como se ha mencionado, el fluido de diálisis puede contener, por ejemplo, iones de sodio, calcio, magnesio y potasio y el dispositivo de preparación 9 puede configurarse para preparar el fluido de diálisis según una comparación entre un valor de conductividad objetivo y un valor de conductividad real del fluido de diálisis medido por el sensor de conductividad 35 del dispositivo 9.

El dispositivo de preparación 9 comprende medios de regulación 10, de un tipo conocido (es decir, bomba/s de

concentrado 29, 30), que están configurados para regular la concentración de una sustancia específica, en particular una sustancia iónica, en el líquido de diálisis. Generalmente es ventajoso controlar la concentración de sodio del fluido de diálisis.

5 La línea de suministro de diálisis 8 forma una prolongación de la línea principal 40 del dispositivo de preparación 9 para preparar fluido de diálisis. Dispuestos en esta línea de suministro de diálisis, en la dirección en que circula el líquido, están el primer caudalímetro 41 y la bomba de fluido de diálisis 25.

10 La línea de suministro 8 se ramifica (en el punto de ramificación 46) en la línea de infusión 39, que, en el ejemplo de la figura 1, se muestra conectada directamente a la línea de retorno de sangre 7, en particular al separador de aire 19 (línea continua) a través del tramo postinfusión 47b.

15 Como alternativa, la línea de infusión 39 puede infundir fluido de infusión en la línea de extracción de sangre 6 a través del tramo preinfusión 47a, en particular aguas abajo de la bomba de sangre 21 (línea de puntos) en el punto preinfusión 48.

20 También está dentro del alcance de la presente descripción una realización que incluye una línea de infusión 39 que se ramifica en una rama preinfusión 47a y en una rama postinfusión 47b que dirige el fluido de infusión, respectivamente, en la línea de extracción de sangre 6 y en la línea de retorno de sangre 7.

25 Se pueden usar una o más bombas de infusión 43 para bombear el flujo deseado de fluido de infusión al circuito de sangre. La bomba de infusión 43 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 de efluente de diálisis 13 puede estar provista de una bomba de dializado 26 y un segundo caudalímetro 42. Los caudalímetros primero y segundo 41, 42 pueden usarse para controlar (de manera conocida) el equilibrio de fluido de un paciente conectado al circuito de sangre 17 durante una sesión de diálisis.

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

Con detalle, el parámetro del dializado, que es medido por el sensor 11 es la conductividad del dializado.

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

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

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

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

55 Como ya se ha mencionado, las realizaciones descritas pretenden ser ejemplos no limitantes. 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.

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

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

65 En efecto, el aparato puede configurarse para realizar tratamientos con una sola aguja, es decir, el paciente se conecta al circuito de sangre extracorpóreo por medio de una sola aguja y la línea extracorpórea procedente del paciente se

divide después en una línea de extracción y una línea de retorno, usando, por ejemplo, un conector en '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.

5 Además, uno o más dispositivos para medir concentraciones de sustancias específicas podrían implementarse ya sea (o en ambos) en el lado del fluido de diálisis o (y) en el lado de la sangre del circuito hidráulico. Podría ser deseable que la concentración de calcio, potasio, magnesio, bicarbonato y/o sodio se conozcan.

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

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

Definiciones

20 Se define el "fluido de diálisis" como el fluido preparado y, cuando corresponda en función del tratamiento seleccionado, introducido en la segunda cámara (4) de la unidad de filtración (2) - por ejemplo, HD y HDF -, el dializador. El fluido de diálisis también puede denominarse "fluido de diálisis fresco".

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

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

30 Se define "diálisis isonátrica" como un tratamiento en el que la concentración de sodio del fluido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad de filtración 2. Entonces se supone que la concentración de sodio del fluido de diálisis coincide con la concentración de sodio del plasma y, por tanto, la transferencia de masa de sodio por difusión es cero.

35 Se define "diálisis isotónica", como un tratamiento en el que la tonicidad del fluido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad de filtración 2. Entonces se supone que la tonicidad del fluido de diálisis coincide con la tonicidad del plasma.

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

40 Se define "diálisis isoconductiva", como un tratamiento de diálisis en el que la conductividad del fluido de diálisis no cambia de antes a después de la unidad de filtración 2, $K_{di} = K_{do}$, es decir, las conductividades antes y después del dializador son iguales en el lado del fluido.

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

45 Se define "modo de tratamiento de hemodiálisis" (HD) un tratamiento de diálisis con fluido de diálisis fresco se dirige a la unidad de filtración 2 y no se infunde fluido de sustitución en el circuito de sangre.

50 Se define "modo de tratamiento de hemofiltración" (HF) un tratamiento con fluido de sustitución dirigido al circuito de sangre 17 y no se dirige fluido de diálisis fresco a la unidad de filtración 2.

Se define "modo de tratamiento de hemofiltración" en postdilución (HF postdilución) un tratamiento con fluido de sustitución dirigido al circuito de sangre 17 aguas abajo de la unidad de filtración (no se dirige fluido de sustitución en el circuito de sangre aguas arriba de la unidad de filtración).

55 Se define "modo de tratamiento de hemofiltración" en predilución (HF predilución) un tratamiento con fluido de sustitución dirigido al circuito de sangre 17 aguas arriba de la unidad de filtración (no se dirige fluido de sustitución en el circuito de sangre aguas abajo de la unidad de filtración).

60 Se define "modo de tratamiento de hemodiafiltración" (HDF) un tratamiento con fluido de sustitución dirigido al circuito de sangre 17 y fluido de diálisis fresco dirigido a la unidad de filtración 2.

Se define "modo de tratamiento de hemodiafiltración" en postdilución (HDF postdilución) un tratamiento con fluido de sustitución dirigido al circuito de sangre 17 aguas abajo de la unidad de filtración y fluido de diálisis fresco dirigido a la unidad de filtración 2 (no se dirige fluido de sustitución en el circuito de sangre aguas arriba de la unidad de filtración).

65 Se define "modo de tratamiento de hemodiafiltración" en predilución (HDF predilución) un tratamiento con fluido de

sustitución dirigido al circuito de sangre 17 aguas arriba de la unidad de filtración y fluido de diálisis fresco dirigido a la unidad de filtración 2 (no se dirige fluido de sustitución en el circuito de sangre aguas abajo de la unidad de filtración).

En la presente solicitud, cuando el término "tratamiento isotónico" se usa solo, esto en realidad implica diálisis isotónica, isonátrica o isonatrícalémica.

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

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

Glosario

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

Nombre	Descripción	Unidad
$K_{d,pre} = K_{di}$	Conductividad del fluido de diálisis aguas arriba de la unidad de filtración (correspondiente a la conductividad final del fluido de diálisis);	mS/cm
$K_{d,post} = K_{do}$	Conductividad del dializado aguas abajo de la unidad de filtración;	mS/cm
$PC = K_p$	Conductividad del plasma;	mS/cm
Q_{di}	Caudal de fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración;	ml/min
Q_d	Caudal total de fluido de diálisis;	ml/min
Q_{inf}	Caudal de infusión de fluido de diálisis, por ejemplo, fluido de diálisis infundido directamente en el circuito de sangre;	ml/min
$Q_{inf,pre}$	Caudal de preinfusión de fluido de diálisis, por ejemplo, fluido de diálisis infundido directamente en el circuito de sangre aguas arriba de la unidad de filtración;	ml/min
$Q_{inf,post}$	Caudal de postinfusión de fluido de diálisis, por ejemplo, fluido de diálisis infundido directamente en el circuito de sangre aguas abajo de la unidad de filtración;	ml/min
Q_{do}	Caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración (es decir, $Q_{di} + Q_{uf}$);	ml/min
Q_{wl}	Tasa de pérdida de peso;	ml/min
Q_u	Caudal total de ultrafiltración;	ml/min
Q_{best}	Caudal de sangre establecido en la entrada de la unidad de filtración;	ml/min
Q_b	Caudal de sangre real en la entrada de la unidad de filtración (flujo de sangre establecido compensado para presión arterial);	ml/min
Q_{bwi}	Caudal de agua en la sangre de entrada del dializador;	ml/min
Q_{bwo}	Caudal de agua en la sangre de salida del dializador;	ml/min
K_u	Aclaramiento de la unidad de filtración para urea;	ml/min
$K_{b,Cit}$	Aclaramiento de la unidad de filtración para citrato;	ml/min
$K_m A$	Coeficiente de transferencia de masa modificado;	ml/min
$K_0 A$	Coeficiente de transferencia de masa de urea de la unidad de filtración (por ejemplo, promedio de dializadores normalmente usados);	ml/min
Pe	Número de Péclet;	adimensional
$C_{di,Na,inicio}$	Concentración de iones de sodio (Na^+) en el fluido de diálisis al inicio del tratamiento, calculado y establecido automáticamente por la máquina antes del inicio del tratamiento;	mmol/l
$C_{di,Na,kp,pre}$	Concentración de iones de sodio (Na^+) en el fluido de diálisis en diálisis isoconductiva, es decir, cuando la conductividad del fluido de diálisis K_{di} coincide con la conductividad estimada del plasma prediálisis $K_{p,pre}$;	mmol/l
$C_{di,Na,est}$	Concentración de iones de sodio (Na^+) en el fluido de diálisis para proporcionar diálisis isotónica, isonatémica o isonatricalémica;	mmol/l
$C_{di,Na,est,isotónica}$	Concentración de iones de sodio (Na^+) en el fluido de diálisis para proporcionar diálisis isotónica;	mmol/l
$C_{di,Na,est,isotónica,aj}$	Ajuste del punto de referencia de sodio (relativo al estado isoconductivo) requerido para proporcionar diálisis isotónica;	mmol/l
$C_{di,Na,est,isoNa}$	Concentración de sodio en el fluido de diálisis para proporcionar diálisis isonatémica;	mmol/l

(continuación)

Nombre	Descripción	Unidad
$C_{di,Na,est,isoNa,aj}$	Ajuste del punto de referencia de sodio (relativo al estado isoconductor) requerido para proporcionar diálisis isonatrica;	mmol/l
$C_{di,Na,est,isoNa+K}$	Concentración de sodio en el fluido de diálisis para proporcionar diálisis isonatrica;	mmol/l
$C_{di,Na,est,isoNa+K,aj}$	Ajuste del punto de referencia de sodio (relativo al estado isoconductor) requerido para proporcionar diálisis isonatrica;	mmol/l
$C_{di,Na,est,compensada}$	Punto de referencia de la concentración de sodio para compensar transferencias de sodio no deseadas;	mmol/l
$C_{di,Na,est,real}$	Punto de referencia real de la concentración de sodio en el fluido de diálisis durante el tratamiento en el momento en que se solicita una compensación adicional;	mmol/l
C_{di,HCO_3}	Concentración de bicarbonato en el fluido de diálisis establecida por el operador;	mmol/l
$C_{di,K}$	Concentración de iones de potasio (K^+) en el fluido de diálisis determinada por el concentrado usado;	mmol/l
$C_{di,Ac}$	Concentración de acetato en el fluido de diálisis determinada por el concentrado usado;	mmol/l
C_{di,Na_3Cit}	Concentración de citrato total en el fluido de diálisis determinada por el concentrado usado;	mmol/l
$C_{di,g}$	Concentración de glucosa en el fluido de diálisis determinada por el concentrado usado;	mmol/l
$C_{pw,bi}$	Concentración en agua plasmática en sangre que entra en la unidad de filtración;	mmol/l
$C_{pw,art}$	Concentración en agua plasmática en sangre del paciente;	mmol/l
$C_{pw,Na}$	Concentración prediálisis estimada o medida de iones de sodio (Na^+) en agua plasmática;	mmol/l
C_{pw,HCO_3}	Concentración prediálisis estimada o medida de aniones de bicarbonato (HCO_3^-) en agua plasmática;	mmol/l
$C_{pw,Ac}$	Concentración prediálisis estimada o medida de aniones de acetato (CH_3COO^-) en agua plasmática;	mmol/l
$C_{pw,K}$	Concentración prediálisis estimada o medida de iones de potasio (K^+) en agua plasmática;	mmol/l
C_{pw,Na_3Cit}	Concentración prediálisis estimada, medida o conocida de citrato total en agua plasmática;	mmol/l
$C_{pw,artNa}$	Concentración prediálisis estimada o medida de iones de sodio (Na^+) en sangre del paciente;	mmol/l
$C_{pw,artHCO_3}$	Concentración prediálisis estimada o medida de aniones de bicarbonato (HCO_3^-) en sangre del paciente;	mmol/l
$C_{pw,artAc}$	Concentración prediálisis estimada o medida de aniones de acetato (CH_3COO^-) en sangre del paciente;	mmol/l
$C_{pw,artK}$	Concentración prediálisis estimada o medida de iones de potasio (K^+) en sangre del paciente;	mmol/l
$C_{pw,artNa_3Cit}$	Concentración prediálisis estimada, medida o conocida de citrato total en sangre del paciente;	mmol/l
$C_{p,g}$	Concentración prediálisis estimada o medida de glucosa en plasma;	mmol/l
$C_{p,u}$	Concentración prediálisis estimada o medida de urea en plasma;	mmol/l
C_{inf}	Concentración de flujo de fluido de infusión;	mmol/l
f_{bw}	Fracción aparente de agua en sangre, es decir, la parte de la sangre completa que aparece como agua pura para la urea;	adimensional
f_{pw}	Fracción de agua plasmática, es decir, la parte del plasma que es agua pura;	adimensional
f_i	Fracción de agua en sangre dializable para la sustancia i de la sangre del dializador ($i = Na^+, HCO_3^-, K^+, Ac^-, Cit^{3-}$);	adimensional

(continuación)

Nombre	Descripción	Unidad
f_{Na}	Fracción de agua en sangre dializable para iones de sodio (Na^+) de la sangre del dializador;	adimensional
f_{HCO_3}	Fracción de agua en sangre dializable para iones de bicarbonato (HCO_3^-) de la sangre del dializador;	adimensional
f_{Ac}	Fracción de agua en sangre dializable para iones de acetato (Ac^-) de la sangre del dializador;	adimensional
f_K	Fracción de agua en sangre dializable para iones de potasio (K^+) de la sangre del dializador;	adimensional
f_{Cit}	Fracción de agua en sangre dializable para iones de citrato de sustancia (Cit^{3-}) de la sangre del dializador;	adimensional
$f_{g,KB}$	Fracción de aclaramiento de glucosa, es decir, el aclaramiento relativo de glucosa en comparación con el aclaramiento de urea;	adimensional
f_{cw}	Fracción de agua celular;	adimensional
Hct	Fracción de glóbulos rojos de la sangre;	adimensional
$\gamma_{cw,u}$	Fracción de agua plasmática;	adimensional
$\gamma_{cw,i}$	Fracción de agua celular disponible para diálisis de la sustancia i ($i = Na^+, HCO_3^-, K^+, Ac^-, Cit^{3-}$);	adimensional
Cp, tp	Concentración total de proteínas plasmáticas en la sangre que sale del paciente;	g/l
Cpi, tp	Concentración total de proteínas plasmáticas en la sangre que entra en el dializador;	g/l
$K_{0,di}$	Conductividad del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una solución electrolítica pura (es decir, sin glucosa, ya sea porque la solución real no contiene glucosa o porque la conductividad se ha compensado por la influencia de la glucosa);	mS/cm
$K_{0,do}$	Conductividad del dializado a la salida de la unidad de filtración para una solución electrolítica pura (es decir, sin glucosa ni urea, porque la conductividad se ha compensado por la influencia de la glucosa y la urea);	mS/cm
$K_{p,1}$ y $K_{p,2}$	1ª y 2ª estimación de la conductividad del plasma;	mS/cm
$K_{p,pre}$	Estimación de la conductividad del plasma al comienzo del tratamiento (que representa un valor prediálisis);	mS/cm
$K_{isotónica}$	Compensación de conductividad entre K_{do} y K_{di} para proporcionar diálisis isotónica (correspondiente a $C_{di,Na,isotónica,aj}$);	mS/cm
K_{isoNa}	Compensación de conductividad entre K_{do} y K_{di} para proporcionar diálisis isonatrémica (correspondiente a $C_{di,Na,isoNa,aj}$);	mS/cm
$K_{isoNa+K}$	Compensación de conductividad entre K_{do} y K_{di} para proporcionar diálisis isonatrálémica (correspondiente a $C_{di,Na,isoNa+K,aj}$);	mS/cm
K_{rest1}	Contribución a la conductividad de los solutos menores 1;	mS/cm
K_{rest2}	Contribución a la conductividad de los solutos menores 2;	mS/cm
K_{rest3}	Contribución a la conductividad de los solutos menores 3;	mS/cm
γ_g	Término de corrección de conductividad para glucosa;	M-1=l/mol
γ_u	Término de corrección de conductividad para urea;	M-1=l/mol
$M_{k,NaHCO_3}$	Conductividad molar del bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) a fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
$M_{k,NaCl}$	Conductividad molar de cloruro de sodio ($NaCl$) a fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
$M_{k,NaAc}$	Conductividad molar de acetato de sodio ($NaCH_3COO$) a fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
$M_{k,KCl}$	Conductividad molar de cloruro de potasio (KCl) a fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
M_{k,Na_3Cit}	Conductividad molar del citrato trisódico ($Na_3C_6H_5O_7$) a fuerza iónica 150 mM;	L·mS/mol·cm
T	Tiempo total de tratamiento establecido;	min
t	Tiempo transcurrido en el tratamiento;	min

(continuación)

Nombre	Descripción	Unidad
α	Factor de Donnan;	
α_{bi}	Factor de Donnan en modo HF/HDF predilución;	

El factor de Donnan indica un valor de electroneutralidad que debe mantenerse sobre la membrana. Para la estimación del 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..

Propuesta de solución

La solución técnica descrita en el presente documento es aplicable a modos de tratamiento de HD, HDF y HF, particularmente haciendo uso de concentrados con acetato y/o citrato. La solución consiste en tres partes principales:

- Estimación de PC al comienzo del tratamiento (es decir, $K_{p,pre}$); con más detalle, la isoconductividad se estima al comienzo del tratamiento. En particular, la estimación se realiza con un método iterativo; después de una o dos iteraciones, el valor estimado generalmente se considera suficientemente preciso;
- Ajuste de la concentración de sodio del fluido de diálisis de modo que la tonicidad del fluido de diálisis (o la concentración de sodio o sodio + potasio) no se modifique durante su paso por la unidad de filtración; esto se logra creando un fluido de diálisis con una conductividad que es igual a la isoconductividad corregida por una compensación;
- Mantenimiento de la composición del fluido de diálisis durante todo el tratamiento,

destinado a ser realizado por la unidad de control 12 del dispositivo de tratamiento extracorpóreo de sangre 1, incluso si no se indica explícitamente.

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

El usuario deberá introducir el modo de tratamiento (por ejemplo, HD, HF, HDF) y los valores de prescripción a través de la interfaz de usuario 22. Por ejemplo, se proporcionan los valores establecidos para la pérdida de peso total WL y el tiempo total de tratamiento T, así como el caudal de sangre Q_b y el caudal de diálisis fresca Q_{di} . Si es necesario, también se proporciona la velocidad de infusión, Q_{inf} , o volumen total de infusión acumulado, V_{inf} .

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

El operador debe introducir además el "bicarbonato" establecido antes de comenzar el tratamiento.

La unidad de control 12 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 fluido de diálisis lo más cercana posible a la conductividad del plasma predialítica del paciente esperada.

Para no perturbar la tonicidad del paciente, es necesario fijar la composición del fluido lo más rápido posible para que la conductividad inicial del plasma del paciente no cambie inadvertidamente. Por tanto, la estimación de la conductividad del plasma debe realizarse lo más rápido posible cuando se inicia el tratamiento; por otra parte, ya que la estimación se realiza preferentemente una sola vez, esta medida debe ser lo más fiable posible.

En este sentido, vale la pena señalar que, en la siguiente descripción detallada, se hace referencia a los medios de regulación que controlan la concentración de una sustancia iónica, en detalle la concentración de sodio, en la preparación del fluido de diálisis para obtener una conductividad deseada del fluido de diálisis.

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

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

Con detalle, la unidad de control 12 está configurada para establecer el valor de parámetro para el fluido de diálisis en el punto de referencia inicial para que la conductividad del fluido de diálisis coincida con una primera estimación de la

conductividad del plasma de la sangre.

En lo específico, la unidad de control 12 calcula el punto de referencia inicial de la concentración de sustancia y acciona los medios de regulación 10 que actúan sobre la concentración de sodio en el líquido de diálisis.

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

Para calcular el punto de referencia 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 del plasma promedio de una población grande, o usar una conductividad del plasma promedio de una población grande corregida para la composición del fluido de diálisis, o calcular basándose en datos históricos del paciente.

En cualquier caso, el punto de referencia inicial para el líquido de diálisis es calculado por la unidad de control 12 de modo que la conductividad esperada del plasma sea la mejor suposición de la conductividad del plasma que se puede calcular, sin conocimiento previo del paciente individual.

El modo de tratamiento seleccionado (HD/HF/HDF) también afecta a la estimación inicial de la isoconductividad.

Antes de explicar en detalle la estimación del punto de referencia inicial para el líquido de diálisis, vale la pena aclarar cómo se determinan ciertos parámetros relevantes que juegan un papel en la estimación.

Estimación del aclaramiento del dializador

Dado que el aclaramiento de la unidad de filtración (dializador) K_U se desconoce, es necesario estimarlo. Para los fines de la estimación, se supone que todos los iones tienen el mismo aclaramiento del dializador, que es igual al aclaramiento de urea.

En los tratamientos de HDF es de fundamental importancia distinguir entre el aclaramiento del dializador, que está relacionado con el transporte a través de la membrana, y el aclaramiento del tratamiento (paciente) que describe la eliminación de una sustancia del paciente. El aclaramiento del paciente tiene interés clínico, mientras que a los efectos de calcular el punto de referencia inicial, el interés está en las propiedades del dializador. Por tanto, cuando se hace referencia al aclaramiento en este documento, a menos que se indique otra cosa, es el aclaramiento de la unidad de filtración/dializador.

En el cálculo del aclaramiento, hay que tener en cuenta el flujo de ultrafiltración a través de la membrana. El flujo total de ultrafiltración Q_U es la suma del caudal de pérdida de peso Q_{wl} y el flujo de infusión Q_{inf} .

$$Q_U = Q_{wl} + Q_{inf} \quad (1)$$

En el modo de tratamiento de HD, el flujo de infusión Q_{inf} es cero.

En general, el flujo de infusión Q_{inf} es la suma del caudal de preinfusión $Q_{inf,pre}$ (es decir, el fluido infundido en el circuito de sangre 17 aguas arriba de la unidad de filtración 2) y el flujo postinfusión $Q_{inf,post}$ (es decir, el fluido infundido en el circuito de sangre 17 aguas abajo de la unidad de filtración 2).

El flujo de fluido en la entrada del dializador es:

$$Q_{di} = Q_d - Q_{inf} \quad (2)$$

donde Q_d es el caudal total de fluido de diálisis, es decir, el caudal total de fluido de diálisis que se prepara mediante el dispositivo de preparación 9 y que, a continuación, se divide (si corresponde) en un flujo de fluido (Q_{di}) a la unidad de filtración y un flujo de fluido (Q_{inf}) para ser infundido en el circuito de sangre.

En el modo de tratamiento de HF, el flujo de fluido en la entrada del dializador Q_{di} es cero, dado que $Q_d = Q_{inf}$.

El flujo de fluido en la salida del dializador Q_{do} se puede calcular como:

$$Q_{do} = Q_{di} + Q_U \quad (3)$$

El aclaramiento K_U se puede calcular con las siguientes ecuaciones:

$$K_u = Q_{bwi} \cdot \frac{1 - \frac{Q_{bwo}}{Q_{bwi}} \cdot \psi}{1 - \frac{Q_{bwo}}{Q_{do}} \cdot \psi} \quad (4)$$

donde

$$\psi = \frac{Q_{do}}{Q_{di}} \cdot \left(\frac{Q_{bwo} \cdot Q_{do}}{Q_{bwi} \cdot Q_{di}} \right)^{\frac{K_m A}{Q_u}} \quad (5)$$

$K_m A$ es el coeficiente de transferencia de masa modificado:

$$k_m A = \frac{Pe}{e^{Pe} - 1} * k_0 A \quad (6)$$

y $k_0 A$ es el coeficiente de transferencia de masa del dializador.

$k_0 A$ puede derivarse teniendo información sobre el dializador usado, por ejemplo, el aparato puede recibir los datos del usuario o leyendo los datos de identificación de componentes específicos. Como alternativa, la unidad de control 12 puede suponer un dializador estándar con, por ejemplo, un $k_0 A = 1100$ ml/min como valor fijo. En este último caso, el error en K_u calculada estará dentro del ± 10 % para todos los dializadores de uso común.

Pe es el llamado número de Péclet que se define como

$$Pe = \frac{Q_u}{k_0 A} \quad (7)$$

Q_{bwi} es el flujo de agua en sangre en la entrada del dializador, que en HD y HDF postdilución se puede calcular como:

$$Q_{bwi} = f_{bw} Q_b \quad (8)$$

Por el contrario, en HDF predilución, el flujo de agua en sangre de entrada del dializador debe incluir el flujo de infusión:

$$Q_{bwi} = f_{bw} Q_b + Q_{inf} \quad (9)$$

En esta ecuación, Q_b es el caudal de sangre (arterial) real y f_{bw} es la fracción de agua en sangre dializable, que se puede calcular con la ecuación:

$$f_{bw} = f_{cw} \cdot \gamma_{cw,u} \cdot Hct + f_{pw} \cdot (1 - Hct) \quad (10)$$

en donde el significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

Con los valores de referencia indicados anteriormente, la fracción de agua en sangre dializable f_{bw} para la urea será, por ejemplo, 0,89 en condiciones normales para hemodiálisis.

El flujo de agua en sangre en la salida del dializador se puede calcular a partir de

$$Q_{bwo} = Q_{bwi} - Q_u \quad (11)$$

5 Estimación del aclaramiento del dializador - tratamiento de HF

En el modo de tratamiento de HF, el cálculo del aclaramiento es simple, dado que el aclaramiento es igual al flujo de salida del dializador:

$$K_u = Q_{do} = Q_u = Q_{inf} + Q_{wl} \quad (12)$$

Ya que por definición, $Q_{di} = 0$ en HF.

Estimación del aclaramiento de citrato

Para el citrato, el ion libre Cit^{3-} no domina sobre sus complejos y pares iónicos. Hay partes sustanciales de CaCit , MgCit y NaCit^{2-} junto con algo de HCit^{2-} dependiendo del pH en plasma sanguíneo y soluciones de diálisis.

Se aproxima que los valores de aclaramiento individuales están cerca de un solo valor denotado K_{bCit} .

Este aclaramiento se calcula para los caudales reales usando un valor de coeficiente de transferencia de masa de $k_0 A_{Cit} = 0,212 \cdot k_0 A$ en las fórmulas de K_u (4), (5), (6).

Estimación de la fracción de agua plasmática

HD y HDF/HF postdilución

La fracción de agua plasmática depende de la concentración total de proteína plasmática $c_{p,tp}$ y se puede estimar como:

$$f_{pw} = 1 - 0,00107 \cdot c_{p,tp} \quad (13)$$

donde $C_{p,tp}$ es la concentración de proteína plasmática. Con una concentración normal de proteína plasmática $C_{p,tp} = 70 \text{ g/l}$, la fracción de agua plasmática es $f_{pw} = 0,925$.

HDF/HF predilución

En el modo de HDF y HF predilución, la dilución de la sangre y la correspondiente reducción de la concentración total de proteína deben tenerse en cuenta para calcular la fracción de agua plasmática para la sangre en el dializador.

Esto se hace con las siguientes ecuaciones:

$$c_{pi,tp} = \frac{Q_b \cdot (1 - Hct) \cdot c_{p,tp}}{Q_b \cdot (1 - Hct) + Q_{inf}} \quad (14)$$

$$f_{pw} = 1 - 0,00107 \cdot c_{pi,tp} \quad (15)$$

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

Estimación del factor de Donnan α **HD y HDF/HF postdilución**

El transporte de sustancias permeables cargadas sobre la membrana del dializador se ve afectado por las proteínas plasmáticas cargadas. El efecto se cuantifica mediante un factor de Donnan α .

Si la concentración de proteína plasmática $c_{p,tp}$ es conocida, el factor de Donnan α para un solo catión cargado se puede estimar con la ecuación:

$$\alpha = 1,004 \cdot e^{-0,0008 \cdot c_{p,tp}} \quad (16)$$

Con una concentración normal de proteína plasmática total $c_{p,tp} = 70$ g/l, el factor de Donnan es $\alpha = 0,95$ en condiciones típicas para hemodiálisis.

HDF/HF predilución

En el modo de HDF y HF predilución, la dilución de la sangre y la correspondiente reducción de la concentración total de proteína deben tenerse en cuenta al calcular el factor de Donnan para la sangre en el dializador.

Esto se hace con las siguientes ecuaciones:

$$c_{pi,tp} = \frac{Q_b \cdot (1 - Hct) \cdot c_{p,tp}}{Q_b \cdot (1 - Hct) + Q_{inf}} \quad (17)$$

$$\alpha_{bi} = 1,004 \cdot e^{-0,0008 \cdot c_{pi,tp}} \quad (18)$$

en donde el significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

Estimación de la composición inicial del fluido de diálisis

En términos generales, la unidad de control 12 está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la concentración de sustancia a establecer (por ejemplo, sodio) en el fluido de diálisis en función del modo de tratamiento. En otros términos, dependiendo de si se selecciona HD, HF o HDF, la unidad de control 12 determina el punto de referencia inicial basándose en diferentes relaciones matemáticas que se explicarán y detallarán a continuación.

Por otra parte, la unidad de control 12 está configurada para calcular el punto de referencia inicial en función de la diferencia de concentración de al menos una (y en detalle varias) sustancia adicional en el fluido de diálisis y la misma sustancia adicional en el plasma. Cabe señalar que en el caso de los modos de tratamiento de HDF predilución y HF predilución, la concentración de la sustancia en el plasma se ajusta para tener en consideración su dilución debida a la infusión.

El cálculo se basa en las concentraciones prediálisis promedio de al menos una (y preferentemente de todas) las sustancias elegidas entre sodio, potasio, acetato, citrato y bicarbonato (así como otros solutos) en una gran población de pacientes, más la contribución relacionada con el fluido de diálisis de bicarbonato, potasio, acetato y citrato resultantes de la prescripción y de la combinación de concentrados elegida.

La unidad de control 12 calcula el punto de referencia inicial también en función de la concentración de al menos una, en particular dos, y precisamente todas las sustancias en el fluido de diálisis incluidas en el grupo que comprende el bicarbonato, potasio, acetato y citrato. Además, la unidad de control 12 calcula el punto de referencia inicial de la sustancia (es decir, sodio) en el fluido de diálisis también en función de la diferencia de concentración de una o más sustancias adicionales en el fluido de diálisis distintas del sodio; en particular, estas sustancias incluyen bicarbonato, potasio, acetato y citrato y dos, y precisamente todas, las diferencias, en particular diferencias ponderadas, en valor de concentración de las sustancias mencionadas en el fluido de diálisis y en el plasma se tienen en cuenta.

La unidad de control 12 calcula el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis también en función de las conductividades molares de una o más sustancias, tales como una, dos, tres o todas las siguientes sustancias

en el fluido de diálisis que son bicarbonato de sodio (NaHCO_3), cloruro de sodio (NaCl), acetato de sodio (NaCH_3COO), citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), cloruro de potasio (KCl) y lactato de sodio ($\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$).

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

10 En el caso de los modos de tratamiento de HDF predilución y HF predilución, la concentración estimada en agua plasmática de la sustancia específica (i), por ejemplo sodio, bicarbonato, potasio, acetato y citrato, se sustituye por la concentración en sangre diluida correspondiente para tener en consideración la dilución debida a la preinfusión.

15 En este caso, la dilución de la concentración en agua plasmática es función del caudal de sangre y del caudal de infusión. Adicionalmente, la dilución de la concentración en agua plasmática es una función de la concentración en fluido de infusión de la sustancia específica (i).

20 El punto de referencia inicial también puede ser una función de uno o más caudales, en particular del caudal de dializado a la salida de la cámara secundaria 4.

También un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2 juega un papel en el cálculo del punto de referencia inicial de sodio. En particular, un aclaramiento K_u de la unidad de filtración 2 (por ejemplo, el aclaramiento de urea).

Composición inicial del fluido de diálisis - modo de HD

25 Específicamente en modo de HD, la unidad de control 12 está configurada para calcular el punto de referencia inicial de concentración de sodio a establecer en el fluido de diálisis antes del inicio del tratamiento usando la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
 c_{di,Na,inicio} = & \alpha * c_{pw,Na} + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \frac{M_{\kappa_{KCl}}}{M_{\kappa_{NaCl}}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
 \end{aligned}
 \tag{19}$$

en donde el significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

35 En el caso del modo de HD, en caso de que también se deba tener en consideración el citrato, la unidad de control 12 puede usar como alternativa la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
 c_{di,Na, inicio} = & \alpha * c_{pw,Na} + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \frac{M_{\kappa_{KCl}}}{M_{\kappa_{NaCl}}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \\
 & + \frac{K_{bCit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0,167\alpha^{-3} + 0,125\alpha^{-2} + 0,706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
 \end{aligned}
 \tag{20}$$

en donde el significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

- 5 Para cálculos de K_u , véase la sección anterior.

Composición de partida del fluido de diálisis - Modo de HDF postdilución

- 10 En caso de que se seleccione el modo de HDF postdilución, se aplican las mismas ecuaciones (19) y (20). A diferencia del modo de HD, el aclaramiento del dializador K_u se calcula para el modo de HDF postdilución con el caudal de sustitución Q_{inf} tenido en cuenta (véanse las ecuaciones (4-8)).

Composición de partida del fluido de diálisis - Modo de HDF predilución

- 15 En caso de que se seleccione el modo de HDF predilución, hay que tener en cuenta la dilución de la sangre antes de que entre en el dializador.

Las ecuaciones para HDF predilución son de algún modo similares a las de HDF postdilución.

- 20 La dilución de la concentración en agua plasmática de la sustancia i en el modo predilución se describe mediante la siguiente ecuación:

$$c_{pw,bi} = \frac{Q_b * f_i * c_{pw,art} + Q_{inf} * c_{inf}}{Q_b * f_i + Q_{inf}}
 \tag{21}$$

- 25 en donde el significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

Por tanto, las concentraciones en agua plasmática para todas las sustancias se sustituyen por la correspondiente concentración en sangre diluida definida por la ecuación (21) anterior.

- 30 Además, el factor α de Donnan "normal" se reemplaza por el factor α_{bi} de Donnan calculado para la concentración de proteína diluida, como se describe en las ecuaciones (17) y (18).

La fracción de agua de la sangre dializable f_i se puede calcular con la ecuación:

$$f_i = f_{cw} \cdot \gamma_{cw,i} \cdot Hct + f_{pw} \cdot (1 - Hct)
 \tag{22}$$

- 35

en donde el significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

Por supuesto, en HDF predilución, el punto de referencia de sodio isotónico, isonátrico o isonatrálémico calculado debe ajustarse si el flujo de fluido de sustitución o el flujo de sangre se modifican durante el tratamiento, ya que esto cambia la dilución de la sangre en comparación con las condiciones durante la fase de identificación.

- 5 Específicamente en modo de HDF predilución, la unidad de control 12 está configurada para calcular el punto de referencia inicial de concentración de sodio a establecer en el fluido de diálisis antes del inicio del tratamiento usando la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
 c_{di,Na,inicio} = & \alpha_{bi} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Na} \cdot c_{pw,artNa}}{Q_b \cdot f_{Na} + (1 - \alpha_{bi}) \cdot Q_{inf}} + \\
 & + \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{HCO_3} \cdot c_{pw,artHCO_3} + Q_{inf} \cdot c_{di,HCO_3}}{Q_b \cdot f_{HCO_3} + Q_{inf}} - c_{di,HCO_3})) + \\
 & + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Ac} \cdot c_{pw,artAc} + Q_{inf} \cdot c_{di,Ac}}{Q_b \cdot f_{Ac} + Q_{inf}} - c_{di,Ac}) + \\
 & + M_{\kappa_{KCl}} \cdot (\alpha_{bi} \cdot \frac{Q_b \cdot f_K \cdot c_{pw,artK} + Q_{inf} \cdot c_{di,K}}{Q_b \cdot f_K + Q_{inf}} - c_{di,K}) + \\
 & + \frac{K_{b,Cit}}{K_u} \cdot (M_{\kappa_{Na_3Cit}} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0,167\alpha_{bi}^{-3} + 0,125\alpha_{bi}^{-2} + 0,706\alpha_{bi}^{-1}) \cdot \\
 & \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Cit} \cdot c_{pw,artCit} + Q_{inf} \cdot c_{di,Cit}}{Q_b \cdot f_{Cit} + Q_{inf}} - c_{di,Na_3Cit})) + \\
 & + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Na} + Q_{inf}}{Q_b \cdot f_{Na} + (1 - \alpha_{bi}) \cdot Q_{inf}}
 \end{aligned}
 \tag{23}$$

Composición de partida del fluido de diálisis - Modo de HF postdilución

Las ecuaciones para el modo de HF postdilución son las mismas que para HD, pero el aclaramiento del dializador se sustituye por el caudal de dializado a la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u = Q_{do}$.

Composición de partida del fluido de diálisis - Modo de HF predilución

En caso de que se seleccione el modo de HF predilución, hay que tener en cuenta la dilución de la sangre antes de que entre en el dializador.

Las ecuaciones para HF predilución son las mismas que para HDF postdilución, pero el aclaramiento del dializador se sustituye por el caudal de dializado a la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u = Q_{do}$.

Por supuesto, para todos y cada uno de los modos de tratamiento, pueden usarse diferentes relaciones matemáticas teniendo en cuenta exclusivamente algunas de las sustancias consideradas y/o exclusivamente algunas de las conductividades y/o diferencias molares.

Estimación de isoconductividad

Una vez que se ha calculado el punto de referencia inicial de sodio (basándose en el modo de tratamiento HD/HDF/HF seleccionado y las relaciones matemáticas anteriores) y la unidad de control 12, que acciona los medios de regulación 10, ha preparado un fluido de diálisis correspondiente, el tratamiento puede comenzar.

El fluido de diálisis se prepara y, a continuación, se hace circular a través del circuito de fluido de diálisis 32. Dependiendo del modo de tratamiento seleccionado, el fluido de diálisis se dirige:

- a la cámara secundaria 4 de la unidad de filtración 2 sólo para intercambio con sangre (modo HD);
- a la cámara secundaria 4 de la unidad de filtración 2 para intercambio con sangre y se infunde en el circuito de sangre 17 (modo HDF);
- sólo al circuito de sangre (modo HF); en este caso se establece un caudal de ultrafiltración para conseguir un $Q_u = Q_{do}$.

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

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 conductividad postdializador cambiará inicialmente, debido a, por ejemplo, dinámica cuando se inicia el tratamiento (por ejemplo, al salir de las condiciones de derivación) o cuando aumenta el flujo de sangre. Sin embargo, se espera que se estabilice en unos pocos (por ejemplo, 4) minutos. La medición se realiza tan pronto como se cumplen ciertos criterios de estabilidad.

El punto de referencia calculado por la máquina de acuerdo con las ecuaciones descritas anteriormente incluye el efecto de la glucosa (si está presente en el concentrado) y por tanto la conductividad $K_{di, inicio, est}$ tiene que ser compensada para esto en consecuencia para crear la conductividad de la solución iónica pura $K_{0, di, inicio, est}$ que se va a usar para el cálculo.

La unidad de control 12 está configurada para validar y procesar adicionalmente la medición de un valor inicial de la conductividad del dializado tan pronto como el proceso de difusión en la unidad de filtración 2 alcance condiciones estables.

Tal como se ha mencionado, existe un transitorio cuando el fluido de diálisis y la sangre comienzan a intercambiarse durante el cual la conductividad en la salida del dializador no es estable; durante el período transitorio, los valores de conductividad de salida medidos deben ignorarse.

Las condiciones estables para el proceso de difusión pueden determinarse en caso de que se produzca una o más de las siguientes condiciones:

- una primera derivada de la mediana o del valor promedio de la conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral;
- una primera derivada del valor de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada;
- una primera derivada del valor filtrado de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada, siendo el valor filtrado un valor filtrado por un filtro de mediana (que selecciona la mediana) o un filtro lineal, ya sea un filtro de respuesta de impulso finito (que es igual a un promedio ponderado), o un filtro de respuesta de impulso infinito (que es estándar, pero tiene la forma $y_f(t) = -a_1 * y_f(t-1) - \dots - a_n * y_f(t-n) + b_1 * y(t-k-1) + \dots + b_m * y(t-k-m)$, donde $y_f(t)$ es el valor filtrado a tiempo t , $y(t)$ es el valor medido a tiempo t , n y m son el número de parámetros a y b (el orden) del filtro y k es el número de retardos de tiempo puro);
- una segunda derivada del valor mediano de la conductividad del dializado es de menor tamaño que un segundo umbral;
- una segunda derivada del valor filtrado de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada;
- un cambio o un cambio relativo del propio valor o una versión filtrada del valor de la conductividad desde que un punto anterior fijo en el tiempo está por debajo de un primer umbral (una ventana en expansión);
- un cambio o el cambio relativo del propio valor o una versión filtrada del valor de la conductividad desde que un intervalo de tiempo fijo hacia atrás está por debajo de un primer umbral (una ventana deslizante, de longitud constante);
- ha transcurrido un tiempo prefijado después de comenzar la circulación tanto de sangre como de fluido de diálisis

fresco en la unidad de filtración, en particular, siendo dicho tiempo prefijado no superior a 15 minutos;

- ha transcurrido un tiempo variable después de comenzar la circulación tanto de sangre como de fluido de diálisis en la unidad de filtración, siendo dicho tiempo variable función de al menos un parámetro, tal como el volumen de la cámara secundaria 4 de la unidad de filtración 2; en particular, el tiempo variable puede ser función de parámetros adicionales, tales como el caudal de fluido de diálisis, caudal de sangre, permeabilidad de la unidad de filtración, etc.

La condición de estabilidad se determina preferentemente observando, en una ventana de 1 minuto, la primera derivada de K_{do} y verificar cuándo es de menor tamaño que un umbral fijo. Una vez cumplido este criterio de estabilidad, K_{do} se toma como el valor mediano en la ventana de 1 minuto. La primera derivada se usa para evitar la presencia de posibles desviaciones en la conductividad de salida. Extraer la mediana y/o el valor promedio de K_{do} permite descargar posibles valores atípicos de la señal de conductividad de salida del cálculo promedio.

Para minimizar el tiempo necesario para alcanzar las condiciones de estabilidad, los cambios en el caudal de fluido de diálisis y en la prescripción de bicarbonato pueden evitarse durante esta fase preliminar de identificación de sodio isotónico.

Cambios en el flujo de sangre, el caudal de ultrafiltración o la derivación generalmente se permiten a la inversa, pero retrasarán la estabilidad. Por otra parte, no es posible cambiar el tipo de combinación de concentrado después de iniciado el tratamiento.

Como alternativa, podría ser posible estimar simplemente el valor inicial de la conductividad del fluido de dializado representativo de las condiciones que prevalecen después de que el proceso de difusión haya alcanzado condiciones estables; la estimación se basa en una o más mediciones de conductividad en el dializado antes de alcanzar las condiciones estables y usando algoritmos de estimación adecuados.

Glucosa y urea, las principales sustancias eléctricamente neutras en el fluido de diálisis, reducen la conductividad del fluido de diálisis. El efecto es pequeño pero notable y conduce a una subestimación de la conductividad del plasma y, por tanto, a una subestimación del sodio plasmático. Por lo tanto, también se puede aplicar una compensación por la contribución de urea y glucosa a las conductividades medidas K_{di} y K_{do} : las conductividades resultantes para soluciones iónicas puras ($K_{0,di}$ y $K_{0,do}$) puede usarse, como alternativa, en todos los cálculos usando conductividades que se indican a continuación.

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

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

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

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

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

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

(24)

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

Los valores estimados del aclaramiento del dializador K_u y fracción de agua plasmática f_{pw} dependen del modo de tratamiento seleccionado (HD/HDF/HF) y deben calcularse como se describe en las secciones anteriores (véanse las ec. (13) y (15)).

Por otra parte, en el modo de HDF y HF predilución, las concentraciones plasmáticas de glucosa y urea $c_{p,g}$ y $c_{p,u}$ deben ser reemplazadas con las concentraciones diluidas correspondientes (véase la ec.(17)).

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

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

$$\kappa_{0,di} = \frac{\kappa_{di}}{1 - \gamma_g c_{di,g}}$$

(25)

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

15 Vale la pena señalar, que la conductividad inicial del fluido de diálisis fresco aguas arriba de la cámara secundaria 4, puede medirse o tomarse como el valor establecido para la conductividad de diálisis.

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

20 Es importante subrayar que el establecimiento inicial de la concentración de sodio calculada o determinada como se indicó anteriormente para ser lo más cercana posible a la conductividad del plasma esperada (ec. 1) puede ser opcional, lo que significa que el método para estimar la conductividad inicial del plasma se puede realizar incluso si el operador establece inicialmente el contenido de sodio de la conductividad de diálisis.

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

La compensación para las principales sustancias eléctricamente neutras (por ejemplo, urea y glucosa) podrá aplicarse como alternativa a los términos finales de contribución al ajuste.

30 Por el contrario, es relevante medir al menos la conductividad aguas abajo de la unidad de filtración (y preferentemente también la conductividad aguas arriba de la unidad de filtración) lo antes posible, es decir, tan pronto como se alcancen las condiciones estables o tan pronto como se pueda realizar una estimación de dicha conductividad en condiciones estables.

35 Esto se debe a la necesidad de igualar tanto como sea posible la conductividad inicial del plasma del paciente que se ve claramente afectada/cambiada por la diferente conductividad del fluido de diálisis que circula durante el tratamiento.

Para realizar una primera estimación de la conductividad del plasma basándose en los valores medidos, se proporcionan dos realizaciones, que se pueden usar juntas o de manera alternativa.

40 En primer lugar, la unidad de control 12 calcula el valor de la conductividad inicial del plasma, basándose en el valor de parámetro inicial medido del dializado (es decir, basándose en la medición de conductividad o concentración del dializado en la salida de la unidad de filtración) y en el valor de parámetro correspondiente del fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis 8, por ejemplo, conductividad o concentración). Durante el inicio del tratamiento y particularmente durante la circulación del fluido de diálisis a través de la cámara secundaria 4 y/o en la línea de infusión 39 hasta medir el valor inicial del parámetro del dializado aguas abajo de la cámara secundaria usado para el cálculo de la conductividad inicial del plasma, la conductividad (o concentración) del fluido de diálisis se mantiene sustancialmente constante.

50 En otras palabras, el cálculo de la conductividad inicial del plasma se realiza sin etapa de conductividad como se hacía normalmente en los dispositivos de la técnica anterior.

En efecto, ambas dos realizaciones que permiten la estimación de la conductividad del plasma no requieren cambiar la conductividad de diálisis o el contenido de sodio en el líquido de diálisis y tomar medidas en la entrada y en la salida del dializador en ambas condiciones.

60 A este respecto, el término "sustancialmente constante" significa que la máquina o el operador no modifican la conductividad del fluido de diálisis, pero esta puede no ser 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 mediciones de conductividad. Generalmente estas pequeñas variaciones alrededor del valor establecido son inferiores a 0,2 mS/cm.

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

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

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

- 10 También un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2, en particular un aclaramiento de la unidad de filtración 2 (por ejemplo, el aclaramiento de urea) se usa para la conductividad del plasma. Por supuesto, puede usarse un aclaramiento nominal y/o un aclaramiento calculado; el aclaramiento calculado puede ser tanto un aclaramiento estimado como un aclaramiento compensado.

- 15 Por otra parte, la conductividad del plasma depende de una conductividad inicial (posiblemente compensada) del dializado y de una conductividad (posiblemente compensada) del fluido de diálisis en la línea de suministro de diálisis 8.

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

- 25 Específicamente, de acuerdo con la primera realización, la unidad de control 12 está configurada para calcular la conductividad del plasma usando la siguiente fórmula:

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

(26)

- 30 El significado de las denotaciones anteriores se proporciona en el Glosario.

- 35 Vale la pena subrayar que durante el cálculo descrito anteriormente de la conductividad inicial del plasma (fórmula (26)), el fluido de diálisis circula a través de la cámara secundaria 4 y/o se infunde en el circuito de sangre 17 (dependiendo del modo HD/HF/HDF seleccionado) manteniendo el valor de parámetro del fluido de diálisis sustancialmente constante.

- 40 En la segunda realización, la unidad de control 12 está programada para calcular la conductividad inicial del plasma basándose en la suma de al menos la conductividad inicial del fluido de diálisis fresco más una diferencia entre la conductividad de entrada y salida en el dializador ponderada por un factor del caudal de dializado. Con más detalle, 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.

- 45 Específicamente, de acuerdo con la segunda realización, la unidad de control 12 está configurada para calcular la conductividad del plasma usando la siguiente fórmula:

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

(27)

- 50 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 (27)), el fluido de diálisis circula a través de la cámara secundaria 4 y/o se infunde en el circuito de sangre 17 (dependiendo del modo HD/HF/HDF seleccionado) manteniendo el valor de parámetro del fluido 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 fluido de diálisis, corregido para glucosa (véase la ecuación anterior);
- $k_{0,do}$ es el valor medio de la conductividad de salida en la ventana de estabilidad de 1 minuto, corregido para glucosa y urea;
- Q_{best} y Q_{do} son los valores medios, respectivamente, del caudal de sangre establecido y del caudal de dializado en la salida de unidad de filtración, o dializador, en la ventana de estabilidad;
- K_u es el aclaramiento por difusión del dializador para la urea (a determinar de acuerdo con el modo de tratamiento y la respectiva ecuación - descrita anteriormente).

De acuerdo con la primera estimación, $k_{p,1}$ se puede encontrar después de aprox. 6 a 10 minutos después del inicio del tratamiento.

Por supuesto, ambas fórmulas (26) y (27) para la estimación de la conductividad del plasma se pueden aplicar iterativamente, lo que significa que la estimación recién calculada de PC ($k_{p,1}$) se impone al fluido de diálisis y una nueva estimación ($k_{p,2}$) nuevamente calculada después de tomar medidas de la conductividad en la entrada y salida del filtro tan pronto como se alcancen condiciones estables.

Por supuesto, en caso de iteración de cualquiera de los cálculos anteriores de acuerdo con las fórmulas (26) o (27), después de la primera estimación de la conductividad del plasma, el valor de parámetro del fluido de diálisis ha cambiado dado que la estimación recién calculada de PC ($k_{p,1}$) se impone al fluido de diálisis, lo que significa que la conductividad del fluido de diálisis cambia. Sin embargo, esto no afecta al hecho de que el primer cálculo de acuerdo con las fórmulas (26) y (27) se realiza sin un cambio en la conductividad del fluido de diálisis.

En una forma de explotar el método, la primera fórmula (26) o la segunda fórmula (27) se aplica una sola vez y la PC estimada ($k_{p,1}$) ya se considera una buena estimación de la conductividad inicial del plasma.

En otra forma, la primera fórmula (26) se aplica dos veces.

En una forma adicional, la segunda fórmula (27) se aplica dos veces; en este caso, la concentración de sodio en el fluido de diálisis correspondiente a $k_{p,1}$ se calcula y aplica iterativamente. k_{do} se vuelve a medir tan pronto como se alcanzan condiciones estables: los criterios de estabilidad son los mismos que los descritos anteriormente. Se realiza una segunda estimación de PC ($k_{p,2}$) de acuerdo con la fórmula (27) y $k_{p,2}$ se usa como $k_{p,pre}$.

En este segundo caso $k_{p,2}$ se debe encontrar después de aprox. 11-17 minutos después del inicio del tratamiento.

Las etapas mencionadas anteriormente de acuerdo con una de las realizaciones descritas se muestran esquemáticamente en la figura 3.

Es relevante señalar que en las ecuaciones (26) y (27), k_{do} y k_{di} pueden usarse en lugar de $k_{0,do}$ y $k_{0,di}$.

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

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

La concentración de sodio del fluido de diálisis resultante aplicada, $C_{di,Na, kp,pre}$, correspondería implementar una diálisis isoconductiva.

Resumiendo, el método propuesto para estimar la isoconductividad al inicio del tratamiento se realiza a través de las siguientes etapas principales:

1. Establecer la conductividad del fluido de diálisis $k_{di, inicio}$ para que sea lo más cercana posible a la isoconductividad antes del inicio del tratamiento. Esto se hace calculando una concentración inicial de sodio basándose en datos promedio de una gran población de pacientes;
2. Medir la conductividad del fluido de diálisis aguas arriba y aguas abajo del dializador ($k_{0,di}$ y $k_{0,do}$) tan pronto como se hayan alcanzado condiciones estables después del inicio del tratamiento;

3. Hacer una primera estimación de la isoconductividad $k_{p,1}$ a partir de la diferencia medida entre k_{odi} y k_{odo} ;

4. Establecer k_{odi} igual a $k_{p,1}$;

5. Medir la conductividad del fluido de diálisis aguas arriba y aguas abajo del dializador (k_{odi} y k_{odo}) de nuevo, calcular una segunda estimación $k_{p,2}$;

6. Usar la segunda estimación $k_{p,2}$ como una estimación de $k_{p,pre}$.

10 Establecimiento de la concentración de sodio del fluido de diálisis

El punto de partida para establecer la concentración de sodio individualizada es la diálisis isoconductiva, es decir, cuando las conductividades antes y después del dializador son iguales. Esto se logra cuando la conductividad del fluido de diálisis se ha establecido en la isoconductividad prediálisis estimada.

A continuación, la concentración de sodio del fluido de diálisis se establecerá para proporcionar tratamiento isotónico, isonátrico o isonatricalémico basándose en la conductividad del fluido de diálisis determinada para diálisis isoconductiva.

El establecimiento se puede realizar como un ajuste en el punto de referencia de conductividad o como un ajuste en el punto de referencia de sodio, pero se elige un cambio de punto de referencia de sodio como implementación principal.

Dado que se va a aplicar una diálisis isotónica o isonátrica o isonatricalémica, este valor de sodio puede ajustarse con un factor de ajuste adecuado (dependiendo del modo de tratamiento seleccionado - HF/HDF/HD - y dependiendo de la elección de aplicar diálisis isotónica, isonátrica o isonatricalémica).

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

Una diálisis isonátrica puede considerarse en términos generales como un tratamiento en el que la concentración de sodio en el fluido extracelular del paciente se mantiene estable o experimenta variaciones reducidas a lo largo del tratamiento.

Sin embargo, vale la pena señalar que la tonicidad está determinada por las partículas que son osmóticamente activas.

En realidad, el fluido de diálisis (y el plasma) contiene multitud de sustancias que influyen en la tonicidad/osmolalidad, no solo sodio, incluso si este es el principal determinante de la osmolalidad sérica.

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

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

En términos generales, una diálisis isoconductiva puede considerarse como un tratamiento de diálisis que mantiene la conductividad del fluido de diálisis igual a la conductividad del fluido extracelular, que en este caso está representada por la conductividad del plasma.

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

En caso de que se vaya a realizar un tratamiento isotónico o isonátrico o isonatricalémico, el mencionado factor de ajuste se calcula basándose en conductividades molares, la composición del fluido de diálisis, y la mejor estimación de la composición del agua plasmática, como se desprenderá mejor de la siguiente descripción. La mejor estimación de la composición del agua plasmática puede derivarse de la bibliografía, o puede basarse en valores estadísticos preparados, o pruebas del paciente, u obtenerse con mediciones de laboratorio directas realizadas antes del tratamiento.

De acuerdo con un aspecto innovador, la unidad de control 12 recibe un valor representativo de un parámetro de la

sangre en dichas líneas de sangre 6, 7. El parámetro de la sangre puede ser la conductividad del plasma o un parámetro relacionado con la conductividad del plasma.

5 En particular, la unidad de control 12 puede programarse para calcular la conductividad del plasma, por ejemplo, ejecutando el método divulgado anteriormente o, como alternativa usando métodos conocidos como los descritos en el documento EP 2377563.

Como alternativa, la unidad de control 12 recibe directamente como entrada la conductividad del plasma.

10 Por ejemplo, el médico o la enfermera pueden recibir un análisis de laboratorio y pueden proporcionar el dato a la máquina a través de la interfaz de usuario del monitor de diálisis; la unidad de control 12 está programada para almacenar en una memoria la conductividad del plasma a usar para la siguiente regulación de parámetros del fluido de diálisis.

15 Finalmente, la conductividad del plasma puede ser medida directamente *in vivo* por el monitor antes de iniciar la sesión de tratamiento usando un sensor de conductividad del plasma adecuado.

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

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

25 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. Como alternativa, el parámetro de control puede ser la conductividad global del fluido de diálisis.

30 El establecimiento del valor de parámetro en el fluido de diálisis (que en adelante se identifica como punto de referencia de concentración de sodio en el fluido de diálisis sin efecto limitante) incluye la subetapa de calcular el punto de referencia de concentración de sodio (al menos) en función de un término de contribución principal basándose en/en función de la conductividad del plasma y en función de un término de contribución de ajuste, es decir, un término que tiene en cuenta el gradiente impulsor del transporte de ciertas sustancias específicas. Adicionalmente, se puede aplicar compensación para transferencia de sodio no deseada como se explica en detalle en los últimos párrafos de la presente descripción.

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

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

45 El cálculo es una suma algebraica de al menos el término de contribución principal ($C_{di,Na,kp,pre}$) y el término de contribución de ajuste ($C_{di,Na,aj}$) de acuerdo con la siguiente fórmula general:

$$C_{di,Na,est} = C_{di,Na,kp,pre} + C_{di,Na,aj} \quad (28)$$

50 Para obtener un sodio en el fluido de diálisis aplicando un cierto tipo de diálisis, es decir, $C_{di,Na,est}$, un factor de ajuste $C_{di,Na,aj}$ debe aplicarse para hacer que el fluido de diálisis coincida con una cierta concentración del plasma específica.

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

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

60 El término de contribución de ajuste es el ajuste del punto de referencia de concentración de sodio en relación con un estado isoconductivo para proporcionar un tratamiento específico que puede ser, por ejemplo, elegido en el grupo que

incluye diálisis isotónica, diálisis isonátrica y diálisis isonatrícalémica.

El solicitante ha entendido que ciertas sustancias específicas, en concreto, bicarbonato, potasio, acetato y citrato tienen un efecto importante que debe tenerse en cuenta cuando se desea realizar un tratamiento de diálisis isotónica, isonátrica o isonatrícalémica. En efecto, una diálisis isoconductiva (es decir, una diálisis que mantiene la conductividad del fluido de diálisis igual a la conductividad del fluido extracelular, que en este caso está representada por la conductividad del plasma, como se define, conductividad del plasma (PC , κ_p) como la conductividad a la que la conductividad del fluido de diálisis no cambia durante su paso por el dializador de modo que el que las conductividades predializador y postdializador sean iguales: $\kappa_{di} = \kappa_{do}$) provoca una sobrecarga de sodio en el paciente.

Para evitar la sobrecarga, al menos se debe tener debidamente en consideración el efecto de las sustancias anteriores. Por supuesto, otras sustancias juegan un papel, tales como lactato, magnesio y calcio.

Además, la diferencia de concentración entre las mismas sustancias en la sangre y en el fluido de diálisis influye, además, la sobrecarga de sodio en caso de tratamientos isoconductivos.

Dado lo anterior, el solicitante también se dio cuenta de que al calcular el término de contribución de ajuste, se conocen ciertos parámetros que tienen un peso en la determinación de la sobrecarga de sodio y dependen del afinado de la máquina (por ejemplo, concentrados usados) o de la prescripción para el paciente (por ejemplo, caudal de dializado). Otros parámetros dependen del paciente que se somete al tratamiento y, por lo tanto, pueden medirse directamente (por ejemplo, análisis de laboratorio) o estimarse (por ejemplo, basándose en un gran número de población o el historial del paciente).

Dado que la diálisis isoconductiva provoca una sobrecarga de sodio, el término de contribución de ajuste generalmente asume un valor negativo, es decir, reduce la concentración de punto de referencia de sodio en el fluido de diálisis calculada para el tratamiento isoconductivo.

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

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

En el caso de los modos de tratamiento de HDF predilución y HF predilución, la concentración estimada en agua plasmática de la sustancia específica (i), por ejemplo sodio, bicarbonato, potasio, acetato y citrato, se sustituye por la concentración en sangre diluida correspondiente para tener en consideración la dilución debida a la preinfusión.

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

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

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

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

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

concentración estimada en agua plasmática de bicarbonato, potasio, citrato y acetato.

En HD, HDF postdilución y HF postdilución, la concentración estimada en agua plasmática de bicarbonato, potasio, citrato y acetato son los valores prediálisis medios de la sustancia correspondiente para grandes poblaciones de pacientes. Como se ha mencionado anteriormente, la concentración estimada en agua plasmática de bicarbonato, potasio y acetato puede basarse como alternativa en otros valores estadísticos preparados, o valores históricos para el paciente específico, o mediciones directas realizadas antes del tratamiento.

Con respecto a HDF predilución y HF predilución, la concentración estimada en agua plasmática en la sangre que entra en el dializador tiene en cuenta la dilución de la sangre debido a la infusión de fluido de sustitución aguas arriba del dializador.

La concentración estimada en agua plasmática en los modos de HDF predilución y HF predilución es una función del caudal de sangre Q_b y del caudal de infusión Q_{inf} . Además, también es función de la fracción de agua en sangre dializable para la sustancia seleccionada (calculada basándose en el hematocrito - Hct - y la fracción de agua celular) y de la concentración en agua plasmática en la sangre del paciente (es decir, aguas arriba del punto de infusión predilución); la concentración estimada en agua plasmática también es función de la concentración en fluido de infusión de la misma sustancia.

Cabe apreciar que, en la fórmula específica, la concentración estimada en agua plasmática se ajusta mediante un respectivo (preferentemente, pero no necesariamente, fijo) factor de ajuste. Los valores numéricos pueden ser, por ejemplo, 0,95 o 1,05, pero se pueden usar otros valores (generalmente dependiendo del contenido de proteína o carga de iones).

Más detalladamente, el factor de ajuste es función de las proteínas plasmáticas cargadas, y particularmente del factor de Donnan. En modos HD, HDF postdilución y HF postdilución, el factor de ajuste es el factor de Donnan α o su recíproco α^{-1} . En los modos HDF predilución y HF predilución, el factor de ajuste debe tener en consideración la reducción de la concentración de proteína total debido a la infusión predilución. Por lo tanto, el factor de ajuste es, en este último caso, función de la concentración de proteína diluida afectada por el flujo de sangre Q_b , el flujo de infusión Q_{inf} , y la fracción de glóbulos rojos del Hct sanguíneo (véase, por ejemplo, la ecuación (14)).

El término de contribución de ajuste es una suma algebraica de una pluralidad de componentes, siendo un primer componente función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, de concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis y la misma sustancia en el plasma sanguíneo, siendo el segundo componente función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, de concentración de al menos una segunda sustancia en el fluido de diálisis y la misma segunda sustancia en el plasma sanguíneo, siendo el tercer componente función de la diferencia, en particular diferencia ponderada, de concentración de al menos una tercera sustancia en el fluido de diálisis y la misma tercera sustancia en el plasma sanguíneo, opcionalmente, siendo el cuarto componente función de la diferencia, en particular una diferencia ponderada, de concentración de al menos una cuarta sustancia en el fluido de diálisis y la misma cuarta sustancia en el plasma sanguíneo, el quinto componente depende de al menos una relación entre un caudal, en particular, el caudal de dializado a la salida de la cámara secundaria 4, y un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración 2, en particular un aclaramiento de la unidad de filtración 2, opcionalmente el aclaramiento de urea.

La sustancia puede elegirse en el grupo que incluye aniones de bicarbonato (HCO_3^-), aniones de acetato (CH_3COO^-), aniones de citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$) e iones de potasio (K^+), pero adicionalmente también lactato.

De nuevo, en el caso de los modos de tratamiento de HDF predilución y HF predilución, la concentración estimada en agua plasmática de la sustancia específica (i), por ejemplo sodio, bicarbonato, potasio, acetato y citrato, se sustituye por la concentración en sangre diluida correspondiente para tener en consideración la dilución debida a la preinfusión. Por lo tanto, la diferencia mencionada anteriormente es una diferencia entre una concentración en sangre diluida y la concentración en el fluido de diálisis de la misma sustancia.

La anterior consideración general se refleja en fórmulas de aplicación específicas y no limitantes que permiten, cuando se conoce la conductividad del plasma, determinar el punto de referencia preciso para la concentración de sodio en el fluido de diálisis para ejecutar un tratamiento isotónico, isonátrico o isonatrálémico.

Por supuesto, como alternativa, se pueden usar diferentes fórmulas que incluyan uno o más de los principios/sustancias generales mencionados anteriormente.

Diálisis isotónica

Con el fin de obtener el sodio en fluido de diálisis implementando diálisis isotónica, es decir $C_{di,Na,est,isotónica}$, un factor de ajuste $C_{di,Na,isotónica,aj}$ debe aplicarse para que el fluido de diálisis coincida con la tonicidad del plasma:

$$C_{di,Na,est,isotónica} = C_{di,Na,\kappa_{p,pre}} + C_{di,Na,isotónica,aj} \quad (29)$$

Diálisis isotónica - modo de tratamiento de HD

5 En caso de modo de tratamiento de HD:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isotónica,aj} = & \\ & - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \\ & + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} (\kappa_{rest1} + \kappa_{rest2})) \end{aligned} \quad (30)$$

o donde el factor de ajuste también se ocupa del citrato de acuerdo con la siguiente relación:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isotónica,aj} = & \\ & - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \\ & + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \\ & + \frac{K_{bCit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0,167\alpha^{-3} + 0,125\alpha^{-2} + 0,706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\ & + \frac{Q_{do}}{K_u} (\kappa_{rest1} + \kappa_{rest2})) \end{aligned} \quad (31)$$

K_{bCit} es el valor de aclaramiento aproximado para citrato. Este aclaramiento se calcula para los caudales reales usando un valor de transferencia de masa de $K_0 A_{Cit} = 0,212 * K_0 A_{Urea}$ en la correspondiente fórmula de K_u .

La figura 4 muestra los valores de conductividad aguas arriba y aguas abajo del dializador después de establecer la concentración de sodio del fluido de diálisis fresco para ejecutar un tratamiento de diálisis isotónica.

Vale la pena mencionar que la conductividad del plasma también se puede medir usando etapas de conductividad y aplicando los métodos descritos en las publicaciones n.º EP 547025 y/o en EP 920877. Esta estimación alternativa o adicional de la conductividad del plasma puede mejorar aún más la estimación de la conductividad del plasma realizada con la técnica descrita anteriormente.

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

Diálisis isotónica - modo de tratamiento de HDF postdilución

En caso de modo de tratamiento de HDF postdilución, se aplican las mismas ecuaciones (30), (31) que para el modo de tratamiento de HD, pero con el aclaramiento K_u calculado para el caso de tratamiento de HDF teniendo en cuenta el caudal de sustitución (véanse las ecuaciones (4-8)).

Diálisis isotónica - modo de tratamiento de HDF predilución

Las ecuaciones para HDF predilución son similares a las de HDF postdilución, pero hay que tener en cuenta la dilución de la sangre antes de que entre en el dializador.

La dilución de la concentración en agua plasmática de la sustancia *i* en el modo de predilución se describe mediante la ecuación (21) que se presenta a continuación para facilitar la comprensión:

$$c_{pw,bi} = \frac{Q_b \cdot f_i \cdot c_{pw,art} + Q_{inf} \cdot c_{inf}}{Q_b \cdot f_i + Q_{inf}} \quad (21)$$

El factor de ajuste se calcula de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isotónica,aj} = & - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{HCO_3} \cdot c_{pw,artHCO_3} + Q_{inf} \cdot c_{di,HCO_3}}{Q_b \cdot f_{HCO_3} + Q_{inf}} - c_{di,HCO_3} \right) + \\ & + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Ac} \cdot c_{pw,artAc} + Q_{inf} \cdot c_{di,Ac}}{Q_b \cdot f_{Ac} + Q_{inf}} - c_{di,Ac} \right) + \\ & + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \cdot (\alpha_{bi} \cdot \frac{Q_b \cdot f_K \cdot c_{pw,artK} + Q_{inf} \cdot c_{di,K}}{Q_b \cdot f_K + Q_{inf}} - c_{di,K}) + \\ & + \frac{K_{b,Cit}}{K_u} \cdot (M_{\kappa_{Na_3Cit}} - M_{\kappa_{NaCl}}) ((0,167\alpha_{bi}^{-3} + 0,125\alpha_{bi}^{-2} + 0,706\alpha_{bi}^{-1}) \cdot \\ & \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Cit} \cdot c_{pw,artCit} + Q_{inf} \cdot c_{di,Cit}}{Q_b \cdot f_{Cit} + Q_{inf}} - c_{di,Na_3Cit})) + \\ & + \frac{Q_{do}}{K_u} (\kappa_{rest1} + \kappa_{rest2}) \end{aligned} \quad (32)$$

Diálisis isotónica - modo de tratamiento de HF predilución

Las ecuaciones para HF predilución son las mismas ecuaciones que para HDF predilución, pero con la holgura de la unidad de filtración igual al caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u = Q_{do}$.

Diálisis isotónica - modo de tratamiento de HF postdilución

Las ecuaciones para HF postdilución son las mismas ecuaciones que para HD, pero con la holgura de la unidad de filtración igual al caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u = Q_{do}$.

Diálisis isonátrica

Con el fin de obtener el sodio en fluido de diálisis implementando diálisis isonátrica, es decir $C_{di,Na,est,isoNa}$, un factor de ajuste $C_{di,Na,isoNa,aj}$ debe aplicarse para que la concentración de sodio del dializado que sale del dializador coincida con la concentración de sodio del fluido de diálisis en la entrada del dializador:

$$C_{di,Na,est,isoNa} = C_{di,Na,\kappa_{p,pre}} + C_{di,Na,isoNa,aj} \quad (33)$$

Diálisis isonátrica - modo de tratamiento de HD

5 En caso de modo de tratamiento de HD:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isoNa,aj} = & \\ & - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \\ & + M_{\kappa_{KCl}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3} \end{aligned} \quad (34)$$

10 Donde el factor de ajuste también se ocupa del citrato, el factor de ajuste se calcula de acuerdo con la siguiente relación:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isoNa,aj} = & \\ & - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3} \right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac} \right) + \\ & + \frac{K_{bCit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0,167\alpha^{-3} + 0,125\alpha^{-2} + 0,706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\ & + M_{\kappa_{KCl}} (\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3} \end{aligned} \quad (35)$$

15 Para el cálculo de K_{bCit} ver arriba.

Diálisis isonátrica - modo de tratamiento de HDF postdilución

20 En caso de modo de tratamiento de HDF postdilución, se aplican las mismas ecuaciones que para el modo de tratamiento de HD, pero con el aclaramiento K_u calculado para el caso de tratamiento de HDF teniendo en cuenta el caudal de sustitución (véanse las ecuaciones (4-8)).

Diálisis isonátrica - modo de tratamiento de HDF predilución

25 Las ecuaciones para HDF predilución son similares a las de HDF postdilución, pero hay que tener en cuenta la dilución de la sangre antes de que entre en el dializador.

El factor de ajuste se calcula de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
c_{di,Na,isoNa,aj} = & \\
& - \frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}} ((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{HCO_3} \cdot c_{pw,artHCO_3} + Q_{inf} \cdot c_{di,HCO_3}}{Q_b \cdot f_{HCO_3} + Q_{inf}} - c_{di,HCO_3} \right) + \\
& + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \left(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Ac} \cdot c_{pw,artAc} + Q_{inf} \cdot c_{di,Ac}}{Q_b \cdot f_{Ac} + Q_{inf}} - c_{di,Ac} \right) + \\
& + M_{\kappa_{KCl}} \cdot (\alpha_{bi} \cdot \frac{Q_b \cdot f_K \cdot c_{pw,artK} + Q_{inf} \cdot c_{di,K}}{Q_b \cdot f_K + Q_{inf}} - c_{di,K}) + \\
& + \frac{K_{b,Cit}}{K_u} \cdot (M_{\kappa_{Na_3Cit}} - 3M_{\kappa_{NaCl}}) ((0,167\alpha_{bi}^{-3} + 0,125\alpha_{bi}^{-2} + 0,706\alpha_{bi}^{-1}) \cdot \\
& \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Cit} \cdot c_{pw,artCit} + Q_{inf} \cdot c_{di,Cit}}{Q_b \cdot f_{Cit} + Q_{inf}} - c_{di,Na_3Cit})) + \\
& + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
\end{aligned}$$

(36)

Díálisis isonátrica: modo de tratamiento de HDF pre- y postdilución

- 5 También es posible manejar modos de tratamiento pre y postdilución combinados. El flujo de infusión Q_{inf} se divide en dos partes $Q_{inf,pre}$ y $Q_{inf,post}$, en donde

$$Q_{inf} = Q_{inf,pre} + Q_{inf,post}$$

(37)

- 10 Las fórmulas generales cubren combinaciones y diluciones puras pre- y postdilución como casos especiales. En este caso, el factor de ajuste se puede calcular de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
c_{di,Na,isoNa,aj} = & -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}}((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}})\left(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{HCO_3} \cdot c_{pw,artHCO_3} + Q_{inf,pre} \cdot c_{di,HCO_3}}{Q_b \cdot f_{HCO_3} + Q_{inf,pre}} - c_{di,HCO_3}\right) + \\
& + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}})\left(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Ac} \cdot c_{pw,artAc} + Q_{inf,pre} \cdot c_{di,Ac}}{Q_b \cdot f_{Ac} + Q_{inf,pre}} - c_{di,Ac}\right) + \\
& + M_{\kappa_{KCl}} \cdot (\alpha_{bi} \cdot \frac{Q_b \cdot f_K \cdot c_{pw,artK} + Q_{inf,pre} \cdot c_{di,K}}{Q_b \cdot f_K + Q_{inf,pre}} - c_{di,K}) + \\
& + \frac{K_{b,Cit}}{K_u} \cdot (M_{\kappa_{Na_3Cit}} - 3M_{\kappa_{NaCl}})((0,167\alpha_{bi}^{-3} + 0,125\alpha_{bi}^{-2} + 0,706\alpha_{bi}^{-1}) \cdot \\
& \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Cit} \cdot c_{pw,artCit} + Q_{inf,pre} \cdot c_{di,Cit}}{Q_b \cdot f_{Cit} + Q_{inf,pre}} - c_{di,Na_3Cit})) + \\
& + \frac{Q_{do}}{K_u}(\kappa_{rest3})
\end{aligned}
\tag{38}$$

Junto con

$$\begin{aligned}
c_{pw,bi} &= \frac{Q_b \cdot f_i \cdot c_{pw,art} + Q_{inf,pre} \cdot c_{inf}}{Q_b \cdot f_i + Q_{inf,pre}} \\
c_{pi,bi\text{proteína inicial}} &= \frac{Q_b \cdot (1 - Hct) \cdot c_{p,art\text{proteína inicial}}}{Q_b \cdot (1 - Hct) + Q_{inf,pre}}
\end{aligned}$$

$$\alpha_{bi} = 1,004 \cdot e^{-0,008 \cdot c_{pi,bi\text{proteína inicial}}}$$

El significado de los símbolos usados se aclara en la sección del glosario.

Cabe señalar que si $Q_{inf,pre}=0$, se obtiene la fórmula para HDF postdilución.

Con respecto a los cálculos de aclaramiento $Q_{inf} = Q_{inf,pre} + Q_{inf,post}$ debe quedar para ser usado ya que es la suma de infusiones que pasa el dializador junto con la pérdida de peso.

Por supuesto, en HF se puede usar la misma técnica y el aclaramiento es igual al flujo de fluido de salida del dializador.

Díálisis isonátrica - modo de tratamiento de HF predilución

Las ecuaciones para HF predilución son las mismas ecuaciones que para HDF predilución, pero con la holgura de la unidad de filtración igual al caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u=Q_{do}$.

Díálisis isonátrica - modo de tratamiento de HF postdilución

Las ecuaciones para HF postdilución son las mismas ecuaciones que para HD, pero con la holgura de la unidad de filtración igual al caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u=Q_{do}$.

Diálisis isonatrícalémica

Con el fin de obtener el sodio en fluido de diálisis implementando diálisis isonatrícalémica, es decir $C_{di,Na,est,isoNa+K}$, un factor de ajuste $C_{di,Na,isoNa+K,aj}$ debe aplicarse para que la suma de las concentraciones de sodio y potasio del dializado que sale del dializador coincida con la suma correspondiente de concentraciones de fluido de diálisis en la entrada del dializador:

$$C_{di,Na,est,isoNa+K} = C_{di,Na,\kappa_{p,pre}} + C_{di,Na,isoNa+K,aj} \quad (37)$$

Diálisis isonatrícalémica - modo de tratamiento de HD

En caso de modo de tratamiento de HD:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isoNa+K,aj} = & -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}}((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}})\left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}\right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}})\left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac}\right) + \\ & + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}})(\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}) \end{aligned} \quad (38)$$

o donde el factor de ajuste también se ocupa del citrato de acuerdo con la siguiente relación:

$$\begin{aligned} C_{di,Na,isoNa+K,aj} = & -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}}((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}})\left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,HCO_3} - c_{di,HCO_3}\right) + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}})\left(\frac{1}{\alpha} * c_{pw,Ac} - c_{di,Ac}\right) + \\ & + \frac{K_{bCit}}{K_u} (M_{Na_3Cit} - 3M_{\kappa_{NaCl}})((0,167\alpha^{-3} + 0,125\alpha^{-2} + 0,706\alpha^{-1}) * c_{pw,Na_3Cit} - c_{di,Na_3Cit}) + \\ & + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}})(\alpha * c_{pw,K} - c_{di,K}) + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}) \end{aligned} \quad (39)$$

Para el cálculo de K_{bCit} ver arriba.

Diálisis isonatrícalémica - modo de tratamiento de HDF postdilución

En caso de modo de tratamiento de HDF postdilución, se aplican las mismas ecuaciones (38), (39) que para el modo de tratamiento de HD, pero con el aclaramiento K_u calculado para el caso de tratamiento de HDF teniendo en cuenta el caudal de sustitución (véanse las ecuaciones (4-8)).

Diálisis isonatrícalémica - modo de tratamiento de HDF predilución

Las ecuaciones para HDF predilución son similares a las de HDF postdilución, pero hay que tener en cuenta la dilución de la sangre antes de que entre en el dializador.

El factor de ajuste se calcula de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
c_{di,Na,isoNaK,qj} = & -\frac{1}{M_{\kappa_{NaCl}}}((M_{\kappa_{NaHCO_3}} - M_{\kappa_{NaCl}})(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{HCO_3} \cdot c_{pw,artHCO_3} + Q_{inf} \cdot c_{di,HCO_3}}{Q_b \cdot f_{HCO_3} + Q_{inf}} - c_{di,HCO_3})) + \\
& + (M_{\kappa_{NaAc}} - M_{\kappa_{NaCl}})(\frac{1}{\alpha_{bi}} \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Ac} \cdot c_{pw,artAc} + Q_{inf} \cdot c_{di,Ac}}{Q_b \cdot f_{Ac} + Q_{inf}} - c_{di,Ac}) + \\
& + (M_{\kappa_{KCl}} - M_{\kappa_{NaCl}}) \cdot (\alpha_{bi} \cdot \frac{Q_b \cdot f_K \cdot c_{pw,artK} + Q_{inf} \cdot c_{di,K}}{Q_b \cdot f_K + Q_{inf}} - c_{di,K}) + \\
& + \frac{K_{b,Cit}}{K_u} \cdot (M_{\kappa_{Na_3Cit}} - 3M_{\kappa_{NaCl}})((0,167\alpha_{bi}^{-3} + 0,125\alpha_{bi}^{-2} + 0,706\alpha_{bi}^{-1}) \cdot \\
& \cdot \frac{Q_b \cdot f_{Cit} \cdot c_{pw,artCit} + Q_{inf} \cdot c_{di,Cit}}{Q_b \cdot f_{Cit} + Q_{inf}} - c_{di,Na_3Cit})) + \\
& + \frac{Q_{do}}{K_u} \kappa_{rest3}
\end{aligned}$$

(40)

Díálisis isonatrálémica - modo de tratamiento de HF predilución

- 5 Las ecuaciones para HF predilución son las mismas ecuaciones que para HDF predilución, pero con la holgura de la unidad de filtración igual al caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u=Q_{do}$.

Díálisis isonatrálémica - modo de tratamiento de HF postdilución

- 10 Las ecuaciones para HF postdilución son las mismas ecuaciones que para HD, pero con la holgura de la unidad de filtración igual al caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración, es decir, $K_u=Q_{do}$.

Concentración de sodio en el fluido de diálisis durante el tratamiento

- 15 Una vez que se calcula el punto de referencia para el sodio, la unidad de control acciona los medios de regulación 10 para regular la conductividad o la concentración de la sustancia en el fluido de diálisis fresco y establece el valor de parámetro para el fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis 8 en el punto de referencia calculado.

- 20 Con respecto a todas las concentraciones de sodio anteriores establecidas para tratamientos de diálisis isotónica, isonátrica e isonatrálémica, vale la pena señalar que la concentración calculada y propuesta debe estar dentro de los límites establecidos por el usuario de sodio isotónico.

Estos límites pueden ser elegidos por el operador antes del inicio de la diálisis isotónica, dentro de los siguientes límites:

- 25
- Por ejemplo, el intervalo de seguridad absoluta (por ejemplo, $120 \div 160$ mmol/l);
 - el intervalo de sodio correspondiente al intervalo de conductividad permitido de la máquina (por ejemplo, $12 \div 16$ mS/cm), dada la bolsa usada y el bicarbonato prescrito.
- 30

En general, si el valor de concentración de sodio calculado para el equipo está fuera del intervalo del usuario, se debe desactivar la diálisis isotónica y/o al menos se da un aviso al operador.

- 35 Por lo tanto, el resultado de la tarea descrita es un nuevo valor para la concentración de sodio en el fluido de diálisis, que se usa como valor establecido de sodio para los medios de regulación (es decir, el sistema de dosificación de

concentrado) cuando la diálisis isotónica está activa.

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

Para tener un mayor grado de libertad para el ajuste del establecido de sodio, antes de aplicarlo al resto del tratamiento, también se puede aplicar una compensación adicional. Esta compensación adicional puede ser diferente dependiendo del tipo de diálisis isotónica.

Después de la aplicación de los ajustes de sodio descritos anteriormente, la conductividad de entrada correspondiente a la concentración de sodio del fluido de diálisis fresco determinada con las ecuaciones correspondientes se mantendrá constante durante el resto del tratamiento.

Después de establecer el punto de referencia de sodio para el tratamiento isotónico, la conductividad del plasma se puede calcular/monitorizar adicionalmente usando procedimientos comunes, tales como los descritos en las patentes EP 547025 o EP 920877 para monitorizar la PC durante todo el tratamiento.

Compensación para transferencia de sodio no deseada

Para mantener el equilibrio 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.

Durante la fase de identificación (es decir, estimación inicial de la conductividad del plasma), es probable que el establecimiento del sodio sea demasiado alto, lo que lleva a una carga de sodio no deseada. El tiempo para esta estimación puede variar ligeramente, pero como promedio es de aproximadamente 15 minutos; por consiguiente, la magnitud del error está en el intervalo de 5 mmol/l (por supuesto, variando con lo bien que coincida la conductividad del plasma esperada con la conductividad del plasma real, así como la magnitud del ajuste isotónico).

Por otra parte, si se usan procedimientos comunes tales como los descritos en las patentes EP 547025 o EP 920877 para monitorizar la conductividad del plasma durante todo el tratamiento (por ejemplo, mediciones de Diascan), una transferencia de sodio resultará 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 equilibrio de sodio deseado durante el tratamiento.

Con el fin de hacer al tratamiento verdaderamente isotónico (o mejor, para minimizar el gradiente de tonicidad entre el fluido de diálisis y la sangre), dichas transferencias no deseadas deben compensarse en su totalidad.

Para gestionar múltiples desviaciones, por ejemplo, de las mediciones de Diascan, la compensación puede implementarse integrando alguna desviación, o posiblemente cualquier desviación, del punto de referencia de sodio previsto (es decir, la concentración de sodio que se establece después de la medición de la isoconductividad, $C_{di,Na,est}$) y a continuación compensar esto durante el tiempo restante del tratamiento ($T - t$, donde T es el tiempo total de tratamiento y t es el tiempo de tratamiento transcurrido).

El punto de referencia de concentración de sodio compensada aplicado se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$C_{di,Na,est,compensada} = C_{di,Na,est} + \sum_i \frac{1}{T - t_i} \int_{t_i}^{t_i + \Delta t_i} (C_{di,Na,est} - C_{di,Na,real,i}) dt \quad (41)$$

donde $C_{di,Na,est}$, es el punto de referencia de sodio calculado por el algoritmo descrito (en otros términos $C_{di,Na,est}$ puede ser $C_{di,Na,est,isotónica}$, $C_{di,Na,est,isoNa}$, $C_{di,Na,est,isoNa+K}$, véanse las fórmulas 8, 10 y 12), $C_{di,Na,real}$ es el punto de referencia real de la concentración de sodio del fluido de diálisis usado durante el tratamiento en el momento en que se debe solicitar una compensación adicional (cabe apreciar que $C_{di,Na,real}$ puede desviarse de $C_{di,Na,est}$, debido tanto a la estimación inicial de la isoconductividad como a los procedimientos de monitorización de la conductividad del plasma, por ejemplo, etapas de Diascan).

La compensación puede activarse o no una vez que se ha calculado $C_{di,Na,est}$ (por ejemplo, aproximadamente 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 i -ésima desviación de sodio, es decir, cuando el sodio es igual a $C_{di,Na,real,i}$ durante una duración de Δt_i . Por lo tanto, también pueden tenerse en cuenta las medidas de Diascan abortadas (en este caso, Δt puede ser menor que la etapa de conductividad pronosticada).

5 En lugar de aplicar un único factor de compensación para cada desviación, una posible alternativa es aplicar un controlador integral, que, según el error actual en el establecido de sodio aplicado frente al establecido isotónico/isonátrico/isonatricalémico descubierto y en el tiempo aún disponible, aplica automáticamente un establecido
10 corregido.

REIVINDICACIONES

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

- 5 - una unidad de filtración (2) que tiene una cámara primaria (3) y una cámara secundaria (4) separadas por una membrana semipermeable (5);
- un circuito de sangre que incluye una línea de extracción de sangre (6) conectada a una entrada de la cámara primaria (3) y una línea de retorno de sangre (7) conectada a una salida de la cámara primaria (3), estando configuradas dichas líneas de sangre para conexión al sistema cardiovascular de un paciente;
- 10 - una línea de suministro de diálisis (8) que incluye al menos una línea de infusión (39) conectada a dicho circuito de sangre;
- una línea de efluente de diálisis (13) conectada a una salida de la cámara secundaria (4);
- un dispositivo de preparación (9) para preparar un fluido de diálisis conectado a dicha línea de suministro de diálisis (8) y que comprende medios de regulación (10) para regular la composición del fluido de diálisis,
- 15 - un sensor (11) para medir un valor de parámetro de un dializado en la línea de efluente de diálisis (13), siendo dicho parámetro del dializado la conductividad del dializado;
- una unidad de control (12) configurada para ejecutar al menos un tratamiento de hemofiltración (HF) o un tratamiento de hemodiafiltración (HDF), incluyendo cada uno de dichos tratamientos una infusión de fluido de sustitución a través de dicha línea de infusión (39), estando conectada la unidad de control al sensor (11) para recibir dicho valor de parámetro del dializado, estando también conectada dicha unidad de control (12) a los medios de regulación (10) y programada para calcular un valor representativo de la conductividad del plasma, en donde dicha unidad de control (12) está configurada para:
- 20 - establecer un valor de parámetro para el fluido de diálisis en la línea de suministro de diálisis (8) en un punto de referencia inicial, siendo dicho parámetro del fluido de diálisis al menos uno elegido en un grupo que consiste en la conductividad del fluido de diálisis, un parámetro relacionado con la conductividad del fluido de diálisis, la concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis y un parámetro relacionado con la concentración de al menos una sustancia en el fluido de diálisis;
- 25 - después de establecer el valor de parámetro del fluido de diálisis en el punto de referencia inicial, hacer circular el fluido de diálisis a través de la línea de infusión (39) para inyectar fluido en la sangre;
- 30 - hacer circular sangre a través de la cámara primaria (3) de la unidad de filtración (2);
- determinar al menos una conductividad inicial del fluido de diálisis aguas arriba de dicha cámara secundaria (4), ejecutándose dicha determinación recibiendo el valor establecido de conductividad del fluido de diálisis o recibiendo una señal procedente de un sensor para medir un valor relacionado con la conductividad del fluido de diálisis en la línea de suministro de fluido de diálisis (8);
- 35

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

- 40 - medir al menos un valor inicial de dicho parámetro del dializado aguas abajo de dicha cámara secundaria (4) al comienzo del tratamiento;
- calcular, basándose en el valor de parámetro inicial medido del dializado y en el valor de parámetro correspondiente del fluido de diálisis en la línea de suministro (8), el valor de la conductividad inicial del plasma,

45 en donde dicha circulación del fluido de diálisis a través de la línea de infusión (39) hasta medir el valor inicial de dicho parámetro del dializado aguas abajo de dicha cámara secundaria usada para el cálculo de la conductividad inicial del plasma, se realiza manteniendo el valor de parámetro del fluido de diálisis sustancialmente constante.

50 2. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de control está configurada para establecer el valor de parámetro para el fluido de diálisis en el punto de referencia inicial para que la conductividad del fluido de diálisis coincida con una primera estimación de la conductividad del plasma de la sangre, estando configurada la unidad de control (12) para calcular el punto de referencia inicial de concentración de una sustancia en el fluido de diálisis, y una regulación de la conductividad del fluido de diálisis en la línea de suministro (8) derivada de dicho punto de referencia calculado de dicha sustancia.

55 3. Aparato de acuerdo con la reivindicación anterior 2, en donde la unidad de control está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de la concentración de al menos una sustancia adicional en el fluido de diálisis, siendo la sustancia, cuya concentración se va a establecer, diferente de la sustancia adicional, opcionalmente, eligiéndose la sustancia adicional en el grupo que incluye bicarbonato, potasio, calcio, magnesio, acetato, lactato, citrato, fosfato y sulfato, en particular en función de la concentración de al menos dos de dichas sustancias, opcionalmente en función de la concentración de bicarbonato, potasio, acetato y/o citrato, en el fluido de diálisis.

60

65 4. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2 a 3, en donde la unidad de control está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de una concentración plasmática estimada de al menos una sustancia elegida en el grupo que incluye sodio, bicarbonato, potasio y acetato, en particular en función de la concentración plasmática estimada de al menos dos de dichas

sustancias, con más detalle en función de la concentración plasmática estimada de al menos tres de dichas sustancias, opcionalmente en función de la concentración plasmática estimada de sodio, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato, acetato, lactato, citrato, fosfato y sulfato, en donde para el tratamiento de HDF predilución y el tratamiento de HF predilución, dicha concentración plasmática estimada es una concentración plasmática diluida, en particular, siendo la

5 concentración plasmática diluida función del caudal de sangre y del caudal de infusión, siendo opcionalmente la concentración plasmática diluida función de una fracción de agua en sangre dializable para dicha sustancia y la concentración en agua plasmática en la sangre del paciente, en detalle, siendo la concentración plasmática diluida función de una concentración de dicha sustancia en el fluido infundido.

10 5. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde la unidad de control está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de la diferencia ponderada en la concentración de al menos una sustancia adicional en el fluido de diálisis y en el plasma, siendo la sustancia, cuya concentración se va a establecer, diferente de la sustancia adicional, eligiéndose dicha sustancia adicional en el

15 grupo que incluye bicarbonato, potasio, calcio, magnesio, acetato, lactato, citrato, fosfato y sulfato, en particular en función de la diferencia de concentración de al menos dos de dichas sustancias, opcionalmente en función de la diferencia de concentración de bicarbonato, potasio, acetato y/o citrato en el fluido de diálisis y el plasma, en donde para el tratamiento de HDF predilución y el tratamiento de HF predilución, dicha concentración plasmática es una concentración plasmática diluida, en particular, siendo la concentración plasmática diluida función del caudal de sangre y del caudal de infusión, siendo opcionalmente la concentración plasmática diluida función de una fracción de agua en

20 sangre dializable para dicha sustancia y la concentración en agua plasmática en la sangre del paciente, en detalle, siendo la concentración plasmática diluida función de una concentración de dicha sustancia en el fluido infundido.

25 6. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2 a 4, en donde la unidad de control está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de las conductividades molares de al menos una sustancia en el fluido de diálisis elegida en el grupo que incluye ácidos y sales de bicarbonato (HCO_3^-), cloruro (Cl^-), acetato (CH_3COO^-), lactato ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$), citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$), fosfato (PO_4^{3-}) y sulfato (SO_4^{2-}), en donde las sales se forman con sodio, potasio, calcio o magnesio, en particular en función de las conductividades molares de al menos dos de dichas sustancias, con más detalle en función de las conductividades molares de al menos tres de dichas sustancias, opcionalmente en función de las conductividades molares de las cuatro

30 de dichas sustancias, por ejemplo bicarbonato de sodio (NaHCO_3), cloruro de sodio (NaCl), acetato de sodio (NaCH_3COO), citrato trisódico ($\text{NaC}_6\text{H}_5\text{O}_7$) y cloruro de potasio (KCl).

35 7. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2 a 6, en donde la unidad de control está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de al menos un caudal, en particular, el caudal de dializado a la salida de la cámara secundaria (4), y en donde la unidad de control está configurada para calcular el punto de referencia inicial de la sustancia en el fluido de diálisis en función de al menos un parámetro de eficiencia de la unidad de filtración (2), en particular un aclaramiento de la unidad de filtración (2), opcionalmente el aclaramiento de urea.

40 8. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde después de calcular la conductividad inicial del plasma, la unidad de control está configurada para accionar los medios de regulación (10) para cambiar el contenido de una sustancia en el fluido de diálisis para alcanzar un punto de referencia para la sustancia, siendo el punto de referencia función de la conductividad inicial del plasma calculada.

45 9. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de control (12) está configurada para medir al menos el valor inicial del valor de parámetro del dializado en la línea de efluente de diálisis (13) aguas abajo de la cámara secundaria (4) tan pronto como el proceso de intercambio en la unidad de filtración (2) alcanza condiciones estables y en donde la unidad de control (12) está configurada para determinar el alcanzamiento de condiciones estables para el proceso de intercambio en caso de que se produzca una o más de las siguientes

50 condiciones:

- una primera derivada de la mediana o del valor promedio de la conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada;
- una primera derivada del valor de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para
- 55 una ventana de tiempo especificada;
- una primera derivada del valor filtrado de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada, siendo el valor filtrado un valor filtrado por un filtro de mediana o un filtro lineal, ya sea un filtro de respuesta de impulso finito o un filtro de respuesta de impulso infinito;
- una segunda derivada del valor mediano de la conductividad del dializado es de menor tamaño que un segundo
- 60 umbral para una ventana de tiempo especificada;
- una segunda derivada del valor de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada;
- una segunda derivada del valor filtrado de conductividad del dializado es de menor tamaño que un primer umbral para una ventana de tiempo especificada;
- 65 - un cambio o un cambio relativo del valor de conductividad del dializado o una versión filtrada del valor de la conductividad desde que un punto anterior fijo en el tiempo está por debajo de un primer umbral;

- un cambio o el cambio relativo del valor de conductividad del dializado o una versión filtrada del valor de la conductividad desde que un intervalo de tiempo fijo hacia atrás está por debajo de un primer umbral;
- ha transcurrido un tiempo prefijado después de comenzar la circulación tanto de sangre como de fluido de diálisis en la unidad de filtración, en particular, siendo dicho tiempo prefijado no superior a 15 minutos;
- ha transcurrido un tiempo variable después de comenzar la circulación tanto de sangre como de fluido de diálisis en la unidad de filtración, siendo dicho tiempo variable función de al menos un parámetro del aparato,

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

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

11. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de control (12) está programada para calcular la conductividad inicial del plasma ya sea:

- basándose en la suma de al menos la conductividad inicial del dializado más una diferencia entre la conductividad de entrada y salida en la unidad de filtración ponderada por un factor de un caudal de dializado, en particular, la diferencia entre la conductividad de entrada y salida, también se pondera por un factor del caudal de sangre en las líneas de sangre; o
- basándose en la suma de al menos la conductividad inicial del fluido de diálisis fresco más una diferencia entre la conductividad de entrada y salida en la unidad de filtración ponderada por un factor del caudal de dializado, en particular, la diferencia entre la conductividad de entrada y salida en la unidad de filtración, también se pondera por un factor del aclaramiento del dializador.

12. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

en donde:

$\kappa_{p,1}$	primera estimación de conductividad del plasma;
Q_{do}	Caudal de dializado en la salida de la unidad de filtración;
Q_{best}	Caudal de sangre establecido en la entrada de la unidad de filtración;
$\kappa_{0,di}$	Conductividad del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una solución electrolítica pura;
$\kappa_{0,do}$	Conductividad del dializado a la salida de la unidad de filtración para una solución electrolítica pura;

13. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de control está configurada para calcular la conductividad del plasma de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

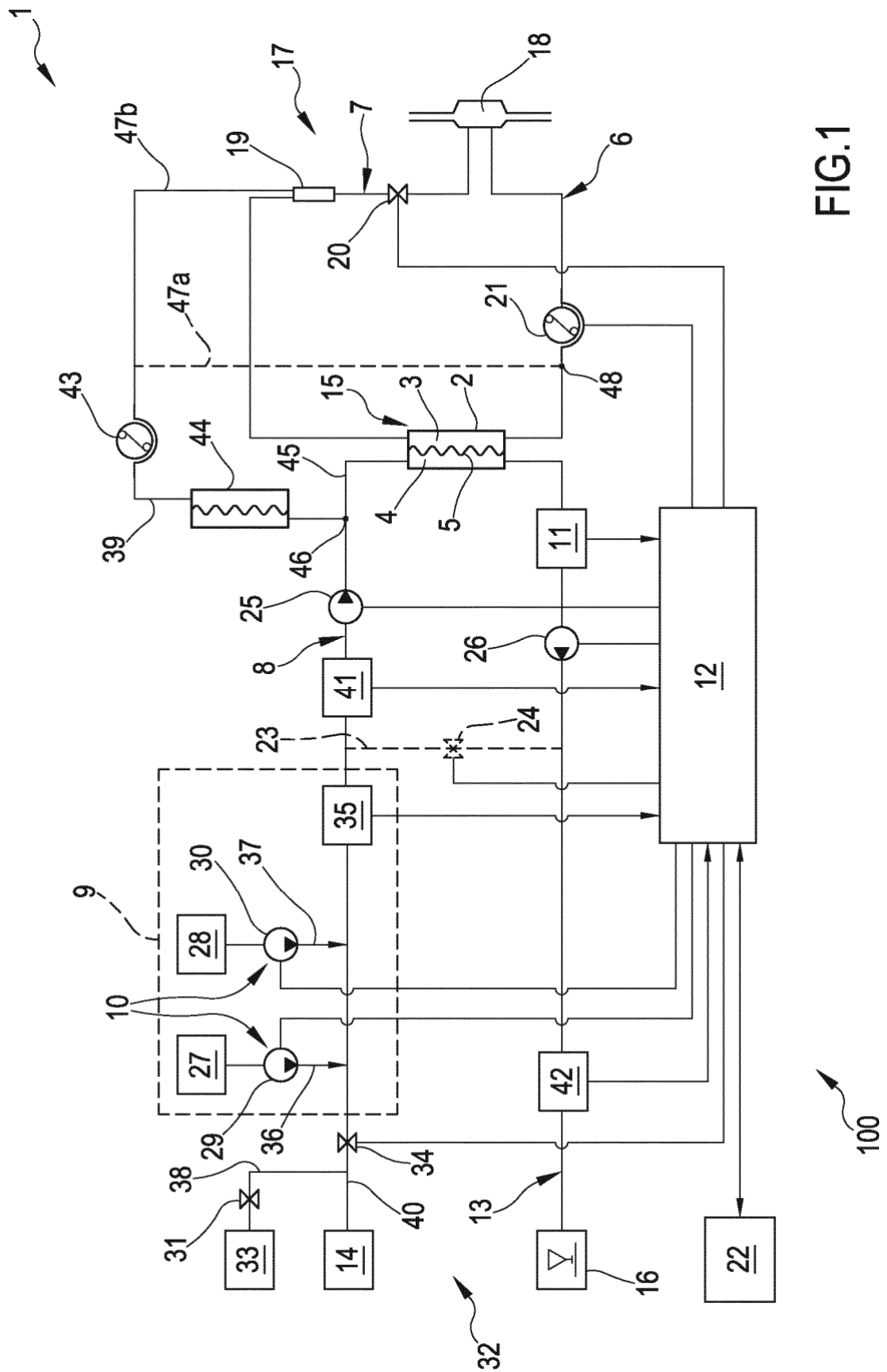
en donde:

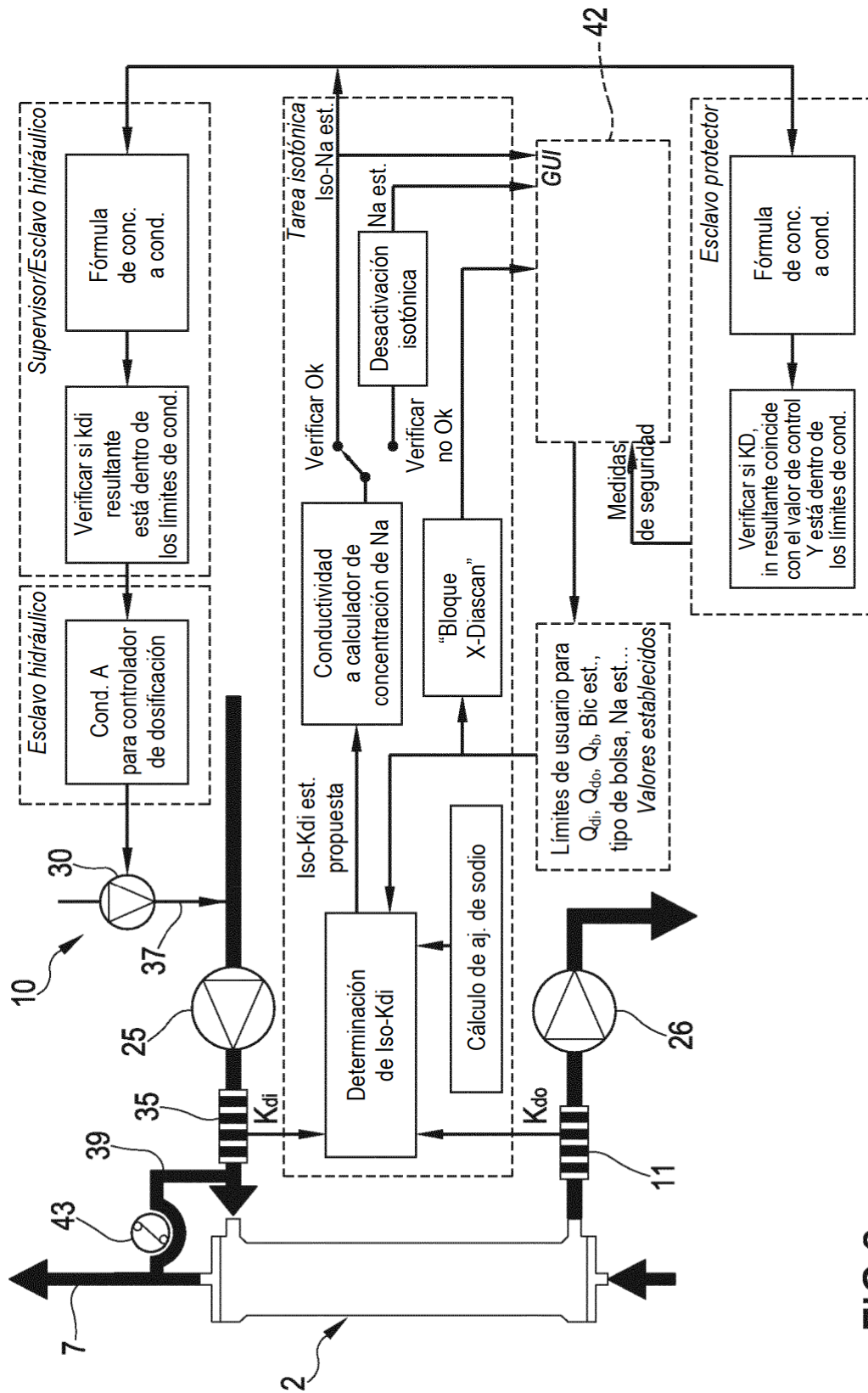
$\kappa_{p,1}$	primera estimación de conductividad del plasma;
Q_{do}	Caudal de fluido dializado en la salida de la unidad de filtración;
K_u	Aclaramiento de la unidad de filtración para urea;
$\kappa_{0,di}$	Conductividad del fluido de diálisis en la entrada de la unidad de filtración para una solución electrolítica pura;
$\kappa_{0,do}$	Conductividad del dializado a la salida de la unidad de filtración para una solución electrolítica pura;

14. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde después de calcular la conductividad inicial del plasma, la unidad de control está configurada para accionar los medios de regulación (10) para cambiar la composición del fluido de diálisis para alcanzar una conductividad del fluido de diálisis sustancialmente igual a la conductividad del plasma inicial calculada,

5 en donde después de establecer la conductividad del fluido de diálisis sustancialmente igual a la conductividad del plasma calculada, la unidad de control está configurada para ejecutar una segunda etapa de cálculo, basándose en una segunda conductividad inicial determinada del dializado y en una segunda conductividad correspondiente del fluido de diálisis en la línea de suministro (8), de una segunda estimación de la conductividad inicial del plasma, realizándose dicho cálculo de la segunda estimación manteniendo la conductividad del fluido de diálisis sustancialmente constante y sustancialmente igual a la conductividad del plasma calculada, y
10 en donde después de calcular la segunda estimación de la conductividad inicial del plasma, la unidad de control está configurada para accionar los medios de regulación (10) para cambiar la composición del fluido de diálisis y para establecer la conductividad del fluido de diálisis sustancialmente igual a dicha segunda estimación.

15 15. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la línea de suministro de diálisis (8) incluye además una línea de entrada (45) conectada a una entrada de la cámara secundaria (4), en un modo de tratamiento de HDF, estando configurada la unidad de control para hacer circular el fluido de diálisis a través de la cámara secundaria (4) de la unidad de filtración (2) para intercambiarlo con sangre, realizándose dicha circulación del fluido de diálisis a través de la línea de suministro de diálisis (8) hasta medir el valor inicial de dicho parámetro del dializado aguas abajo de dicha cámara secundaria usada para el cálculo de la conductividad inicial del plasma, manteniendo el valor de parámetro del fluido de diálisis sustancialmente constante.
20





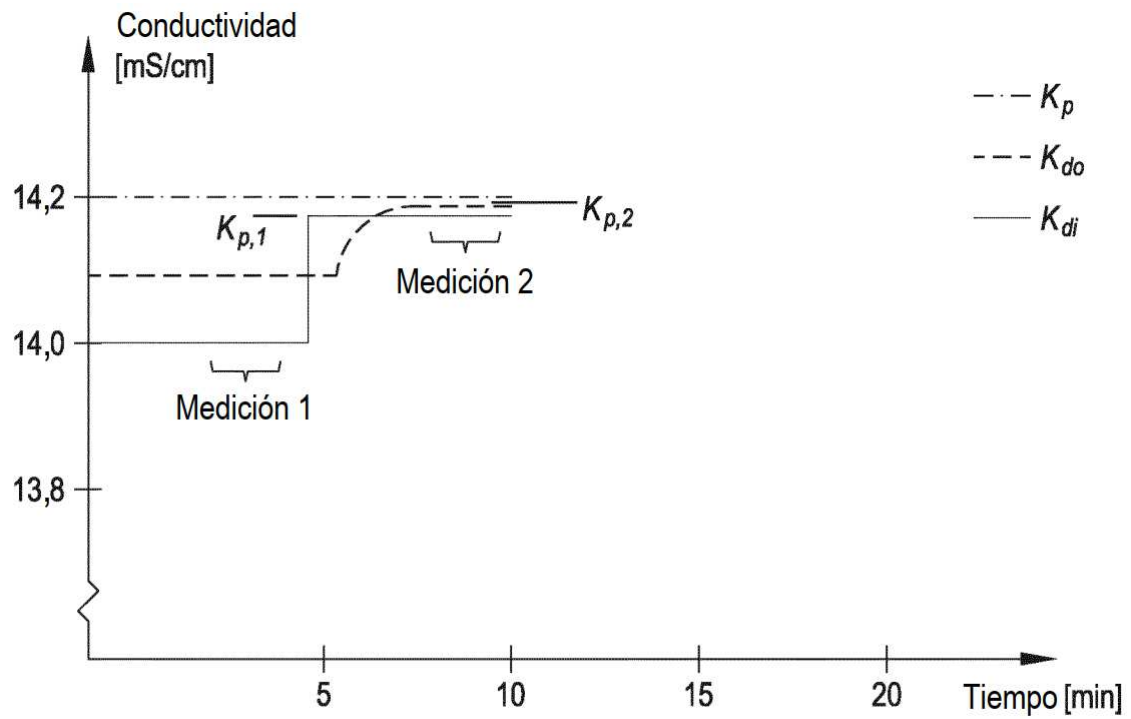


FIG.3

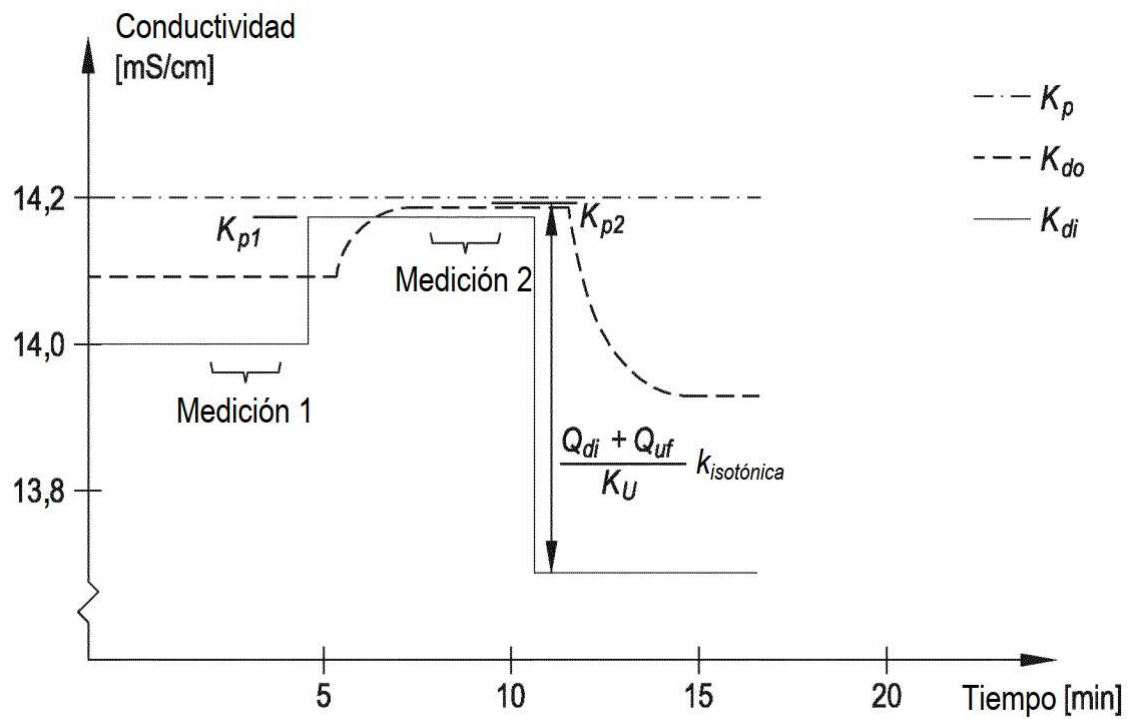


FIG.4