



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 464**

51 Int. Cl.:
A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99964666 .4**

86 Fecha de presentación : **23.12.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1144024**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2001**

54 Título: **Dispositivo para determinar el volumen de distribución de un componente sanguíneo durante un tratamiento extracorporeal de la sangre.**

30 Prioridad: **24.12.1998 DE 198 60 330**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es:
**Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kroner-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.H., DE**

72 Inventor/es: **Goldau, Rainer;
Graf, Thomas y
Gross, Malte**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 278 464 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

Dispositivo para determinar el volumen de distribución de un componente sanguíneo durante un tratamiento extracorporal de la sangre.

5 La invención se refiere a un dispositivo para determinar el volumen de distribución de un componente sanguíneo en el organismo de un ser vivo durante un tratamiento extracorporal de la sangre en conexión con un dispositivo para el tratamiento extracorporal de la sangre.

10 Una función esencial de los riñones del ser humano es la eliminación de las sustancias que deben eliminarse con la orina de la sangre y la regulación de la secreción de agua y electrolitos. La hemodiálisis representa un procedimiento de tratamiento para la compensación de disfunciones de los riñones relativas a la eliminación de las sustancias que deben eliminarse con la orina y el ajuste de la concentración de electrolitos en sangre.

15 En la hemodiálisis se conduce la sangre en un circuito extracorporal a través de la cámara sanguínea de un dializador, que está dividida mediante una membrana semipermeable de una cámara de líquido dializante. A través de la cámara de líquido dializante fluye un líquido dializante que contiene los electrolitos sanguíneos en una concentración determinada. La concentración (cd) de sustancia del líquido dializante corresponde a la concentración de la sangre de un individuo sano. Durante el tratamiento, la sangre del paciente y el líquido dializante se dirige por ambos lados de la membrana generalmente en corriente inversa con una tasa de flujo determinada (Qb o Qd). Las sustancias que deben eliminarse con la orina difunden a través de la membrana de la cámara sanguínea hacia la cámara para el líquido dializante, mientras que, al mismo tiempo, los electrolitos presentes en la sangre y en el líquido dializante difunden desde la cámara de mayor concentración hacia la cámara de menor concentración. Al aplicar una presión transmembrana, puede influirse adicionalmente en el intercambio de sustancias.

25 Para poder optimizar el procedimiento de tratamiento de la sangre, es necesaria la determinación de los parámetros de la hemodiálisis durante el tratamiento extracorporal (*in vivo*) de la sangre. Resulta interesante el valor de la eficacia de intercambio del dializador, que se representa mediante el denominado "aclaramiento" o "dialisancia D".

30 Por aclaramiento para una determinada sustancia K se designa cualquier volumen sanguíneo virtual (calculado) que se libera totalmente por minuto por una determinada sustancia en condiciones definidas en el dializador. La dialisancia D es un concepto más amplio para la determinación de la capacidad de eficacia de un dializador, en el que se tiene en cuenta la concentración de la sustancia eliminada en el líquido dializante. Además de estos parámetros para describir la capacidad de eficacia del dializador, también son importantes otros parámetros como los valores del porcentaje acuoso de la sangre, el volumen en sangre y la concentración de entrada de la sangre, etc.

40 La cuantificación instrumental-matemática del procedimiento de depuración de la sangre y la determinación de los parámetros anteriormente mencionados de la diálisis es relativamente compleja. En cuanto a los fundamentos de cálculo se remite a Sargent, J.A., Gotch, F.A., Principles and biophysics of dialysis, en: Replacement of Renal Function by Dialysis, C. Jacobs, C.M. Kjellstrand, K.M. Koch, J.F. Winchester (Hrsg.), Kluwer Academie Publisher, Dordrecht, 1996.

45 La dialisancia o el aclaramiento pueden determinarse para un electrolito dado, por ejemplo sodio, en una tasa de ultrafiltración de cero como sigue. La dialisancia D es igual a la relación entre el transporte en masa en la sangre para este electrolito ($Q_b \cdot (c_{bi} - c_{bo})$) y la diferencia de concentración de este electrolito entre la sangre y el líquido dializante en la entrada correspondiente del dializador ($c_{bi} - c_{di}$).

$$50 \quad D = Q_b \cdot \frac{c_{bi} - c_{bo}}{c_{bi} - c_{di}} \quad (1)$$

Debido a la compensación de masa se obtiene:

$$55 \quad Q_b \cdot (c_{bi} - c_{bo}) = -Q_d \cdot (c_{di} - c_{do}) \quad (2)$$

A partir de las dos ecuaciones anteriores (1) y (2) resulta:

$$60 \quad D = -Q_d \cdot \frac{c_{bi} - c_{bo}}{c_{bi} - c_{di}} \quad (3)$$

En (1) a (3) significan:

65 Q_b = flujo efectivo de sangre

Q_d = flujo de líquido dializante

cb = concentración de sustancia en sangre

cd = concentración de sustancia en el líquido dializante

5 i = entrada del dializador

o = salida del dializador

10 El flujo efectivo de sangre es el flujo del porcentaje de sangre en el que las sustancias que han de eliminarse están disueltas, es decir, se refiere al volumen de disolución (acuosa) para esta sustancia. Según la sustancia esto puede ser el flujo de agua plasmática o el flujo de suero sanguíneo, es decir el porcentaje de agua total en sangre total. Si se averigua el flujo Q_{vb} de sangre total, puede determinarse Q_b mediante un factor constante a partir de Q_{vb} .

15 Para el caso en el que la tasa Q_f de ultrafiltración no sea igual a cero, la dialisancia D se calcula como sigue:

$$D = \left[Q_d \frac{c_{do} - c_{di}}{c_{bi} - c_{di}} \right] \cdot \left[1 - \frac{Q_f}{Q_b} \right] + Q_f \quad (4a)$$

20 El porcentaje D_{diff} difusivo de la dialisancia se calcula entonces como sigue:

$$D_{diff} = \left[Q_d \frac{c_{do} - c_{di}}{c_{bi} - c_{di}} \right] \cdot \left[1 - \frac{Q_f}{Q_b} \right] \quad (4b)$$

25 Para sustancias iónicas debe tenerse en cuenta para la concentración de entrada de la sangre el coeficiente de Gibbs-Donnan. Se remite a este respecto al artículo anteriormente citado de Sargent y Gotch. Este factor de corrección se deja a un lado a continuación por motivos de simplicidad.

30 El documento DE 39 38 662 C2 (EP 0 428 927 A1) describe un procedimiento para la determinación *in vivo* de parámetros de la hemodiálisis, en el que la transferencia de electrolitos de dializado se mide en cada caso en dos concentraciones de entrada de dializado diferentes. Suponiendo que la concentración de entrada de la sangre es constante, la dialisancia se determina según el procedimiento conocido determinando la diferencia entre las diferencias de la concentración de iones en el líquido dializante en el lado de entrada y en el lado de salida del dializador en el momento de la primera y la segunda medición, dividiéndola entre la diferencia de la concentración de iones del líquido dializante en el lado de entrada en el momento de la primera medición y la segunda medición y multiplicándola por el flujo de líquido dializante.

40 Para poder realizar una afirmación sobre la dosis de diálisis en la hemodiálisis, resulta especialmente interesante el denominados parámetro "Kt/V". Para calcular este parámetro se constituye el producto del aclaramiento K y el tiempo t de tratamiento y se divide entre el volumen V de distribución de la sustancia que ha de eliminarse, normalmente urea.

45 El tiempo de tratamiento está predeterminado y es por lo tanto conocido. El aclaramiento puede extraerse de las tablas del tipo de dializador empleado o también puede averiguarse online (documento DE 39 38 662 C2). El volumen de distribución de una sustancia puede determinarse principalmente mediante una medición de la dilución normal, en la que se inyecta al paciente un líquido marcador medido con precisión y se mide su concentración uniforme en sangre después de un tiempo de distribución suficiente. Esto resulta, sin embargo, demasiado costoso para un procedimiento rutinario, que debe aplicarse por ejemplo tres veces a la semana.

50 Por tanto, el volumen V de distribución se averigua normalmente mediante fórmulas estimativas empíricas que se ocupan de parámetros tales como el tamaño corporal y el peso del paciente que va a recibir tratamiento. Sin embargo el valor averiguado para V es muy impreciso.

55 Por el documento WO 98/55166 se conoce un procedimiento para la determinación de la masa de un componente, por ejemplo urea en sangre, en el que se mide la concentración del componente en el líquido dializante aguas abajo del dializador durante el tratamiento. La masa del componente se averigua a partir de la modificación de la concentración en el tiempo. El volumen de distribución debe calcularse a partir de la masa del componente. Es desventajoso que la determinación del volumen de distribución no se obtenga de manera continua, sino sólo al final de una etapa de tratamiento.

60 La invención se basa en el objetivo de proporcionar un dispositivo que permite una determinación rápida y automática del volumen de distribución de un componente sanguíneo en el organismo de un ser vivo durante un tratamiento extracorporal de la sangre.

65 La solución de este objetivo se obtiene según la invención con las características indicadas en la reivindicación 1.

La determinación del volumen de distribución de un componente sanguíneo en el organismo de un ser vivo durante un tratamiento extracorporeal de la sangre se basa en la modificación de la concentración del componente sanguíneo en el líquido dializante en el trayecto del líquido dializante durante el tratamiento de la sangre y en la medición de la concentración de la sustancia en el líquido dializante aguas abajo del dializador. La concentración del componente sanguíneo en el líquido dializante se modifica en el trayecto del líquido dializante aguas arriba del dializador. La concentración de la sustancia debería ajustarse en este caso al valor fisiológicamente razonable.

Siempre que se conozca la modificación de la concentración de la sustancia aguas arriba del dializador, puede prescindirse de su medición. De lo contrario, la concentración de la sustancia se mide no sólo aguas abajo sino también aguas arriba del dializador.

La concentración de una sustancia en el líquido dializante aguas arriba o aguas abajo del dializador se denomina también concentración cdi de entrada o concentración cdo de salida del líquido dializante. Una desviación de la concentración de entrada del líquido dializante de la concentración cbi de entrada de la sangre conduce a una modificación de la concentración cbi de entrada de la sangre en el dializador, puesto que la sustancia medida se desplaza hacia o desde el lado de la sangre. A partir de la modificación de la concentración de entrada de la sangre en el tiempo se deriva entonces el volumen de distribución de esta sustancia en sangre.

Para la determinación del volumen de distribución de sodio en sangre se mide preferiblemente la conductividad del líquido dializante como magnitud característica física o química. A este respecto pueden emplearse los detectores de conductividad conocidos.

A partir del volumen de distribución de sodio puede derivarse el volumen de distribución de la urea, puesto que el volumen de distribución de la urea corresponde esencialmente al volumen de distribución de sodio.

Una vez determinado el volumen de distribución de la urea, puede calcularse el denominado parámetro "Kt/V", pudiendo o bien averiguarse el aclaramiento K según el procedimiento conocido por el documento DE 39 38 662 C2 o bien extraerse de las tablas correspondientes para el tipo de dializador individual.

En el cálculo del volumen V de distribución se parte en primer lugar de la siguiente ecuación de compensación de masas:

$$\int_0^{\Delta t} Q_d * c_{di}(t') dt' - \int_0^{\Delta t} (Q_d + Q_f) * c_{do}(t') dt' = V(t + \Delta t) * c_{bi}(t + \Delta t) - V(t) * c_{bi}(t) \quad (5)$$

La ecuación (5) expresa cómo varía la concentración cbi de la sangre debido al desplazamiento de sustancias en o desde la sangre. Si se divide la ecuación (5) entre Δt y se considera entonces el valor límite Δt → 0, entonces la compensación de masas integral se convierte según la ecuación (5) en una compensación de masas diferencial:

$$Q_d * c_{di}(t) - (Q_d + Q_f) * c_{do}(t) = c_{bi}(t) \frac{dV(t)}{dt} + V(t) \frac{dc_{bi}(t)}{dt} \quad (6)$$

Despejando dcbi(t)/dt y con dV(t)/dt = -Qf, se obtiene la ecuación (7):

$$\frac{dc_{bi}}{dt} = \frac{Q_d * c_{di}(t) - (Q_d + Q_f) * c_{do}(t) + Q_f * c_{bi}(t)}{V(t)} \quad (7)$$

La ecuación (7) representa la base para las consideraciones posteriores, al tomarse como premisa que la evolución en el tiempo de cdi(t) conduce a una modificación de cbi(t) y el tiempo de medición condiciona una mezcla suficiente en la sangre del paciente.

Un análisis de la ecuación (7) puede realizarse de las más diversas formas. Si se supone que durante la fase de medición cdi(t)=const así como cdo(t) ≈ const y cbi(t) ≈ const, lo que se cumple adecuadamente para el caso de un

gradiente de concentración entre ambos líquidos que varía durante el tiempo de medición sólo de manera insignificante (es decir, el contador en (7) varía sólo de manera insignificante), entonces para el intervalo de tiempo $t + \Delta t$ se aplica:

$$V(t) = \frac{(Q_d * c_{di}(t) - (Q_d + Q_f) * c_{do}(t) + Q_f * c_{bi}(t)) \Delta t}{c_{bi}(t + \Delta t) - c_{bi}(t)} \quad (8)$$

La concentración de la sustancia del líquido dializante aguas arriba del dializador aumenta súbitamente desde un valor inicial hasta un valor predeterminado, para entonces reducirse súbitamente hasta un valor predeterminado, después de lo cual vuelve ajustarse el valor inicial. Si el valor por el que se reduce la concentración de la sustancia es el doble del valor por el que se aumenta la concentración de la sustancia, y el intervalo de tiempo en el que aumenta la concentración de la sustancia es igual al intervalo de tiempo en el que se reduce la concentración de la sustancia, existe una evolución simétrica en el tiempo que simplifica el análisis puesto que al reducirse la concentración de la sustancia se compensa su aumento. Para no tener que suministrar ni extraer cantidades innecesarias de, por ejemplo, sodio durante el tratamiento, el valor de salida de la concentración de la sustancia en el líquido dializante, que se modifica durante la medición, debería corresponder al valor en sangre.

Para el caso de un pulso no simétrico para las dos evoluciones rectangulares, puede calcularse la modificación de la concentración en sangre en el tiempo exactamente mediante una formación de proporciones de superficies integrales.

La determinación del volumen de distribución se simplifica ventajosamente todavía más porque, durante la medición el volumen del líquido dializante que fluye en el dializador es igual al volumen del líquido que fluye desde el dializador. Esto puede lograrse con los dispositivos de compensación conocidos. Sin embargo también es posible averiguar el volumen de distribución durante una ultrafiltración continua de la sangre.

El volumen de distribución de un componente sanguíneo en el organismo de un ser vivo también puede determinarse sin averiguar la modificación en el tiempo de la concentración del componente en sangre de manera explícita.

A continuación se explica con más detalle un ejemplo de realización de un dispositivo de hemodiálisis con un dispositivo para la determinación del volumen de distribución de la urea teniendo en cuenta los dibujos.

Muestran:

la figura 1, una representación esquemática simplificada del dispositivo de hemodiálisis con el dispositivo para la determinación del volumen de distribución de la urea y

la figura 2, la evolución en el tiempo de la concentración de entrada y de salida del líquido dializante.

El dispositivo para la determinación del volumen de distribución de la urea puede constituir una unidad separada. Sin embargo también puede formar parte de un dispositivo de hemodiálisis, puesto que algunos componentes del dispositivo para la determinación del volumen de distribución de la urea ya se encuentran en los dispositivos de diálisis conocidos. A continuación se describe el dispositivo para la determinación del volumen de distribución de la urea junto con los componentes esenciales del dispositivo de diálisis.

El dispositivo de hemodiálisis presenta un dializador 1 que está dividido mediante una membrana 2 semipermeable en una cámara 3 sanguínea y una cámara 4 de líquido dializante. La entrada de la cámara sanguínea está unida a un extremo de un conducto 5 de suministro de sangre, en el que se conecta una bomba 6 sanguínea, mientras que la salida de la cámara 3 sanguínea está unida a uno de los extremos de un conducto 7 de extracción de sangre, en el que se conecta una cámara 8 de goteo.

El sistema de líquido dializante del dispositivo de hemodiálisis comprende un dispositivo 9 para la preparación del líquido dializante, con el que pueden fijarse diferentes composiciones del líquido dializante (dosis de electrolitos). El dispositivo 9 de preparación presenta un dispositivo 17 para modificar la concentración de la sustancia del líquido dializante, preferiblemente de la concentración de sodio. Está previsto además un dispositivo de compensación que comprende dos cámaras de compensación conectadas en paralelo, que están subdivididas a su vez en dos mitades de cámara de compensación. Por motivos de una mejor claridad se representan en este caso sólo las dos mitades de cámara de compensación de una cámara de compensación. A través de la primera sección 10a de un conducto 10 de suministro de líquido dializante se une el dispositivo 9 de preparación con la entrada de la primera mitad 11a de cámara del dispositivo 11 de compensación. La segunda sección 10b del conducto 10 de suministro de líquido dializante une la salida de la primera mitad 11a de cámara de compensación con la entrada de la cámara 4 de líquido dializante. La salida de la cámara 4 de líquido dializante se une a través de la primera sección 12a de un conducto 12 de extracción de líquido dializante con la entrada de la segunda mitad 11b de cámara de compensación. En la primera sección 12a del conducto 12 de extracción de líquido dializante se conecta una bomba 13 de líquido diali-

ES 2 278 464 T3

zante. La salida de la segunda mitad 11b de cámara de compensación se une a través de la segunda sección 12b del conducto 12 de extracción de líquido dializante con un orificio 14 de salida. Aguas arriba de la bomba 13 de líquido dializante se bifurca del conducto 12 de extracción de líquido dializante un conducto 15 de ultrafiltración, que también conduce al orificio 14 de salida. En el conducto 15 de ultrafiltración está conectada una bomba 16 de ultrafiltración.

El dispositivo de hemodiálisis comprende además una unidad 18 de control central que está unida a través de líneas 19 a 22 de control con la bomba 6 sanguínea, la bomba 13 de líquido dializante, la bomba 16 de ultrafiltración y el dispositivo 17 para modificar la concentración de sodio del líquido dializante.

Durante el tratamiento de diálisis, la sangre del paciente fluye a través de la cámara 3 sanguínea y el líquido dializante, a través de la cámara 4 de líquido dializante del dializador 1. Puesto que el dispositivo 11 de compensación está conectado en el trayecto del líquido dializante, sólo puede fluir tanto líquido dializante a través del conducto 10 de suministro de líquido dializante como líquido dializante pueda extraerse a través del conducto 12 de extracción de líquido dializante. Con la bomba 16 de ultrafiltración puede extraerse líquido del paciente, predeterminando la unidad de control la tasa de ultrafiltración deseada.

Para la determinación de la concentración de la sustancia del líquido dializante en la entrada del dializador 1 (concentración c_{di} de entrada del líquido dializante) y la concentración de la sustancia del líquido dializante en la salida del dializador (concentración c_{do} de salida del líquido dializante), se dispone en el conducto 10 de suministro y en el conducto 12 de extracción aguas arriba o aguas abajo del dializador 1, respectivamente, un dispositivo 23, 24 de medición. El dispositivo 23, 24 de medición para la determinación de la concentración de entrada y de salida del líquido dializante presentan detectores de conductividad que miden preferiblemente la conductividad corregida en temperatura del líquido dializante y, con ello, principalmente, la concentración de Na. En lugar de detectores de conductividad también pueden disponerse en el trayecto del líquido dializante detectores ópticos u otros, por ejemplo detectores enzimáticos, para medir la concentración de entrada y de salida del líquido dializante.

La unidad 29 de cálculo y de análisis está unida a través de una línea 32 de datos con la unidad 18 de control, para poder recibir las tasas Q_b , Q_d de flujo para la bomba 6 sanguínea y 13 de líquido dializante.

Los dispositivos 23, 24 de medición están unidos a través de líneas 25, 26 de datos con una unidad 27 de memoria. La unidad 27 de memoria recibe los valores de medición de los detectores y los almacena en sucesión temporal. A través de una línea 28 de datos se alimentan los datos de medición a una unidad 29 de cálculo y de análisis, que determina en un ordenador digital (microprocesador), a partir de los datos obtenidos, el volumen de distribución de la urea. El volumen de distribución de la urea se muestra en una unidad 30 de salida, que está unida con una línea 31 de datos con la unidad 29 de cálculo y de análisis.

Para la determinación del volumen de distribución de la urea, el dispositivo trabaja como sigue:

al inicio de la medición, la unidad 18 de control detiene la bomba 16 de ultrafiltración, de manera que la tasa de ultrafiltración es igual a 0. Para el flujo de sangre y de líquido dializante la unidad de control da las tasas Q_b y Q_d de flujo.

El líquido dializante fluye a través de la cámara de líquido dializante con una tasa Q_d de flujo predeterminada por el número de revoluciones de la bomba 13 y la concentración c_{di} de entrada del líquido dializante ajustada con el dispositivo 17, que detecta el dispositivo 23 de medición dispuesto aguas arriba del dializador. La concentración c_{do} de salida del líquido dializante que se ajusta en la diálisis la detecta el dispositivo 24 de medición dispuesto aguas abajo del dializador.

El dispositivo 17 ajusta una concentración $c_{di}(t)$ de entrada del líquido dializante que tiene la evolución en el tiempo mostrada en la figura 2. Partiendo de un valor c_{di0} habitual para el tratamiento de diálisis, que corresponde o al menos se aproxima al valor de la concentración c_{bi0} de sodio en sangre aguas arriba del dializador, se aumenta la concentración de entrada en el momento t_0 al valor c_{di1} . En el momento t_1 , se reduce la concentración de entrada al valor c_{di2} para volver a ajustarlo en el momento t_2 al valor c_{di0} inicial.

La figura 2 muestra en líneas discontinuas la evolución en el tiempo de la concentración $c_{do}(t)$ de salida del líquido dializante que se ajusta aguas abajo del dializador. Para $t < t_0$ es $c_{do} = c_{do0}$. Al final del intervalo de tiempo $t_0 < t < t_1$ se ajusta en la salida del dializador un valor c_{do1} , mientras que al final del intervalo $t_1 < t < t_2$ en la salida del dializador se ajusta un valor c_{do2} . Para $t > t_2$, la concentración de salida del líquido dializante vuelve a adoptar con suficiente precisión el valor de la concentración de entrada del líquido dializante.

La concentración de entrada y la concentración de salida del líquido dializante muestran una evolución simétrica en el tiempo. El valor por el que se reduce la concentración de entrada es el doble de grande que el valor por el que se aumenta la concentración de entrada. El intervalo de tiempo $t_1 - t_0$ es igual al intervalo de tiempo $t_2 - t_1$. Los intervalos de tiempo se miden de tal manera que, en cada caso, se ajustan valores estables para c_{do} . Puesto que la evolución es simétrica, el desplazamiento de electrolitos provocado por el primer intercambio a través de la membrana del dializador vuelve a compensarse.

ES 2 278 464 T3

Mientras se modifica la concentración de entrada del líquido dializante, se miden las concentraciones cdi_0, cdo_0 de entrada y de salida del líquido dializante dentro del intervalo de tiempo $t < t_0$, cdi_1, cdo_1 dentro del intervalo de tiempo $t_0 < t < t_1$ y cdi_2, cdo_2 dentro del intervalo de tiempo $t_1 < t < t_2$ y se almacenan en la unidad 27 de memoria. A este respecto se tiene en cuenta que los valores para cdo se han desplazado en el tiempo en un tiempo t_d de retardo con respecto a los de cdi .

Puesto que el desplazamiento de electrolitos provocado por el primer intercambio a través de la membrana de diálisis vuelve a compensarse en el caso simétrico, se aplica:

$$cdi_0 = cbi_0 = cbi_2 \quad (9)$$

en la que con el índice, en cada caso, se designan momentos directamente antes de la modificación de cdi , como t_0 , y t_1 y t_2 .

La modificación en el tiempo de la concentración Δcbi de entrada de la sangre se calcula como sigue:

$$\Delta cbi = cbi_1 - cbi_0 \quad (10)$$

Suponiendo que se ajusta una tasa de ultrafiltración de cero ($Q_f=0$) y con el supuesto de que la dialisancia D no varía durante la medición, la unidad 29 de cálculo y análisis calcula Δcbi a partir de los valores $cdi_0, cdo_0, cdi_1, cdo_1$ y cdi_2, cdo_2 almacenados así como de la tasa Q_d de flujo de líquido dializante ajustada basándose en las siguientes ecuaciones:

$$D = \frac{[(cdo_0 - cdi_0) - (cdo_1 - cdi_1)] Q_d}{(cbi_0 - cdi_0) - (cbi_1 - cdi_1)} \quad (11)$$

$$D = \frac{[(cdo_1 - cdi_1) - (cdo_2 - cdi_2)] Q_d}{(cbi_1 - cdi_1) - (cbi_2 - cdi_2)} \quad (12)$$

$$D = \frac{[(cdo_0 - cdi_0) - (cdo_2 - cdi_2)] Q_d}{(cbi_0 - cdi_0) - (cbi_2 - cdi_2)} \quad (13)$$

En estas tres ecuaciones sólo se desconocen D y Δcbi . La unidad de cálculo averigua estos parámetros o bien a partir de dos ecuaciones de éstas, a partir de valores medios de cada una de las combinaciones de parejas, o bien a partir de un cálculo de variaciones, que las tres ecuaciones intentan cumplir lo mejor posible. En caso de conocer D , puede recurrirse a esto para una optimización adicional.

Una vez averiguadas D y Δcbi , se calcula el volumen V de distribución de sodio en la unidad de cálculo según la ecuación (8), siendo $\Delta cbi = cbi(t+\Delta t) - cbi(t)$ y $\Delta t = t_1 - t_2$.

A este respecto, la unidad 29 de cálculo y análisis lee los valores de medición almacenados en su sucesión temporal durante la medición para la concentración $cdi(t), cdo(t)$ de entrada y de salida del líquido dializante de la unidad 27 de memoria. Preferiblemente se detectan las señales de medición de los detectores de conductividad, realizándose el cálculo con una calculadora digital.

Con el supuesto de que el volumen de distribución de sodio averiguado es esencialmente igual que el volumen de distribución de la urea, se determina el volumen de distribución de la urea y se indica en la unidad 30 de salida. A partir del aclaramiento K y el tiempo t de tratamiento conocidos y el volumen V de distribución de la urea averiguado, la unidad 29 de cálculo y de análisis calcula el parámetro "Kt/V", que cuantifica la dosis de diálisis. El parámetro "Kt/V" se indica también en la unidad 30 de salida.

Por los motivos anteriormente mencionados, la modificación temporal de la concentración de entrada del líquido dializante debería ser simétrica. Si se emplean, no obstante, pulsos no simétricos, ya no puede suponerse que $cbi_0 = cbi_2$. En este caso se aplica:

$$cbi_2 = cbi_0 + \Delta cbi(I_1 + I_2)/I_1 \quad (14)$$

ES 2 278 464 T3

$$I_1 = \int_0^{t_1} [c_{di}(t) - c_{do}(t + t_d)] dt \quad (15)$$

$$I_2 = - \int_{t_1}^{t_2} [c_{di}(t) - c_{do}(t + t_d)] dt \quad (16)$$

5

10

15

El tiempo t_d de retardo es el tiempo tras el cual se aumenta la concentración de salida del líquido dializante después del aumento de la concentración de entrada del líquido dializante. El tiempo t_d de retardo se calcula a partir de la evolución en el tiempo medida de las concentraciones $c_{di}(t)$ y $c_{do}(t)$ de entrada y de salida. En la figura 2 puede observarse que para el caso de una evolución simétrica de c_{di} , las superficies I_1 e I_2 integrales son casi iguales, con lo cual, al igual que se ha supuesto antes, $c_{bi_2} = c_{bi_0}$.

20

El cálculo del volumen de distribución de sodio vuelve a realizarse en la unidad 29 de cálculo y de análisis según las ecuaciones (11) a (13), aplicándose ahora sin embargo $c_{bi_2} = c_{bi_0} + \Delta c_{bi}(I_1 + I_2)/I_1$. Para la formación de las integrales I_1 e I_2 , la unidad de cálculo y de análisis dispone de integradores.

Si se ultrafiltra durante la medición, el volumen de distribución de sodio se determina sólo cuando se conocen los valores $c_{bi_{1,2}}$ para la concentración de entrada de la sangre.

25

A este respecto, antes de la medición del volumen de distribución puede determinarse la concentración c_{bi} de entrada de la sangre, tal como se describe en el documento DE 39 38 662 C2 individualmente, al que se hace referencia expresamente. En este sentido es suficiente averiguar un valor medio para $c_{bi_{0,1,2}}$.

La unidad 29 de cálculo y de análisis determina ahora Δc_{bi} basándose en las siguientes ecuaciones:

30

$$D_{diff} = \frac{[(c_{do_0} - c_{di_0}) - (c_{do_1} - c_{di_1})]Q_d + [(c_{bi_1} - c_{do_1}) - (c_{bi_0} - c_{do_0})]Q_f}{\left(1 - \frac{Q_f}{Q_b}\right)[(c_{bi_0} - c_{di_0}) - (c_{bi_1} - c_{di_1})]} \quad (17)$$

35

$$D_{diff} = \frac{[(c_{do_1} - c_{di_1}) - (c_{do_2} - c_{di_2})]Q_d + [(c_{bi_2} - c_{do_2}) - (c_{bi_1} - c_{do_1})]Q_f}{\left(1 - \frac{Q_f}{Q_b}\right)[(c_{bi_1} - c_{di_1}) - (c_{bi_2} - c_{di_2})]} \quad (18)$$

40

$$D_{diff} = \frac{[(c_{do_0} - c_{di_0}) - (c_{do_2} - c_{di_2})]Q_d + [(c_{bi_2} - c_{do_2}) - (c_{bi_0} - c_{do_0})]Q_f}{\left(1 - \frac{Q_f}{Q_b}\right)[(c_{bi_0} - c_{di_0}) - (c_{bi_2} - c_{di_2})]} \quad (19)$$

45

D_{diff} representa el porcentaje difusivo de la dialisancia.

50

La modificación en el tiempo de la concentración Δc_{bi} de entrada de la sangre se determina ahora de manera similar al caso $Q_f=0$ a partir de las ecuaciones (17) a (19). Entonces se calcula el volumen de distribución de sodio de nuevo según la ecuación (8). A partir del volumen de distribución de sodio, la unidad 29 de cálculo y de análisis determina por tanto de nuevo el volumen de distribución de la urea.

55

La determinación del volumen V de distribución de un componente sanguíneo en el organismo de un ser vivo puede realizarse sin embargo también en la unidad 29 de cálculo y de análisis, sin averiguar explícitamente la modificación temporal de la concentración Δc_{bi} del componente en sangre. A este respecto, el dispositivo 17 ajusta de nuevo la evolución mostrada en la figura 2 para la concentración $c_{di}(t)$ de entrada del líquido dializante. Los momentos "inicio", "final de la fase alta" y "final de la fase baja" se indican de nuevo con los índices 0, 1 o 2. A partir de la concentración de entrada y la concentración de salida del líquido dializante en los momentos i, j , puede calcularse la dialisancia D como sigue:

65

$$D_{i,j} = \left(1 - \frac{c_{do_i} - c_{do_j}}{c_{di_i} - c_{di_j}}\right) (Q_d + Q_f) \quad \begin{matrix} \text{índice de} \\ \text{tiempo} \end{matrix} \quad i \neq j \quad (20)$$

ES 2 278 464 T3

La ecuación anterior se deduce suponiendo que el sodio en plasma es constante. Sin embargo este no es el caso debido a la transferencia de sales. Sin este supuesto, se calcula la dialisancia como sigue:

$$D_{i,j} = \frac{[(cdo_i - cdi_i) - (cdo_j - cdi_j)]Qd + [(cbij - cdo_j) - (cbii - cdo_i)]Qf}{(cbii - cdi_i) - (cbij - cdi_j)} + Qf \quad (21)$$

De manera análoga, el porcentaje difusivo de la dialisancia D_{diff} para una concentración constante de sodio en plasma es como sigue:

$$D_{diff,i,j} = \frac{[(cdo_i - cdi_i) - (cdo_j - cdi_j)]Qd + (cdo_i - cdo_j)Qf}{\left(1 - \frac{Qf}{Qb}\right)[(cdij - cdi_i)]} \quad (22)$$

Si se obvia el supuesto, el porcentaje difusivo de la dialisancia D_{diff} se calcula como sigue:

$$D_{diff,i,j} = \frac{[(cdo_i - cdi_i) - (cdo_j - cdi_j)]Qd + [(cbij - cdo_j) - (cbii - cdo_i)]Qf}{\left(1 - \frac{Qf}{Qb}\right)[(cbii - cdi_i) - (cbij - cdi_j)]} \quad (23)$$

En ensayos se ha demostrado que, para el perfil de etapas mostrado en la figura 2, las ecuaciones (20) o (22) son una buena aproximación para las ecuaciones (21) o (23) para $i = 1$ y $j = 2$.

Si se comparan ahora los valores para la dialisancia, que tienen en cuenta la transferencia de electrolitos, con los que resultan de una concentración cbi constante de entrada de la sangre, así puede determinarse el volumen V de distribución.

A partir de los valores de medición almacenados, la unidad 29 de cálculo y de análisis para la determinación del volumen V de distribución calcula en primer lugar, según las ecuaciones (20) y (22) para la dialisancia D y el porcentaje difusivo de la dialisancia D_{diff} , los valores $D_{0,1}$, $D_{1,2}$ y $D_{diff1,2}$. Preferiblemente, al registrar las magnitudes de medición cdi y cdo se ajusta una tasa Qf de ultrafiltración de 0.

Después de averiguar los valores anteriores, la unidad de cálculo y de análisis calcula entonces el volumen de distribución del componente sanguíneo según la siguiente ecuación:

$$V(t_1) = \left(\frac{D_{0,1}}{D_{1,2} - D_{0,1}} + 1 \right) \cdot \left(\frac{D_{diff1,2}(t_1 - t_0)(cdi_1 - cbi_0)}{cdi_1 - cdi_0} \right) \quad (24)$$

Para una tasa constante de ultrafiltración puede calcularse el volumen V de distribución para cualquier momento t como sigue:

$$V(t) = V(t_1) + Qf(t_1 - t)$$

La concentración del componente cbi_0 en sangre (concentración de entrada de la sangre) se determina previamente según la ecuación (4a) o (4b). Después de que la unidad de cálculo y de análisis haya determinado concretamente la dialisancia, la concentración cbi buscada es la única incógnita.

Las ecuaciones anteriores muestran que una determinación de la modificación en el tiempo de la concentración de entrada de la sangre no es explícitamente necesaria. Basta con la determinación de esta magnitud en el momento t_0 .

La ecuación (24) se ha desarrollado bajo el supuesto de que las magnitudes de medición sólo se toman pocos minutos después de una modificación de la concentración de entrada del líquido dializante y se ajusta un desplazamiento de electrolitos proporcional con el tiempo a través de la membrana del dializador. Además, se supuso que ha no ha

ES 2 278 464 T3

de considerarse la recirculación en la fístula del paciente. Para ampliar el ámbito de validez temporal y para tener en cuenta la recirculación pueden tenerse en cuenta además factores de corrección averiguados empíricamente a_i para $D_{0,1}$, $D_{1,2}$ y $D_{diff1,2}$ en la ecuación (24). El cálculo se realiza entonces según la siguiente ecuación:

5

$$V(t_1) = \left(\frac{a_1 D_{0,1}}{a_2 D_{1,2} - a_1 D_{0,1}} + 1 \right) \cdot \left(\frac{a_3 D_{diff1,2} (t_1 - t_0) (cdi_1 - a_4 c_{bio})}{cdi_1 - cdi_0} \right) \quad (25)$$

10

En ensayos se ha demostrado que la precisión de la medición es especialmente elevada cuando el flujo Q_b , Q_d de sangre y líquido dializante es alto.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Dispositivo para determinar el volumen de distribución de un componente sanguíneo en el organismo de un ser vivo durante un tratamiento extracorporeal de la sangre realizado con un dispositivo de tratamiento extracorporeal de la sangre, en el que la sangre que ha de tratarse fluye en un circuito extracorporeal a través de la cámara (3) sanguínea de un dializador (1) dividido mediante una membrana (2) semipermeable en la cámara sanguínea y una cámara (4) de líquido dializante y el líquido dializante fluye en un trayecto de líquido dializante a través de la cámara de líquido dializante del dializador, con

10 un dispositivo (17) para modificar la concentración (cdi) del componente sanguíneo en el líquido dializante en el trayecto de líquido dializante aguas arriba del dializador

15 un dispositivo (24) de medición para detectar la concentración (cdo) de la sustancia en el líquido dializante en el trayecto del líquido dializante aguas abajo del dializador

20 una unidad (29) de cálculo y de análisis, configurada de tal manera que, a partir de una modificación de la concentración del componente sanguíneo en el líquido dializante en el trayecto del líquido dializante aguas abajo del dializador, que se atribuye a la modificación de la concentración del componente sanguíneo en la sangre debido a una modificación de la concentración de la sustancia en el líquido dializante aguas arriba del dializador, puede determinarse el volumen V de distribución del componente sanguíneo,

25 **caracterizado** porque la unidad (29) de cálculo y de análisis se configura adicionalmente de tal manera que la unidad de cálculo y de análisis tiene en cuenta una modificación de la concentración del componente sanguíneo en el líquido dializante aguas arriba del dializador (1) generada por el dispositivo (17) para la modificación de la concentración de la sustancia, aumentando súbitamente la concentración de la sustancia desde un valor inicial hasta un valor predeterminado y reduciéndola luego súbitamente hasta un valor predeterminado, tras lo cual vuelve a ajustarse el valor inicial.

30 2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se prevé un segundo dispositivo (23) de medición para detectar la concentración (cdi) del componente sanguíneo en el líquido dializante en el trayecto del líquido dializante aguas arriba del dializador (1).

35 3. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado** porque los dispositivos (23, 24) primero y segundo de medición para detectar la concentración de la sustancia presentan un detector de conductividad, un detector óptico o un detector de enzimas, dispuesto en el trayecto del líquido dializante aguas abajo o aguas arriba del dializador.

40 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el dispositivo (17) para la modificación de la concentración de la sustancia se configura de tal manera que se aumenta la concentración del componente sanguíneo en un momento t_0 desde un primer valor cdi_0 predeterminado hasta un segundo valor cdi_1 predeterminado, se reduce en un momento $t_1 > t_0$ hasta un tercer valor cdi_2 predeterminado, y se aumenta en un momento $t_2 > t_1$ hasta un cuarto valor cdi_0 predeterminado, que es igual al primer valor, siendo el valor por el que se aumenta la concentración de la sustancia, la mitad del valor por el que se reduce la concentración de la sustancia.

45 5. Dispositivo según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el intervalo $t_1 - t_0$ de tiempo es igual al intervalo $t_2 - t_1$ de tiempo.

50 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se prevé un dispositivo (10) de compensación, con el que puede compensarse el líquido dializante de tal manera que el volumen del líquido dializante que fluye durante la medición en el dializador (1) es igual al volumen del líquido dializante que fluye desde el dializador.

55

60

65

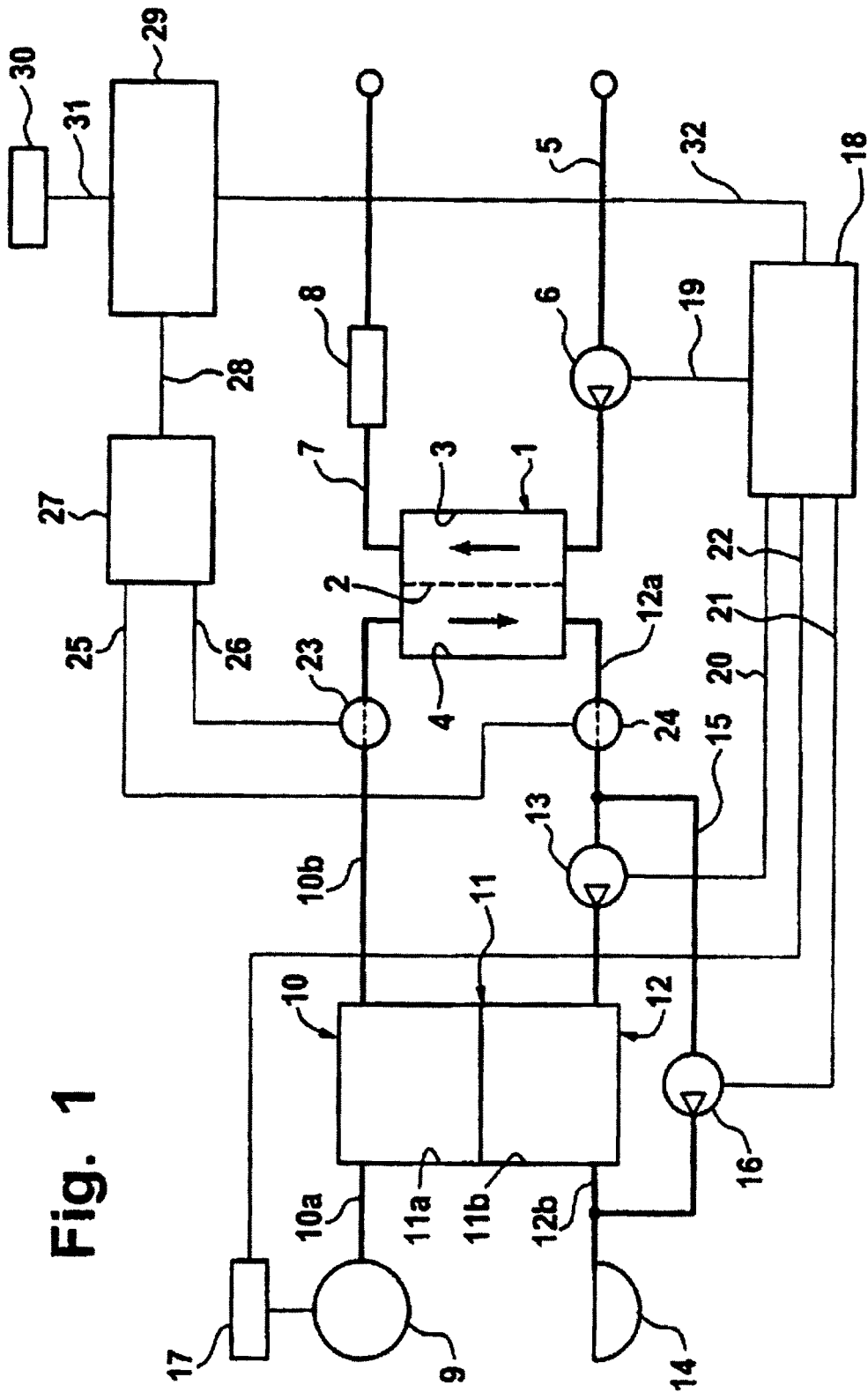


Fig. 1

Fig. 2

