



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 860 527**

⑮ Int. Cl.:
G01N 33/70
(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2016 PCT/EP2016/056545**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16151087**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2016 E 16712833 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2021 EP 3274723**

⑭ Título: **Método y aparato para determinar una tasa de filtración de un paciente**

⑯ Prioridad:

24.03.2015 EP 15160600

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2021

⑮ Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH (100.0%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg , DE**

⑯ Inventor/es:

**CHAMNEY, PAUL y
WABEL, PETER**

⑯ Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 860 527 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

Método y aparato para determinar una tasa de filtración de un paciente

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a un método para determinar una tasa de filtración de un paciente, en particular una tasa de filtración glomerular de un paciente o un aclaramiento de creatinina equivalente. Se refiere además a un aparato correspondiente y a un diurético. Finalmente, la presente divulgación se refiere a un producto de programa informático y un programa informático.

Antecedentes

La medición de la GFR (tasa de filtración glomerular) es un método comúnmente aplicado para evaluar la función renal en la práctica clínica habitual. El manejo de los pacientes con enfermedad renal crónica o función renal disminuida está determinado en gran medida por la GFR y, en consecuencia, las etapas de la enfermedad renal crónica (etapas de CKD) 1-5 se han definido con base en la GFR. La GFR (tasa de filtración glomerular) es un parámetro clínico importante utilizado para la evaluación de la función renal. La mayoría de los llamados métodos de cabecera, es decir, los métodos para determinar la GFR en la práctica clínica, se basan en la medición de la creatinina a partir de una muestra de sangre, la denominada creatinina sérica.

La creatinina se excreta libremente por el riñón; si se conocen las concentraciones de creatinina en la sangre y la orina y la producción de orina se puede medir durante 24 horas, se puede determinar la GFR. Con ese fin, la medición directa de la GFR es posible utilizando técnicas tales como el aclaramiento de creatinina, [Rodrigo E, et. al.: Medición de la función renal en pacientes pre-ESRD. Suplementos de Kidney International 2002: mayo; (80): 11-17.] Los métodos para determinar la GFR que requieren muestras de orina requieren datos de orina confiables, lo que a menudo es problemático por una variedad de razones y como resultado se ha invertido mucho esfuerzo en métodos que requieren solo una (o plasma) muestra de creatinina en sangre. Uno de estos métodos para estimar la GFR que requiere solo una muestra de creatinina en sangre (o plasma) como muestra del paciente se describe en: Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976, 16(1):31-41.

Un inconveniente de este método y otros métodos que se basan únicamente en una muestra de creatinina en sangre (o plasma) como muestra del paciente es la dependencia de las ecuaciones aplicadas de los parámetros específicos de la población, tales como la edad o el sexo. Por tanto, los valores de creatinina se interpretan a la luz de la parte de la población a la que pertenece el paciente. Por consiguiente, la precisión de la estimación de la tasa de filtración glomerular proporcionada por dichos métodos está limitada a la precisión de asociar a un paciente a una parte específica de la población.

La influencia de la masa muscular en la creatinina sérica y la composición corporal, tal como la masa magra en la estimación de la GFR se discute en: A.C. Baxmann et al.: Influence of Muscle Mass and Physical Activity on Serum and Urinary Creatinine and Serum Cystatin C", Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008, 348-354. No se discute la influencia de la evolución de la concentración de creatina sérica y el aumento de peso en la estimación de la GFR.

El documento WO 2006/002656 A1 analiza la monitorización del estado de hidratación de un paciente mediante bioimpedancia. La GFR o los niveles de creatinina sérica y su relación con la masa muscular o el tejido magro no se mencionan en el documento WO 2006/002656.

Por tanto, el objeto de la presente invención es superar los inconvenientes antes mencionados y proporcionar un método mejorado para determinar la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina de un paciente.

Resumen

Este objeto es abordado por la enseñanza de acuerdo con reivindicaciones independientes. Las realizaciones ventajosas se describen en las reivindicaciones dependientes.

En una realización, se proporciona un método para determinar o aproximar la tasa de filtración glomerular de un paciente o el aclaramiento de creatinina de un paciente. El método comprende los siguientes pasos: determinar una primera concentración de creatinina sérica midiendo la primera concentración de creatinina sérica de una muestra de sangre del paciente por primera vez entre sesiones de tratamiento, determinando una segunda concentración de creatinina sérica midiendo la segunda concentración de creatinina sérica de una muestra de sangre del paciente por segunda vez entre sesiones de tratamiento, determinando una masa de tejido magro del paciente, determinando un aumento de peso del paciente entre la primera vez y la segunda vez, y determinando la tasa de filtración glomerular del paciente o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en la primera y segunda concentración de creatinina sérica del paciente, el aumento de peso del paciente y la masa de tejido magro del paciente.

En una realización del método, el paso para determinar la masa de tejido magro incluye medir la masa de tejido magro.

En una realización, el paso de medir la masa de tejido magro incluye aplicar una medición de bioimpedancia. Esto proporciona un método conveniente particular.

En una realización no reivindicada, la tasa de filtración Q_{gfr} se determina aplicando la fórmula:

$$Q_{gfr} = \frac{\alpha_{ltm} \cdot M_{LTm}}{\beta_{ts} \cdot [Cr]_s},$$

en donde M_{LTm} es la masa de tejido magro del paciente, $[Cr]_s$ es la concentración de

- 5 creatinina sérica y α_{ltm} y β_{ts} son constantes de proporcionalidad. En particular, α_{ltm} es una constante de proporcionalidad que une la tasa de generación de creatinina G_{Cr} y la masa de tejido magro M_{LTm} de la siguiente manera: $G_{Cr} = \alpha_{ltm}M_{LT}$ y β_{ts} es una constante de proporcionalidad que une la tasa de filtración glomerular Q_{gfr} y el aclaramiento de creatinina K_{Cr_WB} de la siguiente manera: $Q_{gfr}\beta_{ts} = K_{Cr_WB}$. Un valor típico para la constante de proporcionalidad α_{ltm} es: $\alpha_{ltm} = 0.0184$ mg/min/kg_M_{LT}. Un valor típico para la constante de proporcionalidad adimensional β_{ts} es 1.15.

- 10 En una realización adicional, el método incluye un paso para determinar un criterio para aplicar una terapia de reemplazo renal al paciente con base en la tasa de filtración glomerular determinada o aclaramiento de creatinina del paciente, incluyendo la terapia de reemplazo renal un tratamiento de diálisis, en particular un tratamiento de hemodiálisis o un tratamiento de diálisis peritoneal. El criterio puede ser un criterio de si comenzar o no el tratamiento de diálisis para el paciente. El criterio puede ser un criterio de si cambiar la modalidad de tratamiento aplicada para el paciente de una primera modalidad de tratamiento a una segunda modalidad de tratamiento, por ejemplo, de la diálisis peritoneal a la hemodiálisis o viceversa. El criterio puede ser un criterio para aplicar una cierta dosificación cuando se aplica una terapia de reemplazo renal, por ejemplo, una cantidad de fluido a extraer de un paciente o un aclaramiento objetivo asociado con una sesión de hemodiálisis.

- 15 20 En una realización el paciente es un paciente que se somete a una terapia de reemplazo renal, incluyendo la terapia de reemplazo renal una diálisis peritoneal o una hemodiálisis. En esta realización, el paso para determinar la concentración de creatinina sérica incluye determinar una primera concentración de creatinina sérica por primera vez entre sesiones de tratamiento de la terapia de reemplazo renal y determinar una segunda concentración de creatinina sérica una segunda vez entre sesiones de tratamiento de la terapia de reemplazo renal. La primera vez puede ser 25 inmediatamente después de concluir la terapia renal sustitutiva, en caso de hemodiálisis: post HD, la segunda vez puede ser cuando se prepara para la terapia renal de remplazo, en caso de hemodiálisis: pre HD. En esta realización, el paso el paso para determinar la GFR o el aclaramiento de creatinina del paciente, se basa en la primera y la segunda concentración de creatinina.

- 30 En una realización, el método incluye un paso para determinar el agua corporal total del paciente, en particular medir el agua corporal total aplicando una medición de bioimpedancia de un paciente y en donde el paso para determinar la GFR o el aclaramiento de creatinina del paciente se basa en el agua corporal total del paciente.

- 35 En una realización del método, la GFR o el aclaramiento de creatinina del paciente se determina en una pluralidad de veces y en donde se determina un promedio oportuno de la GFR o el aclaramiento de creatinina del paciente y en donde uno o más valores extremos o valores atípicos no se tienen en cuenta en la determinación del promedio oportuno. Con ese fin se puede aplicar un filtro de mediana para filtrar la serie temporal. Mediante ese enfoque, se pueden suprimir las influencias en la medición derivadas de las variaciones de la dieta del paciente.

- 40 En una realización, el método incluye un paso para determinar un criterio para la suscripción de un medicamento que promueve la producción de orina para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una tasa de filtración glomerular reducida o un aclaramiento de creatinina, es decir, un diurético, con base en la tasa de filtración glomerular determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente. Por ejemplo, el criterio puede ser un criterio de si comenzar o no una terapia con diuréticos para un paciente. Alternativamente o además, el criterio puede ser un criterio para determinar una dosificación de un diurético para un paciente. En una realización se proporciona una medicación, preferiblemente un diurético para administrar a un paciente, en donde la dosificación y/o el esquema de administración de la medicación se determina con base en dicho criterio determinado.

- 45 50 En una realización adicional se proporciona un aparato para determinar o aproximar la GFR de un paciente o el aclaramiento de creatinina de un paciente. El aparato comprende una primera unidad de determinación configurada para determinar una concentración de creatinina sérica del paciente en un primer instante de tiempo y un segundo instante de tiempo entre sesiones de tratamiento posteriores, una segunda unidad de determinación configurada para determinar una masa de tejido magro del paciente, una tercera unidad de determinación configurada para determinar un aumento de peso del paciente entre la primera vez y la segunda vez, y una unidad de procesamiento configurada para determinar la tasa de filtración glomerular del paciente o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en la primera y segunda concentración de creatinina sérica de el paciente, el aumento de peso del paciente y la masa de tejido magro del paciente.

El aparato es susceptible de las mismas modificaciones o mejoras ventajosas que el método divulgado anteriormente.

Con esto se proporciona un aparato para determinar o aproximar la GFR de un paciente o el aclaramiento de creatinina de un paciente que se puede aplicar para todas las etapas de la terapia renal, incluida la terapia previa a la ESRD, la terapia de reemplazo renal y el trasplante.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 representa un diagrama de flujo de un método para determinar una tasa de filtración o aclaramiento de un paciente.

La figura 2 representa un diagrama de flujo adicional para determinar una tasa de filtración o un aclaramiento de un paciente de acuerdo con la presente enseñanza.

- 10 La figura 3 muestra un primer aparato de acuerdo con la presente divulgación que comprende un controlador para llevar a cabo un método de acuerdo con la presente enseñanza.

La figura 4 muestra un segundo aparato de acuerdo con la presente divulgación que comprende un controlador para llevar a cabo un método según la presente enseñanza.

Las figuras 5-7 muestran respectivamente un diagrama de dispersión de un análisis estadístico de métodos comparativos para determinar el aclaramiento de creatinina.

- 15 Las figuras 8-13 muestran, respectivamente, resultados de medición simulados que comparan un método de acuerdo con la presente enseñanza y métodos convencionales para determinar la GFR.

Descripción detallada de los dibujos

La figura 1 representa un método 100 para determinar o aproximar la tasa de filtración glomerular (GFR) de un paciente o el aclaramiento de creatinina de un paciente.

- 20 El método 100 incluye un paso 101 para determinar una concentración de creatinina sérica del paciente, en una realización el paso 101 está precedido o incluye un paso 111 de medir la concentración de creatinina sérica en una muestra de sangre tomada previamente del paciente. Alternativamente, la concentración de creatinina sérica se introduce manualmente en una interfaz de usuario del sistema 300.

- 25 El método 100 incluye además un paso 102 para determinar una masa de tejido magro del paciente. En una realización, el paso 102 está precedido o incluye un paso 112 de medir la masa de tejido magro aplicando una medición de bioimpedancia.

El método 100 también incluye un paso 103 para determinar la GFR del paciente o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en la concentración de creatinina sérica del paciente determinada en el paso 101 y con base en la masa de tejido magro del paciente determinada en paso 102.

- 30 En una realización, el aclaramiento de creatinina K_{Cr_WB} se determina en el paso 103 aplicando la fórmula:

$$K_{Cr_WB} = \frac{\alpha_{ltm} \cdot M_{LT_m}}{[Cr]_s}$$

en donde M_{LT_m} es la masa de tejido magro del paciente, $[Cr]_s$ es la concentración de creatinina sérica y α_{ltm} es una constante de proporcionalidad que une la tasa de generación de creatinina G_{Cr} y la masa de tejido magro M_{LT_m} como sigue: $G_{Cr} = \alpha_{ltm} M_{LT}$. Un valor típico para la constante de proporcionalidad α_{ltm} es: $\alpha_{ltm} = 0.0184 \text{ mg/min/kg_M}_{LT}$.

- 35 En otra realización, la tasa de filtración glomerular Q_{gfr} se determina en el paso 103 como sigue:

$$Q_{gfr} = \frac{\alpha_{ltm} \cdot M_{LT_m}}{\beta_{ts} \cdot [Cr]_s}$$

en donde α_{ltm} , $[Cr]_s$, y M_{LT_m} son como se introdujeron antes y β_{ts} es una constante de proporcionalidad que une la tasa de filtración glomerular Q_{gfr} y el aclaramiento de creatinina K_{Cr_WB} como sigue: $Q_{gfr} \beta_{ts} = K_{Cr_WB}$.

- 40 Un valor típico para la constante de proporcionalidad adimensional β_{ts} es 1.15. La constante de proporcionalidad β_{ts} explica la secreción de creatinina por los conductos proximales del riñón.

En una realización, el método 100 incluye un paso 114 para determinar un criterio para la suscripción de o una dosificación o un esquema dosificador para un medicamento que promueve la producción de orina para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una GFR reducida o aclaramiento de creatinina, es decir, un diurético, con

base en la GFR determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente. Por ejemplo, el criterio puede ser un criterio de si comenzar o no una terapia con diuréticos para un paciente.

En una realización adicional, el método 100 incluye un paso 115 para determinar un criterio para aplicar una terapia de reemplazo renal al paciente con base en la GFR determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente, incluyendo la terapia de reemplazo renal un tratamiento de diálisis, en particular un tratamiento de hemodiálisis o un tratamiento de diálisis peritoneal. El criterio puede ser un criterio de si comenzar o no el tratamiento de diálisis para el paciente. El criterio puede ser un criterio de si cambiar la modalidad de tratamiento aplicada para el paciente de una primera modalidad de tratamiento a una segunda modalidad de tratamiento, por ejemplo, de la diálisis peritoneal a la hemodiálisis o viceversa. El criterio puede ser un criterio para aplicar una cierta dosificación cuando se aplica una terapia de reemplazo renal, por ejemplo, una cantidad de fluido que se extraerá de un paciente o un aclaramiento objetivo asociado con una sesión de diálisis de hemodiálisis.

La figura 2 representa un método 200 para determinar el aclaramiento de creatinina y/o la GFR de un paciente que se somete a una terapia de reemplazo renal, incluyendo la terapia de reemplazo renal una diálisis peritoneal o un tratamiento de HD (hemodiálisis). El método 200 incluye un paso 205 para determinar una primera concentración de creatinina sérica por primera vez entre sesiones de tratamiento de la terapia de reemplazo renal, siendo la primera vez preferiblemente inmediatamente después de concluir la terapia de reemplazo renal, en el caso de hemodiálisis: post HD. A continuación, la concentración de creatinina sérica por primera vez se denominará: $C_0 = [Cr]_s$ (Post).

El método 200 incluye además un paso 204 para determinar una segunda concentración de creatinina sérica por segunda vez entre sesiones de tratamiento de la terapia de reemplazo renal, en el caso de hemodiálisis: pre HD. La concentración de creatinina sérica en la segunda vez se denominará: $C = [Cr]_s$ (Pre).

El método 200 incluye además un paso 203 para determinar, en particular medir la ganancia de peso del paciente entre la primera vez y la segunda vez. La ganancia de peso se denominará: $Q \cdot t$, en donde t es el tiempo que ha transcurrido entre la primera vez y la segunda vez, en una realización preferida t es el tiempo que ha transcurrido entre sesiones de tratamiento.

El método 200 incluye además un paso 201 de determinación del agua corporal total del paciente, en particular midiendo el agua corporal total aplicando una medición de bioimpedancia de un paciente, preferiblemente la primera vez, más preferiblemente inmediatamente después de realizar la terapia de reemplazo renal, es decir, post HD. El TBW (agua corporal total) se denominará $V_0 = TBW$ (Post).

Además, el método 200 incluye un paso 202 de determinación de la tasa de generación de creatinina a partir de la masa de tejido magro del paciente que se ha determinado previamente aplicando una medición de bioimpedancia.

Por tanto, la tasa de generación de creatinina puede expresarse como $G_{Cr} = \alpha_{itm} M_{LT}$, en donde la masa de tejido magro M_{LT_m} es la masa de tejido magro del paciente y α_{itm} es una constante de proporcionalidad que une la tasa de generación de creatinina y la masa de tejido magro M_{LT_m} como se ha descrito anteriormente en relación con la figura 1.

Finalmente, el método 200 incluye un paso 206 de determinación del aclaramiento de creatinina K_{cr} con base en la concentración de creatinina sérica C_0 en la primera vez, es decir, preferiblemente después de la terapia de reemplazo renal, la concentración de creatinina sérica C en la segunda vez, es decir, preferiblemente antes de la terapia de reemplazo renal, la tasa de generación de creatinina $G = G_{Cr}$, el agua corporal total V_0 y la ganancia de peso $Q \cdot t$ entre la primera vez y la segunda vez, es decir, preferiblemente entre sesiones de tratamiento.

A tal efecto, se puede aplicar la siguiente fórmula que relaciona el aclaramiento de creatinina $K = K_{cr}$ con los parámetros de entrada G , C , C_0 , V_0 y $Q \cdot t$:

$$C = \frac{G}{K + Q} \cdot \left(1 - \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right) + C_0 \cdot \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

en donde

$$\alpha = \frac{-Q}{K + Q}$$

y en donde la fórmula se resuelve, preferiblemente de forma iterativa, para K .

El valor del aclaramiento de creatinina K se determina en un paso 207 y se determina una tasa de filtración glomerular $GFR = Q_{GFR}$ usando $K_{Cr_WB} = K$ y

$$Q_{gfr} = \frac{K_{Cr_WB}}{\beta_{ts}}$$

en el paso 208, en donde β_{ts} es como se explicó anteriormente en relación con la figura 1.

La tasa de filtración glomerular Q_{gfr} o el aclaramiento de creatinina K_{Cr_WB} así determinado pueden utilizarse como criterio para aplicar cierta dosis de una terapia de sustitución renal como se ha descrito anteriormente en relación con la figura 1.

La figura 3 representa un sistema 309 adaptado para llevar a cabo cualquiera de los métodos descritos anteriormente en relación con la figura 1 o la figura 2. El sistema 309 comprende un aparato 300.

El aparato 300 está conectado a una base de datos 302 externa que comprende los resultados de las mediciones realizadas en un paciente y todos los demás datos necesarios para uno de los métodos descritos. La base de datos 302 también puede ser un medio interno del aparato 300.

El aparato 300 puede tener opcionalmente medios 304 para ingresar datos y proporcionar los datos a la unidad 306 de procesamiento. Dichos datos pueden ser cualquier dato requerido en conexión con un método descrito en relación con la figura 1 o la figura 2.

El aparato 300 comprende una primera unidad 307 de determinación configurada para determinar una concentración de creatinina sérica del paciente, ya sea basándose en una medición o en datos recibidos de la base de datos 302 o de los medios 304.

Además, el aparato 300 comprende una segunda unidad 308 de determinación configurada para determinar una masa de tejido magro del paciente, ya sea basándose en una medición o en datos recibidos de la base de datos 302 o de los medios 304.

Además, el aparato 300 comprende la unidad 306 de procesamiento configurada para determinar la GFR del paciente o el aclaramiento de creatinina del paciente basándose en la concentración de creatinina sérica del paciente y la masa de tejido magro del paciente.

La unidad de procesamiento puede adaptarse además para llevar a cabo cualquiera de los métodos descritos anteriormente en relación con la descripción de la figura 1 y la figura 2.

Los resultados de la determinación pueden visualizarse en el monitor 305 o almacenarse por medio de la base de datos 302 o cualquier otro medio de almacenamiento.

La figura 4 representa un sistema 310 que es una modificación del sistema 309. Como puede verse en el sistema 310 representado en la figura 4, el aparato 300 puede conectarse (por medio de un cable o inalámbrico) con medios 317 de medición de bioimpedancia como un medio de medición para proporcionar resultados de medición para determinar la masa de tejido magro del paciente a la unidad 308 de determinación. Alternativamente o además, los medios 317 de medición de bioimpedancia pueden proporcionar resultados de medición para determinar el agua corporal total del paciente a la unidad 306 de procesamiento.

La determinación de la masa de tejido magro del paciente a partir de mediciones de bioimpedancia y/o la determinación del agua corporal total del paciente a partir de mediciones de bioimpedancia puede realizarse como se describe en el documento WO 2006/002685 A1, cuya divulgación se incorpora explícitamente en la presente solicitud por referencia.

Generalmente, los medios 317 de medición de bioimpedancia pueden proporcionarse además de la base de datos 302 que comprende los resultados de la medición y los datos requeridos para los métodos descritos anteriormente en relación con la figura 1 o la figura 2 o en lugar de la base de datos 302.

Los medios 317 de medición de bioimpedancia pueden ser capaces de compensar automáticamente las influencias sobre los datos de impedancia, como las resistencias de contacto.

Un ejemplo de un medio 317 de medición de bioimpedancia es un dispositivo de Xitron Technologies, distribuido bajo la marca comercial Hydra™ que se describe adicionalmente en el documento WO 92/19153, cuya divulgación se incorpora aquí explícitamente en la presente solicitud como referencia.

Los medios 317 de medición de bioimpedancia pueden comprender diversos electrodos para ser unidos al paciente. En la figura 4 sólo se muestran dos electrodos 317a y 317b que están unidos a los medios 317 de medición de bioimpedancia. Por supuesto, también se contemplan electrodos adicionales.

Cada electrodo implicado puede comprender dos o más ("sub")- electrodos a su vez. Los electrodos pueden comprender un electrodo de inyección de corriente ("sub")- y un electrodo de medición de voltaje ("sub")-. Es decir, los

electrodos 317a y 317b que se muestran en la figura 4 pueden comprender dos electrodos de inyección y dos electrodos de medición de voltaje (es decir, cuatro electrodos en total).

El aparato puede tener otros medios 319 para medir los parámetros corporales del paciente necesarios para que el aparato lleve a cabo un método. Los medios 319 para medir un parámetro corporal pueden ser una escala para medir el peso del paciente o cualquier equipo de laboratorio necesario para determinar la concentración de creatinina sérica del paciente.

La figura 5 representa un análisis estadístico que compara los resultados de un aclaramiento de creatinina determinado usando el método descrito en relación con la figura 1 y un método de la técnica relacionada que se basa en el uso de muestras de sangre y orina. Ambos métodos se aplicaron a una cohorte de pacientes que incluía 124 pacientes que no se sometían a terapia de reemplazo renal, los llamados pacientes pre-ESRD (pre-enfermedad renal en etapa terminal). Las mediciones de la técnica relacionada sirven como referencia y se indican como "Lab". La figura 5 es un gráfico de un análisis estadístico que representa las diferencias entre los resultados de la medición de los diferentes métodos frente al valor medio de ambos métodos. La diferencia entre los valores de medición se traza en el eje vertical, en donde el valor medio se traza en el eje horizontal. El resultado del método descrito en relación con la figura 1 se indica como "BCM", mientras que el resultado del método de la técnica relacionada se indica como "Lab". Comparando el resultado del método de letras y el método de la técnica anterior aplicando el análisis de Bland-Altman, esto lleva a una diferencia media de $-0.89 \pm 13.2 \text{ ml/min}$.

La figura 6 representa un análisis estadístico similar al análisis estadístico proporcionado en la figura 5, en donde los resultados de un método adicional de la técnica relacionada, el llamado método Cockcroft Gault, se comparan con los resultados del método que se basa en sangre y muestras de orina de la misma cohorte de pacientes mencionada anteriormente, en donde los resultados del método de Cockcroft Gault se indican como "CG". El resultado del análisis de Bland-Altman proporciona una concordancia de $0.3 \pm 14.7 \text{ ml/min}$.

La figura 7 representa un análisis estadístico similar al análisis estadístico proporcionado en las figuras 5 y 6, en donde los resultados del método descrito en relación con la figura 1 se comparan con los resultados del método de Cockcroft Gault. Como puede verse las diferencias entre los dos métodos pueden atribuirse a si el paciente puede ser diagnosticado como "obeso" o "magro".

Las figuras 8 - 13 representan los resultados de la simulación de un modelo corporal de paciente que tiene una composición corporal variable y una tasa de filtración glomerular constante.

En particular, la figura 8 muestra dos sujetos que tienen diferentes composiciones corporales, a saber, un sujeto obeso (diagrama superior) y un sujeto magro (diagrama inferior), que se utilizan para la simulación, cuyo resultado se muestra en las figuras 10-13. En particular, la parte inferior de los diagramas en la figura 8 representan la composición corporal que se ha introducido en las simulaciones, cuyo resultado se muestra en la figura 10 y la figura 12. El diagrama superior de la figura 8 representa la composición corporal utilizada en las simulaciones representadas en figura 11 y en la figura 13.

Tanto en el diagrama superior como en el inferior de la figura 8, los valores del peso corporal total en diferentes días simulados se representan con puntos elípticos. El peso corporal total está compuesto por MAT (masa de tejido adiposo o tejido de masa adiposo) y MLT (masa de tejido magro o tejido de masa magro). Los puntos en forma de cruz representan la evolución de la masa de tejido adiposo que es sustancialmente constante, los puntos rectangulares representan la masa variable de tejido magro.

La figura 9 representa el resultado de una simulación, simulación de la evolución oportuna de la concentración de creatinina en el cuerpo del modelo representado en el diagrama inferior de la figura 8.

La simulación de la evolución oportuna de la concentración de creatinina se basa en los siguientes supuestos:

La tasa de cambio de la masa de creatinina con el tiempo $\frac{dM_{Cr}}{dt}$ depende de la tasa de generación de creatinina G_{Cr} , la concentración de creatinina $[Cr]$ aclaramiento de creatinina K_{Cr} y también la tasa de cambio del agua corporal

$$\frac{dV_{TBW}}{dt}$$

total Por lo tanto,

$$\frac{dM_{Cr}}{dt} = [Cr] \frac{dV_{TBW}}{dt} + V_{TBW} \frac{d[Cr]}{dt} = G_{Cr} - K_{Cr}[Cr]$$

El reordenamiento de $d[Cr]/dt$ lleva a:

$$\frac{d[Cr]}{dt} = \frac{G_{Cr} - K_{Cr}[Cr] - [Cr]\frac{dV_{TBW}}{dt}}{V_{TBW}}$$

Esta ecuación puede integrarse para simular una evolución oportuna de la concentración de creatinina dependiendo del aclaramiento de creatinina K_{Cr} y los parámetros de composición corporal introducidos en la simulación. El aclaramiento de creatinina, K_{Cr} , está relacionado con la tasa de filtración glomerular Q_{gfr} de la relación $Q_{gfr}\beta_{ts} = K_{Cr_WB}$

- 5 El espacio de distribución de creatinina en el cuerpo se considera equivalente al agua corporal total (V_{TBW}) y, por lo tanto esto se puede determinar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2006/002685, es decir.

$$V_{TBW} = H_{tw_LT}M_{LT} + H_{tw_AT}M_{AT} + M_{FO}$$

Donde

M_{AT} es la masa de tejido adiposo

- 10 M_{LT} es la masa de tejido magro

H_{tw_LT} y H_{tw_AT} son los coeficientes de hidratación del tejido magro y adiposo

M_{FO} es la masa de sobrecarga de fluido (OH (sobrehidratación) cuando está presente.

Con el tiempo (semanas a meses) los cambios en la composición corporal modificarán el cuerpo total, cambiando el espacio de distribución de creatinina. Por lo tanto, la ecuación de diferenciación para V_{TBW} lleva a:

$$15 \frac{dV_{TBW}}{dt} = H_{tw_LT}\frac{dM_{LT}}{dt} + H_{tw_AT}\frac{dM_{AT}}{dt} + \frac{dM_{FO}}{dt}$$

La concentración de creatinina dependiente del tiempo se introduce posteriormente en el método para determinar la GFR descrito en relación con el método de la figura 1. Además, la tasa de filtración glomerular GFR se determina a partir de la concentración de creatinina dependiente del tiempo y otros parámetros de acuerdo con métodos adicionales para determinar una estimación de la GFR a partir de la técnica anterior, que se denominarán métodos convencionales a continuación.

- 20 Se utilizaron los siguientes métodos convencionales para simular estimaciones de la GFR y los resultados de las estimaciones simuladas se representan en las figuras 10 - 13.

Los resultados del método descrito en: "Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976, 16(1):31-41", se denominan "Cockcroft-Gault" y se representan como triángulos.

- 25 Los resultados de la aplicación del método descrito en relación con la figura 1 se denominan "BCM" y se representan como círculos.

30 Los resultados del método descrito en: "A.S. Levi TG, J.W. Kusek, G.J. Beck: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract] J Am Soc Nephrol 2000, 11:15A" se denominan "Abbrev 4 var MDRD" (abreviación para Modificación abreviada de 4 variables de la dieta en la enfermedad renal) y se representan como estrellas.

Los resultados del método descrito en: "Rule AD, Larson TS, Bergstrahl EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Annals of internal medicine 2004, 141(12):929-937." se denominan "Quad Mayo" (abreviatura de: Quadratic Mayo Clinic) y se representan como cuadrados.

- 35 Los resultados del método descrito en: Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC: Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2011, 6(8):1963-1972, se denominan "CKD EPI" y se representan como rombos.

- 40 La figura 10 representa los resultados de la medición simulada para un modelo corporal que simula un paciente magro que tiene una tasa de filtración glomerular $Q_{gfr} = 20$ ml/min y una masa grasa relativa del 20%.

Si la masa de tejido magro se varía de acuerdo con la figura 8, entonces los resultados de la figura 10 muestran que en sujetos magros con tasas de filtración glomerular bajas, los métodos convencionales para determinar la tasa de filtración glomerular subestiman la GFR de referencia que se ha alimentado en la simulación. Sorprendentemente, los

métodos convencionales muestran una variación aparente en la medición simulada de la GFR debido al cambio en la concentración de creatinina. La razón de esto es que los métodos convencionales para determinar la GFR no compensan las variaciones del tejido magro.

5 La figura 11 representa los resultados de la medición simulada para un modelo corporal que simula un paciente que tiene una tasa de filtración glomerular $Q_{gfr} = 20$ ml/min y una fracción del 40% de tejido adiposo, es decir, un modelo de un paciente que puede caracterizarse como un sujeto obeso. Como muestran los resultados de la simulación, en el escenario de un sujeto obeso, los métodos convencionales para estimar la GFR sobreestiman la GFR que se ha introducido en la simulación.

10 La figura 12 representa los resultados de la medición simulada para un modelo corporal que simula un paciente que tiene una tasa de filtración glomerular $Q_{gfr} = 100$ ml/min y una fracción de 20% de tejido adiposo, es decir, grasa, es decir, simulando un paciente que puede caracterizarse como un sujeto magro a una GFR fisiológica. En este nivel de la GFR y en sujetos magros, la concordancia entre la GFR que se ha introducido en la simulación que se muestra con BCM y la mayoría de los resultados de los métodos convencionales es buena (típicamente aproximadamente ± 5 ml/min). El método denominado "Quadratic Mayo Clinic" sobreestima significativamente la GFR introducida.

15 La figura 13 representa los resultados de la medición simulada para un modelo corporal que simula un paciente que tiene una tasa de filtración glomerular $Q_{gfr} = 100$ ml/min y una fracción del 40% de tejido adiposo, es decir, grasa, es decir, simulando un paciente que puede caracterizar a un sujeto obeso con una tasa de filtración glomerular fisiológica. Como muestran los resultados de la simulación, una GFR fisiológica en un sujeto obeso representa algunas de las mayores fuentes de error en los métodos convencionales para determinar la GFR. La mayoría de los métodos convencionales generan niveles de GFR por encima del rango fisiológico superior de GFR.

20 Las figuras 10 a 13 representan la magnitud de los errores incurridos usando métodos convencionales para estimar la GFR que se usan en la práctica de rutina en comparación con los resultados de la simulación de aplicar el método descrito en relación con la figura 1. Las simulaciones muestran que asumiendo que no hay cambio en la función de riñón y, por lo tanto, la GFR como entrada en la simulación, el resultado de la medición simulada de la aplicación del método de la figura 1 también permanece sin cambios independientemente de las variaciones en la masa muscular (MLT). La concentración de creatinina y su tasa de generación variarán en respuesta a los cambios de MLT, pero esto no debería afectar la GFR. En otras palabras, la GFR debería ser independiente de las variaciones en la composición corporal. Esto contrasta con los métodos convencionales para estimar la GFR, que muestran una variación de la estimación de la GFR, dependiendo de la variación de la composición corporal introducida en la simulación.

REIVINDICACIONES

1. Método para determinar o aproximar una tasa de filtración glomerular o un aclaramiento (100, 200) de creatinina de un paciente sometido a terapia de reemplazo renal intermitente, el método comprende los pasos: determinar una primera concentración de creatinina sérica midiendo la primera concentración de creatinina sérica de un muestra de sangre del paciente (205) por primera vez entre sesiones de tratamiento, determinando una segunda concentración de creatinina sérica midiendo la segunda concentración de creatinina sérica de una muestra de sangre del paciente (205) en una segunda vez entre sesiones (204) de tratamiento, determinar una masa de tejido magro del paciente (102, 202), determinar un aumento de peso del paciente entre la primera vez y la segunda vez, y determinar la tasa de filtración glomerular del paciente o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en la primera y la segunda concentración de creatinina sérica del paciente, el aumento de peso del paciente y la masa de tejido magro del paciente (103, 206).
- 5 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso para determinar la masa de tejido magro incluye medir la masa de tejido magro.
- 10 3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el paso de medir la masa de tejido magro incluye aplicar una medición (112) de bioimpedancia.
- 15 4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye un paso de determinación de un criterio para aplicar una terapia de reemplazo renal al paciente con base en la tasa de filtración glomerular determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente (114).
- 20 5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye un paso para determinar el agua corporal total del paciente (201), en particular midiendo el agua corporal total aplicando una medición de bioimpedancia de un paciente y en donde el paso para determinar la tasa de filtración glomerular del paciente o el aclaramiento de creatinina se basa en el agua corporal total del paciente.
- 25 6. Método de acuerdo con la reivindicación 5 cuando se determina el aclaramiento de creatinina, en donde la tasa de generación de creatinina G, el aclaramiento de creatinina K y la concentración de creatinina C están relacionados por la fórmula

$$C = \frac{G}{K + Q} \cdot \left(1 - \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right) + C_0 \cdot \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

en donde

$$\alpha = \frac{-Q}{K + Q}$$

- 30 y en donde V_0 es el agua corporal total, Q es la tasa de filtración glomerular y $Q \cdot t$ es el aumento de peso entre la primera vez y la segunda vez.
- 35 7. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina del paciente se determina en una pluralidad de veces y en donde se determina un promedio oportuno de la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina del paciente y en donde un valor atípico no se tiene en cuenta de la determinación del promedio oportuno.
8. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incluye un paso de determinación de un criterio para la suscripción de un diurético con base en la tasa de filtración glomerular determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente (114).
- 40 9. Método de acuerdo con la reivindicación 8, que incluye además determinar una dosificación y/o el esquema de administración del diurético con base en el criterio determinado de acuerdo con el método de la reivindicación 8.
10. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método es un método implementado por ordenador.
- 45 11. Aparato (300) para determinar o aproximar una tasa de filtración glomerular o un aclaramiento de creatinina de un paciente, el aparato comprende: una primera unidad de determinación configurada para determinar una concentración de creatinina sérica del paciente (307) en un primer instante de tiempo y un segundo instante de tiempo entre sesiones de tratamiento posteriores, una segunda unidad (308) de determinación configurada para determinar una masa de tejido magro del paciente, una tercera unidad de determinación configurada para determinar una ganancia de peso del paciente entre la primera vez y la segunda vez, y una unidad (306) de procesamiento configurada para determinar

la tasa de filtración glomerular del paciente o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en la primera y segunda concentración de creatinina sérica del paciente, la ganancia de peso del paciente y la masa de tejido magro del paciente .

- 5 12. Aparato de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la segunda unidad de determinación incluye o está conectada a una unidad de medición para medir la masa de tejido magro.
13. Aparato de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la unidad de medición para medir la masa de tejido magro comprende una unidad (317) de medición de bioimpedancia.
- 10 14. Aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde la unidad (306) de procesamiento está configurada para determinar un criterio para la prescripción de un diurético con base en la tasa de filtración glomerular determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente.
- 15 15. Aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde la unidad (306) de procesamiento está configurada para determinar un criterio para aplicar una terapia de reemplazo renal al paciente con base en la tasa de filtración glomerular determinada o el aclaramiento de creatinina del paciente.
16. Aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-15, que incluye una cuarta unidad de determinación para determinar el agua corporal total del paciente, en particular una unidad (317) de medición de bioimpedancia para medir el agua corporal total aplicando una medición de bioimpedancia de un paciente y en donde la unidad de procesamiento está configurada para determinar la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en el agua corporal total del paciente.
- 20 17. Aparato de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la unidad de procesamiento está configurada para determinar la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina del paciente con base en la fórmula

$$C = \frac{G}{K + Q} \cdot \left(1 - \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right) + C_0 \cdot \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

en donde

$$\alpha = \frac{-Q}{K + Q}$$

- 25 y en donde V_0 es el agua corporal total, Q es la tasa de filtración glomerular y $Q \cdot t$ es la ganancia de peso entre la primera vez y la segunda vez.

18. Programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa es ejecutado por un ordenador, hacen que el ordenador ejecute un método de acuerdo con la reivindicación 10.
19. Medio legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo un programa de ordenador de acuerdo con la reivindicación 18.

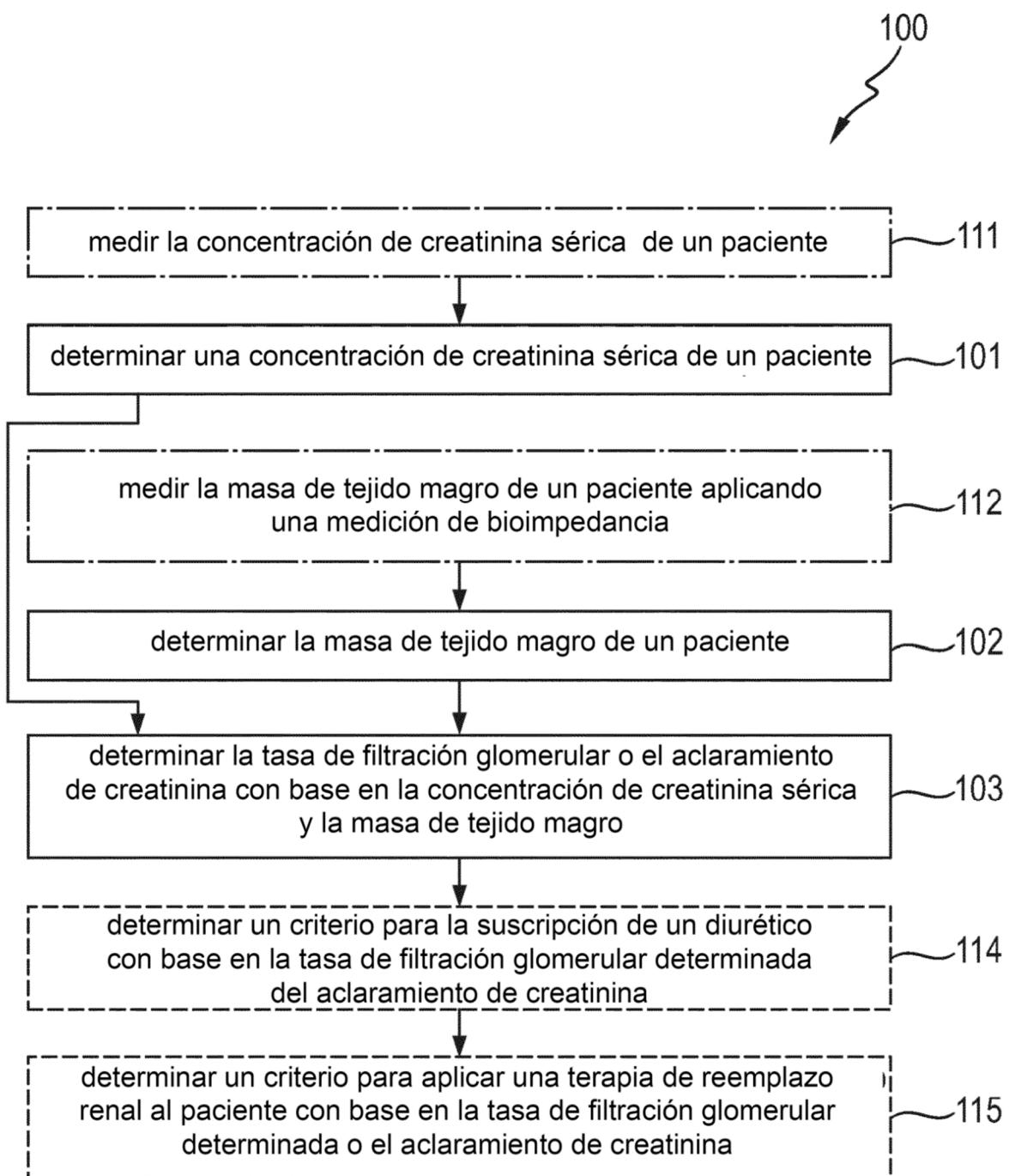


Fig. 1

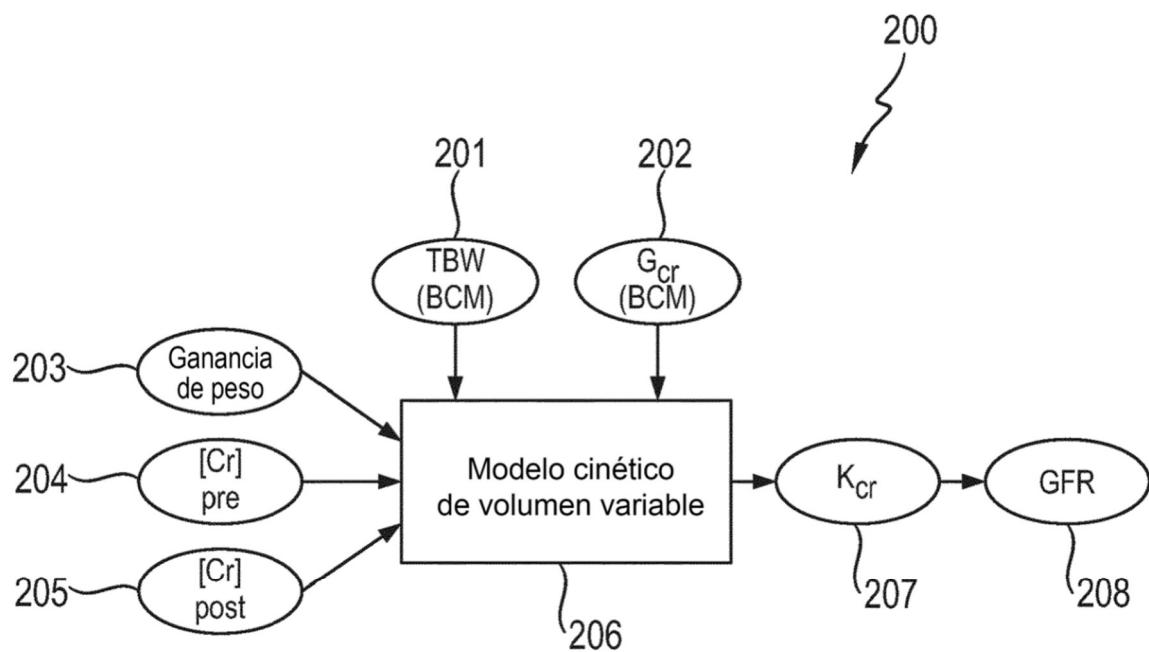
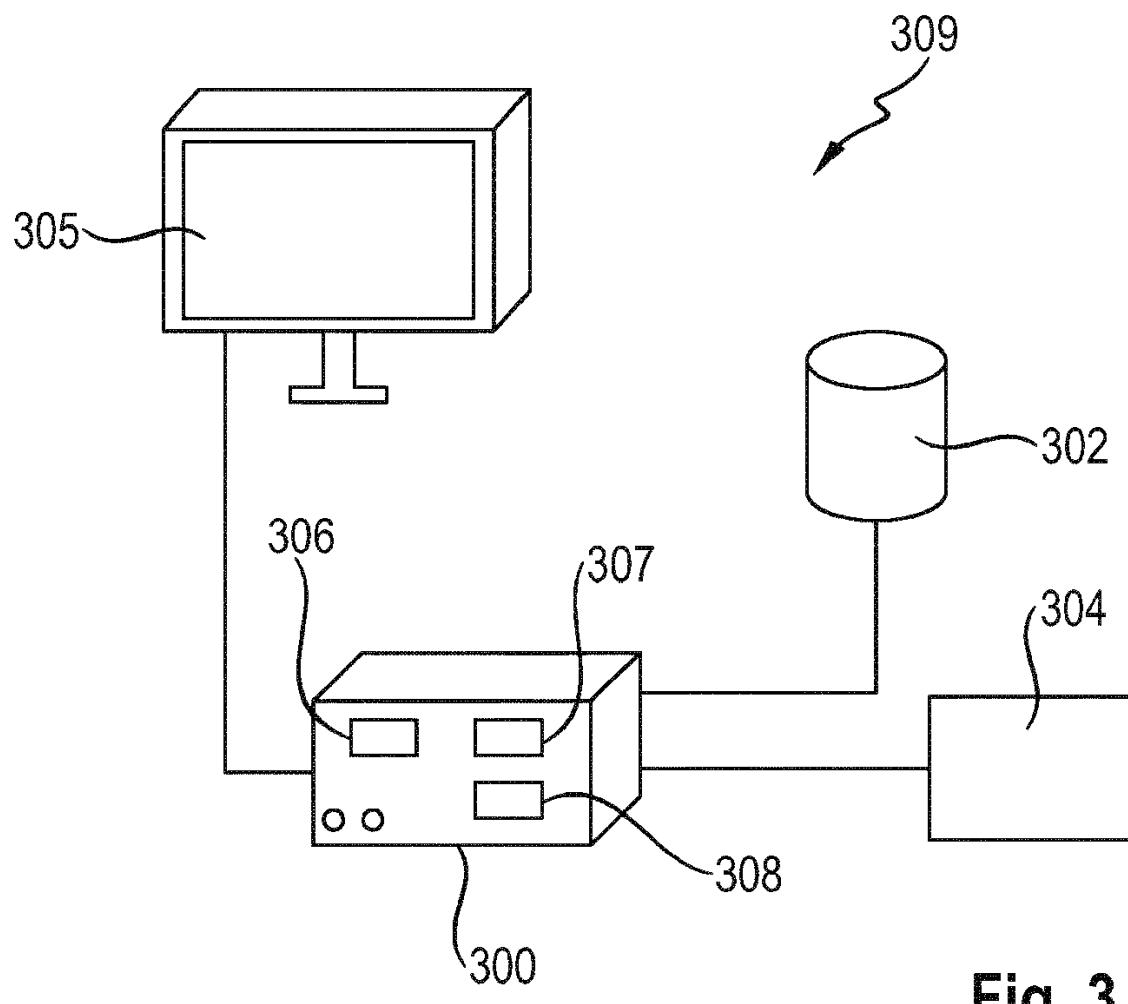


Fig. 2



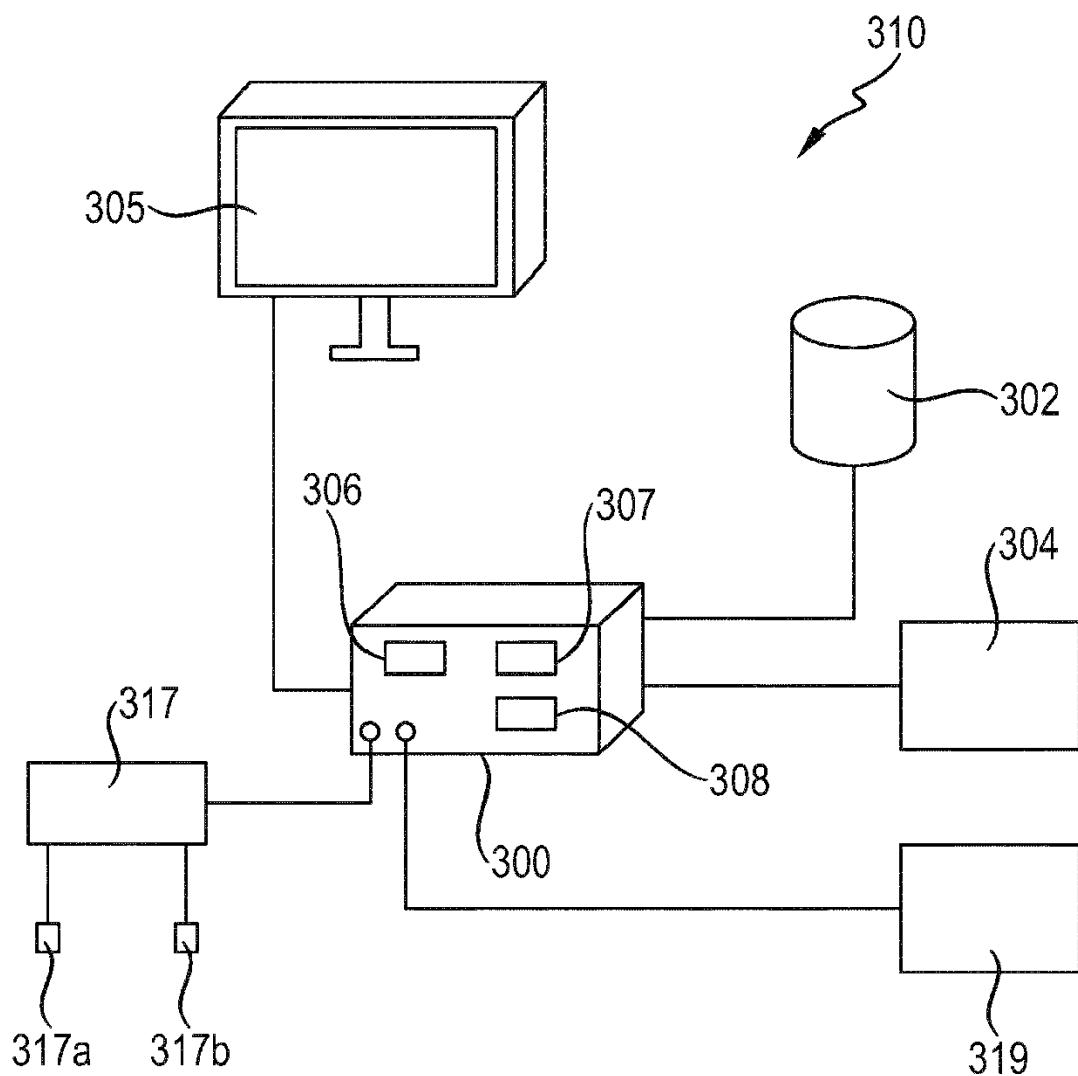


Fig. 4

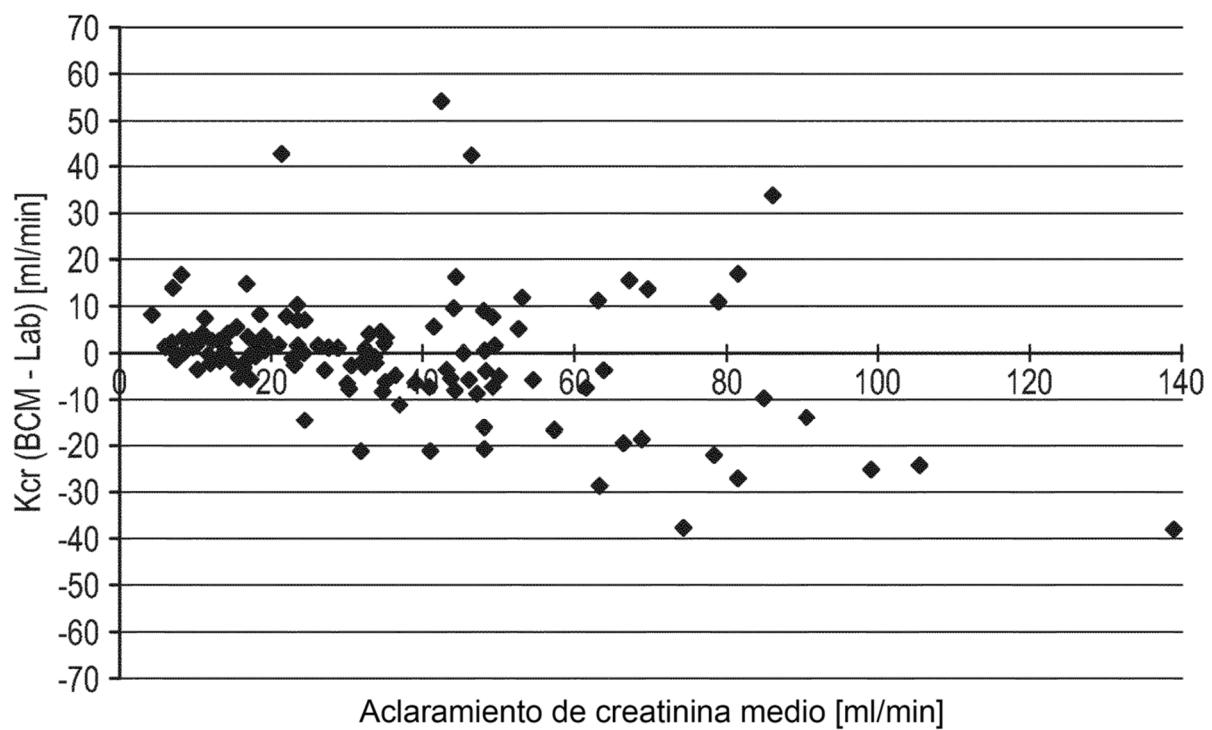


Fig. 5

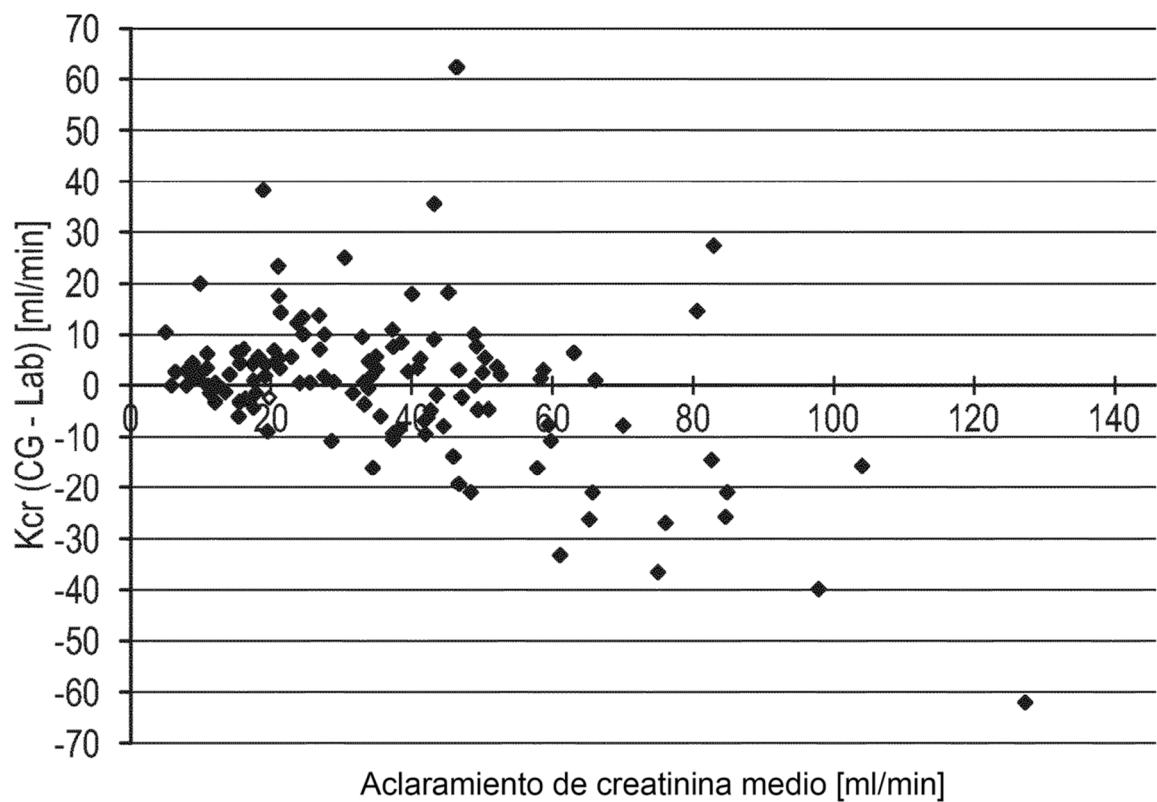


Fig. 6

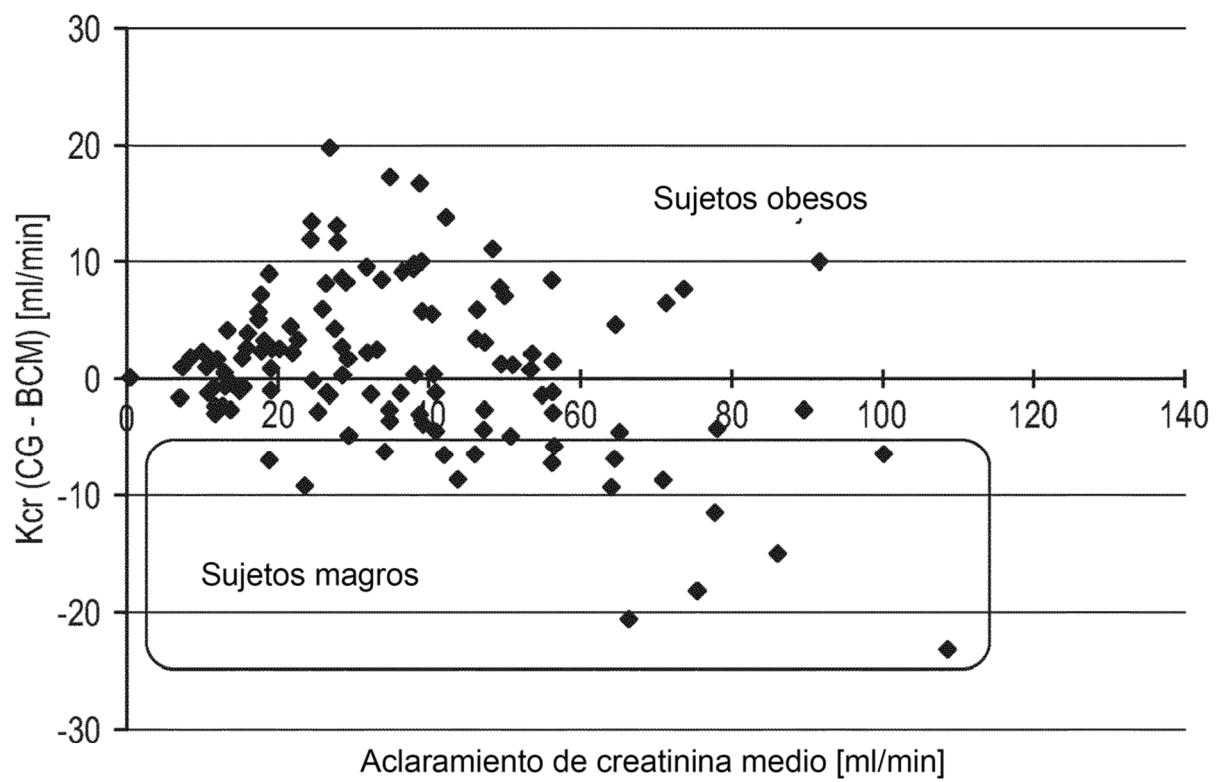


Fig. 7

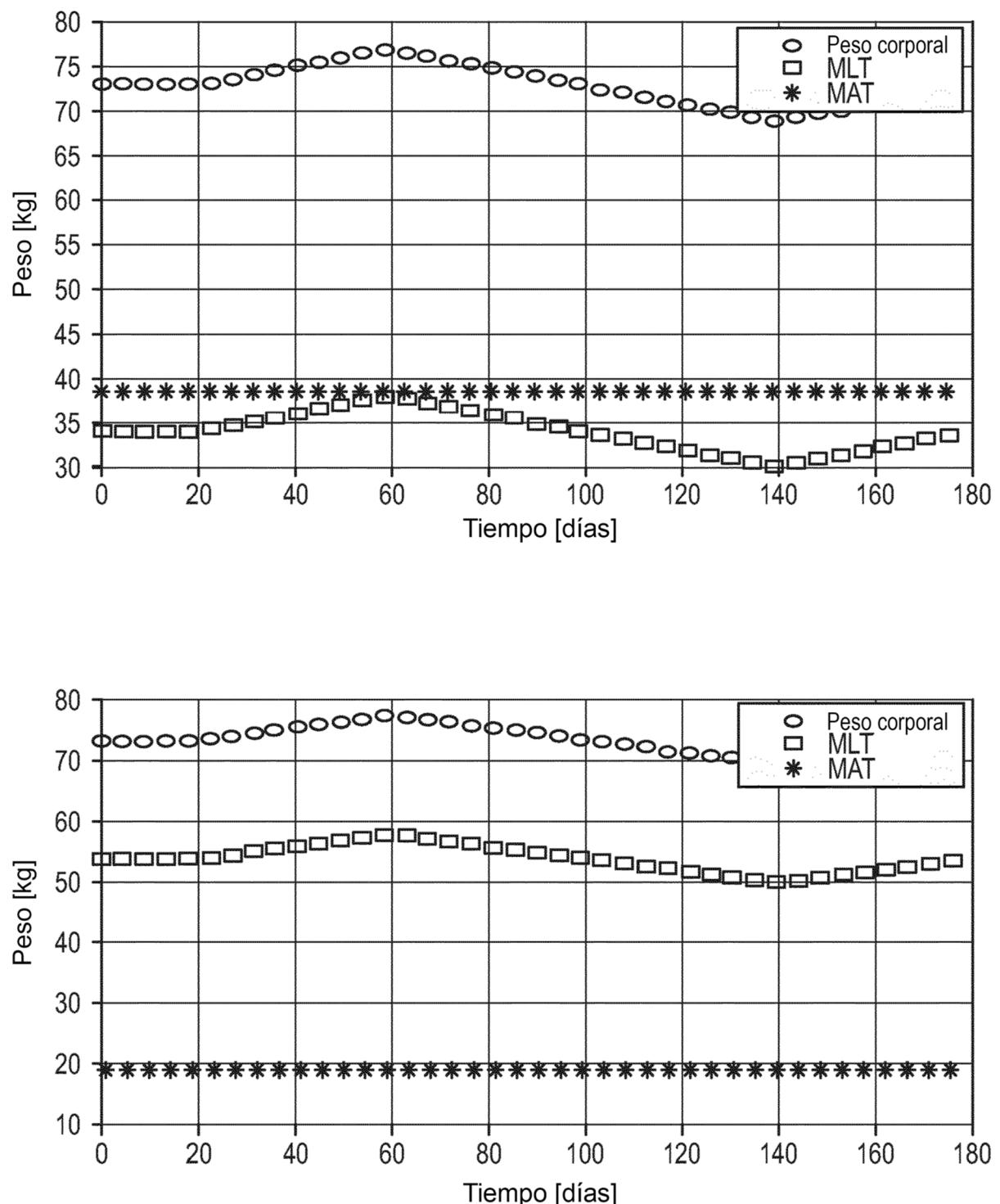


Fig. 8

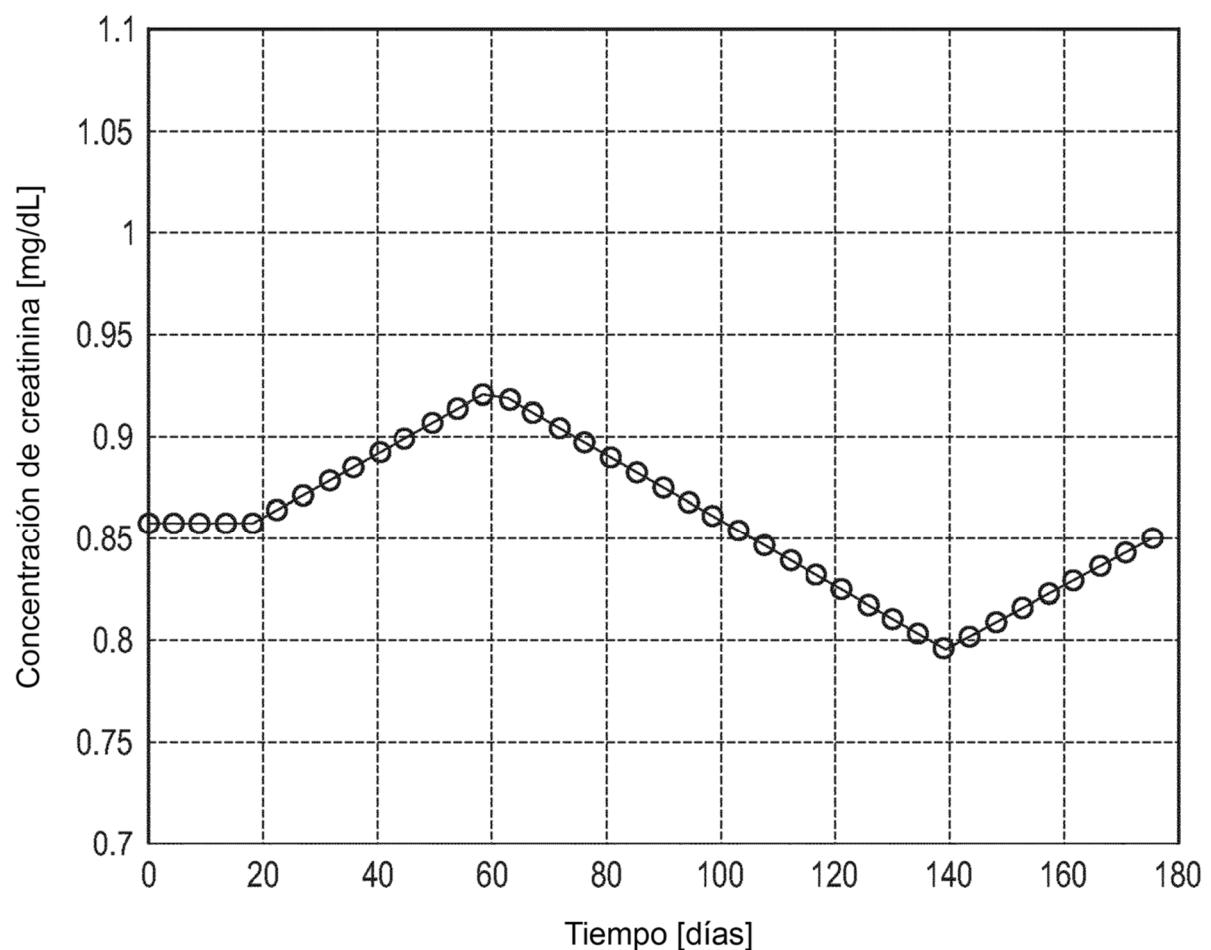


Fig. 9

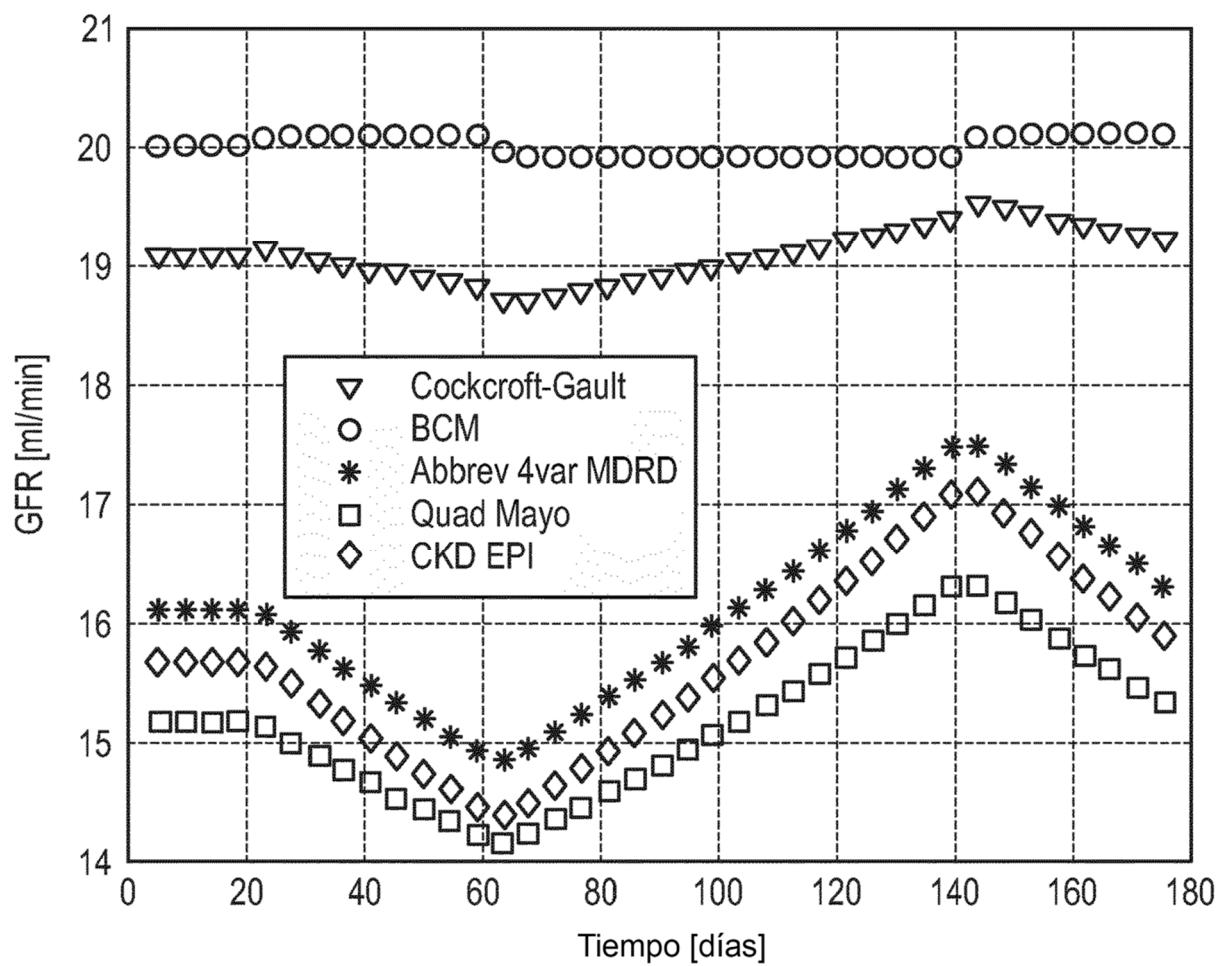


Fig. 10

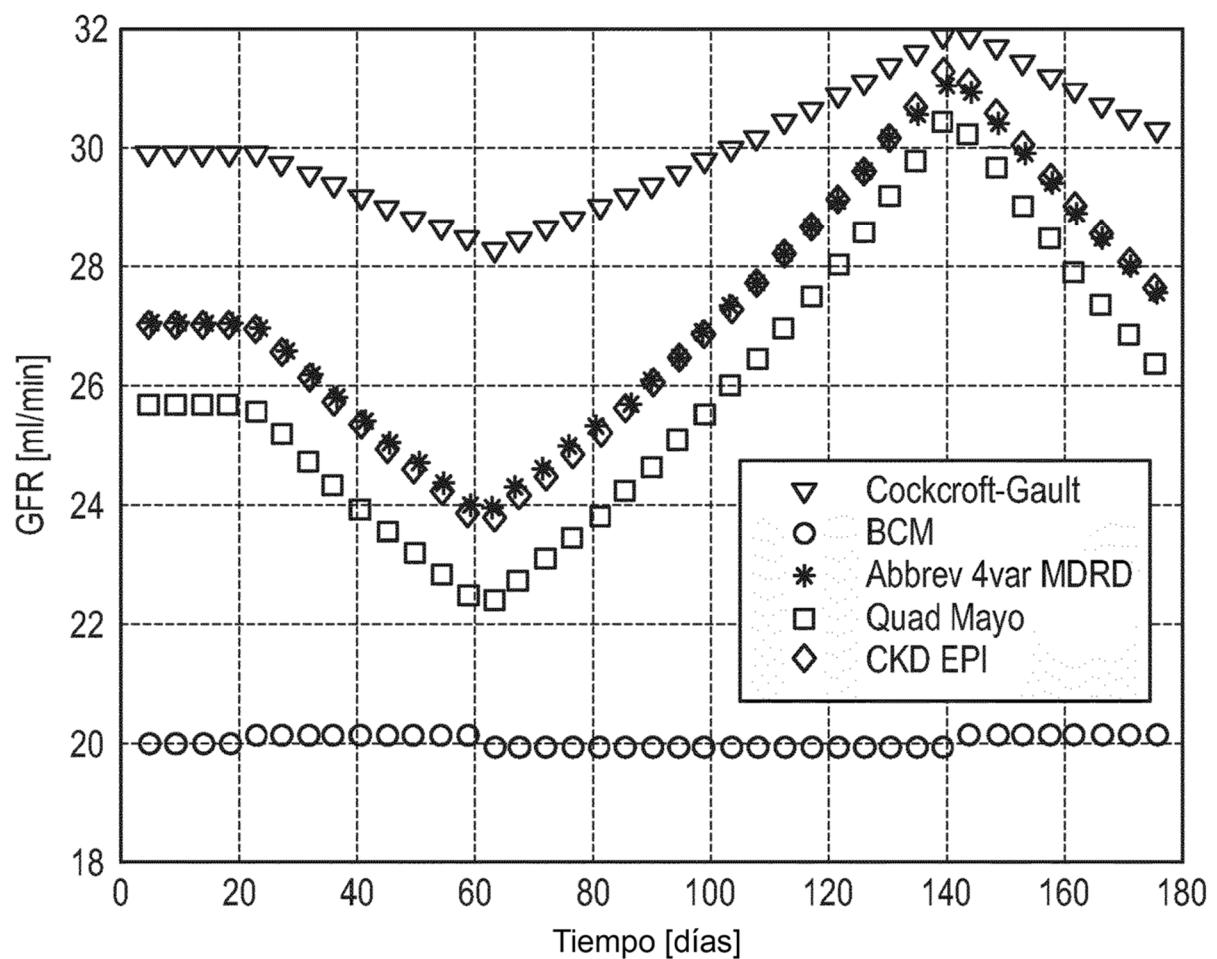


Fig. 11

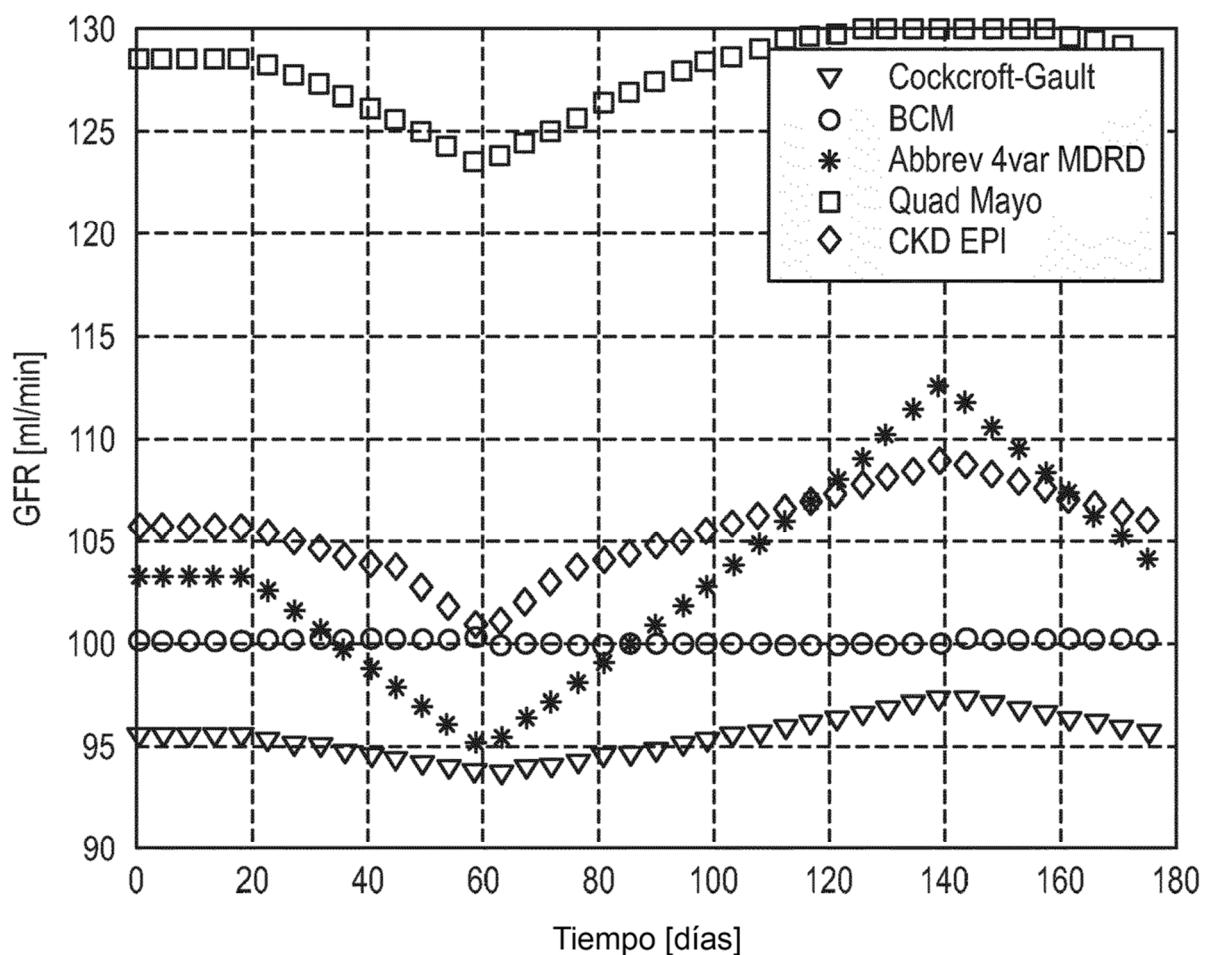


Fig. 12

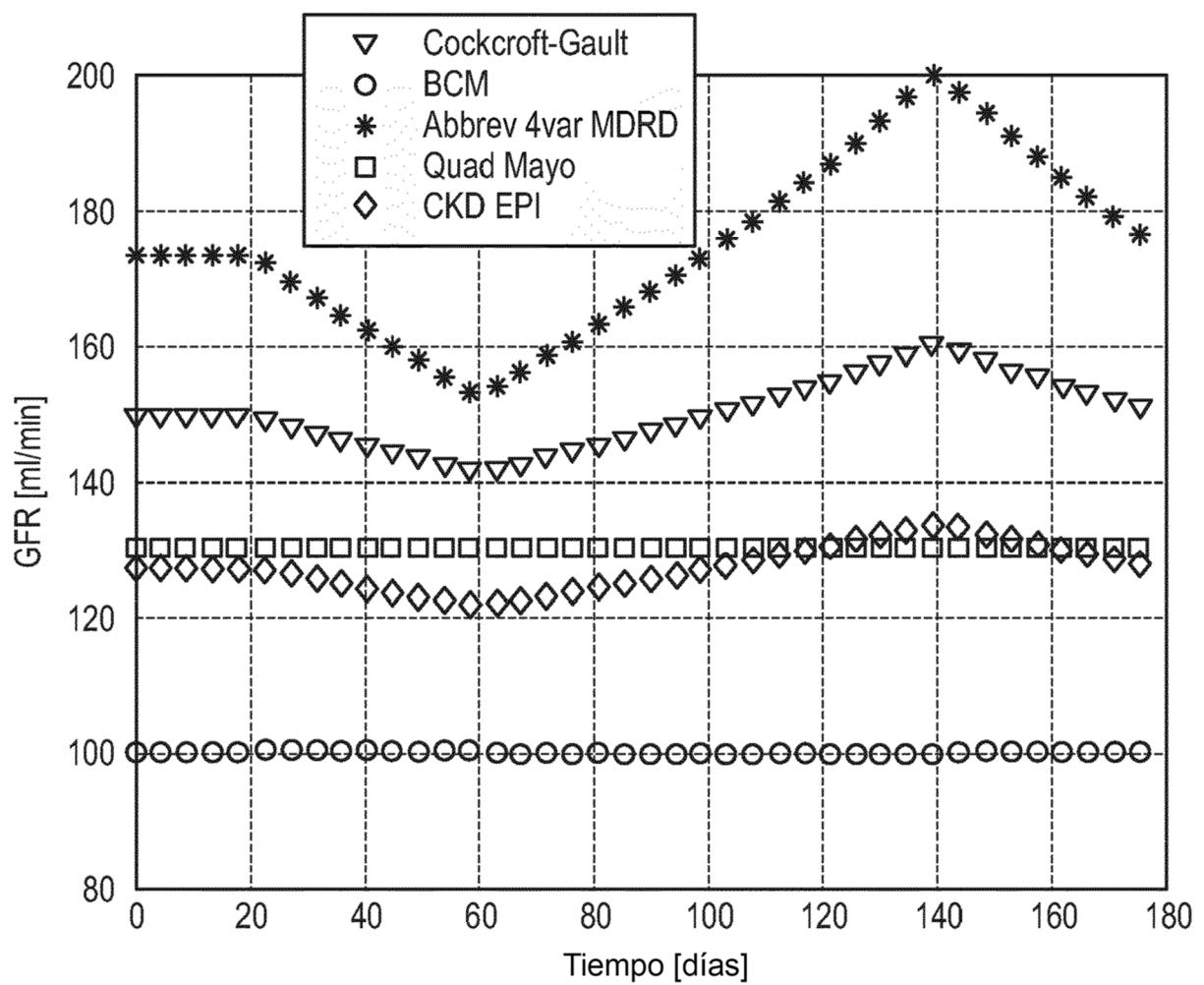


Fig. 13