



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 161**

51 Int. Cl.:
A61M 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03759141 .9**

96 Fecha de presentación : **28.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1556101**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Aparato para determinar la eficacia de una diálisis.**

30 Prioridad: **30.10.2002 US 422410 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Gambro Lundia AB.**
Magistratsvägen 16, Box 10101
220 10 Lund, SE

72 Inventor/es: **Sternby, Jan, Peter**

74 Agente: **Mir Plaza, Mireia**

ES 2 318 161 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 determinar la eficacia de una diálisis.

5 Antecedentes de la invención y técnica anterior

La presente invención se refiere en general al aclaramiento por diálisis. Más particularmente, la invención se refiere a un aparato para estimar la eficacia de un proceso de un sistema de diálisis según la reivindicación 1. La invención se puede usar en un método de realización de un programa de tratamiento de diálisis según el preámbulo de la reivindicación 15.

Generalmente, en la diálisis, existe una amplia necesidad de entender mejor las diferencias entre pacientes, y qué factores determinan la eficacia alcanzable del tratamiento de diálisis en los pacientes individuales. En teoría, se pueden usar varios parámetros diferentes para caracterizar la capacidad de un dializador de filtrar productos residuales de la corriente sanguínea de un paciente y restablecer los constituyentes normales de su sangre. Por ejemplo, se pueden usar modelos para concentraciones de solutos en las diferentes partes del cuerpo. También es posible caracterizar pacientes mediante parámetros medibles, que a su vez se pueden usar para mejorar la eficacia de los tratamientos de diálisis.

Un buen modelo a usar con el fin de entender el proceso de diálisis para limpiar de un soluto el cuerpo es el modelo denominado de flujo sanguíneo regional para la distribución de los solutos en el cuerpo, el cual fue desarrollado por Daugirdas y Schneditz. La urea es una molécula marcadora común para la descripción del proceso de la diálisis, y se usará con este fin para la siguiente descripción. No obstante, también se puede aplicar la misma descripción a otros solutos, tales como creatinina, glucosa, fosfato y otros iones. Según un modelo, el cuerpo humano incluye dos reservas contenedoras de urea; una reserva grande de volumen V_L , que es perfundida por un flujo sanguíneo relativamente pequeño Q_L , y una reserva pequeña de volumen V_H , que es perfundida por un flujo sanguíneo relativamente grande Q_H , véase figura 1. La reserva pequeña de volumen V_H representa la sangre en los órganos internos, tales como el hígado, etcétera, y la reserva grande de volumen V_L representa sangre situada en los músculos, la piel y similares. Debido al flujo sanguíneo Q_H comparativamente grande hacia la reserva pequeña de volumen V_H , esta reserva se depurará de forma mucho más eficaz que la reserva grande de volumen V_L . De este modo, después de un periodo transitorio inicial, la concentración de urea C_H en la reserva pequeña de volumen V_H será menor que la concentración de urea C_L en la reserva grande de volumen V_L . Antes de volver al corazón η , la sangre de las dos reservas V_L y V_H se mezclará, y por lo tanto una concentración de urea venosa mixta C_{mv} se convierte en un valor medio ponderado de las dos concentraciones de las reservas C_L y C_H , con los factores de ponderación de flujo respectivos Q_L y Q_H , de acuerdo con lo siguiente:

$$C_{mv} = \frac{Q_L \cdot C_L + Q_H \cdot C_H}{Q_L + Q_H}$$

El denominador en este caso representa el flujo sanguíneo total $Q_L + Q_H$. Obsérvese que el valor medio C_{mv} queda incluido entre las dos concentraciones de las reservas C_L y C_H . No obstante, el mismo estará más próximo a la concentración de urea C_H en la reserva pequeña de volumen V_H ya que su factor de ponderación Q_H es mayor que Q_L . Antes de alcanzar el corazón η , la sangre venosa mezclada se mezclará también con sangre parcialmente limpiada del dializador 130, de manera que la concentración de urea en el corazón η , que es igual a una concentración C_b que vuelve al acceso y al dializador, será menor que la totalidad del resto de concentraciones.

Cuando se describe la depuración del cuerpo entero, resulta también interesante describir la concentración media de urea en el cuerpo entero. A la misma se le hace referencia en ocasiones como concentración equilibrada C_{eq} , ya que es la concentración que resultaría si se dejase que el cuerpo equilibrara las concentraciones de las reservas C_L y C_H . En nuestro modelo de flujo sanguíneo regional, la concentración equilibrada C_{eq} es:

$$C_{eq} = \frac{V_L \cdot C_L + V_H \cdot C_H}{V_L + V_H}$$

La concentración equilibrada C_{eq} quedará incluida también entre las concentraciones de las reservas C_L y C_H . No obstante, la misma estará más próxima a la concentración de urea C_L en la reserva grande de volumen V_L debido a que el volumen V_L es mayor que el volumen V_H . Consecuentemente, se obtiene la relación:

$$C_L > C_{eq} > C_{mv} > C_H > C_b$$

El aclaramiento es una entidad que se usa para describir la eficacia del proceso de depuración. De forma más precisa, el aclaramiento se define como la velocidad de eliminación dividida por la concentración de la sustancia

en el fluido a limpiar. Normalmente, el aclaramiento K de un dializador, que se usa para caracterizar dializadores en diferentes condiciones de flujo, se define como la velocidad de eliminación dividida por la concentración C_b , es decir, la concentración en la sangre que vuelve desde el sistema cardiopulmonar hacia el acceso y el dializador. Una parte de la sangre limpiada del dializador que se mezcla con la sangre que vuelve del cuerpo sale del corazón y entra directamente en el dializador nuevamente. A esto se le denomina recirculación cardiopulmonar, y es la razón por la que la sangre que entra en el dializador tiene una concentración menor (es decir, C_b) que la sangre que vuelve del cuerpo. El denominado aclaramiento efectivo K_{ef} se define en cambio como la velocidad de eliminación dividida por la concentración venosa mixta C_{mv} , y es una mejor medida de la depuración efectiva del paciente. El aclaramiento efectivo K_{ef} se puede estimar si se mide la velocidad de eliminación o bien en el lado de la sangre o bien en el lado del dializado del dializador, y la concentración venosa mixta (o la concentración sanguínea sistémica) C_{mv} se mide deteniendo la bomba de sangre durante un intervalo (por ejemplo, 1 minuto) para dejar que desaparezca el efecto de la recirculación cardiopulmonar antes de extraer una muestra de sangre. Otro método sencillo para estimar el aclaramiento efectivo es medir el efecto de un escalón en la conductividad del dializado de entrada en la conductividad del dializado de salida, por ejemplo, según los procedimientos propuestos en los documentos EP 547 025, EP 658 352 y US 6.217.539.

No obstante, una medida todavía mejor consistiría en describir la limpieza de la concentración equilibrada del cuerpo entero C_{eq} . Este aclaramiento denominado de cuerpo entero K_{wb} (ó K_{eq}) se define como la velocidad de eliminación dividida por la concentración equilibrada C_{eq} . Por otra parte, debido a las relaciones entre las concentraciones de urea correspondientes, se obtienen las siguientes relaciones entre los aclaramientos:

$$K > K_{ef} > K_{eq}$$

Como resulta relativamente difícil medir las concentraciones de las reservas C_L y C_H , no existe una forma directa de medir la concentración equilibrada C_{eq} , y consecuentemente, la estimación del aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} también resulta difícil. Una posibilidad para medir la concentración equilibrada C_{eq} consiste en esperar hasta que las concentraciones se hayan equilibrado después del tratamiento. No obstante, esto ocupa relativamente mucho tiempo (entre media hora y una hora) y por lo tanto resulta poco práctico.

El interés en aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} se origina en el hecho de que esta medida describe el efecto de limpieza del dializador sobre el cuerpo, mientras que el aclaramiento del dializador K y el aclaramiento efectivo K_{ef} constituyen descripciones de la capacidad de limpieza del dializador y del dializador junto con el sistema cardiopulmonar η y λ respectivamente. El aclaramiento del dializador K se conoce a partir de la hoja de datos del dializador, y la relación entre esta medida y el aclaramiento efectivo K_{ef} viene dada por la expresión:

$$K_{ef} = \frac{K}{1 + K/Q}$$

en la que Q es el flujo sanguíneo sistémico total, es decir, $Q = Q_L + Q_H$. Desafortunadamente, la relación entre el aclaramiento efectivo K_{ef} y el aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} es mucho menos trivial.

Sin embargo, es posible estudiar la relación teórica entre las concentraciones de las reservas C_L y C_H . El establecimiento de una ecuación de balance de masas para cada una de las dos reservas de volumen V_L y V_H conduce a un sistema de dos ecuaciones diferenciales de primer orden acopladas para las concentraciones C_L y C_H . Si se incluye el efecto de una velocidad de ultrafiltración constante, los volúmenes de las reservas V_L y V_H disminuirán linealmente con el tiempo, y las ecuaciones diferenciales para las concentraciones C_L y C_H tendrán coeficientes variables.

Daugirdas y Schneditz han conseguido resolver estas ecuaciones para el caso en el que la generación de urea se incluía en los volúmenes de las reservas V_L y V_H . Daugirdas y Schneditz estudiaron el impacto sobre el rebote de urea después del tratamiento, es decir, la magnitud del equilibrado de las concentraciones de urea después del tratamiento. No obstante, se dejó que los volúmenes V_L y V_H variaran, lo cual a su vez, condujo a una relación en estado no estable entre las concentraciones de las reservas C_L y C_H . De este modo, no se pudo obtener una estimación fiable del aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} .

La patente US n.º 6.258.027 da a conocer un método y un dispositivo para calcular la eficacia de la diálisis con respecto a un intercambio de masas de un soluto en un fluido. No obstante, no se determina ninguna medida que refleje el aclaramiento de cuerpo entero del dializador en un paciente.

En el documento US-A-5.662.806 se calcula un índice de reducción del soluto, SRI.

Resumen de la invención

El objetivo de la presente invención es por lo tanto aliviar los problemas anteriores y lograr de este modo una estimación mejorada del aclaramiento de cuerpo entero del dializador sobre un paciente en particular y permitir la identificación de casos en los que es necesaria, y probablemente posible, una mejora.

Según un aspecto de la invención, el objetivo se logra mediante un aparato que usa el método inicialmente descrito de estimación de eficacia de un proceso, en el que se determina una tasa de aclaramiento de cuerpo entero, que expresa cómo de bien responde el paciente a la capacidad de limpieza potencial de un dializador.

5 Una ventaja importante que se obtiene mediante esta estrategia es que la tasa de aclaramiento de cuerpo entero proporciona una medida adecuada de la utilidad real del tratamiento de diálisis. Por otro lado, como cada paciente tiene su propia respuesta característica a un tratamiento en particular, es muy difícil determinar el beneficio específico del proceso de diálisis.

10 Según realizaciones preferidas de la invención, las mediciones referentes a la pendiente de la función logarítmica de la velocidad de eliminación se pueden realizar o bien en un lado del dializado o bien en un lado de la sangre de un sistema de diálisis incluyendo el dializador y el paciente.

15 Según una realización de la invención, el objetivo se puede lograr mediante un programa de ordenador, que sea cargable directamente en la memoria interna de un ordenador, e incluya software para controlar el método antes propuesto cuando dicho programa se ejecute en un ordenador.

20 Según otra realización de la invención, el objetivo se puede lograr por medio de un soporte legible por ordenador, que tenga un programa grabado en el mismo, en el que el programa deba controlar un ordenador para ejecutar el método antes propuesto.

Según una realización de la invención, el objetivo se logra por medio de un aparato, que está adaptado para estimar la tasa de aclaramiento de cuerpo entero de un tratamiento de diálisis de un paciente. Nuevamente, con el término eficacia se pretende significar cómo de bien responde el paciente a una capacidad de limpieza de un dializador, que realiza el tratamiento. El aparato incluye un monitor de urea y un procesador. El circuito monitor de urea está adaptado para: determinar una concentración inicial de urea en el dializado; determinar un caudal total de dializado consumido durante el tratamiento (incluyendo cualquier ultrafiltración); durante una fase de estado estable del tratamiento, medir una pendiente de una función logarítmica de velocidad de eliminación, que describe cómo se reduce una concentración de urea en el dializado en el transcurso del tratamiento; y medir una masa de urea prediálisis en el paciente. El procesador está adaptado para determinar la tasa de aclaramiento de cuerpo entero del paciente multiplicando la pendiente de la función logarítmica de la velocidad de eliminación por la masa de urea prediálisis y dividiendo el resultado de la misma por el caudal y la concentración inicial de urea en el dializado. De forma similar al método antes propuesto, este aparato resulta ventajoso ya que proporciona una medida de la utilidad real del tratamiento de diálisis.

35 Una ventaja general que se obtiene por medio de la invención es que, basándose en la tasa de aclaramiento de cuerpo entero para un tratamiento de diálisis de un paciente en particular, se puede conseguir que un tratamiento sucesivo del mismo paciente sea más eficaz. A saber, si se determina una tasa relativamente baja, la siguiente vez se pueden realizar ciertas acciones para mejorar el resultado de la diálisis. Por ejemplo, se puede prolongar el tiempo de tratamiento, se puede modificar la composición del dializado, o se puede realizar algún tipo de procedimiento de intervención con respecto al paciente. El procedimiento de intervención puede conllevar el sometimiento del paciente a ejercicio físico, masaje, un cambio en la temperatura ambiente, un aumento de la ingesta de fluidos, acupuntura, y/o medicación que influya en el flujo sanguíneo sistémico o la distribución del flujo sanguíneo en el cuerpo del paciente.

45 Breve descripción de los dibujos

A continuación se explicará la presente invención más detalladamente por medio de realizaciones preferidas, que se dan a conocer como ejemplos, y en referencia a los dibujos adjuntos.

50 La Figura 1 muestra un modelo esquemático de la corriente sanguínea de un paciente, que está conectado a un dializador según la invención,

55 la Figura 2 ilustra un paciente que está conectado a un aparato para la estimación de una tasa de aclaramiento de cuerpo entero de un tratamiento de diálisis según una realización de la invención,

la Figura 3 es una gráfica sobre una función de la velocidad de eliminación que describe un primer ejemplo de cómo disminuye una concentración de urea durante un tratamiento de diálisis,

60 la Figura 4 muestra un diagrama de flujo que ilustra el método general de estimación de la eficacia de un proceso de un sistema de diálisis según la invención,

la Figura 5 muestra un diagrama de flujo que ilustra el método general de estimación de una tasa de aclaramiento de cuerpo entero de un tratamiento de diálisis de un paciente según la invención, y

65 la Figura 6 una gráfica sobre una función de la velocidad de eliminación que describe un segundo ejemplo de cómo disminuye una concentración de urea durante un tratamiento de diálisis, y

las Figuras 7 a 24 ilustran ejemplos de diálisis que aclaran adicionalmente la estrategia según la invención.

Descripción de realizaciones preferidas de la invención

Volviendo a continuación a la figura 1, por contraposición a Daugirdas y Schneditz, la invención supone que los volúmenes de las reservas V_L y V_H son constantes. De este modo, se supone que no tiene lugar ninguna ultrafiltración, y se ignora la generación de urea. Esto significa que es posible establecer una ecuación diferencial para la relación entre las dos concentraciones de las reservas C_L y C_H . Por otra parte, se puede demostrar que la relación entre las dos concentraciones de las reservas C_L y C_H tiende a una constante. Esto a su vez significa que la tasa de aclaramiento: “aclaramiento de cuerpo entero” - con respecto a - “aclaramiento efectivo” K_{wb}/K_{ef} (que es igual a la relación: “concentración venosa mixta” - con respecto a - “concentración equilibrada” C_{mv}/C_{eq}) también tiende a una constante. Los factores que determinan las relaciones en estado estable son la fracción del volumen de la reserva grande V_L con respecto al volumen de sangre total $V=V_L+V_H$, la fracción del flujo sanguíneo Q_L en la reserva grande con respecto al flujo sanguíneo sistémico total Q , y la fracción del aclaramiento efectivo K_{ef} con respecto al flujo sanguíneo sistémico total Q . Consecuentemente, aparte del aclaramiento efectivo K_{ef} , la tasa de aclaramiento se determina únicamente mediante parámetros específicos de cada paciente. Todo lo anterior se cumple si el aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} se relaciona con el aclaramiento del dializador K , en lugar de con el aclaramiento efectivo K_{ef} . Normalmente, “para valores típicos” se tarda aproximadamente entre media hora y una hora en alcanzar un nivel de estado estable para estos parámetros relacionados con los pacientes.

No obstante, según la invención, la relación K_{wb}/K_{ef} ó K_{wb}/K se usa para caracterizar la capacidad de un dializador con respecto a diferentes pacientes. Siempre que esto se realice con un valor de K ó K_{ef} específico, la totalidad de los parámetros restantes que determinan estas relaciones son específicos de cada paciente, y por lo tanto se pueden usar para especificar cómo de bien responde el paciente a la capacidad de limpieza del dializador.

La figura 2 ilustra una situación en la que un paciente 120 está conectado a un aparato 210 según una realización de la invención. El aparato 210 está adaptado para estimar la eficacia (con respecto a la tasa de aclaramiento de cuerpo entero K_{wb}/K_{ef}) de un tratamiento de diálisis del paciente 120 realizado por un dializador 130.

El aparato 210 incluye un circuito monitor 211 de urea y un procesador 212. El circuito monitor 211 de urea está adaptado para medir una masa de urea prediálisis m_0 en el paciente 120. El circuito monitor 211 de urea está adaptado también para determinar una concentración de urea inicial en el dializado C_{d0} (por ejemplo, por medio de muestras tomadas entre t_1 y t_2 en la figura 3, y una extrapolación de vuelta a cero) y un caudal total Q_d de dializado consumido durante el tratamiento (incluyendo cualquier ultrafiltración). Durante la fase de estado estable del tratamiento, el circuito monitor 211 de urea mide una pendiente K_{wb}/V de una función logarítmica de la velocidad de eliminación, que describe cómo disminuye una concentración de urea en el dializado en el transcurso del tratamiento (por ejemplo, por medio de muestras tomadas entre t_3 y t_4 en la figura 3).

El procesador 212 está adaptado para determinar la tasa de aclaramiento de cuerpo entero K_{wb}/K_{ef} para el paciente 120 basándose en la masa de urea prediálisis m_0 , la pendiente K_{wb}/V de la función logarítmica de la velocidad de eliminación, la concentración de urea inicial en el dializado C_{d0} y el caudal total Q_d . Específicamente, el procesador 212 calcula la tasa de aclaramiento de cuerpo entero K_{wb}/K_{ef} según la expresión:

$$\frac{K_{wb}}{K_{ef}} = \frac{K_{wb}}{V} \cdot \frac{m_0}{Q_d \cdot C_{d0}}$$

es decir, la tasa de aclaramiento de cuerpo entero K_{wb}/K_{ef} se determina como el producto de la pendiente K_{wb}/V y la masa de urea prediálisis m_0 , dividido por el caudal Q_d y la concentración de urea inicial en el dializado C_{d0} .

El racionamiento que subyace tras esto es que es posible calcular K_{wb}/V como la pendiente de una curva logarítmica, que describe la concentración de urea en el dializado consumido. La concentración de urea se puede medir continuamente por medio del monitor 211 de urea. Estas mediciones también consiguen que resulte posible determinar la masa de urea prediálisis m_0 , por ejemplo, según el procedimiento propuesto en el documento US 6.258.027.

Por definición, la masa de urea prediálisis m_0 es igual al producto del volumen de distribución (es decir, el volumen de agua de todo el cuerpo V en el caso de la urea) y la concentración de agua plasmática C_{pw} , es decir, $m_0=V \cdot C_{pw}$. La concentración de agua plasmática C_{pw} se puede medir en una muestra de sangre extraída del paciente 120 antes de que comience el tratamiento, y como el volumen V es el volumen de agua (con iones disueltos), la concentración plasmática medida debe ser la concentración de agua plasmática C_{pw} . Por otro lado, se puede calcular un aclaramiento efectivo del agua plasmática a partir de la velocidad de eliminación y de la concentración de agua plasmática C_{pw} . Esto se puede realizar en el inicio del tratamiento.

No obstante, la muestra de sangre extraída del paciente antes de que comience el tratamiento refleja una concentración de urea equilibrada (es decir, sistémica). Por lo tanto, se puede calcular un aclaramiento efectivo K_{ef} según la expresión

$$K_{ef} = \frac{Q_d \cdot C_{d0}}{C_{pw}}$$

en la que Q_d es el caudal de dializado consumido incluyendo cualquier ultrafiltración, y C_{d0} y C_{pw} representan valores respectivamente de la concentración de urea inicial en el dializado y de la concentración de agua plasmática prediálisis. Sin embargo, según la invención, nos interesa únicamente la relación entre K_{wb} y K_{ef} . Por lo tanto, se puede eliminar la concentración de agua plasmática C_{pw} , y no se requiere ninguna muestra de sangre. De este modo, siempre que se conozca el caudal del dializado Q_d , se puede calcular la tasa de aclaramiento K_{wb}/K_{ef} por medio del procesador 212 en la figura 2 como:

$$\frac{K_{wb}}{K_{ef}} = \frac{K_{wb}}{V} \cdot \frac{m_0}{Q_d \cdot C_{d0}}$$

La figura 3 es una gráfica sobre una función de la velocidad de eliminación C_d (ó C_b) que describe un ejemplo de cómo disminuye una concentración de urea en el dializado (o en la sangre) durante el tratamiento de diálisis. En el caso de que la curva describa la concentración de urea en el dializado, a partir de la curva de urea en el monitor de urea (véase, por ejemplo, 211 en la figura 2) se puede hallar una concentración de urea inicial C_{d0} , ajustando una exponencial 310 a la función durante una fase inicial del tratamiento t_1 a t_2 , por ejemplo, entre 5 y 20 minutos en el comienzo del tratamiento. Evidentemente, una gráfica que describa la función de la velocidad de eliminación C_b en el lado de la sangre comienza en realidad en una concentración inicial de urea diferente de cero C_{b0} , por ejemplo en dos veces el valor de C_{d0} ilustrado. No obstante, en este caso no se muestra esta parte de la gráfica.

En el lado del dializado, la exponencial 310 se extrapola hacia atrás al inicio (es decir, $t=0$) para hallar el valor de la concentración de urea inicial en el dializado C_{d0} . Generalmente, el monitor 211 de urea tarda aproximadamente 5 minutos en hallar valores correctos en el inicio del tratamiento, y este retardo significa que la urea del dializado C_{d0} hallada por el método propuesto es un valor que se corresponde con una recirculación cardiopulmonar completamente desarrollada. Por otro lado, la concentración de urea inicial en sangre C_{b0} se determina de la forma más sencilla por medio de una muestra de sangre prediálisis.

La figura 4 muestra un diagrama de flujo que ilustra el método general de estimación de la eficacia de un proceso de un sistema de diálisis según la invención.

Una etapa 410 implica la realización de un tratamiento de diálisis de un paciente específico. Otra etapa 420, que se ejecuta parcialmente antes y se ejecuta parcialmente en paralelo con la etapa 410, implica la determinación de una tasa de aclaramiento de cuerpo entero para el paciente según el método antes propuesto. Aunque, evidentemente, el tratamiento de diálisis de la etapa 410 continúa hasta que se ha finalizado el tratamiento, la determinación en la etapa 420 se puede completar en un instante de tiempo anterior después de lo cual el procedimiento finaliza.

La figura 5 muestra un diagrama de flujo que ilustra el método general de estimación de una tasa de aclaramiento de cuerpo entero de un tratamiento de diálisis de un paciente según la invención.

Una primera etapa 510 determina una concentración de urea inicial en el dializado C_{d0} . A continuación, una etapa 520 determina un caudal total Q_d de dializado consumido durante el tratamiento, incluyendo cualquier ultrafiltración. Durante una fase de estado estable del tratamiento, se realizan mediciones que reflejan la velocidad a la que disminuye una concentración de urea en el dializado en el transcurso del tratamiento. Específicamente, una etapa 530 calcula una pendiente K_{wb}/V de una función logarítmica de la velocidad de eliminación, que describe la concentración de urea en el dializado con el tiempo. Subsiguientemente, una etapa 540 determina una masa de urea prediálisis m_0 en el paciente (por ejemplo, según el procedimiento propuesto en el documento US 6.258.027). Finalmente, una etapa 550 determina la tasa de aclaramiento de cuerpo entero K_{wb}/K_{ef} como el producto de la pendiente K_{wb}/V calculada en la etapa 530 y la masa de urea prediálisis m_0 (de la etapa 540), dividido por la concentración de urea inicial en el dializado C_{d0} (determinada en la etapa 510) y el caudal Q_d (determinado en la etapa 520).

Volviendo a continuación a la figura 3, durante una fase de estado estable del tratamiento t_3 a t_4 , por ejemplo, una hora o por lo menos media hora después del comienzo del tratamiento y en adelante, se calcula una pendiente K_{wb}/V del logaritmo de la concentración del dializado. Tal como se ha mencionado ya anteriormente en referencia a la figura 3, la pendiente K_{wb}/V del logaritmo de la concentración se puede medir en el lado del dializado o en el lado de la sangre usando por lo menos dos muestras de sangre que estén bien separadas en el tiempo. El volumen de distribución completo V se puede medir por separado, y, multiplicando la pendiente K_{wb}/V por el volumen V , se puede obtener el aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} . A continuación, se determina la tasa de aclaramiento dividiendo K_{wb} por K_{ef} ó K .

ES 2 318 161 T3

Una forma directa de medir el aclaramiento efectivo K_{ef} o el aclaramiento del dializador K consiste en registrar una velocidad de eliminación (o bien en el lado de la sangre o bien en el lado del dializado) y dividir la cifra registrada por la concentración de urea sistémica (o venosa mezclada en sangre) C_{mv} ó la concentración de entrada del dializador C_b respectivamente.

De otro modo, el aclaramiento efectivo K_{ef} se puede medir por medio de métodos basados en la conductividad, tales como los descritos en los documentos EP 547 025, EP 658 352 y US 6.217.539. Alternativamente, el aclaramiento del dializador K se puede hallar a partir de la hoja de datos del dializador.

Existen muchas maneras de determinar el volumen de distribución total V . Una posibilidad consiste en recoger una parte del dializado consumido, del cual se determina la urea eliminada a partir de la concentración de urea multiplicada por el volumen de dializado total. Después de la corrección por la generación de urea, esta medida se relaciona con el cambio de la concentración de urea en sangre equilibrada con una corrección para la ultrafiltración. El volumen de distribución total V multiplicado por el cambio en la concentración en sangre, equilibrada y corregida debe ser igual a la cantidad eliminada. Esto proporciona un valor para el volumen V .

Todavía otra posibilidad de obtener la tasa de aclaramiento consiste en medir la relación entre la concentración final de urea en sangre poco después del final del tratamiento, y la concentración equilibrada C_{eq} después de entre media hora y una hora, es decir, medir el rebote de la urea. Si se usa la concentración final de urea en sangre directamente después del final del tratamiento, la cifra refleja la relación K_{wb}/K , ya que se incluirá el efecto de la recirculación cardiopulmonar. Por el contrario, si se usa una concentración de urea final en sangre, que se mida aproximadamente un minuto después del final del tratamiento, al cifra refleja la relación K_{wb}/K_{ef} ya que en ese caso ha desaparecido el efecto de la recirculación cardiopulmonar.

Debería observarse que la concentración equilibrada real C_{eq} debe medirse para el cálculo de la tasa. Por ejemplo, no basta con calcular la concentración equilibrada C_{eq} a partir de la concentración final y la eficacia del tratamiento (como sugiere Daugirdas), o medir la concentración aproximadamente 35 minutos después del final del tratamiento (como sugiere Tattersall). A saber, estas estrategias únicamente proporcionarán un efecto medio sobre una pluralidad de pacientes, no el efecto con respecto a cada paciente en particular.

Otra posibilidad consiste en estudiar la concentración de urea en el dializado consumido. Esta concentración presenta un comportamiento a modo de dos reservas. Después del intervalo inicial de entre media hora y una hora la concentración sigue una exponencial individual, mientras que una primera parte de la curva se describe mejor como una suma de esta exponencial y otra exponencial (que se va apagando más rápidamente). Por lo tanto, se pueden usar estas dos exponenciales para caracterizar al paciente con respecto a la tasa de aclaramiento.

Haciendo referencia a la figura 6, una alternativa a los métodos antes descritos consiste en calcular la tasa de aclaramiento K_{wb}/K a partir de concentraciones en tres muestras de sangre. Una primera muestra C_{b0} se toma justo en el inicio del tratamiento (es decir, $t=0$). Una segunda muestra C_{mid} se toma en t_{mid} , por lo menos entre media hora y una hora tras el inicio del tratamiento, después de que se haya desarrollado el gradiente entre las dos reservas del cuerpo. Una tercera muestra final $C_{última}$ se toma en $t_{último}$ hacia el final del tratamiento. El logaritmo de los dos valores C_{mid} y $C_{última}$ se usan para extrapolar linealmente hacia atrás en dirección al inicio del tratamiento para hallar cuál habría sido la concentración inicial si el gradiente entre las reservas del cuerpo se hubiera desarrollado completamente ya en el inicio. A continuación, este valor se divide por el valor inicial real obtenido a partir de la primera muestra C_{b0} para hallar la tasa de aclaramiento K_{wb}/K . Consecuentemente, la tasa de aclaramiento K_{wb}/K se calcula como:

$$\frac{K_{wb}}{K} = \frac{C_b}{C_{eq}} = \frac{C_{última}}{C_{b0}} \cdot \left(\frac{C_{mid}}{C_{última}} \right)^{\frac{t_{último}}{t_{último} - t_{mid}}}$$

A continuación se presentan ejemplos que aclaran adicionalmente la invención, estudiando la relación entre el aclaramiento de cuerpo entero y el aclaramiento efectivo del agua en sangre para la urea. El aclaramiento efectivo del agua en sangre se puede medir a través del efecto del dializador sobre escalón en la conductividad de entrada. Al mismo se le denomina efectivo porque tiene en cuenta el efecto de recirculación, tanto cardiopulmonar como en el acceso. Esto ha derivado en el malentendido de que este aclaramiento describe también el efecto de limpieza total del tratamiento de diálisis. Las diferencias entre las dos definiciones de aclaramiento son importantes para cálculos de dosis, y también se pueden usar para explicar diferencias entre pacientes. Para continuar es necesario describir las definiciones de aclaramiento, y con este fin se usará el modelo de flujo sanguíneo regional. Los ejemplos se describen en referencia a las figuras 7 a 24.

Tal como se muestra en la figura 7, en este modelo se dispone de una pequeña reserva de volumen V_H , correspondiente a órganos internos que son perfundidos por un flujo sanguíneo de alta velocidad Q_H . La reserva grande con volumen V_L es perfundida por el flujo sanguíneo de baja velocidad Q_L . El sistema cardiopulmonar está agrupado, y sangre con una concentración de urea C_b entra en el dializador.

Haciendo referencia a continuación a la figura 8, como la reserva con el flujo de lavado se limpiará más eficazmente, su concentración C_H será siempre menor que la concentración de la reserva de bajo flujo C_L . La concentración venosa mixta C_{mv} que vuelve al sistema cardiopulmonar desde el cuerpo es un resultado de las dos concentraciones de las reservas ponderadas conjuntamente según los flujos Q_H y Q_L . Por lo tanto, C_{mv} debe estar situada entre C_H y C_L , y será más próxima a C_H debido al factor de ponderación más fuerte del flujo alto Q_H .

Tal como se representa en la Figura 9, para medir la depuración del cuerpo entero la concentración equilibrada C_{eq} es más relevante que C_{mv} . C_{eq} es además un valor medio ponderado de las concentraciones de las reservas, pero con sus volúmenes como factores de ponderación, lo cual marca una gran diferencia. Exactamente tal como C_{mv} , C_{eq} también estará incluida entre C_H y C_L , aunque estará más próxima a C_L debido al factor de ponderación más fuerte del volumen de la reserva grande de bajo flujo V_L .

A continuación, en la figura 10 se presenta este orden entre las diferentes concentraciones, siendo C_b la más baja como consecuencia de mezclar C_{mv} con sangre limpiada del dializador. Como el aclaramiento es la velocidad de eliminación dividida por la concentración, se podría disponer de cinco valores de aclaramiento diferentes. Evidentemente, C_H y C_L son menos interesantes, aunque la totalidad de los otros tres presentan interpretaciones significativas.

Tal como se define en la figura 11, el primero, que involucra la concentración sanguínea que entra en el dializador, es el aclaramiento normal del dializador que se usa para caracterizar diferentes dializadores. Si se usa la concentración venosa mixta, se obtiene el aclaramiento efectivo, que incluirá los efectos de la recirculación tanto cardiopulmonar como de acceso. El mismo se puede medir por métodos de conductividad tales como Aclaramiento en Línea (*OnLine Clearance*) de Fresenius y Diascan de Gambro. Finalmente, se tiene el aclaramiento de cuerpo entero, al que también se le puede denominar aclaramiento equilibrado, y el mismo se obtiene como resultado si se usa la concentración equilibrada. Debido a la relación entre las concentraciones, siempre tendremos esta relación entre los aclaramientos, y nuestro objetivo fue estudiar la relación entre los dos últimos, tanto clínica como teóricamente. Por lo tanto, ¿cómo se midieron estos aclaramientos?

En la figura 12, se midió el aclaramiento efectivo K_{ef} de dos maneras diferentes.

La figura 13 presenta el aclaramiento por conductividad. En primer lugar, usando un escalón en la conductividad de entrada del fluido de diálisis, se calculó el aclaramiento en la máquina de diálisis Integra a partir de la disminución en el dializador de la magnitud del escalón de conductividad. Se sabe que esto proporciona una estimación del aclaramiento efectivo del agua plasmática.

En segundo lugar, tal como se muestra en la figura 14, se calculó el aclaramiento a partir del caudal de dializado y las concentraciones iniciales de urea en el dializado y en agua plasmática. La concentración del dializado se midió continuamente en el dializado consumido por medio de un monitor de urea.

La concentración inicial se determinó ajustando una exponencial entre 5 y 20 minutos a partir del inicio, la cual a continuación se extrapola hacia atrás. Este cálculo proporcionará el aclaramiento efectivo ya que la concentración del dializado después de 5 minutos se referirá a una recirculación cardiopulmonar totalmente desarrollada, mientras que la muestra de sangre pretratamiento proporciona la concentración de urea en sangre sistémica.

A continuación, como se muestra en la figura 15, se obtiene el aclaramiento de urea de cuerpo entero a partir de la cinética de la urea basada en la masa que se ha descrito en otros lugares. Esta es una representación gráfica logarítmica de la urea en el dializado, y la pendiente negativa en estado estable será K/V de cuerpo entero. A partir de la pendiente y la velocidad de eliminación, es posible calcular mo , la masa de urea prediálisis en el cuerpo, y por definición esta es igual al producto del volumen y la concentración de agua plasmática. (Se ha demostrado que Kt/V de cuerpo entero concuerda con Kt/V equilibrada, y el volumen V con el volumen determinado mediante recogida del dializado y DDQ, Cuantificación Directa del Dializado).

Además, tal como en la figura 16, el aclaramiento de cuerpo entero se puede calcular a continuación como el producto de la pendiente y la masa de urea, dividido por la concentración de agua plasmática.

A continuación, en particular tal como se muestra en la figura 17, se estudió la relación entre el aclaramiento de cuerpo entero y el aclaramiento efectivo en 80 tratamientos de 20 pacientes. Se usó un monitor de urea en el dializado consumido para calcular el aclaramiento de cuerpo entero aproximadamente una hora tras el inicio del tratamiento. Se usó una máquina Integra para 42 tratamientos y una máquina Cobe C3 para los restantes 38. El aclaramiento efectivo se calculó a partir de las concentraciones iniciales, aunque el aclaramiento basado en la conductividad se pudo medir únicamente en los tratamientos Integra. Se tuvieron que descartar 9 tratamientos debido a recirculación fistular o problemas técnicos.

En referencia a la figura 18, se observa una gráfica sobre los 35 tratamientos Integra restantes, en los que el aclaramiento de cuerpo entero es aproximadamente un 11% inferior al aclaramiento basado en la conductividad. Sin embargo, los datos están bastante dispersos, y por lo tanto sería bueno comparar el aclaramiento de cuerpo entero con el aclaramiento efectivo inicial basándose, por el contrario, en las concentraciones de urea.

Tal como se muestra en la figura 19, esto se puede realizar debido a que el aclaramiento basado en la conductividad y el aclaramiento efectivo inicial concuerdan bastante satisfactoriamente tal como se muestra en este diagrama de nuestro estudio. Esta concordancia también ha sido mostrada por varios estudios previos.

5 En referencia a la figura 20, si ahora se compara el aclaramiento de cuerpo entero con el aclaramiento efectivo inicial basándose en concentraciones de urea en la totalidad de los 71 tratamientos restantes se observa que los datos están mucho menos dispersos. La diferencia sigue siendo aproximadamente del 11%. La siguiente figura muestra la relación entre estos dos aclaramientos.

10 A continuación, en la figura 21, se muestra la relación como una función de la eficacia relativa del tratamiento, K/V de cuerpo entero, y se observa que existe una correlación negativa. Esto se corresponde con la correlación entre K/V y el error en la Kt/V de una única reserva que es el fundamento para la ecuación de la velocidad de Daugirdas.

15 Seguidamente, en la figura 22, si se echa un vistazo a las tasas de aclaramiento para cada paciente, se observa que existe una clara diferencia entre pacientes. En este caso se muestran los valores de rango y mediana para cada paciente, y los pacientes se han ordenado según el valor de mediana. Se observa que la tasa de aclaramiento varía entre aproximadamente 0,8 y 0,95. Para la mayoría de pacientes, la variación en la tasa es menor que la variación entre pacientes.

20 Haciendo referencia a continuación a la figura 23, volvamos en este momento hacia atrás e intentemos explicar un fundamento teórico para las variaciones de la tasa. Se usarán nuevamente el modelo del flujo sanguíneo regional de dos reservas, y en el análisis simplificado se supone que no existe ultrafiltración ni generación de urea. A continuación, es posible establecer una ecuación diferencial que describa la evolución de la relación de las dos concentraciones de las reservas, que muestra que su relación se aproximará de forma bastante rápida a un valor de estado estable. Esto es todo
25 lo que se necesita para calcular la relación en estado estable entre el aclaramiento de cuerpo entero y el aclaramiento efectivo. La tasa de aclaramiento dependerá de la relación de los dos volúmenes, la relación de los dos flujos, y la relación del aclaramiento efectivo con respecto al flujo sanguíneo sistémico.

Haciendo referencia a la figura 24, se muestra en este caso la tasa de aclaramiento teórica en función del aclaramiento efectivo para un flujo sanguíneo sistémico de 5 L/min, un volumen de la reserva de flujo bajo del 80% del volumen total, y una fracción de flujo hacia esta reserva del 10, el 20 y el 30% del flujo sistémico total. Este intervalo de parámetros concuerda con lo que Daugirdas y Schneditz determinaron como necesario para explicar el rebote de urea observado. En nuestro estudio, los aclaramientos estuvieron ligeramente por encima de 200, y se observa que la
30 variación de la tasa teórica está entre 0,8 y 0,95, lo cual concuerda satisfactoriamente con los resultados clínicos. Se observa también que en aclaramientos mayores entre 300 y 400, el aclaramiento de cuerpo entero puede ser de hasta el 30% ó más por debajo del aclaramiento efectivo, aunque la tasa real depende fuertemente de los parámetros del paciente.

35 Se pueden extraer las siguientes conclusiones. El aclaramiento efectivo por conductividad sobrevalora el aclaramiento de cuerpo entero de una manera que depende del paciente. Por último, aunque no menos importante, en pacientes con un gran intervalo entre el aclaramiento de cuerpo entero y el aclaramiento efectivo (es decir, una relación pequeña) parece que existe un gran potencial para mejoras de la eficacia al influir en los parámetros del paciente. La gran pregunta es cómo se podría conseguir esto.

45 El término “comprende/comprendiendo” cuando se usa en la presente memoria descriptiva se adopta para especificar la presencia de características, unidades, etapas o componentes mencionados. No obstante, el término no excluye la presencia o adición de una o más características, unidades, etapas o componentes adicionales o grupos de los mismos.

50 La invención no se limita a las realizaciones descritas en las figuras, sino que se puede variar libremente dentro del alcance de las reivindicaciones.

55

60

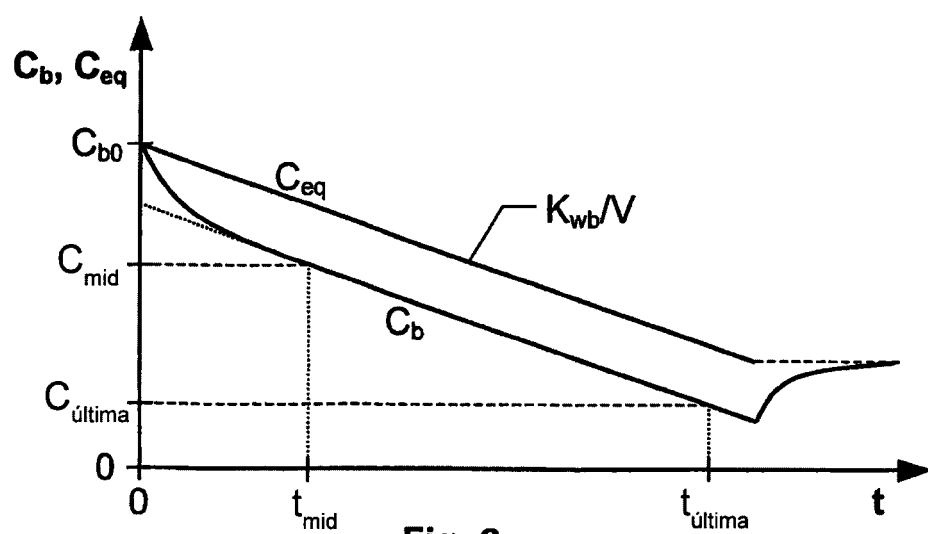
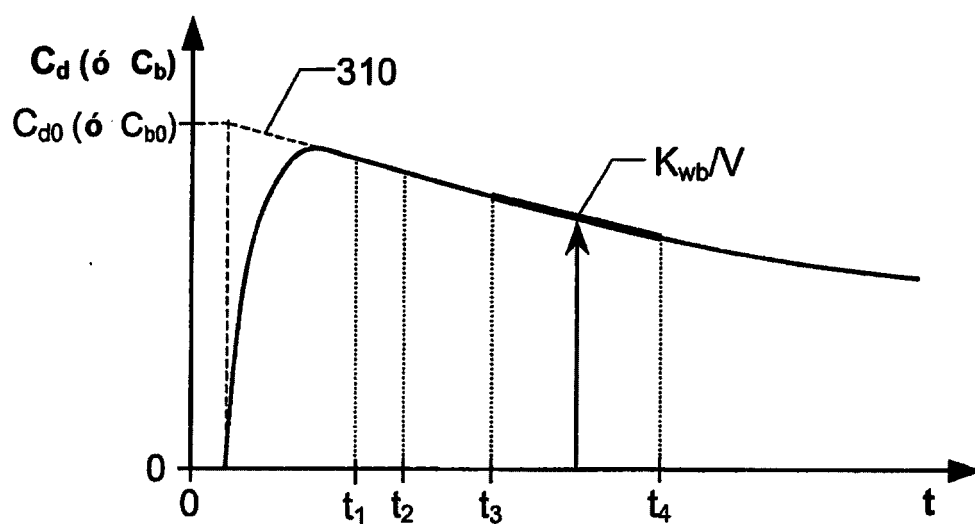
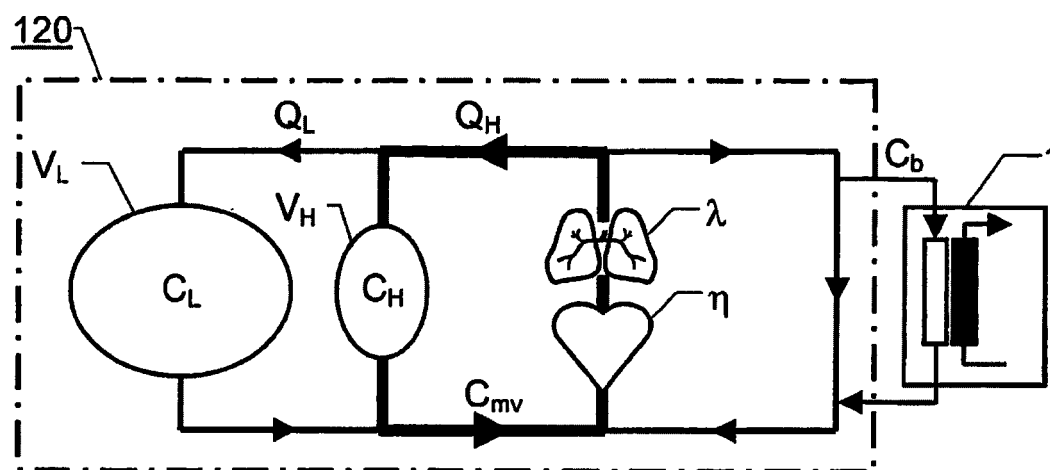
65

REIVINDICACIONES

1. Aparato (210) adaptado para la estimación de una tasa de aclaramiento de cuerpo entero de un tratamiento de diálisis de un paciente (120), expresando la tasa de aclaramiento de cuerpo entero cómo de bien responde el paciente (120) a una potencial capacidad de limpieza de un dializador (130) que realiza el tratamiento, comprendiendo el aparato (210):

un circuito monitor (211) de urea adaptado para: determinar una concentración de urea inicial en el dializado (C_{d0}); determinar un caudal total (Q_d) de dializado consumido durante el tratamiento incluyendo cualquier ultrafiltración; medir, durante una fase de estado estable (t_3 a t_4) del tratamiento, una pendiente (K_{wb}/V) de una función de la velocidad de eliminación que describe cómo disminuye una concentración de urea en el dializado en el transcurso del tratamiento; y medir una masa (m_0) de urea prediálisis en el paciente (120), y

un procesador (212) adaptado para determinar la tasa de aclaramiento de cuerpo entero (K_{wb}/K_{ef}) para el paciente (120), determinándose la tasa de aclaramiento de cuerpo entero (K_{wb}/K_{ef}) como el producto de dicha pendiente (K_{wb}/V) y dicha masa (m_0) de urea prediálisis, dividido por dicho caudal (Q_d) y dividido por dicha concentración de urea inicial en el dializado (C_{d0}).



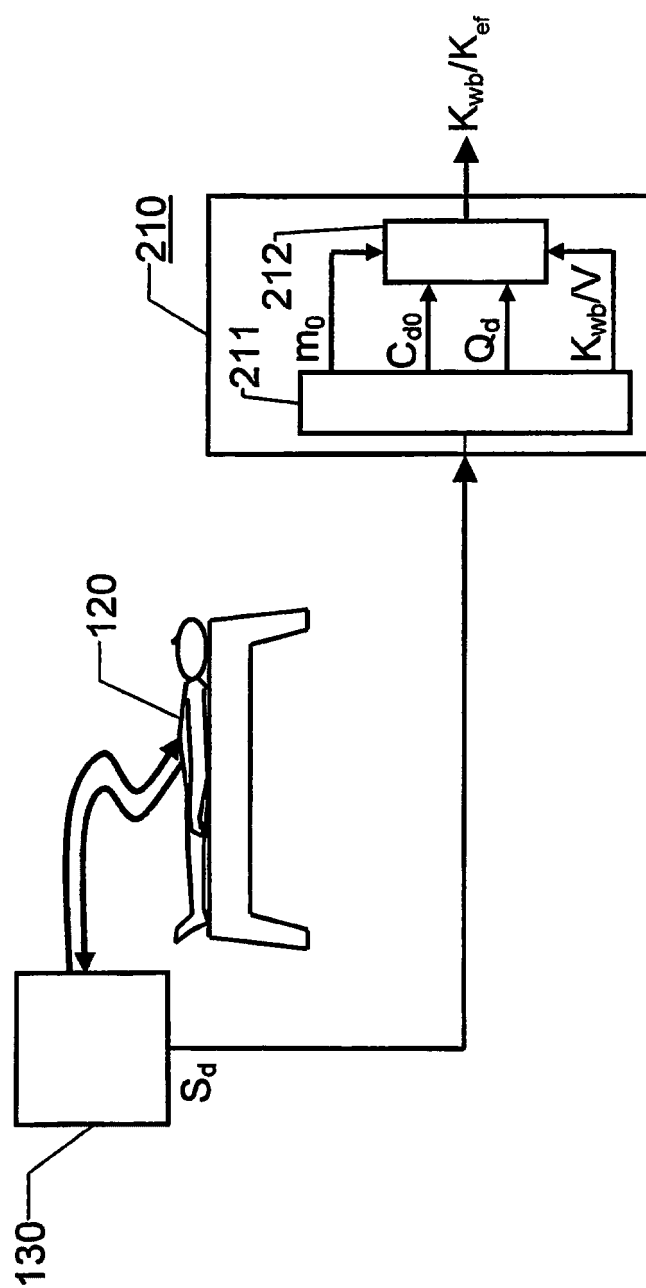


Fig. 2

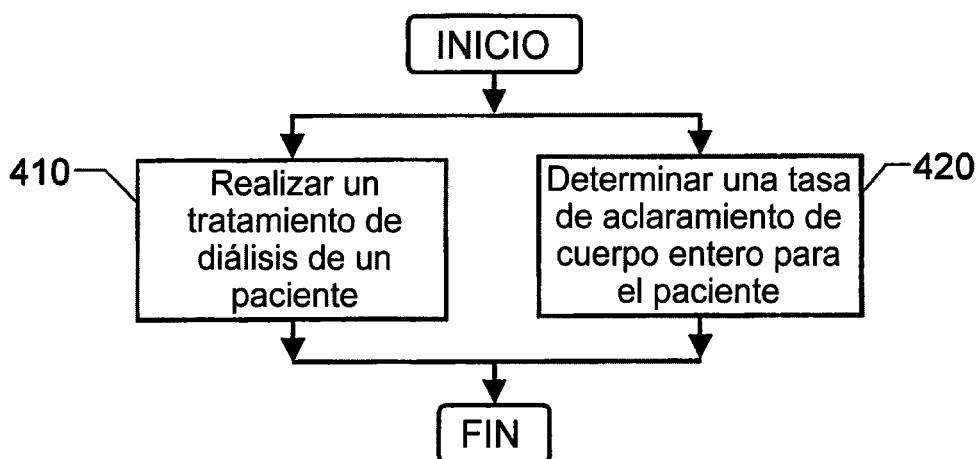


Fig. 4

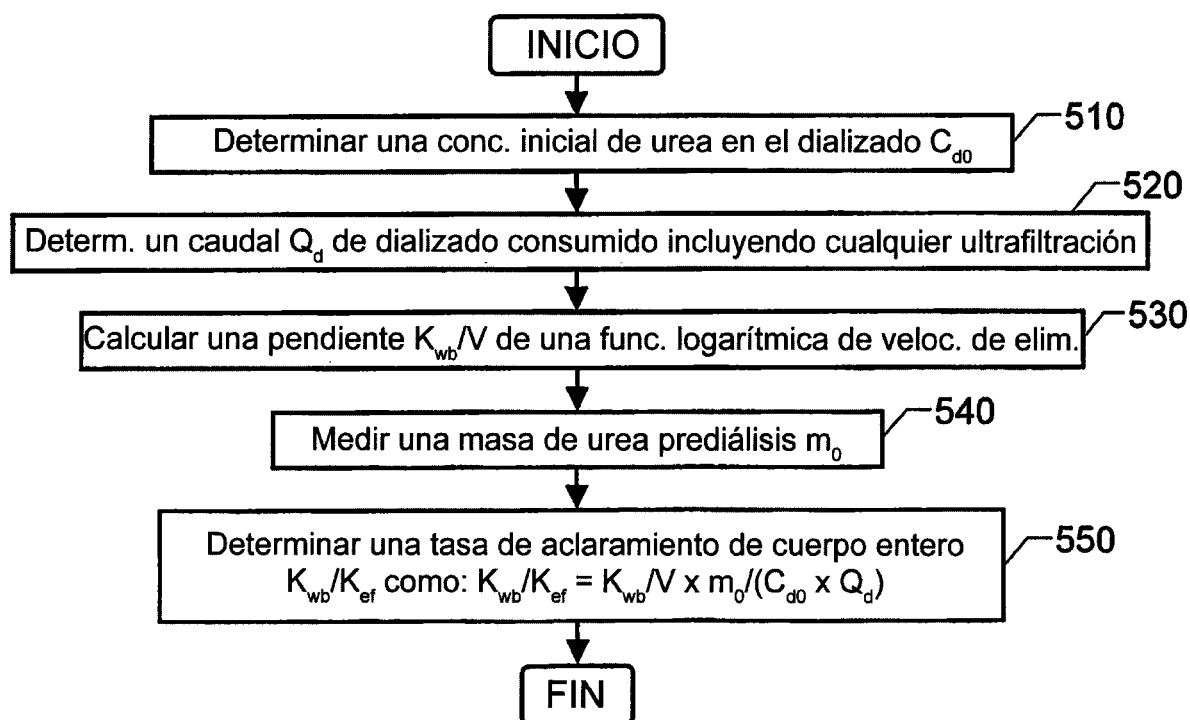


Fig. 5

Modelo de flujo sanguíneo regional

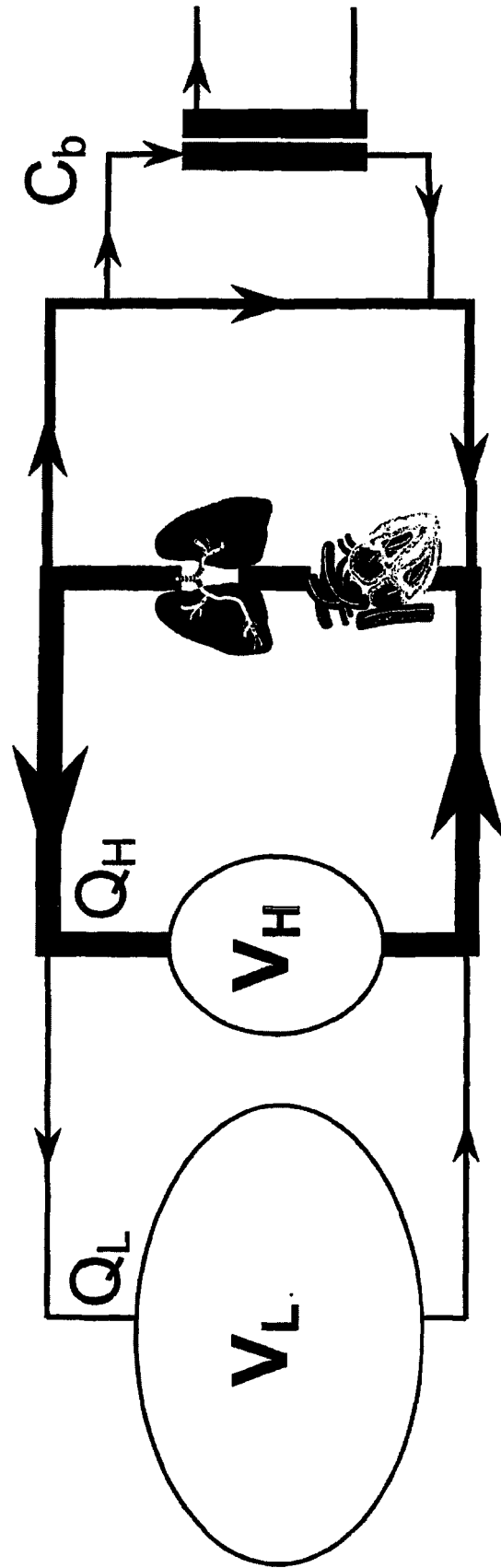
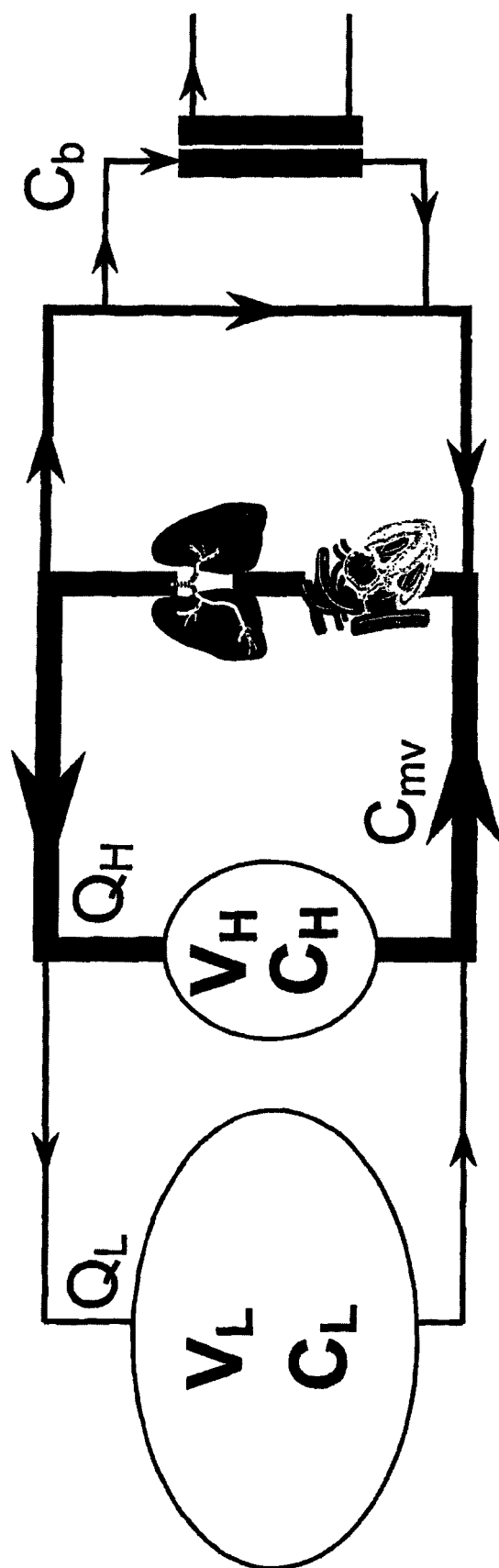


Fig. 7

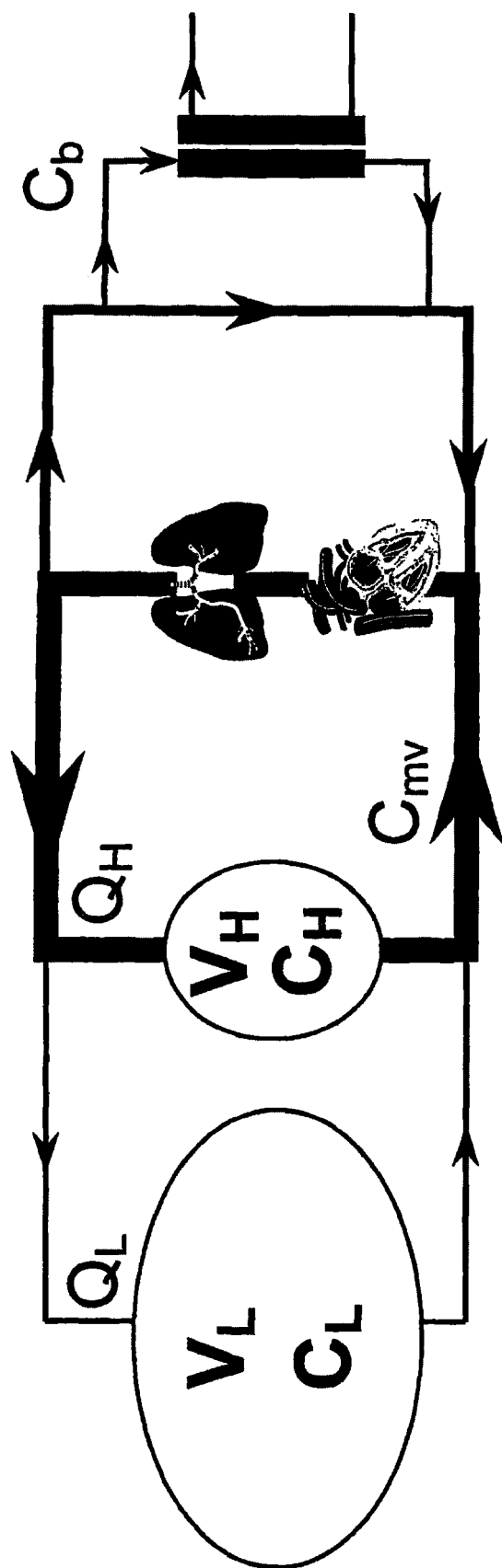
Modelo de flujo sanguíneo regional



$$C_{mv} = \frac{Q_H \cdot C_H + Q_L \cdot C_L}{Q_H + Q_L}$$

Fig. 8

Modelo de flujo sanguíneo regional

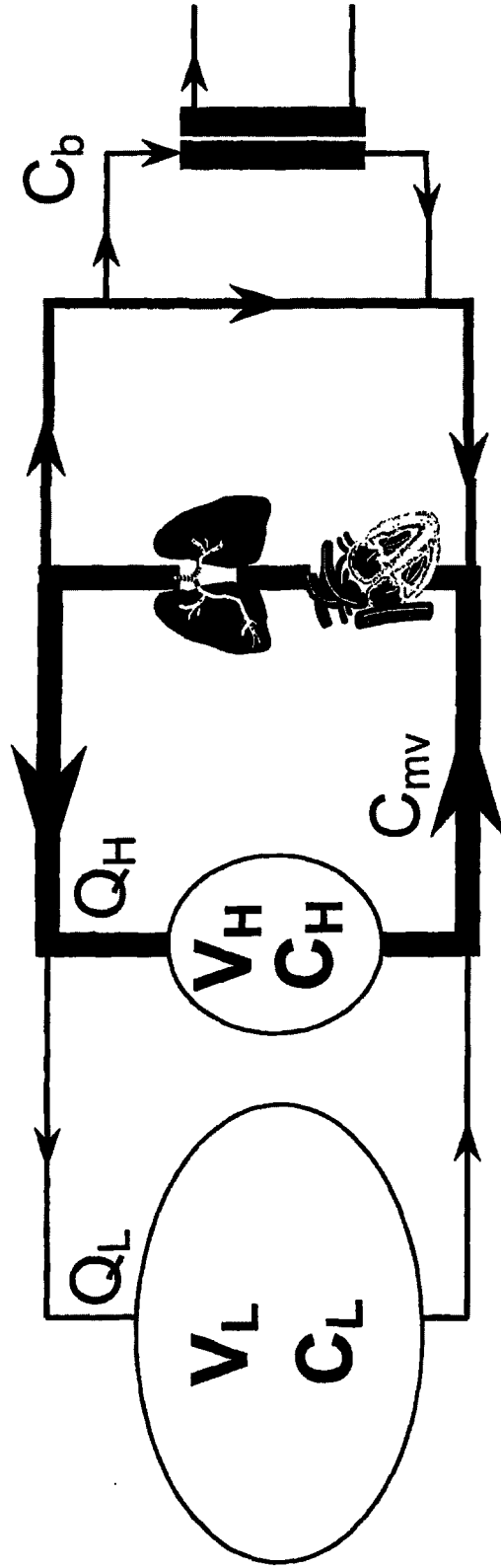


$$C_{mv} = \frac{Q_H \cdot C_H + Q_L \cdot C_L}{Q_H + Q_L}$$

$$C_{eq} = \frac{V_H \cdot C_H + V_L \cdot C_L}{V_H + V_L}$$

Fig. 9

Modelo de flujo sanguíneo regional



$$C_{mv} = \frac{Q_H \cdot C_H + Q_L \cdot C_L}{Q_H + Q_L} \quad C_{eq} = \frac{V_H \cdot C_H + V_L \cdot C_L}{V_H + V_L}$$

$$C_L > C_{eq} > C_{mv} > C_H > C_b$$

Fig. 10

Definiciones de aclaramiento

- ◆ Aclaramiento del dializador K = velocidad elim. / C_b
(in vivo)
- ◆ Aclaramiento efectivo K_{ef} = velocidad elim. / C_{mv}
(Aclaramiento en línea, Diascan)
- ◆ Aclaramiento de cuerpo entero K_{wb} = velocidad elim. / C_{eq}
(Aclaramiento equilibrado)

$$K > K_{ef} > K_{wb}$$

Fig. 11

Medición del aclaramiento efectivo

- ◆ A través del efecto del dializador sobre un escalón en la conductividad de entrada (Diascan)
- ◆ A partir del caudal de dializado y la concentración de dializado inicial junto con la concentración de agua plasmática prediálisis

Fig. 12

Aclaramiento por conductividad

ES 2 318 161 T3

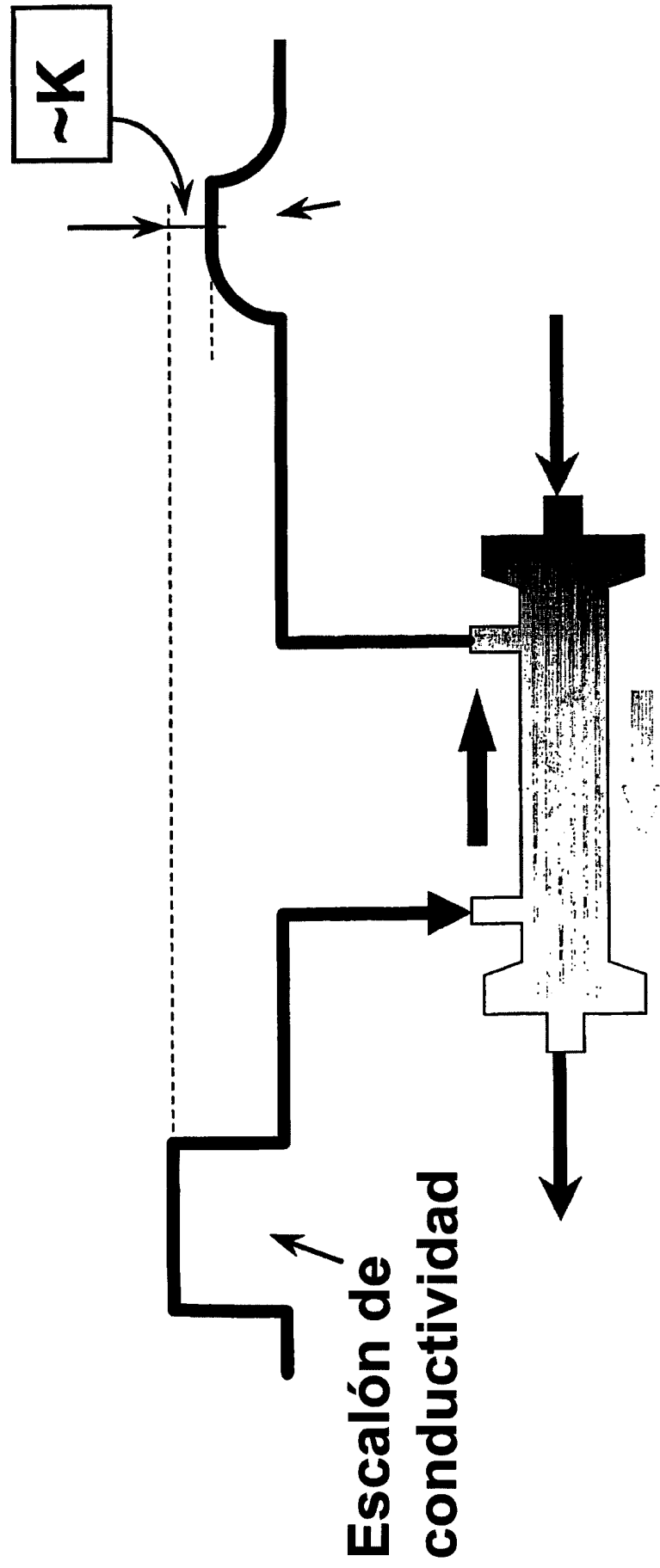


Fig. 13

Aclaramiento efectivo del agua plasmática

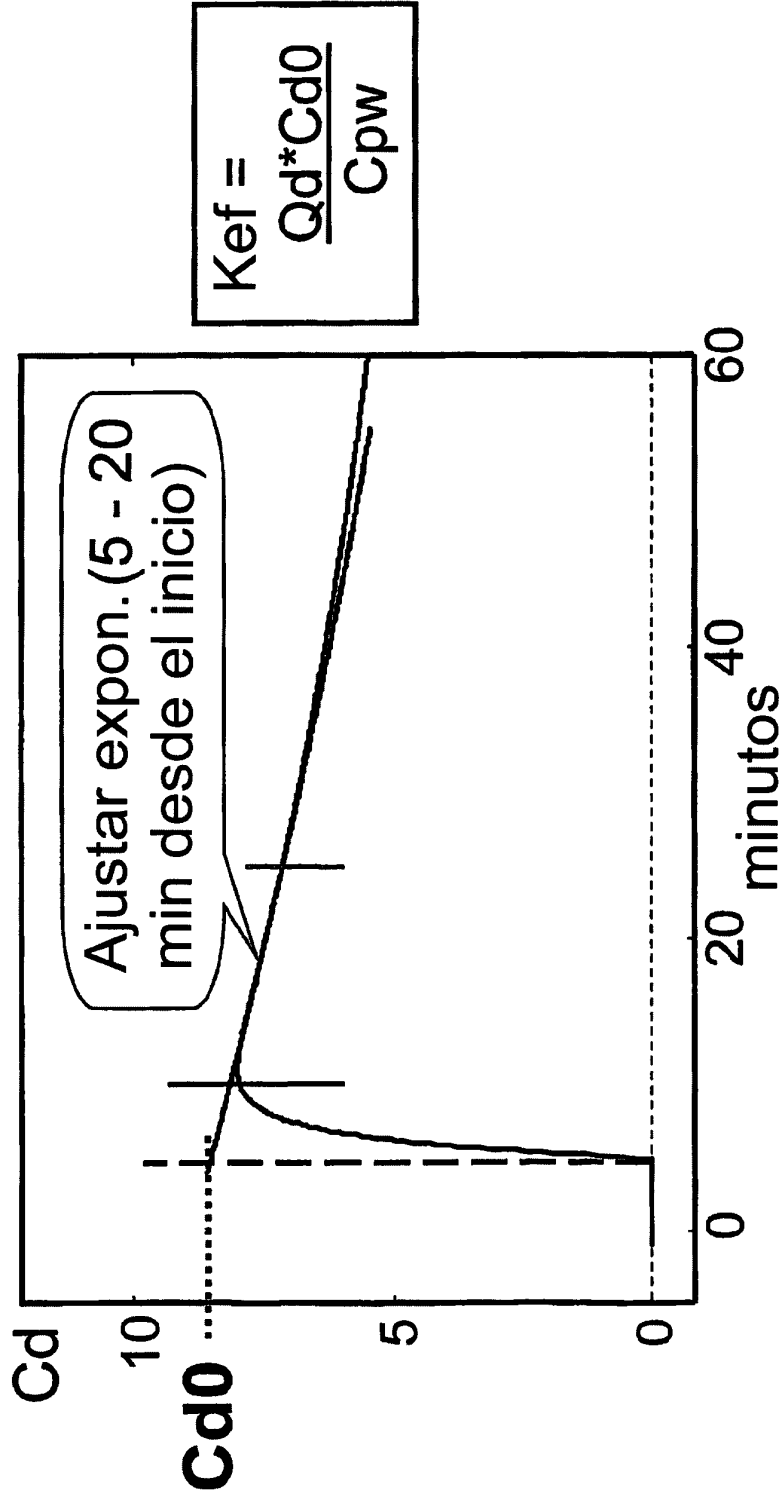


Fig. 14

Aclaramiento de cuerpo entero

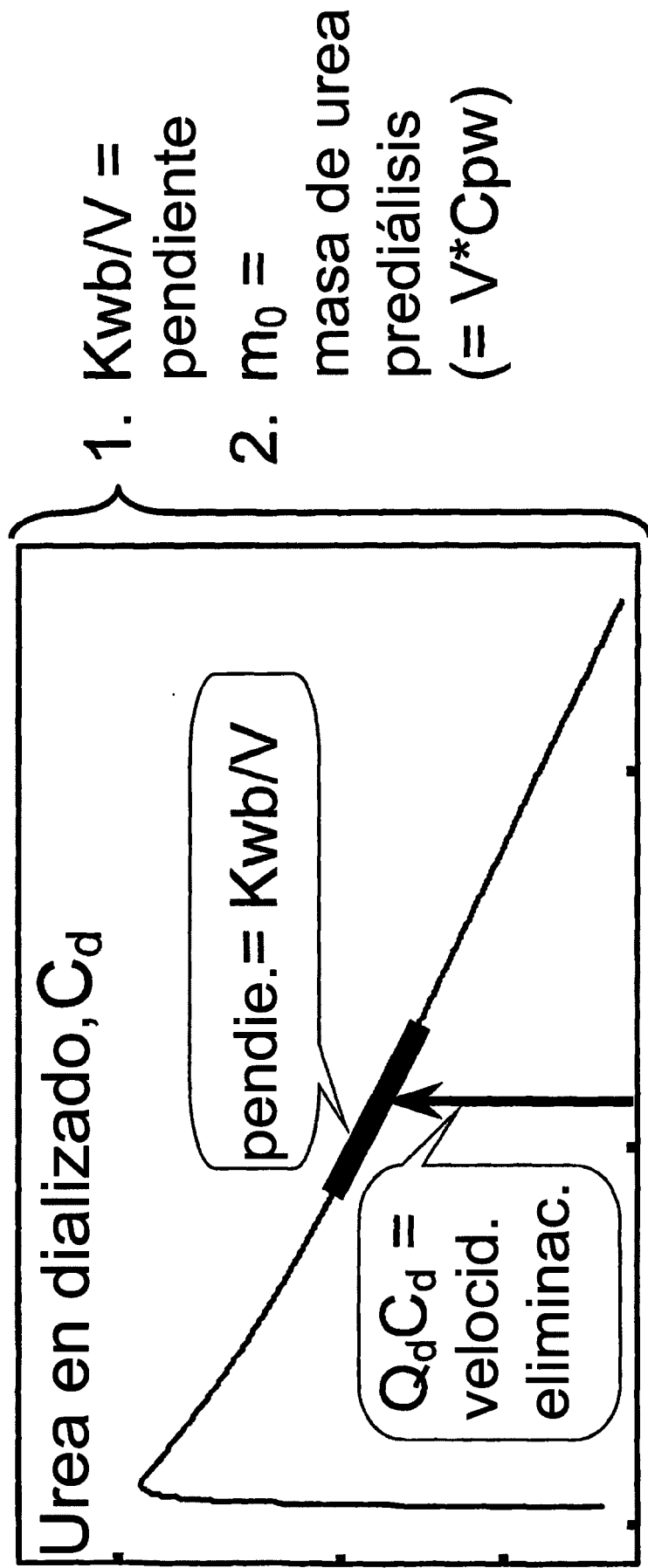


Fig. 15

Aclaramiento de cuerpo entero

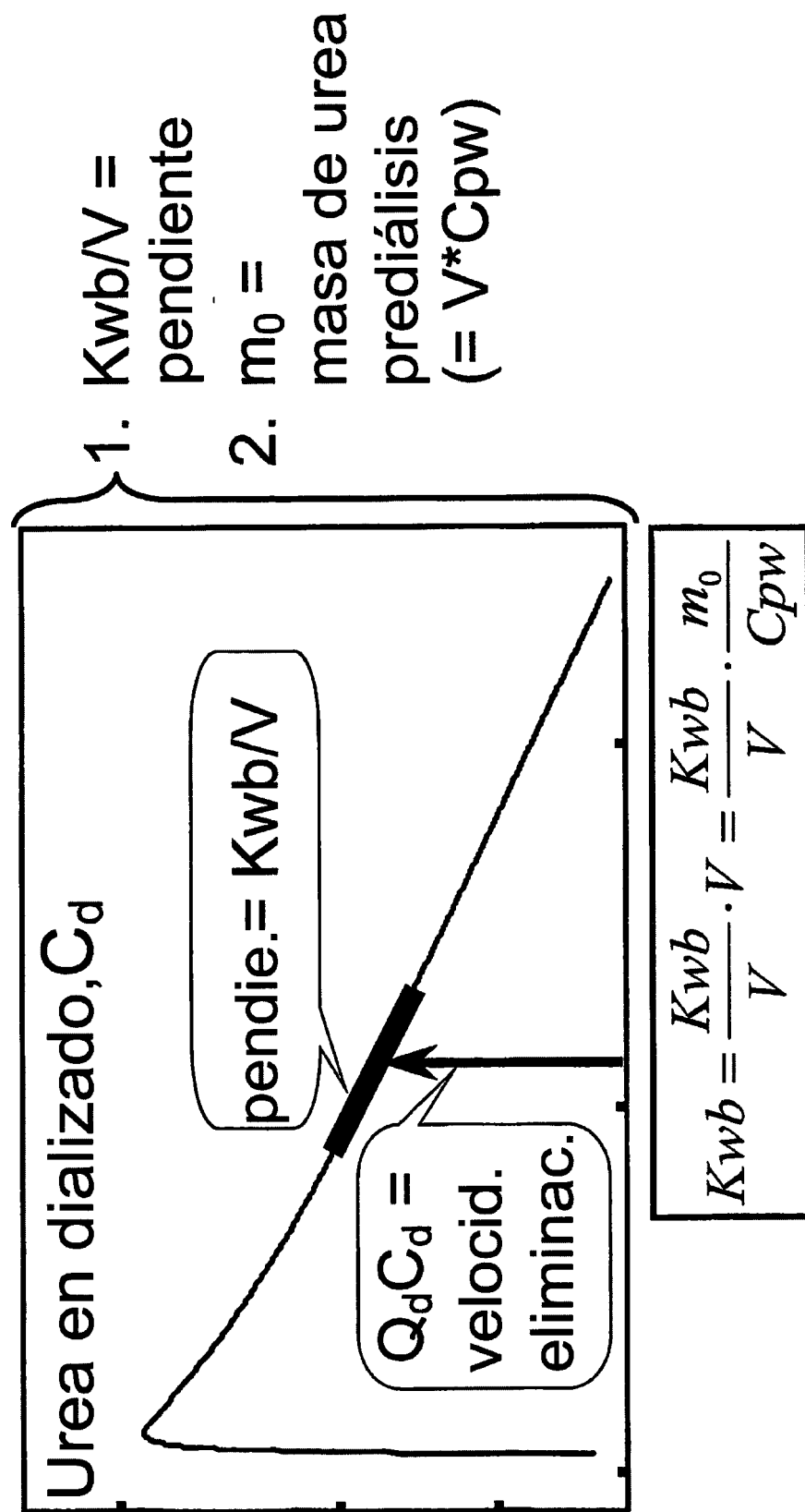


Fig. 16

- ◆ 80 tratamientos de 20 pacientes (5 M/15 FM)
- ◆ Máquinas: monitor de urea (para K_{wb}) e
 - Integra (42) para K_{cond} y K_{ef}
 - C3 (38) para K_{ef}

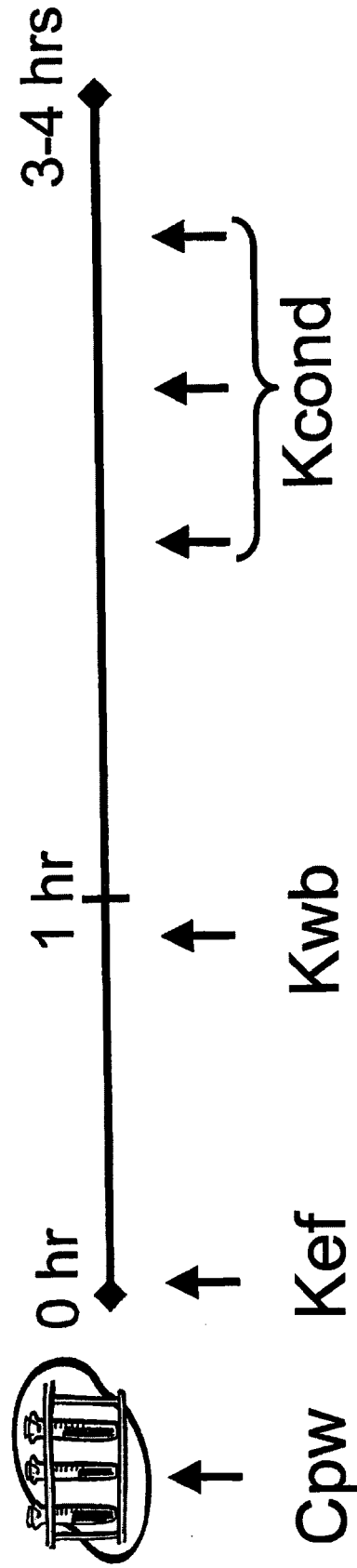


Fig. 17

Aclaramiento de cuerpo entero con respecto a aclaramiento basado en la conductividad

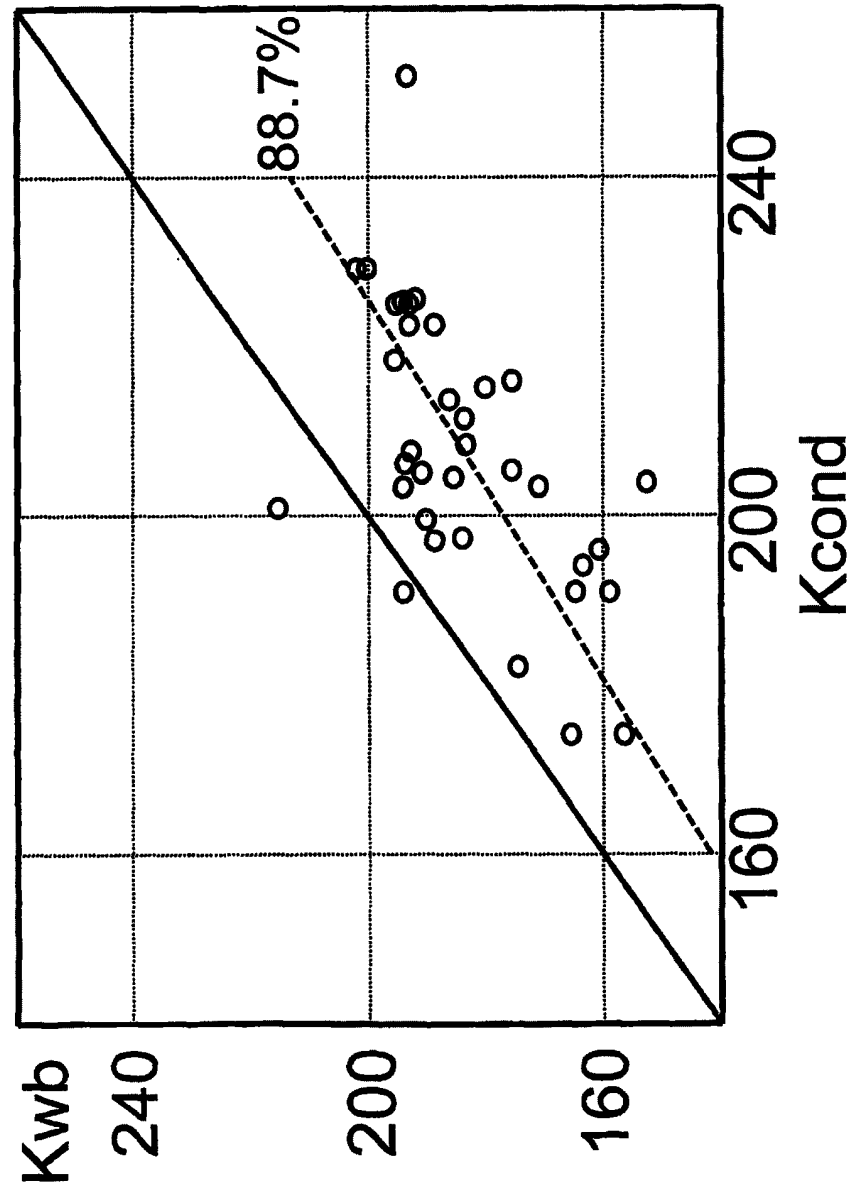


Fig. 18

Aclaramiento basado en la conductividad con respecto a aclaramiento efectivo del agua en sangre

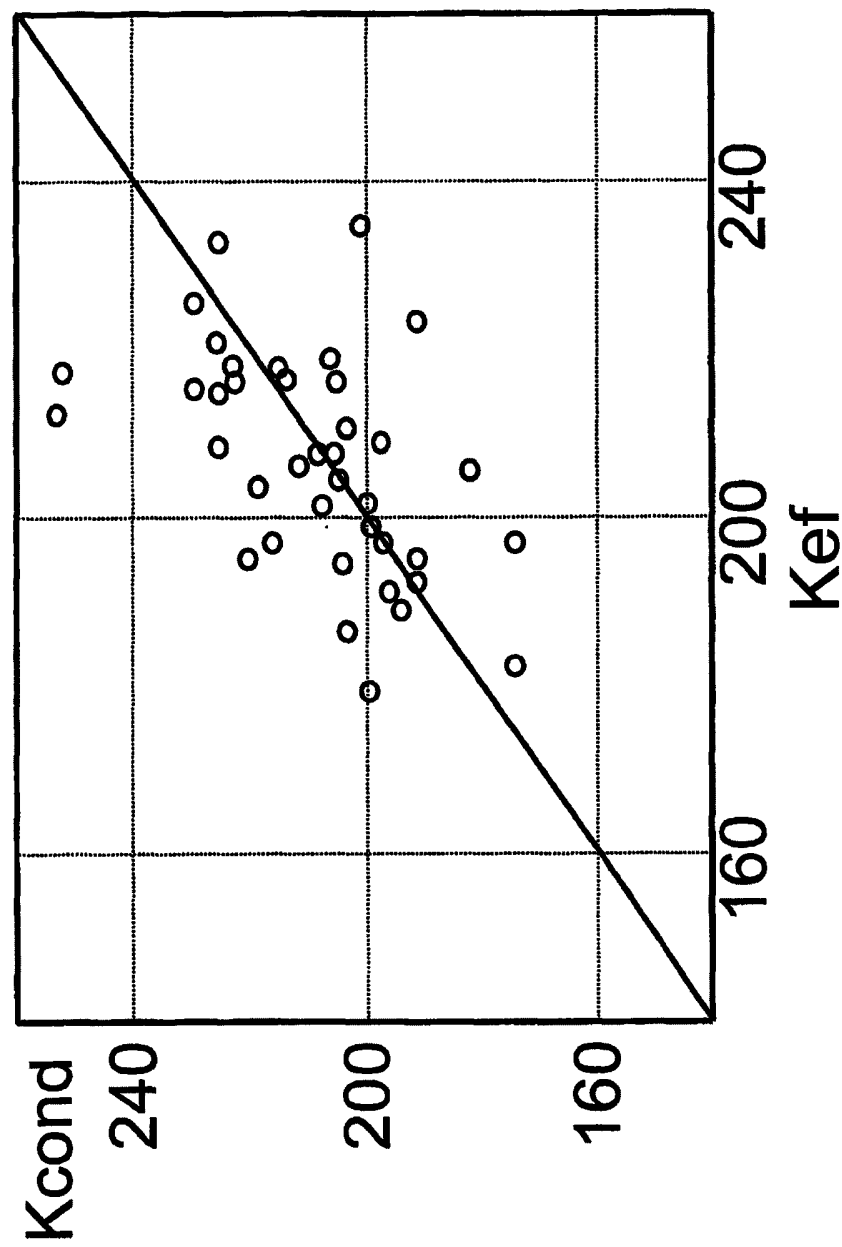


Fig. 19

Aclaramiento de cuerpo entero con respecto a aclaramiento efectivo

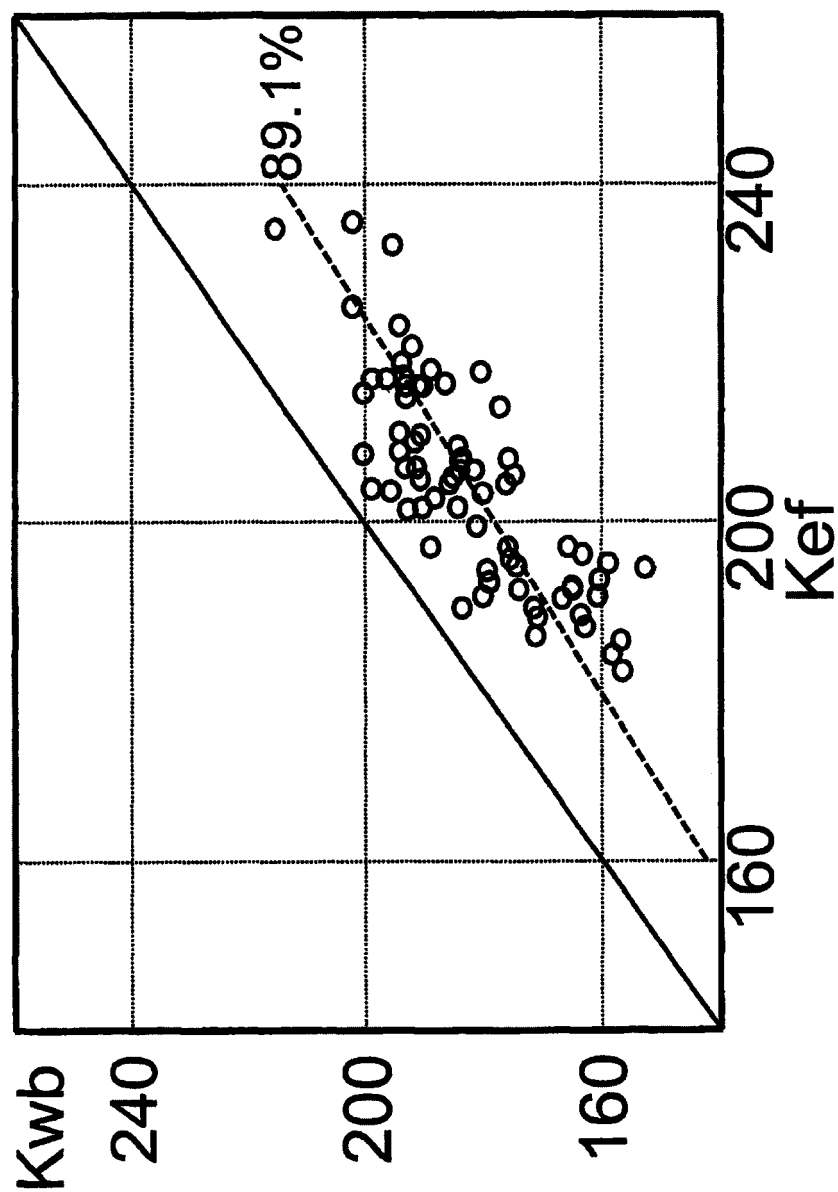


Fig. 20

Tasa de aclaramiento K_{wb}/K_{ef}

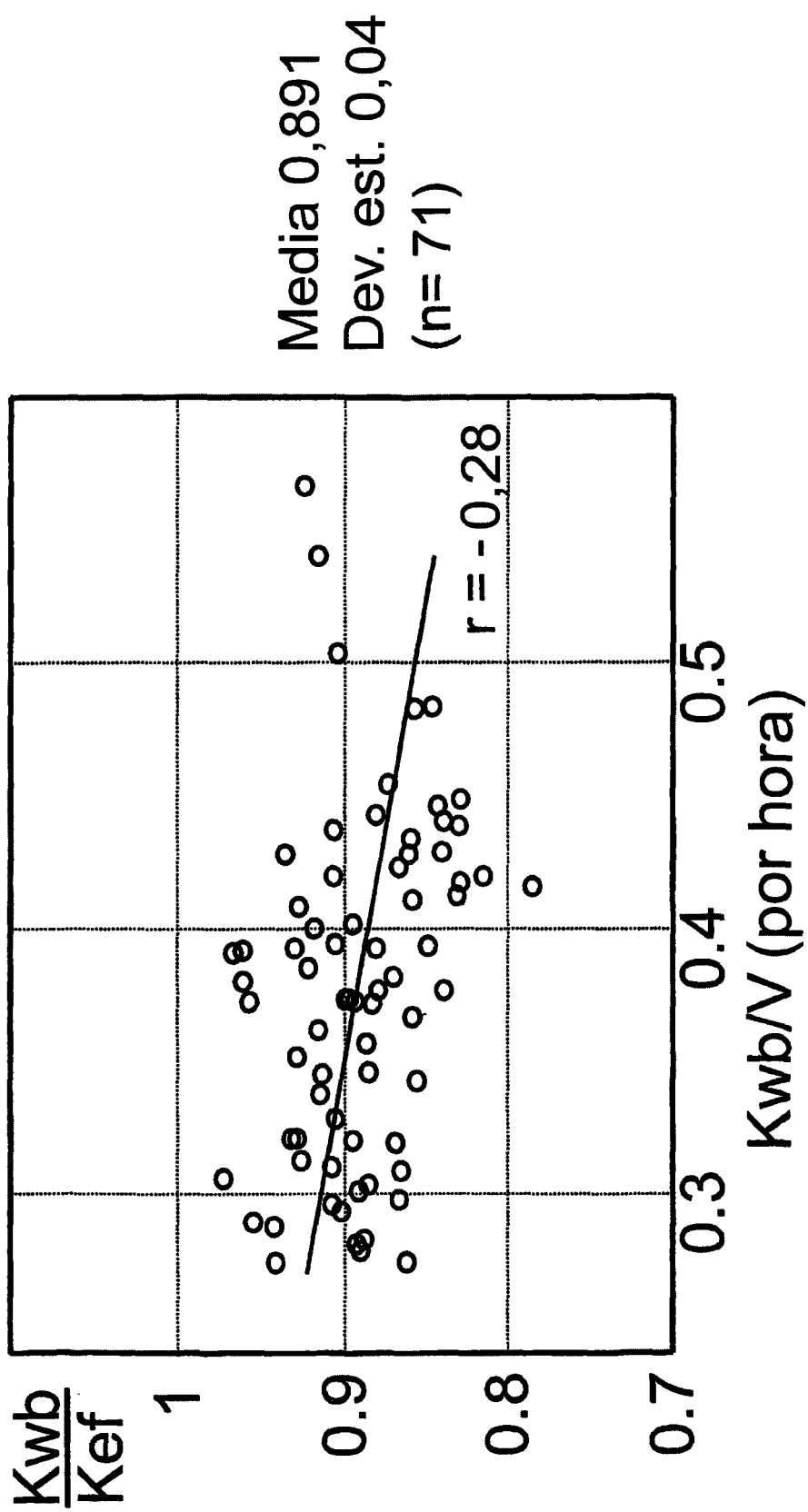


Fig. 21

Tasa de aclaramiento por paciente

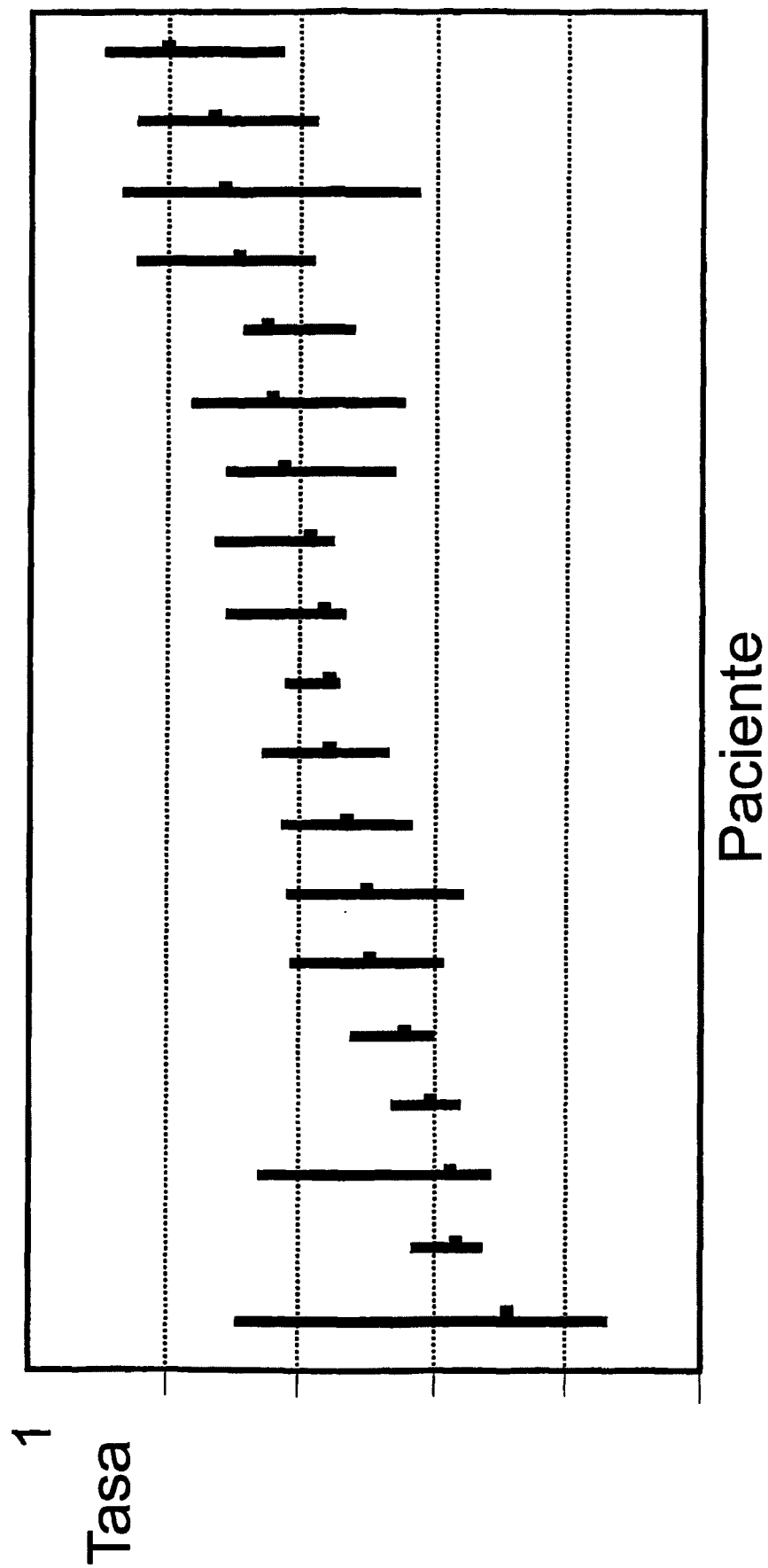


Fig. 22

Modelo de flujo sanguíneo regional

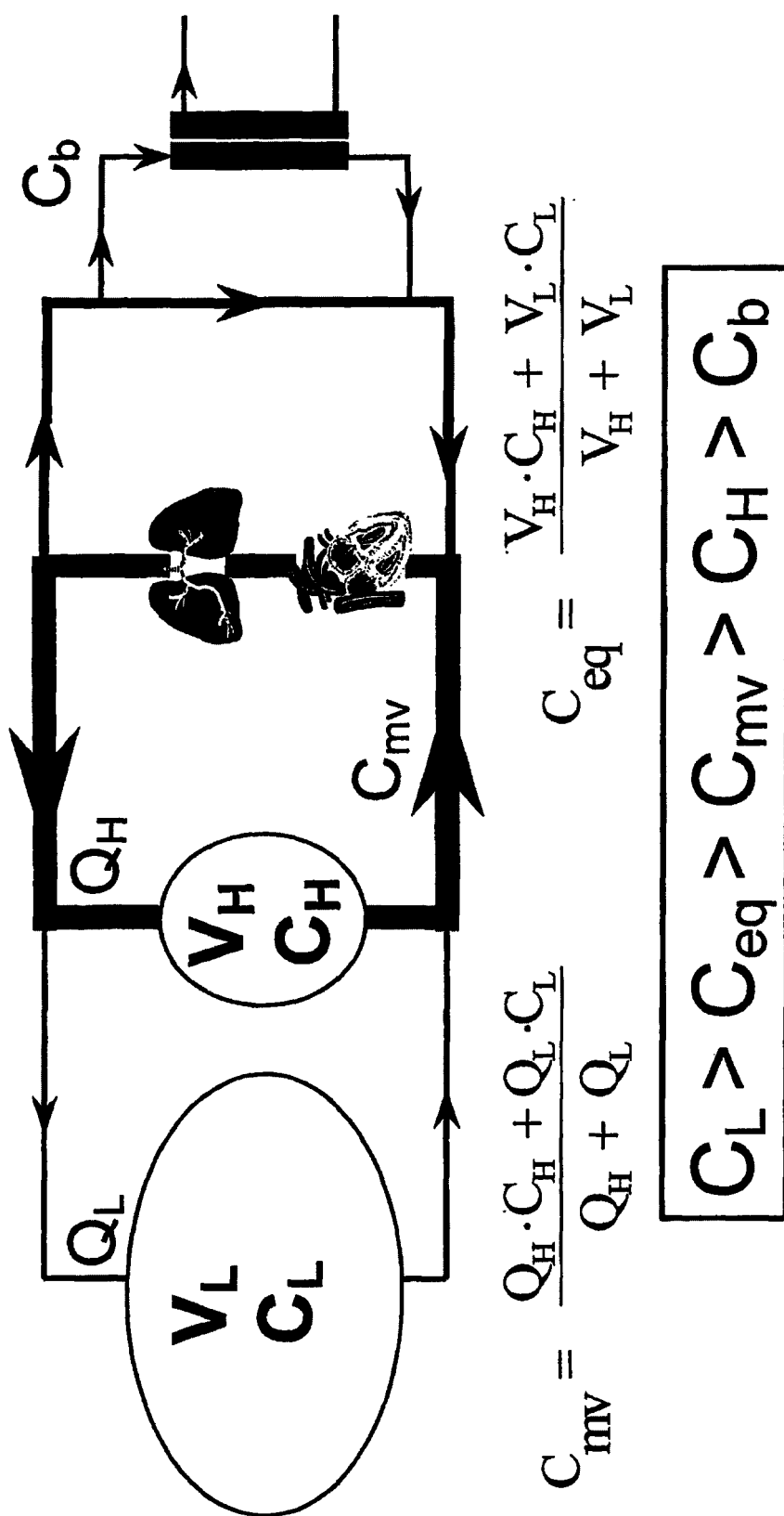
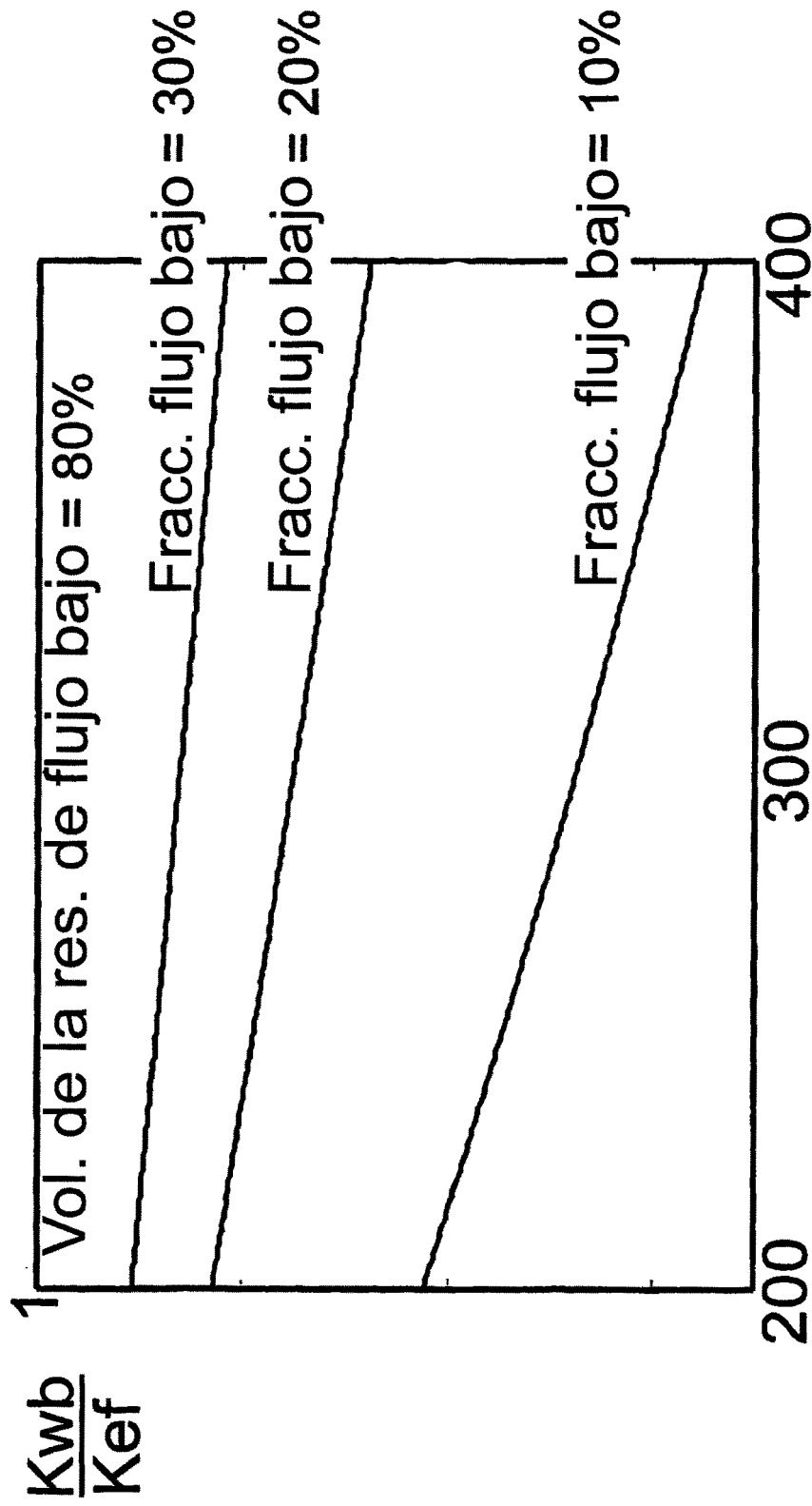


Fig. 23

Tasa teórica K_{wb}/K_{ef}



Aclaramiento efectivo
(flujo sanguíneo sistémico = 5 L/min)

Fig. 24