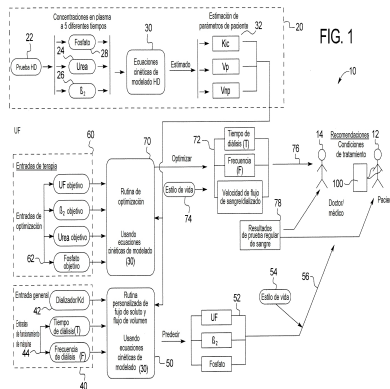


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

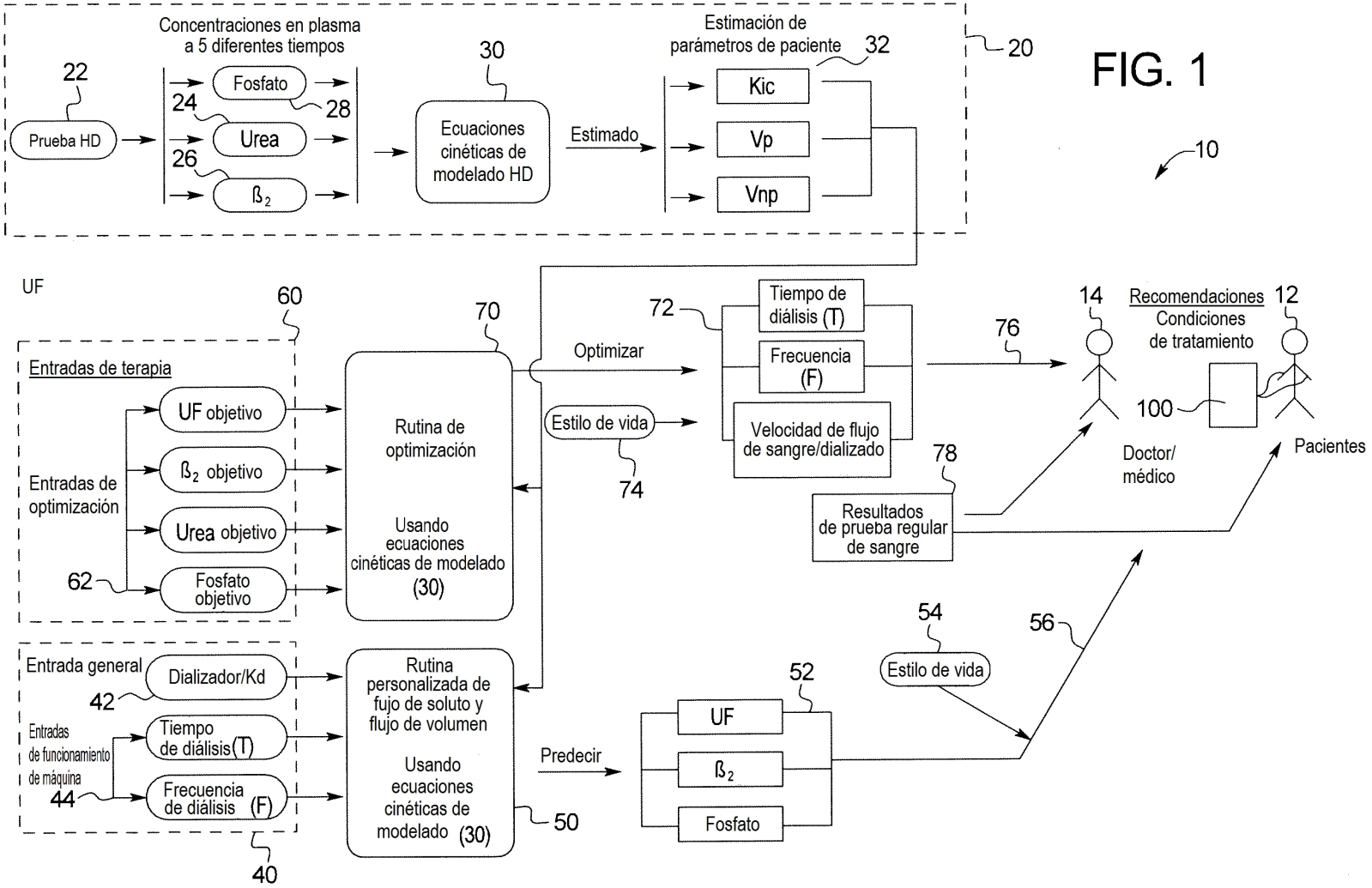


1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
PREDICCIÓN DE TERAPIA Y OPTIMIZACIÓN DE POTASIO SÉRICO PARA TERAPIA SANGUÍNEA DE INSUFICIENCIA RENAL, ESPECIALMENTE HEMODIÁLISIS EN CASA			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	BAXTER HEALTHCARE S.A.	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	Thurgauerstrasse 130 CH-8152 Glattpark,	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - ZURICH - OPFIKON
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número:		1011288-	
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	BAXTER HEALTHCARE S.A.	EE	1011288
2.	BAXTER INTERNATIONAL INC.	EE	1011287
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Alp AKONUR	Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com
Dirección:		1123 Maple Avenue Apt. 1N Evanston, Illinois 60202, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - ILLINOIS - EVANSTON
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	AKONUR Alp	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	LEYPOLDT John Kenneth	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3.	LO Yin-Cheng	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
4.	AGAR Baris Ugar	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)		

País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección	
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	EVANSTON	1123 Maple Avenue Apt. 1N Evanston, Illinois 60202, Estados Unidos de América	
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	LIBERTYVILLE	226 E. Church Street Libertyville, Illinois 60048, Estados Unidos de América	
3. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	GREEN OAKS	225 Fox Run Road, Green Oaks, Illinois 60048, Estados Unidos de América	
4. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	CHICAGO	300 N. State St. Apt. 3506, Chicago, Illinois 60654, Estados Unidos de América	
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE				
Número:		79780910-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/050383	Fecha Solicitud:	08/08/2014
Número Publicacion:		WO 2015/026542 A1	Fecha Publicacion:	26/02/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 13/969,162	(32) Fecha 16/08/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		53	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				



TÍTULO

PREDICCIÓN DE TERAPIA Y OPTIMIZACIÓN DE POTASIO SÉRICO PARA TERAPIA SANGUÍNEA DE INSUFICIENCIA RENAL, ESPECIALMENTE HEMODIÁLISIS EN CASA

ANTECEDENTES

[0001] La presente descripción hace referencia en general a sistemas de diálisis. Más específicamente, la presente descripción hace referencia a predicción de terapia y sistemas y métodos de optimización para hemodiálisis, especialmente hemodiálisis en casa (“HHD”).

[0002] La hemodiálisis (“HD”), en general, usa difusión para eliminar productos de desecho de la sangre de un paciente. Un gradiente difusivo que tiene lugar a través de la membrana semipermeable de diálisis entre la sangre y una solución de electrolito llamada dializado provoca difusión. La hemofiltración (“HF”) es una terapia alternativa de reemplazo renal que se basa en un transporte convectivo de toxinas desde la sangre del paciente. Esta terapia se lleva a cabo mediante la adición de fluido de sustitución o reposición al circuito extracorpóreo durante el tratamiento (normalmente de diez a noventa litros de tal fluido). Ese fluido de sustitución y el fluido acumulado por el paciente entre los tratamientos se ultrafiltra en el transcurso del tratamiento HF, proporcionando un mecanismo de transporte convectivo que es particularmente beneficioso en la eliminación de moléculas medianas y grandes (en la hemodiálisis hay una pequeña cantidad de desechos eliminados junto con el fluido que se adquiere entre sesiones de diálisis, sin embargo, el arrastre soluto de la eliminación de ese ultrafiltrado no es suficiente para proporcionar depuración convectiva).

[0003] La hemodiafiltración (“HDF”) es una modalidad de tratamiento que combina depuración difusiva y convectiva. La HDF usa dializado para fluir a través de un dializador, similar a la hemodiálisis estándar, proporcionando depuración difusiva. Además, se proporciona solución de sustitución directamente al circuito extracorpóreo, proporcionando depuración convectiva.

[0004] A la fecha, la aceptación de la hemodiálisis en casa (“HHD”) se había limitado a pesar de que los resultados clínicos de esta modalidad son más atractivos que la hemodiálisis convencional. Hay beneficios para los tratamientos de hemodiálisis diarias

frente a visitas de dos o tres veces por semana a un centro de tratamiento. En ciertos casos, un paciente que recibe tratamientos más frecuentes elimina más toxinas y productos de desecho que un paciente que recibe tratamientos menos frecuentes, pero tal vez más largos.

[0005] En cualquier de los tratamientos de terapia sanguínea mencionados anteriormente, hay un arte que va junto con la ciencia. Diferentes pacientes responderán de manera diferente a la misma terapia. En los centros donde la mayoría de las diálisis se llevan a cabo, con el tiempo, se perfecciona una terapia de un paciente con la ayuda del personal médico o enfermeras. En el caso de la terapia en casa, el paciente visitaría el consultorio de un médico o doctor de forma regular, por ejemplo, mensualmente, pero no tendría normalmente una enfermera o médico en casa para ayudar a optimizar la terapia. Por esta razón, es conveniente un mecanismo para ayudar en la optimización de una hemodiálisis u otro tratamiento de terapia sanguínea antes o después de iniciar la diálisis.

[0006] La terapia en casa o HHD también le proporciona al paciente opciones de terapia que el paciente en un centro no posee. Por ejemplo, la HHD puede llevar a cabo terapia en la noche si se desea, usando una modalidad de aguja simple o doble. Cualquier terapia, incluyendo una terapia nocturna, se puede llevar a cabo durante un periodo de tiempo que el paciente puede elegir. Debido a que el paciente no tiene que desplazarse a un centro, el paciente puede llevar a cabo la terapia en días que son convenientes para el paciente, por ejemplo, fines de semana. Del mismo modo, el paciente puede elegir una frecuencia de terapia o número de terapias por semana, que sean más convenientes y/o más efectivas. Con la flexibilidad añadida vienen las preguntas, por ejemplo, el paciente puede preguntarse si es mejor ejecutar seis terapias por semana a 2.5 horas por terapia o cinco terapias por semana a tres horas por terapia. Por esta razón adicional, no sólo es una manera de ayudar de antemano a optimizar una hemodiálisis u otro tratamiento de terapia deseada, sino que también se desea conocer que sucederá cuando se cambien los parámetros de terapia para la terapia optimizada.

[0007] La optimización de terapias de hemodiálisis para un paciente de hemodiálisis también se puede realizar al conocer niveles de fósforo sérico del paciente de hemodiálisis durante y fuera de una sesión de tratamiento de hemodiálisis. Sin embargo, los niveles de fósforo sérico variarán dependiendo en el tipo de paciente de hemodiálisis y las características de las sesiones de tratamiento de hemodiálisis.

[0008] No se pueden explicar cinéticas de fósforo sérico o plasmático (los dos términos se usarán indistintamente) durante tratamientos HD mediante modelos convencionales de uno o dos compartimientos. Enfoques anteriores se habían limitado a asumir que la distribución de fósforo está confinada a compartimientos clásicos de fluido extracelular e intracelular. Se pueden usar modelos cinéticos más precisos capaces de especificar cinética de fósforo durante tratamientos HD y el período post-dialítico de recuperación durante sesiones de tratamientos convencionales HD (“CHD”) y cortos HD (“SHD”) para predecir niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en pacientes tratados con terapias HD. Esta información puede ser útil en la determinación de regímenes óptimos de tratamiento para pacientes de hemodiálisis.

[0009] Las terapias de hemodiálisis también se pueden optimizar mediante el control de niveles de fósforo sérico de un paciente de hemodiálisis durante y fuera de una sesión de tratamiento de hemodiálisis. No se pueden explicar cinéticas de potasio sérico o plasmático durante tratamientos HD mediante modelos convencionales de uno o dos compartimientos. No se pueden especificar las cinéticas de potasio durante terapias HD usando un modelo convencional de un compartimento porque la interdialisis que disminuye en concentración de potasio sérico es diferente a la de la urea, y hay una considerable recuperación post-diálisis de concentración de potasio. Las cinéticas de potasio durante terapias HD se describieron anteriormente usando un modelo de dos compartimientos suponiendo que la distribución de potasio está confinada a compartimientos clásicos de fluido extracelular o intracelular con transporte tanto pasivo como activo de potasio entre los compartimientos, pero esos modelos de dos compartimientos son complejos y necesitan un número relativamente grande de parámetros para especificar cinéticas de potasio. Por lo tanto, más modelos cinéticos simples y precisos de potasio pueden ser útiles en la determinación de regímenes óptimos de tratamiento para pacientes de hemodiálisis.

RESUMEN

[0010] La presente descripción establece tres formas de realización primarias. En una primera forma de realización primaria, bajo el número romano I a continuación, la presente descripción establece sistemas y métodos para una terapia sanguínea de insuficiencia renal, tal como, hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración y, en especial,

para hemodiálisis en casa (“HHD”). Los sistemas y métodos de la presente descripción poseen, en una forma de realización, tres componentes primarios, los cuales se pueden almacenar en uno o más computadores, tal como el computador de un doctor, un médico o una enfermera (en adelante conocidos colectivamente como “doctor”, a menos que se especifique lo contrario). El computador del doctor puede estar en comunicación de datos en red con la máquina de terapia de insuficiencia renal, por ejemplo, a través de una red de internet, local o de área amplia. O bien, la información de salida del computador del doctor se puede almacenar en un dispositivo de memoria portátil, tal como una memoria bus serie universal (“USB”) que se toma e inserta en la máquina de terapia de insuficiencia renal. Este primer componente es un componente de estimación. El segundo componente es un componente de predicción. EL tercer componente es un componente de optimización. La información de salida del componente de estimación se usa como una entrada tanto para los componentes de predicción como para los de optimización. Los componentes de predicción y optimización se pueden usar para determinar prescripciones de terapia que producirán depuraciones adecuadas de soluto, por ejemplo, para urea, beta 2-microglobulina (“ β_2 -M”), fósforo o fosfato (los dos términos se utilizarán indistintamente) y potasio. El doctor entonces consulta con el paciente para elegir una o más prescripciones elegidas que el paciente cree que se adapta mejor a su estilo de vida.

[0011] Tal como se muestra a continuación, las entradas al componente de optimización son los resultados de terapia deseados por los doctores. La información de salida del componente de optimización es una o más prescripciones de terapia adecuadas para el paciente para que se ejecuten en una máquina de tratamiento sanguíneo renal, tal como una máquina de hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prescripción de terapia puede establecer parámetros de terapia, tales como: (i) frecuencia de terapia, por ejemplo, número de terapias por semana; (ii) duración de terapia, por ejemplo, una hora a ocho horas; (iii) tipo de terapia, por ejemplo, aguja simple versus aguja doble; (iv) velocidad de flujo dializado y/o volumen total de dializado nuevo usado durante terapia; (v) velocidad de flujo de sangre; (vi) velocidad de ultrafiltración y/o volumen total de ultrafiltrado eliminado durante terapia; (vii) composición dializada, por ejemplo, conductividad; y (viii) parámetros del dializador o hemofiltro, tales como la capacidad de depuración de dializador o nivel de flujo.

[0012] El componente de estimación o inicial incluye una prueba que se ejecuta sobre el paciente mientras el paciente se encuentra en la terapia seleccionada, por ejemplo, hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración. La prueba usa un conjunto de parámetros de prescripción de terapia, tales como, tiempo del tratamiento, velocidad de flujo de sangre y velocidad de flujo dializado. Mientras el paciente se encuentra en tratamiento, se toman muestras de sangre a diferentes momentos durante el tratamiento, por ejemplo, en intervalos de media hora, 45 minutos o 1 hora. Las muestras se analizan para determinar el nivel de algunos indicadores de terapia, tales como concentración de urea (molécula pequeña), beta 2-microglobulina (“ β 2-M”) (molécula mediana) y potasio o fosfato (algunas terapias de diálisis pueden eliminar demasiado fosfato o potasio, de manera que se desea conocer si el paciente pueda estar predispuesto a este fenómeno). En general, la concentración de cada uno de los indicadores bajará con el tiempo dado que se limpia la urea, el β 2-M, el fosfato y el potasio de la sangre del paciente.

[0013] Los resultados de concentración o depuración se incorporan entonces a una serie de modelos o algoritmos para el componente de estimación, con el fin de determinar un conjunto de parámetros estimados del paciente para (i) el paciente específico, (ii) la molécula específica y (iii) su algoritmo correspondiente. Por ejemplo, uno de los parámetros es G, el cual es la velocidad de generación para el soluto específico o molécula específica que se produce como resultado de una ingesta alimentaria, por ejemplo, comida o bebida. K_D , otro parámetro estimado del paciente, es depuración de dializador para la molécula. K_{IC} , un parámetro estimado adicional, es el coeficiente del área de transferencia de masa inter-compartimental del paciente para la molécula o soluto. K_M , otro parámetro estimado, es la depuración de desplazamiento del fósforo o potasio que determina la velocidad a la que se libera fósforo o potasio en el espacio extracelular. V, aún otro parámetro que se puede calcular, es el volumen de distribución de fósforo o potasio. A continuación se tratan otros parámetros estimados.

[0014] El componente de predicción usa los parámetros estimados del paciente, incorporados en los módulos o algoritmos del componente de estimación o módulo para calcular resultados de depuración para uno o más solutos, por ejemplo, urea, β 2-M, fosfato y/o potasio sobre un conjunto variado de parámetros de prescripción de terapia. El componente de predicción también usa parámetros adoptados del paciente. Por ejemplo,

K_{NR} , es la depuración no-renal del soluto, la cual se puede considerar una constante, de manera que no tiene necesidad de ser estimada sobre una base individual. A continuación se muestran gráficos en detalle que ilustran la información de salida del componente de predicción, en la cual se representa gráficamente una combinación de duración de terapia y frecuencia de terapia a lo largo del eje x y una concentración de soluto, por ejemplo, se representa gráficamente urea, β 2-M, fosfato y/o potasio a lo largo del eje y. Los gráficos (i) proporcionan una señal visual al nivel de concentración medio para el soluto y (ii) calcula el nivel máximo de concentración que alcanzará el soluto. Los gráficos se pueden usar para determinar uno o más parámetros clínicamente aceptables, tal como Kt/V estándar de urea y concentración media plasmática de pretratamiento (“MPC”) de β 2-M y concentración plasmática de pre-diálisis de fósforo y/o potasio, los cuales a su vez ayudan a identificar la prescripción de terapia personalizada y apropiada. El doctor puede comunicar la prescripción aceptable al paciente, quien escoge entonces una o más prescripciones seleccionadas para su descarga a la máquina HHD.

[0015] El componente de optimización funciona contrario del componente de predicción y en su lugar ingresa niveles de concentración de soluto deseados en los modelos del componente de estimación, haciendo uso de los parámetros estimados del componente de estimación para determinar un conjunto optimizado de parámetros de prescripción de terapia para el paciente. La optimización toma en cuenta la depuración de concentración de soluto deseada del doctor para el paciente para uno o más solutos y la preferencia del paciente, por ejemplo, tal como frecuencia de terapia y duración. En un ejemplo, el componente de optimización ingresa un requisito del doctor para depuración de urea, β 2-M y fosfato, que produce una pluralidad de prescripciones de terapia para cumplir con los requisitos de depuración. El doctor y paciente pueden entonces ver las prescripciones de terapia aceptables y seleccionar una o más prescripciones seleccionadas para su carga en la terapia sanguínea de insuficiencia renal, por ejemplo, HHD, máquina.

[0016] Por lo tanto, los componentes de optimización y predicción pueden llevar a prescripciones de terapia seleccionadas que se descargan a la máquina HHD. El componente de optimización puede ser más fácil de usar para seleccionar una prescripción de terapia adecuada que los componentes de predicción, dado que es menos iterativo (para el doctor) que el componente de predicción. Sin embargo, el componente de predicción

puede proporcionar más información detallada para el doctor y para una prescripción de terapia específica. Así, en una implementación especialmente útil de la presente descripción, el sistema calcula, optimiza y permite la selección y luego predice resultados detallados para la prescripción de terapia seleccionada y optimizada.

[0017] Se contempla que los parámetros estimados del paciente, por ejemplo, G , V_D , K_{IC} y K_M se actualicen periódicamente para adecuarse a una condición cambiante del paciente y para adecuarse a los datos actuales que se obtienen de terapias anteriores. Por ejemplo, al paciente se le pueden realizar análisis de sangre periódicamente, de modo que la prescripción descargada se pueda cambiar si los resultados del análisis de sangre garantizan tal cambio. Por lo tanto, los tres componentes se pueden programar y actualizar periódicamente, por ejemplo, una vez o dos veces al año o con la frecuencia que el doctor considere necesaria.

[0018] En la segunda forma de realización primaria bajo el número romano II a continuación, la presente descripción establece métodos para predecir concentraciones de fósforo sérico en un paciente durante hemodiálisis. En una forma de realización, el método incluye la medición de concentraciones de fósforo sérico (“C”) del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculada por una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, calculando una depuración de desplazamiento de fósforo (“ K_M ”) y un volumen de distribución de pre-diálisis de fósforo (“ V_{PRE} ”) para el paciente y prediciendo la C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis con K_M y V_{PRE} estimados del paciente. C del paciente se puede medir cada 15 o 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[0019] En una tercera forma de realización primaria bajo el número romano III a continuación, la presente descripción establece métodos para predecir concentraciones de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis. En una forma de realización similar al método para predecir concentraciones de fósforo en un paciente durante hemodiálisis, el método incluye la medición de concentraciones de fósforo sérico (también conocido como “C”) del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculada por una diferencia entre el peso corporal pre- y post-

dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, calculando una depuración de desplazamiento de fósforo (también conocida como " K_M ") y un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio (también conocido como " V_{PRE} ") para el paciente y prediciendo C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis con la K_M y el V_{PRE} estimados del paciente.

[0020] En otra forma de realización, un dispositivo informático para la predicción de concentraciones de potasio o fósforo sérico en un paciente durante hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados a C de un paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una Q_{UF} calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, (b) calcular K_M y V_{PRE} para el paciente y (c) predecir C del paciente en cualquier momento durante hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , K_D o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio o fósforo sérico.

[0021] En aún otra forma de realización, un método para determinar niveles de potasio o fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en un paciente de hemodiálisis incluye una generación de red de fósforo o potasio (" G ") del paciente de hemodiálisis, determinando niveles de potasio o fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (" C_{SS-PRE} ") del paciente de hemodiálisis y simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

[0022] En una forma de realización, un dispositivo informático para determinar niveles de potasio o fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en un paciente de hemodiálisis incluye un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las

cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados a G de al menos una ingesta alimentaria de potasio o fósforo de un paciente de hemodiálisis o un modelado cinético de urea del paciente de hemodiálisis, (b) determinar C_{SS-PRE} del paciente y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre los C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. El procesador puede funcionar con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , K_D , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F , C_{PRE} alrededor de un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio o fósforo sérico. El dispositivo informático puede mostrar un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de manera que los C_{SS-PRE} se encuentran dentro de un intervalo deseado.

[0023] Una ventaja de la presente descripción es en consecuencia proporcionar sistemas y métodos de terapia sanguínea de insuficiencia renal.

[0024] Otra ventaja de la presente descripción es la de proporcionar sistemas y métodos de terapia sanguínea de insuficiencia renal que tienen una herramienta de predicción de terapia con la que los médicos pueden ajustar terapias sanguíneas de insuficiencia renal, por ejemplo, terapias HHD, para pacientes específicos con respecto a las medidas claves de depuración de soluto.

[0025] Aún otra ventaja de la presente descripción es la de proporcionar sistemas y métodos de terapia sanguínea de insuficiencia renal que le ofrecen a los médicos múltiples opciones para alcanzar metas objetivo deseadas.

[0026] Todavía otra ventaja de la presente descripción es la de proporcionar sistemas y métodos de terapia sanguínea de insuficiencia renal que emplean un procedimiento de prueba que es clínicamente práctico y viable para ayudar a caracterizar la respuesta del paciente a una terapia sanguínea renal específica.

[0027] Una ventaja adicional de la presente descripción es la de proporcionar sistemas y métodos de terapia sanguínea de insuficiencia renal que ayudan a reducir la cantidad de prueba y error en la optimización de una terapia sanguínea para el paciente.

[0028] Todavía una ventaja adicional de la presente descripción es la de proporcionar sistemas y métodos de terapia sanguínea de insuficiencia renal que ayudan al paciente en el intento de optimizar opciones de estilo de vida para terapias.

[0029] Otra ventaja de la presente descripción es la de predecir con certeza niveles de potasio o fósforo plasmático en un paciente durante hemodiálisis corta, convencional, diaria y nocturna.

[0030] Aún otra ventaja de la presente descripción es la de predecir con certeza niveles de potasio sérico o fósforo plasmático de pre-diálisis en estado de equilibrio en un paciente que se mantiene con una terapia de hemodiálisis por un tiempo especificado.

[0031] Todavía otra ventaja de la presente descripción es la de desarrollar o modificar regímenes de tratamiento de hemodiálisis de manera que los niveles de potasio sérico o fósforo plasmático de un paciente de hemodiálisis se mantengan dentro de un intervalo deseado.

[0032] Una ventaja adicional de la presente descripción es la de proporcionar sistemas que desarrollen o modifiquen regímenes de tratamiento de hemodiálisis de manera que los niveles de potasio sérico o fósforo plasmático de un paciente de hemodiálisis se mantengan dentro de un intervalo deseado.

[0033] Aún una ventaja adicional de la presente descripción es la de conservar dializado y otros suministros de diálisis, racionalizando la terapia y reduciendo costos de terapia.

[0034] En el presente documento se describen características y ventajas adicionales, las cuales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0035] La Fig. 1 es una vista general esquemática de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0036] La Fig. 2 es un ejemplo de una pantalla de selección de componente del sistema de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0037] La Fig. 3 es un ejemplo de una pantalla de entrada de estimación de parámetro de paciente de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0038] La Fig. 4 es un ejemplo de una pantalla de salida de estimación de parámetro de paciente de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0039] La Fig. 5 es un ejemplo de una pantalla de entrada de predicción de terapia de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0040] La Fig. 6 es un ejemplo de una pantalla de salida de predicción de terapia de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0041] La Fig. 7 es un ejemplo de una pantalla de entrada de optimización de terapia de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0042] La Fig. 8A es un ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de terapia de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0043] La Fig. 8B es otro ejemplo de una pantalla de rutina de optimización de terapia de una forma de realización de un sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0044] Las Figs. 9A y 9B son un diagrama de flujo esquemático que representa algunas de las características del sistema y método de terapia sanguínea de insuficiencia renal de la presente descripción.

[0045] La Fig. 10 ilustra una forma de realización de un dispositivo informático de la presente descripción.

[0046] La Fig. 11 es una descripción conceptual del seudomodelo de un compartimiento.

[0047] La Fig. 12 muestra las concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 1 durante tratamientos cortos HD y convencionales HD.

[0048] La Fig. 13 muestra las concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 2 durante tratamientos cortos HD y convencionales HD.

[0049] La Fig. 14 muestra las concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 3 durante tratamientos cortos HD y convencionales HD.

[0050] La Fig. 15 muestra las concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 4 durante tratamientos cortos HD y convencionales HD.

[0051] La Fig. 16 muestra las concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 5 durante tratamientos cortos HD y convencionales HD.

[0052] La Fig. 17 es un modelo conceptual que se usa para describir balance de masa de fósforo en estado de equilibrio sobre un periodo de tiempo promedio.

[0053] La Fig. 18 ilustra el efecto de frecuencia de tratamiento *per se* sobre concentración de fósforo sérico de pre-diálisis como una función de depuración de fosfato de dializador.

[0054] La Fig. 19 muestra los efectos de un incremento en la frecuencia y tiempo del tratamiento con relación a formas nocturnas de hemodiálisis.

[0055] La Fig. 20 muestra el efecto de incrementar la frecuencia del tratamiento y el tiempo del tratamiento apropiado para acortar hemodiálisis diarias en concentración de fósforo sérico - $K_M = 50$ ml/min.

[0056] La Fig. 21 muestra el efecto de incrementar la frecuencia del tratamiento y el tiempo del tratamiento apropiado para acortar hemodiálisis diarias en concentración de fósforo sérico - $K_M = 50$ ml/min.

[0057] La Fig. 22 muestra el efecto de incrementar la frecuencia del tratamiento y el tiempo del tratamiento apropiado para acortar hemodiálisis diarias en concentración de fósforo sérico - $K_M = 150$ ml/min.

[0058] La Fig. 23 muestra el efecto de incrementar la frecuencia del tratamiento y el tiempo del tratamiento apropiado para acortar hemodiálisis diarias en concentración de fósforo sérico - $K_M = 150$ ml/min.

[0059] La Fig. 24 muestra la relación entre stdKt/v de urea, $\beta_2\text{-M}$ MPC y duración de terapia.

[0060] La Fig. 25 es una descripción conceptual de un pseudomodelo cinético de un compartimiento para potasio.

[0061] La Fig. 26 muestra el volumen de distribución central de potasio de pre-diálisis frente depuración de desplazamiento de potasio con base en resultados experimentales.

[0062] La Fig. 27 muestra la dependencia de concentración de potasio sérico frente tiempo para cuatro categorías de concentración de potasio dializado con base en resultados experimentales.

[0063] La Fig. 28 muestra depuración de desplazamiento de potasio como una función de concentración de potasio dializado inicial con base en resultados experimentales.

[0064] La Fig. 29 muestra volumen de distribución de potasio de pre-diálisis como una función de concentración de potasio dializado inicial con base en resultados experimentales.

[0065] La Fig. 30 muestra eliminación de potasio dividido por la concentración de suero de pre-diálisis para cuatro categorías de concentración de potasio dializado con base en resultados experimentales.

[0066] La Fig. 31 muestra eliminación de potasio normalizado frente concentración de potasio sérico con base en resultados experimentales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. ESTIMACIÓN, PREDICCIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE TERAPIA

[0067] Haciendo referencia ahora a los dibujos, y en especial a la Fig. 1, el sistema 10 ilustra un sistema y método de optimización de la presente descripción para la implementación de una prescripción de terapia en una máquina de terapia sanguínea de insuficiencia renal 100, tal como una máquina de hemodiálisis, y en especial un máquina de hemodiálisis en casa (“HHD”). Una máquina HHD particularmente bien adaptada para operar los sistemas y métodos de la presente descripción se expone en las siguientes solicitudes de patente de los Estados Unidos: (i) U.S. Pub. No. 2008/0202591, (ii) U.S. Pub. No. 2008/0208103, (iii) U.S. Pub. No. 2008/0216898, (iv) U.S. Pub. No. 2009/0004033, (v) U.S. Pub. No. 2009/0101549, (vi) U.S. Pub. No. 2009/0105629, U.S. Pub. No. 2009/0107335, and (vii) U.S. Pub. No. 2009/0114582, los contenidos de cada uno

de los cuales se incorporan aquí expresamente por referencia y aporte. La máquina HHD incluye al menos un procesador y al menos una memoria que se encuentra modificada y programada específicamente para aceptar una prescripción de terapia para ejecutarse, la cual la prescribe un doctor, un médico o una enfermera (en adelante conocidos colectivamente como doctor 14, a menos que se especifique lo contrario). La terapia se descarga a la máquina HHD (por comodidad “máquina HHD” hace referencia en adelante colectivamente a una máquina de terapia de hemodiálisis en casa, hemofiltración en casa, hemodiafiltración en casa o terapia continua de reemplazo renal (“CRRT”), a menos que se especifique lo contrario), por ejemplo, a través de un dispositivo de almacenamiento de memoria, tal como una unidad flash o USB, o a través de una red de internet, local o de área amplia.

[0068] Un paciente 12 puede estar provisto de terapias adecuadas múltiples y que se le permita elegir entre las terapias, por ejemplo, con base en el cronograma del paciente que día o semana. Las solicitudes de patente de Estados Unidos que describen la provisión de y la selección a partir de múltiples terapias de diálisis peritoneal incluyen: (i) U.S. Pub. No. 2010/0010424, (ii) U.S. Pub. No. 2010/0010423, (iii) U.S. Pub. No. 2010/0010426, (iv) U.S. Pub. No. 20100010427, and (v) U.S. Pub. No. 20100010428, cada una cedida al cesionario de la presente descripción y todos los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia y aporte.

[0069] El sistema 10 incluye tres componentes, a saber, un componente de estimación 20, un componente de predicción 40 y un componente de optimización 60.

Componente de estimación

[0070] El componente de estimación 20 incluye una prueba de paciente 22, la cual consiste de hecho en llevar a cabo la terapia de elección, por ejemplo, una terapia de hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o CRRT sobre un paciente 12 y la toma de muestras de sangre a diferentes momentos, por ejemplo, en cinco oportunidades diferentes, durante la terapia actual. La terapia de prueba puede ser, por ejemplo, una terapia de cuatro horas, en la que los tiempos de muestreo son, por ejemplo, al inicio de la prueba, media hora, una hora y dos horas; o la terapia de prueba puede ser, por ejemplo, una terapia de ocho horas, en la que las muestras se toman al inicio de la terapia, y en una hora, cuatro

horas, cinco horas, seis horas y ocho horas. La duración y número de muestras de la terapia de prueba pueden variar según se desee.

[0071] Se analizan cada una de las muestras de sangre para determinar el nivel de concentración de determinados solutos indicadores, tales como, urea 24 (molécula pequeña) beta 2-microglobulina (“ β 2-M”) 26 (molécula mediana) y fosfato 28. Se sabe que para determinados pacientes que ejecutan ciertas terapias de diálisis, por ejemplo, terapias más largas, ese exceso de fosfato se puede eliminar del paciente, al punto que en algunas instancias el fosfato tiene que regresar al paciente. El sistema 10 contempla la determinación de si el paciente puede estar predispuesto a experimentar niveles bajos de fosfato.

[0072] Los niveles de concentración determinados en momentos conocidos durante la terapia se incorporan en una serie de modelos o algoritmos 30, un modelo para cada soluto de interés, por ejemplo, un primer modelo 30a para urea 24, un segundo modelo 30b para β 2-M 26 y un tercer modelo 30c para fosfato 28. También se puede usar un modelo para potasio (no se muestra). Cada uno de los modelos 30 (haciendo referencia colectivamente a los modelos 30a, 30b, 30c,...30n) pueden incluir uno o más algoritmos. Los modelos adecuados 30 se estudian en el presente documento.

[0073] La información de salida del componente de estimación 20 incluye una multitud de parámetros estimados de paciente 32 para cada soluto 24, 26 y 28 de interés, los cuales se basan en los resultados de sangre del paciente que usan modelos 30 y que por lo tanto son específicos para el paciente. Si bien es importante para la presente descripción que los parámetros estimados de paciente 32 se adapten a la estructura fisiológica del paciente, el doctor puede sentir que una prueba de sangre es demasiada intensa o invasiva. Así, el sistema 10 también contempla los parámetros de estimación 32 en lugar de usar datos empíricos, por ejemplo, valores de parámetros normales para el paciente con base en, por ejemplo, la edad, el peso, el sexo, el tipo de sangre, la presión de sangre normal, la altura, la duración de terapia, el estado nutricional y la información de enfermedad relacionada con la cinética del soluto(s) de interés. Se cree que estos datos se pueden desarrollar con el tiempo usando el sistema 10. Los parámetros importantes para los modelos 30 del sistema 10, incluyen parámetros estimados de paciente 32 y valores calculados, adoptados o conocidos (fuera del modelo) 42, como por ejemplo:

K_{IC} , que es el coeficiente de difusión inter-compartmental del paciente para la molécula o soluto y es un parámetro estimado 32;

K_D , que es una depuración de dializador conocida para la molécula o soluto en particular, y puede ser un parámetro 42 calculado fuera del modelo;

K_M , que es la depuración de desplazamiento de potasio o fósforo del paciente y es un parámetro estimado 32;

K_{NR} , que es el coeficiente renal residual del paciente para la molécula o soluto en particular y puede ser un parámetro 42 que supone ser una constante;

V es el volumen de distribución de fósforo o potasio y es un parámetro estimado 32;

G , que es la velocidad de generación para el soluto o molécula en particular producida por la ingesta del paciente y es un parámetro estimado 32 o puede ser un parámetro incorporado 42;

V_P , que es el volumen extracelular o perfundido, es un parámetro estimado 32;

V_{NP} , que es el volumen intracelular o no perfundido, es un parámetro estimado 32;

V_D , que es el volumen de distribución de soluto en el cuerpo, igual a $V_P + V_{NP}$ para urea y beta 2-microglobulina, es un parámetro estimado 32;

C_P , que es la concentración extracelular de soluto, es un parámetro 42 determinado a partir de la prueba 22 y es, por tanto, un conocido en los modelos 30 del componente de estimación 20 (debe señalarse que no sólo C_P puede ser un componente medido de estimación 20, C_P también se puede predecir junto con C_{NP} por una módulo de predicción, después de lo cual se puede comparar versiones medidas y predichas de C_P , etc., para medir el rendimiento del sistema 10);

C_{NP} , que es la concentración intracelular del soluto y no se puede medir, no es un resultado de prueba 22 y no es una entrada a los modelos, es en cambio una información de salida predicha a partir de los componentes de predicción y optimización;

F_{NP} , que es una relación de volumen del compartimiento intracelular al volumen total de distribución y F_P , que es la relación de volumen del compartimiento extracelular al volumen total de distribución, los cuales son parámetros 42 conocidos de la literatura; y

a , que es una ingesta interdialítica de líquido, es decir, ingesta de agua, es un parámetro 42 calculado fuera de modelos 30 con base en ingesta promedio de líquido, o aumento de peso.

[0074] Tal como se muestra anteriormente, hay por lo menos siete parámetros estimados 32, a saber, K_{IC} , K_M , V , G , V_P , V_{NP} , y V_D , donde V_{NP} y V_D están relacionados con V_D a través de F_P y F_{NP} . Por comodidad, sólo tres de ellos se ilustran en la Fig. 1, a saber, K_{IC} , V_P y V_{NP} . Se debe apreciar que cualquiera, todos o algunos de los siete parámetros pueden calcularse a través de componentes de estimación 20 y modelos 30. Se contempla permitir parámetros deseados para estimación a elegir por el doctor, por ejemplo, a través de cuadros de selección como los que se muestran abajo en la Fig. 5 para los solutos bajo el componente de predicción 40.

[0075] También hay parámetros operacionales 44 descritos en este documento, tales como, velocidad de flujo de sangre, velocidad de flujo dializado, volumen total de dializado, velocidad de flujo de ultrafiltración y volumen de ultrafiltración, y también parámetros operacionales 44 que afectan el estilo de vida del paciente, tales como:

T , que es en un caso la duración de tiempo en que se toma cada muestra en componente de estimación 20 y, por lo tanto, es un parámetro 42 conocido para la prueba 22 de componente de estimación 20, y en otro caso es la duración de diálisis en los componentes de predicción 40 y optimización 60; y

F , que es la frecuencia de terapia, se toma para ser una para la única terapia de prueba 22, pero se varía en los componentes de predicción 40 y optimización 60.

Componente de predicción

[0076] Los parámetros estimados de paciente 32 se incorporan entonces de nuevo en los modelos en componente de predicción 40, sobre todo en el flujo personalizado de soluto y rutina de flujo de volumen 50. El flujo personalizado de soluto y la rutina de flujo de volumen 50 usan en esencia los mismos modelos o algoritmos 30 del componente 20, pero aquí usan los parámetros estimados de paciente 32 del componente de estimación 30, como entradas, haciendo que los parámetros 32 sean datos conocidos en lugar de variables.

[0077] Como se muestra en la Fig. 1, el componente de predicción de paciente 40 acepta otros valores calculados, adoptados o conocidos (fuera del modelo) 42 para el soluto en particular, tal como depuración de dializador K_D , en flujo personalizado de soluto y rutina de flujo de volumen 50. Lo que se deja como desconocido con rutina 50 son (i) los parámetros operacionales de prescripción variables 44, tal como duración de diálisis (“ T ”)

y frecuencia de diálisis (“F”) y (iii) concentraciones de soluto 52 (C tanto intracelular como extracelular) para solutos 24, 26 y 28. Otros parámetros operacionales de máquina 44 que se pueden introducir en componente de predicción 40 y variar incluyen velocidad de flujo de sangre, velocidad de flujo dializado, volumen total dializado, velocidad de flujo de ultrafiltración y velocidad de flujo de ultrafiltración. El volumen de distribución de soluto y volumen total de agua corporal no son constantes a lo largo de la terapia. El sistema 10 usa en consecuencia un modelo de volumen variable que permite que el sistema 10 cambie durante la duración de terapia simulada. EL componente de predicción 40 luego calcula C_P , C_{NP} , V_P , y V_{NP} con base en las variables de entrada determinadas, tales como M, T, K_D , etc. El componente de predicción de paciente 40 se conecta en diferentes valores realistas para parámetros operacionales 44, por ejemplo, como valores del eje x de una gráfica, y concentraciones de soluto de salida 52, por ejemplo, como valores del eje y de la gráfica.

[0078] Los gráficos permiten que el doctor vea cómo la concentración 52 de un determinado soluto varía a lo largo de, por ejemplo, una semana, para un determinado conjunto de parámetros operacionales de prescripción 44. El doctor puede ver un valor promedio u otra medida aceptada de cuantificación para la concentración 52, por ejemplo, un Kt/v estandarizado para la depuración de urea. El doctor también puede ver el valor máximo para la concentración 52 en el transcurso de un ciclo de terapia.

[0079] El doctor puede variar los parámetros de entrada de duración y frecuencia de la terapia para desarrollar múltiples conjuntos de gráficos de las concentraciones de soluto emitidas, por ejemplo, conjunto 1 de gráficos para urea, β_2 -M y fosfato para duración de terapia 1 y frecuencia de terapia 1 y conjunto 2 de gráficos para urea, β_2 -M y fosfato para duración de terapia 2 y frecuencia de terapia 2. Si se desea, cada conjunto de gráficos puede combinarse en una sola gráfica, por ejemplo, concentración de urea, β_2 -M y fosfato en una sola gráfica para duración de terapia 1 y frecuencia de terapia 1. La frecuencia(s) y duración(es) de terapia que produce concentraciones adecuadas de soluto se pueden comunicar entonces al paciente, que a su vez aplica preferencias de estilo de vida 54 para producir una o más prescripciones de terapia seleccionadas 56 para su descarga a una máquina HHD 100. El paciente o doctor luego selecciona una de las prescripciones, por ejemplo, sobre la base de una vez por semana para la ejecución del tratamiento. En otros

ejemplos, también se pueden ajustar velocidades de flujo de sangre y dializado para alcanzar ciertos objetivos de depuración o para adaptarse a las necesidades del paciente.

[0080] También se contempla expresamente para optimizar visualización y funcionalidad para el doctor, es decir, para optimizar el aspecto y funcionamiento de los gráficos y tablas, por ejemplo, para permitir únicamente los valores para parámetros deseados de adecuación a ser manipulados. El sistema 10 puede manipular estos valores, con el fin de personalizar las necesidades y preferencias de cada doctor. Las pantallas que se muestran en el presente documento son por consiguiente destinadas a ser ejemplos. Los ejemplos no están destinados a limitar la invención.

Componente de optimización

[0081] El componente de optimización 60 ingresa una pluralidad de objetivos de terapia 62, como la eliminación objetivo de urea 24, la eliminación objetivo de β_2 -M, la eliminación objetivo de fosfato 28 y la eliminación objetivo de ultrafiltración (“UF”) o exceso de agua que se ha acumulado dentro del paciente entre tratamientos. Los objetivos de terapia 62 se introducen en una rutina de optimización 70. En una forma de realización, la rutina de optimización 70 usa, en esencia, los modelos cinéticos o ecuaciones 30 mencionadas anteriormente para componente de estimación 20, que, al igual que con la rutina 50, han ingresado los parámetros estimados de paciente 32 obtenidos a partir del componente de estimación 20. Luego, se hacen cálculos para cada soluto contrarios del componente de predicción 40. Es decir, en lugar de ingresar parámetros operacionales de prescripción 44 y calcular concentración de soluto 52, se ingresa una concentración deseada de soluto 52 y se calculan parámetros operacionales 44, que satisfagan la concentración deseada u optimizada de soluto 52. Aquí, los resultados 72 del componente de optimización 60 son independientes de, o más precisamente contrarios de, los resultados del componente de predicción 40. La rutina de optimización 70 identifica una o más prescripciones de terapia 72 que cumplen con la concentración deseada u optimizada de soluto 52 para cada soluto designado.

[0082] En especial, se ha encontrado que las técnicas computacionales que usan rutina de optimización 70 de componente de optimización 60 son procedimientos fuertes y estables que identifican las condiciones de terapia que alcanzan los valores objetivo de

entrada propuestos (por ejemplo, concentración sérica de pre-diálisis de β 2-M (“MPC”), Kt/v estándar de urea (std Kt/v) y concentración sérica de pre-diálisis en estado de equilibrio de fosfato) por el doctor. Las técnicas computacionales identifican prescripciones optimizadas múltiples de terapia y tratan de hacerlo realizando el menor número de simulaciones iterativas. Parámetros de terapia emitidos del componente de optimización 60 pueden incluir duración de terapia (“T”), frecuencia de terapia (“F”), velocidad de flujo de sangre y dializado (“ Q_B ” y “ Q_D ”, respectivamente).

[0083] En un ejemplo, el (es decir, entrada) std Kt/v de urea y β 2-M MPC se pueden establecer para que sean 2,0 y 27,5 mg/L respectivamente. La Fig. 24 muestra la relación (por ejemplo, curvas) entre std Kt/v de urea, β 2-M MPC y duración de terapia. En el ejemplo, los valores objetivo de entrada se indican mediante líneas de puntos. La rutina de optimización 70, seguido de un procedimiento relativamente fácil e iterativo, varía duración de terapia T (para un conjunto determinado de F, Q_B , y Q_D) hasta que tanto std Kt/v de urea como valores objetivo β 2-M MPC se completan en la T mínima necesaria, que se presume es la T óptima tanto para el paciente como para la máquina de hemodiálisis, dado que el tiempo que el paciente está conectado a la máquina y el tiempo que la máquina necesita funcionar y consumir componentes dializados se reduce al mínimo.

[0084] En una primera iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a $T_1 = 600$ minutos, una duración de terapia general y suficientemente larga para producir parámetros de adecuación mucho mejores que los deseados. En una segunda iteración de muestra, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a $T_2 = 600/2 = 300$ minutos, produciendo resultados satisfactorios. En la tercera etapa, la rutina de optimización 70 realiza una simulación a $T_3 = 300/2 = 150$ minutos, esta vez produciendo resultados insatisfactorios tanto para std Kt/v como para β 2-M MPC. En una cuarta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación en un incremento de tiempo $T_4 = (150 + 300)/2 = 225$ minutos, produciendo solamente resultado satisfactorio para std Kt/v . En una quinta iteración, la rutina de optimización 70 realiza una simulación en un incremento adicional de tiempo $T_5 = (225 + 300) / 2 = 263$ minutos, produciendo resultados satisfactorios tanto para std Kt/v como para β 2-M MPC.

[0085] Al final de cada etapa, si se alcanzan ambos parámetros objetivo, la rutina de optimización 70, en una forma de realización, calcula la diferencia entre el objetivo y los

valores obtenidos. Si la diferencia de al menos uno de los parámetros objetivo es mayor que un valor umbral, entonces la rutina de optimización 70 realiza todavía otra iteración para lograr resultados más cercanos a los valores objetivo, disminuyendo y optimizando aún más la duración T. Haciendo uso del procedimiento anterior, la rutina de optimización 70 realiza una simulación final a $T = (263 + 225)/2 = 244$ minutos (línea gruesa vertical), donde tanto stdKt/v como objetivos β 2-M MPC se completan y las diferencias entre stdKt/v y β 2-M MPC logrados y stdKt/v objetivo y β 2-M MPC son pequeñas.

[0086] Tal como se ilustra, se encuentra la duración óptima de terapia T de 244 minutos en sólo seis iteraciones, de nuevo para un conjunto determinado de F, Q_B y Q_D . Se pueden entonces identificar prescripciones optimizadas múltiples de terapia, por ejemplo, variando duración de terapia, frecuencia, sangre y/o velocidad de flujo dializado, para permitir al paciente una elección con base en el estilo de vida, tal como se menciona a continuación.

[0087] El paciente 12 y el doctor 14 revisan las prescripciones de terapia que cumplen con la concentración deseada u optimizada de soluto 52 y el factor en las preferencias de estilo de vida del paciente 74. Quizás, el paciente 12 prefiere una terapia diaria corta durante el día cuando el cónyuge del paciente está despierto para asistirlo. O tal vez el paciente trabaja fuera de casa los lunes, miércoles y viernes y tiene menos UF debido a sudor en esos días, prefiriendo entonces ejecutar tratamientos en otros días.

[0088] La aplicación de preferencias de estilo de vida 74 a las prescripciones de terapia 72 que cumplen con la concentración deseada u optimizada de soluto 52 produce una o más prescripciones de terapia seleccionadas 76. Se pueden descargar prescripciones de terapia seleccionada 56 y 76 a la máquina 100, por ejemplo, a través de la introducción manual en la máquina 100, una descarga desde un dispositivo de almacenamiento de memoria, por ejemplo, una unidad flash o memoria USB, o una descarga de un red de datos, tal como la internet.

[0089] Se contempla modificar una o más prescripciones de terapia seleccionadas 56 o 76 de vez en cuando, por ejemplo, debido a prueba regular y periódica de sangre 78, que el paciente ha realizado de vez en cuando. Con el tiempo, el paciente puede perder función renal residual haciendo que se necesite modificar una o más prescripciones de terapia seleccionadas 56 o 76. El análisis de sangre puede en todo caso indicar que una o

más prescripciones de terapia seleccionadas 56 o 76 no eliminan uno o más solutos de forma suficientemente efectiva, lo que provoca un cambio. El paciente puede perder peso o someterse a un cambio de estilo de vida, lo que permite que en su lugar se use una o más prescripciones de terapia menos rigurosas 56 o 76. En cualquier caso, se contempla que las preferencias de estilo de vida 74 seguirán desempeñando un papel en una posible modificación de una o más prescripciones de terapia seleccionadas 76.

Capturas de pantalla de muestreo

[0090] Las Figs. 2 a 8B son capturas de pantalla de muestreo que ilustran adicionalmente el sistema 10 descrito en relación con la Fig. 1. Las capturas de pantalla de las Figs. 2 a 8B se pueden generar de forma personalizada por la solicitud del doctor y se pueden implementar en el procesamiento y memoria de uno o más computadores usados por el doctor, el médico o la enfermera, los cuales pueden estar en comunicación de datos en red con la máquina HHD 100, por ejemplo, a través de una red de internet, local o de área amplia. También se contempla, especialmente para máquinas en centros, implementar el sistema 10 y las capturas de pantalla de las Figs. 2 a 8B en uno o más procesamientos y memorias de la máquina 100.

[0091] La Fig. 2 ilustra una pantalla de inicio de muestra que permite al doctor elegir si ingresar o trabajar con el componente de estimación del parámetro de paciente 20, el componente de predicción de terapia 40 o el componente de optimización de terapia 60. El sistema 10 se describió anteriormente de principio a fin. Sin embargo, puede ser que el componente de estimación del parámetro de paciente 20 ya se haya llevado a cabo, de manera que el doctor pueda saltar directamente, ya sea al componente de predicción 40 o al componente de optimización de terapia 60. Como se mencionó anteriormente, el componente de optimización de terapia 60 se puede operar independiente del componente de predicción 40. Por lo tanto, puede ser que el doctor sólo use un componente de predicción 40 y componente de optimización 60 en un momento específico o en la aplicación del sistema 10.

[0092] El componente de predicción 40 y el componente de optimización de terapia 60 se basan en información del componente de estimación del parámetro de paciente 20, sin embargo, cabe señalar que si el paciente 12 no desea someterse a prueba 22, o el doctor 14

no quiere que el paciente 12 se someta a prueba 22, es posible, aunque no se prefiere, usar valores estandarizados con base en la información del paciente, tal como edad, sexo, tipo de sangre, función renal residual (si se conoce), etc. También se contempla expresamente para mantener una base de datos de parámetros estimados de paciente 32 desarrollado con el tiempo usando el sistema 10, lo que puede proporcionar parámetros estimados de paciente estandarizados y viables 32 con base en la categoría del paciente.

[0093] La Fig. 3 ilustra una entrada de datos de muestra y pantalla de resultados de prueba 22 para el componente de estimación de parámetro 20. La pantalla a la izquierda acepta información del paciente, tal como nombre, edad, sexo y peso. Se contempla para el sistema 10 que pueda buscar un archivo bajo cualquiera de estos datos introducidos. El doctor ingresa datos para prueba 22 en la mitad de la pantalla de la Fig. 3, tal como el tiempo total de tratamiento, velocidad de flujo de sangre, velocidad de flujo dializado (o volumen total) y velocidad de UF o volumen (no se ilustra). El paciente se somete entonces a una terapia de prueba que se ejecuta de acuerdo con estos datos introducidos. La pantalla de la Fig. 3 a la derecha acepta entonces los resultados de las pruebas de sangre realizadas para urea 24, β 2-M 26 y fosfato 28 en diversos momentos durante el curso del tratamiento, formando un perfil con base en tiempo para cada uno de los solutos analizados. Los tiempos de muestra que se muestran en la Fig. 3 incluyen una hora de inicio y una hora, dos horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas y ocho horas a partir de la hora de inicio. Otros intervalos que incluyen más o menos entradas de tiempo se pueden usar alternativamente.

[0094] La Fig. 4 ilustra una muestra de pantalla de visualización de parámetros estimados de paciente 32. Los parámetros estimados de paciente 32 pueden incluir, por ejemplo, velocidad de generación G , depuración intracelular K_{IC} , depuración de desplazamiento de fósforo o potasio K_M y volumen de distribución V_D , ($V_D = V_P + V_{NP}$, donde V_P es el volumen extracelular o perfundido y V_{NP} es el volumen intracelular o no perfundido). Los valores para G , K_{IC} , y V_D son las salidas de modelos 30 de componentes de estimación 20 y se usan entonces como datos introducidos en componentes 40 y 60 como parámetros estimados de paciente 32.

[0095] La Fig. 5 ilustra una pantalla de entrada de muestra para componente de predicción 40. En el ejemplo ilustrado, el doctor a la izquierda de la pantalla elige ejecutar

la rutina de predicción de rutina para urea 24 y β 2-M (casillas marcadas), pero no para fosfato 28 (casillas sin marcar). El médico también ingresa entradas operacionales 44, a saber, el doctor desea modelar una terapia que se ejecuta cinco días a la semana (es decir, F) por tres horas (es decir, T) por sesión. Como se mencionó anteriormente, otros parámetros de funcionamiento de máquina que se pueden introducir (y variar) alternativa o adicionalmente a F y T incluyen velocidad de flujo de sangre, velocidad de flujo dializado, volumen total dializado, velocidad de flujo de ultrafiltración y volumen total de ultrafiltración. Los botones “Back” y “Run” le permiten al doctor navegar a través de cada uno de los componentes 20, 40 o 60 cuando se selecciona el componente específico.

[0096] La Fig. 6 ilustra una pantalla de información de salida de muestra para componente de predicción 40, que muestra los resultados después de ejecutar el flujo personalizado de soluto y ecuaciones de volumen 50. Si se desea, los resultados de concentración se pueden combinar en una sola gráfica, por ejemplo, con la escala de concentración de urea a lo largo de la izquierda y la escala β 2-M a lo largo de la derecha. Se pueden mostrar alternativamente concentraciones de soluto 52 en forma de hoja de cálculo, pero se muestran en la Fig. 6 en forma gráfica, con días de un inicio de uso de la prescripción de terapia específica a lo largo del eje x. De esta manera, el doctor puede fácilmente ver el perfil de soluto predicho para una frecuencia y duración determinada, y para los parámetros estimados y personalizados del paciente. También se muestran concentraciones de soluto 52 en una forma normal o estándar, por ejemplo, como un Kt/v estándar, que entenderán aquellos expertos en la materia. Conociendo la concentración máxima y la concentración media o estandarizada, el doctor puede determinar rápidamente si la frecuencia y la duración propuestas son adecuadas para los solutos seleccionados, aquí, urea 24 y β 2-M 26. Tal como se delinea en la Fig. 6, P es para perfundido o extracelular, N_p es para no perfundido o intracelular. Si el soluto, por ejemplo urea, se encuentra en el volumen extracelular o de sangre entonces el dializador puede depurar fácilmente el soluto. Si el soluto se encuentra en el volumen intracelular, entonces el soluto tiene que pasar primero en el volumen extracelular superando la resistencia definida por K_{IC}.

[0097] La Fig. 6 ilustra valores de concentración para una duración de terapia T y frecuencia F determinada. Se contempla para el doctor volver a ejecutar componente de predicción 40 para variar T y F. El doctor puede entonces optar por uno o más conjuntos de

gráficos, por ejemplo, de (i) T_1 , M_1 ; (ii) T_2 , F_2 ; (iii) T_3 , F_3 ; etc., que son clínicamente aceptables. Los gráficos aceptables o sus prescripciones de terapia correspondientes se pueden entonces evaluar con el paciente, quien selecciona uno o más gráficos o prescripciones que mejor se adapten a sus necesidades de estilo de vida y/o solicitudes.

[0098] La Fig. 7 ilustra una pantalla de entrada de muestra para componente de optimización 60. Ejecutándose opuesto al componente de predicción 40, el doctor, en componente de optimización 60, ingresa valores deseados para resultados de terapia, por ejemplo, un valor deseado para urea, por ejemplo, a través de estándar Kt/v , un valor deseado para fósforo en, por ejemplo, concentración plasmática de fósforo de pre-diálisis en miligramos por litro, un valor deseado para β_2 -M en, por ejemplo, miligramos por litro y un valor deseado de eliminación de ultrafiltrado (“UF”), por ejemplo, en litros. UF es generalmente una función de máquina controlada pero puede afectar eliminación de soluto, por lo que la entrada de UF es deseable para optimización.

[0099] La Fig. 8A muestra un ejemplo de una rutina de optimización 70, que para requisitos introducidos de urea y β_2 -M (y fosfato, si se desea), muestra una hoja de cálculo de frecuencia en días a la semana (a lo largo de la parte lateral) y duración de terapia en horas (a lo largo de la parte superior), y coloca una “X” en la celda correspondiente a un tratamiento que cumplirá con el requisito de ese soluto. En las doce posibles combinaciones que se muestran en la Fig. 8, dos (cuatro días de tratamientos de tres horas y viceversa) cumplen los requisitos para requisitos de urea y β_2 -M. El paciente puede entonces decidir qué opción se ajusta mejor a su estilo de vida. O bien, ambas prescripciones pueden ser prescripciones ingresadas o seleccionadas de máquina⁷². El paciente decide entonces, por ejemplo, sobre una base semanal, cuál de las dos prescripciones aprobadas y seleccionadas se ajusta mejor para esa semana.

[00100] La Fig. 8A también muestra parámetros introducidos de ejemplo 72 para componente de optimización 60, aquí, dando como resultado velocidad de flujo de sangre, volumen total de solución, velocidad de flujo dializado (o volumen total) y velocidad de UF (o volumen), que se usan en las ecuaciones para todas las combinaciones de frecuencia en las rutinas de optimización de urea y β_2 -M 70. El doctor, independiente del sistema 10, puede calcular velocidad de flujo de sangre y velocidad de flujo dializado, etc., para lograr valores K_D deseados. Sin embargo, esos cálculos son independientes de los

cálculos que tienen lugar como parte de los componentes de predicción 40 y/o de optimización 60. Para el sistema 10, velocidades de flujo son entradas para determinar K_D , que a su vez es una entrada a los componentes de predicción y/o de optimización 40 y 60.

[00101] La Fig. 8B muestra otro ejemplo de una rutina de optimización 70, que para requisitos introducidos de urea y β 2-M (y fosfato, si se desea), muestra una hoja de cálculo de frecuencia de terapia (es decir, F) en días de la semana (a lo largo de la parte lateral) y duración de terapia (es decir, T) en horas (a lo largo de la parte superior). Aquí, se muestran los días reales de la semana. El componente de optimización 60 puede discernir entre diferentes combinaciones del mismo número de días, por ejemplo, tres días lunes/miércoles/viernes frente a tres días lunes/miércoles/sábado. En una forma de realización, el sistema 10 adopta determinados días predeterminados cuando se ingresan valores de frecuencia de terapia. Por ejemplo, para un F de tres días por semana, el sistema 10 adoptará, por ejemplo, lunes/miércoles/viernes. El sistema 10, sin embargo, permite que el doctor 14 ingrese días específicos (opuesto a entrada F). El sistema 10 hace los cálculos según los días introducidos. La capacidad de simular días de terapia personalizada puede ser importante porque el sistema 10 puede entonces seguir de forma más precisa la acumulación de solutos dentro del cuerpo.

[00102] En la Fig. 8B, cada celda se codifica entonces con color o por otro lado se designa en una de tres categorías (por ejemplo) para la depuración de no sólo un soluto específico, sino para los solutos analizados como un grupo. Los valores deseados de Kt/v estandarizado para urea situada en la parte superior derecha de la tabla de rutina 70 muestran el grupo de depuradores de soluto. Cada celda de depuraciones de soluto se etiqueta en el ejemplo como inadecuada, limitada o adecuada. Por ejemplo, adecuada puede significar que cumple todos los requisitos, limitada puede significar que cumple algunos requisitos o casi cumple todos los requisitos, mientras que inadecuada significa que no cumple la mayor parte o ninguno de los requisitos. Se pueden usar alternativamente más o menos tres clasificaciones que tienen diferentes significados. El paciente puede entonces elegir entre uno de las celdas de prescripción de terapia adecuadas, por ejemplo, seleccionar la prescripción de terapia menos rigurosa.

[00103] Haciendo referencia ahora a las Figs. 9A y 9B, el método 110 ilustra la relación entre componentes 20, 40 y 60 del sistema 10 que se estudia en el presente

documento. El método 110 está destinado a ayudar a comprender la interrelación entre componentes 20, 40 y 60 y de ningún modo a describir todas las alternativas para los componentes que se han descrito en detalle anteriormente.

[00104] En el oval 112, inicia el método 110. En el cuadro 114, la terapia de prueba se lleva a cabo en el paciente para determinar niveles de concentración de varios solutos, tales como urea, β 2-M y fosfato. Los solutos para el sistema 10 y el método 110 no se limitan a esos tres solutos y podrían incluir otros, tales como potasio, calcio, hormona paratiroidea (“PTH”), y determinados solutos unidos a proteínas tales como sulfato de p-cresol. Se contempla expresamente incluir éstos y otros solutos en el sistema 10 y el método 110. Los solutos adicionales se pueden monitorear al menos a través de la prueba en componente de estimación 20, por ejemplo, mientras se refieren a adecuación general y/o se correlacionan con depuración/desplazamiento de fosfato. Con el tiempo, los solutos adicionales se pueden predecir mediante componente de predicción 40 y optimizar mediante componente 60 cuando en el futuro se diseñan modelos para los solutos adicionales, como se hizo más adelante para fosfato.

[00105] En los cuadros 116a, 116b y 116c, los niveles de concentración de urea, β 2-M y fosfato se incorporan en el modelo cinético correspondiente para determinar al menos un parámetro específico del paciente. En el modelo cinético correspondiente, se pueden ingresar todas las concentraciones de prueba de soluto, menos de la totalidad de las concentraciones de prueba de soluto o algunas concentraciones promedio de prueba para soluto.

[00106] En los cuadros 118a, 118b y 118c, el menos un parámetro estimado específico del paciente se incorpora junto con al menos un parámetro de funcionamiento en máquina, tal como duración de terapia (es decir, T) y frecuencia de terapia (es decir, F), en el modelo cinético correspondiente para urea, β 2-M y fosfato para determinar volúmenes de depuración o niveles de solución para el soluto.

[00107] En los cuadros 120a, 120b, y 120c, los valores de depuración de soluto para urea, β 2-M y fosfato se grafican (podrían ser gráficos combinados individuales) o tabulan para la evaluación del doctor. En los rombos 122a, 122b y 122c, se determina si los cuadros 118a a 118c y 120a a 120c se repiten para otro conjunto de parámetros

operacionales de terapia introducidos. De no ser así, en el cuadro 124 el doctor determina que gráfico(s), tabulación(es), prescripción(es) es/son clínicamente aceptable(s).

[00108] En los cuadros 126a a 126c, los parámetros estimados específicos del paciente para urea, β 2-M y fosfato se incorporan en el modelo cinético correspondiente junto con un nivel de eliminación de soluto deseado o nivel para el soluto para determinar uno o más parámetros de funcionamiento en máquina que satisfagan la ecuación y logren el nivel deseado para el uno o más solutos.

[00109] En el cuadro 128, los parámetros de funcionamiento en máquina que logran el nivel deseado de soluto (o algunos de los niveles deseados de soluto) se tabulan para el doctor. El doctor puede entonces concentrarse en las mejores terapias clínicamente aceptables para el paciente.

[00110] En el cuadro 130, que se incorpora tanto del cuadro de predicción 124 como del cuadro de optimización 128, el doctor consulta con el paciente para determinar cuál uno o más prescripciones seleccionadas de terapia se adaptan mejor a las necesidades personales del paciente. Tal como se mencionó anteriormente, parámetros de funcionamiento en máquina incluyen T, F y otros, tales como velocidades de flujo de fluido y/o volúmenes. Estos otros parámetros son susceptibles a ser ordenados por el doctor y no a ser negociados con el paciente. Hasta cierto grado, T y F ejecutarán los otros parámetros. Por ejemplo, una terapia más corta probablemente requerirá velocidades de flujo más altas.

[00111] En el cuadro 132, una o más prescripciones de terapia seleccionadas se descargan a la máquina de terapia de insuficiencia renal del paciente (o del doctor) (por ejemplo, máquina HHD 100). Si se descargan múltiples prescripciones seleccionadas, el paciente puede tener la facultad de elegir que prescripción ejecutar, por ejemplo, la semanal. Alternativamente, el doctor puede determinar, al menos inicialmente, que prescripción ejecutar. La descarga de prescripción puede ser a través de un dispositivo de red de datos o almacenamiento de datos, tal como una USB o unidad flash.

[00112] Debe apreciarse que el sistema 10, en formas de realización alternativas, puede incorporar cualquier de los métodos, modelos y ecuaciones que se mencionan a continuación y en detalle en las secciones II y III.

Modelado cinético

(i) modelado de urea y β 2-M

[00113] Modelos cinéticos adecuados 30 para urea y β 2-M para el sistema 10 se muestran a continuación, y describen en detalle en: Ward (Ward et al., Kidney International, 69: 1431 hasta 1437 (2006)), contenidos completos que se incorporan expresamente en el presente documento por referencia y aporte, para un modelo de dos compartimentos,

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = \Phi_p G + K_k (C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{mr} C_p + \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} - (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = \Phi_{np} G + K_k (C_p - C_{np}) - \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

[00114] y Clark (Clark et al., J. AM. Soc. Nephrol., 10: 601 hasta 609 (1999)), contenidos completos que se incorporan expresamente en el presente documento por referencia y aporte.

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = G + K_{ic} (C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{mr} C_p$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = K_k (C_p - C_{np})$$

$$\frac{d(V_p)}{dt} = -\Theta \Phi_p Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_p \alpha$$

$$\frac{d(V_{np})}{dt} = -\Theta \Phi_{np} Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha$$

[00115] Las ecuaciones anteriores se pueden aplicar tanto a urea como a β 2-M. Se usa el mismo modelo para ambos solutos, con los valores de parámetro que son diferentes, tales como, velocidad de generación, depuración no renal, volumen de distribución, etc.

(ii) modelado de balance de masa

[00116] Un modelo adecuado para balance de electrolitos para el sistema 10, por ejemplo, para sodio, potasio, etc., es un modelo de tres compartimentos, y se describe en detalle por Ursino et al., (Ursino M. et al., Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profiled Hemodialysis, Annals of Biomedical Engineering, Vol. 28, pp. 204-216 (2000)), contenidos completos que se incorporan expresamente en el presente documento por referencia y aporte.

(iii) modificaciones de modelado para fluidos de sustitución

[00117] Tal como se describe aquí, el sistema 10 no se limita a diálisis y se puede aplicar a otros tratamientos sanguíneos de insuficiencia renal, tales como hemofiltración y hemodiafiltración. Tanto la hemofiltración y hemodiafiltración implican el uso de un fluido de sustitución, que se bombea directamente en los vasos sanguíneos para depuración convectiva usada en lugar de (hemofiltración), o además de (hemodiafiltración), la depuración osmótica de diálisis.

[00118] Las siguientes ecuaciones muestran modificaciones a los modelos cinéticos que los solicitantes han encontrado se pueden hacer a todos para uso de fluido de sustitución. La primera ecuación muestra el efecto sobre el balance de masa. En especial, se añade el factor $Q_R \cdot C_s$, R para fluido de sustitución. La segunda ecuación muestra el efecto de depuración convectiva ($J_s(t)$) en depuración de dializador.

$$\frac{dM_{s,x}(t)}{dt} = -\Phi_s(t) - J(t) + R_{s,x}(t) + Q_R \cdot c_{s,R}$$

$$J_s(t) = S_s \cdot Q_F(t) \cdot \frac{c_{s,p}(t)}{r}$$

II. MODELADO DE FOSFATO

Métodos de predicción de fosfato en pacientes de hemodiálisis y sus aplicaciones

[00119] A la luz de los sistemas que se mencionan en el presente documento, se contempla proporcionar métodos para predecir concentraciones de fósforo plasmático o sérico o niveles en un paciente de hemodiálisis antes durante y después de terapias de hemodiálisis. Tener la capacidad de niveles de fósforo sérico puede ser útil en la determinación de regímenes óptimos de tratamiento para pacientes de hemodiálisis. Estos

métodos se pueden incorporar en cualquier de los sistemas y dispositivos informáticos descritos en este documento para optimizar terapias de hemodiálisis para el paciente.

[00120] Los niveles elevados de fósforo sérico se han asociado con pacientes con enfermedad renal de etapa terminal con un mayor riesgo de mortalidad, principalmente debido a causas cardíacas relacionadas. Estas asociaciones se han demostrado dentro de diversos países alrededor del mundo y con el tiempo. Aunque los mecanismos fisiológicos implicados todavía no se entienden, un control inadecuado de niveles de fósforo sérico y el uso de aglutinantes de fosfato a base de calcio se han vinculado a la rápida progresión de calcificación coronaria, aumento de rigidez de la pared arterial y alta presión sanguínea.

[00121] El control de concentraciones de fósforo sérico en la mayoría de pacientes de hemodiálisis (“HD”) requiere tanto el uso diario de aglutinantes de fosfato orales para inhibir absorción intestinal de fosfato como la eliminación de fosfato mediante tratamientos HD. A pesar de este doble enfoque, la hiperfosfatemia a menudo se debe a que las dietas occidentales comunes contienen alto contenido de fosfato. Aún se usan ampliamente aglutinantes de fósforo orales a base de calcio debido a su bajo costo, y aglutinantes más eficaces están bajo desarrollo activo. Otros esfuerzos han intentado, mediante varios métodos, aumentar eliminación dialítica de fósforo durante terapias de tres veces por semana, a menudo sin mejoras sustanciales. El único parámetro de prescripción HD que ha demostrado reducir consistentemente concentraciones de fósforo sérico es el uso de los tratamientos más prolongados, tanto durante HD de tres veces por semana como durante tratamientos HD aplicados con más frecuencia.

[00122] Métodos para predecir o determinar niveles de fósforo sérico de un paciente sometido a hemodiálisis que usa un modelo cinético de fósforo práctico y fuerte permitido para modificar efectivamente nuevas modalidades de tratamiento HD con base en cada paciente. En una forma de realización, se proporciona un método para predecir concentración de fósforo sérico en un paciente durante hemodiálisis. El método incluye la medición de concentraciones de fósforo sérico (“C”) del paciente durante una sesión de terapia de hemodiálisis (usando cualquier método adecuado de medición, tales como, por ejemplo, análisis fluorométricos y colorimétricos) y una velocidad de eliminación de fluido y ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculadas mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis

dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento y calculando K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (\text{II-A}) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{ix}} \right)} \quad (\text{II-B})$$

[00123] donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_{ix} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración pre-dialítica de fósforo plasmático, C_{POST} es una concentración post-dialítica de fósforo plasmático, K_M es una depuración de desplazamiento de fósforo del paciente, K_R es una depuración renal residual de fosfato, K_D es una depuración de fosfato de dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de fósforo del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (\text{II-C}).$$

[00124] Se puede entonces predecir C (es decir, concentraciones de fósforo sérico) del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones II-A y II-B, para el conjunto previamente estimado de K_M y V_{PRE} del paciente. Alternativo a los cuadros mínimos no lineales ajustados, V_{PRE} también se puede calcular como un porcentaje determinado de peso corporal o volumen de agua corporal del paciente.

[00125] En otra forma de realización, se proporciona un método para predecir concentración de fósforo sérico en un paciente durante hemodiálisis cuando se asume que la velocidad de ultrafiltración es imperceptible (es decir, $Q_{UF} = 0$). El método incluye la medición de C del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis (usando cualquiera método adecuado de medición tales como, por ejemplo, análisis

fluorométricos y colorimétricos) y la estimación de K_M y V_{PRE} para el paciente usando cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (\text{II-D}) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (\text{II-E})$$

[00126] Se puede predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones II-D y II-E para un conjunto determinado de parámetros previamente estimados, K_M y V_{PRE} del paciente. Alternativamente, V_{PRE} también se puede calcular adicionalmente como un porcentaje determinado de peso corporal o volumen de agua corporal del paciente. En una forma de realización, K_M se puede calcular usando datos en donde $Q_{UF} \neq 0$ y usar en ecuación D donde $Q_{UF} = 0$.

[00127] En cualquier de los métodos descritos en este documento para predecir concentraciones de fósforo sérico en un paciente durante hemodiálisis, K_D se puede determinar usando la ecuación:

$$K_D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{II-F})$$

en donde

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{II-G}),$$

$$K_O A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M} / Q_{D,M}}{1 - K_{D,M} / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{II-H}),$$

[00128] Q_B y Q_D son las velocidades de flujo de sangre y dializado a las que la depuración deseada de dializador K_D se calcula usando ecuaciones II-F y II-G. K_0A es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para fosfato obtenido como resultado de una medición anterior, donde el conjunto de velocidades de flujo de sangre y dializado $Q_{B,M}$ y $Q_{D,M}$ resultaron en depuración de dializador $K_{D,M}$ y H_{ct} es conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente. Alternativamente, K_D se puede determinar en cualquier momento t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (II-I)$$

[00129] donde t_s es un tiempo de muestreo y $C_D(t_s)$ es una concentración de fósforo en una descarga dializada en tiempo t_s , $Q_D(t_s)$ es una velocidad de flujo dializado en tiempo t_s y $C(t_s)$ es una concentración de fósforo sérico en tiempo t_s .

[00130] Alternativo a los cuadros mínimos no lineales ajustados, K_M se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (II-J).$$

[00131] C del paciente se puede medir en cualquier momento adecuado durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, por ejemplo, cada 15 o 30 minutos. t_{tx} puede ser cualquier cantidad adecuada de tiempo tal como, por ejemplo, 2, 4 u 8 horas. T puede ser cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, tal como 30 minutos o 1 hora.

[00132] V_{POST} es una medida de la distribución de volumen de fósforo al final del tratamiento de hemodiálisis cuando el paciente se considera que se encuentra normohidratado. Este parámetro se aproxima al volumen de fluidos extracelulares. Por lo tanto, V_{POST} es un parámetro de paciente clínicamente relevante que se puede usar para evaluar el estado de hidratación del paciente. En una aplicación al conocer el V_{PRE} previamente determinado, se puede determinar V_{POST} usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (II-K)$$

y al paciente se le puede proporcionar una terapia adecuada con base en el valor de V_{POST} . Tal como se observa de la ecuación II-K, si $Q_{UF} = 0$, entonces $V_{POST} = V_{PRE}$.

[00133] Se pueden llevar a cabo etapas específicas de los métodos para predecir desplazamiento de fósforo en un paciente durante hemodiálisis usando un dispositivo informático. Tal dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para (a) recibir datos relacionados a C de un paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una Q_{UF} calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, (b) calcular K_M y V_{PRE} para el paciente usando cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (II-L) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{ix}} \right)} \quad (II-M);$$

[00134] Y (c) predice C del paciente en cualquier momento durante hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones II-L y II-M para un conjunto determinado de parámetros estimados, K_M y V_{PRE} del paciente. Se debe apreciar que las variables para ecuaciones II-L y II-M se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones establecidas en este documento. La información/datos obtenidos para el paciente de hemodiálisis se pueden visualizar/imprimir y ser usados por el profesional de la salud para proporcionar un mejor tratamiento y regímenes nutricionales para el paciente de hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando las ecuaciones o mediciones apropiadas mencionadas anteriormente para los métodos para determinar desplazamiento de fósforo en un paciente durante hemodiálisis.

[00135] Si $Q_{UF} = 0$, entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (II-N).$$

[00136] El dispositivo informático también se puede reprogramar o ejecutar de acuerdo al software que hace que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , K_D o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de fósforo sérico. En una forma de realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

[00137] Junto con los métodos descritos anteriormente para determinar desplazamiento de fósforo en un paciente durante hemodiálisis, también se ha desarrollado un modelo de balance de masa para predecir niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“ C_{SS-PRE} ”) en pacientes tratados con terapias HD. Se usó un modelo de balance de masa en combinación con un pseudomodelo de un compartimiento para periodos interdialíticos y de recuperación para determinar niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en pacientes individuales. Usando este modelo, se puede evaluar el efecto de parámetros específicos de terapia (por ejemplo, depuraciones de fosfato de dializador, frecuencia de terapia semanal, duración de terapia, etc.) sobre niveles de fósforo sérico de pacientes individuales de hemodiálisis.

[00138] El modelo de balance de masa en estado de equilibrio que se da a conocer combina las cinéticas interdialíticas de fósforo con ingesta alimentaria, uso de aglutinantes de fosfato y depuración renal residual para predecir niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio. A diferencia de los modelos anteriores, las predicciones con este modelo implican cálculos simplificados; por lo tanto, este modelo se puede integrar fácilmente en la práctica clínica diaria. Además, el modelo incluye parámetros específicos del paciente que permiten predicciones individualizadas. Este modelo se puede usar eventualmente para optimizar terapias con un dispositivo HHD para eliminar cantidades adecuadas de fósforo usando volúmenes mínimos necesarios de dializado (es decir, consumo mínimo de agua). Alternativamente, el modelo se puede usar para determinar la cantidad de suplementos de sal de fosfato requeridos en dializado.

[00139] En una aplicación del modelo cinético, se proporciona un método para determinar los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis. El método incluye la obtención de una generación neta de fósforo (“G”) de al menos una ingesta alimentaria de fósforo del paciente o de un modelado cinético de urea del paciente y la determinación C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (II-O)$$

[00140] en donde F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una depuración de fosfato de dializador, K_R es una depuración renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y $n\bar{C}_i$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico. El efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente se puede simular con el fin de obtener un intervalo óptimo de C_{SS-PRE} para el paciente. Por ejemplo, el parámetro de paciente puede ser G, K_M o V_{PRE} y el parámetro de tratamiento puede ser t_{tx} , K_D (por ejemplo, Q_B , Q_D) o F.

[00141] En una forma de realización alternativa, se proporciona un método para predecir los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis. El método incluye la determinación de una generación neta de fósforo (“G”) usando la ecuación:

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (II-P)$$

[00142] donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificado por K_D , F y t_{tx}) por un tiempo determinado antes del cálculo de G usando ecuación P. El tiempo especificado puede ser, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o mucho antes de que se calcule G. F es una frecuencia de tratamientos por semana,

t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una depuración de fosfato de dializador, K_R es una depuración renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y $n\bar{C}_i$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico.

[00143] Una vez se haya calculado G usando ecuación II-P o estimado por otros métodos, se puede usar para predecir el efecto de cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis en la concentración de fósforo sérico en estado de equilibrio. Por ejemplo, una vez se conoce G del paciente de hemodiálisis, se puede, bajo diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis, predecir C_{SS-PRE} del paciente mediante reordenación de la ecuación II-P para formar ecuación II-O y usar el G conocido para resolver C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Se puede simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente, y se puede entonces modificar un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de modo que C_{SS-PRE} está dentro de un intervalo deseado.

[00144] En general, hay un intervalo óptimo de niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en pacientes con enfermedad renal de etapa terminal. Se pueden determinar terapias nutricionales/de régimen/de prescripción óptimas que resultan en niveles de fósforo de pre-diálisis en estado de equilibrio dentro de los intervalos óptimos deseados usando ecuaciones II-O y II-P, por ejemplo, en el componente de optimización del sistema HHD descrito anteriormente en este documento. La optimización de terapias de hemodiálisis en casa con base en ecuaciones II-O y II-P para mantener C_{SS-PRE} dentro de un intervalo deseado es ventajosa, debido a que cambios en la prescripción de hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, cambios en la dieta) podrían llevar a cambios en G.

[00145] En cualquiera de los métodos para determinar la G o los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis, se pueden determinar $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \right\}$$

$$+ \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \Bigg\} (Q),$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right. \\ + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} \right. \\ \left. \left. - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\} (R),$$

[00146] en donde K_M es una depuración de desplazamiento de fósforo del paciente, Q_{WG} es una velocidad constante de fluido obtenido por el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico (calculado por $Q_{WG} = (t_{tx} Q_{UF})/(10080/F)$), Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de fósforo del paciente antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis, y V_{POST} es un volumen de distribución de post-diálisis de fósforo del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00147] En cualquier de los métodos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis cuando hay ultrafiltración imperceptible neta o eliminación de fluido del paciente durante terapias de hemodiálisis y ningún aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis, se pueden determinar $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] \right. \\ + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}) \right] \Bigg\} (II-S),$$

y

$$\begin{aligned}
n\bar{C}_i &= \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \\
&+ \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \\
&\times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080/F - t_{tx})/V_{POST}) \right] \left. \right\} \quad (\text{II-T}),
\end{aligned}$$

[00148] Se debe apreciar que las variables para ecuaciones II-S y II-T se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones establecidas en este documento.

[00149] En cualquiera de los métodos para determinar la G o los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis, se puede determinar K_D usando las ecuaciones:

$$K_D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{II-U})$$

en donde

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{II-V}),$$

$$K_O A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{II-W}),$$

[00150] Q_B y Q_D son las velocidades de flujo de sangre y dializado a las que la depuración deseada de dializador K_D se calcula usando ecuaciones U y V. K₀A es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para fosfato obtenido como resultado de una medición anterior, donde el conjunto de velocidades de flujo de sangre y dializado Q_{B,M} y Q_{D,M} resultaron en depuración de dializador K_{D,M} y H_{ct} es conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente. Alternativamente, K_D se puede determinar en cualquier momento t usando la ecuación:

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (\text{II-X})$$

[00151] en donde t_s es un tiempo de muestreo y $C_D(t_s)$ es una concentración de fósforo en una descarga dializada en tiempo t_s y $Q_D(t_s)$ es una velocidad de flujo dializado en tiempo t_s y $C(t_s)$ es una concentración de fósforo sérico en tiempo t_s .

[00152] Alternativo a los cuadros mínimos no lineales ajustados, K_M se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (II-Y)$$

[00153] en donde C_{POST} es una concentración post-dialítica de fósforo plasmático y C_{PRE} es una concentración de fósforo plasmático de pre-diálisis. G se puede determinar usando la ecuación:

$$G = \frac{I_P A_P - I_B P_B}{10080} \quad (II-Z)$$

[00154] en donde I_P es una ingesta alimentaria semanal de fósforo del paciente de hemodiálisis, A_P es un porcentaje de absorción de fósforo del paciente de hemodiálisis, I_B es una ingesta aglutinante semanal del paciente de hemodiálisis y P_B es un poder de enlace del aglutinante.

[00155] En una forma de realización, K_M y V_{PRE} se pueden determinar usando los métodos para predecir desplazamiento de fósforo en un paciente durante hemodiálisis, tal como se mencionó anteriormente. En este caso, K_M y V_{PRE} se determinan midiendo C del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y Q_{UF} , calculadas por una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y estimando K_M y V_{PRE} para el paciente de hemodiálisis usando cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (II-AA) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{\text{PRE}} - (C_{\text{PRE}} - C_{\text{POST}}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{\text{PRE}} - Q_{\text{UF}} t_{\text{tx}}} \right)} \quad (\text{II-BB})$$

[00156] donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración de fósforo plasmático de pre-diálisis, C_{POST} es una concentración post-dialítica de fósforo plasmático, K_M es una depuración de desplazamiento de fósforo del paciente, K_R es una depuración renal residual de fosfato, K_D es una depuración de fosfato de dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de fósforo del paciente, y $V(t) = V_{\text{PRE}} - Q_{\text{UF}} \times t$ (II-CC).

[00157] Los métodos para determinar G o $C_{\text{SS-PRE}}$ en un paciente de hemodiálisis también se pueden usar para determinar o modificar los tratamientos apropiados/cambios en la dieta para cumplir un nivel de fósforo sérico deseado en el paciente de hemodiálisis durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, los métodos se pueden usar para determinar o modificar un nivel de ingesta de fósforo de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los métodos se pueden usar para determinar o modificar aglutinante de fósforo administrado al paciente de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los métodos se pueden usar además para determinar o modificar una cantidad de suplementos de sal de fósforo añadidos al dializado de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl.

[00158] Los métodos se pueden usar para determinar o modificar el tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los métodos se pueden usar para determinar o modificar la frecuencia F de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Los métodos se pueden usar para determinar o modificar una velocidad de flujo de sangre requerida y/o una velocidad de flujo dializado de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,6 mg/dl y 5,0 mg/dl. Se debe apreciar que el intervalo preferido de $C_{\text{SS-PRE}}$ puede ser para paciente específico.

[00159] Se pueden llevar a cabo etapas específicas para determinar C_{SS-PRE} de una paciente de hemodiálisis usando un dispositivo informático. Tal dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relativos a G de al menos una ingesta alimentaria de fósforo de un paciente de hemodiálisis o de un modelado cinético de urea del paciente de hemodiálisis; (b) determinar los C_{SS-PRE} de paciente usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (II-DD)$$

[00160] en donde F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis (por ejemplo, en unidades de minutos por sesión de tratamiento), K_D es una depuración de fosfato de dializador, K_R es una depuración renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y $n\bar{C}_i$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para ecuaciones II-DD se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones apropiadas establecidas en este documento.

[00161] Otro de tal dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) determinar una generación neta de fósforo (“G”) usando la ecuación:

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (II-EE)$$

[00162] en donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificado por K_D , F , y t_{tx}) por un tiempo especificado antes del cálculo de G usando la ecuación II-EE. El tiempo especificado puede ser, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más antes de la época en que se calcula G . F es una frecuencia de tratamientos por semana, t_{tx} es un tiempo de tratamiento para una sesión de tratamiento de hemodiálisis, K_D es una depuración de fosfato de dializador, K_R es una depuración renal residual de fosfato, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y $n\bar{C}_i$ es la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico; (b) predecir niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (C_{SS-PRE}) del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad \text{(II-FF); y}$$

[00163] (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para ecuaciones II-EE y II-FF se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones apropiadas o métodos establecidos en este documento.

[00164] En cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en este documento, la información/datos obtenidos para el paciente de hemodiálisis se pueden visualizar/imprimir y ser usados por el profesional de la salud para proporcionar un mejor tratamiento y regímenes nutricionales para el paciente de hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando cualquiera de las ecuaciones o mediciones apropiadas mencionadas en el presente documento para los métodos para determinar los niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis.

[00165] Los dispositivos informáticos también se pueden reprogramar o ejecutar de acuerdo al software que hace que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de

K_R , K_D , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F , C_{PRE} alrededor de un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de fósforo sérico. El dispositivo informático usa esta información para simular el efecto de uno o más de estos parámetros de paciente o parámetros de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis, por ejemplo, usando ecuaciones II-DD o II-FF (por ejemplo, viendo cómo un cambio en uno o más de los parámetros de paciente o parámetros de tratamiento impactan C_{SS-PRE}). El dispositivo informático se puede preprogramar para mostrar un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} se encuentre dentro de un intervalo deseado usando cualquiera de los métodos usados descritos en el presente documento. En una forma de realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

[00166] Cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en este documento (incluyendo cualquier parte del sistema 10 descrito en la sección I) puede ser un dispositivo que tiene un procesador capaz de recibir datos y realizar cálculos con base en esos datos. Tal dispositivo informático puede ser, por ejemplo, un dispositivo de mano de cliente, computador portátil de cliente, servidor de base de datos, etc. Un diagrama de bloques más detallado de los sistemas eléctricos de los dispositivos informáticos descritos en este documento se ilustra en la Fig. 10. Aunque los sistemas eléctricos de estos dispositivos informáticos pueden ser similares, las diferencias estructurales entre estos dispositivos son bien conocidas. Por ejemplo, un dispositivo común de mano de cliente es pequeño y de peso ligero en comparación con un servidor de base de datos normal.

[00167] En la Fig. 10, un ejemplo de dispositivo informático 202 incluye preferiblemente uno o más procesadores 204 acoplados eléctricamente por un bus de direcciones/datos 206 a uno o más dispositivos de memoria 208, otro sistema de circuito de computador 210, y uno o más circuitos de interfaz 212. El procesador 204 puede ser cualquier procesador adecuado, tal como un microprocesador de la familia de microprocesadores INTEL PENTIUM®. La memoria 208 incluye, preferiblemente, una memoria volátil y una memoria no volátil. Preferiblemente, la memoria 208 almacena un programa de software (por ejemplo, Matlab, C ++, Fortran, etc.) que puede realizar los cálculos necesarios de acuerdo con formas de realización que se describen en el presente documento y/o que interactúa con los otros dispositivos en una sistema de hemodiálisis.

Este programa se puede ejecutar mediante procesador 204 de cualquier manera adecuada. La memoria 208 también puede almacenar datos digitales indicativos de documentos, archivos, programas, páginas web, etc. recuperados desde otro dispositivo informático y/o cargados a través de un dispositivo de entrada 214.

[00168] El circuito de interfaz 212 se puede implementar usando cualquier estándar adecuado de interfaz, tal como una interfaz *Ethernet* y/o una interfaz USB. Uno o más dispositivos de entrada 214 pueden estar conectados al circuito de interfaz 212 para introducir datos y comandos en el dispositivo informático 202. Por ejemplo, el dispositivo de entrada 214 puede ser un teclado, mouse, pantalla táctil, panel táctil, bola de seguimiento, *isopoint* y/o un sistema de reconocimiento de voz.

[00169] Una o más pantallas, impresoras, altavoces y/u otros dispositivos de salida 216 también se pueden conectar a dispositivo informático 202 a través del circuito de interfaz 212. La pantalla 216 puede ser un tubo de rayos catódicos (“CRT”), una pantalla de cristal líquido (“LCD”) o cualquier otro tipo de pantalla. La pantalla 216 genera representaciones visuales de datos generados durante el funcionamiento del dispositivo informático 202. Las representaciones visuales pueden incluir indicaciones para intervención humana, estadísticas de tiempo de ejecución, valores medidos, valores calculados, datos, etc.

[00170] Uno o más dispositivos de almacenamiento 218 también se pueden conectar a dispositivo informático 202 a través del circuito de interfaz 212. Por ejemplo, un disco duro, una unidad de CD, una unidad de DVD y/u otros dispositivos de almacenamiento se pueden conectar al dispositivo informático 202. Los dispositivos de almacenamiento 218 pueden almacenar cualquier tipo de datos adecuados.

[00171] Los dispositivo informáticos 202 también puede intercambiar datos con otros dispositivos de red 220 a través de una conexión a una red 230. La conexión de red puede ser cualquier tipo de conexión de red, tal como una conexión *Ethernet*, línea de abonado digital (“DSL”), línea telefónica, cable coaxial, etc. Esto permite que el dispositivo de computación 202 se comuniquen con una máquina de diálisis adecuada, una base de datos de paciente y/o una red de hospitales, dependiendo de las aplicaciones deseadas.

Ejemplos

[00172] A modo de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de diversas formas de realización de la presente descripción e ilustran adicionalmente pruebas experimentales llevadas a cabo con los sistemas y métodos de acuerdo con formas de realización de la presente descripción.

Ejemplo 1

Objetivo

[00173] El objetivo de este análisis era demostrar el procedimiento de cuadros mínimos no lineales ajustados para calcular los parámetros para pacientes específicos (por ejemplo, K_M y V_{PRE}) de un seudomodelo de un compartimento a partir de datos clínicos y evaluar la validez de cálculos de parámetros sobre diferentes modalidades de tratamiento HD.

Seudomodelo de un compartimento

[00174] En la Fig. 11 se muestra una descripción conceptual del seudomodelo de un compartimento. En este modelo, se elimina fósforo mediante el dializador desde un compartimento de volumen V , también denominado el volumen de distribución, y concentración de fósforo C . Se asume que el volumen de distribución se encuentra en equilibrio con plasma. El fósforo de desplazamiento en este compartimento se produce desde fondos de fósforo en el cuerpo que son inaccesibles al dializador. Estos fondos se representan como un gran compartimento con una concentración de fósforo constante igual a la concentración pre-dialítica de fósforo plasmático (" C_{PRE} "). La velocidad de desplazamiento de fósforo en el volumen de distribución se describe como la diferencia entre niveles de fósforo plasmático instantáneo y pre-dialítico multiplicado por la depuración de desplazamiento de fósforo (" K_M "). K_M es análogo a un coeficiente de transferencia de masa inter-compartimental, y se asume que es constante durante el tratamiento y los períodos post-dialíticos de recuperación. En este ejemplo se abandona la depuración renal residual de fosfato.

[00175] Los cambios en el volumen y la concentración de fósforo del volumen de distribución de fósforo durante y poco después de una sesión de tratamiento HD se representan mediante ecuaciones E-A1 y E-A2,

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M(C_{PRE} - C) - TK_D C \quad E-A1$$

$$\frac{d(V)}{dt} = -TQ_{UF} \quad E-A2$$

[00176] donde, T es una variable que indica si el tratamiento de diálisis se lleva a cabo (T = 1) o no (T = 0), K_D es la depuración de fosfato de dializador y Q_{UF} es la velocidad de ultrafiltración (“UF”). El modelo cinético descrito anteriormente también supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento es a partir del volumen de distribución de fósforo.

[00177] Las soluciones analíticas de forma cerrada a la concentración de fósforo plasmático en función de tiempo se pueden obtener mediante ecuaciones de integración 1 y 2. Para los períodos de recuperación (T = 0) e interdialíticos (T = 1), la dependencia de tiempo de concentración de fósforo se puede expresar tal como se muestra por ecuaciones E-A3 y E-A4, respectivamente:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D - Q_{UF}) \left(\frac{V_{PRE} - Q_{UF} \times t}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D - Q_{UF}}{Q_{UF}}}}{K_M + K_D - Q_{UF}} \right] \quad E-A3$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad E-A4$$

[00178] en donde V_{PRE} es el volumen de distribución pre-dialítico de fósforo, t el tiempo durante el tratamiento, T es el tiempo después del final del tratamiento y t_{tx} es duración total del tratamiento antes del período de recuperación. También se asume que el volumen de distribución de fósforo se mantiene constante durante el período post-dialítico de recuperación.

Métodos

[00179] Los datos clínicos obtenidos a partir de 5 pacientes crónicos de hemodiálisis que participaron en un ensayo cruzado. Los pacientes se sometieron a una sesión de tratamiento corto HD (“SHD”) y a una sesión de tratamiento convencional HD (“CHD”) de una semana de diferencia. Las muestras de sangre se recolectaron en $t = 0, 60, 90$ minutos durante SHD y $t = 0, 30, 60, 120, 180$ minutos durante tratamientos CHD. Las muestras de dializado se recolectaron 60 minutos después iniciados los tratamientos, para determinar depuración de fosfato de dializador. Se recolectaron muestras de sangre adicionales en $t = 10$ segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del final de los tratamientos. Las muestras de dializado y plasmáticas se analizaron para fósforo.

[00180] Los parámetros para pacientes específicos (K_M y V_{PRE}) se calcularon mediante cuadros mínimos no lineales que se ajustan a los datos clínicos usando ecuaciones 3 y 4. Los cuadros mínimos ajustados se llevaron a cabo a través de un software de cálculo científico (MATLAB v2008a, Mathworks, Natick, MA, EE.UU.). El modelo se adaptó para el desarrollo datos SHD y CHD por separado, dando lugar a dos conjuntos de estimados de K_M y V_{PRE} para cada paciente. Q_{UF} se calculó por la diferencia entre peso corporal pre-dialítico y post-dialítico del paciente divididos por el tiempo total del tratamiento. La depuración de fosfato de dializador se calculó de acuerdo con la ecuación E-A5, donde C_D es la concentración de fósforo en la descarga dializada y Q_D es la velocidad de flujo dializado.

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad \text{E-A5}$$

[00181] La regresión no lineal ajustada a los datos clínicos de cada paciente se muestra en las Figs. 12-16. La Fig. 12 muestra concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 1 durante sesiones de tratamientos SHD y CHD. La Fig. 13 muestra concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 2 durante sesiones de tratamientos SHD y CHD. La Fig. 14 muestra concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 3 durante sesiones de tratamientos SHD y CHD. La Fig. 15 muestra concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 4 durante sesiones de tratamientos SHD y CHD. La Fig. 16 muestra concentraciones de fósforo plasmático medido y modelado para paciente 5 durante

sesiones de tratamientos SHD y CHD. Hubo buena concordancia entre la concentración de fósforo plasmático medido y modelado durante sesiones de tratamientos SHD y CHD.

[00182] En la Tabla II.1 se muestra un resumen detallado de los cálculos de parámetros. Los cálculos de parámetros varían considerablemente entre los pacientes, pero para cada paciente, los cálculos obtenidos a partir de las sesiones de tratamientos SHD y CHD fueron similares. Los valores bajos de errores estándar (“SE”) indican una alta precisión en los cálculos de parámetros.

[00183] Estos resultados sugieren que K_M y V_{PRE} son parámetros para pacientes específicos independientes del tiempo de tratamiento HD. Por lo tanto, la extensión de predicciones de modelo cinético de terapias convencionales de tres semanas (3-4 horas) a terapias HD diurnas (2-3 horas) y nocturnas cortas (6-10 horas) puede ser factible usando valores K_M y V_{PRE} estimados de tratamientos HD convencionales.

Tabla II.1: Los valores estimados de parámetros de paciente de sesiones de tratamientos SHD y CHD.

ID paciente	K_M (SHD) (ml/min)	K_M (CHD) (ml/min)	V_{PRE} (SHD) (L)	V_{PRE} (CHD) (L)
1	66 ± 10	55 ± 5	11.2 ± 1.4	11.8 ± 1.0
2	78 ± 5	84 ± 6	8.1 ± 0.5	9.6 ± 0.7
3	67 ± 8	96 ± 12	14.6 ± 1.3	14.0 ± 2.2
4	104 ± 18	101 ± 11	7.3 ± 1.1	8.9 ± 0.9
5	58 ± 5	50 ± 5	9.0 ± 0.7	10.7 ± 1.1

Los cálculos de parámetros se expresan como valor estimado $\pm$ error estándar

Ejemplo 2

Objetivo

[00184] El objetivo de este estudio fue demostrar la aplicación de un método simple para calcular el parámetro de paciente K_M de un pseudomodelo de un compartimento usando datos de tratamientos de hemodiálisis convencionales de 4 horas y evaluar la

exactitud de valores estimados K_M a través de la comparación con los resultados obtenidos usando cuadros mínimos no lineales ajustados.

Métodos

[00185] Los datos clínicos obtenidos a partir de 5 pacientes crónicos de hemodiálisis que se sometieron a tratamientos CHD. Se recolectaron muestras de sangre en $t = 0, 30, 60, 120, 180$ minutos durante los tratamientos y 10 segundos, 2, 10, 30, 60 minutos después del final de los tratamientos. Las muestras de dializado se recolectaron a partir de 60 minutos iniciado los tratamientos, para determinar depuración de fosfato de dializador. Las muestras de dializado y plasmáticas se analizaron para fósforo.

[00186] K_M se calculó para cada paciente usando ecuación E-B1, donde C_{POST} es concentración post-dialítica de fósforo plasmático, K_D es la depuración de fosfato de dializador, Q_{UF} es la velocidad de ultrafiltración o velocidad neta de eliminación de fluido y C_{PRE} es la concentración post-dialítica de fósforo plasmático.

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad E-B1$$

[00187] Q_{UF} se calculó por la diferencia entre peso corporal pre-dialítico y post-dialítico del paciente divididos por el tiempo total del tratamiento. La depuración de fosfato de dializador se calculó de acuerdo con la ecuación E-B2, donde C_D es concentración de fósforo en la descarga dializada y Q_D es la velocidad de flujo dializado.

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad E-B2$$

[00188] Con el fin de evaluar la exactitud de la ecuación E-B1, se compararon los valores K_M con las estimaciones obtenidas usando cuadrados mínimos no lineales ajustados a 10 concentraciones post-dialíticas e interdialíticas medidas de recuperación de fósforo plasmático, tal como se describe en el Ejemplo 1.

Resultados

[00189] Los valores K_M para pacientes individuales, calculados mediante la ecuación E-B1 y estimados a partir de cuadrados mínimos no lineales ajustados a mediciones frecuentes, se muestran en la Tabla II.2, junto con las concentraciones pre-dialíticas y post-dialíticas de fósforo plasmático, las velocidades de ultrafiltración y la depuración de fosfato de dializador. Hubo buena concordancia entre valores K_M obtenidos mediante la ecuación E-B1 y cuadros mínimos no lineales ajustados.

[00190] Estos resultados sugieren que la ecuación E-B1 se puede usar como una alternativa a la realización de cuadrados mínimos no lineales ajustados a las mediciones frecuentes de concentraciones de fósforo plasmático para la estimación de K_M para paciente específico. Su forma algebraica simple y utilización de sólo muestras de sangre pre-dialíticas y post-dialíticas hace que sea un método práctico para estudiar la cinética de desplazamiento de fósforo durante tratamientos HD sobre una base de paciente individual.

Tabla II.2: Los valores K_M para pacientes individuales calculados a partir de la ecuación E-B1 y estimados mediante el uso de cuadros mínimos no lineales ajustados (“NLSQ”)

ID paciente	C_{PRE} (mg/dl)	C_{POST} (mg/dl)	Q_{UF} (ml/min)	K_D (ml/min)	K_M (E-B1) (ml/min)	K_M (NLSQ) (ml/min)
1	8.4	2.3	8	154	55	56
2	4.4	1.8	7	131	85	84
3	6.7	3.2	8	129	110	96
4	7.3	3.2	12	135	96	102
5	4.2	1.5	12	117	58	51

Abreviaturas: SD, desviación estándar

Ejemplo 3

Modelo de balance de masa de fósforo en estado de equilibrio

Objetivos

[00191] Tal como se mencionó anteriormente, los inventores han propuesto un modelo cinético para describir cambios en concentraciones de fósforo sérico o plasmático durante hemodiálisis (generalmente, tratamientos extracorpóreos) y período post-dialítico de recuperación. Ese modelo cinético permite la predicción de concentraciones de fósforo interdialítico como una función del tiempo y eliminación total de fosfato a partir del conocimiento de: 1) la concentración de pre-diálisis de fósforo en plasma o suero, 2) la depuración de dializador de fosfato, 3) el volumen de distribución de fósforo, 4) la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento y 5) una depuración de desplazamiento de fósforo para paciente específico. El modelo de balance de masa de fósforo en estado de equilibrio que se describe a continuación se usará en combinación con el modelo cinético anterior para permitir la determinación de concentración de fósforo sérico de pre-diálisis para pacientes individuales bajo cualquier prescripción de tratamiento de hemodiálisis cuando se establecen los parámetros anteriores 2-5, se prescribe la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana y la duración de tratamiento, y la generación neta de fósforo (definida más adelante), y se conocen el riñón residual o la depuración de fósforo renal. Alternativamente, el modelo de balance de masa de fósforo en estado de equilibrio en combinación con el modelo cinético anterior se puede usar para determinar la generación neta de fósforo para un paciente determinado cuando se establecen los parámetros anteriores 1-5 y la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana, se conoce la duración de tratamiento de hemodiálisis y la depuración de fósforo de riñón residual. Como en otros modelos de balance de masa, se asume que el paciente se encuentra en estado de equilibrio.

Modelo de balance de masa en estado de equilibrio

[00192] El modelo usado para describir balance de masa de fósforo en estado de equilibrio durante un período de tiempo promedio, es decir, una semana, para un paciente tratado por la hemodiálisis se muestra esquemáticamente en la Fig.17. Este modelo es una versión generalizada del modelo cinético descrito previamente que caracteriza cinéticas de fósforo durante los tratamientos y el período de recuperación pre-

dialítico. El modelo asume que el fósforo se distribuye en un solo compartimiento bien mezclado.

[00193] Hay varias vías que dan lugar a cambios en la concentración de fósforo (“C”) dentro de su volumen de distribución (“V”). La ingesta dietética de fósforo se deriva principalmente de proteínas alimentarias; sin embargo, los aditivos alimentarios también pueden contener cantidades significativas de fosfato. La cantidad de ingesta alimentaria de fósforo a menudo excede la cantidad de fosfato que se puede eliminar mediante hemodiálisis convencionales de tres veces por semana; por lo tanto, los pacientes de diálisis se prescriben frecuentemente con aglutinantes orales de fósforo para controlar concentraciones de fósforo sérico. La ingesta alimentaria de fósforo, menos la cantidad de fosfato vinculado y que no se absorbe en el intestino, puede combinarse y definirse como la generación neta de fósforo (“G”); este parámetro se asume como una constante en este modelo. El fósforo se puede eliminar directamente de su volumen de distribución mediante depuración de dializador (“ K_D ”) o depuración renal residual o de riñón (“ K_R ”). Como se ha descrito previamente en el modelo cinético, el fósforo también se puede desplazar a partir de otros compartimientos a una velocidad proporcional a la diferencia entre las concentraciones pre-dialíticas e instantáneas de fósforo (“ C_{PRE} ”). El parámetro de proporcionalidad ha denominado la depuración de desplazamiento de fósforo (“ K_M ”). El fósforo también se puede depositar en tejidos dependiendo de una concentración crítica de tejido (“ C_t ”); este proceso se ha modelado como una depuración de deposición de tejido (“ K_t ”).

[00194] El modelo que se muestra en la Fig. 17 fue ideado para identificar las principales vías para la distribución de fósforo en pacientes de hemodiálisis; sin embargo, es demasiado complejo para ser útil clínicamente y requiere simplificación. Específicamente, es posible que la deposición de tejido de fósforo sea pequeña en comparación con las otras vías y se puede abandonar como una primera aproximación en este modelo de balance de masa.

[00195] La siguiente es una ecuación diferencial de balance de masa para el modelo que se muestra en la Fig. 17 (abandonando la deposición de tejido de fósforo):

$$\frac{d(CV)}{dt} = G - K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C1}$$

[00196] Suponiendo que las sesiones de tratamientos de hemodiálisis se ubican simétricamente a lo largo de la semana, la ecuación de integración E-C1 de alrededor de una semana es equivalente a que sea integrada en un ciclo completo de un tratamiento (con un tiempo de tratamiento de t_{tx}) y un intervalo interdialítico entre tratamientos (con una tiempo de T_i). Debe tenerse en cuenta que el caso inferior t indica el tiempo durante el tratamiento y varía de 0 a t_{tx} , mientras que T indica el tiempo durante el intervalo interdialítico y varía de 0 a T_i . Los valores de t_{tx} y T_i están relacionados y dependen del número de tratamientos por semana (el análisis matemático anterior es general y se aplica a un número arbitrario de sesiones de tratamientos de hemodiálisis por semana; aquí, F denota el número de tratamientos por semana). Si t y T se indican en unidades de horas, entonces $T_i = 168/F - t_{tx}$. Si t y T se indican en unidades de minutos, entonces $T_i = 10080/F - t_{tx}$. Esta integración resulta en la ecuación E-C2, después de algunos reordenamientos.

$$\Delta(CV) - K_M \int_0^{t_{tx}+T_i} [C_{PRE} - C(\tau)] d\tau = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C2}$$

[00197] donde $\Delta(CV)$ indica el cambio en la masa de fósforo dentro de su volumen de distribución. Debe tenerse en cuenta que el segundo término en el lado izquierdo de esta ecuación indica (menos) la masa de fósforo transportada en V a través de la vía de desplazamiento.

[00198] Suponiendo además que el paciente está en estado de equilibrio y que la masa total de fósforo en el cuerpo (es decir, la parte izquierda de la ecuación E-C2) no cambia durante un ciclo completo de un tratamiento y un intervalo interdialítico, el lado izquierdo de la ecuación E C2 debe ser cero; por lo tanto, la ecuación E-C2 se reduce en estado de equilibrio a lo siguiente:

$$0 = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C3}$$

[00199] Para usar esta ecuación de balance de masa integrada, es necesario para calcular ambas integrales en la ecuación E-C3. Debe tenerse en cuenta que la primera integral es el período de tiempo durante el tratamiento y el segunda es el período de tiempo durante el intervalo de interdialítico.

[00200] Para evaluar las integrales de la ecuación E-C3, los inventores hacen dos supuestos adicionales. En primer lugar, los inventores suponen que los cambios en la concentración de fósforo durante un tratamiento y el período de recuperación post-dialítico se pueden describir por el modelo cinético propuesto anteriormente, donde la generación neta de fósforo se puede abandonar. En segundo lugar, los inventores suponen que este mismo modelo cinético describe cambios en la concentración de fósforo durante todo el intervalo interdialítico, no sólo el período de recuperación post-diálisis. La ecuación que describe el modelo cinético es la siguiente

$$\frac{d(CV)}{dt} = -K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C4}$$

[00201] La ecuación E-C4 se puede resolverse analíticamente; la dependencia de tiempo de la concentración de fósforo sérico durante el tratamiento se puede describir mediante

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} \quad \text{E-C5}$$

[00202] donde se supone que el fluido se elimina del paciente a una velocidad constante (“ Q_{UF} ”), de tal manera que el volumen de distribución disminuye linealmente de

su valor inicial de pre-diálisis (“ V_{PRE} ”) durante todo el tratamiento. Expresado en términos matemáticos,

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad \text{E-C6}$$

[00203] Por lo tanto, se asume que todo el fluido eliminado durante el tratamiento se elimina del volumen de distribución de fósforo.

[00204] Durante el período de recuperación (y todo el intervalo interdialítico), la ecuación E-C4 sigue siendo válida salvo que K_D es cero. Suponiendo que el paciente adquiere fluido a una velocidad constante (“ Q_{WG} ”) durante el intervalo interdialítico, de tal manera que el volumen de distribución aumenta linealmente de su valor inicial de post-diálisis (“ V_{POST} ”), la solución analítica que describe la dependencia de tiempo de la concentración de fósforo sérico durante el intervalo interdialítico es

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[\frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \left[\frac{V(T)}{V_{POST}} \right]^{-(K_M + K_R + Q_{WG})/Q_{WG}} + \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \quad \text{E-C7}$$

[00205] donde la dependencia de tiempo del volumen de distribución durante el intervalo interdialítico se describe mediante

$$V(T) = V(T=0) + Q_{WG} \times T = V_{POST} + Q_{WG} \times T = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} + Q_{WG} \times T \quad \text{E-C8}$$

[00206] Debe tenerse en cuenta que se asume que todo el fluido adquirido durante el intervalo interdialítico se limita al volumen de distribución de fósforo. Los dos integrales en la ecuación E-C3 ahora se pueden obtener mediante las ecuaciones de integración E-C5 y E-C7. La concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante los tratamientos de diálisis ($\bar{nC}_{tx}$) se obtiene por la ecuación de integración E-C5:

$$n\bar{C}_{tx} = \left(\frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \right. \\ \left. + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \quad \text{E-C9}$$

[00207] La ecuación de integración E-C7 y el cálculo de C_{POST}/C_{PRE} de la ecuación E-C5 cuando $t = t_{tx}$ da la concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para el intervalo interdialítico ($n\bar{C}_i$):

$$n\bar{C}_i = \left(\frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right. \\ \left. + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} \right] \right. \\ \left. \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\} \quad \text{E-C10}$$

[00208] Cuando se combinan las ecuaciones E-C3, E-C9 y E-C10, la ecuación resultante que rige el balance de masa de fósforo en estado de equilibrio se puede expresar como:

$$G = C_{PRE-SS-IN} \times \frac{(K_D + K_R) n\bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{10080/F} \quad \text{E-C11}$$

[00209] $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de fósforo sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis (por ejemplo, identificado por K_D , F y t_{tx}) por un tiempo especificado antes

del cálculo de G usando la ecuación E-C11. La ecuación E-C11 se puede usar para predecir G si la concentración sérica de pre-diálisis se mide en un paciente con el conocimiento de varios tratamientos y parámetros de paciente.

[00210] Una vez se haya calculado G usando ecuación E-C11 o estimado por otros métodos, se puede usar para predecir el efecto de cambios en parámetros de tratamiento de hemodiálisis en la concentración de fósforo sérico en estado de equilibrio mediante reordenación de ecuación E-C11 a lo siguiente:

$$C_{PRE-SS} = G \times \frac{10080/F}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad \text{E-C12}$$

[00211] En general, hay un intervalo óptimo de niveles de fósforo sérico de pre-diálisis en pacientes de enfermedad renal de etapa terminal; por lo tanto, la ecuación E-C12 se puede usar para optimizar la prescripción para obtener una concentración deseada de fósforo sérico de pre-diálisis. Cabe mencionar que los cambios en la prescripción de hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, ingesta alimentaria) podría llevar a cambios en G; por lo tanto, puede ser necesario el uso iterativo de ecuaciones E-C11 y E-C12 para optimizar C_{SS-PRE} .

[00212] La ecuación E-C12 se puede usar para predecir la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis con el conocimiento de varios tratamientos y parámetros de paciente. Por lo tanto, las ecuaciones E-C9 a E-C12 se pueden ver como la definición de un balance de masa de fósforo en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis.

[00213] Las ecuaciones E-C5 a E-C10 no se aplican cuando hay ultrafiltración imperceptible neta o eliminación de fluidos del paciente durante el tratamiento y ningún aumento de peso entre los tratamientos. Cuando hay ultrafiltración imperceptible durante el tratamiento y ningún aumento de peso entre los tratamientos, las ecuaciones E-C5 a e-C10 se convierten en:

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t/V_{PRE}] \quad \text{E-C5A}$$

$$V(t) = V(t = 0) = V_{PRE} \quad \text{E-C6A}$$

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[\frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \exp[-(K_R + K_M)T / V_{POST}] + \frac{K_M}{K_M + K_R} \quad \text{E-C7A}$$

$$V(T) = V(T = 0) = V_{POST} = V_{PRE} \quad \text{E-C8A}$$

$$n\bar{C}_{tx} = \left(\frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] \right. \quad \text{E-C9A}$$

$$\left. + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}) \right] \right\}$$

$$n\bar{C}_i = \left(\frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \quad \text{E-C10A}$$

$$\left. + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx} / V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \right. \\ \left. \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080 / F - t_{tx}) / V_{POST}) \right] \right\}$$

[00214] Bajo estas condiciones, las ecuaciones E-C11 y E-C12 se pueden usar con estas ecuaciones modificadas.

Aplicaciones

[00215] Las ecuaciones E-C9 a E-C11 se pueden usar para calcular valores para paciente específico de G a partir de los datos analizados en los ejemplos 1 y 2. Las concentraciones medidas de pre-diálisis de fósforo (" C_{PRE} ") y los valores calculados de G de esos datos durante tratamientos convencionales de 4 horas se resumen en la Tabla II.3 a continuación.

Tabla II.3

<u>Marca paciente</u>	<u>C_{PRE} (mg/dl)</u>	<u>G (g/week)</u>
Paciente 1	8.4	4.13
Paciente 2	4.4	1.71
Paciente 3	6.7	3.64
Paciente 4	7.3	3.83
Paciente 5	4.2	1.68

[00216] Los valores calculados de G son consistentes con las velocidades de generación neta de fósforo esperada en pacientes crónicos de hemodiálisis.

[00217] Las ecuaciones E-C9 a E-C12 también se pueden usar para simular el efecto de los parámetros de paciente (G , K_M y K_R) y los parámetros de tratamiento (t_{tx} , K_D y F) en concentraciones de fósforo sérico de pre-diálisis. Se ilustraran varias simulaciones diferentes; K_R se asume que es cero en estas simulaciones. Estos ejemplos de simulación muestran que el modelo de balance de masa en estado de equilibrio predice resultados que son similares a los esperados de la literatura médica.

[00218] La importancia del tiempo de tratamiento bajo condiciones pertinentes de hemodiálisis a tres veces por semana es de gran interés médico; por lo tanto, los inventores examinaron el efecto del tiempo de tratamiento en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis en la misma dosis de diálisis o Kt/V de urea. Los inventores usaron el modelo descrito anteriormente para llevar a cabo simulaciones por computador de concentraciones de fósforo sérico en estado de equilibrio durante hemodiálisis de tres veces por semana. Las simulaciones se realizaron para una ingesta neta de fósforo fija o una velocidad de generación (absorción menor de ingesta alimentaria mediante aglutinantes

orales), una Kt/V de urea de 1.4 y una relación constante entre depuración de dializador de fosfato y urea (es decir, los inventores supusieron que la depuración de dializador de fosfato era la mitad de esta para urea y que el volumen de distribución de fósforo era un tercio de esta para urea).

[00219] Las concentraciones simuladas de fósforo sérico de pre-diálisis (en mg/dl) se tabulan en la Tabla II.4 a continuación para pacientes hipotéticos con diferente K_M , un volumen de distribución de fósforo de post-diálisis de 12 L y eliminación neta de fluido por tratamiento de 2 L.

Tabla II.4

<u>Tiempo de tratamiento (min)</u>	<u>K_M (ml/min)</u>		
	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>
180	7.65	6.91	6.07
240	7.36	6.56	5.75
300	7.07	6.24	5.47

[00220] Para un paciente determinado, el aumentar el tiempo de tratamiento en una Kt/V de urea determinada dio lugar a disminuciones modestas en una concentración de fósforo sérico de pre-diálisis. Se obtuvieron hallazgos similares para otros valores de Kt/V de urea entre 1,0 y 2,0 (resultados que no se muestran). Estas predicciones muestran que el uso de Kt/V de urea como la única medida de dosis de diálisis o adecuación de diálisis no da cuenta de las diferencias en la eliminación de fosfato.

[00221] La Fig.18 ilustra el efecto de frecuencia de tratamiento per se en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis como una función de depuración de fosfato de dializador donde se asume que K_M era igual a 100 ml/min, V se asumió igual a 10 L sin ninguna eliminación de fluido durante el tratamiento, el tiempo de tratamiento fue de 630 minutos/semana y la generación neta de fósforo se mantuvo constante a 3 g/semana. Hay una disminución relativamente uniforme en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis al aumentar la frecuencia de tratamiento de 3 veces por semana a 6 veces por semana, independiente de la depuración de fosfato de dializador. La uniformidad de la disminución fue sorprendente, varió entre 0,98 y 1,00 cuando $K_M = 100$ ml/min, tal como se muestra en esta figura (para depuración de fosfato de dializador entre 100 y 200 ml/min).

También fueron evidentes disminuciones relativamente uniformes en concentración para K_M de 50, 150 y 200 ml/min (datos que no se muestran). Las disminuciones respectivas en concentración de fósforo sérico de pre-diálisis fueron 1,67-1,84 ($K_M = 50$ ml/min), 0,60-0,63 ($K_M = 150$ ml/min) y 0,40-0,43 ($K_M = 200$ ml/min).

[00222] La Fig. 19 ilustra los efectos de un incremento en la frecuencia y tiempo del tratamiento con relación a formas nocturnas de hemodiálisis. La duplicación de tiempo de tratamiento durante una terapia de tres veces por semana produce reducciones sustanciales en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis. Cuando estas reducciones se comparan con aquellas para tratamientos de frecuencia duplicada al mismo tratamiento semanal como en la Fig. 18, se puede concluir que la duplicación de tiempo de tratamiento (a la misma frecuencia de tratamiento) tiene un efecto sustancial, mayor sobre concentraciones de fósforo sérico de pre-diálisis que aquellas frecuencias duplicadas (al mismo tratamiento semanal). La duplicación de tanto el tiempo de tratamiento como la frecuencia de tratamiento reduce aún más la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis.

[00223] Estudios clínicos previos han demostrado que los pacientes tratados con hemodiálisis diarias cortas a menudo tienen una mayor velocidad de catabolismo proteico (o aparición de nitrógeno proteico) y una mayor ingesta alimentaria de proteínas y fósforo. El aumento en la velocidad de aparición de nitrógeno proteico se ha informado que es aproximadamente el 20%. Por lo tanto, los inventores evaluaron el efecto de aumentar la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento relacionados a hemodiálisis diarias cortas en concentraciones de fósforo sérico de pre-diálisis cuando la generación neta de fósforo se incrementó hasta un 30% más que durante terapias convencionales de hemodiálisis de 3 veces por semana. Estos resultados que suponen volumen de distribución de fósforo post-dialítico de 10 L con 6 L de eliminación de líquido por semana se muestran en las Figs. 20-21 para $K_M = 50$ ml/min y las Figs. 22-23 para $K_M = 150$ ml/min. Como era de esperar, las concentraciones de fósforo sérico de pre-diálisis fueron superiores para valores inferiores K_M . Las interacciones entre K_M , la depuración de fosfato de dializador (" K_D ") y la frecuencia de tratamiento y el tiempo de tratamiento son complejas cuando la generación neta de fosfato se incrementa. Algunos valores específicos de concentración de fósforo sérico de pre-diálisis en mg/dl durante hemodiálisis convencional de 3 veces por semana ("CHD") y durante hemodiálisis diaria corta

(“SDHD”), cuando la generación neta de fósforo durante la última terapia se incrementó en un 20 %, se tabulan en la Tabla II.5.

Tabla II.5

		$K_M = 50 \text{ ml/min}$			$K_M = 150 \text{ ml/min}$		
		CHD	SDHD	SDHD	CHD	SDHD	SDHD
Tiempo de tratamiento (min)		240	120	180	240	120	180
$K_D \text{ (ml/min)}$	80	8.34	8.53	6.38	6.98	7.85	5.52
	110	7.11	6.97	5.36	5.62	6.22	4.42
	140	6.43	6.10	4.80	4.86	5.29	3.80

[00224] El aumento de la frecuencia de sesión de tratamiento de hemodiálisis sin un aumento en el tiempo de tratamiento semanal (CHD a SDHD en un tiempo de tratamiento de 120 min) puede resultar en un aumento o una disminución en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis, dependiendo tanto de la depuración de fosfato de dializador y el K_M para paciente específico. Además, la hemodiálisis diaria corta con depuración reducida de fosfato de dializador no da lugar a reducciones en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis a menos que el tiempo de tratamiento se incremente lo suficiente. Los inventores concluyen que el aumento tanto de la depuración de fosfato de dializador como el tiempo de tratamiento durante hemodiálisis diaria corta puede resultar en reducciones clínicamente significativas en la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis.

[00225] Un ejemplo adicional del uso de este modelo de balance de masa en estado de equilibrio es su aplicación para la determinación de prescripciones de hemodiálisis óptimas durante hemodiálisis nocturnas frecuentes (por ejemplo, 6 veces por semana, 8 horas por tratamiento). Durante esta terapia, los K_{DS} son a menudo empíricamente bajos por la adición de suplementos de sal de fosfato a la solución de diálisis, a fin de mantener concentraciones de fósforo sérico de pre-diálisis dentro de un intervalo óptimo; sin embargo, no existen guías cuantitativas para determinar un K_D óptimo. Los inventores usaron el modelo anterior para determinar K_D que mantiene la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis dentro del intervalo recomendado por los resultados de diálisis y el estudio de patrones de practica (“DOPPS”) de 3,6 a 5,0 mg/dl.

Las simulaciones por computador se llevaron a cabo para una ingesta alimentaria determinada de fósforo (por ejemplo, suponiendo que no hay uso de aglutinantes orales), un volumen de distribución de fósforo post-dialítico de 12 L y una eliminación neta de fluido por tratamiento de 1 L.

[00226] Los intervalos calculados para K_D (ml/min) para mantener la concentración de fósforo sérico de pre-diálisis entre 3,6 y 5,0 mg/dl para pacientes hipotéticos con diferentes K_M en estado de equilibrio se tabulan en la Tabla II.6.

Tabla II.6

	K_M (ml/min)		
<u>Ingesta alimentaria de potasio</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>150</u>
4 g/semana	40-70	35-53	32-48
5 g/semana	57-114	46-75	42-65
6 g/semana	81-200	60-102	54-84

[00227] Estas simulaciones demostraron que la individualización de K_D , dependiendo tanto en la ingesta alimentaria de fósforo como el K_M para paciente específico, es necesaria durante hemodiálisis nocturna frecuente.

III. MODELADO DE POTASIO

Métodos de predicción de potasio en pacientes de hemodiálisis y sus aplicaciones

[00228] A la luz de los sistemas que se mencionan en el presente documento, se contempla además proporcionar métodos para predecir concentraciones de potasio plasmático o sérico o niveles en un paciente de hemodiálisis antes durante y después de terapias de hemodiálisis. Tener la capacidad de niveles de potasio sérico puede ser útil en la determinación de regímenes óptimos de tratamiento para pacientes de hemodiálisis. Estos métodos se pueden incorporar en cualquier de los sistemas y dispositivos informáticos descritos en este documento para optimizar terapias de hemodiálisis para el paciente.

[00229] Es importante controlar los niveles de potasio sérico dentro de un cierto intervalo, especialmente en pacientes de etapa 5 de enfermedad renal crónica, ya que

tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia se asocian con un gran riesgo de mortalidad. La hiperpotasemia se refiere a la condición en la que los niveles de potasio sérico se encuentran demasiado altos y la hipopotasemia se refiere a la condición en la que los niveles de potasio sérico se encuentran demasiado bajos. Se ha sugerido que la concentración óptima de potasio sérico de pre-diálisis en pacientes de etapa 5 de enfermedad renal crónica sea de 4,6 a 5,3 mEq/L, en comparación con un intervalo normal de 3,5 a 5,0 mEq/L.

[00230] Métodos para predecir o determinar niveles de potasio sérico de un paciente sometido a hemodiálisis que usa un modelo cinético de potasio práctico y fuerte permitido para modificar efectivamente nuevas modalidades de tratamiento HD con base en cada paciente. Los métodos para predecir o determinar niveles de potasio sérico de un paciente sometido a hemodiálisis son similares a los métodos para predecir o determinar niveles de fosfato sérico mencionados anteriormente y usan un modelo cinético de potasio práctico y fuerte permitido para modificar efectivamente nuevas modalidades de tratamiento HD con base en cada paciente. En una forma de realización, se proporciona un método para predecir concentración de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis. El método incluye la medición de concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente durante una sesión de terapia de hemodiálisis y una velocidad de eliminación de fluido y ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento y calculando K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right] \quad (III-A)$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_x} \right)} \quad (III-B)$$

[00231] donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis, T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de

hemodiálisis, t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis, C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático, K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente, K_R es una depuración renal residual de potasio, C_D es la concentración de potasio dializado, D es la dialisancia de potasio de dializador, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (III-C).$$

[00232] Se puede entonces predecir C (es decir, concentraciones de potasio sérico) del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones III-A y III-B, para el conjunto previamente estimado de K_M y V_{PRE} del paciente. t_{tx} puede ser cualquier cantidad adecuada de tiempo tal como, por ejemplo, 2, 4 u 8 horas. T puede ser cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, tal como 30 minutos o 1 hora. Alternativo a los cuadros mínimos no lineales ajustados, V_{PRE} también se puede calcular como un porcentaje determinado de peso corporal o volumen de agua corporal del paciente.

[00233] Como en el caso del fósforo, también se puede proporcionar un método para predecir concentración de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis cuando se asume que la velocidad de ultrafiltración es imperceptible (es decir, $Q_{UF} = 0$). El método incluye la medición de C del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis y la estimación de K_M y V_{PRE} para el paciente usando cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la siguiente forma:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] e^{\left(-t \frac{K_M + K_R + D}{V_{PRE}} \right)} \right] \quad (III-D) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (III-E).$$

[00234] Se puede predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis, por ejemplo cada 15 o 30 minutos, mediante el uso de las ecuaciones III-D y III-E para un conjunto determinado de parámetros previamente estimados, K_M y V_{PRE} del paciente. T puede ser cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, tal como 30 minutos o 1 hora. Alternativamente, V_{PRE} también se puede calcular adicionalmente como un porcentaje determinado de peso corporal o volumen de agua corporal del paciente. En una forma de realización, K_M se puede calcular usando datos en donde $Q_{UF} \neq 0$ y usar en ecuación III-D donde $Q_{UF} = 0$.

[00235] Los métodos para predecir o determinar niveles de potasio sérico difieren entonces de los métodos para predecir o determinar niveles de fosfato sérico descritos anteriormente en que el cálculo de dialisancia de potasio de dializador (D) se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{III-F})$$

en donde

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{III-G}),$$

[00236] donde Q_B y Q_D son las velocidades de flujo de sangre y dializado a las que se calculan la dialisancia deseada de potasio de dializador D usando ecuaciones III-F y III-G. En el cálculo de D, se puede asumir en una forma de realización que el coeficiente dializador de zona de transferencia de masa ($K_O A$) para potasio es 80% o aproximadamente 80% de este para urea. Alternativamente, se puede calcular $K_O A$ usando la siguiente ecuación:

$$K_O A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{III-H}).$$

[00237] En la ecuación III-H, $K_O A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio obtenido como resultado de una medición anterior

donde, el conjunto de velocidades de flujo de sangre y dializado $Q_{B,M}$ y $Q_{D,M}$ dio lugar a una dialisancia medida o asumida de dializador D_M y H_{ct} es el recuento hematocrito medido a partir de un muestra de sangre del paciente. Por otro lado, el cálculo de los parámetros cinéticos para potasio procede como se ha descrito anteriormente para el fósforo.

[00238] Alternativamente, las ecuaciones II-A a II-E se pueden usar si una depuración de dializador K_D se determina usando la siguiente ecuación, que se considera para concentraciones no-cero de potasio dializado:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (III-I)$$

[00239] donde C_{PRE} es la concentración de potasio sérico de pre-diálisis, C_{POST} es la concentración de potasio sérico de post-diálisis y C_D es la concentración de potasio dializado.

[00240] Alternativo a los cuadros mínimos no lineales ajustados, K_M se puede determinar usando la siguiente ecuación algebraica:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (III-J).$$

[00241] V_{POST} es una medida de la distribución de volumen de potasio al final del tratamiento de hemodiálisis cuando el paciente se considera que se encuentra normohidratado. Este parámetro se aproxima al volumen de fluidos extracelulares. Por lo tanto, V_{POST} es un parámetro de paciente clínicamente relevante que se puede usar para evaluar el estado de hidratación del paciente. En una aplicación al conocer el V_{PRE} previamente determinado, se puede determinar V_{POST} usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (III-K)$$

y al paciente se le puede proporcionar una terapia adecuada con base en el valor de V_{POST} . Tal como se observa de la ecuación III-K, si $Q_{UF} = 0$, entonces $V_{POST} = V_{PRE}$.

[00242] Se pueden llevar a cabo etapas específicas de los métodos para predecir desplazamiento de potasio en un paciente durante hemodiálisis usando un dispositivo informático. Tal dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que

almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para (a) recibir datos relacionados a C de un paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y un Q_{UF} calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, (b) calcular K_M y V_{PRE} para el paciente usando cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que poseen soluciones analíticas de la forma de las ecuaciones III-A y III-B (o equivalentes alternativos); y (c) predecir C del paciente en cualquier momento durante hemodiálisis al usar las ecuaciones III-A y III-B para un conjunto determinado de parámetros estimados, K_M y V_{PRE} del paciente. Se debe apreciar que las variables para ecuaciones III-A y III-B se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones establecidas en este documento. La información/datos obtenidos para el paciente de hemodiálisis se pueden visualizar/imprimir y ser usados por el profesional de la salud para proporcionar un mejor tratamiento y regímenes nutricionales para el paciente de hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando las ecuaciones o mediciones apropiadas mencionadas anteriormente para los métodos para determinar desplazamiento de potasio en un paciente durante hemodiálisis. Si $Q_{UF} = 0$, se deben usar entonces las ecuaciones III-D and III-E (o equivalentes alternativos).

[00243] El dispositivo informático también se puede reprogramar o ejecutar de acuerdo al software que hace que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , K_D o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico. En una forma de realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

[00244] Junto con los métodos descritos anteriormente para determinar desplazamiento de potasio en un paciente durante hemodiálisis, también se ha desarrollado un modelo de balance de masa para predecir niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (" C_{SS-PRE} ") en pacientes tratados con terapias HD. Se puede usar un modelo de balance de masa en combinación con un seudomodelo de un compartimiento

para periodos interdialíticos y de recuperación para determinar niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en pacientes individuales. Usando este modelo, se puede evaluar el efecto de parámetros específicos de terapia (por ejemplo, depuraciones de potasio de dializador, frecuencia de terapia semanal, duración de terapia, etc.) sobre niveles de potasio sérico de pacientes individuales de hemodiálisis. No se pueden especificar las cinéticas de potasio durante terapias HD usando un modelo convencional de un compartimento porque la interdiálisis que disminuye en concentración de potasio sérico es diferente a la de la urea, y hay una considerable recuperación post-diálisis de concentración de potasio. Las cinéticas de potasio durante terapias HD se describieron anteriormente usando un modelo de dos compartimentos suponiendo que la distribución de potasio está confinada a compartimentos clásicos de fluido extracelular o intracelular con transporte tanto pasivo como activo de potasio entre los compartimentos, pero esos modelos de dos compartimentos son complejos y necesitan un número relativamente grande de parámetros para especificar cinéticas de potasio,

[00245] El modelo de balance de masa en estado de equilibrio que se da a conocer combina las cinéticas interdialíticas de potasio con ingesta alimentaria, uso de aglutinantes de potasio y depuración renal residual para predecir niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio. A diferencia de los modelos anteriores, las predicciones con este modelo implican cálculos simplificados; por lo tanto, este modelo se puede integrar fácilmente en la práctica clínica diaria. Además, el modelo incluye parámetros específicos del paciente que permiten predicciones individualizadas. Este modelo se puede usar eventualmente para optimizar terapias con un dispositivo HHD para eliminar cantidades adecuadas de potasio usando volúmenes mínimos necesarios de dializado (es decir, consumo mínimo de agua). Alternativamente, el modelo se puede usar para determinar la cantidad de potasio requerido para añadirse al dializado.

[00246] En una aplicación del modelo cinético, se proporciona un método para determinar los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis. El método incluye la obtención de una generación neta de potasio (“G”) de al menos una ingesta alimentaria de potasio del paciente y la determinación C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (III-L)$$

[00247] en donde C_D es la concentración de potasio dializado, K_R es una depuración renal residual de potasio, t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, D es la dialisancia de dializador, F es una frecuencia de tratamientos por semana, $n\bar{C}_{tx}$ es la concentración promedio de potasio plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis y $n\bar{C}_i$ es la concentración promedio de potasio plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico. Esta ecuación toma en cuenta el potasio en el dializado. El efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente se puede simular con el fin de obtener un intervalo óptimo de C_{SS-PRE} para el paciente.

[00248] En una forma de realización alternativa, se proporciona un método para predecir los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis. El método incluye la determinación de una generación neta de potasio (“G”) usando la ecuación:

$$G = \left[\frac{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \times \left[C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \right] \quad (III-M)$$

[00249] donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis por un tiempo determinado antes del cálculo de G usando ecuación III-M. El tiempo especificado puede ser, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o mucho antes de que se calcule G.

[00250] Una vez se haya calculado G usando ecuación III-M o estimado por otros métodos, se puede usar para predecir el efecto de cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis en la concentración de potasio sérico en estado de equilibrio. Por ejemplo, una vez se conoce G del paciente de hemodiálisis, se puede, bajo diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis, predecir C_{SS-PRE} del paciente mediante

reordenación de la ecuación III-M para formar ecuación III-L y usar el G conocido para resolver C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Se puede simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente, y se puede entonces modificar un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de modo que C_{SS-PRE} está dentro de un intervalo deseado.

[00251] En general, hay un intervalo óptimo de niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en pacientes con enfermedad renal de etapa terminal. Se pueden determinar terapias nutricionales/de régimen/de prescripción óptimas que resultan en niveles de potasio de pre-diálisis en estado de equilibrio dentro de los intervalos óptimos deseados usando ecuaciones III-L y III-M, por ejemplo, en el componente de optimización del sistema HHD descrito anteriormente en este documento. La optimización de terapias de hemodiálisis en casa con base en ecuaciones III-L y III-M para mantener C_{SS-PRE} dentro de un intervalo deseado es ventajosa, debido a que cambios en la prescripción de hemodiálisis o en el comportamiento del paciente (por ejemplo, cambios en la dieta) podrían llevar a cambios en G.

[00252] En cualquiera de los métodos para determinar la G o los C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis, se pueden determinar $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\}$$

(III-N), y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right\}$$

$$\begin{aligned}
& + \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{\frac{(K_M + D + K_R - Q_{UF})}{Q_{UF}}} \right. \\
& \quad \left. \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R)}{Q_{WG}}} \right] \right\} \quad (III-O),
\end{aligned}$$

[00253] en donde Q_{WG} es una velocidad constante de fluido obtenida mediante el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico. En cualquier de los métodos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis cuando hay ultrafiltración imperceptible neta o eliminación de fluido del paciente durante terapias de hemodiálisis y ningún aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis, se pueden determinar $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ usando las ecuaciones:

$$\begin{aligned}
n\bar{C}_{tx} &= \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D} \right] \right. \\
& + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - e^{\left(\frac{-(D + K_R + K_M) t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} \right] \left. \right\} \quad (III-P),
\end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
n\bar{C}_i = & \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \\
& + \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \times e^{\left(\frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \\
& \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - e^{\left(\frac{-(K_R+K_M)(10080/F - t_{tx})}{V_{POST}} \right)} \right] \left. \right\} \quad (III-Q).
\end{aligned}$$

[00254] Se debe apreciar que las variables para ecuaciones III-P y III-Q se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones establecidas en este documento.

[00255] En una forma de realización, K_M y V_{PRE} se pueden determinar usando los métodos para predecir desplazamiento de potasio en un paciente durante hemodiálisis, tal como se mencionó anteriormente. En este caso, K_M y V_{PRE} se determinan midiendo C del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y Q_{UF} , calculadas por una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por el tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento y por el cálculo K_M y V_{PRE} para el paciente de hemodiálisis usando cuadros mínimos no lineales que se ajustan a las ecuaciones de transporte dominantes que se derivan de las ecuaciones III-A y III-B.

[00256] Los métodos para determinar G o C_{SS-PRE} en un paciente de hemodiálisis también se pueden usar para determinar o modificar los tratamientos apropiados/cambios en la dieta para cumplir un nivel de potasio sérico deseado en el paciente de hemodiálisis durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, los métodos se pueden usar para determinar o modificar un nivel de ingesta de potasio de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/L (intervalo onormal) o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/L (intervalo óptimo sugerido). Los métodos se pueden usar para determinar o modificar aglutinante de potasio administrado al paciente de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/L o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/L. Los métodos se pueden usar para determinar

o modificar una cantidad de potasio añadido al dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/L o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/L.

[00257] Los métodos se pueden usar para determinar o modificar el tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/L o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/L. Los métodos se pueden usar para determinar o modificar la frecuencia F de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/L o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/L. Los métodos se pueden usar para determinar o modificar una velocidad requerida de flujo de sangre y/o una velocidad requerida de flujo dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 y 5,0 mEq/L o aproximadamente 4,6 y 5,3 mEq/L. Se debe apreciar que el intervalo preferido de C_{SS-PRE} puede ser para paciente específico.

[00258] Se pueden llevar a cabo etapas específicas para determinar C_{SS-PRE} de una paciente de hemodiálisis usando un dispositivo informático. Tal dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) recibir datos relacionados a G de, por ejemplo, una ingesta alimentaria de potasio de un paciente de hemodiálisis; (b) determinar los C_{SS-PRE} del paciente usando la ecuación III-L; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre los C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para ecuaciones III-L se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones apropiadas establecidas en este documento.

[00259] Otro de tal dispositivo informático puede incluir un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para: (a) determinar una generación neta de potasio (“ G ”) usando la ecuación III-M; (b) predecir niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“ C_{SS-PRE} ”)

del paciente de hemodiálisis usando la ecuación III-L; y (c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento sobre los C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Se debe apreciar que las variables para ecuaciones III-L y III-M se pueden determinar usando cualquiera de las ecuaciones apropiadas o métodos establecidos en este documento.

[00260] En cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en este documento, la información/datos obtenidos para el paciente de hemodiálisis se pueden visualizar/imprimir y ser usados por el profesional de la salud para proporcionar un mejor tratamiento y regímenes nutricionales para el paciente de hemodiálisis. Cualquiera de los factores desconocidos se puede determinar usando cualquiera de las ecuaciones o mediciones apropiadas mencionadas en el presente documento para los métodos para determinar los niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis.

[00261] Los dispositivos informáticos también se pueden reprogramar o ejecutar de acuerdo al software que hace que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , K_D , D , K_M , V_{PRE} , t_{ix} , F y C_{PRE} alrededor de un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico. El dispositivo informático usa esta información para simular el efecto de uno o más de estos parámetros de paciente o parámetros de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis, por ejemplo, usando las ecuaciones III-L (por ejemplo, viendo cómo un cambio en uno o más de los parámetros de paciente o parámetros de tratamiento impactan C_{SS-PRE}). El dispositivo informático se puede preprogramar para mostrar un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} se encuentre dentro de un intervalo deseado usando cualquiera de los métodos usados descritos en el presente documento. En una forma de realización, el dispositivo informático puede ser el sistema 10 descrito en la sección I.

[00262] Cualquiera de los dispositivos informáticos descritos en este documento (incluyendo cualquier parte del sistema 10 descrito en la sección I) puede ser un dispositivo que tiene un procesador capaz de recibir datos y realizar cálculos con base en esos datos. Tal dispositivo informático puede ser, por ejemplo, un dispositivo de mano de

cliente, computador portátil de cliente, servidor de base de datos, etc. Un diagrama de bloques más detallado de los sistemas eléctricos de los dispositivos informáticos descritos en este documento se ilustra en la Fig. 10.

Ejemplos

[00263] A modo de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de diversas formas de realización de la presente descripción e ilustran adicionalmente pruebas experimentales llevadas a cabo con los sistemas y métodos de acuerdo con formas de realización de la presente descripción.

Ejemplo 1

Objetivo

[00264] El objetivo de este análisis era demostrar el procedimiento para calcular parámetros específicos (por ejemplo, K_M y V_{PRE}) de un pseudomodelo de un compartimento a partir de datos clínicos y evaluar la validez de cálculos de parámetros sobre diferentes modalidades de tratamiento HD. No se pueden especificar las cinéticas de potasio durante hemodiálisis usando un modelo convencional de un compartimento porque la interdiálisis que disminuye en concentración de potasio sérico es diferente a la de la urea, y hay una considerable recuperación post-diálisis de concentración de potasio. El pseudomodelo de un compartimento también es ventajoso respecto a los modelos de dos compartimentos, los que permiten volúmenes de dos compartimentos (intracelular y extracelular) de distribución y transporte activo de potasio, pero son complejos y necesitan un gran número de parámetros para describir cinética de potasio.

[00265] El pseudomodelo de un compartimento se puede usar para evaluar las cinéticas interdialíticas y post-dialíticas de potasio de recuperación e incluye sólo dos parámetros cinéticos (K_M y V_{PRE}). Este modelo es ventajoso con respecto a los modelos anteriores que asumen distribución de potasio en compartimentos convencionales intracelulares y extracelulares, incorporan actividad activa de bombeo de potasio de sodio y contienen numerosos parámetros cinéticos que no pueden ser estimados de forma única a

partir de datos limitados durante los tratamientos HD, cuando solamente se mide la dependencia de concentración de potasio sérico a tiempo.

Seudomodelo de un compartimento

[00266] El potasio no se distribuye uniformemente en los fluidos corporales. Menos del 2% del potasio total del cuerpo está contenido con el compartimento extracelular, y el 98% restante es intracelular. Tal distribución de potasio del cuerpo sugiere que su cinética durante hemodiálisis se puede describir usando un pseudomodelo cinético de un compartimento, en el que el potasio se elimina durante hemodiálisis a partir de un compartimento central (el espacio extracelular) que es mucho menor que un segundo compartimento inaccesible, análogo al que se demostró previamente para fósforo.

[00267] En la Fig. 25 se muestra una descripción conceptual del pseudomodelo cinético de un compartimento para potasio. En este modelo, se elimina potasio mediante el dializador desde un compartimento de volumen V , también denominado el volumen de distribución, y concentración de potasio C . Se asume que el volumen de distribución se encuentra en equilibrio con plasma. El potasio de desplazamiento en este compartimento se produce desde compartimientos de potasio en el cuerpo que son inaccesibles al dializador. Las líneas discontinuas indican que el volumen del compartimento periférico o inaccesible se ha asumido que es muy grande de manera que la concentración de potasio en el compartimento se mantiene constante en su valor de pre-diálisis (" C_{PRE} "). La depuración de desplazamiento de potasio se denota por K_M y la depuración de potasio de dializador se denota por K_D .

[00268] Los cambios en el volumen y la concentración de potasio del volumen de distribución de potasio durante y poco después de una sesión de tratamiento HD se representan mediante las ecuaciones E-D1 y E-D2,

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M (C_{PRE} - C) - K_R C - D(C - C_D) \quad \text{E-D1}$$

$$\frac{d(V)}{dt} = -TQ_{UF} \quad \text{E-D2}$$

[00269] en donde C es la concentración sérica o plasmática de potasio, C_{PRE} es la concentración sérica de pre-diálisis de potasio, C_D es la concentración de potasio dializado, D es la dialisancia de potasio de dializador, K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente y K_R es la depuración renal residual. La ecuación E-D1 difiere del modelo de balance de masa de fósforo al sustituir dialisancia por depuración y permitir a un valor distinto de cero para C_D . T es una variable que indica si el tratamiento de diálisis se lleva a cabo ($T = 1$) o no ($T = 0$) y Q_{UF} es la velocidad de ultrafiltración (“UF”). El modelo cinético descrito anteriormente también supone que todo el fluido eliminado durante el tratamiento es a partir del volumen de distribución de potasio.

[00270] Las soluciones analíticas de forma cerrada a la concentración de potasio plasmático en función de tiempo se pueden obtener mediante ecuaciones de integración 1 y 2. Para los períodos de recuperación ($T = 0$) e interdialíticos ($T = 1$), la dependencia de tiempo de concentración de potasio se puede expresar tal como se muestra por ecuaciones E-D3 y E-D4, respectivamente:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right] \quad \text{E-D3}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad \text{E-D4}$$

[00271] en donde V_{PRE} es el volumen de distribución pre-dialítico de potasio, t el tiempo durante el tratamiento, T es el tiempo después del final del tratamiento y t_{tx} es duración total del tratamiento antes del período de recuperación. También se asume que el

volumen de distribución de potasio se mantiene constante durante el período post-dialítico de recuperación.

Métodos

[00272] Los datos clínicos se obtuvieron de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico para evaluar el efecto de las dosis aumentadas de diálisis y el uso de la diálisis de alto flujo en los resultados del paciente. Un total de 1846 pacientes fueron aleatorizados entre 1995 y 2001 en 72 unidades de diálisis afiliados con 15 centros médicos en los Estados Unidos.

[00273] Durante la ejecución de este estudio clínico, se realizaron sesiones de modelado cinético durante 4 meses y 36 de seguimientos de pacientes para entender mejor y monitorear el cumplimiento de la intervención de la dosis. A la mitad de la prueba, se llevaron a cabo otros análisis químicos además de urea en las muestras séricas recolectadas para explorar la cinética de solutos distintos de urea, una de las cuales era potasio. Las sesiones de modelado cinético se llevaron a cabo con cuatro muestras de sangre diferentes: (1) una muestra de sangre tomada durante la pre-diálisis; (2) una muestra de sangre tomada 60 minutos después de iniciar el tratamiento; (3) una muestra de sangre tomada 20 segundos después de parar el tratamiento usando una técnica de flujo lento; y (4) una muestra de sangre tomada 30 minutos después del final del tratamiento. Todas las muestras se dejaron coagular y luego se centrifugaron para obtener el suero para análisis químico. Las muestras séricas se enviaron a un laboratorio central para el análisis de concentración de potasio (registrado al 0,1 mEq/L más cercano).

[00274] Durante 4 meses 4 y 36 seguimientos, 792 pacientes tuvieron concentraciones de potasio sérico medido en todas las 4 muestras séricas. Los datos fueron excluidos si un paciente tenía alguna concentración de potasio sérico superior a 10 mEq/L o igual a 0 mEq/L, o tenía una concentración post-dialítica de potasio sérico inesperadamente alta (relación de concentración post-dialítica a pre-diálisis $\geq 1,2$).

[00275] Durante cada sesión de modelado cinético, la depuración de potasio de dializador se estimó usando los registrados de velocidad de flujo de sangre y dializado, las concentraciones de potasio plasmático y dializado y las velocidades de flujo efectivas de difusión, que suponen el coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para

potasio, fueron de 80% de aquella determinada para urea a la velocidad de flujo dializado especificada y el hematocrito fue del 33% para todos los pacientes. La velocidad de ultrafiltración durante el tratamiento se supone constante y se calculó como el peso corporal de pre-diálisis menos el peso corporal de post-diálisis dividido por el tiempo de tratamiento. Por lo tanto, se asume que todo el fluido eliminado durante el tratamiento se eliminó del volumen de distribución central de fósforo.

[00276] Se realizó un análisis cinético usando el modelo que se muestra en la Fig. 25 al determinar el mejor ajuste entre las concentraciones predichas de potasio en cada momento con aquellos medidos experimentalmente, tal como describió anteriormente para analizar cinéticas de fósforo. Los valores óptimos de depuración de desplazamiento de potasio (K_M) y el volumen de distribución central de pre-diálisis de potasio (V_{PRE}) y sus errores estándar se calcularon simultáneamente para cada paciente usando regresión no lineal. Suponiendo errores comparables en cada medición de concentración, la concentración de potasio sérico de pre-diálisis se trató como un parámetro desconocido. Además, los cálculos de K_M o V_{PRE} con errores estándar 5 veces mayores que los valores óptimos fueron excluidos del conjunto de datos, al igual que aquellos con valores K_M inferiores a cero y valores V_{PRE} inferiores a 0,1 L, dejando un total de 551 pacientes para análisis adicionales. Dado que los valores estimados de concentración de potasio de pre-diálisis no son fisiológicamente de interés, no se describieron ampliamente.

[00277] La eliminación de potasio se calculó usando el método trapezoidal como el área bajo la curva de concentración sérica multiplicado por la concentración de potasio de dializador. Todos los valores se presentan como media $\pm$ desviación estándar o mediana (intervalo intercuartil). La regresión múltiple lineal simple y por pasos del logaritmo de K_M y V_{PRE} con características del paciente y otras variables medidas se llevó a cabo con el software comercial.

[00278] Para todos los pacientes, la concentración de potasio sérico disminuyó de pre-diálisis en $5,3 \pm 0,9$ mEq/L a $4,1 \pm 0,7$ mEq/L después de 60 minutos de tratamiento y $3,6 \pm 0,6$ mEq/L post-diálisis. La concentración de potasio sérico recuperado a $4,1 \pm 0,7$ mEq/L a 30 minutos post-diálisis. Para todos los pacientes K_M y V_{PRE} tenían valores medianos de 158 ml/min y 15,6 L, respectivamente. Las principales diferencias absolutas entre las concentraciones medidas y de modelo-predicho de potasio sérico para

todos los pacientes fueron 0,01 mEq/L. K_M y V_{PRE} no se distribuyen normalmente y, por lo tanto, la transformación logarítmica se aplicó a ambos parámetros cinéticos antes de la prueba estadística o modelado. La Fig. 26 muestra la distribución de estos parámetros cinéticos estimados para todos los pacientes. Más específicamente, la Fig. 26 muestra el volumen de distribución central de potasio de pre-diálisis (V_{PRE}) frente a la depuración de desplazamiento de potasio (K_M) para todos los pacientes en escalas logarítmicas.

[00279] Para examinar la influencia de la concentración de potasio dializado en los parámetros cinéticos, la concentración de potasio dializado se divide en 4 categorías nominales: 0K, 1K, 2K y 3K. La Tabla III.1 compara las características del paciente y del tratamiento y la Fig. 27 muestra la dependencia de concentración de potasio sérico frente al tiempo para las cuatro concentraciones nominales de potasio dializado. En la Tabla III.1, 0K incluye 0,0-0,5 mEq/L, 1K incluye 0,6-1,5 mEq/L, 2K incluye 1,6-2,5 mEq/L y 3K incluye $\geq 2,6$ mEq/L de concentración de potasio.

Tabla III.1

	Concentración de potasio dializado (mEq/L)			
Característica	0K	1K	2K	150
N	4	60	437	50
Edad (años)	51.6 $\pm$ 16.5	54.5 $\pm$ 15.6	59.3 $\pm$ 14.2	59.7 $\pm$ 14.5
Sexo femenino (N, %)	2, 50	38, 63	242, 55	23, 46
Peso corporal pre-dialítico (kg)	70.1 $\pm$ 3.7	71.6 $\pm$ 15.5	72.6 $\pm$ 15.0	68.4 $\pm$ 15.2
Peso corporal post-dialítico (kg)	66.6 $\pm$ 5.1	68.5 $\pm$ 15.2	69.7 $\pm$ 14.6	65.4 $\pm$ 15.1
Tiempo de tratamiento (min)	200 $\pm$ 32	206 $\pm$ 27	206 $\pm$ 29	208 $\pm$ 30
Velocidad de flujo de sangre (mL/min)	361 $\pm$ 51	348 $\pm$ 87	370 $\pm$ 81	380 $\pm$ 85
Velocidad de flujo dializado (mL/min)	575 $\pm$ 150	642 $\pm$ 139	693 $\pm$ 127	700 $\pm$ 128
Dialisancia de potasio de dializador (mL/min)	179 $\pm$ 16	172 $\pm$ 29	182 $\pm$ 26	186 $\pm$ 30
Depuración de potasio de dializador (mL/min)	179 $\pm$ 16	129 $\pm$ 21	95 $\pm$ 17	57 $\pm$ 17

[00280] En general, y en pacientes promedio tratados con bajas concentraciones de potasio dializado, se obtuvieron altas concentraciones séricas de pre-

diálisis y altas disminuciones interdialíticas en concentración de potasio sérico, tal como se muestra en la Fig. 27. La Fig. 27 también muestra que la disminución en concentración de potasio sérico durante el tratamiento fue mayor cuando la concentración de potasio dializado era baja.

[00281] La Tabla III.2 resume los cálculos de K_M y V_{PRE} para las cuatro categorías de concentraciones nominales de potasio dializado que se mencionan anteriormente. Ni la depuración de desplazamiento de potasio ni el volumen de distribución central de pre-diálisis fue una fuerte función de la concentración de potasio dializado. Las Figs. 28 y 29 muestran las dependencias de K_M y V_{PRE} en la concentración inicial de potasio dializado. Más específicamente, la Fig. 28 muestra la depuración de desplazamiento como una función de la concentración inicial de potasio dializado y la Fig. 29 muestra el volumen de distribución de potasio de pre-diálisis como una función de la concentración inicial de potasio dializado. Los valores de K_M fueron independientes de la concentración de potasio dializado, mientras que V_{PRE} aumentó en una concentración inicial baja de potasio dializado. Los datos en estas figuras demuestran el alto solapamiento entre los cálculos de los parámetros cinéticos sobre todas las concentraciones de potasio dializado. La “diferencia” que se muestra en la Tabla III.2 es la diferencia absoluta entre las concentraciones medidas y de modelo-predicho.

Tabla III.2

	Valor medio [intervalo intercuartil]		
Concentración de potasio dializado (mEq/L)	K_M (mL/min)	V_{PRE} (L)	Diferencia (mEq/L)
0K	143 [133-170]	21.1 [18.3-38.7]	0.11 [0.08-0.16]
1K	177 [126-242]	20.0 [13.2-29.2]	0.10 [0.04-0.14]
2K	152 [111-242]	15.5 [11.7-21.9]	0.10 [0.05-0.17]
3K	161 [103-214]	12.1 [8.4-17.7]	0.07 [0.04-0.13]

[00282] Los resultados demuestran que la depuración de desplazamiento de potasio es independiente de la concentración de potasio dializado y que el volumen de distribución central es más alto a concentraciones dializadas bajas. Como era de esperar, la eliminación de potasio durante el tratamiento fue generalmente más alta para las concentraciones bajas de potasio de dializador. La eliminación de potasio para las categorías de concentración de potasio dializado fueron $123,5 \pm 9,9$ mEq para 0K, $69,5 \pm$

25,8 mEq para 1K, $41,9 \pm 18,2$ mEq para 2K y $16,7 \pm 9,9$ mEq para 3K. La Fig. 30 señala la eliminación de potasio dividido por la concentración sérica de pre-diálisis separadamente para las cuatro categorías de concentración de potasio dializado. Hay un solapamiento significativo en este parámetro para varias concentraciones de potasio dializado, lo que sugiere que la eliminación de potasio durante HD no se puede predecir fácilmente mediante la concentración de potasio sérico de pre-diálisis.

[00283] Los valores de depuración de desplazamiento de potasio determinados en este estudio son comparables a, pero aproximadamente 50% mayores que, la depuración de desplazamiento previamente determinada para el fósforo durante la hemodiálisis. El potasio es un electrolito más pequeño que el fósforo y, por tanto, se puede desplazar más rápidamente por las diferencias en la concentración inducida por la eliminación rápida durante la hemodiálisis. El volumen de distribución central de potasio también es comparable al que, pero más grande que el que, se determinó previamente para el fósforo. Los resultados combinados sugieren que tanto el potasio como el fósforo tienen un volumen de distribución central determinado cinéticamente que es comparable a, pero mayor que, el volumen extracelular. El soporte adicional para la aplicabilidad del pseudomodelo de un compartimento es la constancia de que la depuración de desplazamiento de potasio es independiente de la concentración de potasio dializado. Estos resultados sugieren que los parámetros cinéticos son relativamente independientes de la concentración de potasio dializado y son, en gran parte, para paciente específico.

[00284] Las presentes observaciones sugieren que aproximadamente la mitad del potasio eliminado durante la hemodiálisis viene desde el compartimento intracelular, y sugieren además que la cantidad de potasio eliminado desde el compartimento inaccesible dependerá sustancialmente de la depuración de desplazamiento de potasio. La gran variabilidad en la depuración de desplazamiento de potasio entre los pacientes (Fig. 27) y el efecto de tal variabilidad en la eliminación de potasio (Fig. 30) demuestran que este parámetro puede ser útil para cuantificar la variabilidad individual en las concentraciones de potasio sérico y eliminación de potasio entre los pacientes. Los resultados sugieren que K_M y V_{PRE} son parámetros para pacientes específicos. El pseudomodelo de un compartimento que se describe anteriormente se puede entonces usar para evaluar las cinéticas interdialíticas y post-dialíticas de potasio de recuperación usando K_M y V_{PRE} .

Ejemplo 2

Objetivo

[00285] Un modelo de balance de masa en estado de equilibrio también se puede basar en el seudomodelo de un compartimiento. El modelo matemático se puede usar para promover la comprensión actual de eliminación de potasio en pacientes de hemodiálisis y para predecir concentraciones óptimas de potasio dializado para la eliminación dialítica adecuada de potasio, mientras se mantiene el potasio sérico dentro del intervalo normal. Estos modelos son especialmente ventajosos durante terapias de hemodiálisis de altas dosis que usan sesiones de tratamiento frecuentes y largas.

[00286] Igual que con el fósforo, un modelo de balance de masa de potasio en estado de equilibrio permite la predicción de la eliminación total de potasio a partir del conocimiento de: 1) la concentración de pre-diálisis de potasio en plasma o suero, 2) la depuración de dializador o dialisancia de potasio, 3) el volumen de distribución de potasio, 4) la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento, 5) la concentración dializada de potasio y 6) una depuración de desplazamiento de fósforo para paciente específico. El modelo de balance de masa de potasio en estado de equilibrio que se describe a continuación se usará en combinación con el modelo cinético anterior para permitir la determinación de concentración de potasio sérico de pre-diálisis para pacientes individuales bajo cualquier prescripción de tratamiento de hemodiálisis cuando se establecen los parámetros anteriores 2-6, se prescribe la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana y la duración de tratamiento, y la generación neta de potasio (definida más adelante), y se conocen el riñón residual o la depuración de potasio renal. Alternativamente, el modelo de balance de masa de potasio en estado de equilibrio en combinación con el modelo cinético anterior se puede usar para determinar la generación neta de potasio para un paciente determinado cuando se establecen los parámetros anteriores 1-6 y la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis por semana, se conoce la duración de tratamiento de hemodiálisis y la depuración de potasio de riñón residual. Como en otros modelos de balance de masa, se asume que el paciente se encuentra en estado de equilibrio.

Modelo de balance de masa en estado de equilibrio

[00287] El modelo de balance de masa en estado de equilibrio que se muestra en la Fig. 17, con relación al fósforo, también se puede usar para describir el balance de masa de potasio en estado de equilibrio en un periodo de tiempo promedio para un paciente tratado mediante hemodiálisis. El cálculo de los cambios en la concentración de potasio sérico, sin embargo, difiere del cálculo de los cambios en la concentración de fósforo descrito anteriormente. Tal como se ha expuesto anteriormente, los cambios en la concentración de potasio sérico durante un tratamiento se representan mediante la siguiente ecuación,

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M (C_{PRE} - C) - K_R C - D(C - C_D) \quad \text{E-E1}$$

[00288] en donde C es la concentración sérica o plasmática de potasio, C_{PRE} es la concentración sérica de pre-diálisis de potasio, C_D es la concentración de potasio dializado, D es la dialisancia de dializador y K_R es la depuración renal residual. La ecuación E-E1 difiere del modelo de balance de masa de fósforo al sustituir dialisancia por depuración y permitir a un valor distinto de cero para C_D . Adicional a lo expuesto anteriormente, la ecuación E-E1 se puede resolver para producir la siguiente ecuación que describe la concentración sérica de potasio durante el tratamiento.

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_r + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_r + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_r + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \quad \text{E-E2}$$

[00289] La ecuación que describe el cambio en la concentración de potasio sérico durante el intervalo interdialítico es la misma que la del fósforo. Con base en la ecuación E-D2, la ecuación que describe la concentración normalizada de potasio sérico de tiempo promedio durante el tratamiento ($\bar{nC}_{tx}$) se convierte en

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\} \quad E-E3$$

[00290] La relación global de balance de masa para el potasio se determina entonces mediante la siguiente ecuación.

$$C_{PRE} = \frac{G(t_{tx} + \theta) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_r) \times t_{tx} \times n\bar{C}_{tx} + K_r \times \theta \times n\bar{C}_i} \quad E-E4$$

[00291] θ es el intervalo interdialítico y $n\bar{C}_i$ es la concentración promedio de potasio plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico. La ecuación E-E4 es consistente con las ecuaciones III-L y III-N anteriores, en donde $(t_{tx} + \theta) = (10080/F)$. La ecuación E-E4 se puede usar para predecir G si la concentración de potasio sérico de pre-diálisis se mide en un paciente con el conocimiento de varios tratamientos y parámetros de paciente. Una vez se haya calculado G, se puede usar para predecir el efecto de cambios en los parámetros de tratamiento de hemodiálisis en la concentración de potasio sérico en estado de equilibrio que usan las ecuaciones que se establecieron anteriormente. Por ejemplo, una vez se conoce G del paciente de hemodiálisis, se puede, bajo diferentes condiciones de tratamiento de hemodiálisis, predecir C_{SS-PRE} del paciente mediante reordenación de las ecuaciones descritas y usando el G conocido para resolver C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis. Usando este modelo, se puede evaluar el efecto de parámetros específicos de terapia (por ejemplo, depuraciones o dialisancia de potasio de dializador, frecuencia de terapia semanal, duración de terapia, etc.) sobre niveles de potasio sérico de pacientes individuales de hemodiálisis.

[00292] Una diferencia sustancial adicional entre el balance de masa de fósforo y potasio en pacientes de hemodiálisis es la existencia de secreción intestinal sustancial (específicamente del colon) de potasio. Normalmente, la secreción de potasio por los intestinos es aproximadamente sólo el 5% del total de eliminación de potasio del cuerpo, pero puede variar hasta 35% de la dieta de potasio en pacientes de diálisis. El aumento de la secreción puede ser debido a un aumento en la atípica permeabilidad de potasio del epitelio intestinal grande. Independiente del mecanismo que se mencionó anteriormente, la secreción sustancial de potasio por los intestinos debe tenerse en cuenta en cualquier modelo de balance de masa para el potasio.

Métodos

[00293] Hay dos documentos que contienen datos que ilustran el efecto de la concentración de potasio dializado en los niveles de potasio sérico y la eliminación de potasio dialítico. El primer documento, Dolson et al, (Dolson et al., Acute decreases in serum potassium augment blood pressure, Am J Kidney Dis 1995; 26: 321-326), cuyo contenido se incorpora aquí expresamente por referencia y aporte, describe el efecto de diferentes concentraciones de potasio dializado mediante el estudio de once pacientes en 1, 2 y 3 mEq/L baños de potasio por al menos un mes cada uno. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla III.3.

Tabla III.3

<u>Nivel de potasio dializado (mEq/L)</u>	<u>Potasio sérico de pre-diálisis (mEq/L)</u>	<u>Eliminación de potasio dialítico (mEq)</u>
1	4.9 ± 0.2	77.0 ± 6.5
2	5.1 ± 0.3	54.5 ± 7.9
3	5.3 ± 0.3	42.5 ± 9.9

[00294] El segundo documento, Zehnder et al., (Zehnder et al., Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal, Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 78-84), cuyo contenido se incorpora aquí expresamente por referencia y aporte, describe el efecto de 0,1 o 2 mEq/L baños de potasio dializado por una semana cada uno. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla III.4.

Tabla III.4

<u>Nivel de potasio dializado (mEq/L)</u>	<u>Potasio sérico de pre-diálisis (mEq/L)</u>	<u>Eliminación de potasio dialítico (mEq)</u>
0	4.4 ± 0.2	117.1 ± 10.3
1	4.5 ± 0.2	80.2 ± 6.2
2	4.9 ± 0.2	63.3 ± 5.2

[00295] La Fig. 31 señala los datos de las tablas III.3 y III.4 juntos, donde la eliminación de potasio dialítico se normaliza para aquel de la concentración de potasio dializado de 0 mEq/L. La línea de regresión tiene una pendiente negativa de 0,59 L/mEq. Suponiendo que la ingesta alimentaria de potasio es igual en ambos grupos, una disminución en la concentración de potasio sérico por 1 mEq/L resulta en secreción disminuida de potasio por los intestinos del 59%, ya que la eliminación total (intestinal plus dialytic) debe ser siempre igual a la ingesta alimentaria de potasio para mantener un balance general de potasio. Con el fin de usar esta relación en el modelo de balance de masa para aumentar o disminuir la concentración de potasio dializado, la velocidad neta de generación necesita ser modificada con base en el aumento o disminución de la concentración sérica. Este cálculo es interactivo por naturaleza. El factorizar esta relación a los cambios en concentración de potasio sérico permite la predicción óptima de concentración de potasio dializado para guiar la disminución en la magnitud de la generación neta de potasio (“G”) en la ecuación E-E4, para tener en cuenta para la secreción neta de potasio. De lo contrario, el modelo de balance de masa de potasio sigue el procedimiento descrito anteriormente para el fósforo.

[00296] Los aspectos, incluyendo las formas de realización, de la presente materia que se describen anteriormente pueden ser beneficiosos de manera individual o en combinación, con uno o más aspectos o formas de realización. Sin la intención de limitar la anterior descripción, y de acuerdo con un aspecto de la materia del presente documento, se proporciona un método para predecir concentraciones de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis, el método comprende: medir las concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (Q_{UF}) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-

dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento; calcular K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right]$$

(eqn. 1-A), y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{eqn. 1-B})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (\text{eqn. 1-C}); \text{ y}$$

predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones 1-A y 1-B con los K_M y V_{PRE} estimados del paciente.

[00297] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 1-D}),$$

en donde K_D es una depuración de potasio de dializador estimada que usa la ecuación:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 1-E}).$$

[00298] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 1-F}),$$

en donde

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 1-G}),$$

en donde Q_B es una velocidad de flujo de sangre,

Q_D es una velocidad de flujo dializado,

$K_O A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es un conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

[00299] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se calcula al asumir que $K_O A$ es 80% o aproximadamente 80% de esta para urea.

[00300] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, $K_O A$ se determina usando la ecuación:

$$K_O A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{eqn. 1-H}), \text{ y}$$

en donde $Q_{B,M}$ es una velocidad de flujo de sangre medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M , y

$Q_{D,M}$ es una velocidad de flujo dializado medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M .

[00301] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, C del paciente se mide cada 15 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00302] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, C del paciente se mide cada 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00303] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, t_{tx} es 2 horas.

[00304] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, t_{tx} es 4 horas.

[00305] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, t_{tx} es 8 horas.

[00306] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, t_{tx} es 30 minutos.

[00307] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, T es 1 hora.

[00308] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar V_{POST} usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (\text{eqn. 1-I})$$

y proporcionar la terapia al paciente con base en el valor de V_{POST} .

[00309] Sin la intención de limitar la anterior descripción, y de acuerdo con un aspecto de la materia del presente documento, se proporciona un método para predecir concentraciones de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis, el método comprende: medir las concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis para una velocidad de ultrafiltración (Q_{UF}) = 0 durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis; calcular K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + D C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + D C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] e^{\left(-t \frac{K_M + K_R + D}{V_{PRE}} \right)} \right]$$

(eqn. 2-A) y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}}\right)} \quad (\text{eqn. 2-B})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

D es una dialisancia de potasio de dializador, y

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente; y

predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones 2-A y 2-B con los K_M y V_{PRE} estimados del paciente.

[00310] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 2-G}),$$

en donde K_D es una depuración de potasio de dializador estimada que usa la ecuación:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 2-D}).$$

[00311] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 2-E}),$$

en donde

$$Z = K_o A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 2-F}),$$

en donde Q_B es la velocidad de flujo de sangre,

Q_D es la velocidad de flujo dializado,

$K_o A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es un conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

[00312] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 2-G}),$$

en donde

$$Z = K_o A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 2-H}),$$

en donde Q_B es la velocidad de flujo de sangre,

Q_D es la velocidad de flujo dializado,

$K_o A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

[00313] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se calcula al asumir que $K_o A$ es 80% o aproximadamente 80% de esta para urea.

[00314] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, $K_o A$ se determina usando la ecuación:

$$K_o A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{eqn. 2-I}), \text{ y}$$

en donde $Q_{B,M}$ es una velocidad de flujo de sangre medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M , y

$Q_{D,M}$ es una velocidad de flujo dializado medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M .

[00315] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, C del paciente se mide cada 15 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00316] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, C del paciente se mide cada 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00317] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, la duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis es de 2 horas.

[00318] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, la duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis es de 4 horas.

[00319] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, la duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis es de 8 horas.

[00320] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, t_{tx} es 30 minutos.

[00321] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, T es 1 hora.

[00322] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar V_{POST} usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} \quad (\text{eqn. 2-J})$$

y proporcionar la terapia al paciente con base en el valor de V_{POST} .

[00323] Sin la intención de limitar la anterior descripción, y de acuerdo con un aspecto de la materia del presente documento, se proporciona un dispositivo informático que comprende: un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al

ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) recibir datos relacionados a concentraciones de potasio sérico (“C”) de un paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento;

(b) calcular K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right]$$

(eqn. 3-A) y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{eqn. 3-B})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente de hemodiálisis, y

(c) predecir C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones 3-A y los K_M y V_{PRE} estimados del paciente.

[00324] El dispositivo informático de la reivindicación 28, en donde si $Q_{UF} = 0$, entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] e^{\left(-t \frac{K_M + K_R + D}{V_{PRE}} \right)} \right] \quad (\text{eqn. 3-C})$$

y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (\text{eqn. 3-D}).$$

[00325] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , D o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico.

[00326] Sin la intención de limitar la anterior descripción, y de acuerdo con un aspecto de la materia del presente documento, se proporciona un método para determinar niveles de potasio sérico en estado de equilibrio en un paciente de hemodiálisis, el método comprende:

obtener una generación neta de potasio (“G”) del paciente de hemodiálisis;

determinar niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“ C_{SS-PRE} ”) del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R) n\bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})} \quad (\text{eqn. 4-A})$$

en donde C_D es una concentración de potasio dializado,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

F es una frecuencia de tratamientos por semana,

$n\bar{C}_{tx}$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y

$n\bar{C}_i$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico, y

simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

[00327] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se determinan usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\}$$

(eqn. 4-B), y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{\frac{(K_M + D + K_R - Q_{UF})}{Q_{UF}}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R)}{Q_{WG}}} \right] \right\} \quad \text{(eqn. 4-C),}$$

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

Q_{WG} es una velocidad constante de fluido obtenida mediante el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico,

C_{PRE} es la concentración de potasio sérico de pre-diálisis,

Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente antes de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, y

V_{POST} es un valor post-diálisis de potasio del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00328] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, hay una ultrafiltración imperceptible neta o eliminación de fluido del paciente durante terapias de hemodiálisis y ningún aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis, $Q_{UF} = 0$ y en donde $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se determinan usando las ecuaciones:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D} \right] + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - e^{\left(\frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} \right] \right\} \quad (\text{eqn. 4-D}),$$

y

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080 / F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080 / F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] + \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \times e^{\left(\frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - e^{\left(\frac{-(K_R+K_M)(10080 / F - t_{tx})}{V_{POST}} \right)} \right] \right\} \quad (\text{eqn. 4-E}),$$

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

Q_{WG} es una velocidad constante de fluido obtenida mediante el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico,

C_{PRE} es la concentración de potasio sérico de pre-diálisis,

Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente antes de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, y

V_{POST} es un valor post-diálisis de potasio del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

[00329] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el parámetro de paciente es G , K_M o V_{PRE} .

[00330] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el parámetro de paciente es t_{tx} , D o F .

[00331] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 4-F}),$$

en donde K_D es una depuración de potasio de dializador estimada que usa la ecuación:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 4-G}), \text{ y}$$

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático, y

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis.

[00332] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, G se calcula usando la ecuación:

$$G = \left[\frac{(D + K_R) n \bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n \bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \times \left[C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R) n \bar{C}_{tx} t_{tx} + K_R n \bar{C}_i (10080/F - t_{tx})} \right] \quad (\text{eqn. 4-H})$$

en donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis por un tiempo especificado antes del cálculo de G usando la ecuación 4-G.

[00333] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 4-I}),$$

en donde

$$Z = K_0 A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 4-J}),$$

en donde Q_B es la velocidad de flujo de sangre,

Q_D es la velocidad de flujo dializado,

$K_0 A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es un conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

[00334] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, D se calcula al asumir que $K_0 A$ es 80% o aproximadamente 80% de esta para urea.

[00335] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, $K_0 A$ se determina usando la ecuación:

$$K_0 A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{eqn. 4-K}), \text{ y}$$

en donde $Q_{B,M}$ es una velocidad de flujo de sangre medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M , y

$Q_{D,M}$ es una velocidad de flujo dializado medida previamente que resulta en la dialisancia medida de dializador D_M .

[00336] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, los métodos comprenden determinar un nivel de ingesta de potasio de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

[00337] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar un aglutinante de potasio administrado al paciente de manera que $C_{\text{SS-PRE}}$ del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

[00338] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar un tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

[00339] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar la frecuencia F de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

[00340] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar una velocidad requerida de flujo de sangre y/o una velocidad requerida de flujo dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

[00341] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el método comprende determinar una cantidad de potasio añadida al dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

[00342] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, K_M y V_{PRE} se determinan al medir las concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (Q_{UF}) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y al calcular K_M y V_{PRE} para el paciente de hemodiálisis que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t)=C_{PRE}\left[\frac{K_M+DC_D/C_{PRE}}{K_M+K_R+D-Q_{UF}}+\left[1-\frac{K_M+DC_D/C_{PRE}}{K_M+K_R+D-Q_{UF}}\right]\times\left[\frac{V(t)}{V_{PRE}}\right]^{\frac{K_M+K_R+D-Q_{UF}}{Q_{UF}}}\right]$$

(eqn. 4-L) y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}}\right)} \quad (\text{eqn. 4-M})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,
C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,
C_D es una concentración de potasio dializado,
K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,
K_R es una depuración renal residual de potasio,
V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (\text{eqn. 4-N}).$$

[00343] Sin la intención de limitar la anterior descripción, y de acuerdo con un aspecto de la materia del presente documento, se proporciona un dispositivo informático que comprende: un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) recibir datos relacionados a una generación neta de potasio (“G”) de al menos una ingesta alimentaria de potasio de un paciente de hemodiálisis o un modelado cinético de urea del paciente de hemodiálisis;

(b) determinar niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“C_{SS-_{PRE}}”) del paciente usando la ecuación:

$$C_{SS-_{PRE}} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (\text{eqn. 5-A})$$

en donde C_D es una concentración de potasio dializado,
K_R es una depuración renal residual de potasio,
t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
D es una dialisancia de potasio de dializador,
F es una frecuencia de tratamientos por semana,

$n\bar{C}_{tx}$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y

$n\bar{C}_i$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico, y

(c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en los C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

[00344] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de C_D , D , K_R , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F y C_{PRE} alrededor de un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico.

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente y C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis.

[00345] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el dispositivo informático muestra un régimen del paciente de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} se encuentra dentro de un intervalo deseado.

[00346] Sin la intención de limitar la anterior descripción, y de acuerdo con un aspecto de la materia del presente documento, se proporciona un dispositivo informático que comprende: un dispositivo de visualización, un dispositivo de entrada, un procesador y un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) determinar una generación neta de potasio (“G”) usando la ecuación:

$$G = \left[\frac{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \times \left[C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \right] \text{ (eqn. 6-A)}$$

en donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis por un tiempo especificado antes del cálculo de G usando la ecuación 6-A.

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

F es una frecuencia de tratamientos por semana,

$n\bar{C}_{tx}$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y

$n\bar{C}_i$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico;

(b) predecir niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (" C_{SS-PRE} ") del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (\text{eqn. 6-B}); \text{ y}$$

(c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

[00347] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de C_D , D, K_R , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F y C_{PRE} alrededor de un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico.

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente y C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis.

[00348] De acuerdo con otro aspecto que se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos anteriores o siguientes, el dispositivo informático muestra un

régimen del paciente de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} se encuentra dentro de un intervalo deseado.

[00349] Se debe entender que los diversos cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas que actualmente se describen en este documento serán evidentes a los expertos en la materia. Tales cambios y modificaciones se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la presente materia y sin disminuir las intenciones de sus ventajas. Por lo tanto, se pretende que tales cambios y modificaciones estén cubiertos por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

La invención reivindica lo siguiente:

1. Un método para predecir concentraciones de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis, el método comprende:

medir concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento;

calcular K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right]$$

(eqn. 1-A), y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{eqn. 1-B})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (\text{eqn. 1-C}); \text{ y}$$

predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones 1-A y 1-B con los K_M y V_{PRE} estimados del paciente.

2. El método de la reivindicación 1, en donde K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 1-D}),$$

en donde K_D es una depuración de potasio de dializador estimada que usa la ecuación:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 1-E}).$$

3. El método de la reivindicación 1, en donde D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 1-F}),$$

en donde

$$Z = K_0 A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 1-G}),$$

en donde Q_B es una velocidad de flujo de sangre,

Q_D es una velocidad de flujo dializado,

$K_0 A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es un conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

4. El método de la reivindicación 3, en donde D se calcula al asumir que $K_0 A$ es 80% o aproximadamente 80% de esta para urea.

5. El método de la reivindicación 3, en donde K_0A se determina usando la ecuación:

$$K_0A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{eqn. 1-H}), \text{ y}$$

en donde $Q_{B,M}$ es una velocidad de flujo de sangre medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M , y

$Q_{D,M}$ es una velocidad de flujo dializado medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M .

6. El método de la reivindicación 1, en donde C del paciente se mide cada 15 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

7. El método de la reivindicación 1, en donde C del paciente se mide cada 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

8. El método de la reivindicación 1, en donde t_{tx} es 2 horas.

9. El método de la reivindicación 1, en donde t_{tx} es 4 horas.

10. El método de la reivindicación 1, en donde t_{tx} es 8 horas.

11. El método de la reivindicación 1, en donde T es 30 minutos.

12. El método de la reivindicación 1, en donde T es 1 hora.

13. El método de la reivindicación 1 que comprende determinar V_{POST} usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (\text{eqn. 1-I})$$

y proporcionar la terapia al paciente con base en el valor de V_{POST} .

14. Un método para predecir concentraciones de potasio sérico en un paciente durante hemodiálisis, el método comprende:

medir las concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis para una velocidad de ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) = 0 durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis;

calcular K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + D C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + D C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] e^{\left(-t \frac{K_M + K_R + D}{V_{PRE}} \right)} \right] \quad (\text{eqn. 2-A}) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (\text{eqn. 2-B})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

D es una dialisancia de potasio de dializador, y

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente; y

predecir C del paciente en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones 2-A y 2-B con los K_M y V_{PRE} estimados del paciente.

15. El método de la reivindicación 14, en donde K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 2-C}),$$

en donde K_D es una depuración de potasio de dializador estimada que usa la ecuación:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 2-D}).$$

16. El método de la reivindicación 14, en donde D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 2-E}),$$

en donde

$$Z = K_0 A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 2-F}),$$

en donde Q_B es la velocidad de flujo de sangre,

Q_D es la velocidad de flujo dializado,

$K_0 A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es un conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

17. El método de la reivindicación 16, en donde D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 2-G}),$$

en donde

$$Z = K_0 A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 2-H}),$$

en donde Q_B es la velocidad de flujo de sangre,

Q_D es la velocidad de flujo dializado,

$K_0 A$ es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

H_{ct} es conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

18. El método de la reivindicación 16, en donde D se calcula al asumir que K₀A es 80% o aproximadamente 80% de esta para urea.

19. El método de la reivindicación 16, en donde K₀A se determina usando la ecuación:

$$K_0A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{eqn. 2-I}), \text{ y}$$

en donde Q_{B,M} es una velocidad de flujo de sangre medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M, y

Q_{D,M} es una velocidad de flujo dializado medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M.

20. El método de la reivindicación 14, en donde C del paciente se mide cada 15 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

21. El método de la reivindicación 14, en donde C del paciente se mide cada 30 minutos durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis.

22. El método de la reivindicación 14, en donde la duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis es de 2 horas.

23. El método de la reivindicación 14, en donde la duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis es de 4 horas.

24. El método de la reivindicación 14, en donde la duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis es de 8 horas.

25. El método de la reivindicación 14, en donde T es 30 minutos.

26. El método de la reivindicación 14, en donde T es 1 hora.

27. El método de la reivindicación 14 que comprende determinar V_{POST} usando la ecuación:

$$V_{POST} = V_{PRE} \quad (\text{eqn. 2-J})$$

y proporcionar la terapia al paciente con base en el valor de V_{POST} .

28. Un dispositivo informático que comprende:

un dispositivo de visualización;

un dispositivo de entrada;

un procesador; y

un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) recibir datos relacionados a concentraciones de potasio sérico (“C”) de un paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (“ Q_{UF} ”) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento;

(b) calcular K_M y V_{PRE} para el paciente que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right]$$

(eqn. 3-A) y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{eqn. 3-B})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,
 C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,
 C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,
 C_D es una concentración de potasio dializado,
 K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,
 K_R es una depuración renal residual de potasio,
 D es una dialisancia de potasio de dializador,
 V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente de hemodiálisis, y

(c) predecir C del paciente en cualquier momento durante la hemodiálisis mediante el uso de las ecuaciones 3-A y los K_M y V_{PRE} estimados del paciente.

29. El dispositivo informático de la reivindicación 28, en donde si $Q_{UF} = 0$, entonces

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] e^{\left(-t \frac{K_M + K_R + D}{V_{PRE}} \right)} \right] \quad (\text{eqn. 3-C}) \text{ y}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (\text{eqn. 3-D}).$$

30. El dispositivo informático de la reivindicación 28, en donde el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de K_R , D o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico.

31. Un método para determinar niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio en un paciente de hemodiálisis, el método comprende:

obtener una generación neta de potasio (“G”) del paciente de hemodiálisis;

determinar niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“ C_{SS-PRE} ”) del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (\text{eqn. 4-A})$$

en donde C_D es una concentración de potasio dializado,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

F es una frecuencia de tratamientos por semana,

$n\bar{C}_{tx}$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y

$n\bar{C}_i$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico, y

simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

32. El método de la reivindicación 31, en donde $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se determinan usando la ecuación:

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE})t_{tx}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R + D)}{Q_{UF}}} \right] \right\}$$

(eqn. 4-B), y

$$\begin{aligned}
n\bar{C}_i = & \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right. \\
& + \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right]^{\frac{(K_M + D + K_R - Q_{UF})}{Q_{UF}}} \right. \\
& \left. \left. - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{\frac{(K_M + K_R)}{Q_{WG}}} \right] \right\} \quad (\text{eqn. 4-C}),
\end{aligned}$$

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

Q_{WG} es una velocidad constante de fluido obtenida mediante el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico,

C_{PRE} es la concentración de potasio sérico de pre-diálisis,

Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente antes de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, y

V_{POST} es un valor post-diálisis de potasio del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

33. El método de la reivindicación 31, en donde hay una ultrafiltración imperceptible neta o eliminación de fluido del paciente durante terapias de hemodiálisis y ningún aumento de peso entre las terapias de hemodiálisis, $Q_{UF} = 0$ y en donde $n\bar{C}_{tx}$ y $n\bar{C}_i$ se determinan usando las ecuaciones:

$$\begin{aligned}
n\bar{C}_{tx} = & \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{(K_M + DC_D / C_{PRE}) t_{tx}}{K_M + K_R + D} \right] \right. \\
& + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \left[1 - e^{\left(\frac{-(D + K_R + K_M) t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} \right] \right\} \quad (\text{eqn. 4-D}),
\end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
n\bar{C}_i = & \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \\
& + \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} + \left[1 - \frac{K_M + C_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D} \right] \times e^{\left(\frac{-(D+K_R+K_M)t_{tx}}{V_{PRE}} \right)} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \\
& \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - e^{\left(\frac{-(K_R+K_M)(10080/F - t_{tx})}{V_{POST}} \right)} \right] \left. \right\} \quad (\text{eqn. 4-E}),
\end{aligned}$$

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

Q_{WG} es una velocidad constante de fluido obtenida mediante el paciente durante el intervalo de tiempo interdialítico,

C_{PRE} es la concentración de potasio sérico de pre-diálisis,

Q_{UF} es una velocidad constante de fluido eliminado del paciente,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente antes de la sesión de tratamiento de hemodiálisis, y

V_{POST} es un valor post-diálisis de potasio del paciente al final de una sesión de tratamiento de hemodiálisis.

34. El método de la reivindicación 32, en donde el parámetro de paciente es G , K_M o V_{PRE} .

35. El método de la reivindicación 31, en donde el parámetro de paciente es t_{tx} , D o F .

36. El método de la reivindicación 32, en donde K_M se determina usando la ecuación:

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 4-F}),$$

en donde K_D es una depuración de potasio de dializador estimada que usa la ecuación:

$$K_D = \frac{D}{2} \left(2 - \frac{C_D}{C_{PRE}} - \frac{C_D}{C_{POST}} \right) \quad (\text{eqn. 4-G}), \text{ y}$$

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático, y

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis.

37. El método de la reivindicación 31, en donde G se calcula usando la ecuación:

$$G = \left[\frac{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \\ \times \left[C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \right] \quad (\text{eqn. 4-H})$$

en donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis por un tiempo especificado antes del cálculo de G usando la ecuación 4-G.

38. El método de la reivindicación 31, en donde D se determina usando la ecuación:

$$D = Q_B \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (\text{eqn. 4-I}),$$

en donde

$$Z = K_0A \frac{(Q_D - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B)}{((0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (\text{eqn. 4-J}),$$

en donde Q_B es la velocidad de flujo de sangre,

Q_D es la velocidad de flujo dializado,

K_0A es un coeficiente dializador de zona de transferencia de masa para potasio, y

Hct es un conteo hematocrito que se mide a partir de muestras de sangre del paciente.

39. El método de la reivindicación 38, en donde D se calcula al asumir que K_0A es 80% o aproximadamente 80% de esta para urea.

40. El método de la reivindicación 38, en donde K_0A se determina usando la ecuación:

$$K_0A = \frac{(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - D_M / Q_{D,M}}{1 - D_M / [(0.94 - \text{Hct} \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (\text{eqn. 4-K}), \text{ y}$$

en donde $Q_{B,M}$ es una velocidad de flujo de sangre medida previamente que resulta en una dialisancia medida de dializador D_M , y

$Q_{D,M}$ es una velocidad de flujo dializado medida previamente que resulta en la dialisancia medida de dializador D_M .

41. El método de la reivindicación 31 que comprende determinar un nivel de ingesta de potasio de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

42. El método de la reivindicación 31 que comprende determinar un aglutinante de potasio administrado al paciente de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

43. El método de la reivindicación 31 que comprende determinar un tiempo total de sesión de tratamiento de hemodiálisis de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

44. El método de la reivindicación 31 que comprende determinar la frecuencia F de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

45. El método de la reivindicación 31 que comprende determinar una velocidad requerida de flujo de sangre y/o una velocidad requerida de flujo dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

46. El método de la reivindicación 31 que comprende determinar una cantidad de potasio añadida al dializado de manera que C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis oscile entre aproximadamente 3,5 mEq/L y 5,3 mEq/L.

47. El método de la reivindicación 31, en donde K_M y V_{PRE} se determinan al medir las concentraciones de potasio sérico (“C”) del paciente de hemodiálisis durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración (Q_{UF}) calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y al calcular K_M y V_{PRE} para el paciente de hemodiálisis que usa cuadros mínimos no lineales ajustados a las ecuaciones:

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M + DC_D / C_{PRE}}{K_M + K_R + D - Q_{UF}} \right] \times \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{\frac{K_M + K_R + D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} \right]$$

(eqn. 4-L) y

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (\text{eqn. 4-M})$$

en donde t es un momento durante la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

T es un momento después de un final de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis,

C_{POST} es una concentración post-dialítica de potasio plasmático,

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente, y

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (\text{eqn. 4-N}).$$

48. Un dispositivo informático que comprende:

un dispositivo de visualización;

un dispositivo de entrada;

un procesador; y

un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) recibir datos relacionados a una generación neta de potasio (“G”) de al menos una ingesta alimentaria de potasio de un paciente de hemodiálisis o un modelado cinético de urea del paciente de hemodiálisis;

(b) determinar niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“C_{SS-PRE}”) del paciente usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (\text{eqn. 5-A})$$

en donde C_D es una concentración de potasio dializado,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

F es una frecuencia de tratamientos por semana,

n $\bar{C}_{tx}$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y

n $\bar{C}_i$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico, y

(c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en los C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

49. El dispositivo informático de la reivindicación 48, en donde el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de C_D, D, K_R, K_M, V_{PRE}, t_{tx}, F y C_{PRE} alrededor de un mes

antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico,

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente y C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis.

50. El dispositivo informático de la reivindicación 48, en donde el dispositivo informático muestra un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de manera que los C_{SS-PRE} se encuentran dentro de un intervalo deseado.

51. Un dispositivo informático que comprende:

un dispositivo de visualización;

un dispositivo de entrada;

un procesador; y

un dispositivo de memoria que almacena una pluralidad de instrucciones, las cuales, al ejecutarse mediante el procesador, hacen que el procesador funcione con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para:

(a) determinar una generación neta de potasio (“G”) usando la ecuación:

$$G = \left[\frac{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{(10080/F)} \right] \\ \times \left[C_{SS-PRE-IN} - \frac{D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \right] \text{ (eqn. 6-A)}$$

en donde $C_{SS-PRE-IN}$ es un nivel inicial medido de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio del paciente de hemodiálisis que se mantiene mediante una terapia de hemodiálisis por un tiempo especificado antes del cálculo de G usando la ecuación 6-A.

C_D es una concentración de potasio dializado,

K_R es una depuración renal residual de potasio,

t_{tx} es una duración total de la sesión de tratamiento de hemodiálisis,

D es una dialisancia de potasio de dializador,

F es una frecuencia de tratamientos por semana,

$n\bar{C}_{tx}$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado durante un tratamiento de diálisis, y

$n\bar{C}_i$ es una concentración promedio de fósforo plasmático de tiempo normalizado para un intervalo interdialítico;

(b) predecir niveles de potasio sérico de pre-diálisis en estado de equilibrio (“ C_{SS-PRE} ”) del paciente de hemodiálisis usando la ecuación:

$$C_{SS-PRE} = \frac{G(10080/F) + D \times C_D \times t_{tx}}{(D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (\text{eqn. 6-B); y}$$

(c) simular el efecto de al menos uno de un parámetro de paciente o un parámetro de tratamiento en C_{SS-PRE} del paciente de hemodiálisis.

52. El dispositivo informático de la reivindicación 51, en donde el procesador funciona con el dispositivo de visualización y el dispositivo de entrada para recibir datos relacionados a al menos uno de C_D , D , K_R , K_M , V_{PRE} , t_{tx} , F y C_{PRE} alrededor de un mes antes de una sesión de tratamiento de hemodiálisis o un tiempo de muestreo para la recolección de la concentración de potasio sérico,

en donde K_M es una depuración de desplazamiento de potasio del paciente, V_{PRE} es un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente y C_{PRE} es una concentración de potasio plasmático de pre-diálisis.

53. El dispositivo informático de la reivindicación 51, en donde el dispositivo informático muestra un régimen de tratamiento del paciente de hemodiálisis de manera que los C_{SS-PRE} se encuentran dentro de un intervalo deseado.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: BETTI, Christopher J. K&L GATES LLP c/o Foreign Patents P.O. Box 1135 Chicago IL 60690-1135 ETATS-UNIS D'AMERIQUE JUL 14 2015 RECEIVED K&L GATES LLP - IP DOCKET DATE PATENT REVIEWED & APPROVED		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)	
		Date of mailing (day/month/year) 07.07.2015	
Applicant's or agent's file reference P5525PC1A		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2014/050383	International filing date (day/month/year) 08.08.2014	Priority date (day/month/year) 16.08.2013	
Applicant Baxter International Inc			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/B/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office P.B. 5618 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Torenvliet-Berruti

Tel. +31 70 340-4939



PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P5525PC1A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2014/050383	International filing date (day/month/year) 08.08.2014	Priority date (day/month/year) 16.08.2013
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. G06F19/00		
Applicant Baxter International Inc		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 05.06.2015	Date of completion of this report 07.07.2015	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Jenkins, Gareth Telephone No. +31 70 340-2608 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/050383

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-85 as originally filed

Claims, Numbers

1-53 as originally filed

Drawings, Sheets

1/29-29/29 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/050383

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 30.06.2015 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
 - ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos. .

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/050383

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-53</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-53</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-53</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Documents

- D1 US 2014/042092 A1 (AKONUR ALP [US] ET AL) 13 February 2014 (2014-02-13)
- D2 BARIS U. AGAR ET AL: "Potassium kinetics during hemodialysis", HEMODIALYSIS INTERNATIONAL, 1 August 2014 (2014-08-01), pages n/a-n/a, XP055143154, ISSN: 1492-7535, DOI: 10.1111/hdi.12195
- D3 AGAR BARIS U ET AL: "A NOVEL MODEL DESCRIBING POTASSIUM KINETICS DURING HAEMODIALYSIS: RESULTS FROM THE HEMO STUDY", NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 28, no. Suppl. 1, May 2013 (2013-05), page 418, & 50TH EUROPEAN-RENAL-ASSOCIATION - EUROPEAN-DIALYSIS-AND-TRANSPLANT-ASSOCIATION CONGRESS; ISTANBUL, TURKEY; MAY 18 -21, 2013 ISSN: 0931-0509(print)
- D4 WO 2011/130668 A1 (BAXTER INT [US]; BAXTER HEALTHCARE SA [CH]; AKONUR ALP [US]; LEYPOLDT) 20 October 2011 (2011-10-20)
- D5 Andrea Ciandrini ET AL: "Model-Based Analysis of Potassium Removal During Hemodialysis", Artificial Organs, vol. 33, no. 10, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 835-843, XP055143161, ISSN: 0160-564X, DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00806.x
- 1 D1 is published within the 12-month priority interval. The claims of D1 are identical to those of the present application.
- 2 D2 is from the present inventors published within the 12-month priority interval. It discloses modelling serum potassium kinetics during hemodialysis using a pseudo one-compartment model.
- 3 D3 is a conference abstract published before the 12-month priority interval. It discloses modelling serum potassium kinetics during hemodialysis using a pseudo one-compartment model.

- 4 D4 is a patent application from the present applicant published before the 12-month priority interval. It discloses analogous methods to the present application, the only difference being that D4 concerns serum phosphorus whereas the present application concerns serum potassium.
- 5 D5 is prior art representing a classical two-compartment model of serum potassium kinetics during hemodialysis.

Re Item IV

Lack of unity of invention

- 6 The problem to be solved is the provision of methods and products for modelling serum potassium levels in a hemodialysis patient. The only technical feature common to all claims is: a pseudo one-compartment kinetic model. The single general concept which can be identified as *a priori* linking the various claimed inventions is thus the notion that a pseudo one-compartment kinetic model may be used for modelling serum potassium levels in a hemodialysis patient.
- 7 The above identified single general concept is not novel D3 alone, which discloses modelling serum potassium kinetics during hemodialysis using a pseudo one-compartment model. For the sake of completeness, it is also not inventive in light of D3 in combination with D4, which discloses analogous methods to the present application except serum phosphorus is the modelled analyte instead of serum potassium.
- 8 Thus, there is no single general inventive concept as required by R. 13.1. The present application therefore does not fulfil the requirement of unity of R. 13.1.
- 9 The objective problem is therefore to provide further methods and products for modelling serum potassium levels in a hemodialysis patient. Each of the following identified **two** inventions is then a separate solution to this problem not sharing a special technical feature in the sense of R. 13.2:
 1. claims: 1-53
Invention 1
 - 1.1. claims: 1-30
Independent claims 1, 28, 14.
 - 1.2. claims: 31-53
Independent claims 31, 48, 51.

- 10 The examination under Item V covers all inventions. However, it is a requirement of the PCT that the application be limited to a single invention (Art. 3(4)(iii) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Independent claims

- 11 The following independent claims are identified: 1(method), 14(method), 28(product), 31(method), 48(product), 51(product).

Art. 33(2),(3)

- 12 The closest prior art is D3 (all documents described earlier).
- 13 The pending independent claims are distinguished by specific mathematical formulae, since D3 lacks any detail in connection with the underlying mathematics. Therefore, the claims are novel.
- 14 There is no new technical effect.
- 15 The problem is to provide suitable mathematical formulae for modelling serum potassium levels in a hemodialysis patient.
- 16 The solution is the specific mathematical formulae of the independent claims.
- 17 At first glance, the solution seems obvious from D4, which describes similar formulae in an analogous situation in relation to phosphorus. However, upon closer inspection, the equations in D4 and those of the pending independent claims differ in many respects (cf. applicant's letter of 05/06/2015). These differences are neither taught nor suggested in the prior art. Therefore, the claims are inventive.

Art. 33(4)

- 18 The subject-matter of all claims is industrially applicable in the field of hemodialysis.

Miscellaneous

- 19 Independent claim 31 relates to mental acts *per se*, since none of the steps involve any technical means. Note that independent claim 31 merely involves obtaining data as the first step, rather than making concrete measurements as specified in the other independent method claims (i.e. claims 1,14). Certain designated Offices such as the EPO do not regard such subject-matter as patentable.

- 20 Claims 13 and 27 involve therapy. Certain designated Offices such as the EPO do not regard such subject-matter as patentable.

Re Item VI

Certain documents cited

- 21 D1 and D2 are not prior art under R. 64.1, since the priority right is valid.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Art. 6 (minor)

- 22 The approximate term "about" is vague and imprecise within the context of claims 4,41-46.



**ASSIGNMENT
(Joint Inventors)**

Serial No. 13/969,162 Filed: August 16, 2013 Attorney Docket No. P5525US1A BX2013T01651
(3712044-04026)

For good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we hereby assign to **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, a corporation of Delaware, having a principal place of business at Deerfield, Illinois, its successors, legal representatives and assigns, and to **BAXTER HEALTHCARE SA**, a corporation of Switzerland, having a principal place of business at Glattpark (Opfikon), Switzerland, its successors, legal representatives and assigns (hereinafter jointly referred to as "assignee") the entire right, title and interest throughout the world, to the extent not previously assigned to assignee, in our invention or improvements in

**THERAPY PREDICTION AND OPTIMIZATION OF SERUM POTASSIUM FOR RENAL FAILURE BLOOD
THERAPY, ESPECIALLY HOME HEMODIALYSIS**

and, effective as of the date of filing, in the above listed application(s) for Letters Patent therefor, executed by each of us individually, and any and all other patent applications in any and all countries which have been or may hereafter be filed, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all Letters Patent of any country which may be obtained on any of the said applications, and in any reissue or extension thereof and any applications that claim priority thereto, including any regional and national stage applications.

We hereby authorize and request the patent offices of all countries to issue to the said assignee all patents that may issue on said invention or improvements. We hereby authorize and request the attorneys of record in said application to insert in this assignment the date and serial number and docket number of said applications when officially known.

We warrant ourselves to be the owners of the interest herein assigned and to have the right to make this assignment; and further warrant that there are no outstanding prior assignments, licenses, or other rights to any person or entity other than the assignee in the interest herein assigned.

For said considerations we hereby agree, upon the request and at the expense of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, to execute any and all divisional, continuation, and renewal applications for said invention or improvements, and any necessary oath or supplemental oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any Letters Patent that may be granted upon said application, including any regional and national stage applications that claim priority thereto, that said assignee, its successors, legal representatives and assigns may deem necessary or expedient, and for the said considerations we further agree, upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, in the event of said application or any continuation or division thereof, or Letters Patent issued thereon, or any reissue or application for the reissue thereof becoming involved in interference, to cooperate to the best of our ability with said assignee, its successors, legal representatives and assigns in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof.

We further agree to perform, upon such request, any and all affirmative acts, including but not limited to execution of any and all documents deemed necessary or expedient by the said assignee or its successors, legal representatives or assigns, to obtain Letters Patent, and vest all rights therein hereby conveyed in the said assignee, its successors, legal representatives and assigns whereby said Letters Patent will be held and enjoyed by the said assignee, its successors, legal representatives and assigns to the end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made, and for the said considerations we hereby also assign to said assignee, its successors, legal representatives and assigns the entire right, title and interest in said invention or improvements for any and all foreign countries and the right of priority for patent and utility model applications in all countries arising under any applicable international convention for the protection of industrial property and/or any internal priority legislation of such countries, and we further agree upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns to execute any and all documents that shall be required to be executed in connection with any and all applications for foreign Letters Patent therefor, including the prosecution thereof, and to execute any and all documents necessary to invest title in said foreign applications and patents in said assignee.

WITNESS my hand and seal:

Baxter

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. 13/969,162

Filed: August 16, 2013

Attorney Docket No. P5525US1A BX2013T01651
(3712044-04026)

**THERAPY PREDICTION AND OPTIMIZATION OF SERUM POTASSIUM FOR RENAL FAILURE BLOOD
THERAPY, ESPECIALLY HOME HEMODIALYSIS**

Inventor Name: Alp Akonur

Inventor Name: John Kenneth Leyboldt

Date October 22, 2014
Signature _____

Date _____
Signature _____

State of Illinois
County of Lake

State of _____
County of _____

On 10/22/14 before me, Denise Ericson (Notary Public), personally appeared Alp Akonur personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

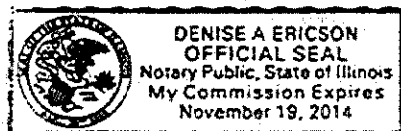
On _____ before me, _____ (Notary ublic), personally appeared _____, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and office seal.

WITNESS my hand and office seal.

Notary
Signature Denise Ericson
(Seal)

Notary
Signature _____
(Seal)



**Supplemental Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. 13/969,162

Filed: August 16, 2013

Attorney Docket No. P5525US1A BX2013T01651
(3712044-04026)**THERAPY PREDICTION AND OPTIMIZATION OF SERUM POTASSIUM FOR RENAL FAILURE BLOOD
THERAPY, ESPECIALLY HOME HEMODIALYSIS**

Inventor Name: Ying-Cheng Lo

Inventor Name: Baris Ugur Agar

Date Oct. 22, 2014

Date _____

Signature Ying-Cheng Lo

Signature _____

State of Illinois

State of _____

County of Lake

County of _____

On 10/22/14 before me, Denise Ericson (Notary Public), personally appeared Ying Lo personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

On _____ before me, _____ (Notary Public), personally appeared _____, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and office seal.

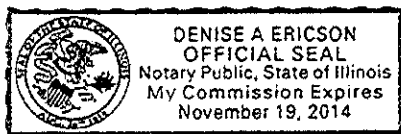
WITNESS my hand and office seal.

Notary Signature Denise Ericson

Notary Signature _____

(Seal)

(Seal)





Supplemental Signature Sheet
(Joint Inventors)

Serial No. 13/969,162

Filed: August 16, 2013

Attorney Docket No. P5525US1A BX2013T01651
(3712044-04026)

THERAPY PREDICTION AND OPTIMIZATION OF SERUM POTASSIUM FOR RENAL FAILURE BLOOD
THERAPY, ESPECIALLY HOME HEMODIALYSIS

Inventor Name: Ying-Cheng Lo

Inventor Name: Baris Ugur Agar

Date _____

Date 10/30/2014

Signature _____

Signature [Signature]

State of _____

State of Illinois

County of _____

County of Lake

On _____ before me, _____ (Notary Public), personally appeared _____, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

On Oct. 30, 2014 before me, Laurene M. Lerche (Notary Public), personally appeared Baris Ugur Agar personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and office seal.

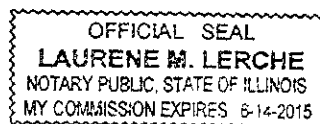
WITNESS my hand and office seal.

Notary
Signature _____

Notary
Signature Laurene M. Lerche

(Seal)

(Seal)





**ASSIGNMENT
(Joint Inventors)**

Serial No. 13/969,162 Filed: August 16, 2013 Attorney Docket No. P5525US1A BX2013T01651
(3712044-04026)

For good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we hereby assign to **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, a corporation of Delaware, having a principal place of business at Deerfield, Illinois, its successors, legal representatives and assigns, and to **BAXTER HEALTHCARE SA**, a corporation of Switzerland, having a principal place of business at Glattpark (Opfikon), Switzerland, its successors, legal representatives and assigns (hereinafter jointly referred to as "assignee") the entire right, title and interest throughout the world, to the extent not previously assigned to assignee, in our invention or improvements in

**THERAPY PREDICTION AND OPTIMIZATION OF SERUM POTASSIUM FOR RENAL FAILURE BLOOD
THERAPY, ESPECIALLY HOME HEMODIALYSIS**

and, effective as of the date of filing, in the above listed application(s) for Letters Patent therefor, executed by each of us individually, and any and all other patent applications in any and all countries which have been or may hereafter be filed, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all Letters Patent of any country which may be obtained on any of the said applications, and in any reissue or extension thereof and any applications that claim priority thereto, including any regional and national stage applications.

We hereby authorize and request the patent offices of all countries to issue to the said assignee all patents that may issue on said invention or improvements. We hereby authorize and request the attorneys of record in said application to insert in this assignment the date and serial number and docket number of said applications when officially known.

We warrant ourselves to be the owners of the interest herein assigned and to have the right to make this assignment; and further warrant that there are no outstanding prior assignments, licenses, or other rights to any person or entity other than the assignee in the interest herein assigned.

For said considerations we hereby agree, upon the request and at the expense of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, to execute any and all divisional, continuation, and renewal applications for said invention or improvements, and any necessary oath or supplemental oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any Letters Patent that may be granted upon said application, including any regional and national stage applications that claim priority thereto, that said assignee, its successors, legal representatives and assigns may deem necessary or expedient, and for the said considerations we further agree, upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, in the event of said application or any continuation or division thereof, or Letters Patent issued thereon, or any reissue or application for the reissue thereof becoming involved in interference, to cooperate to the best of our ability with said assignee, its successors, legal representatives and assigns in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof.

We further agree to perform, upon such request, any and all affirmative acts, including but not limited to execution of any and all documents deemed necessary or expedient by the said assignee or its successors, legal representatives or assigns, to obtain Letters Patent, and vest all rights therein hereby conveyed in the said assignee, its successors, legal representatives and assigns whereby said Letters Patent will be held and enjoyed by the said assignee, its successors, legal representatives and assigns to the end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made, and for the said considerations we hereby also assign to said assignee, its successors, legal representatives and assigns the entire right, title and interest in said invention or improvements for any and all foreign countries and the right of priority for patent and utility model applications in all countries arising under any applicable international convention for the protection of industrial property and/or any internal priority legislation of such countries, and we further agree upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns to execute any and all documents that shall be required to be executed in connection with any and all applications for foreign Letters Patent therefor, including the prosecution thereof, and to execute any and all documents necessary to invest title in said foreign applications and patents in said assignee.

WITNESS my hand and seal:

Serial No. 13/969,162

Filed: August 16, 2013

Attorney Docket No. P5525US1A BX2013T01651
(3712044-04026)

**THERAPY PREDICTION AND OPTIMIZATION OF SERUM POTASSIUM FOR RENAL FAILURE BLOOD
THERAPY, ESPECIALLY HOME HEMODIALYSIS**

Inventor Name: Alp Akonur

Inventor Name: John Kenneth Leyboldt

Date _____

Date October 21, 2014

Signature _____

Signature John Kenneth Leyboldt

State of _____

State of Illinois

County of _____

County of Lake

On _____ before me, _____ (Notary Public), personally appeared _____, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

On 10-21-14 before me, Kimberly Graves (Notary Public), personally appeared John Leyboldt personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and office seal.

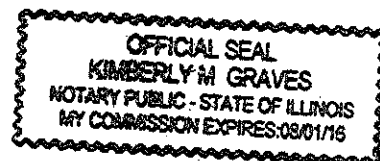
WITNESS my hand and office seal.

Notary
Signature _____

Notary
Signature Kimberly Graves

(Seal)

(Seal)



Baxter

CESIÓN
(Coinventores)

No. Serie: 13/969,162

Presentado: Agosto 16 de 2013

No. Expediente de abogado: P5525US1A
BX2013T01651 (3712044-04026)

Por contraprestación válida y onerosa, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente, cedemos a **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, una compañía de Delaware, cuya sede principal se encuentra ubicada en Deerfield, Illinois, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, y a **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, una compañía de Suiza, cuya sede principal se encuentra ubicada en Glattpark (Opfikon), Suiza, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios (en adelante conocidos de manera conjunta como el "cesionario") la totalidad de los derechos, títulos e intereses en todo el mundo, en la medida que no se cedió con anterioridad al cesionario, sobre nuestra invención o mejoras a

**PREDICCIÓN DE TERAPIA Y OPTIMIZACIÓN DE POTASIO SÉRICO PARA TERAPIA
SANGUÍNEA DE INSUFICIENCIA RENAL, ESPECIALMENTE HEMODIÁLISIS EN
CASA**

y, vigente a partir de la fecha de presentación, sobre la(s) solicitud(es) de Títulos Patente de las mismas que figuran con anterioridad, ejecutadas por cada uno de nosotros de manera individual, y toda y cualquier otra solicitud de patente en todos y cualquiera de los países en donde se hayan presentado o se presenten en lo sucesivo, ya sea de manera individual o en conjunto con otras, sobre dicha invención o mejoras, y sobre todas y cualquiera de los Títulos Patente de cualquier país que se obtengan sobre cualquiera de dichas solicitudes, y cualquier reemisión o prórroga de las mismas y cualquier solicitud que reivindique prioridad sobre las mismas, incluyendo cualquier solicitud en fase regional y nacional.

Por medio de la presente autorizamos y solicitamos a las oficinas de patentes de todo el mundo emitir a favor de dicho cesionario todas las patentes que puedan ser emitidas sobre dicha invención o mejoras. Por medio de la presente autorizamos y solicitamos a los letrados representantes en dicha solicitud que incluyan en esta cesión la fecha, número de serie y número de expediente de dichas solicitudes una vez se conozcan oficialmente.

Garantizamos ser los titulares de los intereses cedidos por la presente y del derecho a realizar esta cesión; adicionalmente, garantizamos que no existen cesiones, licencias u otros derechos anteriores pendientes a favor de ninguna persona o entidad diferente al cesionario sobre los intereses cedidos por medio de la presente.

Por dichas consideraciones, por medio de la presente acordamos, a solicitud y a expensas de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, ejecutar todas y cualquiera de las solicitudes divisionales, de continuación y renovación para dicha invención o mejoras, así como todo juramento, juramento suplementario o declaración jurada adicional en relación a las mismas, y cualquier solicitud para la reemisión o extensión de cualquier Título Patente que pueda ser otorgado sobre dicha solicitud, incluyendo cualquier solicitud en etapa regional o nacional que reivindique prioridad sobre las mismas, que dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios

consideren necesarias o convenientes, y, por dichas consideraciones, adicionalmente acordamos, a solicitud de dichos cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, en el caso de que dicha solicitud o cualquier continuación o división de la misma, o que los Títulos Patente emitidos a partir de las mismas, o cualquier reemisión o solicitud de reemisión de la misma se vea involucrada en interferencia, cooperar en la medida de nuestras capacidades con dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios en la preparación y ejecución de la declaración preliminar, y suministrar y aportar pruebas como soporte de la misma.

Adicionalmente acordamos realizar, a solicitud, todo y cualquier acto afirmativo, incluyendo mas no limitado a la ejecución de todos y cualquiera de los documentos que dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios consideren necesarios o convenientes para obtener Títulos Patente, y conferir todos los derechos transmitidos por la presente a dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, por medio de lo cual dichos Títulos Patente serán de titularidad de y disfrutados por dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios durante el tiempo por el cual sean otorgados dichos Títulos Patente, de la misma manera que las tendrían y disfrutarían los Cedentes si no hubiesen ocurrido la presente venta y cesión, y por dichas consideraciones, por medio de la presente también cedemos a dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses sobre dicha invención o las mejoras para todos y cualquiera de los países extranjeros, así como el derecho de prioridad para las solicitudes de patente y modelos de utilidad en todos los países que surjan en virtud de cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial aplicable y/o cualquier legislación de prioridad interna de dichos países, y adicionalmente acordamos, a solicitud de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, ejecutar todos y cualquier documento cuya ejecución sea necesaria en relación a todas y cualquiera de las solicitudes de Títulos Patente extranjeras, incluyendo el procesamiento de las mismas, y ejecutar todo y cualquier documento necesario para conferir titularidad a dicho cesionario sobre dichas solicitudes y patentes extranjera.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampamos nuestra firma y sello.

Nombre del inventor: Alp Akonur

Fecha: 22 de octubre de 2014

Firma: [firma ilegible]

Estado de Illinois

Condado de Lake

El 22 de octubre de 2014 ante mí Denise A Ericson (notario público) compareció personalmente Alp Akonur a quien conozco personalmente (o quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria) ser la(s) persona(s) cuyo nombre(s) está(n) suscrito(s) en el presente instrumento y quien reconoció ante mí que es quien ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su(s) firma(s) en el presente instrumento, la persona o la entidad en nombre de quien la(s) persona(s) actuó, ejecutó el instrumento.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello.

Firma del Notario: [firma ilegible]

Sello en tinta:

DENISE A ERICSON

SELLO OFICIAL

Notario público, estado de Illinois

Mi nombramiento vence el 19 de noviembre de 2014

Nombre del inventor: Ying-Cheng Lo

Fecha: 22 de octubre de 2014

Firma: [firma ilegible]

Estado de Illinois

Condado de Lake

El 22 de octubre de 2014 ante mí Denise A Ericson (notario público) compareció personalmente Ying-Cheng Lo a quien conozco personalmente (o quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria) ser la(s) persona(s) cuyo nombre(s) está(n) suscrito(s) en el presente instrumento y quien reconoció ante mí que es quien ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su(s) firma(s) en el presente instrumento, la persona o la entidad en nombre de quien la(s) persona(s) actuó, ejecutó el instrumento.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello.

Firma del Notario: [firma ilegible]

Sello en tinta:

DENISE A ERICSON

SELLO OFICIAL

Notario público, estado de Illinois

Mi nombramiento vence el 19 de noviembre de 2014

Nombre del inventor: Baris Ugur Agar

Fecha: 30 de octubre de 2014

Firma: [firma ilegible]

Estado de Illinois

Condado de Lake

El 30 de octubre de 2014 ante mí Laurene M. Lerche (notario público) compareció personalmente Baris Ugur Agar a quien conozco personalmente (o quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria) ser la(s) persona(s) cuyo nombre(s) está(n) suscrito(s) en el presente instrumento y quien reconoció ante mí que es quien ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su(s) firma(s) en el presente instrumento, la persona o la entidad en nombre de quien la(s) persona(s) actuó, ejecutó el instrumento.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello.

Firma del Notario: [firma ilegible]

Sello en tinta: LAURENE M. LERCHE
SELLO OFICIAL
Notario público, estado de Illinois
Mi nombramiento vence el 14 de junio de 2015

Nombre del inventor: John Kenneth Leypoldt

Fecha: 21 de octubre de 2014
Firma: [firma ilegible]
Estado de Illinois
Condado de Lake

El 21 de octubre de 2014 ante mí Kimberly M. Graves (notario público) compareció personalmente John Kenneth Leypoldt a quien conozco personalmente (o quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria) ser la(s) persona(s) cuyo nombre(s) está(n) suscrito(s) en el presente instrumento y quien reconoció ante mí que es quien ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su(s) firma(s) en el presente instrumento, la persona o la entidad en nombre de quien la(s) persona(s) actuó, ejecutó el instrumento.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello.

Firma del Notario: [firma ilegible]

Sello en tinta: KIMBERLY M. GRAVES
SELLO OFICIAL
Notario público, estado de Illinois
Mi nombramiento vence el 01 de agosto de 2016

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER HEALTHCARE S.A.

domiciliado (s)
en/of

Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Switzerland

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

En/in Deerfield, Illinois

Por/by John W. Cornell

Firma/Signature

John W. Cornell

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

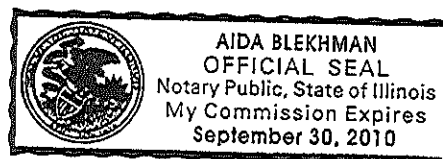
Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

Signed to before me on this 11th day of November, 2009.

Aida Blekman

Notary Public

11



CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para PREDICCIÓN DE TERAPIA Y
OPTIMIZACIÓN DE POTASIO SÉRICO PARA TERAPIA SANGUÍNEA
DE INSUFICIENCIA RENAL, ESPECIALMENTE HEMODIÁLISIS EN
CASA

PCT/US2014/050383

Solicitantes :BAXTER HEALTHCARE S.A.; BAXTER INTERNATIONAL INC.

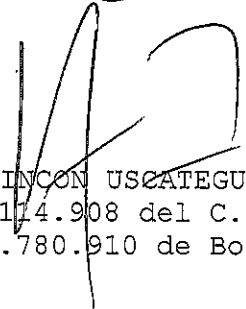
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por BAXTER HEALTHCARE S.A., confiero poder a los doctores ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

MMS\SDC\COLO-13936-841-073-0

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado (s) en/of One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, USA

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

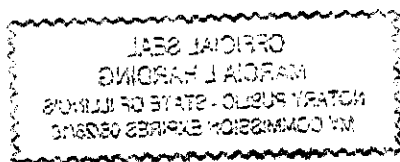
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the



admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

11th day of November 2009

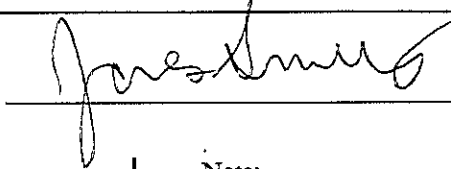
En/in

Deerfield, Illinois, USA

Por/by

James Smith

Firma/Signature.



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

Subscribed and sworn before me, this 11th
day of November 2009, a Notary Public
in and for Lake County,
State of Illinois



(Signature)

NOTARY PUBLIC

My Commission expires June 28, 2010

© CAVELIER ABOGADOS



CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Asunto :Solicitud de patente para PREDICCIÓN DE TERAPIA Y OPTIMIZACIÓN DE POTASIO SÉRICO PARA TERAPIA SANGUÍNEA DE INSUFICIENCIA RENAL, ESPECIALMENTE HEMODIÁLISIS EN CASA

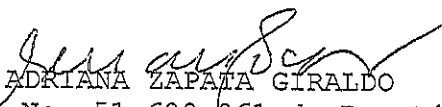
PCT/US2014/050383

Solicitantes :BAXTER HEALTHCARE S.A.; BAXTER INTERNATIONAL INC.

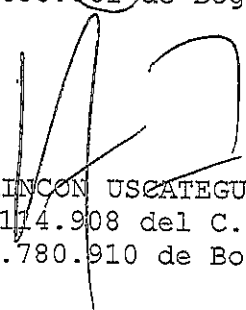
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por BAXTER INTERNATIONAL INC., confiero poder a los doctores ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

MMS\SDC\COLO-13936-841-073-0

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Skid - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

RESUMEN

Un método para predecir concentraciones de potasio sérico en un paciente durante la hemodiálisis incluye medir concentraciones de potasio sérico del paciente durante una sesión de tratamiento de hemodiálisis y una velocidad de ultrafiltración calculada mediante una diferencia entre el peso corporal pre- y post-dialítico del paciente durante una sesión inicial de tratamiento de hemodiálisis dividido por un tiempo total de tratamiento de la sesión de tratamiento, y calcular una depuración de desplazamiento de potasio y un volumen de distribución de pre-diálisis de potasio para el paciente. Las concentraciones de potasio sérico del paciente se pueden entonces predecir en cualquier momento durante cualquier sesión de tratamiento de hemodiálisis con la depuración de desplazamiento de potasio determinada y el volumen de distribución de pre-diálisis de potasio del paciente.

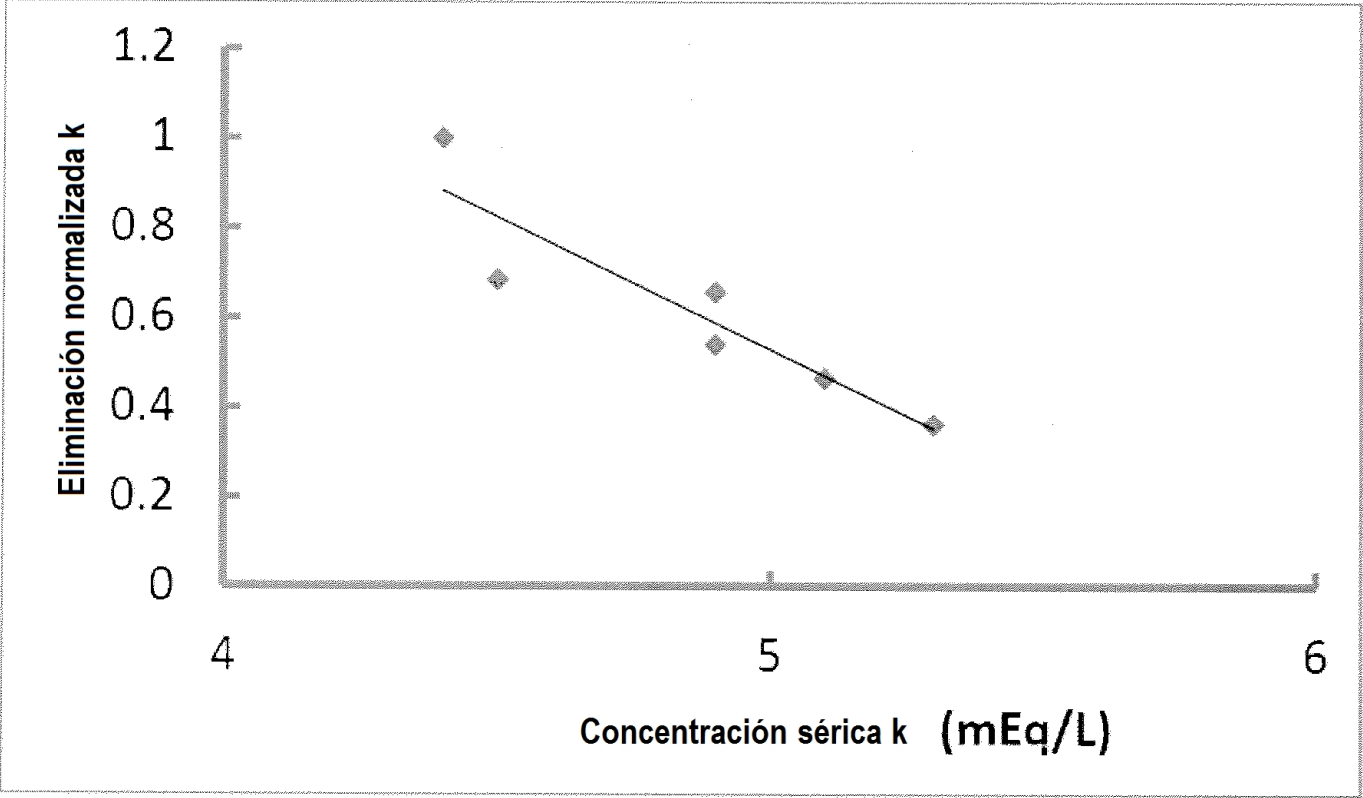


Fig. 31

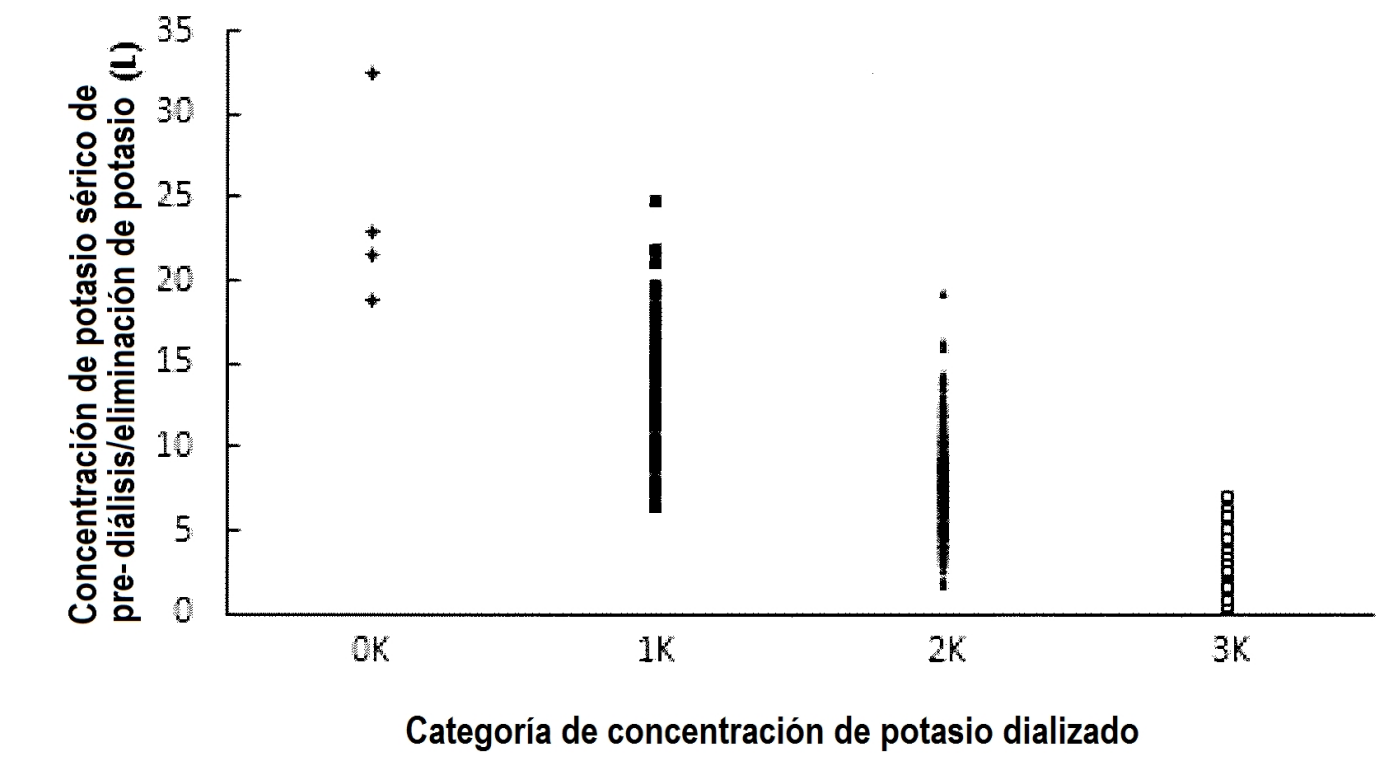


Fig. 30

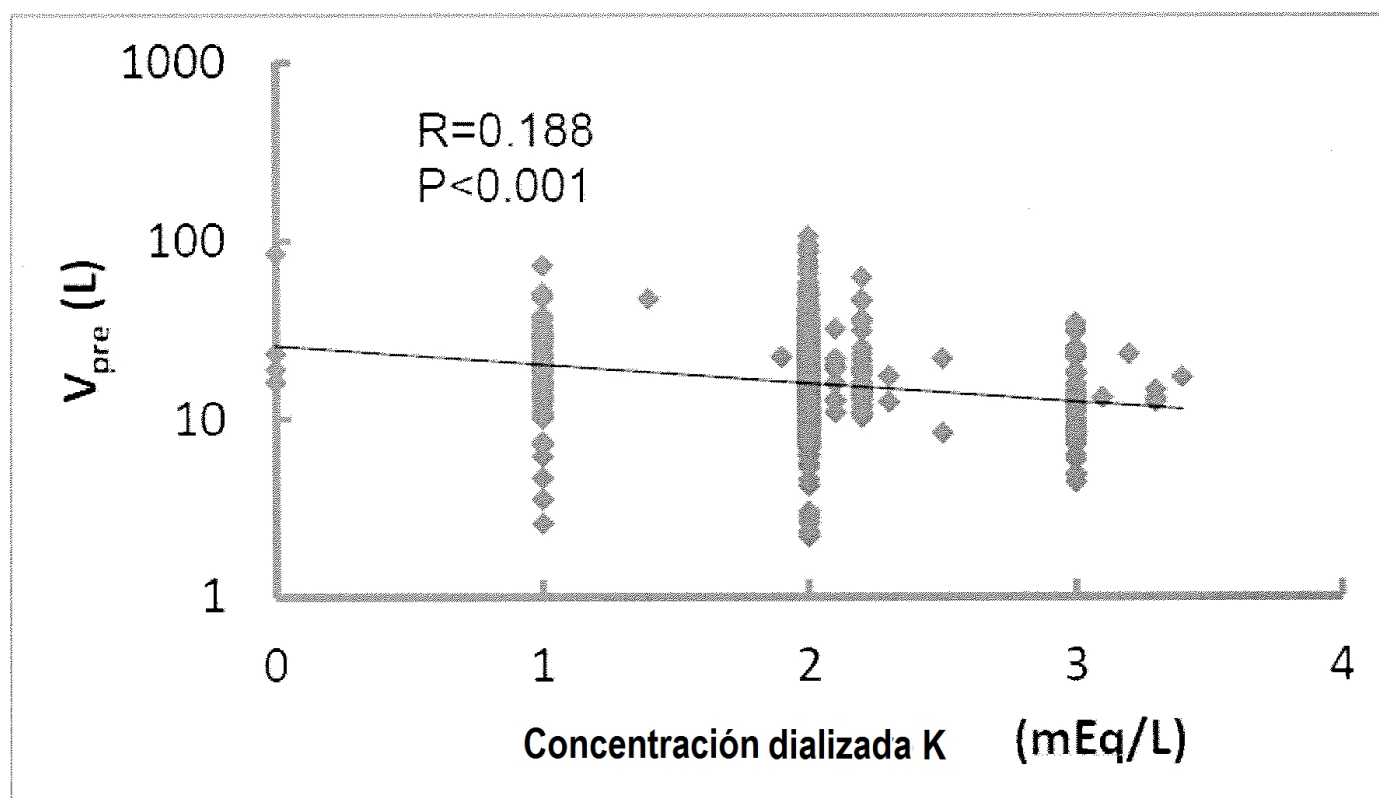


Fig. 29

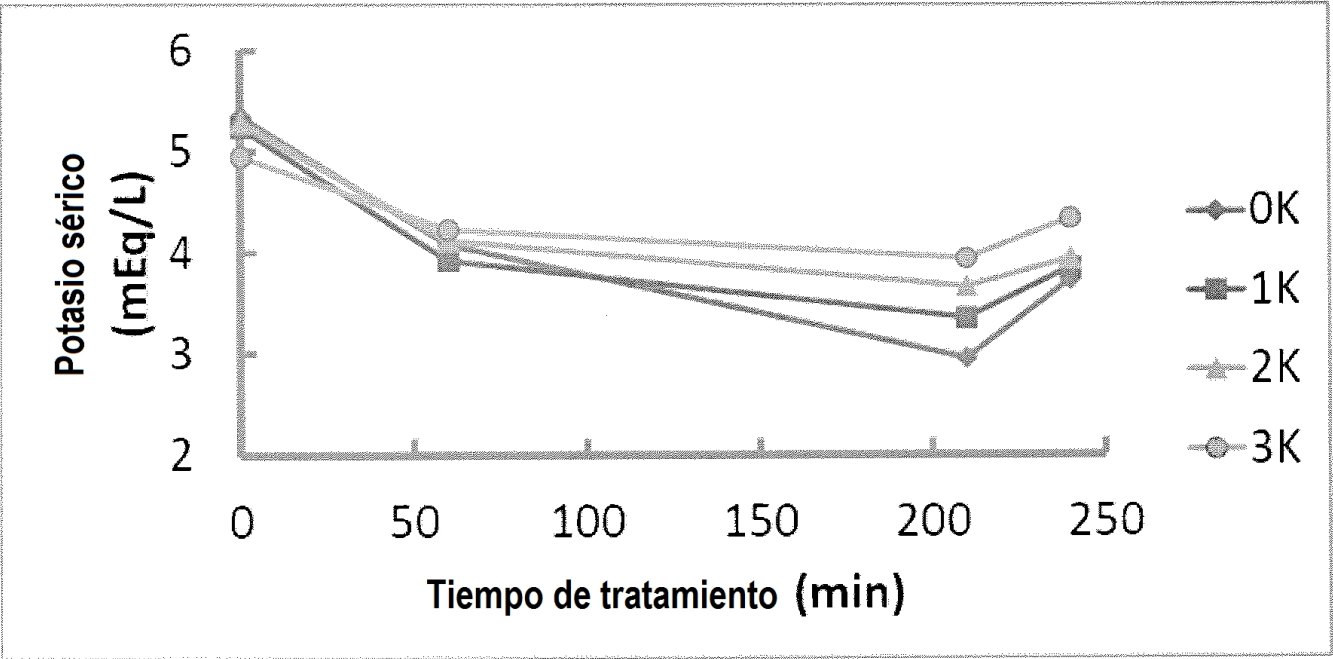


Fig. 27

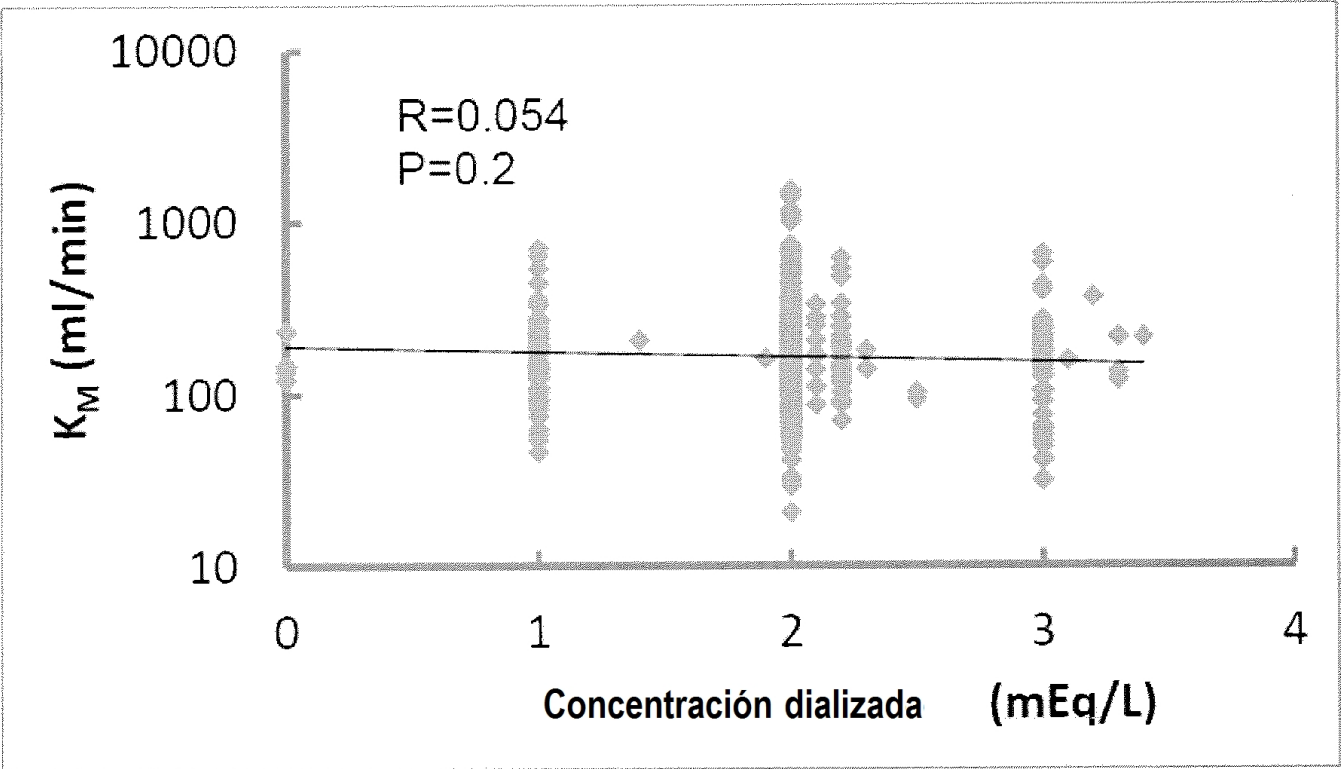


Fig. 28

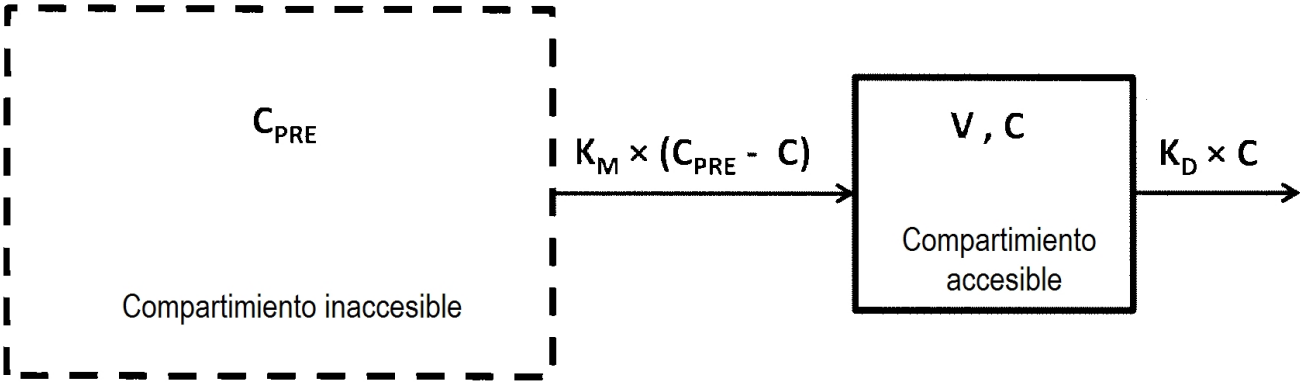


Fig. 25

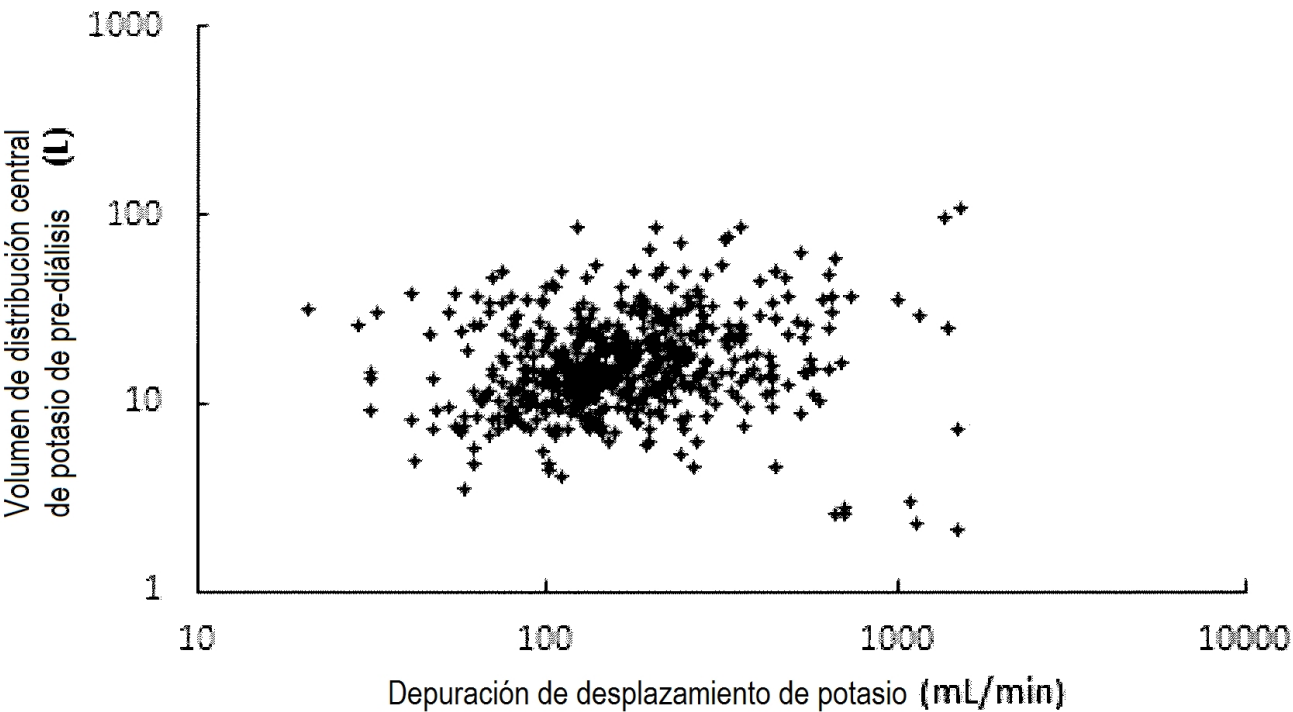


Fig. 26

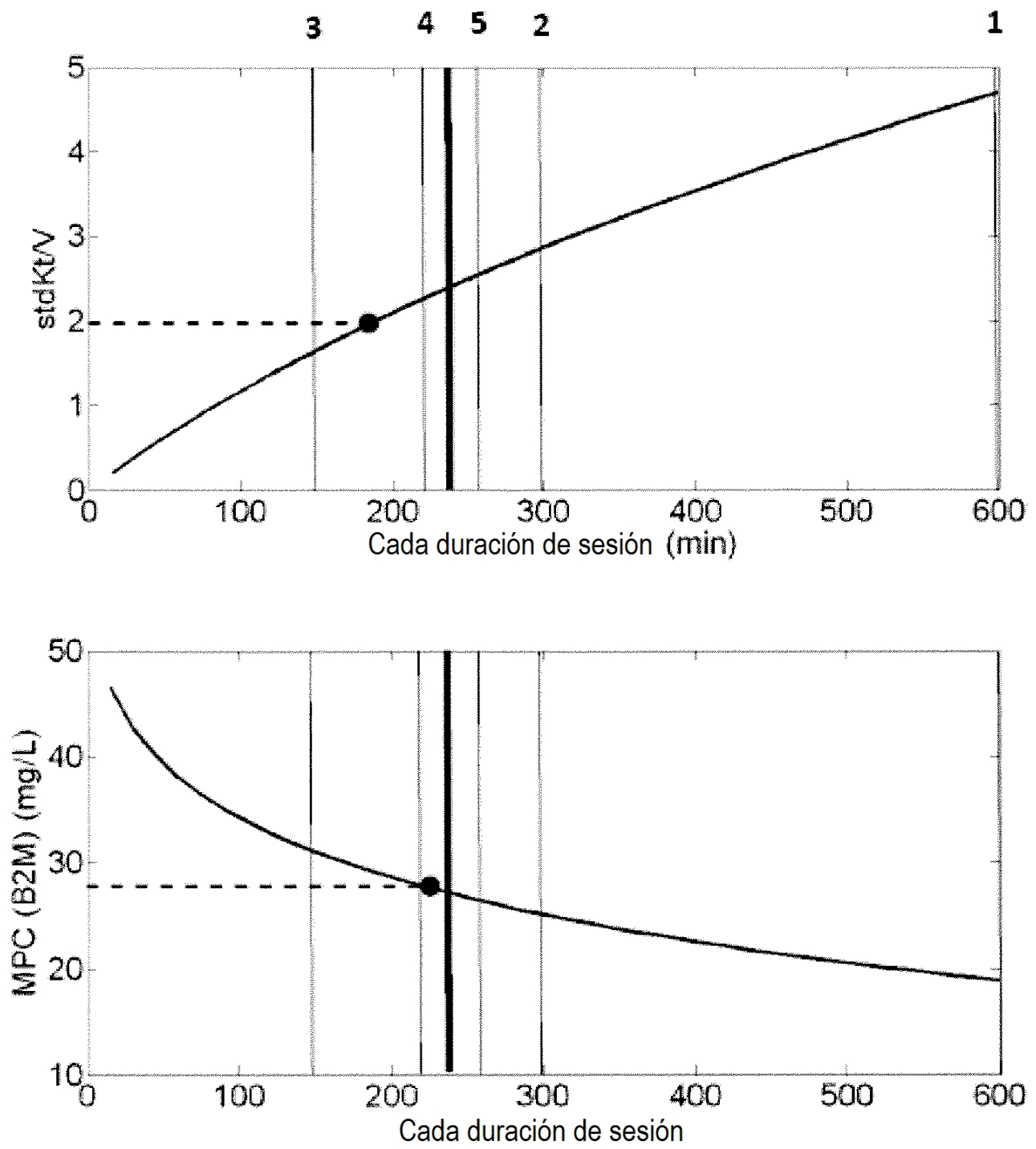


Fig. 24

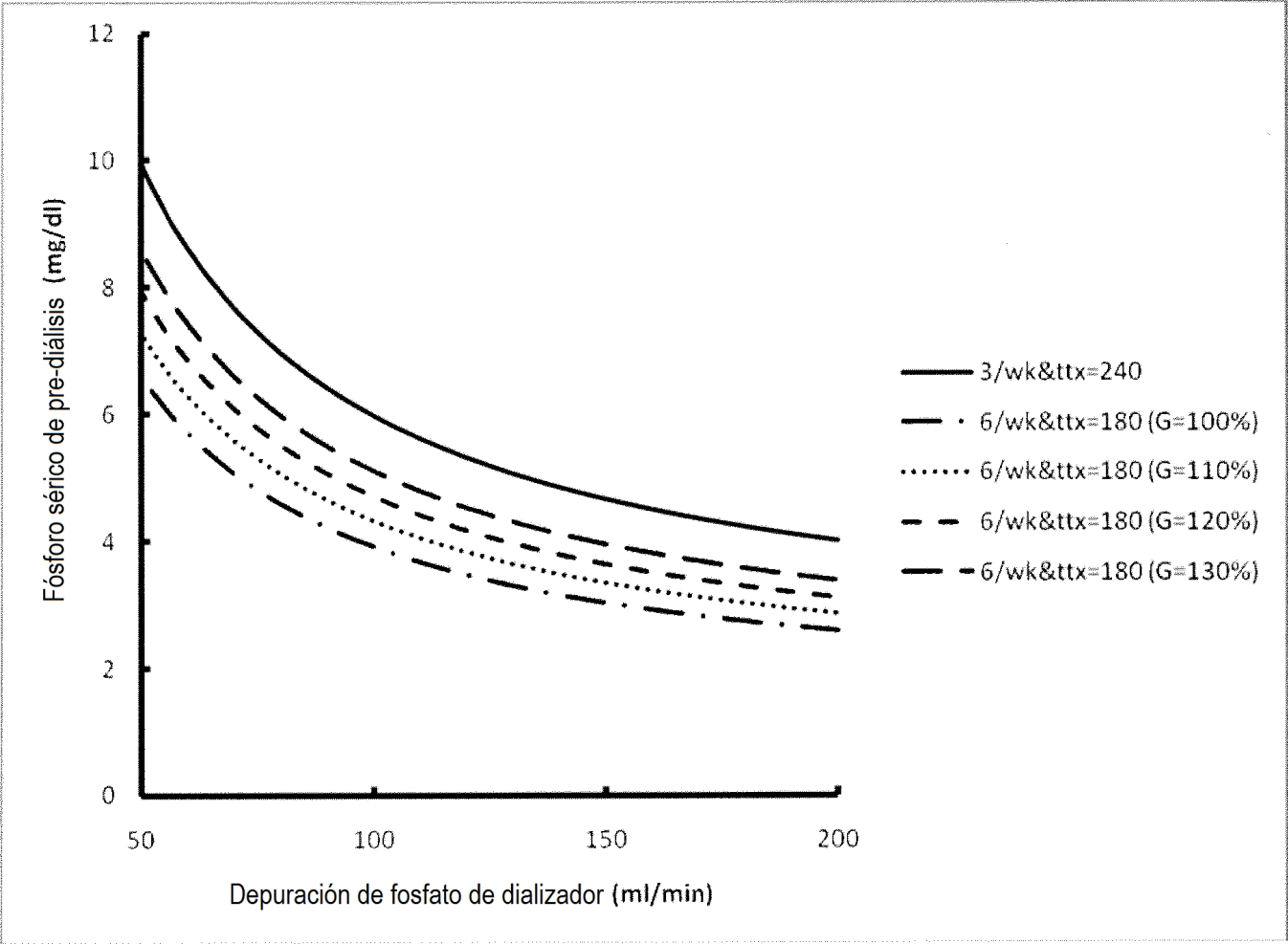


Fig. 23

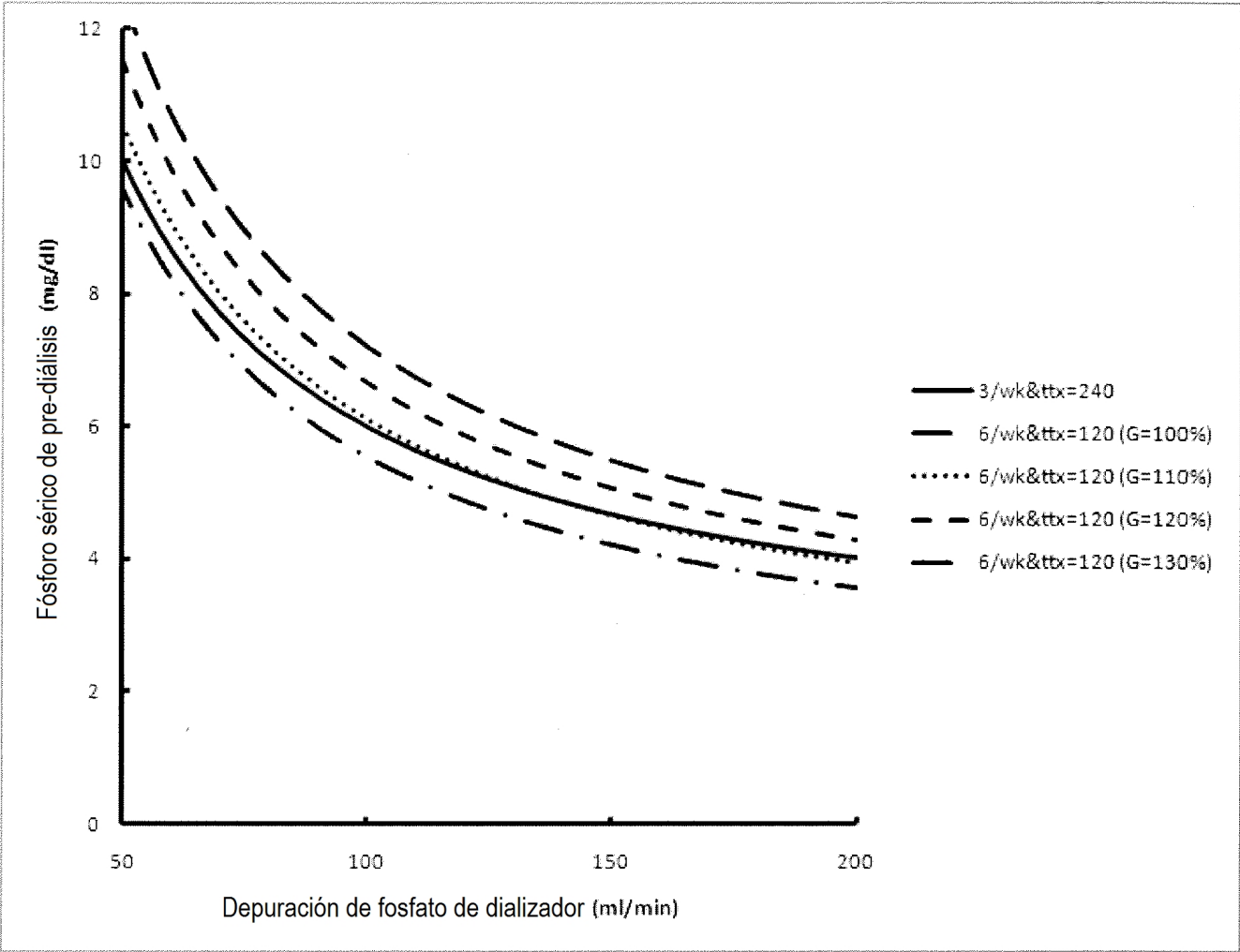


Fig. 22

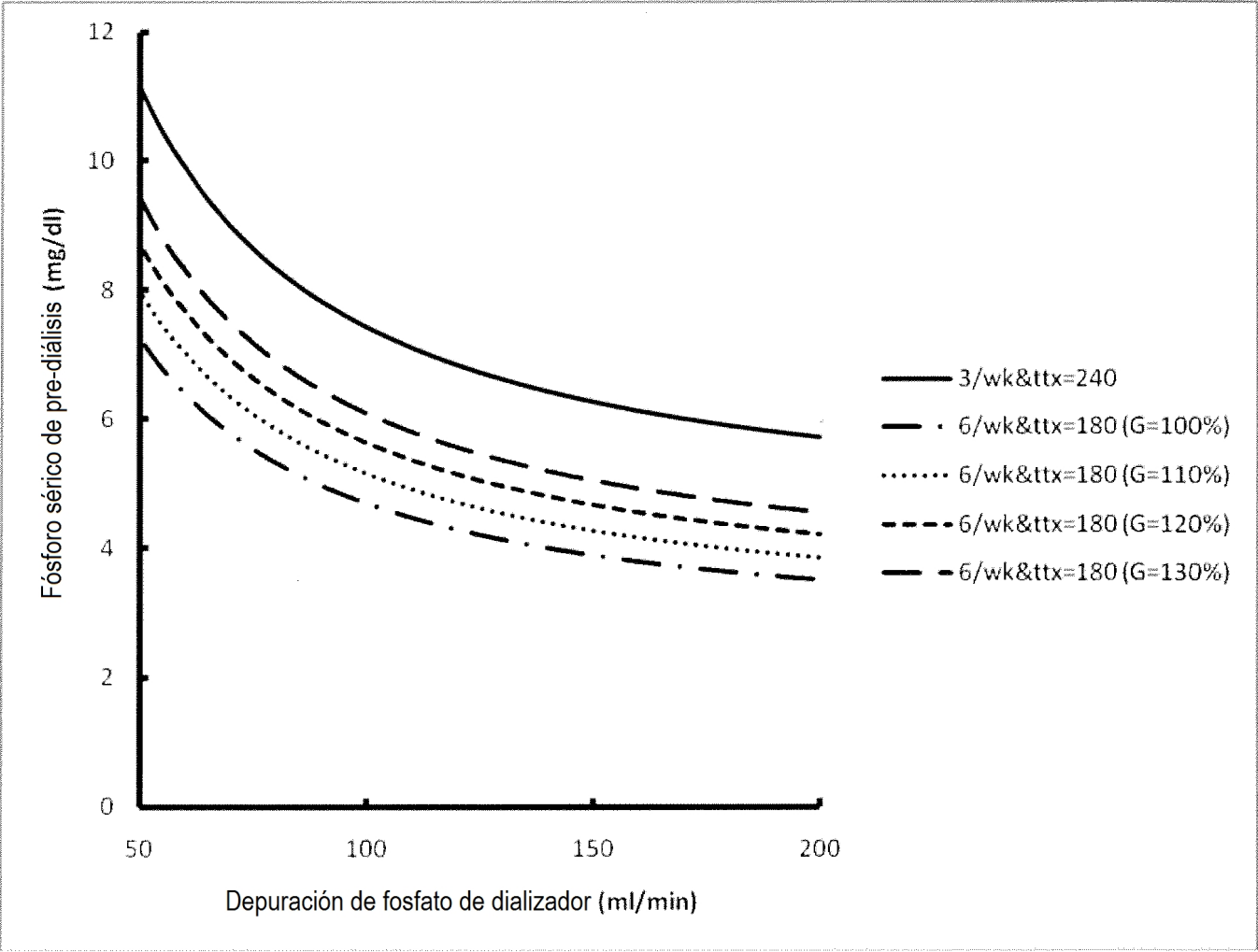


Fig. 21

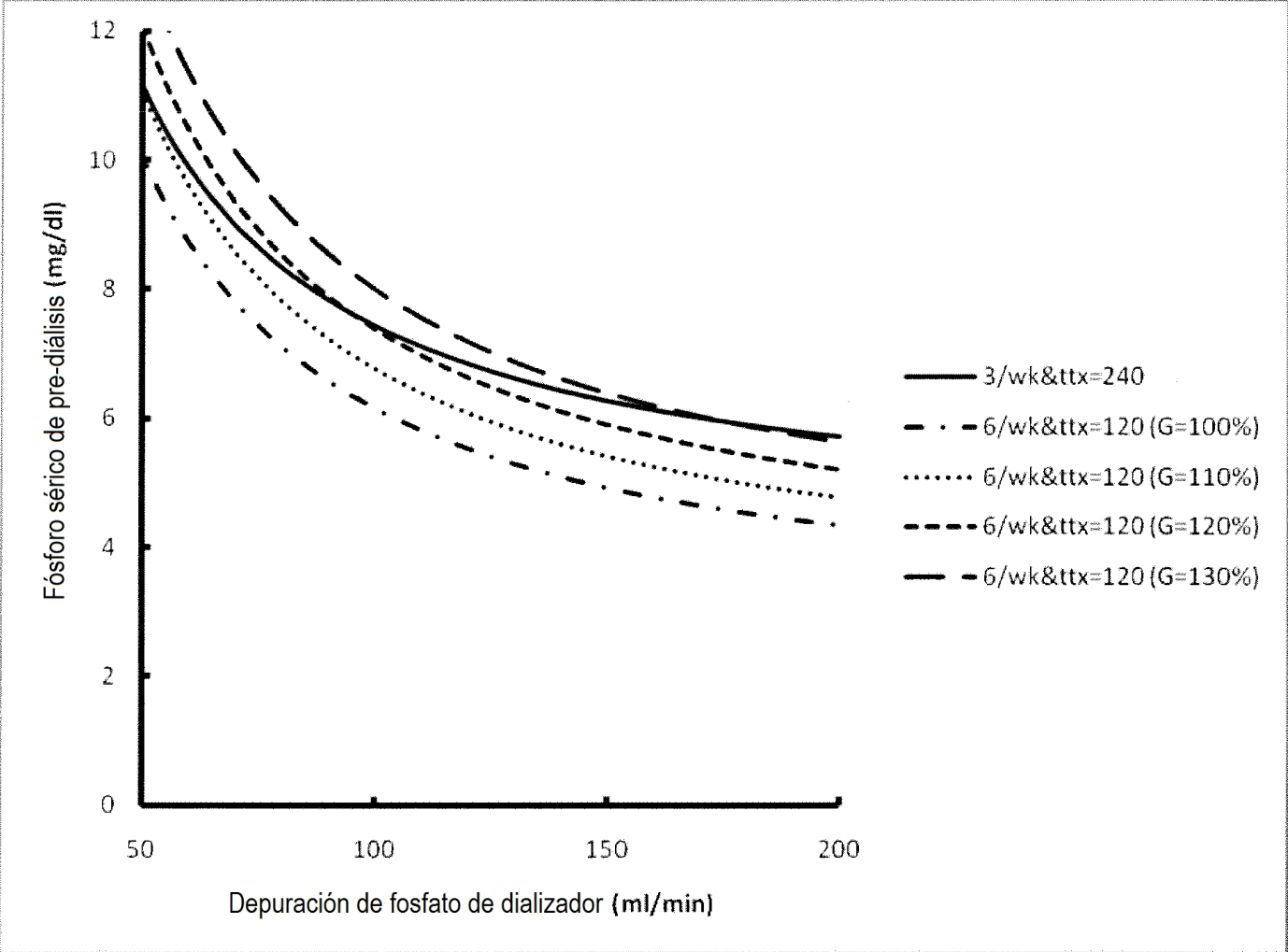


Fig. 20

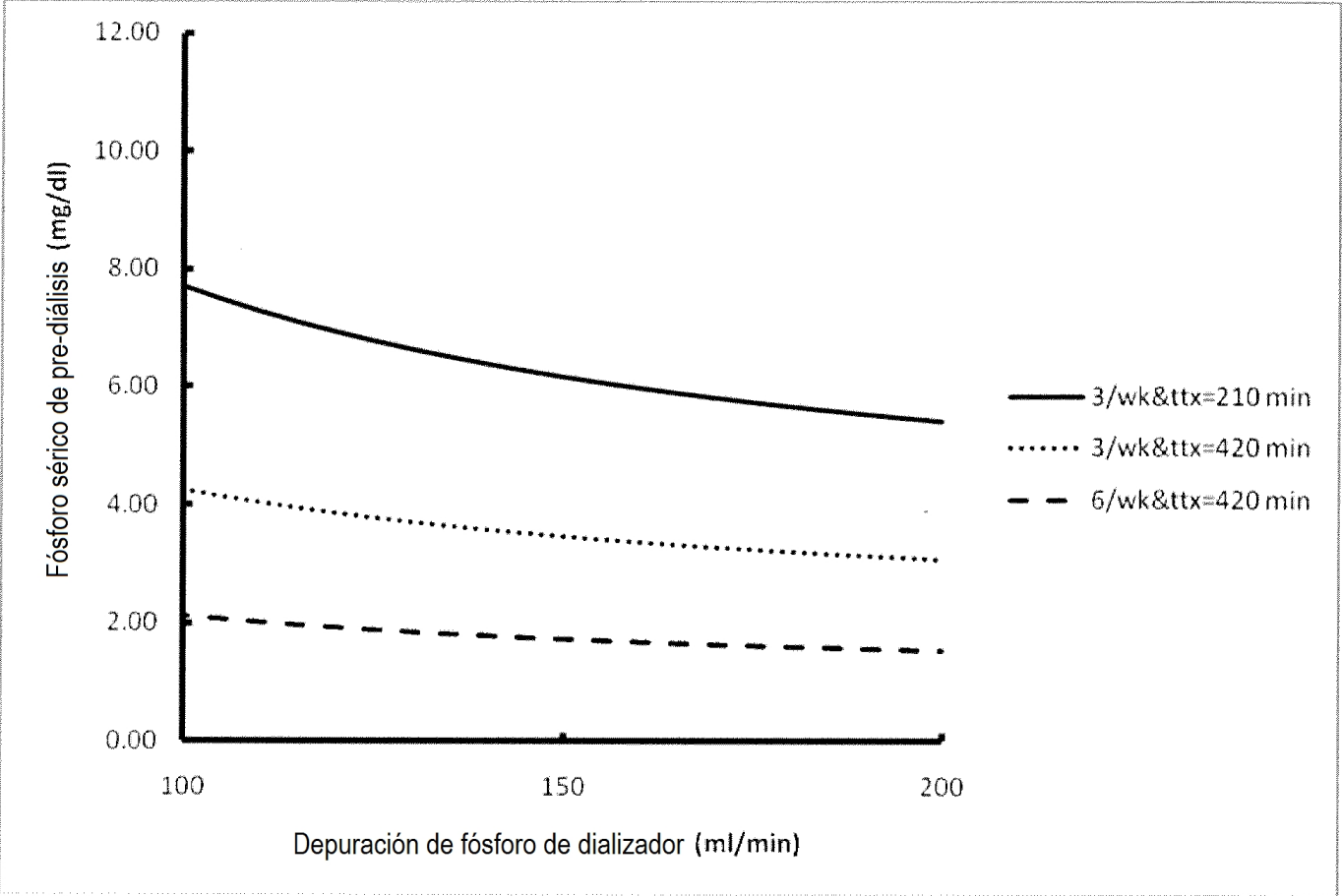


Fig. 19

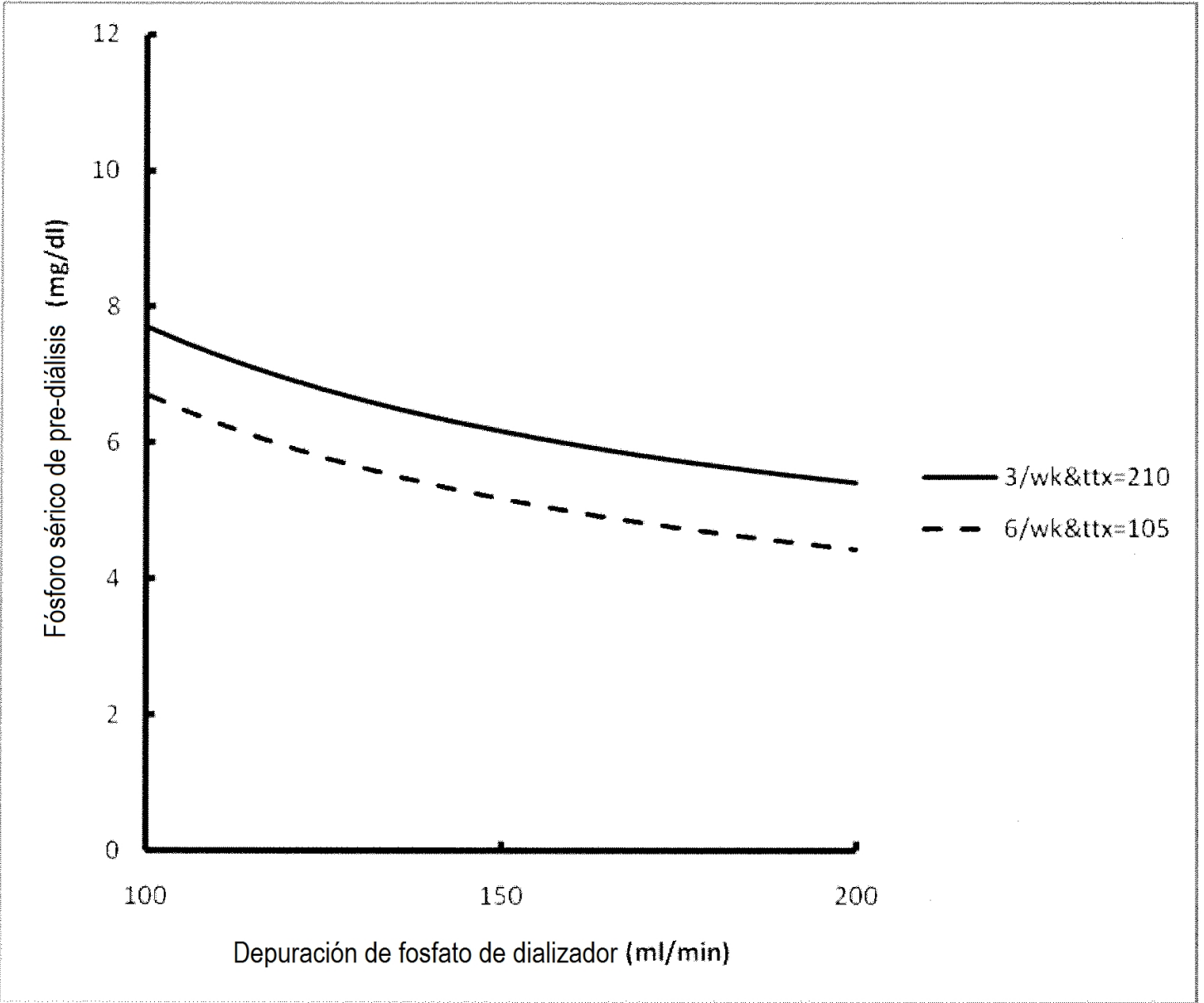


Fig. 18

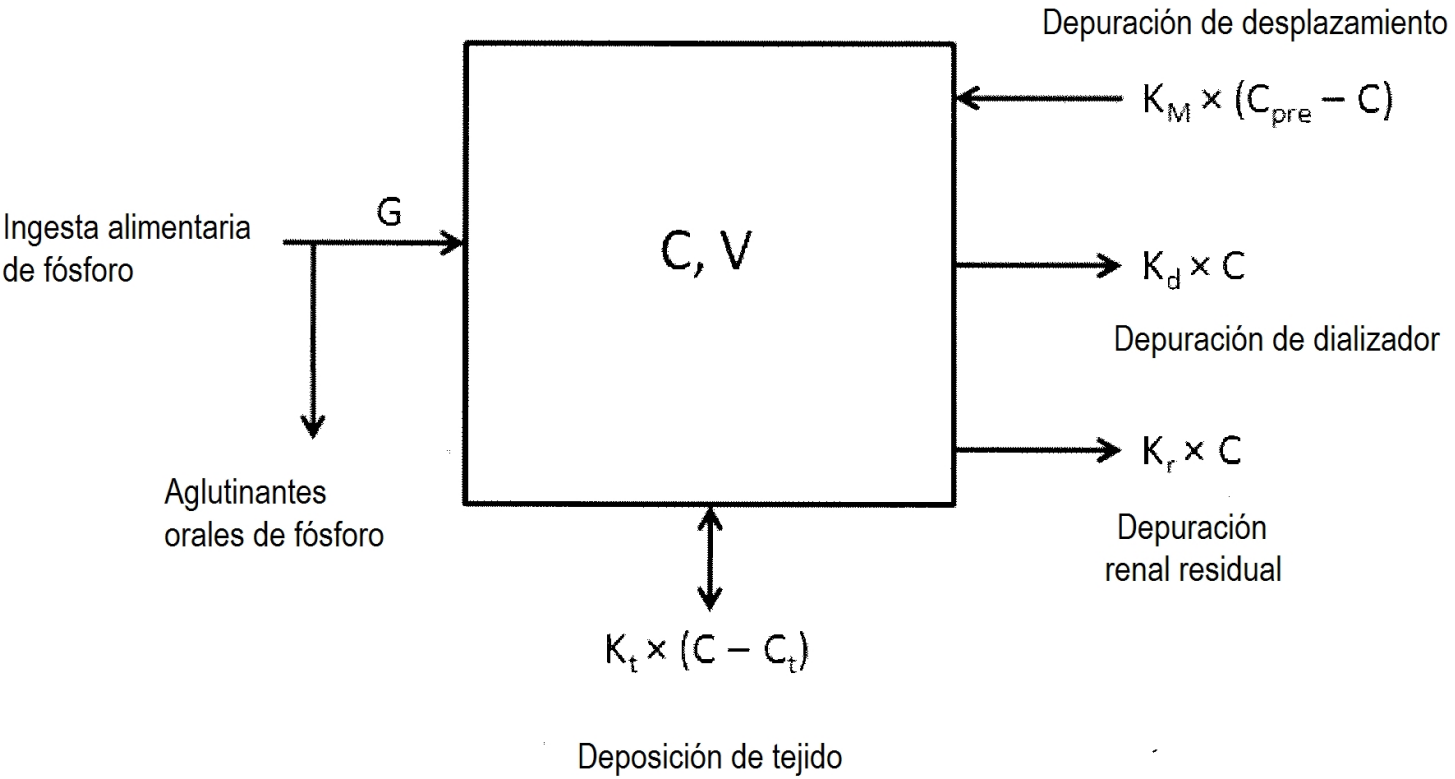


Fig. 17

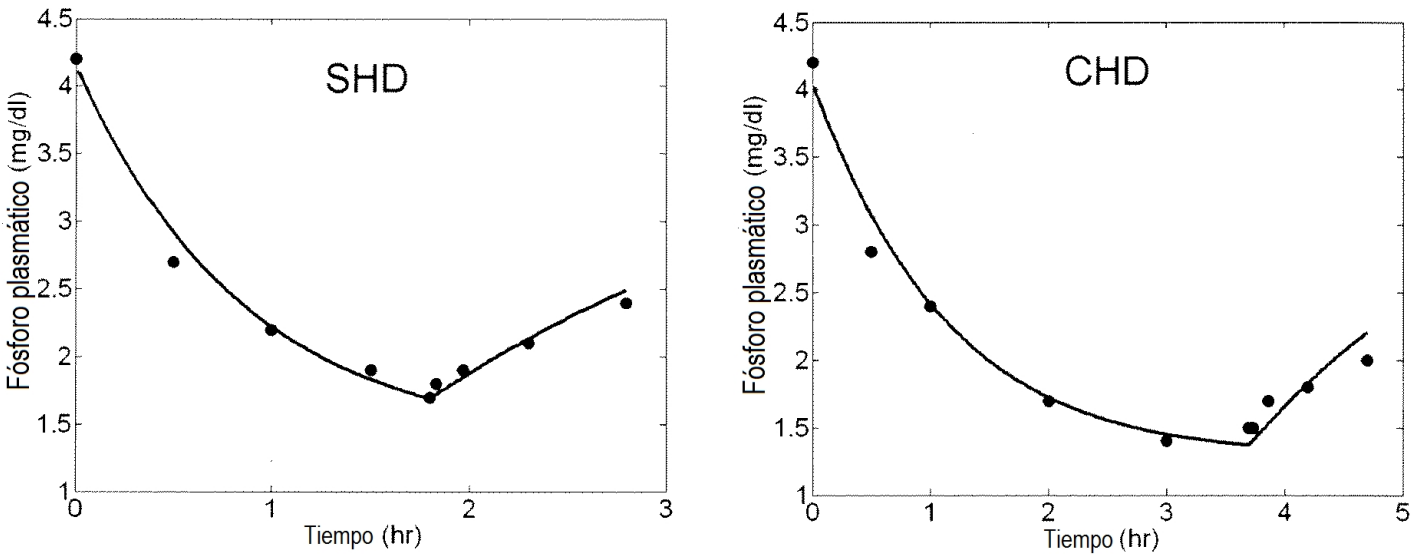


Fig. 16

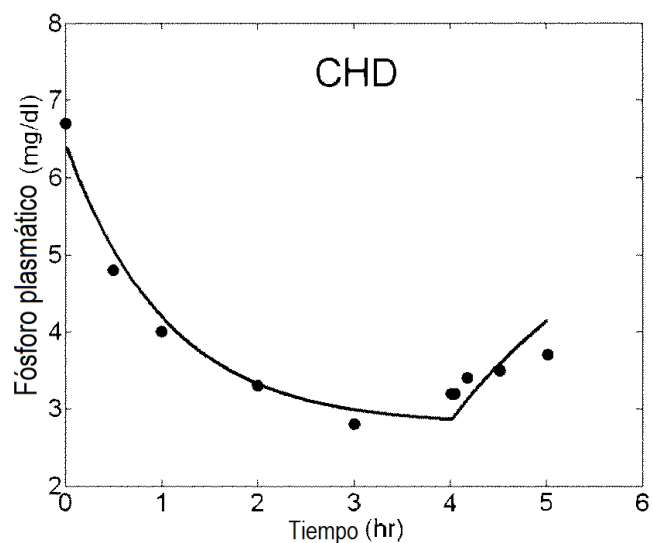
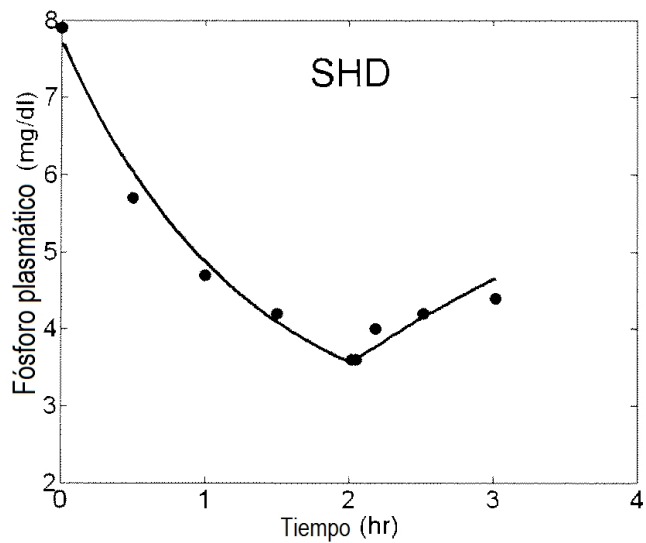


Fig. 14

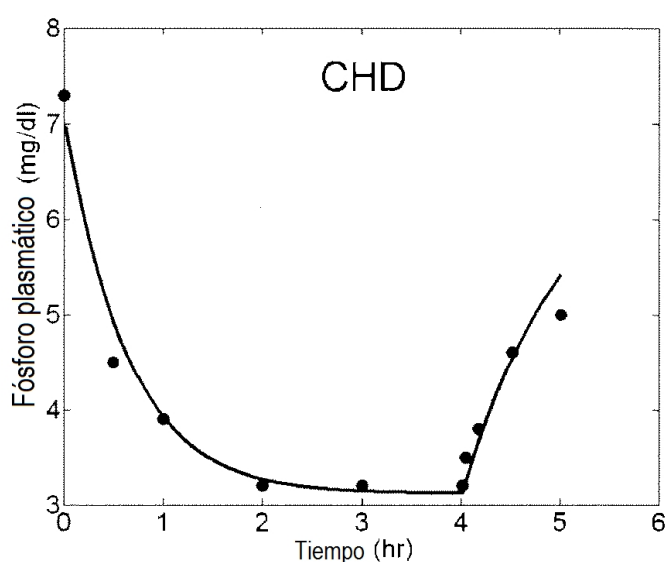
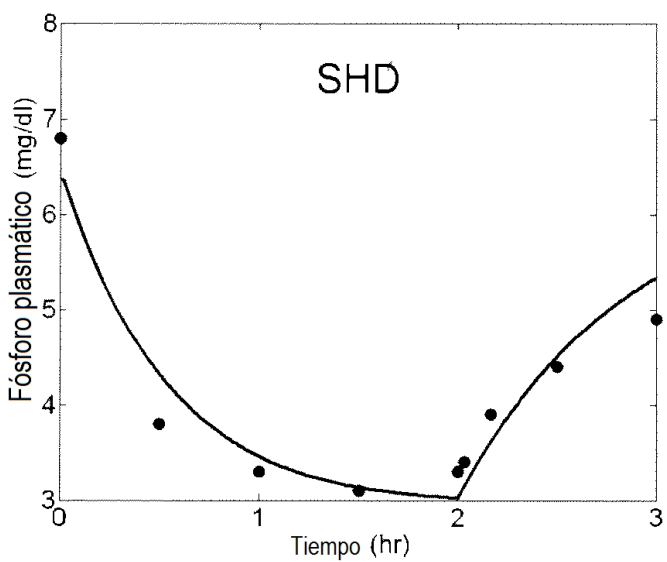


Fig. 15

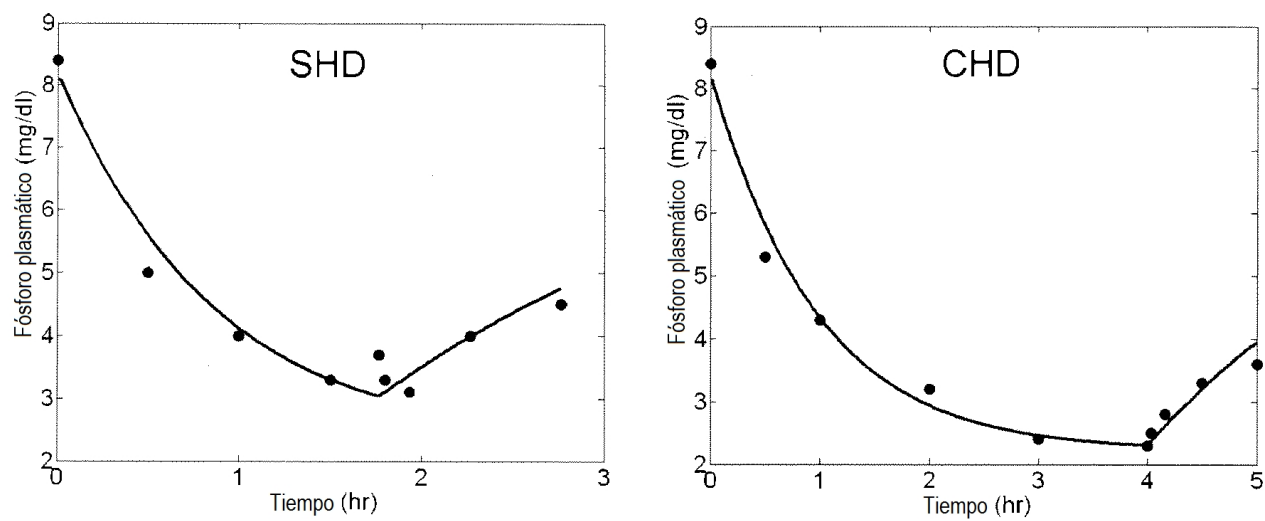


Fig. 12

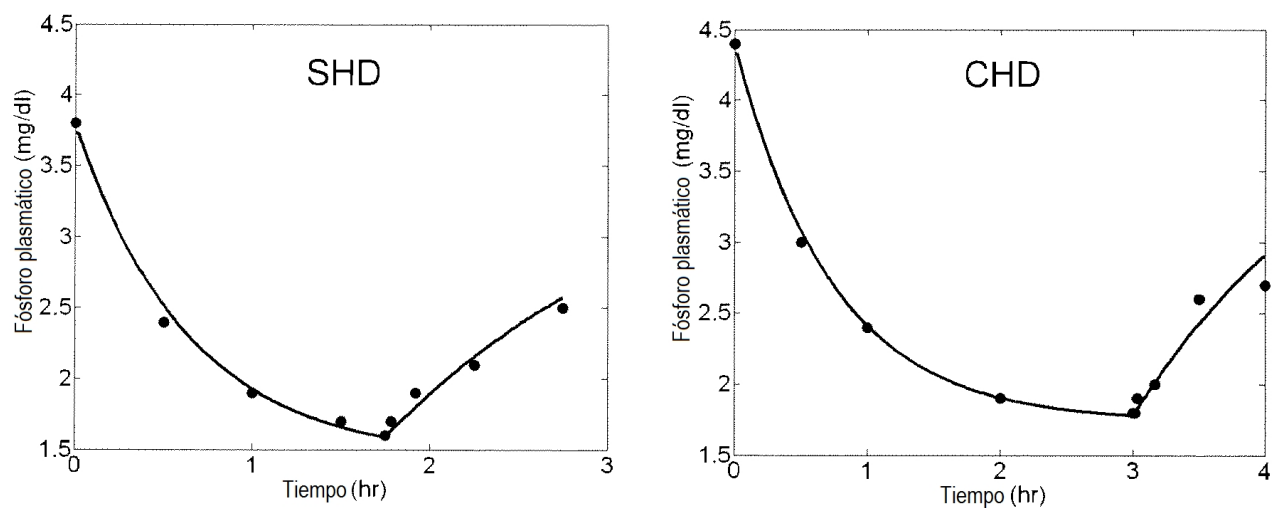


Fig. 13

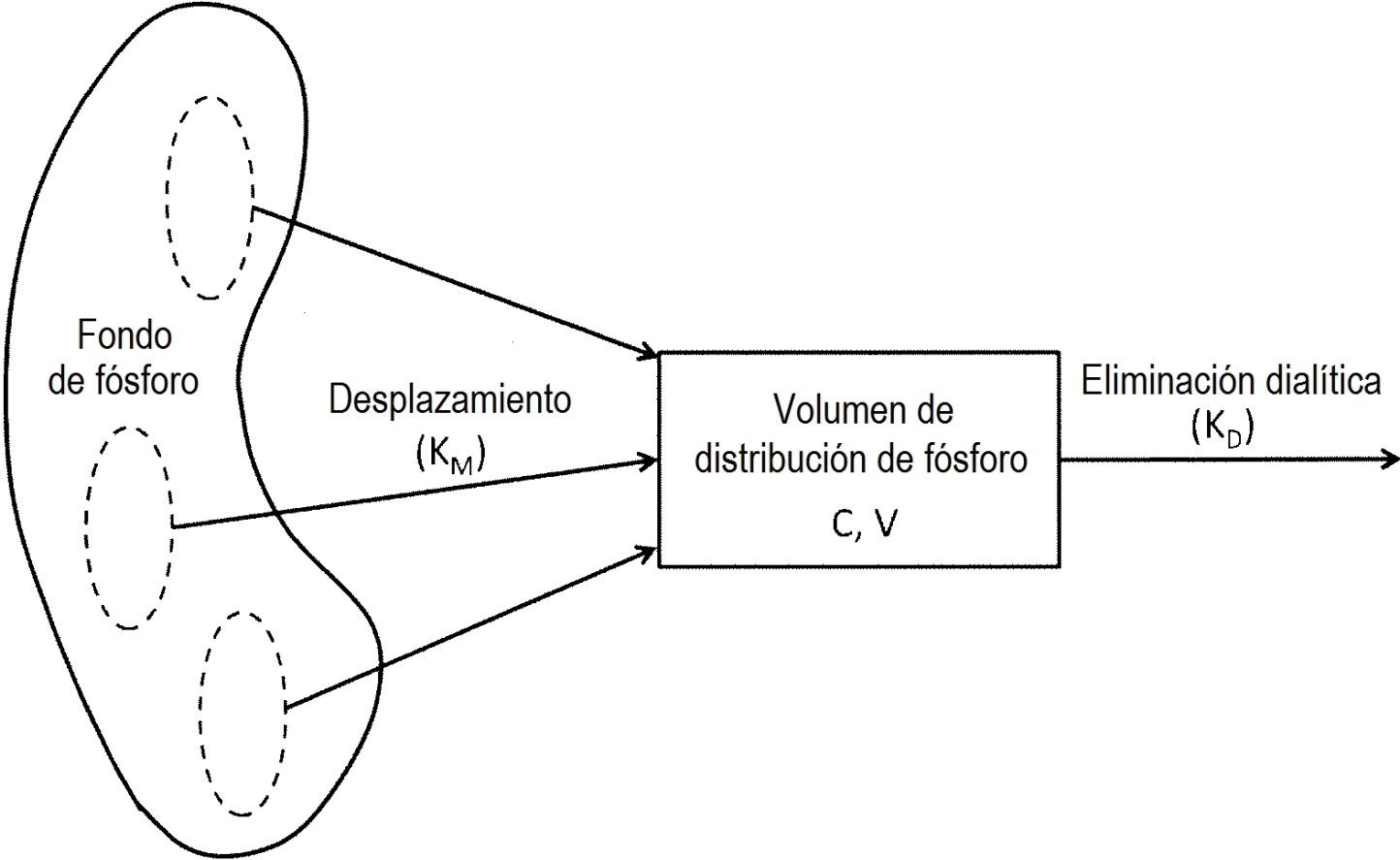


Fig. 11

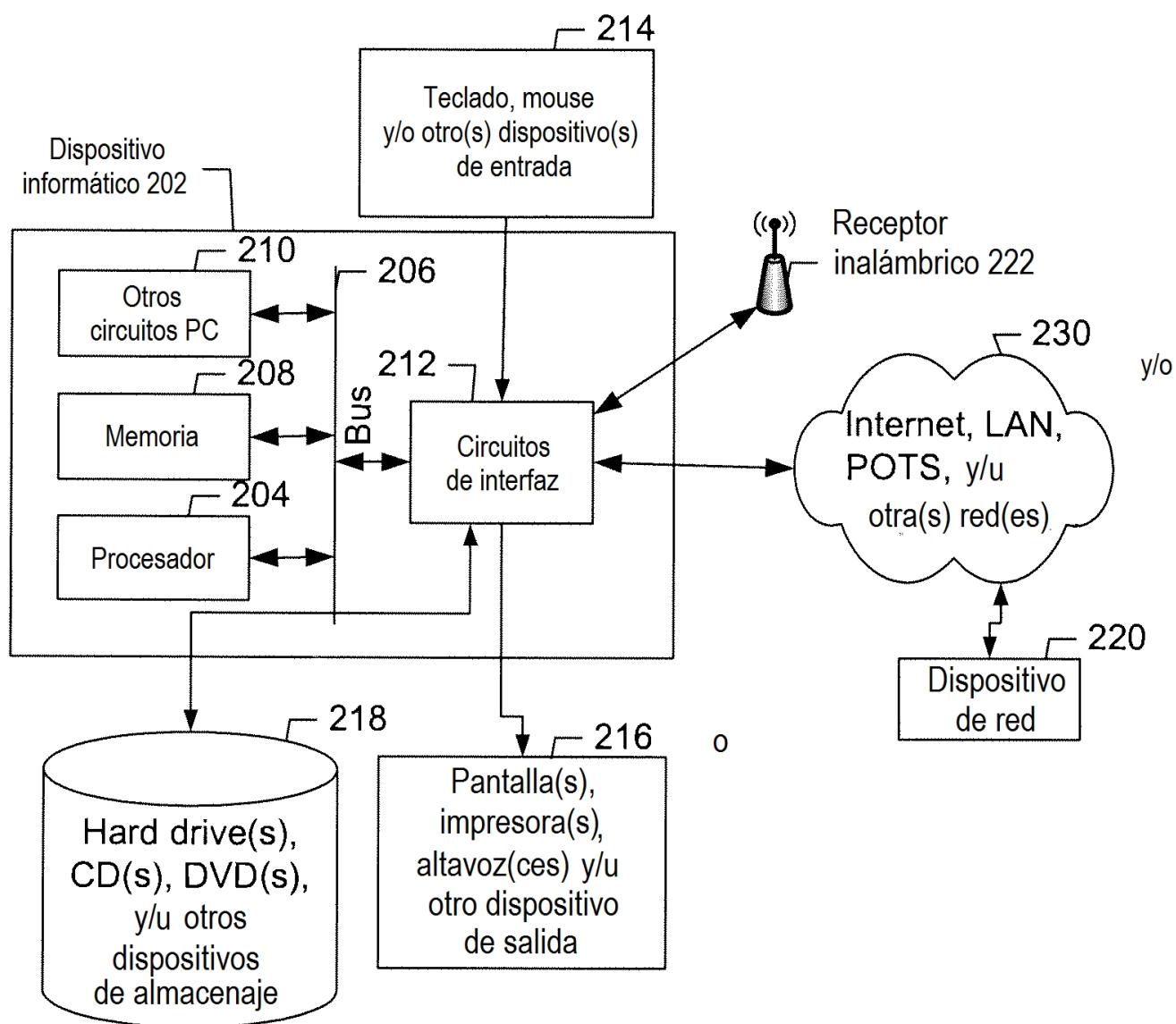


FIG. 10

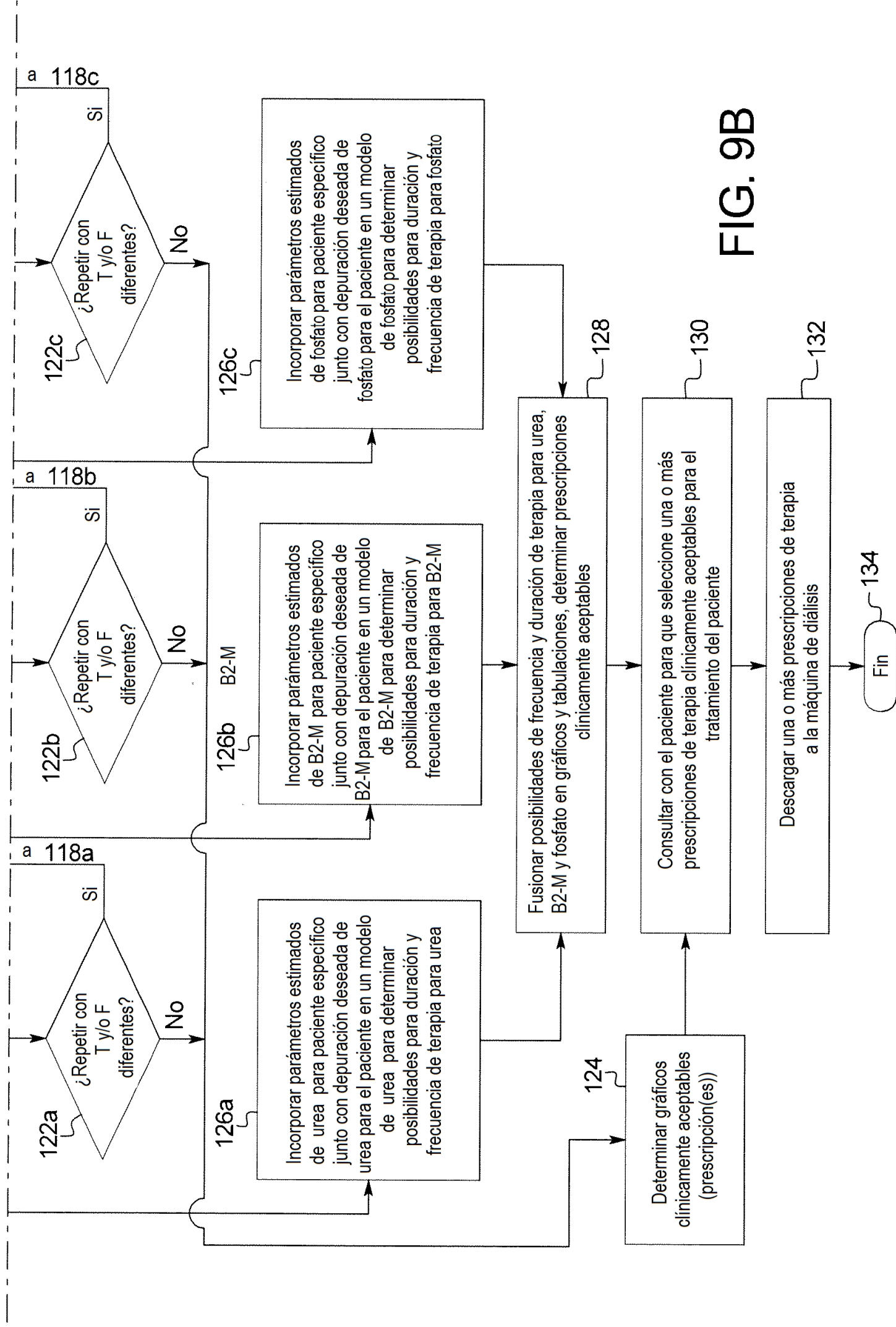


FIG. 9A

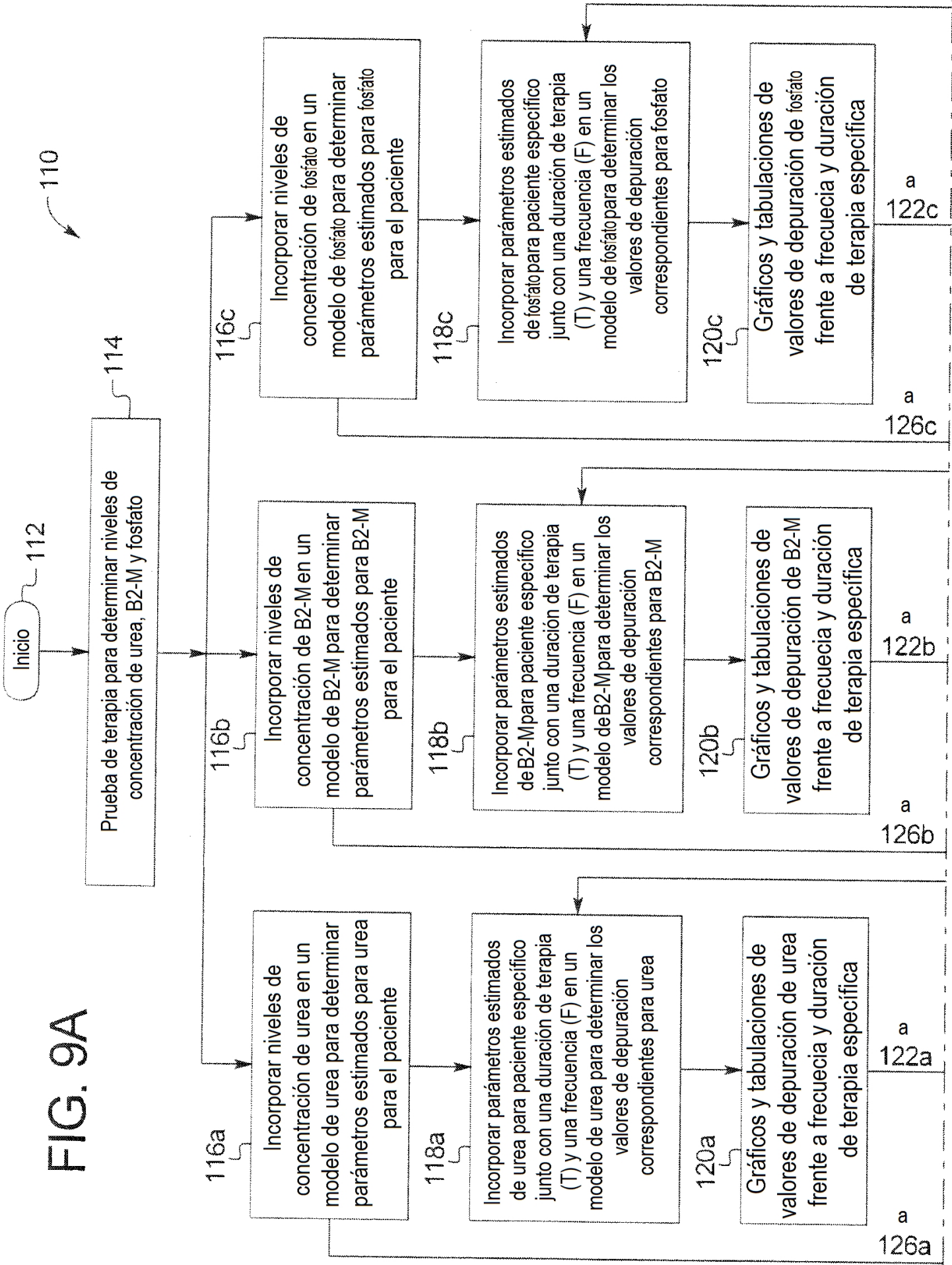
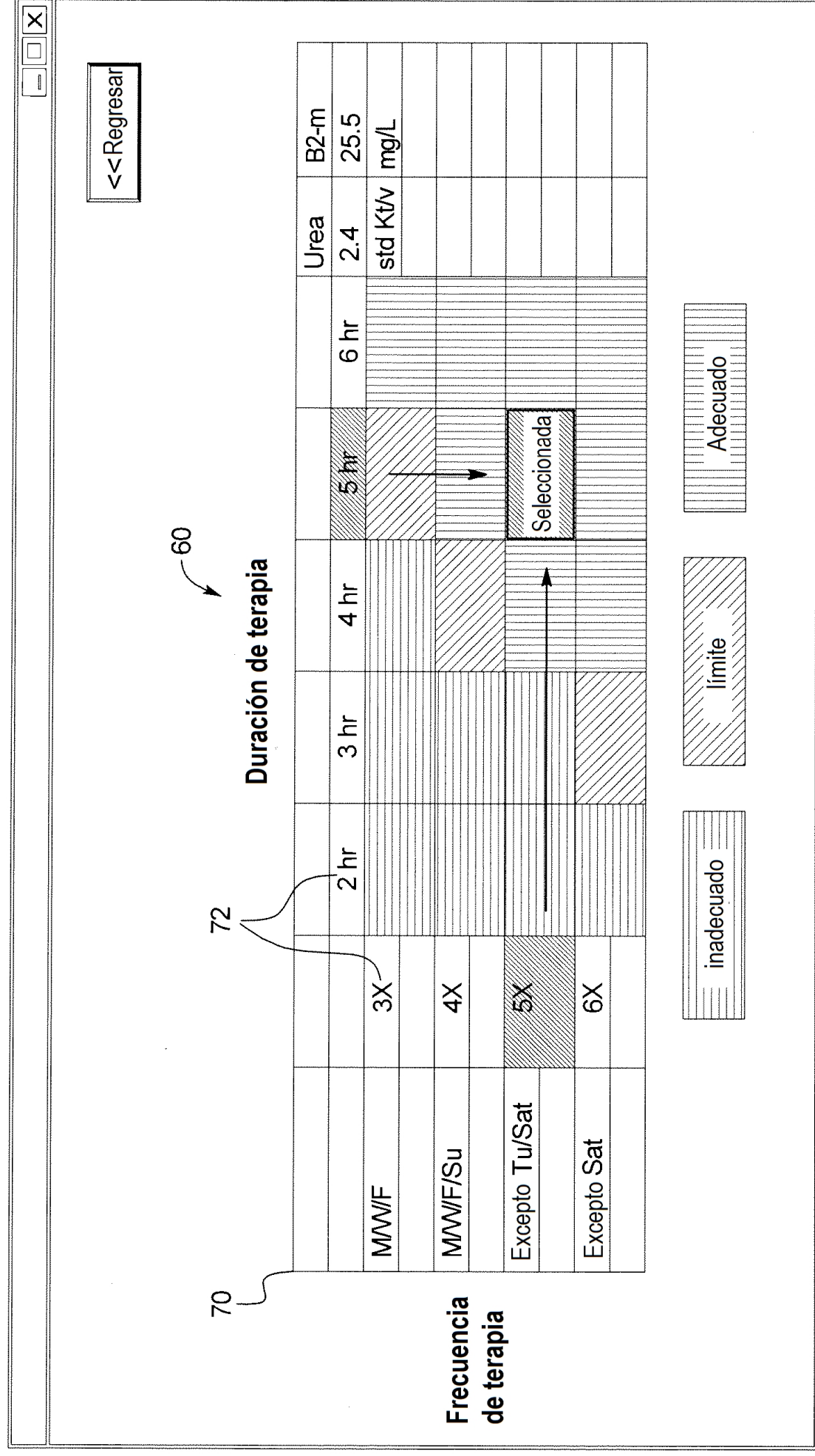


FIG. 8B



10

X

<<Regresar

Parámetros optimizados de terapia60

Volumen total de solución
(L)

8472

Velocidad de flujo de sangre
(ml/min)

40072

Velocidad de flujo dializado
(ml/min)

40072

Velocidad de ultrafiltración
(ml/min)

8.672

Efecto de ajuste de terapia en Std Kt/v Urea

Frecuencia(F), Días por semana

	1	2	3	4
1				
2				
3				X
4			X	X
5			X	X
6		X	X	X
7		X	X	X

StdKt/v
(preferida)2.4

Efecto de ajuste de terapia en pre-díálisis B2-M
Conc. (mg/L)

	1	2	3	4
1				
2				
3				X
4			X	X
5			X	X
6			X	X
7		X	X	X

Conc. de pre-díálisis B2-M
(preferida)25.5

70

FIG. 7

Ajuste de optimización de terapia

60

62

StdKt/v
Urea

2.2

62

Concentración de pre-diálisis B2-M
(mg/L)

24.0

62

Concentración de fósforo sérico
en estado de equilibrio (mg/dL)

4.0

62

Eliminación de fluido durante tratamiento
(L)

1.8

<< Regresar

Ejecutar >>

FIG. 6

10

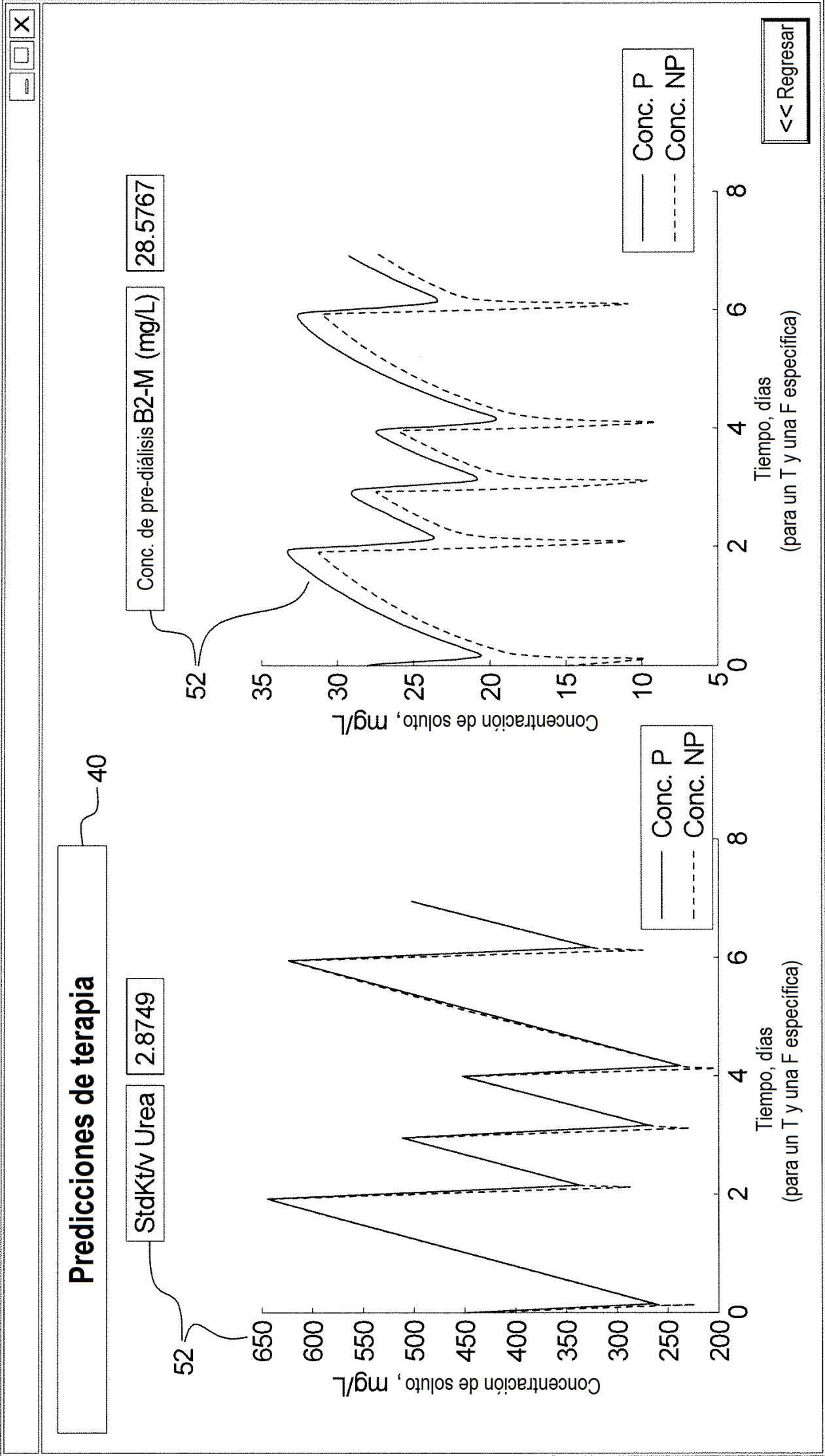


FIG. 5

10

Predicciones de terapia

40

Soluto
a análisis

☒ Urea

24

☒ B2-M

26

☐ Fosfato

28

Frecuencia de terapia
(F, Días)

5

44

Duración de sesión
(T, hrs)

3

44

<< Regresar

Ejecutar >>

FIG. 4

10

Parámetros estimados de paciente

20

<< Regresar

32

velocidad de generación B2-M, G
(mg/min)

0.125

Depuración B2-M IC , K_{IC}
(ml/min)

64

Volumen de distribución B2-M, V_D
(L)

10.5

FIG. 3

10

Estimaciones de parámetro de paciente
(Datos de prueba HD)

<< Regresar

Ejecutar >>

Resultados de prueba HD

Tiempo (minutos)	Urea (mg/L)	B2-M (mg/L)	Fosfato (mg/L)
0	280	28	53
60	196	15	29
120	186	10	23
240	180	8	21
300	188	12	20
360	192	14	21
480	200	15	20
	24	26	28

Ajuste de tratamiento

Tiempo de tratamiento (min)
240
280
500

Información de paciente

Nombre	J. Doe
Edad	41
Genero	Masculino
Peso	180

Comentarios: Función residual; buena actividad;
operar a diario; se prefieren terapias nocturnas más cortas

FIG. 2

10

