



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 740**

51 Int. Cl.:

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/024 (2006.01)

A61B 5/0456 (2006.01)

A61B 5/053 (2006.01)

A61B 5/026 (2006.01)

A61B 8/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08100922 .7**

96 Fecha de presentación : **25.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **1972272**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54

Título: **Método y dispositivo no invasivo para el seguimiento de parámetros cardíacos y para la conversión en equivalentes cardíacos invasivos sin el uso de intervalo eléctrico-mecánico.**

30

Prioridad: **22.03.2007 US 689934**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73

Titular/es: **Robert Alan Hirsh**
208 Sycamore Avenue
Merion Station, Pennsylvania 19066-1529, US

72

Inventor/es: **Hirsh, Robert Alan**

74

Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 357 740 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y dispositivo no invasivo para el seguimiento de parámetros cardíacos y para conversión en equivalentes cardíacos invasivos sin el uso de intervalo eléctrico-mecánico.

5

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

La invención actual se refiere a un método y dispositivo alternativo no invasivo para el seguimiento de parámetros cardíacos.

2. Descripción del estado de la técnica

La patente de los EE.UU. 7.054.679, "Método y dispositivo no invasivo de monitorización de parámetros cardíacos", expedida a favor de Hirsh en 2001, describe un espacio vectorial cuyos vectores base se obtienen de forma no invasiva de una manera considerablemente sencilla. En concreto, se describe el espacio vectorial

20

$$N = \{T, PAM, IE, ID, E-M\}$$

25

donde T es el periodo cardíaco, PAM la presión arterial media en una arteria periférica, preferiblemente la arteria radial, y E-M el intervalo eléctrico-mecánico. En una forma de realización, el intervalo E-M se mide en el intervalo de tiempo entre una señal eléctrica en el ECG y el evento mecánico concomitante relacionado causalmente: la onda de pulso periférica (arteria radial). IE es el intervalo de eyección, esto es, el intervalo de tiempo entre la apertura y el cierre de la válvula aórtica. ID es el intervalo diastólico, esto es, el intervalo de tiempo entre la apertura y el cierre de la válvula mitral.

30

En una realización preferente de la patente de los EE.UU. 7.054.679, el evento eléctrico se mide como el momento del pico de la segunda derivativa del ECG, como por ejemplo en la derivación II de Einthoven. Esto se corresponde a grandes rasgos con la onda Q, pues en la derivación II el complejo tiene una despolarización de tendencia negativa. Este es el momento en el que el voltaje de la onda de despolarización se acelera al máximo en el ECG. Llamaremos a este evento T_e .

35

En una realización preferida de la patente de EE.UU. 7.054.679, el evento mecánico es el momento del pico del valor de la segunda derivativa en la curva de presión arterial. Este es el instante en el que la curva de presión se acelera al máximo. Se corresponde más o menos con el momento en el que la onda de presión arterial empieza a ascender desde su valor mínimo al inicio de la sístole. Llamaremos a este evento T_m . El intervalo eléctrico-mecánico:

40

$$E-M = T_m - T_e \quad \text{ec. 1}$$

45

Este intervalo E-M presenta muchas propiedades interesantes. Por ejemplo, se puede emplear para predecir el estado contráctil del miocardio. Si la contractilidad del miocardio se describe con el cociente dP/dt_{max} , que es el máximo valor de la primera derivativa de la presión ventricular izquierda (nombrado como P durante la sístole), podríamos decir que

50

$$\ln(dP/dt_{max}) = k(1/E-M) + c \quad \text{ec. 2}$$

donde "k" y "c" son constantes de proporcionalidad. El logaritmo natural de dP/dt_{max} es linealmente proporcional a $1/(E-M)$. Esto viene indicado por la patente de EE.UU. 7.054.679.

55

Igualmente hay una serie de funciones de transformación que operan según los parámetros contenidos en N. La patente de EE.UU. 7.054.679 muestra algunas de las realizaciones preferidas de dichas funciones. Esas funciones de N a su vez representan una nueva serie de parámetros, también expresadas como un vector, en un nuevo espacio vectorial I. Esta serie de parámetros del vector I presentan la propiedad extremadamente útil de variar linealmente en correlación al conjunto de parámetros hemodinámicos que histórica y convencionalmente se consiguen solo mediante métodos invasivos y a un coste y riesgo considerables para el paciente. Estos parámetros hemodinámicos incluyen {precarga, poscarga, contractilidad, volumen sistólico, gasto cardíaco, distensibilidad miocárdica telediastólica del ventrículo izquierdo}.

65

A través del formalismo del algebra lineal podemos ubicar funciones de transformación construidas adecuadamente en una matriz diagonal construida adecuadamente y utilizar esa matriz para operar en el vector en N y obtener un vector en I. De una manera significativa, cualquier estado hemodinámico puede describirse exactamente mediante un único punto en N. Podemos afirmar que N "abarca todo" el espacio cardiovascular. Cualquier punto en N se corresponde matemáticamente con un punto exacto en I. No existe punto alguno sin mapear en N. El mapeo matemático se realiza

ES 2 357 740 T3

de “uno a uno”, así como “en correlación con”. De igual forma, cualquier posible estado hemodinámico se describe con exactamente un punto en I.

Asimismo, la patente de EE.UU. 7.054.679 nos indica que es posible mostrar el parámetro

{precarga, poscarga, contractilidad}

al que se llega mediante

{presión telediastólica de ventrículo izquierdo, resistencia vascular sistémica, dP/dt_{max} }

a modo de vector en un espacio cartesiano tridimensional a tiempo real que puede mostrarse en una pantalla de ordenador. Cada uno de los tres parámetros viene representado como un vector de componentes a lo largo de uno de tres ejes perpendiculares entre sí. Esto se realiza simplemente empleando la transformada matemática adecuada en los parámetros no invasivos correctos de N, como en la patente de EE.UU. 7.054.679. Para el personal clínico, una visualización no invasiva a tiempo real de este tipo resulta muy útil para el personal clínico, e incluso a los menos experimentados les permite visualizar y comprender los estados hemodinámicos y fisiológicos de sus pacientes cuando se les somete a una operación o a medida que los procesos de sus enfermedades evolucionan a lo largo del tiempo. Hace posible que los trabajadores del ramo sanitario presten un mejor cuidado a un coste más bajo y con un riesgo para el paciente considerablemente inferior.

Un problema con este sistema para la monitorización hemodinámica no invasiva descrito previamente tiene que ver con la naturaleza del intervalo E-M. Mientras la relación entre el intervalo E-M y la relación entre volumen sistólico y el intervalo de eyección (VS/IE) permanece prácticamente invariable a lo largo de rangos logarítmicos de resistencia vascular sistémica (RVS) y presión telediastólica de ventrículo izquierdo (PTDVI), el intervalo E-M es difícil de estandarizar. Si la posición anatómica del detector de presión arterial está controlada, digamos por ejemplo al ubicarlo en la arteria radial, persiste el problema de normalización del E-M por la altura, envergadura de los brazos u otras características de la fisionomía del paciente. Pese a que esto puede llevarse a cabo con facilidad, aún persiste el problema de corregir el E-M para

1) El efecto del decremento en la velocidad de la señal de transducción por las fibras de Purkinje en el sistema de conducción cardíaco y por el propio miocardio con el envejecimiento.

2) La reducción de la elasticidad arterial con el envejecimiento, o como consecuencia de una enfermedad, y su efecto de acortamiento en el tiempo de conducción de la onda de pulso desde la válvula aórtica al detector de presión.

Los problemas antes descritos precisan del desarrollo de un nomograma basado en factores tales como la altura, la edad, y la presencia de enfermedades que pudieran usarse para predecir los coeficientes y constantes de proporcionalidad lineal (k, c). Asimismo, se emplea un nomograma a fin de calibrar las distintas relaciones descritas en la patente de EE.UU. 7.054.679, como por ejemplo:

$$\exp(1/E-M) = k(VS/IE) + c \quad \text{ec. 3}$$

Este nomograma estaría basado en estudios sobre grandes poblaciones de pacientes. Podría usarse dentro de unos límites razonables de probabilidad estadística, o bien podría emplearse algún otro método invasivo o mínimamente invasivo ampliamente aceptado a fin de calibrar el sistema para cada paciente de manera individual una sola vez con objeto de llevar a cabo un examen inicial. Por desgracia, es probable que estos procedimientos deban realizarse con el paciente bajo anestesia o profundamente sedado. La utilidad de este calibrado podría persistir durante meses o años, impidiendo una evolución significativa en la historia natural de la enfermedad del paciente.

Desde que se concibió la patente de EE.UU. 7.054.679, han surgido tres nuevas innovaciones tecnológicas que posibilitan la medición no invasiva del intervalo de eyección (IE) durante la sístole así como del volumen sistólico. La primera innovación tecnológica es un eco-doppler esofágico como el dispositivo Hemosonic™ 100 o el Deltex™. El Hemosonic™ 100 emplea un doppler esofágico y un ultrasonido de modo A para medir el diámetro de la aorta descendente como una función del tiempo al atravesarla la onda de pulso y empezar a formar parte del área transversal de la aorta descendente multiplicado por la velocidad de sangre transversal durante el intervalo de eyección para generar el volumen sistólico (VS). El dispositivo Deltex™ sencillamente mide el caudal de sangre medio en la aorta descendente y genera una “distancia sistólica” durante el intervalo de eyección que no sirve para corregir variaciones en el área transversal de la aorta.

La segunda es una innovación de contorno de pulso que se aproxima al (SV) de la presión del pulso arterial periférico que se mide de forma invasiva mediante un catéter arterial permanente. En principio, el método del contorno de pulso se usa con la señal de la onda de pulso medida de forma no invasiva, a través del T-line® de Tensysmedical™. Un ejemplo de tecnología de contorno de pulso es el sistema Edwards Vigileo™, y LiDCO™, que consiste en un electrodo de ión-litio permanente empleado para calibrar el sistema con información del gasto cardíaco. Otro es el sistema Pulsion PiCCO® de Philips.

La tercera es una técnica de cardiografía de impedancia. Esta técnica consiste en producir una corriente de alta frecuencia y pocos miliamperios en el pecho mediante dos o más electrodos de piel. Estos dos o más electrodos de piel se emplean justo por dentro de los electrodos que producen la corriente. Se mide una tensión entre estos electrodos sensores, y se calcula la impedancia, con sus variaciones complejas con respecto al ciclo cardíaco. También se calcula el volumen sistólico y el intervalo de eyección a partir de la forma de la onda, basándose en algoritmos propietarios sobre los latidos individuales. Podemos citar como ejemplos el sistema de cardiografía de impedancia IQ AOE® y el dispositivo Physioflow™.

Un segundo problema con el intervalo E-M derivado de la señal del ECG y de la onda de presión de la arteria periférica radica en que la medición de latido tras latido de la onda de presión arterial ha precisado del uso de un catéter arterial periférico permanente e invasivo. Pese a que el uso de este catéter es rutinario, su uso ha sido relacionado con lesiones en el paciente, incluyendo casos muy escasos pero catastróficos de pacientes que han perdido la mano. Otra innovación tecnológica surgida a partir de 2001 y a la que ya se ha hecho referencia, es el T-line® de Tensysmedical™, que no presenta el problema anterior. Gracias a este dispositivo el personal clínico consigue una onda de presión arterial radial obtenida de forma no invasiva equivalente fisiológicamente a una señal de onda de presión arterial invasiva. Funciona mediante el uso de un elemento piezoresistente configurado en un puente de Wheatstone. El elemento piezoresistente se sujeta sobre la arteria radial a través de una abrazadera con tensión de muelle. En ese momento un primer servomotor mueve el elemento piezoresistente a todo lo ancho de la cara ventral de la muñeca en el sentido “x” hasta encontrar la amplitud máxima del pulso arterial radial. Un segundo servomotor desplaza el elemento piezoresistente en vertical en el sentido “z” haciendo que una presión servocontrolada influya sobre la sección transversal circular de la arteria radial. Se ajusta en el sentido “z” hasta obtener una amplitud máxima de la presión indicadora de la presión arterial media del interior de la arteria radial. Las desviaciones sinusoidales de dicha presión durante la onda de pulso se muestran a modo de onda de presión en una pantalla adecuada para tal fin. Al usar este dispositivo en conjunción con una señal de ECG, es posible crear un intervalo E-M útil desde un punto de vista fisiológico tal y como se describe en la patente de EE.UU. 7.054.679, con el intervalo E-M en una relación fisiológicamente útil con dp/dt_{max} y VS/IE .

Estas innovaciones tecnológicas ponen al alcance del personal clínico un flujo de datos basados en cada latido individual y a tiempo real del IE y del VS. No se basan en los métodos vigentes de termodilución mediante un catéter Swan-Ganz y por lo tanto se evitan el grado de invasión y el riesgo de lesiones relacionadas con este aparato.

Hacemos referencia a Berton C. y Bernard C.: “Examen de equipos: Nuevas técnicas para el doppler esofágico de medición del gasto cardíaco, principio de Fick con el uso de dióxido de carbono, y análisis del contorno de pulso” *Critical Care*, vol. 6(3), 2002, p. 216-21. Los autores señalan que en el momento de escribir el artículo existen alternativas a la termodilución que están ganando aceptación entre médicos que han sido formados casi exclusivamente en el uso del catéter de arteria pulmonar. El artículo se centra en los principios, ventajas y limitaciones del doppler esofágico, el principio de Fick aplicado al dióxido de carbono, y el análisis del contorno de pulso. No existe ningún método que destaque o que convierta a los demás en obsoletos. Los autores afirman que al conseguir a una medición sencilla del gasto cardíaco las técnicas antes mencionadas contribuyen a mejoras en el tratamiento hemodinámico.

Asimismo, existe un artículo escrito por Hett D.A. y Jonas, M.M.: “Monitorización no invasiva del gasto cardíaco” *Current Anaesthesia And Critical Care*, vol. 14(4), 2003, p. 187-11. Los autores señalan como conclusión que los resultados en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos pueden mejorar mediante el uso de monitorización hemodinámica perioperatoria guiada por objetivos. Un enfoque conservador puede no ser ya aceptable, ya que en vistas de la significativa morbilidad asociada al catéter de arteria pulmonar dirigido por el flujo con punta de globo, sería preferible un enfoque no invasivo. En el artículo se muestran las distintas técnicas no invasivas disponibles, y se valoran las ventajas e inconvenientes de cada una.

En la patente de EE.UU. 5.103.828 se aborda un sistema terapéutico que le proporciona al personal clínico un curso de tratamiento adecuado para pacientes cuyo sistema cardiovascular opera fuera del rango normal de valores para el índice de trabajo cardíaco izquierdo (ITCI) y el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS). El índice de trabajo cardíaco izquierdo y el índice de resistencia vascular sistémica se calculan a partir del índice cardíaco (IC) y de la presión de sangre arterial media (PAM) y se muestran como valores relativos, de forma que el médico puede determinar enseguida qué parámetros vasculares quedan fuera del rango normal. Preferentemente el índice cardíaco y el resto de los parámetros cardíacos son medidos por un monitor de bioimpedancia eléctrica que posibilita una medición dinámica continua de los parámetros. A su vez, el índice de trabajo cardíaco izquierdo y el índice de resistencia vascular sistémica los calcula un ordenador personal que muestra los parámetros calculados de forma fácilmente discernible.

En la patente de EE.UU. 4,203,451 se trata la determinación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo mediante el análisis de los datos de la forma de la onda del ECG, del primer ruido cardíaco y de la forma de la onda del pulso carotídeo. Los transductores eléctricos, sónicos y de presión obtienen datos del paciente de forma no invasiva y los facilitan a un sistema de procesamiento de datos.

65 Resumen de la invención

El invento en cuestión formula un espacio vectorial no invasivo alternativo, N' , compuesto por parámetros hemodinámicos que son fácilmente medibles de una manera no invasiva y sin precisar la medición del intervalo E-M. Este

ES 2 357 740 T3

invento aborda el problema de estandarizar el intervalo E-M de una forma que le permite al personal clínico establecer comparaciones sencillas entre los parámetros hemodinámicos no invasivos de un paciente con los de otro. Este espacio vectorial alternativo viene indicado por

5

$$N' = \{T, ID, IE, PAM, VS\}$$

donde T es el periodo cardíaco medido desde el pico de una onda R en un ECG al pico de la siguiente onda R, ID es el intervalo de llenado diastólico que va desde la apertura hasta el cierre de la válvula mitral, IE es el intervalo de eyección que va desde la apertura hasta el cierre de la válvula aórtica, PAM es la presión arterial media en una arteria periférica como por ejemplo la arteria radial en la muñeca, y VS es el volumen sistólico.

El invento está basado en la idea de que existe una serie de funciones que describen el comportamiento de una o más variables contenidas en el espacio vectorial N' . Cada una de las funciones crece monotónicamente con respecto a un parámetro de la función cardíaca, como por ejemplo $\{PTDVI, RVS, dP/dt_{max}\}$, de una forma clínicamente útil y predecible. En este sentido, se introducen funciones modificadas adecuadamente en forma de una matriz diagonal que opera en N' para producir un vector en el espacio vectorial invasivo I. El espacio cartesiano presenta tres ejes perpendiculares entre sí, como por ejemplo $\{PTDVI, RVS, dP/dt_{max}\}$, o alguno similar, que son aproximaciones clínicamente útiles a $\{precarga, poscarga, contractilidad\}$. Un vector dentro de este espacio aparece en una pantalla de ordenador, con los índices adecuados de volumen sistólico y gasto cardíaco, para informar al personal clínico sobre los cambios en el estado del paciente por cada latido o cada respiración, lo que permite a los profesionales ajustar la terapia de fluidos y la terapia de agentes vasoactivos de una forma específica desde el punto de vista fisiológico y con respecto a los parámetros.

25 Breve descripción de las ilustraciones

Fig. 1 es un gráfico en el que se ilustra la relación existente entre el logaritmo natural de VS/IE , que es la tasa media de volumen de salida del ventrículo izquierdo dividido por el intervalo de eyección sistólico, y el logaritmo natural del valor máximo de la primera derivativa de la presión ventricular izquierda con respecto al tiempo durante la sístole.

Fig. 2 es un diagrama en el que aparece una realización preferida del invento en cuestión mediante cardiografía de impedancia transtorácica.

Fig. 3 es un diagrama que muestra una realización del invento actual mediante el uso de un dispositivo de contorno de pulso.

Fig. 4 es un diagrama que muestra otra realización del invento actual mediante el uso de un sistema de doppler esofágico.

40 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Las ecuaciones 2 y 3 son relaciones empíricas. Al expresar las ecuaciones (ec.) 2 y 3 como una proporcionalidad lineal, obtenemos

45

$$\ln(dP/dt_{max}) \propto 1/(E-M) \quad \text{ec. 2'}$$

$$\exp(1/(E-M)) \propto VS/IE \quad \text{ec. 3'}$$

50

En la presente aplicación, se comprobó que

55

$$\ln(VS/IE) \propto \ln(dP/dt_{max}) \quad \text{ec. 5}$$

Pero al relacionarla con la ec. 2', $1/(E-M) \propto \ln(dP/dt_{max})$

60

Puesto que las dos cantidades que son proporcionales a la misma cantidad son proporcionales entre sí, podemos formular

65

$$1/(E-M) \propto \ln(VS/IE) \quad \text{ec. 4}$$

ES 2 357 740 T3

Haciendo que “B” y “A” representen respectivamente el coeficiente empírico y la constante de proporcionalidad lineal, tenemos

$$\ln(VS/IE) = B(\ln(dP/dt_{max})) + A \quad \text{ec. 6}$$

El miembro derecho de la ec. 6 presenta un parámetro, dP/dt_{max} , que para su medición precisa de un cateterismo del ventrículo izquierdo. Hoy en día el miembro izquierdo puede hallarse con facilidad con ninguna o relativamente poca invasión anatómica o fisiológica.

En la patente de EE.UU. 7.054.679, los datos del cerdo 1 se presentaron de acuerdo a un programa de infusiones vasoactivas que aparecen en la tabla 1. Se emplearon dosis de infusión de dobutamina cada vez mayores para aumentar la contractilidad. A continuación se utilizaron dosis de infusión de nitroglicerina cada vez mayores para disminuir la precarga y la resistencia vascular sistémica (RVS). Finalmente, se emplearon dosis de infusión de fenilefrina para incrementar la resistencia vascular sistémica. En cada nivel de infusión, se dejó que el sistema llegara a un equilibrio. Los datos hemodinámicos, incluyendo el dP/dt_{max} , VS, e IE se registraron durante un episodio de apnea, a la capacidad residual funcional, que duró 60 segundos. Estos datos que representan evidencia empírica para la ec. 6 se presentan debajo en la fig. 1. Se resumen en la Tabla 2.

El coeficiente B en la ec. 6 se midió a $0,452 \pm 0,016$ [$\ln(\text{cc/s})/\ln(\text{mmHg/s})$]. La constante A en la ec. 6 se midió a $1,911 \pm 0,125$ $\ln(\text{cc/s})$. La relación mostró un coeficiente de correlación lineal $R=0,99$, $P<0,0001$. La ec. 6 aplica más de 3,5 unidades de logaritmo natural con respecto a dP/dt_{max} , y casi 2 unidades de logaritmo natural con respecto a VS/IE. PTDVI, como medidor de la precarga, varió de 1,183 a 19,974 mmHg. Aquí, la precarga cubre una gama de 2,286 unidades de logaritmo natural. La RVS, un medidor de poscarga, varió de 421 a $12.390 \cdot 10^{-10}$ N*s*cm (dyn*s*cm^{-5}). Aquí, la poscarga cubre una gama de 3,382 unidades de logaritmo natural. Esto demuestra que la ec. 6 se mantiene a pesar de grandes cambios a lo largo de todas las gamas fisiológicas en la precarga y las poscarga.

TABLA 1

Protocolo de infusión de drogas en estado estacionario hemodinámico

Número de estado estacionario	Droga	Concentración	Dosis de infusión cc/h
1	Sin infusión de drogas		
2	Dobutamina	1000 microgramos/cc	5
3	Dobutamina	1000 microgramos/cc	10
4	Dobutamina	1000 microgramos/cc	15
5	Dobutamina	1000 microgramos/cc	10
6	Dobutamina	1000 microgramos/cc	30
7	Sin infusión de drogas		
8	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	3
9	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	10
10	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	100
11	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	200
12	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	500
13	Sin infusión de drogas		
14	Fenilefrina	40 microgramos/cc	20
15	Fenilefrina	40 microgramos/cc	40
16	Fenilefrina	40 microgramos/cc	80
17	Fenilefrina	40 microgramos/cc	120

ES 2 357 740 T3

TABLA 2

Parámetros hemodinámicos medios para cada estado estacionario hemodinámico

<u>Número de estado estacionario</u>	<u>PTDVI</u>	<u>RVS</u>	<u>dP/dt_{max}</u>	<u>VS</u>	<u>IE</u>	<u>VS/IE</u>
	mmHg	dyn*s*cm ⁻⁵	mmHg/s	cc	s	cc/s
1	9,09666	582	2707	65,95	0,3044	216,64
2	9,585	488	4004	88,61	0,2874	308,33
3	1,183	464	10521	61,61	0,1400	439,96
4	6,895	462	8521	63,2	0,1574	401,45
5	3,563	419	11788	61,14	0,1404	435,40
6	5,572	357	12390	71,89	0,1355	530,57
7	9,238	639	421	33,38	0,3237	103,13
8	13,63	1.091	989	40,93	0,2574	158,99
9	14,686	968	1288	46,21	0,2812	164,36
10	12,652	809	1439	49,85	0,2732	182,46
11	11,89	690	1545	50,09	0,2765	181,16
12	12,824	529	1347	52,54	0,2721	193,07
13	14,848	837	1404	49,83	0,263	189,47
14	15,727	982	1571	50,93	0,2673	190,56
15	17,907	1.109	1738	50,44	0,2692	187,34
16	18,345	1.279	1783	51,77	0,2758	187,69
17	19,974	1.079	2156	62,24	0,2756	225,83

Si concluimos que $\ln(dP/dt_{max})$ es un índice útil de la contractilidad del miocardio, entonces, por la ec. 5, $\ln(VS/IE)$ también será un índice útil de la contractilidad del miocardio. El parámetro dP/dt_{max} se puede medir únicamente solamente al situar un catéter en el ventrículo izquierdo del corazón. Este procedimiento supone un gran peligro para el paciente. El parámetro $\ln(VS/IE)$ tiene la ventaja de que puede medirse fácilmente con nuevos métodos emergentes que son no invasivos o mínimamente invasivos, se realiza latido tras latido, a bajo coste y con poco riesgo asociado. Así que podemos formular

$$C = \ln(VS/IE) \quad \text{ec. 7a}$$

donde C es la contractilidad del miocardio. La función de logaritmo natural resulta aquí útil precisamente porque crece monotónicamente con respecto a VS/IE.

Consideremos ahora la ecuación vigente para la resistencia vascular sistémica (RVS), que es comúnmente aceptada como una aproximación útil a la poscarga.

$$RVS = \frac{(PAM - PVC) \cdot 80}{GC} \quad \text{ec. 8}$$

donde PAM es la presión arterial media en mmHg, PVC es la presión venosa central en mmHg, y GC es el gasto cardíaco en litros/minuto. 80 es una constante que se emplea para que las unidades de RVS salgan en $10^{-10} N \cdot s \cdot cm$ ($dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$). Puesto que normalmente la PVC es pequeña en comparación con la PAM, podemos formular

$$RVS = (PAM/GC) \cdot 80 \quad \text{ec. 9}$$

y de hecho algunos fabricantes como Arrow International™ con su Hemosonic™ 100 ya han dado este paso.

Las ec. 8 y 9 son simplemente formulaciones análogas de la ley de Ohm, que se aplica a la sangre cuando fluye. Sin embargo, matemáticamente en las ec. 8 y 9 no influye si el gasto cardíaco es continuo y newtoniano, o bien intermitente y complejo. Las resistencias en el circuito no están en el lado venoso, sino más bien en el extremo de la circulación arterial en forma de pequeños esfínteres arteriolares precapilares. Aquí es donde se produce la modulación fisiológica más significativa de la poscarga. Se trata de una función de la tensión en las células musculares lisas que rodean los esfínteres arteriolares para proporcionar más o menos tono dependiendo del flujo y reflujo de las catecolaminas circulantes.

Las ec. 8 y 9 solo tienen sentido si hablamos de una media del flujo de sangre medida tras muchos latidos consecutivos, como es el caso de una única medición de termodilución. No significan nada si se toma como escala de tiempo menos que un latido o un único intervalo de eyección sistólica. Pero aún así, cada vez hay un mayor número de innovaciones tecnológicas que miden los cambios en una poscarga global de un latido al siguiente simplemente porque permiten al personal clínico medir variaciones en el volumen sistólico y en el intervalo de eyección de un latido al

ES 2 357 740 T3

siguiente. Así que contando con todo estos nuevos datos hemodinámicos clínicos, puede haber llegado el momento de modificar las ecuaciones 8 y 9 para poder discutir los cambios en la poscarga en un tiempo fisiológico real, y no simplemente en el intervalo entre una medición de gasto cardíaco por termodilución y la siguiente.

5 En la escala de tiempo de un solo latido vemos que durante la mayor parte de la contracción isovolumétrica, toda la eyección del ventrículo izquierdo, y gran parte de la relajación isovolumétrica, la válvula mitral se encuentra completamente cerrada. Así que durante la mayor parte del ciclo cardíaco, el ventrículo izquierdo ni tan siquiera “ve” la PVC. Siempre que la válvula mitral está cerrada, la PVC no tiene ningún efecto sobre la poscarga del ventrículo izquierdo. Así que una formulación alternativa de la ec. 9 sería

10

$$RVS = \{PAM/[VS/T]\} * k \quad \text{ec. 10 ,}$$

15 donde VS viene indicado en cm^3 , y T es el periodo del ciclo cardíaco en segundos, con la constante k ajustada para acomodar el cambio de unidades.

Resulta sensato con esta escala de tiempo hablar de la resistencia al caudal durante la eyección del ventrículo izquierdo. Así que una formulación alternativa de la ec. 9 podría ser

20

$$RVS = PAM/[VS/IE]*k \quad \text{ec. 11}$$

25 Las ec. 10 y 11 pueden considerarse definiciones “analíticas” de RVS en tanto en cuanto solo hacen referencia a una parte del ciclo cardíaco que excluye el llenado ventricular. La ec. 10 describe la RVS durante la porción del ciclo cardíaco que incluye la contracción isovolumétrica, la eyección, la relajación isovolumétrica y el llenado. La ec. 11 describe la RVS solamente durante la parte del ciclo cardíaco que incluye la eyección. En tanto en cuanto la ec. 9 describe la RVS durante muchos ciclos cardíacos consecutivos, puede considerarse una definición “gestáltica” de la RVS, al contrario que estas otras “analíticas”.

30

35 La patente de EE.UU. 7.054.679 nos muestra que el intervalo para el llenado diastólico (ID) tal y como se obtiene por (T-IE) crece monotónicamente con respecto a la presión telediastólica de ventrículo izquierdo (PTDVI). La función de crecimiento monotónico no es lineal, sino más bien una función de Boltzman con dos asíntotas, una a PTDVI alta y otra a PTDVI baja. Puesto que se trata de una función de Boltzman, un médico no puede llegar de forma útil y adecuada partiendo de un ID concreto a una PTDVI concreta, puesto que el mismo valor asintomático de ID se asigna a una amplia gama de altas PTDVIs. El otro valor asintomático de ID se asigna a una amplia gama de bajas PTDVIs. Si el ID es muy alto probablemente se acertaría al afirmar que la PTDVI es alta. Por otro lado, si el ID es muy bajo, probablemente se acertaría al afirmar que la PTDVI es muy baja. Pero basándose solo en el ID, no se puede afirmar con ninguna precisión real lo alta o lo baja que es la PTDVI.

40

45 Para que el ID pueda ser un determinante útil de la precarga, la relación de Boltzman entre él y la PTDVI debe linealizarse o al menos regularse de forma que la relación sea de “uno a uno”, así como “en correlación con”. Si el resto de los factores son iguales, esto es, con una frecuencia cardíaca, contractilidad, y RVS dadas, un incremento de PTDVI se traducirá por la ley de Starling en un incremento de VS y GC, y por la ley de Ohm en un incremento de la PAM. Es decir, $PAM = GC * RVS$. Así que podemos sostener que PTDVI es una función de crecimiento monotónico de PAM manteniendo el resto de las variables constantes, es decir, la frecuencia cardíaca, RVS y $\ln(dP/dt_{max})$. PTDVI por lo tanto es una función de incremento monotónico de al menos dos variables, ID y PAM. Estas dos son necesarias pero no suficientes.

50 Se necesita el uso de una tercera variable, en este caso la contractilidad o dP/dt_{max} . Siendo los otros parámetros constantes, si dP/dt_{max} disminuye, a fin de mantener el VS y el GC constantes, los mecanismos de la ley de Starling deben compensarse con una subida de la PTDVI. Otra forma de ver esto de manera intuitiva sería considerar que si dP/dt_{max} disminuye de repente, por ejemplo debido a una disminución en la perfusión y oxigenación del miocardio, también disminuiría la fracción de eyección. Una fracción de eyección más baja dejaría un mayor volumen telediastólico residual que, siendo el resto de los factores iguales, se traduciría en una mayor PTDVI. Por la ec. 2, la inversa de (E-M) es linealmente proporcional a $\ln(dP/dt_{max})$. Así que se concluye que (E-M) es inversamente proporcional a $\ln(dP/dt_{max})$, es decir,

60

$$(E-M) \propto 1/[\ln(dP/dt_{max})] \quad \text{ec. 12}$$

Si solucionamos la ec. 4 para hallar (E-M) tenemos que

65

$$(E-M) \propto 1/\ln(VS/IE) \quad \text{ec. 13}$$

ES 2 357 740 T3

Esto significa que siempre que veamos el parámetro (E-M) en la solicitud de patente de EE.UU. n° 7.054.679, podemos substituir el parámetro $1/\ln(VS/IE)$. Por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. n° 7.054.679 nos dice que

$$5 \qquad \qquad \qquad \text{PTDVI} \propto (ID)(PAM)(E-M) \qquad \qquad \text{ec. 14}$$

Se trata de un producto triple de tres variables, donde cada una de ellas guarda una relación de incremento monotónico con PTDVI, siempre que otros parámetros permanezcan constantes. Obsérvese que el producto triple es la función más sencilla de tres variables con incremento monotónico con respecto a la PTDVI. En principio, cualquier función de incremento monotónico de tres variables en el miembro derecho de la ec. 14 serviría, ya que mantendría la relación de “uno a uno”, así como “en correlación con”. Por ejemplo, podríamos representar ID, PAM y (E-M) como vectores cartesianos mutuamente ortogonales. En ese caso, podemos formular

$$15 \qquad \qquad \qquad \text{PTDVI} \propto [ID^2 + PAM^2 + (E-M)^2]^{1/2} \qquad \text{ec. 15}$$

o la norma de la suma vectorial de los tres parámetros vectoriales, que también serviría. Las unidades de ID y E-M pueden estar en milisegundos, y las unidades de la PAM pueden estar en milímetros de mercurio. El invento NO consiste en los detalles algebraicos de la ecuación, sino más bien en las realizaciones que utilizan o muestran cualquier relación útil entre las tres variables en el espacio vectorial no invasivo N o N' y un parámetro que varía en una relación de crecimiento monotónico de “uno a uno”, así como “en correlación con”, si no de manera lineal, con la PTDVI o cualquier otro parámetro de medición invasiva. Por ejemplo, substituyendo (E-M) en la ec. 13 por la ec. 14, podemos decir que

$$\text{PTDVI} \propto (ID)(PAM)/\ln(VS/IE) \qquad \text{ec. 16}$$

Obsérvese que las ec. (7a), (10 o 11), y (15 o 16) se combinan para producir un vector tridimensional a escala con [PTDVI, RVS, dP/dt_{max}] que se obtiene enteramente del nuevo espacio vectorial no invasivo N' . Por ejemplo y para resumir, podemos decir lo siguiente:

Siendo $N' = \{T, ID, IE, PAM, VS\}$ un vector en un espacio vectorial hemodinámico no invasivo, donde T, ID, IE están en segundos, PAM está en mmHg, y VS en cc.

Entonces	1) Frecuencia cardiaca	FC = 60/T latidos/min
	2) Gasto cardiaco	GC = (VS/T) * 0,06 litros/min
	3) Precarga	PTDVI = $k_1 * [(ID)(PAM)/\ln(VS/IE)] + c_1$, mmHg
	4) Poscarga	RVS = $k_2 * \{PAM/[VS/T]\} + c_2$, $10^{-10} N*s*cm(dyn*(cm*s^{-5}))$
	5) Contractilidad	C = $\ln(k_3*VS/IE)$

Aquí, k_1 y k_2 son coeficientes de proporcionalidad y c_1 y c_2 constantes de proporcionalidad. k_3 presenta la unidad s/cc, de forma que el argumento de la función del logaritmo natural no tiene dimensión. Su valor se puede fijar de manera arbitraria en 1 s/cc. C, pues, es un índice clínicamente útil de contractilidad del miocardio sin dimensión y de incremento monotónico. Se puede utilizar una constante similar en el argumento de cualquier otra función de logaritmo natural como por ejemplo en la ecuación de precarga de la línea 3. En ese caso, la unidad de k_1 sería s^{-1} , y la unidad de c_2 sería mmHg.

Una vez se ha calculado {PTDVI, RVS, C} es una cuestión sencilla mostrarlo a modo de vector en un espacio vectorial hemodinámico cartesiano tridimensional en la pantalla de un ordenador. Esto le indica al personal sanitario, con tan solo echar un vistazo, cómo estos parámetros fisiológicos primitivos cambian en función del tiempo. Puede usarse clínicamente para ajustar la administración de fluidos, diuréticos y la terapia de agentes vasoactivos a tiempo real y de una forma específica desde el punto de vista fisiológico.

Analógicamente con lo que nos muestra la patente de EE.UU. 7.054.679, resulta posible utilizar la información en N' para identificar episodios de isquemia de miocardio. Solo tenemos que substituir el término $[1/\ln(VS/IE)]$ por [E-M] y llevar a cabo los cambios apropiados en el tamaño y las unidades de los coeficientes y constantes de proporcionalidad.

Un factor de predicción primitivo de la isquemia de miocardio es una reducción en la distensibilidad en el ventrículo izquierdo, dV/dP en diástole. Esta disminución en dV/dP precede a la irrupción de anomalías en el movimiento de las paredes en el ventrículo izquierdo en una ecocardiografía de 2D que a su vez precede a la irrupción de la elevación del segmento ST en el ECG como una señal de diagnóstico de la isquemia de miocardio. Por lo tanto si un médico tuviera una media acumulada de dV/dP derivada de parámetros no invasivos como N' , también contarían con un indicador anterior de diagnóstico no invasivo de isquemia de miocardio. Gracias a ello el personal sanitario podría introducir

ES 2 357 740 T3

antes tratamientos de isquemia de miocardio, perioperativamente y en el campo de los cuidados intensivos, lo que supondría una disminución en la tasa de morbilidad y mortalidad.

Podemos aproximarnos a dV/dP a través de $\Delta V/\Delta P$ que es solo el cambio en el volumen de VI dividido por el cambio en la presión del VI durante el llenado diastólico. Aquí:

$$\Delta V = V_{\text{telediastólica}} - V_{\text{relajación tele-isovolumétrica}}$$

$$\Delta P = P_{\text{telediastólica}} - P_{\text{relajación tele-isovolumétrica}}$$

Pero $\Delta V = VS$, el volumen sistólico, que viene dado en N°. Además, si $P_{\text{relajación tele-isovolumétrica}}$ es pequeña en comparación a $P_{\text{telediastólica}}$ cuando podemos escribir

$$\Delta P = P_{\text{telediastólica}} = PTDVI$$

Por la ec. 16, $\Delta P \propto (ID)(PAM)/\ln(VS/IE)$ y por sustitución;

$$\Delta V / \Delta P \propto VS / \{(ID)(PAM)/\ln(VS/IE)\} \quad \text{ec. 17}$$

El miembro derecho de la ec. 17 puede calcularse de manera sencilla a tiempo real mediante los datos contenidos en N°. Necesariamente habrá una variación respiratoria en ese parámetro, cuya media puede calcularse a lo largo de un ciclo respiratorio, pero descensos bruscos en el valor numérico de la ec. 17 indican descensos en la distensibilidad de la pared del miocárdico e isquemia de miocardio. El software de ordenador recoge las tendencias y variaciones de $\Delta V/\Delta P$. Al operador se le alerta cuando la distensibilidad del miocardio disminuye por debajo de algún umbral predeterminado o fracción de su valor de examen inicial.

En otra forma de realización de la invención, la isquemia de miocardio, se hace uso de un software que realiza una búsqueda de un patrón en precarga, poscarga, contractilidad y frecuencia cardíaca que sea indicador de una isquemia de miocardio. En la isquemia de miocardio la función diastólica se ve perjudicada y la distensibilidad de la pared del VI disminuye. La compensación fisiológica de este hecho se traduce en un incremento en la curva de Starling, aumentando la PTDVI. Se da una liberación de catecolaminas. Esto va seguido por sudoración y taquicardia. La frecuencia cardíaca aumenta. La resistencia vascular sistémica sube a modo de compensación por el descenso en el VS y GC. Esto redundará en una apariencia pálida y una sensación de piel fría al tacto, ya que los esfínteres precapilares que permiten el flujo de sangre se estrechan, llevando la sangre hacia órganos vitales como el corazón, los pulmones y el cerebro. La contractilidad disminuye a fin de que el volumen sistólico y el gasto cardíaco se reduzcan. Por lo tanto, al comprobar simultáneamente todos los parámetros hemodinámicos primitivos fisiológicamente es posible observar un patrón a lo largo de un breve periodo de tiempo en el orden de uno o dos minutos, que viene a ser la indicación de una isquemia de miocardio. Ese patrón consiste en:

- 1) Disminución de la contractilidad
- 2) Incremento en la RVS
- 3) Incremento en la PTDVI
- 4) Disminución en el GC
- 5) Disminución en el VS

Es posible crear un sistema de reconocimiento de patrones por software para reconocer la aparición de tal patrón durante un breve espacio de tiempo. Esto sería de utilidad para el médico en el diagnóstico rápido de la isquemia de miocardio.

La Fig. 2 muestra una realización preferente de un sistema del invento que emplea cardiografía de impedancia transtorácica 1. Esta tecnología posibilita el cálculo del volumen sistólico i -ésimo VS_i y el intervalo de eyección i -ésimo (IE_i). También puede emplearse en la medición del intervalo de llenado diastólico i -ésimo (ID_i). “ i ” es el índice de latidos consecutivos. A ID_i también es posible aproximarse de forma útil mediante $T_i - IE_i$, donde T_i es el periodo de ciclo cardíaco i -ésimo, medido como el tiempo transcurrido desde la onda R i -ésima a la onda R $(i+1)$ -ésima en el ECG. La onda R i -ésima es el pico del ECG justo antes del movimiento hacia arriba en la onda ABP(t) o el máximo valor de la segunda derivativa de la curva ABP(t). La IE_i i -ésima, por definición, sigue inmediatamente después de la onda R i -ésima.

La presión arterial media (PAM) puede obtenerse a partir de la línea arterial permanente o de la T-line no invasiva 2. La PAM se calcula en el microprocesador 3 al integrar la curva ABP(t) sobre un ciclo cardíaco, y después dividirlo

ES 2 357 740 T3

por el periodo cardíaco (Ti). También es posible aproximarse a ella de forma útil como la presión diastólica (PD) más 1/3 de la presión de pulso (PS-PD), donde PS es la presión sistólica. El microprocesador 3 emplea estos datos que le llegan para calcular los índices de precarga o PTDVI, poscarga o RVS, y contractilidad o dP/dt_{max} . Estos parámetros primitivos fisiológicamente se muestran en una pantalla de ordenador a modo de números así como un vector en un espacio vectorial cartesiano tridimensional 4. El dibujo 4 en ocasiones cuenta con gráficos de barra para mostrar VS y GC, así como visualizadores numéricos de estos parámetros. A modo de opción puede contar con un visualizador gráfico/numérico de la distensibilidad diastólica del VI tal y como se describía en el algoritmo anterior.

Asimismo, los intervalos E-M se calculan mediante los datos del ECG(t) y ABP(t) mientras que el VSi, el GC, y los parámetros P,A,C los calcula el microprocesador 3 a modo de comprobación de los parámetros que recoge el dispositivo de cardiografía de impedancia 1. Estos parámetros se calculan con facilidad mediante el algoritmo que nos muestra la patente de EE.UU. 7.054.679 por parte del microprocesador 3, y se calibran a través de los métodos habituales de la cardiografía de impedancia. Estos parámetros adicionales mostrarían su utilidad en el caso de que el artefacto u otras circunstancias mostraran la imprecisión del VSi o la imposibilidad de su detección mediante la cardiografía de impedancia.

La Fig. 3 muestra una realización del sistema mediante un dispositivo de contorno de pulso. Al menos una versión de este dispositivo se calibra mediante una única dosis de ión-litio y un electrodo de litio vascular permanente que mide el área sometida a una concentración frente al tiempo de la curva en analogía a la termomodulación. El dispositivo de contorno de pulso 9 deriva VSi de la morfología del contorno de pulso arterial ABP(t) obtenido de una línea arterial permanente o T-line 7. Un doppler transtorácico o carotídeo 6 nos proporciona V(t), cual es la gran velocidad de sangre arterial en el VI, en la aorta ascendente o en la arteria carótida respectivamente. Los datos que se recogen sobre V(t) llegan a un microprocesador 8, que genera IEi y IDi. Asimismo y como opción, IDi y IEi pueden ser aproximados desde la amplitud A(t) de los sonidos del cierre de la válvula aórtica y mitral obtenidos por un estetoscopio precordial y/o micrófono 6. El ECG 5 recoge ECG(t) en el microprocesador 10, junto con VSi, IEi, IDi, y ABP(t). El microprocesador 10 emplea los algoritmos antes descritos para crear {precarga, poscarga, contractilidad} cuya media es calculada o continuamente calculada si fuera necesario a lo largo de uno o más ciclos respiratorios, y son mostrados a modo de vector en la pantalla de visualización 11. El visualizador 11 y el visualizador 4 son actualizados básicamente de forma idéntica.

Asimismo, los intervalos E-M se calculan mediante los datos del ECG(t) y ABP(t) mientras que el VSi, el GC, y los parámetros P,A,C se calculan a modo de comprobación de los parámetros que recoge el dispositivo de contorno de pulso 9. Estos parámetros se calculan con facilidad mediante el algoritmo que nos muestra la patente de EE.UU. 7.054.679 por parte del microprocesador 10, y se calibran a través de los métodos habituales de la tecnología de contorno de pulso. Esto además sería de utilidad en el caso de que el artefacto u otras circunstancias mostraran la imprecisión del VSi o la imposibilidad de su detección mediante la cardiografía de impedancia.

En la figura 4, otra forma de realización de un sistema de la invención se basa en un sistema de doppler esofágico como es el Deltex™ o el Hemosonic™ 100. Este dispositivo se emplea solo con el paciente bajo anestesia, ya que se introduce por la boca hasta el esófago. Mientras se introduce en el esófago se emplea para crear curvas de calibrado que serán más tarde de utilidad. Cuando la información sobre VSi ya no esté disponible directamente del monitor doppler esofágico tras haber sido retirado, las curvas de calibrado se emplean para calcular VSi cuando el paciente despierte de la anestesia, por ejemplo en la Unidad de cuidados postanestésicos. Estas curvas de calibrado establecen el coeficiente y la constante en la relación lineal entre $[VS/IE]$ y $\exp(1/E-M)$. VSi es sencillamente $[VS/IE]i * IEi$. Esta información puede usarse a su vez para calibrar otros parámetros hemodinámicos como la RVS. E-M se emplea junto con la PAM y el ID a fin de crear un índice clínicamente útil de la PTDVI, siempre que se emplee otro medio complementario como el doppler precordial o el estetoscopio precordial para la medición de IEi y IDi tras haber retirado el dispositivo de doppler esofágico. Esto ha sido visto previamente en la patente de EE.UU. 7.054.679.

Mientras que el paciente está siendo operado o se encuentra sedado en la unidad de cuidados intensivos (UCI), se emplea el dispositivo doppler esofágico 13 para generar VSi e IEi. IDi se aproxima a partir de Ti-IEi, el periodo cardíaco menos el intervalo de eyección. El microprocesador 15 determina la PAMi de ABP(t), obtenido de la línea A o del T-line no invasivo 14. El microprocesador 15 también determina Ti del intervalo entre ondas R consecutivas del ECG 12. Los intervalos E-M también se calculan usando los datos del ECG 12 y la línea A o del T-line no invasivo 14. El microprocesador 15 calcula los parámetros {P,A,C} mediante los algoritmos descritos anteriormente o en la patente de EE.UU. 7.054.679. El visualizador 16 es básicamente idéntico al visualizador 11 y al visualizador 4 en sus funciones entre todas las tres formas de realización preferidas del invento.

Un trabajo reciente de Gunn en 2006 se llevó a cabo mediante el uso de sondas de flujo electromagnético para comprobar la precisión del doppler esofágico y de los métodos de contorno de pulso empleados para determinar VSi (Gunn S.R., Kim, H.K., Harrigan P.W. y Pinsky M.R. Capacidad de las mediciones del contorno de pulso arterial y del doppler de pulso esofágico para estimar cambios rápidos en el gasto ventricular izquierdo. *Intensive Care Med* (2006) 32:1537-46; <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0284-5>). Los autores emplearon un globo inflable en la vena cava inferior para crear series decrecientes linealmente de VSi. Correlacionaron el VSi medido con la sonda de flujo electromagnético, considerado una prueba de referencia, con el doppler esofágico Deltex™ CardioQ™ y los dispositivos de contorno de pulso Pulsion PiCCO®. Repitieron las mediciones con infusiones en estado estacionario de los agentes vasoactivos dobutamina, norepinefrina y nitroprusiato. Cada infusión en estado estacionario de cada uno de los agentes sirvió para situar al perro en una parte muy diferente del espacio hemodinámico, en términos del lugar

geométrico en el vector cartesiano {P,A,C}. Se recogieron datos de 5 perros distintos. De manera significativa, con cada infusión distinta de vasoactivo, el coeficiente de calibrado y la constante cambiaron bastante. Podemos concluir que para el doppler esofágico Deltex™ y el Pulsion PiCCO®, los métodos de contorno de pulso de generar los datos de VSi dependen de un algoritmo cuyo calibrado no es isotrópico con respecto al espacio hemodinámico {P,A,C}.

5 Por el contrario, el algoritmo que nos muestra la patente de EE.UU. 7.054.679 genera datos de VSi cuyas relaciones de calibrado son isotrópicas e invariables con respecto a grandes variaciones en precarga, poscarga y contractilidad. Las relaciones de calibrado, una vez determinadas, persisten a lo largo del tiempo, y hasta bien entrado el periodo perioperativo. Esta isotropía e invariabilidad de calibrado de la medición de VSi con respecto a grandes cambios en {P,A,C} muestra que existe un papel que desempeña el algoritmo descrito en la patente de EE.UU. 7.054.679, que sirve para complementar y hacer más sólidas las determinaciones de VSi por parte de los sistemas de doppler esofágico y de contorno de pulso que hay ahora en el mercado. Estos sistemas existentes basados en la dilución de ión-litio, termodilución y doppler esofágico se usan para calibrar de manera inicial la relación VSi en una parte concreta del espacio {P,A,C}, según la patente de EE.UU. 7.054.679, o el invento actual. Estos sistemas también se emplean para calcular la variación en VSi a lo largo del tiempo, lo que proporciona información útil con respecto a {P,A,C}. Esto se lleva a cabo de una forma que no provoca que el calibrado de la relación de VSi se vea modificado con grandes variaciones en precarga, poscarga o contractilidad.

20 El parámetro VS/IE es una medida útil de contractilidad del miocardio. En el contexto de una prueba de esfuerzo como el protocolo de Bruce o una prueba de esfuerzo por infusión de dobutamina, se trata de una medida útil de la reserva contráctil del miocardio. Es de utilidad el conocer cuanta reserva contráctil de miocardio tiene un paciente, en particular antes de la cirugía. Esto es especialmente útil en el caso de pacientes con historial cardíaco conocido, por ejemplo con enfermedad arterial coronaria, un infarto de miocardio anterior o una enfermedad de válvulas. En las técnicas de vanguardia se usa una fracción de eyección cardíaca para llevar a cabo esta evaluación de contractilidad. La fracción de eyección es sencillamente el volumen sistólico dividido por el volumen telediastólico. La medición se realice mediante infusión radionucleídica en conjunción con un contador de rayos gamma tridimensional, o mediante un ecocardiograma transtorácico bidimensional.

30 Un problema con el uso de la fracción de eyección es que este parámetro variará, dado un nivel de contractilidad de miocardio, dependiendo de la PTDVI y la RVS que se consigan obtener en el momento de medición. Como se muestra anteriormente, el parámetro VS/IE tiene la ventaja de no variar durante una amplia gama de PTDVI y RVS, esto es, en una amplia gama de precarga y poscarga. Puesto que existen nuevas formas no invasivas de medir VS/IE, como por ejemplo la cardiografía de impedancia, resulta una gran mejora en el estado actual de la técnica el medir VS/IE en fase de descanso y/o bajo las condiciones de esfuerzo descritas anteriormente, como parte de la evaluación preanestésica rutinaria del paciente.

40 Intraoperativa y perioperativamente, el VS/IE variará espontáneamente con la necesidad del paciente de homeostasis de perfusión tisular de oxígeno. Empíricamente, existen variaciones debidas a una presión positiva o ventilación espontánea con un periodo igual a la tasa respiratoria. Se determina una media acumulada al calcular la media de un número predeterminado de datos de referencia consecutivos o adyacentes, y el mismo número de datos de referencia se obtiene de forma continua de los datos que se van obteniendo para suavizar la línea de datos. Cuando estas variaciones respiratorias se suman mediante el uso de datos de VS/IE a los que se les ha calculado la media acumulada, aparece un mayor periodo de variación en los ciclos de contractilidad (es decir, un cambio cíclico en los datos de VS/IE de media acumulada SV/IE) del orden de entre 10-100 segundos. Las variaciones son un indicador de los procesos homeostáticos presentes en la autorregulación de la contractilidad del miocardio. Cuando disminuyen o desaparecen, el paciente funciona cerca del punto de descompensación contráctil del miocardio o al borde de la muerte. La medición de la periodicidad de los cambios del VS/IE de forma intraoperativa como se ha visto en el periodo medio de variación, la desviación estándar del periodo de variación, la amplitud de la variación, la desviación estándar de la variación de amplitud así como el valor real de VS/IE, son todos medidores útiles de la función contráctil.

50 La invención no se ve restringida a las formas de realización antes descritas, que pueden ser variadas de múltiples formas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de monitorización de parámetros cardíacos que comprende los siguientes pasos:

Medición no invasiva en un sujeto de una serie de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados, incluyendo la presión arterial media expresada por la PAM, un periodo cardíaco tal y como viene indicado por T, un intervalo de llenado diastólico desde la apertura hasta el cierre de la válvula mitral tal y como viene dado por ID, y un intervalo de eyección tal y como viene dado por IE.

conversión de los parámetros cardíacos no invasivos en una serie de equivalentes cardíacos invasivos, entre ellos la precarga tal como viene indicada por P, la poscarga tal como viene indicada por A y la contractilidad tal como viene indicada por C; y

mostrar un vector que indique un estado hemodinámico

caracterizado por el hecho de que dicha serie de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados medidos de forma no invasiva incluye el volumen sistólico tal y como viene dado por VS,

y por que la conversión se lleva a cabo con crecimiento monotonico y siguiendo la relación de “uno a uno”, así como “en correlación con”, utilizando calibrados antes obtenidos del VS y la PAM y utilizando a $\ln(VS/IE)$ como índice de C.

2. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 donde dicho paso de conversión se lleva a cabo basándose en ecuaciones de conversión predeterminadas, entre las que se incluyen

$$P=k1*[(ID)(PAM)/ \ln(VS/IE)] + c1,$$

$$A= k2*[PAM/(VS/T)] + c2, y$$

$$C= \ln(k3*VS/IE)$$

donde k1, k2, k3, c1, c2 y c3 son constantes de proporcionalidad empíricas.

3. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 o 2 donde dicho paso de conversión se lleva a cabo basándose en ecuaciones de conversión predeterminadas, entre las que se incluyen $\ln(VS/IE) = k4*\ln(dP/dtmax) + c4$, donde k4 y c4 representan el coeficiente empírico y la constante de proporcionalidad lineal, respectivamente, y dP/dtmax es el valor máximo de la primera derivativa de la presión ventricular izquierda tal y como viene dada por P durante la sístole.

4. El método de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que también comprende el paso de mostrar los equivalentes cardíacos invasivos en un espacio de coordenadas tridimensional que viene definido por un primer eje indicador de P, un segundo eje indicador de A y un tercer eje indicador de C.

5. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 4 que también comprende el paso adicional de mostrar un objeto tridimensional que defina una zona segura indicadora de un estado hemodinámico seguro.

6. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 5 donde el primer eje, el segundo eje, el tercer eje y el objeto tridimensional se muestran con un color predeterminado.

7. Método de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que también comprende el paso de mostrar un producto del cruce de vectores entre el vector y un vector predeterminado que indica una cantidad de esfuerzo fisiológico.

8. Método de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que también comprende el paso adicional de determinar un nivel de forma física del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

9. Método de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que también comprende el paso adicional de determinar la gestión de un procedimiento relacionado con la anestesia en el sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

ES 2 357 740 T3

10. Método de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que también comprende el paso adicional de determinar un estado cardíaco anómalo del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

5 11. Sistema para la monitorización de parámetros cardíacos que comprende:

Una unidad de calibrado para el calibrado de un volumen sistólico tal y como viene dado por VS y una presión arterial media tal y como viene dado por PAM de una forma mínimamente invasiva;

10 una unidad de medición de parámetros cardíacos no invasiva conectada a dicha unidad de calibrado para la medición no invasiva en un sujeto de una serie de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados, incluyendo la PAM, un periodo cardíaco tal y como viene dado por T, un intervalo de llenado diastólico desde la apertura hasta el cierre de la válvula mitral tal y como viene dado por ID y un intervalo de eyección tal y como viene dado por IE;

15 una unidad de conversión conectada a dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasiva para convertir los parámetros cardíacos no invasivos en una serie de equivalentes cardíacos invasivos, entre ellos la precarga como viene dada por P, la poscarga como viene dada por A y la contractilidad como viene dada por C; y

20 una unidad de visualización conectada a dicha unidad de conversión para mostrar un vector que indique un estado hemodinámico;

caracterizado por el hecho de que en dicha serie de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados medidos de forma no invasiva está incluido el volumen sistólico tal y como viene dado por VS,

25 y por que la unidad de conversión se configura para convertir los parámetros cardíacos no invasivos en una serie de equivalentes cardíacos invasivos basándose en un crecimiento monotónico y siguiendo la relación de “uno a uno”, así como “en correlación con”, utilizando a $\ln(VS/IE)$ como índice de C.

30 12. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 11 donde dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos también comprende un dispositivo sensor de vibraciones que incluye al menos uno de los siguientes dispositivos: equipo de ultrasonidos doppler, dispositivo de pletismografía óptica y un equipo de fibra óptica.

35 13. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según las reivindicaciones 11 o 12 donde dicha unidad de conversión determina el P, A y C basándose en ecuaciones de conversión predeterminadas, entre las que se incluyen

$$40 \quad P = k_1 * [(ID)(PAM) / \ln(VS/IE)] + c_1,$$

$$A = k_2 * [PAM / (VS/T)] + c_2, \text{ y}$$

$$45 \quad C = \ln(k_3 * VS/IE)$$

donde k_1 , k_2 , k_3 , c_1 , c_2 y c_3 son constantes de proporcionalidad empíricas.

50 14. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-13 donde dicha unidad de conversión se configura para convertir los parámetros cardíacos no invasivos basándose en ecuaciones de conversión predeterminadas, entre las que se incluyen $\ln(VS/IE) = k_4 * \ln(dP/dt_{max}) + c_4$, donde k_4 y c_4 representan el coeficiente empírico y la constante de proporcionalidad lineal, respectivamente, y dP/dt_{max} es el valor máximo de la primera derivativa de la presión ventricular izquierda tal y como viene dada por P durante la sístole.

55 15. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-14 donde dicha unidad de visualización también muestra un objeto tridimensional que define una zona segura indicadora de un estado hemodinámico seguro.

60 16. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-15 donde dicha unidad de visualización muestra el primer eje, el segundo eje, el tercer eje y la zona segura respectivamente en un color predeterminado.

65 17. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-16 donde dicha unidad de visualización también muestra un producto del cruce de vectores entre el vector y un vector predeterminado que indica una cantidad de esfuerzo fisiológico.

ES 2 357 740 T3

18. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-17 que también comprende una unidad de determinación conectada a dicha unidad de conversión para determinar un nivel de forma física del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

5 19. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-18 que también comprende una unidad de determinación conectada a dicha unidad de conversión para determinar la gestión de un procedimiento relacionado con la anestesia en el sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

10 20. Sistema de monitorización de parámetros cardíacos según cualquiera de las reivindicaciones 11-19 que también comprende una unidad de determinación conectada a dicha unidad de conversión para determinar un estado cardíaco anómalo del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG 1

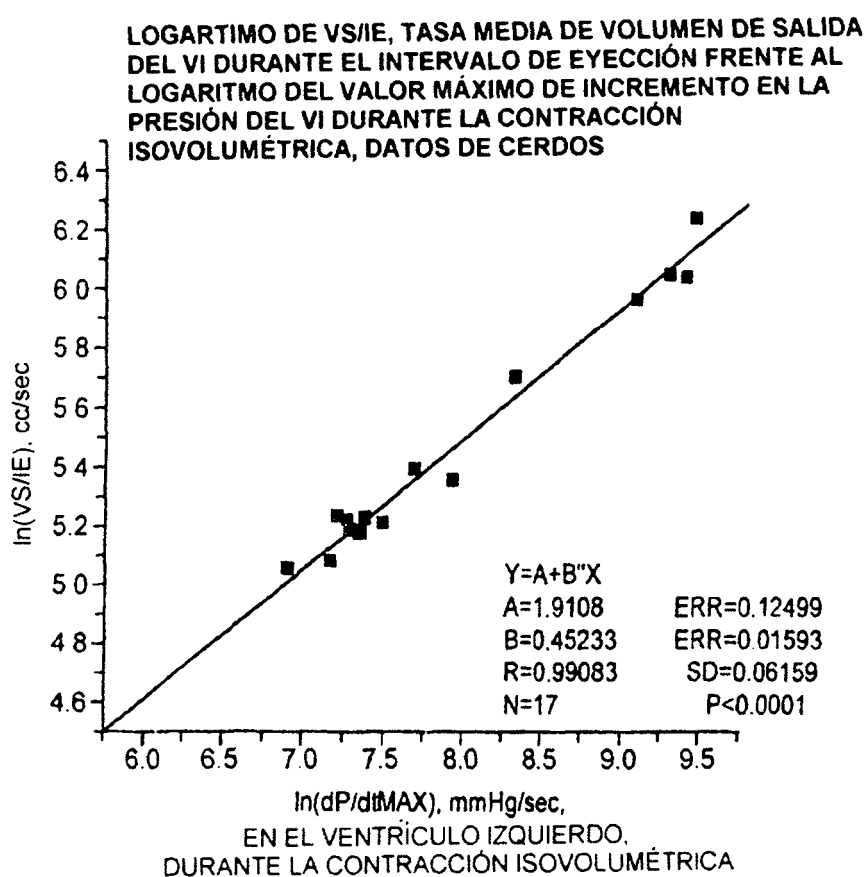


FIG 2

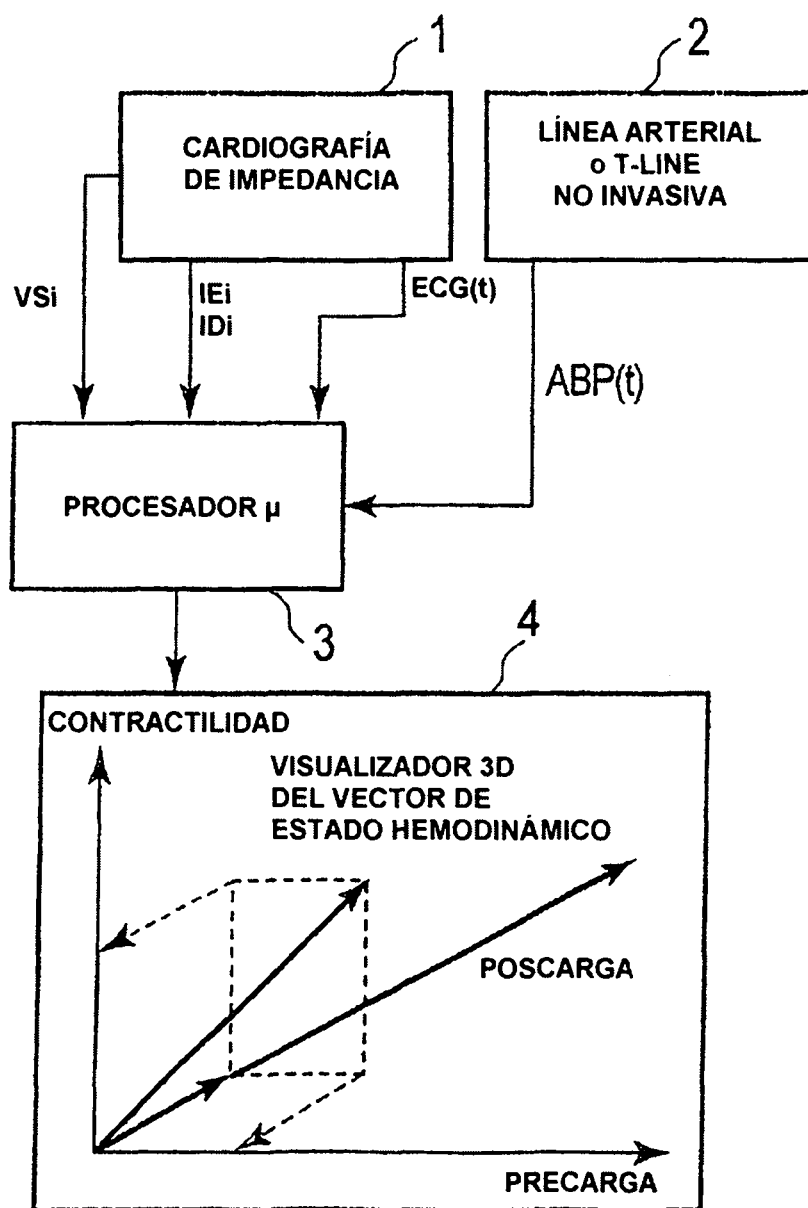


FIG 3

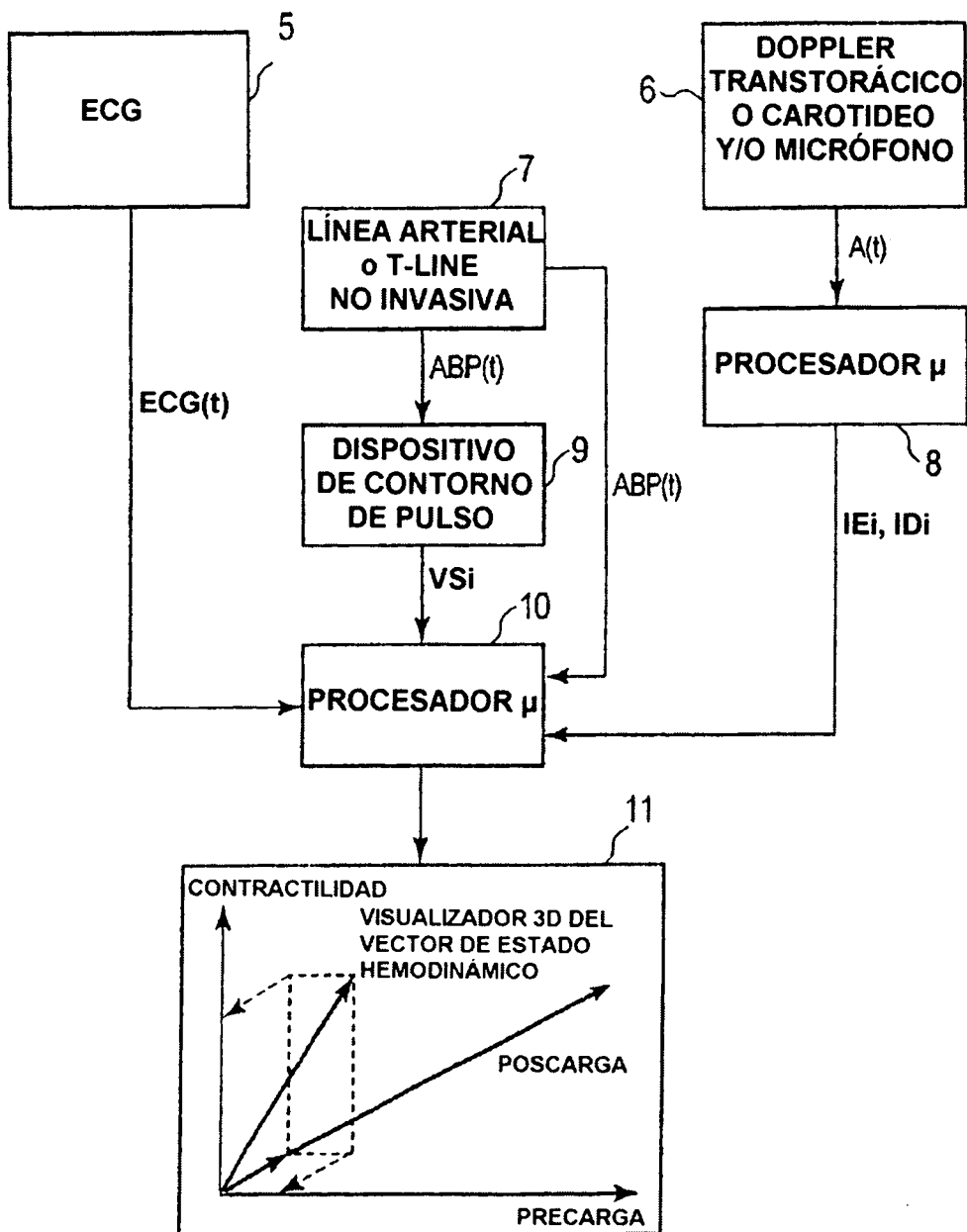


FIG 4

