



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 093**

51 Int. Cl.:
A61B 5/029 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02802529 .4**

96 Fecha de presentación : **31.10.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1441644**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54

Título: **Método y dispositivo no invasivo para el seguimiento de parámetros cardíacos.**

30

Prioridad: **31.10.2001 US 999125**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

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 2 358 093 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.

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

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

10

2. **Descripción del estado de la técnica**

En la actualidad es frecuente el uso de anestesia (drogas que inducen la pérdida de sensación) en operaciones quirúrgicas. La anestesia general provoca generalmente una depresión progresiva del sistema nervioso central y provoca la pérdida de conciencia del paciente. Por el contrario, la anestesia local hace perder la sensación en el área donde se aplica.

15

Por lo general, antes de la operación, el paciente es anestesiado por personal médico especializado (“anestesta”), que administran uno o más líquidos o gases volátiles tales como el óxido de nitrógeno, halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, etc; o bien, fármacos hipnótico-sedantes tales como pentotal, propofol y etomidato que pueden ser administrados por inyección o por infusión intravenosa. Los analgésicos opiáceos como la morfina, el fentanilo o el sufentanil también pueden ser administrados mediante inyección o infusión, a fin de aliviar el dolor al aumentar el umbral del dolor.

20

Algunos de los objetivos de una anestesia general administrada correctamente son los siguientes: en primer lugar, el paciente deberá estar suficientemente anestesiado para que sus movimientos queden bloqueados. Si los movimientos del paciente no están lo suficientemente bloqueados, el paciente podría comenzar a “moverse nerviosamente” (reflejos musculares involuntarios) durante la operación, lo que podría mover u obstaculizar el campo operatorio, que es la zona en la cual se practica una operación. Dicho bloqueo de movimientos trae consigo una parálisis del sistema nervioso central tras haberse dado la supresión de la corteza sensorial. La parálisis afecta en cadena a los ganglios basales, el cerebelo y por último a la médula espinal. La médula, que controla los centros respiratorios, cardíacos y vasomotores, queda deprimida por la anestesia de una forma que depende de la dosis administrada. Cuando la anestesia ha deprimido completamente a la respiración, el anestesta debe ocuparse de ella para el paciente, mediante el uso de una bolsa de goma o bien de un ventilador automático.

25

30

35

En segundo lugar, el paciente debe estar lo suficientemente inconsciente como para no sentir dolor y no ser consciente de la operación. Ha habido pacientes que han entablado una demanda por negligencia médica ya que sintieron dolor durante la operación o fueron conscientes del procedimiento quirúrgico. Una vez que se ha alcanzado la inconsciencia, se pueden administrar potentes relajantes musculares polarizantes y no despolarizantes para asegurarle al cirujano un campo operatorio temporalmente inactivo.

40

En tercer lugar, la anestesia no puede ser administrada en cantidades tales que provocaran una disminución de la presión sanguínea hasta el punto de que el flujo de sangre al cerebro se viera reducido de forma que pudiera darse una isquemia cerebral e hipoxia. El límite peligroso por lo general es por debajo de 50 mmHg en la presión arterial media (PAM). Por ejemplo, si la presión sanguínea fuera demasiado baja durante más de 10 minutos, el paciente podría no volver a recuperar su estado consciente. Esta presión crítica variará con el estado del paciente. En pacientes con hipertensión, por ejemplo, la presión crítica por debajo de la cual pueden surgir lesiones es elevada.

45

Un anestesta experimentado llevaría un seguimiento de las constantes vitales, como la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea del paciente, para determinar si es necesario administrar más o menos anestesia. Habitualmente el anestesta comprueba los ojos del paciente a fin de determinar el grado de dilatación de las pupilas como indicador del nivel de profundidad de la anestesia. A esta profundidad también se le denomina “plano anestésico”. No obstante, existen una serie de problemas relacionados con el hecho de depender tanto del saber hacer y la atención del anestesta. En la práctica moderna, normalmente se tapan los ojos mediante cinta adhesiva para evitar la abrasión o la aparición de úlceras en la córnea del ojo. Puesto que algunas operaciones pueden prolongarse hasta las 10 o 15 horas, la atención de la auxiliar de anestesia o del anestesta puede flaquear o fallar. Es por lo tanto importante proporcionar un método sencillo para monitorizar el estado del sistema cardiovascular del paciente.

55

60

El estado de rendimiento del sistema cardiovascular se puede describir en términos de parámetros hemodinámicos. Uno de esos parámetros es el gasto cardíaco (GC). Se ha invertido mucho esfuerzo en métodos no invasivos para medir el GC. (Véase Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D.: “Evaluación clínica de la monitorización no invasiva del flujo sanguíneo aórtico (FSA) mediante un dispositivo de eco-doppler transesofágico”, *Anesthesiology* 1998; V89 No. 3A: A953; Wallace, A.W., M.D, Ph.D., et. al.: “Monitor de gasto cardíaco endotraqueal”, *Anesthesiology* 2000; 92: 178-79.) Pero el gasto cardíaco es tan solo un parámetro resumen o un resultado común final de muchos posibles estados hemodinámicos. En la práctica clínica, la administración de fluidos y la terapia por infusión de drogas vasoactivas no se lleva a cabo con la intención de cambiar el GC *per se*. Más bien están dirigidas a los parámetros que componen el

65

ES 2 358 093 T3

GC, tales como la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS). La relación entre la FC, el VS y el GC viene dada por

$$5 \quad GC=FC[VS] \quad \text{Ec. 1}$$

El VS, a su vez, es una función de tres parámetros constituyentes. La precarga (P) mide la “tensión” en el músculo cardiovascular en la diástole final. La poscarga (A) mide la “resistencia” a la salida de sangre del ventrículo izquierdo. La contractilidad (C) mide la tasa de incremento en el “esfuerzo” del músculo cardiovascular. VS se incrementa cuando P y C aumentan, y disminuye cuando A aumenta. (Véase Braunwald, E., M.D., ed.: “Enfermedad del corazón, un libro de texto de medicina cardiovascular”, cuarta edición, Filadelfia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 420). En otras palabras, la siguiente relación se mantiene.

$$15 \quad VS=f(P,A,C) \quad \text{Ec. 2}$$

donde $f()$ es una función predeterminada.

Una forma de abordar la ec. 2 es entender que VS es una función de un vector en un espacio tridimensional. Este vector es sencillamente (P, A, C). Los ejes del espacio vectorial son perpendiculares entre sí e incluyen P, A y C. Por la Ec. 1, el GC es linealmente proporcional al VS por el factor de FC. Por consiguiente podemos comprender que la FC es escalar y opera en un vector en un espacio vectorial tridimensional y hemodinámico H. Al sustituir la Ec. 2 en la Ec. 1, tenemos

$$25 \quad GC=FC[f(P,A,C)] \quad \text{Ec. 3}$$

Cualquier estado hemodinámico posible en un sistema dado está representado por un único punto en el espacio (P, A, C) y su escalar viene dado por la FC. Existe un subconjunto de puntos dentro de H que son compatibles con la vida. El sujeto es un subespacio vectorial hemodinámico y fisiológico al que podemos llamar P. P está totalmente contenido en H. Si podemos localizar la posición del vector hemodinámico en este espacio vectorial, es decir, seguir su trayectoria, podremos disponer de un conocimiento bastante completo sobre los efectos de la terapia farmacológica y de fluidos durante el periodo perioperativo. Podemos ajustar los fluidos y diuréticos, vasoconstrictores y reductores de poscarga, anestésicos, inótrpos e inótrpos negativos con respecto a un cambio de posición del vector y su proyección relativa en cada uno de los tres ejes perpendiculares entre sí.

La precarga, la poscarga y la contractilidad han sido tradicionalmente calculadas mediante métodos invasivos. La precarga ha sido aproximada mediante la presión de cuña capilar pulmonar (PCWP), que se mide mediante un catéter con punta de globo de arteria pulmonar Swan-Ganz que se mete a presión en la circulación de la arteria pulmonar. La precarga también ha sido aproximada midiendo la superficie de la imagen del ventrículo izquierdo en telediástole a través de una ecocardiografía bidimensional. La poscarga ha sido aproximada mediante el catéter Swan-Ganz para llevar a cabo mediciones del gasto cardíaco por termodilución, así como mediciones de la presión arterial media (PAM) y la presión venosa central (PVC) a fin de calcular la resistencia vascular sistémica. Esto se realiza en analogía con la ley de Ohm sobre la resistencia eléctrica. En la práctica médica, la contractilidad es aproximada como la fracción de eyección cardíaca. Esto precisa los métodos propios de la medicina nuclear o de la ecocardiografía bidimensional. Asimismo, la contractilidad puede ser aproximada como la máxima tasa de subida de la presión del ventrículo izquierdo (P) en la sístole. Esto es solamente el máximo valor de la primera derivada de presión con respecto al tiempo durante la eyección sistólica, es decir, la aproximación es $dp/dt \max$. (Véase Braunwald, E., M.D., ed.: “Enfermedad del corazón, un libro de texto de medicina cardiovascular”, cuarta edición, Filadelfia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 431.) La medición de $dp/dt \max$ precisa del cateterismo del ventrículo izquierdo. Este peligroso y arritmogénico procedimiento normalmente se reserva para llevarse a cabo solo en el laboratorio de cateterismo cardíaco.

Los catéteres Swan-Ganz son invasivos, y la invasión da pie a que se produzcan daños. La mayoría de los médicos experimentados entienden este hecho de una forma visceral. La rotura de la arteria pulmonar, el hemoneumotórax, los infartos pulmonares, la endocarditis bacteriana, la trombosis venosa profunda, y el bloqueo intraventricular son solo algunas de las complicaciones más conocidas que resultan del uso de este aparato. Algunos autores han abogado por un moratorio en su uso, pensando que los riesgos son mayores que los beneficios. (Véase Connors, A.F. Jr., M.D., et. al.: “La efectividad del cateterismo correcto de corazón en el cuidado inicial de los pacientes en estado crítico”, *J. Amer. Med. Assn.*, 1996; 276:889-897; Dalen, J.E., Bone R.C.: “¿Es hora de dejar a un lado el catéter pulmonar?”, *J. Amer. Med. Assn.*, 1996; 276:916-8). Los dispositivos de ecocardiografía transesofágica tienen un precio prohibitivo. También requieren de un personal con conocimiento especializado de interpretación de imágenes. Además siguen siendo invasivos, aunque mínimamente. Igualmente, los métodos de medicina nuclear son caros, y precisan de un ciclotrón que produzca radiofármacos específicos así como de personal con conocimiento especializado de interpretación de imágenes. Además, las fracciones de eyección nuclear no pueden llevarse a cabo continuamente y a tiempo real. Pueden emplearse para calcular la función cardíaca inicial, pero no para regular la terapia de fluidos y las infusiones de drogas en cada momento.

Han surgido nuevos avances tecnológicos, como por ejemplo el dispositivo Hemosonic de Arrow International. (Véase Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D.: "Evaluación clínica de la monitorización no invasiva del flujo sanguíneo aórtico (FSA) mediante un dispositivo de eco-doppler transesofágico", *Anesthesiology* 1998; V89 No. 3A: A953.) Este dispositivo mínimamente invasivo emplea un doppler transesofágico que se coloca en el esófago y una ecocardiografía de modo-A monodimensional. El doppler mide la velocidad de la sangre en la aorta descendente mientras que el ultrasonido de modo A se emplea para medir el diámetro de la aorta descendente a tiempo real. Al integrar la velocidad de sangre multiplicándola por el diámetro de la aorta durante el intervalo de eyección conseguimos el volumen sistólico. Al multiplicar el volumen sistólico por la frecuencia cardíaca obtenemos el gasto cardíaco. Al dividir el gasto cardíaco por la presión arterial media obtenemos la resistencia vascular sistémica. Si medimos el pico de aceleración de la sangre tenemos la contractilidad. Puesto que el dispositivo mide el flujo sanguíneo en la aorta descendente, ignora el flujo sanguíneo que llega a la cabeza y a ambos brazos. Así, pasa por alto en torno al 30% del gasto cardíaco total y no sirve para medir la precarga. Puesto que el dispositivo se ubica en el esófago torácico, no puede usarse en personas conscientes.

En el WO 92/06633 se aborda un aparato para la medición del volumen sistólico/gasto cardíaco, que incluye un transductor para la medición de la forma de la onda de presión sanguínea arterial, un digitalizador para digitalizar la señal analógica que genera el transductor, y un procesador de señal digital para determinar el tiempo de eyección y la frecuencia cardíaca. El sistema de circuitos determina el gasto cardíaco por medio del tiempo de eyección, la frecuencia cardíaca, la superficie del cuerpo y la edad del paciente. La medida del gasto cardíaco aparece en un medidor.

Si fuera posible la aproximación de la precarga, la poscarga y la contractilidad mediante el uso de medios o equipos no invasivos que ya estuvieran presentes en todos los sitios y a un precio relativamente barato, muchos pacientes con los que no se emplea en la actualidad monitorizaciones invasivas y equipos de ecocardiografía bidimensional se podrían beneficiar de la monitorización hemodinámica sin sus costes y riesgos elevados. Esta posibilidad incluiría a muchos pacientes pediátricos, renales, embarazadas, así como a pacientes cardíacos que se fueran a someter a cirugía no cardíaca. La monitorización hemodinámica no invasiva antes descrita realizada latido tras latido representaría una gran mejora en la tecnología de vanguardia, que se traduciría en reducciones significativas en el coste de los tratamientos y en la morbilidad perioperativa.

Existe la necesidad de contar con una medición no invasiva a bajo coste y de poco riesgo para el paciente con la que ajustar un gran abanico de administraciones e infusiones de fármacos de apoyo cardiovascular, a fin de optimizar el estado de pacientes con una gran variedad de estados cardiovasculares, dentro de los límites de dichos estados y enfermedades. Debido a su carácter de bajo coste y poco riesgo asociado, debería hacer posible la monitorización clínica no invasiva de una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, en la sala de operaciones y en la unidad de cuidados intensivos, así como en ubicaciones distintas a estas. Serviría para que los médicos pudieran detectar y cuantificar las causas constituyentes de descompensaciones agudas en enfermedades cardiovasculares crónicas, y usaran esta información para modificar las terapias de tal forma que se evitaran frecuentes y costosos periodos de hospitalización.

Por consiguiente existe una necesidad de proporcionar aparatos y métodos para la obtención de información a tiempo real de una manera continua y precisa relacionada con el gasto cardíaco en la forma de flujo de volumen de sangre, basándose en mediciones no invasivas. También existe la necesidad de proporcionar aparatos y métodos asociados para la monitorización del gasto cardíaco que redundaran en una probabilidad más reducida de que se dieran eventos catastróficos no detectados. Asimismo hay una necesidad de proporcionar un método para la monitorización del gasto cardíaco con el que se eliminara el riesgo de infección o se redujera significativamente.

Por lo tanto, la presente invención tiene como uno de sus objetivos el proporcionar dispositivos y métodos para detectar, evaluar el ritmo cardíaco, clasificar y diagnosticar una gran variedad de estados vasculares y arrítmicos.

Otro objetivo de la presente invención es el de proporcionar dispositivos y métodos para la monitorización no invasiva del estado hemodinámico de un paciente así como el de facilitar información aproximada sobre la precarga, la poscarga y la contractilidad.

Debe tenerse en cuenta que el ámbito de este invento no es sencillamente el campo de la anestesia, sino la totalidad de la medicina, incluidas las consultas externas, la medicina ambulatoria y la de cuidados intensivos. Así, por ejemplo, da solución al problema de optimizar la administración de fluidos y el uso de diuréticos e inótrpos (como la digital) y de reductores de poscarga, como el vasodilatador Captopril, en pacientes con fallo cardíaco congestivo (CHF). Con demasiado poco fluido el gasto cardíaco resulta insuficiente para perfundir órganos vitales, como el cerebro, el corazón, y los riñones, lo que supone el fallo orgánico y la muerte. Con demasiado fluido la capacidad de bombeo del ventrículo izquierdo del corazón se ve desbordado, lo que provoca que el fluido retroceda y se introduzca en los pulmones, constituyendo una barrera de difusión para la oxigenación. El fluido que inunda los pulmones tiene como consecuencia que el paciente se ahogue. Bajo esta circunstancia, los pacientes deben ser hospitalizados, entubados y ventilados en una UCI. Al ajustar la dosis de diuréticos tomando como referencia la precarga, o su equivalente, al ajustar la dosis de la digital con referencia a la contractilidad, y al ajustar la dosis de Captotril con referencia a la RVS o su equivalente, se puede mantener a alguien con CHF fuera del hospital durante más tiempo, con el consiguiente ahorro en dinero y dolor.

Resumen de la invención

En su primer aspecto, la invención en cuestión proporciona un método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 1.

5

En su segundo aspecto, la invención en cuestión proporciona un sistema de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 30.

En otro aspecto más, se aborda un sistema para la actualización de dispositivos de medición de parámetros cardíacos no invasivos ya existentes a fin de generar su equivalente cardíaco invasivo. El sistema para la actualización de dispositivos de medición de parámetros cardíacos no invasivos ya existentes incluye: una unidad interfaz para la obtención de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados de un sujeto a partir de los dispositivos de monitorización cardíaca no invasivos ya existentes; y una unidad de conversión conectada a la unidad interfaz para la conversión de los parámetros cardíacos no invasivos en una multitud de equivalentes cardíacos invasivos basándose en una serie de ecuaciones de conversión predeterminadas.

10
15

En otro de sus aspectos, se aborda un método para determinar la contractilidad cardíaca de un paciente. El método de determinar la contractilidad cardíaca del paciente comprende los siguientes pasos: medición no invasiva del electrocardiograma del paciente contando con una onda eléctrica predeterminada; determinación de un primer punto contando con un mínimo dentro de un ciclo cardíaco predeterminado basado en la onda eléctrica predeterminada; medición no invasiva de la presión arterial del paciente con respecto al tiempo; determinación de un segundo punto en el ciclo cardíaco predeterminado cuando una segunda derivativa de una función fisiológica predeterminada con respecto al tiempo alcanza el máximo; y obtención de la contractilidad cardíaca basándose en el primer y el segundo punto.

20

En otro de sus aspectos, se aborda un sistema para determinar la contractilidad cardíaca de un paciente. El sistema para determinar la contractilidad cardíaca de un paciente comprende: una unidad de electrocardiograma para la medición no invasiva del ECG del paciente contando con una onda eléctrica predeterminada; una unidad de medición de la presión arterial del paciente con respecto al tiempo; y una unidad de determinación conectada a la unidad de electrocardiograma y a la unidad de medición de presión arterial para la determinación de un primer punto contando con un mínimo dentro de un ciclo cardíaco predeterminado basado en la onda eléctrica predeterminada y para la determinación de un segundo punto en el ciclo cardíaco predeterminado cuando una segunda derivativa de una función fisiológica predeterminada con respecto al tiempo alcanza el máximo basándose en la presión arterial del paciente, donde la unidad de determinación obtiene la contractilidad cardíaca basándose en el primer y el segundo punto.

25
30

En otro aspecto más, se aborda un método de monitorización de un evento isquémico. El método de monitorización del evento isquémico incluye los siguientes pasos: medición no invasiva de una multitud de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados de un sujeto; y la conversión de los parámetros cardíacos no invasivos en un único equivalente cardíaco invasivo indicativo del evento isquémico basándose en una ecuación de conversión predeterminada.

35

En otro aspecto más, se aborda un sistema para la monitorización de un evento isquémico. El sistema para la monitorización del evento isquémico comprende: una unidad de medición para la medición no invasiva de una multitud de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados de un sujeto; y una unidad de conversión conectada a la unidad de medición para la conversión de los parámetros cardíacos no invasivos en un único equivalente cardíaco invasivo indicativo del evento isquémico basándose en una ecuación de conversión predeterminada.

40
45**Breve descripción de las ilustraciones**

La ilustración 1 es un diagrama que muestra una realización preferente del dispositivo para la monitorización no invasiva de los parámetros cardíacos de un paciente de acuerdo con la presente invención.

50

La ilustración 2 es un diagrama que muestra la primera realización del visualizador de un estado hemodinámico de acuerdo con la presente invención.

La ilustración 3A es un diagrama que muestra la segunda realización del visualizador de un estado hemodinámico de acuerdo con la presente invención.

55

La ilustración 3B es un diagrama que muestra la tercera realización del visualizador de un estado hemodinámico de acuerdo con la presente invención.

60

La ilustración 4A es un diagrama que muestra un sistema para la realización de telemedicina.

La ilustración 4B también es un diagrama que muestra un sistema para la realización de telemedicina.

La ilustración 5 es un gráfico que muestra un espacio vectorial hemodinámico invasivo para un primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

65

La ilustración 6 es un gráfico que muestra un espacio vectorial hemodinámico no invasivo para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

ES 2 358 093 T3

La ilustración 7 es un gráfico que muestra un espacio vectorial hemodinámico invasivo para un segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

5 La ilustración 8 es un gráfico que muestra un espacio vectorial hemodinámico no invasivo para el segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

La ilustración 9 es un gráfico que muestra un intervalo (Q-A''max) frente a uno (Q-A) para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

10 La ilustración 10 es un gráfico que muestra una tasa de salida media del intervalo de eyección del ventrículo izquierdo como función del intervalo E-M para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

15 La ilustración 11 es un gráfico que muestra una tasa de salida media del intervalo de eyección del ventrículo izquierdo como función del intervalo E-M para el segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

20 La ilustración 12 es un gráfico que muestra el volumen sistólico como función del intervalo de eyección y del intervalo E-M para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

La ilustración 13 es un gráfico que muestra el volumen sistólico como función del intervalo de eyección y del intervalo E-M para el segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

25 La ilustración 14 es un gráfico que muestra la tasa de salida sistólica media frente a la contractilidad para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

La ilustración 15 es un gráfico que muestra la tasa de salida sistólica media frente a la contractilidad para el segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

30 La ilustración 16 es un gráfico que muestra $1/(Q-A''max)$ para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

La ilustración 17 es un gráfico que muestra $1/(Q-A''max)$ para el segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

35 La ilustración 18 es un gráfico que muestra $[(\text{intervalo de eyección}) * (\text{presión arterial media}) * (Q-A''max)]$ como función de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

40 La ilustración 19 es un gráfico que muestra $[(\text{intervalo de eyección}) * (\text{presión arterial media}) * (Q-A''max)]$ como función de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo para el segundo sujeto (experimentos 5-15) de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

45 La ilustración 20 es un gráfico que muestra $[(\text{intervalo de eyección}) * (\text{presión arterial media}) * (Q-A''max)]$ como función de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo para el segundo sujeto (experimentos 1-4) de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

50 La ilustración 21 es un gráfico que muestra $[(\text{intervalo de eyección}) * (\text{presión arterial media}) * (Q-A''max)]$ como función de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo para el segundo sujeto (todos los experimentos) de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

La ilustración 22 es un gráfico que muestra $[(\text{presión arterial media}) * (Q-A''max)]$ como función de la resistencia vascular sistémica para el primer sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

55 La ilustración 23 es un gráfico que muestra $[(\text{presión arterial media}) * (Q-A''max)]$ como función de la resistencia vascular sistémica para el segundo sujeto de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

La ilustración 24 es un gráfico que muestra la relación sigmoideal entre el intervalo de llenado (T-IE) y la PTDVI para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

60 La ilustración 25 es un gráfico que muestra la relación sigmoideal entre el intervalo de llenado (T-IE) y la PTDVI para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

65 La ilustración 26 es un gráfico que muestra la PTDVI en términos de periodo, IE, PAMc y Q-A''max para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

La ilustración 27 es un gráfico que muestra la PTDVI en términos de periodo, IE, PAMc y Q-A''max para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

ES 2 358 093 T3

La ilustración 28 es un gráfico que muestra la relación lineal entre $(T-IE)*PAM*(Q-A''max)$ y $exp(PTDVI)$ para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

5 La ilustración 29 es un gráfico que muestra la relación lineal entre $(T-IE)*PAM*(Q-A''max)$ y $exp(PTDVI)$ para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

La ilustración 30 es un gráfico que muestra la RVSc en términos de PAMc y $Q-A''max$ para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

10 La ilustración 31 es un gráfico que muestra la RVSc en términos de PAMc y $Q-A''max$ para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

15 La ilustración 32 es un gráfico que muestra un espacio vectorial hemodinámico invasivo para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

La ilustración 33 es un gráfico que muestra un espacio vectorial hemodinámico no invasivo para el primer sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

20 La ilustración 34 es un gráfico que muestra una primera realización de un espacio vectorial hemodinámico invasivo para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

La ilustración 35 es un gráfico que muestra una primera realización de un espacio vectorial hemodinámico no invasivo para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

25 La ilustración 36 es un gráfico que muestra una segunda realización del espacio vectorial hemodinámico invasivo para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

30 La ilustración 37 es un gráfico que muestra una segunda realización del espacio vectorial hemodinámico no invasivo para el segundo sujeto de acuerdo con la segunda realización de la presente invención.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

35 La presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI), la resistencia vascular sistémica (RVS) y la tasa máxima de subida de la presión del ventrículo izquierdo ($dp/dtmax$) son índices clínicamente útiles y equivalentes cardíacos invasivos o aproximaciones a la precarga, poscarga y contractilidad respectivamente. Incluso aunque estas parejas respectivas de parámetros cardíacos no son perfectamente lineales entre sí, sí que incrementan monótonicamente la una respecto de la otra. Por lo tanto, PTDVI, RVS y $dp/dtmax$ también son parámetros cardíacos que responden a fármacos cardíacos tales como fluidos y diuréticos, vasoconstrictores y reductores de poscarga, anestésicos, inótropos e inótropos negativos. Precisamente este es el motivo por el que el personal clínico puede confiar en la PTDVI, RVS y $dp/dtmax$ a la hora de administrar la dosis adecuada de medicinas que controlen estos parámetros y por lo tanto para ajustar el estado hemodinámico del paciente.

45 Asimismo, es un principio aceptado de la fisiología el que hay cuatro parámetros que proporcionan una descripción completa del estado funcional del corazón. Se trata de la frecuencia cardíaca, la PTDVI, la RVS y la $dp/dtmax$. (Véase Braunwald, E., M.D., ed.: "Enfermedad del corazón, un libro de texto de medicina cardiovascular", cuarta edición, Filadelfia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 374-82.) Los tres últimos de estos parámetros, los que determinan el volumen sistólico, han sido generalmente obtenidos a costa de la invasión del paciente.

50 Al llevar a cabo las sustituciones adecuadas para la precarga, la poscarga y la contractilidad, podemos reescribir las ec. 2 y 3 respectivamente como:

$$VS=f(PTDVI, RVS, dp/dtmax) \quad \text{Ec. 4, y}$$

55 $GC=FC[f(PTDVI, RVS, dp/dtmax)] \quad \text{Ec. 5}$

60 Por lo tanto, el estado de un sistema hemodinámico queda descrito de manera sustancial basándose en los cuatro parámetros anteriores. Tres de estos parámetros constituyen un vector en un espacio vectorial tridimensional H' . Los ejes de H' son PTDVI, RVS y $dp/dtmax$ con sus unidades pertinentes. Una función "f" de este vector determina el volumen sistólico, VS. El cuarto parámetro, la frecuencia cardíaca FC opera linealmente como un escalar del vector para determinar el gasto cardíaco, GC.

65 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método no invasivo de monitorización de una primera variedad de parámetros cardíacos de un paciente sensibles a medicinas, midiendo de manera no invasiva una segunda variedad de parámetros cardíacos y convirtiendo la segunda variedad de parámetros cardíacos en la primera variedad de parámetros cardíacos que son directamente sensibles a medicinas externas.

En una forma de realización preferida de la presente invención, la primera variedad de parámetros cardíacos son PTDVI, RVS y dp/dt_{max} , que son directamente sensibles a fármacos cardíacos tales como fluidos y diuréticos, vasoconstrictores y reductores de poscarga, anestésicos, inótrpos e inótrpos negativos. Es preferible que en la primera variedad de parámetros cardíacos también se incluya la frecuencia cardíaca (FC). La segunda variedad de parámetros cardíacos se mide directamente de forma no invasiva mediante el uso de la instrumentación adecuada. La segunda variedad de parámetros medidos de forma no invasiva incluye la presión arterial media (PAM), el intervalo de eyección (IE) y el intervalo eléctrico-mecánico (E-M). Es preferible que en la segunda variedad de parámetros cardíacos también se incluya la frecuencia cardíaca (FC), que junto con la PAM, IE y E-M proporcione de una forma sustancial una descripción completa del estado funcional del corazón.

IE es el intervalo de tiempo durante el cual transcurre la eyección sistólica. Comienza cuando se abre la válvula aórtica y finaliza cuando se cierra. Si un dispositivo doppler normal se sitúa sobre la incisura yugular del esternón, cerca de la aorta ascendente, al inspeccionar la frecuencia con respecto a la curva de tiempo se obtendrá el IE. Asimismo, puesto que el tiempo que transcurre entre el cierre de la válvula mitral y la apertura de la válvula aórtica en sístole es corto en comparación con el intervalo de eyección, el intervalo entre el primer sonido del corazón y el segundo medido por medio de un estetoscopio o un fonocardiograma es una opción útil para aproximarse al IE.

E-M viene definido por el tiempo transcurrido entre dos eventos específicos, un evento eléctrico y uno mecánico. El evento eléctrico es un evento detectable en el ECG, que inicia la contracción ventricular. El evento eléctrico puede ser la onda Q, la onda R o la onda S. En cada caso, Q, R o S vienen definidos como un punto en el tiempo en el cual la onda Q, la onda R o la onda S respectivamente alcanza un punto en concreto como por ejemplo un máximo, un mínimo u otro punto predeterminado de la onda. Este evento puede ser opcionalmente un pico de ritmicidad ventricular.

En algunas arritmias, como una taquicardia ventricular con pulso, NO hay onda Q (ni onda R ni onda S). Por lo tanto, otra realización de "E" del intervalo E-M es mirar a la forma de la onda del ECG que define la despolarización ventricular, diferenciarla dos veces con respecto al tiempo, y definir el punto en el tiempo en el cual la onda de despolarización eléctrica se acelera al máximo como "E". Esto permitiría dar una definición de un intervalo E-M en aquellos casos en los que no hay una onda Q, R o S reconocible, es decir, cuando el paciente está agonizando. Por ejemplo, en una taquicardia ventricular, la forma de la onda tiene el aspecto de una onda senoidal rápida. Esta otra realización de "E" también resulta ser un método más preciso desde el punto de vista práctico de determinar E-M al definir "E" de manera más precisa, dentro de tolerancias más estrechas. El objetivo principal es encontrar y definir de forma precisa un momento fisiológico idéntico en todos los ciclos posibles de despolarización ventricular del ECG, que serán después comparados entre sí a fin de crear intervalos E-M de uso consistente.

El evento mecánico es una consecuencia palpable de la contracción ventricular. Está relacionado con el evento eléctrico y se produce tras este. El movimiento hacia arriba de la señal arterial de un catéter arterial permanente puede ser considerado evento mecánico, así como el instante en el cual la aceleración de la señal de presión arterial llega al máximo. En otras palabras, un evento mecánico sucede en el instante del valor máximo de la segunda derivativa de presión con respecto al tiempo. Si la presión sanguínea arterial (PSA) viene dada por $A(t)$, entonces el evento mecánico viene dado por $A''(t)_{max}$ o A''_{max} , por mor de la simplicidad. Por lo tanto, en una realización, el intervalo E-M (E-M) también puede ser definido como $Q-A''_{max}$, $R-A''_{max}$ o $S-A''_{max}$.

Si colocamos un dispositivo doppler sobre una arteria principal como puede ser la aorta torácica ascendente junto a la incisura del esternón, entonces el instante de subida de velocidad de flujo al comienzo de la sístole puede ser considerado evento mecánico. Si el flujo detectado por el doppler viene dado por $F(t)$, en ese caso el instante en el que la aceleración del flujo es máxima o $F''(t)_{max}$ es también un evento mecánico útil. Por lo tanto, en otra realización, el intervalo E-M (E-M) viene definido como $Q-F''(t)_{max}$, $R-F''(t)_{max}$ o $S-F''(t)_{max}$.

También se puede obtener un evento mecánico de utilidad del movimiento hacia arriba de la curva del dispositivo de pletismografía óptica obtenida mediante un oxímetro de pulso colocado en un dedo de la mano o del pie del paciente, o bien en su nariz o lóbulo de la oreja. Igualmente, el instante de máxima aceleración de la curva del dispositivo de pletismografía (PM(t)) es un evento mecánico clínicamente útil. En una realización, el evento mecánico viene definido como el instante en el que la curva PM(t) alcanza un mínimo antes de la detección del flujo. El evento mecánico viene también definido como el instante en el que la curva PM(t) acelera al máximo hacia arriba al tiempo que el flujo se vuelve rápido. Al diferenciar la curva PM(t) dos veces con respecto al tiempo obtenemos el $PM''(t)$. El instante en el que $PM''(t)$ alcanza un valor máximo, al seguir la onda Q (o sus sustitutos) define un intervalo $Q-PM''(t)_{max}$, que es otra realización más del intervalo E-M (E-M).

El comienzo del primer sonido del corazón, que representa el cierre de la válvula mitral, sirve igualmente como una opción de evento mecánico útil. A modo de opción, el instante de amplitud máxima del primer sonido del corazón también puede emplearse como evento mecánico. Con respecto a la invención actual no tiene mucha importancia el evento que se emplee para definir el intervalo E-M. A modo de analogía, el intervalo E-M es como el intervalo de tiempo que transcurre entre el relámpago y el trueno. Lo único que importa es emplear el mismo de manera consistente al realizar juicios comparativos.

Mediante un sensor fisiológico desarrollado en Empirical Technologies Corp se detecta un evento mecánico concreto con el que definir el intervalo E-M. Este aparato emplea un dispositivo de fibra óptica que se asienta sobre la

arteria radial y vibra con la llegada de la onda de pulso. La vibración del elemento de fibra óptica debido a la onda de pulso arterial afecta a la transmisión de un halo de luz en el interior.

5 Otra forma de realización detecta el evento mecánico al ubicar un dispositivo de sismometría por fibra óptica sobre una arteria grande para medir el desplazamiento de la pared arterial transversalmente al sentido del flujo sanguíneo. El desplazamiento de la pared arterial transversalmente al sentido del flujo sanguíneo con respecto al tiempo t viene definido como $TD(t)$. Por analogía, un intervalo E-M viene definido como $Q-TD''(t)_{max}$. $TD''(t)_{max}$ es el tiempo cuando $TD''(t)$, que es la doble diferencia de $TD(t)$, alcanza su valor máximo.

10 A través del intervalo entre el valle de la onda Q del ECG y el movimiento hacia arriba de la onda de presión arterial en una arteria principal, el intervalo Q-A (un tipo de intervalo E-M), la cuantificación de la contractilidad de miocardio se describió por primera vez en una carta al editor de The Lancet escrita por Jackson en 1974. (Véase Jackson, D.M., M.D., "Una técnica sencilla y no invasiva para la medición de la contractilidad cardíaca", [carta]. Lancet 1974; ii: 1457.) A través de voluntarios humanos, trazó la disminución en el intervalo Q-A desde el valor
15 inicial a intervalos de un minuto, mientras inyectaba isoproteranol. Cuando la infusión llegó al equilibrio, describió una disminución lineal en el intervalo Q-A con respecto al tiempo. A continuación dobló la dosis de la infusión y obtuvo una disminución lineal más en el intervalo Q-A con respecto al tiempo. Como dato interesante, con la dosis más baja de infusión de isoproteranol, el intervalo QA disminuyó significativamente en comparación con el valor inicial, mientras que la frecuencia cardíaca varió relativamente poco. Este hecho demostró que la disminución en el intervalo
20 Q-A se debía a un incremento en el estado inotrópico del miocardio y no a un incremento en la frecuencia cardíaca. También describió una correlación positiva entre dp/dt_{max} y la disminución en el intervalo Q-A en perros beagle anestesiados con catéteres en sus ventrículos izquierdos firmó esta correlación por medio de cinco agentes diferentes, todos los cuales con un efecto sobre el estado inotrópico del miocardio: tiopental, calcio, isoproteranol, norepinefrina y digital.

25 En otra carta al editor de The Lancet dos meses más tarde, Rodbard (véase Rodbard, S.: "Medición de la contractilidad cardíaca", [carta]. Lancet 1975; I: 406-7) señaló que había empleado el enfoque de Jackson durante al menos una década antes, en concreto en el diagnóstico y la evaluación de hipertiroidismo y estados de hipertiroidismo. Rodbard describió la medición del intervalo de la onda Q al sonido Korotkoff a través de una arteria principal, el intervalo Q-Korotkoff (intervalo Q-K), así como mediante el uso de un dispositivo de ultrasonidos doppler situado en una arteria principal la generación de un cambio de frecuencia doppler con respecto a curva de tiempo ($D(t)$) para medir el intervalo Q-D(t) (o el intervalo Q-D).

30 Por el contrario, de acuerdo con la presente invención, hay un evento mecánico más preferido definido por $D''(t)_{max}$, el tiempo t en el cual $D''(t)$ alcanza su valor máximo siguiendo el pico de la onda Q o su sustituto. De igual forma, $D''(t)$ se deriva de diferenciar $D(t)$ dos veces con respecto al tiempo t .

En general, al diferenciar una función fisiológica M como $A(t)$, $PM(t)$, $F(t)$, $TD(t)$ o $D(t)$ dos veces para obtener el tiempo de un evento mecánico útil, se consigue una mayor precisión de E-M. En una realización preferente, el evento mecánico de E-M viene definido como $E-M''_{max}$, donde M''_{max} viene definido como el momento en el que M'' , que se obtiene al diferenciar dos veces la función fisiológica M con respecto al tiempo t , alcanza un máximo concreto.

40 Cuanto más corto sea el intervalo E-M, mayor es la contractilidad del miocardio. La relación entre el intervalo de Q-A, Q-K o Q-D y la contractilidad o dp/dt_{max} ha sido de dominio público desde hace tiempo. (Véase Cambridge, D., Whiting, M.: "Evaluación del intervalo Q-A como índice de contractilidad cardíaca en perros anestesiados": respuestas a cambios en carga y frecuencia cardíaca. *Cardiovascular Research* 1986; 20: 444-450.) No obstante, como se revelará más tarde, el intervalo E-M no solo está en correlación con la contractilidad, sino también se usa en correlación con otros parámetros cardíacos que son sensibles a los fármacos.

50 En resumen, el gasto cardíaco y el estado cardíaco de un paciente están en correlación con la FC, IE, PAM y E-M, que son la segunda serie de parámetros cardíacos que han sido medidos de forma no invasiva y de una manera directa. Por lo tanto, llegamos a las siguientes ecuaciones, donde GC es lineal a la FC.

55
$$GC=FC[f(IE, PAM, E-M)], \quad \text{Ec. 6}$$

$$VS=f(IE, PAM, E-M) \quad \text{Ec. 7}$$

60 Las relaciones anteriores son matemática y lógicamente equivalentes a las relaciones entre los parámetros medidos de forma invasiva (P, A, C) o sus equivalentes (PTDVI, RVS, dp/dt_{max}).

Se construye un primer espacio vectorial no invasivo tridimensional M con tres ejes perpendiculares entre sí IE, PAM y E-M, incluso aunque no sea directamente sensible a los fármacos externos. Para cada punto en el espacio vectorial hemodinámico invasivo H' , existe exactamente un punto correspondiente en el espacio vectorial hemodinámico no invasivo M . Además, cada punto del espacio vectorial hemodinámico no invasivo M tiene una imagen en el espacio vectorial hemodinámico invasivo H' . En el lenguaje de la algebra lineal, existe una correspondencia matemática del espacio vectorial hemodinámico no invasivo M en el espacio vectorial hemodinámico invasivo H' "de uno a uno" y

ES 2 358 093 T3

en correspondencia con. Por lo tanto, en un aspecto, el presente invento demuestra que existe una correlación de uno a uno entre el espacio vectorial hemodinámico no invasivo M y el espacio vectorial hemodinámico invasivo H'.

Un vector de un estado hemodinámico concreto en el espacio (IE, PAM, E-M) no muestra directamente los equivalentes o análogos de los parámetros invasivos, tales como (P, A, C) o (PTDVI, RVS, dP/dtmax). A fin de obtener un vector análogo en el espacio (P, A, C) o (PTDVI, RVS, dP/dtmax) del vector medido de forma no invasiva en el espacio (IE, PAM, E-M), se precisa una transformación predeterminada en el vector (IE, PAM, E-M). Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención se basa en una correlación entre los dos vectores antes descritos o un método de convertir un vector en el espacio (IE, PAM, E-M) en un vector equivalente en el espacio (P, A, C) o (PTDVI, RVS, dP/dtmax). Esta conversión puede llevarse a cabo de muchas formas diferentes, como por ejemplo con un programa de ordenador.

En una realización preferida del método de transformación de acuerdo con la presente invención, la transformación se consigue multiplicando el vector (IE, PAM, E-M) por una matriz diagonal que se muestra más abajo. Sea x un vector en el espacio hemodinámico no invasivo M de la forma (IE, PAM, E-M). Sea A la matriz diagonal que se muestra abajo. Si representamos x como un vector columna, podemos multiplicarlo por la matriz A de forma que Ax=b, donde h es un vector de la forma ((IE*PAM*E-M), (PAM*E-M), 1/(E-M)), que es aproximadamente equivalente a (PTDVI, RVS, dP/dtmax), y una primera realización de la primera serie de parámetros cardíacos sensibles a medicinas externas, tal y como se demuestra en la ecuación de abajo.

$$\begin{bmatrix} \text{PAM*E-M} & 0 & 0 \\ 0 & \text{E-M} & 0 \\ 0 & 0 & 1/(\text{E-M})^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \text{IE} \\ \text{PAM} \\ (\text{E-M}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{IE*PAM*(E-M), PAM*(E-M), 1/(E-M)} \end{bmatrix}$$

La operación anterior de multiplicar el vector por una matriz transforma linealmente el vector x en el vector b. El vector b constituye un nuevo espacio vectorial N o un segundo espacio no invasivo cuyos ejes son sensibles a fármacos externos, como se verifica más abajo. Los tres ejes perpendiculares entre sí del espacio vectorial N son IE*PAM*E-M, PAM*E-M, y 1/E-M. El primer eje, (IE*PAM*E-M), es linealmente proporcional a PTDVI en una primera aproximación. El segundo eje, (PAM*E-M), es linealmente proporcional a RVS en una primera aproximación. El tercer eje, (1/E-M), es linealmente proporcional al logaritmo natural de dP/dtmax o ln(dP/dtmax) en una primera aproximación. Estas relaciones se resumen de la siguiente forma:

$$\text{PTDVI} = k_1 (\text{IE*PAM*E-M}) + c_1 \quad \text{Ec. 8}$$

$$\text{RVS} = k_2(\text{PAM*E-M}) + c_2 \quad \text{Ec. 9}$$

$$\ln(\text{dP/dt})_{\text{max}} = k_3(1/\text{E-M}) + c_3 \quad \text{Ec. 10}$$

Si solucionamos la ec. 10 para obtener dP/dt max,

$$\text{dP/dtmax} = Z[\exp(k_3/\text{E-M})], \text{ donde } Z=\exp(c_3) \quad \text{Ec. 11}$$

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

Las ec. 8 hasta la 11 son realmente solo una primera aproximación. Esto es así porque mientras los miembros izquierdos de las ec. 8 hasta la 10 incrementan monótonicamente con respecto a los miembros derechos, el incremento de los unos con respecto a los otros puede no ser perfectamente lineal. A medida que el paciente se desvía más de la norma fisiológica, el tamaño de la no linealidad se incrementa. Esto se debe a que las relaciones entre los miembros izquierdo y derecho de las ec. 8 hasta la 10 son más sutilmente exponenciales que lineales. Así que dentro de un área arbitrariamente grande en torno a un punto fisiológico dado, la tangente a la curva exponencial sutil nos da una aproximación razonablemente buena. No obstante, puesto que muestran un incremento monótonico el uno con respecto al otro, son útiles desde el punto de vista práctico para controlar la administración adecuada de medicinas. (IE*PAM*E-M), (PAM*E-M) y (1/E-M) se emplean para juzgar los cambios en la precarga, poscarga y contractilidad a consecuencia de la administración de fluido y fármacos.

ES 2 358 093 T3

Además de generar un flujo de datos sobre los vectores del estado hemodinámico que describen la precarga, poscarga y contractilidad latido tras latido, el método de la presente invención también produce un flujo de datos similar sobre el volumen sistólico (VS). VS es una función de tan solo dos de los parámetros no invasivos, el intervalo de eyección (IE) y el intervalo E-M (E-M). En otras palabras, la siguiente ecuación expresa la relación

5

$$VS=f(IE, E-M) \quad \text{Ec. 12}$$

Sea la tasa media de salida de sangre del ventrículo izquierdo durante el intervalo de eyección F_{ie} en cc/s. Entonces, por definición, existe la siguiente relación:

10

$$F_{ie}=VS/IE \quad \text{Ec. 13}$$

15

Basándonos en los resultados experimentales que se especifican en la presente invención, F_{ie} es empírica y linealmente proporcional al número trascendente $e^{1/E-M}$. El parámetro $1/E-M$ es la frecuencia de tiempo en la que se produce la transducción electromecánica y la propagación elástica de la onda de pulso, o eventos mecánicos análogos. Así que podemos formular

20

$$F_{ie}=k_4 \cdot \exp(1/E-M) + c_4 \quad \text{Ec. 14}$$

Donde k_4 y c_4 son constantes de proporcionalidad empírica.

25

Al solucionar la ec. 13 para el VS, tenemos

$$VS=IE \cdot F_{ie} \quad \text{Ec. 15}$$

30

Al sustituir F_{ie} con la ec. 14, la ec. 15 pasa a ser

35

$$VS=IE \cdot [k_4 \cdot \exp(1/E-M) + c_4] \quad \text{Ec. 16 o}$$

$$VS \propto IE \cdot [\exp(1/E-M)] \quad \text{Ec. 16a}$$

40

Donde “ \propto ” significa “proporcional a”. Estas son las formulaciones alternativas a VS, tales como la longitud o la norma de la suma vectorial de dos vectores ortogonales. Uno de los dos vectores ortogonales es una función de IE, y el otro es una función de (E-M).

45

En una segunda forma de realización, se utiliza el intervalo diastólico (ID) para reemplazar a IE. Se mejora la correlación entre (ID, PAM, E-M), esto es, la de la segunda variedad de parámetros cardíacos medidos de forma no invasiva y (PTDVI, RVS, dP/dt_{max}) o (P, A, C), que es la primera variedad de parámetros cardíacos invasivos de una segunda realización. En la diástole, la presión del ventrículo izquierdo es función exponencial del volumen del ventrículo izquierdo, y esta relación se mantiene en cualquier punto durante el intervalo diastólico, incluyendo el final de la diástole. Por lo tanto, PTDVI es una función exponencial del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI).

50

Hasta una aproximación razonable

$$ID = T - IE \quad \text{Ec. 17}$$

55

donde T es el periodo de tiempo del ciclo cardíaco. T se obtiene de forma sencilla de forma no invasiva al medir el intervalo de tiempo entre las ondas R en el ECG y es linealmente proporcional al recíproco de la frecuencia cardíaca, FC en latidos por minuto. Es decir,

60

$$T = (1/FC) \cdot 60 \text{ s/min} \quad \text{Ec. 18}$$

65

En la aproximación anterior se ignora el tiempo necesario para la contracción y relajación isovolumétricas. No obstante, puesto que los dos intervalos son fracciones relativamente pequeñas de cualquier ciclo cardíaco, la aproximación resulta útil.

ES 2 358 093 T3

A modo de opción, se puede realizar una medición más precisa del ID por medio de un dispositivo de ultrasonidos doppler de 1 MHz situado sobre la superficie del pecho del paciente justo por encima del ventrículo izquierdo. El llenado diastólico presenta un flujo sanguíneo de velocidad característicamente baja que provoca un cambio de frecuencia en el doppler análogamente baja. La duración del cambio del doppler de baja frecuencia característica funciona básicamente como una medición precisa del ID. El ID comienza cuando se abre la válvula mitral, y finaliza cuando la válvula mitral se cierra. Un estetoscopio normal o un fonocardiograma por lo general señala el fin del ID, ya que viene marcado por el primero de los dos ruidos cardíacos. En pacientes con cierta patología, se puede percibir mediante el estetoscopio un chasquido de apertura de la válvula mitral. Quizás un fonocardiograma muestre cuando se abre la válvula mitral en el caso de la mayoría de los pacientes. Como opción, el sensor de fibra óptica antes descrito ubicado sobre el precordio del pecho hace las veces de un "sismómetro" de bajo coste que mide la duración de las vibraciones de baja frecuencia por el llenado diastólico en la amplitud de la señal de luz de fibra óptica. El dispositivo doppler es más caro, pero tiene ventajas para pacientes obesos. Por lo tanto, la correlación entre (ID, PAM, E-M) y (PTDVI, RVS, dP/dtmax) o (P, A, C) viene definida por las siguientes ecuaciones en la realización preferente:

$$PTDVI = k1'((T-IE)*PAM*E-M) +c1' \quad \text{Ec. 19}$$

$$RVS = k2'(PAM*E-M) +c2' \quad \text{Ec. 20}$$

$$\ln(dP/dt)_{max} = k3'(1/E-M) +c3' \quad \text{Ec. 21}$$

donde $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ y $c3'$ son constantes para un paciente en concreto.

Cuando otros parámetros hemodinámicos son iguales, cuanto mayor sea el intervalo de tiempo durante el que se llena el ventrículo izquierdo, mayores serán el volumen telediastólico y la presión. Esto es, cuanto más largo sea ID, mayor se volverá PTDVI. Si el IE varía por sí solo de una forma útil con la PTDVI, es a causa de una ley de la fisiología que relaciona IE a ID en el estado estacionario. IE por sí solo no guarda relación causal primaria alguna con PTDVI, puesto que viene definido por dos eventos que se producen en el ciclo cardíaco después de que el ventrículo izquierdo haya terminado de llenarse. El parámetro $ID=T-IE$ es lógica, temporal y fisiológicamente anterior a la PTDVI. IE por sí solo es lógica, temporal y fisiológicamente posterior a la PTDVI.

Por medio de la correlación antes descrita tenemos mediciones a tiempo real y no invasivas que pueden emplearse a la hora de expresar precarga, poscarga, contractilidad, volumen sistólico, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y tasa media de salida de eyección. De las ecuaciones precedentes resulta relativamente sencillo derivar expresiones útiles para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, cuyas unidades no tienen dimensiones: el trabajo sistólico del ventrículo izquierdo en unidades de julios, y la potencia del ventrículo izquierdo en vatios.

La existencia de la correlación entre la primera variedad de parámetros cardíacos y la segunda se verifica mediante el método de convertir la segunda variedad de parámetros cardíacos no invasivos en la primera variedad de parámetros cardíacos, que se miden de forma independiente e invasiva. Los métodos de medición de la primera variedad de parámetros cardíacos no invasivos son muy conocidos para las personas con experiencia en este campo. Los siguientes son ejemplos de estos métodos.

Mediante el promedio de las formas de las ondas, PTDVI se obtiene al inspeccionar la forma de la onda de la PVI (t) y averiguando el valor de PTDVI justo antes del incremento rápido en la PVI debido a la sístole. La contractilidad se obtiene al diferenciar la curva de la PVI(t) con respecto al tiempo, y registrando el valor máximo de la primera derivativa durante la eyección sistólica, dP/dtmax. La poscarga, que se aproxima mediante la resistencia vascular sistémica (RVS) se obtiene mediante la fórmula conocida (véase Kaplan, J.A., M.D.: "Anestesia cardíaca", Filadelfia, W.B. Saunders Company, 1993, p. 63)

$$RVS = \frac{(PAM-PVC) * 80}{GC} \quad \text{Ec. 22}$$

donde PAM es la presión arterial media en mmHg, y PVC es la presión venosa central en mmHg. GC es el gasto cardíaco en litros/minutos. Se obtiene mediante la técnica de termodilución, a través de un termistor de catéter Swan-Ganz conectado a un integrador de temperatura digital/curva de tiempo. La constante con un valor de 80 se emplea para convertir mmHg/(litros/min) en $\text{dyn} * \text{s} * \text{cm}^{-5}$. La PVC se registró a mano desde el monitor en cada estado estacionario, al igual que la PAM. La FC, la frecuencia cardíaca/min se obtiene al medir el periodo del ECG promediado, tomando su recíproco y multiplicándolo por 60 s/min. La FC se divide por el GC para obtener el volumen sistólico (VS).

Para crear los vectores del estado hemodinámico no invasivo, se emplea el siguiente enfoque. Para medir el intervalo de eyección, las curvas de la PVI y de las presiones sanguíneas arteriales (PSA) se dibujan de forma simultánea. La señal de PSA se desplaza hacia atrás en el tiempo hasta que la PVI se equipara con la presión sanguínea arterial diastólica. Este momento marca la apertura de la válvula aórtica. Se siguen las curvas hasta que se cortan de nuevo. Este último punto marca el cierre de la válvula aórtica. El intervalo de eyección (IE) es el tiempo justo que transcurre

entre la apertura y el cierre de la válvula aórtica. La presión arterial media (PAM) sencillamente se lee de la pantalla del monitor. U opcionalmente, se toma la forma de la onda de la PSA, integrándola en el periodo cardíaco, para después dividir la integral por el periodo para obtener PAM, denominado PAMc. El resultado usando los dos enfoques apenas varía. Como se dijo anteriormente, el IE se obtiene con facilidad por medio de un dispositivo doppler que se sitúa
 5 sobre la incisura yugular del esternón, sobre la aorta ascendente. La PAM se obtiene fácilmente mediante un manguito de presión arterial y un (DINAMAP). Estos dispositivos pueden encontrarse en cualquier sitio y son relativamente baratos.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para monitorizar los parámetros car-
 10 díacos de un paciente que son sensibles a las medicinas mediante el uso de un manguito de presión, al menos dos electrodos de un instrumento ECG, un medio para la medición del IE, y un medio de procesamiento para convertir los parámetros cardíacos medidos de forma no invasiva en parámetros cardíacos invasivos equivalentes sensibles a las medicinas.

La ilustración 1 es un diagrama que muestra una realización preferente del sistema para la monitorización no inva-
 15 siva de los parámetros cardíacos de un paciente de acuerdo con la presente invención. El sistema 30 en la ilustración 1 comprende un manguito 32, dos electrodos 34 y 36, un sensor doppler 38 para medir el IE y una unidad de procesa- miento 40 para procesar las señales del manguito 32, los electrodos 34 y 36, y el sensor doppler 38. El manguito 32, los electrodos 34 y 36, y el sensor doppler 38 van conectados a la unidad de procesamiento 40 a través de las conexiones
 20 eléctricas 42, 44, 46 y 48 respectivamente. Las conexiones 42, 44, 46 y 48 podrían ser cables eléctricos normales. O bien, las conexiones 42, 44, 46 y 48 podrían ser conexiones sin cable. Las conexiones sin cable como la conexión de infrarrojos y la conexión microondas son muy conocidas entre las personas experimentadas en este campo. El sistema 30 ha sido fabricado a modo de opción para ser portátil. Cuando el sistema 30 se emplea para monitorizar un paciente, el manguito 32 se engancha alrededor del brazo del paciente o a cualquier otra parte del cuerpo apropiada mientras
 25 que los electrodos 34 y 36 se colocan sobre la piel en la zona del pecho del paciente con una distancia predeterminada entre el electrodo 34 y el electrodo 36. Además, el sensor doppler 38 se sitúa en la incisura yugular del esternón sobre la aorta ascendente o sobre la arteria carótida. La unidad de procesamiento 40 controla la frecuencia de adquisición de datos y analiza e imprime los parámetros cardíacos del paciente. Un profesional médico usará los parámetros impresos para determinar el estado y el rendimiento cardíaco del paciente. Es decir, el profesional médico determinará si se
 30 precisan más medicinas o no, así como el tipo y la cantidad de medicinas necesarias.

El sistema de la presente invención incluye también un dispositivo de monitorización que muestra los parámetros cardíacos de salida en una pantalla a modo de vector tridimensional. Una realización preferente de la pantalla de
 35 acuerdo con la invención actual viene ilustrada por un diagrama tal y como aparece en la ilustración 2. El monitor 52 cuenta con una pantalla 54, que muestra un espacio tridimensional 56 definido por los ejes tridimensionales 58, 60 y 62. Las tres dimensiones 58, 60 y 62 respectivamente representan la precarga, la poscarga y la contractilidad o sus equivalentes basándose en mediciones invasivas o no invasivas. Todos los parámetros cardíacos se muestran en el espacio tridimensional 56 como un vector 64. Las proyecciones 66, 68 y 70 del vector 64 en los ejes 58, 60 y
 40 62, respectivamente, representan la precarga, la poscarga y la contractilidad. El gráfico tridimensional de la pantalla le permite al profesional médico procesar una gran cantidad de información hemodinámica con tan solo echar un vistazo. La pantalla mejora significativamente la vigilancia de la monitorización cardiovascular en el periodo perioperativo.

Aún más preferentemente, tal y como se muestra en la ilustración 3A, en otra realización preferente de la pantalla de acuerdo con la invención actual, el sistema muestra un vector 80 en la pantalla 82 que representa un estado o espacio
 45 “seguro” o “normal”. Por ejemplo, tras sedar al paciente pero antes de que comience la cirugía, se determina el estado hemodinámico seguro. Al ver cómo el vector 94 se mueve a tiempo real en relación al vector normal 80, el operador o el profesional médico percibirán de forma fácil y visualmente cambios sutiles en el perfil hemodinámico del paciente. El vector 94 viene representado en los gráficos por ordenador como un rayo que emana del origen 86. La proyección del vector 94 en el eje de precarga 88, el eje de poscarga 90, y el eje de contractilidad 92 pueden diferenciarse si se
 50 desea usando colores diferentes. De igual forma, los tres componentes del vector normal 80 también pueden señalarse si se desea para crear una base de comparativa visual. Un vector paralelo 96 en un color que contraste se superpone sobre el vector del estado hemodinámico 94. La longitud del vector paralelo 96 representa el tamaño del gasto cardíaco, que es el producto del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca.

A modo de opción, en la ilustración 3A, se dibuja un cuadro o una zona de seguridad 83 en la pantalla 82 con el
 55 centro del cuadro en el punto final 81 del vector 80. Cada borde del cuadro 83 es bien paralelo o bien perpendicular a los ejes 88, 90 y 92. La longitud de los bordes que son paralelos al eje de precarga 88 representa el rango de seguridad de la precarga del paciente. De igual modo, la longitud de los bordes que van en paralelo al eje de poscarga 90 y al eje de contractilidad 92, respectivamente, representan el rango seguro de la poscarga y la contractilidad del paciente. Por
 60 lo tanto, siempre que el punto final 95 del vector 94 quede dentro del cuadro 83 de la zona segura, se considera que los parámetros cardíacos vitales están dentro de un rango predeterminado aceptable. Por el contrario, si el punto final 95 sale del cuadro 83, se precisa una acción pertinente como puede ser la infusión de una medicina adecuada con la que conseguir que el punto final 95 se introduzca en el cuadro 83.

La desviación del vector del estado hemodinámico de una norma fisiológica es indicativa de la cantidad de estrés
 65 fisiológico. El grado de estrés fisiológico o desviación viene definido por un producto vectorial del vector “normal” 100 y el vector del estado hemodinámico 102, y un vector 104 representa el producto vectorial, tal y como se muestra en la ilustración 3B. El producto vectorial es un producto de la longitud del vector “normal” 100, la longitud del vector

del estado hemodinámico 102 y el seno del ángulo que forman los dos vectores. Presenta la dirección de una línea perpendicular al plano que viene definido por el vector “normal” original 100 y el vector del estado hemodinámico 102. También presenta una señal hacia arriba o hacia abajo relativa al plano anterior según la regla de la mano derecha.

5 Cuanto mayor sea la longitud del producto vectorial 104, más serio será el problema del paciente. La longitud del producto vectorial es sencillamente la raíz cuadrada del producto escalar del producto vectorial por sí mismo. Este parámetro es simplemente escalar. Ya que un producto vectorial con esta longitud excede una serie de umbrales predeterminados, existe la opción para el operador o el profesional médico de que se dispare una alarma o alerta correspondiente. A modo de opción se pueden combinar a tiempo real otros ejes relacionados con la saturación de
10 oxígeno, el dióxido de carbono al final de la espiración y la temperatura del paciente, a fin de crear un producto vectorial multidimensional. Se podrían incorporar otros ejes si fuera necesario, o cuando se fueran desarrollando nuevas modalidades de monitorización, como por ejemplo un monitor de EEG procesado (BIS) para medir la profundidad de anestesia. Obviamente, los espacios vectoriales que vayan más allá de las tres dimensiones no pueden mostrarse fácilmente en la pantalla. Pero la longitud del producto vectorial multidimensional se puede mostrar fácilmente y en rigor
15 se llama escala de funciones vitales continuas. Desviaciones arbitrariamente grandes de la norma alertan al médico y le hacen corregir inmediatamente la situación antes de que la vida del paciente se vea amenazada. Las pantallas 2, 3A y 3B le conceden al médico más tiempo, al proporcionarle los datos cardíacos relevantes para solucionar el problema. A medida que la longitud del producto vectorial se incrementa, el profesional médico al menos es alertado visualmente del nivel de desviación de la norma.

20 Asimismo, se introduce un programa de ordenador para alertar rápidamente al profesional médico sobre qué sistema o componente del vector multidimensional es la fuente del problema, para así ahorrar unos segundos preciosos y dejar más tiempo para una intervención de urgencias. Esta característica guarda importantes implicaciones para la seguridad del paciente. Las pantallas antes mencionadas 2, 3A y 3B reducen también significativamente el nivel de conocimientos necesarios para reconocer el problema. Además de los profesionales médicos, algunos técnicos que no
25 hayan podido beneficiarse de una educación en una escuela de medicina, podrían comprender con rapidez el significado de la información de las pantallas 2, 3A y 3B. El requerir un nivel de conocimientos inferior se debe precisamente a que el sistema no precisa de personal con conocimiento especializado en interpretación de imágenes anatómicas crípticas o de formas de ondas fisiológicas. Las realizaciones preferentes antes descritas pueden ser utilizadas tras un pequeño periodo de aprendizaje por cualquier persona que pueda leer un gráfico. Un sistema tan fácil de aprender como el de las pantallas 2, 3A y 3B también tiene implicaciones a la hora de bajar el coste de los cuidados sanitarios.

30 Dependiendo de cómo se mueva el vector del estado hemodinámico, se emplean varios agentes vasoactivos para influir en el problema de modo que la hemodinámica del paciente regrese a la norma. Agentes del tipo fenilefrina, nitroglicerina, nitroprusiato, dopamina, dobutamina y esmolol son dados a asistir en la estabilización de pacientes enfermos que están siendo sometidos a las tensiones altamente variables de la cirugía. Las infusiones de drogas vasoactivas son en la actualidad poco utilizadas ya que no hay suficientes pacientes que cuenten con la monitorización cardiovascular invasiva con protección total que se precisa para beneficiarse de ellas. El sistema que según la presente invención incrementa el uso más amplio de las drogas vasoactivas fácilmente regulables que hoy en día solo se
35 emplean de forma rutinaria durante la cirugía cardíaca.

40 Asimismo, se emplea un flujo de datos hemodinámicos a tiempo real para controlar las bombas de infusión vasoactivas y el nivel de anestesia a través del programa de ordenador adecuado. A modo de ejemplo de aplicaciones, el sistema de monitorización de la presente invención podría ubicarse en la casa de un paciente conectado a través de Internet a una página web desde la cual su médico podría descargar el perfil hemodinámico del paciente. Además, y a modo de opción, el sistema puede hacerse lo suficientemente pequeño como para que el paciente pueda llevarlo encima. La información monitorizada queda guardada en este sistema durante 24 horas o más. El sistema de la presente invención también puede usarse en el tratamiento de pacientes externos con alta presión arterial o con fallo cardíaco congestivo. Este sistema permitiría ajustar frecuentemente las medicaciones cardíacas sin que fuera necesario visitar
45 al paciente. Al posibilitar frecuentes y rápidos ajustes de las dosis, el sistema evita que pacientes con fallo cardíaco congestivo tuvieran que ser hospitalizados a consecuencia de una descompensación aguda. La capacidad preventiva anterior evitaría gastos erróneos asociados con la hospitalización, como los de intubación y ventilación de pacientes en unidades de cuidados intensivos y el tratamiento de sus fluidos mediante catéteres Swan-Ganz. Además, pacientes con cardiomiopatía y fallos cardíacos congestivos severos también se beneficiarían del sistema de la invención actual en tanto que las infusiones de dobutamina se ajustarían en casa mientras esperan el trasplante de corazón.

50 Los pacientes de enfermedad renal con diálisis también pueden beneficiarse de la innovación tecnológica antes descrita. Por ejemplo, la precarga de pacientes que se someten diálisis renal en su domicilio puede ser monitorizada de forma remota con un médico que esté en su consulta a través de Internet. El perfil hemodinámico del paciente con diálisis es evaluado de forma no invasiva durante la diálisis. Esta información se emplea para regular la toma y la restricción de fluidos vía oral, así como la administración de fluidos por vía intravenosa. Esta información también es usada por el mismo paciente de diálisis para ajustarse su ingesta de fluidos de una manera muy similar a la que un paciente de diabetes monitoriza su nivel de glucosa y ajusta su dosis de insulina y su ingesta de carbohidratos.

65 El sistema de medición se calibra con respecto a sí mismo, basándose en un vector designado arbitrariamente por el médico como “norma” cuando observa que el paciente no se encuentra bajo ninguna dificultad grave. A modo de opción, el sistema también puede ser sometido a un calibrado de dos o tres puntos con respecto a mediciones invasivas realizadas por un cardiólogo durante un cateterismo cardíaco. Solo los pacientes más graves serían sometidos a cate-

terismo para comprobar si pudieran ser candidatos a la colocación de stent arterio coronario, angioplastia, cirugía de válvulas, injerto de by-pass arterio coronario o trasplante de corazón. Una vez realizado el calibrado de un paciente concreto entre las mediciones invasivas y las no invasivas de la función cardíaca, sería razonable afirmar que el calibrado persistirá durante muchos años hasta que la anatomía del paciente cambie significativamente. Usar este invento reduciría de forma radical los costes del tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedades cardíacas graves que hayan sufrido cirugía cardíaca. No tendrían que someterse a subsiguientes mediciones invasivas para obtener una información hemodinámica que es vital para su tratamiento. Pueden visitar a sus médicos a través de Internet mediante métodos como el de la telemedicina. Es una ventaja el que este sistema de medición incremente sensiblemente el alcance de los servicios al paciente a través de la telemedicina.

Las ilustraciones 4A y 4B son diagramas que ilustran las formas de realización preferidas de los sistemas 120 y 130 para llevar a cabo telemedicina. En la ilustración 4A, una realización preferente del sistema 30 de acuerdo con la invención actual tal y como aparece en la ilustración 1 va conectada a una unidad de monitorización y control 112 a través de la red de Internet 110. Así por ejemplo, el sistema 30 está ubicado de forma remota en la residencia de un paciente a fin de medir de forma no invasiva los parámetros cardíacos del paciente mientras que la unidad de monitorización y control 112 está ubicada en la consulta de un profesional médico. Basándose en los resultados de la medición, el médico monitoriza los estados cardíacos del paciente y si lo desea controla el sistema 30 para adquirir otras informaciones. En la figura 4B, el sistema 30 de la presente invención tal y como aparece en la ilustración 1 va conectado a una unidad de monitorización y control 112 a través de un dispositivo de conexión remota 114, por medio de un cable especializado o compartido, una línea de telecomunicación sin cables o cualquier otra conexión adecuada. El sistema 130 de la ilustración 4B funciona de una forma similar al del sistema 120 de la ilustración 4A.

El sistema de la presente invención se usa para detectar cualquier signo de aviso de isquemia en un paciente. Con isquemia, se produce un descenso de la contractilidad y un consiguiente incremento en la precarga en tanto que el corazón trata de mantener el gasto cardíaco moviéndose en la curva de Starling, que es una relación muy conocida entre el gasto cardíaco y la precarga. A continuación se da un incremento reflejo en la poscarga. El intento anterior le permite al cuerpo mantener la perfusión de los órganos vitales ante el caso de un gasto cardíaco disminuido. Estos eventos forman un perfil temporal reconocible con un curso temporal distintivo. El sistema de la presente invención probablemente reconocerá la constelación anterior de eventos a tiempo real al correlacionar el evento isquémico con los parámetros medidos de forma no invasiva, y alertará a los médicos de la presencia y de la extensión de los eventos isquémicos. Entre las muchas posibles correlaciones entre la isquemia y los parámetros medidos de forma no invasiva, en las discusiones que siguen se ilustrarán dos aspectos útiles de las mismas. Puesto que los descensos en contractilidad con isquemia son anteriores en tiempo a los cambios del ECG, los médicos tendrán más tiempo de actuación para diagnosticar y tratar episodios isquémicos con riesgo mortal que preceden al infarto de miocardio. Si nos basamos en el diagnóstico temprano anterior, sería útil tener cerca un suero de nitroglicerina bajo tales circunstancias. Pero sería más útil aún el contar con una medición fisiológica a tiempo real para proporcionar un criterio de valoración según el cual se regule el suero de nitroglicerina. En última instancia, al evitar infartos de miocardio, el invento actual sirve para salvar las vidas de pacientes potencialmente isquémicos.

Se aborda un dispositivo del tipo interfaz que sirva para modernizar las unidades de monitorización existentes en el hospital para que monitoricen parámetros cardíacos de forma no invasiva. El dispositivo de actualización incluye un medio para medir el IE y un medio de procesamiento para convertir los resultados medidos de forma no invasiva en parámetros cardíacos que sean sensibles a las medicinas. En una realización preferida del sistema de actualización, se emplean un manguito de la presión arterial y el ECG. Algunos de los otros dispositivos disponibles en la actualidad llevan a cabo la medición no invasiva de la presión arterial al medir en la muñeca la onda de pulso transmitida de forma electromecánica. Tal dispositivo podría usarse también en el presente sistema para medir la PAM. Este equipo lo fabrica MEDWAVE, 4382 Round Lake Road West, St. Paul MN 55112-3923 (EE.UU.), y se coloca en la muñeca, sobre la arteria radial y de forma no invasiva crea una curva de presión/tiempo que da como resultado la PAM así como el "M" del intervalo E-M. El dispositivo es completamente no invasivo y los resultados que se obtienen de él son visualmente idénticos a lo que se consigue de una señal de presión de catéter arterial invasivo. Los datos de medición no invasiva se envían al dispositivo de procesamiento a través de la unidad interfaz para convertir los datos a un formato predeterminado.

En una realización más preferente, el sensor de fibra óptica antes mencionado se sitúa sobre una arteria grande y proporciona información sobre la PAM resultante a través de la amplitud de componentes de baja frecuencia de la señal. Por lo tanto, el sensor de fibra óptica puede usarse a modo de opción no solo para proporcionar un flujo de datos PAM, sino también para detectar el evento mecánico M que define el intervalo E-M a tiempo. Si el sensor se situara sobre una gran arteria cerca del corazón, como puede ser la arteria carótida o la aorta ascendente, la duración de la señal vibratoria se emplearía para medir el intervalo de eyección, IE. Por otro lado, el dispositivo de fibra óptica nos da información sobre PAM y el evento M en el intervalo (E-M). En ese caso, el único componente necesario para crear los vectores de estado hemodinámico no invasivo que proporcionan los parámetros cardíacos sensibles a medicinas es un ECG. Otro aspecto sería el sistema de monitorización de parámetros cardíacos que incluye un sensor de fibra óptica y un ECG. Este paquete de monitorización pesa tan poco que puede ser llevado encima, es tan barato que es desechable, y tan robusto mecánicamente que se puede utilizar en las trincheras de la sala de emergencias o hasta en el campo de batalla.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método o sistema para resumir gráficamente toda una anestesia al trazar la trayectoria del vector del estado hemodinámico no invasivo a intervalos de tiempo regulares. Además,

la trayectoria es continua, a efectos de los registros y las revisiones. Por medio de una gráfica tridimensional cuyos ejes son equivalentes no invasivos de P, A y C en los ejes x, y y z, el curso completo de una anestesia o de un episodio de unidad de cuidados intensivos puede ser revisado y comprendido con tan solo echar un vistazo. Es preferible emplear el método de mostrar gráficamente y superponer la información de la frecuencia cardíaca a lo largo de la trayectoria hemodinámica no invasiva. Por ejemplo, cada punto de referencia incluye también la representación de la frecuencia cardíaca en un color dentro de un espectro continuo que va de rojo a azul, donde azul denota baja frecuencia cardíaca, mientras que rojo denota alta frecuencia.

También se aborda un método o sistema para crear un registro derivado no invasivo del tratamiento anestésico, una estancia en la unidad de cuidados intensivos, o un intervalo de tratamiento de enfermedades cardiovasculares de pacientes externos. En el caso de un evento adverso o de un mal resultado, un revisor tiene la capacidad de volver e identificar la evolución temporal de causas componentes eficaces específicas de dicho evento adverso o mal resultado, puesto que el revisor ahora cuenta con mediciones temporales concretas de (FC, P, A, C) para mejorar la seguridad del paciente y la calidad de los cuidados, al hacer posible un diagnóstico más preciso que con la tecnología actual.

Además de proporcionar una información paramétrica útil sobre la función del miocardio basada solamente en mediciones no invasivas de los pacientes que precisan de cuidados médicos intensivos, todos los sistemas anteriores también son aplicables al sector de la gimnasia cardiovascular, el de los seguros de vida y el de organizaciones médicas, para monitorizar la salud de sus pacientes o clientes. Por ejemplo, empleando el método no invasivo aquí descrito, es posible determinar el incremento porcentual en gasto cardíaco que se produce en un paciente sobre una cinta de correr, en relación al valor inicial en descanso, y después de una cantidad de ejercicio físico prescrito y estandarizado siguiendo el protocolo de Bruce. Esta información obtenida fácilmente y virtualmente sin ningún riesgo asociado para el paciente, puede tener un valor predictivo útil como índice de reserva cardíaca, a la hora de predecir la mortalidad después de una operación importante, o al predecir la mortalidad debido a enfermedad cardiovascular. En concreto, un mayor incremento porcentual en gasto cardíaco como resultado de una cantidad de ejercicio concreto es un índice mayor de buena forma física aeróbica. Se podría emplear en el sector de los seguros para ajustar sus primas de seguros de vida de forma individual, sin que todos los clientes tuvieran que someterse a cateterismo cardíaco. Igualmente, podría usarse por los entusiastas del gimnasio para cuantificar su progreso, y por los menos entusiastas para hacer ejercicio solo en la cantidad y la frecuencia que fuera absolutamente necesaria. A fin de confirmar y verificar la solidez de las correlaciones antes ilustradas, se realizaron experimentos en dos sujetos. El procedimiento y los resultados de esos experimentos se discuten a continuación.

Experimentación

Los experimentos se llevaron a cabo en dos cerdas hembras (cerdo 1 y cerdo 2) en distintas ocasiones. Se les aplicó a los cerdos anestesia general con isoflurano, oxígeno y fentanilo. Fueron entubados y recibieron ventilación mecánica. Los cerdos fueron monitorizados mediante un ECG, una línea arterial femoral y un catéter arterial pulmonar de termodilución Swan-Ganz. Se empleó un capnógrafo para medir el dióxido de carbono al final de la espiración. Se empleó un termistor esofágico para medir la temperatura corporal. Se usó un oxímetro de pulso para medir la saturación de oxígeno. Asimismo, se colocó un catéter sobre una aguja, para pasar por la pared del pecho anterior e introducirla en el ventrículo izquierdo. El catéter se ubicó mediante una guía fluoroscópica. Para confirmar la presencia de la punta del catéter en el ventrículo izquierdo se usaron un contraste intravenoso y las lecturas de presión.

Se emplearon tres agentes vasoactivos a fin de crear una amplia gama de posibles estados hemodinámicos. Fueron la dobutamina, para incrementar la contractilidad, la nitroglicerina, para reducir la precarga y la poscarga, y la fenilefrina para incrementar la poscarga. Se inyectó un agente cada vez mediante una bomba de infusión calibrada y en distintas dosis. Con cada dosis de infusión, se dejó que el sistema volviera a su equilibrio, con lo que se creó un estado estacionario hemodinámico. En el experimento con cerdos, se crearon 18 estados hemodinámicos diferentes con el cerdo 1. En el segundo experimento con cerdos, se crearon 15 estados estacionarios hemodinámicos con el cerdo 2. Una vez alcanzado el estado estacionario, se apagaba el ventilador para eliminar cualquier variación respiratoria. Para cada estado estacionario se digitalizaron los datos y se guardaron en el disquete de un portátil. Para el cerdo 1, los datos fueron promediados durante 60 segundos. Para el cerdo 2, los datos fueron promediados durante 30 segundos. Para cada estado estacionario hemodinámico y durante todos los intervalos de adquisición de datos, se promediaron las formas de las ondas para crear una forma de onda "media" que representara los datos durante el intervalo de adquisición. Cada forma de la onda se sincronizó de forma arbitraria para que comenzara con la onda S del ECG. A la conclusión del intervalo de adquisición de datos, se midieron 5 rendimientos cardíacos por termodilución usando 10 cc de suero a temperatura ambiente. Estos fueron promediados para obtener un rendimiento cardíaco medio, en litros/minuto. El protocolo de las dosis de infusión de drogas se muestra en el cuadro siguiente.

65

ES 2 358 093 T3

Protocolo de infusión de drogas

Cerdo n°1

5	N° de experimento	Droga	Concentración	Dosis, cc/h
	1	Sin infusión de drogas		
10	2	Dobutamina	1000 microgramos/cc	5
	3	Dobutamina	1000 microgramos/cc	10
	4	Dobutamina	1000 microgramos/cc	15
15	5	Dobutamina	1000 microgramos/cc	10
	6	Dobutamina	1000 microgramos/cc	20
20	7	Dobutamina	1000 microgramos/cc	30
	8	Sin infusión de drogas		
	9	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	3
25	10	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	10
	11	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	100
30	12	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	200
	13	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	500
	14	Sin infusión de drogas		
35	15	Fenilefrina	40 microgramos/cc	20
	16	Fenilefrina	40 microgramos/cc	40
40	17	Fenilefrina	40 microgramos/cc	80
	18	Fenilefrina	40 microgramos/cc	120
45				
50				
55				
60				
65				

ES 2 358 093 T3

Cerdo n°2

Nº de experimento	Droga	Concentración	Dosis, cc/h
1	Sin infusión de drogas		
2	Sin infusión de drogas. Al cerdo 1 se le suministró 1 litro de cristaloides para su hidratación.		
3	Fenilefrina	40 microgramos/cc	20
4	Fenilefrina	40 microgramos/cc	60
5	Fenilefrina	40 microgramos/cc	90
6	Fenilefrina	40 microgramos/cc	200
7	Fenilefrina	40 microgramos/cc	300
8	Sin infusión de drogas		
9	Dobutamina	1000 microgramos/cc	5
10	Dobutamina	1000 microgramos/cc	10
11	Dobutamina	1000 microgramos/cc	15
12	Dobutamina	1000 microgramos/cc	20
13	Dobutamina	1000 microgramos/cc	30
14	Sin infusión de drogas		
15	Nitroglicerina	200 microgramos/cc	50

Para crear los vectores del estado hemodinámico invasivo, se empleó el siguiente enfoque. Mediante el promedio de las formas de las ondas, PTDVI se obtuvo al inspeccionar la forma de la onda de la PVI(t) y averiguando el valor de PTDVI justo antes del incremento rápido en la PVI debido a la sístole. La contractilidad se obtuvo al diferenciar la curva de la PVI(t) con respecto al tiempo, y registrando el valor máximo de la primera derivativa durante la eyección sistólica, dP/dt_{max} . La poscarga, que se aproxima mediante la resistencia vascular sistémica (RVS) se obtuvo mediante la fórmula conocida (véase Kaplan, J.A., M.D.: "Anestesia cardíaca", Filadelfia, W.B. Saunders Company, 1993, p. 63)

$$RVS = \frac{(PAM - PVC) * 80}{GC} \quad \text{Ec. 22}$$

donde PAM es la presión arterial media en mmHg, y PVC es la presión venosa central en mmHg. GC es el gasto cardíaco en litros/minutos. La constante anterior con un valor de 80 se emplea para convertir mmHg/(litros/min) en $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. La PVC se registró a mano desde el monitor en cada estado estacionario, al igual que la PAM. La frecuencia cardíaca (FC) por minuto se obtuvo al medir el periodo del ECG promediado, tomando su recíproco y multiplicándolo por 60 s/min. La FC se dividió por el GC para obtener el volumen sistólico (VS). Basándose en los parámetros anteriores, se derivaron los vectores del estado hemodinámico invasivo.

Para crear los vectores del estado hemodinámico no invasivo, se empleó el siguiente enfoque. Para medir el intervalo de eyección, las curvas de la PVI y de las presiones sanguíneas arteriales (PSA o A(t)) se dibujaron de forma simultánea. La señal de PSA se desplazó hacia atrás en el tiempo hasta que la PVI se equiparó con la PSA diastólica. Este momento marcó la apertura de la válvula aórtica. Se siguieron las curvas hasta que se cortaron de nuevo. Este último punto marcó el cierre de la válvula aórtica. El intervalo de eyección, IE es el tiempo que transcurre entre la apertura y el cierre de la válvula aórtica. PAM se leyó sencillamente de la pantalla del monitor. U opcionalmente, se tomó la forma de la onda de la PSA, integrándola en el periodo cardíaco, para después dividir la integral por el periodo para obtener PAM. El resultado usando los dos enfoques apenas varió. Como se dijo anteriormente, el IE se obtiene con facilidad por medio de un dispositivo doppler que se sitúa sobre la incisura yugular del esternón, sobre la aorta ascendente. La PAM también se obtiene con un manguito de presión arterial y si se desea con un DINAMAP, un

ES 2 358 093 T3

conocido dispositivo de medida de presión sanguínea. Estos dispositivos pueden encontrarse en cualquier sitio y son relativamente baratos.

5 El intervalo E-M (más específicamente el intervalo Q-A) se midió de dos formas. En el primer experimento con cerdos, se midió el intervalo entre la onda Q del ECG y el movimiento hacia arriba del PSA. En el segundo cerdo, no fue posible la medición del intervalo Q-A debido al ruido en la señal de la presión arterial inicial diastólica. Con el fin de compensar por no haber podido definir "A" del intervalo Q-A, se allanó la curva del PSA y se diferencié en dos ocasiones. En la curva diferenciada, el momento de máxima aceleración hacia arriba de PSA, A''_{max} , claramente se impuso sobre el ruido. Cuando el mismo método se empleó con los datos del primer cerdo, la transformación lineal
10 funcionó tan bien o mejor. Aunque se puede sostener que usar un catéter arterial permanente no es un método "no invasivo", existen varios métodos baratos y no invasivos para definir el evento "M" al final del intervalo E-M.

15 Por cierto, el procesamiento de datos y los gráficos se realizaron mediante el uso de Microcal ORIGIN. (Véase Origin, Análisis de datos y gráficos técnicos, Microcal Software Inc., One Roundhouse Plaza, Northampton, MA, 01060, EE.UU.).

20 En una primera realización de la presente invención, PTDVI, RVS y dP/dt_{max} se corresponden con los resultados medidos de forma no invasiva de acuerdo con las ec. anteriores 8, 9 y 10. Los resultados del procesamiento o las conclusiones basadas en las correlaciones anteriores se describen a continuación. Existen correlaciones estrechas entre los parámetros medidos de forma invasiva y los parámetros derivados de forma no invasivas, basándonos en los métodos de correlación antes descritos según la presente invención.

25 La ilustración 5 muestra los resultados medidos por el método invasivo antes descrito para el cerdo 1 mientras que la ilustración 6 muestra los resultados derivados de los resultados medidos por el método no invasivo antes descrito para el cerdo 1. La ilustración 5 muestra el espacio vectorial hemodinámico invasivo H' (PTDVI, RVS, dP/dt_{max}) en el cerdo 1. La ilustración 6 muestra los mismos 18 estados estacionarios hemodinámicos en el espacio vectorial no invasivo N. Los tres ejes perpendiculares entre sí de N son dados por $[IE * PAM * (Q - A''_{max}), PAM * (Q - A''_{max}), 1/Q - A''_{max}]$ y son trasladados a $[x, y, z]$. Con el cerdo 1, existe una homología real entre la trayectoria del vector desde el origen al punto del espacio que denota cada estado hemodinámico en ambos juegos de ejes alternativos. Desde los
30 experimentos 1 hasta la 7, la contractilidad aumenta mientras la PTDVI tiende a disminuir al incrementar las infusiones de dobutamina. Se produce un "colapso" entre los experimentos 7 y 8 cuando se interrumpe la dobutamina después de infusiones muy rápidas. Tanto la PTDVI como la RVS disminuyen entre los experimentos 9 y hasta el 13 a medida que se aumenta la infusión de nitroglicerina. La RVS y la PTDVI aumentan a un ritmo constante a medida que la infusión de fenilefrina se incrementa entre el experimento de valor inicial 14 hasta el 18. Resulta interesante hacer constar
35 que la contractilidad apenas varía entre los experimentos 9 hasta el 18. No se inyectó dobutamina alguna entre los experimentos 9 y 18. Todos estos eventos son reflejados desde el espacio vectorial invasivo H' al espacio vectorial no invasivo N. Empíricamente se observa una correlación matemática de "uno a uno" entre los dos espacios vectoriales, tal y como se describió en las Ec. 4 hasta la 11.

40 La ilustración 7 muestra los resultados medidos por el método invasivo antes descrito para el cerdo 2 mientras que la ilustración 8 muestra los resultados derivados de los resultados medidos por el método no invasivo antes descrito para el cerdo 2. La ilustración 7 muestra el espacio vectorial invasivo H' en el cerdo 2. Por medio de infusiones de drogas vasoactivas, se lleva al cerdo 2 a una trayectoria a través del espacio hemodinámico invasivo que se detiene en quince estados estacionarios definidos. La ilustración 8 muestra los mismos quince estados estacionarios hemodinámicos en el espacio vectorial no invasivo N. Los tres ejes perpendiculares entre sí de N son dados por $[IE * PAM * (Q - A''_{max}), PAM * (Q - A''_{max}), 1/Q - A''_{max}]$ y son trasladados a $[x, y, z]$. PTDVI se incrementa, y RVS disminuye con la repleción de fluidos de un litro de cristaloides entre los estados 1 y 2. La contractilidad no se mueve con la administración de fluidos. El cambio se ve reflejado en el espacio vectorial no invasivo N. A medida que la infusión de fenilefrina incrementa gradualmente entre los estados 4 y 7, la RVS y la PTDVI también aumentan drásticamente. La contractilidad
45 aumenta moderadamente. Entre los estados 7 al 8 se interrumpe la fenilefrina, y se produce un descenso drástico en PTDVI y RVS. Este hecho también se ve reflejado en N. A continuación se activa la dobutamina y es aumentada de forma gradual desde el estado 9 al 13. La contractilidad aumenta significativamente mientras que la PTDVI disminuye. Este hecho es consistente con las muy conocidas funciones de la dobutamina como medicina cardíaca. (Véase Gilman, A., Goodman L.: "La base farmacológica de la terapéutica", séptima ed., Nueva York, Macmillan, 1985, p. 163.) Entre
50 los estados 13 y 14 hay un colapso al desactivar la dobutamina. La contractilidad disminuye rápidamente a medida que la dobutamina es metabolizada mientras que la PTDVI se incrementa.

55 Durante todos estos estados hemodinámicos del cerdo 2, existe una homología impactante entre las ilustraciones 7 y 8. Es como si los vectores del estado hemodinámico se movieran en dos universos paralelos. Un universo está formado por la información obtenida a costa de un gran riesgo, costes elevados y un dolor considerable, mientras que el otro universo está formado por información obtenida sin riesgo, a bajo coste y sin dolor.

A fin de seguir demostrando la validez de las correlaciones que se derivan del método preferente de la presente invención, las correlaciones son verificadas en las siguientes ilustraciones y discusiones. La ilustración 9 representa el intervalo de la (onda Q) a (onda de presión arterial femoral, máxima aceleración) o $(Q - A''_{max})$ como función de $(Q - A)$, el intervalo entre la onda Q en el ECG y el tiempo del movimiento hacia arriba de la onda de presión arterial femoral. A''_{max} se produce en el máximo valor de la segunda derivada de presión con respecto al tiempo. Tanto el movimiento hacia arriba arterial como el instante de la máxima aceleración de la presión se producen al inicio de la sístole. A''_{max}

siempre se produce después de A puesto que la onda de presión debe tocar fondo antes de acelerar al máximo. La inspección de la ilustración 9 muestra que $(Q-A)''_{\max}$ es superior a $(Q-A)$ por un factor de 1,065 con un error del 1%. El coeficiente de correlación entre estas dos mediciones de contractilidad es de 0,965. La correlación anterior indica sin dejar lugar a dudas que los dos intervalos $(Q-A)$ y $(Q-A)''_{\max}$ son solo diferentes especies del género (E-M) y además que son prácticamente intercambiables. $(Q-A)$ fue descrito por Lancet en 1974. $(Q-A)''_{\max}$ tiene la ventaja que es determinable fácilmente y con precisión cuando hay ruido en el valor inicial. Los valores iniciales ruidosos son parte de la historia natural de las salas de operaciones. Por lo tanto también se proporciona un método para determinar los parámetros cardíacos medidos de forma no invasiva mediante $Q-A)''_{\max}$.

Las ilustraciones 10 y 11 muestran la relación entre la tasa media de salida del ventrículo izquierdo y el intervalo (E-M). En ambas ilustraciones, el intervalo (E-M) empleado es el intervalo $(Q-A)''_{\max}$. La tasa media de salida del ventrículo izquierdo (VI) es por definición sencillamente el volumen sistólico (VS) dividido por el intervalo de eyección (IE). Esto nos da un parámetro, VS/IE , cuyas unidades vienen en cc/s. Las ilustraciones 10 y 11 describen la relación anterior para el cerdo 1 y el cerdo 2, respectivamente. Queda claro que, en ambos casos, la tasa de salida media de eyección sistólica es linealmente proporcional a “e” elevado a la potencia del recíproco del intervalo E-M. En el cerdo 1, el coeficiente de correlación lineal es 0,98. En el cerdo 2, el coeficiente de correlación lineal es 0,95. Por lo tanto, se proporciona una correlación entre VS/IE y el intervalo E-M, que es igual a $Q-A)''_{\max}$.

En las ilustraciones 12 y 13, la relación antes descrita se soluciona para el volumen sistólico (VS). Si podemos predecir la tasa de salida del ventrículo izquierdo, VS/IE sobre la base del intervalo (E-M), entonces al multiplicar ambos miembros de la ecuación por IE tendremos un parámetro que variará de una forma útil con el VS. La ilustración 12 es un trazado del volumen sistólico frente a $IE * \exp(1/E-M)$ en el cerdo 1. La ilustración 13 es el mismo trazado de los datos del cerdo 2. En ambos trazados, se empleó el intervalo $(Q-A)''_{\max}$ para el intervalo (E-M). Los datos del cerdo 1 nos dan un coeficiente de correlación lineal de 0,825. Los datos del cerdo 2 nos dan un coeficiente de correlación lineal de 0,944. De forma significativa, la literatura existente para el dispositivo doppler esofágico Hemosonic nos indica que sus mediciones de gasto cardíaco se corresponden con las mediciones de termodilución con un coeficiente de correlación lineal de 0,80. Al menos un investigador indicó la correlación de 0,90. (Véase Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D.: “Evaluación clínica de la monitorización no invasiva del flujo sanguíneo aórtico (FSA) mediante un dispositivo de eco-doppler transesofágico”. *Anesthesiology* 1998; V89 No. 3A: A953, op. cit.) El manual del Hemosonic señala que el GC determinado por el aparato tiene una precisión de +/- 15%.

Correlaciones entre los parámetros en una dimensión

Además de la excelente correlación entre el vector de los estados hemodinámicos medidos de forma invasiva y el vector de los estados hemodinámicos medidos de forma no invasiva, las correlaciones entre cada uno de los parámetros de los estados hemodinámicos medidos de forma invasiva y sus respectivo paralelo no invasivo se demuestran por separado en las siguientes discusiones.

La ilustración 14 muestra la correlación de la tasa de salida sistólica media, VS/IE como una función del logaritmo natural del valor máximo de la primera derivada de la presión del ventrículo izquierdo con respecto al tiempo, $\ln(dP/dt_{\max})$ en el cerdo 1. Esta relación muestra un coeficiente de correlación lineal R de 0,9499 y una probabilidad de que la relación sea debida al azar (valor P) de <0,0001. La misma relación se indica para el cerdo 2 en la ilustración 15. El valor de R es 0,88304, y $P < 0,0001$. Puesto que VS/IE guarda correlación lineal con $\exp(1/(E-M))$ tal y como se muestra en las ilustraciones 10 y 11, $\exp(1/(E-M))$ debe guardar también correlación lineal con respecto a $\ln(dP/dt_{\max})$.

Esta correlación lineal entre el $\exp(1/(E-M))$ y dP/dt_{\max} también se demuestra experimentalmente en las ilustraciones 16 y 17 para los cerdos 1 y 2, respectivamente. La ilustración 16 muestra la relación lineal entre $1/(Q-A)''_{\max}$ y $\ln(dP/dt_{\max})$ en los experimentos del cerdo 1. La correlación lineal tal y como aparece en la ilustración 16 tiene un coeficiente de correlación de $R=0,97472$, y P un valor de <0,0001. Para el cerdo 2, R es 0,96009, y P es inferior a 0,0001 como se muestra en la ilustración 17. Estos datos muestran, por primera vez, la relación exponencial entre dP/dt_{\max} y $1/(Q-A)''_{\max}$ al contrario que la relación entre dP/dt_{\max} y $Q-A$ dada a entender por Jackson. (Véase Jackson, D.M., M.D., “Una técnica sencilla y no invasiva para la medición de la contractilidad cardíaca”, [carta]. *Lancet* 1974; ii:1457). Esta relación exponencial entre dP/dt_{\max} y $1/(Q-A)''_{\max}$ indica una correlación necesaria para el método de la presente invención de convertir los parámetros medidos de forma no invasiva en los parámetros medidos de forma invasiva que son sensibles a las medicinas.

Jackson habló de “cambios en el intervalo $Q-A$ ” y no en términos del recíproco del intervalo $Q-A$, $1/(Q-A)$. Sus datos son trazados en términos de $\Delta(Q-A)$ o la diferencia de $(Q-A)$ en comparación con el valor inicial. $1/(Q-A)$ es un parámetro más significativo desde el punto de vista fisiológico. La distancia L desde la válvula aórtica al catéter transductor de la presión arterial de la arteria femoral permanece constante durante todo el experimento. Entonces, por definición, el parámetro $L/(Q-A)$ es la velocidad de transducción electromecánica y la propagación de la onda de pulso por el árbol arterial. Podemos llamar $L/(Q-A)$ a la velocidad de transducción y propagación o V_{tp} . Puesto que L es una constante, $1/(Q-A)$ varía linealmente con V_{tp} . En otras palabras,

$$V_{tp} = L[1/(Q-A)] \quad \text{Ec. 24}$$

ES 2 358 093 T3

Por lo tanto, $1/(Q-A)$ y por inferencia $1/(Q-A''\max)$ nos proporciona un control lineal sobre la velocidad de transducción electromecánica y la propagación de la onda elástica.

Las ilustraciones 19, 20 y 21 describen ciertos datos experimentales del cerdo 2. La ilu. 18 muestra la relación entre PTDVI y $(IE * PAM * (Q - A''\max))$ para el cerdo 1. El coeficiente de correlación lineal $R=0,92088$, y $P<0,0001$ para la ilustración 18. La ilustración 19 describe ciertos datos en los experimentos del cerdo 2, pero solo muestra once o quince puntos. Los puntos de la ilustración 19 representan los experimentos del 5 al 15, que se llevaron a cabo correlativamente. Para estos datos de referencia contiguos en 11 ocasiones, $R=0,94043$, y $P<0,0001$. La ilu. 20 muestra los datos de los experimentos 1 hasta el 4 para el cerdo 2. Estos primeros cuatro experimentos dan un valor de R de $0,98471$ y de P de $0,01529$. No obstante, cuando los quince puntos de referencia del cerdo 2 se muestran juntos como en la ilustración 21, el coeficiente de correlación baja a $0,7067$ con P en $0,0032$.

Las ilustraciones 22 y 23 describen datos de los experimentos del cerdo 1 y el cerdo 2, respectivamente. La ilustración 22 presenta el producto doble de $[PAM * (Q - A''\max)]$ como función de la resistencia vascular sistémica (RVS). En los datos del cerdo 1, la correlación $R=0,81052$, y $P<0,0001$. En los datos del cerdo 2, $R=0,93254$, y $P<0,0001$.

En otra forma de realización más, PTDVIL, RVS y $dP/dt\max$ guardan una correlación con los resultados medidos de forma no invasiva según las ec. 19, 20 y 21. Estas correlaciones han llevado a los resultados de procesamiento y conclusiones que siguen. Existen correlaciones estrechas entre los parámetros medidos de forma invasiva y los parámetros derivados de mediciones no invasivas a través de otro método de correlación. Se revela una formulación mejorada para un equivalente derivado de forma no invasiva de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI). En la diástole, la presión del ventrículo izquierdo es función exponencial del volumen del ventrículo izquierdo, y esta relación se mantiene en cualquier punto durante el intervalo diastólico, incluyendo el final de la diástole. Por lo tanto, PTDVI es una función exponencial del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI).

Siendo ID el intervalo de llenado diastólico, hasta una aproximación razonable

$$ID = T - IE \quad \text{Ec. 25}$$

donde T es el periodo de tiempo del ciclo cardíaco. T se obtiene de forma no invasiva al medir el intervalo de tiempo entre las ondas R en el ECG y es linealmente proporcional al recíproco de la frecuencia cardíaca (FC) en latidos por minuto. Es decir,

$$T = (1/FC) * 60 \text{ s/min} \quad \text{Ec. 26}$$

En la aproximación se ignora el tiempo necesario para la contracción y relajación isovolumétricas. Puesto que estos intervalos son fracciones relativamente pequeñas de cualquier ciclo cardíaco, la aproximación sería útil para la presente invención. Además del método de obtener el ID tal y como se muestra en la ec. 26, el ID se puede hallar por medio de un dispositivo de ultrasonidos doppler de 1 MHz situado sobre la superficie del pecho del paciente justo por encima del ventrículo izquierdo. El llenado diastólico presenta un flujo sanguíneo de velocidad característicamente baja que provoca un cambio de frecuencia en el doppler análogamente baja. La duración de este cambio del doppler de baja frecuencia característica funciona básicamente como una medición precisa del ID. El ID comienza cuando se abre la válvula mitral, y finaliza cuando la válvula mitral se cierra. El dispositivo doppler es relativamente caro, pero tiene ventajas en su uso con pacientes obesos. En algunas situaciones, el ID también puede obtenerse mediante un estetoscopio o fonocardiograma normal. Un estetoscopio normal o un fonocardiograma señala el fin del ID, marcado por el primero de los dos ruidos cardíacos. En pacientes con cierta patología, se puede percibir mediante el estetoscopio un "chasquido de apertura" de la válvula mitral. Quizás un fonocardiograma muestre cuando se abre la válvula mitral en el caso de la mayoría de los pacientes. Asimismo, el sensor de fibra óptica antes señalado que se sitúa sobre el precordio del pecho obtiene el ID midiendo la duración de las vibraciones de baja frecuencia en la amplitud de la señal de luz de fibra óptica que son consecuencia del llenado diastólico. Es preferible que el ID usado por el presente invento se derive de acuerdo a la ec. 25.

La relación entre la PTDVI y el parámetro $ID=T-IE$ se muestra para el cerdo 1 en la ilustración 24 y para el cerdo 2 en la ilustración 25. Se trata de una relación sigmoideal que viene dada por la ecuación de Boltzman

$$(T-IE) = \{(A1 - A2) / [1 + \exp\{(PTDVI - x0) / dx\}]\} + A2 \quad \text{Ec. 27}$$

donde A1 y A2 son asíntotas, $A2 > A1$. El parámetro $(T-IE)$ a $x=x0$ es el valor medio de las dos asíntotas, y "dx" es una constante de proporcionalidad que disminuye con el empinamiento del incremento sigmoideal.

Los datos de las ilustraciones 24 y 25 representan un rango completo de contractilidad y RVS. Los datos de las ilustraciones 24 y 25 muestran una excelente sintonía con la ec. 27. Al usar estos datos en la ec. 27, obtenemos una

ES 2 358 093 T3

distribución de Pearson de 0,0002 al haber empleado los datos del cerdo 1 y una distribución de Pearson de 0,00078 para el cerdo 2. La sintonía sorprendentemente buena entre la ec. 27 y los datos del experimento muestran una relación entre la PTDVI y exactamente un intervalo de tiempo medible de forma no invasiva. Cuando IE o T por sí solo se traza como una función de PTDVI, obtenemos una distribución sigmoide parecida. Pero los valores de la distribución de Pearson para la diferencia $ID=T-IE$ como función de PTDVI son inferiores que para cualquiera de los parámetros por sí solos. Normalmente, cuando se restan dos parámetros, sus errores de aproximación se sumarían. En este caso, el error realmente bajaría cuando se usa (T-IE) en lugar de IE o T por sí solos. La relación sigmoide entre ID y PTDVI representa una correlación completamente novedosa entre dos parámetros para la hemodinámica de los mamíferos.

Preferentemente, la relación sigmoide anterior se usa para lograr una mayor precisión cuando PTDVI se acerca a x_0 y T-IE no está cerca de una de sus asíntotas. De forma más preferida, el rango útil a la hora de la predicción de (T-IE) para predecir PTDVI es cuando la PTDVI se encuentra entre 7-11 mmHg en ambos experimentos con los cerdos. Es interesante hacer constar que el punto de inflexión en la curva sigmoide x_0 es $9,40 \pm 0,127$ para el cerdo 1, y x_0 es $9,14 \pm 0,286$ para el cerdo 2. Estos valores de x_0 para los dos cerdos son iguales dentro de los límites de error del experimento. Se puede prever que con una gran población de cerdos, el parámetro x_0 se hallará en una distribución de curva normal empinada. Como es conocido por el estado de la técnica relevante, los datos anteriores de los experimentos con cerdos son una base sólida para tener una correlación substancialmente similar entre los datos no invasivos y los datos medidos en seres humanos de forma invasiva.

A fin de que la relación sigmoide que se muestra en las ilustraciones 24 y 25 sea más útil para predecir PTDVI, es preferible que T-IE sea lineal o al menos que crezca monotónicamente con respecto a PTDVI y que no contenga asíntotas. Esto se logra multiplicando (T-IE) por el producto $PAM*(Q-A''max)$, donde PAM es la presión arterial media y (Q-A''max) es el intervalo de tiempo entre la onda Q en el ECG en el momento de máximo valor de la segunda derivada de la presión arterial con respecto al tiempo. En este ejemplo, la presión arterial se mide en la arteria femoral.

Las ilustraciones 26 y 27 muestran los parámetros $(T-IE)*PAM*(Q-A''max)$ como una función de PTDVI en el cerdo 1 y 2 respectivamente. En el cerdo 1, el coeficiente de correlación lineal R es 0,92586. En el cerdo 2, el coeficiente de correlación lineal R es igual a 0,8711. Esto representa una gran mejora con respecto al coeficiente de correlación lineal de $IE*PAM*(Q-A''max)$ frente a PTDVI, donde el coeficiente de correlación lineal R era igual a 0,70677. Por lo tanto, $(T-IE)*PAM*(Q-A''max)$ es un correlato medido de forma no invasiva mejorado de PTDVI frente a $IE*PAM*(Q-A''max)$.

Las relaciones que se muestran en las ilustraciones 26 y 27 no son perfectamente lineales. La ilu. 26 en concreto tiene un moderado componente exponencial. Si quitáramos el carácter exponencial de los resultados del cerdo 1 como se muestra en la ilustración 26 al trazar $(T-IE)*PAM*(Q-A''max)$ con respecto a una función exponencial de PTDVI obtendríamos una correlación lineal mejor aún de $R=0,95702$ tal y como aparece en la ilustración 28. De igual forma, si quitáramos el carácter exponencial de los resultados del cerdo 2 como se muestra en la ilustración 27 al trazar $(T-IE)*PAM*(Q-A''max)$ con respecto a $\exp(PTDVI)$ obtendríamos una correlación lineal mejor aún de $R=0,91297$ tal y como aparece en la ilustración 29. Es sensato pensar que más y mejores datos llevarán a mejores correlaciones.

Además de las correlaciones antes descritas, se ha desarrollado una correlación adicional entre los parámetros cardíacos medidos de forma no invasiva y otros parámetros cardíacos normalmente medidos de forma invasiva o difíciles de obtener.

1) Correlación entre RVSc y la segunda variedad de parámetros cardíacos no invasivos

Otra aproximación a la poscarga es mediante la RVSc. RVSc es la resistencia vascular sistémica definida solo durante el intervalo de eyección (IE). Ese es precisamente el intervalo durante el cual los vasos de resistencia ofrecen resistencia al flujo al nivel arterial de la circulación. Como contraposición, RVS se define durante todo el ciclo cardíaco. Siendo VS el volumen sistólico en cc durante el intervalo de eyección IE en segundos, entonces, por la ley de Ohm,

$$RVSc = PAM / [VS/IE] \quad \text{Ec. 29}$$

Ya hemos mostrado que el parámetro $[VS/IE]$ guarda una correlación lineal muy alta con $\exp(1/Q-A''max)$, con $R=0,97997$ para el cerdo 1 y $R=0,95425$ para el cerdo 2. Al sustituir $\exp(1/Q-A''max)$ por $[VS/IE]$ en la ec. 29 tenemos

$$RVSc \propto PAM / [\exp(1/Q-A''max)] \quad \text{Ec. 30}$$

donde " \propto " indica una relación de proporcionalidad lineal.

Existe un problema práctico con el uso de la ec. 30 como índice de poscarga. A medida que el denominador se vuelve más pequeño en relación al numerador, el error aleatorio en el cociente $PAM/\exp\{1/(Q-A''max)\}$ se magnifica tanto que descartaría derivar una función continua en la porción derecha de la curva donde (Q-A''max) se vuelve grande (es decir, a medida que (Q-A''max) aumenta y el $\exp(1/Q-A''max)$ tiende a 1). Este problema se soluciona

ES 2 358 093 T3

fácilmente con tan solo añadir una constante K en el denominador. K debe ser lo suficientemente grande como para que el denominador "[K+exp(1/Q-A"max)]" esté en el mismo orden de magnitud que el numerador PAM a lo largo de todo el rango fisiológico. Podemos formular

$$RVSc \propto PAM/[K + \exp(1/Q-A"max)] \quad \text{Ec. 31}$$

$$RVSc = A1 *PAM/[K+\exp(1/Q-A"max)] +A2 \quad \text{Ec. 31a}$$

Donde K, A1 y A2 son constantes de proporcionalidad empírica. La unidad de K es s⁻¹. Para el cerdo 1, K=400 s⁻¹, y para el cerdo 2, K=70 s⁻¹. La ec. 31 muestra que RVSc puede derivarse de los resultados medidos de forma no invasiva de PAM, Q-A"max.

Las ilustraciones 30 y 31 trazan la RVSc medida invasivamente frente a PAM/[K + exp(1/Q-A"max)], que se trata básicamente de la RVSc derivada de forma no invasiva para el cerdo 1 y para el cerdo 2, respectivamente. El coeficiente de correlación R es igual a 0,959 y 0,9648 para el cerdo 1 y el cerdo 2, respectivamente. Las correlaciones anteriores confirman claramente que RVSc se deriva de hecho de PAM y Q-A"max, ambas medidas sin la invasión del paciente.

Para confirmar aún más la practicidad y eficacia de la correlación en la segunda realización preferente de acuerdo al presente invento, las trayectorias vectoriales en el espacio vectorial invasivo hemodinámico tridimensional se comparan con las trayectorias vectoriales del espacio no invasivo. Los espacios invasivos se muestran en las ilustraciones 32, 34 y 36. Los espacios no invasivos se muestran en las ilustraciones 33, 35 y 37. Cada una de las parejas de ilustraciones 32 y 33; 34 y 35; 36 y 37 describe los mismos eventos en el mismo cerdo con un vector obtenido bien de forma invasiva o bien de forma no invasiva. Por lo tanto, en otra forma de realización, la variedad de equivalentes cardíacos invasivos viene representado por PTDVI, RVSc y dP/dtmax, que son la aproximación correspondiente a P, A y C respectivamente. Entre la variedad de equivalentes cardíacos invasivos, RVSc viene definida por la ec. 31a.

Las ilustraciones 32 y 33 representan datos del experimento para el cerdo 1. En la ilustración 32, la poscarga invasiva se representa en el eje "y" como RVSc=PAM/[VS/IE], esto es, la presión arterial media dividida por la tasa de eyección sistólica media. En la ilustración 33, la poscarga no invasiva se representa en el eje "y" como RVSc \propto PAM/[K+exp(1/Q-A"max)]. Asimismo en la ilustración 33, la precarga no invasiva se representa como [(T-IE)*PAM*(Q-A"max)]. La homología entre las ilustraciones 32 y 33 salta a la vista y una persona especializada en este campo puede visualizarla claramente.

Las ilustraciones 34 y 35 representan datos del experimento para el cerdo 2. En la ilustración 34, la poscarga invasiva se representa en el eje "y" como RVSc=PAM/[VS/IE], esto es, la presión arterial media dividida por la tasa de eyección sistólica media. En la ilustración 35, la poscarga no invasiva se representa en el eje "y" como RVSc \propto PAM/[K+exp(1/Q-A"max)]. Asimismo en la ilustración 35, la precarga no invasiva se representa como [(T-IE)*PAM*(Q-A"max)]. La homología entre las ilustraciones 34 y 35 salta a la vista y una persona especializada en este campo puede visualizarla claramente.

Las ilustraciones 36 y 37 representan datos del experimento del cerdo 2. En la ilustración 36, la poscarga invasiva se representa en el eje "y" como RVS obtenida de los datos del Swan-Ganz. En la ilustración 37, la poscarga no invasiva se representa en el eje "y" como PAM*(Q-A"max), que es el equivalente no invasivo de RVS. La precarga no invasiva se representa como [(T-IE)*PAM*(Q-A"max)]. La homología entre las ilustraciones 36 y 37 salta a la vista y una persona especializada en este campo puede visualizarla claramente.

2) *Un índice mejorado de isquemia del ventrículo izquierdo*

La distensibilidad media (DM) del ventrículo izquierdo durante el intervalo de llenado diastólico es

$$DM = \Delta V/\Delta P \quad \text{Ec. 32}$$

donde ΔV es simplemente el volumen sistólico VS. En el estado estacionario, el volumen de sangre que llena el ventrículo izquierdo es igual al volumen de sangre que se eyecta. Pero como VS \propto IE*(exp(1/Q-A"max)) como se mostró anteriormente, sustituimos VS por ΔV en el numerador de la ec. 32. ΔP en la diástole es la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) menos la presión del VI al final de la relajación isovolumétrica (Pfriv). Así, $\Delta P = PTDVI - Pfriv$. Puesto que Pfriv siempre va a ser un número muy bajo próximo a cero, con objetos prácticos podemos ignorarlo. Dando por hecho que Pfriv se acerca a cero, y sustituyendo IE*exp(1/Q-Amax) por ΔV y (T-IE)*PAM*(Q-A"max) por ΔP en la ec. 32, tenemos

$$DM \propto [IE*\exp(1/Q-A"max)] / [(T-IE)*PAM*(Q-A"max)] \quad \text{Ec. 33}$$

Ordenando términos, tenemos

$$DM \propto [IE/(T-IE)] * [\exp(1/Q-A''\max)/(PAM*Q-A''\max)] \quad \text{Ec. 34}$$

o

$$DM = A3 * [IE/(T-IE)] * [\exp(1/Q-A''\max)/(PAM*Q-A''\max)] + A4 \quad \text{Ec. 34a}$$

donde A3 y A4 son constantes de proporcionalidad empírica.

En un evento isquémico, debe producirse una repentina disminución en el valor de la distensibilidad media DM que precede a la irrupción de anomalías en el movimiento regional de las paredes en una ecocardiografía de 2D, que a su vez precede a la irrupción de la elevación del segmento S-T en el ECG. La característica de diagnóstico antes mencionada de la distensibilidad media DM supondría una medición no invasiva de la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo superior y más sensible que cualquiera de las herramientas de diagnóstico que hay hoy en día disponibles para la detección de isquemia y la monitorización de eficacia de tratamiento. Por lo tanto, un método preferente de predicción de un evento isquémico detecta eventos isquémicos con mucha más anticipación que cualquier otro monitor disponible, al medir T, IE, PAM y Q-A''max. Por lo tanto, en otro aspecto, se aborda un método, un sistema y una correlación para derivar al menos un parámetro cardíaco útil clínicamente o un equivalente cardíaco invasivo de una variedad de parámetros predeterminados medidos de forma no invasiva, tales como T, IE, PAM, Q-D''(t)max, y Q-A''max. Entre los parámetros cardíacos útiles desde un punto de vista clínico se incluye DM, de utilidad a la hora de predecir un evento isquémico; y P, A, C, equivalentes y aproximaciones del mismo, que resultan útiles al monitorizar el estado cardíaco del paciente y para determinar la necesidad de fármacos cardíacos como dobutamina, nitroglicerina, fenilefrina, fluidos, diuréticos, vasoconstrictores, reductores de poscarga, anestésicos, inótrupos e inótrupos negativos.

Aunque el inventor no desea limitar la capacidad de predicción de $[IE/(T-IE)] * [\exp(1/Q-A''\max)/(PAM*Q-A''\max)]$ de acuerdo con la presente invención con respecto a una teoría concreta, una posible explicación de la detección de un evento isquémico es como sigue. Un evento isquémico agudo por lo general no se manifiesta en solamente un parámetro de la función cardíaca. Más bien se trata de un fenómeno gestáltico de rápida irrupción que afecta a cuatro parámetros (frecuencia cardíaca, precarga, poscarga y contractilidad) de una forma característica y durante un transcurso de tiempo característico. Durante un evento isquémico, la demanda de oxígeno del miocardio supera a la oferta. Por lo tanto, no se crea suficiente ATP por las encimas respiratorias que precisan de oxígeno para la oxidación del sustrato de glucosa. El ATP que falta se precisa para romper los enlaces cruzados que se forman entre las fibras de actina y miosina como resultado de la contracción del músculo. La relajación del músculo es un proceso que requiere de energía y de oxígeno. Sin suficiente oxígeno, los enlaces cruzados de actina-miosina permanecen intactos al final de la diástole. Los enlaces cruzados que quedan sin romperse provocan que el músculo del ventrículo izquierdo se agarrote durante el llenado. En otras palabras, la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo disminuye.

Un hecho concomitante con el evento isquémico es el descenso de contractilidad. Al mismo tiempo bajan el volumen sistólico y el gasto cardíaco. La poscarga aumenta a medida que el organismo responde a señales de los nervios simpáticos incrementando la resistencia vascular sistémica (RVS) al encoger de forma selectiva las arteriolas musculares lisas. El incremento en RVS compensa en parte la bajada en la perfusión de órganos diana vitales, provocada por el descenso de gasto cardíaco. Al incrementar globalmente la RVS a través de una vasoconstricción selectiva del flujo sanguíneo hacia sistemas de órganos no vitales como el sistema digestivo, el hígado y los músculos, una mayor parte del gasto cardíaco global, en descenso y cada vez más escaso, puede ser desviado al cerebro, corazón y pulmones. De inmediato la precarga aumenta provocando que entre en juego el mecanismo de Starling del miocardio, que compensa el descenso de volumen sistólico incrementándola. Este incremento de precarga se da sencillamente porque con un descenso en contractilidad, una fracción más pequeña del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo es expulsada con cada carrera, provocando que el volumen sanguíneo se acumule en el ventrículo izquierdo con cada llenado diastólico, por lo tanto incrementando la PTDVI. La distensión del ventrículo izquierdo en el llenado diastólico es precisamente lo que llamamos un incremento de precarga. En un evento isquémico, se produce casi simultáneamente un incremento sincronizado en PTDVI, un incremento en RVS y un descenso de la contractilidad.

Bien, si nos referimos a la ec. 34, el miembro derecho contiene el término $\exp(1/(Q-A''\max))$ en el numerador, que es proporcional a la contractilidad. Por lo tanto, si la distensibilidad DM disminuye de repente, la ec. 34 nos dice que la contractilidad también disminuye linealmente. El miembro derecho de la ec. 34 contiene $[(T-IE)*PAM*(Q-A''\max)]$, que es proporcional a la precarga en el denominador. Por lo tanto, según la ec. 34, la distensibilidad DM varía inversamente a la precarga. Si la distensibilidad DM de repente disminuye debido a una isquemia, la precarga aumenta de forma inversa. El miembro derecho de la ec. 34 contiene la expresión $[\exp(1/Q-A''\max)/PAM]$, que es proporcional a $(1/RVSc)$. RVSc pues, según la ec. 34 varía inversamente con la distensibilidad diastólica DM. De forma que si DM fuera a disminuir de repente debido a una isquemia, RVSc aumentaría. Pero estos cambios en PTDVI, $dP/dt\max$, y RVSc que son descritos por la ec. 34 en el caso de un descenso repentino en la distensibilidad del VI son precisamente los cambios sincronizados en precarga, poscarga y contractilidad que se producen en un caso de isquemia. En resumen, si la distensibilidad DM del ventrículo izquierdo disminuye de repente debido a la isquemia, esto supone un incremento en PTDVI, un incremento en RVSc y un descenso repentino de contractilidad,

ES 2 358 093 T3

lo que es consistente con nuestros conocimientos fisiológicos. Lo que resulta aquí significativo es que este hecho fisiológico concreto puede mostrarse como una consecuencia totalmente lógica de la definición de distensibilidad diastólica media, DM, y de la ec. 34, que es una relación entre la distensibilidad diastólica media y una variedad de parámetros cardíacos predeterminados no invasivos. Estos parámetros no invasivos, a su vez, determinan el lugar geométrico de un punto en el espacio vectorial hemodinámico no invasivo "N".

Otra aproximación al problema de hallar un índice medido de forma no invasiva de isquemia cardíaca, que se calcula y se muestra a tiempo real, es como sigue. Definimos una función vectorial de tres variables ortogonales entre sí:

10

$$X_i = \{PTDVI, RVSc, 1/\ln(dP/dt_{max})\} \quad Ec.36$$

15

A continuación expresamos el vector anterior en término de sus correlatos no invasivos:

$$X_n = \{ [(T-IE) \cdot PAM \cdot (Q-A)_{max}], [PAM / (K + \exp(1/Q-A)_{max})], (Q-A)_{max} \} \quad Ec. 37$$

20

A continuación hallamos la norma vectorial del vector anterior, es decir, la raíz cuadrada del producto escalar del producto vectorial por sí mismo. Esto nos dará una función de isquemia "I" que aumentará abruptamente durante un episodio de isquemia, donde

25

$$I = \{ (T-IE)^2 \cdot PAM^2 \cdot (Q-A)_{max}^2 + PAM^2 / \{ k + \exp(1/Q-A)_{max} \}^2 + (Q-A)_{max}^2 \}^{1/2} - Ec. 38$$

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método de monitorizar parámetros cardíacos compuesto por los siguientes pasos:

5 medición no invasiva de una variedad de parámetros cardíacos predeterminados de forma no invasiva de un sujeto; y conversión de los parámetros cardíacos no invasivos en una variedad de equivalentes cardíacos invasivos basada en una serie de ecuaciones de conversión predeterminadas; **caracterizado** por
 10 mostrar un vector que indique un estado hemodinámico.

2. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo a la reivindicación 1 donde el sujeto es un ser humano.

15 3. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo a la reivindicación 1 donde el sujeto es un animal.

4. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 1 donde los parámetros cardíacos predeterminados no invasivos incluyen la frecuencia cardíaca tal y como viene dada por FC, el intervalo de eyección tal y como viene dado por IE, la presión arterial media tal y como viene dada por PAM y el intervalo eléctrico-mecánico tal y como viene dado por E-M, que es un intervalo entre un evento eléctrico E y un evento mecánico M.

5. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 4 donde los equivalente cardíacos invasivos predeterminados incluyen la precarga tal y como viene dada por P, la poscarga tal y como viene dada por A y la contractilidad tal y como viene dada por C.

25 6. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 5 donde las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyen

30
$$P=k1 (IE*PAM*E-M)+c1,$$

$$A=k2(PAM*E-M)+c2,$$

35 y

$$\ln(C)=k3 (1/E-M)+c3$$

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

7. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 6 donde M en el E-M se define como un momento cuando una segunda derivada con respecto al tiempo M''(t), alcanza un valor máximo.

45 8. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 6 donde el evento eléctrico que determina el E-M se selecciona del grupo compuesto por una onda Q, una onda R y una onda S, y un pico de marcapasos ventricular artificial.

9. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 6 donde el evento eléctrico que determina el intervalo E-M viene determinado por una doble diferenciación de una curva de tensión del ECG que corresponde a la despolarización del ventrículo V(t) con respecto al tiempo, y que define el evento eléctrico como el momento en el que V''(t) alcanza un valor positivo máximo.

50 10. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 6 donde el segundo evento mecánico a la hora de determinar el intervalo E-M se elige a partir del grupo compuesto por la presión sanguínea arterial y el movimiento hacia arriba de la velocidad del flujo.

11. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 5 donde las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyen

60
$$P=k1' ((T-IE)*PAM*E-M)+c1',$$

$$A=k2' (PAM*E-M)+c2,$$

65 y

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

ES 2 358 093 T3

donde $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ y $c3'$ son constantes de proporcionalidad empírica para uno de los sujetos en particular y T es un periodo de tiempo del ciclo cardíaco para el sujeto en particular.

5 12. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 11 donde M en el E-M se define como un momento en el que una segunda derivada con respecto al tiempo $M''(t)$, alcanza un valor máximo.

13. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 11 donde el evento eléctrico que determina el E-M se selecciona a partir del grupo compuesto por una onda Q, una onda R y una onda S, y una punta de marcapasos ventricular artificial.

10 14. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 11 donde el evento eléctrico que determina el intervalo E-M viene determinado por una doble diferenciación de una curva de tensión del ECG que corresponde a la despolarización del ventrículo $V(t)$ con respecto al tiempo, y que define el evento eléctrico como el momento en el que $V''(t)$ alcanza un valor positivo máximo.

15 15. Método de monitorización de los parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 13 donde un evento mecánico a la hora de determinar el intervalo E-M incluye un momento de un movimiento hacia arriba de la presión sanguínea arterial tal y como viene dado por TA y un momento del movimiento hacia arriba de la velocidad del flujo sanguíneo tal y como viene dado por TF .

20 16. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo a la reivindicación 5 donde las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyen

$$25 \quad P = k1' ((T - IE) * PAM * E - M) + c1',$$

$$A = k2' * PAM / [K + \exp(1/E - M)] + c2',$$

30 y

$$\ln(C) = k3' (1/E - M) + c3'$$

35 donde $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$, $c3'$ y K son constantes de proporcionalidad empírica para uno de los sujetos en particular y T es un periodo de tiempo del ciclo cardíaco para el sujeto en particular.

40 17. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 4 donde IE se mide situando un dispositivo de ultrasonidos doppler (38) sobre la incisura yugular del esternón, cerca de la aorta ascendente.

18. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 4 donde el evento eléctrico E en el intervalo E-M se determina por el electrocardiograma tal y como viene dado por ECG.

45 19. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 4 donde E-M se determina por el electrocardiograma tal y como viene dado por ECG y situando un dispositivo de ultrasonidos doppler (38) sobre una arteria principal.

50 20. Método de monitorización de parámetros cardíacos de acuerdo con la reivindicación 4 donde se determina E-M por electrocardiograma tal y como viene dado por ECG y situando un dispositivo de fibra óptica sobre una arteria principal.

21. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 5 que también comprende el paso de mostrar los equivalentes cardíacos invasivos en un espacio de coordenadas tridimensional que viene definido por un primer eje (58; 88) indicador de P , un segundo eje (60; 90) indicador de A y un tercer eje (62; 92) indicador de C .

55 22. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 21 que también comprende el paso adicional de mostrar un objeto tridimensional (83) que defina una zona segura indicadora de un estado hemodinámico seguro.

60 23. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 22 donde el primer eje (58; 88), el segundo eje (60; 90), el tercer eje (62; 92) y el objeto tridimensional (83) se muestran con un color predeterminado.

65 24. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 que también comprende el paso de mostrar un producto vectorial (104) entre el vector y un vector predeterminado que indica una cantidad de esfuerzo fisiológico.

25. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 que también comprende el paso de determinar un nivel de forma física del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

ES 2 358 093 T3

26. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 que también comprende el paso de determinar la gestión de un procedimiento relacionado con la anestesia en el sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

5 27. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 que también comprende el paso de determinar un estado cardíaco anómalo en el sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

10 28. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 1 que también comprende el paso de transferir los parámetros cardíacos no invasivos desde una ubicación (30) a otra ubicación (112) antes de convertir los parámetros cardíacos no invasivos en sus equivalentes cardíacos invasivos.

29. Método de monitorización de parámetros cardíacos según la reivindicación 28 que también comprende el paso de evaluar un estado cardíaco en el sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

15 30. Sistema para la monitorización de parámetros cardíacos que comprende:

una unidad de medición no invasiva de parámetros cardíacos (32, 34, 36, 38) para medir de forma no invasiva una variedad de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados en un sujeto; y

20 una unidad de conversión (40; 112) conectada a dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos (32, 34, 36, 38) para convertir los parámetros cardíacos no invasivos en una variedad de equivalentes cardíacos invasivos basado en una serie de ecuaciones de conversión predeterminadas; **caracterizadas** por

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

31. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicha unidad de medición de parámetros no invasivos (32, 34, 36, 38) se ha dispuesto para la medición de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados en un ser humano.

30 32. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicha unidad de medición de parámetros no invasivos (32, 34, 36, 38) se ha dispuesto para la medición de parámetros cardíacos no invasivos predeterminados en un animal.

35 33. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicha unidad de medición de parámetros no invasivos (32, 34, 36, 38) también comprende un monitor de frecuencia cardíaca (32, 34, 36) para medir la frecuencia cardíaca tal y como viene dada por FC, un dispositivo sensor de vibraciones para medir (38), un intervalo de eyección tal y como viene dado por IE, y un evento mecánico M de un intervalo electro-mecánico tal y como viene dado por E-M, un dispositivo de medición de la presión sanguínea (32) para medir la presión arterial media tal y como viene dado por PAM y un dispositivo de medición de electrocardiograma (34,36) para medir un evento eléctrico E del intervalo eléctrico-mecánico.

40 34. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 33 donde dicho dispositivo sensor de vibraciones comprende al menos uno de los siguientes equipos: un dispositivos de ultrasonidos doppler (38), un dispositivo de pletismografía óptica para medir un evento mecánico (M) de un intervalo electro-mecánico (E-M), en concreto un oxímetro de pulso, y un dispositivo de fibra óptica.

45 35. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicha unidad de conversión (40; 112) ha sido configurada para producir los equivalentes cardíacos invasivos predeterminados incluyendo la precarga tal y como viene dada por P, poscarga como viene dada por A y contractilidad como viene dada por C.

50 36. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 35 donde dicha unidad de conversión (40; 112) se configura para determinar P, A y C basado en las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyendo

55
$$P=k1 (IE*PAM*E-M)+c1,$$

$$A=k2(PAM*E-M)+c2, \text{ y}$$

60
$$\ln(C)=k3(1/E-M)+c3$$

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

65

ES 2 358 093 T3

37. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 35 donde dicha unidad de conversión (40; 112) se configura para determinar P, A y C basado en las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyendo

$$P=k1' ((T-IE)*PAM*E-M)+c1',$$

$$A=k2' (PAM*E-M)+c2,$$

y

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

donde $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ y $c3'$ son constantes de proporcionalidad empírica para uno de los sujetos en particular y T es un periodo de tiempo del ciclo cardíaco para el sujeto en particular.

38. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 35 donde dicha unidad de conversión (40; 112) se configura para determinar P, A y C basado en las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyendo

$$P=k1' (ID*PAM*E-M)+c1',$$

$$A=k2' (PAM*E-M)+c2,$$

y

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

donde $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ y $c3'$ son constantes de proporcionalidad empírica para uno de los sujetos en particular, ID es el intervalo de llenado diastólico, y T es un periodo de tiempo del ciclo cardíaco para el sujeto en particular.

39. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 37 donde dicha unidad de conversión (40; 112) se configura para obtener el evento mecánico M en el intervalo E-M al definir un momento en el que una segunda derivada con respecto al tiempo $M''(t)$, alcanza un valor máximo.

40. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 39 donde dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos (32, 34, 36, 38) se configura para medir un evento eléctrico que determina el E-M, siendo este evento eléctrico seleccionado del grupo compuesto por una onda Q tal y como viene dada por Q, una onda R tal y como viene dada por R, una onda S tal y como viene dada por S, y un pico de marcapasos ventricular artificial.

41. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 39 donde dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos (32, 34, 36, 38) se configura para medir un evento eléctrico que determina el intervalo E-M que viene determinado por una doble diferenciación de una curva de tensión del ECG que corresponde a la despolarización del ventrículo $V(t)$ con respecto al tiempo, y que define el evento eléctrico como el momento en el que $V''(t)$ alcanza un valor positivo máximo.

42. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 40 donde dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos (32, 34, 36, 38) se configura para medir un evento mecánico que determina el intervalo E-M, incluyendo el segundo evento mecánico un momento de un movimiento hacia arriba de la presión sanguínea arterial tal y como viene dado por TA y un momento del movimiento hacia arriba de la velocidad del flujo sanguíneo tal y como viene dado por TF.

43. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 35 donde dicha unidad de conversión (40; 112) se configura para determinar P, A y C basado en las ecuaciones de conversión predeterminadas incluyendo

$$P=k1' ((T-IE)*PAM*E-M)+c1',$$

$$A=k2'*PAM/[K +\exp(1/E-M)]+c2',$$

y

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

ES 2 358 093 T3

donde $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$, $c3'$ y K son constantes de proporcionalidad empírica para uno de los sujetos en particular y T es un periodo de tiempo del ciclo cardíaco para el sujeto en particular.

5 44. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 35 donde dicha unidad de visualización (52, 54) muestra los equivalentes cardíacos invasivos en un espacio de coordenadas tridimensional que viene definido por un primer eje (58; 88) indicador de P, un segundo eje (60; 90) indicador de A y un tercer eje (62; 92) indicador de C.

10 45. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 44 donde dicha unidad de visualización (52, 54) se configura para mostrar además un objeto tridimensional (83) que define una zona segura indicadora de un estado hemodinámico seguro.

15 46. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 45 donde dicha unidad de visualización (52, 54) se configura para mostrar el primer eje (58; 88), el segundo eje (60; 90), el tercer eje (62; 92) y la zona de seguridad (83), respectivamente, en un color predeterminado.

20 47. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 45 donde dicha unidad de visualización (52, 54) se configura para mostrar además un producto vectorial (104) entre el vector y un vector predeterminado que indica una cantidad de esfuerzo fisiológico.

25 48. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 que también comprende una unidad de determinación conectada a dicha unidad de conversión (40; 112) para determinar un nivel de forma física del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

30 49. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 que también comprende una unidad de determinación conectada a dicha unidad de conversión (40; 112) para determinar la gestión de un procedimiento relacionado con la anestesia en el sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

35 50. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 que también comprende una unidad de determinación conectada a dicha unidad de conversión (40; 112) para determinar un estado cardíaco anómalo del sujeto basado en los equivalentes cardíacos invasivos.

40 51. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende una unidad de comunicación (110; 114) conectada a dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos (32, 34, 36, 38) en una ubicación para transferir los parámetros cardíacos no invasivos a dicha unidad de conversión (112) en otra ubicación antes de convertir los parámetros cardíacos no invasivos en sus equivalentes cardíacos invasivos.

45 52. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 51 donde dicha unidad de comunicación de datos se configura para transferir los parámetros cardíacos no invasivos a dicha unidad de conversión (112) mediante Internet (110).

50 53. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 51 donde dicha unidad de comunicación de datos se configura para transferir los parámetros cardíacos no invasivos a dicha unidad de conversión (112) mediante sistemas de telecomunicaciones (114).

55 54. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicha unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos (32, 34, 36, 38) es portátil.

60 55. Sistema (30) de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicha unidad de conversión (40; 112) actualiza una unidad de medición de parámetros cardíacos no invasivos ya existente (32, 34, 36, 38).

65

55

60

65

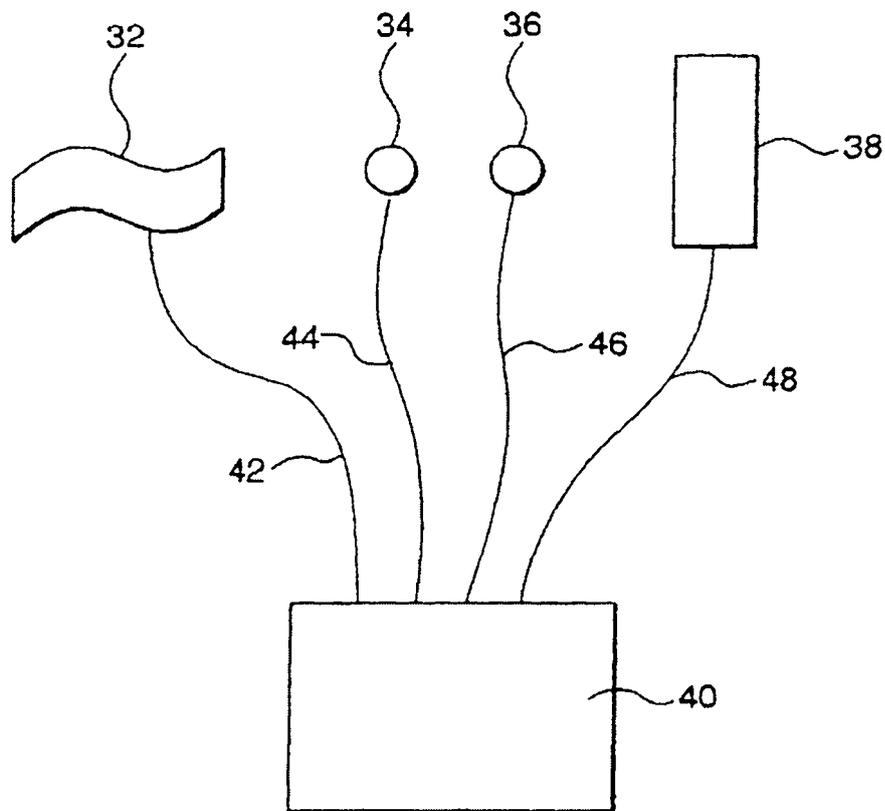
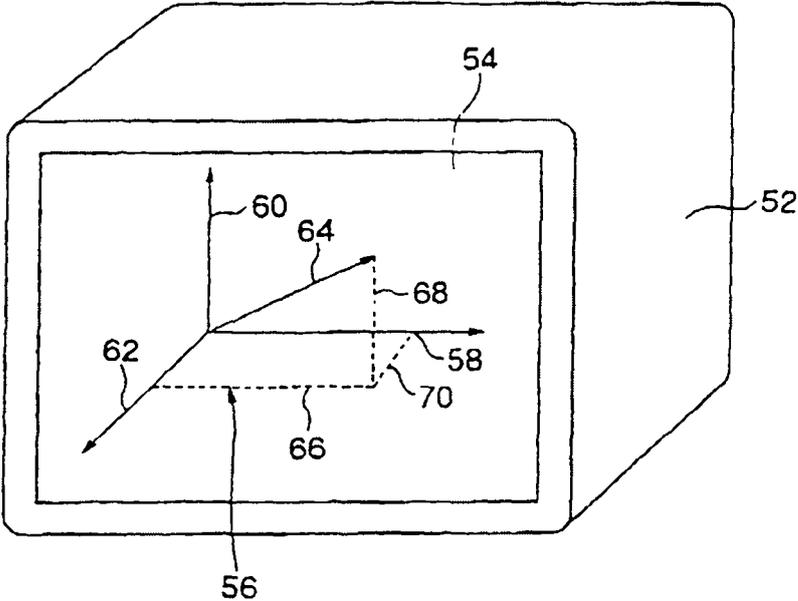
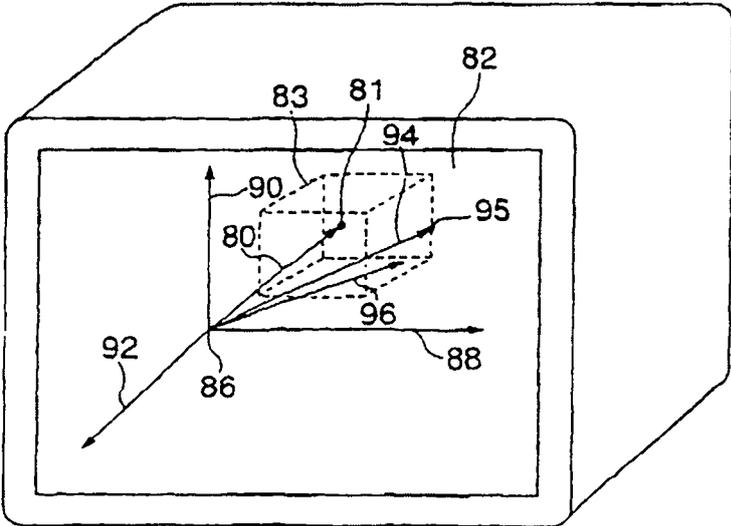


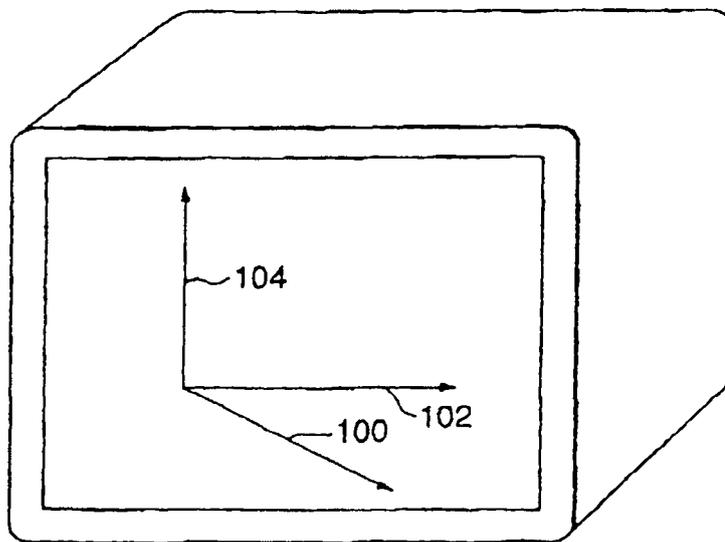
FIG.1



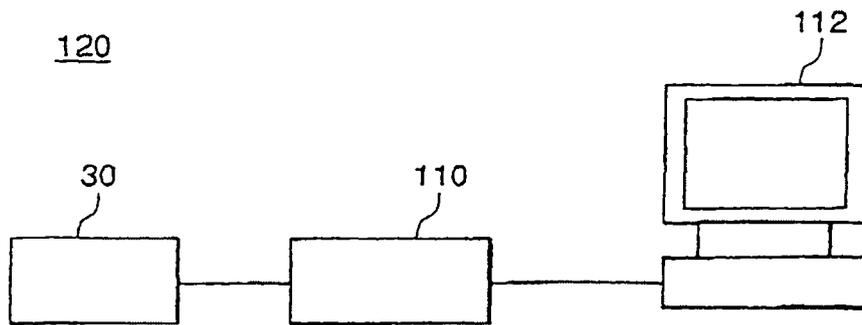
ILU. 2



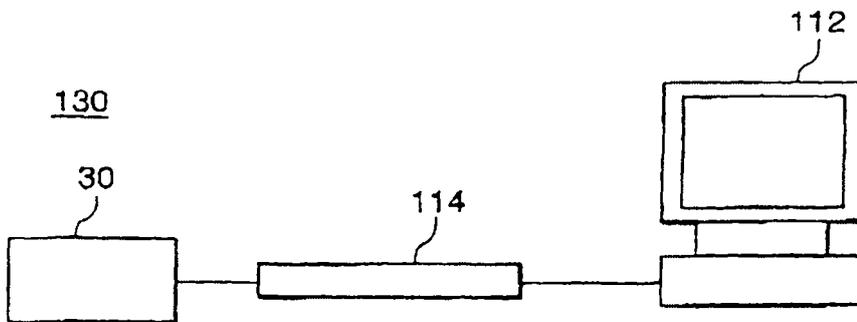
ILU. 3A



ILU. 3B

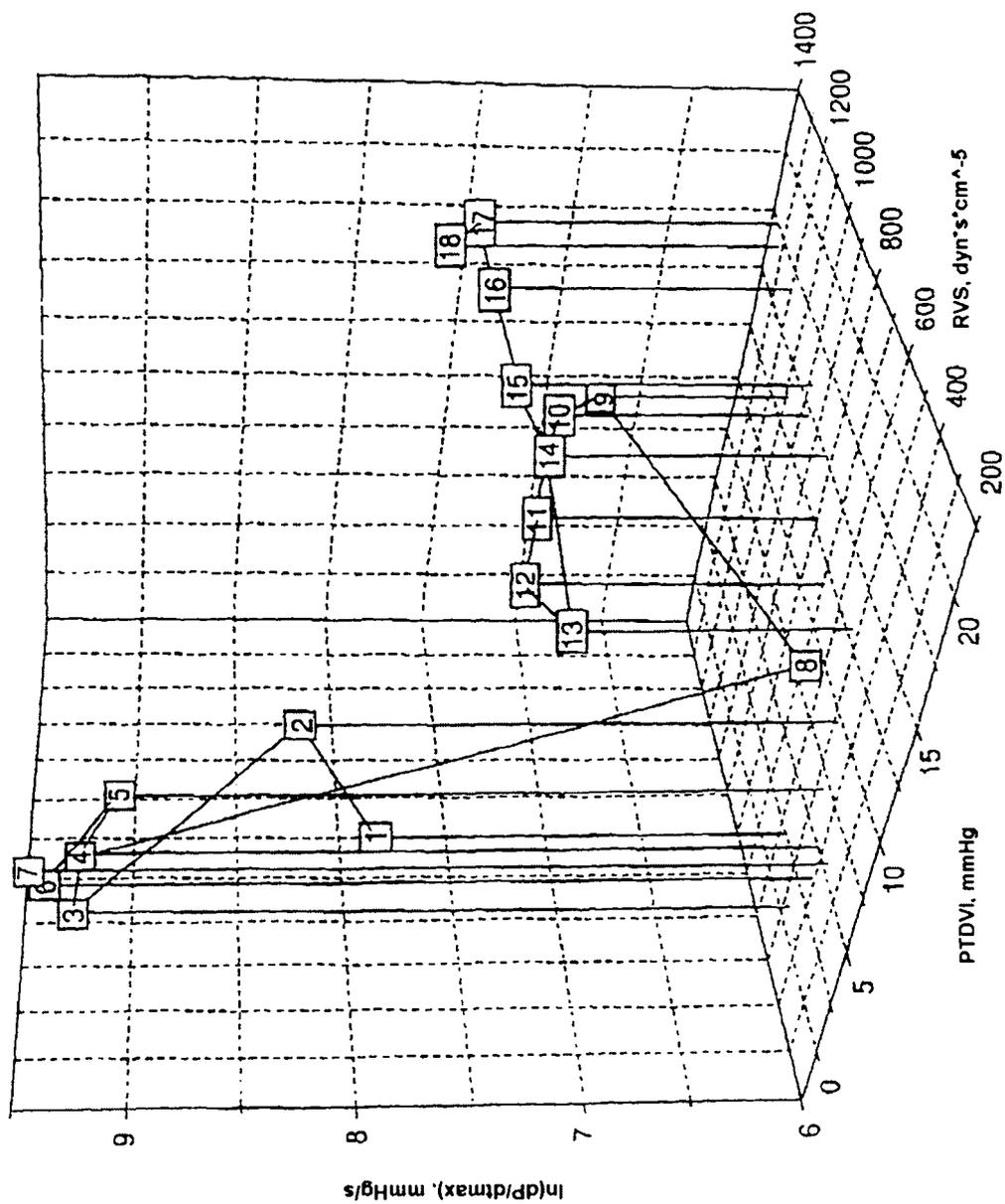


ILU. 4A



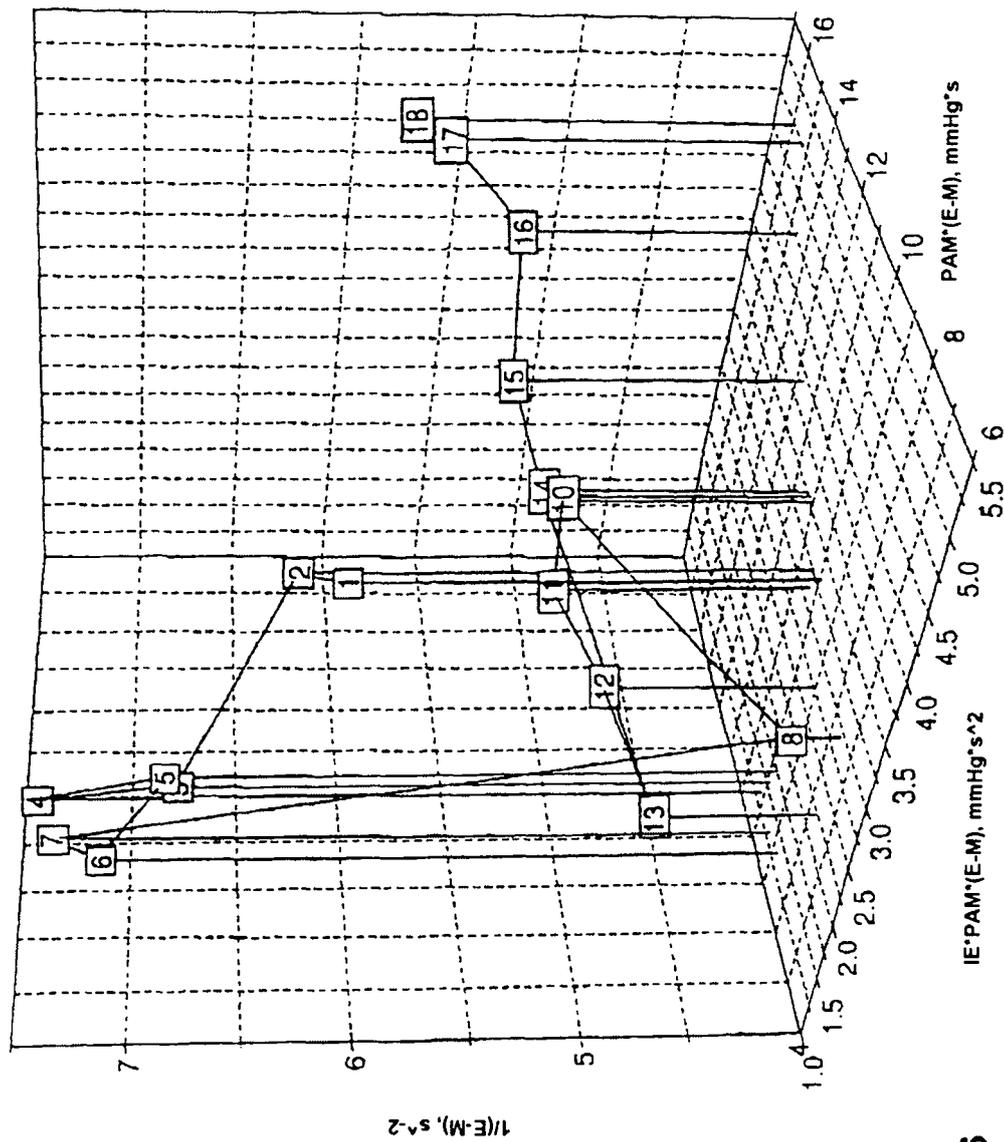
ILU. 4B

CERDO 1. ESPACIO VECTORIAL HEMODINÁMICO INVASIVO.H'



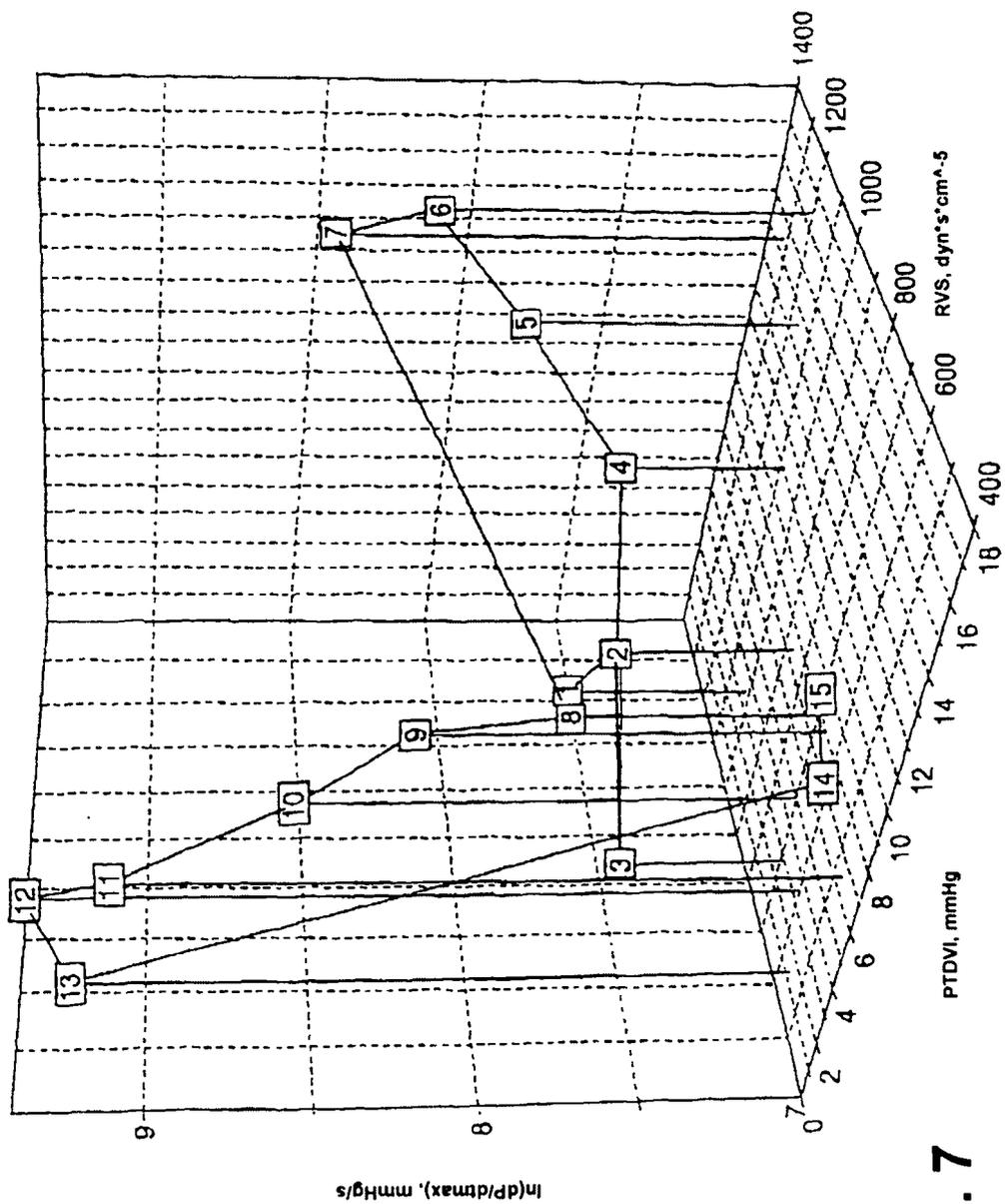
ILU. 5

CERDO 1. ESPACIO VECTORIAL HEMODINÁMICO NO INVASIVO, N

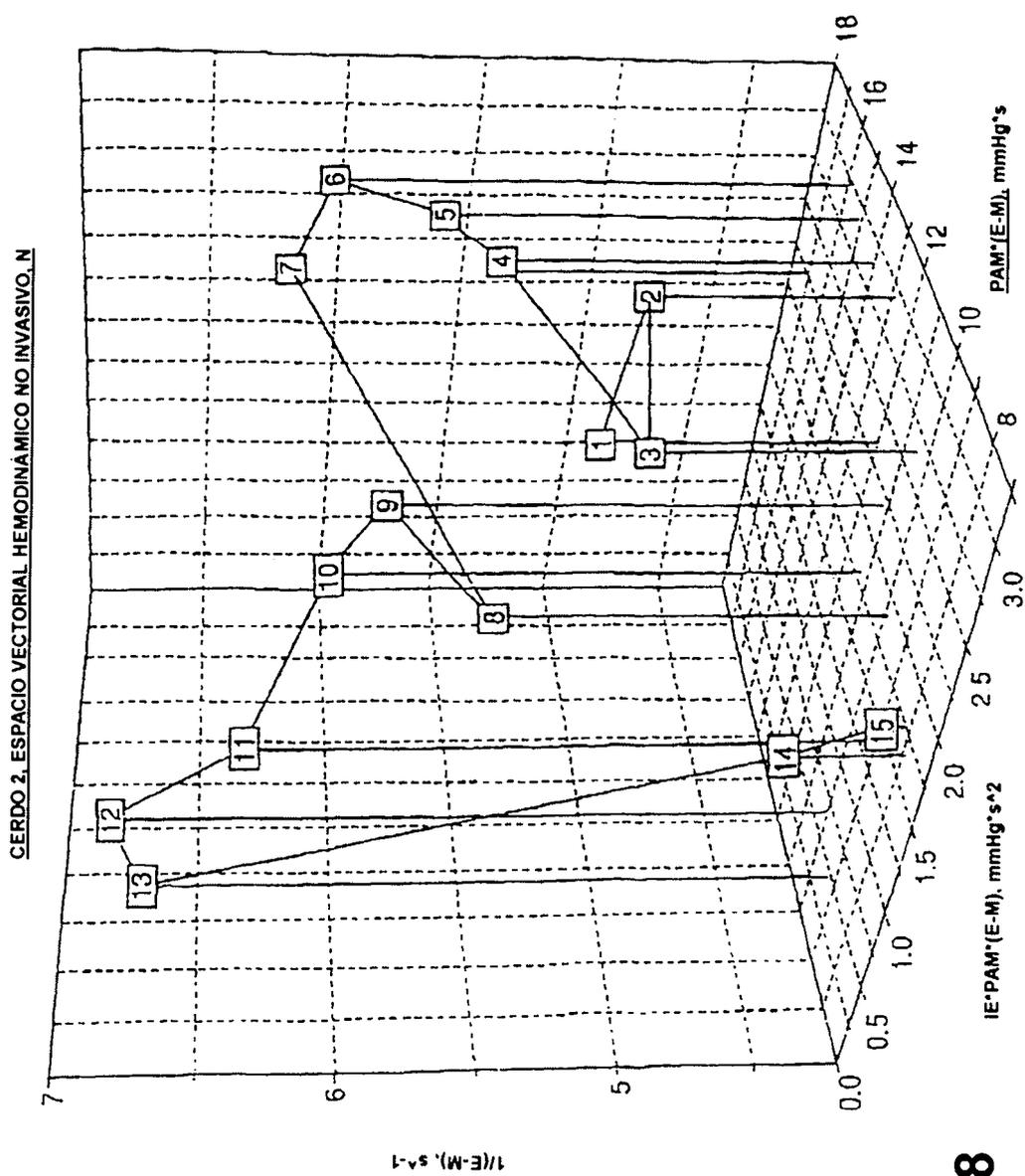


ILU. 6

CERDO 2, ESPACIO VECTORIAL HEMODINÁMICO INVASIVO, H'

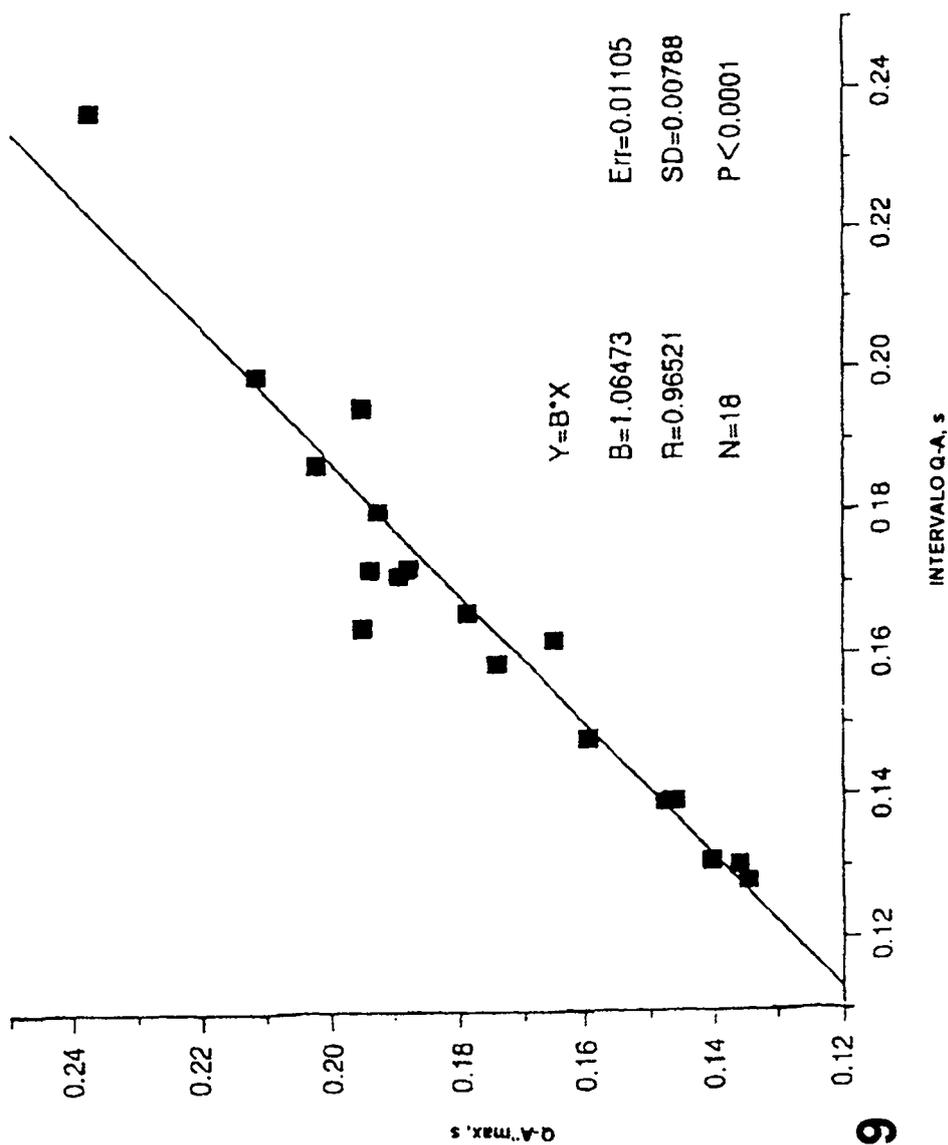


ILU. 7



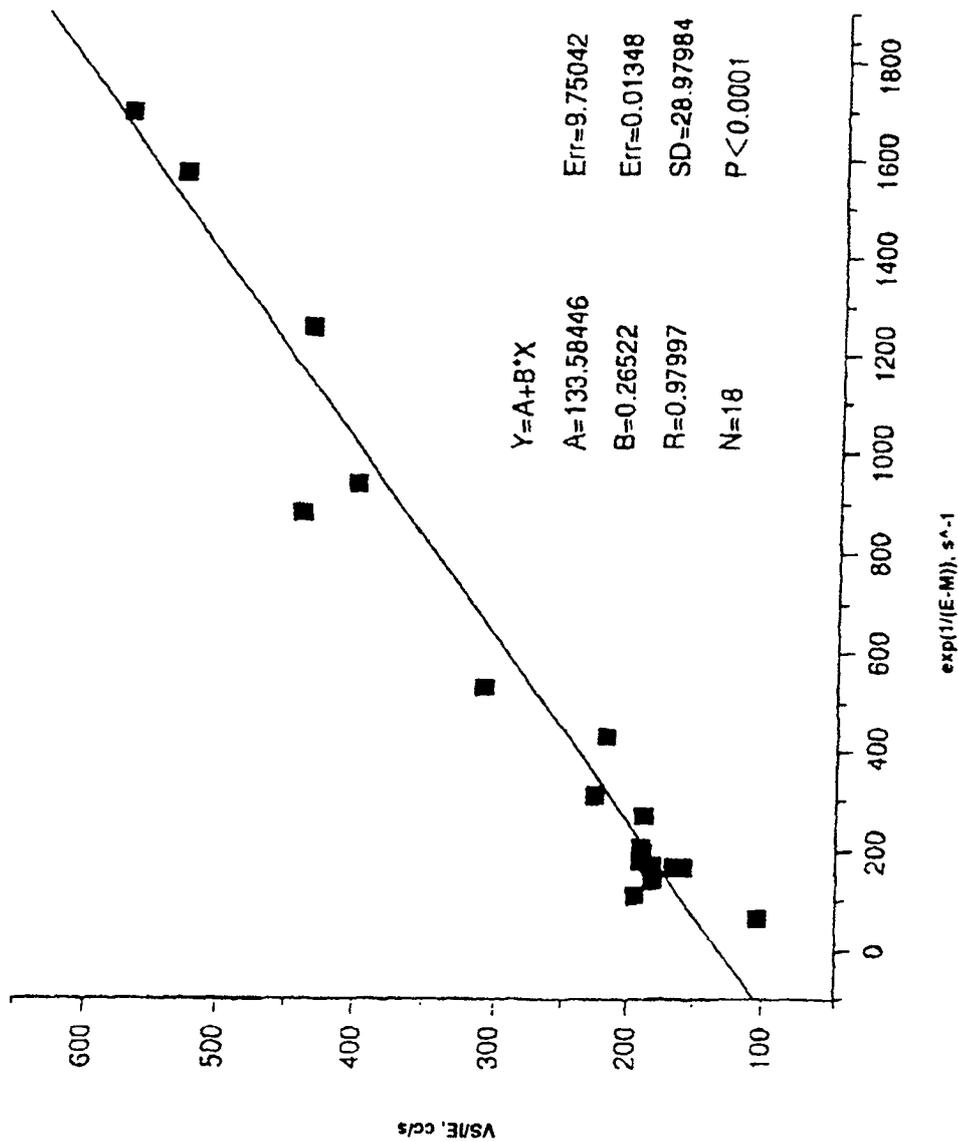
ILU. 8

**CERDO 1. INTERVALO (Q-A"max) frente a INTERVALO (Q-A)
TANTO (Q-A"max) COMO (Q-A) SON EJEMPLOS DE INTERVALOS (E-M)**

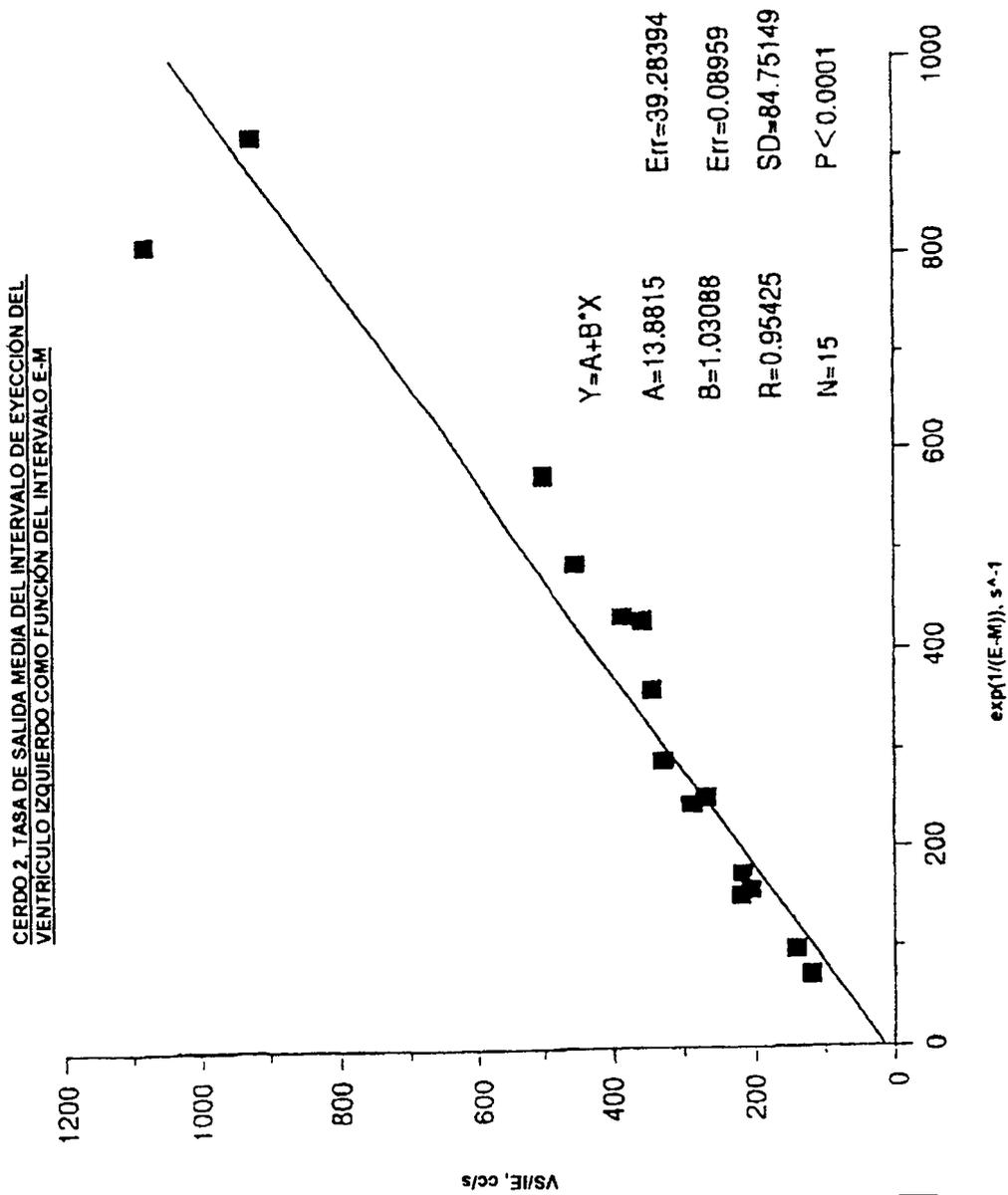


ILU. 9

CERDO 1. TASA DE SALIDA MEDIA DEL INTERVALO DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO COMO FUNCIÓN DEL INTERVALO E-M

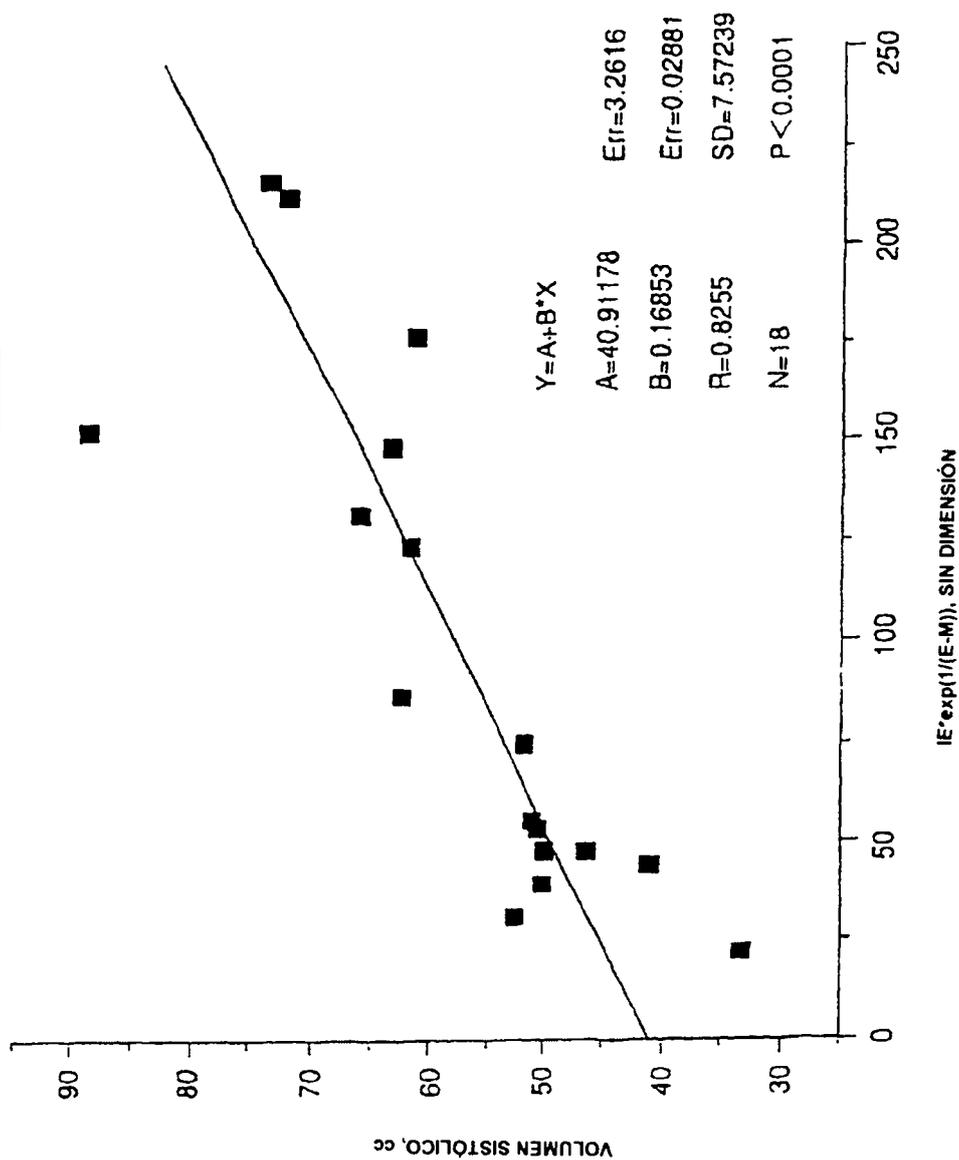


ILU. 10



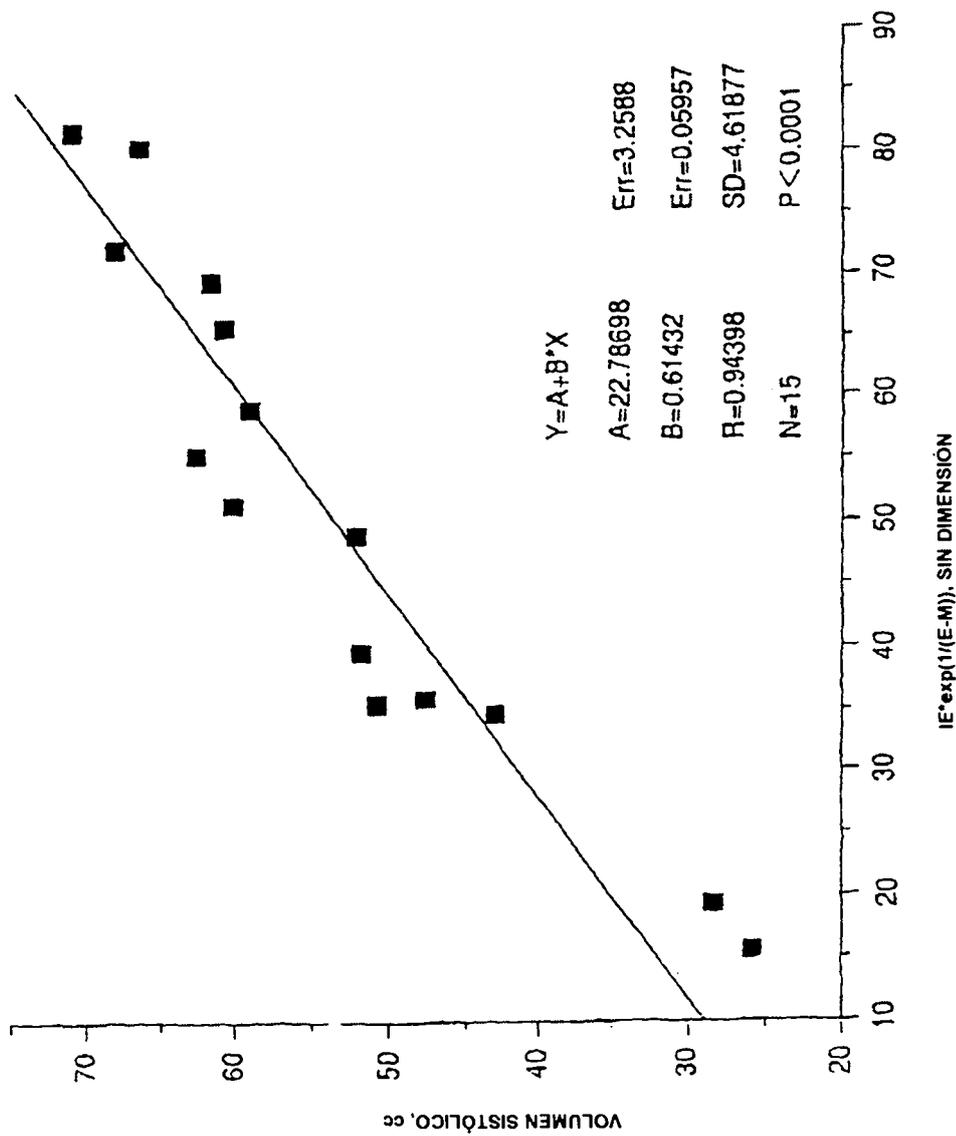
ILU. 11

CERDO 1, VOLUMEN SISTÓLICO COMO FUNCIÓN DEL INTERVALO DE EYECCIÓN Y DEL INTERVALO E-M



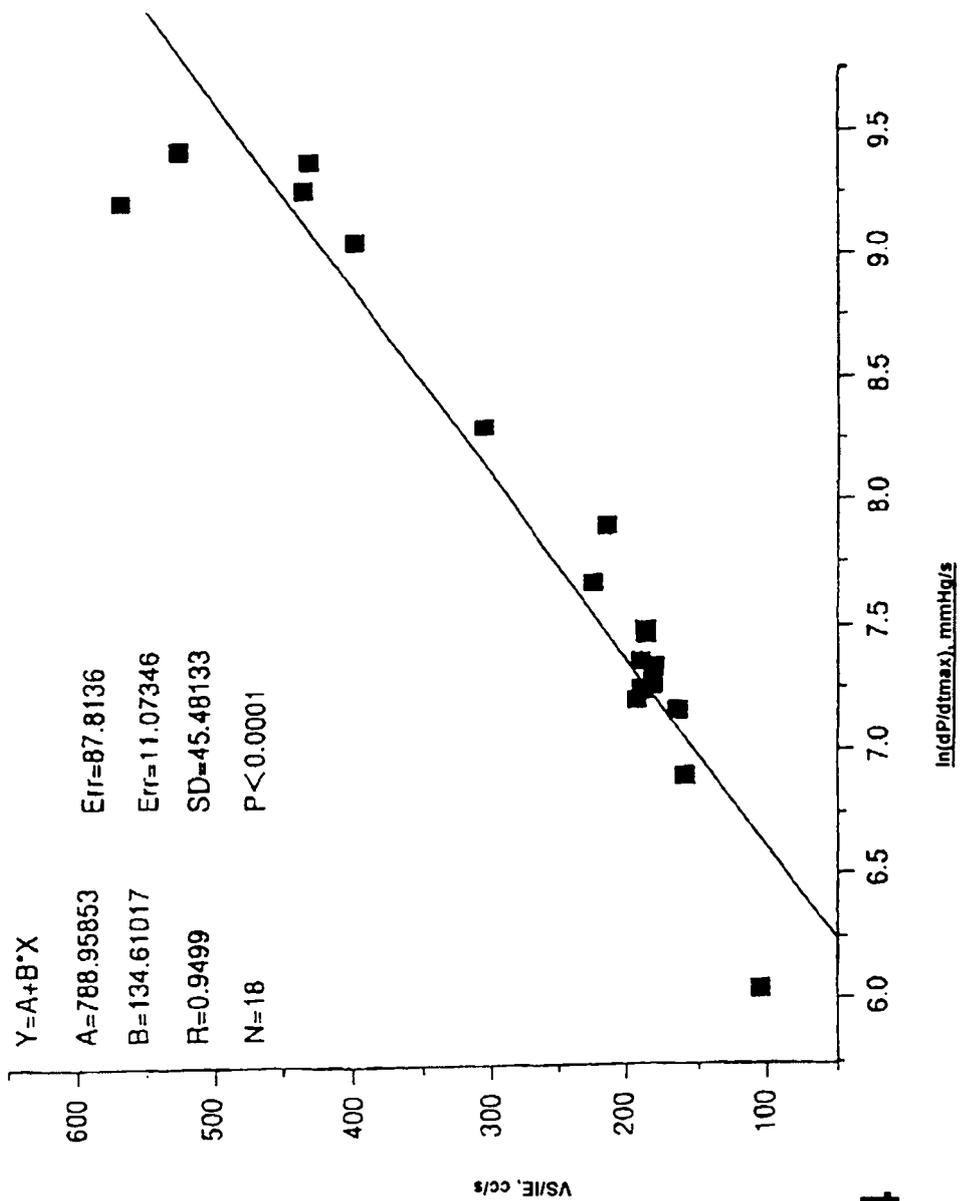
ILU. 12

CERDO 2. VOLUMEN SISTÓLICO COMO FUNCIÓN DEL INTERVALO DE EYECCIÓN Y DEL INTERVALO E-M



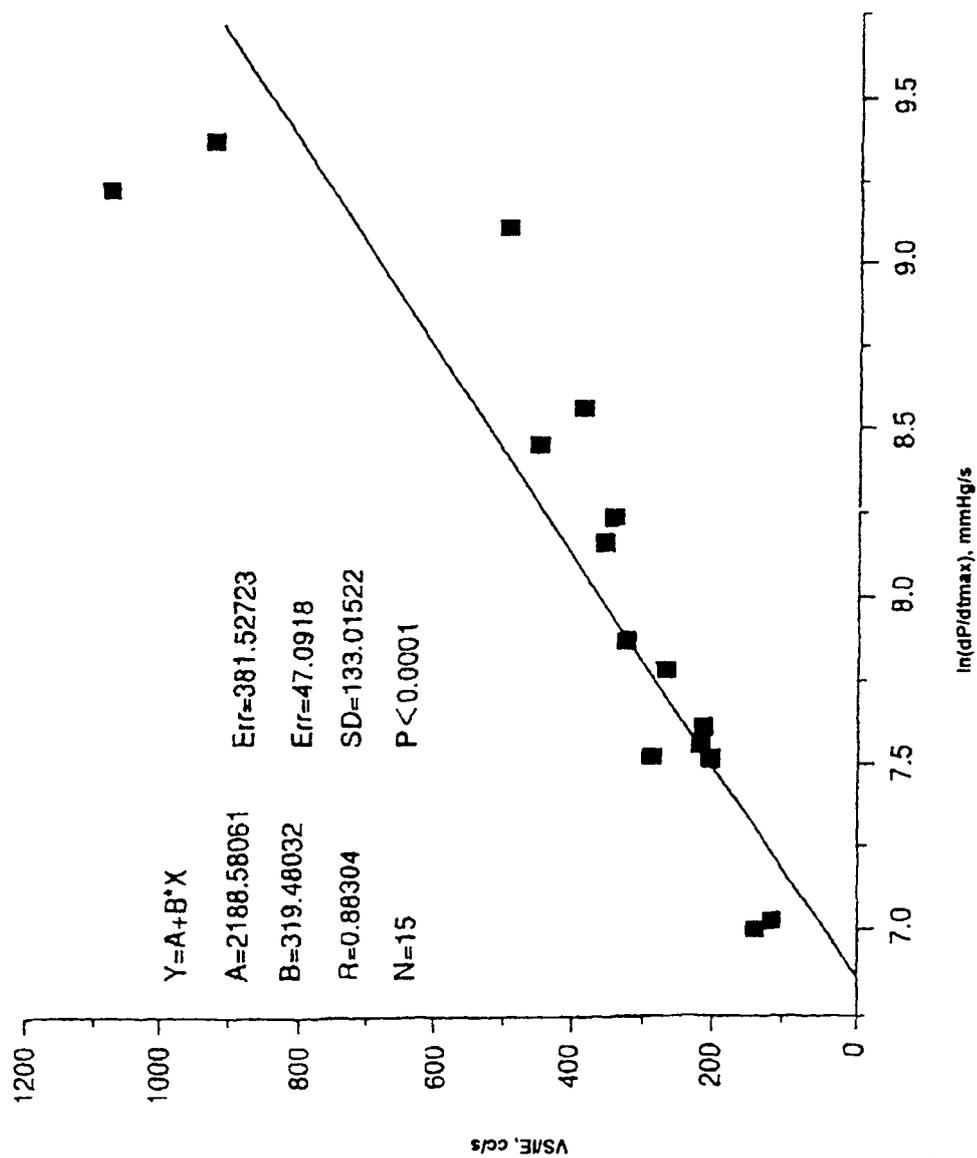
ILU. 13

CERDO 1. TASA DE SALIDA SISTÓLICA MEDIA frente a CONTRACTILIDAD



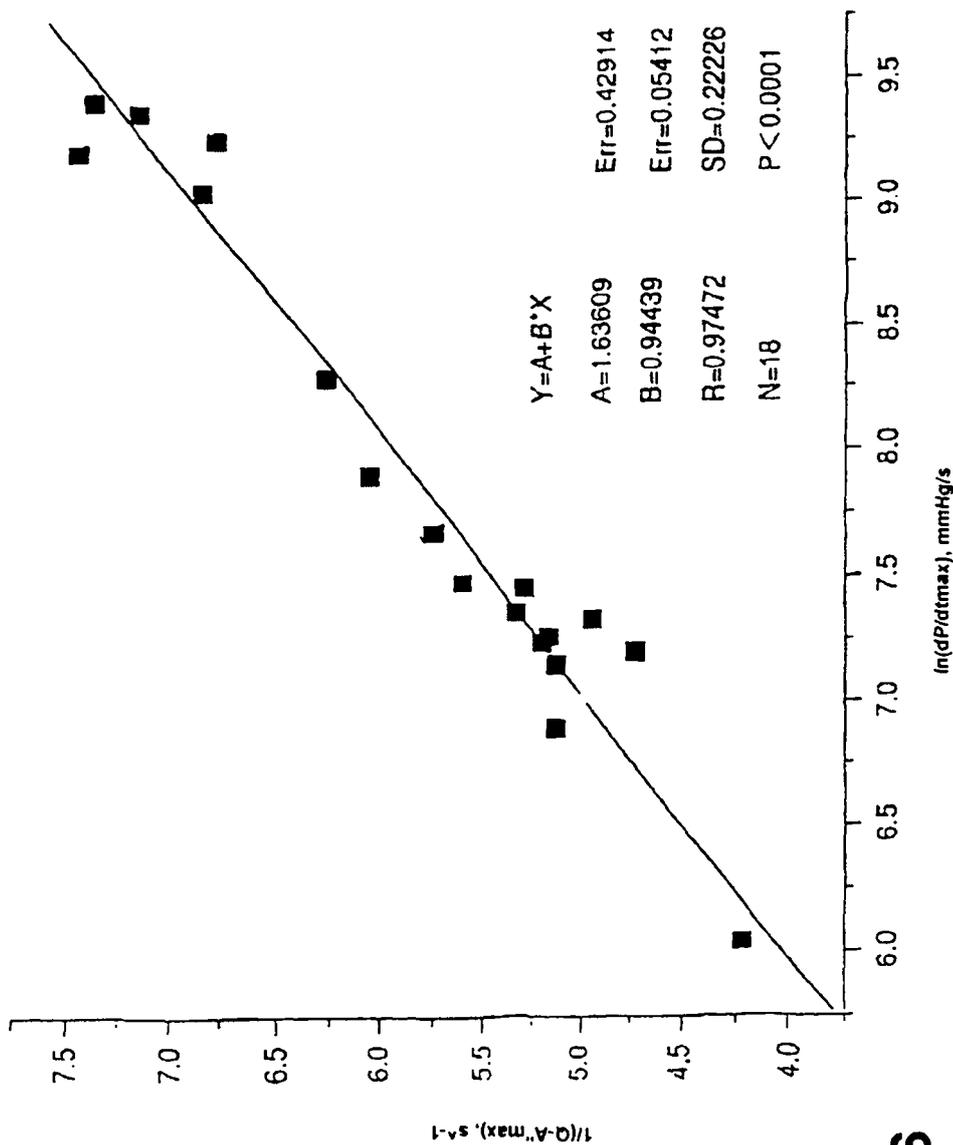
ILU. 14

CERDO 2, TASA DE SALIDA SISTÓLICA MEDIA frente a CONTRACTILIDAD



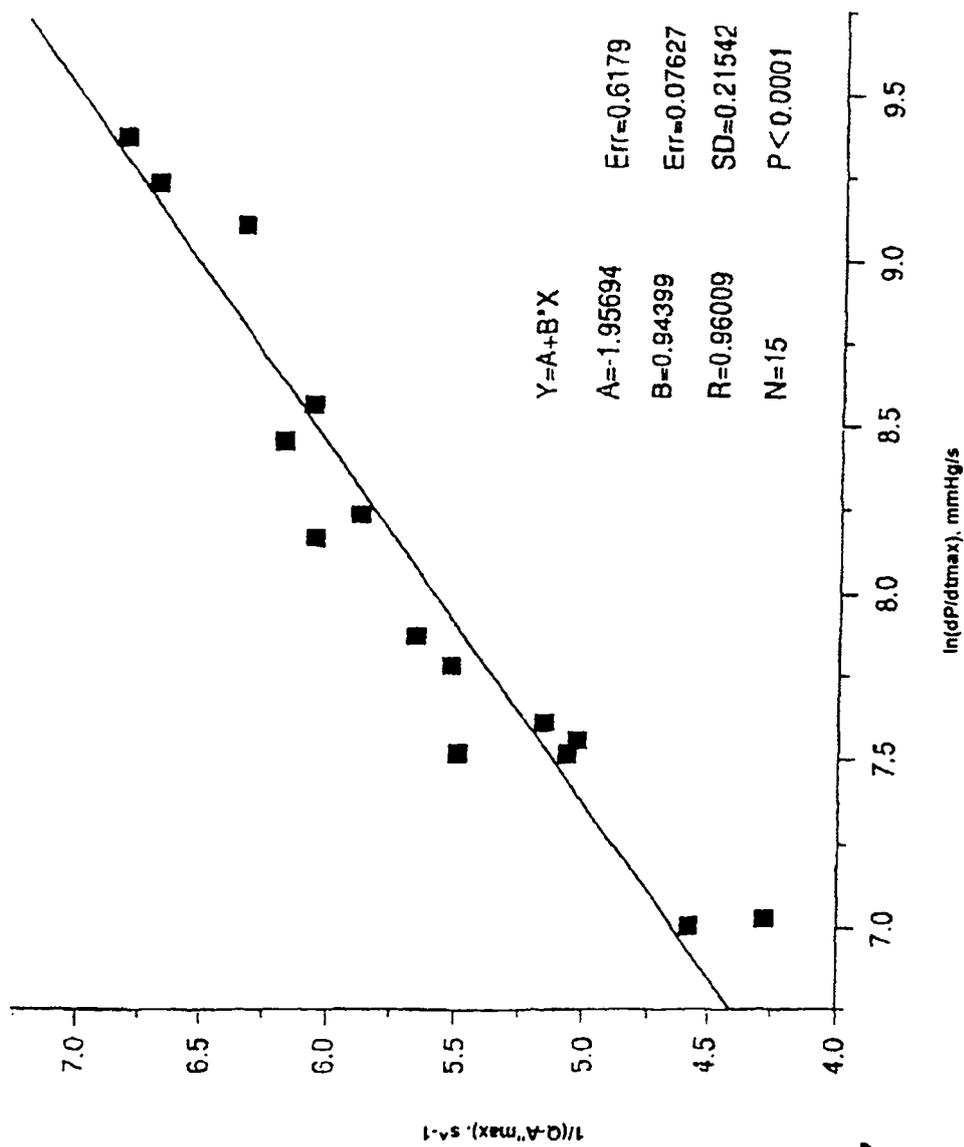
ILU. 15

CERDO. 1/(Q-A^{max}) COMO FUNCIÓN DE CONTRACTILIDAD



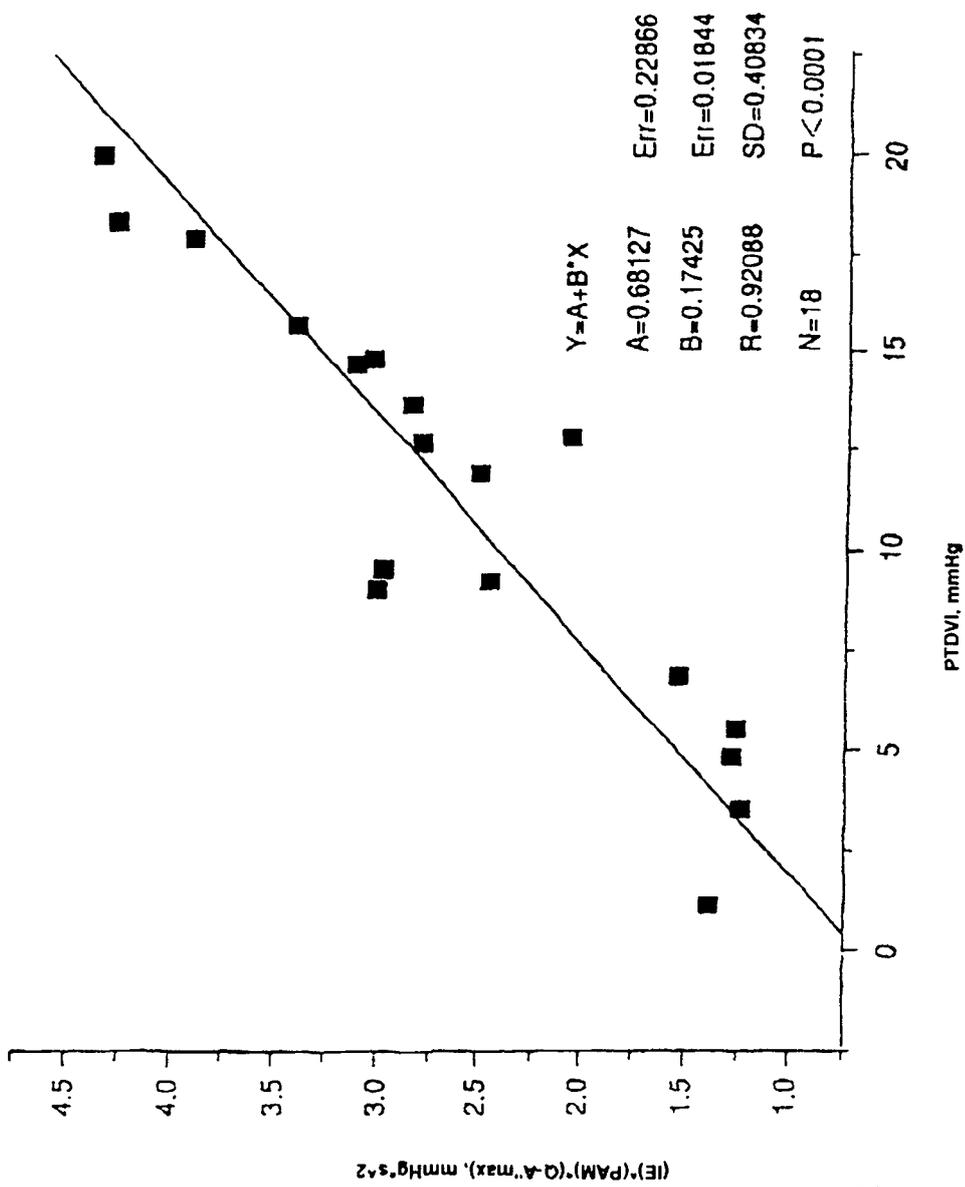
ILU. 16

CERDO 2. 1/(Q-A*max) COMO FUNCIÓN DE CONTRACTILIDAD



ILU. 17

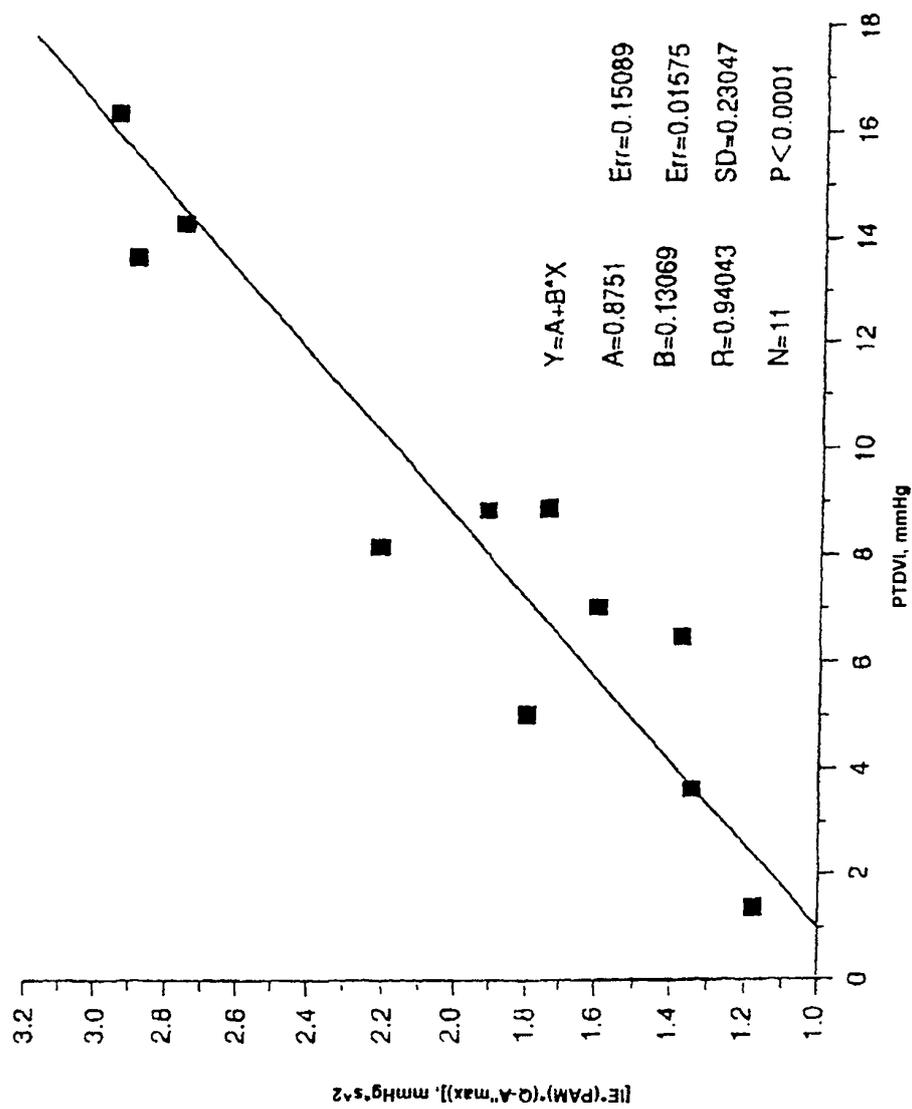
CERDO 1. [(INTERVALO DE EYECCIÓN)*(PRESIÓN ARTERIAL MEDIA)*(Q-A"max)]
 COMO FUNCIÓN DE LA PRESIÓN TELEDIÁSTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO



ILU. 18

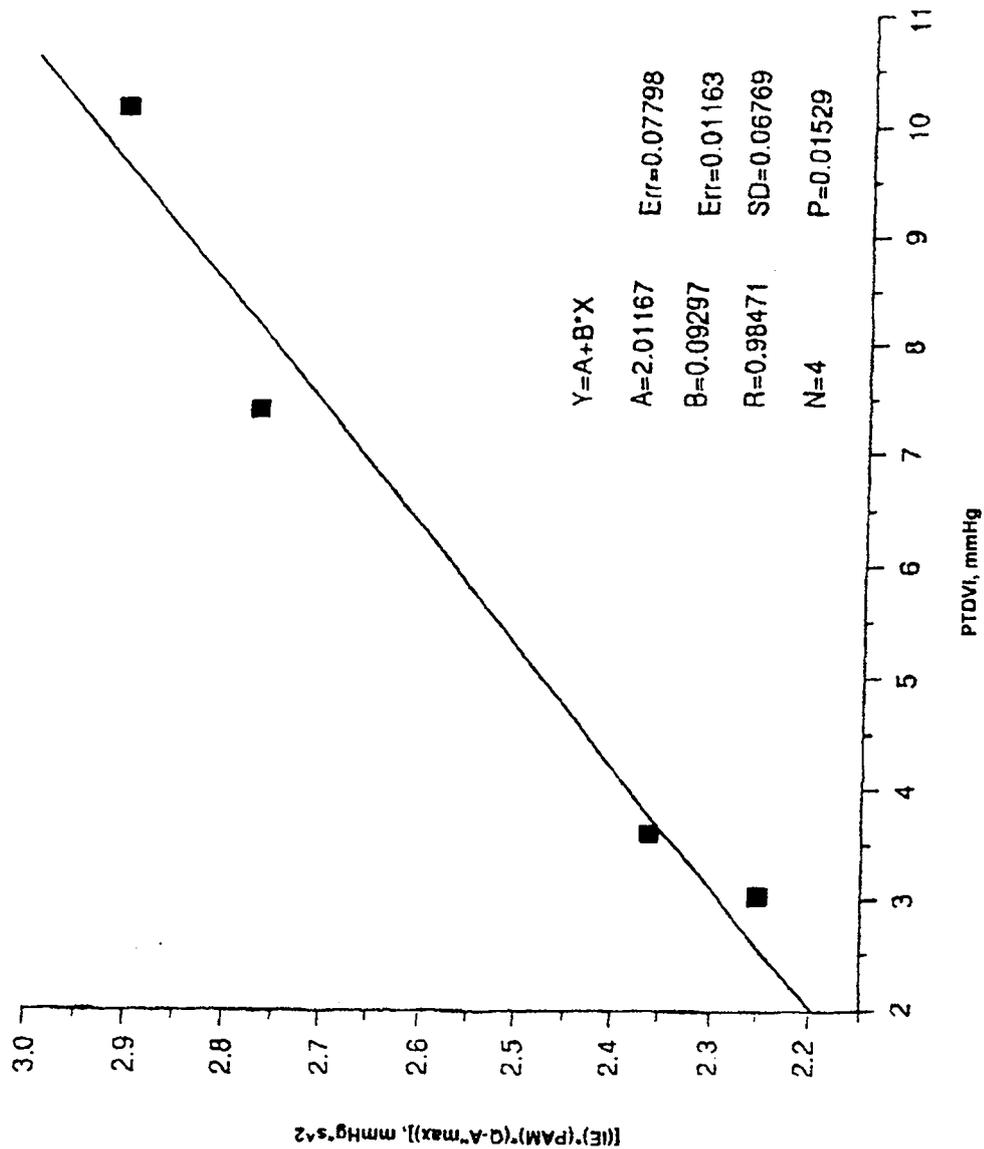
CERDO 2, EXPERIMENTOS 5-15.

[(INTERVALO DE EYECCIÓN)/(PRESIÓN ARTERIAL MEDIA) (Q-A"max)]
 COMO FUNCIÓN DE LA PRESIÓN TELEDIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO



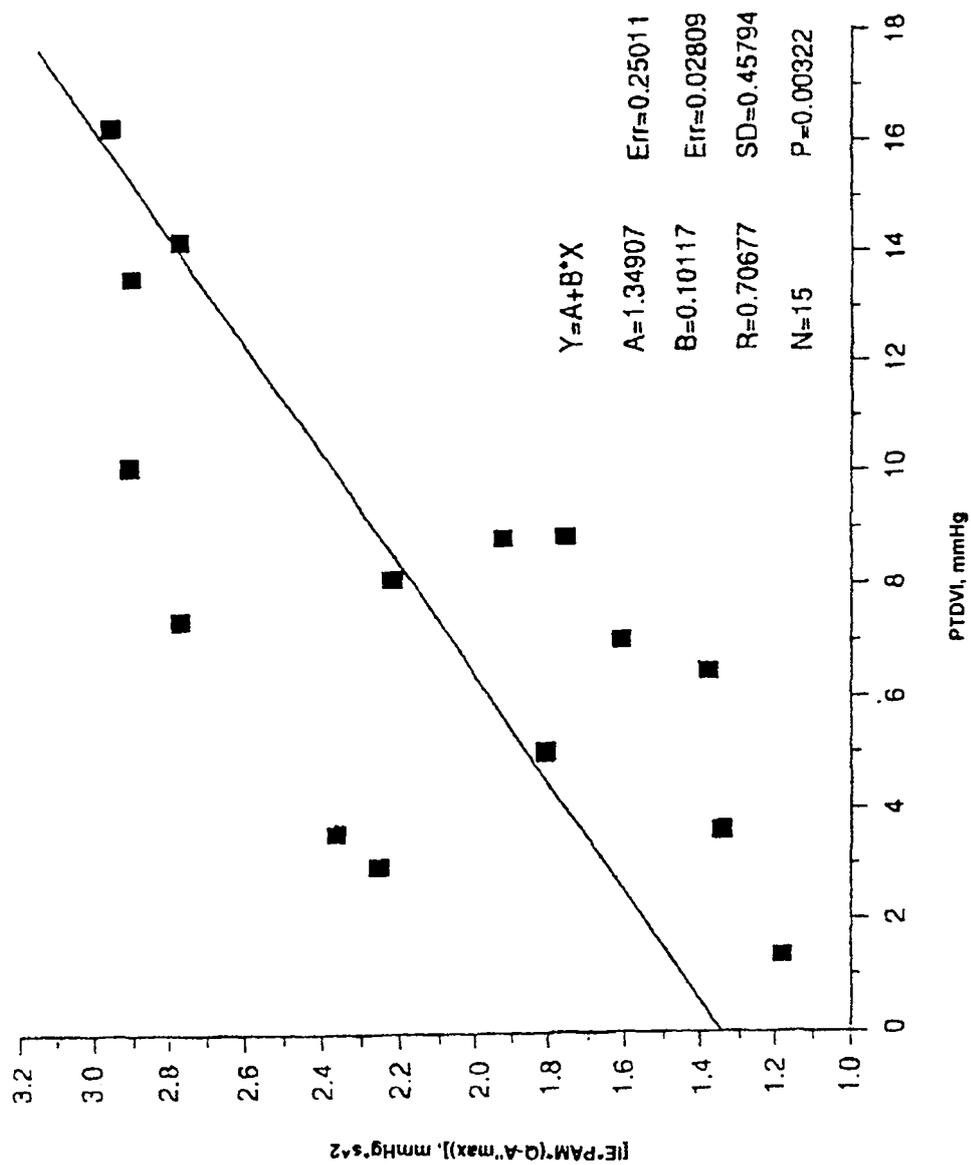
ILU. 19

CERDO 2. [(INTERVALO DE EYECCIÓN)/(PRESIÓN ARTERIAL MEDIA)*(Q-A"max)]
COMO FUNCIÓN DE LA PRESIÓN TELEDIASTOLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO



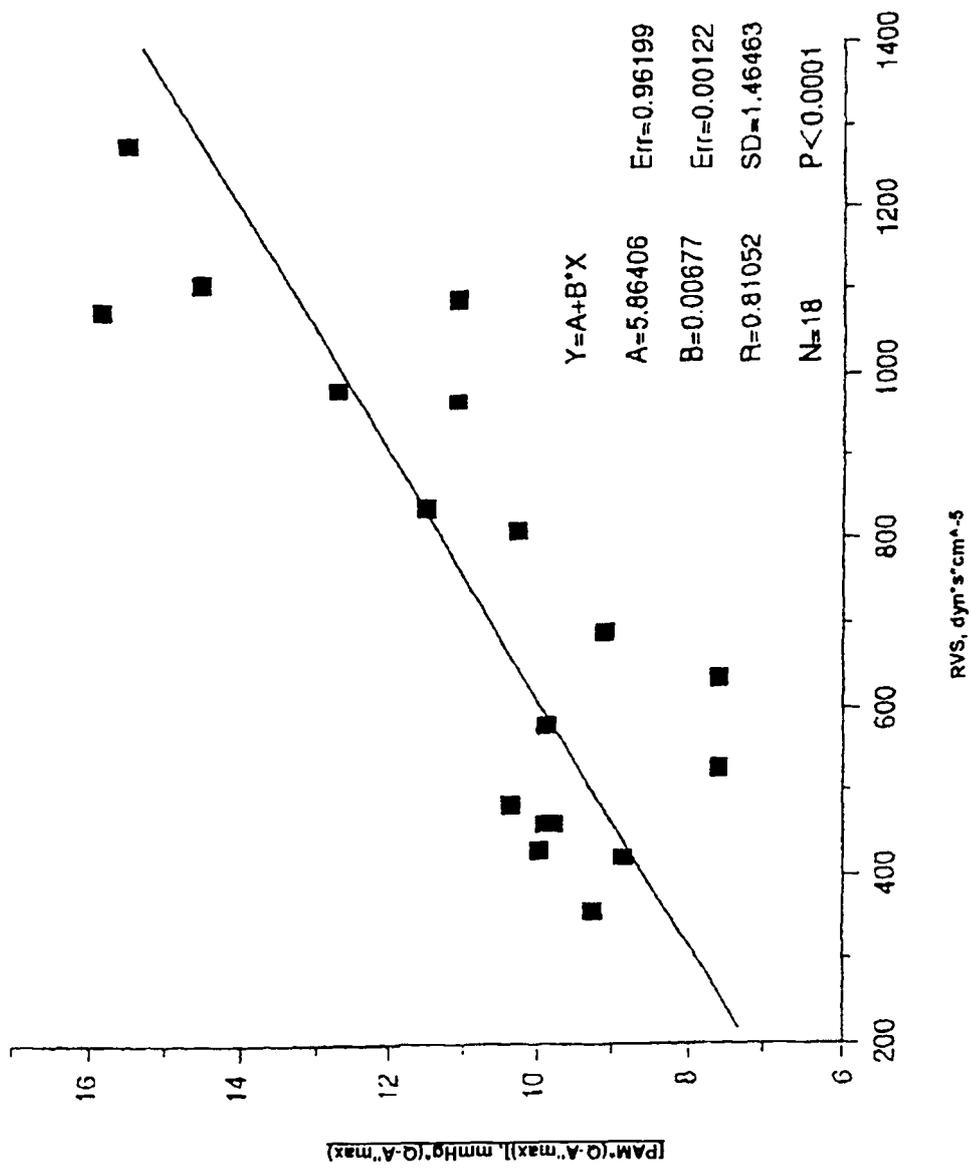
ILU. 20

CERDO 2, [(INTERVALO DE EYECCION)/(PRESION ARTERIAL MEDIA)*(Q-A"max)]
COMO FUNCION DE LA PRESION TELEDIASTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO



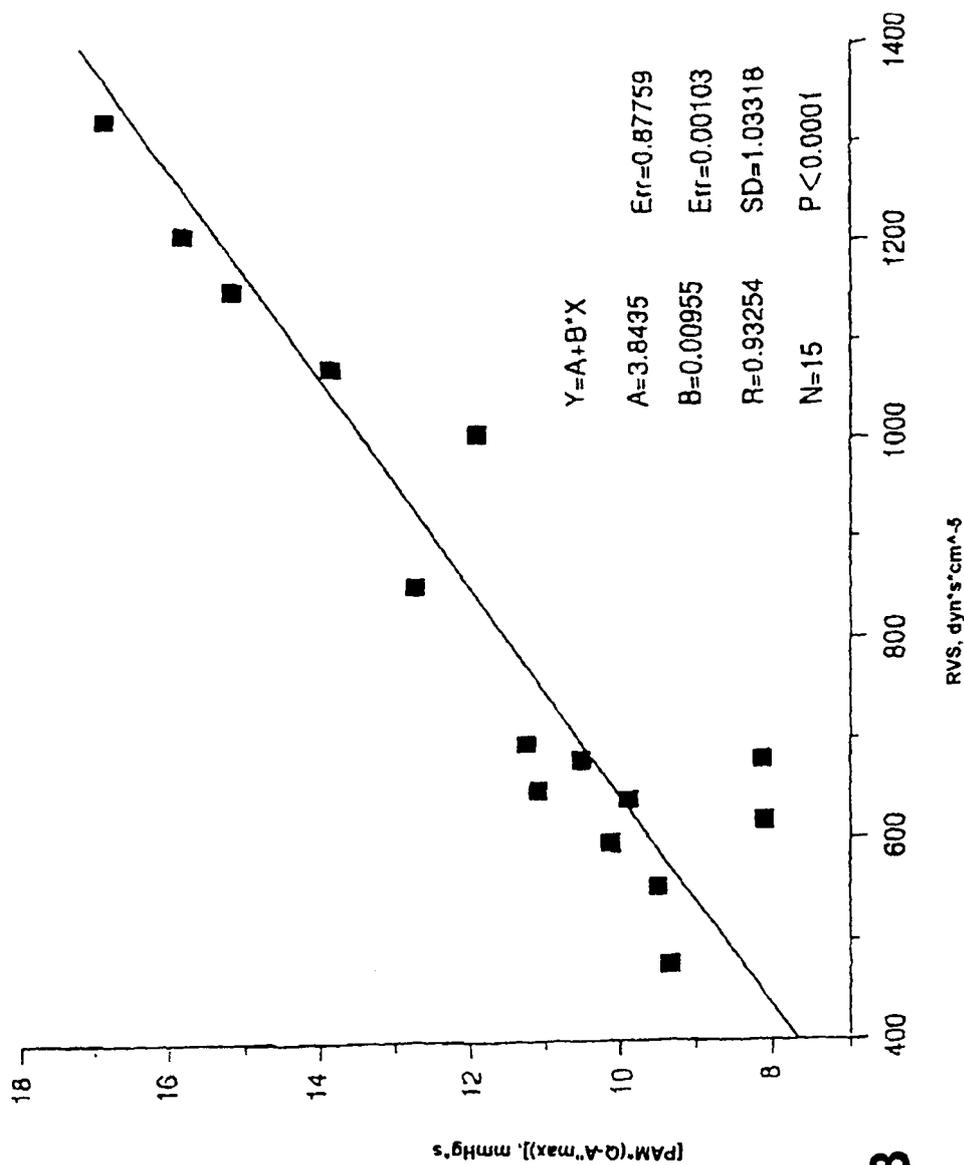
ILU. 21

**CERDO 1. [PRESION ARTERIAL MEDIA] (Q-A"max)
 COMO FUNCIÓN DE LA RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA**



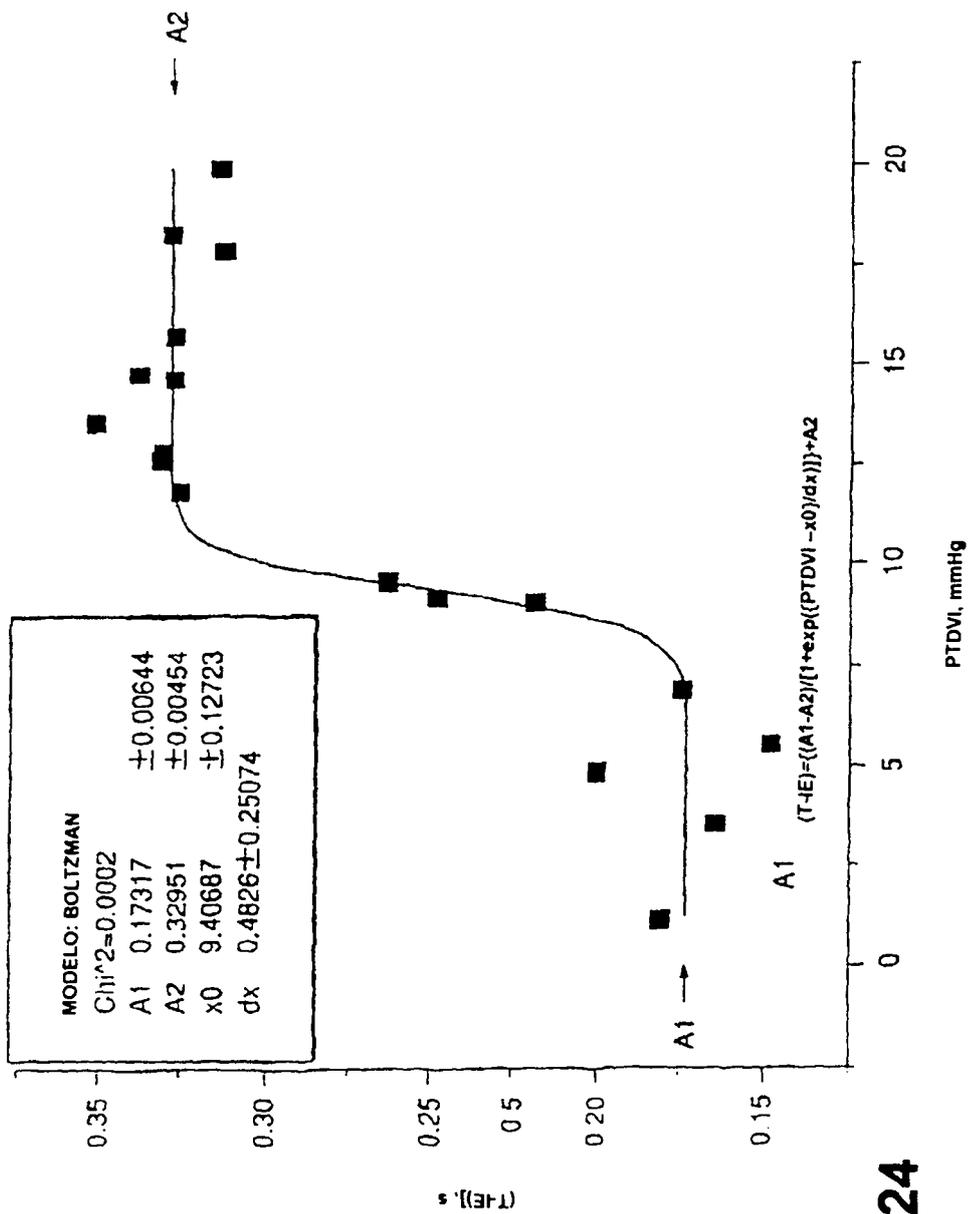
ILU. 22

CERDO 2. [(PRESIÓN ARTERIAL MEDIA)/(Q-A"max)]
 COMO FUNCIÓN DE LA RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA



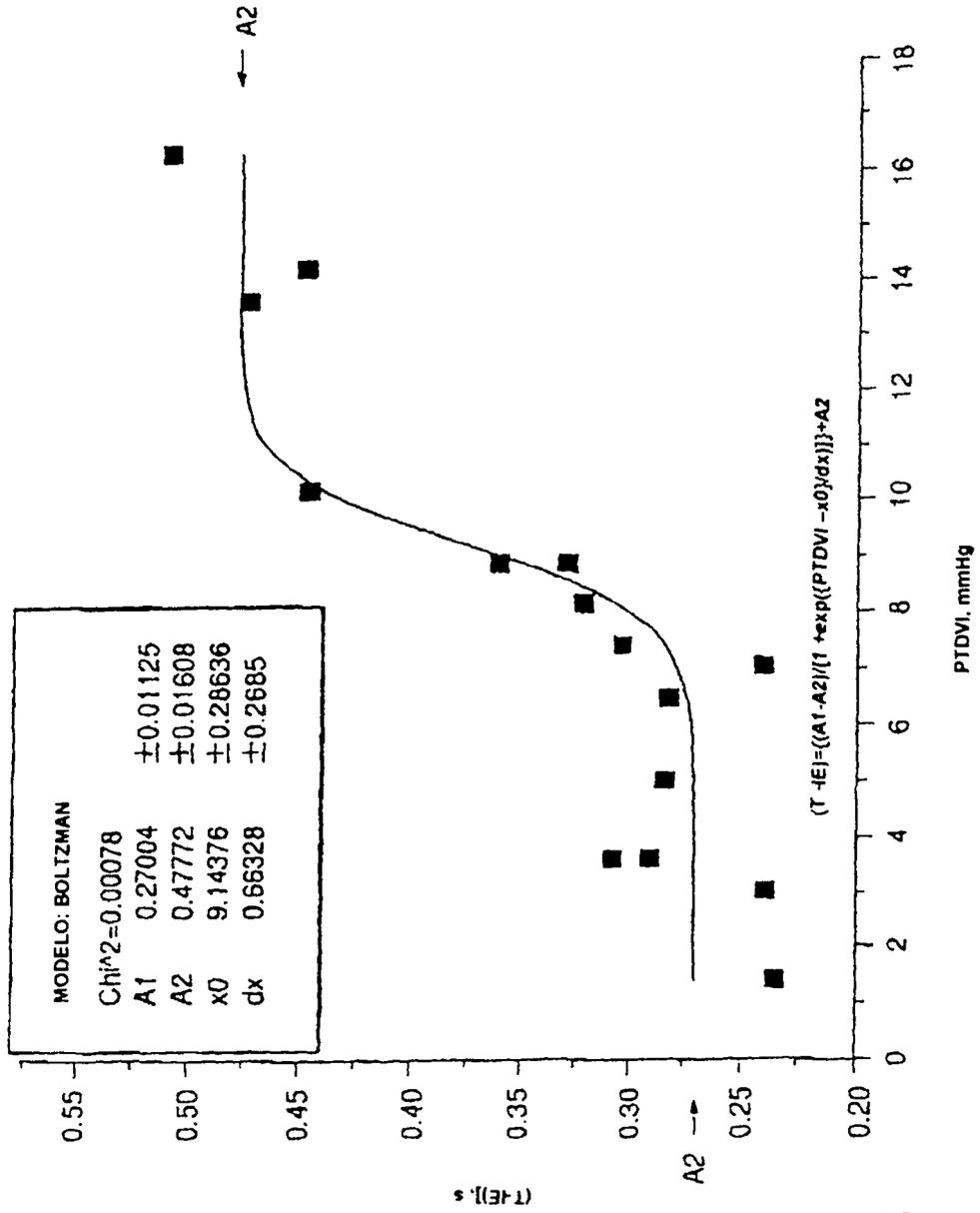
ILU. 23

CERDO 1 RELACION SIGMOIDE ENTRE EL INTERVALO DE LLENADO (T-IE) Y PTDVI



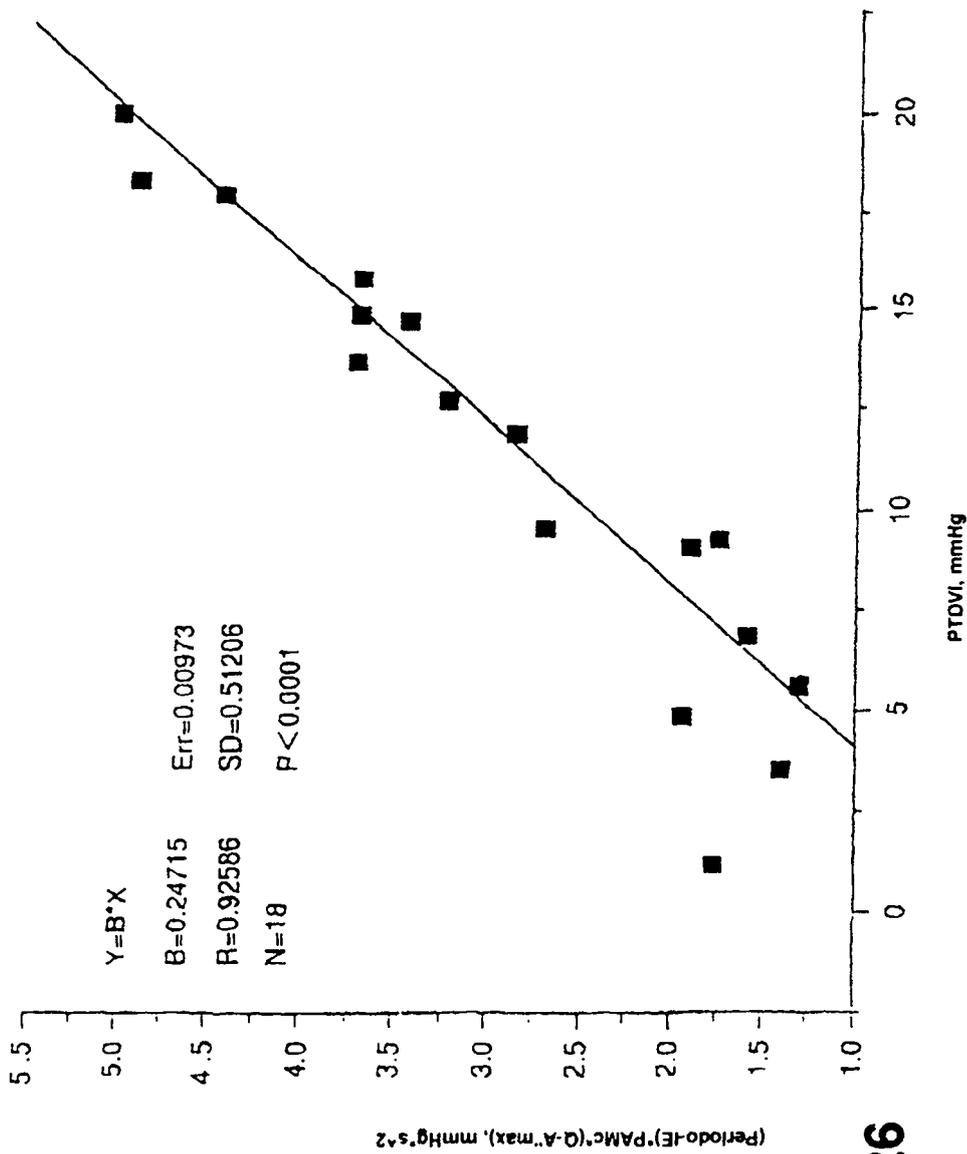
ILU. 24

CERDO 2. RELACION SIGMOIDE ENTRE EL INTERVALO DE LLENADO (T-IE) Y PTDVI



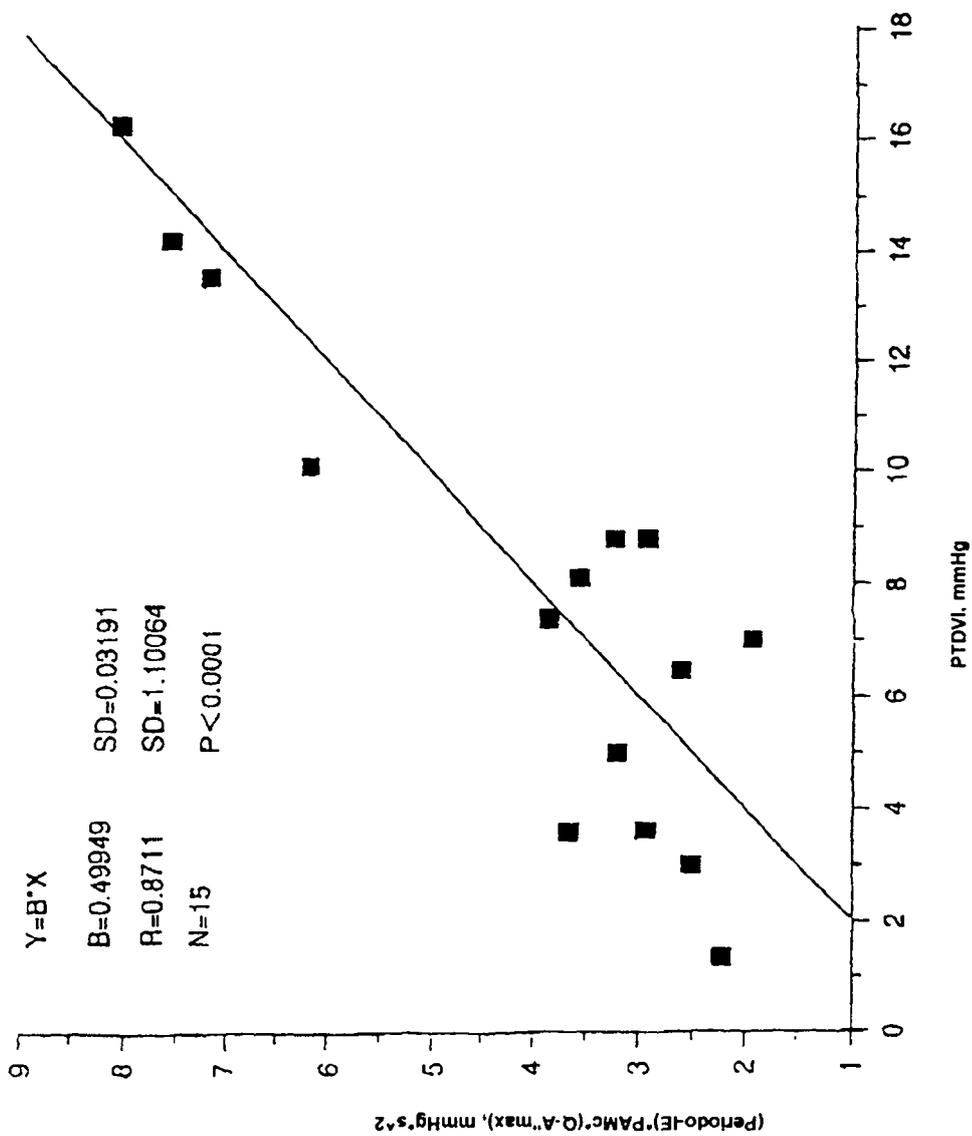
ILU. 25

CERDO 1, PTDVI EN TÉRMINOS DE PERIODO, IE, PAMc Y Q-A"max



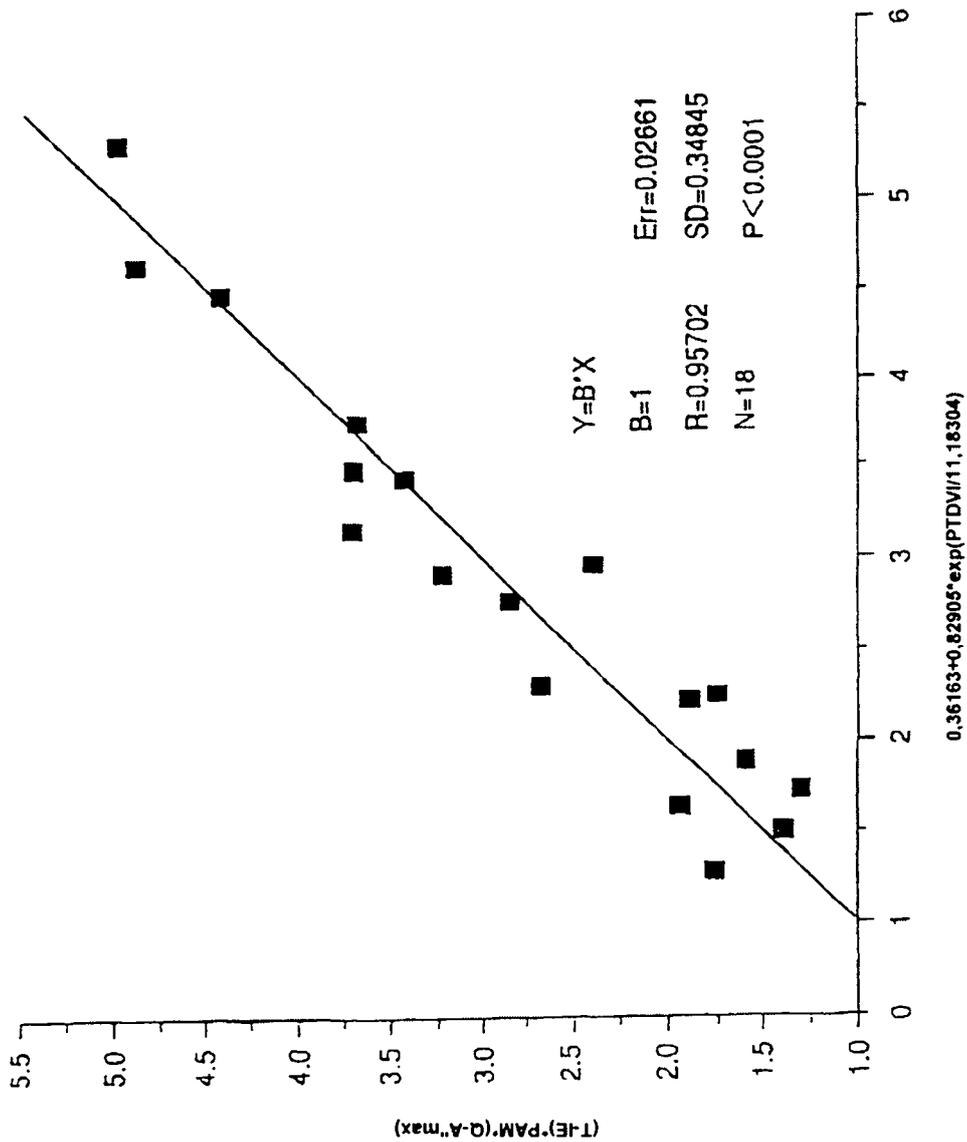
ILU. 26

PTDVI EN TERMINOS DE PERIODO, IE, PAMc Y Q-A"max

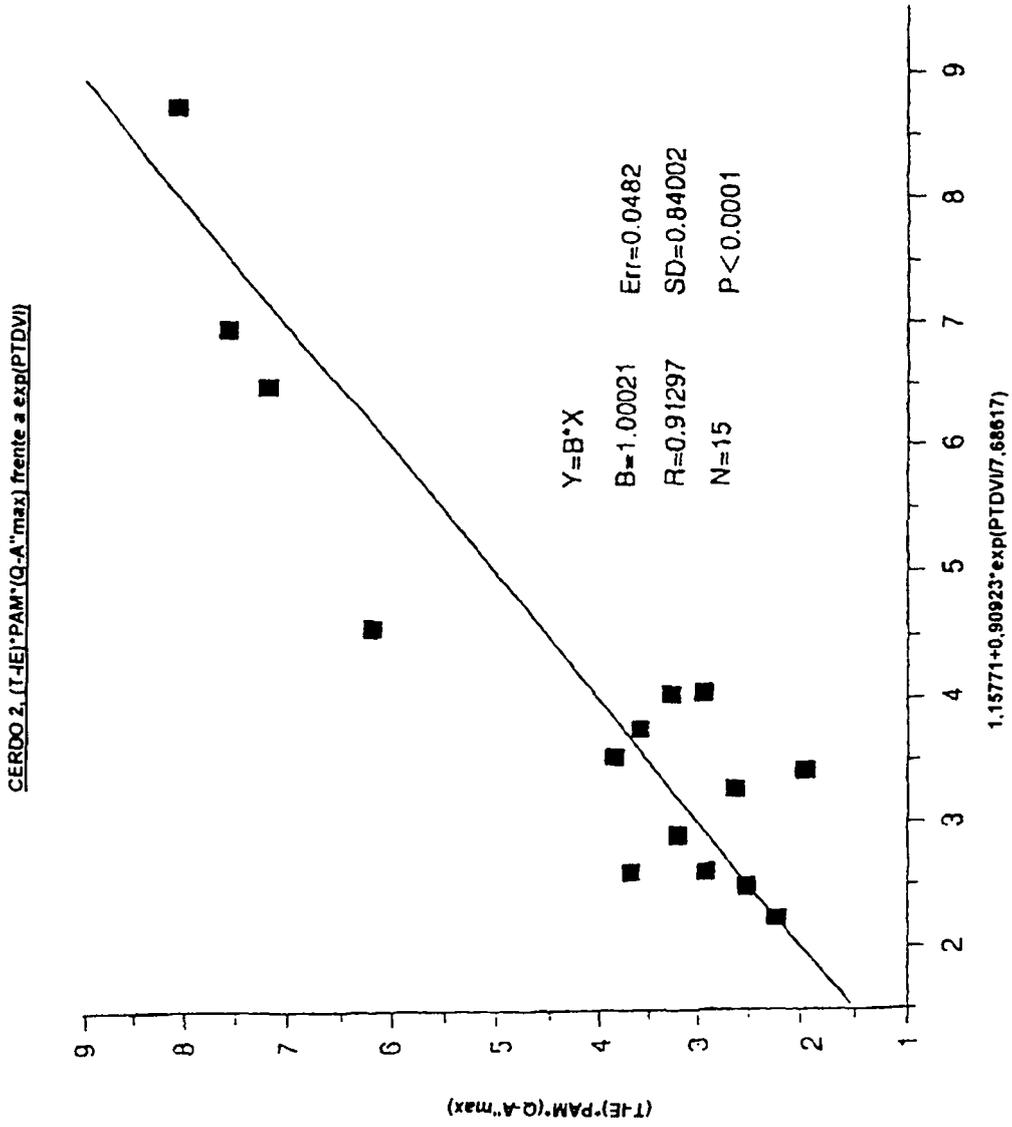


ILU. 27

CERDO 1. (T-E)*PAM*(Q-A"max) frente a exp(PTDVI)

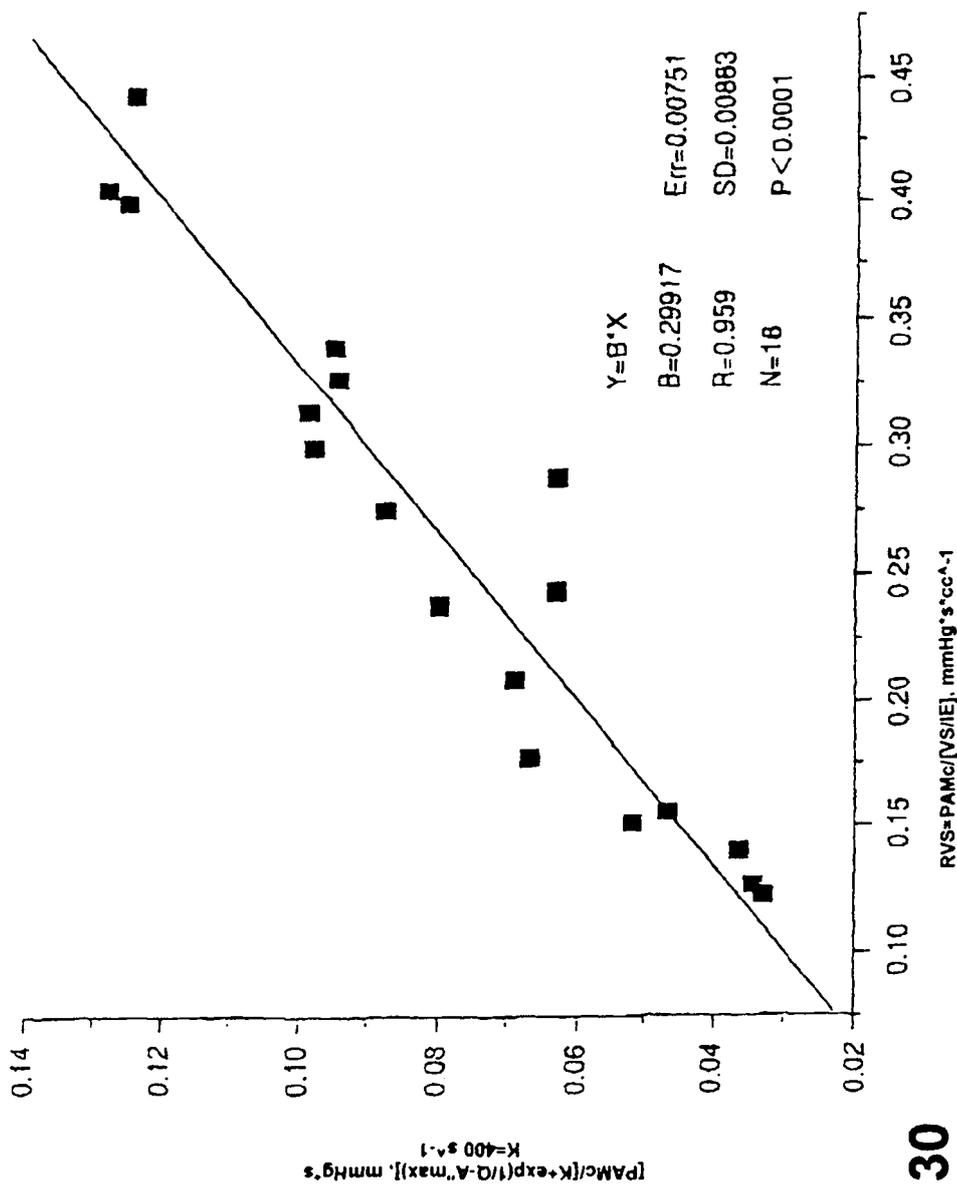


ILU. 28

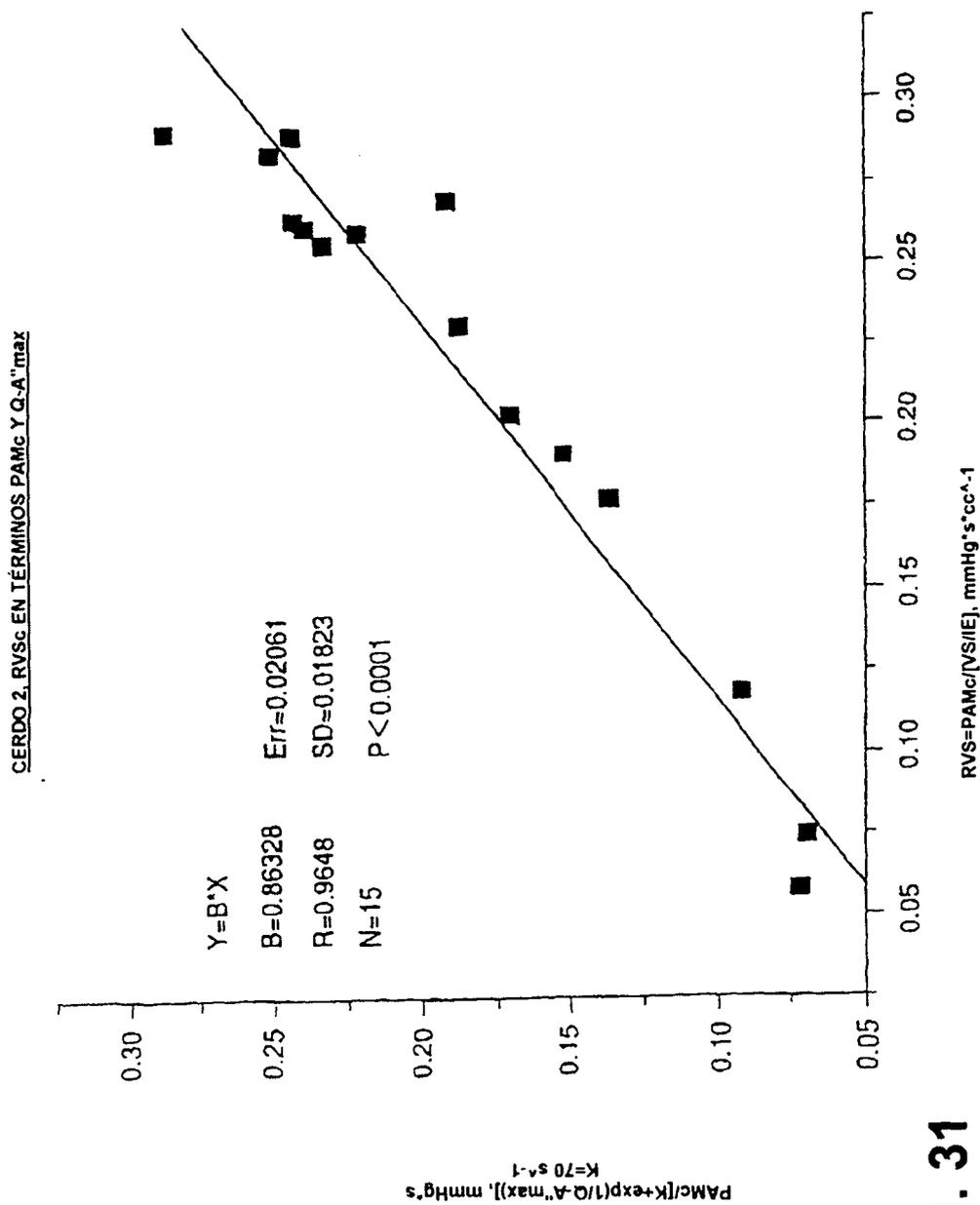


ILU. 29

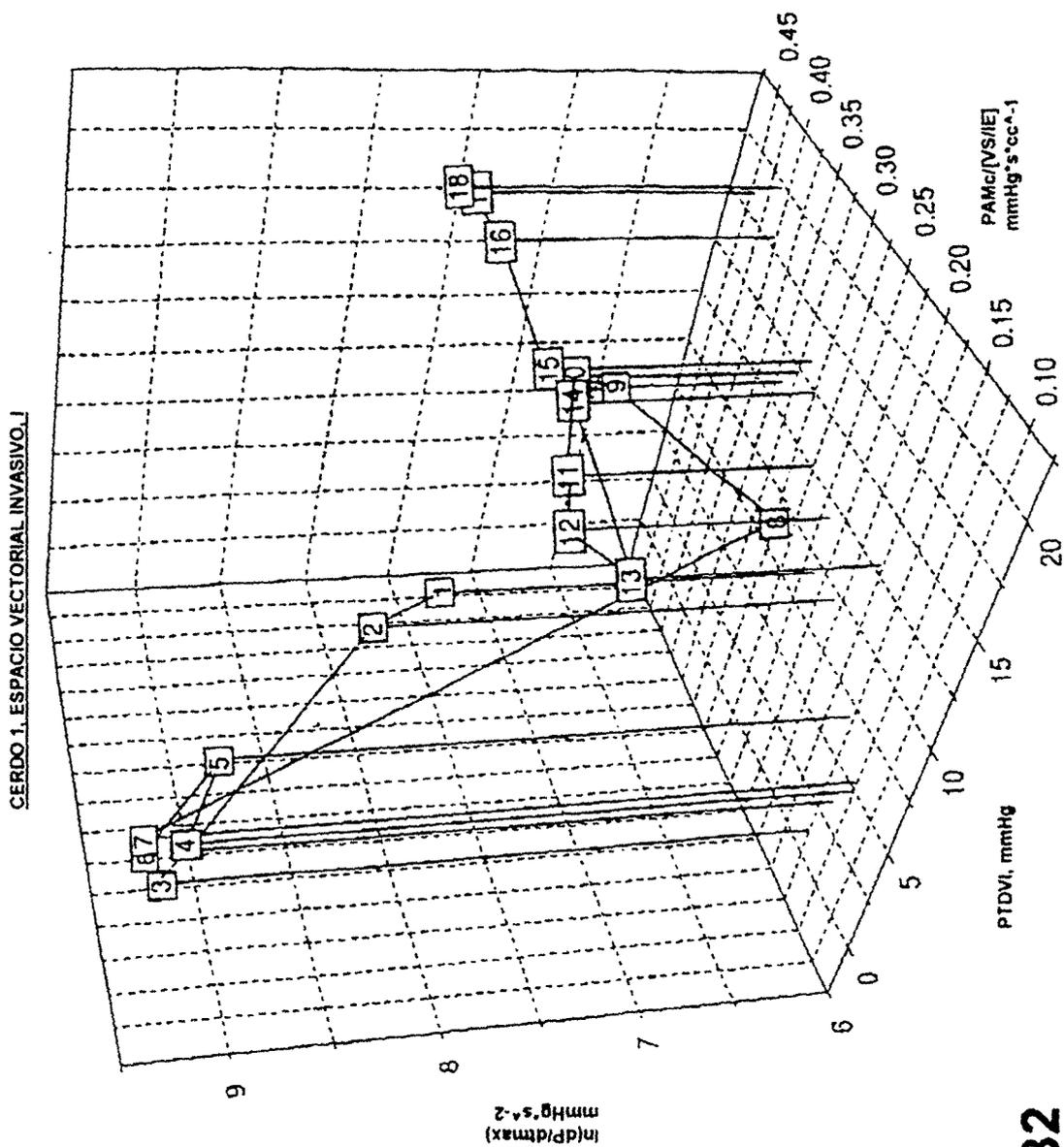
CERDO 1. RVSc EN TÉRMINOS PAMc Y Q-A¹max



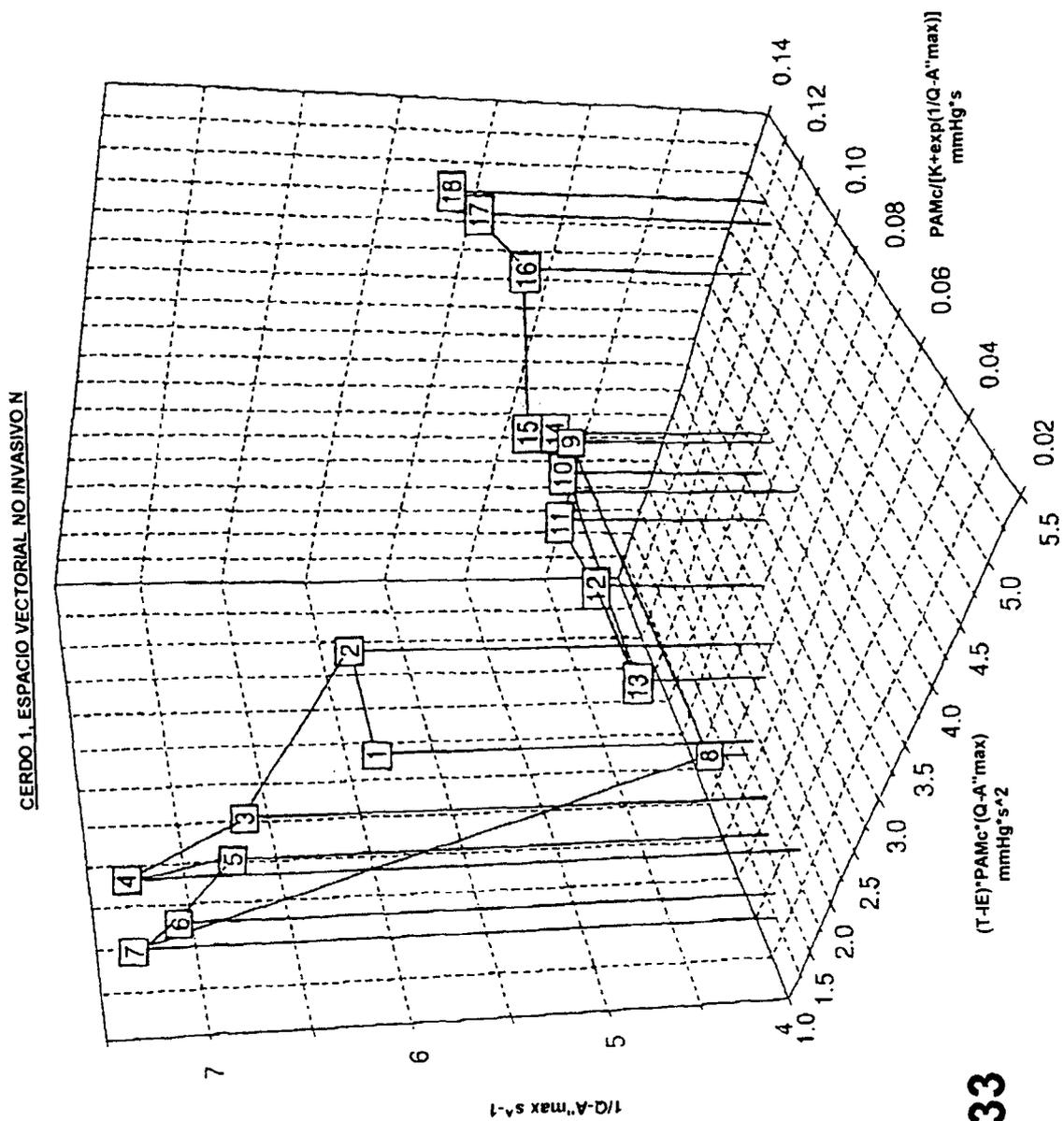
ILU. 30



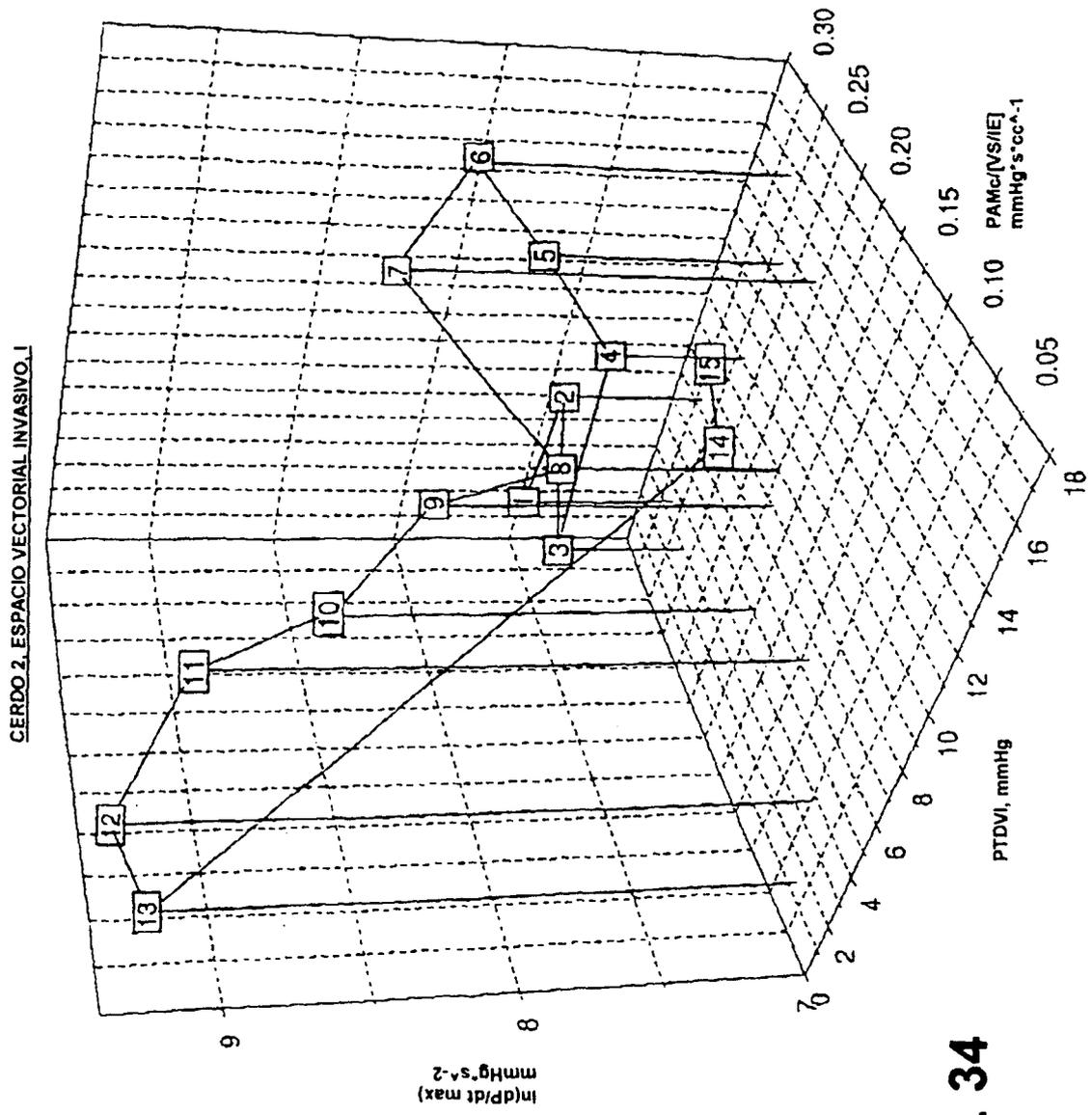
ILU. 31



ILU. 32

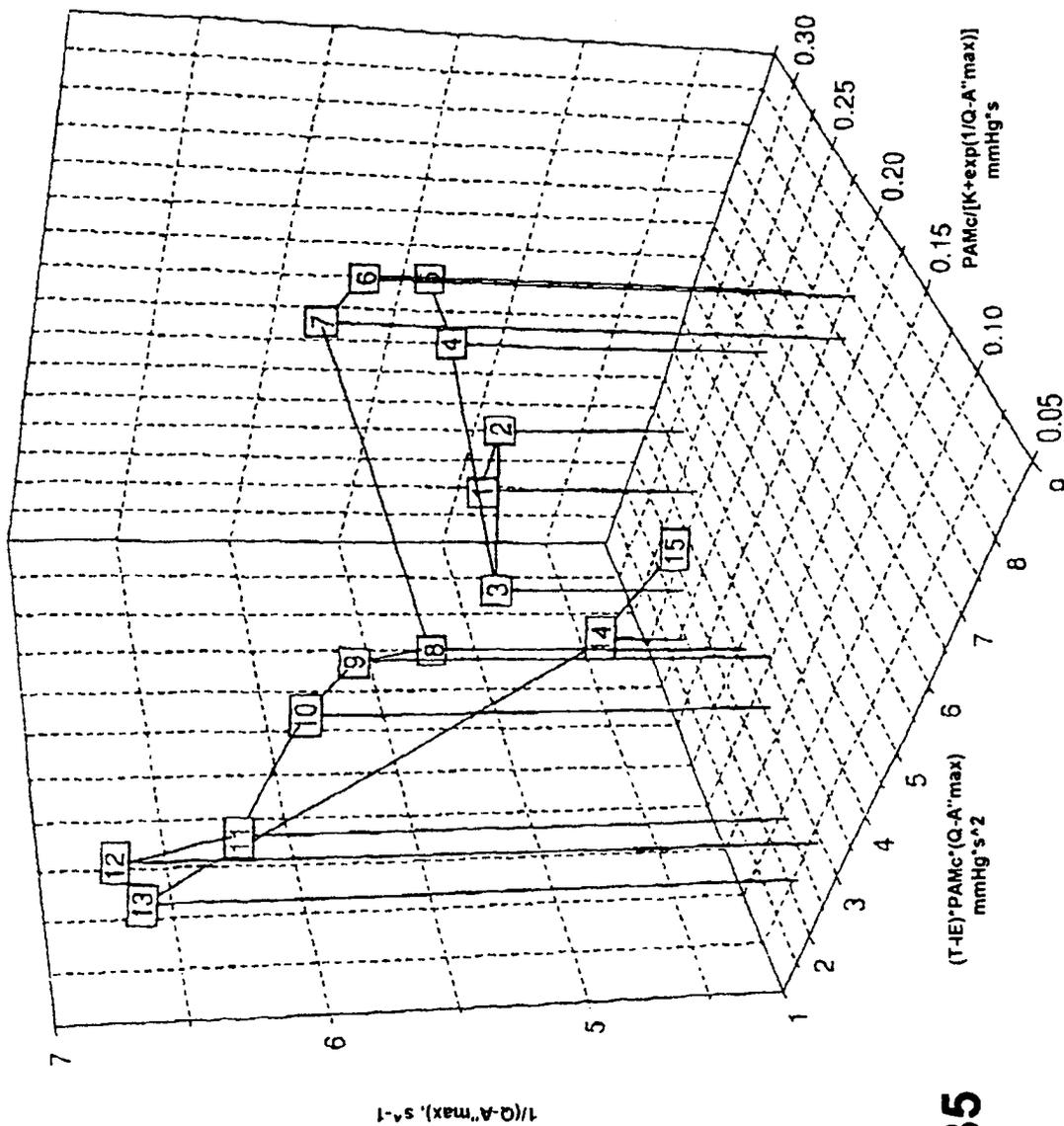


ILU. 33

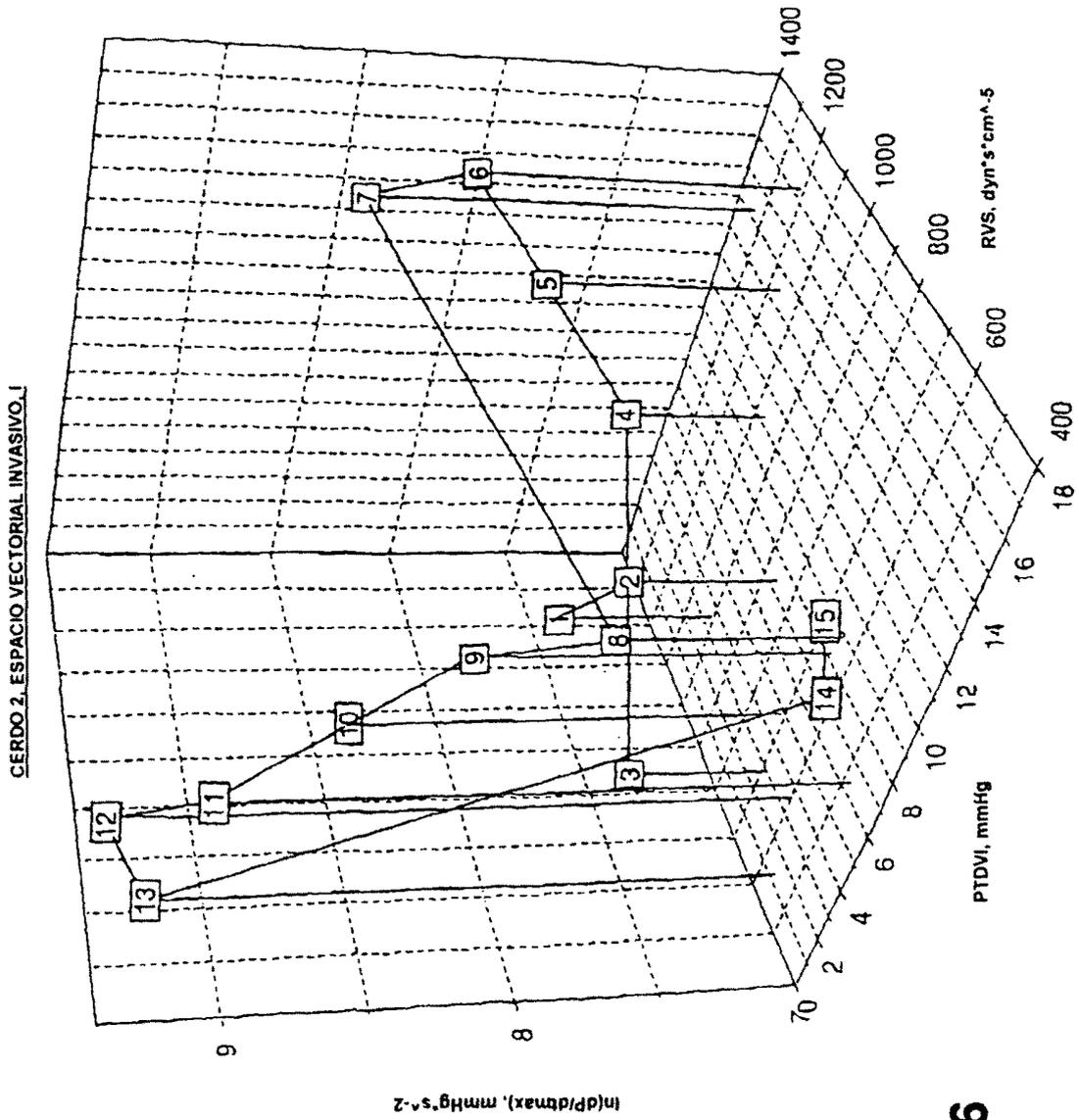


ILU. 34

CERDO 2. ESPACIO VECTORIAL NO INVASIVO.N

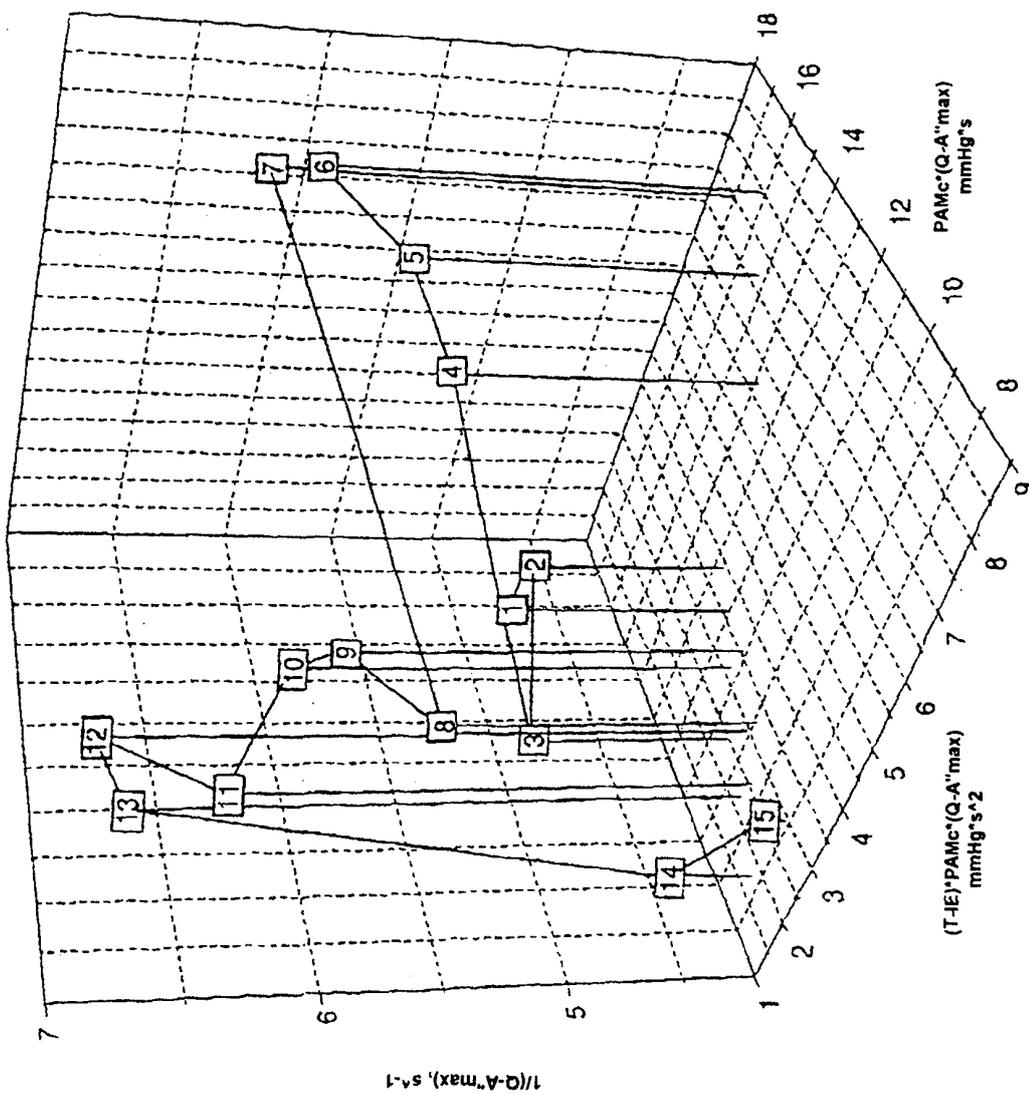


ILU. 35



ILU. 36

CERDO 2. ESPACIO VECTORIAL NO INVASIVO N



ILU. 37