



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 065**

51 Int. Cl.:
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04796817 .7**

96 Fecha de presentación : **28.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1701653**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.2006**

54

Título: **Dispositivo y procedimiento para monitorizar trastornos relativos a fluidos corporales y a electrolitos.**

30

Prioridad: **30.10.2003 US 699610**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2011

73

Titular/es:
NELLCOR PURITAN BENNETT INCORPORATED
4280 Hacienda Drive
Pleasanton, California 94588, US

72

Inventor/es: **Schmitt, Joseph, M. y**
Debreczeny, Martin

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 359 065 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

5 El mantenimiento del equilibrio de los fluidos corporales es muy importante en el cuidado y el tratamiento de pacientes en estado crítico, puesto que los médicos tienen acceso a pocas herramientas de diagnóstico para ayudarles en esta tarea vital. Los pacientes con fallos cardíacos congestivos, por ejemplo, padecen frecuentemente edema sistémico crónico que debe controlarse dentro de estrechos límites para asegurar una perfusión de tejido adecuada e impedir perturbaciones peligrosas de los electrolitos. La deshidratación de los bebés y los niños que padecen diarrea puede ser peligrosa para la vida si no se reconoce ni se trata inmediatamente.

10 El procedimiento más común para valorar la gravedad del edema o la deshidratación se basa en la interpretación de signos clínicos subjetivos (por ejemplo, hinchazón de miembros, membranas mucosas secas), con información adicional proporcionada por mediciones de la frecuencia de micción, pulso cardíaco, relaciones nitrógeno de urea en suero (SUN)/creatinina y niveles de electrolitos en sangre. Sin embargo, ninguna de estas variables por sí sola es una medida directa y cuantitativa de la retención o pérdida de agua.

15 La técnica de dilución de indicadores, que proporciona la medición directa más precisa de agua en tejidos corporales, es el estándar presente de hecho para la evaluación de la distribución de fluidos corporales. Sin embargo, es una técnica invasiva que requiere tomar muestras de sangre. Adicionalmente, una pluralidad de patentes han descrito diseños de monitores de impedancia eléctrica para la medición del agua total del cuerpo. La técnica de impedancia eléctrica se basa en medir cambios en la impedancia eléctrica de alta frecuencia (típicamente, 10 KHz - 1 MHz) de una parte del cuerpo. Se han obtenido resultados mixtos con la técnica de impedancia eléctrica en estudios clínicos de perturbaciones de fluidos corporales reportados por diversos investigadores. La precisión bastante pobre de la técnica vista en muchos estudios apunta a deficiencias no resueltas de estos diseños cuando se aplican en un ajuste clínico. El documento US 2001/020 122 describe un dispositivo como el que se define en el preámbulo de la reivindicación 1.

20 Por tanto, existe una necesidad de proporcionar procedimientos y dispositivos para monitorizar fracciones de agua corporal que no adolezcan de problemas debido a su carácter invasivo, subjetivo, impreciso y difícil de interpretar para fines de diagnóstico e intervención clínicos. Este objeto puede conseguirse con el dispositivo y el procedimiento que se definen en las reivindicaciones independientes. Mejoras adicionales se caracterizan en las reivindicaciones dependientes.

25 Las formas de realización de la presente invención proporcionan dispositivos y procedimientos que miden métricas relacionadas con fluido corporales utilizando espectrofotometría, que pueden utilizarse para facilitar el diagnóstico y las intervenciones terapéuticas destinadas a restablecer el equilibrio de los fluidos corporales. La invención descrita facilita la medición rápida, no invasiva y continua de agua de tejido fraccional, f_w . Formas de realización adicionales facilitan la medición intermitente de f_w . Las especificaciones de espaciamentos de fuente-detector, rangos de longitud de onda de medición óptica y algoritmos para combinar las mediciones proporcionan procedimientos altamente precisos y reproducibles para la determinación de f_w .

30 En una forma de realización, la presente invención proporciona un dispositivo para medir una métrica de contenido de agua de tejido corporal como una fracción del contenido de tejido libre de grasa de un paciente utilizando espectrofotometría óptica. El dispositivo incluye un alojamiento de sonda configurado para situarse en la proximidad de una ubicación de tejido que está siendo monitorizada; ópticas de emisión de luz conectadas al alojamiento y configuradas para dirigir radiación a la ubicación del tejido; ópticas de detección de luz conectadas al alojamiento y configuradas para recibir radiación procedente de la ubicación del tejido; y un dispositivo de procesamiento configurado para procesar radiación procedente de las ópticas de emisión de luz y las ópticas de detección de luz para calcular la métrica, en donde la métrica incluye una relación del contenido de agua de una parte de tejido del paciente con respecto al contenido magro o libre de grasa de una parte de tejido del paciente.

35 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un dispositivo para medir una métrica de tejido corporal utilizando espectrofotometría óptica. El dispositivo incluye un alojamiento de sonda configurado para situarse en la proximidad de una ubicación de tejido que está siendo monitorizada; ópticas de emisión de luz conectadas al alojamiento y configuradas para dirigir radiación a la ubicación del tejido; ópticas de detección de luz conectadas al alojamiento y configuradas para recibir radiación de la ubicación del tejido; y un dispositivo de procesamiento configurado para procesar radiación procedente de las ópticas de emisión de luz y las ópticas de detección de luz para calcular la métrica, en donde la métrica del tejido corporal incluye una medida cuantificada de una relación de una diferencia entre la fracción de agua en la sangre y la fracción de agua en el tejido extravascular, en función de la concentración en volumen fraccional de la hemoglobina en la sangre.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para medir una métrica de contenido de agua en tejido corporal en una ubicación de tejido humano como una fracción del contenido de tejido libre de grasa de un paciente utilizando espectrofotometría óptica. El procedimiento incluye situar un alojamiento de sonda cerca de la ubicación del tejido; emitir radiación hacia la ubicación del tejido utilizando ópticas de emisión de luz que están configuradas para dirigir la radiación a la ubicación del tejido. El procedimiento incluye también detectar radiación utilizando ópticas de detección de luz que están configuradas para recibir radiación procedente de la ubicación del tejido; y procesar la radiación procedente de las ópticas de emisión de luz y las ópticas de detección de luz; y calcular la

métrica del contenido de agua, en donde la métrica del contenido de agua, f_w^I , se determina de tal manera que

$$f_w^I = \frac{\left[\sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\}}{\left[\sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_m)\} \right] - \left[\sum_{m=1}^M q_m \right] \log\{R(\lambda_{M+1})\}},$$

y en donde:

p_n y q_m son coeficientes de calibración;

5 $R(\lambda)$ es una medida de una radiación recibida a una longitud de onda;

$n=1-N$ y $m=1-M$ representan índices para una pluralidad de longitudes de onda que pueden comprender combinaciones iguales o diferentes de longitudes de onda. El procedimiento puede incluir también representar la fracción de volumen de agua sobre un dispositivo de visualización.

10 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para medir una métrica de tejido corporal en una ubicación de tejido humano utilizando espectrofotometría óptica. El procedimiento incluye emitir y detectar radiación utilizando ópticas de emisión y detección de luz. Además, el procedimiento incluye procesar la radiación procedente de las ópticas de emisión y detección de luz para calcular la métrica, en donde la métrica relacionada con el fluido corporal está relacionada con una medida cuantificada de una relación de una diferencia entre la fracción de agua en la sangre y la fracción de agua en el tejido extravascular, en función de la concentración en
15 volumen fraccional de hemoglobina en la sangre. En un aspecto, la métrica es un índice de equilibrio de agua Q de tal manera que:

$$Q = \frac{f_w^{IV} - f_w^{EV}}{f_h^{IV}} = a_1 \frac{(\Delta R / R)_{\lambda_1}}{(\Delta R / R)_{\lambda_2}} + a_0$$

20 en donde f_w^{IV} y f_w^{EV} son las concentraciones en volumen fraccional de agua en sangre y tejido, respectivamente, f_h^{IV} es la concentración en volumen fraccional de hemoglobina en la sangre, $(\Delta R / R)_\lambda$ es el cambio fraccional de reflectancia a la longitud de onda λ debido a un cambio en el volumen de sangre en el tejido, y a_0 y a_1 son coeficientes de calibración.

25 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para medir un parámetro fisiológico en una ubicación de tejido humano. El procedimiento incluye emisión de radiación hacia la ubicación de tejido utilizando ópticas de emisión de luz y detectar radiación utilizando ópticas de detección de luz. Además, el procedimiento incluye procesar la radiación procedente de las ópticas de emisión de luz y las ópticas de detección de luz y calcular el parámetro fisiológico, en donde el parámetro se determina de tal manera que sea igual a:

$$\frac{\left[\sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\}}{\left[\sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_m)\} \right] - \left[\sum_{m=1}^M q_m \right] \log\{R(\lambda_{M+1})\}},$$

y en donde:

30 p_n y q_m son coeficientes de calibración; $R(\lambda)$ es una medida de una radiación recibida a una longitud de onda; $n=1-N$ y $m=1-M$ representan índices para una pluralidad de longitudes de onda que pueden ser combinaciones iguales o diferentes de longitudes de onda. En un aspecto, el parámetro fisiológico es un valor de saturación de oxígeno. En otro aspecto, el parámetro fisiológico es una concentración de hemoglobina fraccional.

35 Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de evaluar cambios en el volumen y la osmolaridad de fluidos corporales cerca de una ubicación de tejido. El procedimiento incluye emitir radiación hacia una ubicación de tejido utilizando ópticas de emisión de luz y detectar radiación utilizando ópticas de detección de luz que están configuradas para recibir radiación procedente de la ubicación del tejido. El procedimiento incluye también procesar la radiación de las ópticas de emisión de luz y las ópticas de detección de luz; determinar un

índice de equilibrio de agua utilizando la radiación procesada; determinar una concentración de agua en tejido y analizar, en combinación, el índice de equilibrio de agua y la concentración de agua en tejido para evaluar los cambios en el volumen y la osmolaridad de fluidos corporales cerca de la localización del tejido.

5 Para una comprensión más completa de la naturaleza y de las ventajas de las formas de realización de la presente invención, deberá hacerse referencia a la siguiente descripción detallada tomada en conjunción con los dibujos que se acompañan.

La figura 1 es un gráfico que muestra una fracción de agua en tejido medida en la oreja de un cerdo durante un experimento utilizando mediciones de reflectancia a dos longitudes de onda.

10 La figura 2 es un gráfico que muestra un ejemplo de regresión para la predicción de agua a partir de reflectancias medidas a tres longitudes de onda.

La figura 3 es un gráfico que muestra un ejemplo de regresión de un algoritmo de dos longitudes de onda para la determinación de la diferencia entre la fracción de agua intravascular y extravascular a partir de reflectancias pulsátiles a dos longitudes de onda.

La figura 4 es un diagrama de una versión en modo intermitente de un monitor de fluido.

15 La figura 5 es un diagrama de una versión en modo continuo de un monitor de fluido.

La figura 6 es un diagrama de bloques de un aparato manual para medición y visualización no invasivas de agua en tejido.

La figura 7 es un gráfico de barras de contenido de agua como un porcentaje de las masas total y magra para hombres y mujeres de edades entre 20 y 79 años.

20 La figura 8 es un gráfico de barras de contenido de agua como un porcentaje de masa libre de grasa y masa libre de hueso sin grasa para hombres y mujeres de edades entre 20 y 79 años.

La figura 9 es un gráfico de la correlación entre mediciones independientes de la fracción de agua en volumen (f_w^l) libre de grasa o magra en el mismo paciente.

25 Las formas de realización de la presente invención superan los problemas de invasividad, subjetividad, imprecisión y dificultad de interpretación para fines de diagnóstico e intervención clínicos, de los que han padecido los procedimientos anteriores para la evaluación de fluidos corporales. El procedimiento de espectroscopia de infrarrojo cercano de reflectancia difusa ("NIR") se emplea para medir la fracción de agua en la piel. Un aumento o reducción en el contenido de agua de la piel produce alteraciones singulares de su espectro de reflectancia NIR en tres bandas primarias de longitudes de onda (950-1.400 nm, 1.500-1.800 nm y 2.000-2.300 nm), en las que se absorben proteínas no heme (principalmente colágeno y elastina), lípidos, hemoglobina y agua. Según los resultados de simulaciones numéricas y estudios experimentales llevados a cabo por los inventores, la fracción de agua en tejido, f_w , definida espectroscópicamente como la relación de la absorbancia de agua y la suma de las absorbancias de agua y otros constituyentes del tejido, puede medirse con precisión en presencia de variación de dispersión no específica, temperatura y otras variables interferentes.

35 Diversos componentes de tejido, distintos del agua, están incluidos en el denominador de la relación utilizada para calcular la fracción de agua en tejido según las formas de realización de la presente invención. En una forma de realización, están incluidos todos los demás constituyentes de tejido principales, tales como proteína no heme, lípidos ("grasa") y hemoglobina, dando como resultado el cálculo de la fracción de agua en tejido total, f_w^T . En otras formas de realización, ciertos constituyentes del tejido se excluyen específicamente de la fracción de agua en tejido medida. Se describen procedimientos espectroscópicos para la retirada de ciertos constituyentes de tejido del cálculo de la fracción de agua en tejido, bien eligiendo regiones espectrales en las que la contribución de la absorbancia debida a estos constituyentes de tejido es pequeña, o bien combinando apropiadamente las mediciones espectroscópicas hechas a longitudes de onda múltiples para cancelar la contribución de la absorbancia debida a estos constituyentes de tejido. Se describe el uso de tales procedimientos espectroscópicos para retirar la contribución de la absorbancia debida al lípido de la medición, proporcionando así el agua en tejido libre de grasa o magro, f_w^l . Se describen también procedimientos espectroscópicos para la exclusión de hemoglobina de la medición de agua fraccional.

45 Además de estos procedimientos espectroscópicos, se describen también en la presente invención procedimientos físicos para incluir y excluir ciertos constituyentes de tejido. Revelando separaciones de fuente-detector en el rango de 1-5 mm, la presente invención dianiza la dermis, evitando simultáneamente una penetración somera que sería indicativa solamente de la capa muerta exterior de la piel, así como evitando una penetración profunda en la capa subyacente con alto contenido en grasa o incluso adicionalmente en capas que contienen hueso. Las descripciones adicionales incluyen la aplicación de una presión en el sitio de tejido de la medición óptica que permite que diversos componentes móviles del tejido se incluyan o se excluyan de la medición de agua fraccional. En una forma de realización, el agua fraccional se

5 mide antes y después de la aplicación de presión en el sitio de tejido, permitiendo que la parte intravascular móvil del tejido se incluya o se excluya de la medición. De esta manera, se realizan mediciones del contenido de agua fraccional en el espacio intravascular, f_w^{IV} , el espacio extravascular, f_w^{EV} , y una diferencia entre los dos $f_w^{IV} - f_w^{EV}$. En otras formas de realización, estas mediciones se realizan por fotoplestismografía, aprovechándose de la pulsación arterial natural de la sangre a través del tejido.

10 En las siguientes descripciones detalladas de las formas de realización de la invención, los términos “agua en tejido fraccional”, “fracción de agua en tejido”, “fracción de agua” y “ f_w ” tienen todos ellos significados equivalentes y se contemplan como términos generales que incluyen todas las mediciones más específicas esbozadas anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la fracción de agua en tejido total (f_w^T), la fracción de agua en tejido magro (f_w^l), la fracción de agua intravascular (f_w^{IV}) y la fracción de agua extravascular (f_w^{EV}).

En formas de realización de la presente invención, el aparato y su algoritmo de medición asociado se diseñan según las siguientes pautas:

1. Para evitar la derivación de luz a través de las capas superficiales de la epidermis, la fuente y el detector de luz en la sonda de reflectancia óptica tienen bajas aperturas numéricas, típicamente menos de 0,3.

15 2. El espaciamiento entre la fuente y el detector en la sonda está en el rango de 1-5 mm para confinar la luz principalmente a la dermis.

20 3. Las reflectancias se miden a longitudes de onda mayores que aproximadamente 1.150 nm para reducir la influencia de la absorción de hemoglobina. Alternativamente, las reflectancias se miden a longitudes de onda tan cortas como 950 nm, pero la influencia de la absorción de hemoglobina se reduce combinando apropiadamente mediciones de reflectancia a múltiples longitudes de onda. O bien, como alternativa adicional, la absorción de hemoglobina se incluye intencionadamente en el denominador de la relación utilizada para calcular la fracción de agua en tejido.

25 4. Para asegurar que la expresión que relaciona las reflectancias medidas y el contenido de agua medido produzca estimaciones de la fracción de agua que sean insensibles a variaciones de dispersión, se hacen coincidir tan estrechamente como sea posible las longitudes de las trayectorias ópticas a través de la dermis a las longitudes de onda a las que se miden las reflectancias. Esta coincidencia se consigue mediante una selección juiciosa de juegos de longitudes de onda que tengan características de absorción de agua similares. Dichos juegos de longitudes de onda pueden seleccionarse de una cualquiera de las tres bandas de longitudes de onda primarias (950-1.400 nm, 1.500-1.800 nm y 2.000-2.300 nm) discutidas anteriormente. Se eligen pares o juegos de longitudes de onda de dentro de una de estas tres bandas primarias y no de entre todas las bandas. Más particularmente, el par de longitudes de onda de 1.180 y 1.300 nm es un juego de longitudes de onda de esta clase en el que las longitudes de las trayectorias ópticas a través de la dermis a estas longitudes de onda se hacen coincidir tan estrechamente como sea posible.

35 5. Para asegurar que la expresión que relaciona las reflectancias y fracciones de agua medidas produzca estimaciones de la fracción de agua que sean insensibles a las variaciones de temperatura, las longitudes de onda a las que se miden las reflectancias se eligen de modo que estén cerca de las longitudes de onda isobélicas en temperatura en el espectro de absorción de agua o las reflectancias se combinan de una manera que cancele las dependencias de temperatura de las reflectancias individuales. Típicamente, los picos de absorción de diversos constituyentes de tejido biológico pueden cambiar con variaciones de temperatura. Aquí, se seleccionan longitudes de onda en puntos del espectro de absorción en los que no ocurren cambios de temperatura significativos. Alternativamente, conociendo el valor de este cambio de temperatura, pueden elegirse juegos de longitudes de onda de tal manera que cualquier cambio de temperatura se cancele matemáticamente cuando se combinan mediciones ópticas para calcular el valor de una métrica de agua en tejido. Tales juegos de longitudes de onda pueden seleccionarse a partir de una cualquiera de las tres bandas de longitudes de onda primarias (950-1.400 nm, 1.500-1.800 nm y 2.000-2.300 nm) discutidas anteriormente. Se eligen pares o juegos de longitud de onda de dentro de una de estas tres bandas primaria y no de entre todas las bandas. Más particularmente, el par de longitudes de onda de 1.180 y 1.300 nm es uno de estos pares de longitudes de onda isobélicas en temperatura en el espectro de absorción de agua.

40 6. Las reflectancias medidas a dos o más longitudes de onda se combinan para formar una única relación, una suma de relaciones, una relación de relaciones de la forma $\log [R(\lambda_1)/(R(\lambda_2))]$ o una relación de sumas ponderadas de términos $\log [R(\lambda)]$, en las que el numerador depende principalmente de la absorción de agua y el denominador depende principalmente de la suma de las fracciones de volumen de agua y otros constituyentes de tejido específicos, de tal manera que el denominador sea igualmente sensible a un cambio en la concentración de cualquiera de estos constituyentes específicos y agua.

50 Por lo tanto, en una forma de realización de la presente invención, la fracción de agua, f_w , se estima según la siguiente ecuación sobre la base de la medición de reflectancias, $R(\lambda)$, a dos longitudes de onda y las constantes de calibración empíricamente elegidas c_0 y c_1 :

$$f_w = c_1 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_0 \quad (1)$$

Las simulaciones numéricas y los experimentos in vitro indican que la fracción de agua en tejido total, f_w^T , puede estimarse con una precisión de aproximadamente +/-2% sobre un rango de contenido de agua entre 50 y 80% utilizando la Ecuación (1), con reflectancias $R(\lambda)$ medidas a dos longitudes de onda y las constantes de calibración c_0 y c_1 elegidas empíricamente. Ejemplos de pares de longitudes de onda adecuados son $\lambda_1 = 1.300$ nm, $\lambda_2 = 1.168$ nm, y $\lambda_1 = 1.230$ nm, $\lambda_2 = 1.168$ nm.

La capacidad de medir cambios en el contenido de agua en tejido total en la oreja de un cerdo utilizando reflectometría NIR de dos longitudes de onda se demostró experimentalmente en un estudio en el que se indujo una hemorragia masiva en un cerdo y la sangre perdida se substituyó por solución de Ringer lactada durante un periodo de varias horas. La solución de Ringer es una solución muy conocida de sales en agua hervida y purificada. La figura 1 muestra la fracción de agua total en la piel de la oreja de un cerdo medida utilizando la Ecuación (1) con $\lambda_1 = 1.300$ nm y $\lambda_2 = 1.168$ nm. Haciendo referencia a la figura 1, cabe destacar que las observaciones experimentales de interés para esta forma de realización comienzan cuando la solución de Ringer lactada se infunde 120 minutos después del comienzo del experimento. Deberá observarse también que la deriva en la fracción de agua total desde aproximadamente el 77,5% hasta el 75% antes de la infusión no está relacionada con este experimento de infusión, sino que está relacionada con la parte de hemorragia de línea base del experimento. Los resultados muestran que el procedimiento de la presente forma de realización refleja correctamente el efecto de la infusión mostrando un incremento en la fracción de agua en tejido total desde aproximadamente 75% hasta 79% mientras continúa la infusión. Estos datos sugieren que la forma de realización descrita tiene un claro valor como vigilancia de la terapia de rehidratación en un ajuste de cuidado crítico.

En otra forma de realización de la presente invención, la fracción de agua f_w , se estima según la Ecuación (2) de más abajo sobre la base de la medición de reflectancias, $R(\lambda)$, a tres longitudes de onda y las constantes de calibración empíricamente elegidas c_0 , c_1 y c_2 :

$$f_w = c_2 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_1 \log[R(\lambda_2)/R(\lambda_3)] + c_0 \quad (2)$$

Puede obtenerse una mejor precisión absoluta utilizando la Ecuación (2), que incorpora mediciones de reflectancia a una longitud de onda adicional. Los resultados de los experimentos in vitro sobre piel extirpada indican que la triple longitud de onda ($\lambda_1 = 1.190$ nm, $\lambda_2 = 1.170$ nm, $\lambda_3 = 1.274$ nm) produce estimaciones precisas del contenido de agua en tejido total sobre la base de la Ecuación (2).

Todavía en otra forma de realización de la presente invención, la fracción de agua, f_w , se estima según la Ecuación (3) de más abajo sobre la base de la medición de reflectancias, $R(\lambda)$, a tres longitudes de onda y las constantes de calibración empíricamente elegidas c_0 y c_1 :

$$f_w = c_1 \frac{\log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)]}{\log[R(\lambda_3)/R(\lambda_2)]} + c_0 \quad (3)$$

Puede obtenerse una mejor precisión absoluta que la alcanzada con las Ecuaciones (2) utilizando las Ecuaciones (3), que incorporan también mediciones de reflectancia en una longitud de onda adicional. Las simulaciones numéricas como se muestran en la figura 2 indican que puede conseguirse una precisión de agua en tejido total mejor que +/-0,5% utilizando la Ecuación (3), con reflectancias medidas a tres longitudes de onda escasamente espaciadas: $\lambda_1 = 1.710$ nm, $\lambda_2 = 1.730$ nm y $\lambda_3 = 1.740$ nm. Simulaciones numéricas adicionales indican que la medición precisa del contenido de agua en tejido magro, f_w^I , puede realizarse utilizando la Ecuación (3) mediante una combinación de las mediciones de reflectancias a 1.125, 1.185 y 1.250 nm.

Una forma de realización adicional de la presente invención se dirige hacia la medición del contenido de agua como una fracción de un contenido de tejido libre de grasa o magro, f_w^I .

Preferentemente, un monitor de agua en tejido le proporciona al clínico una indicación de si el paciente requiere más, menos o nada de agua para conseguir un estado normohidratado. Tal medición puede ser menos universalmente aplicable que la clínicamente deseada cuando ésta se determina utilizando un instrumento que reporta agua fraccional con relación al peso total del cuerpo o al contenido de tejido total, debido a la alta variabilidad del contenido de grasa en la población humana. La grasa contiene muy poca agua, y así las variaciones en el contenido de grasa fraccional del cuerpo conducen directamente a variaciones en el contenido de agua fraccional del cuerpo. Cuando se hace un promedio en muchos pacientes, las diferencias en contenido de grasa relacionadas con el sexo y la edad dan como resultado variaciones sistemáticas en el contenido de agua, un hecho que se ha documentado bien en la literatura, como se muestra, por ejemplo, en la figura 7. Los valores mostrados en la figura 7 se calculan a partir de las Tablas II-III de

Cohn *et al.*, J. Lab. Clin. Med. (1985) 105(3), 305-311.

En contraste, cuando se excluye la grasa del cálculo, el contenido de agua fraccional, f_w^l , en sujetos sanos concuerda en todo sexo y edad, como se muestra, por ejemplo, en la figura 7. Esto sugiere que f_w^l puede ser una medición clínicamente más útil que f_w para ciertas condiciones. Puede observarse una reducción adicional en la variación sujeto a sujeto en el nivel "normal" del contenido de agua fraccional si la masa de hueso se excluye del cálculo, como puede verse en la figura 8. Esto puede deberse al hecho de que el contenido de hueso del cuerpo tiende a reducirse con la edad (tal como por osteoporosis). Debido a las separaciones de fuente-detector especificadas (por ejemplo, 1-5 mm), los rangos de longitud de onda y los algoritmos, la medición de f_w^l en el tejido según las formas de realización de la presente invención estará estrechamente relacionada con todo el contenido de agua del cuerpo como una fracción del contenido del cuerpo libre de hueso y libre de grasa.

Todavía en otra forma de realización de la presente invención, la fracción de agua en tejido, f_w , se estima según la siguiente ecuación sobre la base de la medición de reflectancias, $R(\lambda)$, a una pluralidad de longitudes de onda:

$$f_w = \frac{\left[\sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\}}{\left[\sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_m)\} \right] - \left[\sum_{m=1}^M q_m \right] \log\{R(\lambda_{M+1})\}} \quad (4)$$

donde p_n y q_m son coeficientes de calibración.

Un obstáculo a la cuantificación de analitos de tejido es la alta variabilidad sujeto a sujeto del coeficiente de dispersión del tejido. La determinación del agua en tejido fraccional de acuerdo con la Ecuación (4) proporciona una ventaja similar a la de la Ecuación (3) anterior, ya que la variación de dispersión se cancela automáticamente, especialmente en tanto las $N+1$ longitudes de onda se elijan de dentro de la misma banda de longitudes de onda (950-1.400 nm, 1.500-1.800 nm o 2.000-2.300 nm). Se proporciona a continuación una explicación de la manera en la que la Ecuación (4) cancela automáticamente las variaciones de dispersión.

La reflectancia del tejido puede modelarse según una forma modificación de la ecuación de Beer-Lambert:

$$\log\{R(\lambda)\} = -l(\lambda) \sum_{j=1}^J c_j \epsilon_j(\lambda) - \log\{I_0(\lambda)\} \quad (5)$$

en donde R es la reflectancia del tejido, l es la longitud de trayectoria media de la luz a la longitud de onda λ , ϵ_j y c_j son el coeficiente de extinción y la concentración del constituyente j en el tejido y $\log\{I_0(\lambda)\}$ es un término de decalaje de dispersión. Según este modelo, la dependencia de la reflectancia del tejido respecto de la dispersión se debe al término de decalaje, $\log\{I_0(\lambda)\}$, y al término de variación de longitud de trayectoria, $l(\lambda)$. Puesto que el coeficiente de dispersión varía lentamente con la longitud de onda cuando se seleccionan todas las longitudes de onda de dentro de la misma banda de longitudes de onda, la dependencia del coeficiente de dispersión respecto de la longitud de onda puede ignorarse hasta una buena aproximación. En estas condiciones, multiplicando el logaritmo de la reflectancia a la longitud de onda $N+1$ (o $M+1$) por el negativo de la suma de los coeficientes utilizados para multiplicar el logaritmo de las reflectancias a las otras N (o M) longitudes de onda, los términos de decalaje de dispersión se cancelan en el numerador y el denominador de la Ecuación (4). Esto puede verse, por ejemplo, sustituyendo la Ecuación (5) en el numerador de la Ecuación (4):

$$\left[\sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\} = -l \sum_{n=1}^N \left[p_n \sum_{j=1}^J c_j \epsilon_j(\lambda_n) \right] + l \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \sum_{j=1}^J c_j \epsilon_j(\lambda_{N+1}) \quad (6)$$

Una revisión de la Ecuación (6) muestra que el término de decalaje de dispersión se ha cancelado, pero que permanece el término de variación de longitud de trayectoria dependiente de la dispersión, l . Cuando se combinan el numerador y el denominador de la Ecuación (4), el término de variación de la longitud de trayectoria se cancela también, como se muestra en la Ecuación (7):

$$f_w = \frac{-\sum_{n=1}^N \left[p_n \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_n) \right] + \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_{N+1})}{-\sum_{m=1}^M \left[q_m \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_m) \right] + \left[\sum_{m=1}^M q_m \right] \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_{M+1})} \quad (7)$$

Una revisión de la Ecuación (7) muestra que la Ecuación (7) depende sólo de las concentraciones y los coeficientes de extinción de los constituyentes del tejido y de los coeficientes de calibración p_n y q_m .

5 Además de proporcionar compensación de dispersión variable, los procedimientos que utilizan la Ecuación (4) permiten una implementación más general relajando algunas de las limitaciones que se imponen por el uso de la Ecuación (3) anterior. Por ejemplo:

(a) Con el fin de proporcionar un cierto nivel de precisión para la medición de f_w , el numerador en la Ecuación (3) puede necesitar ser sensible a cambios en la concentración de agua, pero insensible a cambios en todos los demás constituyentes del tejido. Por ejemplo, la Ecuación (3) puede requerir que la absorbancia de todos los constituyentes del tejido además de agua (por ejemplo, lípido, proteína no heme, hemoglobina) sea casi igual a longitudes de onda 1 y 2. Esta limitación se elimina en la Ecuación (4), en la que los coeficientes p_n se eligen para anular la absorbancia por todos los constituyentes de tejido distintos de agua.

(b) Con el fin de proporcionar una precisión de cierto nivel para la medición de f_w , el denominador en la Ecuación (3) puede necesitar ser igualmente sensible a los cambios de concentración de todos los constituyentes de tejido para los cuales debe normalizarse la fracción de agua. Además, la Ecuación (3) puede requerir que la absorbancia sea igual a longitudes de onda 2 y 3 para todos los constituyentes de tejido a excluir de la normalización de la fracción de agua. Esta limitación se elimina en la Ecuación (4), en la que los coeficientes q_m pueden elegirse para cancelar la contribución de absorbancia debido a ciertos constituyentes, mientras se iguala la sensibilidad de la absorbancia a los constituyentes de tejido restantes.

20 En el caso de la medición de la fracción de agua en tejido magro, f_w^l , los coeficientes p_n en el numerador de la Ecuación (4) se eligen para cancelar la contribución de todos los constituyentes principales de tejido que absorben la luz, excepto el agua. Análogamente, los coeficientes q_m en el denominador de la Ecuación (4) se eligen para cancelar la contribución de todos los componentes de tejido distintos de agua y proteína. Además, los coeficientes q_m se eligen para igualar la sensibilidad del denominador a cambios en agua y proteína sobre una base fraccional de volumen. Calculando la relación de estos dos términos, el resultado es una medición de volumen fraccional de concentración de agua en tejido magro.

Además, la aplicación de la Ecuación (4) a la medición del contenido de agua fraccional en el volumen de tejido total, f_w^T , se realiza eligiendo los coeficientes en el denominador de la Ecuación (4), q_m , de modo que todos los constituyentes de tejido (incluyendo lípido) se igualen sobre una base de volumen fraccional.

30 Relajando algunas de las limitaciones impuestas por la Ecuación (3), puede esperarse que el uso de la Ecuación (4) produzca una predicción más precisa del contenido de agua en tejido fraccional por las razones expuestas anteriormente. Pueden utilizarse diversas combinaciones de longitudes de onda sobre la base de los criterios descritos anteriormente. Con el fin de seleccionar una combinación de longitudes de onda para uso con la Ecuación (4) al objeto de medir el contenido de agua fraccional en tejido magro, f_w^l , los coeficientes de extinción de los principales componentes de absorción del tejido (agua, proteína no heme y hemoglobina) se midieron experimentalmente y diversas combinaciones de longitudes de onda de estos se aplicaron a un modelo numérico de absorbancia de tejido. Se comparó entonces, utilizando datos de tejido reales, la reproducibilidad de los algoritmos que incorporan la más prometedora de estas combinaciones de longitudes de onda. Los datos de tejido reales se recogieron de 37 voluntarios diferentes en un hospital local, con la aprobación el Institutional Review Board (IRB). El sensor midió la luz reflejada desde la yema del dedo, con un espaciamiento de fuente-detector de aproximadamente 2,5 mm. El sensor se retiró completamente del tejido entre cada par de mediciones. Un algoritmo preferido de esta clase combina mediciones a 4 longitudes de onda, a saber: 1.180, 1.245, 1.275 y 1.330 nm. Utilizando esta selección de longitudes de onda, la reproducibilidad medición a medición, como se muestra en la figura 9, es del 0,37%, indicando una alta reproducibilidad de las mediciones de agua del tejido utilizando los procedimientos aquí descritos.

45 Además de proporcionar un procedimiento para medir la fracción de agua en tejido, el procedimiento de acuerdo con la Ecuación (4) anterior tiene también una utilidad general para la cuantificación fraccional de analitos en tejido. En general, por la elección apropiada de longitudes de onda y coeficientes, la Ecuación (4) es extensible a la medición de concentración fraccional de cualquier constituyente de tejido o combinaciones de constituyentes de tejido con respecto a cualquier otro constituyente o combinación de constituyentes. Por ejemplo, esta ecuación es aplicable también para la determinación del contenido de hemoglobina fraccional en tejido.

Por lo tanto, en una forma de realización de la presente invención, el volumen fraccional de hemoglobina total en tejido se determinado utilizando la Ecuación (4) mediante la combinación de mediciones de reflectancia a longitudes de onda en las que la hemoglobina es fuertemente absorbente con mediciones de reflectancia en las que los constituyentes de tejido restantes (tales como agua, lípido y no proteína) son fuertemente absorbentes. Los coeficientes p_n en el numerador de la Ecuación (4) se eligen para cancelar las contribuciones de absorbancia de todos los constituyentes de tejido excepto la hemoglobina total. Los coeficientes q_m en el denominador de la Ecuación (4) se eligen para igualar las contribuciones de absorbancia de todos los constituyentes de tejido principales sobre una base fraccional en volumen. Una combinación de longitudes de onda específica para realizar esta medición es 805 nm, 1.185 nm y 1.310 nm. A 805 nm, la absorbancia por la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina es aproximadamente igual. A 1.185 nm, las absorbancias de agua, proteína no heme y lípido son casi iguales sobre una base de volumen fraccional. A 1.300 nm, la absorbancia del tejido estará dominada por el agua.

En otra forma de realización de la presente invención, se realiza una medición de concentraciones fraccionales de diferentes especies de hemoglobina en tejido. En general, el procedimiento proporciona un medio para medir la concentración fraccional de hemoglobina en un primer juego compuesto de una o más especies de hemoglobina con respecto a la concentración de hemoglobina en un segundo juego compuesto de una o más especies de hemoglobina en tejido. Los coeficientes p_n en el numerador de la Ecuación (4) se eligen para cancelar las contribuciones de absorbancia de todos los constituyentes de tejido excepto las especies de hemoglobina incluidas en el juego 1. Los coeficientes q_m en el denominador de la Ecuación (4) se eligen para igualar las contribuciones de absorbancia de todos los constituyentes de tejido excepto las especies de hemoglobina incluidas en el juego 2. Los juegos 1 y 2 son subgrupos de especies de hemoglobina que están presentes en el tejido corporal o la sangre. Por ejemplo, tales especies de hemoglobina incluyen oxihemoglobina, desoxihemoglobina, carboxihemoglobina, methemoglobina, sulfhemoglobina, etc. En general, como se utilizan aquí, otros parámetros fisiológicos tienen otros subgrupos de constituyentes, siendo capaz cada uno de ellos de absorber a diferentes longitudes de onda. En el caso en que el juego 1 esté compuesto de oxihemoglobina y el juego 2 esté compuesto de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, una combinación de longitudes de onda específica para realizar la medición es 735, 760 y 805 nm.

Los expertos en la materia de la espectroscopia de infrarrojo cercano reconocerían que, siempre que se sigan las pautas antes mencionadas, pueden añadirse términos adicionales a las Ecuaciones (1)-(4) y que éstas pueden utilizarse para incorporar mediciones de reflectancia hechas a longitudes de onda adicionales y mejorar así adicionalmente la precisión.

Una forma de realización adicional de la invención descrita proporciona la capacidad de cuantificar desplazamientos de fluido hacia dentro y hacia fuera del torrente sanguíneo a través de una nueva aplicación de espectrofotometría de impulsos. Esta forma de realización adicional se aprovecha de la observación de que las pulsaciones provocadas por la expansión de los vasos sanguíneos en la piel cuando late el corazón producen cambios en la reflectancia a una longitud de onda particular, que son proporcionales a la diferencia entre la absorción efectiva de luz en la sangre y los tejidos intersticiales circundantes. La simulación numérica indica que, si se eligen longitudes de onda a las que la absorción de agua sea suficientemente fuerte, la diferencia entre las fracciones de agua en la sangre, f_w^{IV} , y el tejido circundante, f_w^{EV} , es proporcional a la relación de los cambios de reflectancia dc-normalizados ($\Delta R/R$) medidos a dos longitudes de onda según la Ecuación (8) siguiente:

$$f_w^{EV} - f_w^{IV} = c_1 \frac{(\Delta R/R)_{\lambda_1}}{(\Delta R/R)_{\lambda_2}} + c_0, \quad (8)$$

en donde c_0 y c_1 son constantes de calibración empíricamente determinadas. Esta diferencia, integrada a lo largo del tiempo, proporciona una medición de la cantidad de fluido que se desplaza hacia dentro y hacia fuera de los capilares. La figura 3 muestra la precisión de predicción esperada para el par de longitudes de onda $\lambda_1 = 1.320$ nm y $\lambda_2 = 1.160$.

Una forma de realización adicional de la presente invención se dirige hacia la medición del índice de equilibrio de agua, Q , de tal manera que:

$$Q = \frac{f_w^{IV} - f_w^{EV}}{f_h^{IV}} = a_1 \frac{(\Delta R/R)_{\lambda_1}}{(\Delta R/R)_{\lambda_2}} + a_0 \quad (9)$$

donde f_h^{IV} es la concentración en volumen fraccional de hemoglobina en la sangre, y a_0 y a_1 son coeficientes de calibración. El uso de la Ecuación (9) para determinar un equilibrio de agua es equivalente a utilizar la Ecuación (8) anterior, en donde f_h^{IV} se ajusta igual a 1. Sin embargo, el uso de la Ecuación (9) proporciona una determinación más precisa al no despreciar la influencia de f_h^{IV} sobre el resultado derivado. Puede entenderse el efecto de esta omisión

5 permitiendo que la hemoglobina total varíe sobre el rango fisiológico normal y calculando la diferencia entre los resultados proporcionados por la Ecuación (9) cuando se fija f_h^{IV} o se le deja que varíe. Por ejemplo, cuando se realizaron cálculos con f_w^{EV} fijado en 0,65, f_w^{IV} variando entre 0,75 y 0,80, y f_h^{IV} variando entre 0,09 y 0,135 o mantenido fijo en 0,112, el error resultante fue tan grande como +/-20%. En situaciones de pérdidas extremas de sangre o sobrecarga de fluido vascular (hipovolemia o hipervolemia), el error podría ser mayor.

10 La cantidad Q proporcionada por la Ecuación (9) puede combinarse con una medición independiente de la concentración de hemoglobina fraccional en sangre, f_h^{IV} , (tal como ésta puede proporcionarse por mediciones clínicas estándar de hematocrito o hemoglobina total) con el fin de proporcionar una medida de la diferencia entre los contenidos de agua intravascular y extravascular, $f_w^{IV} - f_w^{EV}$. Alternativamente, la cantidad Q puede tener utilidad clínica sin manipulación

15 adicional. Por ejemplo, proporcionando una medición simultánea de Q y agua en tejido fraccional (f_w o f_w^I), las formas de realización de la presente invención permiten la provisión de una indicación clínica de cambios en el volumen y la osmolaridad de fluidos corporales. La Tabla 1 enumera las 6 combinaciones de cambios de volumen y osmolaridad en fluidos corporales que se observan clínicamente (de Physiology, 2ª Edición, Linda S. Costanzo, Williams y Wilkins, Baltimore, 1998, página 156) y la dirección y la magnitud esperadas del cambio resultante en el volumen fraccional de agua en sangre (f_w^{IV}), el volumen fraccional de agua en tejido (f_w^I), el volumen fraccional de hemoglobina en sangre (f_h^{IV}), el numerador de $Q(Q_n)$, la inversa del denominador de $Q(1/Q_d)$, el resultado combinado ($Q_n/Q_d=Q$) y el volumen fraccional de agua en tejido magro, f_w^I . Tomando la primera fila de la Tabla 1 como ejemplo, el resultado de la expansión de volumen isosmótica, tal como ésta puede provocarse por infusión con solución salina isotónica, daría como resultado un incremento en la fracción de agua en sangre (f_w^{IV}), un pequeño incremento en la fracción de agua

20 extravascular (f_w^{EV}) y una gran reducción en la concentración fraccional de hemoglobina en la sangre (f_h^{IV}). El efecto combinado de estos 3 factores daría como resultado un gran incremento de Q. Se esperaría también un pequeño incremento en la fracción de agua en el tejido magro, f_w^I . Nótese que cuando Q y f_w^I se ven en combinación, proporcionan firmas singulares para cada uno de los 6 tipos de cambio de equilibrio de fluido recogidos en la Tabla 1. Un instrumento que proporciona estas mediciones de una manera no invasiva y continua es capaz así de proporcionar una poderosa herramienta para la monitorización del equilibrio de agua en tejido.

25

Tabla 1. Cambios esperados en Q y f_w^I que resultan de cambios en el volumen y la osmolaridad de fluido corporal

Tipo	Ejemplo	f_w^{IV}	f_w^{EV}	f_h^{IV}	Q_n	$1/Q_d$	Q	f_w^I
Expansión de volumen isosmótica	Infusión NaCl isotónica	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑
Contracción de volumen isosmótica	Diarrea	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↑
Expansión de volumen hiperosmótica	Ingestión de NaCl Alta	↑	↓	↓	↑	↑	↑	0
Contracción de volumen hiperosmótica	Sudor, fiebre	↓	↓	↑	0	↓	↓	↓
Contracción de volumen hiposmótica	SIADH	↑	↑	↓	0	↑	↑	↑
Contracción de volumen hiposmótica	Insuficiencia adrenal	↓	↑	↑	↓	↓	↓	0

30 Las figuras 4 y 5 muestran diagramas de dos diferentes versiones de un instrumento para medir la cantidad de agua en tejidos corporales. La versión más simple del instrumento 400 mostrada en la figura 4 está diseñada para operación manual y funciona como un inspector *in situ*. Presionando la cabeza 410 de sonda cargada por resorte contra la piel 412, se activa automáticamente la visualización del porcentaje de agua en tejido 414. El uso de la cabeza de sonda cargada por resorte proporciona las ventajas de activar automáticamente el dispositivo de visualización cuando se necesite y apagar el dispositivo cuando no está en uso, extendiendo así la vida del dispositivo y de la batería. Además, este uso singular de una sonda cargada por resorte proporciona también la fuerza variable necesaria para mejorar la fiabilidad de las mediciones. El porcentaje de agua en tejido representa el porcentaje absoluto de agua en la piel debajo

35 de la sonda (típicamente en el rango de 0,6-0,9). En una forma de realización de la presente invención, se minimiza la fuerza ejercida por un resorte o un mecanismo hidráulico (no mostrado) dentro de la cabeza de sonda 410, de modo que

5 el contenido de fluido del tejido debajo de la sonda no sea perturbado por su presencia. De esta manera, se mide la fracción de agua en tejido, incluyendo las fracciones de fluido intravascular y extravascular. En otra forma de realización de la invención, la fuerza ejercida por la cabeza de sonda es suficiente para expulsar la mayor parte de la sangre en la piel debajo de la sonda con el fin de permitir la medición de solamente la fracción de fluido extravascular. Un transductor de presión (no mostrado) dentro de la cabeza de sonda 410 mide la compresibilidad de la piel para derivar un índice de la fracción de agua libre (móvil).

10 La versión más avanzada del monitor de fluido 500 mostrado en la figura 5 se diseña para uso como un monitor de cuidados críticos. Además de proporcionar una visualización continua de la fracción de volumen de agua 510 en el sitio de medición 512, proporciona también una visualización de tendencias de la diferencia promediada en tiempo entre las fracciones de volumen de fluido intravascular ("IFV") y volumen de fluido extravascular ("EFV") (por ejemplo, $IFV - EFV = f_w^{IV} - f_w^{EV}$) 514 o la cantidad Q (como se define anteriormente con referencia a la Ecuación (9), actualizada cada pocos segundos. Esta última característica le daría al médico una realimentación inmediata sobre el movimiento neto del agua hacia dentro y hacia fuera de la sangre y permitiría una rápida evaluación de la efectividad de la terapia diurética o de rehidratación. Para medir la diferencia IFV-EFV o Q, el monitor registra pulsos de la sangre de una manera similar a un oxímetro de pulsos. Por tanto, se requeriría la ubicación de la sonda en el dedo o en otra área bien perfundida del cuerpo. En casos en los que la perfusión sea demasiado pobre para obtener señales de pulso fiables, se quedaría en blanco la visualización de IFV-EFV o Q, pero la fracción de agua en tejido (f_w) continuaría visualizándose. Se incorpora en la sonda un mecanismo para inducir mecánicamente el pulso a fin de mejorar la fiabilidad de la medición de IFV-EFV o Q en condiciones de pulso débil.

20 La figura 6 es un diagrama de bloques de un dispositivo manual 600 para medir la fracción de agua en tejido, así como desviaciones de agua entre los compartimientos de IFV y EFV o una medición de Q con un mecanismo de inducción de impulsos. Utilizando este dispositivo 600, el paciente pone su dedo 610 en el alojamiento de sonda. Un solenoide giratorio 612, que actúa a través de un varillaje 614 y un collar 616, induce un impulso mecánico para mejorar la fiabilidad de la medición de IFV-EFV o Q. Unos LED 618 emiten luz a longitudes de onda seleccionadas y un fotodiodo 620 mide la luz transmitida. Alternativamente, el fotodiodo 620 puede situarse junto a los LED para permitir la medición de la reflectancia de la luz emitida. Un preamplificador 622 amplía la señal detectada para su procesamiento por un microprocesador 624. El microprocesador 624, que utiliza los algoritmos descritos anteriormente, determina la fracción de agua en tejido (f_w) (tal como en el volumen de tejido total (f_w^T), dentro del volumen de tejido magro (f_w^I) y/o dentro del IFV (f_w^{IV}) y el EFV (f_w^{EV}), así como desviaciones del agua entre el IFV y el EFV (tal como IFV-EFV o Q), y prepara esta información para su visualización sobre un dispositivo de visualización 626. El microprocesador 624 se programa también para manejar la temporización apropiada entre el funcionamiento del solenoide giratorio y la adquisición y procesamiento de la señal. En una forma de realización, se proporciona un medio para que el usuario introduzca la concentración de hemoglobina fraccional (f_h^{IV}) o una cantidad proporcional a f_h^{IV} (tal como hematrocito o hemoglobina total) con el fin de convertir Q en IFV-EFV. El diseño del dispositivo y el microprocesador integra el procedimiento y el aparato para reducir el efecto del ruido en la medición de parámetros fisiológicos que se describen en la patente US nº 5.853.364, cedida a Nellcor Puritan Bennett, Inc. Adicionalmente, el diseño del dispositivo y el microprocesador integra también el procesador electrónico que se describe en la patente US nº 5.348.004, cedida a Nellcor Incorporated.

40 Como se entenderá por los expertos en la materia, pueden contemplarse otros procedimientos equivalente o alternativos para la medición de la fracción de agua dentro de tejido (f_w), así como desviación del agua entre los compartimientos intravascular y extravascular, IFV-EFV o Q, según las formas de realización de la presente invención, sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por ejemplo, el dispositivo puede hacerse funcionar en un modo manual o en un modo de sobremesa y puede hacerse funcionar de manera intermitente o continua. Además, los expertos en la técnica de la espectroscopia de infrarrojo cercano reconocerán que pueden añadirse términos adicionales a los algoritmos utilizados aquí para incorporar mediciones de reflectancia hechas a longitudes de onda adicionales y mejorar así adicionalmente la precisión. Asimismo, las fuentes de luz o las ópticas de emisión de luz distintas de los LED, incluyendo, y no limitándose a ellas, fuentes de luz incandescente y fuentes de luz de banda estrecha sintonizadas apropiadamente con las longitudes de onda deseadas y las ópticas de detección de luz asociadas, pueden colocarse dentro del alojamiento de sonda, que se coloca en la proximidad de la localización del tejido o puede posicionarse dentro de una unidad remota; y que suministran luz y reciben luz de la localización de la sonda a través de fibras ópticas. Adicionalmente, aunque la memoria describe formas de realización que funcionan en un modo de retrodispersión o en un modo de reflexión para realizar mediciones ópticas de reflectancias, otras formas de realización pueden funcionar en un modo de dispersión hacia delante o en un modo de transmisión para realizar estas mediciones. Estos equivalentes y alternativas junto con cambios y modificaciones obvios están destinados a incluirse dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para medir una métrica de tejido corporal utilizando espectrofotometría óptica, que comprende:

un alojamiento de sonda (400, 500, 600) configurado para situarse en la proximidad de una ubicación de tejido (412, 512) que está siendo monitorizada;

5 unas ópticas de emisión de luz (618) adaptadas para emitir dos longitudes de onda diferentes, conectadas a dicho alojamiento (400, 500, 600) y configuradas para dirigir radiación a dicha ubicación de tejido (412, 512);

unas ópticas de detección de luz (620) conectadas a dicho alojamiento (400, 500, 600) y configuradas para recibir radiación desde dicha ubicación de tejido (412, 512); y

10 un dispositivo de procesamiento (624) configurado para procesar radiación procedente de dichas ópticas de emisión de luz (618) y dichas ópticas de detección de luz (620) para calcular dicha métrica de tejido corporal, comprendiendo dicha métrica de tejido corporal comprende una relación del contenido de agua de una parte de tejido de un paciente con respecto al contenido de agua de una parte magra o libre de grasa del tejido del paciente o una relación de una diferencia entre la fracción de agua en la sangre y la fracción de agua en el tejido extravascular sobre la concentración en volumen fraccional de hemoglobina en la sangre, caracterizado porque el dispositivo de procesamiento (624) está configurado además para recibir y comparar por lo menos dos juegos de mediciones de espectrofotometría óptica de por lo menos dos longitudes de onda diferentes, siendo la luz a dichas por lo menos dos longitudes de onda diferentes principalmente absorbible debido al agua que está en la sangre vascular y en el tejido extravascular, y el dispositivo de procesamiento (624) está adaptado para calcular una relación de dichas por lo menos dos mediciones que proporciona una medida proporcional a dicha diferencia entre las fracciones de agua en la sangre y en la ubicación de tejido circundante.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha métrica del contenido de agua en tejido corporal se calcula como una fracción del contenido de tejido libre de grasa y libre de hueso.

3. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo de visualización (414, 514, 626) conectado a dicho alojamiento de sonda (400, 500, 600) y configurado para visualizar dicho contenido de agua.

25 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) y dichas ópticas de detección de luz (620) están espaciadas entre 1 y 5 mm entre sí en dicha ubicación de tejido.

5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha métrica de tejido corporal es monitorizada de manera intermitente o continua.

30 6. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el alojamiento de sonda (400) comprende además una sonda cargada por resorte (410) configurada para activar automáticamente un dispositivo de visualización (414) conectado a dicho alojamiento de sonda (400) cuando dicha sonda cargada por resorte (410) es presionada contra una ubicación de tejido (414) que está siendo monitorizada y en la proximidad de la misma.

35 7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el alojamiento de sonda (400, 500, 600) comprende además un transductor de presión para medir la compresibilidad del tejido para derivar un índice de una fracción de agua libre dentro de dicho tejido.

8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el alojamiento de sonda (400, 500, 600) comprende además un mecanismo para inducir mecánicamente un pulso dentro de dicha ubicación de tejido con el fin de permitir mediciones relacionadas con las diferencias entre fracciones de volumen de fluido intravascular y de volumen de fluido extravascular en condiciones de pulso débil.

40 9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el alojamiento de sonda (400, 500, 600) comprende además un mecanismo para minimizar mecánicamente la presión en dicha ubicación de tejido con el fin de permitir mediciones relacionadas con la fracción de volumen de fluido no perturbado en el tejido.

45 10. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el alojamiento de sonda (600) comprende además un mecanismo (612, 614, 616) para inducir mecánicamente presión en dicha ubicación de tejido con el fin de permitir la medición de la fracción de fluido extravascular en ausencia de la fracción de fluido intravascular.

11. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el alojamiento de sonda (400, 500, 600) comprende además un mecanismo (612, 614, 616) para modificar mecánicamente la presión en dicha ubicación de tejido con el fin de permitir la medición de las fracciones de agua intravascular y extravascular.

50 12. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) están sintonizadas para emitir radiación a una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas seleccionadas de tal modo que el compuesto biológico de interés absorba luz a dicha pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas y de tal modo que la absorción por parte de especies interferentes esté en un mínimo, siendo una absorción mínima una absorción por una especie interferente que es menor que el 10% de la absorción del compuesto biológico de interés.

- 5 13. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) están sintonizadas para emitir radiación a una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas seleccionadas para que sean absorbidas preferentemente por agua de tejido, proteínas no heme y lípidos, siendo las longitudes de onda preferentemente absorbidas longitudes de onda cuya absorción es sustancialmente independiente de las concentraciones individuales de las proteínas no heme y lípidos y siendo sustancialmente dependiente de la suma de las concentraciones individuales de proteínas no heme y agua.
- 10 14. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) están sintonizadas para emitir radiación a una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas seleccionadas para asegurar que la radiación recibida medida sea sustancialmente insensible a variaciones de dispersión y de tal manera que las longitudes de trayectoria óptica a través de la dermis a dichas longitudes de onda sean sustancialmente iguales.
- 15 15. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) están sintonizadas para emitir radiación a una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas seleccionadas para asegurar que la radiación recibida medida desde dicha ubicación de tejido sea insensible a variaciones de temperatura, siendo dichas longitudes de onda isosbéticas para la temperatura en el espectro de absorción de agua o combinándose dicha radiación recibida de manera que se cancelen sustancialmente las dependencias de dicha radiación recibida individual respecto a la temperatura cuando se calculan fracciones de agua en tejido.
- 20 16. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) están sintonizadas para emitir radiación a una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas seleccionadas de entre una de las tres bandas principales de longitudes de onda de aproximadamente 950 a 1.400 nm, de aproximadamente 1.500 a 1.800 nm y de aproximadamente 2.000 a 2.300 nm.
- 25 17. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) y dichas ópticas de detección de luz (620) están montadas dentro de dicho alojamiento de sonda (600) y están posicionadas con una alineación apropiada para permitir la detección en un modo transmisivo.
- 30 18. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) y dichas ópticas de detección de luz (620) están montadas dentro de dicho alojamiento de sonda (400, 500, 600) y están posicionadas con una alineación apropiada para permitir la detección en un modo reflectivo.
- 35 19. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) y dichas ópticas de detección de luz (620) están colocadas dentro de una unidad remota y suministran luz a dicho alojamiento de sonda y reciben luz del mismo a través de fibras ópticas.
- 40 20. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichas ópticas de emisión de luz (618) comprenden por lo menos uno de entre (a) una fuente de luz incandescente, (b) una fuente de luz blanca y (c) un diodo de emisión de luz ("LED").
- 45 21. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de procesamiento (624) recibe y compara dichos por lo menos dos juegos de mediciones ópticas, correspondiendo dicho por lo menos un primer juego de mediciones ópticas a la detección de luz cuya absorción es principalmente debida a agua y a proteínas no heme, y correspondiendo dicho por lo menos un segundo juego de mediciones ópticas a la detección de luz cuya absorción es principalmente debida a agua, y proporcionando una comparación de dichas por lo menos dos mediciones ópticas una medición de una fracción de agua libre de grasa o magra dentro de dicha ubicación de tejido.
22. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de procesamiento (624) recibe y compara dichos por lo menos dos juegos de mediciones ópticas, estando basados dichos por lo menos dos juegos de mediciones ópticas en la radiación recibida de por lo menos dos longitudes de onda y combinándose para formar una relación de combinaciones de dicha radiación recibida.
23. Dispositivo según la reivindicación 22, en el que dicho dispositivo de procesamiento (624) forma una suma ponderada de dichas combinaciones.
24. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha métrica de contenido de agua f_w^l se determina de tal manera que

$$f_w^l = \frac{\left[\sum_{n=1}^N P_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[\sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_{N+1})\} \right]}{\left[\sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_m)\} \right] - \left[\sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_{M+1})\} \right]}$$

y en donde:

p_n y q_m son coeficientes de calibración;

$R(\lambda)$ es una medida de una radiación recibida a una longitud de onda; y

$n=1-N$ y $m=1-M$ representan índices para una pluralidad de longitudes de onda que pueden comprender combinaciones iguales o diferentes de longitudes de onda.

5 25. Dispositivo según la reivindicación 24, en el que M y N son ambos iguales a 3, las longitudes de onda indexadas por m y n comprenden la misma combinación de longitudes de onda, y dichas longitudes de onda primera, segunda, tercera y cuarta son aproximadamente 1.180, 1.245, 1.275 y 1.330 nm, respectivamente.

26. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha métrica es un índice Q de equilibrio de agua, de tal manera que

$$Q = \frac{f_w^{IV} - f_w^{EV}}{f_h^{IV}} = a_1 \frac{(\Delta R / R)_{\lambda_1}}{(\Delta R / R)_{\lambda_2}} + a_0$$

10 donde f_w^{IV} y f_w^{EV} son las concentraciones en volumen fraccional de agua en sangre y tejido, respectivamente, f_h^{IV} es la concentración en volumen fraccional de hemoglobina en la sangre, $(\Delta R / R)_\lambda$ es el cambio fraccional de reflectancia a la longitud de onda λ debido a un cambio en el volumen de sangre en el tejido, y a_0 y a_1 son coeficientes de calibración.

15 27. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo de entrada configurado para permitir que un usuario introduzca una concentración de hemoglobina fraccional en sangre para su utilización por dicho dispositivo de procesamiento (624).

28. Dispositivo según la reivindicación 27, en el que dicho dispositivo de procesamiento (624) está configurado además para calcular una medida del cambio del contenido de agua entre el volumen de fluido intravascular ("IFV") y el volumen de fluido extravascular ("EFV") utilizando dicho índice de agua.

20 29. Dispositivo según la reivindicación 26, en el que dichas longitudes de onda primera y segunda son de aproximadamente 1.320 nm y aproximadamente 1.160 nm, respectivamente.

30. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha métrica de tejido corporal comprende además una integral de dicha diferencia para proporcionar una medida del agua que se desplaza hacia dentro y hacia fuera de los capilares.

25 31. Procedimiento para medir una métrica de tejido corporal en una ubicación de tejido humano (412, 512) utilizando espectrofotometría óptica, que comprende:

colocar un alojamiento de sonda (400, 500, 600) en la proximidad de dicha ubicación de tejido (412, 512);

emitir radiación utilizando unas ópticas de emisión de luz (618) configuradas para dirigir radiación a dicha ubicación de tejido (412, 512);

30 detectar radiación utilizando unas ópticas de detección de luz (620) configuradas para recibir radiación de dicha ubicación de tejido (412, 512);

35 procesar dicha radiación de dichas ópticas de emisión de luz (618) y dichas ópticas de detección de luz (620) para calcular dicha métrica de tejido corporal, comprendiendo dicha métrica de tejido corporal una relación del contenido de agua de una parte de tejido de un paciente con respecto al contenido de agua de una parte magra o libre de grasa del tejido del paciente o una relación de una diferencia entre la fracción de agua en la sangre y la fracción de agua en el tejido extravascular, en función de la concentración en volumen fraccional de hemoglobina en la sangre, siendo recibidos y comparados por lo menos dos juegos de mediciones de espectrofotometría óptica de por lo menos dos longitudes de onda diferentes, siendo la luz en dichas por lo menos dos longitudes de onda diferentes principalmente absorbible debido al agua que está en la sangre vascular y en el tejido extravascular, y proporcionando una relación de dichas por lo menos dos mediciones una medida proporcional a la diferencia entre las fracciones de agua en la sangre y en la ubicación de tejido circundante; y

40 visualizar dicha métrica de tejido corporal o una cantidad derivada de dicha métrica en un dispositivo de visualización (414, 510, 626).

32. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que dicha métrica de tejido corporal es un índice de equilibrio de agua Q , de tal manera que

$$Q = \frac{f_w^{IV} - f_w^{EV}}{f_h^{IV}} = a_1 \frac{(\Delta R / R)_{\lambda_1}}{(\Delta R / R)_{\lambda_2}} + a_0$$

donde f_w^{IV} y f_w^{EV} son las concentraciones en volumen fraccional de agua en sangre y tejido, respectivamente, f_h^{IV} es la concentración en volumen fraccional de hemoglobina en la sangre, $(\Delta R / R)_\lambda$ es el cambio fraccional de reflectancia a la longitud de onda λ debido a un cambio en el volumen de sangre en el tejido, y a_0 y a_1 son coeficientes de calibración.

5

33. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que se determina un parámetro fisiológico f_w^1 de tal manera que

$$f_w^1 = \frac{\left[\sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[\sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\}}{\left[\sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_m)\} \right] - \left[\sum_{m=1}^M q_m \right] \log\{R(\lambda_{M+1})\}}$$

y en donde:

p_n y q_m son coeficientes de calibración;

10

$R(\lambda)$ es una medida de una radiación recibida a una longitud de onda; y

$n=1-N$ y $m=1-M$ representan índices para una pluralidad de longitudes de onda que pueden comprender combinaciones iguales o diferentes de longitudes de onda.

34. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que dicho parámetro fisiológico es la fracción de agua en tejido en dicha ubicación de tejido.

15

35. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que dicho parámetro fisiológico es un valor de saturación de oxígeno en dicha ubicación de tejido.

36. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que dicho parámetro fisiológico es una concentración de hemoglobina fraccional en dicha ubicación de tejido.

20

37. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que dicho parámetro fisiológico es la concentración fraccional de hemoglobina en un primer juego compuesto de una o más especies de hemoglobina con respecto a la concentración de hemoglobina en un segundo juego compuesto de una o más especies de hemoglobina en el tejido.

25

38. Procedimiento según la reivindicación 37, en el que se seleccionan los coeficientes p_n de modo que cancelen las contribuciones de absorbancia de todos los constituyentes de tejido, excepto las especies de hemoglobina incluidas en el juego 1, y se seleccionan los coeficientes q_m , de tal modo que cancelen las contribuciones de absorbancia de todos los constituyentes de tejido, excepto las especies de hemoglobina incluidas en el juego 2.

1 / 7

Estudio en cerdos: Choque hemorrágico y resucitación con fluido

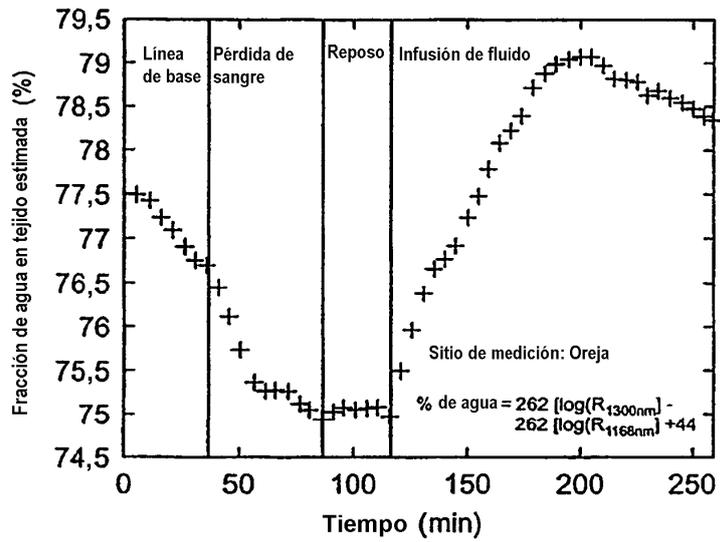


FIG. 1

2 / 7

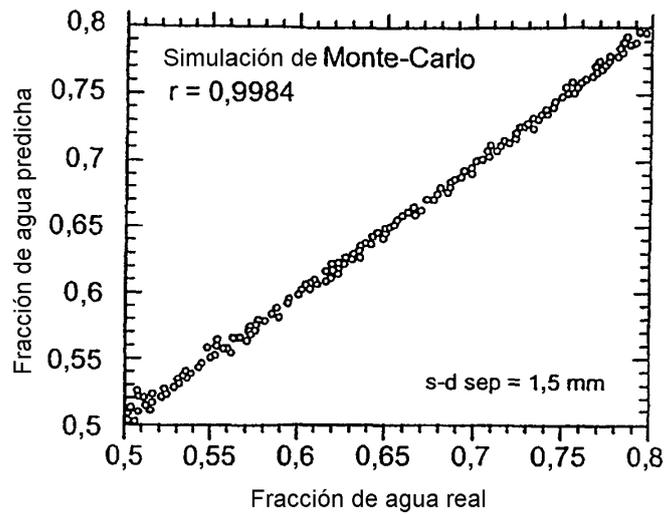


FIG. 2

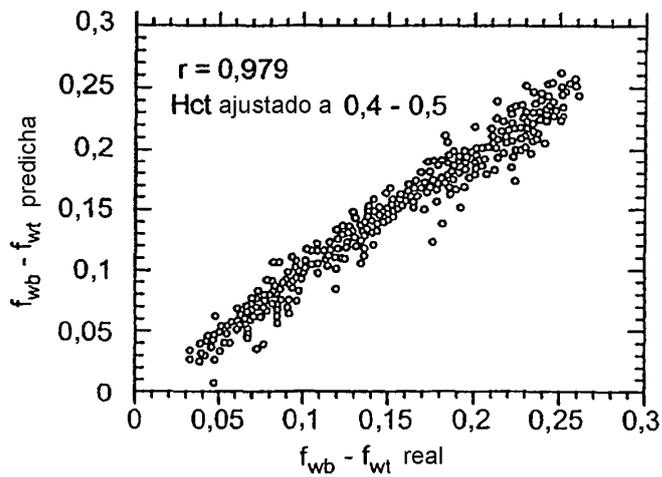


FIG. 3

3 / 7

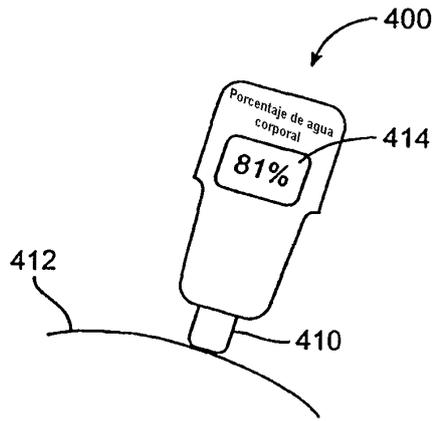


FIG. 4

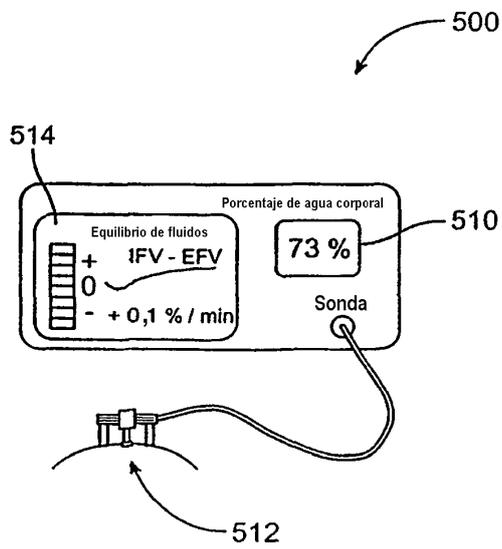


FIG. 5

4 / 7

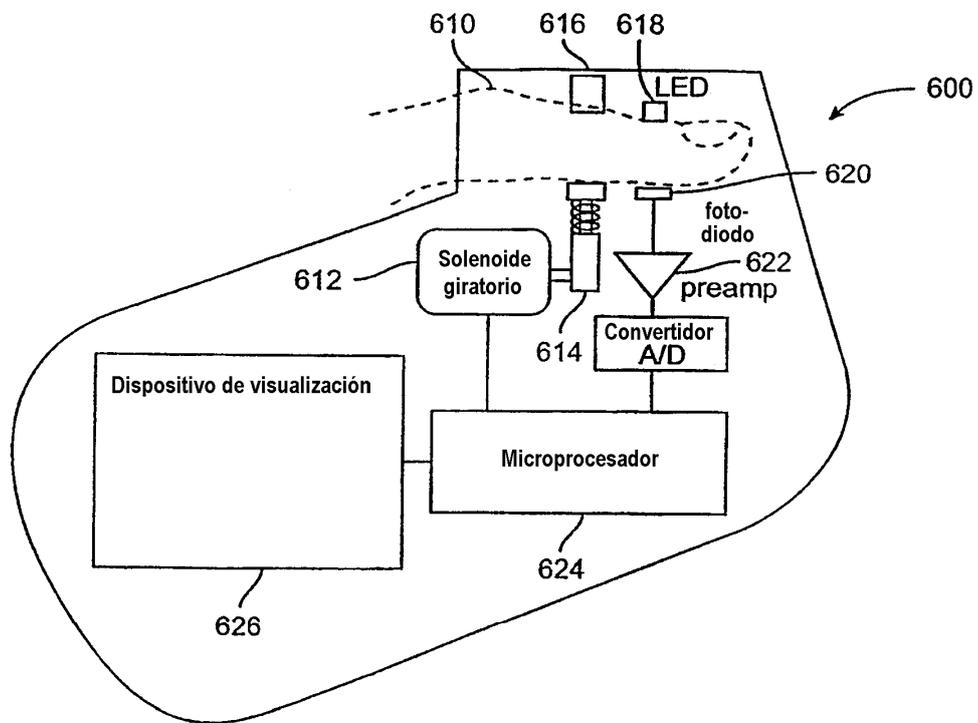


FIG. 6

5 / 7

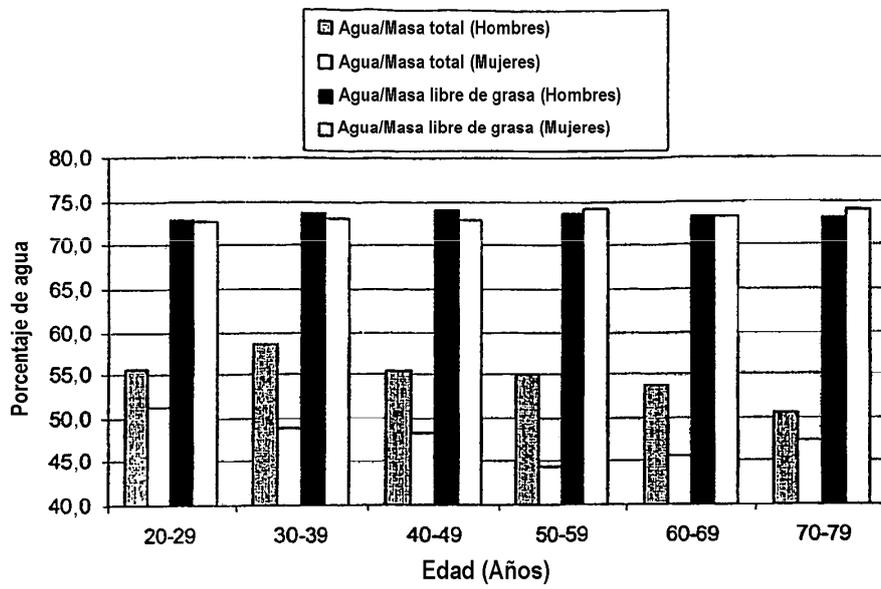


Fig. 7

6 / 7

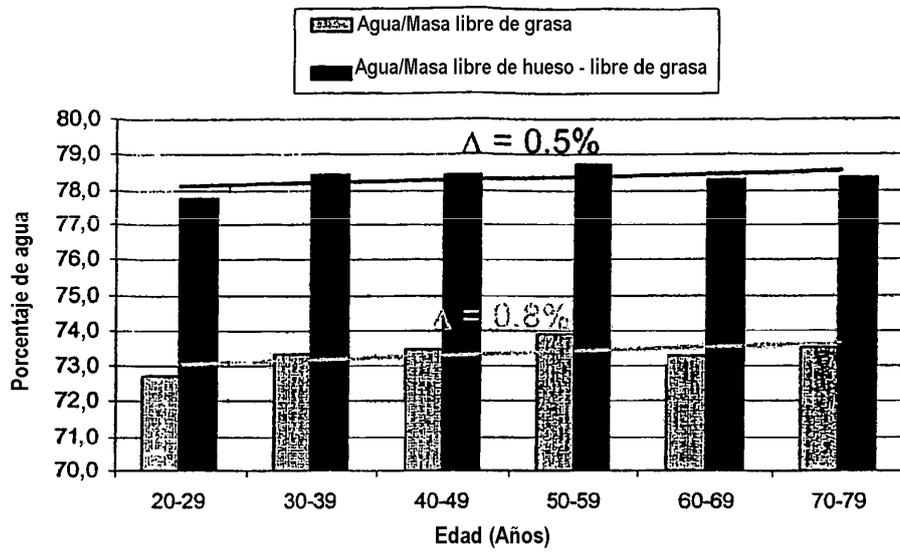


Fig. 8

7 / 7

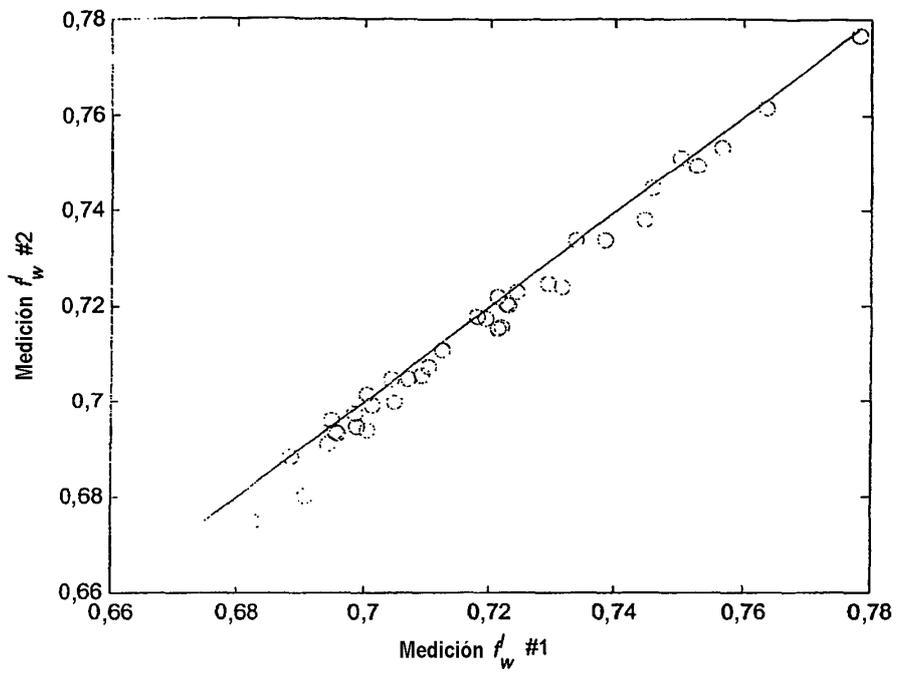


Fig. 9