

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 488**

51 Int. Cl.:

A61B 6/00 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2013 PCT/CN2013/073205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13143444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2013 E 13769655 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2830503**

54 Título: **Método y aparato para obtener datos de vasodilatación que representan la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto**

30 Prioridad:

26.03.2012 US 201261615865 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.03.2018

73 Titular/es:

NEW CHINESE BIOTECHNOLOGY CORPORATION LTD. (100.0%)

7f.-1 No.16 Sec. 1 Hankou St. Jhongjheng Dist. Taipei City 100, TW

72 Inventor/es:

**HUANG, CHUNG-SHIN;
 TSAI, YUAN-FEEN y
 WANG, SHWU-FEN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 659 488 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).

Método y aparato para obtener datos de vasodilatación que representan la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto

Descripción

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente divulgación se refiere a un método para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto.

2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

15 Estudios anteriores han indicado que la evaluación de la microvasculatura en una área corporal accesible puede no solo delinear el estado de la microvasculatura local en el sitio de la muestra, sino que también se correlaciona bien con varios trastornos/enfermedades asociados con disfunciones vasculares y neurológicas a lo largo del cuerpo. La microcirculación cutánea situada a una distancia de 1 a 2 mm por debajo de la superficie de la piel es a menudo referida como flujo sanguíneo de la piel (SkBF), y se han desarrollado múltiples técnicas para evaluar el flujo sanguíneo de la piel.

20 Se han usado comúnmente técnicas de Láser Doppler, entre otras, para investigar el flujo sanguíneo de la piel. El Láser Doppler se basa en la reflexión de un haz de luz láser. La luz sufre cambios en la longitud de onda (cambio Doppler) cuando golpea células sanguíneas en movimiento. La magnitud y la distribución de frecuencia de estos cambios están relacionados con el número y velocidad de las células sanguíneas. Las técnicas de láser Doppler actualmente disponibles incluyen, pero no están limitadas a, flujometría láser Doppler (LDF).

25 La técnica LDF usa una sonda localizada en la piel para registrar velocidades y concentraciones de células sanguíneas en movimiento en un pequeño volumen de 1 mm³ o más pequeño, dependiendo de la longitud de onda incidente. Pueden registrarse varias señales diferentes pero se usa más a menudo el flujo de glóbulos rojos (RBCF, es decir el producto de la velocidad y concentración de células sanguíneas en movimiento dentro del volumen de medición). El calentamiento local de la piel provoca una vasodilatación directa y sustancial en el área que se está calentando lo que se conoce como hiperemia térmica local (LTH). En humanos sanos, una temperatura local sostenida de aproximadamente 42-44° C provoca la dilatación máxima de los vasos sanguíneos de la piel. La LDF combinada con la LTH es un método no invasivo para evaluar la reactividad microvascular y las funciones neurales y endoteliales; por lo tanto, la LTH evaluada por LDF se ha usado para estudiar enfermedad vascular periférica, fallo renal crónico, y diabetes. Además, se ha encontrado en varias enfermedades una respuesta de hiperemia térmica disminuida, como esclerosis sistémica, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, y atrofia sistémica múltiple.

30 Se ha sugerido que el reflejo de axones en la piel humana es una respuesta mediada por fibras C aferentes a estimulación mecánica, de calentamiento o química. El reflejo de axones induce la vasodilatación antidrómica mediante la liberación de péptido relacionado con el gen de calcitonina y sustancia P. El bloqueo nervioso sensorial por anestésicos locales reduce la respuesta de AR inducida por calentamiento rápido en aproximadamente el 60%, indicando que la contribución del nervio sensorial al engrosamiento de AR es más alta que otros factores. Los deterioros en la vasodilatación relacionada con el reflejo de axones puede afectar a la microcirculación de la piel en neuropatías diabéticas y otras neuropatías de fibras pequeñas. El reflejo de axones se deteriora en la neuropatía periférica, en la que se afectan antes fibras nerviosas más pequeñas que fibras más grandes. Debido a que la neuropatía tiene lugar antes que la vasculopatía en enfermedades relacionadas con neuropatías periféricas, la prueba implicaba que la función endotelial integrada puede no ser tan sensible como la prueba con la parte mediada neuralmente de la función endotelial. Por ejemplo, el pico inicial inducido por el reflejo de axones está mediado neuralmente, mientras que la dilatación máxima o pico inicial expresado como un porcentaje de la dilatación máxima está asociado con una función endotelial mediada neural y vascularmente integrada. Por lo tanto, la LTH de calentamiento corto, que se enfoca en la parte mediada neuralmente de la LTH, se vuelve un objetivo potencial y una herramienta no invasiva para pruebas sensoriales.

35 La disfunción de la actividad simpática es muy común en muchas enfermedades psicológicas, neurológicas y médicas generales. La evaluación cuantitativa de la función simpática es esencial para evaluar el estado de la enfermedad y el resultado del tratamiento. Excepto el examen de las funciones simpáticas generalizadas, la microneurografía es la única técnica que puede registrar directamente actividad nerviosa simpática en tejido muscular, pero este método invasivo no se aplica comúnmente ya que es altamente dependiente de la técnica.

40 La mejora del reflejo de axones (AR) se ha demostrado por la norepinefrina y otros iontoforesis agonistas de α-adrenérgico. El bloqueo presináptico de los nervios vasoconstrictores simpáticos eliminaron la respuesta de AR a calentamiento de la piel local. Por lo tanto, la prueba de la respuesta de la piel a AR local tiene el potencial de ser un método objetivo para evaluar los efectos de desafíos de intervención química o física aguda en la función

simpática local y estudiar los factores implicados en la actividad simpática en condiciones sanas y de enfermedad.

El cambio de flujo sanguíneo de la piel durante la LTH comprende dos fases independientes principales, un máximo inicial (es decir, la fase inicial) seguido por un mínimo, luego un periodo de estabilidad prolongado (es decir, la fase de estabilidad). El máximo inicial habitualmente tiene lugar durante los primeros 5 minutos tras el calentamiento local y se ha probado que está principalmente mediado por el reflejo de axones mediante la activación antidrómica de fibra C aferente, y estar afectado por óxido nítrico y nervios vasoconstrictores simpáticos. Por el contrario, la estabilidad no tiene lugar hasta de 20 a 30 minutos después del calentamiento local y está mediada en gran medida por óxido nítrico (NO) que puede inducir una relajación directa de músculos blandos dentro de la pared vascular. La dilatación máxima del vaso sanguíneo se alcanza por calentamiento continuo durante por lo menos 35 minutos. Las prácticas más convencionales usan datos asociados con la fase de estabilidad (o dilatación máxima) para evaluar la condición microvascular del sujeto; sin embargo, esto lleva mucho tiempo. Además, el calentamiento requerido para obtener los resultados de los datos de estabilidad da como resultado la sobre-vasodilatación de los vasos sanguíneos, y lleva generalmente más de 2 horas que los vasos sanguíneos recuperen sus condiciones originales o pre-calentados. Estudios anteriores han indicado que la aplicación repetida de un estímulo térmico local en el mismo sitio de la muestra provoca una reducción dependiente del tiempo en la respuesta vasodilatadora a este estímulo. Este efecto se asocia con una disminución temporal en la sensibilidad local de la microcirculación de la piel para la acción dilatadora de NO. Por consiguiente, todos los estudios en este campo sugieren que no debería tomarse un muestreo repetido hasta que los vasos sanguíneos hayan recuperado sus condiciones originales o después de que el sujeto de prueba haya pasado por el periodo de recuperación; de otra manera los datos obtenidos no reflejarían la condición microvascular real del sujeto y son inútiles debido a la desensibilización de los vasos sanguíneos. Además, las evaluaciones anteriormente usadas de la respuesta a LTH representan los efectos integrados de tanto la función mediada neuralmente como endotelialmente y no meramente los efectos mediados neuralmente; por lo tanto, no pueden usarse para evaluar la función sensorial y simpática local.

Adicionalmente, la LDF de sonda de único punto se ha considerado pobremente reproducible para la LTH por protocolos anteriores. Esto se debe en parte al área de registro mínima y los sitios de registro aleatorios en conjunción con la gran heterogeneidad espacial en la densidad capilar y altamente variable en la inervación sensorial. En vista de lo anterior, se encuentra una enorme variación en el flujo de láser Doppler de sitios comparables entre sujetos, de diferentes sitios en el mismo sujeto, e incluso del mismo sitio en el mismo individuo a intervalos de minutos, horas, o días. Por lo tanto, está técnica no puede usarse en la evaluación rutinaria de la función microvascular y neurológica y se introducen métodos alternativos con mayor área de registro como LDI, LSCI, y sonda integrada, sin embargo, todavía consumen mucho tiempo y surgen otras limitaciones. Debido a que el tamaño del soporte de una sonda integrada combinada con una sonda de calentamiento o sonda de calentamiento de LDI (también LSCI) es marcadamente mayor que el tamaño del soporte de una sonda de único punto combinada con una sonda de calentamiento, son difíciles de aplicar a muchas localizaciones en el cuerpo, como dedos, dedos de los pies, e incluso regiones de la cara y las articulaciones, limitando adicionalmente su uso.

Por lo tanto, hay un interés continuado en el desarrollo de nuevos métodos para obtener no invasivamente el valor del parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto con reproducibilidad de datos satisfactoria de una manera eficiente en el tiempo. Sería de particular interés el desarrollo de tales métodos y aparatos, en los que un puede realizarse un muestro repetido en un intervalo relativamente corto en comparación con las técnicas LDF/LTH convencionales.

La CN 1806757A divulga un método para el procesamiento de imágenes tridimensional de angiopatía de la piel y un sistema de tratamiento inteligente. El sistema hace usa de un sistema de procesamiento de señales Doppler/coherente y de un dispositivo láser, empleando la absorción selectiva de láser infrarrojo por verde de indocianina.

La US 4859078A se refiere a un aparato para la medición no invasiva de propiedades térmicas y tasas de perfusión de biomateriales por medio de por lo menos dos sensores de calentamiento y temperatura. Mediante la disposición adecuada de los sensores, puede medirse un flujo de calor neto entre el primer sensor y el medio, permitiendo la determinación de la conductividad térmica, la difusividad térmica y/o la perfusión de fluidos dentro del medio.

La US 2004/067270A1 se refiere a preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de picazón, náuseas, hiperalgesia, y las complicaciones de agonistas opioides. Las preparaciones suprimen la activación de los nervios aferentes sensoriales.

La US 2011/0172749A1 divulga métodos y aparatos para mejorar el acceso vascular en una extremidad para mejorar los procedimientos terapéuticos y de intervención, es decir, para aumentar el flujo sanguíneo, controlar la vasodilatación de una estructura vascular del paciente.

SUMARIO

Lo siguiente presenta un sumario simplificado de la divulgación para proporcionar una comprensión básica al lector. Este sumario no es una visión general exhaustiva de la divulgación y no identifica elementos clave/críticos de la presente invención o delinea el alcance de la presente invención. Su único propósito es presentar algunos conceptos divulgados en la presente de una forma simplificada como un prelude de la descripción más detallada que se presenta más tarde.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto. En particular, dicha respuesta de hiperemia térmica local cutánea está relacionada con la función neural del sujeto (como la función sensorial y actividad simpática) que resulta generalmente de calentamiento a corto plazo. Por lo tanto, el calentamiento a corto plazo y el paso de evaluación correspondiente proporcionados en la presente son ventajosos sobre el calentamiento a largo plazo al evaluar la función neural de un sujeto. Además, en medicina clínica, a menudo se requiere obtener información asociada con la función sensorial y la actividad simpática. Sin embargo, el calentamiento a largo plazo empleado por los métodos convencionales da como resultado habitualmente un efecto desensibilizante en la respuesta microvascular en un paso de muestreo posterior. Así, el presente método es ventajoso en que es posible minimizar este efecto desensibilizante usando información asociada con la fase inicial que sólo requiere un calentamiento a corto plazo.

De acuerdo con realizaciones del presente método, el valor del parámetro de vasodilatación podría calcularse a partir de mediciones obtenidas en un periodo de calentamiento inicial. Por ejemplo, el periodo de calentamiento inicial puede comprender los primeros 3 a 5 minutos después de que la temperatura local alcance 38-44° C. De esta manera, el presente paso de muestreo no daría como resultado vasodilatación sostenida (o sobre-vasodilatación), y por tanto podría realizarse un muestreo repetido en un intervalo de menos de 2 horas. Por lo tanto, el presente método es bastante eficiente en tiempo en comparación con las técnicas de LDF/LTH convencionales. Además, la conductancia vascular cutánea (CVC) máxima inicial así obtenida muestra reproducibilidad aceptable y es adecuada para su uso como un factor para valorar/evaluar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea del sujeto.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el método comprende los pasos como sigue. Realizar una medición del valor inicial en un primer sitio de muestreo a una primera temperatura. Durante el periodo de medición del valor inicial, se obtienen un primer flujo de glóbulos rojos de valor inicial ($RBCF_{BL}$) del sitio de muestreo y una primera presión arterial medio del valor inicial (P_{BL}) del sujeto. Se calcula una primera conductancia vascular cutánea de valor inicial (CVC_{BL}) por la fórmula de : $CVC_{BL} = RBCF_{BL}/P_{BL}$. Tras la medición del valor inicial, la temperatura del primer sitio de muestreo del sujeto se eleva desde la primera temperatura hasta una segunda temperatura, y la segunda temperatura se mantiene durante un periodo de calentamiento inicial de aproximadamente 2 a 14 minutos. Durante el periodo de calentamiento inicial, se registran una pluralidad de primeros RBCFs iniciales ($RBCF_{i,1-n}$) del primer sitio de muestreo a una pluralidad de puntos temporales (T_{1-n}) para identificar un primer RBCF máximo inicial ($RBCF_{i,max}$) del sitio de muestreo. Mientras tanto, también se registra una primera presión arterial media inicial (P_i) del sujeto. Posteriormente, se calcula una primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{i,max}$) por la fórmula de $CVC_{i,max} = RBCF_{i,max}/P_i$. De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación, la primera $CVC_{i,max}$ se usa como el parámetro de vasodilatación. Alternativamente, el parámetro de vasodilatación puede derivarse de $CVC_{i,max}$ por cálculo apropiado.

En una realización opcional, el parámetro de vasodilatación derivado del primer $CVC_{i,max}$ es un primer cambio de CVC inicial máximo (ΔCVC) que se obtiene por la fórmula de: $\Delta CVC = CVC_{i,max} - CVC_{BL}$.

En otra realización opcional, se calcula una área bajo una curva inicial (AUC inicial), otro parámetro de vasodilatación derivado del primer $CVC_{i,max}$, para dilucidar la acumulación de flujo sanguíneo durante los primeros 3-5 minutos del periodo de calentamiento. Específicamente, los $RBCF_{i,1-n}$ se trazan frente a T_{1-n} para obtener una curva que tiene una función de $F(X)$, y la AUC inicial se calcula mediante la fórmula de: $AUC = \int_0^t F(X)dX$, donde t es igual a o mayor que el tiempo en el que se mide $RBCF_{i,max}$.

En realizaciones opcionales, el primer CVC máximo inicial ($CVC_{i,max}$), se usa luego el primer cambio del CVC máximo inicial (ΔCVC), o la AUC inicial, solo o en combinación para evaluar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea del sujeto en un sitio específico del cuerpo.

De acuerdo con realizaciones opcionales de la presente divulgación, la medición de valor inicial se realiza durante aproximadamente de 2 a 5 minutos. Sin embargo, la presente divulgación no se limita a eso.

El presente método es ventajoso en el que está principalmente basado en las mediciones vasculares relacionadas obtenidas durante el periodo de calentamiento inicial. En ciertas realizaciones, el periodo de calentamiento inicial puede ser menos de 3 minutos. Por ejemplo, si el sitio de muestreo se calienta a la temperatura deseada con una velocidad de calentamiento mayor, el $RBCF_{i,max}$ puede registrarse al de 2 minutos. En otras realizaciones, el periodo de calentamiento inicial es de 3 a 10 minutos; preferiblemente de 3 a 5 minutos. Sin embargo, la presente invención no está limitado a ello, y el periodo de calentamiento inicial podría mantenerse de

acuerdo con el deseo del operario; además se prefieren las mediciones obtenidas durante los primeros 10 minutos, más preferiblemente los primeros 5 minutos, en el cálculo de los parámetros de vasodilatación. En ciertas realizaciones, puede usarse un algoritmo que implica el $CVC_{I,max}$, así como una o más mediciones vasculares relacionadas obtenidas durante un momento posterior del periodo de calentamiento inicial o uno o más pasos de calentamiento posteriores después o inmediatamente después del periodo de calentamiento inicial, en el cálculo del presente parámetro de vasodilatación. En otras realizaciones, el método de esta invención no requiere calentamiento posterior adicional tras el paso de calentamiento inicial para evitar la vasodilatación sostenida del sitio de muestreo, y por tanto un muestreo repetido, si se desea, podría realizarse en un intervalo de menos de 2 horas.

Además, realizaciones del presente aspecto son ventajosas ya que son eficientes en tiempo y reproducibles. Por consiguiente, para un único sujeto, los valores de mediciones/parámetros obtenidos de diferentes sitios de muestreo en el mismo momento o momentos diferentes, así como los valores de mediciones/parámetros obtenidos del mismo sitio de muestreo en diferentes momentos, son también comparables entre sí. Además, las mediciones/parámetros obtenidos de diferentes sujetos son también comparables entre sí.

De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, las mediciones vasculares relacionadas, incluyendo, el primer RBCF de valor inicial, los primeros RBCFs iniciales y el primer RBCF máximo inicial, se miden usando una sonda basada en láser Doppler que tiene un diámetro de menos de 5 mm.

En realizaciones opcionales, la primera temperatura es de aproximadamente 28-35° C; y la segunda temperatura es de aproximadamente 38-44° C. Todavía opcionalmente, la temperatura se eleva a una velocidad de calentamiento de 0,02-0,2° C/seg. En varias realizaciones de la presente invención, el calor puede aplicarse directamente o remotamente al sitio de muestreo.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un aparato basado en láser Doppler para implementar el método de acuerdo con el aspecto(s)/realización(es) anteriormente mencionados.

En una realización, el sistema de medición incluye una interfaz de usuario, un detector láser Doppler, una unidad de calentamiento, un controlador, una unidad de computación, una base de datos y una unidad de comparación. La interfaz de usuario está configurada para recibir una entrada de un usuario y proporcionar una salida al usuario. El detector láser Doppler está configurado para medir por lo menos una medición vascular relacionada en un sitio de muestreo del sujeto durante un primer procedimiento de muestreo. La medición vascular relacionada es cualquiera de; un primer flujo de glóbulos rojos de valor inicial ($RBCF_{BL}$) o una primera presión arterial media de valor inicial (P_{BL}) obtenidas durante una medición de valor inicial, o un primer RBCF inicial ($RBCF_{I,1-n}$), un primer RBCF máximo inicial ($RBCF_{I,max}$) o una primera presión arterial media inicial (P_I) obtenidos durante un periodo de calentamiento inicial de aproximadamente 2 a 14 minutos. La unidad de calentamiento está configurada para calentar el sitio de muestreo, y el controlador está configurado para controlar el detector láser Doppler y la unidad de calentamiento en base a la entrada del usuario o un ajuste por defecto. La unidad de computación está configurada para calcular el valor del parámetro de vasodilatación de por lo menos una medición vascular relacionada, en donde el parámetro de vasodilatación es, o está derivado de, una primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{I,max}$), calculada por la fórmula de: $CVC_{I,max} = RBF_{I,max}/P_I$. La base de datos comprende un valor normativo del parámetro de vasodilatación obtenido de una población de sujetos sanos. La unidad de comparación está configurada para comparar el valor de vasodilatación del sujeto con el valor normativo.

En realizaciones adicionales, el presente aparato basado en láser Doppler puede comprender además una unidad de análisis que está configurada para evaluar la función nerviosa sensorial y/o la actividad simpática del sujeto en base a la comparación resultante de la unidad de comparación.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación, la salida producida por la interfaz de usuario es por lo menos una de, medición(es) vascular relacionada, el valor(es) de los parámetro(s) de vasodilatación, el resultado de la comparación de la unidad de comparación, y el resultado del análisis de la unidad de análisis.

Todavía opcionalmente, el presente aparato basado en láser Doppler puede comprender además una unidad de almacenamiento que está configurada para almacenar por lo menos una medición vascular relacionada adicional medida en el mismo sitio de muestreo o por lo menos un sitio de muestreo diferente del sujeto, concurrentemente con o después del primer procedimiento de muestreo. En este caso, la unidad de computación está configurada adicionalmente para calcular un valor adicional de por lo menos un parámetro de vasodilatación de por lo menos una medición vascular relacionada adicional; la unidad de comparación está configurada además para comparar el valor adicional del parámetro de vasodilatación del sujeto con el valor normativo y/o con el primer valor de vasodilatación del mismo sujeto; y la unidad de análisis está configurada además para evaluar la función nerviosa sensorial y/o la actividad simpática del sujeto y/o la respuesta del sujeto a una intervención en base al resultado de la comparación de la unidad de comparación.

En varias realizaciones, el parámetro de vasodilatación puede ser el primer $CVC_{I,max}$. Alternativamente, el

parámetro de vasodilatación puede derivarse del primer $CVC_{l,max}$ de acuerdo con realizaciones y ejemplos divulgados en la presente, así como equivalentes de los mismos. Por ejemplo, el parámetro de vasodilatación derivado del primer $CVC_{l,max}$ puede ser ΔCVC o AUC inicial.

5 De acuerdo con realizaciones opcionales de la presente divulgación, el detector láser Doppler comprende una sonda que tiene un diámetro de menos de 5 mm.

Muchas de las características y ventajas concomitantes de la presente divulgación se comprenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada.

10

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La presente descripción se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción detallada leída a la luz de los dibujos acompañantes, donde:

15

La Figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra el aparato láser Doppler de acuerdo con una realización de la presente divulgación; y

La Figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra sitios de muestreo de acuerdo con un ejemplo de trabajo de la presente divulgación.

20

DESCRIPCION

La descripción detallada proporcionada a continuación pretende ser una descripción de los presentes ejemplos y no se pretende que represente las únicas formas en las que el presente ejemplo puede construirse o utilizarse. La descripción expone las funciones del ejemplo y la secuencia de pasos para construir y operar el ejemplo. Sin embargo, las mismas o funciones y secuencias equivalentes pueden alcanzarse por ejemplos diferentes.

25

La presente divulgación proporciona un método no invasivo y fácilmente aplicable para estudiar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto de por lo menos un sitio de muestreo en por lo menos una sesión de muestreo. En particular, la respuesta de hiperemia térmica local cutánea está asociada con la función sensorial y/o la actividad simpática del sujeto. El presente método es ventajoso por lo menos en que es altamente reproducible entre diferentes mediciones, y por lo tanto el método encuentra su utilidad en los campos del diagnóstico y tratamiento de trastornos sensoriales y/o simpáticos. Por ejemplo, los valores de un mismo parámetro de vasodilatación entre un sujeto que padece dicho trastorno y un individuo sano es sustancialmente diferente, y el paso de comparación/evaluación posterior usando el valor calculado pondrá los valores obtenidos en uso práctico en el mundo real. También, el presente método es capaz de monitorizar los cambios en el sujeto en la LTH durante el tiempo, e identificar sus respuestas en la LTH para intervenciones potencialmente dañinas o beneficiosas.

35

Realizaciones de la presente divulgación proporcionan método para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto. Como se ha tratado en los antecedentes, el máximo inicial evaluado por LDF de único punto en el antebrazo no es reproducible con los protocolos actualmente disponibles. Por el contrario, las mediciones vasculares relacionadas (y como resultado, los valores de los parámetros de vasodilatación) obtenidos de acuerdo con los métodos de la presente divulgación muestran reproducibilidades intrasesión en intersesión aceptables, y por consiguiente, estos valores de mediciones/parámetros son adecuados para monitorizar cambios en la LTH del sujeto a lo largo del tiempo. Además, como el parámetro de vasodilatación es o está derivado del primer CVC máximo inicial, elimina la necesidad de recoger datos el periodo de estabilidad o máximo como se emplea en técnicas de LDF/LTH convencionales en las que el CVC de estabilidad o máximo y otros parámetros se usan para evaluación adicional. El periodo de calentamiento corto adoptado en la presente invención también es ventajoso en que el muestreo repetido en el mismo sitio podría realizarse tan pronto como 30 minutos después del primer muestro, lo que da al médico una oportunidad para observar o identificar respuestas en LTH que surjan de cualquier tratamiento dado.

40

45

50

Se han observado disfunciones microvasculares en pacientes con una amplia variedad de trastornos. Por ejemplo, la sensibilización sensorial y la hiperactividad simpática aumentan la respuesta de hiperemia térmica local cutánea, mientras que el deterioro sensorial y la inhibición simpática reducen la respuesta de hiperemia térmica local cutánea. También, los deterioros en la vasodilatación relacionada con el reflejo de axones se observan a menudo en pacientes que padecen de diabetes y neuropatía, en los que se ven afectados la microcirculación de la piel y fibras nerviosas más pequeñas.

60

La neuralgia trigeminal es un trastorno neuropático que provoca hiperlalia. El nervio sensorial de un sujeto que padece de neuralgia trigeminal está sensibilizado y por lo tanto la respuesta de hiperemia térmica local cutánea a un sitio específico se aumenta. Para piel post-herpética, el nervio sensorial en un sitio específico está dañado y se reduce la respuesta de hiperemia térmica local cutánea. El nervio simpático de pacientes que padecen de síndrome de dolor regional complejo está en un estado hiperactivo, y por tanto puede aumentar la respuesta de hiperemia

65

térmica local cutánea en un sitio específico.

En vista de lo anterior, también se incluyen en la presente divulgación métodos para valorar/evaluar el estado de salud y/o enfermedad de un sujeto. El presente método proporciona un objetivo y herramienta no invasiva para la prueba sensorial y simpática y la evaluación temprana de neuropatía periférica, centrándose en la respuesta mediada neuralmente de la hiperemia térmica local cutánea (o LTH cutánea). Además, el presente método es también útil para evaluar la actividad simpática local y el reflejo somatosimpático durante o después de las intervenciones físicas o químicas.

En un ejemplo, esto se logra estableciendo múltiples valores normativos de parámetro(s) de vasodilatación obtenidos de varios sitios de muestreo de una población de sujetos sanos. El parámetro de vasodilatación puede ser el primer CVC máximo inicial u otros parámetros derivados de él; por ejemplo, el primer cambio del CVC inicial máximo, y la AUC inicial.

En la práctica, estos valores normativos podrían usarse como los valores de referencia para evaluar el estatus de salud/enfermedad del sujeto. Se conoce que la disfunción autonómica nerviosa puede influir en la reactividad de hiperemia. Por lo tanto, los CVCs máximos iniciales asociados con múltiples sitios de muestreo podrían compararse con los valores normativos respectivamente asociados con los sitios de muestreo para determinar si el sujeto padece de disfunción autonómica nerviosa.

En otro ejemplo, el método de valoración/evaluación se logra comparando el CVC inicial del sujeto con un CVC máximo inicial obtenido anterior o posteriormente para determinar el progreso del tratamiento o enfermedad. Por ejemplo, investigaciones anteriores han indicado que la respuesta de hiperemia térmica local cutánea se deteriora en sujetos con diabetes; en particular, dicho deterioro progresa habitualmente desde la periferia hacia el centro del cuerpo de un sujeto. Por tanto, para un sujeto con diabetes, una comparación entre los CVCs iniciales máximos asociados con la vasculatura periférica y la vasculatura central es útil para determinar el estado de la enfermedad. También es factible usar estos valores normativos como referencias para determinar el efecto de cualquier terapia dada.

Se describen con detalle a continuación las prácticas de la presente invención con respecto a los métodos para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto, métodos para valorar/evaluar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea del sujeto, métodos para correlacionar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea con el estado de salud/enfermedad del sujeto, y métodos para valorar/evaluar la respuesta del sujeto a un tratamiento. Los resultados de LDF/LTH, como se describen en la presente a continuación, indican que los datos obtenidos de acuerdo con el presente método muestran reproducibilidad intersesión y/o intrasesión aceptable, y como tal estos datos son adecuados para el uso en la valoración/evaluación y correlación de los pasos descritos en la presente.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el método comprende los pasos siguientes:

- (a) realizar una medición de valor inicial en un primer sitio de muestreo del sujeto a una primera temperatura y obtener un primer flujo de glóbulos rojos de valor inicial ($RBCF_{BL}$) del sitio de muestreo y una primera presión arterial media de valor inicial (P_{BL}) del sujeto;
- (b) elevar la temperatura del primer sitio de muestreo de la primera temperatura a una segunda temperatura;
- (c) mantener la segunda temperatura durante un periodo de calentamiento inicial de aproximadamente 2 a 14 minutos, y registrar una pluralidad de RBCFs iniciales ($RBCF_{1,1-n}$) del primer sitio de muestreo en una pluralidad de puntos temporales (T_{1-n}) para identificar un primer RBCF máximo inicial ($RBCF_{I,max}$) y registrar una primera presión arterial media inicial (P_I) del sujeto durante el periodo de calentamiento; y
- (d) calcular el valor del parámetro de vasodilatación, en donde el parámetro de vasodilatación es o se deriva de una primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{I,max}$), calculado por la fórmula de: $CVC_{I,max} = RBCF_{I,max}/P_I$.

LTH en la práctica, los sujetos se colocan en una habitación con temperatura controlada ($25 \pm 1^\circ C$) antes de la medición de valor inicial (paso (a)); este paso se refiere como aclimatación y está diseñado para proteger contra los problemas asociados con la medición del flujo basal usando flujometría láser Doppler. De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, el periodo de aclimatación es de aproximadamente 30 a 60 minutos. Además el paso de calentamiento/muestreo completo descrito en la presente se lleva a cabo en la misma condición de temperatura controlada. Opcionalmente, también se controla la humedad de la habitación con un 40-60% de humedad.

De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, la medición de valor inicial se realiza durante por lo menos 2 minutos. Por ejemplo, el periodo de la medición de valor inicial es de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, ó 60 minutos. Preferiblemente, el periodo para la medición de valor inicial es de aproximadamente 2 a 5 minutos.

5 En una realización, la medición del flujo de glóbulos rojos en los pasos de valor inicial y muestreo inicial (pasos (a) y (c)) se lleva a cabo por flujometría láser Doppler de sonda de único punto.

10 En el paso (b), la temperatura del primer sitio de muestreo se eleva aplicando calor directa o remotamente al primer sitio de muestreo. Podría usarse en la presente cualquier instrumento y técnica convencional adecuado para proporcionar calor al sitio de muestreo. Por ejemplo, se podría unir por lo menos un elemento de calentamiento termoelectrico a la sonda para proporcionar calor a la misma. En otro ejemplo, podría colocar un dispositivo de calentamiento como una lámpara infrarroja o una lámpara halógena remotamente sobre el sitio de muestreo calentando de este modo el sitio de muestreo. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación, la primera temperatura es de aproximadamente 28-35° C y la segunda temperatura es de aproximadamente 38-44° C. 15 Preferiblemente, la primera temperatura es de aproximadamente 33° C y la segunda temperatura es de aproximadamente 42° C de acuerdo con los ejemplos de trabajo proporcionados en la presente a continuación. Preferiblemente, la temperatura se eleva a una velocidad de 0,02-0,2° C/seg; preferiblemente 0,1° C/seg.

20 No hay limitaciones particulares en los sitios de muestreo siempre que sean accesibles para el muestreo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. Una lista de ejemplos no limitativa de partes corporales adecuadas para su uso en la presente incluyen la frente, cara, cuello, lóbulo de la oreja, brazo, antebrazo, codo, muñeca, dedo, pecho, abdomen, espalda, pecho, pierna, rodilla, tobillo, pie y dedo del pie. Aunque estudios anteriores han indicado que los datos láser Doppler recogidos en el antebrazo muestran pobre reproducibilidad debido a la gran heterogeneidad espacial en la densidad capilar del antebrazo, nuestros resultados de prueba 25 indican lo contrario, y los datos del antebrazo obtenidos de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente muestran reproducibilidad aceptable. Por lo tanto, en algunas realizaciones preferidas de la presente invención, el primer sitio de muestreo está localizado en uno de los antebrazos del sujeto.

30 De acuerdo con los principios y espíritu de la presente invención, el parámetro de vasodilatación que representa la respuesta hiperemia térmica local cutánea de un sujeto se recoge durante la primera fase de la respuesta de hiperemia térmica local. Los resultados experimentales indicaron que el RBCF máximo inicial se alcanzó durante los primeros cinco minutos de calentamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. Por lo tanto, en el paso (c), la segunda temperatura se mantiene durante 3 a 5 minutos; preferiblemente de 3 a 4 minutos, y el flujo de glóbulos rojos del sitio de muestreo durante este periodo se monitoriza y registra. Sin embargo la presente divulgación no está limitado a ello. Por ejemplo, un periodo de calentamiento inicial más corto 35 podría lograrse con una velocidad de calentamiento más rápida, y un periodo de calentamiento inicial más largo podría requerirse por una velocidad de calentamiento más lenta. Específicamente, el periodo de calentamiento inicial puede ser de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 minutos. Generalmente, el RBCF máximo inicial podría calcularse a partir de la media de los datos dentro de los 30 ó 60 segundos alrededor del flujo del pico observado. 40 Nuestros resultados, como se trata en la presente a continuación, indican que no hay diferencia significativa entre los RBCFs máximos iniciales promediados a 30- y 60- segundos, y por tanto, se usa el RBCF máximo inicial promediado a 30 segundos en la presente divulgación por el bien de la exposición. En un ejemplo, el sitio de muestreo es muestra con una primera sonda de 32° C durante la medición de valor inicial, y luego durante el periodo de calentamiento inicial, la primera sonda se reemplaza con una segunda sonda de 42° C. En este caso, el RBCF máximo se observa a alrededor de 84,75 segundos (datos brutos) tras el comienzo del periodo de calentamiento inicial, y el RBCF máximo inicial promediado a 30 segundos se registra a alrededor de 104,25 segundos. Adicionalmente, también se registra la presión arterial del sujeto durante este periodo, y se calcula luego una presión arterial media. 45

50 En el paso (d), puede calcularse el valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación. El parámetro de vasodilatación u otros parámetros derivados del mismo pueden usarse para evaluar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea del sujeto. Por ejemplo, el valor de la primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{i,max}$) se calcula dividiendo el primer RBCF máximo inicial ($RBCF_{i,max}$) por la primera presión arterial media inicial (P_i). Como otro ejemplo, el primer cambio de CVC máxima inicial (ΔCVC) se calcula primero dividiendo el primer RBCF de valor inicial ($RBCF_{BL}$) por la primera presión arterial media de valor inicial (P_{BL}) para obtener un primer CVC de valor inicial (CVC_{BL}), y luego sustrayendo el primer CVC de valor inicial (CVC_{BL}) del primer CVC máximo inicial ($CVC_{i,max}$). De acuerdo con otro ejemplo más, un área bajo una curva inicial (AUC inicial), en la que $RBCF_{1,1-n}$ se traza frente a T_{1-n} para obtener una curva que tiene una función de curva de $F(X)$, y la AUC inicial se calcula por la fórmula de: $AUC = \int_{t_0}^t F(x) dx$, donde t es igual a o mayor que el tiempo en el que se mide $RBCF_{i,max}$. 55 Por ejemplo, el tiempo 't' puede ser 3, 3,5, 4, 4,5, ó 5 minutos, de acuerdo con ciertas realizaciones no limitativas de la presente divulgación. 60

65 Cabe destacar que se han evaluado varios parámetros conocidos capaces de representar el reflejo de axones y/o las funciones mediadas endotelialmente de un sujeto en los experimentos tratados en la presente con anterioridad, y los resultados indican que el CVC máximo inicial así obtenido muestra la reproducibilidad más

deseable al representar las respuestas de hiperemia térmica local cutánea en comparación con otros parámetros, incluyendo los sugeridos por estudios anteriores como CVC de estabilidad o máximo.

5 El valor(es) del parámetro(s) de vasodilatación obtenido en el paso (d) es/son útiles en muchos aspectos. Como un ejemplo no limitativo, se hace una comparación entre el primer CVC inicial máximo y un CVC máximo inicial de referencia, para identificar si hay cualquier variación significativa entre ellos. Como podrá apreciarse por los expertos en la técnica, es también factible establecer unos datos de referencia referentes a ΔCVC o AUC inicial, y la evaluación puede realizarse en base a la comparación entre los datos así recogidos y los datos de referencia. Cabe destacar que, para el propósito de dicha evaluación, cualquier información obtenida durante una parte posterior del periodo de calentamiento inicial o uno o más pasos de calentamiento posteriores después o inmediatamente después de dicho periodo de calentamiento inicial no es un componente requisito, de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación. Más bien, dicha información puede ser opcional.

15 Opcionalmente, no hay calentamiento posterior tras los pasos (b) y (c). Como tal, el presente método no dará como resultado la vasodilatación sostenida del sitio de muestreo, y por tanto un muestreo repetido, si se desea, podría realizarse a un intervalo de menos de 2 horas.

20 De acuerdo con varias realizaciones de la presente divulgación, el valor de referencia puede ser un valor normativo de CVCs máximos iniciales obtenidos de una población de sujetos sanos o una proporción de dos valores normativos, cada uno asociado con una parte del cuerpo diferente. Alternativamente, el valor de referencia puede ser por lo menos un CVC máximo inicial adicional obtenido del sujeto antes, concurrentemente con, o después del primer paso de muestreo (paso (c)). Por ejemplo, si el primer sitio de muestreo está localizado en una primera parte del cuerpo, entonces el CVC máximo inicial de referencia podría ser un valor normativo del CVC máximo inicial asociado con la primera parte del cuerpo obtenido de una población de sujetos sanos. En este caso, el paso de comparación/evaluación posterior sería comparar el primer CVC máximo inicial tomado en el primer sitio de muestreo del sujeto de prueba con el valor normativo del CVC máximo inicial tomado en el mismo sitio de muestreo de la población sana.

30 Los presentes métodos son también inventivos en que podría realizarse un muestreo repetido dentro de dos horas después de que se haya completado el primer paso de muestreo. La capacidad de realizar un muestreo repetido a corto plazo con los datos que no son confundidos con la vasodilatación en la fase de dilatación de estabilidad o máxima es ventajoso. Por lo tanto, algunas realizaciones opcionales de la presente divulgación proporcionan métodos para obtener un segundo CVC máximo inicial del mismo sujeto en un paso de muestreo repetido.

35 Generalmente, el paso de muestreo repetido puede llevarse a cabo en un intervalo de tiempo de menos de dos horas desde el primer paso de muestreo. Específicamente, el intervalo de muestreo entre dos cualquiera pasos de muestreo puede ser de 0,5 a 2 horas; preferiblemente 1 hora; y más preferiblemente 45 minutos. Por ejemplo, el intervalo de muestreo puede ser de 30 ó 45 minutos, o 1, 1,5, o 2 horas.

40 Opcionalmente, puede aplicarse una intervención física o química al sujeto después de que se haya finalizado el primer paso de muestreo. Estas intervenciones físicas o químicas se sabe que afectan a la respuesta de hiperemia térmica local cutánea, y por lo tanto podrían usarse para probar o tratar enfermedades/trastornos asociados con disfunciones microvasculares o neurológicas. En este caso, los datos obtenidos en el muestreo repetido podrían usarse para evaluar/valorar la eficacia de dicha intervención. Ejemplos ilustrativos de intervención física incluyen, pero no están limitados a, la aplicación de energía térmica (calor o crioterapia), presión, cauterio, electricidad, energía de radiofrecuencia (RF), láser, radioactividad, ultrasonido, inflado del balón, abrasión física, acupuntura y moxibustión. Una lista no limitativa de ejemplos de intervención química incluye la administración de acetilcolina, agentes colinérgicos, agentes anticolinérgicos, fenilefrina, agonista adrenérgico, antagonista adrenérgico, nicotina, nitroglicerina, inhibidor de la fosfodiesterasa (como el sildenafil), medicamentos antiinflamatorios (como estatinas), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), prostaglandinas, antagonista prostanoide, histamina, antihistamina, fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) y agente anestésico.

55 De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, el muestreo repetido podría llevarse a cabo en un segundo sitio de muestreo del sujeto realizando los pasos (a) a (d) como se describe en la presente con anterioridad para obtener un segundo CVC máximo inicial, un segundo cambio de CVC máximo inicial (ΔCVC), o una segunda AUX inicial asociados con el segundo sitio de muestreo. Luego, la respuesta de hiperemia térmica local cutánea del sujeto se evalúa en base a por lo menos uno del primer y segundo CVCs máximos iniciales o una combinación de los mismos. Alternativamente, la evaluación puede realizarse en base a por lo menos uno del primer y/o segundo ΔCVC , o la primera y/o segunda AUC inicial. Por ejemplo, podría hacerse una comparación entre el primer y el segundo CVCs máximos iniciales para identificar si hay variación significativa entre ellos. Alternativamente, el primer y el segundo CVCs máximos iniciales podrían compararse con el primer y el segundo valores normativos de los CVCs máximos iniciales asociados con la primera y segunda partes del cuerpo obtenidos de una población de sujetos sanos. Todavía alternativamente, podría calcularse un valor específico entre el primer y el segundo CVCs

máximos iniciales para obtener un valor específico de muestreo; una valor específico entre el primer y el segundo valores normativos para obtener un valor específico normativo; y una comparación entre el valor específico de muestreo y el valor específico normativo se hace, para evaluar la respuesta de hiperemia térmica local cutánea del sujeto. El valor específico de muestreo puede ser una proporción del primer y el segundo CVCs máximos iniciales; y el valor específico normativo puede ser una proporción del primer y del segundo valores normativos. Cabe señalar que, en este paso se evaluación, no se requiere cualquier información obtenida durante un paso de calentamiento posterior inmediatamente después de dicho periodo durante el paso de evaluación.

En la práctica, el segundo sitio de muestreo puede localizarse en un área sustancialmente igual que el primer sitio de muestreo, aunque esto no es un requisito. En algunas realizaciones opcionales, el segundo sitio de muestreo es diferente del primer sitio de muestreo, pero ambos sitios de muestreo están localizados en una misma parte del cuerpo (por ejemplo, cabeza, cuello, tronco y extremidades). Alternativamente, los dos sitios de muestreo pueden ser puntos anatómicamente simétricos. Por ejemplo, el primer sitio de muestreo puede localizarse en el antebrazo izquierdo, mientras que el segundo sitios de muestreo puede localizarse en el antebrazo derecho. todavía alternativamente, el primer y el segundo sitios de muestreo están localizados respectivamente en una primera parte del cuerpo y una segunda parte del cuerpo diferente de la primera parte del cuerpo.

Otro aspecto de la presente divulgación es proporcionar instrucciones ejecutables por ordenador configuradas para realizar por lo menos una tarea en conexión con el método descrito en la presente con anterioridad. Generalmente, las instrucciones ejecutables por ordenador, como módulos de programa, incluyen rutinas, programas, objetos, componentes, estructuras de datos, y/o otros elementos que realizan tareas particulares o implementar tipos de datos abstractos particulares. Típicamente, la funcionalidad de los módulos de programa pueden combinarse o distribuirse como se desee en varias implementaciones. De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, las tareas a realizar incluyen elevar y mantener la temperatura del sitio de muestreo, obtener el RBCF máximo inicial del sitio de muestro, calcular el CVC máximo inicial asociado con el sitio de muestreo, y comparar el CVC máximo inicial con un valor de referencia.

También incluidos en la presente divulgación están aparatos basados en láser Doppler para implementar el método descrito en la presente con anterioridad.

De acuerdo con varias realizaciones de la presente divulgación, el aparato basado en láser Doppler comprende un dispositivo láser Doppler adaptado para implementar el presente método. Por ejemplo, el dispositivo láser Doppler puede ser un flujómetro láser Doppler (LDF).

La Figura 1 ilustra esquemáticamente un aparato basado en láser Doppler 100 de acuerdo con una realización de la presente divulgación. Generalmente, el aparato basado en láser Doppler 100 comprende una interfaz de usuario 110, un detector láser Doppler 120, una unidad de calentamiento 130, un controlador 140, una unidad de computación 150, una base de datos 160 y una unidad de comparación 170.

La interfaz de usuario 110 está configurada para recibir una entrada de un usuario y/o proporcionar una salida al usuario. La interfaz de usuario 110 ilustrada en la Figura 1 está realizada como una pantalla (o monitor). Por ejemplo, la pantalla podría ser una pantalla táctil que puede aceptar una entrada táctil y permitir a un usuario seleccionar ciertos objetos mostrados en la pantalla. Sin embargo, la presente invención no está limitada a esto. El aparato basado en láser Doppler 100 puede comprender además uno o más dispositivos de salida (como altavoces, impresora, o similar) y/o dispositivos de entrada (por ejemplo, ratón, teclado, o botón o mando de ajuste), que solos o en combinación entre ellos pueden representar la interfaz de usuario 110.

El detector láser Doppler 120 está configurado para medir por lo menos una medición vascular relacionada en un sitio de muestreo del sujeto durante uno o más procedimientos de muestreo. De acuerdo con realizaciones opcionales de la presente divulgación, el detector láser Doppler comprende una sonda, que podría ser una sonda de único punto o una sonda integrada. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, la sonda puede tener un diámetro de menos de 5 mm preferiblemente, menos de 2,5 mm; más preferiblemente, aproximadamente 1,5 mm. Usar sondas con un diámetro más pequeño es particularmente ventajoso en el caso donde se pretende que se muestreen sitios de registro más pequeños ya que el tamaño de una sonda integrada combinada con una sonda de calentamiento en general es demasiado grande para ser colocado en muchas áreas del cuerpo.

Ejemplos no limitativos de mediciones vasculares relacionadas incluyen $RBCF_{BL}$, P_{BL} , $RBCF_{I,1-n}$, $RBCF_{I,max}$ y P_I . En una realización, las mediciones vasculares relacionadas registradas por el detector láser Doppler 120 se proporcionan al usuario mediante la interfaz de usuario 110.

La unidad de calentamiento 130 está configurada para calentar el sitio de muestreo. La unidad de calentamiento 130, como se ilustra en la Figura 1, calienta el sitio de muestreo contactando directamente con el sitio de muestreo. Sin embargo, la presente divulgación no está limitada a esto. En otras realizaciones, la unidad de calentamiento es un medio de calentamiento remoto que proporciona energía térmica al sitio de muestreo sin contactar directamente con él.

El controlador 140 está configurado para controlar el detector láser Doppler 120 y la unidad de calentamiento 130 en base a la entrada del usuario o un ajuste por defecto. Debe señalarse que, aunque el controlador 140 y la interfaz de usuario 110 se ilustran como dos componentes físicamente separados en la Figura 1, la presente invención no está limitada a esto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, parte de todas las funcionalidades del interfaz de usuario 110 pueden realizarse como uno o más botones o mandos de ajuste en el controlador 140 de tal manera que el usuario puede proporcionar entradas al controlador sintonizando el mando o botón.

La unidad de computación 150, la base de datos 160 y la unidad de comparación 170 se manejan colectivamente para procesar las mediciones obtenidas por el detector láser Doppler 120; el procedimiento de procesamiento transforma los datos abstractos de las mediciones en valores relacionados con la vasodilatación con significados en los sentidos de diagnóstico y/o tratamiento. Para facilitar la comprensión de la presente divulgación, en la Figura 1 se ilustra un ordenador 200. Como puede apreciarse, el ordenador 200 es solamente un ejemplo de un ambiente de funcionamiento adecuado y no se pretende que sugiera ninguna limitación al alcance del uso o funcionalidad de las implementaciones descritas en la presente.

Específicamente, la unidad de computación 150 está configurada para calcular el valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación de la medición(es) vascular(es) relacionada(s). Por ejemplo, el parámetro de vasodilatación es o está derivado de una primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{i,max}$), calculada por la fórmula de: $CVC_{i,max} = RBCF_{i,max}/P_i$. Además ejemplos incluyen el ΔCVC y la AUC inicial que se derivan del primer $CVC_{i,max}$. En una realización, el valor del parámetro de vasodilatación calculado por la unidad de computación 150 se proporciona al usuario a través de la interfaz de usuario 110.

La base de datos 160 comprende por lo menos un valor normativo. Por ejemplo, el valor normativo puede derivarse de los CVCs máximos iniciales, ΔCVC o AUC inicial obtenidos de una población de sujetos sanos. Específicamente, el valor normativo puede ser la media o mediana de la población, u otro valor obtenido estadísticamente que es representativo de la población sana.

La unidad de comparación 170 está configurada para comparar el valor del parámetro de vasodilatación del sujeto con el valor normativo y generar un resultado de la comparación. En una realización, el resultado de la comparación se proporciona al usuario a través de la interfaz de usuario 110. Por ejemplo, el resultado de la comparación puede indicar si el valor del parámetro de vasodilatación del sujeto es más alto que, igual a, o menor que el valor normativo. También, el resultado de la comparación puede indicar la extensión a la que el valor del parámetro de vasodilatación del sujeto se desvía del valor normativo.

En realizaciones opcionales, el aparato basado en láser Doppler 100 puede comprender además una unidad de análisis 180 que está configurada para evaluar la función nerviosa sensorial y/o la actividad simpática del sujeto en base al resultado de la comparación de la unidad de comparación 110. Específicamente, la unidad de análisis 180 puede comprender información referente a la relación entre el nivel de respuesta de hiperemia térmica local cutánea en uno o más sitios de muestreo específicos y un trastorno o anomalía particular. Por lo tanto, el resultado del análisis puede indicar la presencia o progreso de un trastorno específico en un sujeto.

Todavía opcionalmente, el presente aparato basado en láser Doppler 100 puede comprender además una unidad de almacenamiento 190. La unidad de almacenamiento 190 está configurada para almacenar por lo menos una medición vascular relacionada adicional medida en el mismo sitio de muestreo o por lo menos un sitio de muestreo diferente del sujeto, concurrentemente con o después del primer procedimiento de muestreo. En este caso, la unidad de computación 150 está configurada adicionalmente para calcular un valor adicional de por lo menos un parámetro de vasodilatación de por lo menos una medición vascular relacionada adicional; la unidad de comparación está configurada adicionalmente para comparar el valor adicional del parámetro de vasodilatación del sujeto con el parámetro de vasodilatación normativo y/o con el primer valor del parámetro de vasodilatación; y la unidad de análisis está configurada adicionalmente para evaluar la función nerviosa sensorial y/o la actividad simpática del sujeto y/o la respuesta del sujeto a una intervención en base al resultado de la comparación de la unidad de comparación.

La unidad de almacenamiento 190 incluye medios volátiles, no volátiles, extraíbles, y no extraíbles implementados por cualquier método o tecnología para el almacenamiento de información. Ejemplos de la unidad de almacenamiento 190 adecuados para su uso en la presente incluyen, pero no están limitados a, RAM, ROM, EEPROM, memoria flash u otras tecnologías de memoria, CD-ROM, discos digitales versátiles (DVD) u otro almacenamiento óptico, casetes magnéticos, cinta magnética, almacenamiento de disco magnético u otros dispositivos de almacenamiento magnético, o cualquier medio que pueda usarse para almacenar la información deseada y al que puede accederse por el aparato basado en láser Doppler 100.

El ordenador 200, como se ilustra en la Figura 1, es un ordenador personal; sin embargo, la presente invención no está limitada a esto. En un ejemplo, el ordenador 200 puede estar físicamente integrado con el controlador 140. Otros dispositivos, ambientes y/o configuraciones de computación bien conocidos que pueden ser

5 adecuados para su uso con tales implementaciones incluyen, pero no están limitados a, servidores, dispositivos de
 10 mano o portátiles, asistentes digitales personales, teléfonos inteligentes, sistemas multiprocesador, sistemas
 basados en microprocesadores, productos electrónicos de consumo programables, PCs de red, miniordenadores,
 ordenadores centrales, ambientes de computación distribuidos que incluyen cualquiera de los sistemas o
 dispositivos anteriores, y similares. El ordenador 100 puede describirse en el contexto general de instrucciones
 ejecutables por ordenador, como módulos de programa, ejecutados por uno o más ordenadores u otros dispositivos.
 Generalmente, los módulos de programa incluyen rutinas, programas, objetos, componentes, estructuras de datos,
 y/o otros elementos que realizan tareas particulares o implementan tipos de datos abstractos particulares.
 Típicamente, la funcionalidad de los módulos de programa puede combinarse o distribuirse como se desee en varias
 implementaciones.

15 Los siguientes Ejemplos se proporcionan para dilucidar ciertos aspectos de la presente invención y ayudar
 a los expertos en la técnica a poner en práctica la invención. No se deben considerar que estos Ejemplos limiten de
 ninguna manera el alcance de la invención. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, en
 base a la descripción de la presente, utilizar la presente invención en toda su extensión.

20 El objetivo principal de estos ejemplos de trabajo es investigar la reproducibilidad intrasesión e intersección
 de hiperemia térmica local cutánea por calentamiento a corto plazo evaluada usando LDF de único punto. El objetivo
 secundario era comparar la reproducibilidad entre diferentes formas de expresión de datos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Prueba de Hiperemia Térmica Local y Análisis de Datos

25 Se reclutaron voluntarios hombres y mujeres sanos ($n = 20$ cada uno), de 20-40 años de edad, de anuncios
 en páginas web. Los criterios de exclusión incluyeron cualquier historial neurológico, cardiovascular, dermatológico,
 y psicológico, diabetes, fumador de cigarrillos, embarazo, y parto que había tenido lugar menos de 1 mes antes.
 Todas las participantes femeninas que se unieron a este estudio no estaban en su periodo de menstruación. El
 estudio se aprobó por la Institutional Review Board del National Taiwan University Hospital (Taipéi, Taiwan, R.O.C.),
 30 y todos los participantes dieron el consentimiento escrito antes de la participación. Las características de los
 participantes se resumen en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de aclimatación
 de 30 y 60 minutos con respecto a la edad, estatura, peso corporal, y presión arterial media en reposo ($p > 0,05$).

35 A todos los participantes ($25,5 \pm 3,8$ años de edad) se les pidió que estuviesen libres de cafeína, te,
 medicaciones, estimulación nerviosa transcutánea, masaje, y acupuntura en el día de la prueba, y estuvieron en
 ayunas durante por lo menos 1 hora antes de que comenzase el estudio. Tras la llegada al laboratorio, los sujetos se
 dispusieron en sillas en un laboratorio de temperatura y humedad controladas (40-60% de humedad, $25 \pm 1^\circ$). Se
 asignaron aleatoriamente a grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos ($n = 20$ por grupo, equilibrado entre hombres
 40 y mujeres). Tras un periodo de aclimatación de 30 ó 60 minutos, se realizó la prueba de hiperemia térmica dos
 veces, con 45 minutos de diferencia (Día 1). La misma prueba se repitió 1 a 3 días después (Día 2). El experimento
 se realizó por dos operarios, y todos los procedimientos del mismo sujeto se realizaron por el mismo operario.
 Durante el periodo de estudio, la temperatura exterior era de aproximadamente $12-23^\circ$ C.

45 Tabla 1. Características de los participantes en los grupos de aclimatación de 30 y 60 min.

	30 min de aclimatación (n = 20)	60 min de aclimatación (n = 20)
Edad (años)	24.9 ± 3.5	26.0 ± 4.1
Estatura (cm)	166.7 ± 8.7	165.9 ± 6.8
Peso corporal (kg)	59.8 ± 12.1	60.8 ± 10.3
Presión arterial media (mm Hg)	78.8 ± 5.1	77.6 ± 6.8
Los datos se expresan como media \pm D.E. $p > 0.05$ para todas las comparaciones entre dos grupos		

50 Los participantes estaban en posición supina durante todo el periodo de prueba. El flujo sanguíneo cutáneo
 se midió por LDF (Moor DRT4, Moor Instruments Ltd, Axminster, Devon, UK). Para cada medición, se registró la
 presión sanguínea continuamente con un monitor de presión sanguínea no invasivo (CareTaker, Empirical
 Technologies Corporation, Charlottesville, Virginia, USA) en el dedo medio de la mano dominante a lo largo de los
 procedimientos.

65 El flujo sanguíneo se registró simultáneamente en el cuarto superior del antebrazo bilateral usando LDF
 (sonda DP12-V2, 2 canales, longitud: 12 mm, 1,5 mm de diámetro; Moor Instruments Ltd.), y se localizaron dos sitios

de registro en la mitad radial de los aspectos flexor y extensor del antebrazo, que se localizaron de acuerdo con una regla predefinida. La sonda se montó en un soporte de sonda para mantener la sonda en su posición. Los sitios de registro del extensor y el flexor se localizaron a lo largo de la línea entre los aspectos extensor y flexor del epicóndilo lateral del húmero, respectivamente, y el lado lateral del proceso estiloides del radio. Los mismos sitios se midieron bilateralmente con los aspectos flexor y extensor en una secuencia aleatoria. Los sitios de registros se mantuvieron térmicamente neutros a 33° C por un calentador (sonda SH02-SHP2, Moor Instruments Ltd.) durante 5 minutos para la medición del valor inicial, y luego la temperatura se incrementó a 42° C a 1°C/10 segundos y se mantuvo a 42° C durante 5 minutos. Tras finalizar las mediciones, se mantuvieron los soportes in situ, y todos los procedimientos se repitieron con la misma secuencia de registro 45 minutos después de la primera medición. Los soportes se retiraron luego sin marcar después del primer día del experimento. Se realizaron los mismos procedimientos en el mismo tiempo 1 a 3 días después, y los sitios de registro se relocalizaron de acuerdo con la misma regla predefinida.

El paquete MoorSOFT (Moor Instruments Ltd.) proporcionó un valor de constante temporal fijo de un filtro de paso bajo, permitiendo la demostración de tendencias de la señal del flujo a través del registro. Las señales de flujo brutas se convirtieron a Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) y se analizaron fuera de línea. Se asignaron varias funciones integradas a ciertas celdas de la hoja de cálculo para calcular los datos para el análisis.

Se usó el flujo de células rojas cutáneo (RBCF), expresado como unidades de perfusión arbitrarias (PUs), para indicar el flujo sanguíneo local, y el CVC (PU/mmHg), que se derivaba de RBCF dividido por la presión arterial media para ajustar la influencia de la presión sanguínea, era el indicador del cambio de flujo sanguíneo.

Durante los 4 minutos de medición de valor inicial, se evaluaron dos periodos de flujo sanguíneo de valor inicial, incluyendo la media de la medición de 1,5-3,0 minutos y la media de la media de los últimos 2 minutos antes del calentamiento. Se probaron dos picos de valores de CVC, incluyendo la medio de 30 segundos y la media de 60 segundos alrededor del pico del flujo.

Se usaron el CVC de valor inicial, pico de CVC, cambio absoluto de pico de CVC, cambio porcentual de pico de CVC, área bajo una curva de 4 minutos (AUC), y tiempo para el pico de flujo como indicadores de la respuesta de hiperemia durante el calentamiento. El cambio absoluto del pico de CVC se definió como el pico de CVC menos el CVC de valor inicial, y el porcentaje de cambio de pico de CVC es igual al cambio absoluto del pico de CVC dividido por el CVC de valor inicial multiplicado por 100%. La AUC de 4 minutos era la acumulación de flujo sanguíneo durante los primeros 4 minutos del periodo de calentamiento. El tiempo al pico de flujo era el periodo desde que comenzó el calentamiento y hasta el pico de flujo.

Todos los datos se expresan como media \pm D.E. y se analizaron usando software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Se usaron el coeficiente de variación dentro del sujeto (CV) y el coeficiente de correlación intra-clase (ICC) para probar la reproducibilidad de las mediciones de la respuesta de hiperemia. Los valores de CV de <10%, 10-25%, y >25% representaban reproducibilidad buena, moderada y pobre, respectivamente. Los valores de ICC de >0,75, de 0,40-0,75, y <0,40 representaban concordancia excelente, buena a justa y pobre, respectivamente. se evaluaron además el error estándar de la medición (SEM) y el cambio detectable mínimo (MDC) para las formas más reproducibles de la expresión de datos. El SEM se calculó como D.E. agrupada multiplicada por la raíz cuadrada de (1-ICC), y MDC se calculó como SEM multiplicado por la raíz cuadrada de 2 multiplicado por 1,96 para n = 20.

EJEMPLO 2: Reproducibilidad intrasesión

No se encontraron diferencias significativas en los datos de CVC entre el Día 1 y el Día 2 o entre los grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos. Por lo tanto, solo se enumeran y presentan en diferentes formas en la Tabla 2 los datos de dos pruebas en el primer día en el grupo de aclimatación de 30 minutos.

Tabla 2: Datos de hiperemia térmica local cutánea en el primer día en el grupo de aclimatación de 30 minutos.

	Prueba	RF	RE	LF	LE
5	Flujo sanguíneo de valor inicial (PU)	1° 20.97±16.36	20.50±13.28	20.03±14.07	18.64±10.63
		2° 15.73±5.47	17.43±6.17	16.25±7.77	16.05±7.92
	CVC de valor inicial	1° 0.27±0.20	0.26±0.16	0.25±0.18	0.24±0.13
		2° 0.20±0.08	0.22±0.08	0.21±0.11	0.21±0.10
10	Pico de CVC	1° 2.13±0.54	1.82±0.48	1.89±0.55	1.70±0.62
		2° 2.10±0.53	1.84±0.46	1.85±0.63	1.71±0.53
	Cambio de pico de CVC	1° 1.87±0.56	1.57±0.49	1.64±0.55	1.46±0.61
		2° 1.90±0.51	1.62±0.46	1.64±0.62	1.50±0.49
15	% de cambio de pico de CVC	1° 972±535	846±511	819±347	799±519
		2° 1040±395	831±451	888±342	815±275
	AUC de 4 min.(PU)	1° 30707±7445	26335±7192	26203±8010	23597±7813
		2° 29220±7172	26594±6426	25459±6272	23815±7643
20	Tiempo a pico de flujo (seg)	1° 156.4±33.2	163.1±30.0	157.5±32.2	139.8±36.6
		2° 161.0±41.0	150.6±34.7	150.2±34.5	143.3±35.7

No se encontró diferencia en ninguna de las comparaciones entre la 1° y la 2° prueba. RF, RE, LF, y LE indican los sitios de registro del flexor y extensor derecho e izquierdo, respectivamente.

Los datos de CVC de valor inicial obtenidos de la media de 1,5-3,0 minutos no mostraron diferencias de la media de 3,0-5,0 minutos; tampoco el pico de CVC calculado de la media de 30 segundos difirió de la media de 60 segundos (datos no mostrados). Por lo tanto, sólo se presentan y se usaron en análisis posteriores los datos calculados de la media de valor inicial de 1,5-3,0 minutos y el pico de media de 30 segundos. Los resultados no revelaron diferencias en los datos de CVC en cualquiera de los sitios de registro entre la primera y la segunda pruebas. Sin embargo, el flujo sanguíneo de valor inicial y el CVC de valor inicial revelaron valores relativamente inferiores y D.E. más pequeñas en la segunda medición en comparación con la primera medición. El tiempo a pico de flujo varió de 90 a 209 segundos y promedió de 139,8 ± 36,6 a 163,1 ± 30,0 segundos.

La reproducibilidad intrasesión se evaluó por CV e ICC de los datos del Día 1 en el grupo de aclimatación de 30 minutos. Se calculó, la reproducibilidad de las diferentes formas de expresión de datos, incluyendo CVC de valor inicial, pico de CVC, cambio de pico de CVC, porcentaje de cambio de pico de CVC, AUC de 4 minutos, y tiempo a pico de flujo (Tabla 3).

Los datos indicaron que el CVC de valor inicial (CV = 30,09-41,38%, ICC = -0,42-0,70), porcentaje de cambio de pico de CVC (CV = 34,84-42,56%, ICC = 0,44-0,76), y tiempo a pico de flujo (CV = 17,51-21,38%, ICC = 0,08-0,66) no eran reproducibles. La reproducibilidad del pico de CVC (CV = 10,94-17,31%, ICC = 0,77-0,91), cambio de pico de CVC (CV = 13,75-18,12%, ICC = 0,80-0,92), y AUC de 4 minutos (CV = 12,04-18,70%, ICC = 0,60-0,94) era moderada. En conclusión, la reproducibilidad intrasesión fue aceptable para pico de CVC, cambio de pico de CVC, y AUC de 4 minutos.

Tabla 3. Reproducibilidad intrasesión de hiperemia térmica local cutánea usando diferentes formas de expresión de datos.

	RF		RE		LF		LE	
	CV(%)	ICC	CV(%)	ICC	CV(%)	ICC	CV(%)	ICC
CVC de valor inicial	41.38	-0.42	37.95	0.12	31.59	0.48	30.09	0.70
Pico de CVC	16.02	0.77	10.94	0.85	17.31	0.78	13.89	0.91
Cambio de pico de CVC	14.30	0.86	13.75	0.88	18.12	0.80	15.91	0.92
% de cambio de pico de CVC	41.74	0.56	42.56	0.76	34.84	0.75	36.10	0.44
AUC de 4 min	18.70	0.60	12.04	0.85	18.37	0.78	12.41	0.94
Tiempo a pico de flujo	21.38	0.31	20.00	0.08	17.51	0.43	17.90	0.66

RF, RE, LF, y LE indican los sitios de registro del flexor y extensor derecho e izquierdo, respectivamente.

Ejemplo 3: Reproducibilidad intersesión

La reproducibilidad intersesión se evaluó usando CV e ICC de la primera medición en cada día en los

grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos. La expresión de datos era la misma que la reproducibilidad intrasesión. Los datos del grupo de aclimatación de 60 minutos fueron más reproducibles que los del grupo de aclimatación de 30 minutos. Por lo tanto, sólo se presentan en la Tabla 4 los datos del grupo de aclimatación de 60 minutos.

5 Tabla 4. Reproducibilidad intersesión de hiperemia térmica local cutánea usando diferentes formas de expresión de datos.

		RF		RE		LF		LE	
		CV (%)	ICC						
10	CVC de valor inicial	40.50	0.23	33.14	0.51	32.91	0.51	30.70	0.59
	Pico de CVC	14.65	0.88	21.92	0.76	22.60	0.65	24.08	0.74
	Cambio de pico de CVC	24.84	0.68	24.67	0.68	24.66	0.66	24.58	0.74
15	% decambio de pico de CVC	50.50	0.71	46.51	0.43	38.24	0.68	31.08	0.56
	AUC de 4 min	14.91	0.88	20.21	0.72	24.01	0.63	24.50	0.54
	Tiempo a pico de flujo	18.80	0.56	17.48	0.51	16.71	0.29	21.14	0.24

RF, RE, LF, y LE indican los sitios de registro del flexor y extensor derecho e izquierdo, respectivamente.

20 Los datos mostraron que el CVC de valor inicial (CV = 30,70-40,50%, ICC = 0,23-0,59), porcentaje de cambio de pico de CVC (CV = 31,08-50,50%, ICC = 0,43-0,71), y tiempo a pico de flujo (CV = 16,71-21,14%, ICC = 0,24-0,56) no eran reproducibles. La reproducibilidad intersesión fue aceptable cuando se expresó como pico de CVC (CV = 14,65-24,08%, ICC = 0,65-0,88) y cambio de pico de CVC (CV = 24,58-24,84%, ICC = 0,66-0,74), y AUC de 4 minutos (CV = 14,91-24,50%, ICC = 0,54-0,88). La reproducibilidad intersesión del pico de CVC en el grupo de aclimatación de 30 minutos fue pobre (CV = 16,76-24,89%, ICC = -0,11-0,77) y en el grupo de aclimatación de 60 minutos moderada (CV = 14,65-24,08%, ICC = 0,65-0,88). El tiempo a pico de flujo varió de 90 a 209 segundos y promedió de 139,8 ± 36,6 a 163,1 ± 30,0 s.

30 Los datos de los Ejemplos 2 y 3 demostraron que la reproducibilidad intrasesión e intersesión podría ser aceptable cuando los sitios de registro estaban localizados por reglas predefinidas usando puntos de referencia anatómicos y los datos se expresaban como pico de CVC, cambio de pico de CVC, y AUC de 4 minutos.

35 **Ejemplo 4: Efecto de la aclimatación en la reproducibilidad**

Para explorar el efecto del periodo de aclimatación en la reproducibilidad de la hiperemia térmica local cutánea con calentamiento a corto plazo, se analizó al reproducibilidad tanto intrasesión como intersesión y se presenta en la Tabla 5. La reproducibilidad intrasesión se expresa como CV e ICC de los datos en el Día 1, y sólo se presentan las formas reproducibles de expresión de datos (es decir, pico de CVC, cambio de pico de CVC (Δ CVC), y AUC de 4 minutos)

45 Tabla 5: reproducibilidad intrasesión e intersesión de hiperemia térmica local cutánea en grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos.

Reproducibilidad	Datos	Aclimatación	RF		RE		LF		LE		
			CV (%)	ICC							
50	Intrasesión	Pico 30 min	16.02	0.77	10.94	0.85	17.31	0.78	13.89	0.91	
		CVC 60 min	15.32	0.92	18.33	0.79	11.41	0.94	19.32	0.90	
	Δ CVC	30 min	14.30	0.86	13.75	0.88	18.12	0.80	15.91	0.92	
		60 min	19.28	0.91	23.69	0.67	11.23	0.94	22.31	0.90	
		4 min	30 min	18.70	0.60	12.04	0.85	18.37	0.78	12.41	0.94
	AUC	60 min	15.44	0.88	14.76	0.86	14.34	0.89	18.69	0.91	
55	Intersesión	Pico 30 min	16.76	0.77	24.89	-0.11	21.97	-0.04	21.61	0.53	
		CVC 60 min	14.65	0.88	21.92	0.76	22.60	0.65	24.08	0.74	
		Δ CVC	30 min	19.31	0.66	19.75	0.34	21.22	0.20	25.93	0.32
			60 min	24.84	0.68	24.67	0.68	24.66	0.66	24.58	0.74
60		4 min 30 min	19.70	0.60	22.24	0.35	25.38	0.11	26.43	0.34	
		AUC 60 min	14.91	0.88	20.21	0.72	24.01	0.63	24.50	0.54	

RF, RE, LF, y LE indican los sitios de registro del flexor y extensor derecho e izquierdo, respectivamente.

La reproducibilidad intersesión se expresa como CV e ICC a partir de los datos de la primera medición en el Día 1 y en el Día 2, y sólo se presenta la forma reproducible de expresión de datos (es decir, pico de CVC). Los datos indicaron que la reproducibilidad intersesión era mejor en el grupo de aclimatación de 60 minutos en comparación con el grupo de aclimatación de 30 minutos usando el pico de CVC, y sólo fueron reproducibles los datos del grupo de aclimatación de 60 minutos. Los datos mostraron reproducibilidad intrasesión igualmente aceptable entre los grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos en todas las formas de expresión de datos.

Estos resultados demostraron que la reproducibilidad intersesión era mejor con un periodo de aclimatación de 60 minutos que con un periodo de aclimatación de 30 minutos, y sólo el periodo de aclimatación de 60 minutos proporcionó datos reproducibles. Por el contrario, la reproducibilidad intrasesión fue igualmente aceptable en ambos grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos. Por lo tanto, la prueba intrasesión podría realizarse después de un periodo de aclimatación de 30 minutos, lo que realmente ahorra tiempo; sin embargo, la prueba intersesión debería realizarse tras un periodo de aclimatación más largo, como 60 minutos.

Ejemplo 5: Comparación de reproducibilidad entre hombres y mujeres

Como no se encontraron diferencias en la reproducibilidad intrasesión de hiperemia térmica local cutánea con calentamiento a corto plazo entre los grupos de aclimatación de 30 y 60 minutos, los datos de los dos grupos se agruparon juntos para la comparación de la reproducibilidad intrasesión entre hombres y mujeres (n = 20 cada uno). Sólo se compararon las formas reproducibles de la expresión de datos (es decir, pico de CVC, cambio de pico de CVC (Δ CVC), y AUC de 4 minutos). Los resultados, como se resume en la Tabla 6, indicaron reproducibilidad intrasesión igualmente aceptable entre hombres y mujeres en todas las formas de expresión de datos.

La reproducibilidad intersesión de la hiperemia térmica local cutánea con calentamiento a corto plazo fue aceptable en el grupo de aclimatación de 60 minutos pero no en el grupo de aclimatación de 30 minutos. Por lo tanto, comparamos la reproducibilidad intersesión entre hombres y mujeres sólo en el grupo de aclimatación de 60 minutos (n = 10 cada uno). Sólo se compararon las formas reproducibles de la expresión de datos (es decir, pico de CVC, cambio de pico de CVC, y AUC de 4 minutos). Los resultados indicaron que la reproducibilidad intersesión fue igualmente aceptable para tanto hombres como mujeres (Tabla 6).

Aunque se ha informado que las hormonas reproductoras femeninas influyen en el control térmico local de la piel del flujo sanguíneo de la piel, el presente ejemplo indicó que las reproducibilidades tanto intrasesión como intersesión eran igualmente aceptables en hombres y mujeres. Por lo tanto, este protocolo puede aplicarse a estudios de ambos géneros.

Tabla 6. Comparación de reproducibilidad intrasesión e intersesión entre hombres y mujeres

Reproducibilidad	Datos	Género	RF		RE		LF		LE	
			CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
Intrasesión	Pico	Hombre	16.33	0.68	13.18	0.81	14.42	0.90	19.87	0.85
	CVC	Mujer	14.98	0.91	16.79	0.81	14.89	0.84	13.10	0.92
	Δ CVC	Hombre	15.13	0.79	14.81	0.80	14.03	0.92	22.54	0.90
Intersesión	4 min	Mujer	18.63	0.90	23.04	0.74	16.05	0.84	15.58	0.91
		Hombre	18.44	0.61	12.88	0.85	14.98	0.90	19.76	0.89
	AUC	Mujer	15.76	0.83	14.04	0.86	17.85	0.63	10.62	0.94
	Pico	Hombre	16.59	0.82	24.23	0.72	21.13	0.75	21.74	0.72
	CVC	Mujer	14.84	0.93	22.65	0.84	23.39	0.58	23.97	0.74
	Δ CVC	Hombre	16.13	0.72	22.81	0.80	17.06	0.89	24.64	0.82
4 min	Hombre	18.93	0.88	24.07	0.74	19.15	0.82	19.68	0.87	
	Mujer	19.24	0.71	19.98	0.85	18.68	0.88	21.86	0.83	
AUC	Mujer	16.86	0.81	19.84	0.86	18.95	0.70	18.62	0.91	

RF, RE, LF, y LE indican los sitios de registro del flexor y extensor derecho e izquierdo, respectivamente.

Ejemplo 6: Índices concluyentes de la reproducibilidad intrasesión o intersesión expresados por pico de CVC

Como el pico de CVC era el índice reproducible común para las evaluaciones tanto intrasesión como intersesión, la Tabla 7 proporciona todos los índices del pico de CVC. Las diferencias medias en los intervalos de

pico de CVC varían de -0,04 a 0,02 y de -0,05 a 0,08 para las pruebas-repeticiones de pruebas intrasesión e intersesión. Los MDCs varían de 0,44 a 0,76 y de 0,61 a 0,93, respectivamente. Los MDCs de la mayoría de sitios de registro eran más altos en la evaluación intersesión que los de la evaluación intrasesión.

5

Tabla 7. Índices concluyentes de la reproducibilidad intrasesión o intersesión expresados por pico de CVC

	Reproducibilidad	Sitio de Registro	Primera prueba	Segunda prueba	Diferencia	CV(%)	ICC	SEM	MDC
10	Intrasesión	RF	2.1310.54	2.10 ± 0.53	-0.03±0.48	16.02	0.77	0.25	0.70
		RE	1.82 ± 0.48	1.84 ± 0.46	0.02 ± 0.33	10.94	0.85	0.18	0.50
		LF	1.89 ± 0.55	1.85 ± 0.63	-0.04 ± 0.50	17.31	0.78	0.27	0.76
		LE	1.70 ± 0.62	1.71 ± 0.53	0.01 ± 0.31	13.89	0.91	0.16	0.44
15	Intersesión	RF	1.94 ± 0.67	1.97 ± 0.61	0.03 ± 0.40	14.65	0.88	0.22	0.61
		RE	1.78 ± 0.71	1.86 ± 0.61	0.08 ± 0.58	21.93	0.76	0.32	0.89
		LF	1.73 ± 0.60	1.68 ± 0.54	-0.05 ± 0.58	22.60	0.65	0.33	0.93
		LE	1.73 ± 0.66	1.73 ± 0.60	0.00 ± 0.57	24.08	0.74	0.32	0.89

20 RF, RE, LF, y LE indican los sitios de registro del flexor y extensor derecho e izquierdo, respectivamente. CV, el coeficiente de variación (%); ICC, coeficiente de correlación entre clases; SEM, error estándar de la medición; MDC, cambio detectable mínimo

25 En resumen, los ejemplos de trabajo 1 a 6 confirmaron que la reproducibilidad intrasesión e intersesión de la hiperemia térmica local cutánea con calentamiento a corto plazo con 5 minutos de calentamiento usando LDF de único punto alcanzó un nivel aceptable si los sitios de registro estaban fijados y los datos se expresaban como pico de CVC, cambio de pico de CVC, y AUC de 4 minutos. Minimizar el tiempo de registro para obtener reproducibilidad
30 aceptable para la prueba de hiperemia térmica local cutánea es una característica principal de la presente divulgación. Este método relativamente simple para probar la hiperemia térmica local cutánea puede mejorar significativamente la accesibilidad; y de este modo aumentar ampliamente la aplicación de la hiperemia térmica local cutánea. Las ventajas del método de esta invención manifestaron los siguientes aspectos. Primero, cuando los datos se expresan como pico de CVC, cambio de pico de CVC, y AUC de 4 minutos sin la implicación de CVC de estabilidad, el periodo de calentamiento podría acortarse a 5 minutos. Segundo, el pico de CVC puede representarse
35 por el CVC promedio de 30 segundos alrededor del pico de flujo, que es casi el mismo que el del promedio de 60 segundos. Adicionalmente, todos los valores de tiempo a pico de flujo están por debajo de 210 segundos. Por lo tanto, la medición de valor inicial para 2-5 minutos y calentamiento para 4 minutos son suficientes para obtener suficientes datos para análisis adicional. Usando este protocolo, la temperatura de calentamiento se mantiene a 42° C durante sólo 2,5 minutos (de 90 a 240 segundos durante el intervalo de calentamiento), y se inducirá una reacción
40 de hiperemia más corta, por tanto los vasos sanguíneos pueden recuperarse más rápidamente. Esto permite una reducción adicional en el intervalo de tiempo entre dos pruebas en una única sesión. Un intervalo de prueba-repetición de la prueba más corto no solo ahorra tiempo sino que también proporciona flexibilidad en la selección del intervalo de tiempo. También beneficia la evaluación de la función microvascular relacionada con el reflejo de axones, que se considera se ve afectada por funciones sensoriales y simpáticas. el periodo de tiempo total requerido
45 para registrar un sitio es tan corto como 6 minutos, y este método que ahorra tiempo permite a los encargados de las pruebas como los operarios registrar múltiples sitios secuencialmente sin utilizar más equipos u otro equipo complicado.

50 Adicionalmente, colocar las sondas en la misma posición con precisión es difícil en pruebas repetidas. Los resultados con reproducibilidad intersesión aceptable también sugieren que la variabilidad de la densidad capilar contribuye poco al máximo inicial de la hiperemia térmica local cutánea en un área limitada. La razón para elegir los sitios de registro en el lado radial de los antebrazos tanto flexor como extensor es que estos sitios son fácilmente accesibles, y los participantes pueden sentirse más cómodos colocando sus manos en su abdomen en una posición supina.

55 En conclusión, fijar el sitio de registro mejoró la reproducibilidad intrasesión e intersesión de hiperemia térmica local cutánea con calentamiento a corto plazo en los aspectos tanto flexor como extensor del antebrazo usando LDF de único punto y puede aumentar la usabilidad acortando el periodo de calentamiento de más de 30 minutos a 4 minutos. Un periodo de aclimatación de 30 minutos es apropiado para la evaluación intrasesión, pero un
60 periodo de aclimatación más largo (por ejemplo 60 minutos) puede ser necesario para la evaluación intersesión. Este nuevo protocolo puede aplicarse a tanto hombres como mujeres.

Ejemplo 7: Valor normativo de diferentes parámetros de vasodilatación en varios sitios de muestreo

65 Para determinar los valores normativos de diferentes parámetros de vasodilatación en varios sitios de

muestreo, se reclutó otro grupo de voluntarios hombres y mujeres sanos ($n = 12$ cada uno), de 20-40 años de edad de los anuncios en páginas web. Los criterios de exclusión y las restricciones para los participantes eran las mismas que las enumeradas en el Ejemplo 1, anterior.

5 Los sitios de muestreo usados en el presente ejemplo se ilustran en la Figura 2, y la posición de cada sitio de muestreo es como sigue. Punto (a) localizado en la ceja interior derecha o izquierda. Punto (b) indica el sitio para-nasal que es aproximadamente 1 cm lateral al alar nasal izquierdo o derecho. Punto (c) es el sitio para-canto que es aproximadamente 1 cm lateral al canto externo formado por el encuentro de los párpados superior e inferior en cualquier lado del ojo. Punto (d) es el sitio preauricular que es aproximadamente 1 cm anterior al canal auditivo izquierdo o derecho. Punto (e) es el sitio del lóbulo pre-oído aproximadamente 1,5 cm por debajo del punto (d). El punto (f) está localizado aproximadamente 1 cm lateral en cualquier esquina de la boca. Punto (g), la mandíbula, se localiza en el punto de encuentro de la línea vertical desde el medio de la pupila (derecha o izquierda) y la mandíbula. El punto supraclavicular (h) está ligeramente por encima del 1/3 medial de la clavícula, mientras que el punto infraclavicular (i) se localiza en un aspecto superior de la 1/2 superior de la fibra clavicular del músculo pectoral mayor. El punto paraesternal (j) está localizado en la intersección del esternón y la clavícula. Punto (k), el sitio del pecho lateral, está situado en el 1/3 superior de la fibra esternal del músculo pectoral mayor. El punto de la axila (l) está a aproximadamente 4 cm por debajo de la fosa axilar. El punto (m) es el sitio supraescapular que está localizado en el 1/3 del infraespinoso desde el borde medio de la escápula. El punto (n) se localiza en el hombro que está a 1/2 del aspecto superior del trapecio superior. El punto sub-pecho (o) está localizado a aproximadamente 3 cm por debajo del pezón izquierdo o derecho. El punto (p) y el punto (q) están situados respectivamente a 1/2 del bíceps braquial (brazo medio) y a 1/2 del flexor radial del carpo (antebrazo medio). El punto (r) en la muñeca se localiza en la parte radial del retináculo flexor de la muñeca. Punto (s) en el pulgar se localiza a 1/2 del aspecto lateral de la falange distal del pulgar. El punto (t) y el punto (u) están situados respectivamente a 1/2 del recto femoral (muslo medio) y a 1/2 del tibial anterior (pierna media). El punto (v) en el pie dorsal se localiza en el articulación entre el hueso cuneiforme lateral y hueso metatarsiano del dedo gordo del pie. El punto (w) en el dedo gordo del pie se localiza a 1/2 del aspecto medio de la falange distal del dedo gordo del pie.

Tras la llegada al laboratorio, los sujetos se dispusieron en sillas en un laboratorio de temperatura y humedad controlada (40-60% de humedad, $25 \pm 1^\circ\text{C}$) para la aclimatación de 30 minutos. Tras el periodo de aclimatación, la prueba de hiperemia térmica se realizó en sitios de muestreo especificados. Los participantes estaban en posición supina durante el periodo de prueba completo. El flujo sanguíneo cutáneo se midió por LDF (Moor DRT4, Moor Instruments Ltd, Axminster, Devon, UK). Para cada medición, se registró la presión sanguínea continuamente con un monitor de presión sanguínea no invasivo (CareTaker, Empirical Technologies Corporation, Charlottesville, Virginia, USA) en el dedo medio de la mano dominante a lo largo de los procedimientos. Los procedimientos de muestreo y procesamiento de datos ensañados en el Ejemplo 1, anterior, también se aplicaron en el presente ejemplo. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Valor normativo de $\text{CVC}_{l, \max}$, ΔCVC y AUC inicial en varios sitios de muestreo

Sitio de muestreo	$\text{CVC}_{l, \max}$	ΔCVC	AUC inicial
a. ceja interior	2.26 ± 0.92	1.92 ± 0.61	36514 ± 8721
b. para-nasal	2.76 ± 0.50	2.39 ± 0.45	40126 ± 9093
c. para-canto	3.29 ± 0.21	2.51 ± 0.50	45982 ± 9128
d. preauricular	2.26 ± 0.57	1.89 ± 0.78	33549 ± 7954
e. lóbulo pre-oído	2.22 ± 0.65	1.86 ± 0.69	31202 ± 8076
f. esquina de la boca	2.21 ± 0.35	1.95 ± 0.34	30078 ± 7892
g. mandíbula	1.67 ± 0.26	1.31 ± 0.35	20000 ± 5781

(continuación)

	Sitio de muestreo	CVC _{l, max}	ΔCVC	AUC Inicial
5	h. supraclavicular	1.75 ± 0.63	1.47 ± 0.58	26626 ± 6926
	i. infraclavicular	1.28 ± 0.35	1.09 ± 0.33	18326 ± 4851
	j. paraesternal	1.75 ± 0.63	1.55 ± 0.62	26353 ± 6488
10	k. pecho lateral	1.33 ± 0.46	1.13 ± 0.33	19863 ± 4955
	l. axila	1.33 ± 0.26	1.15 ± 0.27	19918 ± 4137
	m. supraescapular	1.13 ± 0.28	1.00 ± 0.21	17670 ± 4371
	n. hombro	1.20 ± 0.27	1.01 ± 0.22	18370 ± 4143
15	o. sub-pecho	0.90 ± 0.30	0.69 ± 0.22	13115 ± 3397
	p. brazo medio	1.21 ± 0.26	0.98 ± 0.20	17265 ± 4001
	q. antebrazo medio	1.35 ± 0.28	1.17 ± 0.29	25849 ± 5911
20	r. muñeca	1.32 ± 0.29	1.12 ± 0.29	20862 ± 4839
	s. dedo gordo	2.08 ± 0.36	1.74 ± 0.41	30525 ± 6971
	t. muslo medio	1.06 ± 0.26	0.88 ± 0.19	15775 ± 4102
	u. pierna media	1.11 ± 0.21	0.97 ± 0.22	19345 ± 5137
25	v. pie dorsal	0.97 ± 0.24	0.69 ± 0.14	15046 ± 3423
	w. dedo pulgar del pie	0.99 ± 0.31	0.72 ± 0.20	15912 ± 4428

Ejemplo 8: Análisis clínico de la respuesta de hiperemia térmica local cutánea

30 Como se ha descrito en la presente con anterioridad, la disfunción microvascular puede estar asociada con una amplia variedad de enfermedades/trastornos. Por lo tanto, los valores de CVC máximo inicial, cambio de CVC máximo, y AUC de 4 minutos obtenidos de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación son herramientas útiles para el diagnóstico de estas enfermedades, la documentación de la progresión de la enfermedad, la eficacia de una terapia potencial o prescrita, y los efectos no anticipados/no deseables de una terapia dada. A continuación hay varios ejemplos clínicos de sujetos sanos y sujetos que padecen de varios trastornos sensoriales o simpáticos. Las mediciones vasculares relacionadas y los valores de los parámetros de vasodilatación se midieron y obtuvieron de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 7 anterior.

8.1 Análisis bilateral de puntos anatómicamente simétricos de sujetos sanos

Se muestreó a un sujeto sano masculino (22 años de edad; 73 kg) en la posición preauricular derecha e izquierda (punto (d) en la Figura 2), y los resultados se resumen en la Tabla 9.

45 Tabla 9 CVC_{l, max}, ΔCVC y AUC inicial en sitios de muestro anatómicamente simétricos de sujetos sanos

Sitio de muestreo	CVC _{l, max}	ΔCVC	AUC inicial
50 Preauricular, derecho	2.62	2.25	36001
Preauricular, izquierdo	2.79	2.34	39872

55 Los valores normativos de CVC_{l, max}, ΔCVC y AUC inicial en la posición preauricular son 2,26 ± 0,57, 1,86 ± 0,69 y 33549 ± 7954 (ver Tabla 8), respectivamente, y los valores de estos parámetros obtenidos del sujeto caen dentro del valor normativo. Estos datos revelan que la función sensorial y/o simpática del sujeto en el sitio de muestreo es normal, indicando que el sujeto puede ser un sujeto sano sin disfunciones vasculares y/o neurológicas observables.

60 Teóricamente, las funciones sensoriales y/o simpáticas entre las posiciones anatómicamente simétricas son sustancialmente las mismas. Los datos en la Tabla 9 demuestran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de ambos lados. Este resultado también se hace eco del resultado en el Ejemplo 2 anterior, que ilustra que el presente método muestra reproducibilidad intrasesión satisfactoria.

8.2 Análisis bilateral de puntos anatómicamente simétricos del sujeto que tiene neuralgia del trigémino izquierdo

2,39 ± 0,45, y 40126 ± 9093, respectivamente; ver Tabla 8), mientras que los valores obtenidos de la cara derecha (2,46, 2,06 y 38041, respectivamente) estaban dentro de los intervalos normativos. Estos datos revelan que el nervio facial izquierdo puede estar dañado, lo que está en concordancia con el diagnóstico de PHN facial izquierdo.

5 8.5 Análisis bilateral de puntos anatómicamente simétricos del sujeto que tiene síndrome de dolor miofascial

Se muestreó un sujeto masculino (38 años de edad; 69 kg) que padecía de síndrome de dolor miofascial (MPS) en el hombro derecho, en el hombro derecho e izquierdo (punto(n) en la Figura 2), y los resultados se resumen en la Tabla 13.

10

Tabla 13 CVC_{I,max}, ΔCVC y AUC inicial en sitios de muestro anatómicamente simétricos de sujeto con MPS

Sitio de muestreo	CVC _{I, max}	Δ CVC	AUC Inicial
Hombro, derecho	0.79	0.66	12530
Hombro, izquierdo	1.32	1.08	19469

15

20

25

30

El síndrome de dolor miofascial se caracteriza por dolor crónico provocado por múltiples puntos gatillo y constricciones fasciales. Un punto gatillo miofascial es un área irritable auto-sostenible en una banda tensa de fibra muscular que provoca acortamiento gradual del músculo que interfiere con la función muscular normal, y provoca presión en los nervios colindantes. Adicionalmente, la circulación sanguínea está deteriorada en el músculo acortado y dolorido. Por tanto, la respuesta de hiperemia térmica local cutánea alrededor del punto gatillo miofascial puede estar comprometida. Los datos en la Tabla 13 indican que los valores de los tres parámetros de vasodilatación (0,79, 0,66 y 12530, respectivamente) obtenidos del hombro derecho del sujeto eran inferiores que los valores normativos (1,20 ± 0,27, 1,01 ± 0,22, y 18370 ± 4143, respectivamente; ver Tabla 8), mientras que los valores obtenidos del hombro izquierdo (1,32, 1,08 y 19469, respectivamente) estaban dentro de los intervalos normativos. Estos indican que la función nerviosa y la circulación sanguínea asociados con el nervio del hombro izquierdo del sujeto pueden ser anormales, confirmando el diagnóstico de MPS en el hombro izquierdo.

8.6 Análisis bilateral de puntos anatómicamente simétricos en varios sitios de muestreo de sujeto que tiene diabetes

35

Se muestreó un sujeto femenino (82 años de edad; 57 kg) que padecía de diabetes en la pierna media, pie dorsal y dedo pulgar del pie (puntos (u), (v) y (w) en la Figura 2) en tanto los lados derecho como izquierdo, y los resultados se resumen en la Tabla 14.

40

Tabla 14 CVC_{I,max}, ΔCVC y AUC inicial en sitios de muestro anatómicamente simétricos de sujeto diabético

Sitio de muestreo	CVC _{I, max}	Δ CVC	AUC inicial
Antebrazo medio, derecho	1.31	1.08	23042
Antebrazo medio, izquierdo	1.33	1.10	24574
Muñeca, derecha	1.29	1.13	19887
Muñeca, izquierda	1.30	1.09	20128
Pulgar, derecho	1.02	0.82	16852
Pulgar, izquierdo	1.05	0.85	16325
Pierna media, derecha	1.07	0.93	18962
Pierna media, izquierda	1.14	1.02	22476
Pie dorsal, derecho	0.71	0.48	10548
*Pie dorsal, izquierdo	0.68	0.51	11636
Pulgar del pie, derecho	0.39	0.27	7481
Pulgar del pie, izquierdo	0.44	0.28	7970

45

50

55

60

65

La diabetes es una enfermedad metabólica en la que los pacientes tienen nivel de glucosa en sangre alto. Las complicaciones de la diabetes incluyen neuropatía periférica y flujo sanguíneo disminuido a las piernas y los pies, llevando a la amputación si no se trata. El deterioro de los nervios sensoriales resultado de la neuropatía periférica a menudo comienza desde las extremidades distales y se extiende gradualmente a partes más proximales cuando progresa la enfermedad. En el presente caso, el sitio de muestra más distal de la extremidad superior era el pulgar derecho e izquierdo, y los valores relacionados con la vasodilatación obtenidos de los pulgares del sujeto eran sólo aproximadamente la mitad de los valores normativos medios en el mismo sitio de muestreo (2,08, 1,74 y 30525,

respectivamente; ver Tabla 8). Moviéndose desde el pulgar a la muñeca, se observó que los valores muestreados eran todavía más bajos que los intervalos normativos ($1,32 \pm 0,29$, $1,12 \pm 0,29$, 20862 ± 4839 , respectivamente; ver Tabla 8), aunque todavía estaban cercanos a los límites inferiores de los valores normativos. Procediendo a una parte más proximal, el antebrazo medio, los valores muestreados estaban dentro de los intervalos normativos y bastante cercanos a los valores normativos medios ($1,35$, $1,17$, 25849 , respectivamente; ver Tabla 8). Adicionalmente, el sitio de muestro más distal de la extremidad inferior era los pulgares del pie derecho e izquierdo, y los valores relacionados con la vasodilatación obtenidos de los pulgares del pie eran menores que la mitad de los valores normativos medios en el mismo sitio de muestreo ($0,99$, $0,72$, y 15912 , respectivamente; ver Tabla 8). Moviéndonos del pulgar del pie al pie dorsal, se observó que los valores muestreados eran todavía menores que los intervalos normativos ($0,97 \pm 0,24$, $0,69 \pm 0,14$ y 15046 ± 3423 , respectivamente; ver Tabla 8), aunque estaban cercanos a los límites inferiores de los intervalos normativos. Procediendo a una parte más proximal, la pierna media, los valores muestreados estaban dentro de los intervalos normativos y bastante cercanos a los valores normativos medios ($1,11$, $0,97$ y 19345 , respectivamente; ver Tabla 8). El valor comparativo entre los sitios de muestreo distal y proximal se presentaron en la Tabla x y se compararon con el valor normativo. Los valores relativos del sitio de muestreo más distal con los otros sitios proximales, es decir, pulgar/antebrazo medio, pulgar/muñeca, pulgar del pie/pierna media, y pulgar del pie/pie dorsal eran inferiores a los valores normativos. Estos resultados indican que la respuesta de hiperemia térmica local cutánea en la extremidad distal es más débil que en la extremidad proximal. Por lo tanto, el presente método es adecuado para su uso en la evaluación de la progresión de la enfermedad, así como la eficacia del tratamiento.

8.7 Análisis bilateral de puntos anatómicamente simétricos en varios sitios de muestreo antes y después de intervención química

Se muestreó un sujeto femenino (26 años de edad; 45 kg) que padecía de trastorno de pánico en los sitios infraclavicular, paraesternal y axila (puntos (i), (j), y (l) en la Figura 2) en los lados tanto derecho como izquierdo antes y después de la administración de β -bloqueante. Específicamente, el procedimiento de muestreo post- β -bloqueante se realizó 30 minutos después de la administración oral del β -bloqueante, propranolol, (10 mg). Los resultados se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15 $CVC_{i, \max}$, ΔCVC y AUC inicial en sitios de muestro anatómicamente simétricos antes y después de intervención química

Sitio de muestreo	$CVC_{i, \max}$		ΔCVC		AUC inicial	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Infraclavicular, derecho	2.63	1.95	2.42	1.76	44963	33797
Infraclavicular, izquierdo	1.44	1.03	1.25	0.88	21336	17298
Paraesternal, derecho	3.21	2.53	2.98	2.36	56902	47602
Paraesternal, izquierdo	2.04	1.45	1.87	1.28	29084	26800
Axila, derecha	2.55	1.91	2.38	1.63	37460	31740
Axila, izquierda	1.37	1.09	1.15	0.92	21061	17019

El trastorno del pánico es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por episodios inesperados y repetidos de ataques de pánico acompañados por síntomas físicos como aceleración del corazón, sudoración, problemas para respirar, debilidad o mareos, sensación de calor o escalofrío, manos congestionadas o entumecidas, dolor en el pecho o dolor de estómago. El trastorno del pánico está relacionado con disfunción autonómica. Los β -bloqueantes que son efectivos en bloquear los síntomas periféricos de la ansiedad se prescriben a menudo para trastornos del pánico. Teóricamente, si un tratamiento/intervención puede alterar significativamente la función de los nervios sensoriales o simpáticos, la respuesta de hiperemia térmica local cutánea también se alterará después de que tenga lugar dicho tratamiento/intervención.

Los datos en la Tabla 15 indican que las respuestas de hiperemia térmicas locales cutáneas en los lados derecho e izquierdo son diferentes entre sí. Esta observación es de acuerdo con el hecho de que la función autonómica periférica es asimétrica. Específicamente, antes de la intervención química, los $CVC_{i, \max}$ muestreados en la infraclavicular derecha, paraesternal derecho y axila derecha eran respectivamente $2,42$, $2,98$, u $2,38$, que son todos sustancialmente más altos que los intervalos normativos ($1,28 \pm 0,35$, $1,75 \pm 0,63$ y $1,33 \pm 0,26$, respectivamente; ver Tabla 8), Por el contrario, los $CVC_{i, \max}$ muestreados en los puntos anatómicamente asimétricos en el lado izquierdo eran respectivamente $1,44$, $2,04$, y $1,37$, que no son anormales de los intervalos normativos. Respecto a los otros dos parámetros de vasodilatación (ΔCVC y AUC inicial), los valores obtenidos de las mediciones del lado derecho también fueron más altas que los intervalos normativos, mientras que los valores obtenidos de las mediciones del lado izquierdo estaban dentro de los intervalos normativos.

Tras la intervención química, la respuesta exagerada observada en el muestreo pre-intervención se alivió pero no se contrarrestó completamente. Por ejemplo, tras la intervención química los $CVC_{i,max}$ muestreados en la infraclavicular derecha, paraesternal derecho y axila derecha fueron respectivamente 1,95, 2,53 y 1,91. Aunque estos valores se redujeron en aproximadamente del 20% al 30% de los valores pre-intervención, eran ligeramente mayores que los límites superiores de los intervalos normativos. Por otro lado, en referencia al lado izquierdo del sujeto, los valores de $CVC_{i,max}$ también se redujeron de los valores pre-intervención, pero todavía estaban en los intervalos normativos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el que entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Las formas singulares "uno", "y" y "el" se usan en la presente para incluir referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "tratar" como se usa en la presente se refiere a la aplicación o administración de la intervención física y/o química a un sujeto, que tiene una afección médica, un síntoma de la afección, una enfermedad o trastorno secundario a la afección, o una predisposición hacia la afección, con el propósito de aliviar parcial o completamente, mejorar, mitigar, retrasar la aparición de, inhibir la progresión de, reducir la severidad de, y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno, y/o afección particular. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no muestra signos de una enfermedad, trastorno, y/o afección y/o un sujeto que muestra sólo signos tempranos de una enfermedad, trastorno, y/o afección con el propósito de reducir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad, trastorno, y/o afección.

A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan con tanta precisión como es posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada en las mediciones de prueba respectivas. También, como se usa en la presente, el término "aproximadamente" significa generalmente dentro del 10%, 5%, 1%, o 0,5% de un valor o intervalo dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa dentro de un error estándar aceptable de la media cuando se considera por un experto en la técnica.

Se entenderá que la descripción anterior de realizaciones se da a modo de ejemplo solamente y que pueden hacerse varias modificaciones por los expertos en la técnica. Se entenderá que la descripción anterior de las realizaciones se da a modo de ejemplo solamente y que pueden hacerse varias modificaciones por los expertos en la técnica. La presente invención es como se establece en las reivindicaciones añadidas.

Reivindicaciones

- 5 **1.** Un método para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto usando un aparato basado en láser Doppler (100), que comprende:
- 10 (a) realizar una medición de valor inicial en un primer sitio de muestreo del sujeto a una primera temperatura y obtener un primer flujo de glóbulos rojos de valor inicial ($RBCF_{BL}$) del sitio de muestreo y una primera presión arterial media de valor inicial (P_{BL}) del sujeto;
- 15 (b) elevar la temperatura del primer sitio de muestreo de la primera temperatura a una segunda temperatura;
- (c) mantener la segunda temperatura durante un periodo de calentamiento inicial de aproximadamente 2 a 14 minutos, y registrar una pluralidad de primeras RBCFs iniciales ($RBCF_{I,1-n}$) del primer sitio de muestreo en una pluralidad de puntos temporales (T_{1-n}) para identificar un primer RBCF máximo inicial ($RBCF_{I,max}$) y registrar una primera presión arterial media inicial (P_I) del sujeto durante el periodo de calentamiento; y
- 20 (d) calcular el valor del parámetro de vasodilatación, en donde el parámetro de vasodilatación es o se deriva de una primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{I,max}$), calculado por la fórmula de: $CVC_{I,max} = RBCF_{I,max}/P_I$, y el parámetro de vasodilatación derivado del primer $CVC_{I,max}$ es un primer cambio del CVC máximo inicial (ΔCVC) o un área bajo una curva inicial (AUC inicial), en donde ΔCVC se calculo por la fórmula de: $\Delta CVC = CVC_{I,max} - (RBCF_{BL}/P_{BL})$; y para la AUC inicial, los $RBCF_{I,1-n}$ se trazan frente a T_{1-n} para obtener una curva que tiene una función de curva de $F(X)$, y la AUC inicial se calcula por la fórmula de:
- $AUC = \int_0^t F(X)dX$, donde t es igual a o mayor que el tiempo en el que se mide $RBCF_{I,max}$.
- 25 **2.** El método de la reivindicación 1, que comprende además:
- obtener un valor de un segundo CVC máximo inicial en un segundo sitio de muestreo del sujeto en un intervalo de tiempo de 0,5 a 2 horas repitiendo los pasos (a) a (d).
- 30 **3.** El método de la reivindicación 2, en donde el segundo sitio de muestreo es el mismo que el primer sitio de muestreo.
- 4.** El método de la reivindicación 2, en donde el segundo sitio de muestreo es diferente del primer sitio de muestreo.
- 5.** El método de la reivindicación 4, en donde el primer sitio de muestreo y el segundo sitio de muestreo son puntos anatómicamente simétricos.
- 35 **6.** El método de la reivindicación 1, en donde la medición de valor inicial se realiza durante aproximadamente de 2 a 5 minutos.
- 7.** El método de la reivindicación 1, en donde el primer RBCF de valor inicial, los primeros RBCFs iniciales, y el primer RBCF máximo inicial se miden con una sonda basada en láser Doppler que tiene un diámetro de menos de 5 mm.
- 40 **8.** El método de la reivindicación 1, en donde el método no requiere ningún paso de calentamiento posterior tras el periodo de calentamiento inicial.
- 45 **9.** El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, en donde en el paso (b) la temperatura se eleva a una velocidad de calentamiento de 0,02-0,2° C/seg.; la primera temperatura es de aproximadamente 28-35° C; y la segunda temperatura es de aproximadamente 38-44° C.
- 50 **10.** Un aparato basado en láser Doppler (100) para obtener un valor de por lo menos un parámetro de vasodilatación que representa la respuesta de hiperemia térmica local cutánea de un sujeto, que comprende:
- (a) una interfaz de usuario (110), configurada para recibir una entrada de un usuario y proporcionar una salida al usuario;
- 55 (b) un detector láser Doppler (120), configurado para medir por lo menos una medición vascular relacionada en un sitio de muestreo del sujeto durante un primer procedimiento de muestreo, en donde la medición vascular relacionada es cualquiera de: un primer flujo de glóbulos rojos de valor inicial ($RBCF_{BL}$), una primera presión arterial media de valor inicial (P_{BL}) obtenidas durante una medición de valor inicial, un primer RBCF inicial ($RBCF_{I,1-n}$), un primer RBCF máximo inicial ($RBCF_{I,max}$), y una primera presión arterial media inicial (P_I) obtenidos durante un periodo de calentamiento inicial de 2 a 14 minutos;
- 60 (c) una unidad de calentamiento (130), configurada para calentar el sitio de muestreo;
- (d) un controlador (140), configurado para controlar el detector láser Doppler (120) y la unidad de calentamiento en base a la entrada del usuario o un ajuste por defecto;
- 65 (e) una unidad de computación (150), configurada para calcular el valor del parámetro de vasodilatación de por lo menos una medición vascular relacionada, en donde el parámetro de vasodilatación es o se deriva de

una primera conductancia vascular cutánea máxima inicial ($CVC_{I,max}$) calculada por la fórmula de: $CVC_{I,max} = RBCF_{I,max}/P_I$, y el parámetro de vasodilatación derivado del primer $CVC_{I,max}$ es un primer cambio de CVC máximo inicial (ΔCVC) o un área por bajo de una curva inicial (AUC inicial), en donde el ΔCVC se calcula por la fórmula de: $\Delta CVC = CVC_{I,max} - (RBCF_{BL}/P_{BL})$; y para la AUX inicial, los $RBCF_{I,1-n}$ se trazan frente a T_{1-n} para obtener una curva que tiene una función de curva de $F(X)$, y la AUC inicial se calcula por la fórmula de:

$AUC = \int_0^t F(X)dx$ donde t es igual a o mayor que el tiempo en el que se mide el $RBCF_{I,max}$;
 (f) una base de datos (160), que comprende un valor normativo del parámetro de vasodilatación obtenido de una población de sujetos sanos; y
 (g) una unidad de comparación (170), configurada para comparar el valor del parámetro de vasodilatación del sujeto con el valor normativo.

11. El aparato basado en láser Doppler (100) de la reivindicación 10, que comprende además una unidad de análisis (180), configurada para evaluar la función nerviosa sensorial y/o la actividad simpática del sujeto en base al resultado de la comparación de la unidad de comparación (170).

12. El aparato basado en láser Doppler (100) de la reivindicación 11, en donde la salida proporcionada por la interfaz de usuario (110) es por lo menos una de, la medición vascular relacionada, el parámetro de vasodilatación, el resultado de la comparación de la unidad de comparación (170), y el resultado del análisis de la unidad de análisis (180).

13. El aparato basado en láser Doppler (100) de la reivindicación 11, que comprende además una unidad de almacenamiento, configurada para almacenar por lo menos una medición vascular relacionada adicional medida en el mismo sitio de muestreo o por lo menos un sitio de muestreo diferente del sujeto, concurrentemente con o después del primer procedimiento de muestreo.

14. El aparato basado en láser Doppler (100) de la reivindicación 13, en donde la unidad de computación (150) está configurada además para calcular un valor adicional de por lo menos un parámetro de vasodilatación de por lo menos una medición vascular relacionada adicional; la unidad de comparación (170) está configurada además para comparar el valor adicional del parámetro de vasodilatación del sujeto con el parámetro de vasodilatación normativo y/o con el parámetro de vasodilatación; y la unidad de análisis (180) está configurada además para evaluar la función nerviosa sensorial y/o la actividad simpática del sujeto y/o la respuesta del sujeto a una intervención en base al resultado de la comparación de la unidad de comparación (170).

15. El aparato basado en láser Doppler (100) de la reivindicación 10, en donde el detector láser Doppler (120) comprende una sonda que tiene un diámetro de menos de 5 mm.

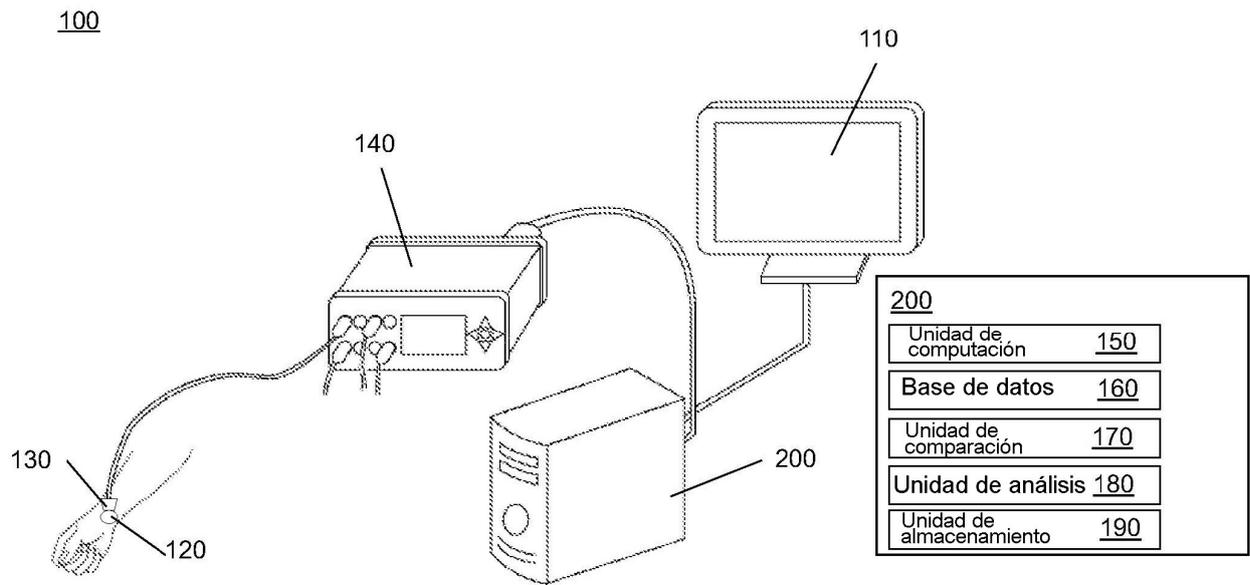


FIG. 1

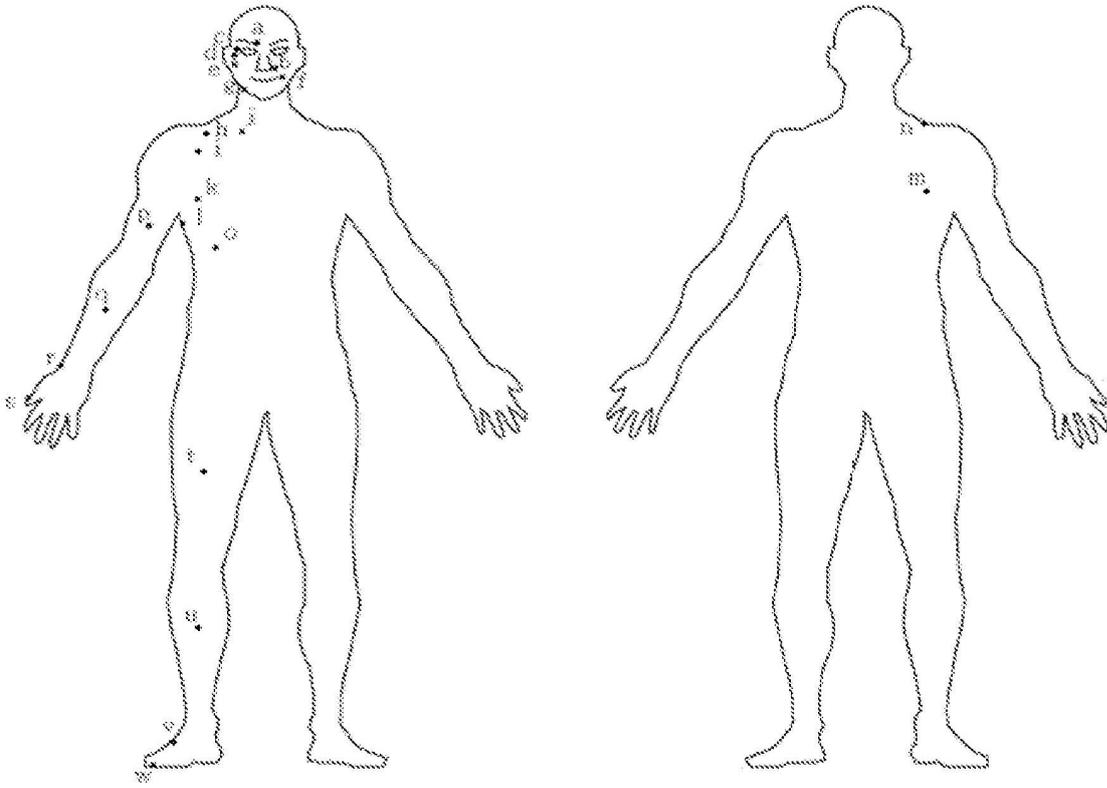


FIG. 2