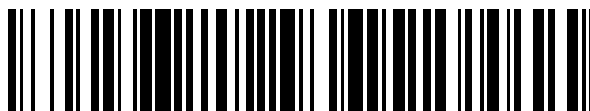


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 660**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0295 (2006.01)

A61B 5/022 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2006 PCT/RU2006/000158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2007 WO07097654**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2006 E 06784054 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 1992282**

54 Título: **Método para la determinación no invasiva de una función endotelial y un dispositivo para llevar a cabo dicho método**

30 Prioridad:

20.02.2006 RU 2006105107

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

15.11.2018

73 Titular/es:

**ANGIOLOGIX INC (100.0%)
401 West Morgan Road
Ann Arbor, MI 48108, US**

72 Inventor/es:

**PARFYNOV, ALEXANDR S. y
PARFYONOVA, MARIA ALEXANDROVNA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 689 660 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para la determinación no invasiva de una función endotelial y un dispositivo para llevar a cabo dicho método

Área de aplicación

5 La invención tiene una aplicación médica, en particular para diagnósticos funcionales, y permite la detección temprana de enfermedades cardiovasculares, así como la supervisión de la eficacia del tratamiento recibido por el paciente. La invención evalúa el estado de la función endotelial y, en función de esta evaluación, aborda la necesidad de un diagnóstico temprano de enfermedades cardiovasculares. Esta invención puede usarse para la evaluación generalizada de la población.

Técnica previa

10 Últimamente, la necesidad de una detección temprana de enfermedades cardiovasculares se ha vuelto cada vez más importante. Con este fin, se usa un amplio espectro de medios y métodos descritos en la literatura científica y de patentes. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,343,867 describe un método y aparato para el diagnóstico temprano de la aterosclerosis mediante pletismografía de impedancia para detectar una onda de pulso irregular en las arterias de las extremidades inferiores. Se muestra que los parámetros del flujo sanguíneo dependen de la
15 presión desde afuera aplicada a la arteria que se investiga. La amplitud máxima del pletismograma se encuentra en gran medida determinada por el tamaño de la presión transmural, que se define como la diferencia entre la presión arterial interna y la presión aplicada externamente por el manguito. Se alcanza la amplitud máxima cuando la presión transmural desciende a cero.

20 Desde la perspectiva de la estructura y fisiología de los vasos sanguíneos, se puede imaginar que esto ocurre de la siguiente manera: La presión del manguito se transfiere al exterior de la arteria y compensa la presión del interior de la pared arterial. Con esto, la elasticidad de la pared arterial aumenta drásticamente y la onda de pulso que pasa expande la arteria hasta un diámetro grande, es decir, el aumento del diámetro arterial con la misma presión de pulso se vuelve significativo. Este fenómeno puede observarse en una curva oscilométrica, registrada durante la medición de la presión arterial. El pico de la curva oscilométrica corresponde al momento en el que la presión dentro
25 del manguito equivale a la presión arterial media.

La patente estadounidense n.º 6,322,515 describe un método y aparato para determinar un conjunto de parámetros cardiovasculares que se usan para la evaluación del estado de la función endotelial. Se usan fotodiodos y fotorreceptores como sensores de la onda de pulso y se realiza un análisis de formas de onda fotopletismográficas. Las mediciones para estas formas de onda se realizan en la arteria observada antes y después de la evaluación con
30 hiperemia reactiva. Durante el registro de estas formas de onda, el manguito, donde la presión se mantiene a 70 mmHg, se coloca en el dedo, sobre el sensor óptico.

La patente estadounidense n.º 6,939,304 revela un método y aparato para la evaluación no invasiva de la función endotelial mediante el uso del sensor de fotopletismografía (PPG).

35 La solicitud de patente estadounidense n.º 2005/0070805 describe una prueba de evaluación de la disfunción endotelial que comprende las etapas de colocar manguitos en un paciente, determinar la presión sanguínea, estimar la presión arterial media (MAP, por sus siglas en inglés), seleccionar los límites superior e inferior alrededor de la MAP estimada, determinar un valor de diferencia inicial representativo de la diferencia en el área transversal de la arteria braquial en función de mediciones de impedancia entre la sístole y la diástole, bloquear el flujo sanguíneo a través de la arteria braquial durante un período de entre aproximadamente 3-5 minutos, determinar una diferencia de
40 área arterial transversal dilatada aproximadamente 60-90 segundos después del desbloqueo y proporcionar un puntaje representativo de la disfunción endotelial en función de la diferencia dilatada y la diferencia inicial.

45 La patente estadounidense n.º 6,908,436 revela un método para la evaluación de la función endotelial mediante la medición de la dispersión de la onda de pulso. Para esto, se usa un pletismógrafo de dos canales, se colocan sensores en una de las falanges del dedo y se genera un bloqueo con la ayuda del manguito colocado en el hombro. Se evalúan los cambios en el estado de la pared arterial en función de la duración del retraso en la dispersión de la onda de pulso. Si la duración del retraso es de 20 ms o más, se considera que el retraso confirma la función endotelial normal. La duración del retraso se establece al compararla con la forma de onda PPG que se mide en el brazo en el que no influye la prueba de bloqueo. Sin embargo, este método no es suficiente para determinar el retraso del desplazamiento en el área mínima directamente antes del desarrollo sistólico, es decir, en el área que es
50 significativamente variable.

El método y aparato más parecidos a los que se describirán más adelante son el método y aparato para la evaluación no invasiva del estado físico del paciente que se describen en la patente n.º 2,220,653 de la Federación Rusa. El método consiste en lo siguiente: En primer lugar, se establece un control del tono arterial periférico mediante la distribución del pulso del manguito a través de varios sensores y la elevación de la presión en el
55 manguito hasta 75 mmHg. Luego, se mide la presión arterial mediante la elevación de la presión en el manguito por encima de la presión sistólica y su mantenimiento en ese nivel durante cinco minutos. Además, se realizan mediciones de onda de pulso en ambos brazos mediante el método de PPG. Finalmente, se analiza la forma de

onda PPG con respecto a su amplitud mediante la comparación de sus valores antes y después del bloqueo y la determinación del aumento del resultado medido. Este aparato incluye un sensor para medir la presión con el manguito, un elemento de calentamiento para calentar la superficie de la región observada del cuerpo y un procesador para procesar el resultado medido.

- 5 Sin embargo, este método y este aparato no pueden proporcionar resultados confiables debido a la baja precisión de las mediciones y su dependencia con respecto a la presión sanguínea fluctuante del paciente.

Fundamentos de la invención

10 La disfunción endotelial se produce en presencia de diversos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), tales como niveles altos de colesterol, hipertensión arterial, fumar, la edad y otros. Se ha determinado que las células endoteliales son el lugar a nivel de los órganos en el que se concretan desde el punto de vista patológico los factores que contribuyen al riesgo de desarrollo de una CVD. La evaluación de la función endotelial sirve como el «barómetro» que permite el diagnóstico temprano de la CVD. Esta estrategia de diagnóstico permitirá apartarse de la estrategia actual, en la que se debe realizar un conjunto de pruebas bioquímicas al paciente (la determinación de los niveles de colesterol, lipoproteínas de densidad alta y baja, etc.) con el fin de detectar la presencia de factores de riesgo. Durante las primeras etapas de una CVD, tiene sentido desde el punto de vista económico analizar a la población mediante el uso de indicadores internos para determinar el riesgo de desarrollo de enfermedades. Un indicador de ese tipo es el estado de la función endotelial. La evaluación de este estado también es extremadamente importante para la evaluación de la calidad de las terapias recibidas.

20 La invención se delinea en el conjunto de reivindicaciones anexas.

El objetivo de esta invención es crear un método y aparato no invasivos de base fisiológica para determinar de manera confiable el estado de la función endotelial en el paciente. Este método y aparato ofrecerán una estrategia individualizada en función de las condiciones particulares del paciente. El método y aparato se basarán en un sistema de conversión, amplificación y registro del resultado PPG durante la aparición de la magnitud óptima de la presión establecida o la presión aplicada a nivel local sobre la arteria observada antes y después de la prueba de bloqueo.

El resultado técnico, que se logra con el uso del dispositivo y aparato mencionados anteriormente, se centra en la evaluación confiable de la función endotelial independientemente de la presión arterial del paciente.

30 En cuanto al método, el resultado técnico se logra a través de una serie de etapas. En primer lugar, se disminuye la presión transmural en la arteria. Luego, se mide la amplitud del resultado pletismográfico a diversas presiones. Una vez que se establece la presión a la cual la amplitud de la señal PG alcanza su máximo, se disminuye la presión hasta un porcentaje predeterminado de la amplitud máxima. Finalmente, se realiza una prueba de bloqueo durante al menos cinco minutos. Durante esta prueba, se crea una presión en el manguito que se coloca en la región observada de la extremidad. Esta presión debe superar la presión sistólica medida en al menos 50 mmHg.

35 El resultado técnico se amplifica dado que se disminuye la presión transmural cuando el manguito que genera presión se coloca en una región particular de la extremidad.

Se aumenta gradualmente la presión sobre la extremidad cada entre cinco y diez segundos en incrementos de 5 mmHg. En cada etapa, se mide y registra la amplitud del resultado PG.

40 Se aplica una presión mecánica a nivel local a la extremidad con el fin de disminuir la presión transmural en la arteria observada.

Con el fin de disminuir la presión transmural en la arteria observada, la presión hidrostática se reduce al levantar la extremidad hasta una altura especificada por encima del nivel del corazón.

45 Se establece la intensidad de la presión transmural cuando la amplitud del resultado PG es el 50 % de la del resultado PG máximo. Esta presión se crea en el manguito que se coloca en proximidad cercana a la arteria observada. Luego se crea una presión supersistólica y se registra el resultado pletismográfico.

Después de al menos cinco minutos de exposición al manguito de bloqueo colocado cerca de la arteria observada, se disminuye la presión en el manguito hasta cero. Los cambios en la lectura del resultado PG se registran simultáneamente mediante el canal de referencia y el canal de supervisión durante al menos cinco minutos.

50 Después de la prueba de bloqueo, se analiza la señal pletismográfica registrada mediante el uso de los análisis de amplitud y tiempo en función de los datos recolectados a través de los canales de referencia y supervisión.

Durante el análisis de amplitud, las alturas de la amplitud del resultado del canal de referencia se comparan con aquellas recolectadas a través del canal de supervisión. Asimismo, se analiza la velocidad de aumento de la amplitud en el canal de supervisión. Finalmente, se compara la amplitud del resultado registrado durante diversas presiones transmursales con la amplitud máxima del resultado registrado después de la realización de la prueba de

bloqueo.

Durante el análisis de tiempo, se comparan formas de onda pletismográficas recolectadas a través de los canales de referencia y supervisión. Luego se normaliza el resultado y se determina el tiempo de retraso o el cambio de fase.

5 El resultado técnico en el dispositivo se logra con las tres partes, o bloques, del dispositivo. El primero de ellos es un bloque del sensor de canal doble que detecta señales de ondas de pulso de las arterias periféricas. El segundo es un bloque de presión que crea una presión en aumento gradual en el manguito de presión sanguínea. El bloque final es un bloque electrónico que mide la presión creada en el manguito. Esta presión corresponde a la amplitud máxima de la señal PG. Junto con la medición de la presión en el manguito de presión sanguínea, el bloque electrónico también gestiona el bloque de presión, que crea una presión en el manguito igual a un porcentaje designado del aumento de la amplitud máxima. El bloque del sensor se encuentra conectado con el bloque electrónico, que a su vez se encuentra acoplado a través de una salida al bloque de presión.

El resultado técnico se amplifica dado que el bloque de presión tiene la capacidad de crear una presión que se aumenta gradualmente en incrementos de 5 mmHg e incrementos de tiempo de cinco a diez segundos en el manguito.

15 El bloque del sensor en cada canal incluye un diodo infrarrojo y un fotorreceptor. Ambos dispositivos se sitúan de forma tal que puedan leer la señal de luz que pase a través del campo observado.

El diodo infrarrojo y el receptor de luz también pueden detectar y registrar la señal de luz difundida reflejada en el campo observado.

20 El bloque del sensor también incluye electrodos medidores de la impedancia o sensores Hall, o un tubo elástico relleno con material electroconductor.

El receptor de luz se encuentra conectado con un filtro que filtra el componente de onda de pulso fuera de la señal general.

El dispositivo también incluye filtros polarizados en ubicaciones ortogonales que protegen el fotorreceptor contra la exposición ajena a la luz.

25 El bloque del sensor incluye finalmente un medio para mantener una temperatura determinada de la región observada del cuerpo.

El dispositivo tiene una pantalla de cristal líquido para exponer los resultados de la evaluación del tejido endotelial o un sistema de interfaz conectado al bloque electrónico para transferir los datos recolectados a una computadora.

Descripción de los dibujos

30 Los fundamentos de la invención y su capacidad de proporcionar determinados resultados se comprenderán fácilmente a través de un ejemplo de uso. En este ejemplo, se realizarán referencias a los dibujos que figuran más adelante. La Figura 1 ilustra la dinámica entre mediciones del flujo sanguíneo total y el diámetro de la arteria del hombro durante la prueba de bloqueo. La Figura 2 muestra un diagrama de la formación de una forma de onda PPG. La Figura 3 muestra una curva PPG mientras que la Figura 4 muestra una familia de las formas de onda registradas con diversas magnitudes de presión transmural en pacientes del grupo de control. Finalmente, la Figura 5 ilustra el efecto del aumento de la presión hidrostática sobre la amplitud de la señal PPG y la Figura 6 muestra el diagrama de bloques principal del dispositivo.

Ejemplo de uso de la invención

40 El aparato (Figura 6) se usa para evaluar la función del tejido endotelial. El dispositivo incluye un bloque del sensor de canal doble (para simplificar, el canal doble se muestra como uno solo en las figuras). Cada uno de los canales tiene un diodo de luz infrarroja (2) conectado a la salida del control (9). También incluye un fotorreceptor conectado a la entrada del convertidor de corriente eléctrica (4). El bloque del sensor registra formas de onda de pulso de las arterias periféricas. El bloque de presión incluye un compresor (11), que crea presión en el manguito (1). Este compresor es controlado por el control (9). El bloque de presión también tiene un sensor de presión (12) para registrar la presión sanguínea del paciente. Este sensor de presión (12) se coloca a la salida del control (9). Aparte de esto, el bloque de presión puede usarse como medio para aplicar presión mecánica en una sección particular de una extremidad. El bloque electrónico tiene un control programable (9), programado para gestionar el compresor (11) y encender el diodo de luz (2), así como para procesar datos entrantes desde la cadena de recepción de luz. La entrada del control (9) se conecta con la salida del sensor de presión (12), que a su vez se conecta con el convertidor (4) del convertidor digital-analógico (8) a través de una secuencia de amplificador (5), filtro (6) y amplificador de escala (7). Además de esto, el control (9) se conecta a través de un conjunto de enlaces entrada-salida a una interfaz de USB para la conexión con una computadora externa (no se muestra). La señal del fotorreceptor (3) se convierte a medida que se desplaza a través de una cadena de mecanismos que incluyen el convertidor (4), los amplificadores (5 y 7) y el filtro (6) que puede filtrar la señal de pulso fuera del ruido general. El dispositivo también incluye filtros polarizados en posiciones ortogonales (no se muestran) para filtrar la luz ajena que

podría sobreexponer al fotorreceptor (3). Finalmente, el dispositivo tiene, en su bloque del sensor, un medio para mantener una temperatura designada de la región observada del cuerpo, así como una pantalla de cristal líquido conectada al control (9) que expone los resultados de la evaluación de la función endotelial. El manguito (1) se coloca sobre los sensores (2 y 3). En caso de que se necesite un esfuerzo mecánico, un accionador (por ejemplo, que encienda el panel que controla los sensores) conectado al medio para crear una presión mecánica se coloca sobre los dos sensores, en lugar del manguito.

El bloque electrónico define la presión en el manguito (1) que corresponde a la amplitud máxima de la señal PG. Este bloque también controla el bloque de presión que genera una presión en el manguito (1) igual a un porcentaje predeterminado (50 %) del aumento máximo de la magnitud de presión. El bloque del sensor puede crearse con dos variaciones diferentes. La primera variación tiene el diodo de luz infrarroja (2) y el fotorreceptor (3) ubicados en lados opuestos de la región observada de la extremidad con el fin de poder registrar señales de luz que pasen a través del campo observado. La segunda variación tiene el diodo infrarrojo (2) y el fotorreceptor (3) ubicados del mismo lado del vaso observado. Asimismo, el bloque del sensor puede incluir electrodos medidores de la impedancia, sensores Hall o un tubo elástico relleno con material electroconductor.

La evaluación de la función endotelial se basa en las lecturas del resultado PG obtenidas por el bloque del sensor que se coloca en la extremidad superior del paciente observado. La señal proveniente del manguito se convierte eléctricamente a medida que la presión aumenta de manera lineal en el manguito (1) hasta que se alcance la amplitud máxima de la señal. Después de esto, se fija la magnitud de la presión en el manguito o la presión aplicada a nivel local y se realiza la prueba de bloqueo. Durante este procedimiento, el bloque del sensor se coloca en el lado interno del manguito (1) o se coloca en el extremo del dispositivo que aplica presión en el área en la que la arteria sobresale en la superficie de la piel. Se usa una conexión inversa en función de la amplitud del resultado PG para establecer automáticamente la presión mencionada anteriormente. Durante este procedimiento, se envía la señal PG desde el convertidor digital-analógico (8) a través del control (9) al compresor (11) ubicado en el bloque de presión.

La prueba de bloqueo se realiza mediante el uso del manguito que se encuentra en proximidad cercana (hombro, antebrazo, muñeca) a la arteria observada (arteria del brazo, radial o digital). Al mismo tiempo, se usa como referencia la señal recibida desde la otra extremidad, donde no se realiza la prueba de bloqueo.

El método para evaluar el estado de la actividad endotelial del paciente observado tiene dos etapas principales. Durante la primera etapa, se registra un conjunto de formas de onda pletismográficas a medida que el manguito (1) genera diversas presiones (o se aplican diversas presiones a la arteria observada). La segunda etapa comprende el bloqueo en sí mismo. La primera etapa proporciona información sobre la calidad elástica del canal arterial. Luego se usa esta información para decidir entre la aplicación de presión en el manguito o presión externa durante la prueba de bloqueo. Las mediciones de la amplitud de la señal PG realizadas durante los efectos de la presión aplicada describen la calidad del tono del músculo liso en la arteria, así como sus componentes elásticos (elastina y colágeno). La presión aplicada a nivel local es acompañada por cambios en la presión transmural, cuya magnitud es determinada por la diferencia entre la presión arterial y la presión aplicada a nivel externo. Cuando se debilita la presión transmural, también disminuye el tono muscular del tejido muscular liso. Esta disminución es acompañada por la ampliación de los canales arteriales. En cambio, cuando se aumenta la presión transmural, las arterias se vuelven más estrechas. En esto se basa la regulación miogénica del flujo sanguíneo, que apunta a mantener la presión óptima en el sistema microcirculatorio. Este es el motivo por el cual, durante los cambios en el vaso magistral de 150 mmHg a 50 mmHg, la presión capilar permanece prácticamente inalterada.

Los cambios en el tono muscular del tejido muscular liso se expresan no solamente en el estrechamiento o la dilatación de las arterias, sino también en el aumento de la rigidez o la elasticidad de las paredes arteriales. Con la disminución de la presión transmural, el aparato muscular liso de las paredes del vaso sanguíneo se relaja en cierta medida. Esta relajación puede observarse en la forma de onda PPG en forma de un aumento de la amplitud de la señal. Se alcanza la amplitud máxima cuando la presión transmural desciende a cero. Esto se muestra de manera esquemática en la Figura 4, donde la curva con forma de S revela que el aumento máximo del volumen se define en el punto en el que la presión transmural es cercana a cero. Cuando se aplican ondas de pulso de manera uniforme en diversos puntos sobre la curva de deformación, la señal pletismográfica máxima se observa en el área en la que la presión transmural se acerca a cero. Cuando se cambia la presión transmural, la amplitud de la forma de onda puede aumentar en más de un 100 % en pacientes del grupo de control. Los pacientes en el grupo de control corresponden en edad y presión sanguínea diastólica al grupo de pacientes que muestra síntomas de una enfermedad isquémica (Figura 4). Mientras tanto, en el grupo de pacientes diagnosticados con una enfermedad cardíaca isquémica, el aumento de la amplitud no supera el 10-20 %.

Esta dinámica de los cambios en la amplitud de la señal con presiones transmursales diferentes puede vincularse solamente a detalles relacionados con la calidad viscoelástica del canal arterial en individuos sanos, así como en individuos que padecen arteriosclerosis en diversas ubicaciones. La tensión del músculo liso de la arteria puede considerarse el componente predominantemente viscoso, mientras que las hebras de elastina y colágeno sirven claramente como los componentes elásticos en la estructura de las paredes de los vasos. Al disminuir la tensión del músculo liso a medida que la lectura de la presión transmural se aproxima a cero, se reduce el aporte del componente viscoso del músculo liso en la curva de deformación. Esta técnica detallada permite un análisis más

exhaustivo de la curva de deformación de los componentes elásticos de las paredes arteriales. Asimismo, esta técnica es más propicia para registrar fenómenos de hiperemia reactiva que se producen después de la prueba de bloqueo.

5 Se cree que la magnitud del aumento del diámetro en la arteria observada está vinculada con el funcionamiento de las células endoteliales. El aumento de la presión durante la prueba de bloqueo produce un aumento de la producción de óxido nítrico (NO) por parte de las células endoteliales. Este fenómeno se denomina «dilatación inducida por el flujo». Si se deteriora la función normal de las células endoteliales, disminuye su capacidad de producir óxido nítrico, junto con otros compuestos vasoactivos. Esto a su vez bloquea la vasodilatación de los vasos. En esta situación, no se produce una hiperemia reactiva completa. En este momento, se usa este fenómeno para 10 revelar la alteración de la función endotelial normal, es decir, para revelar la disfunción endotelial. La dilatación inducida por el flujo del vaso se produce como resultado del siguiente orden de eventos: bloqueo, aumento del flujo sanguíneo, cambio de la presión que actúa sobre las células endoteliales, la producción de óxido nítrico (así como la adaptación al aumento del flujo sanguíneo) y finalmente la acción del óxido nítrico sobre el músculo liso.

15 El volumen máximo del flujo sanguíneo se alcanza 1-2 segundos después de que finaliza el bloqueo. Es importante destacar que, durante la supervisión simultánea del volumen del flujo sanguíneo y la dilatación arterial, primero aumenta el flujo sanguíneo y solo después cambia el diámetro del vaso (Figura 1). La velocidad máxima del flujo sanguíneo se alcanza rápidamente (en un lapso de unos pocos segundos) y sigue el aumento del diámetro arterial, que alcanza su máximo en un minuto. Después de eso, el vaso regresa a su tamaño original en un lapso de 2-3 minutos. En función del estado particular del módulo elástico de las paredes arteriales en pacientes que sufren hipertensión arterial, es posible asumir la participación potencial de las arterias excesivamente rígidas en la expresión de la respuesta de las células endoteliales a la prueba de bloqueo. No se puede excluir la posibilidad de que, con la producción de cantidades iguales de óxido nítrico por parte de las células endoteliales, la respuesta de las células del músculo liso en la arteria sea determinada por el estado inicial del módulo elástico en las paredes arteriales. Con el fin de normalizar la respuesta del aparato del músculo liso en las paredes arteriales, es conveniente tener un nivel de rigidez arterial idéntico, o si no es idéntico al menos similar, en diversos pacientes. Una manera de proporcionar un estado inicial uniforme de las paredes arteriales es seleccionar la magnitud de la presión transmural con la cual se alcanza el nivel más alto de elasticidad de las arterias.

La evaluación de los resultados de la prueba de bloqueo, en cuanto a la hiperemia reactiva, puede realizarse no solamente en la arteria del hombro, sino también en vasos más pequeños.

30 Con el fin de medir la dilatación dependiente del flujo, se usó el método óptico. Este método se basa en el aumento en la arteria observada. La onda de pulso entrante expande las paredes arteriales, mediante lo cual aumenta el diámetro del vaso. Dado que, durante la PPG, el sensor óptico registra el aumento del flujo sanguíneo (en lugar de cambios en el diámetro del vaso), que es igual a la cuadrada del radio, la medición puede realizarse con un alto nivel de precisión. La Figura 2 muestra el método para obtener la señal PPG. El fotodiodo registra el rayo de luz que pasa a través de la región observada del dedo. A medida que la arteria se ensancha con cada onda de pulso, el volumen de sangre que pasa a través de ella aumenta. Dado que la hemoglobina en la sangre absorbe cantidades significativas de radiación infrarroja, esta reacción conduce a un aumento de la densidad óptica. La onda de pulso aumenta el diámetro del vaso sanguíneo a medida que pasa a través de este. Este fenómeno es el componente principal del aumento del volumen sanguíneo en la región observada.

40 La Figura 3 muestra una curva PPG. Hay dos picos en la curva: el primero representa la contracción del corazón y el segundo muestra el efecto de esta contracción sobre la onda de pulso. La curva dada se obtuvo con el sensor óptico colocado en la última de las falanges del dedo.

45 Antes de realizar las mediciones iniciales, el compresor (11), siguiendo la señal del control (9), genera una presión en el manguito (1). La presión aumenta gradualmente, donde cada aumento de 5 mmHg dura 5-10 segundos. A medida que la presión aumenta, la presión transmural disminuye y llega a cero cuando la presión en el manguito es igual a la de la arteria observada. En cada etapa, se registra la señal PPG proveniente del fotorreceptor (3). La señal enviada desde el convertidor (4) se aumenta en el amplificador (5) y se filtra en el filtro (6), donde se descarta la estática con la frecuencia industrial de 50 Hz, junto con sus armónicos. La amplificación de señal más significativa es creada por el amplificador de escala (instrumental). La corriente amplificada es enviada al amplificador digital-analógico (8) y luego a través de la interfaz USB (10) a la computadora. El control (9) determina la presión a la cual la señal alcanza la amplitud máxima. Con el fin de realizar una mejor distinción entre la señal y la estática de fondo, las mediciones se realizan de manera sincronizada.

El procedimiento para evaluar la actividad endotelial puede dividirse en dos partes:

55 1) Se disminuye la presión transmural mediante la presión externa aplicada a una región del dedo (por el manguito mediante el uso de aire, una banda elástica o una compresión mecánica), o mediante cambios en la presión hidrostática a medida que se levanta la extremidad hasta una altura particular. Este último procedimiento puede remplazar completamente la presión aplicada desde el exterior a la pared del vaso. En la versión simplificada de la evaluación del estado endotelial, se puede eliminar el sistema automatizado complejo y simplemente levantar y bajar el brazo. Mientras se hace esto, se puede medir la presión sanguínea promedio en función de la amplitud máxima de

la señal pletismográfica, ubicar la sección lineal de la curva de elasticidad (50 % del aumento máximo) y luego llevar a cabo la prueba de bloqueo. La única limitación de esta estrategia es la necesidad de levantar el brazo y, especialmente, tener que realizar la prueba de bloqueo con el brazo mantenido en esa posición levantada.

5 A medida que se disminuye la presión transmural, el componente de pulso de la PPG aumenta. Este aumento corresponde al aumento de la elasticidad de la arteria observada. Cuando se aplica al dedo la presión en aumento gradual, se puede ver la expresión de la reacción autorregulada y, por consiguiente, seleccionar las condiciones óptimas (en función de la magnitud de la presión transmural) para la prueba de bloqueo (al seleccionar la parte más pronunciada de la curva que describe la elasticidad de la arteria).

10 2) La arteria se cierra mediante la aplicación de presión supersistólica (de 30 mmHg) durante cinco minutos. Después de disminuir rápidamente la presión en el manguito colocado en la arteria observada, se registra la dinámica de la forma de onda PPG (teniendo en cuenta los análisis de amplitud y tiempo). Los cambios en la señal PG se registran simultáneamente a través de los canales de referencia y supervisión durante al menos tres minutos. Durante el análisis de amplitud, se compara la magnitud de la señal de amplitud entre los canales de referencia y supervisión, se analiza la velocidad de aumento de la señal de amplitud en el canal de supervisión y se establece la relación entre las señales de amplitud. Asimismo, se compara la amplitud máxima medida durante diversas presiones transmursales con la amplitud máxima de la señal registrada después de la prueba de bloqueo. Durante el análisis de tiempo, se comparan las formas de onda pletismográficas medidas a través de los canales de referencia y supervisión, se normaliza la señal y finalmente se establece el tiempo de retraso o el cambio de fase.

20 La amplitud de la señal PPG alcanzó su máximo cuando la presión transmural se encontraba en cero (es decir, la presión aplicada al vaso a nivel externo era igual a la presión arterial promedio). El cálculo se realizó de la siguiente manera: presión diastólica más $1/3$ de la presión de pulso. Esta respuesta arterial a la presión aplicada a nivel externo no depende del estado del tejido endotelial. El método de selección de la presión que se ha de aplicar a nivel externo a la arteria permite que se evalúe la dinámica de la forma de onda PPG al momento de la hiperemia reactiva en el área más óptima de elasticidad de la arteria. Asimismo, este método tiene su propio valor de diagnóstico intrínseco: Se puede obtener información con respecto a las características reológicas de la arteria a partir de las mediciones de una familia de curvas PPG que se realizan a diversas presiones transmursales. Esta información ayuda a separar los cambios vinculados al efecto autorregulador del aparato del músculo liso en las paredes arteriales, en lo que concierne al aumento del diámetro de la arteria, de los atributos elásticos de la arteria misma. El aumento del diámetro en la arteria, provocado por el aumento del volumen de sangre que se encuentra en la región observada, conduce al aumento del componente constante de la curva. El componente de la curva que representa el pulso también afecta el aumento del volumen de flujo sanguíneo en la sístole. La amplitud de la PPG es determinada por el nivel de elasticidad de la pared arterial a medida que la presión de la onda de pulso pasa a través de ella. El espacio abierto dentro de la arteria misma no afecta la amplitud de la señal PPG. A pesar de cierta correlación observada entre uno y otro, no se observa una correlación completa entre el diámetro del vaso y su nivel de elasticidad durante la medición de la presión transmural.

35 A una presión transmural baja, la pared arterial se vuelve menos rígida que en niveles fisiológicos normales de presión sanguínea arterial.

40 La optimización de la prueba de presión transmural aumenta significativamente su sensibilidad y, por lo tanto, permite la detección de patologías en las primeras etapas de la disfunción del tejido endotelial. La alta sensibilidad de la prueba evaluará de manera eficaz el éxito de la terapia farmacológica administrada al paciente y dirigida hacia la corrección de la función endotelial.

45 Cuando la presión en el manguito se aumentó hasta 100 mmHg, el valor medido también se encontraba en un aumento constante, alcanzando su máximo de amplitud en 100 mmHg. Un aumento adicional de la presión del manguito condujo a un descenso de la amplitud del resultado PPG. Si la presión se disminuía hasta 75 mmHg, la amplitud del resultado PPG descendía en un 50 %. De igual manera, la presión en el manguito alteró la forma de la forma de onda PPG (remitirse a la Figura 3).

50 El cambio en la forma de la señal PPG consistió en un aumento sistólico retrasado, pero más rápido y drástico. Estos cambios reflejan el efecto del manguito sobre la presión de la sangre que pasa a través del vaso observado. Esto ocurre porque la magnitud de la presión provocada por el manguito se sustrae de la presión de onda de pulso en el vaso.

55 El levantamiento del brazo por encima del «punto de presión sanguínea equivalente» (por encima del nivel del corazón) vuelve innecesario el uso de la presión aplicada a nivel externo provocada por el manguito. Cuando se levanta el brazo de esa manera por encima del «punto de presión sanguínea equivalente» hasta el punto de apuntar directamente hacia arriba, la posición del brazo aumenta la amplitud del resultado PPG. Cuando se baja el brazo hasta su nivel inicial, el resultado PPG también disminuye hasta su nivel inicial.

La fuerza de gravedad es un factor importante que afecta la presión transmural. Por ejemplo, la presión transmural en la arteria digital del brazo levantado es menor que la presión transmural en esa misma arteria cuando se encuentra al nivel del corazón. El grado en el que cambia la presión transmural depende de la densidad de la sangre, la fuerza de gravedad que actúa sobre la sangre y la distancia a la que se encuentra con respecto al «punto

de presión sanguínea equivalente».

$$P_{trh} = P_{trho} - pgh$$

donde P_{trh} representa la presión transmural en la arteria digital de la mano levantada,

5 P_{trho} es la presión transmural en la arteria digital al nivel del corazón, p es la densidad de la sangre (1,03 g/cm), g es la fuerza de gravedad (980 cm/seg), h es la distancia desde el punto de presión sanguínea equivalente hasta la arteria digital en el brazo levantado (90 cm). Con la distancia dada desde el «punto de presión sanguínea equivalente», la presión sanguínea de la persona en pie con el brazo levantado es 66 mmHg menor que la presión sanguínea promedio en la arteria digital, medida al nivel del corazón.

10 De esta manera, se puede disminuir la presión transmural mediante el aumento de la presión desde el exterior o mediante la disminución de la presión en el vaso mismo. Es relativamente sencillo disminuir la presión en la arteria digital: se tiene que levantar la mano por encima del nivel del corazón. Al levantar gradualmente el brazo, se disminuye la presión transmural en la arteria digital. Al mismo tiempo, la amplitud del resultado PPG aumenta significativamente. La presión promedio en el brazo levantado puede descender hasta 30 mmHg, mientras que, cuando la mano se encuentra al nivel del corazón, la presión es de 90 mmHg. La presión transmural en la región de la rodilla puede ser cuatro veces mayor que la presión transmural en las arterias del brazo levantado. El efecto de la presión hidrostática sobre la magnitud de la presión transmural puede usarse al evaluar la calidad viscoelástica de la pared arterial.

Las invenciones mencionadas anteriormente presentan las siguientes avanzadas:

1. La presión para la prueba de bloqueo se determina de manera individual para cada paciente.
- 20 2. Se proporciona información acerca de los atributos viscoelásticos del canal arterial (en virtud de la amplitud del resultado PG derivado del aumento de la presión sanguínea).
3. Proporcionan una relación más clara entre el resultado y el ruido/la estática.
4. La prueba de bloqueo se realiza en una región más óptima de elasticidad del vaso.
5. Las invenciones proporcionan información acerca de las características reológicas de la arteria al obtener y registrar conjuntos de formas de onda PPG durante diversas presiones transmurales.
- 25 6. Las invenciones aumentan la sensibilidad de la prueba, mediante lo cual se aumenta la fiabilidad de la evaluación de la función del tejido endotelial.
7. Permiten la detección de una patología en las primeras etapas de la función endotelial alterada.
8. Permiten evaluar de manera confiable la eficacia de las terapias farmacéuticas prescritas.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método para la evaluación no invasiva de la función endotelial en un paciente, en donde el método comprende:
 - 5 a. disminuir la presión transmural en una arteria en una extremidad por medio de un manguito que genera presión;
 - b. medir, a través de un canal de supervisión, la amplitud de una señal pletismográfica a diversas presiones transmurales generadas en la etapa (a);
 - c. determinar la presión en el manguito con la cual la señal pletismográfica alcanza su máximo;
 - 10 d. disminuir la presión en el manguito hasta el 50 % de la presión con la cual se produce dicha amplitud máxima;
 - e. realizar una prueba de bloqueo durante al menos 5 minutos, durante la cual se genera una presión en el manguito sobre la región observada de la extremidad que supera la presión sistólica medida en al menos 50 mmHg;
 - f. disminuir la presión en el manguito hasta cero;
 - 15 g. medir la amplitud de la señal pletismográfica durante al menos 3 minutos y medir al mismo tiempo, a través de un canal de referencia, una amplitud de una señal pletismográfica detectada de una arteria en una segunda extremidad en la que no se haya realizado la prueba de bloqueo; y
 - 20 h. mediante el uso de análisis de amplitud y tiempo, comparar los datos recolectados a través de los canales de referencia y supervisión.
2. El método según la reivindicación 1, caracterizado por que la presión aplicada al tejido de la extremidad aumenta de manera gradual, donde cada aumento es de 5 mmHg y dura 5-10 segundos, y se registra al mismo tiempo la amplitud del resultado pletismográfico.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que (i) durante el análisis de amplitud, se comparan los datos del canal de referencia con los recolectados a través del canal de supervisión; (ii) se analiza la velocidad del aumento de la amplitud en el canal de supervisión; (iii) se compara la relación de la amplitud del resultado máximo registrado a diversas presiones transmurales con la amplitud máxima del resultado registrado después de la realización de la prueba de bloqueo; y/o (iv) durante el análisis temporal, se comparan formas de onda pletismográficas recolectadas a través de los canales de referencia y supervisión, luego se normaliza el resultado y se determina el retraso en el tiempo o el cambio de fase.
4. El aparato para la evaluación no invasiva de la función endotelial según la Reivindicación 1, que comprende una unidad de sensor de canal doble, con capacidad de detectar señales de ondas de pulso de las arterias periféricas, una unidad neumática con capacidad de crear una presión en aumento gradual en el manguito de presión sanguínea, un sensor de presión configurado para detectar la presión sanguínea del paciente y un bloque electrónico configurado para realizar al menos las etapas a) a h) según la Reivindicación 1, en el que la unidad del sensor se encuentra conectada con el bloque electrónico, que a su vez se encuentra enlazado a través de una salida a la unidad neumática.
5. El aparato según la reivindicación 4, caracterizado por que la unidad neumática tiene la capacidad de generar presión en el manguito que se aumenta gradualmente en incrementos de 5 mmHg en lapsos de tiempo de cinco a diez segundos.
6. El aparato según la reivindicación 4, caracterizado por que cada canal de la unidad del sensor comprende un diodo infrarrojo y un fotorreceptor, ambos situados con la capacidad de registrar la señal de luz que pasa a través del campo observado.
7. El aparato según la reivindicación 4, caracterizado por que cada uno de los canales de la unidad del sensor comprende un diodo de luz infrarroja y un fotorreceptor, ambos situados con la capacidad de registrar la señal de luz difundida reflejada en el campo observado.
8. El aparato según la reivindicación 4, caracterizado por que (i) la unidad del sensor comprende electrodos medidores de la impedancia o sensores Hall, o un tubo elástico relleno con material electroconductor; o (ii) comprende de manera adicional filtros polarizados en ubicaciones ortogonales que protegen el fotorreceptor contra la exposición ajena a la luz.
9. El aparato según la reivindicación 6, caracterizado por que el receptor de luz se encuentra conectado a un filtro con la capacidad de filtrar el componente de onda de pulso fuera de la señal general.

10. El aparato según la reivindicación 4, caracterizado por que (i) el bloque del sensor comprende un medio para mantener una temperatura designada de la región observada del cuerpo; o (ii) comprende una pantalla de cristal líquido para exponer los resultados de la evaluación del tejido endotelial y/o un sistema de interfaz conectado al bloque electrónico para transferir los datos recolectados a una computadora.
- 5 11. El aparato según la reivindicación 1, caracterizado por que se proporciona una elasticidad arterial óptima mediante la disminución de la presión en el manguito hasta alrededor del 50 % de la presión a la cual se produce dicha amplitud máxima.

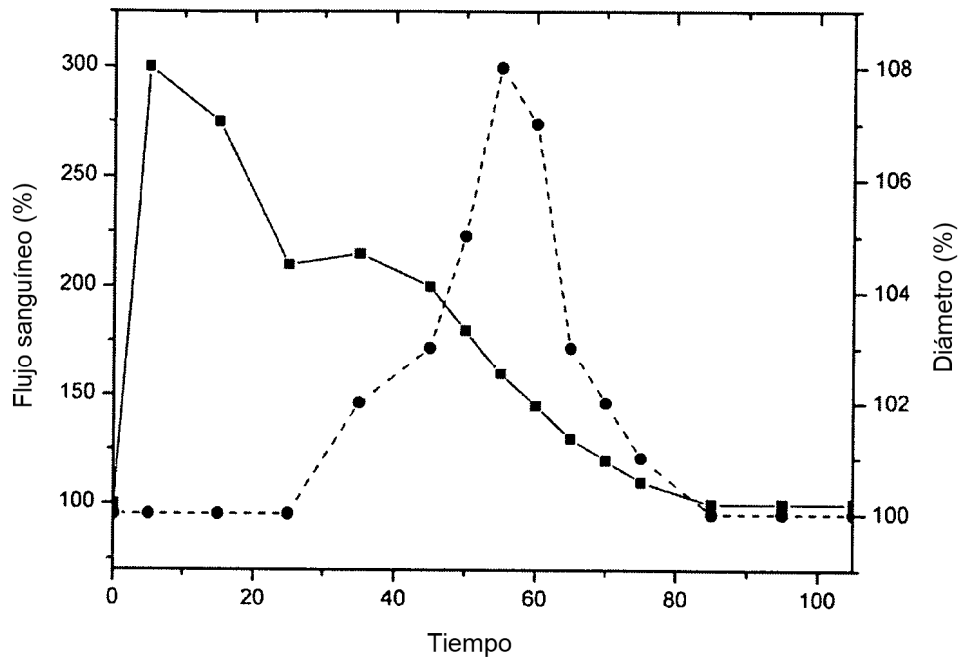


Fig.1

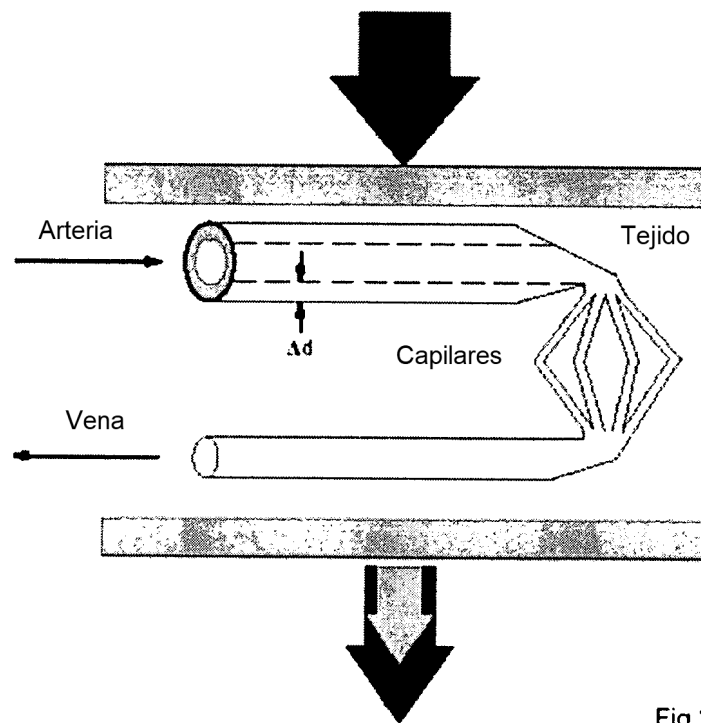


Fig.2

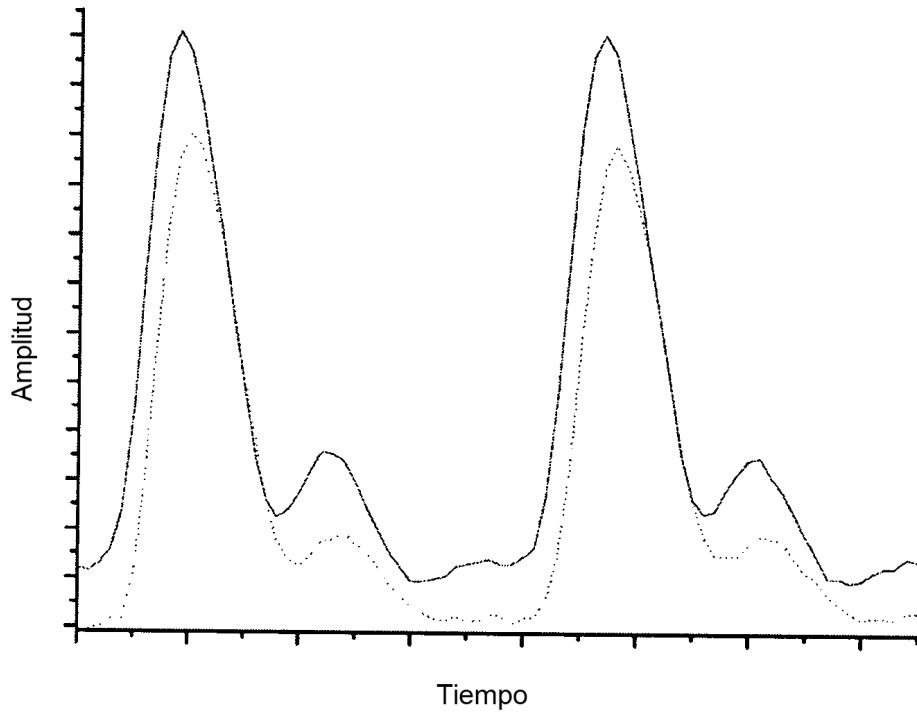


Fig.3

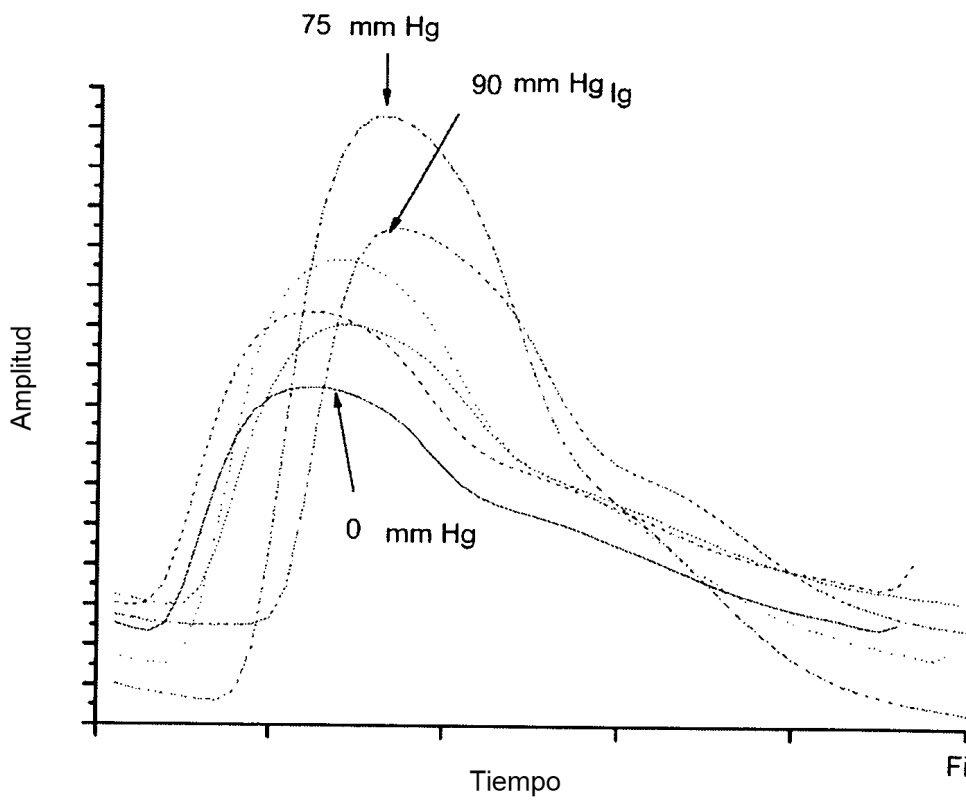


Fig.4

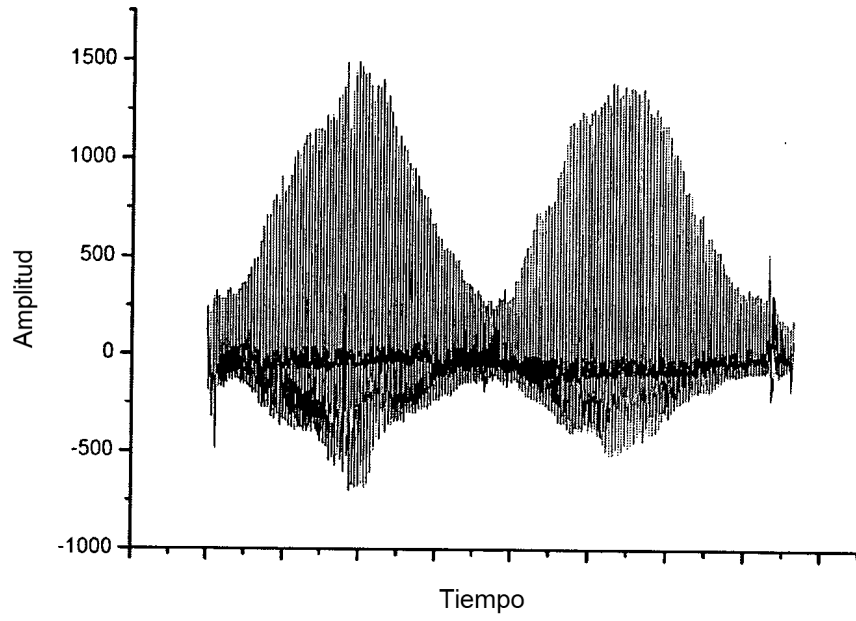


Fig.5

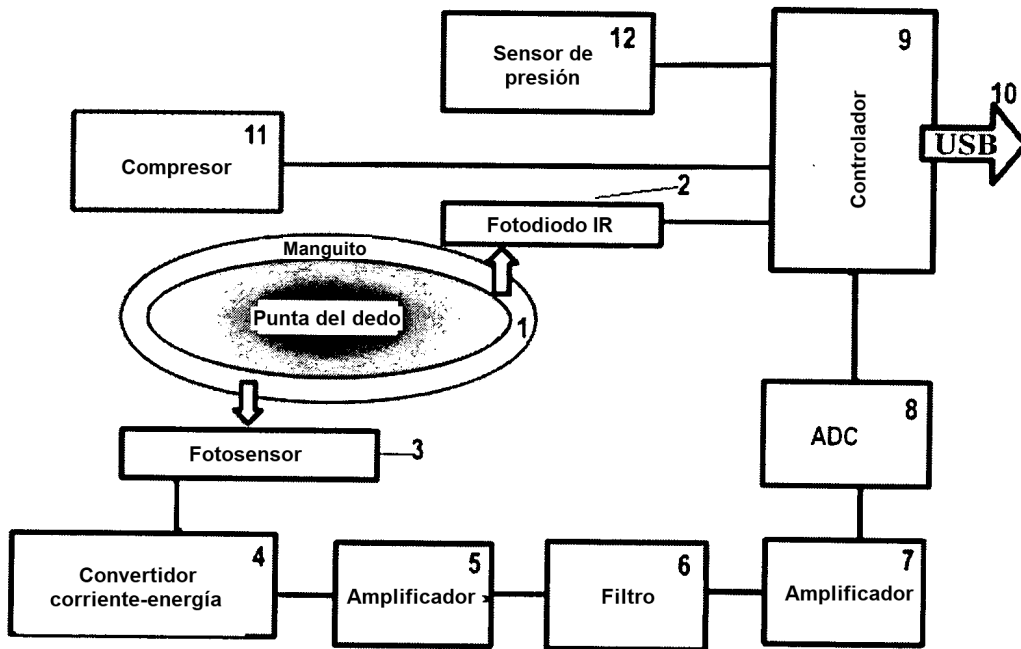


Fig.6