

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 525**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/1455** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2008 PCT/AU2008/000624**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2008 WO08134813**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2008 E 08733446 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2142097**

54 Título: **Medición no invasiva de la saturación de oxígeno en la sangre**

30 Prioridad:

**02.05.2007 AU 2007902315 P**  
**04.05.2007 US 916108 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.07.2019**

73 Titular/es:

**SENSITIVE PTY LTD (100.0%)**  
**50 Young Street**  
**Kew, Victoria 3101, AU**

72 Inventor/es:

**DIXON, BARRY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 719 525 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**

Medición no invasiva de la saturación de oxígeno en la sangre

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método y dispositivo de determinación no invasiva de la saturación de oxígeno en la sangre dentro de estructuras vasculares profundas, y en particular, aunque no exclusivamente, a un método de determinación de la saturación de oxígeno de la sangre venosa central, venosa mixta y arterial central dentro de estructuras tales como la vena yugular interna, la vena cava superior, la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la arteria pulmonar, la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo, la arteria carótida y la aorta. La invención se refiere además a dispositivos para la utilización en la determinación no invasiva de la saturación de oxígeno en la sangre dentro de estructuras vasculares profundas.

15 Antecedentes de la invención

En pacientes en estado crítico e inestables, la evaluación del suministro de sangre a los tejidos resulta de importancia vital. Si es inadecuada, una intervención precoz para optimizar el suministro de sangre podría evitar el fallo orgánico múltiple y la muerte. Entre estas intervenciones se incluye la administración de fluidos intravenosos, inótrópos (que estimulan la contracción cardíaca) y el soporte ventilatorio para mejorar la oxigenación de la sangre.

Las saturaciones de oxígeno en la sangre venosa central o venosa mixta reflejan la suficiencia del suministro de oxígeno a las partes del cuerpo regadas por la sangre. La sangre venosa mixta (sangre en el ventrículo derecho y partes central y periférica de las arterias pulmonares) ofrece la mejor evaluación de la suficiencia del suministro de oxígeno a todo el cuerpo. Sin embargo, la sangre venosa central (sangre en la yugular interna, venas subclavia, femoral y braquiocefálica, las venas cava inferior y superior y la aurícula derecha) puede utilizarse como criterio indirecto de la suficiencia del suministro de oxígeno a todo el cuerpo <sup>2</sup>

Actualmente, la evaluación del suministro de oxígeno mediante la medición de la saturación venosa generalmente se lleva a cabo introduciendo un catéter en una vena central o arteria pulmonar del que se extrae sangre. A continuación, un analizador de gases en sangre mide la saturación de oxígeno de la sangre extraída. Alternativamente, puede introducirse un catéter de fibra óptica en la vena central o arteria pulmonar y a continuación medirse directamente la saturación de oxígeno por medios ópticos. Un enfoque tal como éste, que implica la inserción de un catéter de fibra óptica intravenoso y la medición directa de la saturación de oxígeno mediante oximetría, se comenta en la patente US nº 5.673.694, de Rivers.

Ambos enfoques presentan limitaciones significativas, ya que requieren un médico experto para insertar el catéter, implican el coste del analizador de gases en sangre o el catéter de fibra óptica, existe un riesgo significativo de sucesos adversos asociados a la inserción del catéter (neumotórax, infección, sangrado, arritmia y taponamiento) y finalmente, se produce un retardo en la obtención de la saturación de la sangre venosa mientras se inserta el catéter.

El presente inventor propone un método no invasivo para medir directamente la saturación de oxígeno en la sangre (tal como la saturación de oxígeno de sangre venosa central y venosa mixta) mediante la aplicación de un dispositivo oxímetro ligero sobre la piel sobre estructuras vasculares profundas. La oximetría de pulso, que utiliza fuentes de luz roja e infrarroja, es una técnica establecida para medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina en vasos sanguíneos de la piel. Los sensores habitualmente se aplican sobre dedos, orejas, nariz y frente. La oximetría de pulso se utiliza rutinariamente en los pacientes para determinar si la oxigenación de la sangre por los pulmones es adecuada. Las técnicas estándares de oximetría de pulso no proporcionan información sobre la suficiencia del suministro de oxígeno.

Generalmente se utilizan dos longitudes de onda en la oximetría de pulso, una en la banda roja (entre aproximadamente 620 nm y aproximadamente 750 nm, aunque habitualmente en el intervalo de aproximadamente 640 nm a 680 nm, más habitualmente de aproximadamente 660 nm) y la banda infrarroja (entre aproximadamente 750 nm y aproximadamente 1 mm, aunque habitualmente entre aproximadamente 900 nm y 960 nm, aunque con frecuencia, 905 nm, 910 nm o 940 nm). La luz es absorbida por la hemoglobina en la sangre. La desoxihemoglobina (Hb) absorbe más de la banda roja, mientras que la oxihemoglobina absorbe más de la banda infrarroja. En la oximetría de pulso, la luz se transmite en primer lugar a través de los tejidos y a continuación la intensidad de la luz transmitida o reflejada es medida por el fotodetector. El oxímetro de pulso determina el componente AC (pulsátil) de la absorbancia en cada longitud de onda y se determina la cantidad de componentes AC del rojo e infrarrojo, que son indicativos de la concentración de moléculas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en la sangre. La proporción de dichas moléculas indica la saturación total de oxígeno de la hemoglobina.

El potencial de la oximetría de pulso transcutánea no invasiva de medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina en la sangre en estructuras vasculares profundas, por ejemplo que transportan sangre venosa central y venosa mixta, no ha sido reconocida anteriormente. Sin embargo, una patente reciente (nº US 7.047.055, de Boas y Zourabian<sup>3</sup>)

sugiere que la oximetría óptica de estructuras de tejido profundas resulta posible. Este trabajo muestra una técnica oximétrica óptica para medir la saturación arterial en la cabeza de un feto en el útero.

Se han propuesto otras técnicas para medir la saturación de oxígeno venosa mixta utilizando la oximetría de pulso. Sin embargo, estas técnicas son invasivas y requieren la inserción de un tubo endotraqueal (patente US nº 6.961.600, Kohl)<sup>4</sup> o una sonda ecocardiográfica transesofágica<sup>5</sup>. La saturación venosa de los tejidos periféricos también puede medirse utilizando técnicas oximétricas. Sin embargo, estas mediciones resultan de utilidad clínica limitada, ya que sólo reflejan el grado de suministro de oxígeno al tejido periférico evaluado, tal como el dedo índice (documento nº US 2005/0256386, Chan) o eminencia tenar (patente US nº 7.072.701, Chen) (patente US nº 6.985.763, Boas).

La publicación de patente US nº 2006/253007, de Cheng et al., describe una técnica oximétrica óptica para medir la salida cardiaca, mediante la determinación de la saturación de oxígeno en sangre venosa en unas cuantas estructuras vasculares profundas. Cheng et al. sugieren la utilización concurrente de ultrasonidos para ayudar a la localización correcta de las sondas emisora y receptora, que además requiere mediciones de oximetría simultáneas en dos localizaciones separadas para distinguir la señal de la estructura vascular profunda de la del tejido circundante. El presente inventor ha demostrado que, mediante la utilización de la naturaleza pulsátil de las estructuras vasculares profundas, para generar un registro pletismográfico, resulta posible localizar con precisión los elementos emisor y receptor para optimizar la señal detectada y, de esta manera, prescindir de la necesidad de ultrasonografía y mediciones concurrentes en más de una localización. La individualidad de la pletismografía en la presente técnica se utiliza para identificar que la señal es producida a partir de la estructura vascular de interés y para eliminar mediante filtrado las señales producidas por otros cromóforos interfirientes, tales como vasos sanguíneos pequeños y tejidos circundantes.

La patente US nº 5.111.817 da a conocer un método y dispositivo para determinar no invasivamente la oxigenación de la sangre arterial y, simultáneamente, la presión sanguínea.

El documento nº WO 01/17421 se refiere a un método y aparato relacionado para determinar la concentración de oxígeno en la sangre. Sugiere la aplicación de sensores en la muñeca, dedos de manos y pies o en el brazo.

Es un objetivo preferente de la presente invención superar o por lo menos mejorar en alguna medida los problemas asociados a los métodos de la técnica anterior de determinación de la saturación de oxígeno en estructuras vasculares profundas. Otros objetivos de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada siguiente de la misma.

#### Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona un método de determinación no invasiva de la saturación de oxígeno en la sangre dentro de una estructura vascular profunda de un paciente humano, que comprende localizar sobre la piel del paciente en proximidad a la estructura vascular profunda de interés, elementos emisor y receptor de un dispositivo oximétrico óptico, en el que la localización óptima de dichos elementos se consigue haciendo corresponder un registro pletismográfico obtenido con características pletismográficas conocidas de la estructura vascular profunda de interés, y en el que se determina la saturación de oxígeno a partir de una proporción entre la luz absorbida a diferentes longitudes de onda por la hemoglobina en la sangre dentro de la estructura vascular de interés.

En la invención, la estructura vascular profunda de interés se selecciona de vena yugular interna, vena subclavia, vena femoral, vena braquiocefálica, vena cava inferior, vena cava superior, aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar (incluyendo tanto partes periféricas como centrales), aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, arteria carótida, arteria vertebral, arteria subclavia, arteria braquiocefálica, arteria femoral y aorta.

En una realización, el método es para la determinación no invasiva de la saturación de oxígeno en sangre venosa central. En este caso, la estructura vascular profunda de interés se selecciona preferentemente de vena yugular interna, vena subclavia, vena femoral, vena braquiocefálica, vena cava inferior, vena cava superior y aurícula derecha.

En otra realización preferente, el método es para la determinación no invasiva de la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta. En este caso, la estructura vascular profunda de interés preferentemente se selecciona de ventrículo derecho y arteria pulmonar.

En otra realización preferente, el método es para la determinación no invasiva de saturación de oxígeno arterial central. En este caso, la estructura vascular profunda de interés se selecciona preferentemente de aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, carótida izquierda, arteria vertebral, arteria subclavia, arteria braquiocefálica, arteria femoral y aorta.

Preferentemente, el elemento emisor emite luz en longitudes de onda tanto roja como infrarroja. Preferentemente, la luz roja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 620 nm y aproximadamente 750 nm, más preferentemente de entre aproximadamente 640 nm y aproximadamente 680 nm, y todavía más preferentemente la luz roja presenta una longitud de onda de aproximadamente 660 nm.

Preferentemente, la luz infrarroja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 750 nm y aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ . Más preferentemente, la luz infrarroja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 900 nm y aproximadamente 960 nm, y todavía más preferentemente la luz infrarroja presenta una longitud de onda de aproximadamente 905 nm, 910 nm o 940 nm.

Según otra realización de la presente invención se proporciona un dispositivo de oximetría para la utilización en el método descrito de manera general anteriormente.

Según la presente invención se proporciona un dispositivo de oximetría según la reivindicación 1.

Preferentemente, las características de pletismografía de la estructura vascular profunda de interés también pueden ponerse a disposición en la pantalla.

La conexión operable puede ser física o inalámbrica.

Preferentemente, la luz roja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 620 nm y aproximadamente 750 nm, más preferentemente de entre aproximadamente 640 nm y aproximadamente 680 nm, y todavía más preferentemente la luz roja presenta una longitud de onda de aproximadamente 660 nm.

Preferentemente, la luz infrarroja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 750 nm y aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ . Más preferentemente, la luz infrarroja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 900 nm y aproximadamente 960 nm, y todavía más preferentemente la luz infrarroja presenta una longitud de onda de aproximadamente 905 nm, 910 nm o 940 nm.

Breve descripción de las figuras

La invención se describe adicionalmente haciendo referencia a las figuras, en las que:

la fig. 1 es un diagrama esquemático del dispositivo de la invención.

La fig. 2 es un diagrama esquemático de los elementos emisor y receptor de luz del dispositivo de la invención en posición sobre la piel de un paciente en proximidad a una estructura vascular profunda de interés.

La fig. 3 muestra un escaneo de la absorbancia de luz relativa frente al tiempo para la oximetría del ventrículo derecho, que demuestra en (a) las etapas de vaciado (sístole) y llenado (diástole) del ventrículo derecho y el pico de absorbancia relativa durante la diástole. En (b) se muestra la absorbancia relativa más elevada en el caso en que la sangre presenta un nivel de saturación de oxígeno más bajo, y en (c) se muestra la absorbancia relativa más baja de luz infrarroja en el caso en que la sangre presenta un nivel de saturación de oxígeno más bajo.

La fig. 4 es un escaneo de TC que muestra la distancia entre la piel y las venas yugulares internas y arterias carótidas (donde «YID» es la vena yugular interna derecha y «YII» es la vena yugular interna izquierda).

La fig. 5 es un escaneo de TC que muestra la distancia entre la piel y las venas braquiocefálicas (donde «VBCI» es la vena braquiocefálica izquierda y «VBCD» es la vena braquiocefálica derecha).

La fig. 6 es un escaneo de TC que muestra la distancia entre la piel y la aorta y vena cava superior (donde «VCS» es la vena cava superior).

La fig. 7 es un escaneo de TC que muestra la distancia entre la piel y la arteria pulmonar (donde «AP» es la arteria pulmonar).

La fig. 8 es un escaneo de TC que muestra la distancia entre la piel y los ventrículos derecho e izquierdo (donde «VD» es el ventrículo derecho y «VI» es el ventrículo izquierdo).

La fig. 9 muestra (de parte superior a inferior), el electrocardiograma (ECG), la presión sanguínea arterial, la presión venosa central, la vena yugular interna derecha y los registros de pletismografía del dedo procedentes de uno de los pacientes en el estudio clínico.

La fig. 10 muestra un gráfico de regresión de la saturación de oxígeno de la vena yugular interna determinada mediante oximetría de pulso frente a la saturación de oxígeno determinada mediante gases sanguíneos en la vena cava superior.

La fig. 11 muestra (de parte superior a inferior), la ECG, la presión sanguínea arterial y los registros de pletismografía de dedo y del ventrículo derecho de uno de los pacientes en el estudio clínico.

La fig. 12 muestra (de parte superior a inferior), la ECG, la presión sanguínea arterial, la presión venosa central y los registros de pletismografía de arteria pulmonar y dedo de uno de los pacientes en el estudio clínico.

La fig. 13 muestra (de parte superior a inferior), la ECG, la presión sanguínea arterial, el registro de pletismografía aórtica, la presión venosa central y el registro de pletismografía de la arteria pulmonar y la frente de uno de los pacientes en el estudio clínico.

Descripción detallada de la invención

Durante toda la presente memoria y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto indique lo contrario, el término "comprende" y variaciones tales como "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicado, aunque sin excluir cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

La referencia a cualquier técnica anterior en la presente memoria no es un reconocimiento, y no debe considerarse un reconocimiento, o cualquier otra forma de sugerencia de que dicha técnica anterior forma parte del conocimiento general común en Australia.

5 Para ayudar a la comprensión de las definiciones del presente documento, se proporcionan a continuación unos cuantos términos importantes.

10 La *sangre venosa central* es sangre (relativamente desoxigenada) localizada en venas localizadas centralmente (no periféricamente). Incluye sangre en las venas yugular interna, subclavia, femoral y braquiocefálica, cava vena inferior y superior y aurícula derecha.

15 La *sangre venosa mixta* es sangre (relativamente desoxigenada) localizada en el ventrículo derecho y partes central y periférica de las arterias pulmonares, que está retornando a los pulmones para la reoxigenación. La monitorización de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta proporciona la mejor evaluación de la suficiencia del suministro de oxígeno.

20 La *sangre arterial central* es sangre oxigenada en arterias localizadas centralmente (no periféricamente), diferente de la arteria pulmonar (que transporta sangre desoxigenada). Incluye sangre en la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y carótida, arterias vertebrales, subclavias, braquiocefálicas, femorales y aórticas.

25 Las *estructuras vasculares profundas* son vasos sanguíneos mayores (incluyendo las cámaras del corazón) que no están localizadas superficialmente. Es decir, generalmente se encuentran por lo menos 1 cm, habitualmente por lo menos 2 cm y más habitualmente por lo menos 3 a 5 cm y hasta aproximadamente 10 cm por debajo de la piel de los pacientes normales, según el tamaño y la anatomía del paciente en cuestión. Entre las estructuras vasculares profundas se incluyen las venas yugular interna, subclavia, femoral y braquiocefálica, y las venas cavas inferior y superior, la aurícula derecha, el ventrículo derecho y las partes central y periférica de las arterias pulmonares, la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y la carótida, las arterias vertebrales, subclavias, braquiocefálicas, femorales y aórticas.

30 Un *registro de pletismografía* es la señal pulsátil que se produce en los vasos sanguíneos y otras estructuras que contienen sangre, obtenida mediante métodos tradicionales de oximetría de pulso. El registro de pletismografía refleja los cambios de volumen sanguíneo y orientación de los glóbulos rojos durante el ciclo pulsátil, así como otras características físicas del vaso sanguíneo o estructura que contiene sangre. Estos factores influyen sobre el grado de absorción de la luz de la oximetría. Por lo tanto, la naturaleza del registro de pletismografía para una estructura vascular pulsátil particular es una característica distintiva de dicha estructura.

35 La presente invención se refiere de manera general a métodos y dispositivos para determinar la saturación de oxígeno sanguíneo en estructuras vasculares profundas, que no requieren la utilización de ultrasonidos para localizar la estructura vascular de interés y tampoco requieren la obtención de mediciones de oximetría en múltiples localizaciones. Lo anterior se lleva a cabo explotando las técnicas y dispositivos tradicionales de oximetría aunque junto con la utilización del registro de pletismografía obtenido para localizar óptimamente los elementos emisor y receptor del dispositivo sobre la piel en la proximidad de la estructura de interés. Mediante la utilización de este enfoque también resulta posible eliminar mediante filtración las señales obtenidas de otros cromóforos, tales como los localizados en tejidos circundantes o vasos más pequeños.

40 Los métodos y dispositivo de la invención resultan útiles en varios contextos clínicos. En primer lugar, para medir las saturaciones de oxígeno de la sangre venosa central y de la sangre venosa mixta. Lo anterior permite evaluar no invasivamente la suficiencia del suministro de oxígeno a los tejidos en todo el cuerpo. En segundo lugar, la medición de la saturación de oxígeno de la sangre que riega una parte particular del cuerpo, tal como el cerebro, mediante la monitorización de las saturaciones sanguíneas de las venas yugulares internas. Lo anterior permite evaluar no invasivamente la suficiencia del suministro de oxígeno a esa región del cuerpo. Una aplicación adicional es la medición de la saturación de oxígeno de la sangre arterial central. Lo anterior permite monitorizar las saturaciones de oxígeno arterial en condiciones en las que el flujo sanguíneo a los tejidos superficiales, tales como la piel, puede ser reducidas, de manera que no puede obtenerse una señal fiable mediante los métodos tradicionales de oximetría de pulso.

45 Por lo tanto, resulta posible, utilizando los métodos y dispositivos de la invención, evaluar la suficiencia del suministro de oxígeno a todo el cuerpo de un paciente humano o animal, lo que resultará importante por ejemplo en la monitorización de pacientes en estado crítico o potencialmente inestables, en la monitorización antes, durante y después de procedimientos quirúrgicos, en la monitorización durante y después de un paro cardíaco, en la monitorización durante el ejercicio o en ensayos de estrés cardíaco para detectar disfunciones cardíacas o respiratorias, en pruebas de esfuerzo en seres humanos o animales para documentar la carga de esfuerzo a la que se alcanza el umbral anaeróbico y en la automonitorización de la función cardíaca por atletas y escaladores a gran altitud, en pilotos de naves no presurizadas y en personas expuestas a entornos pobres en oxígeno.

60 La invención permite además una evaluación de la suficiencia del suministro de oxígeno al cerebro, mediante la monitorización de la saturación de oxígeno en una o ambas venas yugulares internas. Esta aplicación está indicada

en pacientes en los que el flujo de sangre al cerebro puede resultar insuficiente, tal como cualquier forma de lesión cerebral aguda, después de procedimientos neuroquirúrgicos, después de operaciones o procedimientos en vasos sanguíneos que riegan el cerebro, tales como la aorta, carótidas, y arterias cerebrales, cerebelares y cerebrales.

5 Además de la medición de la saturación de oxígeno de sangre venosa central y venosa mixta, esta técnica transcutánea puede utilizarse para medir la saturación de oxígeno de sangre arterial central. En algunas situaciones clínicas resulta difícil obtener un registro de oximetría de pulso superficial debido a un suministro sanguíneo defectuoso a los tejidos periféricos<sup>6</sup>. Entre estas situaciones se incluyen un gasto cardiaco bajo (tal como en el paro cardiaco o el shock), la sepsis (resultante de un bloqueo periférico del flujo sanguíneo), enfermedad vascular periférica y exposición a un entorno frío. En tales situaciones, la medición de la saturación de oxígeno en sangre arterial central utilizando la presente invención ofrecerá una ayuda valiosa en la gestión del paciente. Esta técnica permite la medición de la saturación de oxígeno sanguíneo en estructuras vasculares profundas centrales que contienen sangre arterial, tal como la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y las carótidas, y en arterias vertebrales, subclavias, braquiocefálicas, femorales y aórticas.

15 Una característica importante de la presente invención se refiere a la dependencia en el carácter pletismográfico de la estructura vascular de interés detectado mediante la técnica oximétrica. La señal pulsátil (o registro pletismográfico) de una estructura vascular refleja los cambios temporales en el flujo sanguíneo a través de la estructura vascular profunda de interés. Debido a que el flujo sanguíneo a través de las estructuras vasculares profundas presenta rasgos característicos, el registro pletismográfico también refleja estos rasgos característicos y, por lo tanto, puede utilizarse para identificar que la señal es producida por la estructura vascular profunda particular de interés. Los rasgos característicos de un registro pletismográfico de una estructura vascular profunda pueden utilizarse, por lo tanto, para eliminar mediante filtración otras señales pulsátiles producidas por otros cromóforos interfirientes, tales como los vasos sanguíneos pequeños en tejidos circundantes. Esta contribución de estas otras señales pulsátiles interfirientes también puede evaluarse mediante oximetría de pulso convencional.

Otro aspecto de la invención que permite utilizar la oximetría para monitorizar la saturación de oxígeno sanguíneo en estructuras vasculares profundas, donde ello no se ha considerado posible en el pasado, se refiere al volumen relativamente elevado de sangre en vasos sanguíneos grandes profundos que resulta en una absorción de la luz relativamente elevada en comparación con el volumen sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños de la piel y tejidos circundantes. Esta diferencia de volumen sanguíneo proporciona un medio adicional de eliminar eficazmente mediante filtración las señales producidas por cromóforos interfirientes, tales como vasos sanguíneos pequeños en tejidos circundantes.

35 La presente invención permite la determinación de la saturación de oxígeno sanguínea en estructuras vasculares profundas de una manera no invasiva. Lo anterior significa que no existe necesidad de un muestreo directo de sangre ni resulta necesaria la inserción de cualquier forma de línea central u otro tipo de sonda en el paciente, en el interior o contiguamente a estructuras vasculares (tal como dentro del tracto gastrointestinal en proximidad de una estructura vascular). En efecto, la presente invención puede llevarse a cabo convenientemente aplicando los elementos emisor y receptor de un dispositivo de oximetría óptica sobre la piel del paciente sobre la estructura vascular profunda de interés. Entre las estructuras vasculares profundas en las que puede determinarse la saturación de oxígeno sanguíneo se incluyen las que contienen sangre venosa central, tales como la vena yugular interna, la vena femoral, la vena braquiocefálica, la vena cava inferior, la vena cava superior y la aurícula derecha, aquellas que contienen sangre venosa mixta, tales como el ventrículo derecho y la arteria pulmonar (regiones central y periférica) y aquellas que contienen sangre arterial central, tales como la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo, la arteria carótida, la arteria vertebral, la arteria subclavia, la arteria braquiocefálica, la arteria femoral y la aorta.

50 El ventrículo derecho presenta varias características que lo hacen muy adecuado para la monitorización. En primer lugar, es una cámara pulsátil del corazón; por lo tanto, la absorbancia de la luz variará con el ciclo cardiaco. La absorbancia máxima se produce durante la diástole (el punto del ciclo cardiaco en el que el ventrículo derecho se llena de sangre). Esta característica proporciona un método para eliminar mediante filtración la absorbancia por sangre arterial y venosa en tejidos superficiales y por cromóforos no pulsátiles, tales como la piel y músculo. En segundo lugar, el ventrículo derecho al final de la diástole es un absorbedor significativo de la luz: en este punto del ciclo cardiaco contiene aproximadamente 100 a 200 ml de sangre. Ello excede el volumen de sangre en los tejidos suprayacentes (que también atraviesa la luz) en un factor de por lo menos 10. La proporción de absorbancia relativa de las dos longitudes de onda de la luz durante la diástole del ventrículo derecho seguidamente puede utilizarse para derivar la saturación de oxígeno sanguíneo en el ventrículo derecho.

60 En la puesta en práctica de los métodos de la presente invención resulta posible utilizar dispositivos de oximetría de pulso convencionales modificados, tales como, por ejemplo, los descritos en la obra Pulse Oximetry de John TB Moyle<sup>7</sup>. Para el funcionamiento óptimo resultan preferentes varias modificaciones. Entre las modificaciones que pueden optimizar la señal se incluyen la utilización de láseres en lugar de diodos emisores de luz para proporcionar las fuentes de luz, incrementar la distancia entre el emisor de luz y los sensores receptores de luz, utilizar el registro pletismográfico para identificar que la señal se produce en la estructura vascular profunda de interés, utilizar el registro pletismográfico para eliminar mediante filtración las señales que producen otros cromóforos interfirientes, utilizar la señal producida por el volumen relativamente elevado de sangre en las estructuras vasculares profundas (en relación

a los vasos sanguíneos pequeños en tejidos superficiales) para eliminar mediante filtración las señales producidas por vasos sanguíneos superficiales pequeños que pueden actuar como cromóforos interfirientes, la recalibración de las señales de absorción para mejorar la precisión de la oximetría de la sangre desoxigenada, en lugar de la sangre oxigenada utilizada tradicionalmente, y la modificación de la fórmula utilizada para estimar la longitud del camino de los fotones a fin de reflejar la longitud del camino fotónico requerida para alcanzar las estructuras vasculares profundas.

Tal como se muestra en la fig. 1, los dispositivos (1) especialmente útiles en la presente invención presentan varios componentes básicos, tales como una unidad central de procesamiento (2), una pantalla (5) (para informar de alguna manera la información pletismográfica y/o de saturación del oxígeno) y elementos emisor (3) y receptor (4) que emiten y detectan, respectivamente, la luz roja e infrarroja. La pantalla (5) puede adoptar la forma, por ejemplo, de una impresora que produce un escaneo en papel de saturación de oxígeno y registro pletismográfico, una pantalla de tipo vídeo (tal como una pantalla de rayos catódicos, de plasma o de cristal líquido) o incluso un dispositivo que produzca una salida audible de la información necesaria. Naturalmente, durante la utilización los diversos componentes del dispositivo (1) están conectados físicamente, tal como mediante cables (6) o cable de fibra óptica o utilizando tecnologías inalámbricas convencionales. La unidad central de procesamiento (2) recibe de los elementos emisor (3) y receptor (4) información respecto a la luz emitida y recibida, a partir de la que es capaz de hacer corresponder el carácter pletismográfico del cuerpo que se está monitorizando con el carácter pletismográfico conocido de la estructura vascular profunda de interés, y es capaz de calcular la saturación de oxígeno a partir de la información sobre la luz emitida y recibida que se le ha transmitido, por ejemplo mediante la utilización de una relación derivada clínicamente de saturación de oxígeno en la estructura particular de interés para una clase o grupo particular de pacientes, tal como se indica más adelante. Haciendo corresponder el carácter pletismográfico con un ideal y proporcionando retroalimentación al operador mediante la pantalla (5) sobre ello, el operador puede garantizar la localización óptima de los elementos emisor (3) y receptor (4) en proximidad a la estructura de interés (es decir, sobre la piel en la región de la estructura que permite la penetración de la luz entre el elemento emisor / receptor y la sangre dentro de la estructura de interés), tal como se ilustra esquemáticamente en la fig. 2.

En una realización, se utiliza una fibra óptica para generar un haz de luz de la sonda (el emisor) en combinación con una pareja de fuentes remotas a un accesorio situado en contacto con la piel sobre, por ejemplo, el ventrículo derecho del paciente. El accesorio contiene además una segunda fibra óptica que se utiliza para recoger la luz reflejada (el detector) procedente de los tejidos internos y la sangre. Las fibras ópticas se proporcionan con óptica de colimación adecuada para dirigir el haz generado y recoger selectivamente la luz reflejada a lo largo de direcciones preferentes. Las fibras ópticas preferentemente presentan una montura ajustable de manera que las direcciones de generación y muestreo pueden modificarse para adaptarse a diferentes morfologías del paciente, cumpliendo de esta manera los requisitos de diferente tamaño, forma, estructura ósea, músculo y contenido graso del tórax del paciente. La luz reflejada se analiza espectralmente y es convertida en una señal eléctrica por un fotodetector. Las geometrías ópticas de generación y recolección de la luz, fuentes de luz y tipos de fotodetector pueden ajustarse para proporcionar resultados óptimos. Las señales procedentes de fuentes diferentes de la estructura vascular de interés se eliminan mediante una combinación de filtración espacial, procesamiento matemático y algoritmos de análisis por ordenador.

Generalmente se utilizan dos longitudes de onda de la luz en la oximetría de pulso, una en la banda roja (entre aproximadamente 620 nm y aproximadamente 750 nm, aunque habitualmente en el intervalo de aproximadamente 640 nm a 680 nm, más habitualmente de aproximadamente 660 nm) y una en la banda infrarroja (entre aproximadamente 750 nm y aproximadamente 1 µm, aunque habitualmente entre aproximadamente 900 nm y 960 nm, aunque con frecuencia, 905 nm, 910 nm o 940 nm). La luz es absorbida por la hemoglobina en la sangre. La desoxihemoglobina (Hb) absorbe más de la banda roja, mientras que la oxihemoglobina absorbe más de la banda infrarroja. En la oximetría de pulso, la luz se transmite en primer lugar a través de los tejidos y a continuación la intensidad de la luz transmitida (reflejada) es medida por el fotodetector. El oxímetro de pulso determina el componente AC (pulsátil) de la absorbancia en cada longitud de onda y se determina la cantidad de componentes AC del rojo e infrarrojo, que son indicativos de la concentración de moléculas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en la sangre. La proporción de dichas moléculas indica la saturación total de oxígeno de la hemoglobina.

El principio de funcionamiento de los presentes métodos se representa gráficamente en la fig. 3. Tal como puede observarse en la fig. 3(a), la absorbancia relativa de luz en la estructura vascular (en este caso, el ventrículo derecho) se incrementa a medida que el ventrículo derecho se llena con sangre durante la diástole. La fig. 3(b) muestra que la absorbancia relativa de luz roja es mayor cuando la sangre en la estructura vascular presenta una saturación de oxígeno más baja, y la fig. 3(c) muestra que la absorbancia relativa de luz infrarroja es más baja cuando la sangre en la estructura vascular presenta una saturación de oxígeno más baja. La proporción de absorbancia de dos o más longitudes de onda de luz, en particular en el caso del ventrículo derecho durante la diástole, se utiliza para derivar la saturación de oxígeno de la sangre dentro de la estructura vascular. La fig. 3 muestra el carácter pletismográfico que es particular del ventrículo derecho y que se utiliza para discriminar entre la señal derivada del ventrículo derecho y de otras estructuras vasculares, para posicionar óptimamente de esta manera los elementos emisor y detector.

En el caso de la utilización de la oximetría de pulso en los métodos de la presente invención para determinar los niveles de saturación de oxígeno sanguíneo dentro de las estructuras vasculares profundas, pueden llevarse a cabo estudios clínicos en una población de pacientes para determinar la relación entre la saturación de oxígeno aparente determinada mediante oximetría de pulso para la estructura vascular profunda y la saturación de oxígeno real en el

vaso según se determina mediante un método analítico (p.ej., mediante la utilización de un analizador de oxígeno en sangre). En vista de estos conocimientos, el dispositivo puede calibrarse y puede obtenerse no invasivamente la cuantificación de la saturación de oxígeno en un vaso profundo particular para un paciente particular. Al determinar la calibración apropiada resulta útil considerar no sólo la estructura vascular profunda de interés, sino también la edad, altura, peso y/o condición médica general del paciente. De esta manera, la relación en la que uno se basa puede ser específica para la estructura de interés en pacientes de estatura y condición similar.

A continuación, se describe la presente invención haciendo referencia a los ejemplos no limitativos siguientes.

#### EJEMPLO 1

##### Determinación de la saturación de oxígeno en la sangre en estructuras vasculares profundas de pacientes humanos

Un método no invasivo de evaluación de la saturación de oxígeno sanguíneo en venas centrales y sangre venosa mixta en el ventrículo derecho o la arteria pulmonar podría presentar una gran utilidad clínica en la documentación de la suficiencia del suministro de oxígeno en pacientes potencialmente inestables y en estado crítico.

Estudios anteriores han demostrado que la luz puede penetrar varios centímetros en los tejidos corporales<sup>3</sup>. Sin embargo, anteriormente no se ha demostrado que las técnicas de oximetría puedan utilizarse para obtener fiablemente lecturas de saturación de oxígeno de la sangre en estructuras vasculares profundas. El presente inventor ha investigado un nuevo método transcutáneo no invasivo para medir las saturaciones de oxígeno de sangre venosa central, venosa mixta y arterial central mediante la aplicación de un dispositivo de oximetría de luz sobre la piel sobre vasos sanguíneos grandes y cámaras cardíacas que transportan estos tipos de sangre.

##### *Métodos*

Se evaluó la distancia en centímetros entre la piel y las estructuras vasculares profundas en una serie de escaneos de tomografía computarizada (TC) de 6 pacientes en posición supina.

##### *Resultados*

Se determinaron las distancias medias (cm) siguientes entre la superficie de la piel y las estructuras vasculares profundas subyacentes a partir del análisis de los escaneos de TC.

- Arteria pulmonar  $4,3 \pm 1,0$  (media y desviación estándar)
- Ventrículo derecho  $3,5 \pm 0,8$
- Ventrículo izquierdo  $4,0 \pm 1,3$
- Aurícula derecha  $5,9 \pm 1,5$
- Vena braquiocefálica izquierda  $4,0 \pm 1,0$
- Vena cava superior  $6,2 \pm 1,5$
- Vena braquiocefálica derecha  $4,5 \pm 1,6$
- Arteria braquiocefálica derecha  $4,8 \pm 2,1$
- Las arterias carótidas y las venas yugulares internas en todos los casos se encontraban a menos de 3 cm de la superficie de la piel.

Se muestran escaneos de TC de ejemplo en las figs. 4 a 8.

##### Comentario

Se demostró que las estructuras vasculares profundas en cuello y tórax se encontraban a menos de 7 cm de la superficie de la piel.

#### EJEMPLO 2

##### Carácter del registro pletismográfico y nivel sanguíneo de saturación de oxígeno

##### *Métodos*

Se llevó a cabo un estudio clínico en 8 pacientes ventilados en estado crítico. Todos los pacientes presentaban una línea central colocada en la vena cava superior. Se utilizó oximetría de pulso transcutánea según la invención para evaluar la saturación de oxígeno de la sangre venosa que pasaba por las estructuras vasculares profundas, incluyendo la vena yugular interna, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Se evaluó además la saturación de sangre en las estructuras vasculares arteriales centrales, incluyendo la aorta y el ventrículo izquierdo.

Los elementos emisor de luz y receptor de luz de un dispositivo oxímetro de pulso (sensor de oxígeno para adultos OxiMax de Nellcor incorporado en un módulo oxímetro de pulso de un monitor de cuidados críticos de Hewlett Packard) se colocaron separados por 2 a 8 cm sobre la piel sobre la estructura vascular de interés.

El inventor investigó además si el registro pletismográfico obtenido era consistente con la señal producida desde la estructura vascular profunda de interés. La naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo a través de cada una de las estructuras vasculares profundas presenta determinadas características peculiares de cada una. El inventor planteó la hipótesis de que el registro pletismográfico podría reflejar estas características.

Se documentó el registro pletismográfico y la saturación de oxígeno en la sangre. En pacientes en los que se había obtenido un registro pletismográfico razonable, se analizó la sangre en la vena cava superior en un aparato de gases sanguíneos a fin de determinar la saturación de oxígeno en dichos pacientes en los que también se habían obtenido registros pletismográficos ejemplares.

#### *Resultados*

En la vena yugular interna, el inventor determinó que el registro pletismográfico era consistente con la señal esperada producida desde la vena yugular interna en 5 de los 8 pacientes estudiados. El registro pletismográfico de estos 5 pacientes demostró las ondas «a» y «v» características del registro de presión venosa central (fig. 9). El nivel de saturación de oxígeno era bajo y era consistente con el nivel esperado de la sangre en una vena central.

Para los 5 pacientes en los que se había obtenido un registro pletismográfico de la vena yugular interna fiable, se aspiró sangre de la línea central en la vena cava superior y se midieron las saturaciones de gases sanguíneos. Se identificó una relación lineal entre el oxímetro de pulso y las saturaciones de oxígeno determinadas a partir de los gases sanguíneos (fig. 10). El coeficiente de correlación ( $R^2$ ) era de 0,4.

El registro pletismográfico era consistente con la señal producida desde el ventrículo derecho en 2 de los 8 pacientes estudiados. Durante la diástole se incrementaba la señal; esto es consistente con el llenado diastólico con sangre del ventrículo derecho. Durante la sístole, la señal se reducía; esto es consistente con el vaciado de sangre del ventrículo (fig. 11). Por lo tanto, la señal era la inversa del registro pletismográfico de dedo. Además, el nivel de saturación era bajo y, por lo tanto, consistente con la señal producida desde la sangre venosa mixta (valor medio de 45%).

El registro pletismográfico era consistente con la señal producida por sangre en la arteria pulmonar en 2 de los 8 pacientes estudiados. La onda sistólica precedía a la onda sistólica de dedo (consistentemente con una fuente vascular central de la señal). Además, era evidente una escotadura dicrótica (fig. 12). Finalmente, el nivel de saturación de oxígeno era bajo y, por lo tanto, consistente con la señal producida desde sangre venosa mixta (55%).

El registro pletismográfico era consistente con la señal producida por sangre en la aorta ascendente en 4 de los 8 pacientes estudiados. La onda sistólica precedía a la onda sistólica de frente (consistentemente con una fuente vascular central de la señal). Además, la forma de onda era más estrecha (fig. 13).

#### *Comentario*

Se demostró que la luz puede alcanzar estructuras vasculares profundas y que la señal de retorno puede utilizarse para obtener una medida de la saturación de oxígeno en la sangre dentro de la estructura de interés.

Se demostró además una relación lineal entre la oximetría de pulso de la vena yugular interna y los niveles de saturación de gases sanguíneos en la vena cava superior, indicando que, con calibración, puede obtenerse una cuantificación precisa de la saturación de oxígeno en las estructuras vasculares profundas.

Por lo menos en algunos pacientes, la naturaleza del registro pletismográfico reflejaba los cambios temporales en el flujo sanguíneo a través de estas estructuras vasculares profundas. Por lo tanto, el carácter del registro era peculiar de cada una de estas estructuras vasculares profundas. El carácter distintivo del registro pletismográfico de cada estructura puede utilizarse, por lo tanto, para identificar que las señales producidas desde la estructura vascular profunda apropiada (y para permitir, de esta manera, la localización óptima de los elementos emisor y receptor en proximidad de la estructura de interés) y puede utilizarse además para eliminar mediante filtración las señales producidas desde otros cromóforos interfirientes, tales como los presentes en vasos sanguíneos pequeños y otros tejidos circundantes.

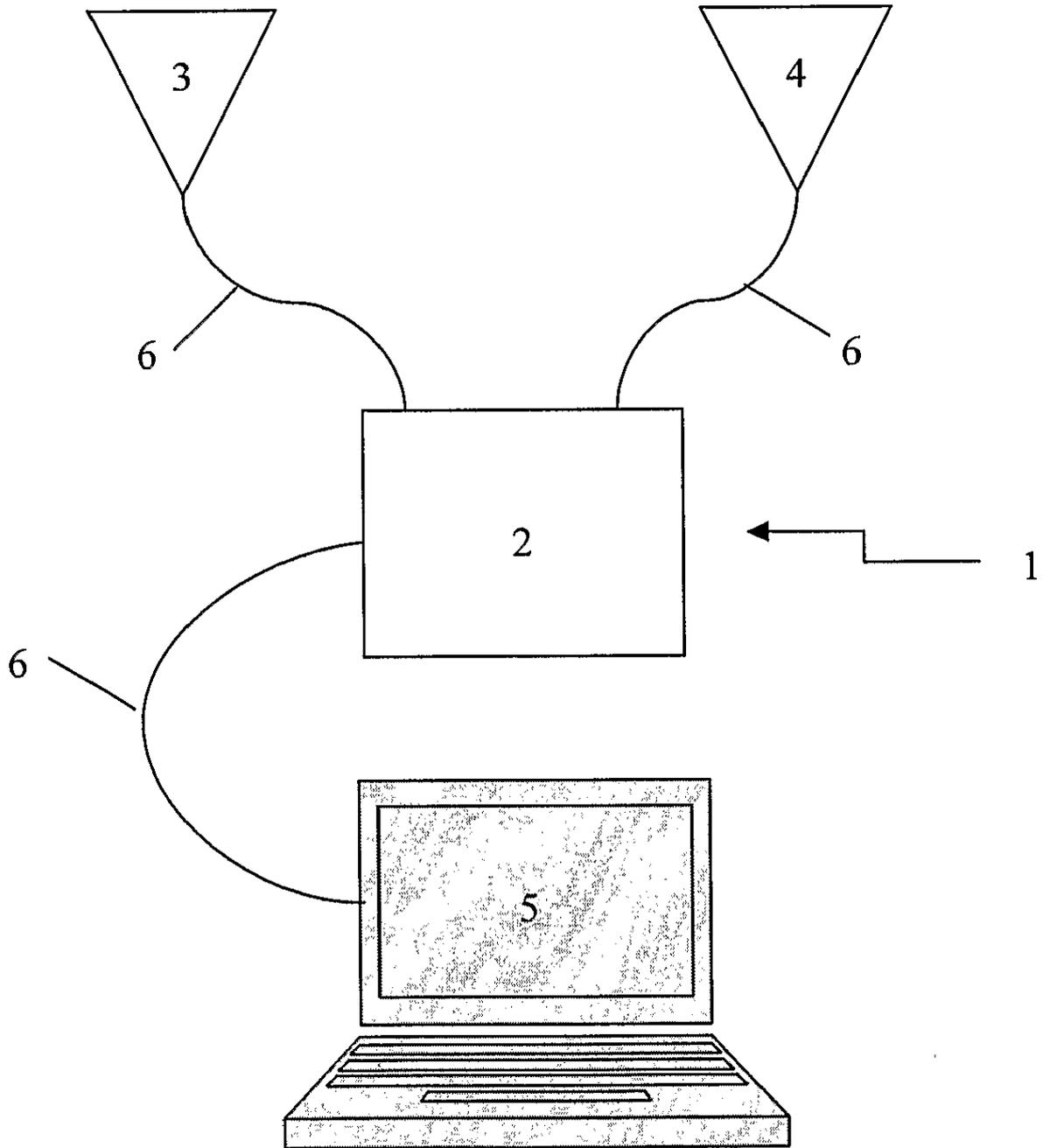
#### REFERENCIAS:

- 1 Rivers E, Nguyen B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377
- 2 Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. Curr Opin Crit Care 2006; 12:263-268

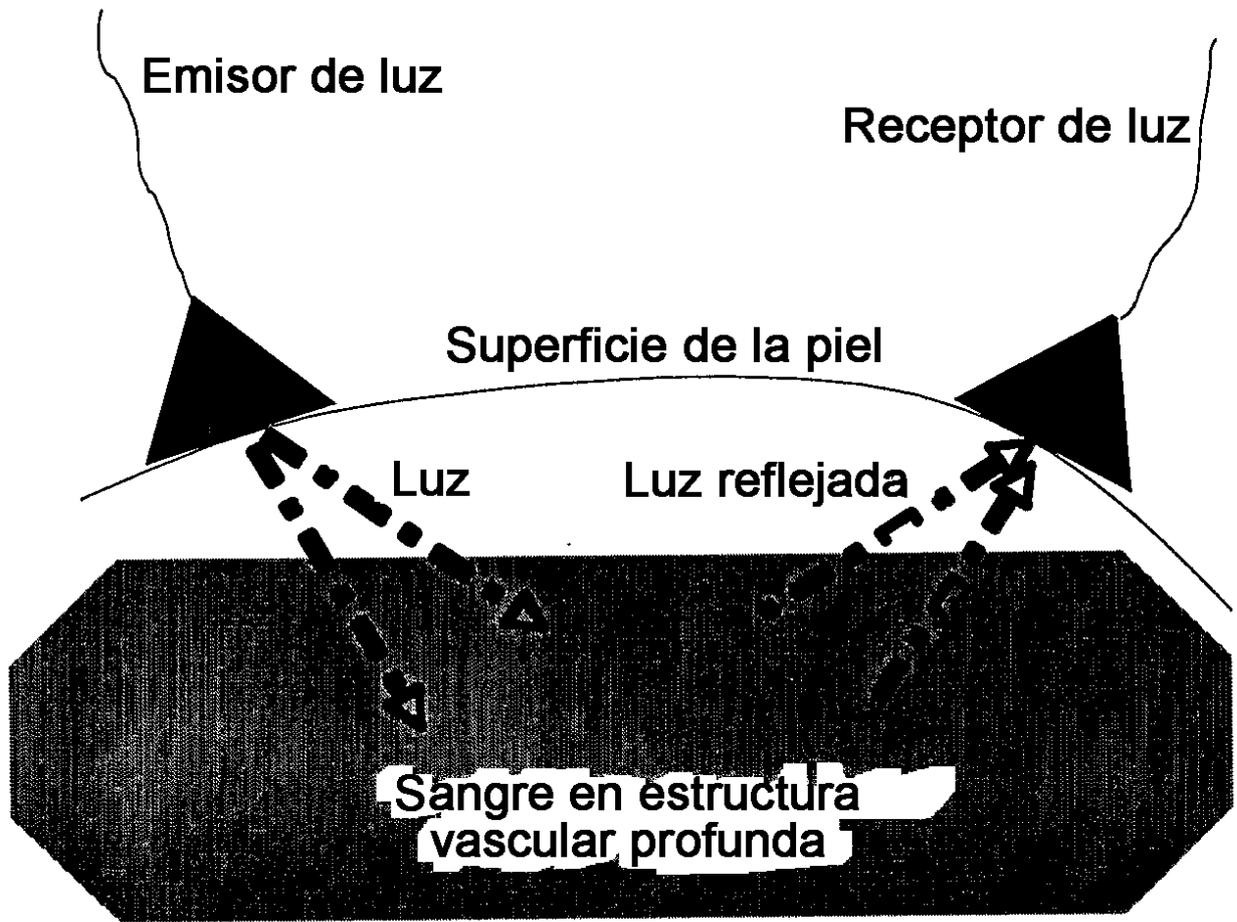
- 3 Vintzileos AM, Nioka S, et al. Transabdominal fetal pulse oximetry with near-infrared spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:129-133
- 4 Wei W, Zhu Z, et al. A pilot study of continuous transtracheal mixed venous oxygen saturation monitoring. *Anesth Analg* 2005; 101:440-443, table of contents
- 5 5 Margreiter J, Keller C, et al. The feasibility of transesophageal echocardiograph-guided right and left ventricular oximetry in hemodynamically stable patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2002; 94:794-798, table of contents
- 6 Keller C, Brimacombe J, et al. A pilot study of pharyngeal pulse oximetry with the laryngeal mask airway: a comparison with finger oximetry and arterial saturation measurements in healthy anesthetized patients. *Anesth Analg* 2000; 90:440-444
- 10 7 Pulse Oximetry (Second Edition). John TB Moyle. BMJ Books 2002, BMA House, London.

REIVINDICACIONES

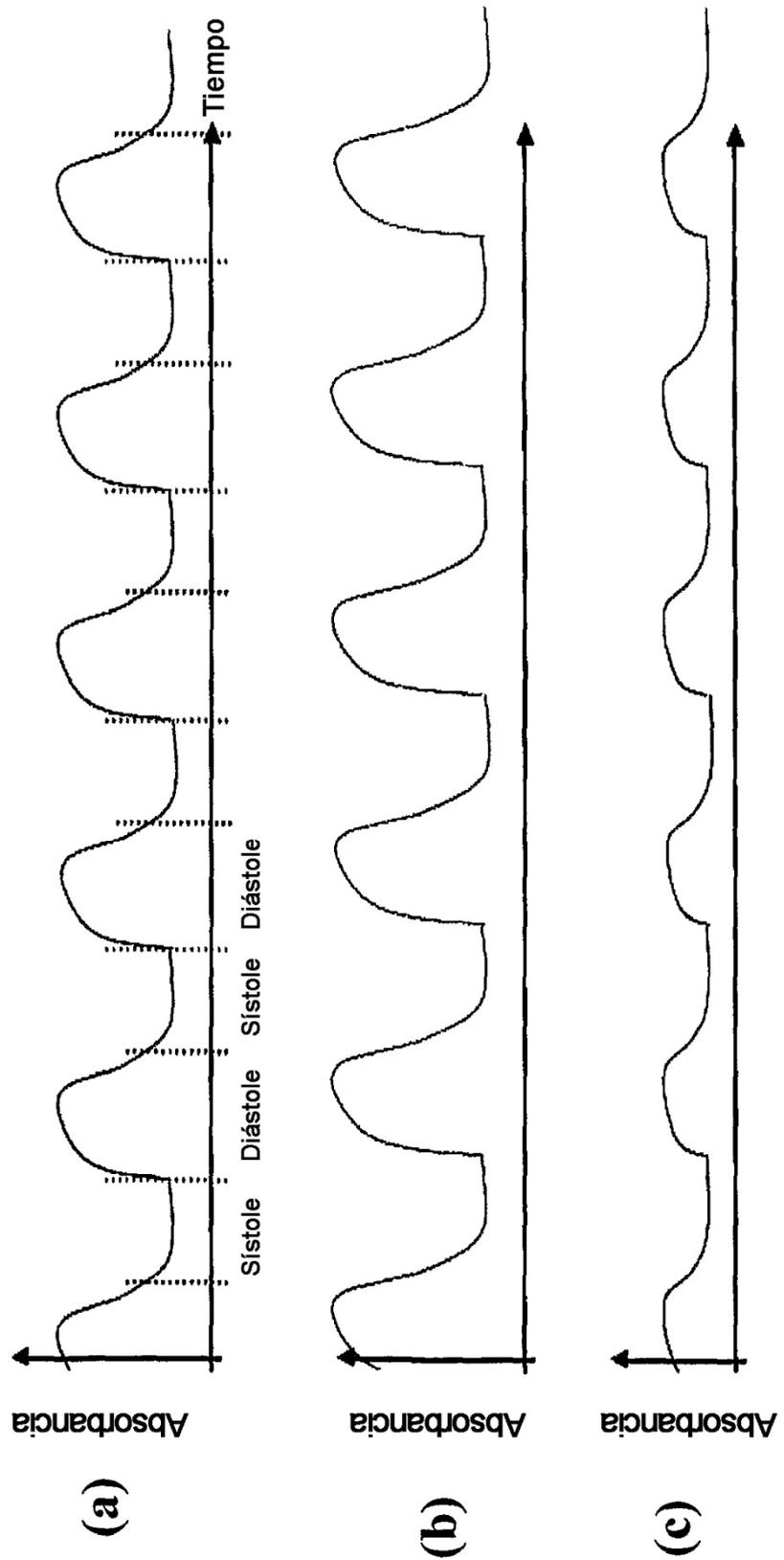
1. Dispositivo de oximetría (1) que comprende una unidad central de procesamiento (2), una pantalla (5) y elementos emisor (3) y receptor (4) adaptados para la aplicación liberable en la piel humana, la totalidad de los cuales se encuentra conectada operablemente durante la utilización, estando equipados los elementos emisores (3) para emitir luz de longitudes de onda tanto roja como infrarroja y estando adaptados los elementos receptores (4) para detectar dicha luz, transmitiendo la información relativa a los niveles de la luz emitida y recibida a dicha unidad central de procesamiento (2); caracterizado por que dicha unidad central de procesamiento (2) está adaptada para determinar el posicionamiento óptimo durante la utilización de los elementos emisor (3) y receptor (4) sobre la piel en proximidad de la estructura vascular profunda de interés haciendo corresponder las características pletismográficas derivadas de la información relacionada con los niveles de luz emitida y recibida con características pletismográficas conocidas de una estructura vascular profunda de interés que contiene sangre venosa central o venosa mixta y porque dicha unidad central de procesamiento (2) también es capaz de derivar a partir de la información relativa a los niveles de luz emitida y recibida, una medición de saturación de oxígeno sanguíneo dentro de la estructura vascular profunda de interés y poner a disposición dicha medición en la pantalla (5).
2. Dispositivo de oximetría según la reivindicación 1 configurado de manera que las características pletismográficas de la estructura vascular profunda de interés también pueden ponerse a disposición en la pantalla (5).
3. Dispositivo de oximetría según la reivindicación 1, en el que la conexión operable es física.
4. Dispositivo de oximetría según la reivindicación 1, en el que la conexión operable es inalámbrica.
5. Dispositivo de oximetría según la reivindicación 1, en el que la luz roja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 640 nm y aproximadamente 680 nm.
6. Dispositivo de oximetría según la reivindicación 1, en el que la luz infrarroja presenta una longitud de onda de entre aproximadamente 900 nm y aproximadamente 960 nm.
7. Utilización de un dispositivo de oximetría según la reivindicación 1 para la determinación no invasiva de la saturación de oxígeno de sangre venosa central o venosa mixta dentro de una estructura vascular profunda de un paciente humano que contiene sangre venosa central o venosa mixta.
8. Utilización según la reivindicación 7 para la determinación no invasiva de la saturación de oxígeno de la sangre venosa central.
9. Utilización según la reivindicación 8, en la que la estructura vascular profunda de interés se selecciona de vena yugular interna, vena subclavia, vena femoral, vena braquiocefálica, vena cava inferior, vena cava superior y aurícula derecha.
10. Utilización según la reivindicación 7 para la determinación no invasiva de la saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta.
11. Utilización según la reivindicación 10, en la que la estructura vascular profunda de interés se selecciona de ventrículo derecho y arteria pulmonar.
12. Método para la determinación no invasiva de saturación de oxígeno de sangre venosa central o venosa mixta dentro de una estructura vascular profunda de un paciente humano que contiene sangre venosa central o venosa mixta, caracterizado porque el método comprende localizar sobre la piel del paciente en proximidad de la estructura vascular profunda de interés, elementos emisor (3) y receptor (4) de un dispositivo de oximetría óptica (1), en el que el posicionamiento óptimo de dichos elementos sobre la piel en proximidad de la estructura vascular profunda de interés es determinado por una unidad central de procesamiento, mediante la correspondencia entre un registro pletismográfico obtenido del dispositivo de oximetría (1) y características pletismográficas conocidas de la estructura vascular profunda de interés, y en el que la saturación de oxígeno es determinada por la unidad central de procesamiento a partir de la proporción entre la luz absorbida a diferentes longitudes de onda por la hemoglobina en la sangre dentro de la estructura vascular de interés.



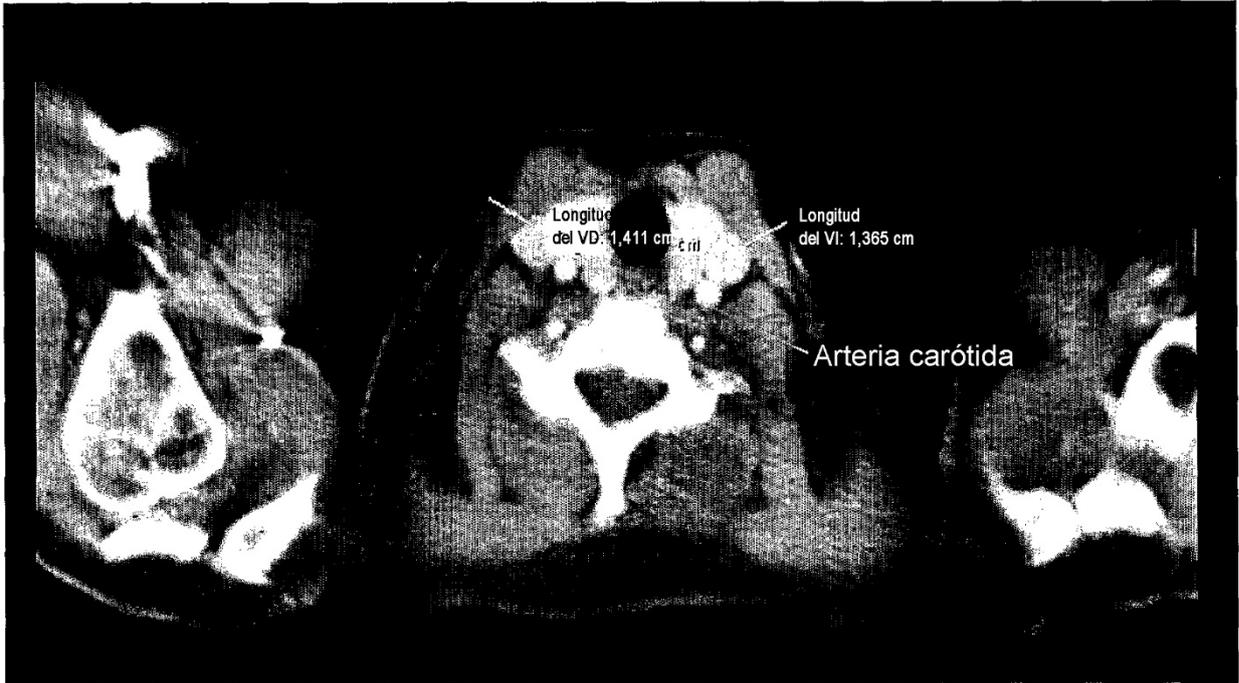
**Fig. 1**



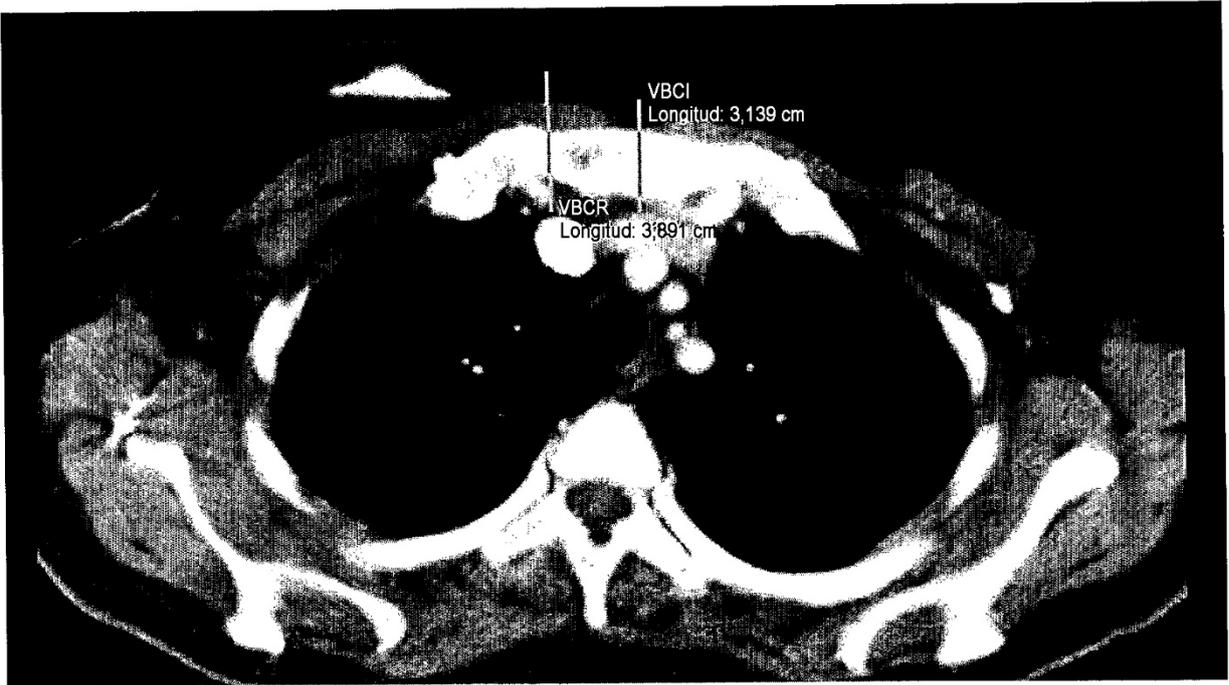
**Fig. 2**



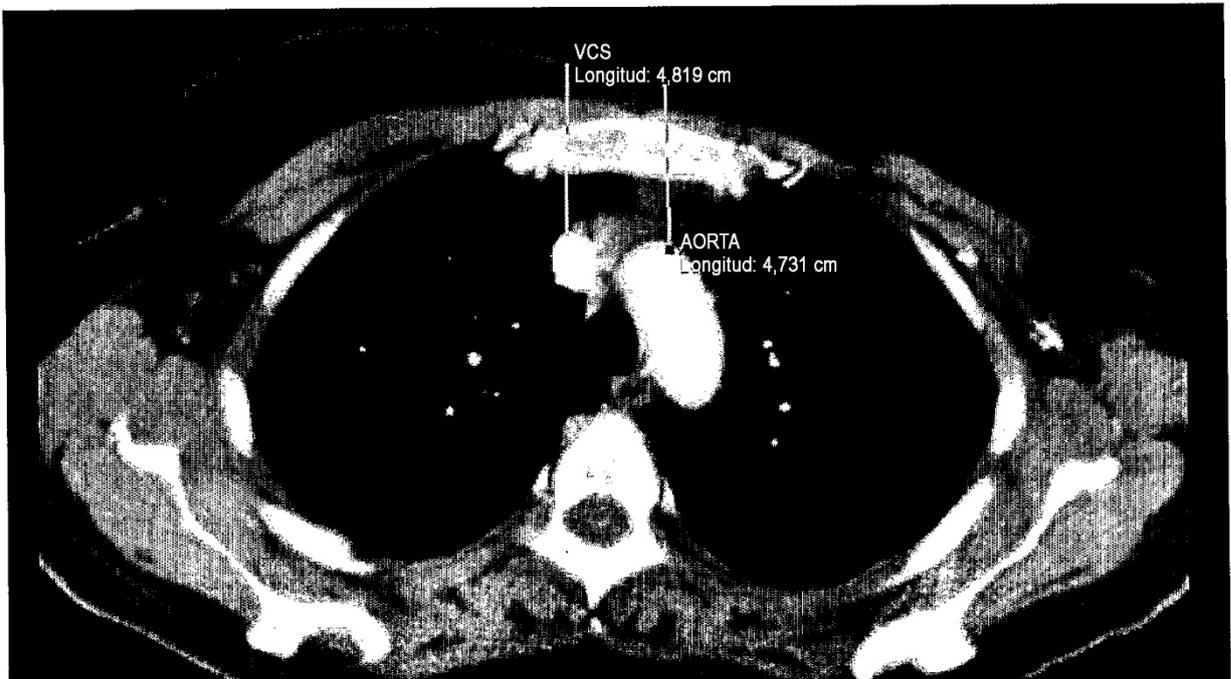
**Fig. 3**



**Fig. 4**



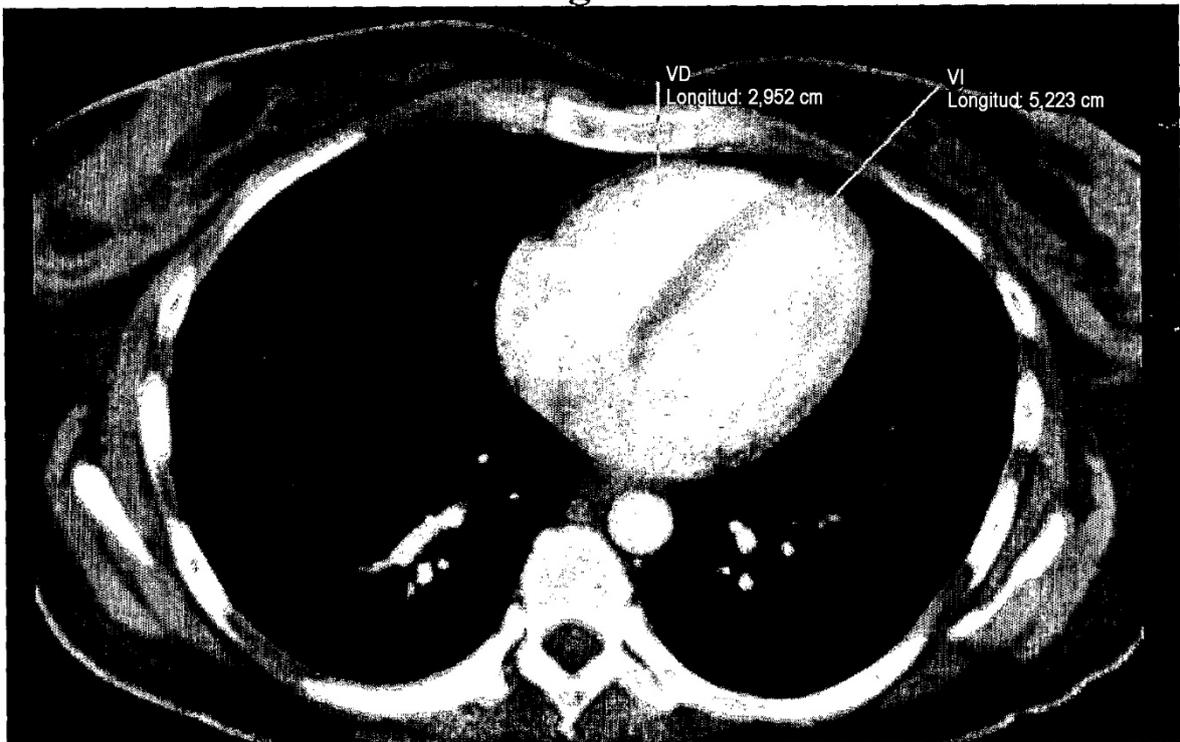
**Fig. 5**



**Fig. 6**



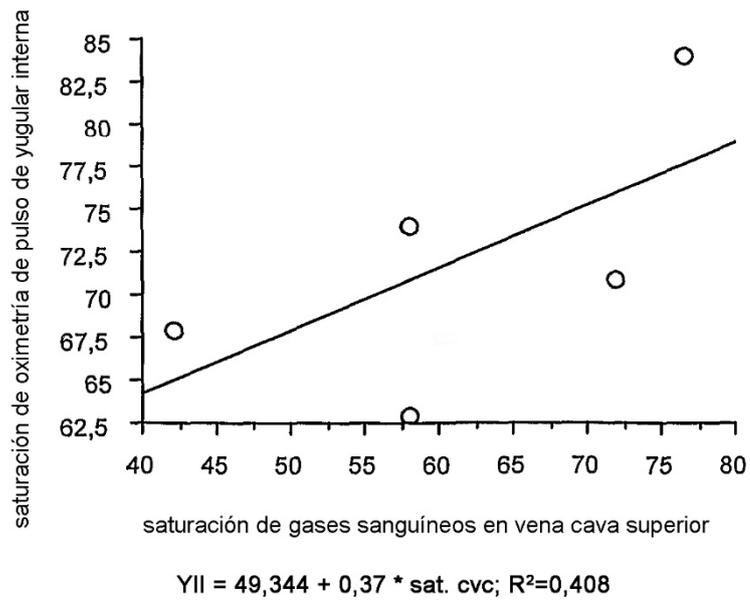
**Fig. 7**



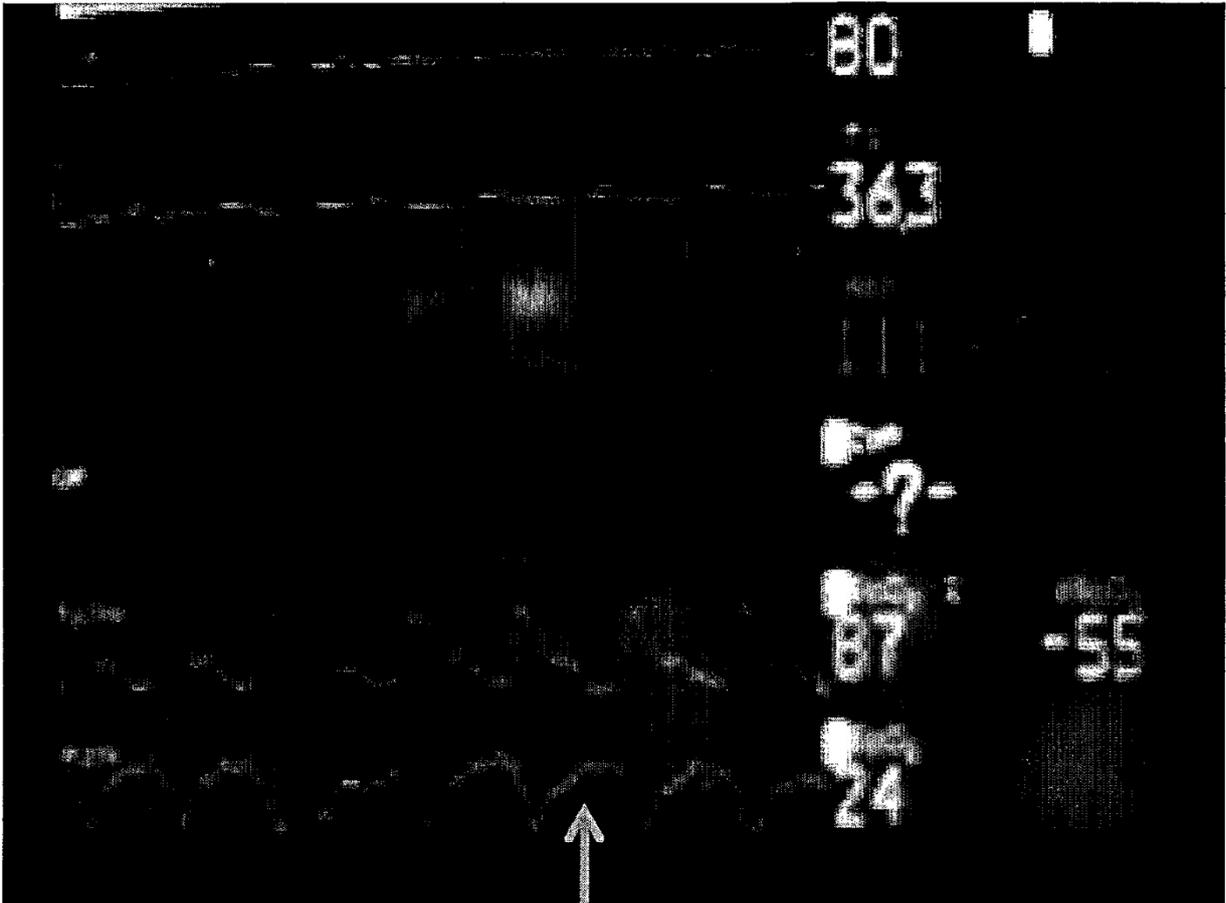
**Fig. 8**



**Fig. 9**

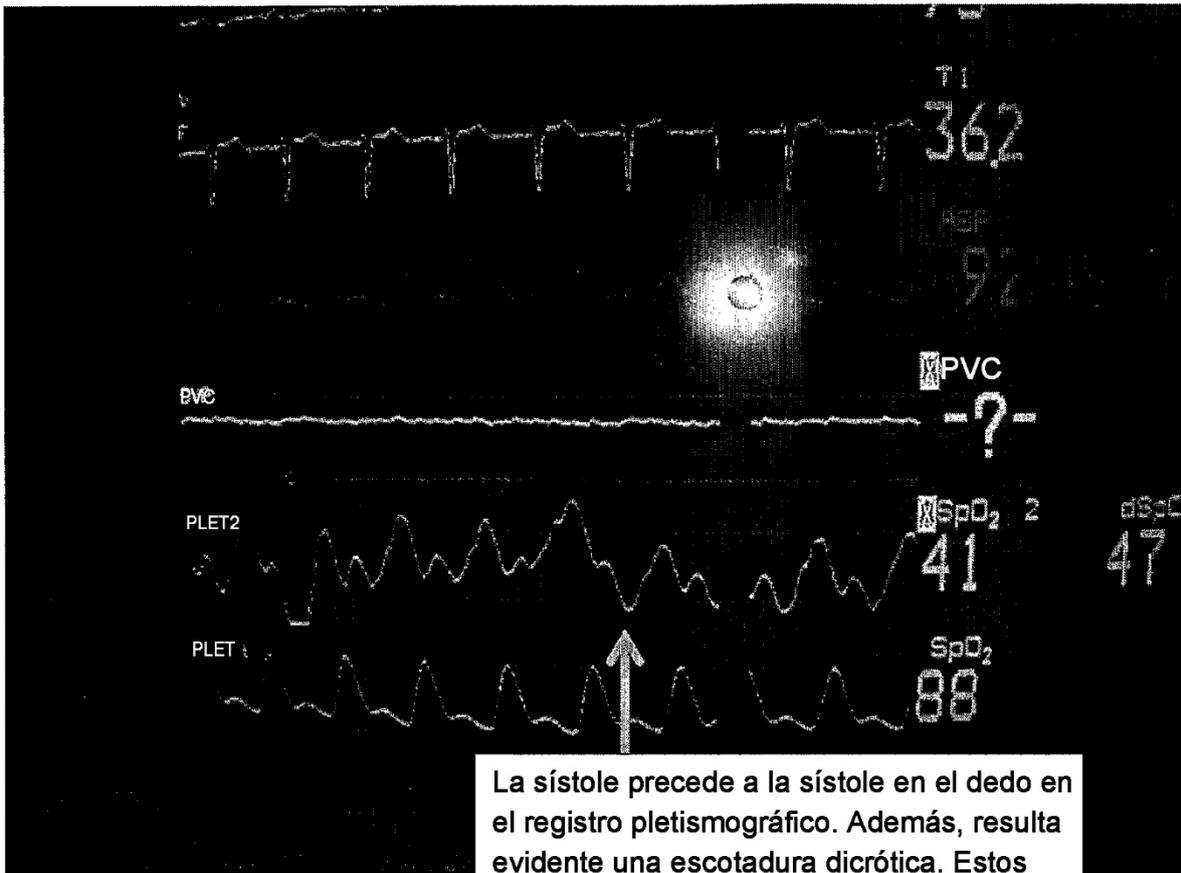


**Fig. 10**



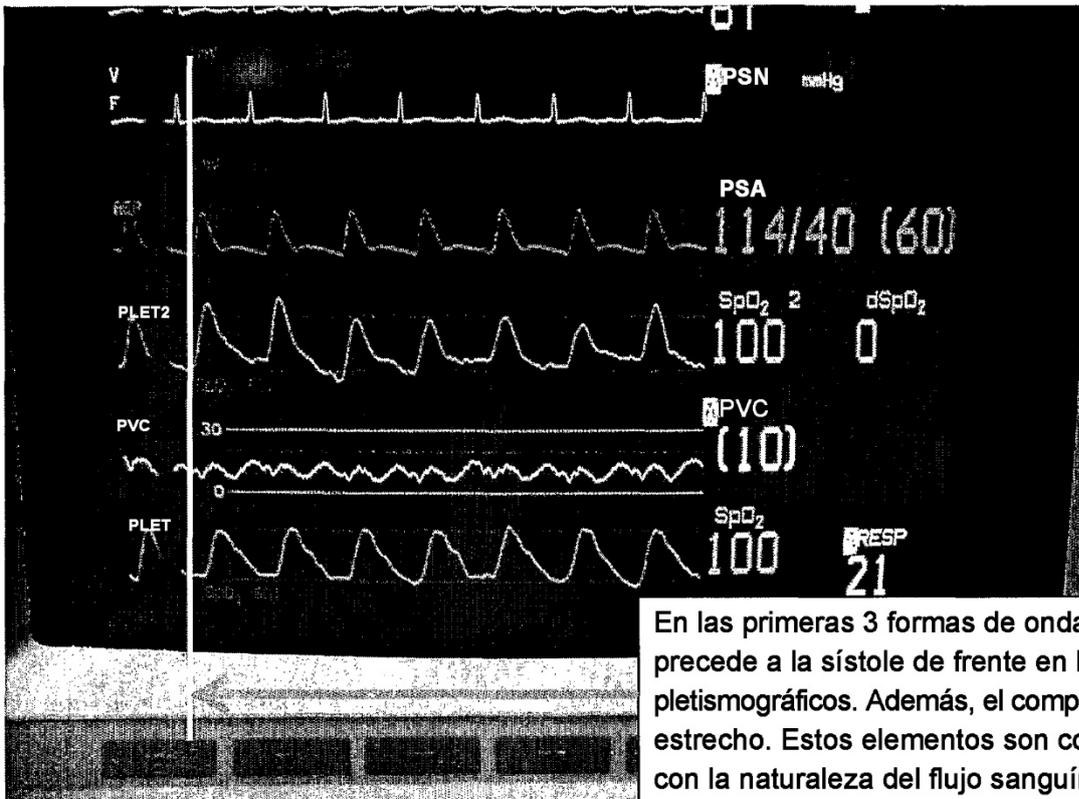
El registro se incrementa durante la diástole y cae durante la sístole. Esto es consistente con la naturaleza del flujo sanguíneo por el ventrículo derecho

**Fig. 11**



La sístole precede a la sístole en el dedo en el registro pletimográfico. Además, resulta evidente una escotadura dicrótica. Estos elementos son consistentes con la naturaleza del flujo sanguíneo por la arteria pulmonar.

**Fig. 12**



En las primeras 3 formas de onda, la sístole precede a la sístole de frente en los registros pletismográficos. Además, el complejo es más estrecho. Estos elementos son consistentes con la naturaleza del flujo sanguíneo por la aorta ascendente.

**Fig. 13**