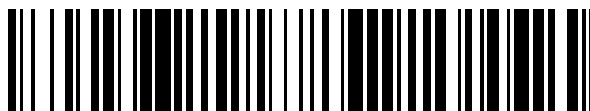


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 038**

51 Int. Cl.:

G16H 50/30 (2008.01)

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2011 PCT/US2011/031832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11127436**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11766842 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2555704**

54 Título: **Visualización de parámetros hemostáticos**

30 Prioridad:

08.04.2010 US 322049 P

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

28.01.2020

73 Titular/es:

**HEMOSONICS, LLC (100.0%)
310 4th Street NE, Suite 104
Charlottesville, Virginia 22902, US**

72 Inventor/es:

**VIOLA, FRANCESCO;
WALKER, WILLIAM F.;
BROWNE, GREGORY V.;
LOOKER, ADAM;
ROY, BRYAN y
HANSEN, BJARNE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 739 038 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

Visualización de parámetros hemostáticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a visualizaciones para parámetros fisiológicos y, más particularmente, visualizaciones con interfaces gráficas de usuario (GUI) para presentar de manera intuitiva parámetros fisiológicos para uso e interpretación fácil por parte del personal del cuidado de la salud.

Antecedentes

10 Se requiere la formación de un coágulo sanguíneo y su disolución sucesiva, conocida como el proceso hemostático, para detener la pérdida de sangre de un vaso lesionado. Este proceso es el resultado de un delicado equilibrio funcional entre los factores de coagulación del plasma (que incluyen fibrinógeno), plaquetas y proteínas fibrinolíticas. Cada uno de estos elementos desempeña una función importante en la activación/desactivación de los otros, y los estímulos apropiados son necesarios para prevenir la pérdida excesiva de sangre sin provocar una trombosis inapropiada, véase Laposata M., et al, *Clinical Hemostasis Handbook*, Year Book Medical Publisher 1989.

15 El proceso hemostático se inicia mediante la activación y posterior adhesión de las plaquetas al sitio de la lesión dentro de la pared del vaso. Las plaquetas activadas reclutan otras plaquetas e interactúan con el fibrinógeno en el plasma sanguíneo a través del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa para formar un tapón de plaquetas que sirve como respuesta inicial para detener la pérdida de sangre. La hemostasia luego continúa con una cascada de reacciones proteolíticas de las proteínas de coagulación de plasma que finalmente forman una red tridimensional de fibrina que fortalece el tapón de plaquetas. Las cadenas de fibrina están entrecruzadas y estabilizadas por el factor plasmático XIIIa (FXIIIa). Las plaquetas también tienen una función central en la regulación del proceso de polimerización de fibrina. La última etapa de la hemostasia (es decir, la fibrinólisis) implica la activación de la proteína plasmática plasmina, que disuelve el coágulo sanguíneo cuando termina su vida útil. Este modelo de hemostasia basado en células refleja estrechamente el proceso fisiológico in vivo, por ejemplo, véase et al., "A cell-based model of hemostasis;" *Thromb. Haemost.* 2001; 85:958-965 y Becker, "Cell- Based Models of Coagulation: A Paradigm in Evolution;" *J. Thromb. Thrombolysis* 2005; 20:65-68.

20

25

Las propiedades mecánicas de los coágulos de sangre tienen implicaciones por su función para detener la pérdida de sangre. Las alteraciones en la estructura del coágulo y sus propiedades mecánicas subyacentes se han relacionado con la enfermedad trombotica y otras patologías que amenazan la vida, véase Weisel, J.W., "Enigmas of Blood Clot Elasticity;" *Science* 2008; 320:456. Recientemente, se demostró que los coágulos de fibrina de los pacientes afectados por la enfermedad arterial coronaria prematura tienen una estructura diferente y una mayor rigidez en comparación con los coágulos de fibrina de los controles sanos emparejados por edad, véase Collet et al, "Altered Fibrin Architecture is Associated with Hypofibrinolysis and Premature Coronary Atherothrombosis;" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26:2567-2573.

30

35 La mecánica de las redes de fibrina se ha estudiado extensivamente a nivel macroscópico, véase Ryan et al., "Structural Origins of Fibrin Clot Rheology;" *Biophys. J.* 1999; 77:2813-2826 y Jen et al., "The Structural Properties and Contractile Force of a Clot;" *Cell Motil.* 1982; 2:445-455. Las propiedades viscoelásticas de las hebras de fibrina individuales también se han investigado por medio de AFM (véase Liu et al., "Fibrin Fibers Have Extraordinary Extensibility and Elasticity;" *Science* 2006; 313:634) y "pinzas ópticas", véase Collet et al., "The elasticity of an individual fibrin fiber in a clot;" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102:9133-9137.

40 La alteración del equilibrio hemostático desempeña una función en la aparición de afecciones potencialmente fatales, tales como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y sangrado excesivo, véase Hoyert et al., "Deaths: preliminary data for 2003", *Natl. Vital Stat. Rep.* 2005; 53:1-48 y Hambleton et al., "Coagulation: Consultative Hemostasis;" *Hematology* 2002; 1:335-352. Estas afecciones representan más del 30% de todas las muertes en el mundo desarrollado. La capacidad de reconocer y cuantificar los defectos del proceso hemostático puede reducir la mortalidad e implementar el tratamiento adecuado.

45

Por lo tanto, se desean mejoras adicionales en la detección y tratamiento de defectos hemostáticos. Se hace referencia a los siguientes documentos de la técnica anterior:

50 • Viola et al, (2009) *Clin. Chim Acta.* 411, 106-113 describe el uso de la sonorometría para evaluar la función de hemostasia al medir los cambios en la viscoelasticidad de la sangre durante la formación del coágulo y la disolución del coágulo y los efectos de los compuestos que alteran los factores de coagulación, plaquetas y factores fibrinolíticos.

• Ganter et al (2008) *Anesth. Analg* 106, 1366-1375 describe la monitorización del punto de atención de la coagulación de sangre mediante la evaluación de las propiedades viscoelásticas utilizando trombelastografía, trombelastometría de rotación y análisis de Sonoclot®.

- El documento US2008/0038828 describe el uso del analizador de hemostasia Thrombelastograph® (TEG®) para monitorizar la hemostasia en tiempo real y permitir la evaluación de las terapias de hemostasia.
- Mauldin et al (enero de 2010) Clin. Chim Acta. 411, 638-644 también describe el uso de la sonometría para evaluar la función de coagulación en sangre completa, proporcionando un rango de referencia de parámetros de coagulación y el efecto de la anticoagulación con heparina.
- El documento US2007/0078631 describe un analizador de muestras que realiza el procesamiento de análisis en un resultado de medición de muestra.
- El documento US6016712 divulga un dispositivo para recibir y procesar una muestra.
- El documento US6232127 divulga el uso de un cartucho de prueba desechable para determinar los parámetros hemostáticos para sangre entera citrada.
- El documento US2010/0154520 divulga un dispositivo de cartucho para un sistema de medición para medir las características viscoelásticas de una muestra de sangre que tiene por lo menos una cavidad de medición y una sonda asociada para probar la muestra.
- Lang et al (2005) Blood Coag. Fibrinol 16, 301-310 describe el uso del analizador de hemostasia de sangre completa Rotem® para evaluar los rangos de referencia de las pruebas en un enfoque multicéntrico.
- Rugeri et al (2006) J. Thromb. Haemolst. 5, 289-295 describe el uso de la trombelastografía de rotación en el diagnóstico de anomalías de coagulación tempranas.
- Schochl et al (2010) Anaesthesia 65, 199-203 describe el uso de la trombelastografía de rotación para guiar el tratamiento de la hemostasia con fibrinógeno y protrombina.
- Vijaya et al (1999) Anesth. Analg 89, 1453-1455 describe el uso de la trombelastografía utilizando ReoPro® para evaluar la contribución independiente del fibrinógeno y las plaquetas a la fuerza de coagulación.
- Gorlinger et al (2008) Rotem® Expert Meeting Working Group, Munich 2007 describe las recomendaciones para utilizar Rotem® en el tratamiento del sangrado perioperatorio en cirugía cardíaca.
- El documento US2003/0073244 describe una herramienta de análisis que incluye un algoritmo operable sobre un parámetro medido indicativo de hemostasia para proporcionar un resultado que puede proporcionar un curso de tratamiento recomendado.
- El documento US5473536 describe un método y un sistema para personalizar la visualización de los parámetros fisiológicos del paciente.
- El documento US4695956 describe un aparato y un método para cuantificar la hemostasia utilizando oscilaciones de un transductor sumergido en una muestra de sangre.
- El documento US2007/0059840 describe el uso de un flotador magnético suspendido en una muestra de sangre y la oscilación electromagnética del flotador con campo magnético que detecta el movimiento del flotador en respuesta a la coagulación de la muestra.
- El documento US7261861 divulga el desplazamiento resonante de una muestra de sangre, la frecuencia de resonancia se mide durante el proceso de hemostasia y es indicativa de las características de hemostasia de la sangre.

El documento WO2011/035162 es un método de ultrasonido para evaluar la función hemostática que aplica fuerza a la muestra para desplazarla dentro de valores de desplazamiento predeterminados y medir la fuerza requerida. Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional 61/243335 de EE.UU. que incluye tres apéndices, dos de los cuales son diapositivas de las presentaciones de Mauldin et al ((Apéndice B - Proc. Eighth Int. Conf. Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity; Vlissingen (NL) 14-17 Sep 2009) y Walker et al (Apéndice C - Proc. IEEE Ultrasonics Symp.; IEEE International Ultrasonics Symposium and Short Course; Roma (IT), 20-23 Sep 2009). El Apéndice C incluye una imagen de un dispositivo en su página final.

Resumen

La presente invención es como se define en las reivindicaciones 1 y 16 con características opcionales como se define en las reivindicaciones 2 a 15 y 17. En una realización, la presente invención incluye un sistema para visualizar uno o más de una pluralidad de índices hemostáticos, el sistema tiene un receptor de comunicación y una GUI. El receptor de comunicación se configura para recibir los índices hemostáticos. La GUI está conectada al receptor de comunicación y configurada para visualizar uno o simultáneamente por lo menos dos de los índices hemostáticos. Los índices hemostáticos se derivan de una o más de una pluralidad de mediciones independientes.

En un ejemplo, uno de los índices se puede calcular a partir de dos de las mediciones independientes, tales como las mediciones de ultrasonido en dos pozos de muestra que contienen diferentes reactivos.

5 Los índices hemostáticos pueden incluir una función del factor de coagulación, una concentración de fibrinógeno, una función de fibrinógeno, una función de plaquetas y una función de fibrinólisis. El factor de coagulación puede incluir por lo menos uno de un factor de activación intrínseco o un factor de activación extrínseco. La GUI también se puede configurar para visualizar el hematocrito, la concentración de hemoglobina y el recuento de glóbulos rojos simultáneamente con los dos índices hemostáticos.

También, la GUI se puede configurar para visualizar los índices de hemostasia funcional como una puntuación numérica o una representación gráfica o con diferentes colores.

10 En otra realización, la GUI está configurada adicionalmente para visualizar un historial de los índices hemostáticos e intervenciones clínicas superpuestas en el historial. Por lo menos una porción de la historia puede incluir una matriz de indicadores gráficos, y cada uno de los indicadores gráficos representa uno de los índices hemostáticos en algún momento de la historia. Los indicadores gráficos pueden tener una posición relativa configurada para comunicar una condición hemostática del sujeto en ese momento en la historia.

15 En aún otra realización, la GUI se puede configurar además para visualizar una recomendación de tratamiento basada en por lo menos dos índices hemostáticos. Por ejemplo, la recomendación de tratamiento puede ser guiar la transfusión de plaquetas, crioprecipitado, plasma, glóbulos rojos o antifibrinolíticos. O, la recomendación de tratamiento es para guiar las terapias de por lo menos uno de un fármaco antiplaquetario, un fármaco anticoagulante o un fármaco pro-fibrinólisis.

20 En otra realización, un método incluye derivar una pluralidad de índices hemostáticos a partir de una pluralidad de mediciones independientes y visualizar por lo menos dos de los índices hemostáticos.

En otra realización, un sistema para medir las características hemostáticas de una muestra de sangre incluye un procesador y una GUI. El procesador se configura para recibir un flujo de datos de mediciones de rigidez de la muestra de sangre y para estimar un posible rango de un índice hemostático funcional basado en el flujo de datos.

25 La GUI está conectada en comunicación con el procesador y está configurada para visualizar el rango posible del índice hemostático funcional.

También, el procesador se puede configurar para determinar cambios en el rango posible a medida que se reciben nuevos datos del flujo de datos y la GUI está configurada para adaptar dinámicamente un elemento gráfico para expresar esos cambios.

30 Las ventajas de las realizaciones de la presente invención incluyen la capacidad de mostrar dos o más índices hemostáticos al mismo tiempo en el que la técnica anterior está limitada a pruebas en serie. Otra ventaja es la capacidad del personal de atención médica para véase el historial de varios índices hemostáticos y el impacto de varios tratamientos. Adicionalmente, el personal de atención médica se puede beneficiar de la visualización de tendencias en los índices hemostáticos y puede aplicar más rápidamente el tratamiento preventivo en situaciones de atención urgente.

35 Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema de determinación y visualización de índice hemostático funcional;

40 Las Figuras 2A y 2B son diagramas de sonometría para determinar los índices hemostáticos visualizados en la Figura 1;

Las Figuras 3A-3F muestran una pluralidad de configuraciones de visualización GUI del sistema de la Figura 1 que indican diferentes condiciones del paciente;

La Figura 4 muestra una visualización histórica de los resultados de las pruebas con múltiples índices hemostáticos en varios puntos de la historia;

45 La Figura 5 muestra una visualización histórica con un único índice hemostático funcional a medida que cambia durante la historia;

La Figura 6 es una vista en perspectiva de un sistema de determinación de índice hemostático funcional y de visualización que analiza dos sujetos en paralelo;

50 La Figura 7 es una vista en perspectiva de un sistema de determinación de índice hemostático funcional y de visualización que opera una prueba de activación de superficie.

La Figura 8 es una GUI que muestra el uso del color para indicar resultados de pruebas normales y anormales;

La Figura 9 es un método para determinar y visualizar una pluralidad de índices hemostáticos;

Las Figuras 10 a 18 muestran una visualización gráfica de un elemento gráfico (una barra) que se contrae dinámicamente a medida que aumenta la confianza en la medición durante la determinación de un índice hemostático funcional.

5 La Figura 19 es un esquema de un sistema de visualización y determinación del índice hemostático funcional como una entidad de red.

Descripción detallada

10 Los inventores han hecho las siguientes observaciones. La hemostasia no regulada, que se manifiesta como enfermedad trombótica o sangrado excesivo, representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado. Por ejemplo, a millones de pacientes en los Estados Unidos actualmente se les prescriben medicamentos antiplaquetarios (tales como aspirina o clopidogrel) o fármacos anticoagulantes (tales como coumadina, heparina o inhibidores directos de la trombina) para prevenir la aparición de afecciones trombóticas. Sin embargo, se ha estimado que el 5-60% de estos pacientes puede no responder adecuadamente a la aspirina y el 4-30% al clopidogrel, por ejemplo, lo que conlleva mayores riesgos de eventos trombóticos recurrentes o sangrado excesivo.

20 El sangrado excesivo a menudo ocurre durante un trauma, procedimientos quirúrgicos importantes y en el campo de batalla. En estos casos, la transfusión de sangre y sus productos derivados se utilizan en la práctica clínica para controlar el sangrado excesivo. En general, hay cuatro opciones de tratamiento disponibles, cada una correspondiente a un defecto hemostático específico: (a) plasma fresco congelado (FFP) para restaurar las proteínas de coagulación del plasma, (b) concentrado de plaquetas para restaurar las plaquetas, (c) crioprecipitado para restaurar el fibrinógeno, y (d) antifibrinolíticos para retardar la actividad de las proteínas que disuelven coágulos. Adicionalmente, los glóbulos rojos empacados (RBC) se administran si el hematocrito o la hemoglobina caen dentro de un cierto nivel de umbral.

25 Si bien las transfusiones de productos sanguíneos han tenido un gran impacto en salvar vidas, la sangre y sus productos derivados son escasos y deben optimizarse cuidadosamente. Adicionalmente, las terapias de transfusión conllevan los riesgos de posibles reacciones alérgicas, una variedad de infecciones víricas y bacterianas, y empeoran los resultados. El uso de productos sanguíneos es particularmente intensivo en la cirugía cardíaca que involucra el bypass cardiopulmonar (BPC), en el que más del 60% de los pacientes experimentan sangrado intra y postoperatorio excesivo.

30 Se ha estimado que las cirugías de CPB representan aproximadamente el 20% del total de productos sanguíneos utilizados en los Estados Unidos, con variaciones significativas en los protocolos y directrices entre diferentes instituciones. El sangrado intraoperatorio y postoperatorio en la CPB es a menudo el resultado de que la sangre es muy anticoagulante y está expuesta a las superficies extrañas de los circuitos extracorpóreos. La pérdida de plaquetas, la función de plaquetas anormal, la hemodilución, la función inadecuada del sistema fibrinolítico y el enfriamiento/calentamiento de los pacientes también contribuyen a la falla del sistema hemostático, que debe corregirse con productos sanguíneos alogénicos.

40 Se han desarrollado varios protocolos y directrices en los últimos años para optimizar las terapias de transfusión a fin de minimizar la probabilidad de resultados negativos, ahorrar recursos valiosos y generar ahorros financieros para los sistemas de salud. El principal de ellos es un informe reciente del Equipo de Trabajo de la Guía de Conservación de Sangre de la Sociedad de Cirujanos Torácicos en combinación con el Grupo de Trabajo Especial sobre Transfusiones de Sangre de la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares. Uno de los componentes clave de estos protocolos se refiere al uso de pruebas de diagnóstico de la POC de coagulación y función de plaquetas para reconocer anomalías del proceso hemostático. Sin embargo, en la práctica clínica, a menudo se utilizan enfoques empíricos y las transfusiones se administran con poca o ninguna orientación cuantitativa. La Tabla I a continuación resume algunos de los tratamientos disponibles.

Tabla I

	Paciente sangrante	Paciente con coagulación
Problema con los factores de coagulación	Transfundir plasma fresco congelado	Administrar anticoagulante (coumadina, heparina, inhibidor directo de trombina, etc.)
Problema con el fibrinógeno	Transfundir Crioprecipitado	N/A
Problema con las plaquetas	Transfundir plaquetas	Administrar terapia antiplaquetaria (aspirina, Plavix, etc.)

Problema con la fibrinólisis	Administrar antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico, etc.)	Administrar profibrinólisis (activador del plasminógeno de tejido, etc.)
------------------------------	--	--

5 Las pruebas actuales de hemostasia se pueden dividir en tres categorías amplias: pruebas bioquímicas de criterio de valoración, analizadores mecánicos/viscoelásticos y pruebas específicas de plaquetas. Los ensayos de criterio de valoración se realizan tradicionalmente sobre plasma sanguíneo e incluyen pruebas como el tiempo de protrombina (PT/INR), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el tiempo de coagulación activado (ACT). Una
 10 variedad de metodologías, que varían desde la detección óptica hasta el impedimento de flujo, se emplean para determinar el tiempo requerido para alcanzar un criterio de valoración predefinido que representa el tiempo de coagulación. El resultado de estas pruebas es generalmente el tiempo de coagulación expresado en segundos (o minutos) o un solo número seleccionado de una escala arbitraria, tal como en el caso del INR (Relación Normalizada Internacional).

15 Si bien cada uno de estos ensayos mide un aspecto diferente de los factores de coagulación, incluso en combinación no proporcionan una representación completa de la hemostasia general. Véase, Gravlee et al., "Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients"; Ann. Thorac. Surg. 1994; 58:216-221 y Bajaj et al., "New insights into how blood clots: Implication for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring anticoagulant therapy"; Semin. Thromb. Hemost. 1999; 25:407-418.

20 El nivel de fibrinógeno, por ejemplo, normalmente se mide utilizando el método estándar de Clauss, otro ensayo de criterio de valoración. El tiempo de coagulación del plasma libre de plaquetas se mide en presencia de trombina y se compara con una curva de calibración para determinar el nivel de fibrinógeno. El resultado de esta prueba es la concentración de fibrinógeno, normalmente expresada en unidades de mg/dl. Las pruebas de criterio de valoración están además limitadas por la ausencia de plaquetas activas.

25 En contraste, los métodos mecánicos, como el TEG® (Haemoscope), ROTEM® (Pentapharm), HAS (Hemodyne) y SonoClot® (Sienco), miden la contribución de todos los componentes de la hemostasia en sangre completa. Estos métodos han sido ampliamente estudiados y se ha mostrado que ofrecen información clínica y científica valiosa, véase Ganter et al., "Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices"; Anesth. Analg. 2008; 106:1366-1374.

30 Sin embargo, los métodos mecánicos existentes utilizan transductores mecánicos complejos y costosos, lo que resulta en instrumentos que son difíciles de operar e interpretar. La salida de estos sistemas es generalmente una curva que describe el proceso hemostático general junto con algunas puntuaciones numéricas. Adicionalmente, se ha demostrado que las grandes tensiones mecánicas (en el rango del 8% al 16%) aplicadas a las muestras de sangre interfieren con la formación de coágulos y limitan la sensibilidad y la velocidad de las mediciones, véase Evans et al., "Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies"; Med. Eng. Phys. 2008; 30:671-679 y Burghardt et al., "Nonlinear viscoelasticity and thromboelastograph: Studies on bovine plasma clots"; Biorheology 1995; 32:621-630.

35 Las pruebas de plaquetas más comunes son el recuento de plaquetas y la agregación de plaquetas. En un paciente sano, el recuento de plaquetas está entre 150K y 400K plaquetas por mm³. La agregación de plaquetas mide la capacidad de las plaquetas para unirse y formar pequeños grumos. Estas pruebas se realizan normalmente en laboratorios centrales que utilizan plasma rico en plaquetas (PRP), aunque recientemente han surgido análisis de sangre completa. Las limitaciones incluyen la necesidad de realizar las mediciones con sangre anticoagulada, que no representa la fisiología real, y los largos tiempos de rotación (>45 minutos) para obtener resultados del laboratorio central.
 40

45 Las realizaciones de la presente invención divulgadas en el presente documento incluyen sistemas y métodos para visualizar de forma intuitiva una pluralidad de índices de hemostasia funcional que están directamente relacionados con las terapias disponibles tanto para el paciente hipocoagulable (es decir, sangrado) como hipercoagulable (es decir, coagulación). El término "índices de hemostasia", como se utiliza en el presente documento, indica una serie de medidas relacionadas con componentes o parámetros fisiológicos involucrados directa o indirectamente en el proceso fisiológico de la hemostasia (en oposición a los parámetros mecánicos sin procesar). El conocimiento de la función de estos componentes fisiológicos de la hemostasia puede permitir que los profesionales de la salud tomen decisiones de diagnóstico. Por ejemplo, estos índices de hemostasia funcional pueden incluir: (1) función del factor de coagulación, (2) concentración y/o función del fibrinógeno, (3) función de plaquetas y (4) función fibrinolítica.
 50 Como se discutió anteriormente, los inventores también han reconocido que la transfusión de glóbulos rojos empacados es común en un paciente con sangrado. Por lo tanto, un índice de hemostasia adicional se representa por el hematocrito, la concentración de hemoglobina o el recuento de glóbulos rojos de tal manera que el sistema pueda proporcionar información sobre posibles productos de transfusión adicionales.

55 En una realización, los índices hemostáticos se determinan utilizando sonorreometría. La función del factor de coagulación (cuando se determina por sonorreometría) es el momento en que se produce una formación significativa de fibrina, que se mide como el momento en que comienza la rigidez del coágulo. Se determina al encontrar el punto

en la curva de rigidez en el tiempo donde la rigidez aumenta en un orden de magnitud por encima de la línea de base. Los valores normales son aproximadamente 3.5 minutos con +/- 10% o .35 minutos. Los valores patológicos pueden caer tan bajos como 1 minuto.

5 La función del fibrinógeno (cuando se determina por sonorometría) es la rigidez máxima del coágulo en ausencia de la función de plaquetas. Se pueden utilizar unidades de rigidez o unidades de mg/dL tradicionales. Se determina como la rigidez máxima en un pozo de prueba que tiene caolín más ReoPro®. Los valores normales son 10^4 en rigidez, lo que corresponde a aproximadamente 300 mg/dL. La variación normal es de alrededor de +/-5%. Los valores patológicos varían de 15 mg/dL a más de 450 mg/dL.

10 La función de plaquetas (cuando se determina por sonorometría) es el aumento multiplicativo de la rigidez del coágulo que se atribuye a las plaquetas. Se determina al dividir la rigidez máxima en un pozo de prueba con caolín por el pozo de prueba con caolín más ReoPro. Produce un número adimensional que normalmente es 10 +/-1 con valores patológicos que van tan bajos como 1.

15 La función fibrinolítica (cuando se determina por sonorometría) es el momento en que comienza la fibrinólisis, y en algunos casos puede incluir el efecto de un acelerante. Sin un acelerante, se determina que es el punto en la curva de rigidez en el tiempo donde la rigidez disminuye en un 50%. Lo normal generalmente se define como 90 minutos con valores patológicos que van desde 10 minutos. Un rango esperado es de aproximadamente 60 a 120 minutos, según la experiencia previa.

20 Con referencia ahora a la Figura 1, las realizaciones de la presente invención incluyen un sistema 10 para visualizar una pluralidad de índices 12 hemostáticos. El sistema incluye un receptor 14 de comunicación configurado para recibir los índices 12 hemostáticos y una interfaz 16 gráfica de usuario (GUI) conectada al receptor 14 de comunicación y configurada para visualizar uno, o simultáneamente por lo menos dos, de los índices 12 hemostáticos. Los índices 12 hemostáticos se derivan de una pluralidad de mediciones independientes, tales como las mediciones mecánicas determinadas utilizando los sistemas y procesos de sonorometría descritos con más detalle a continuación.

25 El término "GUI" o "interfaz gráfica de usuario", como se utiliza en este documento, incluye cualquier hardware, software, firmware o combinación de los mismos, o incluso interfaces no electrónicas, capaces de generar representaciones gráficas tales como pantallas de cristal líquido, monitores de ordenador, teléfonos celulares o pantallas de PDA, televisores, ordenadores tipo tableta, etc.

30 El término "medición independiente", como se utiliza en este documento, se refiere a pruebas separadas, sonorometrías u otras, que se pueden realizar en una sola muestra, como una serie de pruebas de ultrasonido que utilizan el mismo instrumento, o en múltiples muestras, tal como pruebas paralelas de múltiples instrumentos o sensores.

35 La terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares y no pretende limitar la invención. Como se utiliza en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el" pretenden incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entenderá además que los términos "comprenden" y/o "que comprende", cuando se utilizan en esta especificación, especifican la presencia de las características, enteros, pasos, operaciones, elementos y/o componentes indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos.

40 Las estructuras, materiales, actos y equivalentes correspondientes de todos los medios o etapas más elementos de función en las reivindicaciones siguientes pretenden incluir cualquier estructura, material o acto para realizar la función en combinación con otros elementos reivindicados, como se reivindica específicamente. La descripción de la presente invención se ha presentado con propósitos de ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva o limitada a la invención en la forma divulgada. Muchas modificaciones y variaciones serán evidentes para aquellos expertos en la técnica sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. La realización se eligió y describió con el fin de explicar mejor los principios de la invención y la aplicación práctica, y para permitir que otros expertos en la técnica entiendan la invención para diversas realizaciones con diversas modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado.

45 Se puede utilizar cualquier combinación de uno o más medios legibles por ordenador. El medio legible por ordenador puede ser un medio de señal legible por ordenador o un medio de almacenamiento legible por ordenador. Un medio de almacenamiento legible por ordenador puede ser, por ejemplo, pero no limitado a, un sistema, aparato o dispositivo electrónico, magnético, óptico, electromagnético, infrarrojo o semiconductor, o cualquier combinación adecuada de los anteriores. Los ejemplos más específicos (una lista no exhaustiva) del medio de almacenamiento legible por ordenador incluirían lo siguiente: una conexión eléctrica que tenga uno o más cables, un disquete para ordenador portátil, un disco duro, una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de solo lectura (ROM), una memoria de solo lectura programable y borrrable (EPROM o memoria Flash), una fibra óptica, una memoria de solo disco compacto portátil (CD-ROM), un dispositivo de almacenamiento óptico, un dispositivo de almacenamiento magnético o cualquier combinación adecuada de lo anterior. En el contexto de este documento, un medio de

almacenamiento legible por ordenador puede ser cualquier medio tangible que pueda contener, o almacenar un programa para su uso por o en conexión con un sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.

5 Un medio de señal legible por ordenador puede incluir una señal de datos propagada con un código de programa legible por ordenador incorporado, por ejemplo, en banda base o como parte de una onda portadora. Dicha señal propagada puede tomar cualquiera de una variedad de formas, que incluye, pero no se limita a, electromagnética, óptica o cualquier combinación adecuada de las mismas. Un medio de señal legible por ordenador puede ser cualquier medio legible por ordenador que no sea un medio de almacenamiento legible por ordenador y que pueda comunicar, propagar o transportar un programa para uso por o en conexión con un sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.

10 El código de programa incorporado en un medio legible por ordenador puede ser transmitido utilizando cualquier medio apropiado, que incluye, pero no se limita a, inalámbrico, cable, cable de fibra óptica, RF, etc., o cualquier combinación adecuada de los anteriores.

15 El código de programa de ordenador para llevar a cabo operaciones para aspectos de la presente invención se puede escribir en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, que incluyen un lenguaje de programación orientado a objetos tal como Java, Smalltalk, C++ o similares y lenguajes de programación de procedimientos convencionales, tales como el lenguaje de programación "C" o lenguajes de programación similares. El código del programa se puede ejecutar completamente en el ordenador del usuario, en parte en el ordenador del usuario, como un paquete de software independiente, en parte en el ordenador del usuario y en parte en un ordenador remoto o completamente en el ordenador o servidor remoto. En este último escenario, el ordenador remoto se puede conectar al ordenador del usuario a través de cualquier tipo de red, que incluye una red de área local (LAN) o una red de área amplia (WAN), o la conexión se puede realizar en un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet utilizando un Proveedor de Servicios de Internet).

25 Los aspectos de la presente invención se describen a continuación con referencia a ilustraciones de diagramas de flujo y/o diagramas de bloques de métodos, aparatos (sistemas) y productos de programas informáticos de acuerdo con realizaciones de la invención. Se entenderá que cada bloque de las ilustraciones del diagrama de flujo y/o los diagramas de bloques, y las combinaciones de bloques en las ilustraciones del diagrama de flujo y/o los diagramas de bloques, se pueden implementar mediante instrucciones de programa de ordenador. Estas instrucciones de programa informático se pueden proporcionar en un procesador de un ordenador de propósito general, ordenador de propósito especial u otro aparato de procesamiento de datos programable para producir una máquina, de tal manera que las instrucciones, que se ejecutan a través del procesador del ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable, crean medios para implementar las funciones/actos especificados en el diagrama de flujo y/o bloque o bloques del diagrama de bloques.

30 Estas instrucciones de programas informáticos también pueden almacenarse en un medio legible por ordenador que puede dirigir un ordenador, otro aparato de procesamiento de datos programable u otros dispositivos para que funcionen de una manera particular, de modo que las instrucciones almacenadas en el medio legible por ordenador produzcan un artículo de fabricación que incluye instrucciones que implementan la función/acto especificado en el diagrama de flujo y/o bloque o bloques del diagrama de bloques.

35 Las instrucciones del programa informático también se pueden cargar en un ordenador, otro aparato de procesamiento de datos programable u otros dispositivos para hacer que se realicen una serie de etapas operativas en el ordenador, otros aparatos programables u otros dispositivos para producir un proceso implementado en el ordenador de tal manera que las instrucciones que se ejecutan en el ordenador u otro aparato programable proporcionan procesos para implementar las funciones/actos especificados en el diagrama de flujo y/o el bloque o bloques del diagrama de bloques.

40 Algunas realizaciones de la presente invención utilizan una tecnología basada en ultrasonido ("sonorometría") para cuantificar los cambios dinámicos en las propiedades mecánicas de la sangre completa durante el proceso de coagulación y disolución del coágulo. Esto proporciona información sobre el papel de los factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y proteínas fibrinolíticas para la función hemostática general.

45 La sonorometría utiliza el fenómeno de la fuerza de radiación acústica para realizar mediciones viscoelásticas repetidas de una muestra de sangre completa. La fuerza de radiación acústica se puede describir como la transferencia de momento entre una onda acústica (o pulso) y un objetivo de reflexión o absorción. Como resultado del momento transferido, el objetivo experimenta una pequeña fuerza unidireccional en la dirección de la propagación de la onda (o pulso). Para un absorbente perfecto, esto se puede definir matemáticamente de la siguiente manera:

$$|\vec{F}| = \frac{2\alpha \langle I(t) \rangle}{c} = \frac{2\alpha P I I}{c} P R F \quad (1)$$

en el que $|\bar{F}|$ es la fuerza de radiación acústica (en unidades de m^{-1}), α es el coeficiente de atenuación del medio, c (en unidades de m/s) es la velocidad del sonido en el medio, $I(t)$ (en unidades de W/m^2) es la intensidad instantánea del haz (por ejemplo, haz de ultrasonido), PII es integral de intensidad de pulso y PRF es la frecuencia de repetición de pulso (normalmente medida en hercios), que caracteriza el intervalo de tiempo entre pulsos o disparos de ondas.

- 5 Con el fin de explotar el fenómeno de la fuerza de radiación acústica como un medio para discernir las propiedades materiales del tejido, la sonorometría se puede realizar como una serie de pulsos transmitidos de modo que la característica temporal de la fuerza de radiación acústica se aproxime a una función escalonada. En esta etapa gradual de la fuerza de radiación que se aplica, los perfiles de desplazamiento resultantes imitan las respuestas observadas en las pruebas de fluencia viscoelástica y se pueden describir mediante modelos viscoelásticos tales como los modelos Voigt o Kelvin. Se pueden extraer parámetros tales como el desplazamiento en estado estacionario o las constantes de tiempo que caracterizan las propiedades del material del tejido al que se aplican la fuerza de radiación acústica. Cuando el tejido objetivo es sangre completa, la sonorometría, como se describe en el presente documento, se puede utilizar para monitorizar las propiedades de coagulación y disolución de coágulos (es decir, el proceso hemostático).
- 10
- 15 La sonorometría se realiza utilizando la fuerza de radiación acústica como un medio para generar pequeños desplazamientos localizados dentro de una muestra, por ejemplo, una muestra de sangre completa. Los ecos devueltos se procesan para medir los desplazamientos inducidos y determinar las propiedades viscoelásticas de la muestra. En por lo menos una realización, los desplazamientos se cuantifican utilizando una técnica de estimador basado en componentes principales, tal como se describe en Mauldin, Jr. et al., "Reduction of echo decorrelation via complex principal component filtering," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 35, no. 8, pp. 1325-1343, 2009 y en la solicitud de Estados Unidos con número de serie 12.467,216, presentada el 15 de mayo de 2009 y titulada "Reducción de la descorrelación de eco en la estimación de movimiento por ultrasonidos".
- 20

Al realizar una sonorometría de acuerdo con la presente invención, para cada medición se disparan una serie de N pulsos de ultrasonido (en los que N = un número entero positivo) hacia una ubicación específica dentro de una muestra de sangre a intervalos de tiempo ΔT , por ejemplo, véase la Figura 2A. Cada pulso genera fuerza de radiación a medida que la energía se absorbe y se refleja durante la propagación. Esta fuerza de radiación induce desplazamientos dentro de la muestra de sangre que dependen de la aplicación de fuerza local y de las propiedades mecánicas de la sangre. Cada pulso también devuelve un eco cuando una porción de su energía se refleja desde las interfaces de la célula/plasma dentro de la sangre. Debido a que el tejido (sangre) se mueve ligeramente desde una transmisión a la siguiente, la longitud de la ruta entre el transductor de ultrasonido y cualquier región dada dentro del objetivo (sangre) cambia con el número de pulso. Este cambio en la longitud de la ruta se puede estimar fácilmente a partir de las diferencias en los tiempos de llegada de los ecos de la misma región, logrando así el seguimiento del movimiento de la muestra. La serie de N pulsos acústicos se envían a la muestra de sangre a una frecuencia de repetición de pulso específica (PRF). Estos pulsos generan una fuerza de radiación acústica que induce un campo de deformación dentro de la muestra. El campo de deformación se puede estimar a partir de los retardos de tiempo de los N ecos de retorno.

25

30

35

El conjunto de los retrasos de tiempo forma una curva de tiempo-desplazamiento que describe las propiedades viscoelásticas de la muestra que se está analizando. Este proceso luego se repite M veces (en el que M es un número entero positivo), con períodos de relajación intermedios, para proporcionar datos sobre la dinámica de la formación y disolución de coágulos. A medida que la sangre se coagula se observa una reducción en el desplazamiento. Los valores de los desplazamientos en estado estacionario M se combinan para formar una curva de rigidez relativa que es representativa del proceso hemostático, por ejemplo, véase la Figura 2B. El parámetro de rigidez se conoce como "relativo", ya que la magnitud absoluta de la fuerza de radiación es desconocida debido a su dependencia de las propiedades acústicas de la sangre que cambian a lo largo de la coagulación. Alternativamente, los cambios en las propiedades acústicas (es decir, los cambios en la atenuación acústica α y la velocidad del sonido c) se pueden medir utilizando un reflector conocido de tal manera que se pueda calcular la fuerza de radiación acústica y se puedan calcular los valores absolutos de rigidez.

40

45

En la Figura 2B, la curva de rigidez relativa muestra los rasgos característicos etiquetados Tiempo a Coagulación (TC1), Tiempo a Coagulación Final (TC2), Ángulo (Θ), Rigidez Final (S), Inicio de Fibrinólisis (TL1) y Fin de la Fibrinólisis (TL2). Los parámetros de hemostasia indicados en la Figura 2B se calculan al ajustar primero los datos de rigidez relativa de la sonorometría a una función sigmoideal modificada tal como, por ejemplo, el siguiente modelo (aunque se pueden utilizar alternativamente otros modelos para realizar estos cálculos, tales como una combinación de tendencias lineales o una combinación de funciones de error sesgadas):

50

$$f(t) = \alpha \frac{t^B}{1 + e^{-\frac{(t-\gamma)}{\delta}}} + \epsilon \quad (2)$$

en el que t es el tiempo experimental (en segundos) y α , β , γ , δ y ϵ son parámetros determinados para ajustar mejor la curva del modelo a los datos.

El parámetro TC1 corresponde al rápido aumento de la rigidez relativa, que indica el comienzo de la polimerización de la fibrina. Del mismo modo, el parámetro TC2 representa el final de la polimerización de fibrina. TC1 y TC2 se calculan en base a un valor umbral de la curva derivada de la rigidez relativa (20% del valor mínimo). El ángulo Θ es la pendiente de la rigidez relativa durante la polimerización de fibrina, que generalmente se extiende entre TC1 y TC2. El ángulo, definido como la pendiente de la línea entre TC1 y TC2, es indicativo de la tasa de polimerización de fibrina. La rigidez final S (rigidez máxima) correspondiente a la rigidez máxima del coágulo. La rigidez máxima S depende de la función de plaquetas y la rigidez de la red de fibrina. Los tiempos TL1 y TL2 se pueden definir para representar las fases inicial y final del proceso fibrinolítico y la consiguiente disolución de la red de fibrina (tiempo de lisis). TL1, indica el “tiempo de inicio de lisis”, y TL2, indica el “final del tiempo de lisis”, se puede calcular al definir una nueva curva sigmoidal similar a aquella definida por la ecuación (2), calculando la derivada de la curva y estimando los tiempos correspondientes, por ejemplo, al veinte por ciento del mínimo del derivado. Un resumen de los parámetros generados se presenta en la Tabla II a continuación:

Tabla II

TC ₁ , TC ₂	Medir la formación inicial y final de fibrina	Función del fibrinógeno y otros factores de coagulación
S	Fibrina y actividad de plaquetas	Función de la red de fibrina y agregación de plaquetas
Θ	Tasa de polimerización de fibrina	Función del fibrinógeno y otros factores de coagulación
TL ₁ y TL ₂	Proceso de disolución del coágulo.	Función de las proteínas fibrinolíticas del plasma

Con el fin de aislar los cuatro componentes principales de la hemostasia, se pueden realizar cuatro mediciones de sonorometría en paralelo utilizando una combinación de reactivos agonistas y antagonistas. En una posible realización, el pozo 1 de prueba puede tener polvo de caolín para activar la coagulación a través de la ruta intrínseca. El pozo 2 de prueba puede tener una combinación de caolín y abciximab (ReoPro) para inhibir la agregación de plaquetas. El pozo 3 de prueba puede tener abciximab y trombina para activar la coagulación a través de la ruta común. El pozo 4 de prueba puede tener factor de tejido para activar la coagulación a través de la ruta extrínseca. En una realización, las mediciones en cada pozo se pueden combinar para formar índices hemostáticos como se muestra en la Tabla III a continuación:

Tabla III

Función de factores de coagulación (ruta intrínseca)	Tiempo para coágulo TC ₁ en pozo #1
Función de factores de coagulación (ruta extrínseca)	Tiempo para coágulo TC ₁ en pozo #4
Función de plaquetas	Rigidez S entre pozo #1 y pozo #2
Función de fibrinógeno	Rigidez S en pozo #3
Función de fibrinólisis	Tiempo para lisis de TL ₁ en el pozo #4

Las mediciones de hematocrito (HCT), concentración de hemoglobina (HGB) y recuento de glóbulos rojos (RBC) se pueden realizar utilizando señales de ultrasonido.

En otras realizaciones, los índices hemostáticos se pueden obtener para visualizar desde uno o más dispositivos de diagnóstico que proporcionan información con respecto al proceso de coagulación y fibrinólisis (es decir, el proceso hemostático). Dichos dispositivos incluyen, por ejemplo, métodos basados sobre mediciones directas de la viscoelasticidad de la sangre, tales como TEG® (Haemoscope), ROTEM® (Pentapharm), HAS (Hemodyne) y SonoClot® (Sienco).

Con referencia de nuevo a la Figura 1, el sistema 10 de la presente invención incluye una base 18, una carcasa 20 que contiene varios componentes electrónicos y software, tales como el receptor 14 de comunicaciones, un par de receptáculos 22 consumibles que contienen los consumibles 24 y la GUI 16.

La base 18 está construida de un plástico moldeado e incluye un pie 26 o pestaña para apoyarse sobre una superficie plana, como la cabecera de un paciente, y un poste 28 que se extiende hacia arriba desde allí para

soportar la carcasa 20. Ventajosamente, el espacio entre el borde inferior de la carcasa 20 y la parte superior del pie 26 proporciona espacio para dejar descansar un recipiente de almacenamiento de los consumibles 24. La base 18 también puede funcionar como un paso para el cableado, la alimentación, la comunicación o de otro modo, para conectarse a los electrónicos dentro de la carcasa 20 o la GUI 16.

5 La carcasa 20 incluye una pluralidad de paredes en una disposición rectangular que se apoya en el poste 28 de la base 18 en una orientación inclinada, casi vertical, para una fácil visualización mediante una interacción con el personal de cuidado de salud. La carcasa 20 puede contener dentro varias combinaciones de hardware, software, firmware y otros componentes electrónicos para respaldar la aplicación de la sonorometría a los consumibles 24, la operación de la GUI 16 (por ejemplo, a través de una tarjeta de video o controlador) y otras funciones.

10 Por ejemplo, los componentes seleccionados de la Figura 19 (descritos con más detalle a continuación) pueden incluirse dentro de la carcasa 20 para permitir las funciones y procesos descritos en este documento. Alternativamente, la carcasa 20 solo puede contener componentes muy básicos para visualizar los resultados de la sonorometría. Por ejemplo, el receptor 14 de comunicación puede ser una tarjeta de video o un controlador de video, un receptor inalámbrico o hardware y software básico para comunicarse con la nube u otra potencia de
15 procesamiento distribuida para recibir los índices 12 hemostáticos y otra información.

La carcasa 20 incluye una pantalla 30 frontal compuesta de un plástico transparente que incluye una porción central elevada y un par de porciones laterales. Las porciones definen superficies planas. Las porciones laterales están a ambos lados de la porción central elevada y están rebajadas o separadas detrás de la porción central elevada. La posición con cavidad de las porciones laterales proporciona espacio para los consumibles 24 y define los
20 receptáculos 22 de consumibles, como se muestra en la Figura 1. El par de receptáculos 22 de consumibles están definidos por las porciones laterales de la pantalla 30 frontal y generalmente son ranuras o aberturas dimensionadas para recibir los consumibles 24 para proporcionar acceso de prueba (tal como por sonorometría) a una o más muestras de sangre.

La porción central aloja una visualización u otra pantalla o dispositivo en el que se presenta la GUI.

25 Por ejemplo, los consumibles 24 pueden incluir un cartucho o tarjeta 32 conectado a una jeringa 34. La tarjeta 32 incluye una matriz de múltiples cámaras o pozos 36 en una relación de lado a lado o en serie a la que puede acceder la jeringa 34 a través de una entrada y canales definidos en la tarjeta 32 que distribuyen porciones de sangre a los pozos. Dentro de cada uno de los pozos 36 hay una muestra de sangre dispensada por la jeringa 34 y, usualmente, uno o más reactivos. Son posibles diferentes números de pozos, como 2, 3 o 4 pozos.

30 El término “muestra de sangre”, como se utiliza en el presente documento, se debe interpretar de manera amplia para incluir elementos tales como plasma o sangre completa o algún componente de la sangre completa. Por ejemplo, una muestra de sangre puede incluir sangre, plasma pobre en plaquetas (PPP) o plasma rico en plaquetas (PRP). Sin embargo, si se utilizan PPP o PRP para la sonorometría, se puede utilizar material de dispersión de ultrasonido para proporcionar una dispersión de ultrasonido adecuada para realizar las mediciones. Por ejemplo, las
35 perlas de poliestireno se pueden utilizar ya que tienen una flotabilidad neutra en el plasma.

Generalmente, cuando se utiliza en este documento, el término “matriz” se refiere a objetos separados que se extienden en una dirección particular. Sin embargo, la configuración de la matriz podría ser cualquier agrupación o disposición de los pozos 36, no necesariamente lineal, en la que el espaciado a lo largo de un eje es generalmente regular. Por lo tanto, los otros ejes podrían estar algo desplazados entre sí, en los que los objetos en la matriz se
40 extienden en una dirección común en un eje, pero están escalonados por encima y por debajo de ese eje. En la realización de la Figura 1, los pozos 36 están en una matriz en serie en la que no solo están separados regularmente, sino que están en línea recta.

Dispuesta en un lado de cada uno de los pozos 36, se encuentra una lente para acoplar y enfocar el sonido o la energía sónica emitida por los sensores correspondientes, con la operación soportada por los electrónicos de la carcasa 20. Esta energía sónica se utiliza para detectar los parámetros mecánicos de las muestras de sangre en los
45 pozos 36, que a su vez se utilizan para determinar los índices hemostáticos utilizando los principios descritos anteriormente.

En algunas realizaciones de la presente invención, la GUI 16 incluye una pluralidad de porciones 38 de visualización que están adyacentes y en una orientación similar a los pozos 36 de muestra. Por ejemplo, los índices 12 hemostáticos se pueden representar mediante una matriz de un número y orientación similares de elementos
50 gráficos.

Cada una de las porciones 38 de pantalla está configurada para representar fácilmente para una fácil interpretación, tal como a través de números, colores o imágenes, uno de los índices 12 hemostáticos. Por ejemplo, las porciones 38 de visualización pueden incluir barras horizontales de colores y números de porcentajes que muestran parámetros que incluyen una función de factor de coagulación, una función (o concentración) de fibrinógeno, una
55 función de plaquetas y/o una función de fibrinólisis.

- Los colores de las barras de colores se pueden utilizar como un tema en toda la pantalla y las instrucciones que se acompañan y/o la documentación escrita para asociar la información en uno solo de los índices 12 hemostáticos. Por ejemplo, todos los elementos y la documentación sobre el factor de coagulación se pueden visualizar en rojo, la función del fibrinógeno en amarillo, la función de plaquetas en púrpura y la función fibrinolítica en azul claro. De esta manera, un profesional de la salud tiene una forma de asociar rápidamente varios elementos de visualización y documentación con la función única en condiciones de estrés y de rápido movimiento.
- La GUI 16 también puede incluir una línea 40 normal que cuando es alcanzada por el indicador visual de la porción de visualización evidencia una condición normal de la muestra que se está probando.
- Ventajosamente, la GUI se configura, a través de su visualización de la posición relativa de múltiples (como cuatro) índices 12 hemostáticos, para caracterizar la función hemostática y guiar el tratamiento médico. La Figura 3A, por ejemplo, muestra una GUI de un paciente normal hipotético sin defecto hemostático. Todos los índices 12 hemostáticos se encuentran en el mismo nivel del 100% (medio).
- La Figura 3B muestra una GUI de un paciente hipotético con función reducida de los factores de coagulación (por debajo del 100%). Esto podría ser la consecuencia de los fármacos de anticoagulación, por ejemplo. De lo contrario, en el caso de un paciente sangrante, se puede administrar plasma fresco congelado para restablecer la función de los factores de coagulación.
- La Figura 3C muestra una GUI de un paciente hipotético con función de plaquetas reducida, tal como en el caso de un paciente que recibe clopidogrel (Plavix®) o terapia con aspirina. De lo contrario, en el caso de un paciente con sangrado, esta lectura indica que deben administrarse concentrados de plaquetas para restablecer el número y la función de las plaquetas en el paciente.
- La Figura 3D muestra una GUI de un paciente hipotético con función fibrinolítica aumentada. En este caso, a un paciente con hemorragia se le debe administrar un fármaco antifibrinolítico tal como el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico.
- La Figura 3E muestra una GUI de un paciente hipotético con función reducida tanto de los factores de coagulación como de las plaquetas. La reducción en la función de plaquetas es más grave que la mostrada anteriormente en la Figura 3C. En el caso de un paciente sangrante, la GUI de la Figura 3E indica la necesidad de transfundir plasma fresco congelado junto con concentrados de plaquetas.
- La Figura 3F muestra una GUI de un paciente hipotético con una función incrementada de los factores de coagulación. Por lo tanto, la GUI indica la necesidad de administrar fármacos anticoagulantes como coumadina, heparina o inhibidores directos de la trombina, por ejemplo, para restablecer la función normal.
- En otra realización potencial, la visualización de los factores de coagulación se divide en factores de coagulación intrínsecos y extrínsecos para indicar defectos que son específicos de cada ruta de activación. La función de los factores de coagulación intrínseca y extrínseca se visualizaría junto con la función de plaquetas, fibrinógeno y fibrinólisis.
- Las Figuras 6 y 7 muestran otras realizaciones en las que se presentan puntuaciones numéricas para cuantificar la función de los componentes hemostáticos. Las puntuaciones numéricas se pueden presentar como un porcentaje arbitrario o sobre una escala numérica arbitraria. En las Figuras 6 y 7, por ejemplo, la GUI muestra el 100% para la función fisiológica normal. También se muestra (a excepción del fibrinógeno) la visualización de una escala arbitraria que va de 0 a 10, con 5.0 que representa la función fisiológica normal. Adicionalmente, una barra gris clara en la pantalla representa la línea 40 de la hemostasia fisiológica normal.
- Las unidades de medida también podrían utilizarse para cuantificar la concentración absoluta o el número de algunos de los parámetros de salida. En las Figuras 6 y 7, la concentración de fibrinógeno funcional se cuantifica en unidades de mg/dl, por ejemplo.
- La GUI 16 también se puede configurar para visualizar el tipo de prueba administrada a las muestras de sangre. En la Figura 7, una Prueba de Activación de Superficie se realiza con el uso de caolín o celita, por ejemplo, para activar la coagulación a través de la ruta de activación intrínseca (es decir, contacto). Se pueden realizar diferentes tipos de pruebas y activaciones seleccionando el conjunto de reactivos apropiado que es detectado por el sistema 10 de los consumibles precargados 24, como a través de una etiqueta RFID, y luego se comunica a través de la GUI 16.
- La Figura 6 muestra una realización que utiliza simultáneamente dos receptáculos 22 consumibles para el análisis paralelo de muestras de sangre. Como en realizaciones anteriores, la línea 40 normal sólida a través de la GUI 16 indica condiciones fisiológicas normales.
- La GUI 16 también se puede configurar para cambiar dinámicamente los colores dependiendo del estado de los diversos índices 12 hemostáticos. Como se muestra en la Figura 8, por ejemplo, los elementos y números gráficos están codificados por colores con el color verde que representa la normalidad, el rojo representa la función aumentada y el amarillo la función reducida.

5 En aún otra realización, la GUI 16 se puede configurar para visualizar parámetros hemostáticos adicionales tales como: hematocrito (HCT), concentración de hemoglobina (HGB) y/o recuento de glóbulos rojos (RBC). La visualización de los valores de HCT, HGB o RBC puede informar al personal de atención médica para transfundir las unidades de glóbulos rojos empacados a un paciente sangrante. Por lo tanto, la combinación de HCT, HGB o RBC con los índices 12 hemostáticos puede proporcionar información acerca de todos los productos de transfusión posibles.

En otras realizaciones, la GUI 16 se puede configurar para visualizar la progresión temporal de los parámetros hemostáticos. Dicha visualización ilustra la progresión de cada parámetro hemostático en función del tiempo del procedimiento, el tratamiento administrado (transfusiones) y otros eventos históricos.

10 La Figura 4, por ejemplo, muestra tres pruebas realizadas tres veces (9:32 AM; 10:17 AM y 10:51 AM) durante un procedimiento hipotético en el que se utilizan ambos receptáculos consumibles (A y B). El tiempo relativo al inicio del procedimiento se muestra en la escala inferior, mientras que el tiempo absoluto está en la escala superior. Para cada prueba realizada, hay una matriz de cuatro símbolos codificados por colores que representan los cuatro índices 12 hemostáticos.

15 La Figura 5 muestra una realización en la que la GUI 16 puede seleccionar un único parámetro hemostático para la visualización temporal. En este caso, el fibrinógeno en mg/dL se muestra en función del tiempo del procedimiento.

20 En otra realización, como se muestra en la Figura 9, la presente invención incluye un método para derivar y visualizar índices hemostáticos. Las propiedades mecánicas de las muestras de sangre se miden 100 para generar mediciones independientes. Los índices hemostáticos se derivan 110 de las mediciones independientes. Por ejemplo, uno o más de una función de factor de coagulación, una concentración de fibrinógeno, una función de plaquetas y una función de fibrinólisis se pueden derivar en la etapa 110. También derivado 110 de las mediciones independientes puede ser un hematocrito, concentración de hemoglobina y/o recuento de glóbulos rojos.

25 La derivación 110 también puede incluir derivar cada uno de los índices hemostáticos a partir de una pluralidad de mediciones independientes. También, derivar 110 puede incluir derivar cada uno de los índices hemostáticos a partir de una correspondiente de las mediciones independientes.

30 El método también puede incluir visualizar 120 los índices hemostáticos, tales como al utilizar la GUI 16. Por ejemplo, visualizar 120 puede incluir visualizar una puntuación numérica y/o un elemento gráfico para los índices hemostáticos. También, visualizar 120 puede incluir visualizar un color cambiante para indicar cambios dinámicos en los índices hemostáticos o un mismo color para asociar los índices hemostáticos con otra información.

El método también puede incluir estimar o calcular 125 y visualizar 130 hematocrito, concentración de hemoglobina y/o recuento de glóbulos rojos simultáneamente con por lo menos dos índices hemostáticos.

35 El método también puede incluir visualizar 140 un historial de los índices hemostáticos y superponer 150 una o más intervenciones clínicas en el historial. Por ejemplo, al visualizar 140, el historial puede incluir visualizar una serie de indicadores gráficos que representan cada uno de los índices hemostáticos en algún momento del historial. Los indicadores gráficos se pueden colocar en relación uno con el otro para comunicar una condición hemostática de un sujeto en ese momento.

40 El método también puede incluir visualizar 160 una recomendación de tratamiento basada en por lo menos dos índices hemostáticos. Por ejemplo, la GUI 16 podría visualizar información que guíe la transfusión de por lo menos una de las plaquetas, el crioprecipitado, el plasma, los glóbulos rojos o los antifibrinolíticos, o las terapias de guía que utilizan un fármaco antiplaquetario, un fármaco anticoagulante o un fármaco profibrinólisis.

45 En otra realización, el sistema 10 se configura para determinar un rango de valores posibles dados los resultados actuales de las mediciones de la muestra de sangre. De esta manera, el personal de cuidado de la salud puede recibir una indicación temprana de la tendencia sin tener que esperar el tiempo transcurrido. Por ejemplo, como lo muestra la progresión de las Figuras 10-18, la determinación de la función del factor de coagulación se vuelve cada vez más seguro, como lo indica la barra vertical mostrada por la GUI 16 a la derecha y la información numérica asociada.

50 Cada una de las Figuras es un intervalo de 60 segundos, comenzando con el tiempo cero en la Figura 10, en el que se muestra un rango de cero a infinito del posible índice 100% normalizado. A medida que pasa cada intervalo de tiempo, el rango y la altura correspondiente de la barra se reducen para expresar una certeza creciente alrededor del resultado proyectado. A 1 minuto el rango es de 0-300; a los 2 minutos 0-200; a los 3 minutos 0-100 (ya que lo normal es de 3.5 minutos +/- 10% de CF definitivamente no será alto sin ningún cambio en la rigidez); a los 4 minutos 0-75 (ahora el paciente debe estar en un territorio bajo porque está fuera del rango normal en el nivel más alto de 3.85 minutos); a los 5 minutos el rango cae a 0-60; a los 6 minutos 0-50; a los 7 minutos 0-43 y con el resultado final a los 8 minutos de 38.

55

En particular, la GUI 16 se configura para reducir continuamente la altura de la barra (u otra característica visual) para mostrar una confianza creciente con el grosor mínimo final y una línea blanca que indica el resultado final.

Con referencia ahora a la Figura 19, se proporciona un diagrama esquemático de un servidor 500 central, o una entidad de red similar, configurada para implementar un sistema VPD, de acuerdo con una realización de la invención. Como se utiliza en este documento, la designación "central" simplemente sirve para describir la funcionalidad común que el servidor proporciona para múltiples clientes u otros dispositivos informáticos y no requiere ni deduce ninguna posición centralizada del servidor con respecto a otros dispositivos informáticos.

Como se puede entender a partir de la Figura 19, en esta realización, el servidor 500 central puede incluir un procesador 510 que se comunica con otros elementos dentro del servidor 500 central a través de una interfaz de sistema o bus 545. También incluido en el servidor 500 central puede haber un dispositivo 520 de visualización/dispositivo de entrada para recibir y visualizar datos, tal como a través de la GUI 16 descrita anteriormente. Este dispositivo 520 de visualización/dispositivo de entrada puede ser, por ejemplo, un teclado o dispositivo señalador que se utiliza en combinación con un monitor. El servidor 500 central puede incluir además la memoria 505, que puede incluir tanto la memoria 535 de solo lectura (ROM) como la memoria 530 de acceso aleatorio (RAM). La ROM 535 del servidor se puede utilizar para almacenar un sistema 540 básico de entrada/salida (BIOS), que contiene las rutinas básicas que ayudan a transferir información a través de una o más redes.

Adicionalmente, el servidor 500 central puede incluir por lo menos un dispositivo 515 de almacenamiento, como una unidad de disco duro, una unidad de disquete, una unidad de CD Rom o una unidad de disco óptico, para almacenar información en varios medios legibles por ordenador, como un disco duro, un disco magnético extraíble o un CD-ROM. Como apreciará un experto en la técnica, cada uno de estos dispositivos 515 de almacenamiento puede conectarse al bus 545 del sistema mediante una interfaz apropiada. Los dispositivos 515 de almacenamiento y sus medios legibles por ordenador asociados pueden proporcionar almacenamiento no volátil para un servidor central. Es importante tener en cuenta que los medios legibles por ordenador descritos anteriormente podrían reemplazarse por cualquier otro tipo de medios legibles por ordenador conocidos en la técnica. Dichos medios incluyen, por ejemplo, cassetes magnéticos, tarjetas de memoria flash y discos de video digital.

Una serie de módulos de programa se pueden almacenar por varios dispositivos de almacenamiento y dentro de la RAM 530. Dichos módulos de programa pueden incluir un sistema 550 operativo y una pluralidad de uno o más (N) módulos 560. Los módulos 560 pueden controlar ciertos aspectos del funcionamiento del servidor 500 central, con la asistencia del procesador 510 y el sistema 550 operativo. Por ejemplo, los módulos pueden incluir un módulo 562 de medición para medir las propiedades mecánicas de una muestra de sangre, un módulo de determinación del índice 564 hemostático y un módulo 566 de visualización.

El diagrama de flujo y los diagramas de bloques, tal como en las Figuras 9 y 19, ilustran la arquitectura, la funcionalidad y la operación de posibles implementaciones de sistemas, métodos y productos de programas informáticos de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención. A este respecto, cada bloque en el diagrama de flujo o diagramas de bloques puede representar un módulo, segmento o porción de código, que comprende una o más instrucciones ejecutables para implementar las funciones lógicas especificadas. También se debe tener en cuenta que, en algunas implementaciones alternativas, las funciones anotadas en el bloque pueden ocurrir fuera del orden indicado en las Figuras. Por ejemplo, dos bloques que se muestran en sucesión pueden, de hecho, ejecutarse de manera sustancialmente concurrente, o los bloques a veces pueden ejecutarse en el orden inverso, dependiendo de la funcionalidad involucrada. También se observará que cada bloque de los diagramas de bloques y/o la ilustración del diagrama de flujo, y las combinaciones de bloques en los diagramas de bloques y/o la ilustración del diagrama de flujo, se pueden implementar mediante sistemas basados en hardware de propósito especial que realizan las funciones o actos especificados, o combinaciones de hardware de propósito especial e instrucciones de ordenador.

Las estructuras, materiales, actos y equivalentes correspondientes de todos los medios o etapas más los elementos de función en las reivindicaciones siguientes pretenden incluir cualquier estructura, material o acto para realizar la función en combinación con otros elementos reivindicados, como se reivindica específicamente. La descripción de la presente invención se ha presentado con propósitos de ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva o limitada a la invención en la forma divulgada. Muchas modificaciones y variaciones serán evidentes para aquellos expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención. La realización se eligió y describió para explicar mejor los principios de la invención y la aplicación práctica, y para permitir que otros expertos en la técnica entiendan la invención para diversas realizaciones con diversas modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para visualizar índices hemostáticos de la sangre, el sistema comprende:
 - 5 un dispositivo de diagnóstico que obtiene cada índice hemostático, que es información acerca del proceso de coagulación y fibrinólisis de la sangre y con base en las mediciones directas de la viscoelasticidad de la sangre a través del tiempo utilizando ultrasonido o energía sónica;
 - un receptáculo consumible configurado para recibir un cartucho consumible para una pluralidad de muestras de sangre en pozos de muestra del receptáculo consumible, en el que las muestras de sangre se utilizan para generar mediciones independientes simultáneas de viscoelasticidad de la sangre en las muestras;
 - un receptor de comunicación configurado para recibir los índices hemostáticos desde el dispositivo de diagnóstico; y
 - 10 una interfaz gráfica de usuario (GUI) conectada al receptor de comunicación y configurada para visualizar los índices hemostáticos;
 - en el que el dispositivo de diagnóstico deriva los índices hemostáticos a ser visualizados desde las mediciones independientes de la pluralidad de muestras de sangre; y
 - 15 en el que el cartucho consumible cuando se inserta en el receptáculo consumible tiene un ensamble de lentes dispuesto sobre un lado de cada pozo de muestra para acoplar y enfocar el ultrasonido o energía sónica emitida por dicho dispositivo de diagnóstico y reflejar de nuevo desde dichas muestras de sangre.
2. El sistema de la Reivindicación 1, en el que por lo menos uno de los índices hemostáticos se deriva de una combinación de por lo menos dos de las mediciones independientes.
3. El sistema de la Reivindicación 1, en el que cada uno de los índices hemostáticos se deriva de una correspondiente de las mediciones independientes.
4. El sistema de la Reivindicación 2 o 3, en el que los índices hemostáticos incluyen por lo menos uno de un grupo que consiste de una función de factor de coagulación, una función de fibrinógeno, una función de plaquetas y una función de fibrinólisis.
5. El sistema de la Reivindicación 4, en el que los índices hemostáticos incluyen la función de plaquetas, y en el que el índice hemostático de la función de plaquetas se deriva de un diferencial de rigidez entre una primera muestra de sangre en un primer pozo de prueba que tiene uno o más reactivos para activar la coagulación a través de la ruta intrínseca y una segunda muestra de sangre en un segundo pozo de prueba que tiene uno o más reactivos para inhibir la agregación de plaquetas.
6. El sistema de la Reivindicación 4 o 5, en el que los índices hemostáticos incluyen una puntuación numérica; y/o
- 30 en el que los índices hemostáticos incluyen una representación gráfica; y/o
- en el que la GUI se configura para visualizar los índices hemostáticos de forma simultánea.
7. El sistema de la Reivindicación 4, 5 o 6, en el que la función de factor de coagulación incluye por lo menos uno de un factor de activación intrínseco o un factor de activación extrínseco.
8. El sistema de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, en el que la GUI se configura adicionalmente para visualizar por lo menos uno de un grupo que consiste de un hematocrito, concentración de hemoglobina y recuento de glóbulos rojos, y preferiblemente en el que la GUI se configura adicionalmente para visualizar por lo menos uno del grupo que consiste del hematocrito, concentración de hemoglobina y recuento de glóbulos rojos de forma simultánea con por lo menos dos índices hemostáticos.
- 35 9. El sistema de la Reivindicación 1, en el que el receptáculo consumible se configura para ubicar las muestras de sangre en una disposición espacial que corresponde a la visualización de los índices hemostáticos.
10. El sistema de la Reivindicación 9, en el que la GUI comprende adicionalmente un elemento visual que asocia la visualización de cada uno de los índices hemostáticos con las muestras de sangre.
11. Un sistema de la Reivindicación 10, en el que el elemento visual incluye por lo menos una de las líneas o colores.
- 45 12. El sistema de cualquier Reivindicación precedente, en el que la GUI se configura adicionalmente para visualizar una recomendación de tratamiento con base en por lo menos dos índices hemostáticos.
13. El sistema de la Reivindicación 12, en el que la recomendación de tratamiento es para guiar la transfusión de por lo menos una de las plaquetas, crioprecipitado, plasma, glóbulos rojos o antifibrinolíticos; o

en el que la recomendación de tratamiento es para guiar las terapias de por lo menos uno de fármaco antiplaquetario, fármaco anticoagulante o fármaco pro-fibrinólisis.

14. El sistema de la Reivindicación 12, en el que la GUI se configura para visualizar la información para guiar la transfusión o terapia.

5 15. El sistema de la Reivindicación 4, en el que la GUI comprende una representación gráfica de cada uno de los índices hemostáticos visualizados, y una historia de los índices hemostáticos, en la que por lo menos una porción de la historia incluye una matriz de indicadores gráficos, cada uno de los indicadores gráficos representa uno de los índices hemostáticos en algún momento en la historia, en la que cada indicador gráfico incluye i) una puntuación numérica y un elemento visual correspondiente que cuantifica la función de cada uno de los índices hemostáticos visualizados y ii) posicionamiento relativo de cada uno de los índices hemostáticos visualizados para comunicar una condición hemostática de un sujeto, y en el que el posicionamiento relativo muestra un rango asociado con la función fisiológica normal.

16. Un método para visualizar índices hemostáticos de la sangre, que es información acerca del proceso de coagulación y fibrinólisis de la sangre, el método comprende:

15 utilizar un dispositivo de diagnóstico para hacer mediciones directas de la viscoelasticidad de la sangre a través del tiempo utilizando ultrasonido o energía sónica, en el que el dispositivo de diagnóstico tiene un receptáculo consumible para recibir un cartucho consumible para una pluralidad de muestras de sangre, en el que las muestras de sangre se utilizan para generar mediciones independientes simultáneas de viscoelasticidad de la sangre en las muestras, un montaje de lentes que se dispone sobre un lado de cada pozo de muestra para acoplar y enfocar el ultrasonido o energía sónica emitida por dicho dispositivo de diagnóstico y reflejar de nuevo desde dichas muestras de sangre;

derivar una pluralidad de los índices hemostáticos a partir de la pluralidad de mediciones independientes; y

visualizar los índices hemostáticos sobre una interfaz gráfica de usuario (GUI).

25 17. Un sistema con se reivindica en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un procesador configurado para recibir un flujo de datos de mediciones a partir de una muestra de sangre y para estimar un posible rango de un índice hemostático con base en el flujo de datos, en el que la interfaz gráfica de usuario (GUI) se conecta en comunicación con el procesador y se configura para visualizar el posible rango del índice hemostático funcional,

en el que el procesador se configura para determinar los cambios en el posible rango cuando se reciben nuevos datos desde el flujo de datos, y

30 en el que la GUI se configura para adaptar dinámicamente un elemento gráfico para expresar los cambios en el posible rango.

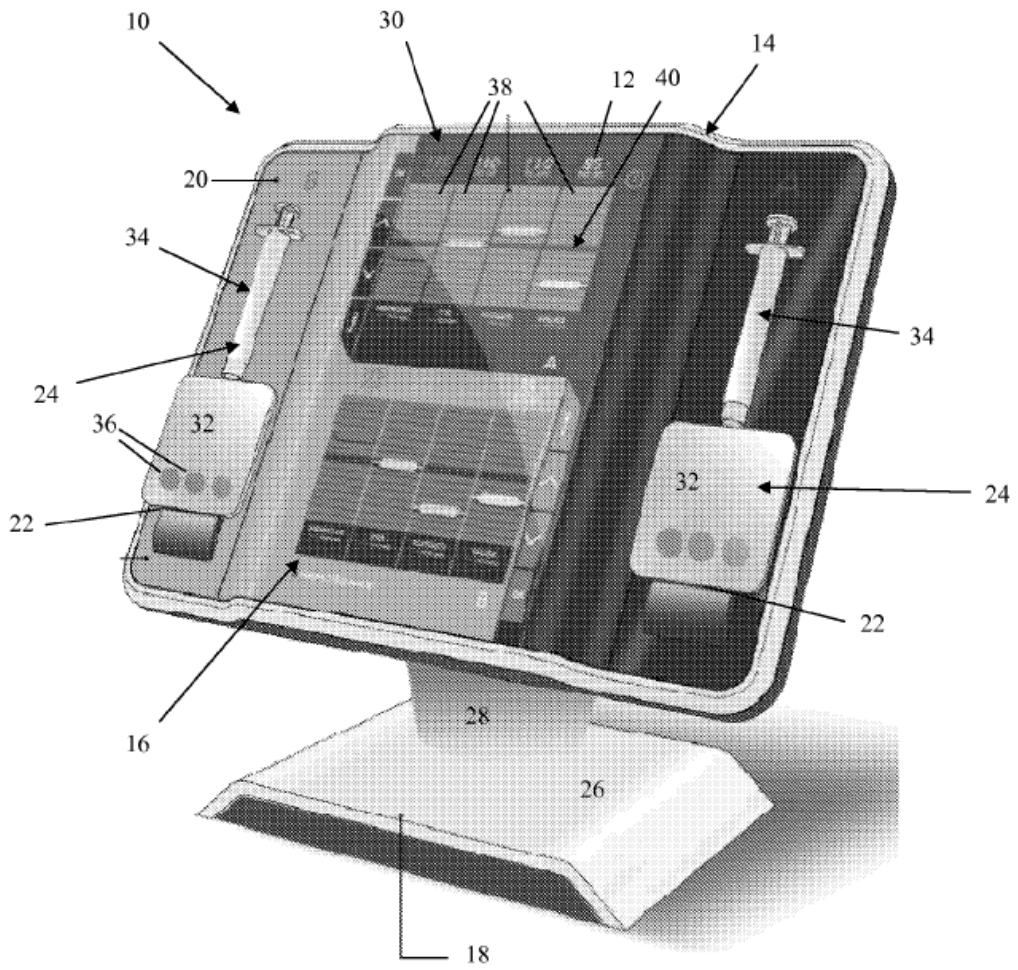


Fig. 1

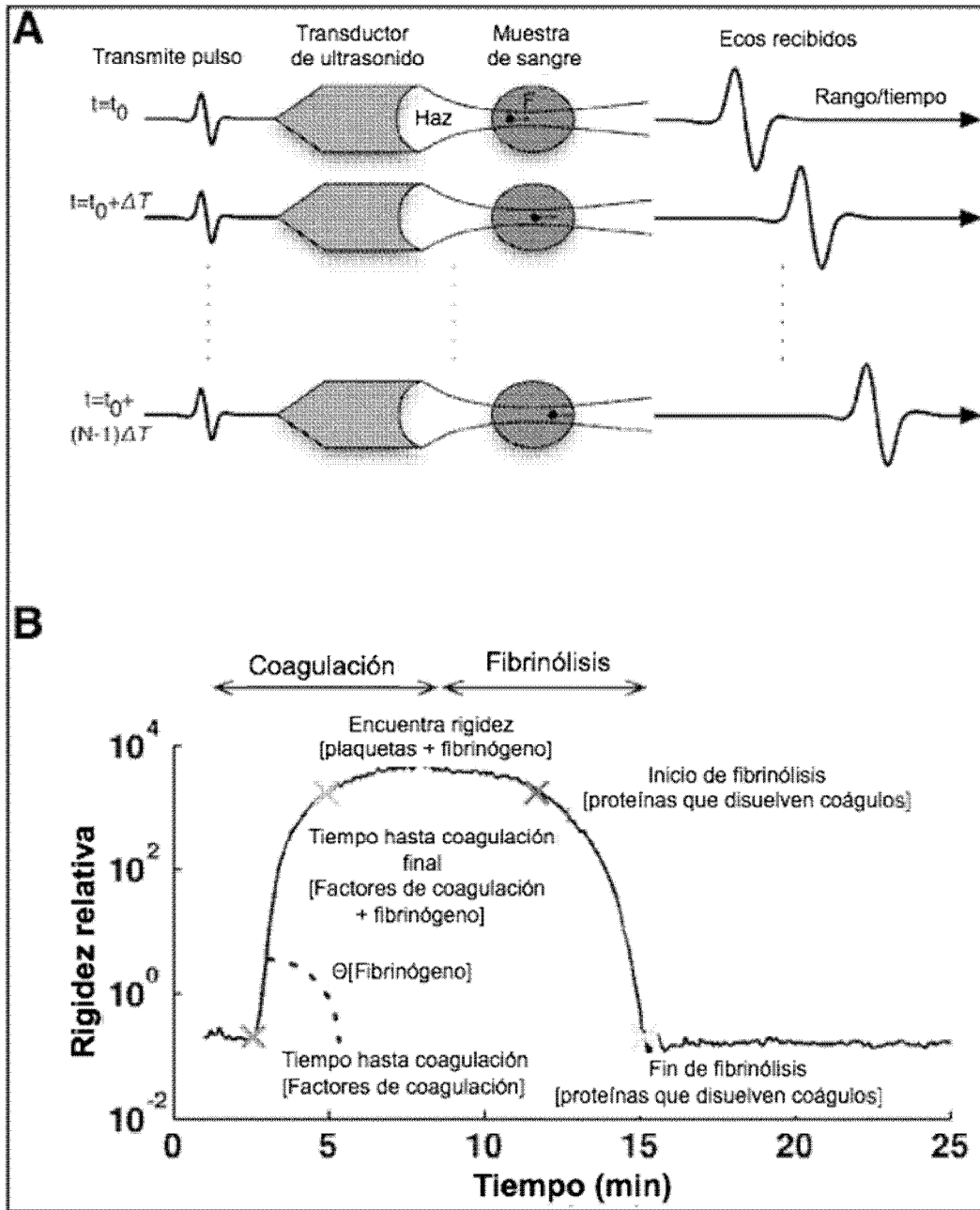
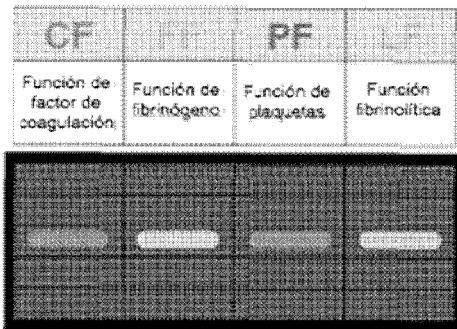
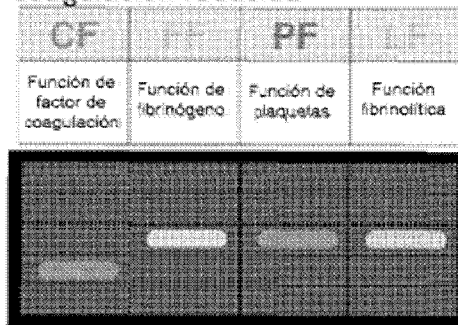


Fig. 2

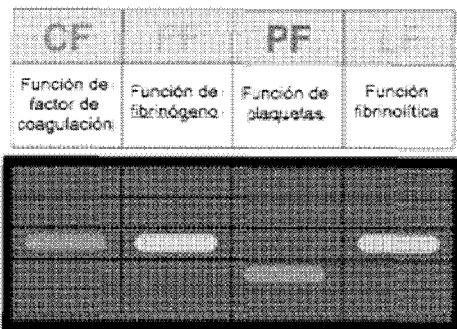
(A) Normal



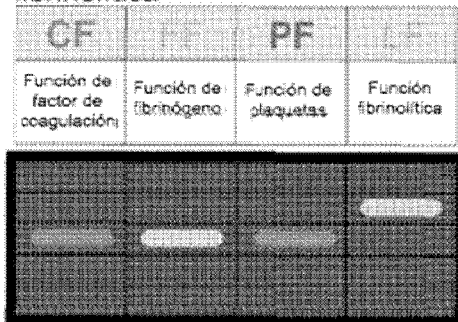
(B) Función de factores de coagulación reducida



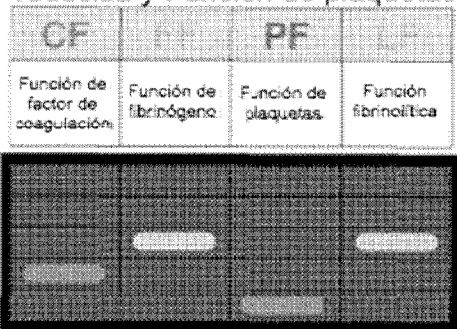
(C) Función de plaquetas reducida



(D) Aumento de función fibrinolítica



(E) Factores de coagulación reducida y Función de plaquetas reducida



(F) Aumento de función de factores de coagulación

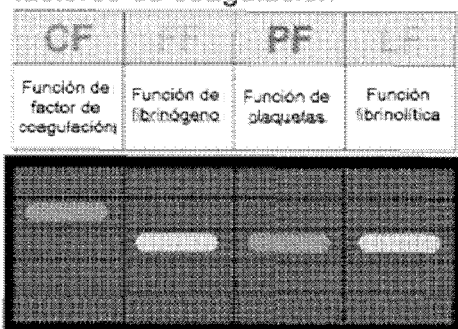


Fig. 3

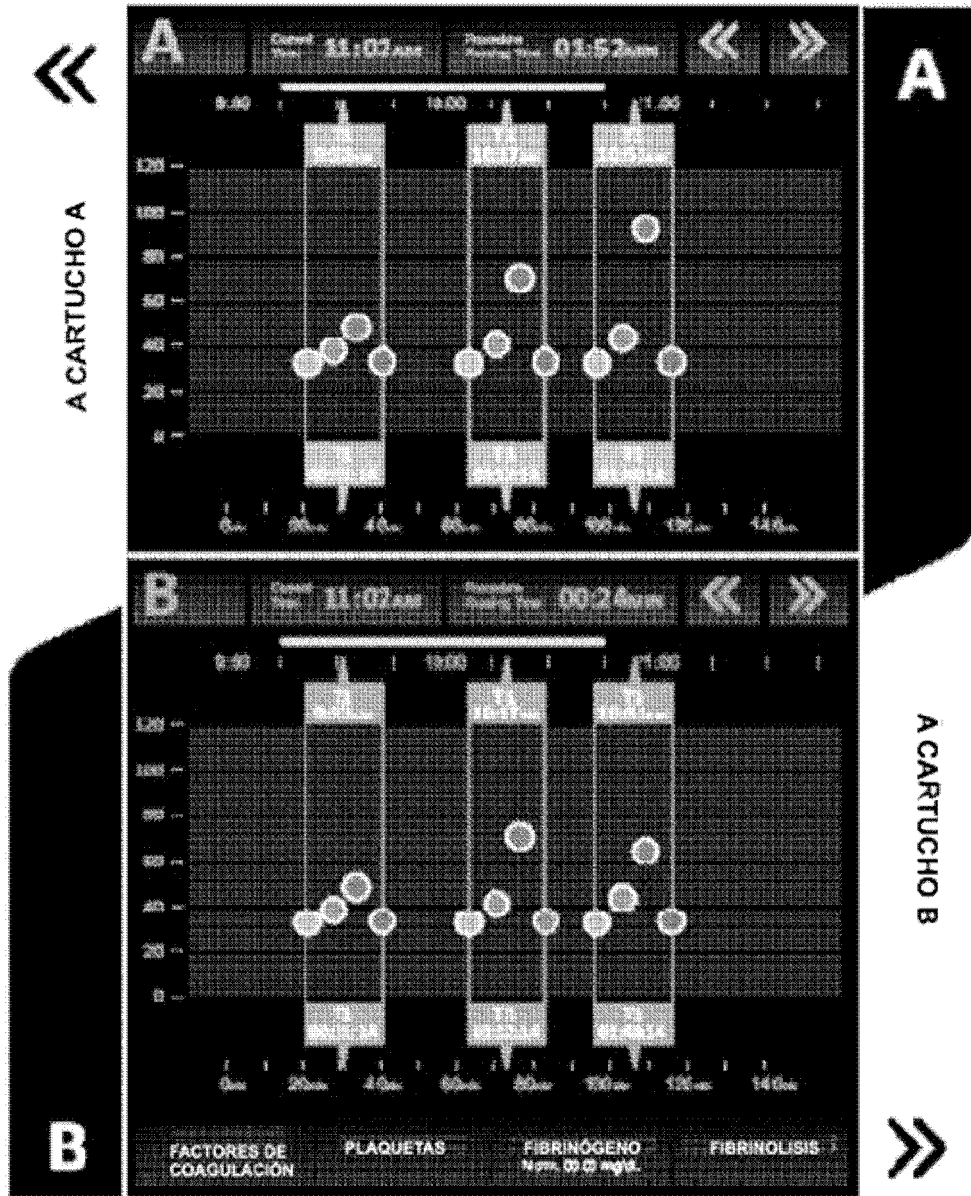


Fig. 4

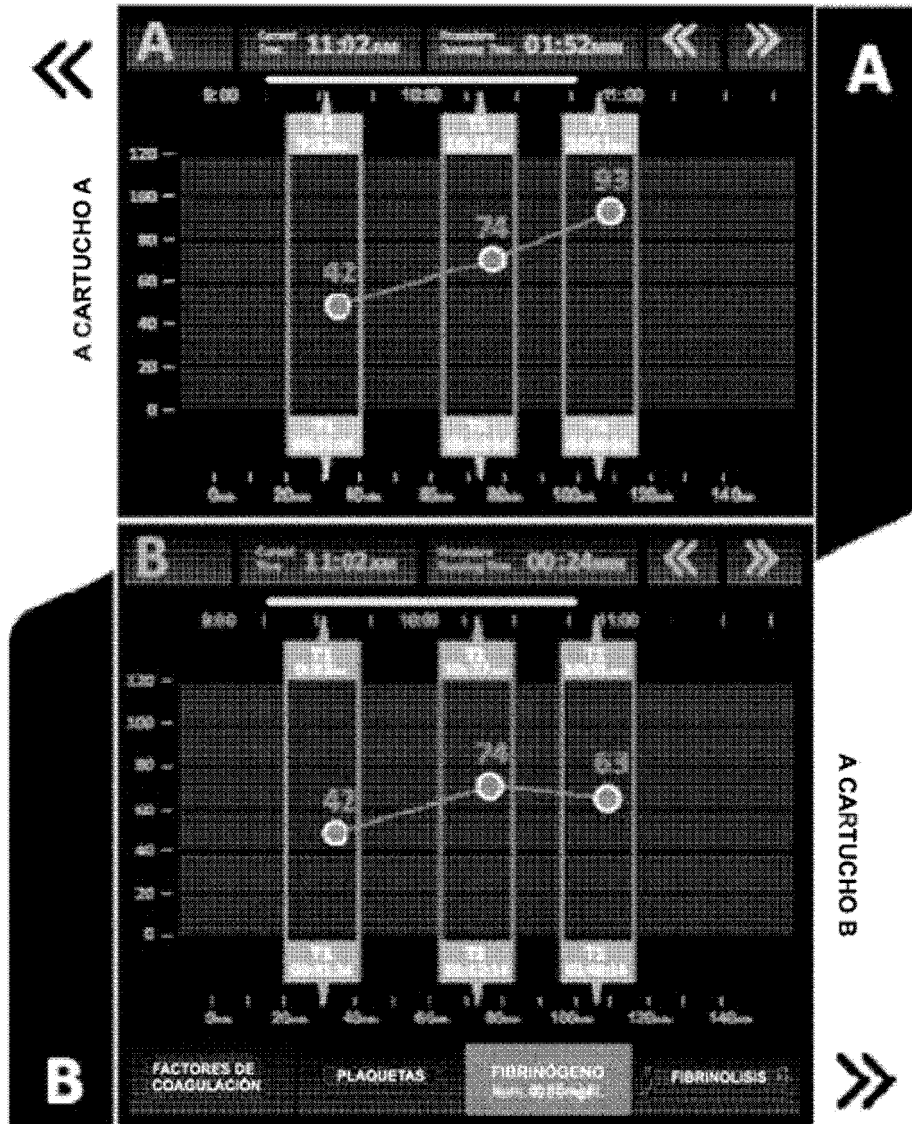


Fig. 5

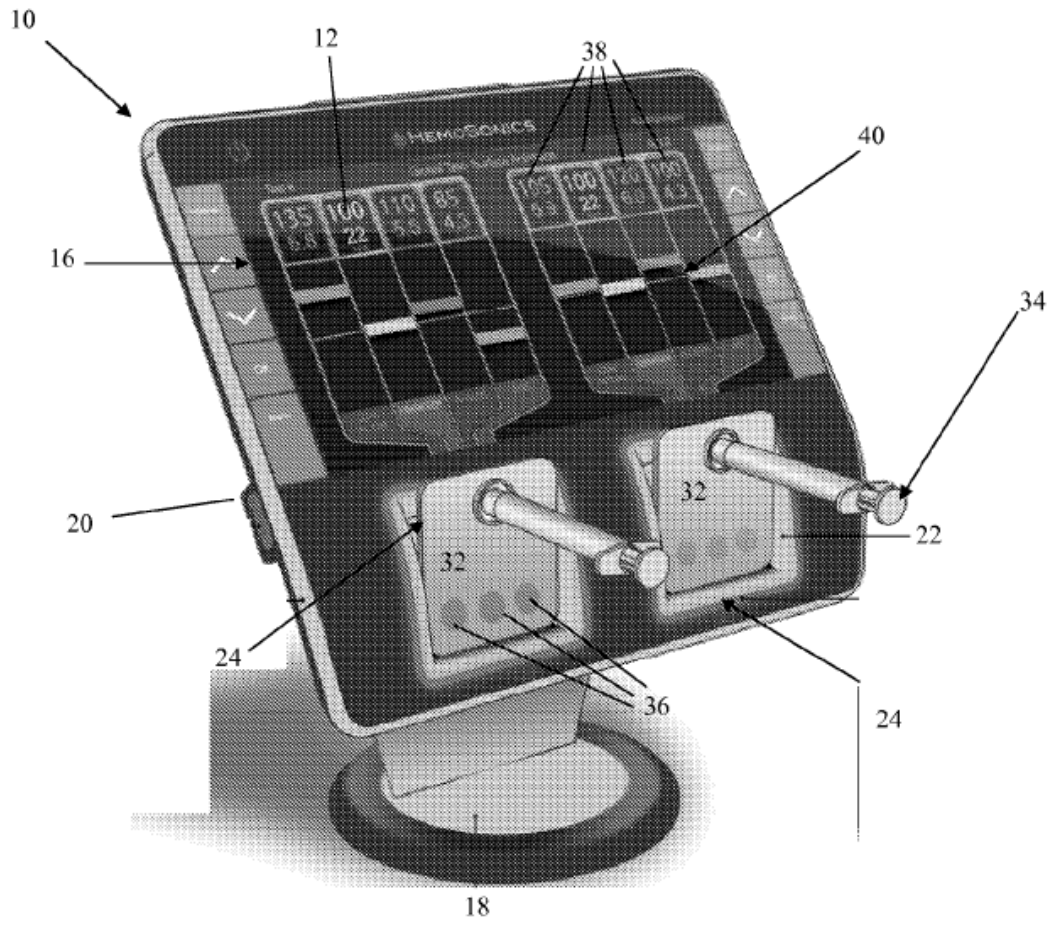


Fig. 6

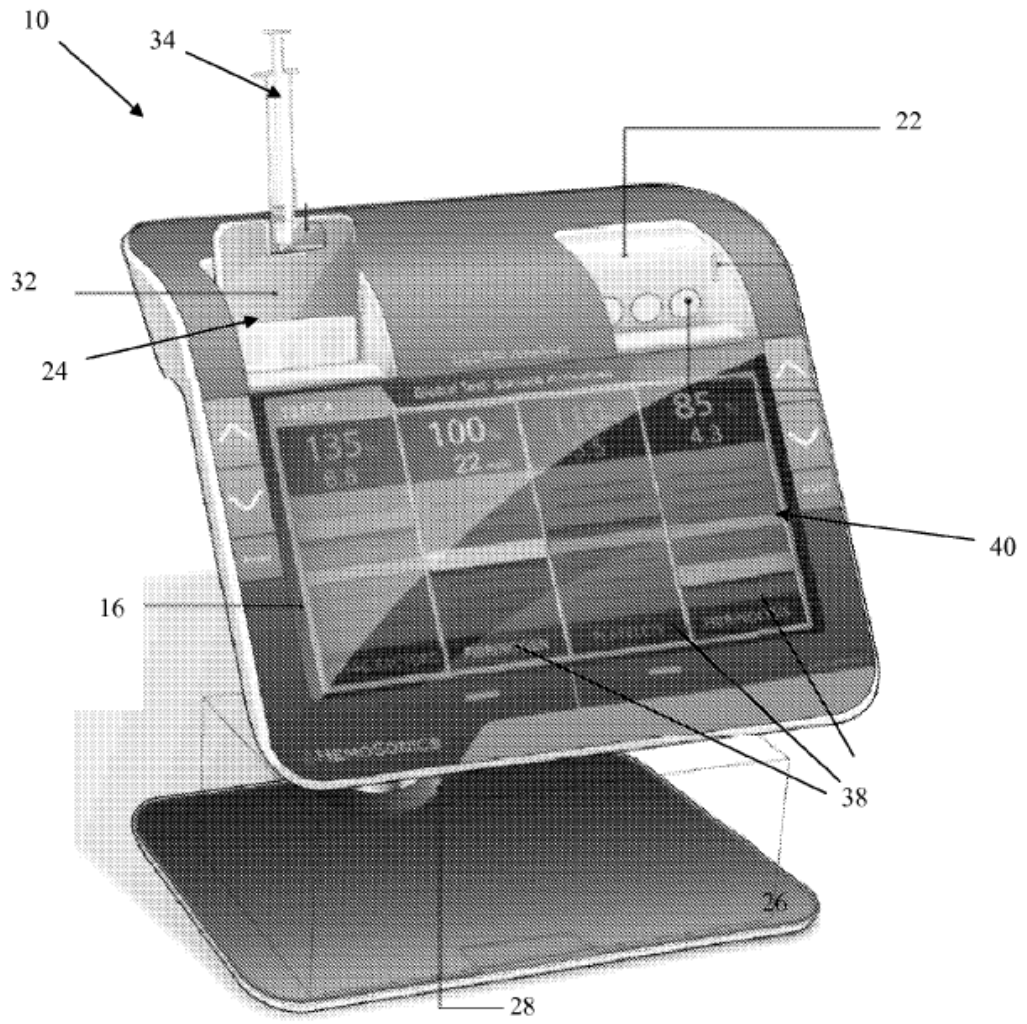


Fig. 7

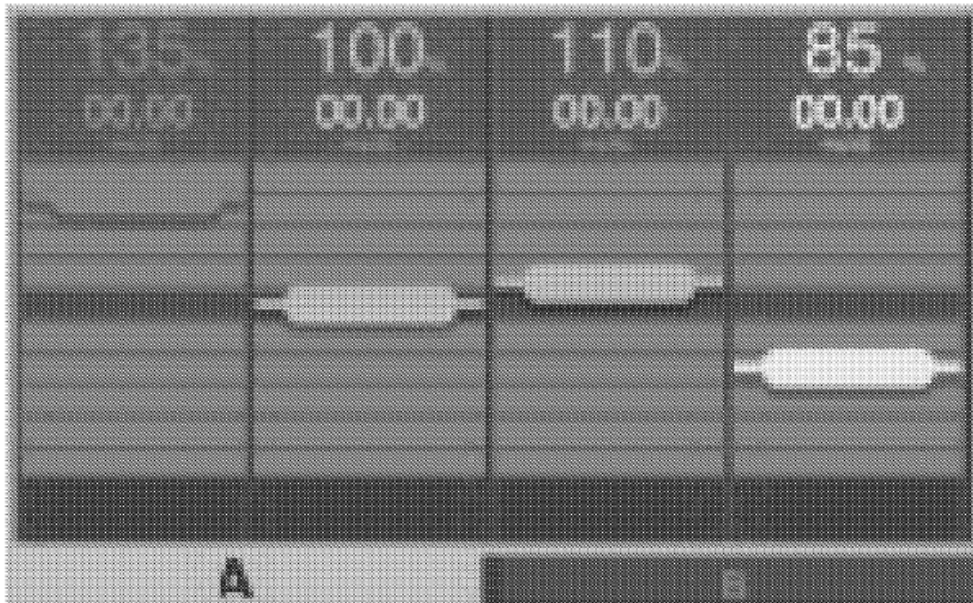
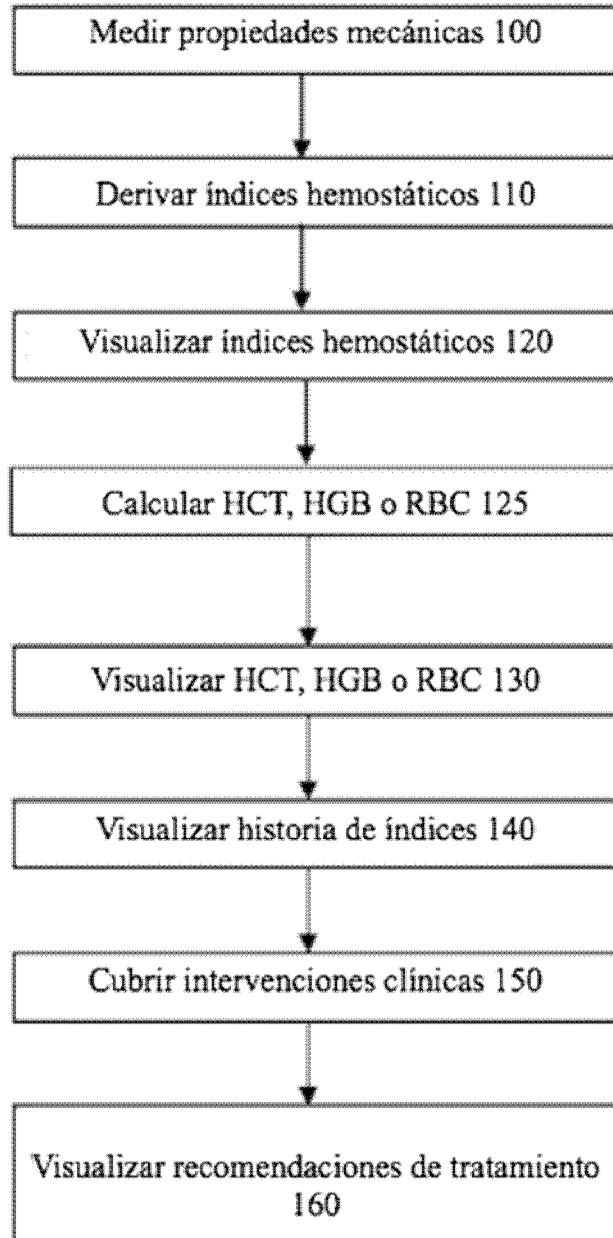


Fig. 8

Fig. 9



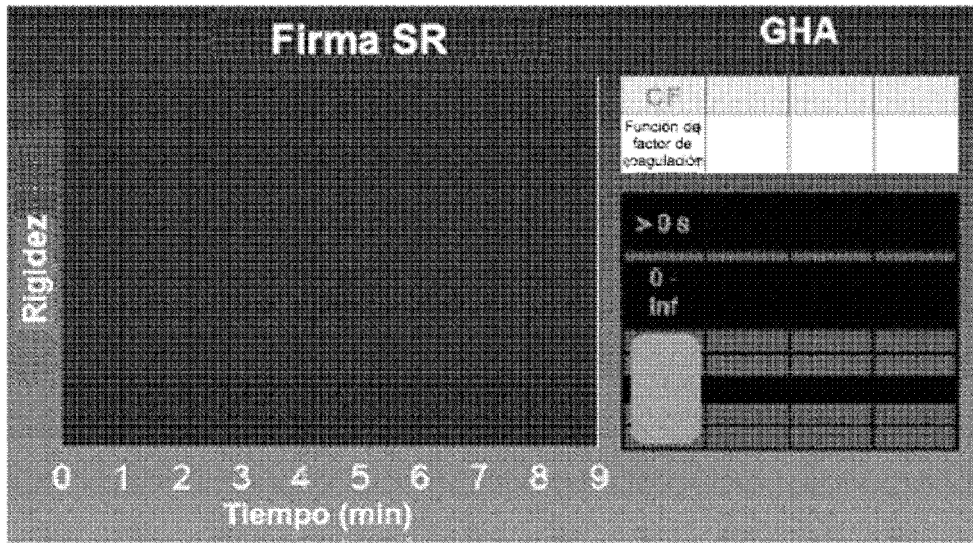


Fig. 10

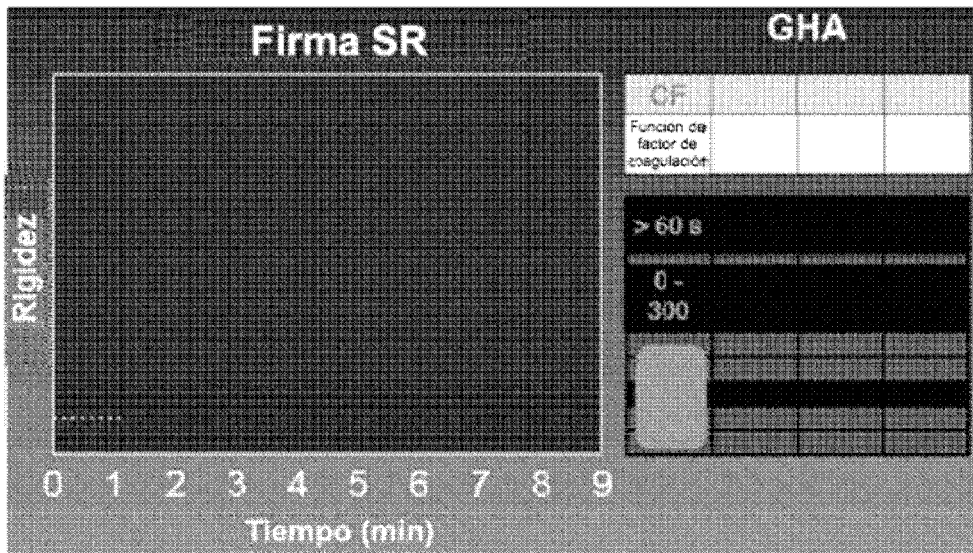


Fig. 11

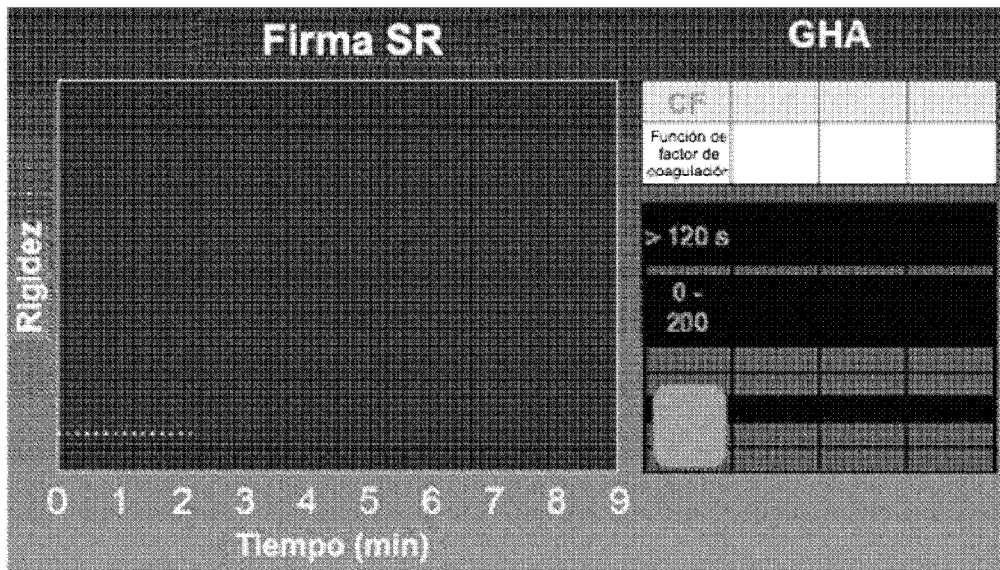


Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

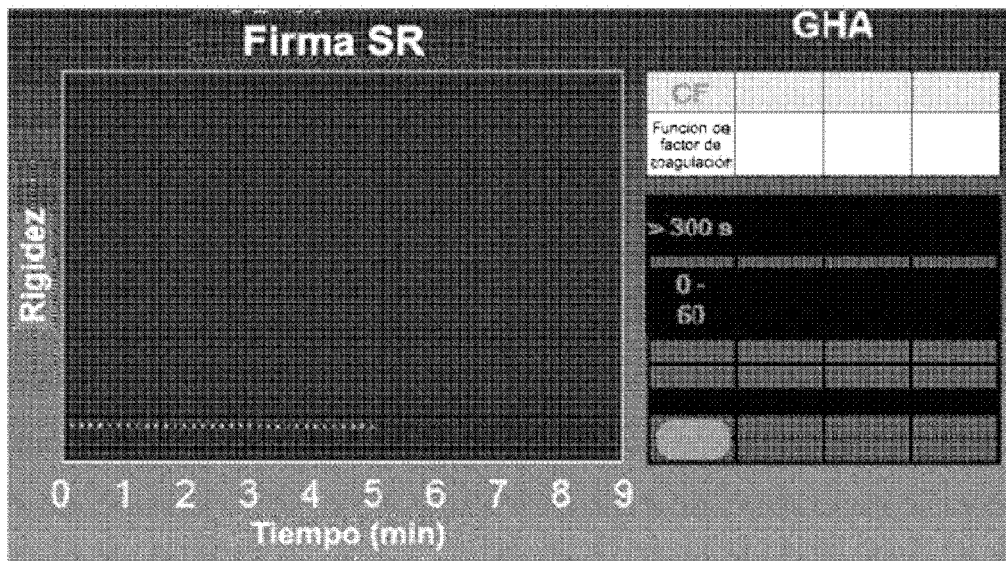


Fig. 15

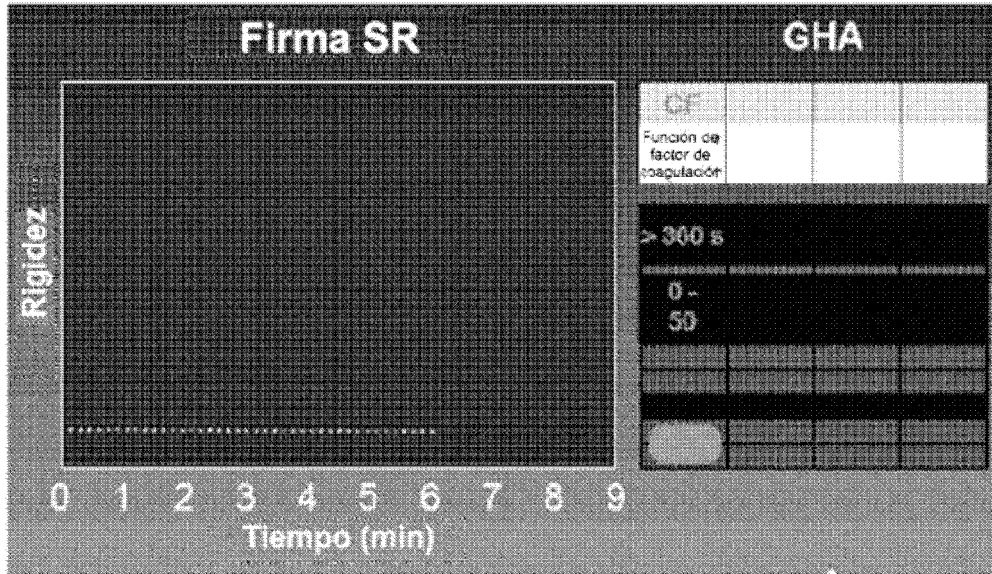


Fig. 16



Fig. 17

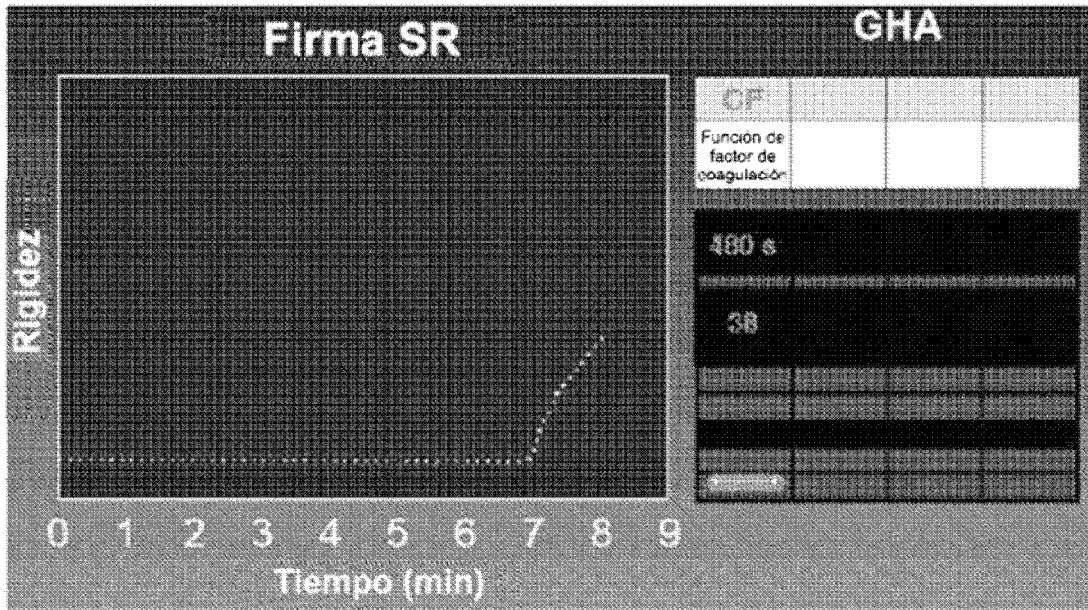


Fig. 18

Fig. 19

