

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 847**

51 Int. Cl.:

A61B 5/022 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2010 PCT/US2010/001605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10141081**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2010 E 10783706 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2437656**

54 Título: **Método para detectar y evaluar la hiperemia reactiva mediante pletismografía segmentaria**

30 Prioridad:

02.06.2009 US 213369 P

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

30.04.2020

73 Titular/es:

**CORDEX SYSTEMS, INC. (100.0%)
3 Cumberland Court
Annapolis, MD 21401, US**

72 Inventor/es:

**WHITT, MICHAEL DAVID;
MAGLIATO, KATHY ELISABETH y
RITTERBUSH, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 757 847 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para detectar y evaluar la hiperemia reactiva mediante pletismografía segmentaria

5 CAMPO TÉCNICO

Esta tecnología por lo general se refiere a métodos diagnósticos y, en particular, a métodos para medir la hiperemia reactiva y la disfunción endotelial mediante pletismografía segmentaria con registros del volumen y oscilometría.

10 ANTECEDENTES

Se ha demostrado que la disfunción endotelial (DE) tiene importancia pronóstica en la predicción de acontecimientos vasculares como el ataque al corazón y el accidente cerebrovascular. Es un acontecimiento clave en el desarrollo de la aterosclerosis y antecede durante muchos años a la enfermedad vascular clara desde un punto de vista clínico. La DE puede producirse a raíz de diversos procesos patológicos, como la hipertensión, la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular (enfermedad cardíaca y accidente cerebro-vascular), la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad vascular periférica, el choque séptico, la hipercolesterolemia, la diabetes de tipo I y II, la disfunción eréctil, la artritis reumatoide, el VIH, la enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis B y C, esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis hepática), la preeclampsia, los factores ambientales como el tabaquismo, la ingesta de carbohidratos con un elevado índice glicémico, el estilo de vida sedentario y la obesidad. La DE también se asocia a estados de inflamación crónica de baja intensidad con concentraciones elevadas de proteína C reactiva, lo que produce aterosclerosis.

La DE se puede mejorar mediante la modificación de los factores de riesgo: ejercicio, pérdida de peso, dejar de fumar, administración de estatinas, bloqueantes β , tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia, mejora de la dieta con una ingesta reducida de grasas trans, control de la diabetes. Por lo tanto, la detección temprana de la DE puede permitir no solo el diagnóstico y el tratamiento tempranos de enfermedades relacionadas con la DE, sino también el tratamiento de la DE misma.

La pletismografía es una técnica no invasiva para medir la cantidad de flujo sanguíneo presente o que atraviesa un órgano u otra parte del organismo. La pletismografía segmentaria con registros del volumen se realiza mediante la inyección de un volumen estándar de aire en un manguito neumático o manguitos colocados en distintos niveles a lo largo de una extremidad. Los cambios de volumen en el segmento de la extremidad que está por debajo del manguito se traducen en presión pulsátil, que un transductor detecta y, a continuación, se muestran como un contorno de pulsos de presión. Para medir la presión sanguínea habitualmente se ha utilizado la pletismografía segmentaria con registros del volumen. También se puede utilizar para comprobar si hay coágulos sanguíneos en los brazos y las piernas.

En la patente de EE.UU. 2002/111554 se da a conocer un método y un sistema para detectar diversos trastornos vasculares utilizando un pletismógrafo de manguito oclusivo para el brazo. El sistema incluye un equipo de adquisición de datos, incluido el pletismógrafo de manguito oclusivo para el brazo, para obtener los datos de la función endotelial y arterial de un paciente, medios de procesamiento que utilizan un software de aplicación o análisis para analizar los datos de la función arterial y endotelial, y una base de datos de modelos informáticos, tales como la presión arterial humeral frente a las curvas luz-área (curvas P-A) y la presión arterial humeral frente a las curvas de distensibilidad (curvas P-C), desarrolladas mediante el análisis de datos para una pluralidad de sujetos en los que se conocen los trastornos vasculares que presentan. Los medios de procesamiento diagnostican y predicen diversos trastornos vasculares en el paciente mediante la comparación o la correlación de los datos analizados de la función arterial y endotelial con los modelos informáticos almacenados en la base de datos, y presenta los resultados en una pantalla.

50 SUMARIO

Se da a conocer un método para medir la hiperemia reactiva en a sujeto. El método comprende la realización de una primera pletismografía segmentaria con manguito para generar una curva basal de distensibilidad arterial y/o una curva basal presión-área (P-A) en una parte del organismo del sujeto, donde la presión del manguito se incrementa hasta una primera presión máxima del manguito e inmediatamente se reduce desde la primera presión máxima del manguito; realizándose una segunda pletismografía segmentaria con manguito para generar una curva hiperémica de distensibilidad arterial y/o una curva hiperémica P-A, donde la presión del manguito se incrementa a un segundo nivel máximo, se mantiene a la segunda presión máxima del manguito durante un período de tiempo predeterminado y, a continuación, se reduce desde la segunda presión máxima del manguito; y se calcula la diferencia entre la curva basal de distensibilidad arterial y la curva hiperémica de distensibilidad arterial como un área entre las curvas de distensibilidad arterial, y/o la diferencia entre la curva basal P-A y la curva hiperémica P-A como un área entre las curvas P-A.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la descripción detallada se hará referencia a los siguientes dibujos, donde números similares corresponden a elementos similares, y donde:

- 5 En la Figura 1 se muestra un diagrama de bloques que ilustra una realización de un sistema para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- En la Figura 2 se muestra un diagrama de flujo que ilustra una realización de un método para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- 10 En la Figura 3 se muestra una gráfica que ilustra los datos adquiridos mediante una realización del sistema y el método para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- En la Figura 4 se muestra una gráfica que ilustra los datos adquiridos y filtrados mediante una realización del sistema y el método para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- 15 En la Figura 5 se incluyen gráficas que ilustran la distensibilidad del manguito calculada mediante una realización del sistema y el método para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- En la Figura 6 se muestra una gráfica que ilustra la distensibilidad del manguito calculada mediante una realización del sistema y el método para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- 20 En la Figura 7 se muestra una gráfica que ilustra un parámetro aplicado mediante una realización del sistema y el método para medir la distensibilidad arterial, el área y el flujo arterial periférico.
- 25 En la Figura 8 se muestra una gráfica que ilustra un parámetro aplicado mediante una realización del sistema y el método para medir el área arterial.

El alcance de la protección está definido por las reivindicaciones. Todos los dibujos que no estén dentro del alcance de las reivindicaciones se incluyen únicamente a título de referencia.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente memoria se describen métodos para medir la distensibilidad arterial y para generar otras mediciones, como las ondas del flujo sanguíneo arterial volumétrico y las curvas de presión-área, a lo largo de todo el intervalo de presiones transparietales. Estas mediciones se pueden utilizar para medir la hiperemia reactiva y detectar, medir y vigilar diversas dolencias, como la disfunción endotelial, otras enfermedades cardiovasculares y la preeclampsia, así como para vigilar la eficacia de la anestesia.

40 Las realizaciones incluyen una función matemática-pletismografía con manguito calibrada. Un pletismógrafo es un instrumento para determinar y registrar las variaciones en el tamaño de un órgano o una extremidad producido a raíz de cambios en la cantidad de sangre presente o que lo atraviesa. La calibración se realiza según un proceso que combina una función matemática no lineal y el resultado generado por una bomba dosificadora. Las realizaciones combinan los conceptos de pletismografía segmentaria con registros del volumen y oscilometría para proporcionar una medición real de la distensibilidad arterial en todo el intervalo de presiones transparietales. La pletismografía segmentaria con registros del volumen es una técnica que se realiza mediante la inyección de un volumen estándar de aire en un manguito o manguitos neumáticos colocados a distintos niveles a lo largo de una extremidad. Los cambios de volumen en el segmento de la extremidad que está por debajo del manguito se traducen en presión pulsátil que se detecta con un transductor y, a continuación, se muestra como un perfil del pulso de presión. La oscilometría es un proceso que se utiliza para medir cambios en las pulsaciones en las arterias, especialmente en las arterias de las extremidades. Las realizaciones también generan una curva presión-área y ondas de flujo sanguíneo arterial volumétrico en todo el intervalo de presiones transparietales. La presión transparietal es la presión a través de la pared de una cavidad cardíaca o la pared de un vaso sanguíneo. La presión transparietal se calcula como presión intracavitaria (es decir, la presión dentro de la cavidad cardíaca o el vaso sanguíneo) menos la presión extracavitaria (es decir, la presión fuera de la cavidad cardíaca o el vaso sanguíneo).

55 Las realizaciones se utilizan para medir la hiperemia reactiva y la disfunción endotelial, que es un indicador temprano de una anomalía funcional en el endotelio. El endotelio es la capa más interna de la pared arterial y se compone de una fina capa de células endoteliales planas. La disfunción endotelial (DE) constituye una respuesta bien establecida a factores de riesgo cardiovascular, y antecede al desarrollo de la aterosclerosis (lo que produce la generación de placa). En los casos de DE, la magnitud de la secreción de óxido nítrico disminuye, y la vasodilatación arterial también disminuye. Estos cambios producen una reducción de la hiperemia reactiva que se puede medir mediante el método y los dispositivos descritos en la presente memoria.

65 La DE es un factor pronóstico de la salud vascular en general. Por consiguiente, la DE es un indicador precoz de enfermedad cardiovascular. En efecto, se ha demostrado que existe una relación significativa y directa entre la DE y

los acontecimientos cardiovasculares, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca. Mediante mediciones del grado de DE, con las realizaciones descritas en la presente memoria se puede predecir con bastante fiabilidad acontecimientos cardiovasculares y enfermedades. Desde el punto de vista clínico, la DE puede constituir un factor pronóstico de diabetes de tipo II *de novo* y progresión del síndrome metabólico a diabetes de tipo II. La DE también se asocia a la enfermedad vascular periférica y la insuficiencia renal crónica, y se ha demostrado que es un factor pronóstico de preeclampsia en las embarazadas. La preeclampsia es un trastorno médico grave que se manifiesta en los últimos estadios del embarazo y para el que no se conoce cura. La preeclampsia se caracteriza por una elevada presión sanguínea y proteinuria (proteína en la orina). La preeclampsia puede producir ceguera, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, desprendimiento placentario, convulsiones y síndrome HELLP (una triada de anemia Hemolítica, concentración Elevada de enzimas Hepáticas y recuentos Bajos de Plaquetas, siglas en inglés). La preeclampsia ocurre en hasta un 10% de todos los embarazos y puede ser mortal para la madre y el feto. Se ha demostrado que la DE constituye un signo inicial de preeclampsia.

Además, en estudios intervencionistas se ha demostrado una regresión de la DE con el tratamiento de los factores de riesgo a través de la dieta, el ejercicio, la pérdida de peso, el dejar de fumar, el control de la diabetes, y el tratamiento con fármacos como las estatinas y diversos hipolipemiantes. Por lo tanto, las realizaciones descritas en la presente memoria también se pueden utilizar como un medio para vigilar el progreso y ayudar a tomar decisiones sobre el tratamiento y la terapia en pacientes con enfermedades relacionadas con la DE, tales como la enfermedad cardiovascular.

Por ejemplo, existen dos poblaciones distintas en las que medir la disfunción endotelial (DE) resulta valioso y eficaz desde el punto de vista clínico. Una población consiste en pacientes sin síntomas con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular (ECV). La otra población consiste en pacientes que presentan ECV y que están recibiendo tratamiento médico. En los pacientes con riesgo de presentar ECV, medir la DE puede servir de signo temprano de cardiopatía progresiva. En los pacientes con riesgo que toman medicamentos para la ECV, con las mediciones de la DE también se puede vigilar el progreso y facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Los métodos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para vigilar el progreso, y para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento y la terapia en pacientes que están tomando estatinas. En la actualidad, los médicos recetan estatinas, pero no disponen de un método establecido para medir su efecto en la disminución de la DE, un importante componente de la eficacia del tratamiento con estatinas. Mediante el uso de la hiperemia reactiva como indicador de la DE, los métodos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para medir la eficacia de las estatinas y de la modificación de los factores de riesgo (es decir, la pérdida de peso, el control de la glucosa en la sangre, el dejar de fumar, etc.) en la mejora de la DE. En estos métodos se realizan mediciones de la hiperemia reactiva y se compara el grado de hiperemia en pacientes en distintas fases del tratamiento. Cuando se determina la eficacia de un tratamiento médico, como el tratamiento con estatinas, la primera medición de hiperemia reactiva se realiza preferentemente antes de iniciar el tratamiento, mientras que las mediciones posteriores se realizan durante el curso del tratamiento con estatinas. El profesional sanitario puede determinar la frecuencia de las mediciones. El profesional sanitario puede volver a modificar la pauta de tratamiento con base en el resultado de las mediciones.

La capacidad para medir con exactitud ondas de flujo arterial mediante las realizaciones descritas en la presente memoria puede resultar beneficioso en situaciones médicas de intervención quirúrgica, atención ambulatoria y atención a pacientes no hospitalizados. La vigilancia mediante una onda de flujo arterial utilizando las realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan beneficios adicionales que van más allá de la simple vigilancia de la presión sanguínea. Por ejemplo, un paciente con choque hipovolémico presentaría las siguientes manifestaciones físicas en la fase inicial (denominada fase compensatoria): mayor frecuencia cardíaca, vasoconstricción periférica y descenso del gasto cardíaco. Una medición exacta de la onda de flujo arterial, como la proporcionada por las realizaciones descritas en la presente memoria, se puede obtener a cualquier presión transparietal, lo que proporciona una medición no invasiva y en tiempo real de los cambios en el gasto cardíaco a lo largo del tiempo, además de una vigilancia exacta constante de la frecuencia cardíaca y el tono vascular.

Las realizaciones descritas en la presente memoria miden la DE y la hiperemia reactiva (aumento en la cantidad de flujo sanguíneo a una parte del organismo que se produce a raíz del restablecimiento del flujo sanguíneo temporalmente bloqueado). Estas mediciones se pueden realizar mediante las realizaciones combinando la oscilometría y la pletismografía segmentaria con registros del volumen, y aplicando ecuaciones no lineales para la distensibilidad del manguito. La distensibilidad del manguito es la magnitud del cambio de volumen que tiene lugar con el cambio dado de presión de un manguito para la presión sanguínea. En estudios anteriores se ha demostrado que esta relación es no lineal. Sin embargo, la relación no lineal varía de un manguito a otro, y también depende de cómo el manguito se coloca en la extremidad. En una patente anterior, la patente de EE.UU. n.º 6.309.359, también se combina la oscilometría y la pletismografía segmentaria con registros del volumen para realizar determinaciones no invasivas del área de la luz arterial periférica. Sin embargo, el método y aparato descritos en la patente n.º 6.309.359 no aplican ni utilizan una ecuación matemática no lineal para generar una curva de distensibilidad del manguito, y, en su lugar, simplemente utilizan la presión del manguito que más se corresponde con la presión real del manguito. El equipamiento utilizado en el método y aparato de la patente n.º 6.309.359 también es distinto, e incluye el requerimiento de una bomba de elevada frecuencia que opera a una frecuencia significativamente más elevada que

la frecuencia del ciclo arterial. Además, cada dato utilizado en la patente n.º 6.309.359 se obtiene mientras la presión del manguito desciende, en lugar de durante la insuflación (la presión aumenta) y el desinflamiento (la presión disminuye).

5 Con referencia ahora a la Figura 1, se muestra un diagrama de bloques que ilustra una realización de un sistema (100) para medir la distensibilidad arterial. El sistema (100) incluye un manguito para la presión sanguínea, un medidor, una bomba y un equipo y/o software necesarios para la adquisición de los datos descrita en la presente memoria. La realización del sistema (100) incluye el manguito para la presión sanguínea (102), la bomba dosificadora (104), el transductor de presión (106), el amplificador (108) y el ordenador (110). El manguito (102) para la presión sanguínea
10 puede ser un manguito estándar para la presión sanguínea (102) que tradicionalmente se insufla para aplicar presión a una extremidad de manera que la presión sanguínea se puede medir. El manguito (102) para la presión sanguínea normalmente se coloca alrededor de la parte superior del brazo del paciente. Sin embargo, el dispositivo se podría utilizar cuando se coloca alrededor de cualquier parte de una extremidad en adultos, niños o animales. El tamaño del manguito para la presión sanguínea (102) se puede configurar en función del uso previsto para cada caso. La bomba dosificadora (104) incluye una bomba utilizada para inflar el manguito para la presión sanguínea (102) con un volumen de aire y un medidor para medir el nivel de insuflación del manguito (volumen de aire, p. ej., en litros/minuto, inyectado en el manguito (102)). En una realización, la bomba (104) es una bomba de baja frecuencia. El transductor de presión (106) detecta la presión pulsátil en las arterias de la extremidad mediante la medición de la presión en el manguito. El transductor de presión (106) genera una señal, que indica el valor de presión pulsátil que se introduce en el amplificador (108). El amplificador (108) amplifica la señal de presión pulsátil e introduce la señal amplificada en el ordenador (110).

El ordenador (110) puede realizar la conversión analógica-digital (A-D) de la señal amplificada, según sea necesario, procesar la señal para adquirir los datos necesarios, ejecutar los métodos, incluidos el cálculo y la aplicación de las ecuaciones matemáticas, y generar las diversas curvas, gráficas y otras presentaciones visuales descritas en la presente memoria. El ordenador (110) puede ser un ordenador con fines generales que tenga uno o más procesadores y memoria que almacena instrucciones (p. ej., como uno o más programas informáticos) para realizar estas funciones, o un ordenador programado para un fin especial. Por consiguiente, el software incluido en el ordenador (110) puede incluir uno o más programas matemáticos y de adquisición de datos, y puede desarrollar las funciones matemáticas no lineales utilizadas en el método, realizando el filtrado de paso de banda y otros filtrados y procesamiento de señales según sea necesario, así como realizando transformaciones matemáticas, como, p. ej., para medir el área debajo de las curvas y realizar la integración numérica de las curvas de distensibilidad arterial con el fin de desarrollar las curvas presión-área. Como otra posibilidad, en lugar del ordenador (110) o además del mismo, el sistema (100) puede incluir un sistema de circuitos para ejecutar algunas de estas funciones, incluir un convertidor A-D independiente, un filtro de paso de banda y otros sistemas de circuitos especializados.

Los componentes del sistema (100), como la bomba dosificadora (104), el transductor de presión (106), el amplificador (108) y el ordenador (110) se pueden alojar en una carcasa única, como indican las líneas discontinuas en la Figura 1, conectados al manguito (102) para la presión sanguínea.

Las realizaciones del método descrito en la presente memoria obtienen/adquieren datos durante tanto la insuflación como el desinflamiento del manguito (102) para la presión sanguínea. En algunas realizaciones, un volumen conocido de aire se inyecta en el manguito (102) para la presión sanguínea en cada incremento desde 0 mmHg hasta una presión significativamente más elevada que la presión sanguínea sistólica del paciente (es decir, la presión correspondiente a la presión en las arterias mientras el corazón se contrae y bombea sangre en las arterias), pero sin que ello resulte demasiado incómodo para el paciente (p. ej., aproximadamente 180 mmHg). Cada cambio de presión (dP) se mide para cada cambio de volumen (dV) a lo largo de todo el ascenso de la presión. En la Figura 3 se muestra una gráfica de los datos adquiridos durante el proceso de insuflación.

50 En algunas realizaciones, los datos descritos más arriba (cambio de presión medido para cada cambio conocido de volumen) obtenidos durante la insuflación se utilizan para desarrollar la curva de $(dV/dP)_{\text{manguito}}$ frente a la presión promedio del manguito (denominada «curva de presión promedio del manguito»), donde dV es el cambio de volumen, dP es el cambio de presión y $(dV/dP)_{\text{manguito}}$ es la distensibilidad del manguito, que cambia de manera no lineal con la presión del manguito.

Los datos obtenidos más arriba se representan en la curva de presión promedio del manguito. Se realiza una regresión no lineal de estos datos, desarrollando una ecuación con la que se puede obtener $(dV/dP)_{\text{manguito}}$ para cada valor de presión del manguito. En una realización, la regresión no lineal se realiza mediante funciones inversas polinómicas de segundo orden. Mediante dichas funciones se han desarrollado con éxito coeficientes de determinación.

60 En otras realizaciones, durante el desinflamiento del manguito para la presión sanguínea (la parte descendiente de la curva de presión promedio del manguito), se obtienen diversos datos adicionales y se realizan funciones adicionales. En una realización, el método de filtrado de paso de banda (es decir, el filtrado de paso de banda a diversas frecuencias filtra otros datos para determinar los datos de presión deseados) se puede utilizar para obtener la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica y la presión sanguínea arterial media, es decir, la presión sanguínea promedio

durante un único ciclo cardíaco (es decir, a lo largo de un ciclo de una onda dada de presión sanguínea) mediante oscilometría. En otra realización, el filtrado de paso de banda se utiliza para proporcionar la magnitud de los pulsos de presión que tienen lugar a cada presión del manguito $(dP)_{arteria}$.

- 5 La distensibilidad arterial $(dV/dP)_{arteria}$, que proporciona la medida de la actividad del músculo liso arterial y la consiguiente disfunción endotelial a cualquier presión transparietal, se puede a continuación obtener mediante la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{dV}{dP}\right)_{arteria} = \frac{(dP)_{arteria} \times \left(\frac{dV}{dP}\right)_{manguito}}{[Sistólica - diastólica]}$$

Ecuación 1. Cálculo de la distensibilidad arterial a cualquier presión transparietal

- 10 Se genera una curva mediante la ecuación 1. La integración de la curva obtenida a partir de la ecuación 1 genera una curva presión-área (P-A). (Nota: todas las mediciones del volumen se pueden convertir a mediciones de área si el volumen se divide por la longitud útil del manguito). Todas las mediciones de la distensibilidad se pueden normalizar utilizando la ecuación 2 de más abajo, donde todas las mediciones del volumen se pueden convertir en área dividiendo una vez más por la longitud útil del manguito.

$$C = \frac{(dV/dP)_{arteria}}{V_0}$$

Ecuación 2. Ecuación normalizada de la distensibilidad arterial

- 20 V_0 es el volumen basal en el paciente. Al dividir la distensibilidad arterial por el volumen basal en el paciente, se normaliza la distensibilidad arterial. El proceso descrito más arriba se puede utilizar para realizar diversas mediciones.

25 En una realización, el proceso se utiliza para desarrollar una onda de flujo arterial exacta mediante la obtención de valores para $(dV/dP)_{arteria}$ a cualquier presión transparietal, tomando la derivada de la onda de descenso de la presión original para obtener una onda que es $(dP/dt)_{arteria}$, y multiplicando $(dP/dt)_{arteria}$ por $(dV/dP)_{arteria}$ para obtener una onda de flujo exacta. El resultado es una onda de flujo arterial $(dV/dt)_{arteria}$ exacta.

30 En otra realización, el proceso se utiliza para la medición de la disfunción endotelial mediante la obtención de una curva basal de distensibilidad arterial y una curva presión-área como se describe más arriba, manteniendo el manguito para la presión sanguínea por encima de la presión sistólica del paciente durante un período de tiempo determinado (induciendo hiperemia), obteniendo una segunda (es decir, hiperémica) curva de distensibilidad y curva presión-área, y calculando la diferencia entre la curva basal y la curva hiperémica. La diferencia entre las dos curvas representa el grado de disfunción endotelial.

35 Con referencia ahora a la Figura 2, se muestra un diagrama de flujo que ilustra un método (200) para medir la distensibilidad arterial. Los datos basales se adquieren durante la insuflación del manguito, bloque 202. Remítase a la Figura 3 para ver una gráfica de los datos basales adquiridos durante la insuflación del manguito. La adquisición (202) de datos basales puede incluir el uso de la bomba dosificadora (104) y el transductor de presión (106) durante la insuflación del manguito (102) para medir el volumen de aire inyectado en la bomba y la presión del manguito, respectivamente. La adquisición (202) de datos basales además pueden incluir la colocación del manguito (102) alrededor de una extremidad periférica de un paciente o un sujeto, e iniciar el manguito a 0 mmHg. Un volumen conocido de aire se puede inyectar en el manguito (102) a la vez que se registra el cambio de presión en el manguito. La adquisición (202) de datos basales se puede lograr, p. ej., utilizando un programa informático de adquisición de datos en un ordenador (110). El programa de adquisición de datos puede recibir datos del transductor de presión (106) y/o la bomba dosificadora (104) (p. ej., que se han convertido a digital por medio de un convertidor A-D y/o se han procesado de otra manera). Se pueden utilizar diversos programas de adquisición de datos, como, por ejemplo, Acknowledge™. La adquisición (202) de datos basales obtiene la distensibilidad del manguito a una presión promedio determinada del manguito, donde la presión promedio del manguito es igual a la presión del manguito tras inyectar un volumen conocido de aire más la presión del manguito antes de inyectar el volumen conocido de aire, dividido por dos (2). Tal y como se ha descrito anteriormente, se prosigue con la insuflación volumétrica del manguito hasta alcanzar una presión significativamente más elevada que la presión sistólica del sujeto, pero sin que ello resulte demasiado incómodo para el sujeto (p. ej., aproximadamente 180 mmHg).

Se genera la ecuación/fórmula de distensibilidad basal del manguito (bloque 204). Como se ha indicado anteriormente, esta se puede lograr mediante una regresión no lineal. En realizaciones, la generación de la fórmula de distensibilidad basal del manguito puede empezar en cuanto la insuflación del manguito ha finalizado. Se puede desarrollar una ecuación matemática que representa la distensibilidad del manguito mediante (i) la representación de la presión promedio del manguito (x) frente a la distensibilidad del manguito (y) y la realización de una regresión no lineal según se ha indicado anteriormente. La ecuación/fórmula de distensibilidad basal del manguito se puede generar (204) mediante un programa informático matemático en un ordenador (110). El programa matemático puede recibir datos del programa de adquisición de datos y puede realizar, p. ej., una regresión no lineal utilizando, p. ej., una o más funciones polinómicas inversas de segundo orden. Se pueden utilizar diversos programas de adquisición de datos, como, por ejemplo, SigmaPlot™.

Con referencia continuada a la Figura 2, durante el desinflamiento del manguito se adquieren datos basales adicionales como se ha descrito anteriormente (bloque 206). La adquisición de datos basales (206) adicionales se puede realizar, p. ej., utilizando un programa de adquisición de datos. Una vez realizada esta adquisición de datos basales (206) adicionales, se realiza el filtrado de paso de banda y el desarrollo de las curvas de distensibilidad arterial, las curvas P-A y las ondas de flujo arterial (bloque 208).

Para desarrollar las ondas y curvas basales, la presión del manguito se libera inmediatamente una vez la presión del manguito ha aumentado por encima de la presión sistólica del paciente, y se toman las mediciones descritas más arriba. En otras palabras, la presión del manguito se incrementa de manera que es más elevada que la presión sistólica del paciente y, a continuación, se libera inmediatamente. Para desarrollar las ondas y curvas de hiperemia reactiva (véase más abajo), la presión del manguito se mantiene durante un período de tiempo suficiente para desencadenar una reacción endotelial y se realizan las mediciones descritas más arriba. En realizaciones descritas en la presente memoria, el período de tiempo es el tiempo necesario para lograr la relajación total del tejido del músculo liso del paciente. La relajación del tejido del músculo liso normalmente es necesaria para lograr mediciones exactas de la hiperemia reactiva. En una realización, la presión del manguito se mantiene durante un período de 1-10 minutos. En otra realización, la presión del manguito se mantiene durante un período de 2-5 minutos. En otra realización más, la presión del manguito se mantiene durante aproximadamente 5 minutos. Cuanto más tiempo se puede mantener la presión del manguito, mayor es la seguridad para el examinador de que los músculos lisos del paciente se han relajado y de que las mediciones de la hiperemia reactiva serán exactas. El factor limitante habitual en cuanto a mantener la presión del manguito es la comodidad del paciente; cuanto más tiempo se mantiene la presión del manguito, más incómodo es el procedimiento y, con el tiempo, se vuelve doloroso. Los pacientes enfermos, debilitados o de edad avanzada suelen aguantar menos tiempo que los pacientes sanos y más jóvenes.

Una vez se han generado los datos basales, como se ha descrito anteriormente, se pueden generar datos de hiperemia mediante básicamente repitiendo los pasos mencionados anteriormente tras un breve período de hiperemia en el paciente. Los datos correspondientes a la hiperemia se adquieren durante la insuflación del manguito (bloque 210). Los datos correspondientes a la hiperemia se pueden adquirir iniciando de nuevo el manguito a 0 mmHg e insuflando el manguito según se ha descrito anteriormente. La adquisición (210) puede incluir el uso de la bomba dosificadora (104) y el transductor de presión (106) durante la insuflación del manguito (102) para medir el volumen de aire inyectado en la bomba y la presión del manguito, respectivamente. Una vez más, se puede inyectar un volumen conocido de aire en el manguito (102) a la vez que se registra el cambio de presión en el manguito.

Con referencia continuada a la Figura 2, se genera la ecuación matemática de distensibilidad del manguito en la fase de hiperemia (bloque 212). Una vez más, la ecuación matemática correspondiente a la distensibilidad del manguito en la fase de hiperemia se puede generar como se ha descrito anteriormente. Los datos adicionales de hiperemia se adquieren durante el desinflamiento del manguito (bloque 214). Una vez se han adquirido estos datos adicionales, se realiza el filtrado de paso de banda y el desarrollo de las curvas de distensibilidad arterial, las curvas P-A y las ondas de flujo arterial para la hiperemia (bloque 216). Se calculan las determinaciones para detectar trastornos o para vigilar al paciente (bloque 218). Las determinaciones pueden incluir, p. ej., (a) comparar diversas curvas de datos basales y datos de hiperemia, (b) calcular las diferencias entre las curvas como área entre las curvas, y, p. ej., (c) determinar un nivel de DE (o, p. ej., la presencia de preeclampsia u otras enfermedades, etc.) con base en el área calculada. Dichas determinaciones pueden, por ejemplo, proporcionar resultados que indiquen, por ejemplo, la presencia de DE.

En una realización, el cambio entre la curva normal (basal) de distensibilidad arterial, generada en 208, y la curva hiperémica de distensibilidad arterial, generada en 216, se calcula a una presión transparietal determinada.

En otra realización, el cambio entre la curva normal (basal) de distensibilidad arterial, generada en 208, y la curva hiperémica de distensibilidad arterial, generada en 216, se puede calcular en un intervalo de presiones transparietales.

En otra realización, el cambio entre la curva normal (basal) P-A, generada en 208, y la curva hiperémica reactiva P-A, generada en 216, se calcula a una presión transparietal determinada.

En otra realización, el cambio entre la curva normal (basal) P-A, generada en 208, y la curva hiperémica reactiva P-A, generada en 216, se calcula en todo un intervalo de presiones transparietales.

En otra realización, se calculan y se comparan las ondas de flujo arterial (a cualquier presión transparietal dada o intervalo de presiones transparietales) para curvas normales (basales) y/o curvas hiperémicas reactivas.

5 En otra realización, se calculan y se comparan las ondas de flujo promedio (a cualquier presión transparietal dada o intervalo de presiones transparietales) para curvas normales (basales) y/o curvas hiperémicas reactivas.

10 En otra realización, el ordenador (110) contiene medios para calcular una curva de distensibilidad arterial y una curva P-A durante el proceso de insuflación y desinflamiento del manguito, medios para calcular la diferencia entre las áreas bajo una primera curva de distensibilidad arterial y una segunda curva de distensibilidad arterial, y la diferencia entre las áreas bajo una primera curva presión-área (P-A) y una segunda curva P-A, así como medios para el filtrado de paso de banda de los datos.

15 Muchas de estas determinaciones son importantes, ya que nunca se habían realizado en el intervalo de presiones transparietales. Otros dispositivos que realizan determinaciones similares lo hacen únicamente para datos únicos. La realización de estas determinaciones en un intervalo de presiones transparietales permite comparar más datos y recabar más información a partir de los resultados. Las determinaciones mostradas anteriormente permiten comparar los resultados en un intervalo de presiones. Aún más importante, la comparación de las curvas de datos mostradas anteriormente permite calcular como área las diferencias entre las curvas (véanse las Figuras 7-8). Cuanto menor es el área entre las curvas, mayor es el grado de DE; dicho de otro modo, existe una relación inversamente proporcional entre el área y el grado de DE. En determinadas realizaciones, se desarrolla un sistema de puntuación en el que determinadas cantidades de área (p. ej., un intervalo de área), calculadas a partir de las diferencias entre las curvas, corresponden a determinados grados de DE.

25 Con referencia a la Figura 3, se muestra una gráfica de adquisición de datos de muestra durante la insuflación y el desinflamiento del manguito. La gráfica muestra la presión del manguito en función del tiempo. Mediante la anotación del tiempo, el cambio en la presión del manguito a lo largo de un tiempo dado se puede determinar y comparar con el cambio en el volumen de inyección al manguito (que no se muestra aquí) a lo largo del mismo tiempo. Mediante estos datos se pueden calcular la distensibilidad del manguito y la presión promedio del manguito.

30 Con referencia a la Figura 4, se muestra una gráfica de datos de muestra obtenidos durante el descenso (desinflamiento del manguito) a los que se les ha realizado un filtrado de paso de banda para proporcionar pulsos de presión arterial. El filtrado de paso de banda elimina otros datos de presión recibidos del transductor de presión para dejar únicamente, en este ejemplo, los datos correspondientes a los pulsos de presión arterial. En este ejemplo, el filtrado de paso de banda se puede realizar en el intervalo que va de 0,5 a 5,0 Hertz.

35 Con referencia a la Figura 5, se muestran ejemplos de curvas de distensibilidad del manguito generadas durante el ascenso de la presión (insuflación del manguito). Las curvas de distensibilidad del manguito se pueden generar como se ha descrito anteriormente.

40 Con referencia a la Figura 6, se muestra un ejemplo de curva de distensibilidad del manguito generada durante el ascenso de la presión utilizando coeficientes generados mediante la regresión no lineal descrita más arriba. Por ejemplo, se pueden utilizar funciones polinómicas inversas de segundo orden.

45 A continuación se muestra un resultado de muestra de la ecuación donde se desarrolló una ecuación no lineal para la distensibilidad del manguito, como se ha descrito anteriormente. En concreto, la información de más abajo es un resultado de muestra obtenido a partir de una regresión no lineal (utilizando una función polinómica inversa de segundo orden) realizada para desarrollar la curva de distensibilidad del manguito.

50 Resultado de muestra obtenido a partir de la regresión no lineal utilizada para desarrollar la curva de distensibilidad del manguito

Regresión no lineal

Ecuación: polinómica inversa de segundo orden

$f = y_0 + (a/x) + (b/x^2)$

R	R ²	R ² ajustada	Error típico de estimación
0,9947	0,9895	0,9883	0,2858

	Coefficiente	Error típico	t	P	FIV
y ₀	0,2598	0,1091	2,3811	0,0285	3,0614
a	70,3371	3,3041	21,2880	<0,0001	17,8907<
b	-138,6316	15,6635	-8,8506	<0,0001	12,2896<

Análisis de la varianza:

Sin corregir en cuanto a la media de las observaciones:

	GL	SC	MC	
5	Regresión	3	349,7290	116,5763
	Residual	18	1,4705	0,0817
	Total	21	351,1995	16,7238

Corregido en cuanto a la media de las observaciones:

	GL	SC	MC	F	P	
10	Regresión	2	138,7197	69,3598	849,0321	<0,0001
	Residual	18	1,4705	0,0817		
15	Total	20	140,1902	7,0095		

Las curvas resultantes de distensibilidad arterial frente a presión transparietal (curva de distensibilidad arterial) se muestran en las Figuras 7 y 8. El diferencial entre las mediciones del área normal y las mediciones de la hiperemia proporcionan una medida cuantitativa de la disfunción endotelial. Por ejemplo, en la Figura 7 se muestra una gráfica con las curvas basal e hiperémica de distensibilidad arterial. El diferencial/cambio entre las dos curvas, señalado con la zona sombreada, indica la presencia de disfunción endotelial. El tamaño de esta zona sombreada es inversamente proporcional a la magnitud de la disfunción endotelial o el riesgo/presencia de enfermedades relacionadas con la DE (p. ej., riesgo/presencia de preeclampsia).

Un porcentaje diferencial (es decir, el área entre la curva basal de distensibilidad arterial y la curva hiperémica de distensibilidad arterial dividida por el área bajo la curva basal de distensibilidad arterial) del 10% o menos indica DE o riesgo/presencia de una enfermedad relacionada con la DE. Un porcentaje diferencial inferior al 7% indica DE o riesgo/presencia de enfermedad relacionada con la DE.

Un porcentaje diferencial inferior al 4,5% indica DE o riesgo/presencia de enfermedad relacionada con la DE. En resumen, cuanto menor es el área diferencial entre la curva basal de distensibilidad arterial y la curva hiperémica de distensibilidad arterial, mayor es el grado indicado de DE o el riesgo/presencia de una enfermedad relacionada con la DE. Se aportan distintos umbrales para las poblaciones de pacientes de distinta edad, sexo, raza o ubicación geográfica. Con base en esta área, se puede desarrollar una tabla de puntuaciones para la DE, en la que distintos grados de DE corresponden a distintos tamaños de la zona sombreada.

El diferencial en las curvas de distensibilidad arterial se puede determinar en la porción que va desde una presión transparietal de cero a la presión transparietal máxima.

Un punto único de una curva normal (basal) de distensibilidad arterial de un paciente se puede comparar con un punto único de la curva hiperémica de distensibilidad arterial del paciente al mismo valor de presión transparietal. En una realización preferida, la comparación de puntos únicos de las curvas de distensibilidad arterial se realiza en el intervalo que va desde una presión transparietal de cero a la presión transparietal máxima.

Asimismo, la Figura 8 es una gráfica en la que se ilustran las curvas P-A basal e hiperémica. El diferencial/cambio entre las dos curvas está indicado por la zona sombreada, que es inversamente proporcional a la presencia de disfunción endotelial. El área de esta zona sombreada es inversamente proporcional a la magnitud de la disfunción endotelial u otra enfermedad (p. ej., la presencia de preeclampsia). Un porcentaje diferencial (es decir, el área entre la curva basal P-A y la curva hiperémica P-A dividida por el área bajo la curva basal P-A) del 10% o menos indica DE o el riesgo/presencia de una enfermedad relacionada con la DE. Un porcentaje diferencial inferior al 7% indica DE o el riesgo/presencia de una enfermedad relacionada con la DE. Un porcentaje diferencial inferior al 4,5% indica DE o el riesgo/presencia de una enfermedad relacionada con la DE. En resumen, cuanto menor es el área diferencial entre la curva basal P-A y la curva hiperémica P-A, mayor es el grado indicado de DE o el riesgo/presencia de una enfermedad relacionada con la DE.

Se aportan distintos umbrales para poblaciones de pacientes de distinta edad, sexo, raza o ubicación geográfica. Con base en esta área, se puede desarrollar una tabla de puntuaciones para la DE, en la que distintos grados de DE corresponden a distintos tamaños de la zona sombreada.

El diferencial en las curvas P-A se puede determinar en el intervalo que va desde una presión transparietal de cero a la presión transparietal máxima.

Un punto único de una curva normal (basal) P-A de un paciente se puede comparar con un punto único de la curva hiperémica P-A del paciente al mismo valor de presión transparietal. En una realización preferida, la comparación de puntos únicos de las curvas de distensibilidad arterial se realiza en el intervalo que va desde una presión transparietal de cero a la presión transparietal máxima.

En otras realizaciones, se calcula la onda de flujo real a cualquier presión transparietal determinada. La onda de flujo real se puede calcular a cualquier presión transparietal en la que la presión del manguito permita el flujo sanguíneo.

5 El grado de DE se puede utilizar como un indicador de una afección médica o como un indicador del riesgo de presentar una afección médica. Entre dichas afecciones médicas se incluyen, entre otras, la preeclampsia, la hipertensión, la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular (incluidos la enfermedad arterial coronaria y el accidente cerebrovascular), la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad vascular periférica, el choque séptico, la hipercolesterolemia, la diabetes de tipo I y II, la disfunción eréctil, la artritis reumatoide, el VIH y la enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis B y C, esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis hepática).

10 Las mediciones de la presión/volumen tomadas durante la pletismografía con manguito segmentaria se pueden utilizar para fines distintos a los de medir la DE. Por ejemplo, las mediciones de la presión/volumen se pueden utilizar para vigilar la función cardíaca mediante la toma de la derivada de la onda de presión y la superposición matemática de todos los puntos con la relación no lineal de distensibilidad del manguito para generar una onda de flujo calibrada.

15 Las realizaciones descritas en la presente memoria permiten a un médico, por ejemplo, tanto medir como vigilar la hiperemia reactiva, la DE, las enfermedades relacionadas con la DE, los trastornos cardiovasculares y la eficacia de diversas formas de tratamiento. Las determinaciones clave obtenidas incluyen mediciones reales del flujo arterial periférico, la distensibilidad arterial y el área arterial en todo el intervalo de presiones arteriales transparietales.

20 Un beneficio significativo de las realizaciones descritas en la presente memoria es el diagnóstico temprano de las enfermedades relacionadas con la DE. Un médico, por ejemplo, puede obtener información valiosa a partir de las mediciones de la hiperemia reactiva. Las realizaciones de dispositivos proporcionan beneficios a los facultativos al proporcionar un método sencillo para diagnosticar a los pacientes que en la actualidad se clasifican como asintomáticos, así como para cuantificar la eficacia de tratamientos novedosos y actuales en pacientes ya diagnosticados con la enfermedad. Otro beneficio significativo de las realizaciones descritas en la presente memoria es la capacidad de vigilar la eficacia de los tratamientos para la DE.

25 30 Los términos y descripciones utilizados en la presente memoria se exponen únicamente a título ilustrativo y no tienen por objeto limitar la invención. Los expertos en la materia entenderán que, dentro del alcance de la invención son posibles muchas variaciones, como se define en las siguientes reivindicaciones, y sus equivalentes, en las que todos los términos se han de entender en su sentido más amplio posible a menos que se indique lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un método (200) para medir la hiperemia reactiva en un sujeto, que comprende:
 - 5 realizar una primera pletismografía con manguito segmentaria para generar (208) una curva basal de distensibilidad arterial y/o una curva basal de presión-área (P-A) en una parte del organismo del sujeto, donde la presión del manguito se incrementa hasta una primera presión máxima del manguito e inmediatamente se reduce desde la primera presión máxima del manguito;
 - 10 realizar una segunda pletismografía con manguito segmentaria para generar (216) una curva hiperémica de distensibilidad arterial y/o una curva hiperémica P-A, donde la presión del manguito se incrementa a un segundo nivel máximo mantenido a la segunda presión máxima del manguito durante un período de tiempo predeterminado y a continuación se reduce desde la segunda presión máxima del manguito; y
 - 15 calcular (218) la diferencia entre la curva basal de distensibilidad arterial y la curva hiperémica de distensibilidad arterial como un área entre las curvas de distensibilidad arterial, y/o la diferencia entre la curva basal P-A y la curva hiperémica P-A como un área entre las curvas P-A;
 - 20 determinar un nivel de hiperemia reactiva con base en el área entre las curvas de distensibilidad arterial y/o el área entre las curvas P-A, donde una primera curva de distensibilidad del manguito se genera durante la primera pletismografía con manguito segmentaria y una segunda curva de distensibilidad del manguito se genera durante la segunda pletismografía con manguito segmentaria, donde dichas primera y segunda curvas de distensibilidad del manguito se generan utilizando una bomba dosificadora para medir el cambio de volumen en un manguito, y un transductor de presión para medir el cambio de presión para cada cambio conocido de volumen, donde la curva basal de distensibilidad arterial o la curva basal presión-área (P-A) se generan con base en la primera curva de distensibilidad del manguito, y la curva hiperémica de distensibilidad arterial o la curva hiperémica P-A se generan con base en la segunda curva de distensibilidad del manguito.
 - 25
2. El método (200) de la reivindicación 1, donde la primera presión máxima del manguito se encuentra en el intervalo de 150-180 mmHg.
3. El método (200) de la reivindicación 1, donde la segunda presión máxima del manguito es una presión superior a la presión sistólica del sujeto.
4. El método (200) de la reivindicación 1, donde el período de tiempo predeterminado es de aproximadamente 1-10 minutos.
5. El método (200) de la reivindicación 4, donde el período de tiempo predeterminado es de aproximadamente 5 minutos.
6. El método (200) de la reivindicación 1, donde la presión sanguínea sistólica del sujeto se determina durante la primera pletismografía con manguito segmentaria.
7. El método (200) de la reivindicación 1, donde la generación de la primera y segunda curvas de distensibilidad del manguito se logra mediante un método de regresión no lineal.

100

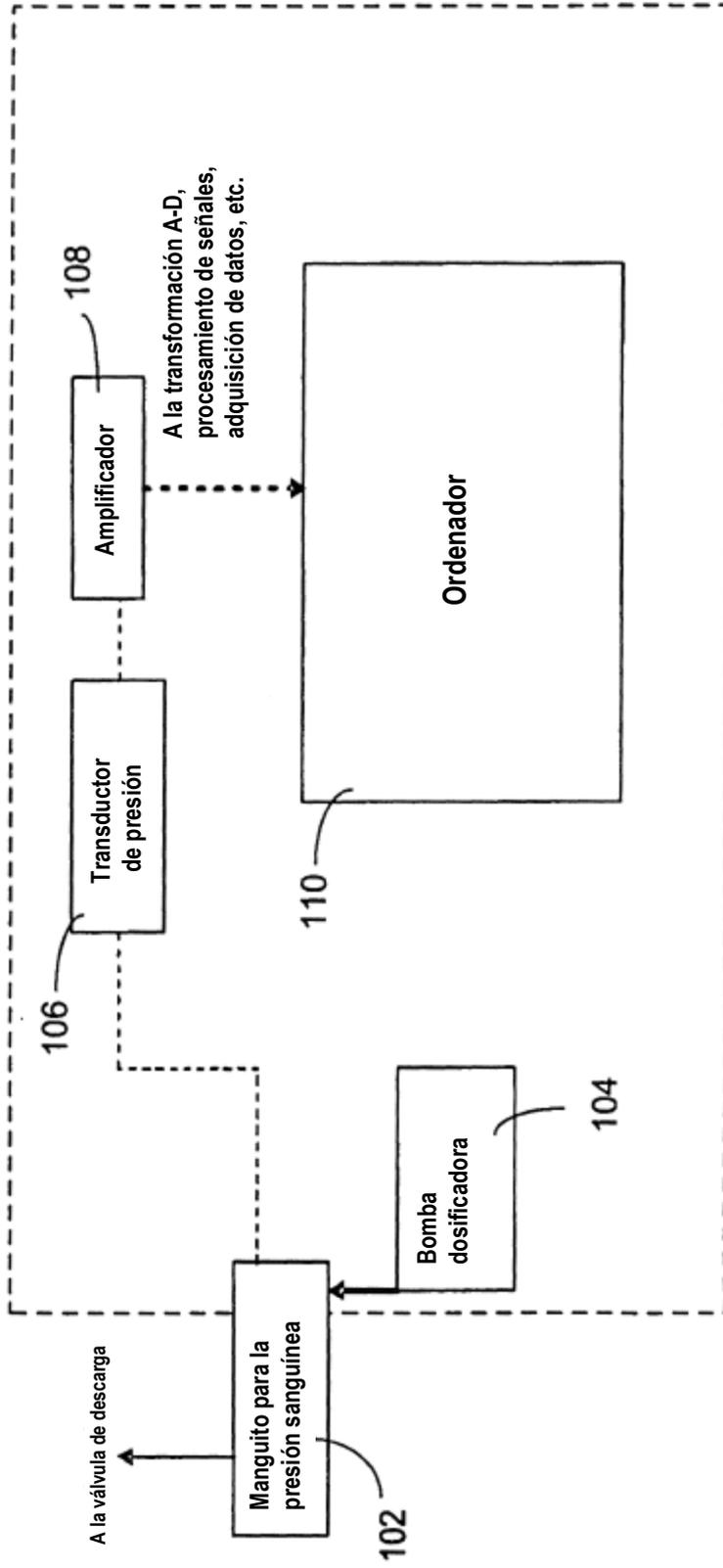
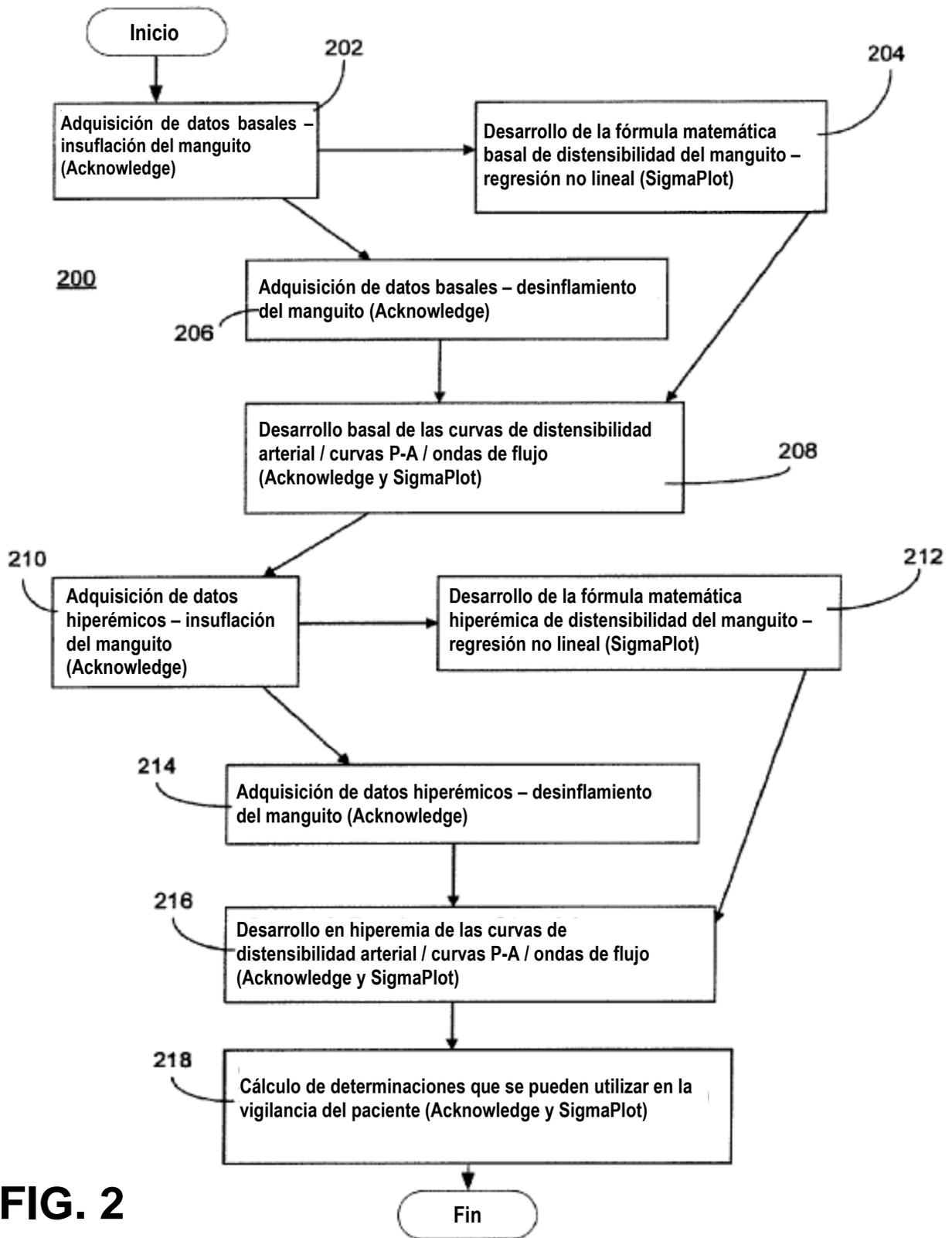


FIG. 1



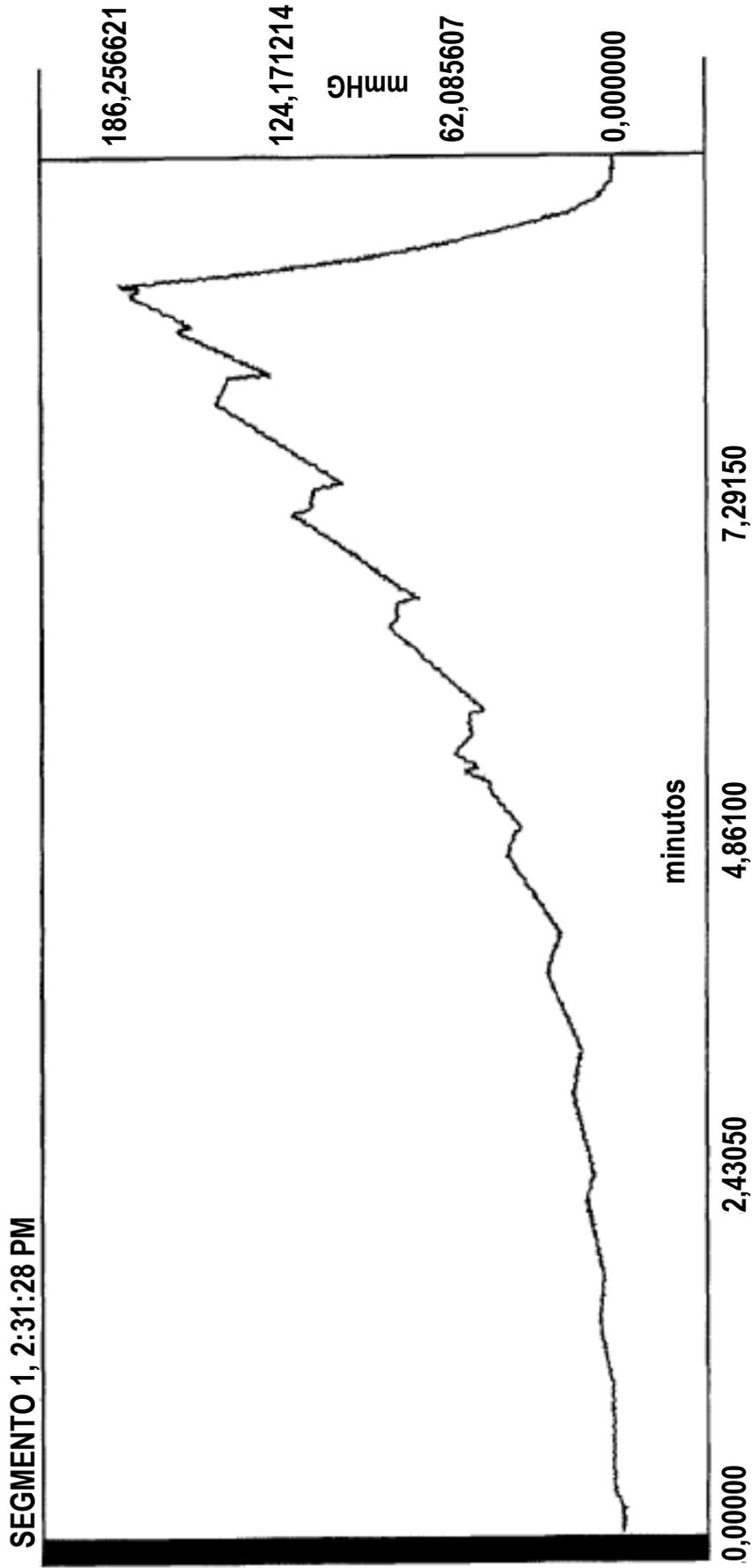


FIG. 3

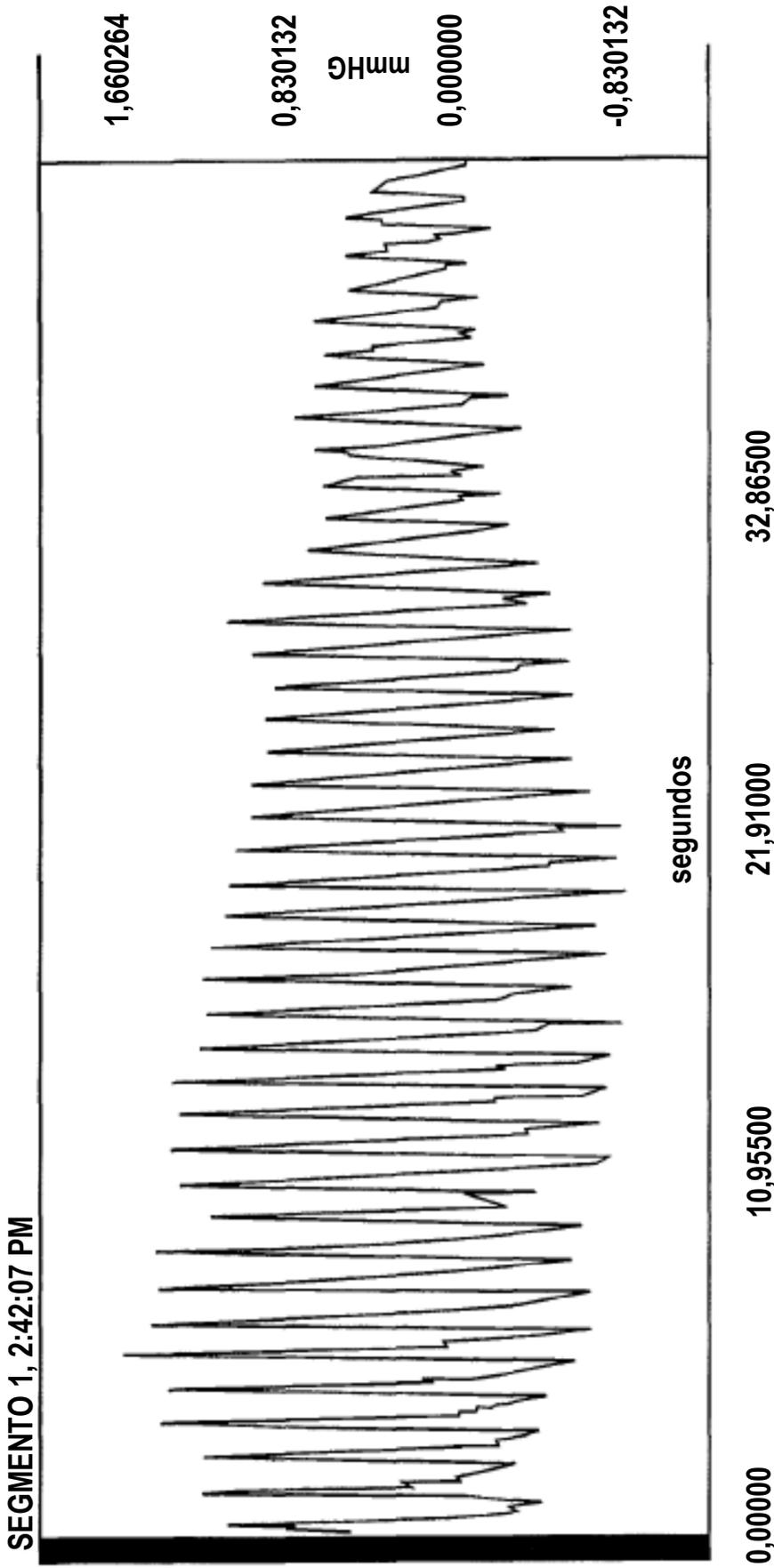
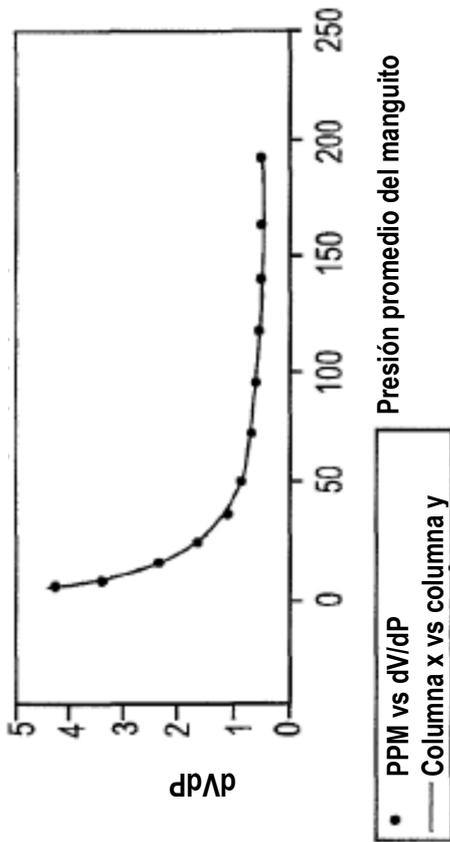


FIG. 4

Distensibilidad del manguito – Paciente 2

Paciente 2 - Normal
 $f = y_0 + (a/x) + (b/x^2)$



Paciente 2 - 3 min Hiper
 $f = y_0 + (a/x) + (b/x^2)$

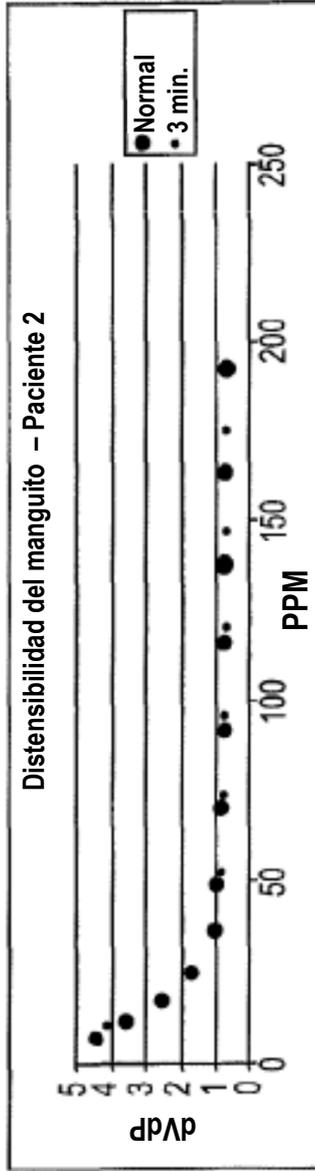
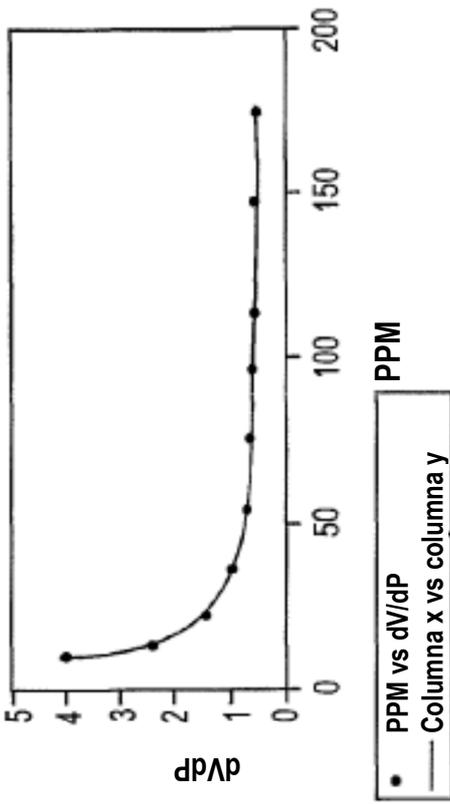


FIG. 5

Paciente 1 - 3 min Hiper
 $f = y_0 + (a/x) + (b/x^2)$

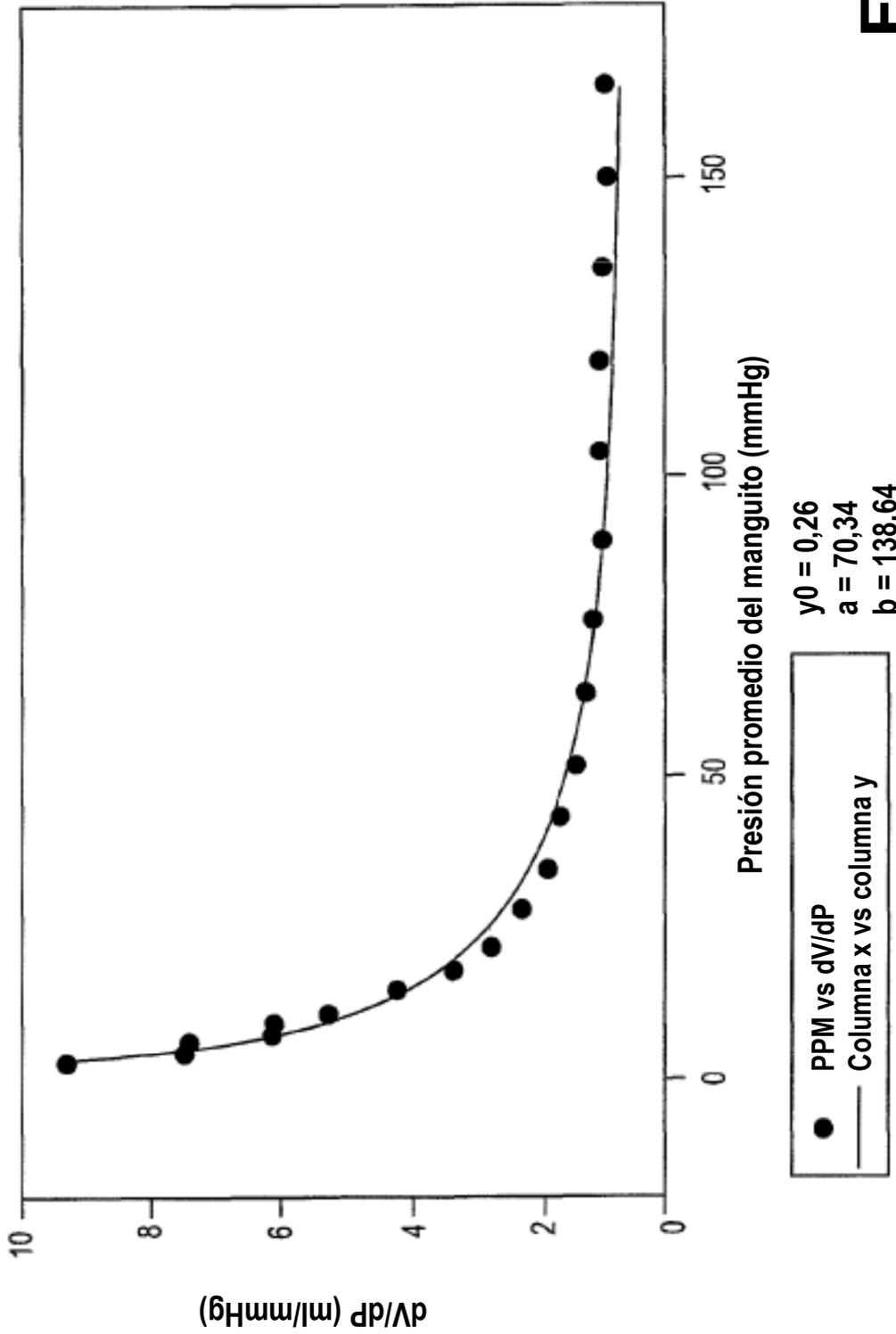


FIG. 6

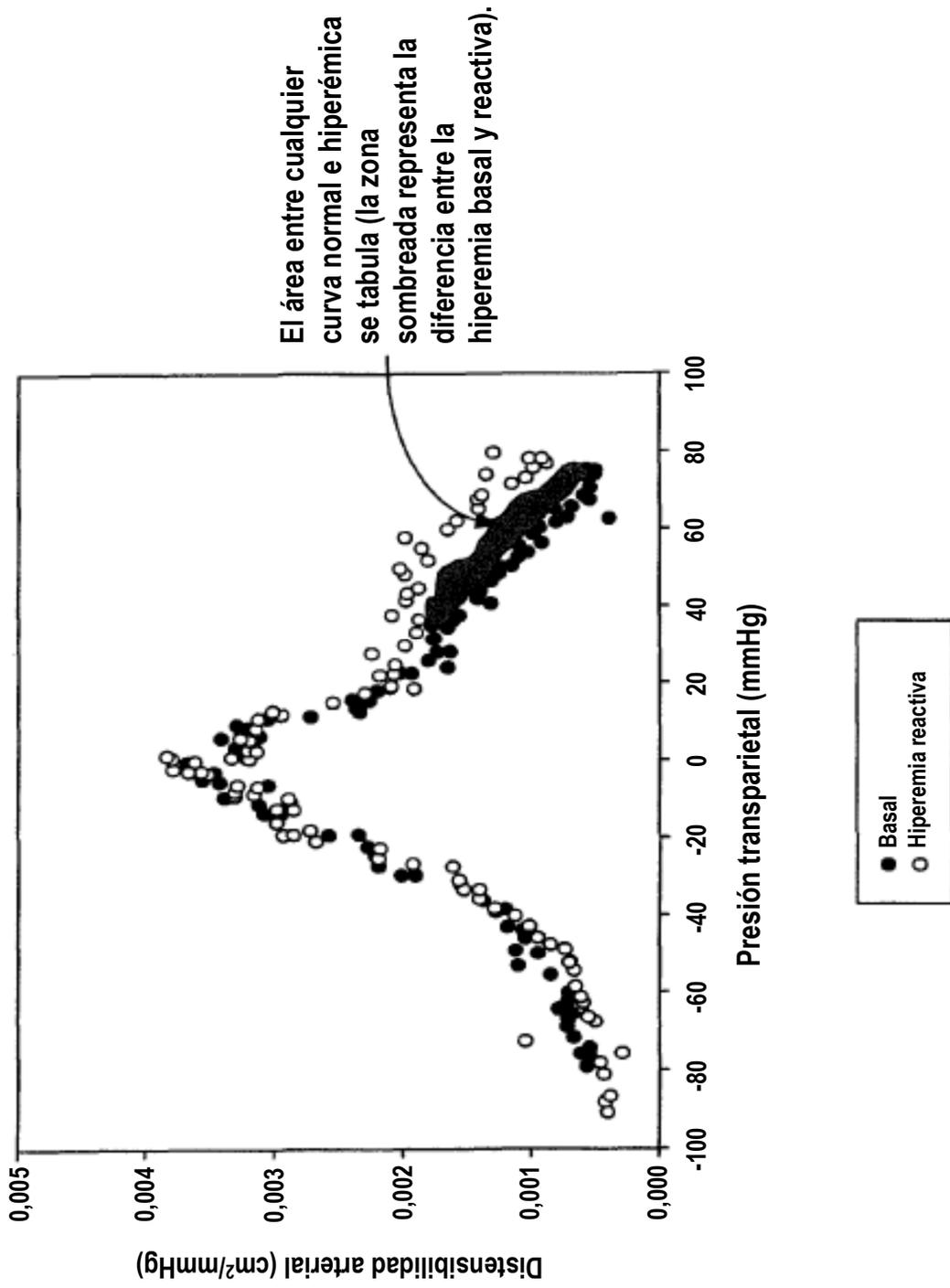


FIG. 7

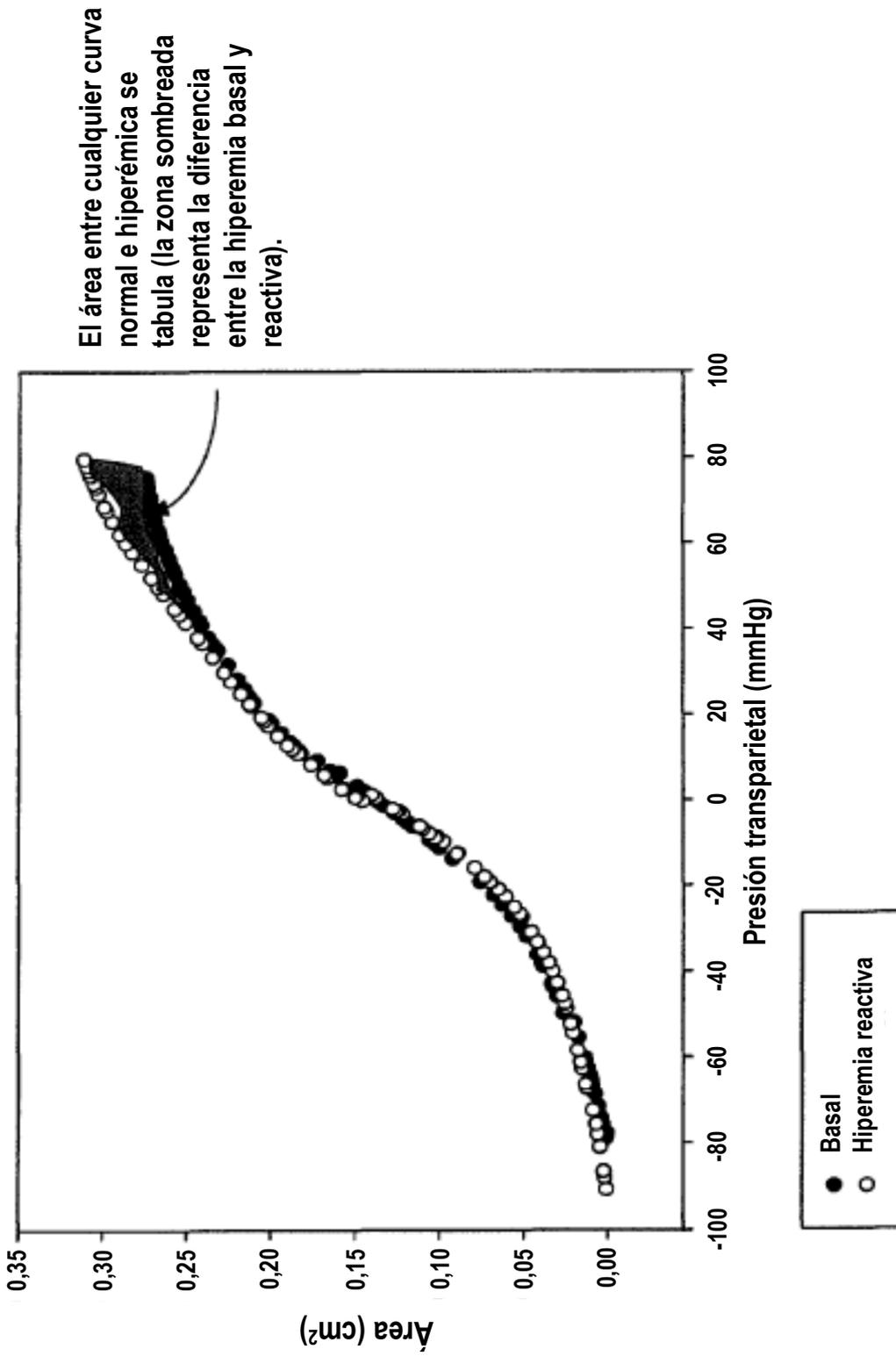


FIG. 8