

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 943**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

A61B 5/1464 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2018** **PCT/EP2018/053306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2018** **WO18146261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2018** **E 18703338 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 3579741**

54 Título: **Aparato y método para medir la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto**

30 Prioridad:

10.02.2017 EP 17000216

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

28.10.2024

73 Titular/es:

CARAG AG (50.0%)
Bahnhofstrasse 9
6340 Baar, CH y
UNIVERSITÄT ZÜRICH (50.0%)

72 Inventor/es:

WOLF, MARTIN;
STACHEL, HELENE y
SCHENK, DANIEL

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 983 943 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

Aparato y método para medir la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto

La presente invención se refiere a un aparato para medir la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto y a un método para determinar la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto.

La monitorización de la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto tiene importancia en el ámbito clínico, ya que la baja saturación de oxígeno en sangre es indicativa de trastornos potencialmente letales. Este es el caso, por ejemplo, en bebés prematuros que a menudo sufren alteraciones del tracto gestacional, tales como enterocolitis necrotizante o estreñimiento, y corren un riesgo constante de entrar en shock. Por lo tanto, en el caso de los bebés prematuros existe la necesidad de monitorizar de manera constante y precisa la saturación del oxígeno en el abdomen.

La saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto se define como:

$$StO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

donde $c(HbO_2)$ y $c(Hb)$ son las concentraciones de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, respectivamente.

La espectroscopia de infrarrojo cercano (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) es una técnica no invasiva para medir la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto. La NIRS se basa en las distintas características de absorción de la oxihemoglobina (HbO_2) y la desoxihemoglobina (Hb) en el intervalo espectral del infrarrojo cercano para determinar las concentraciones relativas de HbO_2 y Hb . La NIRS se puede llevar a cabo de forma no invasiva colocando un sensor espectroscópico en la piel de un sujeto y midiendo la atenuación de una señal de luz una vez que haya atravesado el tejido del sujeto.

La atenuación de luz medida se relaciona con la concentración de una especie absorbente de luz dada (cromóforo) mediante la ley de Lambert-Beer:

$$A_\lambda = -\log \frac{I_\lambda}{I_{\lambda 0}} = \varepsilon_\lambda c d$$

donde A_λ es la atenuación de la luz a una longitud de onda particular λ , c es la concentración de un cromóforo particular, ε_λ es el coeficiente de extinción de un cromóforo particular a una longitud de onda particular, y d la distancia de separación entre fuente de luz y detector. Usando el coeficiente de extinción conocido, puede calcularse la concentración de un cromóforo a partir de la atenuación de luz medida. En el caso de una mezcla de diferentes cromóforos, las concentraciones relativas de los cromóforos pueden determinarse midiendo la atenuación de la luz en varias longitudes de onda distintas, en las que difieren los coeficientes de extinción de los cromóforos. Para una mezcla que comprenda N cromóforos diferentes, esto requiere medir la atenuación a un mínimo de N longitudes de onda diferentes.

En un aparato de NIRS típico, se transmite al tejido de un sujeto una señal de luz con una longitud de onda e intensidad conocidas y se detecta la luz reflejada de manera difusa por el tejido para calcular la atenuación de la luz. Para determinar con precisión la concentración de cromóforos en un tejido a partir de la atenuación de luz medida, es necesario tener en cuenta las propiedades ópticas del tejido, en particular la absorción debida a otros cromóforos presentes en el tejido, y las propiedades de dispersión del tejido. En la práctica, las propiedades de dispersión del tejido deben tenerse en cuenta mediante mediciones de calibración. Para tener en cuenta otros cromóforos que no sean HbO_2 y Hb , deben determinarse los espectros de absorción de estos cromóforos para estimar los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda, y debe medirse la atenuación de la luz a un mínimo de $2+M$ longitudes de onda, donde M es el número de cromóforos adicionales que deben tenerse en cuenta. En la técnica anterior se han desarrollado varios métodos para abordar estos problemas.

El documento EP 1 259 791 B1 divulga un método de NIRS para medir la saturación de oxígeno total en sangre dentro del tejido de un sujeto midiendo la atenuación de luz a tres o más longitudes de onda y calculando la diferencia de atenuación entre las longitudes de onda. Este acercamiento también se conoce como "método de longitud de onda diferencial". Este método requiere medir a $N+1$ longitudes de onda diferentes para determinar las concentraciones de N cromóforos diferentes. Al determinar la atenuación diferencial, las contribuciones de la dispersión de luz tisular, los componentes absorbentes de luz fijos y las características del aparato de medición se minimizan en relación con la atenuación atribuible a HbO_2 y Hb , lo que mejora la precisión de la saturación de oxígeno en sangre medida.

El documento US 2012/0136225 A1 divulga un método para determinar la saturación de oxígeno en sangre dentro del

tejido gastrointestinal inferior de un sujeto, que implica tener en cuenta la presencia de material absorbente dependiente de la longitud de onda no presente en la sangre. Específicamente, el documento US 2012/0136225 A1 sugiere tener en cuenta la atenuación de la luz debido a las heces presentes en el tracto gastrointestinal inferior de un sujeto, particularmente el meconio presente en el tracto gastrointestinal de los recién nacidos. El documento US 2012/0136225 A1 también enseña el uso del método de longitud de onda diferencial para analizar datos de NIRS.

El documento de PHONG PHAN ET AL: "Multi-channel multi-distance broadband near-infrared spectroscopy system to measure the spatial response of cellular oxygen metabolism and tissue oxygenation", BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS, vol. 7, n.º 11, Noviembre de 2016, ISSN: 2156-7085, divulga un aparato de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Aunque el método de longitud de onda diferencial minimiza la contribución de las propiedades de dispersión del tejido, aún requiere una calibración para tener en cuenta la dispersión, así como la absorción de fondo inespecífica. Esta calibración se lleva a cabo determinando la saturación de oxígeno en sangre de un tejido de referencia dado, suponiendo que la saturación de oxígeno de dicho tejido de referencia es la suma ponderada de la saturación de oxígeno de la sangre venosa y arterial de un sujeto. Sin embargo, esto requiere el conocimiento de las contribuciones relativas de la sangre venosa y arterial en ese tejido. Aunque existen datos empíricos para las contribuciones relativas de la saturación de oxígeno en sangre venosa y arterial, la fiabilidad de estos datos es cuestionable. Por tanto, los métodos de calibración disponibles presentan una fuente potencial de error para el método de longitud de onda diferencial.

Un método alternativo para llevar a cabo mediciones de NIRS es medir la atenuación de luz a varias longitudes de onda y a varias distancias diferentes entre la fuente de luz y los detectores de luz. La absorción $\mu_{a,\lambda}$ a una longitud de onda particular λ puede calcularse basándose en la siguiente ecuación:

$$\mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left(\ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

donde $\mu_{s,\lambda}$ es un valor determinado empíricamente que tiene en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto a la longitud de onda particular λ , A_λ es la atenuación en la longitud de onda particular λ , d es la distancia media entre la fuente de luz y los detectores, y $\partial A_\lambda / \partial d$ es la pendiente de la atenuación frente a la distancia entre fuente de luz y detector. La concentración de cromóforos se puede calcular a partir de la absorción $\mu_{a,\lambda}$ usando la ley de Lambert-Beer. Este acercamiento también se conoce como "método de múltiples distancias". Se ha aplicado para medir la saturación de oxígeno en sangre del tejido muscular (Tachtsidis, Ias *et al.* "A Hybrid Multi-Distance Phase and Broadband Spatially Resolved Spectrometer and Algorithm for Reving Absolute Concentrations of Chromophores in the Near-Infrared Light Spectrum", *Advances in Experimental Medicine and Biology* 662 (2010): 169-175). Sin embargo, el acercamiento del que se informa no tiene en cuenta otros absorbentes que no sean HbO₂ y Hb, en particular absorbentes de luz presentes en el abdomen de un sujeto.

Por tanto, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un aparato y un método de NIRS para determinar con mayor precisión la saturación de oxígeno en sangre en el tejido de un sujeto. La invención tiene como objetivo particular medir con mayor precisión la saturación de oxígeno en sangre en el abdomen de los recién nacidos, en particular, los bebés prematuros.

Para resolver este problema, la invención ha descubierto que puede determinarse con mayor precisión la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido de un sujeto utilizando un método de múltiples distancias y teniendo en cuenta la absorción debido a absorbentes de luz que no sean la hemoglobina y la desoxihemoglobina en el tejido de un sujeto, así como debido a la dispersión de luz en un tejido del sujeto.

Por lo tanto, la invención se refiere a un aparato para determinar de manera no invasiva la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido de un sujeto como se define en la reivindicación 1.

Al medir la atenuación en función de la distancia entre fuente de luz y detector, es posible calcular la absorción relativa $\mu_{a,\lambda}$ utilizando el acercamiento de múltiples distancias. Esto elimina la necesidad de llevar a cabo la calibración determinando la saturación de oxígeno en sangre de un tejido de referencia dado, suponiendo que la saturación de oxígeno de dicho tejido de referencia es la suma ponderada de la saturación de oxígeno de la sangre venosa y arterial de un sujeto. La invención solo necesita tener en cuenta la dispersión de luz del tejido. Esto elimina una fuente de error sistemático, puesto que ya no requiere ninguna suposición sobre las contribuciones relativas de la sangre venosa y arterial.

Midiendo la atenuación de la luz en tres o más longitudes de onda distintas y usando datos determinados empíricamente que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a absorbentes de luz que no son la hemoglobina y la desoxihemoglobina, es posible tener en cuenta la atenuación debido a heces u otros absorbentes

presentes en el tejido del sujeto, por ejemplo. Esto resulta particularmente importante cuando se mide la saturación de oxígeno en sangre en el abdomen de los recién nacidos, donde las heces tienen una influencia significativa en las propiedades de absorción en el intervalo del infrarrojo cercano. Los datos pueden determinarse fácilmente usando muestras de absorbedores conocidos, por ejemplo, muestras de heces tomadas de varios recién nacidos. Esto mejora significativamente la precisión de la saturación de oxígeno en sangre medida.

Las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados para transmitir la señal de luz al tejido de un sujeto y para detectar la señal de luz una vez haya atravesado el tejido del sujeto. Preferentemente, las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados de tal manera que los detectores detecten la luz que se refleja de manera difusa desde dentro del tejido del sujeto. Preferentemente, las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados de modo que puedan ponerse en contacto directo con la piel del sujeto para evitar cualquier interferencia con la luz ambiental.

Las fuentes de luz son una colección de fuentes de luz, cada una de las cuales emite luz en un ancho de banda espectral estrecho, tal como una colección de diodos emisores de luz. Las fuentes de luz incluyen una colección de diodos emisores de luz, cada uno de los cuales emite luz a una longitud de onda diferente.

Los detectores de luz pueden ser, por ejemplo, fotodiodos o cualquier otro dispositivo que pueda convertir la luz en una corriente eléctrica. Cada detector puede comprender una colección de detectores individuales, cada uno de los cuales detecta luz a una longitud de onda diferente.

Las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en dos o más distancias entre fuente de luz y detector. Esto permite que el aparato determine la atenuación de la señal de luz como una función de la distancia entre fuente de luz y detector, y que efectúe un análisis de acuerdo con el método de múltiples distancias.

En una realización, el aparato comprende una única fuente de luz y dos o más detectores de luz colocados a distancias fijas con respecto a la fuente de luz. Como alternativa, el aparato comprende un único detector de luz y dos o más fuentes de luz colocadas a distancias fijas con respecto al detector de luz. En estas realizaciones, las distancias entre fuente de luz y detector no cambian durante la medición.

En otra realización más, el aparato comprende una única fuente de luz y un único detector de luz, en donde la fuente de luz y/o el detector de luz son móviles para variar la distancia entre fuente de luz y detector durante la medición. Esta realización tiene la ventaja de que la atenuación de la señal de luz como una función de la distancia entre fuente de luz y detector puede muestrearse en un amplio intervalo y un gran número de puntos de datos. Las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en tres o más longitudes de onda distintas en el intervalo de 650 nm a 3 μ m, preferentemente en el intervalo de 650 nm a 1 μ m, más preferentemente en el intervalo de 680 nm a 950 nm. La fuente de luz incluye una colección de fuentes de luz individuales, cada una de las cuales emite luz en un ancho de banda espectral estrecho. En este caso, los detectores pueden ser detectores de banda ancha que pueden detectar luz al menos en estos intervalos espectrales.

Para aumentar la precisión de la medición, la atenuación se mide preferentemente en cuatro o más longitudes de onda distintas, más preferentemente en cinco o más, lo más preferentemente en siete o más. En una realización particularmente preferida, los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en siete longitudes de onda distintas en el intervalo de 650 nm a 1 μ m.

En caso de llevar a cabo la medición en el abdomen de un sujeto, en particular, el abdomen de un recién nacido, se ha descubierto que el hecho de medir en el intervalo de 815 a 875 nm no aumenta la precisión de la medición. Por lo tanto, los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en siete longitudes de onda distintas en el intervalo de 650 nm a 1 μ m, excluyendo el intervalo de 815 a 875 nm.

En caso de llevar a cabo la medición en el abdomen de un sujeto, se han encontrado varias combinaciones de longitudes de onda que ofrecen una mayor precisión de medición. Estas longitudes de onda se pueden seleccionar para distinguir mejor entre Hb, HbO₂ y otros absorbedores presentes en el abdomen de un sujeto, tales como heces. A continuación se exponen estas combinaciones optimizadas de longitudes de onda.

Los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de tres o más longitudes de onda distintas seleccionadas de 695 $\pm$ 5 nm, 712 $\pm$ 5 nm, 733 $\pm$ 5 nm, 743 $\pm$ 5 nm, 762 $\pm$ 5 nm, 783 $\pm$ 5 nm, 790 $\pm$ 5 nm, 805 $\pm$ 5 nm, 880 $\pm$ 5 nm, 895 $\pm$ 5 nm y 910 $\pm$ 5 nm. Preferentemente, las longitudes de onda se seleccionan de 712 $\pm$ 5 nm, 733 $\pm$ 5 nm, 762 $\pm$ 5 nm, 783 $\pm$ 5 nm, 805 $\pm$ 5 nm, 880 $\pm$ 5 nm, 895 $\pm$ 5 nm y 910 $\pm$ 5 nm.

En una realización, los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz a 712 $\pm$ 5 nm, 736 $\pm$ 5 nm, 762 $\pm$ 5 nm, 784 $\pm$ 5 nm y 910 $\pm$ 5 nm.

En una realización, los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz a 712 $\pm$ 5 nm, 736 $\pm$ 5 nm, 762 $\pm$ 5 nm, 784 $\pm$ 5 nm, 895 $\pm$ 5 nm y 910 $\pm$ 5 nm.

Para medir la atenuación en un número dado de longitudes de onda distintas es suficiente que las fuentes de luz y los detectores de luz estén configurados para medir la atenuación en distintos intervalos de longitud de onda, que incluyen al menos la longitud de onda especificada. El ancho de banda espectral de cada intervalo de longitud de onda puede variar, siempre que puedan distinguirse claramente los intervalos de longitud de onda.

En una realización preferida, el aparato está configurado para medir la atenuación en más de dos distancias entre fuente de luz y detector, para mejorar la precisión de la pendiente calculada de la atenuación de la señal de luz frente a la distancia entre fuente de luz y detector en función de la longitud de onda. En una realización preferida, el aparato está configurado para medir la atenuación en tres distancias entre fuente de luz y detector.

Las distancias mínima y máxima entre fuente de luz y detector pueden optimizarse basándose en la sensibilidad de los detectores y las propiedades ópticas del tejido del sujeto. En el caso de un aparato para medir la saturación de oxígeno en sangre en el abdomen de un recién nacido, la distancia mínima entre fuente de luz y detector es preferentemente de al menos 0,8 cm, más preferentemente de al menos 0,9 cm, y lo más preferentemente de al menos 1,0 cm. Preferentemente, la distancia más corta entre la fuente de luz y los detectores está en el intervalo de 0,8 a 2 cm, más preferentemente al menos de 0,9 a 1,5 cm, y lo más preferentemente de 0,95 a 1,2 cm. La distancia más larga entre fuente de luz y detector está preferentemente en el intervalo de 2 a 10 cm, preferentemente de 3 a 8 cm, lo más preferentemente de 4 a 6 cm.

El algoritmo calcula la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido del sujeto basándose en la pendiente de la atenuación de la señal de luz frente a la distancia entre fuente de luz y detector en función de la longitud de onda. Por tanto, el algoritmo calcula el nivel de saturación de oxígeno en sangre usando el método de múltiples distancias.

En una realización preferida, el algoritmo incluido en el procesador calcula la absorción relativa $\mu_{a,\lambda}$ a una longitud de onda particular λ basándose en la siguiente ecuación:

$$\mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left(\ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

donde $\mu_{s,\lambda}$ es un valor determinado empíricamente que tiene en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto a la longitud de onda particular λ , A_λ es la atenuación en la longitud de onda particular λ , d es la distancia media entre fuente de luz y detector, y $\partial A / \partial d$ es la pendiente de la atenuación frente a la distancia entre fuente de luz y detector.

Cabe señalar que la fórmula anterior calcula la absorción relativa $\mu_{a,\lambda}$, que es igual a la absorción absoluta multiplicada por un factor k . Este factor puede determinarse usando mediciones de calibración. Utilizando la absorción relativa, es suficiente calcular las concentraciones relativas de cromóforos. Dado que la saturación de oxígeno en sangre como se ha definido anteriormente es la relación entre la concentración de HbO₂ y la concentración de hemoglobina total, no es necesario determinar la concentración absoluta de HbO₂ y Hb. Por lo tanto, no es necesario determinar el factor k , y k se ha omitido de la fórmula anterior para $\mu_{a,\lambda}$.

La absorción $\mu_{a,\lambda}$ puede usarse para calcular las concentraciones de HbO₂, Hb y otros absorbentes de luz usando la ley de Lambert-Beer.

La dispersión reducida $\mu_{s,\lambda}$ es un valor determinado empíricamente que tiene en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto. Para calcular la absorción relativa $\mu_{a,\lambda}$ de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente, es suficiente conocer la dispersión reducida relativa $\mu_{s,\lambda}$, que se define como

$$\mu_{s,\lambda} = (1 - h\lambda)$$

donde h es un parámetro de dispersión de un tejido particular. El parámetro de dispersión h puede determinarse midiendo las propiedades de dispersión del tejido de referencia. Por ejemplo, h se determina midiendo las propiedades de dispersión del abdomen de varios recién nacidos. En una realización preferida, se supone que el parámetro h está en el intervalo de 10^{-4} a 10^{-3} nm.⁻¹, preferentemente de $2 \cdot 10^{-4}$ a $8 \cdot 10^{-4}$ nm.⁻¹, más preferentemente de $5 \cdot 10^{-4}$ a $8 \cdot 10^{-4}$ nm.⁻¹. En una realización particularmente preferida, se supone que h es $6,4 \cdot 10^{-4}$ nm.⁻¹. Se ha descubierto que estos valores representan con precisión la dispersión en el abdomen de un recién nacido.

La dispersión reducida absoluta se puede determinar multiplicando $\mu_{s,\lambda}$, como se ha definido anteriormente, por un factor k . Para la presente invención, sin embargo, no es necesario determinar k .

Los parámetros h y k puede determinarse experimentalmente mediante mediciones de absorción en el dominio de la

frecuencia, como se describe, por ejemplo, en el documento de Sergio Fantini, Maria Angela Franceschini, Joshua B. Fishkin, Beniamino Barbieri y Enrico Gratton, "Quantitative determination of the absorption spectra of chromophores in strongly scattering media: a light-emitting-diode based technique", Appl. Opt. **33**, 5204-5213 (1994).

- 5 En una realización, el algoritmo calcula la saturación de oxígeno en sangre calculando las concentraciones relativas de HbO_2 y Hb de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\begin{pmatrix} c_{Hb} \\ c_{HbO_2} \\ c_{otros} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{Hb, \lambda_1} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_1} & \varepsilon_{otros, \lambda_1} \\ \varepsilon_{Hb, \lambda_2} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_2} & \varepsilon_{otros, \lambda_2} \\ \varepsilon_{Hb, \lambda_3} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_3} & \varepsilon_{otros, \lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a, \lambda_1} \\ \mu_{a, \lambda_2} \\ \mu_{a, \lambda_3} \end{pmatrix}$$

- 10 donde c_{HbO_2} y c_{Hb} son las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, respectivamente, μ_{a, λ_n} es la absorción determinada a la longitud de onda particular λ_n de acuerdo con la ecuación presentada anteriormente, c_{otros} es la concentración de absorbentes de luz presentes en el tejido del sujeto que no son hemoglobina ni desoxihemoglobina, y $\varepsilon_{x, \lambda_n}$ es el coeficiente de extinción para las especies x absorbentes de luz en la longitud de onda particular λ_n .

- 15 Las concentraciones relativas calculadas de acuerdo con esta fórmula son iguales a las concentraciones absolutas multiplicadas por un factor k . Sin embargo, para calcular la saturación de oxígeno en sangre StO_2 es suficiente usar las concentraciones relativas y la siguiente ecuación:

$$StO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

- 20 Los valores para $\varepsilon_{x, \lambda_n}$ representan datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a absorbentes de luz. Estos datos pueden determinarse empíricamente midiendo los espectros de absorción de los respectivos absorbentes de luz de forma aislada.

- 25 Para mejorar la precisión al medir la saturación de oxígeno en sangre de los recién nacidos, es necesario tener en cuenta la absorción debida al meconio y las heces de transición.

- 30 En una realización particular, $\varepsilon_{otros, \lambda_n}$ se determina midiendo los espectros de absorción de muestras aisladas de heces, heces de transición, meconio y/o biliverdina. En un ejemplo preferido, $\varepsilon_{otros, \lambda_n}$ se determina midiendo los espectros de absorción de muestras aisladas de meconio.

- 35 El meconio es la primera deposición de un bebé de mamífero. El meconio está compuesto por materiales ingeridos durante el tiempo que el bebé pasa en el útero: células epiteliales intestinales, lanugo, moco, líquido amniótico, bilis y agua. Se ha encontrado que los espectros de absorción promediados de muestras de meconio tomadas de un número de sujetos diferentes pueden usarse como una fuente de datos de extinción para el cálculo anterior. En una realización, los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbentes de luz incluyen, por lo tanto, los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda de las muestras de meconio tomadas de recién nacidos.

- 40 Las heces de transición son producidas por un recién nacido durante sus primeros días de vida. Las heces de transición difieren del meconio en su composición y comprenden altas cantidades de biliverdina. Por lo tanto, los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbentes de luz incluyen preferentemente los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda de las muestras de heces de transición tomadas de recién nacidos, preferentemente durante las dos primeras semanas después del nacimiento, más preferentemente durante la primera semana después del nacimiento, más preferentemente durante los primeros cinco días después del nacimiento.

- 50 En otra realización preferida, los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbentes de luz incluyen, por lo tanto, los coeficientes de extinción de biliverdina dependientes de la longitud de onda.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un método para determinar de manera no invasiva la saturación de oxígeno en sangre dentro de un sujeto como se define en la reivindicación 6.

- 55 Este método resulta particularmente adecuado para determinar la saturación de oxígeno en sangre en el abdomen de recién nacidos, ya que permite tener en cuenta la presencia de especies absorbentes de luz, tales como meconio y

heces de transición, y puede proporcionar mediciones precisas de la saturación de oxígeno en sangre. En una realización preferida, el método se lleva a cabo por lo tanto en el abdomen del sujeto. El sujeto es preferentemente un bebé. Preferentemente, el bebé tiene como máximo un año de edad, más preferentemente como máximo seis meses de edad, lo más preferentemente como máximo tres meses de edad. El método es particularmente útil para medir de forma no invasiva la saturación de oxígeno en sangre en bebés prematuros.

La distancia entre fuente de luz y detector se establece preferentemente como se ha analizado anteriormente para el aparato de la invención.

La atenuación de la señal de luz se mide a tres o más longitudes de onda distintas, seleccionadas de 695 ± 5 nm, 712 ± 5 nm, 733 ± 5 nm, 743 ± 5 nm, 762 ± 5 nm, 783 ± 5 nm, 790 ± 5 nm, 805 ± 5 nm, 880 ± 5 nm, 895 ± 5 nm y 910 ± 5 nm.

Preferentemente, las longitudes de onda se seleccionan de 712 ± 5 nm, 733 ± 5 nm, 762 ± 5 nm, 783 ± 5 nm, 805 ± 5 nm, 880 ± 5 nm, 895 ± 5 nm y 910 ± 5 nm.

En una realización, la atenuación de la señal de luz se mide a 712 ± 5 nm, 736 ± 5 nm, 762 ± 5 nm, 784 ± 5 nm y 910 ± 5 nm.

En una realización, la atenuación de la señal de luz se mide a 712 ± 5 nm, 736 ± 5 nm, 762 ± 5 nm, 784 ± 5 nm, 895 ± 5 nm y 910 ± 5 nm.

La etapa de cálculo de la saturación de oxígeno en sangre implica preferentemente las mismas etapas que se han analizado anteriormente para el algoritmo del aparato de la invención.

Preferentemente, la etapa de calcular la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido del sujeto implica calcular la absorción relativa $\mu_{a,\lambda}$ a una longitud de onda particular λ basándose en la siguiente ecuación:

$$\mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left(\ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

donde $\mu_{s,\lambda}$ es un valor determinado empíricamente que tiene en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto a la longitud de onda particular λ , A_λ es la atenuación en la longitud de onda particular λ , d es la distancia media entre la fuente de luz y los detectores, y $\partial A / \partial d$ es la pendiente de la atenuación frente a la distancia entre fuente de luz y detector.

Preferentemente, $\mu_{s,\lambda}$ es

$$\mu_{s,\lambda} = (1 - h\lambda)$$

donde se supone que h está en el intervalo de 10^{-4} a 10^{-3} nm $^{-1}$.

Preferentemente, la etapa de calcular la saturación de oxígeno en sangre incluye la etapa de calcular las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en el tejido del sujeto de acuerdo con la siguiente ecuación

$$\begin{pmatrix} C_{Hb} \\ C_{HbO_2} \\ C_{otros} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{Hb,\lambda_1} & \varepsilon_{HbO_2,\lambda_1} & \varepsilon_{otros,\lambda_1} \\ \varepsilon_{Hb,\lambda_2} & \varepsilon_{HbO_2,\lambda_2} & \varepsilon_{otros,\lambda_2} \\ \varepsilon_{Hb,\lambda_3} & \varepsilon_{HbO_2,\lambda_3} & \varepsilon_{otros,\lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a,\lambda_1} \\ \mu_{a,\lambda_2} \\ \mu_{a,\lambda_3} \end{pmatrix}$$

donde C_{HbO_2} y C_{Hb} son las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, respectivamente, $\mu_{a,\lambda n}$ es la absorción determinada a la longitud de onda particular λn de acuerdo con la ecuación presentada anteriormente, C_{otros} es la concentración de absorbentes de luz presentes en el tejido del sujeto que no son hemoglobina ni desoxihemoglobina, y $\varepsilon_{x,\lambda n}$ es el coeficiente de extinción para las especies x absorbentes de luz en la longitud de onda particular λn .

Preferentemente, la saturación de oxígeno en sangre StO_2 se calcula a partir de las concentraciones relativas de HbO_2

y Hb de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$StO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

- 5 Los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbedores de luz incluyen los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbedores de luz, que incluyen los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda de una o más muestras de meconio tomadas de recién nacidos, muestras de heces de transición tomadas de recién nacidos, y biliverdina.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para determinar de manera no invasiva la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido de un sujeto, que comprende

5 fuentes de luz para transmitir una señal de luz al tejido del sujeto;
detectores de luz para detectar la señal de luz de la una o más fuentes de luz una vez que haya atravesado el tejido del sujeto,

en donde las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en dos o más distancias entre fuente de luz y detector; y

10 un procesador conectado a las fuentes de luz y a los detectores de luz,
en donde las fuentes de luz y los detectores de luz están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en tres o más longitudes de onda distintas en el intervalo de 650 nm a 3 µm, y
el procesador incluye un algoritmo para

15 determinar la atenuación de la señal de luz en función de la longitud de onda y la distancia entre fuente de luz y detector;
calcular la pendiente de la atenuación de la señal de luz frente a la distancia entre fuente de luz y detector en función de la longitud de onda; y

calcular la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido del sujeto sobre la base de dicha pendiente de la atenuación de la señal de luz y de datos determinados empíricamente que tienen en cuenta la atenuación de la señal

20 de luz debido a absorbedores de luz presentes en el tejido del sujeto que no son hemoglobina ni desoxihemoglobina, y debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto,
caracterizado por que

los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbedores de luz incluyen los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda de una o más muestras de meconio tomadas de recién nacidos, muestras de heces de transición tomadas de recién nacidos, y biliverdina,

25 que las fuentes de luz y los detectores están configurados para medir la atenuación de la señal de luz en tres o más longitudes de onda distintas seleccionadas de 695 ± 5 nm, 712 ± 5 nm, 733 ± 5 nm, 743 ± 5 nm, 762 ± 5 nm, 783 ± 5 nm, 790 ± 5 nm, 805 ± 5 nm, 880 ± 5 nm, 895 ± 5 nm y 910 ± 5 nm, y

30 que las fuentes de luz incluyen una colección de diodos emisores de luz, cada uno de los cuales emite luz a una longitud de onda diferente.

2. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
en donde la distancia mínima entre fuente de luz y detector es de al menos 0,8 cm.

35 3. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
en donde el algoritmo incluye la etapa de calcular la absorción relativa $\mu_{a,\lambda}$ a una longitud de onda particular λ basándose en la siguiente ecuación:

$$\mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left(\ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

40 donde $\mu_{s,\lambda}$ es un valor determinado empíricamente que tiene en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto a la longitud de onda particular λ , A_λ es la atenuación en la longitud de onda particular λ , d es la distancia media entre fuente de luz y detector, y $\partial A_\lambda / \partial d$ es la pendiente de la atenuación frente a la distancia entre fuente de luz y detector.

45 4. El aparato de la reivindicación 3,
en donde $\mu_{s,\lambda}$ es

$$\mu_{s,\lambda} = (1 - h\lambda)$$

50 donde se supone que h está en el intervalo de 10^{-4} a 10^{-3} nm.⁻¹.

5. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4,
en donde el algoritmo incluye la etapa de calcular las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en el tejido del sujeto de acuerdo con la siguiente ecuación

$$\begin{pmatrix} C_{Hb} \\ C_{HbO_2} \\ C_{otros} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{Hb, \lambda_1} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_1} & \varepsilon_{otros, \lambda_1} \\ \varepsilon_{Hb, \lambda_2} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_2} & \varepsilon_{otros, \lambda_2} \\ \varepsilon_{Hb, \lambda_3} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_3} & \varepsilon_{otros, \lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a, \lambda_1} \\ \mu_{a, \lambda_2} \\ \mu_{a, \lambda_3} \end{pmatrix}$$

donde C_{HbO_2} y C_{Hb} son las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, respectivamente, $\mu_{a, \lambda n}$ es la absorción determinada a la longitud de onda particular λn de acuerdo con la ecuación presentada anteriormente, C_{otros} es la concentración de absorbedores de luz presentes en el tejido del sujeto que no son hemoglobina ni desoxihemoglobina, y $\varepsilon_{x, \lambda n}$ es el coeficiente de extinción para las especies x absorbentes de luz en la longitud de onda particular λn .

6. Un método para determinar de manera no invasiva la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido de un sujeto, que comprende las etapas de
transmitir al tejido del sujeto una señal de luz desde fuentes de luz; y
detectar la señal de luz una vez que haya atravesado el tejido del sujeto en uno o más puntos de detección y al menos dos distancias diferentes entre fuente de luz y detector;
caracterizado por que el método comprende además las etapas de
medir la atenuación de la señal de luz a tres o más longitudes de onda distintas en el intervalo de 650 nm a 3 μ m,
determinar la atenuación de la señal de luz en función de la longitud de onda y la distancia entre fuente de luz y detector;
calcular la pendiente de la atenuación de la señal de luz frente a la distancia entre fuente de luz y detector en función de la longitud de onda; y
calcular la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido del sujeto sobre la base de dicha pendiente de la atenuación de la señal de luz y de datos determinados empíricamente que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a absorbedores de luz presentes en el tejido del sujeto que no son hemoglobina ni desoxihemoglobina, y debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto,
en donde los datos que tienen en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a los absorbedores de luz incluyen los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda de una o más muestras de meconio tomadas de recién nacidos, muestras de heces de transición tomadas de recién nacidos, y biliverdina,
en donde la atenuación de la señal de luz se mide a tres o más longitudes de onda distintas, seleccionadas de 695 ± 5 nm, 712 ± 5 nm, 733 ± 5 nm, 743 ± 5 nm, 762 ± 5 nm, 783 ± 5 nm, 790 ± 5 nm, 805 ± 5 nm, 880 ± 5 nm, 895 ± 5 nm y 910 ± 5 nm, y
en donde las fuentes de luz incluyen una colección de diodos emisores de luz, cada uno de los cuales emite luz a una longitud de onda diferente.

7. El método de la reivindicación 6,
en donde el tejido del sujeto es el abdomen del sujeto.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7,
en donde el sujeto es un bebé de un año como máximo.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8,
en donde la distancia mínima entre fuente de luz y detector se establece en al menos 0,8 cm.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9,
en donde la etapa de calcular la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido del sujeto implica calcular la absorción relativa $\mu_{a, \lambda}$ a una longitud de onda particular λ basándose en la siguiente ecuación:

$$\mu_{a, \lambda} = \frac{1}{3\mu_{s, \lambda}} \left(\ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

donde $\mu_{s, \lambda}$ es un valor determinado empíricamente que tiene en cuenta la atenuación de la señal de luz debido a la dispersión de la luz en el tejido del sujeto a la longitud de onda particular λ , A_{λ} es la atenuación en la longitud de onda particular λ , d es la distancia media entre la fuente de luz y los detectores, y $\partial A_{\lambda} / \partial d$ es la pendiente de la atenuación frente a la distancia entre fuente de luz y detector.

11. El método de la reivindicación 10,
en donde $\mu_{s, \lambda}$ es

$$\mu_{s,\lambda} = (1 - h\lambda)$$

donde se supone que h está en el intervalo de 10^{-4} a 10^{-3} nm^{-1} .

- 5 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, en donde la etapa de calcular la saturación de oxígeno en sangre dentro del tejido del sujeto incluye la etapa de calcular las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en el tejido del sujeto de acuerdo con la siguiente ecuación

$$\begin{pmatrix} C_{Hb} \\ C_{HbO_2} \\ C_{otros} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{Hb,\lambda_1} & \varepsilon_{HbO_2,\lambda_1} & \varepsilon_{otros,\lambda_1} \\ \varepsilon_{Hb,\lambda_2} & \varepsilon_{HbO_2,\lambda_2} & \varepsilon_{otros,\lambda_2} \\ \varepsilon_{Hb,\lambda_3} & \varepsilon_{HbO_2,\lambda_3} & \varepsilon_{otros,\lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a,\lambda_1} \\ \mu_{a,\lambda_2} \\ \mu_{a,\lambda_3} \end{pmatrix}$$

10

donde C_{HbO_2} y C_{Hb} son las concentraciones relativas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, respectivamente, $\mu_{a,\lambda n}$ es la absorción determinada a la longitud de onda particular λn de acuerdo con la ecuación presentada anteriormente, C_{otros} es la concentración de absorbedores de luz presentes en el tejido del sujeto que no son hemoglobina ni desoxihemoglobina, y $\varepsilon_{x,\lambda n}$ es el coeficiente de extinción para las especies x absorbentes de luz en la longitud de onda particular λn .

15