



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 677**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/103** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02717631 .2**

96 Fecha de presentación : **13.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1367938**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54

Título: **Dispositivo y procedimiento para monitorizar fluidos corporales y trastornos electrolíticos.**

30

Prioridad: **16.03.2001 US 810918**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.08.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.08.2010**

73

Titular/es: **Nellcor Puritan Bennett Incorporated**  
**4280 Hacienda Drive**  
**Pleasanton, California 94588, US**

72

Inventor/es: **Schmitt, Joseph, M.**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 343 677 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**

Dispositivo y procedimiento para monitorizar fluidos corporales y trastornos electrolíticos.

**5 Antecedentes de la invención**

El mantenimiento del equilibrio de los fluidos corporales es de la mayor preocupación en el cuidado y el tratamiento de los pacientes críticos, sin embargo, los médicos tienen acceso a pocas herramientas de diagnóstico para ayudarles en esta tarea vital. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, por ejemplo, sufren con frecuencia edema crónico sistémico que debe ser controlado dentro de unos límites estrictos para asegurar la perfusión adecuada de los tejidos y evitar peligrosas alteraciones electrolíticas. La deshidratación de los bebés y de los niños que sufren diarrea puede ser peligrosa para la vida si no se reconoce y se trata a tiempo.

El procedimiento más común para juzgar la severidad del edema o de la deshidratación se basa en la interpretación de síntomas clínicos subjetivos (por ejemplo, hinchazón de las extremidades, sequedad de las mucosas), con información adicional que es proporcionada por las mediciones de la frecuencia de la micción, ritmo cardíaco, relaciones de nitrógeno de urea en suero SUN/creatinina, y niveles de electrolitos en la sangre. Sin embargo, ninguna de estas variables por sí sola es una medida directa y cuantitativa de la retención o pérdida de agua.

La técnica de dilución-indicador, que proporciona la medida directa más exacta del agua en los tejidos corporales, es el actual estándar de facto para la evaluación de la distribución de fluidos corporales. Sin embargo, es una técnica invasiva que requiere muestras de sangre. Además, un número de patentes han desvelado diseños de monitores de impedancia eléctrica para la medición del agua corporal total. La técnica de la impedancia eléctrica está basada en la medición de los cambios en la impedancia eléctrica a alta frecuencia (típicamente 10 KHz - 1 MHz) de una porción del cuerpo. Se han obtenido resultados mixtos con la técnica de la impedancia eléctrica en estudios clínicos de las perturbaciones de fluidos corporales, como ha sido informado por varios investigadores. La precisión más bien pobre de la técnica que se aprecia en muchos estudios señala deficiencias no resueltas de estos diseños cuando se aplican en un entorno clínico.

Por lo tanto, existe una necesidad de procedimientos y dispositivos para monitorizar las fracciones de agua corporal totales que no sufran problemas debido a ser invasivas, subjetivas e imprecisas.

**Sumario de la invención**

Realizaciones de la presente invención proporcionan dispositivos y procedimientos que miden las métricas relacionadas con fluidos corporales mediante espectrofotometría, para facilitar las intervenciones terapéuticas dirigidas a restablecer el equilibrio de fluidos corporales. Las métricas específicas relacionadas con fluidos corporales incluyen la fracción de volumen absoluto de agua en los compartimentos de tejidos extravasculares e intravasculares, así como los desplazamientos de agua entre estos dos compartimentos. La fracción del volumen absoluto de agua se determina mediante algoritmos, en los que la radiación recibida medida en dos o más longitudes de onda se combinan para formar ya sea una única relación, una suma de relaciones o la relación de las relaciones de la forma  $\log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)]$ , en la que la radiación recibida en el numerador depende principalmente de la absorción de agua y la radiación recibida en el denominador depende principalmente de la absorción de agua y de la suma de las absorciones de proteínas y de lípidos no hemo en los tejidos.

El documento norteamericano 5.348.003 desvela un dispositivo para medir la composición de un medio por espectrofotometría con una pluralidad de longitudes de onda, pero sin indicaciones con respecto a la medición de las fracciones de agua en el citado medio.

La diferencia entre la fracción de agua en los compartimentos de volumen de fluido intravascular ("IFV") y de volumen de fluido extravascular ("EFV") también se determina mediante un procedimiento diferencial que utiliza la observación de que las pulsaciones producidas por la expansión de los vasos sanguíneos en la piel, cuando el corazón late producen cambios en la radiación recibida en una longitud de onda particular, que son proporcionales a la diferencia entre la absorción efectiva de la luz en la sangre y en el tejido circundante. Esta diferencia, integrada en el tiempo, proporciona una medida de la cantidad de fluido que se desplaza dentro y fuera de los capilares. Un mecanismo para inducir mecánicamente un pulso está integrado en el dispositivo para mejorar la fiabilidad de las mediciones de IFV-EFV en condiciones de pulso débil.

Para una comprensión más completa de la naturaleza y de las ventajas de las realizaciones de la presente invención, se debe hacer referencia a la descripción detallada que sigue, tomada en conjunto con los dibujos que se acompañan.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra la fracción de agua en el tejido, medida en la oreja de un cerdo durante un experimento que utiliza mediciones de reflectancia en dos longitudes de onda.

La figura 2 es un gráfico que muestra un ejemplo de regresión para la predicción de agua a partir de las reflectancias medidas en tres longitudes de onda.

## ES 2 343 677 T3

La figura 3 es un gráfico que muestra un ejemplo de regresión de un algoritmo de dos longitudes de onda para la determinación de la diferencia entre las fracciones de agua intravascular y extravascular, a partir de reflectancias pulsátiles medidas en dos longitudes de onda.

5 La figura 4 es un diagrama de una versión en modo intermitente de un monitor de fluidos.

La figura 5 es un diagrama de una versión en modo continuo de un monitor de fluidos.

10 La figura 6 es un diagrama de bloques de un aparato portátil para la medición no invasiva y la visualización de agua en los tejidos.

### Descripción de la realización específica

15 Realizaciones de la presente invención superan los problemas de invasión, subjetividad e imprecisión que han sufrido los procedimientos anteriores para la evaluación de fluidos corporales. El procedimiento de reflectancia difusa en la espectroscopia de infrarrojo cercano ("NIR") se emplea para medir la fracción absoluta de agua en la piel. Un aumento o disminución en el contenido de agua libre (no unida a proteínas) en la piel produce alteraciones únicas en su espectro de reflectancia NIR en tres bandas primarias de longitudes de onda (1100 - 1350 nm, 1500 nm - 1800 y 2000 - 2300 nm) en las que ninguna hemoproteína (principalmente colágeno y elastina) y lípidos absorben agua. 20 De acuerdo con los resultados de simulaciones numéricas y de los estudios experimentales realizados por el inventor, la fracción el agua,  $f_w$ , de los tejidos definida espectroscópicamente como la relación entre la absorbancia de agua y la suma de las absorbancias de las proteínas no hemo, lípidos y agua en el tejido, se puede medir con precisión en presencia de variación de dispersión inespecífica, la temperatura y otras variables que interfieren.

25 En realizaciones de la presente invención, los aparatos y su algoritmo de medición asociados están diseñados de acuerdo con las siguientes directrices:

1. Para evitar la desviación de la luz a través de las capas superficiales de la epidermis, la fuente de luz y el detector en la sonda de reflectancia óptica tienen aperturas numéricas bajas, por lo general inferiores a 0,3. 30
2. La separación entre la fuente y el detector de la sonda se encuentra en el rango de 1 - 5 mm para confinar la luz en primer lugar a la dermis.
3. Las reflectancias se miden en longitudes de onda superiores a 1150 nm para reducir la influencia de la absorción de la hemoglobina. 35
4. Para asegurar que la expresión que relaciona las reflectancias medidas y las estimaciones de rendimientos  $f_w$  de la fracción de agua que son insensibles a las variaciones de dispersión, las longitudes de los trayectos ópticos a través de la dermis en las longitudes de onda en las cuales se miden las reflectancias, se hacen coincidir lo más posible. Esta coincidencia se consigue mediante la selección juiciosa de los conjuntos de longitudes de onda que tienen características similares de absorción de agua. Tales conjuntos de longitudes de onda pueden ser seleccionados en cualquiera de las tres bandas primarias de longitudes de onda (1100 - 1350 nm, 1500 - 1800 nm y 2000 - 2300 nm) que se han tratado más arriba. Parejas o conjuntos de longitudes de onda son elegidos en una de estas tres bandas primarias, y no a través de las bandas. Más concretamente, la pareja de longitudes de onda de 1180 nm y 1300 nm son uno de estos conjuntos de longitudes de onda en el que las longitudes de los trayectos ópticos a través de la dermis en estas longitudes de onda se hacen coincidir lo más posible. 45
5. Para garantizar que la expresión que relaciona las reflectancias medidas y las estimaciones de rendimientos de la fracción de agua  $f_w$  que son insensibles a las variaciones de temperatura, las longitudes de onda en la que se miden las reflectancias son elegidas para sean próximas a las longitudes de onda isobélicas en temperatura en el espectro de absorción de agua o bien las reflectancias se combinan de una manera que anula las dependencias de temperatura de las reflectancias individuales. Típicamente, los picos de absorción de los diversos componentes del tejido biológico pueden cambiar con las variaciones de temperatura. En este caso, se seleccionan las longitudes de onda en el espectro de absorción en los puntos en los cuales no se produce un cambio significativo de temperatura. Alternativamente, si se conoce el valor de este cambio de temperatura, los conjuntos de longitudes de onda pueden ser elegidos de tal manera que cualquier cambio de temperatura sea matemáticamente anulado cuando las mediciones ópticas se combinan para calcular el valor de las métricas de agua de los tejidos. Los citados conjuntos de longitudes de onda pueden ser seleccionados en cualquiera de las tres bandas primaria de longitudes de onda (1100 - 1350 nm, 1500 - 1800 nm y 2000 - 2300 nm) que se han mencionado con anterioridad. Las parejas o conjuntos de longitudes de onda son elegidos en una de estas tres bandas primarias, y no a través de las bandas. Más en particular, la pareja de longitudes de onda de 1180 nm y 1300 nm son una de estas parejas de longitudes de onda isobélicas en temperatura en el espectro de absorción del agua. 50
6. Las reflectancias medidas en dos o más longitudes de onda se combinan para formar ya sea una única relación, una suma de relaciones o la relación de las relaciones de la forma  $\log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)]$ , en el que la reflectancia en el numerador depende principalmente de la absorción de agua y la reflectancia en el denominador es casi independiente de la fracción de sólidos (lípidos y proteínas) en el tejido. 55 60 65

## ES 2 343 677 T3

De esta manera, en una realización de la presente invención, la fracción de agua,  $f_w$ , se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación, basada en la medición de las reflectancias,  $R(\lambda)$ , en dos longitudes de onda y las constantes de calibración elegidas empíricamente  $c_0$  y  $c_1$ :

$$f_w = c_1 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_0 \quad (1)$$

Las simulaciones numéricas y los experimentos *in vitro* indican que  $f_w$  puede estimarse con una precisión de aproximadamente  $\pm 2\%$  en un rango de contenido de agua comprendido entre el 50 y el 80% utilizando la Ecuación (1), con las reflectancias  $R(\lambda)$  medidas en dos longitudes de onda y siendo elegidas empíricamente las constantes de calibración  $c_0$  y  $c_1$ . Ejemplos de parejas de longitudes de onda adecuadas son  $\lambda_1 = 1300$  nm,  $\lambda_2 = 1168$  nm, y  $\lambda_1 = 1230$  nm,  $\lambda_2 = 1168$  nm.

La capacidad de medir los cambios en el contenido de agua en la oreja de un cerdo utilizando la reflectometría NIR en dos longitudes de onda se demostró experimentalmente en un estudio en el que se indujo una hemorragia masiva en un cerdo y la sangre perdida fue sustituida por una solución de Ringer lactada durante un período de varias horas. La solución de Ringer es una solución bien conocida de sales en agua hervida y purificada. La figura 1 muestra la fracción de agua en la piel de la oreja de un cerdo, medida mediante la ecuación (1) con  $\lambda_1 = 1300$  nm y  $\lambda_2 = 1168$  nm. Haciendo referencia a la figura 1, se debe hacer notar que las observaciones experimentales de interés para esta realización comienzan cuando la solución de Ringer lactada ha sido infundida 120 minutos después del inicio del experimento. También se debe señalar que la desviación de la fracción de agua desde aproximadamente el 77,5% al 75% antes de la infusión no está relacionada con este experimento de infusión, sino que está relacionada con la línea de base de la porción de hemorragia del experimento. Los resultados muestran que el procedimiento de la presente realización refleja correctamente el efecto de la infusión, mostrando un aumento en la fracción de agua en el tejido desde aproximadamente el 75% al 79%, mientras continúa la infusión. Estos datos sugieren que la realización divulgada tiene un claro valor como monitor de la terapia de rehidratación en un entorno de cuidados críticos.

En otra realización de la presente invención, la fracción de agua,  $f_w$ , se calcula de acuerdo con la ecuación (2) que se indica a continuación, en base a la medición de las reflectancias,  $R(\lambda)$  en tres longitudes de onda y las constantes de calibración empírica elegidas  $c_0$ ,  $c_1$  y  $c_2$

$$f_w = c_2 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_1 \log[R(\lambda_2)/R(\lambda_3)] + c_0 \quad (2)$$

Se puede lograr una mejor precisión absoluta utilizando la ecuación (2), que incorpora las mediciones de la reflectancia en una longitud de onda adicional. Los resultados de los experimentos *in vitro* en la piel extirpada indican que la longitud de onda triple ( $\lambda_1 = 1190$  nm,  $\lambda_2 = 1170$  nm,  $\lambda_3 = 1274$  nm) obtiene estimaciones precisas del contenido de agua en la piel sobre la base de la ecuación (2).

En otra realización más de la presente invención, la fracción de agua,  $f_w$  se calculó de acuerdo con la ecuación (3) que sigue, sobre la base de la medición de reflectancias,  $R(\lambda)$  en tres longitudes de onda y las constantes de calibración empírica elegidas  $c_0$  y  $c_1$ :

$$f_w = c_1 \frac{\log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)]}{\log[R(\lambda_3)/R(\lambda_2)]} + c_0 \quad (3)$$

Una mejor precisión absoluta se puede conseguir utilizando la ecuación (3), como se consiguió utilizando la ecuación (2), que también incorpora las medidas de la reflectancia en una longitud de onda adicional. Las simulaciones numéricas, como se muestra en la figura 2, indican que se puede ser alcanzar una precisión superior a  $\pm 0,5\%$  utilizando la ecuación (3), con reflectancias medidas en tres longitudes de onda muy próximas entre sí:  $\lambda_1 = 1710$  nm,  $\lambda_2 = 1730$  nm y  $\lambda_3 = 1740$  nm.

Los especialistas en la técnica de la espectroscopia de infrarrojo cercano podrán reconocer que, siempre que las directrices que se han mencionado más arriba son seguidas, se pueden agregar términos adicionales a las ecuaciones (1) - (3) para incorporar medidas de reflectancia realizadas en más de tres longitudes de onda y por lo tanto, mejorar adicionalmente la precisión.

Una realización adicional de la invención divulgada proporciona la capacidad de cuantificar las desviaciones de fluido dentro y fuera del torrente sanguíneo a través de una nueva aplicación de la espectrofotometría de pulsos. Esta

modalidad adicional se aprovecha de la observación de que las pulsaciones producidas por la expansión de los vasos sanguíneos en la piel cuando el corazón late, producen cambios en la reflectancia en una longitud de onda particular, que son proporcionales a la diferencia entre la absorción efectiva de la luz en la sangre y en los tejidos intersticiales circundantes. La simulación numérica indican que, si se eligen longitudes de onda en las cuales la absorción de agua es lo suficientemente fuerte, la diferencia entre las fracciones de agua en la sangre,  $f_w^{\text{sangre}}$  y en los tejidos circundantes  $f_w^{\text{tejido}}$  es proporcional a la relación de los cambios de reflectancia normalizados en corriente continua, medidos en dos longitudes de onda, de acuerdo con la ecuación 4 que se indica a continuación:

$$f_w^{\text{sangre}} - f_w^{\text{tejido}} = c_1 \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_1} / \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_2} + c_0, \quad (4)$$

En la que  $c_0$  y  $c_1$  son las constantes de calibración determinadas empíricamente. Esta diferencia, integrada en el tiempo, proporciona una medida de la cantidad de fluido que se desplaza dentro y fuera de los capilares. La figura 3 muestra la precisión de la predicción esperada para la pareja de longitudes de onda  $\lambda_1 = 1320$  nm y  $\lambda_2 = 1160$  nm.

Las figuras 4 y 5 muestran diagramas de dos versiones diferentes de un instrumento que mide la cantidad de agua en los tejidos corporales. La versión más simple del instrumento 400 que se muestra en la figura 4 está diseñada para un uso manual y funciona como un comprobador de manchas. Al presionar el cabezal 410 de la sonda cargada por resorte contra la piel 412, se activa automáticamente la visualización del porcentaje de agua en el tejido 414. El uso del cabezal de la sonda cargada por resorte proporciona las ventajas de activar automáticamente el dispositivo de visualización cuando sea necesario y desconectar el dispositivo cuando no esté en uso, con lo cual se amplía la vida del dispositivo y la duración de la batería. Por otra parte, este uso único de una sonda cargada por resorte también proporciona la fuerza necesaria para mejorar la fiabilidad de las mediciones. El porcentaje de agua en el tejido representa el porcentaje absoluto de agua en la piel debajo de la sonda (normalmente en el rango de 0,6 - 0,9). La fuerza ejercida por un resorte o un mecanismo hidráulico (no mostrado) que está situado dentro del cabezal 410 de la sonda empuja hacia fuera la mayor parte de la sangre en la piel debajo de la sonda, para reducir el error producido al promediar las fracciones de fluido intravascular y extravascular. Un transductor de presión (no mostrado) en el interior del cabezal 410 de la sonda mide la compresibilidad de la piel para derivar un índice de la fracción del agua libre (móvil).

La versión más avanzada del monitor 500 de fluido que se muestra en la figura 5 está diseñada para utilizarse como monitor de cuidados intensivos. Además de proporcionar una visualización continua de la fracción del volumen absoluto de agua 510 en el sitio de medición 512, también proporciona una visualización de la tendencia de la diferencia promediada en el tiempo entre las fracciones 514 de volumen de fluido intravascular ("IFV") y de volumen de fluido extravascular ("EFV"), actualizada cada pocos segundos. Esta última característica proporcionará al médico información inmediata sobre el movimiento neto de agua que entra o sale de la sangre y permitirá una rápida evaluación de la efectividad de los diuréticos o de la terapia de rehidratación. Para medir la diferencia IFV-EFV, el monitor registra los pulsos sanguíneos de una manera similar a un oxímetro de pulso. Por lo tanto, sería necesaria la colocación de la sonda en el dedo u otra zona del cuerpo de buena perfusión. En los casos en los que la perfusión es demasiado pobre para obtener señales fiables de pulso, la visualización IFV-EFV estaría en blanco, pero la fracción de agua extravascular se mantendría visualizada. Un mecanismo para inducir mecánicamente el pulso está incorporado en la sonda para mejorar la fiabilidad de la medición de IFV-EFV en condiciones de pulso débil.

La figura 6 es un diagrama de bloques de un dispositivo de mano 600 para medir la fracción de agua en los tejidos dentro del IFV y del EFV, así como los desplazamientos del agua entre estos dos compartimentos con un mecanismo de inducción de pulso. Cuando se usa este dispositivo 600, el paciente coloca su dedo en el alojamiento 610 de la sonda. Un solenoide rotativo 612 que actúa a través de la articulación 614 y del collarín 616, induce un impulso mecánico para mejorar la fiabilidad de la medición de IFV - EFV. Los LED 618 emiten luz en longitudes de onda seleccionadas y un fotodiodo 620 mide la luz transmitida. Alternativamente, el fotodiodo 620 se puede colocar en posición adyacente a los LED para permitir la medición de la reflectancia de la luz emitida. El preamplificador 622 aumenta la señal detectada para ser procesada por el microprocesador 624. El microprocesador 624, utilizando los algoritmos que se han descrito más arriba, determina la fracción de agua de los tejidos dentro del IFV y del EFV, así como las desviaciones en el agua entre estos dos compartimentos, y prepara la información para su visualización en el dispositivo de visualización 626. El microprocesador 624 también está programado para manejar la temporización adecuada entre el funcionamiento del solenoide rotativo y la adquisición y procesamiento de las señales. El diseño del dispositivo y del microprocesador integran el procedimiento y el aparato para reducir el efecto del ruido en la medición de parámetros fisiológicos, como se describe en la patente norteamericana número 5.853.364, cedida a Nellcor Puritan Bennett, Inc., que ahora es una división del asignatario de la presente invención. Además, el diseño del dispositivo y del microprocesador también integran el procesador electrónico como se describe en la patente norteamericana número 5.348.004, cedida a Nellcor Incorporated, que ahora es una división del cesionario de la presente invención.

Como será comprendido por los expertos en la técnica, otros equivalentes o procedimientos alternativos para la medición de la fracción de agua en los tejidos dentro del IFV y del EFV, así como los desplazamientos de agua entre estos dos compartimentos de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, pueden ser contemplados sin separarse de las características esenciales del mismo. Por ejemplo, el dispositivo se puede utilizar ya sea en forma manual o en modo de sobremesa, y se puede operar de manera intermitente o continua. Por otra parte, las personas

## ES 2 343 677 T3

especialistas en la técnica de la espectroscopia de infrarrojos cercanos reconocerán que se pueden añadir términos adicionales a los algoritmos utilizados en la presente memoria descriptiva para incorporar mediciones de reflectancia realizadas en más de tres longitudes de onda y de esta manera mejorar adicionalmente la precisión. Además, fuentes de luz o elementos ópticos de emisión de luz distintos de los LED, incluyendo y no limitado a la luz incandescente y fuentes de luz de banda estrecha sintonizadas apropiadamente con las longitudes de onda deseadas y los elementos ópticos de detección de luz, se pueden colocar en el interior del alojamiento de la sonda que se coloca cerca de la localización del tejido o se pueden colocar en el interior de una unidad remota, y que suministra luz y recibe luz de la localización de la sonda por medio de de fibras ópticas. Además, aunque la especificación describe realizaciones que funcionan en una retrodispersión o en un modo de reflexión para realizar las mediciones ópticas de reflectancias, otras realizaciones pueden trabajar en un modo de dispersión hacia delante o en un modo de transmisión para realizar estas mediciones.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un dispositivo (400; 500; 600) para la medición de métricas relacionadas con fluidos corporales usando espectrofotometría óptica que comprende:

un alojamiento de la sonda configurado para ser colocado en una localización proximal al tejido que está siendo monitorizado;

10 elementos ópticos de emisión de luz (618) conectados al citado alojamiento y configurados para dirigir radiación a la citada localización de tejidos;

elementos ópticos de detección de luz (620) conectados al citado alojamiento y configurados para recibir la radiación desde la citada localización de los tejidos, y

15 un dispositivo de procesamiento (624) configurado para procesar la radiación óptica recibida de los citados elementos ópticos de emisión de luz (618) y de los citados elementos ópticos de detección de luz (620) para calcular las citadas métricas relacionadas con fluidos corporales,

20 estando adaptado el citado dispositivo de procesamiento (624) para recibir y comparar al menos dos conjuntos de mediciones ópticas de al menos dos diferentes longitudes de onda, que se **caracteriza** porque la absorción de la luz en las citadas al menos dos longitudes de onda diferentes es debida principalmente al agua que se encuentra en la sangre vascular y en el tejido extravascular, y en la que una comparación de las citadas al menos dos mediciones proporciona una medida de la diferencia entre las fracciones de agua en la sangre y en la localización del tejido circundante.

25 2. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende, además, un dispositivo de visualización (414; 510, 514, 626) conectado al citado alojamiento de la sonda y configurado para mostrar las citadas métricas relacionadas con fluidos corporales.

30 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las citadas métricas relacionadas con fluidos corporales son monitorizadas intermitentemente.

35 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las citadas métricas relacionadas con fluidos corporales son monitorizadas continuamente.

40 5. El dispositivo de la reivindicación 1, que tiene un alojamiento de la sonda que comprende, además, una sonda cargada por resorte (410) configurada para activar automáticamente un dispositivo de visualización (414) conectado al citado alojamiento de la sonda cuando la citada sonda cargada por resorte (410) es presionada contra una localización del tejido (412) que está siendo monitorizado.

45 6. El dispositivo de la reivindicación 1, que tiene un alojamiento de la sonda que comprende, además, un transductor de presión para medir la compresibilidad del tejido para derivar un índice de una fracción del agua libre en el citado tejido.

50 7. El dispositivo de la reivindicación 1, que tiene un alojamiento de la sonda que comprende un mecanismo (614, 616) para inducir mecánicamente un pulso dentro de la citada localización del tejido, para permitir las mediciones de las diferencias entre las fracciones de un volumen de fluido intravascular y de un volumen de fluido extravascular en condiciones de pulso débil.

55 8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz (618) están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda estrechas espectrales elegidas de manera que los compuestos biológicos de interés absorban la luz en la citada pluralidad de longitudes de onda estrechas espectrales y para que la absorción por especie interferentes sea mínima, en la que una absorción mínima es una absorción por una especie interferente que es inferior al 10% de la absorción de los compuestos biológicos de interés.

60 9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los elementos ópticos de emisión de luz (618) están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda estrechas espectrales, elegidas para ser absorbidas preferentemente por el agua de los tejidos, proteínas no hemo y lípidos, en el que las longitudes de onda preferentemente absorbidas son longitudes de onda cuya absorción es sustancialmente independiente de la concentración individual de proteínas no-hemo y lípidos, y es sustancialmente dependiente de la suma de las concentraciones individuales de proteínas y de lípidos no hemo.

65 10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz (618) están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas elegidas para asegurar que la radiación recibida medida es sustancialmente insensible a las variaciones de dispersión y de manera que las longitudes del trayecto óptico a través de la dermis en las citadas longitudes de onda son sustancialmente iguales.

## ES 2 343 677 T3

11. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los elementos ópticos de emisión de luz (618) están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas elegidas para asegurar que la radiación medida recibida desde la citada localización de tejidos es insensible a las variaciones de temperatura, en el que las citadas longitudes de onda son isosbéticas en temperatura en el espectro de absorción de agua o la citada radiación recibida se combina de una manera que cancele sustancialmente las dependencias de la temperatura de la citada radiación recibida individual al calcular fracciones de agua en los tejidos.

12. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz (618) están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas elegidas de una de las tres bandas primarias de longitudes de onda de aproximadamente 1100 - 1350 nm, aproximadamente 1500 - 1800 y aproximadamente 2000 - 2300 nm.

13. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz (618) están montados en el interior del citado alojamiento de la sonda y posicionados con una alineación apropiada para permitir la detección en un modo de transmisión.

14. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz y los citados elementos ópticos de detección de luz están montados en el citado alojamiento de la sonda y posicionados con una alineación apropiada para permitir la detección de un modo de reflexión.

15. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz y los citados elementos ópticos de detección de luz se colocan en el interior de una unidad remota y proporcionan luz y reciben luz del citado alojamiento de la sonda a través de fibras ópticas.

16. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que los citados elementos ópticos de emisión de luz comprenden al menos un de entre (a) una fuente de luz incandescente, (b) una fuente de luz blanca, y (c) un diodo de emisión de luz ("LED").

17. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el citado dispositivo de procesamiento (624) recibe y compara al menos dos conjuntos de mediciones ópticas, en el que el al menos primer conjunto de mediciones ópticas corresponde a la detección de la luz cuya absorción se debe principalmente al agua, lípidos y proteínas no hemo, y en el que el al menos segundo conjunto de mediciones ópticas corresponde a la detección de la luz cuya absorción se debe principalmente al agua, y en el que una comparación entre las citadas al menos dos mediciones ópticas proporciona una medida de la fracción de agua absoluta en la citada localización de tejido.

18. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el citado dispositivo de procesamiento (624) recibe y compara al menos dos conjuntos de mediciones ópticas, en el que los citados al menos dos conjuntos de mediciones ópticas se basan en la radiación recibida en al menos dos longitudes de onda y que se combinan para formar ya sea una relación única de la citada radiación recibida, una suma de relaciones de la citada radiación recibida o relaciones de las relaciones de la citada radiación recibida.

19. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el citado dispositivo de procesamiento (624) recibe y compara al menos dos conjuntos de mediciones ópticas en al menos dos longitudes de onda diferentes, en el que la absorción de luz en las citadas al menos dos longitudes de onda diferentes es debida principalmente al agua que está en la sangre vascular y en el tejido extravascular, y en el que una relación de las citadas al menos dos mediciones proporciona una medida de la diferencia entre las fracciones de agua en la sangre y en la localización circundante del tejido.

20. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las citadas métricas relacionadas con fluidos corporales comprenden la fracción de agua en los tejidos, y en el que la citada fracción de agua en los tejidos,  $f_w$  se determina de tal manera que  $f_w = c_1 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_0$ , y en el que:

las constantes de calibración  $c_0$  y  $c_1$  se eligen empíricamente;

$R(\lambda_1)$  es una radiación recibida en una primera longitud de onda, y

$R(\lambda_2)$  es una radiación recibida en una segunda longitud de onda.

21. El dispositivo de la reivindicación 20, en el que las citadas longitudes de onda primera y segunda son de aproximadamente 1300 nm y de aproximadamente 1168 nm, respectivamente.

22. El dispositivo de la reivindicación 20, en el que las citadas longitudes de onda primera y segunda son de aproximadamente 1230 nm y de aproximadamente 1168 nm, respectivamente.

23. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las métricas relacionadas con fluidos corporales comprenden una fracción de agua en los tejidos, y en el que la citada fracción de agua en los tejidos,  $f_w$  se determina de tal manera que  $f_w = c_2 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_1 \log[R(\lambda_2)/R(\lambda_3)] + c_0$ , y en el que:

las constantes de calibración  $c_0$ ,  $c_1$  y  $c_2$  se eligen empíricamente;

## ES 2 343 677 T3

$R(\lambda_1)$  es una radiación recibida en una primera longitud de onda;

$R(\lambda_2)$  es una radiación recibida en una segunda longitud de onda, y

5  $R(\lambda_3)$  es una radiación recibida en una tercera longitud de onda.

24. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que las citadas longitudes de onda primera, segunda y tercera son de aproximadamente 1190 nm, de aproximadamente 1170 y de aproximadamente 1274 nm, respectivamente.

10 25. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las citadas métricas relacionadas con fluidos corporales comprenden una fracción de agua en el tejido, y en el que la citada fracción de agua en el tejido,  $f_w$  se determina de tal manera que

15

$$f_w = c_1 \frac{\log[R(\lambda_1) / R(\lambda_2)]}{\log[R(\lambda_3) / R(\lambda_2)]} + c_0,$$

20

y en el que:

las constantes de calibración  $c_0$  y  $c_1$  se eligen empíricamente;

25

$R(\lambda_1)$  es una radiación recibida en una primera longitud de onda;

$R(\lambda_2)$  es una radiación recibida en una segunda longitud de onda, y

30

$R(\lambda_3)$  es una radiación recibida en una tercera longitud de onda.

26. El dispositivo como se ha determinado en la reivindicación 25, en el que las longitudes de onda primera, segunda y tercera son de aproximadamente 1710 nm, de aproximadamente 1730 nm y de aproximadamente 1740 nm, respectivamente.

35

27. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las métricas relacionadas con fluidos corporales comprenden una medida cuantificada de una diferencia entre la fracción de agua en la sangre y la fracción de agua en el tejido extravascular, en el que la citada diferencia se determina de manera que

40

$$f_w^{\text{sangre}} - f_w^{\text{tejido}} = c_1 \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_1} / \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_2} + c_0,$$

45

y en el que:

$f_w^{\text{sangre}}$  es la fracción de agua en la sangre;

50

$f_w^{\text{tejido}}$  es la fracción de agua en el tejido extravascular,

la calibración de las constantes  $c_0$  y  $c_1$  se eligen empíricamente; y

55

$$\left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_1} / \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_2}$$

60

es la relación de los cambios de la radiación recibida renormalizada en una primera longitud de onda  $\lambda_1$  y en una segunda longitud de onda  $\lambda_2$  respectivamente, en el que los citados cambios en la radiación recibida están causados por una pulsación causada por la expansión de los vasos sanguíneos en el tejido.

28. El dispositivo como se ha determinado de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende además una integral de la citada diferencia entre la fracción de agua en la sangre y la fracción de agua en el tejido extravascular, para proporcionar una medida del agua que se desplaza dentro y fuera de los capilares.

65

29. El dispositivo como se ha determinado de acuerdo con la reivindicación 28, en el que las citadas longitudes de onda primera y segunda son de aproximadamente 1320 nm y de aproximadamente 1160 nm, respectivamente.

## ES 2 343 677 T3

30. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende, además, un dispositivo de visualización (414; 510, 514; 626) configurado para mostrar las métricas relacionadas con los fluidos corporales que comprenden un porcentaje de agua corporal y un balance de agua, en el que el balance de agua es la diferencia integrada entre una fracción de agua en la sangre y una fracción de agua en el tejido extravascular.

31. El dispositivo de la reivindicación 1,

en el que los elementos ópticos de emisión de luz (618) comprenden una de entre (a) fuentes de luz incandescente, (b) fuentes de luz blanca y (c) diodos emisores de luz ("LED"), que están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas elegidas para ser absorbidas preferentemente por el agua en los tejidos, proteínas no hemo y lípidos;

en el que el citado elemento óptico de detección de luz comprende un fotodiodo (620) configurado para recibir la radiación desde la citada localización de tejidos;

en el que el al menos primer conjunto de mediciones ópticas corresponde a la detección de la luz cuya absorción se debe principalmente al agua, lípidos y proteínas no hemo, y en el que el al menos segundo conjunto de mediciones ópticas corresponde a la detección de la luz cuya absorción es principalmente debida al agua, y en el que la comparación entre las citadas al menos dos mediciones ópticas proporciona una medida, de la fracción absoluta de agua en la citada localización de los tejidos, y que comprende, además

un dispositivo de visualización conectado al citado alojamiento de la sonda y configurado para mostrar la citada fracción del volumen absoluto de agua.

32. El dispositivo de la reivindicación 31, que tiene un alojamiento de la sonda que comprende una sonda cargada por resorte configurada para activar automáticamente la citada visualización cuando la citada sonda cargada por resorte es presionada contra una localización de tejido que está siendo monitorizado.

33. El dispositivo de la reivindicación 31, en el que la fracción del volumen absoluto de agua en el tejido humano se determina utilizando el citado dispositivo de procesamiento (624) que recibe y compara al menos dos conjuntos de mediciones ópticas, en el que los citados al menos dos conjuntos de mediciones ópticas se basan en la radiación recibida en al menos dos longitudes de onda y que se combinan para formar ya sea una relación única de la citada radiación recibida, una suma de relaciones de la citada radiación recibida o relaciones de las relaciones de la citada radiación recibida.

34. El dispositivo como se ha determinado en la reivindicación 33, en el que los elementos ópticos de emisión de luz (618) están sintonizados para emitir radiación en una pluralidad de longitudes de onda espectrales estrechas elegidas de una de las tres bandas de longitudes de onda primarias de aproximadamente 1100 - 1350 nm, de aproximadamente 1500 - 1800 nm y de aproximadamente 2000 - 2300 nm.

35. Un procedimiento para medir las métricas relacionadas con fluidos corporales utilizando espectrofotometría óptica, que incluye:

colocar un alojamiento de la sonda proximal a una localización del tejido que está siendo monitorizado;

emitir radiación en al menos dos longitudes de onda utilizando los elementos ópticos de emisión de luz configurados para dirigir la radiación directa a la citada localización de tejidos;

detectar la radiación óptica utilizando elementos ópticos de detección de luz configurados para recibir radiación desde la citada localización de tejidos;

procesar la citada radiación óptica de los citados elementos ópticos de emisión de luz y los citados elementos ópticos de detección de luz, recibir y comparar los citados al menos dos conjuntos de mediciones ópticas en al menos dos longitudes de onda diferentes, que se **caracteriza** porque la absorción de la luz en las citadas al menos dos longitudes de onda diferentes se debe principalmente al agua que se encuentra en la sangre vascular y en el tejido extravascular, y en el que una comparación de las citadas al menos dos mediciones proporciona una medida de la diferencia entre las fracciones de agua en la sangre y en la localización del tejido circundante.

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 35:

combinar los citados al menos dos conjuntos de mediciones ópticas para formar ya sea una relación única de la citada radiación recibida, una suma de relaciones de la citada radiación recibida o relaciones de las relaciones de la citada radiación recibida para formar combinaciones de radiación recibida;

determinar una fracción de volumen de agua y de la citada combinación; y

visualizar el citado volumen de fracción de agua en un dispositivo de visualización conectado al citado alojamiento de la sonda.

## ES 2 343 677 T3

37. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 35:

en el que la citada diferencia entre un volumen de fluido intravascular y un volumen de fluido extravascular se determina de manera que

5

$$f_w^{\text{sangre}} - f_w^{\text{tejido}} = c_1 \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_1} / \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_2} + c_0,$$

10

y en la que:

15

$f_w^{\text{sangre}}$  es la fracción de agua en la sangre;

$f_w^{\text{tejido}}$  es la fracción de agua en el tejido extravascular,

20

$$\left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_1} / \left( \frac{\Delta R}{R} \right)_{\lambda_2}$$

25

es la relación de los cambios de la radiación recibida desnormalizada en una primera longitud de ondas  $\lambda_1$ , y en una segunda longitud de ondas  $\lambda_2$ , respectivamente, en el que los citados cambios en la radiación recibida son producidos por una pulsación causada por la expansión de vasos sanguíneos en el tejido como respuesta a un latido del corazón;

30

las constantes de calibración  $c_0$  y  $c_1$  se eligen empíricamente, y

mostrar la citada diferencia entre un volumen de fluido intravascular y un volumen de fluido extravascular en un dispositivo de visualización.

35

40

45

50

55

60

65

Estudio en cerdos: Shock Hemorrágico y resucitación de fluidos

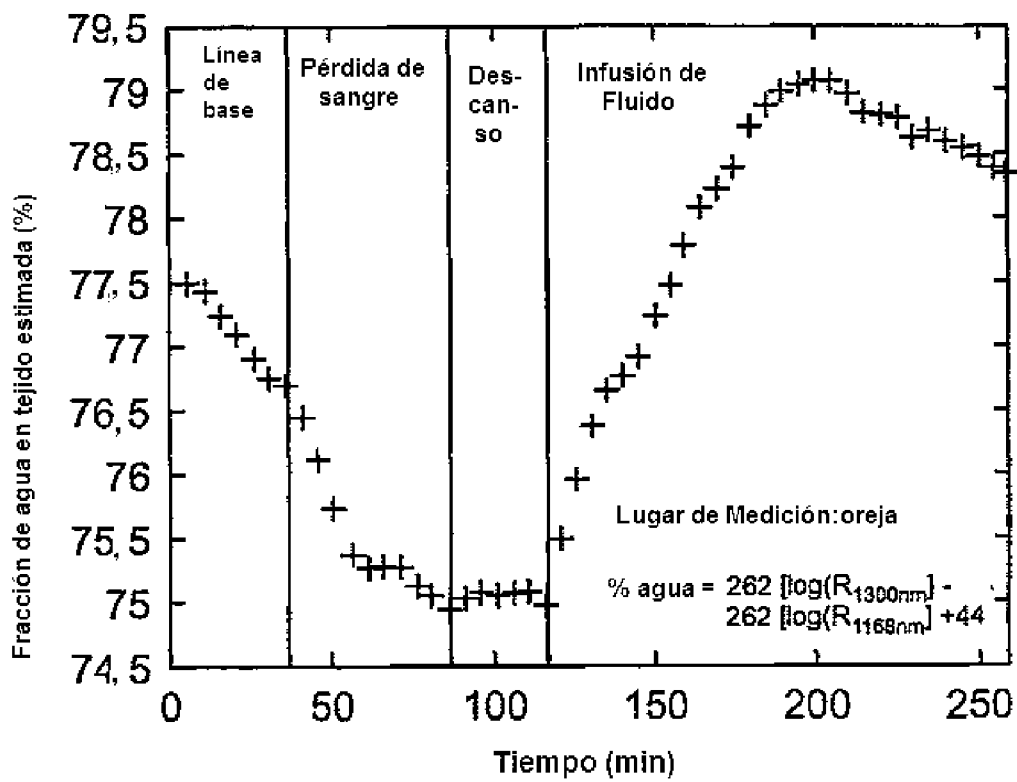


FIG. 1

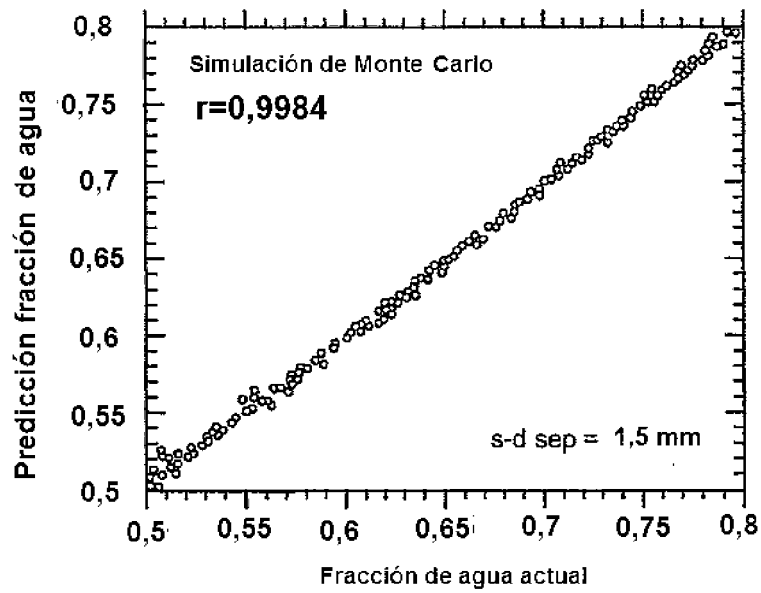


FIG. 2

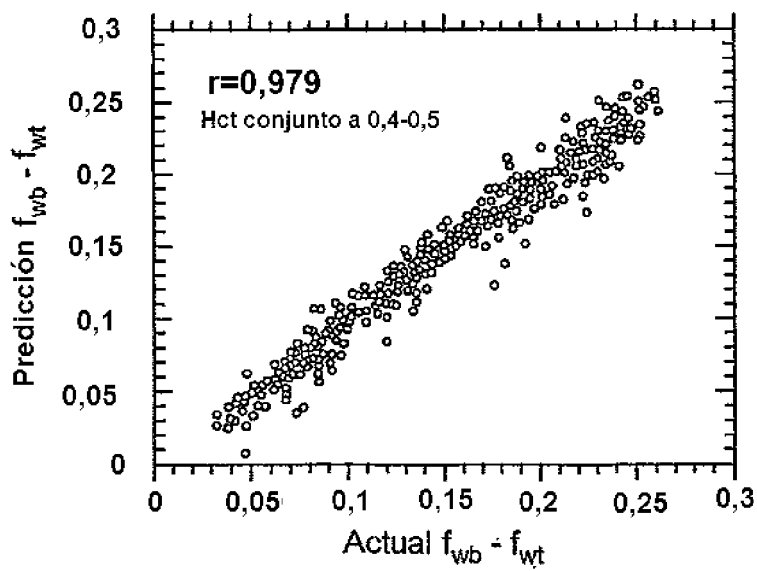


FIG. 3

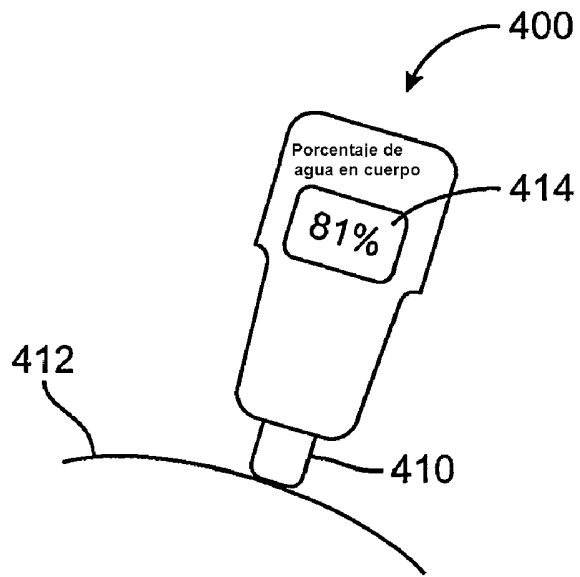


FIG. 4

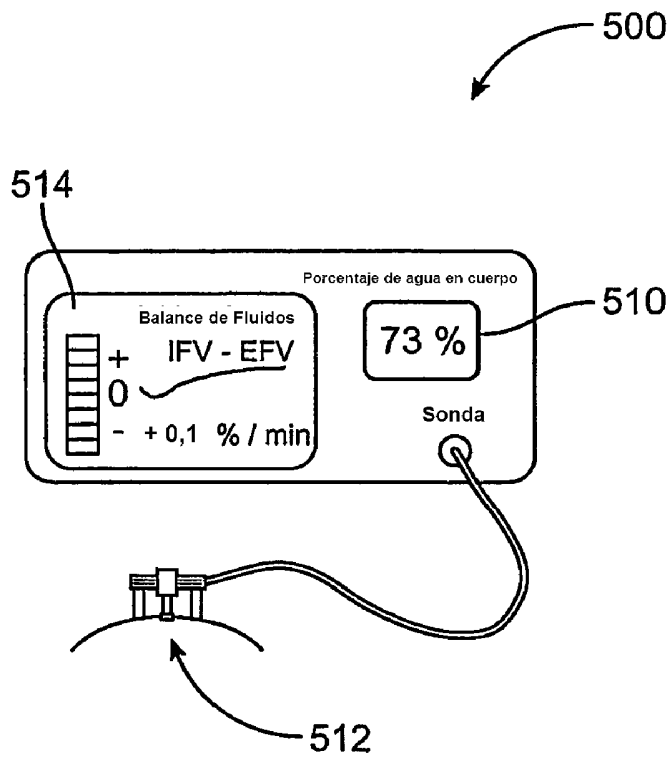


FIG. 5

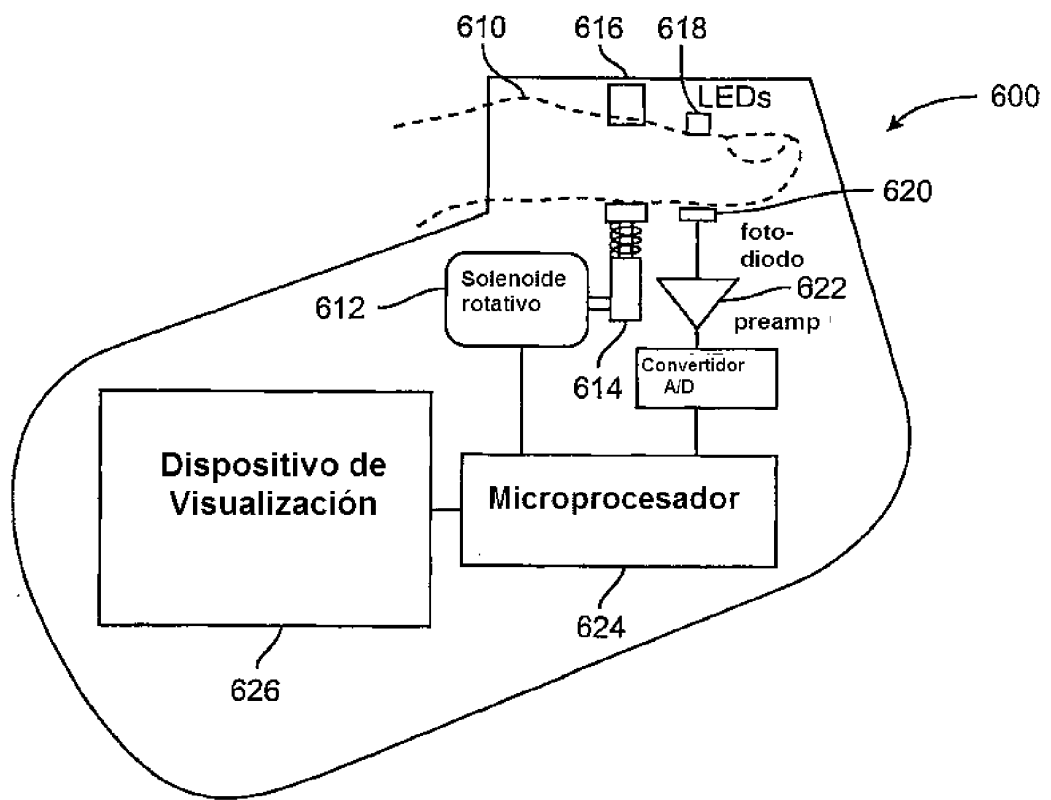


FIG. 6