



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 569**

51 Int. Cl.:
G01N 21/53 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99960074 .5**
96 Fecha de presentación : **26.11.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1147399**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2001**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para medir parámetros sanguíneos.**

30 Prioridad: **30.11.1998 SE 9804142**

73 Titular/es: **Gambro Lundia AB.**
Box 10101
220 10 Lund, SE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2009

72 Inventor/es: **Enejder, Annika**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2009

74 Agente: **Mir Plaza, Mireia**

ES 2 321 569 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

Procedimiento y dispositivo para medir parámetros sanguíneos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento y a un dispositivo para medir parámetros sanguíneos y más específicamente para proporcionar una señal óptica proporcional al hematocrito total o a una concentración de glóbulos rojos en la sangre. Más detalladamente, la invención se refiere a la medición continua del volumen sanguíneo vascular durante una diálisis.

Técnica anterior

Muchos sensores ópticos para medición en sangre total están diseñados para medir las propiedades de transmisión o reflexión de luz de la sangre, véase por ejemplo WO 94/08237, WO 95/04266, EP-467804, EP-800074, EP-818682 y US 5351686.

Frecuentemente estas mediciones no tienen en cuenta las propiedades de dispersión de la sangre. La omisión de esta información resulta en datos distorsionados por la dispersión de luz de la sangre y consecuentemente por propiedades tales como el tamaño, forma y orientación de las células. Las dos últimas propiedades son de particular importancia cuando se realizan mediciones de flujo sanguíneo.

Se requiere un procedimiento de medición más exhaustivo para obtener resultados con una contribución mínima de las propiedades de dispersión, tal como una evaluación de la distribución angular de la transmisión de luz, tal como se describe, por ejemplo, en US 5.601.080, registrando el cambio en la transmisión en más de una longitud de onda, tal como se describe, por ejemplo, en US 4.810.090 o en grosores variables de muestra.

Otra desventaja con los procedimientos de medición conocidos anteriormente para deducir el hematocrito o hemoglobina es que la señal de transmisión tiene una relación exponencial con el hematocrito o la hemoglobina total. Esto significa que la precisión de los resultados derivados es altamente dependiente de la calidad de la rutina de calibración usada. Además, la relación depende del nivel de saturación de oxígeno de la sangre y de la osmolaridad. Finalmente, y de gran importancia, la relación depende en una manera compleja del índice de fluencia de la sangre, haciendo difícil corregir el índice de fluencia.

Los pacientes que padecen enfermedad renal en etapa terminal son expuestos regularmente a diálisis, esencialmente para retirar los productos de desecho de la sangre, equilibrar electrolitos, suministrar tampón y retirar el exceso de agua. Durante la retirada del exceso de agua, dicha agua es retirada de los contenidos de los vasos sanguíneos, resultando en un volumen sanguíneo reducido. La retirada es equilibrada mediante un rellenado vascular desde el tejido circundante. Sin embargo, si el volumen sanguíneo se reduce demasiado y demasiado rápido, el paciente puede sufrir varias complicaciones sintomáticas, tales como hipotensión, calambres, náuseas y dolor de cabeza.

Midiendo la concentración de glóbulos rojos en la sangre, puede estimarse un cambio del volumen sanguíneo y puede detectarse una reducción excesiva del volumen sanguíneo.

45 Resumen de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento de medición óptico y un dispositivo para la medición en sangre total, que sean robustos y resistentes y que proporcionen una señal de salida que inherentemente sea esencialmente proporcional a la concentración de glóbulos rojos en la sangre.

Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento de medición óptico y un dispositivo adecuados para la medición en flujo de sangre total.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar un procedimiento de medición óptico y un dispositivo que tengan una sensibilidad incrementada.

Todavía otro objeto adicional de la invención es proporcionar un procedimiento de medición óptico y un dispositivo adecuados para el uso como un sensor de volumen sanguíneo durante una diálisis.

Según la invención, se observa que tanto la señal transmitida como la señal dispersada lateral tienen información esencial para la evaluación de la concentración de glóbulos rojos en la sangre. Ambas señales decrecen con concentraciones crecientes y las relaciones son no lineales. Las señales dependen del nivel de saturación de oxígeno, osmolaridad y dependen de una manera compleja del índice de fluencia sanguíneo.

Sin embargo, se ha descubierto, según la invención, que la relación entre la señal dispersada perpendicular y la señal transmitida es esencialmente proporcional a la concentración de glóbulos rojos, es decir, hay una relación lineal entre la señal de relación y la concentración de glóbulos rojos. La señal de relación tiene, además, solamente una pequeña dependencia del nivel de saturación de oxígeno, osmolaridad e índice de fluencia sanguíneo.

De esta manera, según la invención, se proporciona un procedimiento y un dispositivo para proporcionar una señal proporcional a una concentración de glóbulos rojos en sangre, hematocrito y hemoglobina total, que comprende: hacer fluir sangre a través de una cubeta; exponer el flujo sanguíneo a luz emitida por un único elemento emisor de luz a una única longitud de onda predeterminada y que pasa a lo largo de una trayectoria de transmisión recta a través de la sangre en la cubeta; medir la luz transmitida a lo largo de dicha trayectoria de transmisión por medio de un primer elemento de entre dos elementos sensibles a la luz para obtener una señal transmitida; medir la luz dispersada en un ángulo perpendicular a dicha trayectoria de transmisión por medio del segundo elemento de entre los dos elementos sensibles a la luz para obtener una señal dispersada; y formar una señal de relación que es la relación entre la señal dispersada y la señal transmitida y que es proporcional en una relación lineal a la concentración de glóbulos rojos en la sangre. La sensibilidad puede incrementarse adaptando un material de absorción de luz de luz en zonas que rodean la cubeta o partes de la misma.

Descripción detallada de los dibujos

Objetos, características y ventajas adicionales de la invención aparecen a partir de la descripción siguiente de una realización de la invención con referencia a los dibujos.

La Fig. 1 es una vista esquemática en sección transversal de una realización de la invención.

La Fig. 2 es un diagrama que muestra la señal dispersada y la señal transmitida *versus* hemoglobina total registrada por la realización de la Fig. 1.

La Fig. 3 es un diagrama que muestra la señal de relación entre la señal dispersada y la señal transmitida *versus* hemoglobina total.

La Fig. 4 es un diagrama que muestra la relación entre la señal de relación registrada por la realización de la Fig. 1 *versus* hematocrito medido por un instrumento de referencia.

La Fig. 5 es un diagrama que muestra el cambio relativo de las señales de la realización según la Fig. 1, con y sin pintura de absorción de luz.

La Fig. 6 es un diagrama que muestra el cambio relativo de la señal transmitida, la señal dispersada y la señal de relación *versus* oxigenación de la sangre.

La Fig. 7 es un diagrama que muestra el cambio relativo de la señal transmitida, la señal dispersada y la señal de relación *versus* osmolaridad representada por la concentración de cloruro de sodio.

Las Figs. 8a, 8b y 8c son diagramas que muestran el cambio relativo de la señal transmitida, la señal dispersada y la señal de relación *versus* índice de fluencia de la sangre.

Descripción detallada de una realización

La Fig. 1 describe una vista esquemática en sección transversal de una primera realización de la invención. El sensor de sangre 1 comprende una cavidad 14 cerrada por una tapa 2. La cavidad está adaptada para recibir una cubeta de flujo 3, que se muestra en su sitio en la Fig. 1.

La cubeta de flujo puede ser insertada y retirada de la cavidad 14 a través de la abertura provista mediante dicha tapa 2. La cubeta de flujo puede tener una sección transversal circular, tal como se muestra en los dibujos, o puede tener cualquier sección transversal deseada, tal como una sección rectangular. Preferentemente, la cubeta está realizada en un material plástico duro transparente y está diseñada para tener la misma área en sección transversal a lo largo de toda la longitud.

La cubeta de flujo puede estar incluida en un conjunto tubo para un circuito sanguíneo extracorpóreo tal como un conjunto tubo destinado a hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración, plasmaféresis, separación de componentes sanguíneos, oxigenación o tratamientos similares. Preferentemente, el conjunto tubo y la cubeta comprenden sangre total de un mamífero con una concentración de glóbulos rojos en la sangre a medir mediante el sensor de sangre según la invención.

El sensor de sangre 1 comprende además un diodo emisor de luz LED 4 montado en una carcasa 5 para emitir luz en un ángulo de cono predeterminado de aproximadamente 120°. El LED 4 emite luz en una longitud de onda predeterminada, que preferentemente se encuentra en un punto isobéptico para el cual la influencia de la saturación de oxígeno es mínima. La longitud de onda preferente según la invención es de 805 nm. Longitudes de onda alternativas pueden ser de 548 y 586 nm.

Opuesto al LED 4 hay dispuesto un primer fotodiodo 6, denominado más adelante como diodo de luz transmitida, para recibir la luz desde el LED 4 transmitida a través de la cubeta de flujo esencialmente a lo largo de un diámetro

ES 2 321 569 T3

de la cubeta, que se extiende desde el LED hacia el diodo 6. El diodo de luz transmitida 6 proporciona una señal indicativa de la intensidad de la luz transmitida. El diodo 6 está dispuesto para recibir luz colimada que pasa a través de una trayectoria de transmisión recta, que se extiende desde el LED 4 hacia el diodo 6.

Perpendicular a la trayectoria de transmisión, hay dispuesto un segundo fotodiodo 8, denominado más adelante como diodo de luz dispersada, para recibir la luz emitida por el LED 4 y dispersada lateralmente esencialmente en dirección perpendicular a la trayectoria de transmisión por los contenidos de la cubeta de flujo. El diodo de luz dispersada 8 recibe luz a través de una abertura 9 para minimizar cualquier luz directa no deseada desde el LED 4. El diodo de luz dispersada 8 emite una señal indicativa de la luz dispersada lateral dispersada a 90°.

Las señales emitidas por el diodo de luz transmitida 6 y el diodo de luz dispersada 8 son suministradas a una unidad de computación 10 mediante cables 11 y 12. La unidad de computación puede ser una unidad de computación central dispuesta en la máquina, a la que el sensor de sangre 1 está conectado, o puede estar dispuesta en el propio sensor de sangre, tal como se indica en la Fig. 1.

La unidad de computación está dispuesta para calcular un señal de relación dividiendo la señal de luz dispersada proporcionada por el diodo de luz dispersada 8 y la señal de luz transmitida proporcionada por el diodo de luz transmitida 6 para proporcionar una señal de relación óptica según la invención. La unidad de computación puede proporcionar también señales de accionamiento al LED 4 para tener un control total de la operación del sensor de sangre. Las señales de accionamiento pueden ser señales pulsadas para reducir la influencia de la luz de fondo sobre las señales de luz dispersada y transmitida proporcionadas por los diodos de luz 8 y 6, respectivamente.

Los diferentes componentes del sensor de sangre 1 están montados en una carcasa 13 provista de aberturas y huecos y resaltes tal como se requiere para proporcionar soporte para el LED 4 y los fotodiodos 6 y 8. Tal como se muestra en la Fig. 1, estos componentes pueden ser montados mediante juntas tóricas.

Las superficies interiores de la cavidad 14 pueden estar cubiertas por un material de absorción de luz de luz, tal como pintura negra 15, tal como se muestra en la Fig. 1., para reducir el riesgo de que las señales de luz transmitida y dispersada sean distorsionadas por reflexiones en la cavidad.

Las señales emitidas por el diodo de luz transmitida 6 y el diodo de luz dispersada 8 se muestran en la Fig. 2 *versus* la hemoglobina total en gram/litro para sangre bovina a un índice de fluencia de 300 ml/min. Tal como se espera, ambas tienen un decaimiento exponencial típico con hemoglobina total creciente, que se corresponde sustancialmente con la concentración de glóbulos rojos en la sangre.

Tal como se muestra en la Fig. 3, la señal de relación tiene, sin embargo, una relación sustancialmente lineal con la hemoglobina total. Esta relación lineal es una propiedad altamente deseada, ya que proporciona una señal robusta para ser usada para medir la hemoglobina total o concentración de glóbulos rojos en la sangre.

La Fig. 4 muestra la señal de relación comparada con una señal de un sensor de hematocrito de referencia preciso, proporcionado por In-Line Diagnostics Corporation bajo la marca comercial Crit-Line. Tal como es evidente a partir de la Fig. 4, la señal de relación según la invención es sustancialmente proporcional al hematocrito medido por el instrumento de referencia, con un coeficiente de correlación cercano a la unidad (0,991). Las mediciones fueron realizadas con sangre bovina a un índice de fluencia de 300 ml/min.

La Fig. 5 muestra la señal de relación según la presente invención con superficies de cavidad reflectantes y con superficies de cavidad absorbentes, estando las superficies pintadas con un recubrimiento o color de absorción de luz. Tal como es evidente a partir de la Fig. 5, la señal de relación tiene una mayor pendiente cuando las reflexiones en la cavidad han sido eliminadas. Además, la linealidad a alta hemoglobina total es mejor con superficies absorbentes. La razón para esto es probablemente que la señal transmitida es muy baja a altas concentraciones de hemoglobina total y que la luz de fondo es reflejada hacia el diodo de luz transmitida 6 y altera la señal correcta. También, la señal de luz dispersada podría estar corrompida por las reflexiones.

La Fig. 6 muestra el cambio relativo de la señal transmitida, la señal de dispersión lateral y la señal de relación cuando el nivel de oxigenación de la sangre es incrementado desde el 50% al 95%. Tanto la señal transmitida como la señal dispersada tienen un alto cambio relativo, mientras que la señal de relación tiene una baja dependencia, haciéndola ideal para la medición a niveles de oxigenación variables. El cambio indicado sucede a pesar del hecho de que el pico de la longitud de onda de la luz usada está centrado en el punto isobéptico, en este caso 805 nm, para el cual los cambios debido al nivel de oxigenación son mínimos.

La Fig. 7 describe el cambio relativo de la señal transmitida, la señal dispersada lateral y la señal de relación *versus* diferentes concentraciones de cloruro de sodio, alrededor del nivel fisiológico de 0,90%, que es el punto de referencia para el diagrama. El diagrama sugiere la dependencia de las señales con las diferentes osmolaridades del fluido. La osmolaridad afecta al tamaño y forma de los glóbulos rojos en la sangre. Tal como se observa en la Fig. 7, la señal de relación varía menos que las otras señales a osmolaridad variable.

Finalmente, las Figs. 8a, 8b y 8c indican el cambio relativo de las tres señales para diferentes índices de fluencia entre 50 ml/min y 450 ml/min, que son los índices de fluencia usados normalmente durante tratamientos sanguíneos

extracorpóreos, y a diferente hemoglobina total. Se espera que el índice de fluencia tenga influencia sobre los glóbulos rojos en la sangre, principalmente sobre la forma y alineación de las células.

Pueden observarse influencias importantes del índice de fluencia sobre las señales medidas, que a su vez dependen de la concentración de glóbulos rojos en la sangre, representada por la concentración total de hemoglobina. La señal de relación está menos influenciada por el índice de fluencia y no se ve afectada de manera significativa por la hemoglobina total.

La beneficiosa linealidad de la señal de relación con la hemoglobina total ha sido descubierta para la luz dispersada sustancialmente 90° en relación a la señal de transmisión. Debido a que ambas señales son exponenciales, la relación es lineal sólo si los exponentes son sustancialmente el mismo. Se ha descubierto, según la invención, que esto sucede sólo cuando la luz es dispersada sobre sustancialmente 90°. Sin embargo, sustancialmente el mismo efecto aparece en la luz dispersada entre 70° y 110°, más específicamente entre 80° y 100°.

Se ha demostrado que el sensor de sangre óptico descrito anteriormente es útil para proporcionar una señal de relación que está relacionada linealmente con el hematocrito, hemoglobina total o concentración de glóbulos rojos en la sangre. El sensor de sangre puede ser usado en conexión con un tratamiento sanguíneo extracorpóreo para detectar la concentración de sangre o medir el volumen de sangre durante, por ejemplo, una hemodiálisis.

La señal de concentración de sangre obtenida del sensor de sangre es robusta y se ve afectada sólo ligeramente por el nivel de oxigenación, osmolaridad e índice de fluencia. Además, la precisión es relativamente alta. Estas propiedades hacen que el sensor sanguíneo sea ideal para el uso como un instrumento de control de realimentación para controlar el volumen de sangre mediante retroalimentación durante un tratamiento.

El sensor de sangre puede ser usado alternativamente como un instrumento para alertar al personal al cuidado de una diálisis acerca de una condición peligrosa inminente, tal como una hipotensión.

La invención se ha descrito anteriormente con referencia a una realización mostrada en los dibujos, pero una persona con conocimientos en la materia que lea la presente especificación puede enmendar y adaptar adicionalmente el dispositivo como sea necesario para diferentes áreas de aplicación. Otras combinaciones diferentes a las sugeridas anteriormente son posibles. Se pretende que dichas construcciones equivalentes estén dentro del alcance de la invención, tal como se indica a continuación en las reivindicaciones de la patente.

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona solamente para conveniencia del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado durante la recopilación de las referencias, no deben excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones y a este respecto la OEP se exime de toda responsabilidad.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9408237 A [0002]
- WO 9504266 A [0002]
- EP 467804 A [0002]
- EP 800074 A [0002]
- EP 818682 A [0002]
- US 5351686 A [0002]
- US 5601080 A [0004]
- US 4810090 A [0004]

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para proporcionar una señal proporcional a una concentración de glóbulos rojos en la sangre, que comprende:
 - hacer fluir sangre a través de una cubeta (3);
 - exponer el flujo sanguíneo a luz que pasa a lo largo de una trayectoria de transmisión recta a través de la sangre en la cubeta (3);
 - medir la luz transmitida a lo largo de dicha trayectoria de transmisión para obtener una señal transmitida T;
 - medir la luz dispersada en un ángulo en relación a dicha trayectoria de transmisión para obtener una señal dispersada S;**caracterizado** porque
 - emite la luz por un único elemento emisor de luz (4) a una única longitud de onda predeterminada;
 - mide la luz transmitida por medio de un primer elemento (6) de entre los dos elementos sensibles a la luz;
 - mide la luz dispersada por medio del segundo elemento (8) de entre los dos elementos sensibles a la luz, perpendicularmente en relación a la trayectoria de transmisión;
 - forma una señal de relación R como $R = S/T$, que es proporcional en una relación lineal a la concentración de glóbulos rojos en la sangre.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque incrementa la sensibilidad de la señal de relación adaptando material de absorción de luz (15) en áreas (14) que rodean la cubeta (3) o partes de la misma.
3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque el elemento emisor de luz (4) emite luz con un ángulo de emisión restringido.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque dicho elemento emisor de luz (4) es activado en un modo pulsado.
5. Dispositivo destinado a realizar el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para proporcionar una señal proporcional a una concentración de glóbulos rojos en la sangre, que comprende:
 - una cubeta (3) que comprende flujo sanguíneo;
 - un elemento emisor de luz (4) para exponer el flujo sanguíneo a luz que pasa a lo largo de una trayectoria de transmisión recta a través de la sangre en la cubeta (3);
 - un primer elemento sensible a la luz (6) para medir la luz que pasa a lo largo de dicha trayectoria de transmisión para obtener una señal transmitida T;
 - un segundo elemento sensible a la luz (8) para medir la luz dispersada en un ángulo en relación a la trayectoria de transmisión para obtener una señal dispersada S;**caracterizado** por
 - un único elemento emisor de luz (4) que emite luz en una única longitud de onda predeterminada;
 - dos elementos sensibles a la luz (6, 8) para medir la luz transmitida y la luz dispersada, respectivamente, donde los dos elementos sensibles a la luz están dispuestos perpendicularmente entre sí;
 - medios de cálculo (10) para formar una señal de relación R como $R = S/T$, que es proporcional en una relación lineal a la concentración de glóbulos rojos en la sangre.
6. Dispositivo según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el material de absorción de luz (15) está dispuesto en áreas (14) que rodean la cubeta (3) o partes de la misma.
7. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, **caracterizado** porque el elemento emisor de luz (4) tiene un ángulo de emisión restringido.
8. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado** porque el elemento emisor de luz (4) es accionado en un modo pulsado.

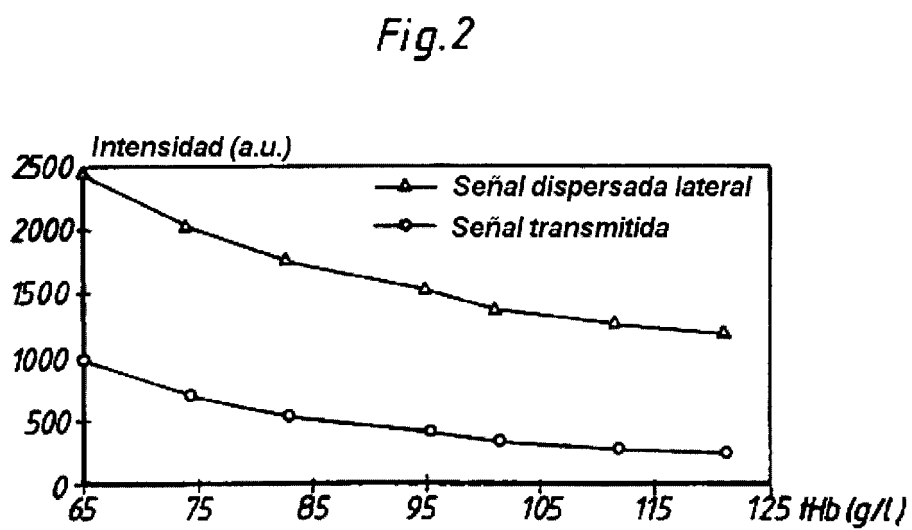
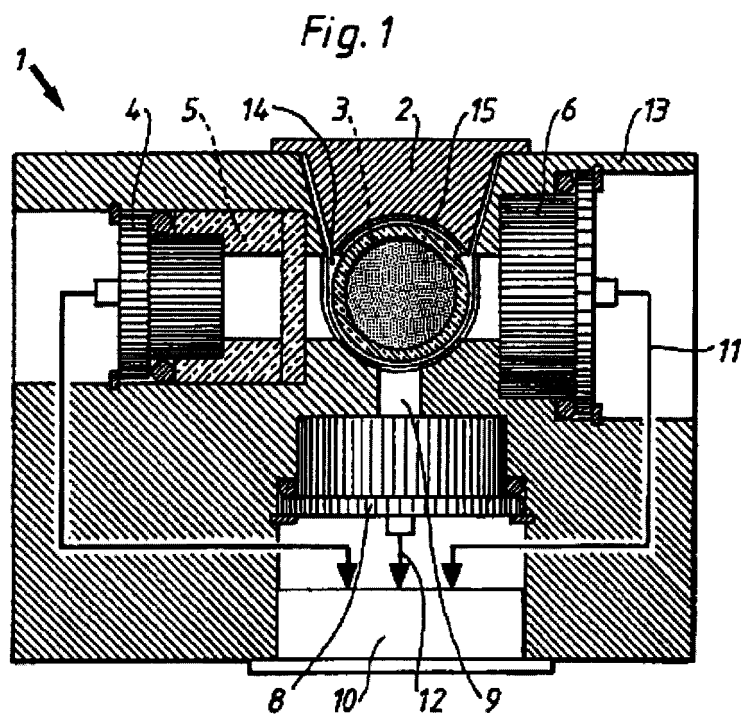


Fig.3

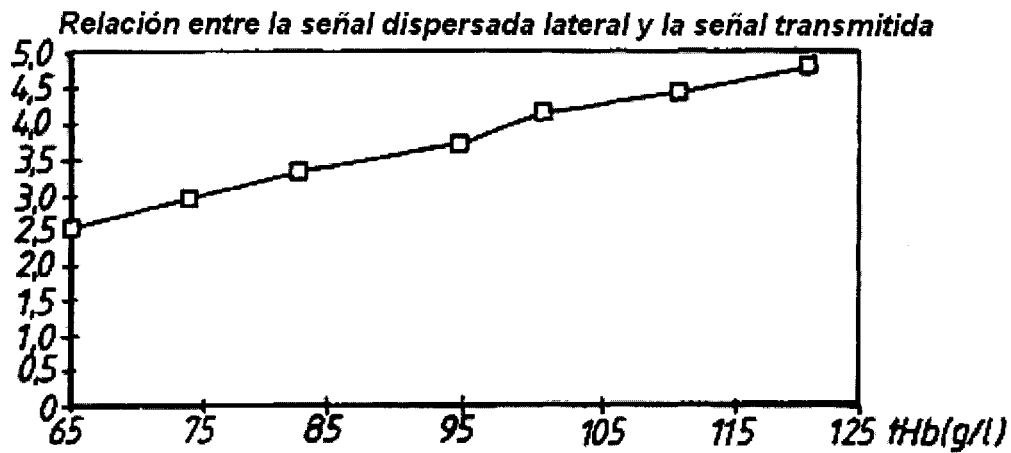


Fig.5

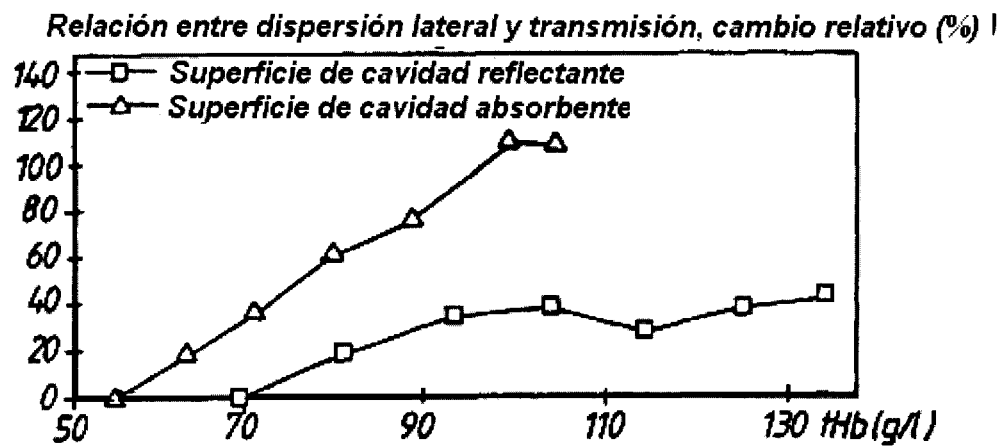
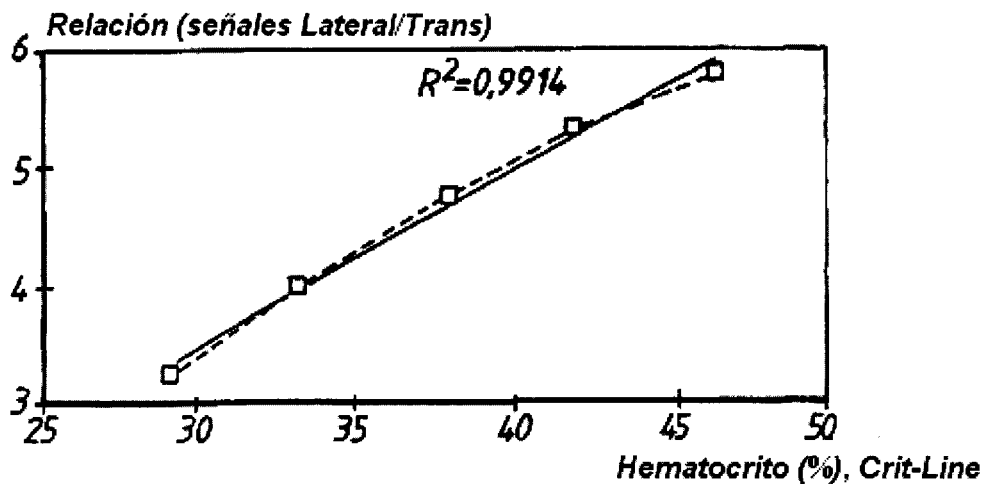


Fig.4



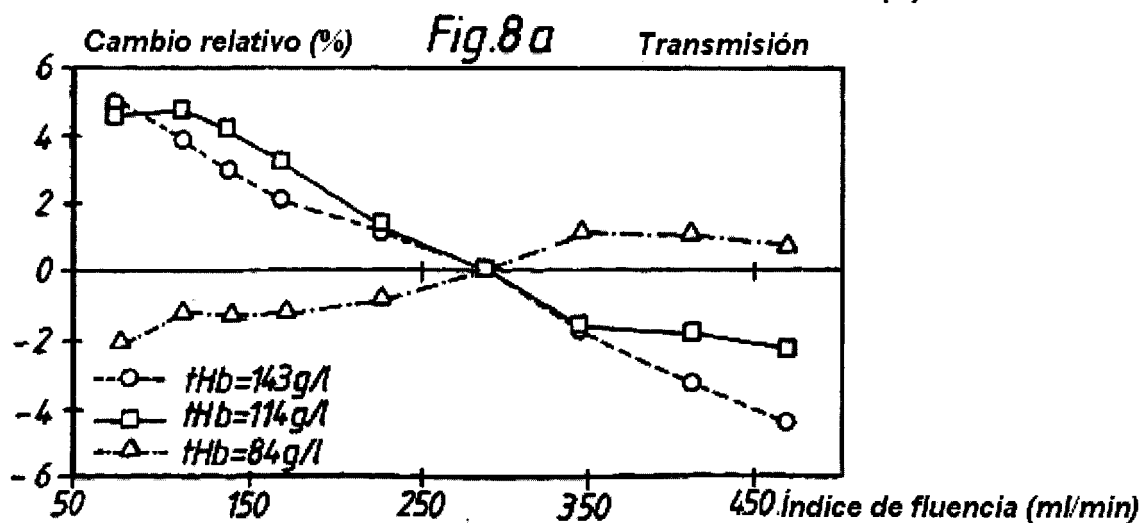
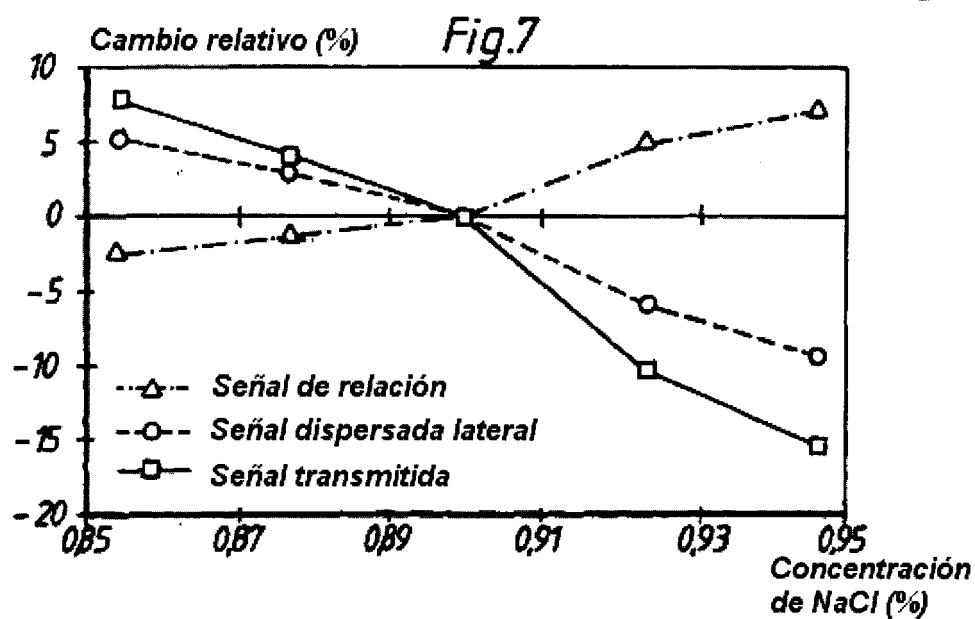
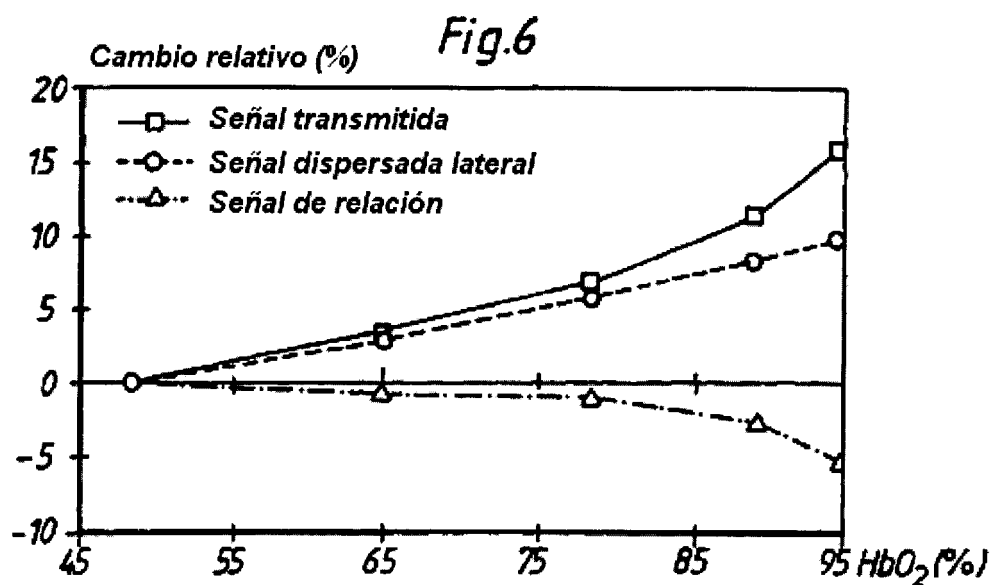


Fig. 8b

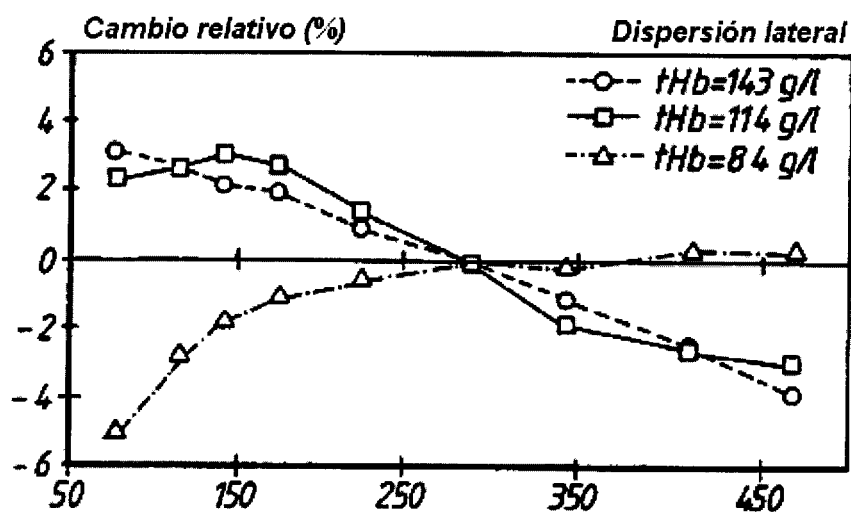


Fig. 8c

