

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 367**

51 Int. Cl.:

A61B 5/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2010 PCT/US2010/033907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010 WO10132273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2010 E 10775288 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2429387**

54 Título: **Sistema y método de medición de cambios en el volumen arterial de un segmento de miembro**

30 Prioridad:

12.05.2009 US 177341 P

12.06.2009 US 483930

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

20.04.2021

73 Titular/es:

**ANGIOLOGIX, INC. (100.0%)
455 E. Eisenhower Parkway, Suite 20
Ann Arbor, MI 48108, US**

72 Inventor/es:

**PARFENOV, ALEXANDER;
PARFENOVA, MARIA y
KONSTANTINOV, NILOLAY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 820 367 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

Sistema y método de medición de cambios en el volumen arterial de un segmento de miembro

5 Campo

La presente invención se refiere en general a evaluar cambios en el volumen arterial de un segmento de miembro.

Antecedentes

10

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se ha demostrado que las primeras etapas de la enfermedad cardiovascular pueden diagnosticarse evaluando la capacidad de las arterias para dilatarse en respuesta a un aumento del flujo sanguíneo. El grado de dilatación arterial en respuesta a un aumento del flujo sanguíneo se correlaciona con la gravedad de la enfermedad cardiovascular.

15

Las células endoteliales constituyen el revestimiento más interno de los vasos sanguíneos y producen óxido nítrico, que es el vasodilatador predominante en el sistema arterial. Un aumento en el flujo sanguíneo da como resultado un mayor esfuerzo cortante en la superficie de las células endoteliales e inicia una vía de señalización que da como resultado la fosforilación y activación de la óxido nítrico sintasa y una mayor producción de óxido nítrico. Además de actuar como un potente vasodilatador, el óxido nítrico derivado del endotelio inhibe muchos de los pasos iniciales en la patogenia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que incluye la captación de lipoproteínas de baja densidad, la adhesión de leucocitos a la pared del vaso, la proliferación del músculo liso vascular y la adhesión y agregación de plaquetas.

20

La dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial sirve como una medida de la biodisponibilidad del óxido nítrico derivado del endotelio en los pacientes y se ha utilizado ampliamente en estudios clínicos grandes para detectar de manera no invasiva la disfunción endotelial de la arteria conductora.

25

Se han desarrollado varias técnicas invasivas y no invasivas para evaluar la función endotelial. Las técnicas invasivas, que implican infusiones intracoronarias o intrabraquiales de agentes vasoactivos, se consideran las más precisas para la detección de disfunción endotelial. Debido a su naturaleza altamente invasiva, el uso de tales técnicas es limitado y ha llevado al desarrollo de varias técnicas no invasivas. La ecografía de la arteria braquial es la técnica no invasiva empleada con mayor frecuencia para evaluar la respuesta vasomotora. *Ver, por ejemplo*, Mary C. Corretti y otros J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 257-265. Utiliza una ecografía bidimensional sincronizada con el electrocardiograma continuo (ECG) en la arteria braquial antes y después de la inducción de la dilatación arterial mediante la oclusión del manguito del brazo durante cinco minutos. La técnica de ecografía se utiliza principalmente para evaluar (1) los cambios en el diámetro de la arteria braquial inducidos por la administración de fármacos vasoactivos; y (2) dilatación mediada por flujo, que sigue a una oclusión de la arteria braquial mediante el inflado de un manguito alrededor del miembro. Una vez que se suelta el manguito, el flujo sanguíneo provoca un esfuerzo cortante en el endotelio que, a su vez, produce sustancias vasoactivas que inducen la dilatación arterial. El aumento del diámetro de la arteria braquial en personas sanas es mayor que en pacientes con disfunción endotelial. Sin embargo, incluso en personas sanas, la magnitud de la dilatación arterial no es suficiente para que se determine de manera confiable por la técnica de ecografía. Un operador capacitado y experimentado es esencial para obtener datos significativos con la técnica de ecografía. Esta dificultad limita la prueba de dilatación arterial con la técnica de ecografía a laboratorios vasculares especializados.

30

La mayoría de las técnicas existentes no cuantifican la cantidad de estímulo entregado al endotelio ni tienen en cuenta otras fuentes de óxido nítrico tal como el óxido nítrico transportado y liberado por las células sanguíneas en respuesta a la hipoxemia inducida por la oclusión temporal de la arteria braquial. Se ha demostrado que estos factores pueden afectar significativamente la cantidad de dilatación mediada por flujo y, por lo tanto, inyectar una variabilidad adicional en los resultados de las pruebas obtenidos con equipos que no tienen en cuenta tales factores.

35

La patente de Estados Unidos núm. 6,152,881 (a Rains y otros) describe un método para evaluar la disfunción endotelial determinando cambios en el volumen arterial en base a la presión sanguínea medida con el uso de un manguito de presión. El manguito de presión se mantiene cerca de la presión diastólica durante aproximadamente diez minutos después de la oclusión de una arteria hasta que la arteria vuelve a su estado normal. La presión medida durante este tiempo se usa para determinar la función endotelial del paciente. El período prolongado de aplicar presión del manguito en el miembro afecta la circulación, lo que a su vez impacta en las mediciones.

40

La patente de Estados Unidos núm. 7,390,303 (a Dafni) describe un método para evaluar la dilatación arterial y la función endotelial, en el que los cambios relativos en el área de sección transversal de una arteria del miembro se evalúan utilizando una técnica de bioimpedancia para monitorear el área de sección transversal de una arteria conductora. Las mediciones de bioimpedancia son difíciles de realizar. Dado que las mediciones de bioimpedancia implican la aplicación de electricidad a la piel del paciente, tales mediciones son mal toleradas por los pacientes debido a la irritación de la piel. Además, las señales medidas varían mucho.

45

Las patentes de Estados Unidos núms. 7,074,193 (a Satoh y otros) y 7,291,113 (a Satoh y otros) describen un método y un aparato para extraer componentes de una onda de pulso medida de la presión sanguínea con el uso de una derivada de cuarto orden y una derivada de n-ésimo orden, respectivamente.

5 El documento US 6939304 B2 describe un método y un aparato para evaluar de manera no invasiva la actividad endotelial en un paciente mediante la aplicación de una presión de oclusión a una parte predeterminada de un brazo o pierna del paciente y mediante el monitoreo del tono arterial.

10 El documento EP 0627190 A1 describe un dispositivo para medir la función vascular que comprende un manguito que se puede unir a una parte específica de un cuerpo y un dispositivo de cálculo de la amplitud de la onda del pulso para detectar un cambio en el volumen de la arteria.

15 El documento EP 1362549 A2 describe un aparato de evaluación de la función de las células endoteliales vasculares que comprende un manguito y un dispositivo detector de ondas de pulso.

Existe una necesidad clínica de un sistema y método que sean económicos, fáciles de realizar, no invasivos, bien tolerados por los pacientes y que proporcionen una indicación de la capacidad de las arterias para responder a un aumento del flujo sanguíneo.

20 Resúmen

La presente invención describe un método de acuerdo con la reivindicación 1.

25 Ventajosamente, el método comprende, además:
 monitorear el segmento de miembro para registrar las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro durante el período de referencia;
 monitorear el segmento de miembro para registrar las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro durante un período de un período después del estímulo.

30 Preferiblemente, la onda de pulso del componente es un componente sistólico temprano.

Convenientemente, el cambio relativo determinante en el volumen arterial incluye comparar las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen durante el período de referencia y las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen después del estímulo.

35 Ventajosamente, el método comprende además aplicar el estímulo al mamífero para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro, preferiblemente en donde el estímulo comprende una estimulación mecánica, una estimulación térmica, una estimulación química, una estimulación eléctrica, una estimulación neurológica, una estimulación mental o una estimulación del ejercicio físico, o cualquiera de sus combinaciones, para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro.

40 Preferiblemente, aplicar el estímulo comprende inflar un manguito que está dispuesto en el segmento de miembro a una presión superior a la sistólica durante un período de tiempo suficiente para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro después de liberar la presión de inflado del manguito, preferiblemente en donde el método comprende, además

45 – monitorear el oxígeno en sangre en el miembro distal al manguito para estandarizar un grado de isquemia del miembro entre una pluralidad de sujetos de prueba; y cuantificar una cantidad de estímulo en un paciente en particular en respuesta al grado estandarizado de isquemia del miembro entre la pluralidad de sujetos de prueba, o que comprende, además:

50 – medir la velocidad del flujo sanguíneo a través de la arteria principal del cuerpo después de liberar la presión de inflado del manguito; y

55 – evaluar la cantidad de estímulo entregado a través del esfuerzo cortante a la arteria principal del cuerpo en función de la velocidad medida del flujo sanguíneo, o en donde determinar el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro incluye el uso de valores de presión de amplitud de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen y valores de velocidad sanguínea e hipoxemia.

Convenientemente, monitorear el segmento de miembro durante el período de referencia y después del estímulo comprende:

60 aplicar, en una serie, una presión externa al segmento de miembro a una presión arterial media del miembro: y detectar ondas de pulso de volumen del segmento de miembro, o en donde monitorear el segmento de miembro durante el período de referencia y después del estímulo cada uno comprende:

65 aplicar una presión externa al segmento de miembro a un nivel de presión que permita que el flujo sanguíneo a través de la arteria produzca dichas ondas de pulso de volumen en respuesta a la presión externa aplicada, y preferiblemente en donde aplicar la presión externa comprende

variar gradualmente la presión externa entre casi sistólica y casi diastólica, y

detectar el volumen de las ondas de pulso mientras la presión externa está entre sistólica y diastólica, o en donde aplicar la presión externa comprende:

aplicar inicialmente la presión externa a una presión casi sistólica, y

reducir gradualmente la presión externa a una presión casi diastólica; o en donde aplicar la presión externa comprende:

5 aplicar inicialmente la presión externa a una presión casi diastólica, y

aumentar gradualmente a una presión casi sistólica, o en donde aplicar la presión externa comprende un ciclo de la presión externa entre un nivel alto y un nivel bajo, en donde determinar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen incluye dicha determinación mientras la presión externa está en el nivel alto, en donde preferiblemente el nivel alto está cerca de la presión arterial media y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa, o alternativamente en donde el nivel alto está por debajo de la presión diastólica y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa.

Preferiblemente, determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen comprende:

15 determinar la aparición de un punto de inflexión en la onda de pulso de volumen;

determinar el tiempo de aparición del punto de inflexión;

determinar un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo;

determinar un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen; y

20 evaluar la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presión, o en donde determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen comprende:

calcular la cuarta derivada de la onda de pulso de volumen detectada;

determinar un tiempo en el que la cuarta derivada alcanza un tercer cruce por cero;

determinar un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo;

25 determinar un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen; y

evaluar la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presiones; y preferiblemente en donde determinar el valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen incluye determinar un mínimo de la onda de pulso correspondiente a la diástole de un corazón.

30 De manera ventajosa, calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el período de referencia comprende: determinar una amplitud de onda de pulso promedio para cada ciclo de inflado/desinflado de una pluralidad de ciclos de inflado/desinflado durante el período de referencia; y

calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el período de referencia a partir de las amplitudes de onda de pulso promedio de la pluralidad de ciclos de inflado/desinflado, o en donde generar un ajuste de curva de amplitudes de onda de pulso comprende generar una función polinomial de cuarto orden para adaptarse a las amplitudes de onda de pulso después del estímulo, o en donde determinar el cambio relativo en el volumen arterial del miembro comprende además integrar un área bajo la curva ajustada desde un período de tiempo desde el final del estímulo hasta un tiempo en el que la amplitud medida vuelve a una amplitud de referencia.

40 La presente invención da a conocer un sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10.

Convenientemente, el procesador determina el cambio relativo en el volumen arterial que incluye comparar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen en el punto de referencia y después del estímulo, o en donde la onda de pulso del componente es un componente sistólico temprano y preferiblemente en donde el procesador determina el cambio relativo en volumen arterial comparando las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen durante el período de referencia y las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen después del estímulo.

50 Preferiblemente, el sistema de diagnóstico comprende además un manguito de presión acoplado al sensor y al procesador para aplicar presión al segmento de miembro para ocluir una arteria en el segmento de miembro y para liberar dicha presión al segmento de miembro permitir que el flujo sanguíneo en la arteria induzca el período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro en respuesta a una señal de control del procesador, o que comprende además un manguito de presión acoplado al sensor y al procesador para aplicar un estímulo al mamífero para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro.

Ventajosamente, el sistema de diagnóstico comprende además un manguito de presión acoplado al sensor y al procesador para aplicar un estímulo al mamífero inflando a una presión superior a la sistólica para su aplicación al segmento de miembro durante un período de tiempo suficiente para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro después de liberar la presión de inflado del manguito, o que comprende, además:

60 un sensor de oxígeno en sangre acoplado al procesador para monitorear el miembro distal al manguito para estandarizar un grado de isquemia del miembro entre una pluralidad de sujetos de prueba; y

en donde el procesador cuantifica una cantidad de estímulo en un paciente en particular en respuesta al grado estandarizado de isquemia del miembro entre la pluralidad de sujetos de prueba, o que comprende, además:

65 un sensor Doppler acoplado al procesador para medir la velocidad del flujo sanguíneo a través de una arteria principal del cuerpo del miembro después de liberar la presión de inflado del manguito; y

en donde el procesador evalúa la cantidad de estímulo entregado mediante esfuerzo cortante a la arteria principal del cuerpo en función de la velocidad medida del flujo sanguíneo, o en donde el procesador determina el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro utilizando valores de presión de amplitud de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen y la velocidad de la sangre y los valores de hipoxemia, o en donde el procesador controla el manguito para aplicar, en una serie, una presión externa al segmento de miembro a una presión arterial media del miembro, y controla el sensor para detectar las ondas de pulso de volumen del segmento de miembro durante el período de referencia y después del estímulo.

Preferiblemente, el procesador controla el manguito para aplicar una presión externa al segmento de miembro a un nivel de presión que permite que el flujo sanguíneo a través de la arteria produzca dichas ondas de pulso de volumen en respuesta a la presión externa aplicada durante el período de referencia y después del estímulo, y preferiblemente en donde el procesador controla el manguito para aplicar la presión externa al segmento de miembro como una presión que varía gradualmente entre casi sistólica y casi diastólica, y en donde el procesador controla el sensor para detectar las ondas de pulso de volumen mientras que la presión externa está entre sistólica y diastólica, o en donde el procesador controla el manguito para aplicar la presión externa al segmento de miembro en una presión casi sistólica, y reducir gradualmente la presión a casi diastólica, o en donde el procesador controla el manguito para aplicar presión externa al segmento de miembro en una presión casi diastólica, y aumentar gradualmente hasta la presión casi sistólica, o en donde el procesador controla el miembro para alternar la presión externa aplicada al segmento de miembro entre un nivel alto y un nivel bajo,

en donde el procesador determina las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas mientras la presión externa está en el nivel alto, o en donde el nivel alto está cerca de la presión arterial media y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa, o en donde el nivel alto está por debajo de la presión diastólica y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa.

Convenientemente, la onda de pulso del componente es un componente sistólico temprano y el procesador determina la aparición de un punto de inflexión en la onda de pulso de volumen, determina un tiempo de aparición del punto de inflexión, determina un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo, determina un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen, y evalúa la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presiones para determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen, o en donde el procesador calcula la cuarta derivada de la onda de pulso de volumen detectada, determina un tiempo en el que la cuarta derivada alcanza un tercer cruce por cero, determina un valor de presión sobre la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo, determina un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen, y evalúa la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presión para determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen, y preferiblemente en donde el procesador determina un mínimo de la onda de pulso correspondiente a una diástole de un corazón del mamífero para determinar el valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen.

De manera ventajosa, en donde el procesador determina una amplitud de onda de pulso promedio para cada ciclo de inflado/desinflado de una pluralidad de ciclos de inflado/desinflado durante el período de referencia, y calcula una amplitud de onda de pulso promedio durante el inicio a partir de las amplitudes de onda de pulso promedio de la pluralidad de ciclos de inflado/desinflado para calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el inicio, o en donde el procesador genera una función polinomial de cuarto orden para ajustar las amplitudes de onda de pulso después del estímulo para generar un ajuste de curva de amplitudes de onda de pulso, o en donde el procesador se integra un área bajo la curva ajustada desde un período de tiempo desde el final del estímulo hasta un tiempo en que la amplitud medida vuelve a una amplitud de referencia para determinar el cambio relativo en el volumen arterial del miembro.

Preferiblemente, una amplitud de onda de pulso representativa comprende una amplitud de onda de pulso promedio.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama pictórico que ilustra un sistema de diagnóstico de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 es un diagrama de bloques que ilustra el sistema de diagnóstico de la Figura 1.

La Figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra una operación de evaluación del cambio de volumen arterial del sistema de diagnóstico de la Figura 1.

La Figura 4 es un diagrama de tiempos que ilustra la presión aplicada a un miembro durante la prueba y el análisis de referencia y la prueba y análisis después del estímulo de la Figura 3 con una oclusión que proporciona un estímulo.

La Figura 5 es un diagrama de tiempos que ilustra las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso medidas durante un período de referencia y un período después del estímulo de la Figura 4.

La Figura 6 es un gráfico que ilustra la correlación entre los aumentos normalizados en las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de un segmento de un brazo medidos en algunas modalidades y los aumentos en el diámetro de la arteria braquial medidos mediante ecografía de la arteria braquial.

La Figura 7 es un diagrama de tiempos que ilustra el flujo sanguíneo y la presión sistólica después de la liberación de la oclusión en la Figura 4.

Las Figuras 8a y 8b son diagramas de tiempo que ilustran, en una vista ampliada, las oscilaciones de presión del manguito medidas de un miembro durante un ciclo de inflado/desinflado de la Figura 4 antes de la oclusión y durante un ciclo de la Figura 4, respectivamente, después de la oclusión de los vasos sanguíneos en el miembro.

5 La Figura 9 es un diagrama de tiempos que ilustra la presión aplicada al miembro durante la prueba y el análisis de referencia y la prueba y análisis después del estímulo de la Figura 3 con una administración oral de nitroglicerina que proporciona un estímulo.

La Figura 10 es un diagrama de tiempos que ilustra las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso medidas durante un período de referencia, un período de estímulo y un período después del estímulo de la Figura 9.

10 La Figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra una modalidad de la operación de evaluación del cambio de volumen arterial de la Figura 3.

La Figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra una modalidad de una operación para determinar la amplitud de las evaluaciones de cambio de volumen arterial de las Figuras 3 y 11.

La Figura 13 es un diagrama de tiempos que ilustra una onda de pulso medida para una persona sana.

15 La Figura 14 es un diagrama de tiempos que ilustra una onda de pulso medida para un paciente con enfermedad cardiovascular.

La Figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra una modalidad de una operación de determinación de cambios en el volumen arterial de las operaciones de las Figuras 3 y 11.

20 Descripción detallada

Ahora se describe una modalidad preferida de la presente invención con referencia a las figuras en las que los mismos números de referencia indican elementos idénticos o funcionalmente similares. También en las figuras, los dígitos más a la izquierda de cada número de referencia corresponden a la figura en la que se usa por primera vez el número de referencia.

25

La Figura 1 es un diagrama pictórico que ilustra un sistema de diagnóstico 100 de acuerdo con la presente invención. El sistema de diagnóstico 100 comprende un dispositivo de diagnóstico 102, un ordenador de diagnóstico 104, un manguito 106, un transductor Doppler 108 y un sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110.

30

Como se usa en la presente descripción, las ondas de pulso de volumen son oscilaciones en la presión sanguínea entre las presiones sistólica y diastólica de las arterias. El sistema de diagnóstico 100 detecta las ondas de pulso de volumen y realiza diagnósticos para evaluar los cambios de volumen arterial de un segmento de miembro en base a las ondas de pulso detectadas. En algunas modalidades, la onda de pulso de volumen incluye una onda de pulso compuesta formada por una superposición de una pluralidad de ondas de pulso de los componentes. Las ondas de pulso de los componentes se superponen parcialmente y la forma o contorno de la onda de pulso arterial se forma mediante la superposición de las ondas de pulso de los componentes. Las ondas de pulso de los componentes pueden incluir, por ejemplo, una onda sistólica incidente (también llamada onda sistólica temprana), una onda reflejada (también llamada onda sistólica tardía) y otras ondas. El sistema de diagnóstico 100 mide las amplitudes de los componentes de las ondas de pulso del volumen arterial como una forma de monitorear los cambios en el volumen arterial del segmento de miembro después de un estímulo. Si bien puede ser más fácil medir la amplitud de toda la onda de pulso de volumen arterial, la sincronización de las ondas de pulso de los componentes cambia a lo largo del procedimiento de prueba y cambia la forma de la onda de pulso. En algunas modalidades, el sistema de diagnóstico 100 mide la amplitud de un componente fisiológicamente significativo (tal como una onda de pulso del componente) de la onda de pulso de volumen para evaluar los cambios en el volumen arterial del segmento de miembro. El sistema de diagnóstico 100 puede usar cualquier onda de pulso del componente de la onda de pulso de volumen detectada o parte de la misma (tal como el máximo, punto de inflexión o amplitud en un tiempo fijo de la onda de pulso de componente), cualquier parte de la onda de pulso de volumen (tal como máximo, punto de inflexión o amplitud en un tiempo fijo de la onda de pulso de volumen), o una combinación de los mismos para el diagnóstico para evaluar los cambios de volumen arterial. Como ejemplo ilustrativo, el funcionamiento del sistema de diagnóstico 100 se describe en la presente descripción en términos de la onda sistólica temprana.

50

Durante su uso, el manguito 106 está dispuesto alrededor de un miembro 120 de modo que cuando se infla el manguito 106, el manguito 106 contrae un segmento de miembro 120. Los expertos en la técnica entenderán que las mediciones de los cambios en el volumen arterial de un segmento de miembro descritos en la presente descripción no miden los cambios de volumen de una sola arteria en el miembro 120, sino que miden los cambios de volumen en sustancialmente todas las arterias en el segmento de miembro 120 que se contrae. Aunque las mediciones de cambios de volumen y la fisiología de las mismas se describen para una sola arteria, un experto en la técnica reconocerá que la invención no se limita a una sola arteria y que las mediciones de cambios de volumen son de todas o sustancialmente todas las arterias en el segmento de miembro que se mide. El miembro 120 puede ser cualquier miembro o dedos del mismo, pero en aras de la simplicidad, el miembro 120 se describe como un brazo, y la arteria que se evalúa se describe como la arteria braquial. En algunas modalidades, el miembro 120 es una pierna y la arteria es una arteria femoral. Aunque el sistema de diagnóstico 100 se describe para su uso en un ser humano, la invención no se limita a esto. El sistema de diagnóstico 100 se puede utilizar en otros mamíferos.

65

El ordenador de diagnóstico 104 proporciona señales de control al dispositivo de diagnóstico 102 y recibe la información y datos detectados del dispositivo de diagnóstico 102.

5 El dispositivo de diagnóstico 102 proporciona aire a y lo libera del manguito 106 a través de un tubo 112 del manguito 106. El dispositivo de diagnóstico 102 puede controlar, detectar y supervisar la presión de aire en el tubo 112. En algunas modalidades, se puede usar un gas que no sea aire, o un líquido, tal como agua, en el manguito 106, el tubo 112 y el módulo neumático 202 (ver Figura 2). En algunas modalidades, el manguito puede ser un elastómero controlado eléctricamente o un material controlado mecánicamente.

10 Aunque el sistema de diagnóstico 100 se describe en la presente descripción como que aplica una presión a través del manguito 106 al miembro 120 para ocluir una arteria 122 como un estímulo del endotelio a medida que la sangre fluye hacia la arteria 122 después de la liberación de la oclusión, se pueden proporcionar otras formas de estímulos. En diversas modalidades, el estímulo del endotelio comprende una estimulación mecánica, una estimulación térmica, una estimulación química, una estimulación eléctrica, una estimulación neurológica, una estimulación mental o una
15 estimulación mediante ejercicio físico, o cualquiera de sus combinaciones, para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro. Los estímulos son bien conocidos y algunos de ellos inducen la formación de óxido nítrico por las células endoteliales que recubren las paredes de las arterias. En algunas modalidades, el estímulo al endotelio también puede administrarse de cualquier forma que aumente de manera transitoria y local el flujo sanguíneo y el esfuerzo cortante en la pared arterial. Por ejemplo, esto se puede lograr mediante la aplicación de ondas de
20 ultrasonido de manera que creen turbulencias dentro de una arteria principal. La estimulación química puede ser, por ejemplo, un agente vasoactivo, tal como una administración oral de nitroglicerol, o una infusión intrabraquial de acetilcolina.

25 El dispositivo de diagnóstico 102 proporciona señales de control y recibe señales de medición del transductor Doppler 108 y el sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110. El transductor Doppler 108 y el sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110 se utilizan en algunas modalidades con el fin de cuantificar la cantidad de un estímulo vasodilatador, tal como una oclusión transitoria de las arterias del segmento de miembro.

30 El transductor Doppler 108 está dispuesto en el miembro 120 y adyacente a la arteria 122 en el miembro 120 y distal o proximal al manguito 106 para medir la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria 122 con el uso de un proceso Doppler. El transductor Doppler 108 puede ser cualquier transductor Doppler convencional diseñado para medir la velocidad del flujo sanguíneo en una arteria conductora. En algunas modalidades, el sistema de diagnóstico 100 no incluye un transductor Doppler 108.

35 El sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110 está dispuesto en el miembro 120 y distal del manguito 106 para la medición de los niveles de oxígeno en el tejido del miembro para determinar la extensión a la que se satura con oxígeno la hemoglobina en el tejido. El sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110 puede ser cualquier sensor StO₂ convencional. En algunas modalidades, el sistema de diagnóstico 100 no incluye un sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110.

40 Aunque el transductor Doppler 108 y el sensor de saturación de oxígeno 110 se describen en la presente descripción como un aparato para cuantificar la cantidad de estímulo mediante oclusión, se pueden proporcionar otros aparatos para cuantificar la cantidad de estímulos vasoactivos.

45 Aunque el ordenador de diagnóstico 104 se describe en la presente descripción como que realiza el control, el cálculo y el análisis del sistema de diagnóstico 100, la invención no se limita a esto. El dispositivo de diagnóstico 102 puede incluir un procesador o microcontrolador para realizar cualquiera o todas las operaciones descritas en la presente descripción según las realiza el ordenador de diagnóstico 104.

50 Aunque el ordenador de diagnóstico 104 se describe en la presente descripción como local al dispositivo de diagnóstico de sangre 102, el ordenador de diagnóstico 104 puede acoplarse al dispositivo de diagnóstico 102 a través de una línea, sistema o red de comunicación, tal como Internet, inalámbrica o fija. Por ejemplo, el funcionamiento del dispositivo de diagnóstico 102 puede realizarse cerca del paciente, mientras que el ordenador de diagnóstico 104 puede procesar los datos de manera remota.

55 La Figura 2 es un diagrama de bloques que ilustra el dispositivo de diagnóstico 102. El dispositivo de diagnóstico 102 comprende un módulo neumático 202, un detector de presión 204, un sistema transductor Doppler 206, un sistema sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 208 y una interfaz 210. El módulo neumático 202 controla la presión en el manguito 106 en respuesta a las señales de control del ordenador de diagnóstico 104. El módulo neumático 202 comprende una bomba 222 (por ejemplo, una bomba de aire) para presurizar aire, un depósito 224 para almacenar el
60 aire presurizado y un controlador de presión 226 para controlar la liberación de aire a través del tubo 112 en el manguito 106.

65 El detector de presión 204 comprende un sistema electrónico del sensor de presión 228 para controlar un sensor de presión 230, que detecta la presión en el manguito 106 a través del tubo 112. El sensor de presión 230 detecta oscilaciones de presión en el manguito 106 resultantes de ondas de pulso en la arteria 122. En algunas modalidades,

el sensor de presión 230 está dispuesto en el manguito 106 o en el tubo 112. En algunas modalidades, el sensor de presión 230 es un sensor de pletismografía, tal como un sensor de fotopletismografía reflectante.

5 La interfaz 210 comunica señales de control y señales de información entre el ordenador de diagnóstico 104 y el módulo neumático 202, el detector de presión 204, el sistema transductor Doppler 206 y el sistema sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 208. La interfaz 210 puede incluir un procesador o microcontrolador para realizar cualquiera o todas las operaciones descritas en la presente descripción.

10 El sistema transductor Doppler 206 se comunica con el transductor Doppler 108 para medir la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria 122. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al sistema transductor Doppler 206 que mida la velocidad del flujo sanguíneo a través de la arteria 122 después de que se haya liberado la presión del manguito para evaluar la cantidad de estímulo suministrado mediante esfuerzo cortante a la arteria 122.

15 En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede incluir datos de prueba de la velocidad de la sangre y puede usar tales datos de prueba para cuantificar la cantidad de estímulo postoclusivo en un paciente. El ordenador de diagnóstico 104 puede utilizar estos datos como parte de la evaluación de cambios en el volumen arterial del segmento de miembro descrito en la presente descripción.

20 El sistema sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 208 se comunica con el sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110 para medir los niveles de oxígeno en el tejido para determinar el grado en que se satura con oxígeno la hemoglobina en la sangre del tejido.

25 En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede incluir datos de prueba de saturación de oxígeno y puede usar tales datos de prueba para estandarizar el grado de isquemia del miembro entre los sujetos de prueba y cuantificar la cantidad de estímulo postoclusivo en un paciente particular. El ordenador de diagnóstico 104 puede utilizar estos datos como parte de la evaluación de cambios en el volumen arterial del segmento de miembro descrito en la presente descripción.

30 La Figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra una operación de evaluación del cambio de volumen arterial del sistema de diagnóstico 100. Antes de operar el sistema de diagnóstico 100, el manguito 106 se coloca alrededor del miembro 120 (por ejemplo, el brazo) del paciente. La prueba se inicia con una entrada en el ordenador de diagnóstico 104 de cualquier manera bien conocida, tal como pulsaciones de teclas en un teclado (no se muestra) o movimiento de un cursor y selección de un botón de pantalla mediante un ratón (no se muestra). En respuesta al inicio del comando de diagnóstico, el ordenador de diagnóstico 104 evalúa los cambios en el volumen arterial de un segmento de miembro 35 120. El ordenador de diagnóstico 104 realiza pruebas y análisis de referencia (bloque 302) durante un período de referencia 402 (véase la Figura 4 a continuación). En algunas modalidades, el sistema de diagnóstico 100 detecta y analiza las ondas de pulso de volumen de un segmento de miembro 120 durante el período de referencia en el que no se aplica ningún estímulo al paciente. En algunas modalidades, el análisis de las ondas de pulso de volumen incluye determinar las amplitudes de las ondas de pulso de volumen detectadas para calcular un volumen arterial de referencia 40 del segmento de miembro 120. Una modalidad de la prueba de referencia se describe a continuación junto con la Figura 4.

45 Se aplica un estímulo al paciente para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro 120 (bloque 304) durante un período de estímulo 404 (véase la Figura 4 a continuación). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al módulo neumático 202 que presurice el manguito 106 a un nivel suficiente para ocluir la arteria 122. En algunas modalidades, el manguito 106 se infla a una presión por encima de la sistólica durante un período de tiempo suficiente para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro 120 después de liberar la presión del manguito.

50 El ordenador de diagnóstico 104 realiza pruebas después del estímulo (bloque 306) y análisis durante un período después del estímulo 406 (véase la Figura 4 a continuación). En algunas modalidades, el sistema de diagnóstico 100 detecta y analiza las ondas de pulso de volumen de un segmento de miembro 120 después del estímulo, tal como un tiempo predeterminado después de iniciar o finalizar la aplicación del estímulo. En algunas modalidades, el análisis de las ondas de pulso de volumen incluye determinar las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las 55 ondas de pulso de volumen detectadas para calcular un volumen arterial después del estímulo del segmento del miembro 120. Una modalidad de la prueba después del estímulo se describe a continuación junto con la Figura 4. Los análisis de los bloques 302 y 306 pueden realizarse por separado de la prueba y en un tiempo posterior.

60 El ordenador de diagnóstico 104 realiza una evaluación del cambio de volumen arterial (bloque 308). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 calcula el cambio relativo en el volumen arterial del miembro 120 durante el período de tiempo después del estímulo 406 (ver Figura 4 en relación con el volumen arterial del miembro 120 durante el período de referencia 402 (ver Figura 4) a partir de las amplitudes del componente sistólico temprano de las ondas de pulso de volumen durante el período de referencia y después del estímulo. Una modalidad de la evaluación del cambio de volumen arterial se describe a continuación junto con la Figura 15.

65

En algunas modalidades, la evaluación del nivel de hipoxemia (o saturación de oxígeno) puede incluirse en la evaluación del cambio de volumen arterial (bloque 308) y lograrse mediante cualquier método que sea compatible con el procedimiento de prueba (por ejemplo, basado en mediciones no pulsátiles de hipoxemia si se utiliza un manguito 106 para ocluir la arteria). En algunas modalidades, la evaluación de la velocidad sanguínea postoclusiva o el esfuerzo cortante sanguíneo se puede incluir en la evaluación del cambio de volumen arterial (bloque 308) y lograrse mediante cualquier método que sea compatible con el procedimiento de prueba (por ejemplo, basado en mediciones Doppler).

La Figura 4 es un diagrama de tiempo que ilustra la presión aplicada al miembro 120 durante la prueba y análisis de referencia (bloque 302) y la prueba y análisis después del estímulo (bloque 306) de la Figura 3 con una oclusión que proporciona un estímulo. Antes del procedimiento descrito en la Figura 4, se mide la presión arterial de un paciente para seleccionar una presión individualizada que se aplicará al miembro. Durante las mediciones de la presión sanguínea, el sistema de diagnóstico 100 determina las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, lo que puede realizarse de manera convencional. Una vez que se realizan las mediciones de la presión arterial, la presión individualizada aplicada al miembro del paciente se determina como un porcentaje de la presión arterial diastólica, sistólica o media. También se puede determinar de acuerdo con una fórmula basada en la presión arterial del paciente. Por ejemplo, la presión aplicada al miembro del paciente se puede calcular como la presión diastólica del paciente menos 10 mm Hg. La estandarización de la presión aplicada a cada paciente permite la comparación de los datos de la prueba entre pacientes en los que la presión arterial es diferente.

Como ejemplo ilustrativo, durante un período de referencia 402 (por ejemplo, 150 segundos), el dispositivo de diagnóstico 102 mide las ondas de pulso del volumen arterial en reposo de la arteria braquial 122, que son indicativas del diámetro en reposo de la arteria braquial 122. Durante el período de referencia 402, el sistema de diagnóstico 100 ordena al dispositivo de diagnóstico 102 que realice una serie de inflados 412 y desinflados 414 rápidos del manguito 106, y que recopile datos del sensor de presión 230. (En aras de la claridad, solo se muestran diez inflados 412 y diez desinflados 414, pero se pueden usar otras cantidades. En aras de la claridad, solo se etiqueta un ciclo de inflado/desinflado). En cada ciclo, el manguito se infla rápidamente 412 a una presión, tal como la presión arterial subdiastólica, y se mantiene inflado 416 durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, 4 a 6 segundos) y luego se mantiene desinflado 418 durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, 4 a 10 segundos). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede determinar dinámicamente el tiempo de inflado 416 y el número de pulsos en base a las mediciones. Mientras el manguito 106 se infla 416, el dispositivo de diagnóstico 102 detecta una pluralidad de oscilaciones de presión (u ondas de pulso de volumen).

Después del período de referencia 402, el dispositivo de diagnóstico 102 infla el manguito 106 a una presión suprasistólica (por ejemplo, presión sistólica más 50 mm Hg) para ocluir temporalmente la arteria 122 durante un período de oclusión 403 (por ejemplo, aproximadamente 300 segundos). Simultáneamente con la oclusión, la electrónica del sensor de saturación de oxígeno 208 (StO₂) controla el sensor de saturación de oxígeno (StO₂) 110 para monitorear el nivel de hipoxemia en el miembro distal al manguito de oclusión.

A continuación, el dispositivo de diagnóstico 102 desinfla rápidamente el manguito 106 (por ejemplo, a una presión por debajo de la presión venosa, por ejemplo, por debajo de 10 mm Hg) para permitir que el flujo sanguíneo se precipite hacia el miembro 120 durante un período de estímulo 404. La liberación de presión del manguito 106 crea un rápido aumento del flujo sanguíneo en la arteria 122, lo que genera un esfuerzo cortante en el endotelio de la arteria braquial 122. El esfuerzo cortante estimula las células endoteliales para producir óxido nítrico (NO), que dilata la arteria 122.

Simultáneamente con el desinflado del manguito, la electrónica del transductor Doppler 206 controla el transductor Doppler 108 para recoger datos durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, 10-180 segundos) durante el cual el transductor Doppler 108 mide la velocidad de la sangre.

Durante un período después del estímulo 406, el sistema de diagnóstico 100 ordena al dispositivo de diagnóstico 102 que realice una serie de inflados 422 y desinflados 424 rápidos del manguito 106, y que recopile datos del sensor de presión 230 de manera similar a la del período de referencia 402 durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, 1-10 minutos). (En aras de la claridad, solo se muestran catorce inflados 422 y catorce desinflados 424, pero se pueden usar otros números. En aras de la claridad, solo se etiqueta un ciclo de inflado/desinflado). En cada serie, el manguito se infla rápidamente a una presión y se mantiene inflado 426 durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, 4 a 6 segundos) y luego se desinfla 428. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede determinar dinámicamente el tiempo de inflado 426 y el número de pulsos detectados en base a las mediciones. Durante este tiempo, el ordenador de diagnóstico 104 monitorea la dinámica de cambios en el volumen arterial de un segmento de miembro (un aumento gradual en la amplitud de la onda del pulso al máximo y luego una disminución gradual en la amplitud de la onda del pulso para volver a un estado de reposo).

La Figura 5 es un diagrama de tiempo que ilustra las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso medidas durante el período de referencia 402 y el período después del estímulo 406 de la Figura 4.

La Figura 6 es un gráfico que ilustra la correlación entre los aumentos normalizados en las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen de un segmento de un brazo medidas en algunas modalidades y los aumentos de diámetro de una arteria braquial medidos mediante ecografía de la arteria braquial.

5 Cada punto de datos del gráfico corresponde a un paciente diferente. El estímulo en ambos métodos fue una oclusión de 5 minutos de la arteria braquial mediante el inflado del manguito a una presión suprasistólica. Una normalización de los resultados de la prueba obtenidos con la presente invención explica el hecho de que el sistema de diagnóstico 100 evalúa el cambio en el volumen de sustancialmente todas las arterias en el segmento de miembro, mientras que la ecografía visualiza solo la arteria principal.

10 La Figura 7 es un diagrama de tiempo que ilustra el flujo sanguíneo y la presión sistólica después de la liberación de la oclusión en la Figura 4 durante el periodo de estímulo 404. Una línea 701 muestra un rápido aumento del flujo sanguíneo seguido de una disminución al flujo normal. Una línea 702 muestra la caída temporal de la presión sistólica después de la oclusión.

15 Las Figuras 8a y 8b son diagramas de tiempo que ilustran las oscilaciones de presión del manguito medidas del miembro 120 durante un ciclo de inflado/desinflado antes de la oclusión (Figura 8a) y durante un ciclo después de la oclusión (Figura 8b) de los vasos sanguíneos en el miembro 120 en una vista expandida. Durante la secuencia de presión del manguito, se recogen datos sobre las oscilaciones en la presión del manguito debido a la pulsación de la arteria braquial. Los cambios en la amplitud oscilatoria (o la amplitud de una onda de pulso) están relacionados con los cambios en el radio de la arteria braquial, y la Figura 8b muestra que la amplitud de la onda del pulso después de la oclusión es mayor que la amplitud de la onda del pulso antes de la oclusión.

20 En algunas modalidades, las ondas de pulso de volumen arterial se detectan con el uso de una presión externa que se aplica al segmento de miembro 120. En algunas modalidades, la presión aplicada externamente varía gradualmente entre casi sistólica y casi diastólica. En algunas modalidades, la presión externa se aplica mediante la aplicación inicialmente de la presión externa a una presión casi sistólica y reduciendo gradualmente la presión externa a una presión casi diastólica. En algunas modalidades, la presión externa se aplica mediante la aplicación inicialmente de la presión externa a una presión casi diastólica, aumentando gradualmente a una presión casi sistólica a una velocidad que permita que se detecten las oscilaciones y luego disminuyendo rápidamente la presión.

25 En algunas modalidades, como se muestra en las Figuras 4 y 9, una presión externa aplicada se alterna entre un nivel alto y un nivel bajo de modo que las ondas de pulso de volumen arterial se determinan mientras que la presión externa está en el nivel alto. En algunas modalidades, el nivel alto está por debajo de la presión diastólica y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa.

30 En algunas modalidades, el nivel alto 416 o 426 se mantiene durante no más de 10 segundos en cualquier ciclo. En algunas modalidades, el nivel bajo 418 o 428 se mantiene durante al menos 4 segundos en cualquier ciclo. En algunas modalidades, las mediciones se toman durante al menos un ciclo cardíaco.

35 La Figura 9 es un diagrama de tiempo que ilustra la presión aplicada al miembro 120 durante la prueba y análisis de referencia (bloque 302) y la prueba y análisis después del estímulo (bloque 306) de la Figura 3 con una administración oral de nitroglicerina que proporciona un estímulo. Debido a que no hay periodo de oclusión 403, el sistema de diagnóstico 100 genera una serie de inflados 422 y desinflados 424 rápidos con un estado de inflado 426 y mide las ondas de pulso de volumen durante el periodo de referencia 402, el periodo de estímulo 404 y el periodo después del estímulo 406.

40 La Figura 10 es un diagrama de tiempos que ilustra las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso medidas durante el periodo de referencia 402, el periodo de estímulo 404 y el periodo después del estímulo 406 de la Figura 9.

45 La Figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra una modalidad de la operación de evaluación del cambio de volumen arterial (bloque 308 de la Figura 3). En respuesta a la iniciación del comando de diagnóstico por parte del usuario, el ordenador de diagnóstico 104 evalúa el cambio en el volumen arterial de un segmento de miembro 120. El dispositivo de diagnóstico 102 detecta las ondas de pulso de volumen de un segmento de miembro durante el periodo de referencia 402, como se describe anteriormente junto con las Figuras 4-8 (o Figuras 9-10, dependiendo del estímulo) (bloque 1102). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al módulo neumático 202 que presuriza el manguito 106 a un nivel suficiente para que el detector de presión 204 detecte las ondas de pulso de volumen de un segmento de miembro 120.

50 El dispositivo de diagnóstico 102 determina las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen detectadas (bloque 1104). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al detector de presión 204 que detecte las ondas de pulso de volumen del segmento de miembro 120. El ordenador de diagnóstico 104 analiza las formas de onda de las ondas de pulso de volumen detectadas y determina las amplitudes relevantes de las ondas de pulso de volumen para el periodo de referencia. En una modalidad, la amplitud relevante de una onda de pulso es la diferencia entre las presiones máxima y mínima de la onda de pulso. En algunas modalidades, la amplitud relevante es la amplitud del componente sistólico temprano. Una modalidad para determinar las amplitudes del bloque 1104 se describe a continuación junto con la Figura 12. (Los bloques 1102 y 1104 pueden usarse para el bloque 302 de la Figura 3).

5 El dispositivo de diagnóstico 102 aplica un estímulo durante el período de estímulo 402 para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro 120 (bloque 1106). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al módulo neumático 202 que presurice el manguito 106 a un nivel suficiente para ocluir la arteria 122. (El bloque 1106 se puede utilizar para el bloque 306 de la Figura 3; otros ejemplos de estímulos se describen anteriormente junto con la Figura 1 y las Figuras 9-10).

10 El dispositivo de diagnóstico 102 detecta las ondas de pulso de volumen del segmento de miembro 120 durante el período después del estímulo 406 para detectar el cambio en el volumen arterial de un segmento de miembro, tal como se describe anteriormente junto con las figuras 4-8 (bloque 1108). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al módulo neumático 202 que presurice el manguito 106 a un nivel suficiente para que el detector de presión 204 detecte las ondas de pulso de volumen de un segmento de miembro 120.

15 El dispositivo de diagnóstico 102 determina las amplitudes de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen detectadas después del estímulo (bloque 1110). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 ordena al detector de presión 204 que detecte las ondas de pulso de volumen del segmento de miembro 120. El ordenador de diagnóstico 104 analiza las formas de onda de las ondas de pulso de volumen detectadas y determina las amplitudes relevantes de las ondas de pulso de volumen para el período de referencia. En una modalidad, la amplitud relevante de una onda de pulso es la diferencia entre las presiones máxima y mínima de la onda de pulso. En algunas modalidades, la amplitud relevante es la amplitud del componente sistólico temprano. 20 Una modalidad para determinar las amplitudes del bloque 1110 se describe a continuación junto con la Figura 12. (Los bloques 1108 y 1110 pueden usarse para el bloque 306 de la Figura 3).

25 El dispositivo de diagnóstico 102 realiza una evaluación del cambio de volumen arterial (bloque 1112). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 calcula el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro 120 durante el período de tiempo después del estímulo 406 en relación con el volumen arterial del miembro 120 durante el período de referencia 402 a partir de las amplitudes del componente sistólico temprano de ondas de pulso de volumen al inicio y después del estímulo. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 calcula el cambio relativo comparando las amplitudes del componente sistólico temprano de las ondas de pulso de volumen al inicio (bloque 1104) y después del estímulo (bloque 1106). (El bloque 1112 se puede utilizar para el bloque 308 de la Figura 3). Una modalidad de la evaluación del cambio de volumen arterial se describe a continuación junto con la 30 Figura 15.

35 La Figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra una modalidad de una operación para determinar la amplitud de las evaluaciones de cambio de volumen arterial (bloque 308 de la Figura 3 y bloque 1112 de la Figura 11). El ordenador de diagnóstico 104 determina la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen calculando la cuarta derivada de la onda de pulso de volumen detectada (bloque 1202). El ordenador de diagnóstico 104 determina un tiempo en el que la cuarta derivada cruza la línea cero por tercera vez (bloque 1204). (Un tercer cruce de la línea por cero 1322 de la Figura 13 a continuación y un tercer cruce de la línea por cero 1422 de la Figura 14 a continuación). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede determinar en cambio la segunda 40 derivada de la onda de pulso de volumen detectada. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede, en cambio, determinar un punto de inflexión en la onda de pulso de volumen y utilizar el tiempo de aparición del punto de inflexión. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede utilizar en cambio la transformación de Fourier de la onda de pulso de volumen para determinar el tiempo de aparición de los picos de las ondas de pulso del componente de pulso. 45

50 El ordenador de diagnóstico 104 determina un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en ese tiempo (bloque 1206). El ordenador de diagnóstico 104 determina un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen (bloque 1208). En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 determina el valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen determinando un mínimo durante el componente diastólico de la onda de pulso. El ordenador de diagnóstico 104 evalúa la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre los valores de presión (bloque 1210).

55 En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede calcular otros órdenes de derivadas en el bloque 1202, o no calcular una derivada, sino determinar el punto de inflexión correspondiente al pico del componente sistólico temprano de la onda de pulso mediante otros métodos. En otras modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede determinar la amplitud máxima de las ondas de pulso de volumen arterial.

60 La Figura 13 es un diagrama de tiempos que ilustra una onda de pulso medida para una persona sana. Una onda de pulso 1300 incluye un componente sistólico temprano 1302 y un componente sistólico tardío 1304. (La onda de pulso 1300 puede incluir otras ondas de pulso de los componentes, que no se muestran). El componente sistólico temprano 1302 forma un punto de inflexión 1310 en la onda de pulso 1300. Debido a la amplitud y la sincronización del componente sistólico tardío 1304, el máximo de la onda de pulso 1300 coincide con el pico del componente sistólico temprano 1310. Una línea 1320 es una cuarta derivada de la onda de pulso 1300 e incluye un tercer punto de cruce de la línea por cero 1322. El punto de cruce 1322 se usa para determinar el tiempo y la amplitud 1312 del componente 65 sistólico temprano.

Durante el período después del estímulo, la forma de la onda de pulso del volumen arterial cambia a una onda de pulso 1350. La onda de pulso 1350 incluye un componente sistólico temprano 1352 y un componente sistólico tardío 1354. (La onda de pulso 1350 puede incluir otras ondas de pulso de los componentes, que no se muestran). El componente sistólico temprano 1352 forma un punto de inflexión 1360 en la onda de pulso 1350. Durante el período después del estímulo, la amplitud y la sincronización del componente sistólico tardío 1352 cambian ligeramente y el máximo 1366 de la onda de pulso 1350 ya no coincide con el pico del componente sistólico temprano 1360. Sin embargo, la amplitud 1362 del componente sistólico temprano 1352 y la amplitud (distancia 1362 más la distancia 1364) del máximo 1366 de la onda de pulso 1350 difieren ligeramente.

La Figura 14 es un diagrama de tiempos que ilustra una onda de pulso medida para un paciente con enfermedad cardiovascular. Una onda de pulso 1400 incluye un componente sistólico temprano 1402 y un componente sistólico tardío 1404. (La onda de pulso 1400 puede incluir otras ondas de pulso de los componentes, que no se muestran). El componente sistólico temprano 1402 forma un punto de inflexión 1410 en la onda de pulso 1400. Debido a la amplitud y la sincronización del componente sistólico tardío 1404, el máximo de la onda de pulso 1400 coincide con el pico del componente sistólico temprano 1410. Una línea 1420 es una cuarta derivada de la onda de pulso 1400 e incluye un tercer punto de cruce de la línea por cero 1422. El punto de cruce 1422 se usa para determinar el tiempo y la amplitud 1412 del componente sistólico temprano.

Durante el período después del estímulo, la forma de la onda de pulso de volumen arterial cambia a una onda de pulso 1450. Una onda de pulso 1450 incluye un componente sistólico temprano 1452 y un componente sistólico tardío 1454. (La onda de pulso 1450 puede incluir otras ondas de pulso de los componentes, que no se muestran). El componente sistólico temprano 1452 forma un punto de inflexión 1460 en la onda de pulso 1450. Durante el período después del estímulo, la amplitud y la sincronización del componente sistólico tardío cambian significativamente y el máximo 1466 de la onda de pulso 1450 ya no coincide con el pico del componente sistólico temprano 1460. La amplitud 1462 del componente sistólico temprano 1452 y la amplitud (distancia 1462 más la distancia 1464) del máximo 1466 de la onda de pulso 1450 difieren significativamente.

El sistema de diagnóstico 100 puede usar las diferencias en las características de la onda de pulso de las Figuras 13-14 para calcular índices arteriales (por ejemplo, el índice de aumento) para evaluar el estado cardiovascular del paciente.

La Figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra una modalidad de una operación de determinación de cambios en el volumen arterial de las operaciones de las Figuras 3 y 11. El ordenador de diagnóstico 104 determina la amplitud media de la onda de pulso por cada ciclo de inflado/desinflado durante el período de medición y obtiene un gráfico tal como el descrito anteriormente junto con la Figura 5.

El ordenador de diagnóstico 104 calcula un promedio ($AVG_{referencia}$) de las amplitudes medias calculadas de los componentes sistólicos tempranos de la onda de pulso medidas durante el inicio 402 (bloque 1502). Para el período después del estímulo 406, el ordenador de diagnóstico 104 calcula una curva que se ajusta a los datos después del estímulo de los componentes sistólicos tempranos de la onda de pulso medidos durante el período después del estímulo 406 (bloque 1504), con el uso de por ejemplo, una función polinómica de cuarto orden. El ordenador de diagnóstico 104 calcula un máximo ($MAX_{después}$) de la curva ajustada de los datos después del estímulo (bloque 1506). El ordenador de diagnóstico 104 calcula un tiempo desde el final de la oclusión (u otro estímulo) hasta el máximo de la curva ajustada de los datos después del estímulo (bloque 1508). El ordenador de diagnóstico 104 calcula un cambio de amplitud relativa desde el inicio hasta el máximo de la curva ajustada de los datos después del estímulo (bloque 1510).

El ordenador de diagnóstico 104 calcula el cambio relativo en el volumen arterial ΔV (bloque 1512) como sigue:

$$\Delta V = [(MAX_{después} - AVG_{referencia}) / AVG_{referencia}]$$

El ordenador de diagnóstico 104 calcula el cambio relativo en el radio arterial de la siguiente manera (bloque 1512):

$$\Delta R = [(\Delta V + 1)^{\frac{1}{2}} - 1],$$

El cambio relativo en el radio ΔR se define como sigue:

$$\Delta R = [(R_{después} - R_{referencia}) / R_{referencia}],$$

donde $R_{después}$ es el radio máximo después del estímulo de la arteria y $R_{referencia}$ es el radio arterial en el punto de referencia.

En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 puede calcular un área bajo la curva ajustada para los datos después del estímulo, además o en lugar de la determinación del máximo de la curva ajustada del bloque 1506. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 determina el área bajo la curva integrando la función polinomial

ajustada del bloque 1504 desde el tiempo en que finaliza el estímulo hasta el tiempo en que la amplitud medida vuelve al inicio o al final de la prueba. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 extrapola la curva ajustada del bloque 1504 al tiempo en el que la amplitud medida vuelve al inicio. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 calcula otros parámetros (por ejemplo, el ancho a media altura) a partir de la curva ajustada del bloque 1504 para calcular el cambio relativo en el volumen arterial.

El ordenador de diagnóstico 104 proporciona algunos o todos los datos sin procesar y datos procesados a un médico o investigador clínico a través de una pantalla, papel u otras maneras bien conocidas por los expertos en la técnica. El ordenador de diagnóstico 104 proporciona a un médico los datos procesados tal como 1) cambio porcentual relativo en el volumen arterial de un segmento de miembro después de un estímulo (por ejemplo, después de 5 min de oclusión del manguito, el volumen arterial cambió en un 57 %) como un reflejo de la capacidad de las arterias para dilatarse en respuesta al estímulo; 2) cambio porcentual máximo relativo calculado en el radio de la arteria después del estímulo; tiempo hasta el cambio máximo en el volumen arterial (por ejemplo, 72 segundos); 4) área bajo la curva; y 5) características de la onda del pulso (diferencia de tiempo entre los picos de las ondas sistólicas tempranas y tardías, índice de aumento, etc.) como indicadores de rigidez arterial. En algunas modalidades, el ordenador de diagnóstico 104 proporciona a un médico datos sin procesar, tales como ondas de pulso de volumen detectadas en cada ciclo de inflado/desinflado.

Aunque se describe que el sistema de diagnóstico 100 incluye un manguito 106, se pueden usar otras cantidades de manguitos 106. En algunas modalidades, el sistema de diagnóstico 100 incluye dos manguitos 106. Un manguito 106 está dispuesto en el brazo 120 y ocluye la arteria 122, y el otro manguito 106 está dispuesto en el brazo 120 distal al primer manguito 106 y detecta las oscilaciones de presión. Alternativamente, un manguito 106 está dispuesto en el miembro 120 y detecta la presión en la arteria 122, y el otro manguito 106 está dispuesto en el miembro 120 distal al primer manguito 106 y ocluye la arteria 122.

La referencia en la descripción a "algunas modalidades" significa que un elemento, estructura o característica particular descrita en relación con las modalidades se incluye en al menos una modalidad de la invención. Por lo tanto, las apariciones de la frase "en algunas modalidades" en varios lugares de la descripción no se refieren necesariamente a la misma modalidad.

Algunas partes de la descripción detallada que sigue se presentan en términos de algoritmos y representaciones simbólicas de operaciones en bits de datos dentro de una memoria del ordenador. Estas descripciones y representaciones algorítmicas son los medios utilizados por los expertos en las técnicas de procesamiento de datos para transmitir de la manera más eficaz el contenido de su trabajo a otros expertos en la técnica. Aquí, y en general, se concibe un algoritmo como una secuencia de pasos (instrucciones) autoconsistente que conducen a un resultado deseado. Los pasos son los que requieren manipulaciones físicas de cantidades físicas. Por lo general, aunque no necesariamente, estas cantidades toman la forma de señales eléctricas, magnéticas u ópticas que se pueden almacenar, transferir, combinar, comparar y manipular de cualquier otra manera. A veces, es conveniente, principalmente por razones de uso común, referirse a estas señales como bits, valores, elementos, símbolos, caracteres, términos, números o similares. Además, en ocasiones también es conveniente referirse a ciertas disposiciones de pasos que requieren manipulaciones físicas de cantidades físicas como módulos o dispositivos de código, sin pérdida de generalidad.

Sin embargo, todos estos y otros términos similares deben asociarse con las cantidades físicas apropiadas y son simplemente etiquetas convenientes aplicadas a estas cantidades. A menos que se indique específicamente lo contrario, como es evidente a partir de la siguiente discusión, se aprecia que a lo largo de la descripción, las discusiones que utilizan términos como "procesar" o "computar" o "calcular" o "determinar" o "visualizar" o "que determina" o similares, se refiere a la acción y procesos de un sistema informático, o dispositivo informático electrónico similar, que manipula y transforma los datos representados como cantidades físicas (electrónicas) dentro de las memorias o registros del sistema informático u otros dispositivos de almacenamiento, transmisión o visualización de información.

Ciertos aspectos de la presente invención incluyen los pasos del proceso y las instrucciones descritas en la presente descripción en forma de algoritmo. Debe señalarse que los pasos del proceso y las instrucciones de la presente invención podrían incorporarse en software, microprograma o hardware, y cuando se incorporen en software, podrían descargarse para que residan y se operen desde diferentes plataformas utilizadas por una variedad de sistemas operativos.

La presente invención también se refiere a un aparato para realizar las operaciones en la presente descripción. Este aparato puede construirse especialmente para los propósitos requeridos, o puede comprender un ordenador de uso general activado selectivamente o reconfigurado por un programa informático almacenado en el ordenador. Dicho programa informático puede almacenarse en un medio de almacenamiento legible por ordenador, tales como, pero sin limitarse a, cualquier tipo de disco, que incluye disquetes, discos ópticos, CD-ROM, discos ópticos magnéticos, memorias de solo lectura (ROM), memorias de acceso aleatorio (RAM), EPROM, EEPROM, tarjetas magnéticas u ópticas, circuitos integrados de aplicación específica (ASIC) o cualquier tipo de medio adecuado para almacenar instrucciones electrónicas, y cada uno de ellos acoplado a un bus de sistema informático. Además, los ordenadores a

los que se hace referencia en la descripción pueden incluir un solo procesador o pueden ser arquitecturas que empleen diseños de múltiples procesadores para aumentar la capacidad informática.

5 Los algoritmos y las pantallas que se presentan en la presente descripción no están intrínsecamente relacionados con ningún ordenador u otro aparato en particular. También se pueden usar varios sistemas de propósito general con programas de acuerdo con las enseñanzas en la presente descripción, o puede resultar conveniente construir aparatos más especializados para realizar los pasos requeridos del método. La estructura requerida para una variedad de estos sistemas aparecerá en la descripción a continuación. Además, la presente invención no se describe con referencia a ningún lenguaje de programación particular. Se apreciará que se puede usar una variedad de lenguajes de programación para implementar las enseñanzas de la presente invención como se describe en la presente descripción, y se proporciona cualquier referencia a continuación a lenguajes específicos para la descripción de la habilitación y el mejor modo de la presente invención.

10

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar el cambio en el volumen arterial de un segmento de miembro (120) de un mamífero llevado a cabo por un sistema de diagnóstico, dicho método que comprende:
 - 5 determinar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas de un segmento de miembro detectadas durante un período de referencia (402) para determinar un volumen arterial de referencia del segmento de miembro;
 - determinar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro detectadas durante un período de tiempo (406) después de que se haya aplicado un estímulo al mamífero para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro; y
 - 10 determinar el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro durante el período de tiempo después del estímulo en relación con el volumen arterial del segmento de miembro durante el período de referencia a partir de las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas durante el inicio y después del estímulo;
 - 15 caracterizado porque determinar el cambio relativo en el volumen arterial del miembro comprende:
 - calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el período de referencia;
 - generar un ajuste de curva de amplitudes de onda de pulso durante el período después del estímulo;
 - 20 calcular un máximo de la curva ajustada;
 - determinar un tiempo entre el inicio del período después del estímulo y el tiempo del máximo de la curva ajustada; y
 - determinar un cambio de amplitud relativa desde el inicio hasta el máximo de la curva ajustada; y
 - determinar el cambio relativo en el volumen arterial a partir del cambio de amplitud relativa desde el inicio hasta el máximo de la curva ajustada y la amplitud de la onda de pulso promedio durante el período de referencia,
 - 25 en donde el método comprende además proporcionar uno o más datos procesados por un procesador del sistema de diagnóstico a un médico o investigador clínico como indicadores de rigidez arterial, estos datos que incluyen 1) cambio porcentual relativo en el volumen arterial de un segmento de miembro después de un estímulo; 2) cambio porcentual máximo relativo calculado en el radio de la arteria después del estímulo; 3) tiempo hasta el cambio máximo en el volumen arterial; 4) área bajo la curva; y 5) características de la onda del pulso.
 - 30

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además:
 - 35 monitorear el segmento de miembro para registrar las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro durante el período de referencia;
 - monitorear el segmento de miembro para registrar las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro durante un período de un período después del estímulo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la onda de pulso del componente es un componente sistólico temprano.
 - 40

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde determinar el cambio relativo en el volumen arterial incluye comparar las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen durante el período de referencia y las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen después del estímulo.
 - 45

5. El método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además aplicar el estímulo al mamífero para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro,
 - preferiblemente en donde el estímulo comprende una estimulación mecánica, una estimulación térmica, una estimulación química, una estimulación eléctrica, una estimulación neurológica, una estimulación mental o una estimulación del ejercicio físico, o cualquiera de sus combinaciones, para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro.
 - 50

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde (i) o (ii):
 - 55 (i) aplicar el estímulo comprende inflar un manguito que está dispuesto en el segmento de miembro a una presión superior a la sistólica durante un período de tiempo suficiente para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro después de liberar la presión de inflado del manguito, preferiblemente en donde el método comprende además (a) o (b):
 - (a) monitorear el oxígeno en sangre en el miembro distal al manguito para estandarizar un grado de isquemia del miembro entre una pluralidad de sujetos de prueba; y
 - 60 cuantificar una cantidad de estímulo en un paciente en particular en respuesta al grado estandarizado de isquemia del miembro entre la pluralidad de sujetos de prueba,
 - (b) medir la velocidad del flujo sanguíneo a través de la arteria principal del cuerpo después de liberar la presión de inflado del manguito; y
 - 65 evaluar la cantidad de estímulo entregado a través del esfuerzo cortante a la arteria principal del cuerpo en función de la velocidad medida del flujo sanguíneo, o

- (ii) en donde determinar el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro incluye el uso de valores de presión de amplitud de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen y valores de velocidad sanguínea e hipoxemia.
- 5 7. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde monitorear el segmento de miembro durante el inicio y después del estímulo comprende (i) o (ii):
 (i) aplicar, en una serie, una presión externa al segmento de miembro a una presión arterial media del miembro;
 y
 10 detectar las ondas de pulso de volumen del segmento de miembro,
 (ii) aplicar una presión externa al segmento de miembro a un nivel de presión que permita que el flujo sanguíneo a través de la arteria produzca dichas ondas de pulso de volumen en respuesta a la presión externa aplicada,
 y
 en (ii), preferiblemente en donde aplicar la presión externa comprende (a), (b), (c) o (d):
 (a) variar gradualmente la presión externa entre casi sistólica y casi diastólica, y
 15 detectar las ondas de pulso de volumen mientras la presión externa está entre sistólica y diastólica,
 (b) aplicar inicialmente la presión externa a una presión casi sistólica, y
 reducir gradualmente la presión externa a una presión casi diastólica,
 (c) aplicar inicialmente la presión externa a una presión casi diastólica, y
 20 aumentar gradualmente hasta una presión casi sistólica,
 (d) alternar la presión externa entre un nivel alto y un nivel bajo, en donde determinar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen incluye dicha determinación mientras la presión externa está en el nivel alto,
 en (d), en donde preferiblemente el nivel alto está cerca de la presión arterial media y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa, o alternativamente en donde el nivel alto está por debajo de la presión diastólica
 25 y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen comprende (i) o (ii):
 (i) determinar la aparición de un punto de inflexión en la onda de pulso de volumen;
 30 determinar un tiempo de aparición del punto de inflexión; determinar un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo;
 determinar un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen; y
 evaluar la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presión,
 35 (ii) calcular la cuarta derivada de la onda de pulso de volumen detectada;
 determinar un tiempo en el que la cuarta derivada alcanza un tercer cruce por cero;
 determinar un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo;
 determinar un valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen; y
 40 evaluar la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presiones; y
 en (ii), en donde preferiblemente determinar el valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen incluye determinar un mínimo de la onda de pulso correspondiente a una diástole de un corazón.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (i), (ii) o (iii):
 45 (i) calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el inicio comprende:
 determinar una amplitud de onda de pulso promedio para cada ciclo de inflado/desinflado de una pluralidad de ciclos de inflado/desinflado durante el período de referencia; y
 calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el inicio a partir de las amplitudes de onda de pulso promedio de la pluralidad de ciclos de inflado/desinflado,
 50 (ii) generar un ajuste de curva de amplitudes de onda de pulso comprende generar una función polinomial de cuarto orden para ajustar las amplitudes de onda de pulso después del estímulo, o
 (iii) determinar el cambio relativo en el volumen arterial del miembro comprende además integrar un área bajo la curva ajustada desde un período de tiempo desde el final del estímulo hasta un tiempo en el que la amplitud medida vuelve a una amplitud de referencia.
 55
10. Un sistema de diagnóstico (100) para evaluar el cambio en el volumen arterial de un segmento de miembro (120) de un mamífero que comprende:
 un sensor (230) para detectar ondas de pulso de volumen de un segmento de miembro durante un período de referencia y para detectar ondas de pulso de volumen del segmento de miembro durante un período de cambio
 60 después del estímulo en el volumen arterial;
 un procesador (104) acoplado al sensor para determinar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro detectadas durante el período de referencia (402) para determinar un volumen arterial de referencia del segmento de miembro, para determinar las amplitudes de las ondas de pulsos de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas del segmento de miembro detectadas durante un período de tiempo (406) después de que se ha
 65 aplicado un estímulo al mamífero para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de

miembro y para determinar el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro durante el período de tiempo después del estímulo en relación con el volumen arterial del miembro durante el período de referencia a partir de las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas al inicio y después del estímulo;

5 caracterizado porque el procesador calcula una amplitud de onda de pulso promedio durante el período de referencia, genera un ajuste de curva de amplitudes de onda de pulso durante el período después del estímulo, calcula un máximo de la curva ajustada, determina un tiempo entre el comienzo del período después del estímulo y el tiempo del máximo de la curva ajustada, y determina un cambio de amplitud relativa desde el inicio hasta el máximo de la curva ajustada, y determina un cambio relativo en el volumen arterial desde el cambio de amplitud relativa desde el inicio hasta el máximo de la curva ajustada y la amplitud de la onda de pulso promedio durante el período de referencia para determinar el cambio relativo en el volumen arterial del miembro, caracterizado porque además el procesador proporciona uno o más datos procesados como indicadores de rigidez arterial de un médico o investigador clínico, estos datos incluyen 1) cambio porcentual relativo en el volumen arterial de un segmento de miembro después de un estímulo; 2) cambio porcentual máximo relativo calculado en el radio de la arteria después del estímulo; 3) tiempo hasta el cambio máximo en el volumen arterial; 4) área bajo la curva; y 5) características de la onda del pulso.

11. El sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde (i) o (ii):
 20 (i) el procesador determina el cambio relativo en el volumen arterial incluye comparar las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen al inicio y después del estímulo,
 (ii) la onda de pulso del componente es un componente sistólico temprano y preferiblemente en donde el procesador determina el cambio relativo en el volumen arterial comparando las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen durante el período de referencia y las amplitudes máximas de los componentes sistólicos tempranos de las ondas de pulso de volumen después del estímulo.

12. El sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además (i) o (ii):
 30 (i) un manguito de presión acoplado al sensor y al procesador para aplicar una presión al segmento de miembro para ocluir una arteria en el segmento de miembro y para liberar dicha presión al segmento de miembro para permitir que el flujo sanguíneo en la arteria induzca el período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro en respuesta a una señal de control del procesador,
 (ii) un manguito de presión acoplado al sensor y al procesador para aplicar un estímulo al mamífero para inducir un período de cambio en el volumen arterial del segmento de miembro.

13. El sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un manguito de presión acoplado al sensor y al procesador para aplicar un estímulo al mamífero inflando a una presión superior a la sistólica para su aplicación en el segmento de miembro durante un período de tiempo suficiente para inducir un cambio en el volumen arterial del segmento de miembro después de liberar la presión de inflado del manguito, preferiblemente (i), (ii), (iii) o (iv):
 40 (i) el sistema de diagnóstico comprende además un sensor de oxígeno en sangre acoplado al procesador para monitorear el miembro distal al manguito para estandarizar un grado de isquemia del miembro entre una pluralidad de sujetos de prueba; y
 en donde el procesador cuantifica una cantidad de estímulo en un paciente en particular en respuesta al grado estandarizado de isquemia del miembro entre la pluralidad de sujetos de prueba,
 45 (ii) el sistema de diagnóstico comprende además un sensor Doppler acoplado al procesador para medir la velocidad del flujo sanguíneo a través de una arteria principal del cuerpo del miembro después de liberar la presión de inflado del manguito; y
 en donde el procesador evalúa la cantidad de estímulo entregado mediante el esfuerzo cortante a la arteria principal del cuerpo en función de la velocidad medida del flujo sanguíneo,
 50 (iii) en donde el procesador determina el cambio relativo en el volumen arterial del segmento de miembro con el uso de valores de presión de amplitud de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen, y los valores de velocidad sanguínea e hipoxemia,
 (iv) en donde el procesador controla el manguito para aplicar, en una serie, una presión externa al segmento de miembro a una presión arterial media del miembro, y controla el sensor para detectar las ondas de pulso de volumen del segmento de miembro durante el inicio y después del estímulo.

14. El sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el procesador controla el manguito para aplicar una presión externa al segmento de miembro a un nivel de presión que permite que el flujo sanguíneo a través de la arteria produzca dichas ondas de pulso de volumen en respuesta a la presión externa aplicada durante el inicio y después del estímulo, y preferiblemente en donde (i), (ii), (iii), (iv), (v) o (vi):
 60 (i) el procesador controla el manguito para aplicar la presión externa al segmento de miembro como una presión que varía gradualmente entre casi sistólica y casi diastólica, y en donde el procesador controla el sensor para detectar las ondas de pulso de volumen mientras la presión externa está entre sistólica y diastólica,
 (ii) el procesador controla el manguito para aplicar la presión externa al segmento de miembro a una presión casi sistólica, y reduce gradualmente la presión a casi diastólica,

- (iii) el procesador controla el manguito para aplicar presión externa al segmento de miembro a una presión casi diastólica, y aumenta gradualmente hasta la presión casi sistólica,
- (iv) el procesador controla el manguito para alternar la presión externa aplicada al segmento de miembro entre un nivel alto y un nivel bajo,
- 5 en donde el procesador determina las amplitudes de las ondas de pulso de los componentes de las ondas de pulso de volumen detectadas mientras la presión externa está en el nivel alto,
- (v) el nivel alto está cerca de la presión arterial media y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa,
- (vi) el nivel alto está por debajo de la presión diastólica y el nivel bajo está por debajo de la presión venosa.
- 10 15. El sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la onda de pulso del componente es un componente sistólico temprano y en donde (i) o (ii):
- (i) el procesador determina la aparición de un punto de inflexión en la onda de pulso de volumen, determina un tiempo de aparición del punto de inflexión, determina un valor de presión en la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo, determina un valor de presión al principio de la onda de pulso de volumen, y evalúa la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presiones para determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen,
- 15 la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presiones para determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen,
- (ii) el procesador calcula la cuarta derivada de la onda de pulso de volumen detectada, determina un tiempo en el que la cuarta derivada alcanza un tercer cruce por cero, determina un valor de presión sobre la onda de pulso de volumen detectada en dicho tiempo, determina un valor de presión al principio de la onda de pulso de volumen, y evalúa la amplitud del componente sistólico temprano de la onda de pulso de volumen como la diferencia entre dichos valores de presión para determinar la amplitud del componente sistólico temprano de una onda de pulso de volumen, y preferiblemente en donde el procesador determina un mínimo de la onda de pulso correspondiente a la diástole del corazón del mamífero para determinar el valor de presión al comienzo de la onda de pulso de volumen.
- 20
- 25
16. El sistema de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde (i), (ii) o (iii):
- (i) el procesador determina una amplitud de onda de pulso promedio para cada ciclo de inflado/desinflado de una pluralidad de ciclos de inflado/desinflado durante el período de referencia, y calcula una amplitud de onda de pulso promedio durante el inicio a partir de las amplitudes de onda de pulso promedio de la pluralidad de ciclos de inflado/desinflado para calcular una amplitud de onda de pulso promedio durante el inicio,
- 30 (ii) el procesador genera una función polinomial de cuarto orden para ajustar las amplitudes de la onda del pulso después del estímulo para generar un ajuste de curva de las amplitudes de la onda del pulso,
- (iii) el procesador integra un área bajo la curva ajustada desde un período de tiempo desde el final del estímulo hasta un tiempo en el que la amplitud medida vuelve a una amplitud de referencia para determinar el cambio relativo en el volumen arterial del miembro.
- 35

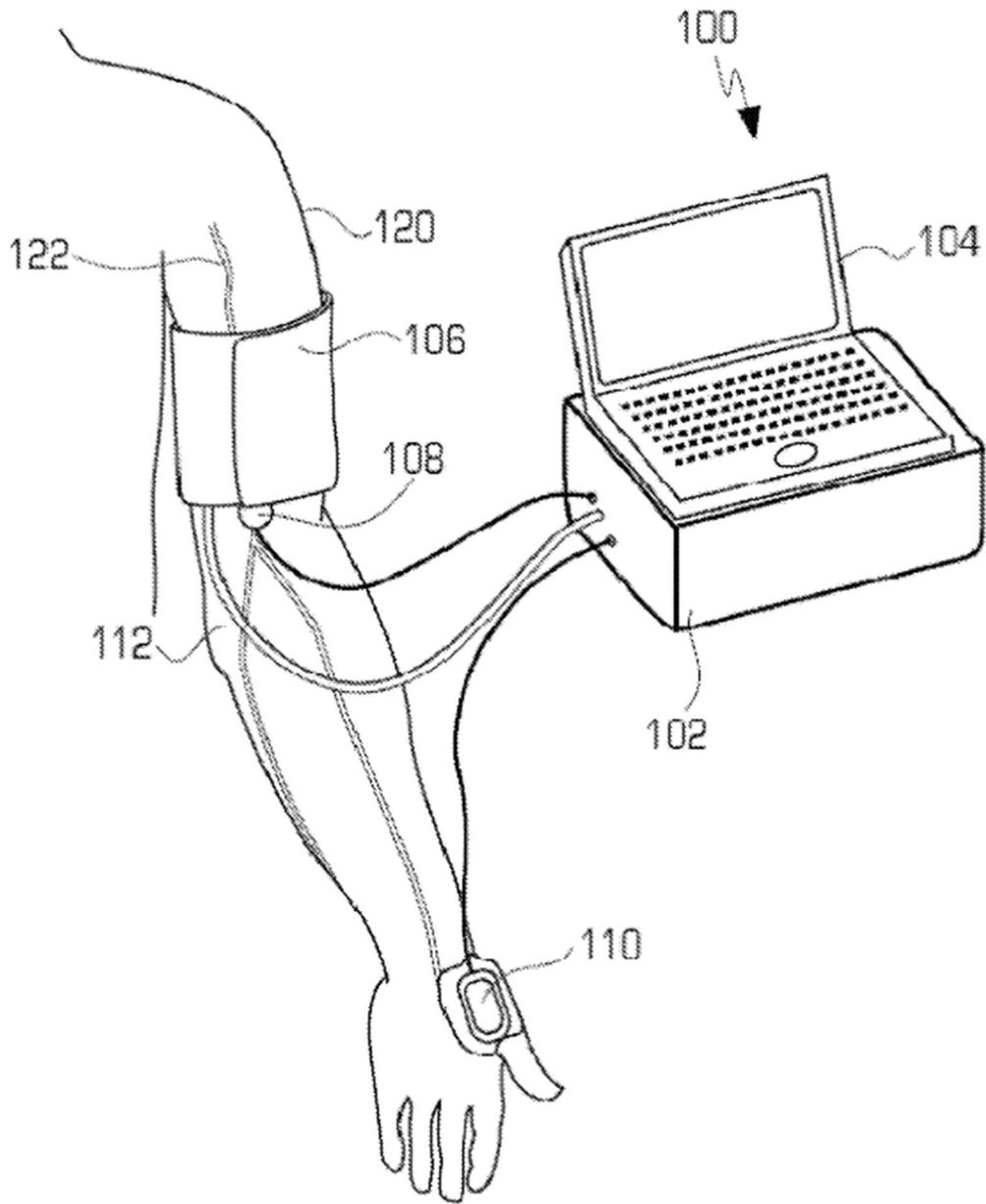


Figura 1

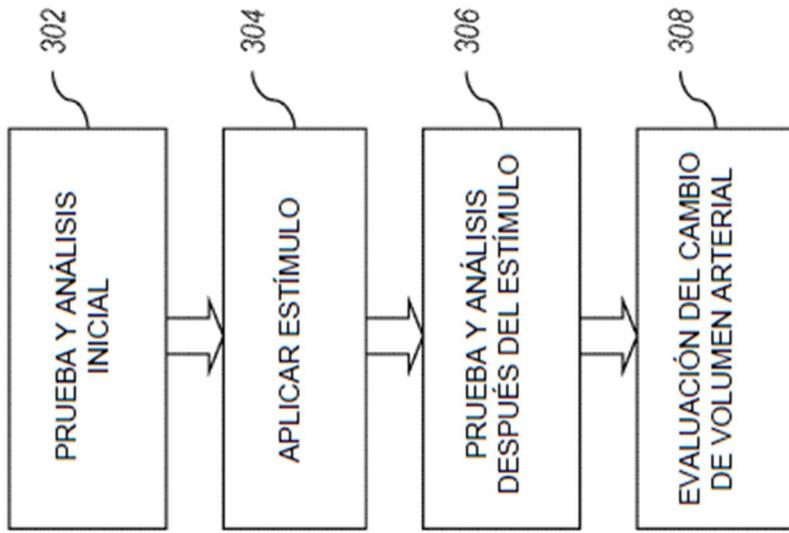


Figura 3

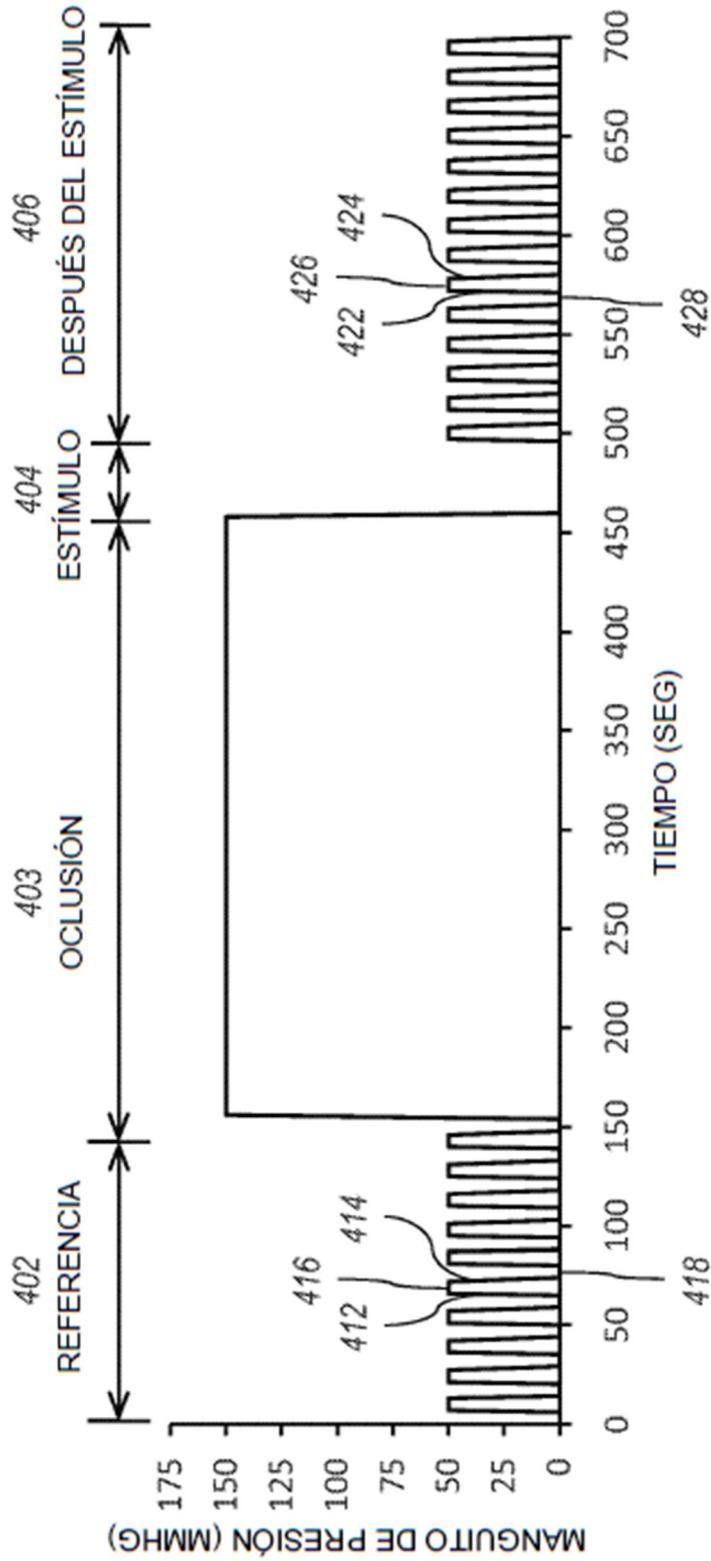


Figura 4

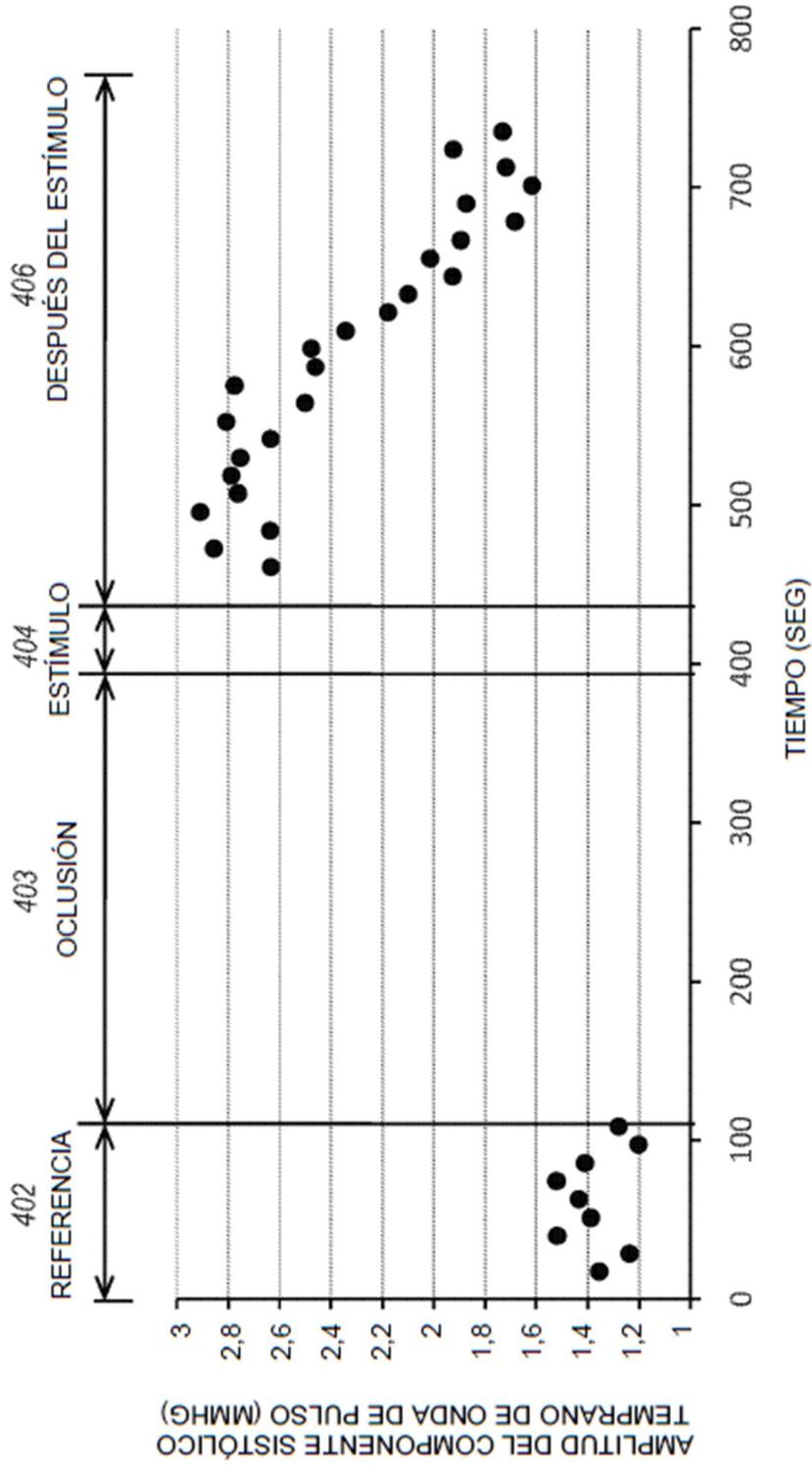


Figura 5

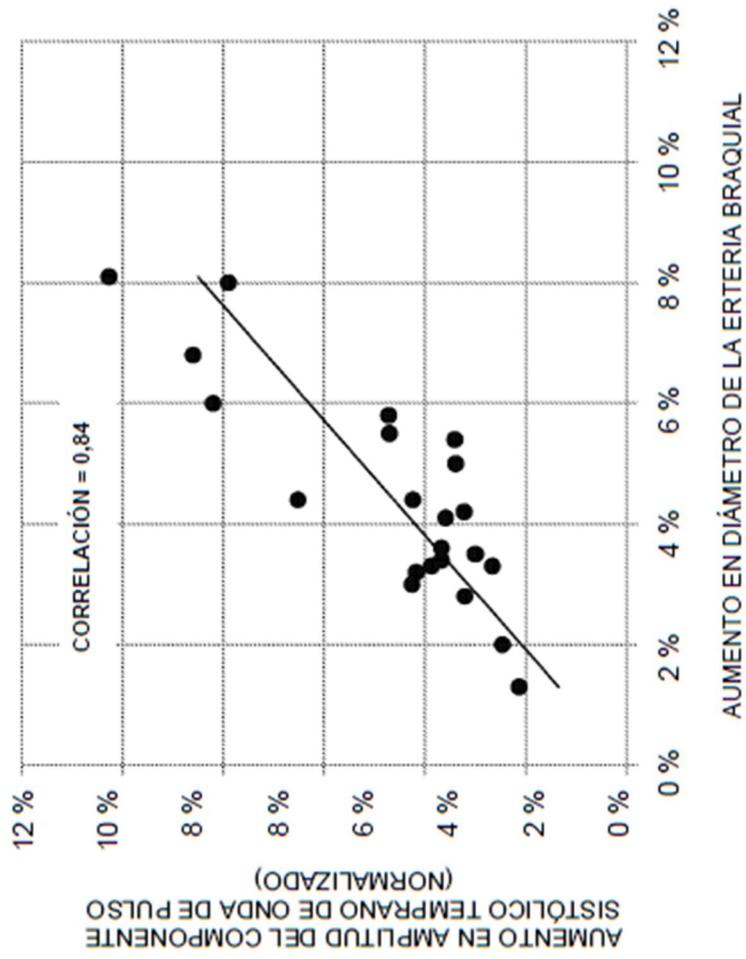


Figura 6

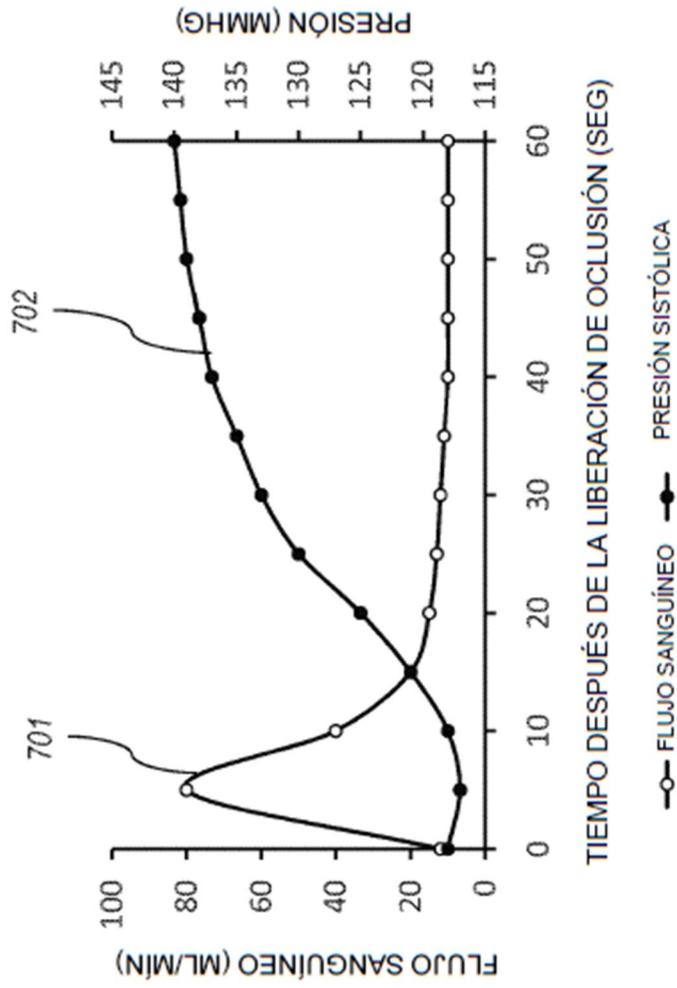


Figura 7

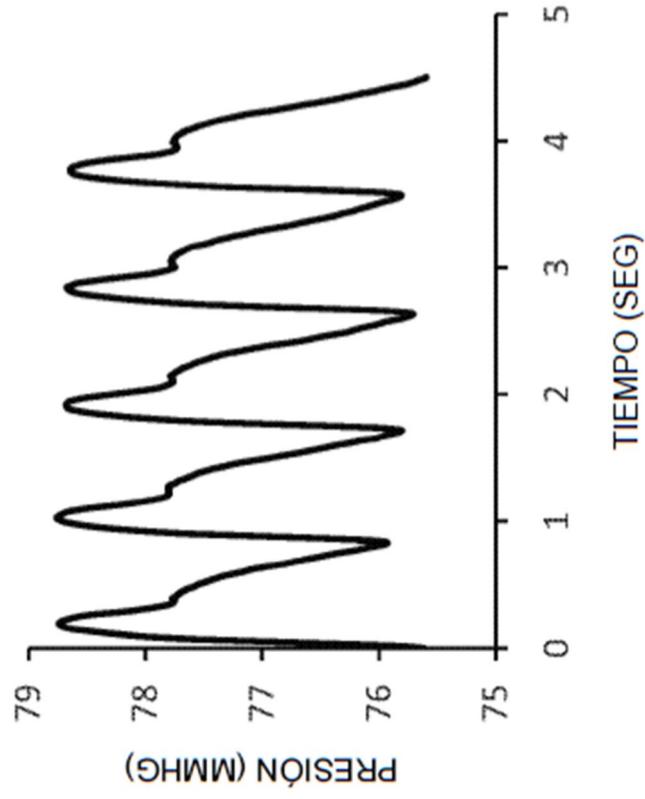


Figura 8b

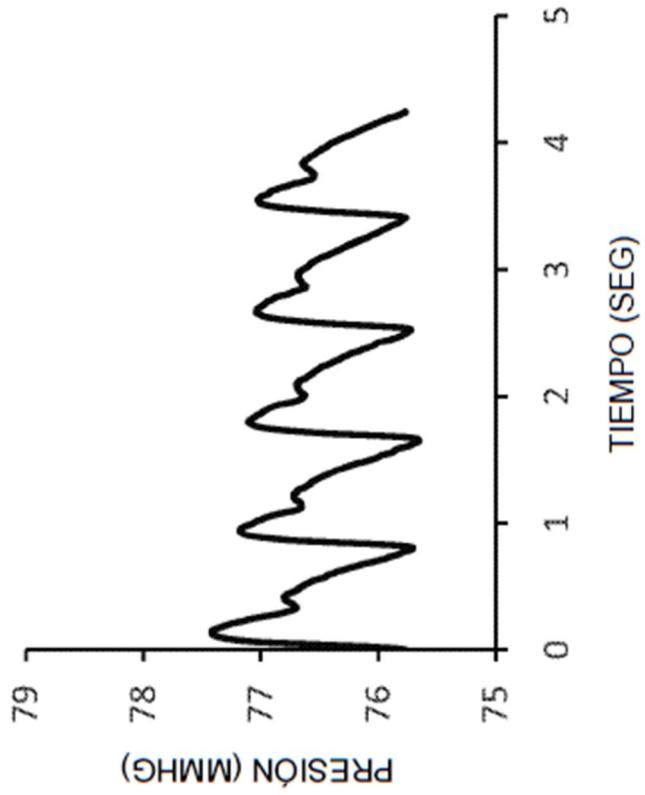


Figura 8a

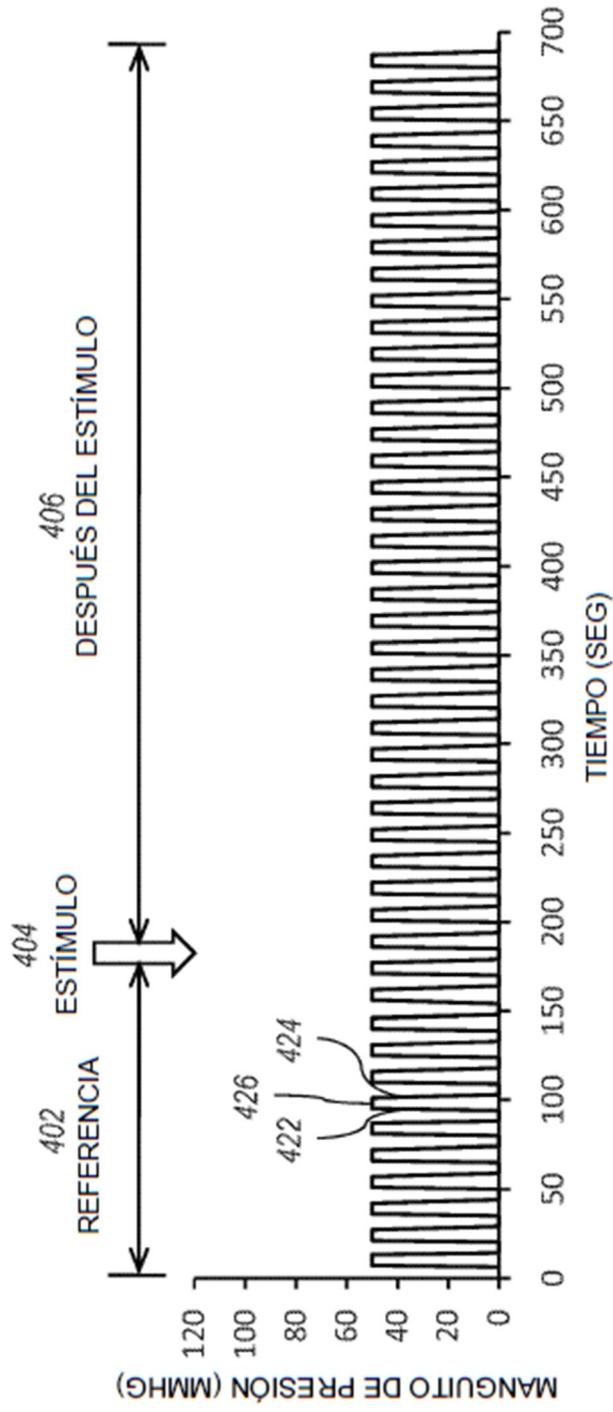


Figura 9

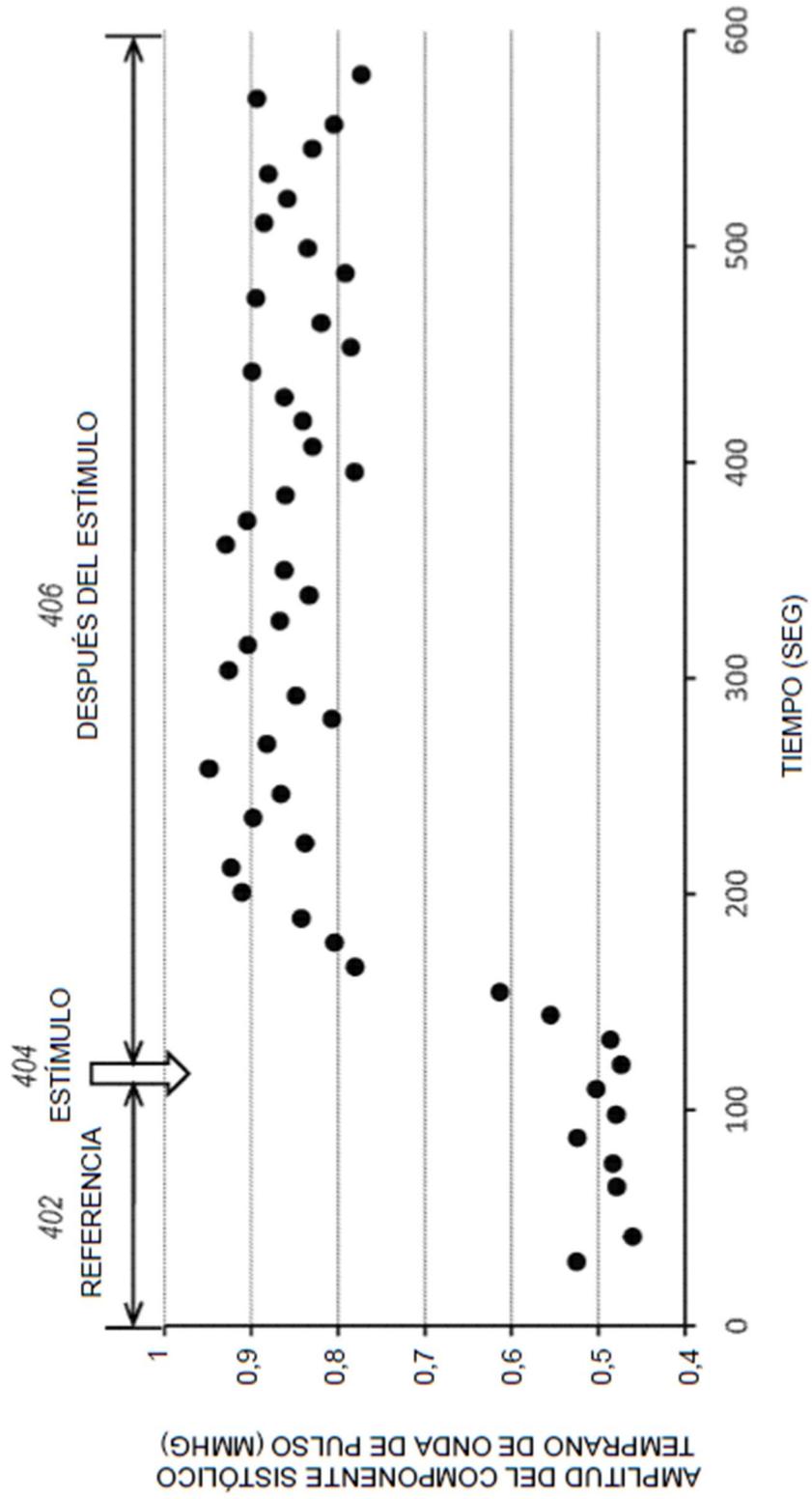


Figura 10

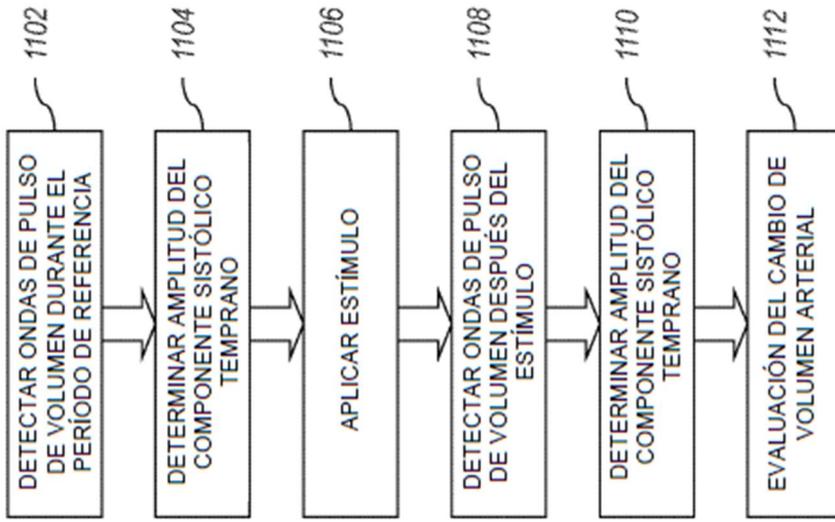


Figura 11

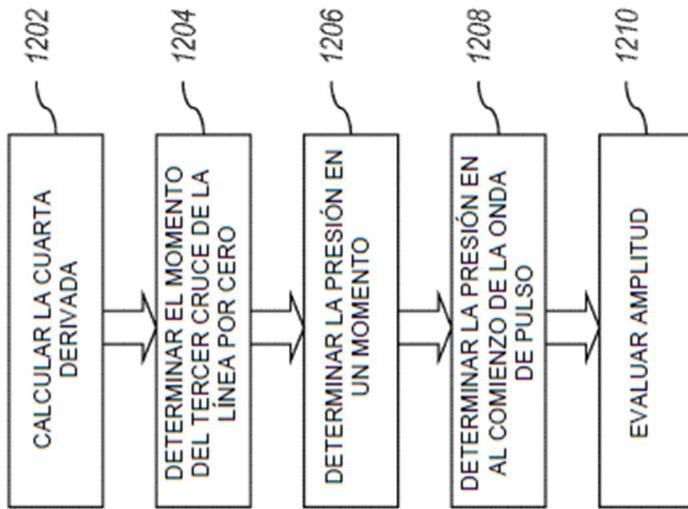


Figura 12

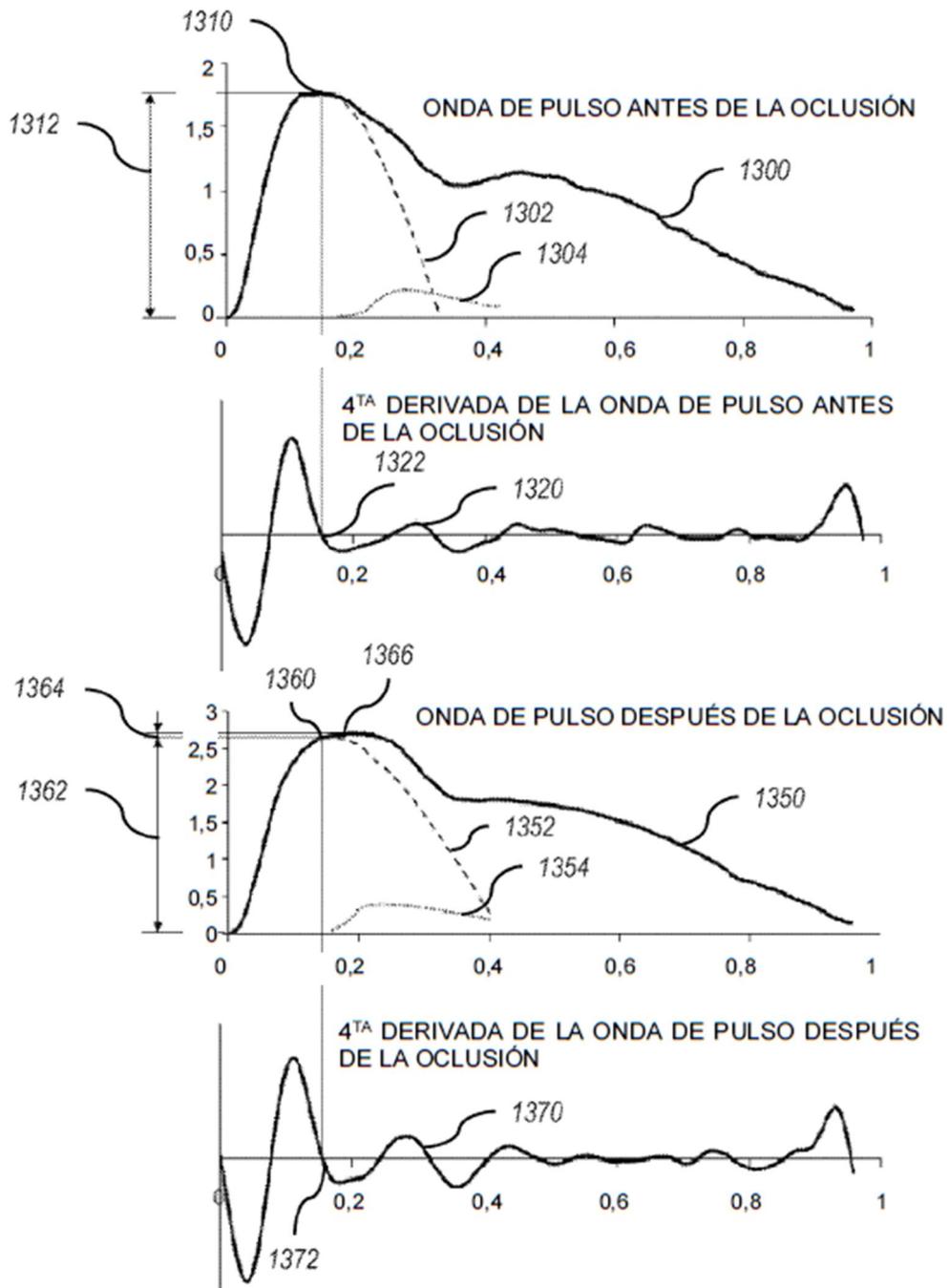


Figura 13

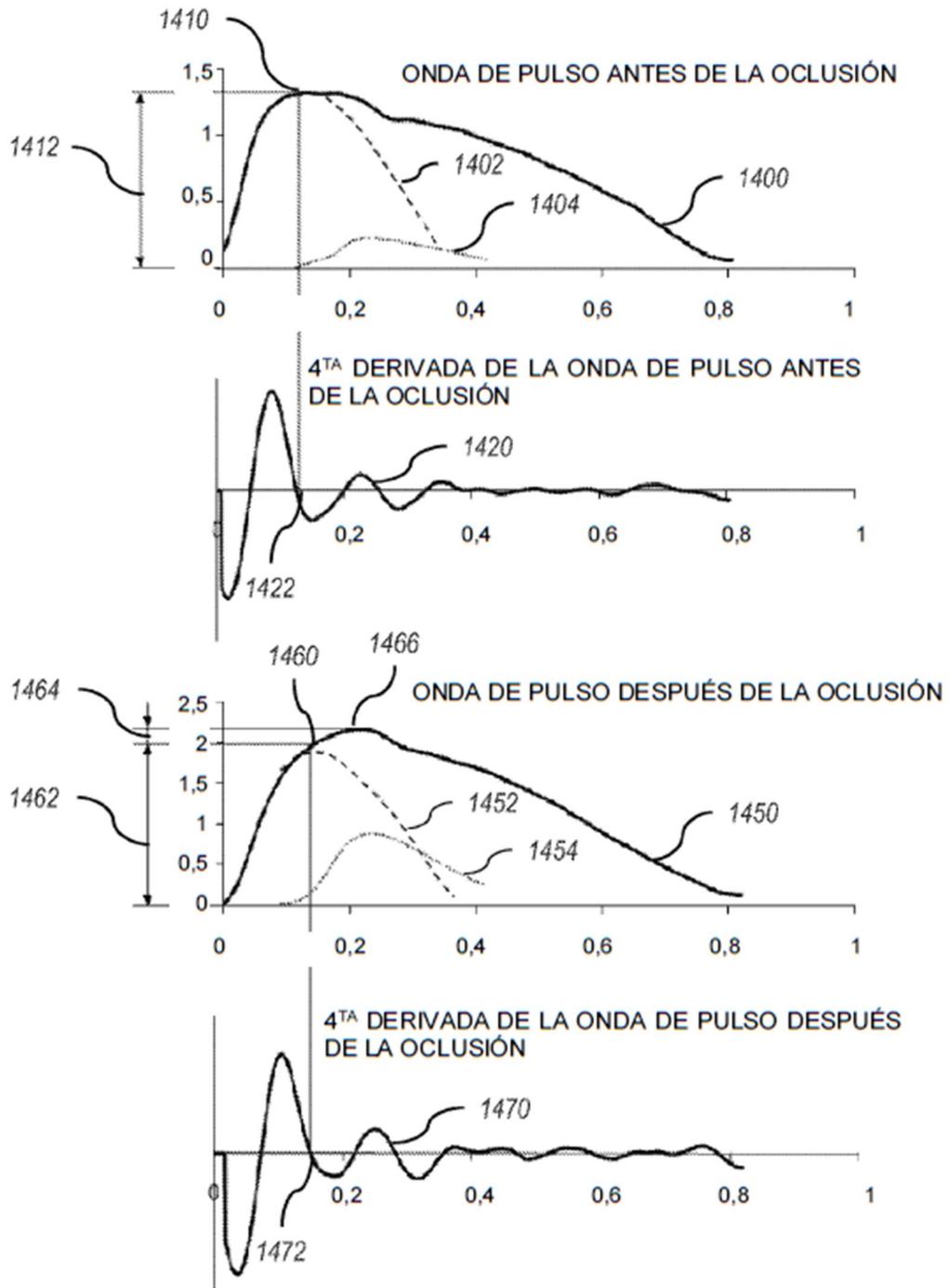


Figura 14

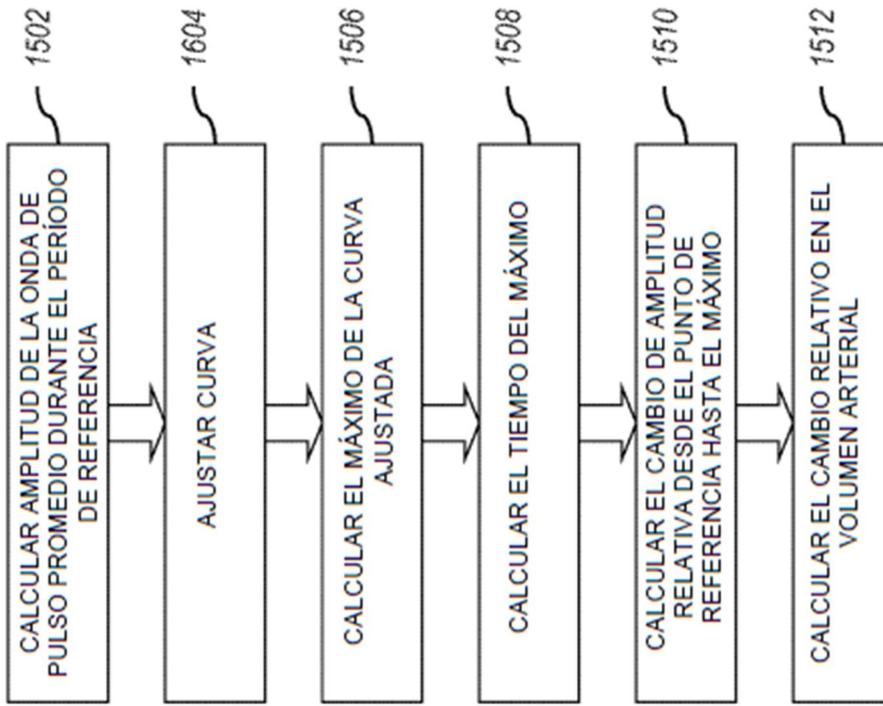


Figura 15