



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 218**

51 Int. Cl.:  
**A61B 5/053** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804141 .2**

96 Fecha de presentación : **21.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1765159**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Método y dispositivo para determinar el estado de hidratación y/o de nutrición de un paciente.**

30 Prioridad: **29.06.2004 WO PCT/EP2004/00702**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.06.2011**

73 Titular/es:  
**Fresenius Medical Care Deutschland GmbH  
Else-Kroner-Strasse 1  
61346 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es: **Chamney, Paul y  
Wabel, Peter**

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 362 218 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

[0001]La invención se refiere al campo de supervisión del estado de hidratación y /o de nutrición de un paciente.

[0002]Los riñones llevan a cabo varias funciones para mantener la salud de un cuerpo humano. Primero, controlan el equilibrio de fluidos separando cualquier exceso de fluido del volumen de sangre del paciente. Segundo, sirven para purificar la sangre de cualquier sustancia de desecho como la urea o la creatinina. Por último y no menos importante, también controlan el nivel de ciertas sustancias en la sangre como electrolitos con el fin de asegurar un nivel de concentración saludable y necesario.

[0003] En caso de fallo renal el fluido ingerido se acumula en los tejidos corporales y el sistema vascular causando estrés incrementado en el sistema circulatorio. Este exceso de fluido tiene que eliminarse durante un tratamiento de diálisis por ultrafiltrado de la sangre. Si se elimina insuficiente fluido las consecuencias a largo plazo pueden ser graves, llevando a alta presión sanguínea y fallo cardiaco. El fallo cardiaco por si mismo es mucho más probable que ocurra en los pacientes de diálisis y se piensa que los estados de sobrecarga de fluido son unos de los mayores factores contribuyentes. La eliminación de demasiado fluido es también peligroso ya que el paciente diálisis se deshidrata y esta lleva invariablemente a hipotensión.

[0004] El peso seco (por simplicidad las palabras "peso" y "masa" se usarán de forma sinónima a lo largo de este documento de solicitud de patente- lo que también es una practica usual en el campo medico ) define el peso de un paciente que sería logrado si los riñones estuvieran trabajando normalmente. En otras palabras esto supone el peso objetivo óptimo (o estado de fluido) que debería ser logrado con el fin de minimizar el riesgo cardiovascular. El peso seco siempre ha sido un problema elusivo en la rutina de la práctica clínica debido a falta de métodos cuantitativos para su valoración. Actualmente, el problema del peso seco se trata utilizando indicadores indirectos como p.ej. la presión sanguínea, investigaciones ecocardiográficas e información subjetiva como los rayos X. Además, ha sido particularmente difícil definir un conjunto de condiciones que sean aceptadas universalmente como el estándar de peso seco .

[0005] Un método prometedor para conocer el estado del fluido de un paciente implica el uso de mediciones de bioimpedancia. Se aplica una pequeña corriente alterna a dos o más electrodos que son unidos a un paciente y se mide la correspondiente de diferencia de potencial eléctrico. Los diversos compartimentos de fluido de un cuerpo humano contribuyen de forma diferente a las señales medidas. El uso de frecuencias múltiples permite determinar el agua en el volumen intracelular (ICV) y el volumen extracelular (ECV). Un ejemplo de tal dispositivo es descrito en la solicitud de patente internacional WO 92/19153. Sin embargo, este documento no revela un método en lo que se refiere a cómo el peso seco del paciente particular puede ser derivado.

[0006] La patente US 5,449,000 describe un sistema de bioimpedancia también utilizando frecuencias múltiples para determinar la masa de agua en el ECV y ECV. Además ciertos datos dependientes de la población se toman para utilizar y elegir las llamadas fórmulas de predicción de población. La composición del cuerpo es luego analizada utilizando estas fórmulas y con la ayuda de señales de bioimpedancia segmental.

[0007] La solicitud de patente internacional WO 02/36004 A1 describe un método y un dispositivo para derivar el peso seco de un paciente con fallo renal utilizando un dispositivo de bioimpedancia extrapolando un exceso de volumen de agua en el volumen extracelular a una condición en la que no habría fallo renal. Por un procedimiento similar se puede derivar un término de corrección de masa que tenga en cuenta desviaciones dentro de seres humanos saludables y atribuirse a ciertos tejidos.

[0008]La solicitud de patente internacional WO 03/053239 A1 revela un modelo compartimental que trata la variación en los seres humanos saludables en ciertos compartimentos corporales con el fin de separar mejor un volumen de mala hidratación y otros componentes de tejido en particular con la ayuda de mediciones de bioimpedancia. Con tal dispositivo puede también ser obtenida información sobre el estado de nutrición de un paciente.

[0009] La patente US 6, 615,077 describe un enfoque para supervisar un tratamiento de diálisis por un dispositivo de bioimpedancia con el fin de correlacionar las señales con el progreso del tratamiento.

[0010] A la vista de la técnica anterior, hay una necesidad para un método simple que requiera solamente pocos parámetros fundamentales y que no obstante proporcione resultados fiables del estado de la hidratación, nutrición y entrenamiento de un paciente a la vez. Es un objeto de esta invención de proporcionar tal método.

[0011] El problema de la invención se soluciona con un método según la reivindicación 1, es decir por un método para determinar al menos uno de un componente de mala hidratación, un componente de tejido adiposo y un componente de tejido magro de un paciente que comprende las etapas de determinación de propiedades químicas o físicas del paciente y derivar el al menos un componente en base a las propiedades químicas o físicas del paciente determinadas y valores previamente determinados de una fracción de masa o volumen de agua en tejido magro y una fracción de masa o volumen de agua en tejido adiposo.

[0012] La invención se basa en la observación de que un modelo dividiendo el cuerpo de un paciente en un compartimento de tejido magro, un compartimento de tejido adiposo y un compartimento de mala hidratación es ya adecuada para minimizar el numero de parámetros implicados y para proporcionar todavía resultados fiables. Los inventores reconocieron

5 después que es suficiente establecer valores para una fracción de masa o volumen de agua para el tejido magro por una parte y para el tejido adiposo por otra parte. Para aplicar este modelo estas fracciones pueden ser tomadas como valores fijos independientes del paciente y del método que se le aplica. Según el concepto de la invención es, aparte del compartimiento de mala-hidratación de agua, principalmente la mezcla individual de estos dos tipos de tejidos lo que contribuye a la distribución diferencial de agua dentro del paciente de forma que es suficiente considerar explícitamente estos dos tipos de tejidos para este aspecto.

10 [0013] En el marco de la invención se considera que el tejido adiposo consiste de células grasas o adipocitos suspendidos en fluido extra-celular. Los adipocitos en sí mismos consisten de manera preponderante de lípidos o grasa y una pequeña cantidad de fluido intracelular. El tejido adiposo no debería por consiguiente ser confundido con grasa aunque estén relacionados. La grasa es simplemente el lípido puro mientras el tejido adiposo es una mezcla de grasa y agua. Este fluido extracelular no es por consiguiente un fluido libre y debe ser tomado en cuenta cuando se calcula el exceso de fluido de un paciente.

15 [0014] En la técnica anterior se ha conocido modelos de dos compartimentos que dividen el cuerpo humano en una masa libre de grasa y un compartimiento de masa grasa (e.g : K.J.Ellis , “Human Body Composition: in vivo Methods”, Physiological Reviews 80, 649 (2000)). En tal modelo el compartimiento de masa grasa solamente consiste en grasa o lípidos mientras que el resto del cuerpo, incluyendo el agua, es globalizado en los compartimientos de masa libre de grasa. Esto es diferente de la presente invención que distingue entre tejido adiposo – incluyendo un componente de agua no enmascarado- por un lado y un tejido magro por otro lado. Aunque el compartimiento de tejido magro es –aparte del compartimiento de mala hidratación- otra vez definido como el “resto” de la masa corporal, los dos tejidos se distinguen además por sus diferentes fracciones de agua.

20 [0015] Es también un objeto de la invención proporcionar un dispositivo para una valoración de comportamientos del cuerpo no-invasiva, precisa y simple de utilizar. La invención por ello también concierne a un dispositivo según la reivindicación 9 para llevar a cabo el método según la invención, i.e un dispositivo comprendiendo y una unidad de medición y/o entrada configurada para facilitar valores de propiedades físicas o químicas a determinar para el paciente, una unidad de evaluación configurada para derivar al menos un componente de un componente de mala hidratación, un componente de tejido adiposo, y un componente de tejido magro en base a una fracción de agua en el tejido magro y una fracción de masa o volumen de agua en el tejido adiposo, y un enlace de comunicación entre la unidad de medición y/o entrada y la unidad de evaluación.

25 [0016] En una realización preferida la unidad de evaluación es también configurada para controlar la unidad de medición y/o entrada y para determinar al menos una de las propiedades químicas o físicas del paciente.

30 [0017] En una realización más preferida la unidad de evaluación es una unidad de microprocesador que a su vez incluye una unidad de almacenamiento de programa de microprocesador, donde en la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador se almacena un programa para derivar el al menos un componente en base a las propiedades físicas y químicas del paciente y valores previamente determinados de una fracción de masa o volumen de agua en el tejido magro o valores de masa y una fracción de volumen o masa de agua en el tejido adiposo.

35 [0018] También constituye una parte de la invención un producto de programa de ordenador según la reivindicación 18 que comprende un medio de almacenamiento en el cual es almacenado un programa de ordenador el cual debe ser almacenado en un dispositivo según la invención para llevar a cabo el método según la invención donde la unidad de evaluación comprende una unidad de almacenamiento de microprocesador.

40 [0019] Varias realizaciones adicionales de la invención son sujetos de las reivindicaciones dependientes.

[0020] Para una mejor comprensión de la invención, serán descritos ejemplos no-restrictivos con referencia a los dibujos acompañantes en los cuales;

45 Fig . 1 a muestra una ilustración esquemática de los tres componentes del cuerpo de un paciente representando la masa de mala hidratación M EX, la masa de tejido magro M LT y la masa de tejido adiposo M AT,

Fig. 1b. muestra una ilustración esquemática de los tres componentes de un cuerpo de un paciente según la figura 1a (lado derecho) en relación con componentes de masa como se derivan por absorciometría dual rayos-x (DXA) (lado izquierdo),

Fig.2 muestra una compilación de valores del ejemplo de los varios parámetros requeridos en los ejemplos de realizaciones de la invención para el cálculo de los componentes de masa del cuerpo.

50 Fig.3 muestra esquemáticamente una realización de un dispositivo para la valoración de una composición del cuerpo de un paciente según la presente invención, y

Fig. 4 muestra una disposición de electrodo de bioimpedancia para mediciones de bioimpedancia del cuerpo entero (lado izquierdo) y una disposición de electrodo de bioimpedancia para mediciones segmentales de bioimpedancia del cuerpo (lado derecho).

[0021] Como ilustrado en la figura 1a el cuerpo de un paciente puede ser dividido en tres componentes: un fluido en exceso o componente de deficiente hidratación con masa  $M_{EX}$ , un componente de tejido magro con masa  $M_{LT}$  y un componente de tejido adiposo con masa  $M_{AT}$ . Para los tres componentes el agua extracelular (ECW) y el agua intracelular (ICW) junto con otras contribuciones (minerales, proteínas, lípidos etc.) también son mostrados en la Fig.1a. El exceso de fluido  $M_{EX}$  que principalmente se acumula en el espacio ECV es un indicador del estado de mala hidratación del paciente. En un sujeto saludable  $M_{EX}$  iría desapareciendo.  $M_{EX}$  puede también tener un valor negativo indicando un estado de hidratación donde el paciente está demasiado hidratado.

[0022] Los tejidos magro y adiposo se distinguen en el marco de esta aplicación por sus contenidos de agua. La masa del tejido magro  $M_{LT}$  incluye huesos, órganos (incluyendo sangre) y músculos, pero no lípidos. Modelos más sofisticados podrían ser considerados incluyendo la influencia de hueso o de otros tejidos, pero para el presente objetivo tales refinamientos se desprecian. El tejido adiposo de masa  $M_{AT}$ , por otra parte, se supone que es ampliamente componente de lípidos y agua en la forma de células de grasa o adipocitos.

[0023] Según el concepto de la invención es necesario distinguir entre la fracción de masa  $\Lambda_{LT}$  de agua en el tejido magro como un primer tejido y la fracción de masa correspondiente  $\Lambda_{AT}$  de agua en el tejido adiposo como un segundo tejido:

$$\Lambda_{LT} \equiv \frac{D \cdot (ECW_{LT} + ICW_{LT})}{M_{LT}} \quad (1),$$

$$\Lambda_{AT} \equiv \frac{D \cdot (ECW_{AT} + ICW_{AT})}{M_{AT}} \quad (2),$$

donde D es la densidad de agua ( $D= 0.99823$  kg/litro a  $36$  °C; para el presente objetivo una densidad de valor única es considerada suficiente, sin embargo pequeñas variaciones debido a solutos en los diferentes compartimentos de agua pueden ser incorporadas),  $ECW_{LT}$  y  $ICW_{LT}$  son los volúmenes de agua extracelular e intracelular en el tejido magro, el último teniendo la masa total  $M_{LT}$ , y  $ECW_{AT}$  y  $ICW_{AT}$  son los volúmenes de agua extracelular e intracelular en el tejido adiposo, el último teniendo la masa total  $M_{AT}$ . Las ecuaciones. (1) y (2) también pueden ser por supuesto escritas en términos de fracciones por volumen de tejido, como volumen por masa o como masa por volumen sin alejarse del concepto de la invención. Es solamente importante que la contribución de agua al tejido magro por una parte y al tejido adiposo por otra parte sean consideradas de forma diferente.

[0024] Las fracciones  $\Lambda_{LT}$  y  $\Lambda_{AT}$  cada una tiene una contribución  $\Lambda_{ECW}$  desde el agua extracelular y una contribución  $\Lambda_{ICW}$  del agua intracelular:

$$\Lambda_{ECW,LT} \equiv \frac{D \cdot ECW_{LT}}{M_{LT}} \quad (3),$$

$$\Lambda_{ICW,LT} \equiv \frac{D \cdot ICW_{LT}}{M_{LT}} \quad (4),$$

$$\Lambda_{ECW,AT} \equiv \frac{D \cdot ECW_{AT}}{M_{AT}} \quad (5),$$

$$\Lambda_{ICW,AT} \equiv \frac{D \cdot ICW_{AT}}{M_{AT}} \quad (6).$$

[0025] Según el concepto de la presente invención, es suficiente determinar previamente al menos valores para las fracciones de masa  $\Lambda_{LT}$  y  $\Lambda_{AT}$ . En realizaciones más refinadas de la invención son utilizadas las fracciones de masa como definidas por alguna o todas las Ecs. (3) a (6). Para determinar tales valores varios métodos experimentales pueden ser empleados. Una vez establecidos estos valores, como se demostrará más adelante, puede utilizarse un conjunto de ecuaciones bastantes sencillas para una aplicación rutinaria que también pueden ser empleadas junto con métodos experimentales menos sofisticados pero que todavía conducen a resultados precisos y fiables para las masas de los tres componentes del cuerpo  $M_{EX}$ ,  $M_{LT}$ , y  $M_{AT}$ .

[0026] Utilizando absorciometría dual de rayos X (DXA) o experimentos de dilución como datos de referencia es posible derivar las fracciones de masa de agua extracelular e intracelular independientemente para los componentes de masas de tejido magro y de tejido adiposo. Se provee una buena revisión de tal método y otros en dicho artículo de K.J.Ellis.

[0027] En DXA se compara la atenuación de dos fotones de rayos X que tienen diferentes energías de fotón. Como resultado, es posible distinguir entre masa de grasa  $M_{LIPID}$ , masa de tejido magro  $M_{LT,DXA}$  según DXA y la masa  $M_{TBMC}$  total de contenido de mineral de hueso de un paciente. La relación de estos componentes de masa a los componentes como se usan en la invención es mostrada en la Fig. 1b. Es importante apuntar que la masa de grasa  $M_{LIPID}$  representa solamente los lípidos adiposos de los tejidos adiposos, pero no el agua adiposa. Además, la masa  $M_{LT}$  del tejido magro incluye partes de la masa de tejido magro  $M_{LT,DXA}$  según el DXA y la masa  $M_{TBMC}$  total de contenido de mineral del hueso.

[0028] Con la ayuda de experimentos de dilución como método de referencia adicional ciertos compartimentos de un cuerpo puede ser investigados seleccionando sustancias trazadoras apropiadas que simplemente se diluyen en el compartimento elegido. Ejemplos típicos son los volúmenes ECW, ICW o los de agua total del cuerpo (TBW).

[0029] Tomando los datos de referencia de tales experimentos las fracciones de masa de Ecs. (1) a (6) pueden ser derivadas por optimización y también por métodos analíticos en un esfuerzo de trazar el mapa de los datos observados tan a fondo como sea posible para tantos individuos como sea posible. Un ejemplo de resultado de tal procedimiento es compilado en Fig.2.

[0030] Una vez que al menos una de las fracciones  $\Lambda_{LT}$ ,  $\Lambda_{ECW,LT}$  o  $\Lambda_{ICW,LT}$  del componente de masa de tejido magro y al menos una de las fracciones de masa del agua  $\Lambda_{LT}$ ,  $\Lambda_{ECW,LT}$  o  $\Lambda_{ICW,LT}$  del componente de masa de tejido adiposo han sido previamente determinadas es ahora posible derivar viceversa al menos una de las masas de la mala hidratación  $M_{EX}$ , la masa de tejido magro de masa  $M_{LT}$  y la masa de tejido adiposo de  $M_{AT}$  de datos de medición experimental rutinaria de propiedades físicas o químicas del paciente sin tener que utilizar todos los métodos experimentales que se aplicaron para obtener los datos de referencia. Dependiendo del tipo de propiedades químicas o físicas que han de ser determinadas por las mediciones de rutina, varios modos de la invención son posibles. Antes de explicar en detalle un dispositivo ejemplar según la invención, se describen cinco ejemplos para tales métodos según la invención:

**Ejemplo 1**

[0031] Propiedades químicas o físicas del paciente a determinar:

ECW : volumen total de agua extracelular del paciente

ICW : volumen total de agua intracelular del paciente,

M : Masa total del cuerpo del paciente.

[0032] Cada de estas propiedades pueden ser separadas en contribuciones desde los tres componentes:

$$ECW = ECW_{EX} + ECW_{LT} + ECW_{AT} \tag{7},$$

$$ICW = ICW_{LT} + ICW_{AT} \tag{8},$$

$$M = M_{LT} + M_{AT} + M_{EX} \tag{9}.$$

[0033] Utilizando las Ecs. (3) a (6), las Ecs. (7) a (9) pueden ser resueltas para las masas de los tres componentes:

$$M_{EX} = \frac{D \cdot ECW - M \cdot (\Lambda_{ECW,AT} + k_1 \Lambda_{ICW,AT}) + k_1 D \cdot ICW}{(1 - \Lambda_{ECW,AT} - k_1 \Lambda_{ICW,AT})}$$

donde

$$k_1 = \frac{\Lambda_{ECW,AT} - \Lambda_{ECW,LT}}{\Lambda_{ICW,LT} - \Lambda_{ICW,AT}} \quad (11),$$

$$M_{LT} = \frac{D \cdot ICW - (M - M_{EX}) \cdot \Lambda_{ICW,AT}}{(\Lambda_{ICW,LT} - \Lambda_{ICW,AT})} \quad (12)$$

y

$$M_{AT} = M - M_{LT} - M_{EX} \quad (13).$$

### Ejemplo 2

5 [0034] Propiedades químicas o físicas del paciente a determinar:

TBW : volumen total de agua del cuerpo del paciente

$M_{TBMC}$ : masa de contenido total de mineral de hueso del paciente

M : masa total del cuerpo del paciente

[0035] El agua total del cuerpo TBW puede ser separada en tres partes que se originan desde los tres componentes

10 
$$TBW = \frac{1}{D} (\Lambda_{LT} \cdot M_{LT} + \Lambda_{AT} \cdot M_{AT} + M_{EX}) \quad (14).$$

[0036] La masa del tejido magro  $M_{LT}$  se separa en este ejemplo en su fracción de agua y una fracción de resto  $M_{Min+Pro}$  principalmente atribuyendo para minerales y proteínas:

$$M_{LT} = \Lambda_{LT} \cdot M_{LT} + M_{Min+Pro} \quad (15).$$

15 [0037] Tomando  $K_{TBMC}$  como la participación de la masa  $M_{TBMC}$  total de contenido de mineral del hueso de  $M_{Min+Pro}$  uno tiene:

$$M_{TBMC} = k_{TBMC} \cdot M_{Min+Pro} \quad (16)$$

donde un valor típico de  $K_{TBMC}$  es 0.2074. Junto con la Ec. (9) de equilibrio de masa el conjunto de Ecs. (14) a (16) puede ser resuelto para las tres masas de componentes:

$$M_{EX} = \frac{D \cdot TBW - \frac{M_{TBMC}}{k_{TBMC}(1 - \Lambda_{AT})} (\Lambda_{LT} - \Lambda_{AT}) - \Lambda_{AT} \cdot M}{(1 - \Lambda_{AT})} \quad (17),$$

$$M_{LT} = \frac{M_{TBMC}}{k_{TBMC}(1 - \Lambda_{LT})} \quad (18)$$

y  $M_{AT}$  es obtenida utilizando Ec. (13).

**Ejemplo 3**

[0038] Propiedades químicas o físicas del paciente a ser determinadas:

- 5 TBW : volumen total de agua del cuerpo del paciente
- $M_{LIPID}$ : masa de lípido del paciente
- M : masa total del cuerpo del paciente

[0039] La masa de agua de hidratación deficiente puede ser expresada como

$$M_{EX} = D(TBW - TW_{LT} - TW_{AT}) \quad (19),$$

- 10 donde  $TW_{LT}$  es la suma de los volúmenes de agua extra- e intracelular en el tejido magro y  $TW_{AT}$  es la suma de los volúmenes de agua extra e intracelular en el tejido adiposo. La masa  $M_{LIPID}$  de lípido del paciente es la masa  $M_{AT}$  del tejido adiposo sin la masa de agua en el tejido adiposo:

$$M_{LIPID} = M_{AT} - D \cdot TW_{AT} = M_{AT}(1 - \Lambda_{AT}) \quad (20).$$

- 15 [0040] Insertando las Ecs. (13) y (20) en Ec. (19) haciendo uso de Ecs. (1) y (2) y resolviendo la masa de agua de hidratación deficiente  $M_{EX}$  uno obtiene:

$$M_{EX} = \frac{D \cdot TBW - \Lambda_{LT}M + \frac{M_{LIPID}}{1 - \Lambda_{AT}} (\Lambda_{LT} - \Lambda_{AT})}{(1 - \Lambda_{LT})} \quad (21).$$

[0041]  $M_{AT}$  puede ser calculada resolviendo Ec. (20) y  $M_{LT}$  resolviendo Ec. (9):

$$M_{AT} = \frac{M_{LIPID}}{(1 - \Lambda_{AT})} \quad (22)$$

$$M_{LT} = M - M_{AT} - M_{EX} \quad (23).$$

y

**Ejemplo 4**

[0042] Propiedades químicas o físicas del paciente a determinar:

ECW : volumen total del agua extracelular del paciente

5  $M_{LIPID}$ : masa de lípido del paciente.

M, masa total del cuerpo del paciente.

[0043] La masa de agua de hidratación deficiente puede ser expresada como

$$M_{EX} = D(ECW - ECW_{LT} - ECW_{AT}) \quad (24),$$

10 donde los parámetros son como se define en el Ejemplo 1. Insertando Ecs. (13) y (22) en Ec. (24) haciendo uso de Ecs. (2), (3) y (5) y resolviendo la masa de agua de hidratación deficiente  $M_{EX}$  que uno obtiene,

$$M_{EX} = \frac{D \cdot ECW - \Lambda_{ECW,LT} M + \frac{M_{LIPID}}{1 - \Lambda_{AT}} (\Lambda_{ECW,LT} - \Lambda_{ECW,AT})}{(1 - \Lambda_{ECW,LT})} \quad (25)$$

[0044]  $M_{AT}$  y  $M_{LT}$  pueden ser derivados de forma similar a la del ejemplo 3 , i.e. según Ecs. (22) y (23).

**Ejemplo 5**

[0045] Propiedades químicas o físicas del paciente a determinar:

15 ECW: volumen total de agua extracelular del paciente

ICV: volumen total de las células intracelulares del paciente

M : masa total del cuerpo del paciente

20 [0046] Este ejemplo tiene semejanzas con el ejemplo 1. Sin embargo, se determina en vez del ICW el volumen intracelular de ICV como un total, incluyendo el volumen de materia que no es agua. En este caso es útil incorporar más constantes que están relacionadas con las fracciones de masa de agua como definidas por Ecs. (3) a (6).

[0047] En analogía al ICW el total ICV puede ser separado en componentes  $ICV_{AT}$  para el tejido adiposo y  $ICV_{LT}$  para el tejido magro. Estos son vinculados a las masas  $M_{LT}$  del componente de tejido magro y  $M_{AT}$  del componente de tejido adiposo por constantes de proporcionalidad  $\zeta_{LT}$  y  $\zeta_{AT}$  (ejemplos de valores tomados de la solicitud internacional de patente

PCT/EP2004/007023 son  $\zeta_{LT} = 0.620$  litros/kg y  $\zeta_{AT} = 0.987$  litros/kg):

$$ICV = ICV_{LT} + ICV_{AT} = M_{LT} \cdot \zeta_{LT} + M_{AT} \cdot \zeta_{AT} \quad (26).$$

25

[0048] Sustituyendo  $M_{AT}$  en Ec. 826) con la ayuda de Ec. (9) y resolviendo la ecuación resultante para  $M_{LT}$ , se obtiene la Ec. 27:

$$M_{LT} = \frac{ICV - \zeta_{AT}(M - M_{EX})}{\zeta_{LT} - \zeta_{AT}} \quad (27).$$

[0049] Antes de que el tejido magro de masa  $M_{LT}$  pueda ser derivado, la masa de hidratación deficiente  $M_{EX}$  tiene que ser calculada. El punto de salida es otra vez la observación de que este componente se manifiesta él mismo enteramente en el espacio ECV, i.e. el volumen de agua de hidratación deficiente puede ser derivado como  $ECW_{EX}$  resolviendo Ec. (7).

5 [0050] Utilizando las definiciones siguientes para el volumen del agua extra celular por unidad de masa de tejido magro  $\lambda_{ECW,LT}$ ,

$$\lambda_{ECW,LT} \equiv \frac{ECW_{LT}}{M_{LT}} = \frac{\Lambda_{ECW,LT}}{D} \quad (28)$$

y para el volumen del agua extracelular por unidad de masa de tejido adiposo  $\lambda_{ECW,AT}$

$$\lambda_{ECW,AT} \equiv \frac{ECW_{AT}}{M_{AT}} = \frac{\Lambda_{ECW,AT}}{D} \quad (29),$$

10 y después introduciendo la definición

$$A \equiv \frac{\lambda_{ECW,LT} - \lambda_{ECW,AT}}{\zeta_{LT} - \zeta_{AT}} \quad (30),$$

[0051] Eq. (7) puede ser resuelta con la ayuda de Ecs. (9) y (27) :

$$ECW_{EX} = \frac{ECW - A \cdot ICV + (A \cdot \zeta_{AT} - \lambda_{ECW,AT}) \cdot M}{(1 + (A \cdot \zeta_{AT} - \lambda_{ECW,AT}) D_{ECW})} \quad (31)$$

15 donde  $D_{ECW}$  es la densidad del agua extracelular (=0.99823 kg/litro). Una vez que el volumen de hidratación deficiente  $ECW_{EX}$  ha sido determinado (y por consiguiente la masa de hidratación deficiente  $M_{EX}$ ), la masa de tejido magro  $M_{LT}$  puede ser calculada de Ec. (27) y la masa de tejido adiposo  $M_{AT}$  por Ec. (13).

20 [0052] Como puede ser visto de los cinco ejemplos, las propiedades químicas o físicas del paciente que han de ser determinadas pueden variar de un ejemplo a otro. Es sin embargo posible en todos los ejemplos determinar al menos uno de un componente de hidratación deficiente, un componente de tejido adiposo y un componente de tejido magro del paciente en base a las propiedades químicas o físicas determinadas y valores previamente determinados de una fracción de masa o volumen de agua en el tejido magro y una fracción de masa o volumen de agua en el tejido adiposo. El concepto general de la presente invención no está por consiguiente limitado a métodos específicos donde las propiedades específicas de un paciente han de ser determinadas. El elemento clave de la invención para derivar el al menos un componente del cuerpo es hacer un uso apropiado de los valores determinados previamente de una fracción de masa o volumen de agua en el tejido magro y una fracción de masa o volumen de agua en el tejido adiposo. Lo mismo se aplica no solamente al método sino también a cualquier dispositivo según la invención.

25 [0053] El método según el Ejemplo 1 es ahora utilizado para describir una realización de un dispositivo según la invención en detalle (Fig.3). El dispositivo 10 incluye una unidad de evaluación que consiste en una unidad de microprocesador 1 que a su vez incluye una unidad de programa de microprocesador de almacenamiento 1a. Por medio de un enlace 4 de comunicación la unidad de microprocesador 1 es conectada a una unidad de interfaz 2 y una unidad de almacenamiento de ordenador 3. Un programa para determinar las masas  $MEX$ ,  $MLT$  y/o  $MAT$  de un paciente es almacenado en la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1a. Este programa puede haber sido transferido de antemano a la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1a desde un producto de programa de ordenador como un disquete, un CD-ROM, un DVD, una tarjeta de memoria, un servidor o cualquier otro medio de almacenamiento conveniente en el cual el programa estaba almacenado. En este caso el dispositivo 10 comprende los circuitos de interfaz necesarios (no mostrados) cuyo diseño es - dependiendo del tipo de producto de programa de ordenador- obvio para una persona experta en la materia.

30 [0054] El programa de microprocesador controla el dispositivo para determinar valores de la impedancia del paciente para dos o más frecuencias. Para la medición correspondiente el dispositivo 10 incluye un medio de medición de bioimpedancia 5 que es conectado a la unidad de interfaz 2 por un enlace de comunicación 6. El medio de medición bioimpedancia 5 puede ser capaz de compensar automáticamente las influencias sobre los datos de impedancia como resistencias de contacto. Un ejemplo de tal medio de medición de bioimpedancia 5 es un dispositivo de Xitron Technologies distribuido

bajo la marca registrada Hydra™ y también descrito en WO 92/19153.

- 5 [0055] Para el medición de bioimpedancia varias disposiciones de electrodos son posibles. En la Fig. 3 solamente dos elementos de electrodo 5a y 5b son unidos al dispositivo de medición de bioimpedancia 5. Cada una de las unidades de electrodo 5a y 5b consiste en un electrodo de inyección de corriente y un electrodo captador de potencial (no mostrado). Aplicando las dos unidades de electrodo 5a y 5b a la muñeca y al tobillo del paciente, respectivamente, como se indica en la parte izquierda de la Figura 4, la impedancia del cuerpo entero puede ser determinada. Bajo esta configuración de electrodo, el cuerpo puede ser considerado como una combinación de varios cilindros homogéneos, representando tronco, piernas y brazos. Las contribuciones medias de estos componentes a la impedancia total son también proporcionadas en la figura 4, principalmente resultantes de los diferentes secciones de los cilindros.
- 10 [0056] Utilizando electrodos adicionales en el hombro y cadera, estos segmentos cilíndricos pueden ser medidos de manera separada, de ese modo incrementando la precisión de las determinaciones de volumen. Tal configuración es expuesta en el lado derecho de Fig.4. Unidades de electrodo adicional 5a y 5b son unidas cerca del hombro y la cadera del paciente permitiendo un enfoque segmental a los elementos del cuerpo pierna, brazo y tronco.
- 15 [0057] El programa almacenado en la unidad de almacenamiento del microprocesador 1a inicia una medición de impedancia al menos a dos frecuencias dadas y registra las señales de voltaje e intensidad correspondientes, ambos estando bajo los umbrales críticos con el fin que el dispositivo solo prueba no invasivamente la impedancia del paciente sin tener ningún impacto en el paciente para nada. El dispositivo puede ser aplicado fácilmente por el paciente mismo sin necesariamente requerir personal médico.
- 20 [0058] Volviendo a la realización mostrada en la figura 3 , el peso o la masa M del cuerpo entero del paciente puede ser introducido en el dispositivo 10 via cualquier unidad de entrada (no mostrada específicamente) conectada a o siendo parte de la unidad de interfaz 2 (p. e. un teclado, pantalla táctil etc.). Esto puede ser asistido por medios de pesado 7 vinculados con la unidad de interfaz 2 por un enlace de comunicación 8.
- 25 [0059] En la realización mostrada en la Fig.33 la unidad de interfaz 2 sirve como interfaz por la cual los valores de masa del cuerpo entero M y cualquier impedancia medida o valores aplicados de intensidad y voltaje son directamente intercambiados via el enlace de comunicación 4 entre la unidad de almacenamiento del ordenador 3 , el programa almacenado en la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1a, la interfaz 2 y los medios 5 de medición de bioimpedancia. Como se ha indicado es también posible que cualquier dato de o hacia los medios de pesado 7 sea directamente transferido entre los componentes conectados via los enlaces de comunicación.
- 30 [0060] El programa almacenado en la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1a está ahora – con la ayuda de datos previamente establecidos y almacenados - procesando los datos almacenados con el fin de determinar cualquier contribución de varios componentes de tejidos corporales a la masa M del cuerpo entero.
- 35 [0061] Como se ha resumido arriba el ECW es determinado usando el hecho que la impedancia de tejido corporal cambia cuando son aplicadas corrientes alternas de diferentes frecuencias al paciente via los electrodos. A baja frecuencias, las membranas de células se comportan como aisladores y la corriente aplicada pasa solamente a través de los espacios ECV, i.e. el volumen ECW. A altas frecuencias las membranas de células se vuelven más conductoras y por consiguiente la corriente pasa a través de ambos espacios ICV y ECV. La medición de la impedancia en al menos dos frecuencias, mejor en una gama de frecuencias, permite la determinación de ambos ECW e ICW. En la técnica anterior descrita arriba tales métodos han sido revelados. Un modelo más refinado fue desarrollado recientemente por los mismos inventores de la presente invención en la solicitud de patente PCT/EP2004/007023.
- 40 [0062] Una vez que han sido determinados valores para ECW, ICW y la masa M del cuerpo entero como propiedades químicas o físicas del paciente, el programa del microprocesador aplica las Ecs. (10) a (13) para recibir valores para al menos uno de un componente de hidratación deficiente, un componente de tejido adiposo y un componente de tejido magro, aquí las masas  $M_{EX}$ ,  $M_{LT}$ , y  $M_{AT}$  de los tres componentes, en base a valores previamente determinados de una fracción de masa o volumen de agua en el tejido magro y una fracción de masa o volumen de agua en el tejido adiposo.
- 45 [0063] Los resultados son finalmente completamente o parcialmente pasados a una unidad de salida 9 que es típicamente un dispositivo de pantalla que exhibe los resultados a un usuario. Resultados adicionales –independientemente de si como intermedios o como resultado adicional- podrían añadirse al carácter informativo de la pantalla.
- 50 [0064] Los resultados de compartimentos pueden ser almacenados en el dispositivo para permitir un análisis de tendencia incluyendo resultados previamente derivados. También se ha probado útil suavizar los datos derivando valores medios ponderados de los datos últimos y previos. Para este propósito, varios algoritmos están disponibles en la técnica para reducir dispersiones estadísticas en los datos. Una mejora útil del procedimiento de promedio para el resultado actual a exhibir fue obtenido dando a la última medición el peso mayor y reduciendo el peso de otras mediciones previas aumentando el tiempo que ha pasado desde que las mediciones se tomaron.
- 55 [0065] El dispositivo y método revelados según la invención son por ello capaces de proveer una técnica poderosa y más precisa para la gestión del estado de hidratación de un paciente. En el caso que el peso  $M_{AT}$  del componente del tejido adiposo y/o el peso  $M_{LT}$  del componente del tejido magro son también determinados la invención está dando adicionalmente resultados útiles que permiten conclusiones sobre el estado de nutrición y/o entrenamiento del paciente.

Esto no es dependiente de si el paciente está mal hidratado o no.

- 5 [0066]Es importante apuntar que el concepto de la invención no se limita al uso de medios de medición de bioimpedancia por una parte y en la aplicación del ejemplo 1 por otra parte. Para aplicar el concepto del ejemplo 1 no es relevante saber cómo han sido determinados los valores de las propiedades del paciente. En particular los ejemplos 2, 3 y 4 facilitan ejemplos de tales variaciones del concepto de la invención. En vez de bioimpedancia, otras técnicas pueden ser aplicadas que son adecuadas para revelar el carácter separado del tejido magro por una parte y del tejido adiposo 1 por otra parte. Como ejemplo, se recuerda la técnica de mediciones para determinar la masa de lípido  $M_{LIPID}$  o la masa total del contenido del mineral del hueso  $M_{TBMCDXA}$ . El agua total del cuerpo, ICW o ECW también puede ser derivados por métodos de dilución.
- 10 [0067]En la más simple realización de un dispositivo según la invención tal dispositivo incluye una unidad de entrada por la cual tales valores de propiedades de químicas o físicas pueden ser introducidos en el dispositivo. Como se ha descrito arriba tal dispositivo también puede incluir al menos en parte los medios de medición para determinar las propiedades químicas o físicas del paciente. En tal caso es posible que unidad de evaluación también controle la unidad de medición para llevar a cabo la medición de las propiedades físicas o químicas del paciente de una manera automática.
- 15 [0068]De ahí que la gestión de cualquier individuo es posible, independientemente de cualquier modalidad de tratamiento. La invención es particularmente aplicable para pacientes que sufren tratamientos de fallo de riñón en etapa final como hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o cualquier forma de diálisis peritoneal (todos estos métodos de tratamiento son resumidos a través de esta solicitud de patente por la terminología "un tratamiento de diálisis"). Una caracterización del estado de hidratación también podría ser altamente deseable dentro del establecimiento de cuidado intensivo, ya que
- 20 las condiciones de fluido y electrolito altamente anormales son frecuentes para tales pacientes. Además, la medición en virtualmente cualquier escenario donde son requeridos parámetros de nutrición o forma física, incluyendo casa, farmacias, gabinetes de médicos, unidades de diálisis, salas de hospitales, centros de fitness, etc., sería práctica.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de determinación de al menos uno de un componente de mala hidratación , un componente de tejido adiposo y un componente de tejido magro de un paciente, que comprende las etapas de :
  - 5                    determinar propiedades químicas o físicas del paciente y  
                   derivar el al menos un componente en base a las propiedades químicas o físicas determinadas y a valores previamente determinados de una fracción de masa o volumen de agua en tejido magro y de una fracción de masa o volumen de agua en tejido adiposo.
  2. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque el al menos un componente es la masa de ese componente del paciente.
  3. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque el al menos un componente es el volumen de ese componente del paciente.
  4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones previas caracterizado en que las propiedades químicas o físicas del paciente incluyen al menos una de la masa corporal total, de la masa lipídica y de la masa del contenido mineral total del hueso del paciente.
  5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las propiedades químicas o físicas del paciente comprenden el volumen o la masa de al menos una del agua total, el agua extracelular, y el agua intracelular del paciente.
  6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los valores previamente determinados comprenden la fracción de masa o volumen del agua total en el tejido magro y la fracción de masa o volumen del agua total en el tejido adiposo.
  7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 , caracterizado porque los valores previamente determinados comprenden la fracción de masa o volumen del agua extracelular en el tejido magro y la fracción de masa o volumen del agua extracelular en el tejido adiposo.
  8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 , caracterizado porque los valores previamente determinados incluyen la fracción de masa o volumen de agua intracelular en el tejido magro y la fracción de masa o volumen del agua intracelular en el tejido adiposo.
  9. Un dispositivo (10) de determinación de al menos uno de un componente de mala hidratación, de un componente de tejido adiposo y de un componente de tejido magro de un paciente, que comprende una unidad de medida y/o de entrada (5) configurada para proporcionar valores para las propiedades químicas o físicas del paciente a determinar, una unidad de evaluación (1) configurada para derivar el al menos un componente en base a las propiedades determinadas del paciente y a valores previamente determinados de una fracción de masa o volumen de agua en tejido magro y una fracción de masa o volumen de agua en un tejido adiposo, y un enlace de comunicación (4,6) entre la unidad de medición y/o de entrada (5) y la unidad de evaluación (1).
  10. El dispositivo según la reivindicación 9, caracterizado porque la unidad de evaluación (1) está también configurada para controlar la unidad de medición y /o de entrada con el fin de determinar al menos una de las propiedades químicas o físicas del paciente.
  11. El dispositivo según la reivindicación 9 , caracterizado porque la unidad de evaluación es una unidad de microprocesador (1) que a su vez comprende una unidad de almacenamiento de programa de microprocesador (1a), en donde en la unidad de almacenamiento del programa de microprocesador (1a) está almacenado un programa para derivar el al menos un componente en base a las propiedades químicas o físicas determinadas del paciente y a valores previamente determinados de una fracción de la masa o volumen de agua en tejido magro y de una fracción de masa o volumen de agua en tejido adiposo.
  12. El dispositivo según la reivindicación 11, caracterizado porque el programa almacenado en la unidad de almacenamiento de microprocesador (1a) controla también la unidad de medición y/o de entrada (5) para determinar al menos una de las propiedades químicas o físicas del paciente.
  13. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 , caracterizado porque la unidad de medición comprende un medio de medición de bioimpedancia para determinar al menos una de las propiedades químicas o físicas del paciente.
  14. El dispositivo según la reivindicación 13, caracterizado porque la al menos una de las propiedades químicas o físicas del paciente comprenden al menos uno del volumen de agua extracelular, del volumen de agua intracelular o del volumen de agua corporal total del paciente.
  15. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la unidad de medición comprende escalas para determinar al menos una de las propiedades químicas o físicas del paciente.
  16. El dispositivo según la reivindicación 15, caracterizado porque la al menos una de las propiedades químicas o físicas es la masa corporal total del paciente.
  17. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, caracterizado porque comprende además una unidad de salida (9) vinculada a la unidad de evaluación (1) para dar salida, con preferencia por pantalla, cualquier datos derivado por la unidad de evaluación.
  18. Un medio de almacenamiento legible por ordenador en el cual es almacenado un programa de microprocesador para ser almacenado en la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador (1a) del dispositivo (10) según la reivindicación 11, dicho programa estando adaptado para realizar el método de la reivindicación 1.

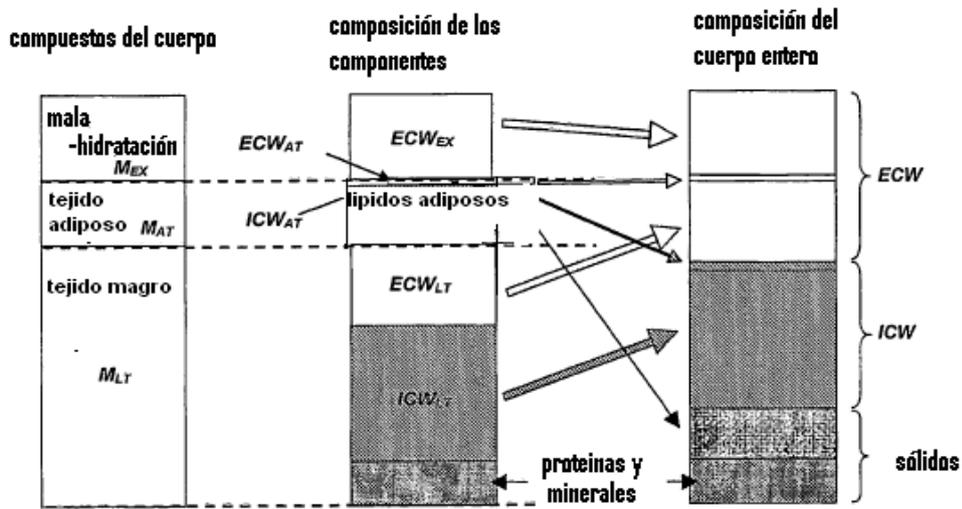


Fig. 1a

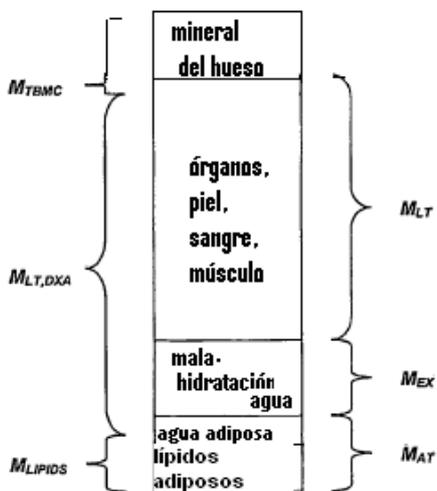


Fig. 1b

parametro	valor	descripción
$\Delta_{LT}$	0.742	fracción de masa de agua por unidad de masa de tejido magro
$\Delta_{ECW,LT}$	0.280	fracción de masa de agua extracelular por unidad de masa de tejido magro
$\Delta_{ICW,LT}$	0.462	fracción de masa de agua intracelular por unidad de masa de tejido magro
$\Delta_{AT}$	0.194	fracción de masa de agua por unidad de masa de tejido adiposo
$\Delta_{ECW,AT}$	0.135	fracción de masa de agua extracelular por unidad de masa de tejido adiposo
$\Delta_{ICW,AT}$	0.059	fracción de masa intracelular por unidad de masa de tejido adiposo

Fig. 2

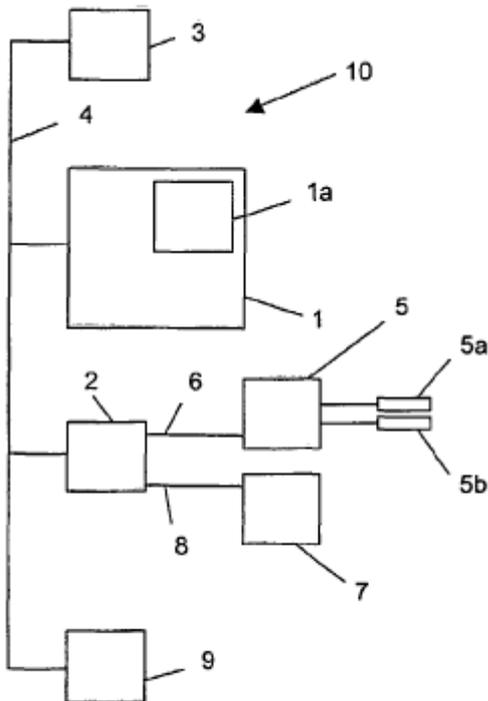


Fig. 3

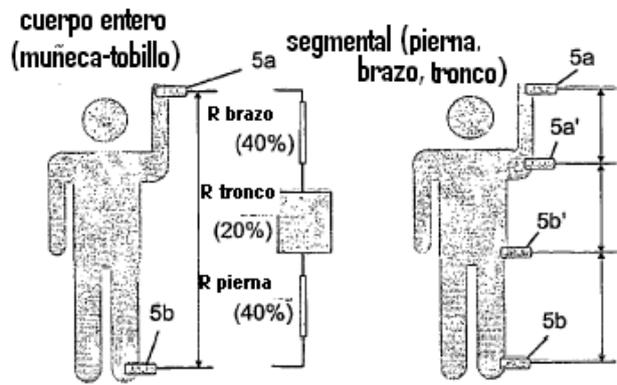


Fig. 4

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es destinada para la conveniencia del lector solamente. No forma parte del documento de patente europeo. Aunque se ha recopilado las referencias con el mejor cuidado, errores u omisiones pueden ser presentes y la EPO declina su responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 9219153 A [0005] [0055]
- US 5449000 A [0006]
- WO 0236004 A1 [0007]
- 10 • WO 03053239 A1 [0008]
- US 6615077 B [0009]
- EP 2004007023 W [0048] [0062]

15 Documentación no citada en la descripción

**K.J. Ellis.** Human Body Composition: In Vivo Methods.  
Physiological Reviews, 2000, vol. 80, 649  
[0014]