



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 479**

51 Int. Cl.:
A61B 5/053 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/103 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03023156 .7**
96 Fecha de presentación : **10.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1437091**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Determinación de estados biológicos usando mediciones de impedancia.**

30 Prioridad: **11.10.2002 US 417561 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73 Titular/es: **SCIBASE AB.**
Kammakargatan 22
111 40 Stockholm, SE

72 Inventor/es: **Ollmar, Stig;**
Åberg, Peter y
Nicander, Ingrid

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 367 479 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

Determinación de estados biológicos usando mediciones de impedancia

5 **Campo de la invención**

Esta invención se sitúa en el campo del diagnóstico de estados biológicos. En un aspecto, la invención implica la evaluación *in vivo* del nivel de una sustancia en la sangre de un sujeto, particularmente los niveles de glucosa en sangre. En otro aspecto, la invención implica diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de un cáncer de piel, por ejemplo carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos. En ambos casos, la determinación se basa en mediciones de la impedancia de la piel.

15 **Antecedentes de la invención**

Los métodos no invasivos para realizar determinaciones biológicas son generalmente deseables frente a técnicas invasivas que implican la toma de muestras. Las técnicas no invasivas pueden ser más convenientes, por ejemplo, menos dolorosas, implicar menos riesgo de infección, etc. Las técnicas no invasivas para evaluar los niveles de glucosa en sangre se han descrito en la bibliografía de patentes:

Nº de Solicitud	Nº de Publicación	Fecha de Publicación	Nombre
	US 5.036.861	6 de agosto de 1991	Sembrowich <i>et al.</i>
	US 5.115.133	19 de mayo de 1992	Knudson
	US 5.146.091	8 de septiembre de 1992	Knudson
	US 5.197.951	19 de enero de 1993	Knudson
	US 5.222.496	29 de junio de 1993	Clarke <i>et al.</i>
PCT/US 94/08816	WO 95/04496	16 de febrero de 1995	Solid State Farms, Inc.
	US 5.433.197	18 de julio de 1995	Stark
PCT/US 97/13267	WO 98/04190	5 de febrero de 1998	Dermal Therapy (Barbados) Inc.
PCT/US 98/02037	WO 99/39627	12 de agosto de 1999	Dermal Therapy (Barbados) Inc.
PCT/IB 00/01464	WO 01/26538	13 de octubre de 2000	Sjrsstrunk, <i>et al.</i>

20 **Resumen de la invención**

Un resumen de la invención en sus diversos aspectos se proporciona en las reivindicaciones adjuntas, teniendo en cuenta que los especialistas en la técnica entenderán que existen diversas posibles combinaciones y sub-combinaciones de los diversos elementos descritos en las reivindicaciones y en toda esta memoria descriptiva, y debe considerarse que todas estas combinaciones y sub-combinaciones están contempladas por los inventores aunque no se enumeren explícitamente en este documento. Esto es cierto también para los diversos aspectos de los procesos y las combinaciones y sub-combinaciones de elementos de los mismos.

30 **Descripción de los dibujos**

La invención se describe con más detalle a continuación, en referencia a las figuras adjuntas, en las que:

35 La figura 1(a) muestra un electrodo de aguja de la presente invención;
 La figura 1 (b) muestra detalles de la matriz de agujas, proporcionados en forma de una micrografía de barrido electrónico;
 La figura 2 muestra diagramas de Bode representativos de impedancia (eje de la izquierda, kOhmios) y fase (eje de la derecha; grados) en función del número de frecuencia (31 frecuencias con distribución logarítmica de 1 kHz a 1 MHz) para el sujeto B. Los resultados mostrados en la figura 2(a) se obtuvieron usando una sonda convencional y los mostrados en la figura 2(b) se obtuvieron usando un electrodo de aguja. En la figura 2(a), el conjunto inferior de curvas muestra la magnitud de la impedancia (a diversas profundidades) y la fase correspondiente se muestra mediante el conjunto superior de curvas. En la figura 2(b), los diagramas de fase muestran un máximo local alrededor del número de frecuencia 21;
 40 La figura 3 muestra el nivel de glucosa en sangre según se determina directamente durante el curso de los ensayos para cada sujeto. Sujeto A (♦), sujeto B (•);
 La figura 4(a) muestra un diagrama de dispersión de ACP (análisis de componentes principales) para cada sujeto (t1 frente a t2) obtenidos con el electrodo de aguja. La figura 4(b) es un diagrama correspondiente para cada sujeto obtenido con la sonda convencional. En ambos diagramas, el sujeto A está a la derecha y el sujeto B está a la izquierda de la figura;
 50 La figura 5(a) muestra un diagrama de dispersión de la glucosa en sangre medida e índice con valores atípicos del sujeto A obtenidos con el electrodo de aguja. La figura 5(b) muestra el mismo diagrama sin valores atípicos, lecturas número 7, 8 y 13;
 La figura 6(a) muestra un diagrama de dispersión de la glucosa en sangre del sujeto B frente a la magnitud de la impedancia a 1 MHz y el número 5 de ajuste de profundidad, medido con el electrodo de aguja con el

número 10 de lectura de valor atípico (izquierdo). La figura 6(b) es el mismo diagrama sin el valor atípico; La figura 7 muestra un diagrama de dispersión de la magnitud del sujeto B a 1 kHz y el número 5 de ajuste de profundidad, frente a glucosa en sangre;

La figura 8 muestra diagramas de Bode representativos de impedancia (eje de la izquierda; kOhmios) y ángulo de fase (eje de la derecha; grados) en función de la frecuencia (kHz), representada de forma logarítmica, obtenida a cinco ajustes de profundidad usando un electrodo de aguja. En la figura 8(a), los resultados se obtuvieron para un sitio de piel normal de un sujeto. En la figura 8(b), los resultados se obtuvieron del mismo sujeto pero en un carcinoma de células basales ubicado cerca del sitio normal de la figura 8(a). En la figura 8(c), los resultados se obtuvieron de un sitio de piel normal de otro sujeto. En la figura 8(d), los resultados se obtuvieron de este otro sujeto pero con un melanoma maligno ubicado cerca del sitio normal de la figura 8(c). Cada conjunto de curvas representa cinco profundidades medidas.

La figura 9 muestra una correlación entre la glucosa en sangre y valores obtenidos de mediciones de impedancia tomados usando un método de inundación de múltiples pasos y un electrodo convencional.

15 Descripción de realizaciones preferidas

Un aparato para su uso de acuerdo con la presente invención puede considerarse generalmente como una combinación del dispositivo descrito en la solicitud de patente internacional N° PCT/SE 91/00703, publicada como WO 92/06634 el 30 de abril de 1992 y el electrodo "de aguja" descrito en la solicitud de patente internacional N° PCT/IB 01/00059, publicada como WO 01/52731 el 26 de julio de 2001 o en un artículo titulado "Micromachined Electrodes for Biopotential Measurements" publicado en el *Journal of Microelectromechanical Systems* 10(1), págs. 10-16, en marzo de 2001 por Griss et al. El electrodo usado en los ensayos descritos a continuación, sin embargo, es una variación del descrito por Griss *et al.*, y se muestra en las figuras 1(a) y 1(b). La sonda incluye una serie de electrodos, al menos tres de acuerdo con la N° PCT/SE 91/00703, y en la presente invención cada electrodo de la sonda tiene una superficie con agujas, lo que permite realizar las mediciones a diversas profundidades en la piel. La sonda se ilustra en la figura 1(b), viéndose la sonda orientada hacia abajo sobre sus agujas (una vista en planta desde abajo). La sonda incluye tres áreas rectangulares de barras, conteniendo cada barra una matriz de 35 (7 x 5) agujas. Cada barra tiene 1 mm de ancho y 5 mm de largo. La distancia entre las barras más cercanas es de 0,2 mm, y la más ancha entre la segunda y la tercera barras es de 1,8 mm. La parte activa de la sonda es, por lo tanto, de aproximadamente 5 x 5 mm. Cada aguja tiene una longitud de aproximadamente 150 micrómetros, según lo medido desde su base, y un grosor de aproximadamente 25 micrómetros. Las agujas son cilindros terminados en punta, es decir similares a una aguja de costura, y separados aproximadamente 200 micrómetros entre sí, de centro a centro. Las agujas eran de silicio y cubiertas con un baño de oro de aproximadamente 2 micrómetros de grosor. Cualquier material que comprenda una superficie conductora con dimensiones similares funcionaría, pero debe seleccionarse para que sea biocompatible.

El aparato, sin la sonda de aguja conocida como el espectrómetro selectivo de profundidad SciBase II, puede obtenerse de SciBase AB de Huddinge, Suecia. La asignación de terminales para el conector de la sonda era la siguiente:

1. botón de encendido <START>
2. detección (primer electrodo ilustrado en la figura 1(b); usar pantalla coaxial 3 (sonda convencional).
3. toma a tierra (para la detección)
4. excitador cercano (segundo electrodo (medio) ilustrado en la figura 1(b); usar pantalla coaxial 5 (sonda convencional).
5. toma a tierra (para inyección cercana).
6. toma a tierra.
7. excitador lejano (tercer electrodo (el más a la derecha) ilustrado en la figura 1(b); usar pantalla coaxial 8 (sonda convencional).
8. toma a tierra (para inyección lejana).
9. bastidor.
10. reservado.
11. reservado.
12. toma a tierra.
13. toma a tierra.
- 14.
15. cargador.

Niveles de glucosa en sangre

Se realizaron ensayos usando el aparato anterior para determinar la viabilidad del uso de dicho aparato en la determinación de los niveles de glucosa en sangre de seres humanos. Se realizaron ensayos en dos individuos, los sujetos A y B. El sujeto A padece dermatitis atópica, lo que hace al sujeto un candidato relativamente malo para una determinación no invasiva que implica una medición en la piel.

De este modo, se realizaron ensayos (i) para evaluar la correlación entre la impedancia de la piel medida usando los electrodos de aguja y la glucosa en sangre, y (ii) para comparar la correlación de glucosa de la impedancia medida con una sonda convencional y los electrodos de aguja.

5 Se marcaron dos sitios, uno en cada brazo. Un sitio se usó para la sonda de aguja y el otro para la sonda convencional. Los niveles de glucosa en sangre se midieron directamente usando el glucómetro *Glucometer Elite* (disponible de Elite Glucometer, Miles Canada, Diagnostics Division, División de Bayer). Los sitios se empaparon durante 60 segundos antes de cada medición de impedancia usando solución salina al 0,9% y un cronómetro. La impedancia se midió usando el espectrómetro selectivo para profundidad SciBase II a 31 frecuencias de distribución
10 logarítmica de 1 kHz a 1 MHz, a cinco ajustes de profundidad, como se describe en el documento PCT/SE /00703.

La correlación entre la impedancia y la glucosa en sangre se evaluó en tres pasos con una complejidad en aumento de los modelos de regresión. El primer paso es una regresión lineal entre la impedancia sin procesar y la glucosa en sangre para cada frecuencia, ajuste de profundidad y presentación de la impedancia (magnitud, fase, parte real y
15 parte imaginaria). El segundo paso es la regresión lineal entre índices y la glucosa en sangre. Los índices se describen con detalle a continuación. El último paso son modelos de regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS) de espectros de impedancia completos y niveles de glucosa.

Como se indica en la figura 2, se descubrió que la magnitud de la impedancia medida con la sonda normal (Figura 2(a)) era mucho más elevada junto con la fase, y la frecuencia característica era menor. Por lo tanto, la impedancia
20 medida con la sonda convencional era significativamente diferente de la de los electrodos de aguja.

Los ensayos se realizaron durante aproximadamente 5 horas. Los electrodos con agujas usados para medir la impedancia del sujeto B se estropearon después de aproximadamente 10-11 lecturas. Los niveles de glucosa para el
25 sujeto A y B, según se midió directamente, se muestran en la figura 3. Los niveles de glucosa del sujeto A eran generalmente más altos que para el sujeto B, y se descubrió también que la impedancia de los dos voluntarios era diferente, como se indica en la figura 4. Esto indica que podría no ser posible usar un modelo de calibración para estos sujetos.

Los cuatro índices (MIX, PIX, RIX e IMIX) se prepararon originalmente para normalizar espectros de impedancia del
30 espectrómetro. Se descubrió que los cuatro índices describían una parte sustancial de las variaciones en los espectros de impedancia y eran útiles en evaluaciones de la irritación de la piel, pero no necesariamente en cuantificaciones de glucosa. Por lo tanto, se prepararon nuevos índices, ix, usando las frecuencias, f, ajustes de profundidad, d, para todas las presentaciones de impedancia, X, de acuerdo con (1).

35

$$ix(i, j, k, l, m, n) = \frac{X_i(f_j, d_k)}{X_l(f_m, d_n)} \quad (1)$$

$i, k \in 1...4$

$X_1 = |Z|, X_2 = \theta, X_3 = \text{Re}(Z), X_4 = \text{Im}(Z)$

40 $f_j, f_m \in 1 \text{ kHz}...1 \text{ Mhz}$

$d_k, d_n \in 1...5$

Tres lecturas de impedancia eran anormales y se excluyeron del análisis de datos. El coeficiente de correlación (R2) o la regresión lineal entre un índice de impedancia de los resultados obtenidos con el electrodo de aguja y la glucosa
45 en sangre del sujeto A era del 70% (n = 11). Esto se muestra en la figura 5. El nuevo índice usado en este análisis se basa solamente en dos frecuencias, cada frecuencia medida a diferentes ajustes de profundidad, y se define como:

$$ix = \frac{\text{Re}(Z_{20 \text{ kHz, profundidad n}^\circ 5})}{|Z_{500 \text{ kHz, profundidad n}^\circ 3}|}$$

50

En el caso de la sonda convencional, no se descubrió ninguna correlación significativa entre la impedancia medida y la glucosa en sangre para el sujeto A.

En el caso del sujeto B y los resultados obtenidos con el electrodo de aguja, había una lectura con impedancia
55 anormal. La medición se realizó justo antes de que la sonda de aguja se estropeará y se cree que la impedancia de la lectura real era anormal debido a que la sonda de aguja estaba empezando a funcionar mal cuando se realizó la última medición. La regresión lineal entre la magnitud de la impedancia sin procesar a altas frecuencias y

profundidades profundas y la glucosa en sangre mostraba una buena correlación, $R^2 = 80\%$ ($n = 9$). Véase la figura 6.

5 No se descubrió ninguna correlación significativa de impedancia/glucosa usando la sonda concéntrica convencional si se incluían todas las mediciones. Sin embargo, tres lecturas, número 5, 10 y 11, no muestran el mismo patrón de impedancia/glucosa que las otras (figura 7). Si se excluyen estas 3 lecturas, el coeficiente de correlación se vuelve aproximadamente del 95%. Si estas lecturas excluidas no se consideran valores atípicos (no hay nada anormal respecto a su impedancia o niveles de glucosa), la correlación entre la impedancia medida con la sonda normal y la glucosa en sangre no sería significativa. Sin embargo, criterios de inundación y exclusión de datos adecuados que
10 podrían excluir estas mediciones defectuosas, permitiendo de este modo predicciones de glucosa precisas usando la sonda convencional al menos en ciertas condiciones.

15 Los resultados descritos en este documento, resumidos en la Tabla 1, establecen la correlación mejorada entre la impedancia de la piel medida y los niveles de glucosa en sangre obtenibles usando el electrodo de aguja descrito anteriormente. Éste es el experimento de los inventores, que puede conseguirse una mayor correlación usando la sonda convencional con optimización del tiempo de inundación del sitio de la muestra.

Tabla 1: Resumen del coeficiente de correlación (R2) entre la glucosa en sangre y la impedancia de la piel medida con la sonda normal y las agujas		
Sujeto	Sonda convencional	Electrodo de aguja
A	No significativo	-70%
B	No significativo	-80%

20 Es evidente que existía una fuerte correlación entre la impedancia de la piel y la glucosa en sangre en este experimento. Se descubrió que la correlación de los dos sujetos era más fiable para los electrodos de aguja que para la sonda convencional.

25 Los electrodos de aguja pueden mejorar la correlación de la glucosa mitigando factores que interfieren en los ensayos de impedancia y reduciendo la restricción de la inundación cutánea en la preparación del sitio para la medición de la impedancia. Por lo tanto, es probable que los electrodos de aguja permitan la determinación de la glucosa de forma más fiable en una mayor variedad de situaciones que dicha determinación con una sonda convencional.

30 Los siguientes procedimientos de inundación pueden usarse para mejorar los resultados obtenidos con la sonda convencional. Almohadillas de inundación de gasa se mantienen en un vaso de precipitados cerrado con solución salina al 0,9% o se envasan en estado saturado. La piel se inunda manteniendo la almohadilla de gasa en su lugar en el sitio del ensayo durante 40 segundos y a continuación limpiando cualquier exceso de solución antes del ensayo de impedancia, con inundación de nuevo 10 segundos adicionales, limpiando cualquier exceso de solución antes del segundo ensayo de impedancia y realizando el ensayo de impedancia de nuevo. Este procedimiento se repite hasta que se alcanza un total de 70 segundos de inundación.
35

40 Se incluyen datos si a 1 MHz a la profundidad 1 el valor de kOhmios está en el intervalo de 1,25 - 1,45. Pueden usarse otras frecuencias. Si más de un ensayo de impedancia estaba en este intervalo, se selecciona el valor de kOhmios más cercano a 1,3. Si el valor de kOhmios está en el intervalo e IMIX en el valor de profundidad uno está entre 10,2 y 11,5, entonces este valor de IMIX se acepta. Los resultados obtenidos a lo largo de varios días se muestran en la figura 9.

45 Las condiciones en las cuales se obtienen resultados fiables usando la sonda que tiene electrodos de aguja son, por lo tanto, más relajadas que con la sonda convencional. Por lo tanto, hay menos probabilidades de que exista una necesidad de que los sujetos usen un jabón neutro, por ejemplo, cuando se usa el electrodo de aguja. Puede ser posible obtener resultados fiables con piel bronceada o enferma (por ejemplo, dermatitis atópica) con la sonda de aguja donde esto no era posible con la sonda convencional. También es probable que el uso del mismo sitio entre medición y medición sea menos importante cuando se usa la sonda de aguja que cuando se usa la sonda convencional.
50

Diagnóstico del cáncer

55 Se tomaron de forma similar mediciones de impedancia de sujetos que padecían carcinoma de células basales o melanoma maligno: en un primer sitio de piel normal (no afectada); y un segundo sitio de piel enferma. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 8. Una descripción adicional del enfoque, en el que se obtuvieron mediciones usando una sonda convencional, se da en los documentos Emtestam I, Nicander I, Stenström M, Ollmar S. "Electrical impedance of nodular basal cell carcinoma: a pilot study", *Dermatology* 1998; 197: 313-316, y Kapoor S. "Bioelectric impedance techniques for clinical detection of skin cancer", (Licenciatura-Tesis) Universidad de Missouri-Rolla 2001, y Å berg P, Nicander I, Holmgren U, Geladi P, Ollmar S. Assessment of skin lesions and skin cancer using simple electrical impedance indices. *Skin Res Technol* 2003; 9: 257-261, y Beetner DG, Kapoor S, Manjunath S, Zhou X, Stoecker WV. Differentiation among basal cell carcinoma, benign lesions, and normal skin
60

using electric impedance. IEEE Trans Biomed Eng 2003; 50: 1020-1025.

5 Es deseable detectar y extirpar cánceres de piel lo más pronto posible. Como tales, los precursores del cáncer de piel, tales como, por ejemplo, queratosis actínica (un precursor de carcinoma de células escamosas) y nevos displásicos (un precursor de melanoma maligno), así como otras lesiones que pueden mezclarse con diversos cánceres a menos que realice cirugía y evaluación histológica de la toma, pueden detectarse usando mediciones de impedancia de la presente invención de la manera descrita en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para el diagnóstico de un estado patológico de la piel de un sujeto, que comprende:

5 una sonda conductora de la electricidad que incluye una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo al menos una aguja, agujas que están separadas lateralmente entre sí y que tienen una longitud que es suficiente para penetrar en el estrato córneo, en el que
 10 dicho aparato está adaptado para, cuando se coloca contra una superficie de la piel del sujeto de modo que dichas agujas penetren en el estrato córneo, hacer pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener valores de impedancia de la piel y usar datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico, y en el que
 15 dicha sonda comprende tres de dichos electrodos provistos de agujas, estando las agujas de un primer electrodo y un segundo electrodo separadas lateralmente una primera distancia entre sí y estando las agujas del primer y el tercer electrodo separadas lateralmente una segunda distancia entre sí, estando dicho aparato adaptado para hacer pasar por separado una corriente eléctrica entre el primer y el segundo electrodo y el primer y el tercer electrodo para obtener primer y segundo valores de impedancia de la piel.

2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha primera distancia y dicha segunda distancia son diferentes entre sí.

20 3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha primera distancia está entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm; o entre aproximadamente 0,1 mm y 30 mm; o entre 0,1 mm y 25 mm; o entre aproximadamente 0,1 mm y 20 mm; o entre aproximadamente 0,1 mm y 15 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y 10 mm; o entre aproximadamente 0,2 mm y 8 mm; o entre aproximadamente 0,2 mm y 5 mm; o entre
 25 aproximadamente 0,2 mm y 3 mm; o entre aproximadamente 0,2 mm y 2 mm; o entre 0,2 mm y 1,5 mm; o entre aproximadamente 0,2 mm y 1 mm; o entre aproximadamente 0,2 mm y 0,5 mm.

4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha segunda distancia está entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 50 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 40 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 30 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 25 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 20 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 15 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 10 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 9 mm; o entre
 30 aproximadamente 1 mm y 8 mm; o entre aproximadamente 1 mm y 7 mm; o entre aproximadamente 2 mm y 8 mm; o entre aproximadamente 3 mm y 7 mm; o entre aproximadamente 4 mm y 7 mm; o entre 4 mm y 6 mm; o es aproximadamente 5 mm.

35 5. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el estado patológico es cáncer, preferiblemente cáncer de piel.

40 6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el cáncer de piel es un melanoma maligno o precursores de dicha lesión.

7. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha corriente eléctrica tiene una frecuencia entre 1 kHz y 1 MHz.

45 8. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aparato está adaptado para hacer pasar la corriente eléctrica a una pluralidad de frecuencias con distribución logarítmica en el intervalo de 1 kHz a 1 MHz.

50 9. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada una de dichas agujas tiene una longitud que es suficiente para penetrar debajo de la superficie de la piel hasta el estrato germinativo o a través del estrato córneo en la epidermis viva pero no en la dermis.

10. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho aparato está adaptado para usar electrodos de superficie no invasivos (sondas convencionales) junto con dichos electrodos de
 55 aguja para obtener más aspectos de las propiedades de la piel para mejorar el poder de discriminación.

11. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada aguja tiene una longitud de al menos aproximadamente 10 μm

60 12. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada electrodo comprende al menos dos de dichas agujas; o al menos tres de dichas agujas; o al menos cuatro de dichas agujas; o al menos cinco de dichas agujas; o al menos seis de dichas agujas; o al menos siete de dichas agujas; o al menos ocho de dichas agujas; o al menos nueve de dichas agujas; o al menos diez de dichas agujas; o al menos doce de
 65 dichas agujas; o al menos quince de dichas agujas; o al menos dieciocho de dichas agujas; o al menos veinte de dichas agujas; o al menos veinticinco de dichas agujas; o al menos treinta de dichas agujas; o al menos treinta y cinco de dichas agujas; o al menos cincuenta de dichas agujas.

13. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada una de dichas agujas tiene una longitud de hasta aproximadamente 250 μm , o hasta 240 μm , o hasta 230 μm , o hasta 220 μm , o hasta 210 μm , o hasta 200 μm , o hasta 190 μm , o hasta 180 μm , o hasta 170 μm , o hasta 160 μm , o hasta 150 μm , o hasta 140 μm o hasta 130 μm , o hasta 120 μm , o hasta 110 μm , o hasta 100 μm .
- 5 14. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada aguja tiene al menos 20; o al menos 30; o al menos 40; o al menos 50; o al menos 60; o al menos 70; o al menos 80, o al menos 90 μm de longitud.
- 10 15. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un diámetro externo de cada una de dichas agujas está entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 50 μm .
16. Un método para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, que comprende los pasos de:
- 15 colocar una sonda conductora de la electricidad contra una superficie de la piel del sujeto, comprendiendo dicha sonda tres electrodos provistos de agujas, agujas que están separadas lateralmente entre sí y que tienen una longitud que es suficiente para penetrar en el estrato córneo, estando las agujas de un primer electrodo y un segundo electrodo separadas lateralmente una primera distancia entre sí y estando las agujas del primer y el tercer electrodo separadas lateralmente una segunda distancia entre sí;
- 20 hacer pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener valores de impedancia de la piel, en el que la corriente eléctrica se hace pasar por separado entre el primer y el segundo electrodo y el primer y el tercer electrodo para obtener primer y segundo valores de impedancia de la piel; y
- usar, por medio de un aparato, datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico.
- 25 17. El método de la reivindicación 16, en el que el estado patológico es un melanoma maligno o precursores de dicha lesión.

Figura 1 (a)

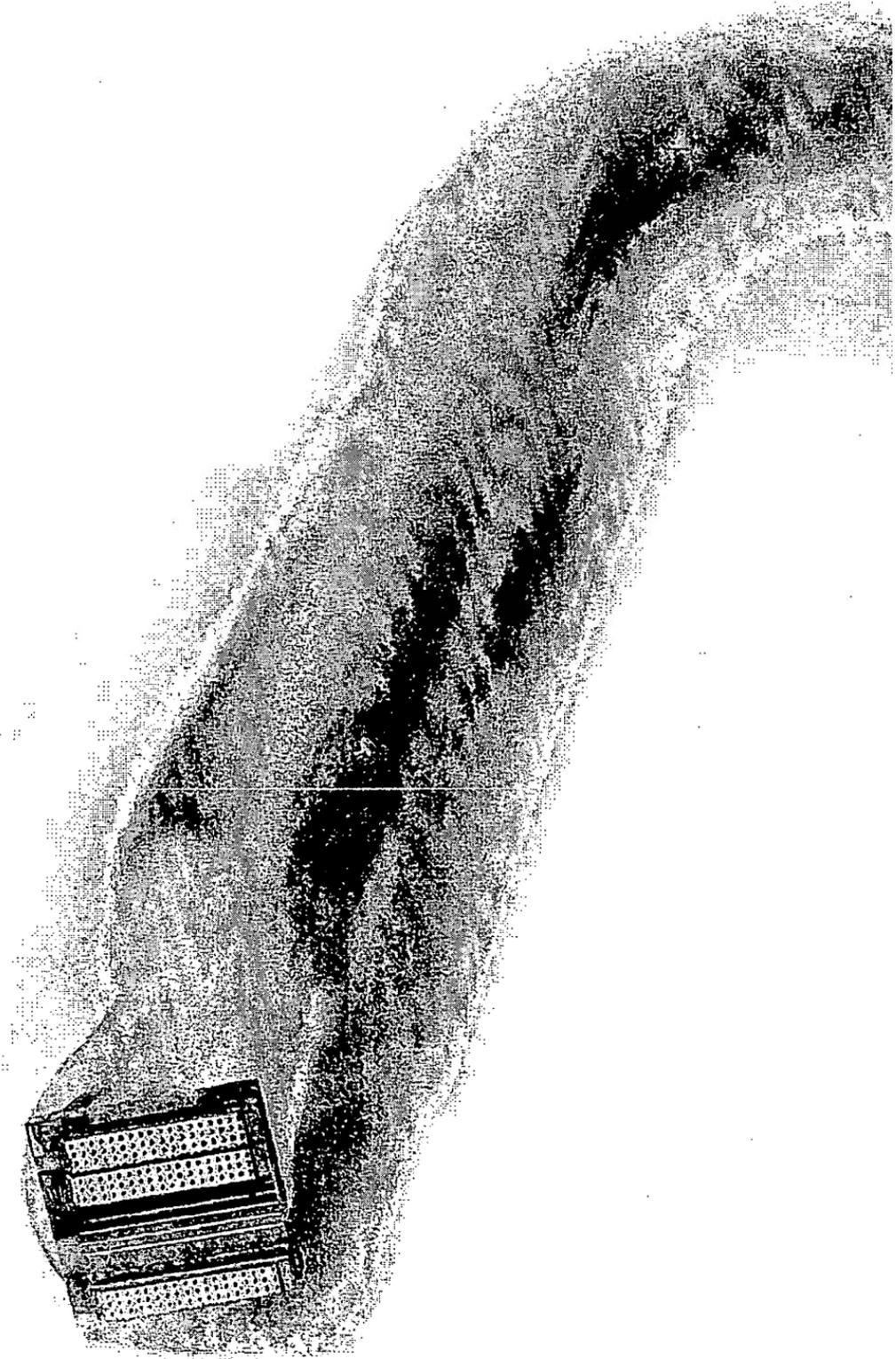


Figura 1 (b)

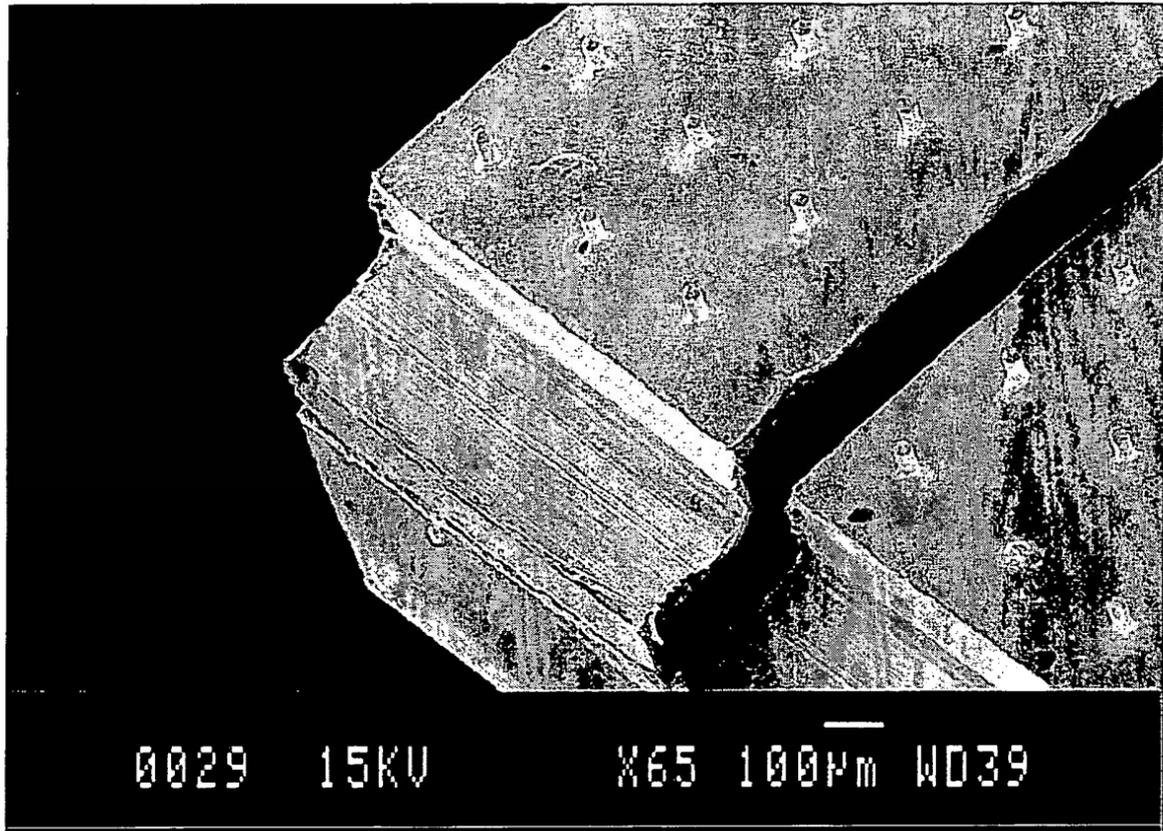


Figura 2

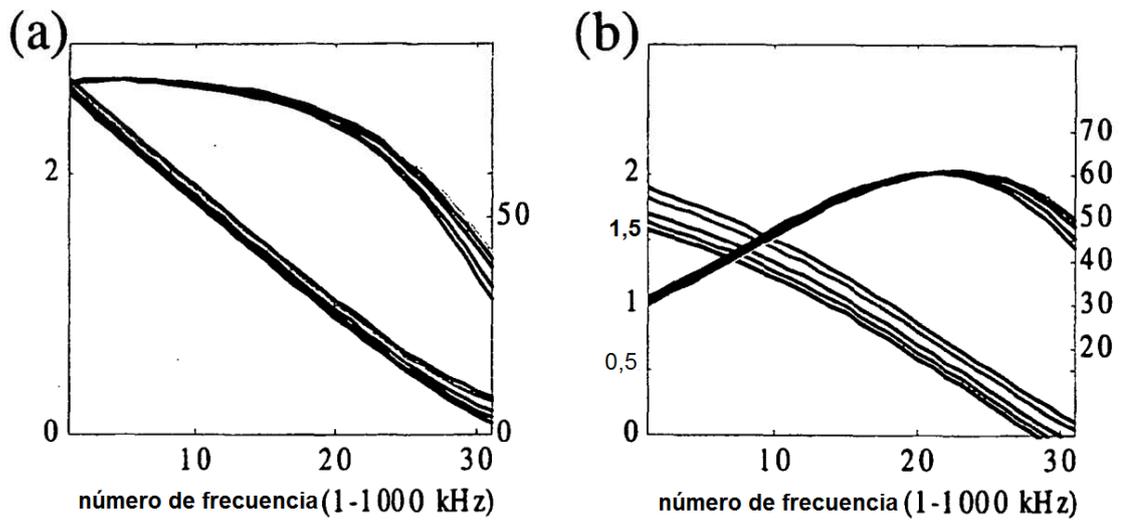


Figura 3

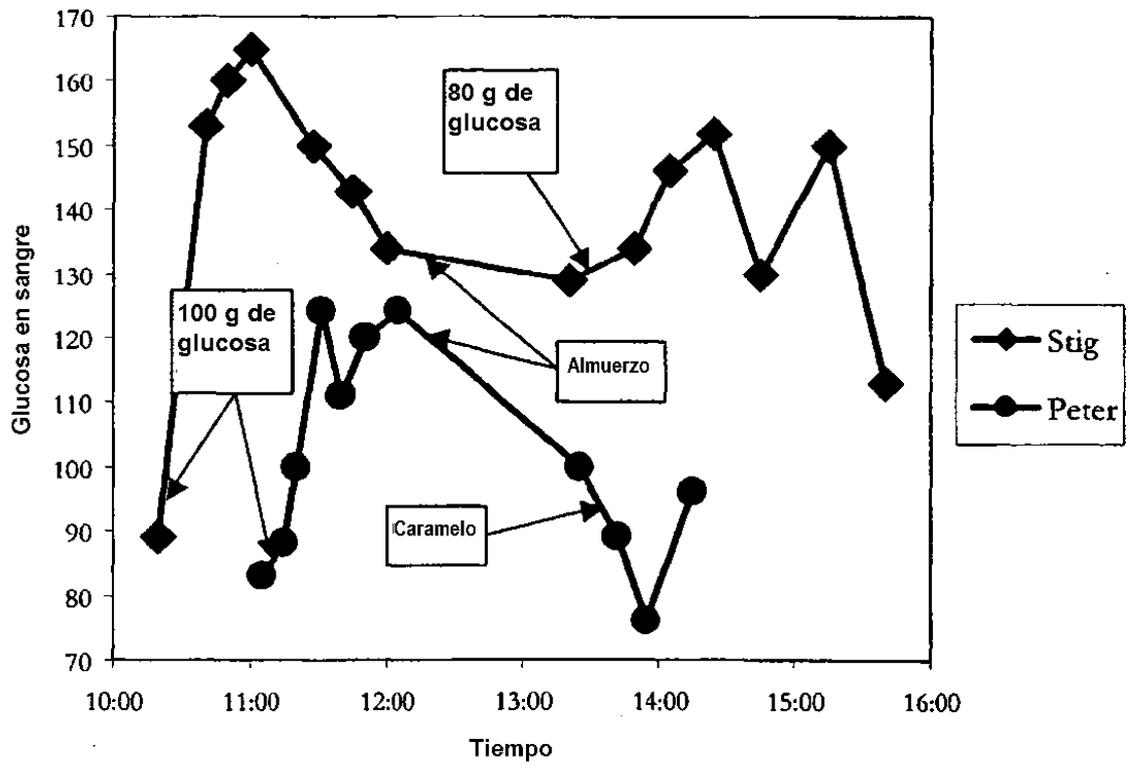


Figura 4

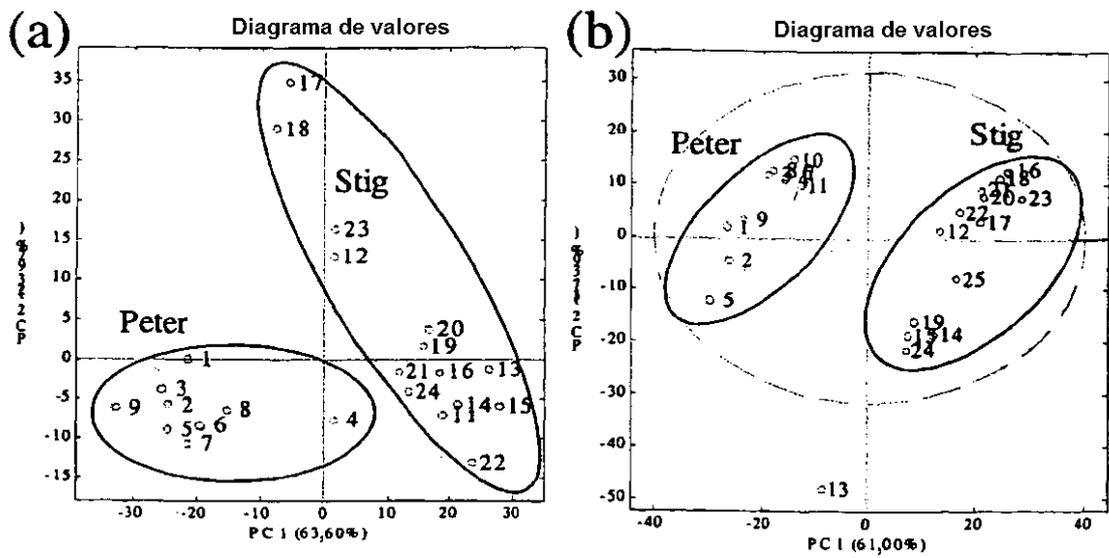


Figura 5

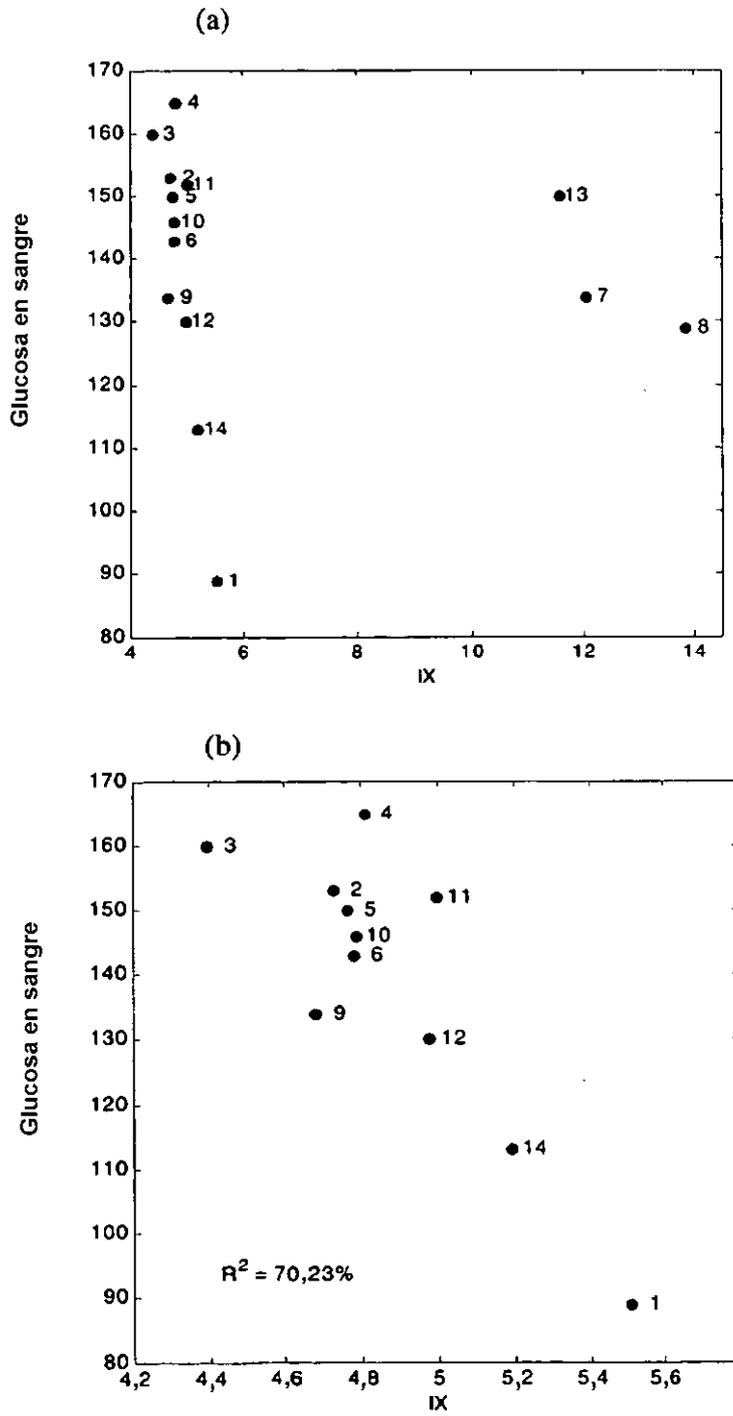


Figura 6

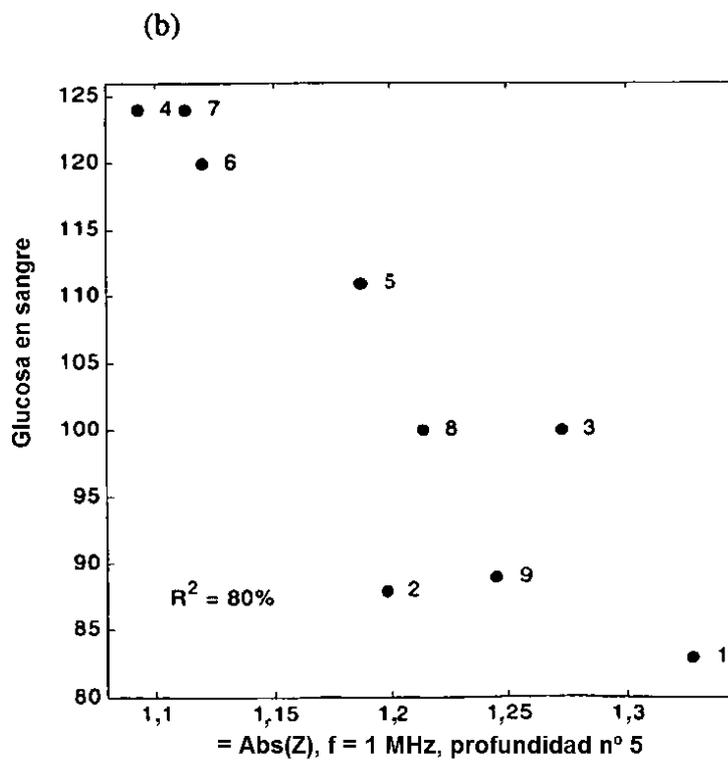
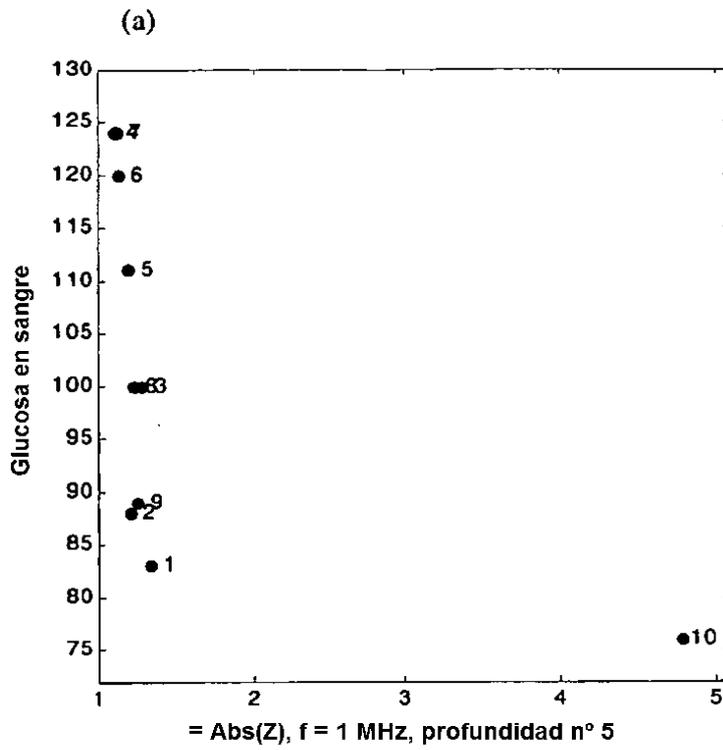


Figura 7

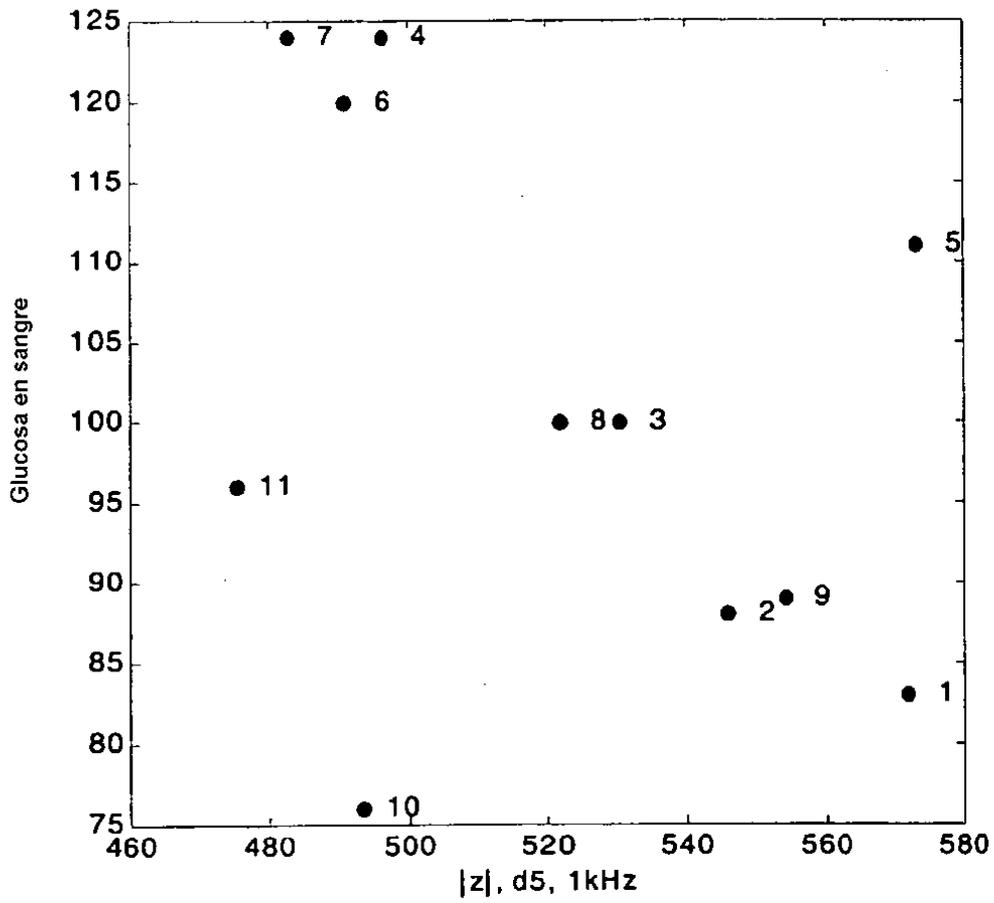


Figura 8 (a)

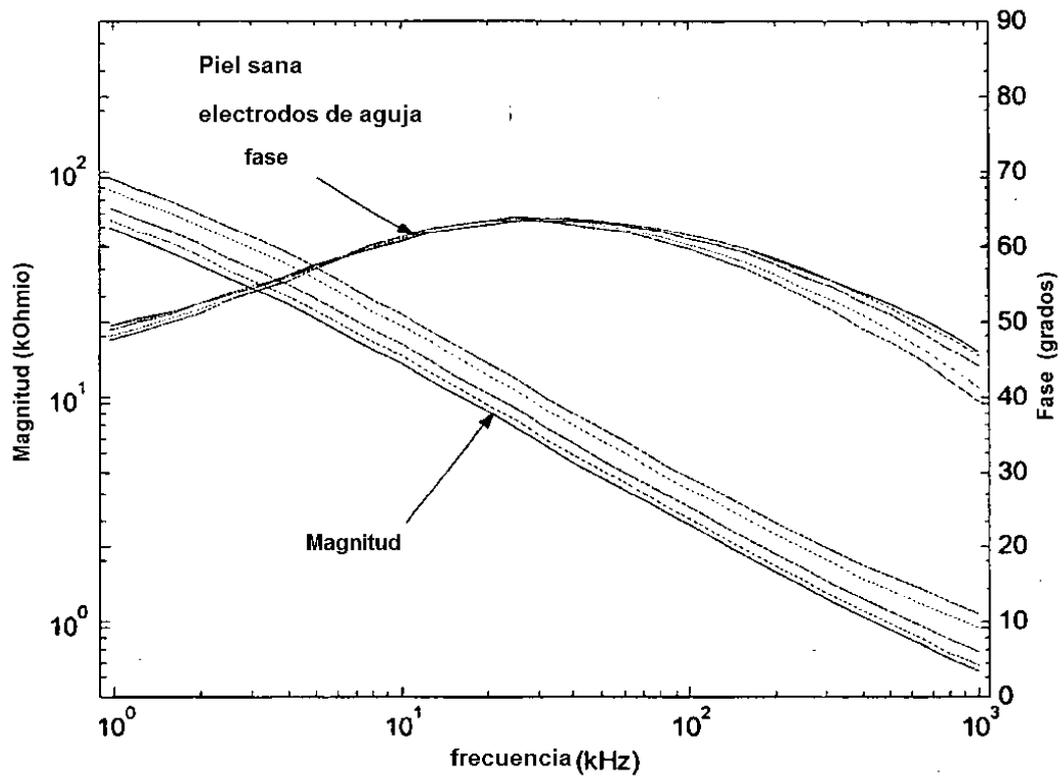


Figura 8 (b)

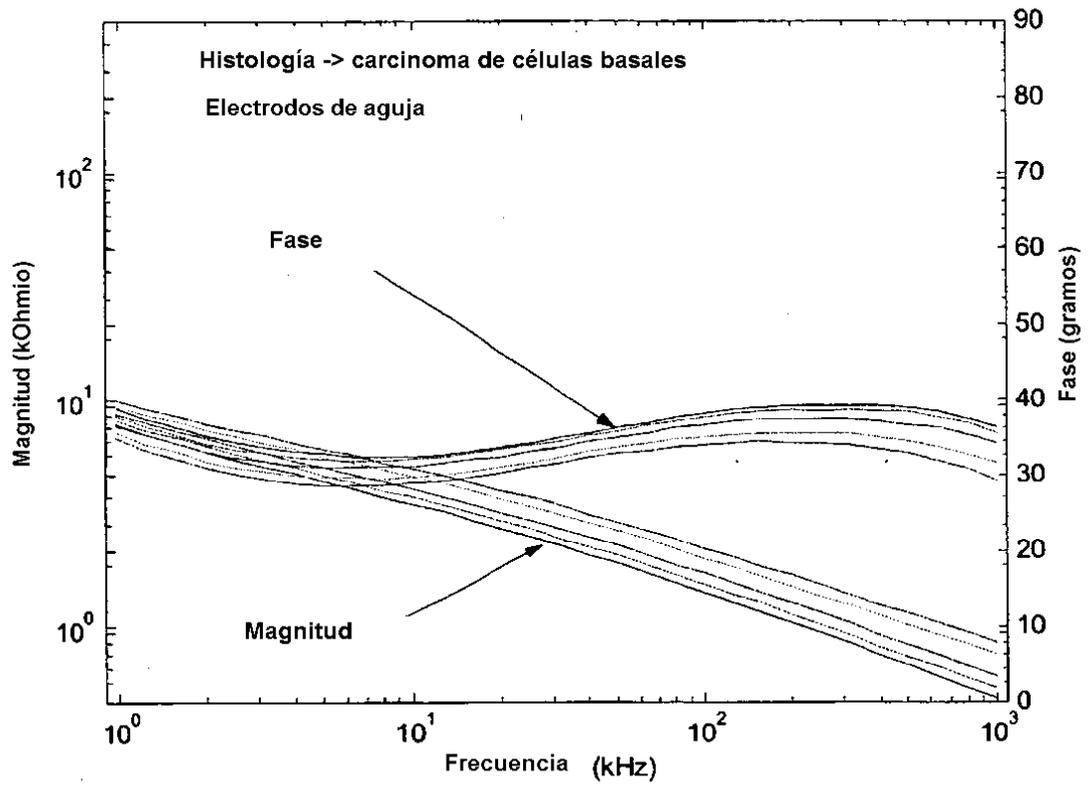


Figura 8 (c)

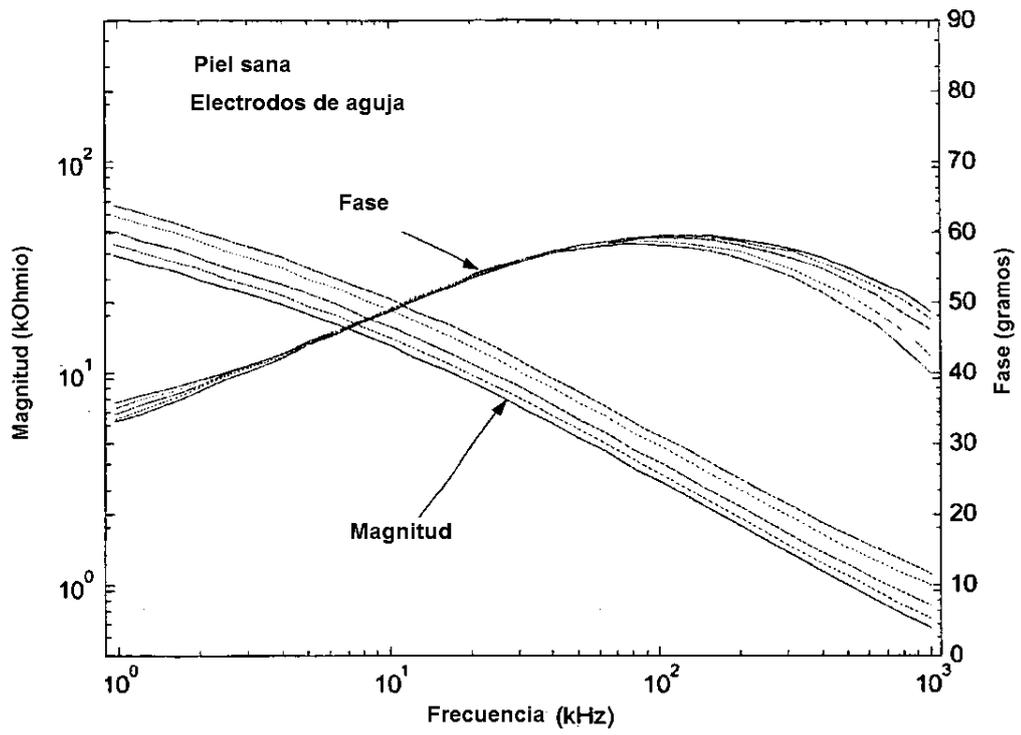


Figura 8 (d)

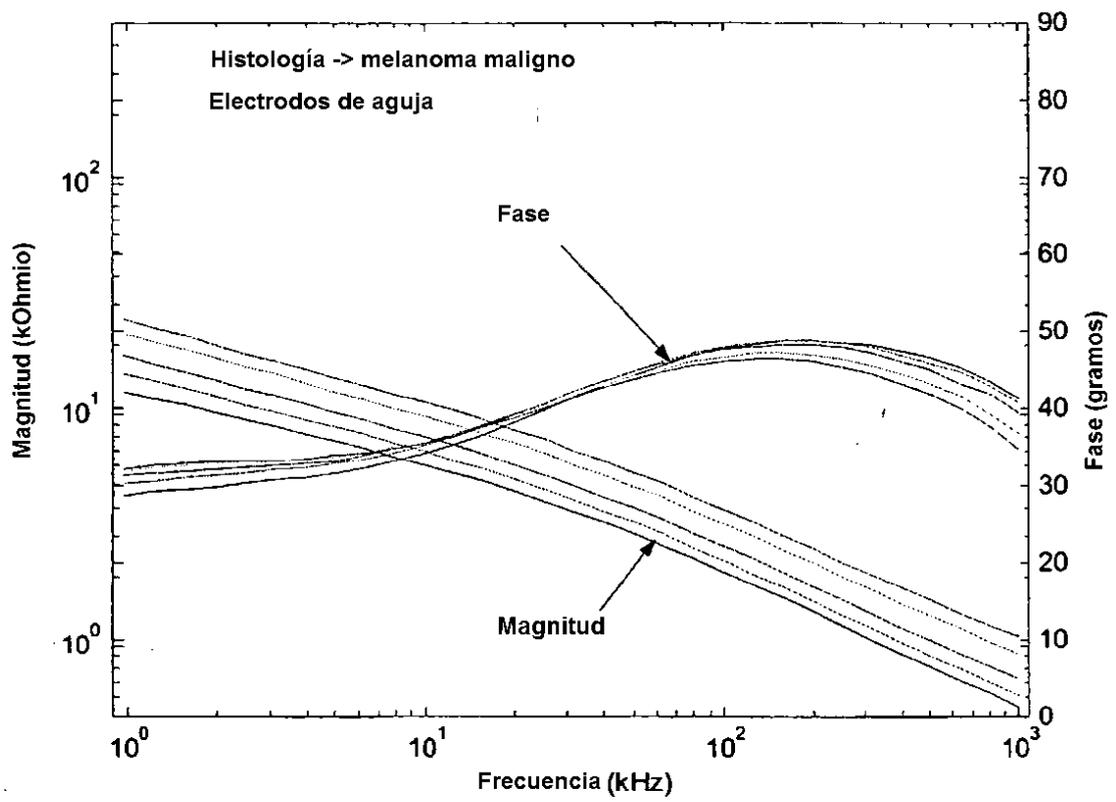


Figura 9

