(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 367 508**

(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: **05107977 .0**
(96) Fecha de presentación : **10.10.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1600104**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

(54) Título: **Determinación de condiciones biológicas usando mediciones de impedancia.**

(30) Prioridad: **11.10.2002 US 417561 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

(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**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Determinación de condiciones biológicas usando mediciones de impedancia

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, al campo del diagnóstico de condiciones biológicas y, en particular, a un dispositivo médico y un método para diagnosticar de forma no invasiva un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos, usando mediciones de impedancia en la piel.

Antecedentes de la invención

El carcinoma de células basales (CCB) es el cáncer de piel más común. Su incidencia está aumentando en muchos países de todo el mundo, por ejemplo, en Suecia. La inmunosupresión a largo plazo, por ejemplo, después de un trasplante de órganos alogénico, aumenta el riesgo de desarrollar CCB y otros tumores de piel. Esto también ocurre después de la exposición a la luz ultravioleta o radiación ionizante. No parece haber conexión genética aparente y en muchos pacientes no se encuentran otros factores de predisposición. Sin embargo, el diagnóstico clínico de los tumores de piel puede resultar difícil incluso para dermatólogos experimentados, especialmente en el caso de lesiones pigmentadas. En el escenario clínico, existe la necesidad de un adyuvante para el diagnóstico aparte de la simple vista establecida en combinación con biopsias de piel para el examen histológico.

Generalmente son deseables métodos no invasivos para realizar determinaciones biológicas, tales como el diagnóstico clínico de tumores de piel con respecto a las técnicas invasivas que implican la toma de muestras. Las técnicas no invasivas pueden ser más convenientes, por ejemplo, menos dolorosas, implican menos riesgo de infección, etc. Por consiguiente, se han propuesto varias técnicas no invasivas para realizar determinaciones biológicas:

Solicitud Nº	Publicación Nº	Fecha de publicación	Nombre
	US 5.036.861	6 de agosto de 1991	Sembrowich *et al.*
	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 *et al*.
PCT/US94/08816	WO95/04496	16 de febrero de 1995	Solid State Farms, inc.
	US 5.433.197	18 de julio de 1995	Stark
PCT/US97/13267	WO 98/04190	5 de febrero de 1998	Dermal Therapy (Barbados) Inc.
PCT/US98/02037	WO 99/39627	12 de agosto de 1999	Dermal Therapy (Barbados) Inc.
PCT/IB00/01464	WO 01/26338	13 de octubre de 2000	Süsstrunk, *et al.*

Sin embargo, todos los documentos mencionados anteriormente describen técnicas para evaluar los niveles de glucosa en sangre y, por consiguiente, no son adecuados para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo carcinoma de células basales.

Se ha descubierto que la impedancia eléctrica es un indicador muy sensible de cambios diminutos en el material orgánico y biológico y, especialmente, en tejidos tales como membranas mucosas, piel e integumentos de órganos y, por lo tanto, proporciona una herramienta eficaz para mediciones no invasivas de variaciones en propiedades estructurales del tejido. En el documento PCT/SE91/00703 se describe un dispositivo para la medición no invasiva de la impedancia eléctrica de material orgánico y biológico. Una sonda que comprende varios electrodos dispuestos en un sistema de anillos concéntricos. Los electrodos se accionan desde una unidad de control de tal forma que la trayectoria de la corriente eléctrica que define el tejido real que se está ensayando depende de una señal de control, y se presiona contra la superficie de la parte corporal que se está ensayando. Variando la señal de control es posible seleccionar la región de ensayo. Dos anillos suministran tensión eléctrica y la relación entre los dos generará un punto de proyección virtual localizado entre los dos anillos. Ajustando la relación de tensión eléctrica entre los dos puntos de inyección, el punto de inyección virtual puede desplazarse hacia atrás y hacia adelante y, por lo tanto, se puede seleccionar la profundidad de penetración en el tejido. Sin embargo, la piel humana es una estructura de múltiples capas compleja, heterogénea y anisotrópica con propiedades no lineales desde el punto de vista electrónico. Las propiedades que son menos lineales están localizadas en el estrato córneo (la capa más externa de la epidermis). Por lo tanto, hay información en todas las mediciones en profundidad que no puede calcularse por interpolación o extrapolación a partir de dos profundidades aunque las diferentes profundidades estén muy correlacionadas. Sin embargo, el dispositivo descrito en el documento PCT/SE91/00703 tiene un inconveniente grave, ya que no puede proporcionar resultados fiables en relación con la variación del tejido en capas cutáneas por debajo del estrato córneo en las que, por ejemplo, se manifiestan el cáncer de piel y las reacciones alérgicas. Esto se debe al hecho de que los espectros de impedancia eléctrica no invasivos de la piel están dominados por las propiedades dieléctricas del estrato córneo, especialmente a bajas frecuencias. El estrato córneo tiene propiedades

(una dispersión larga y ancha denominada dispersión alfa) que pueden hacer que las respuestas de capas de piel viables subyacentes se confunda con respuestas del estrato córneo, diluyendo de esta manera la información clínicamente relevante de la piel viable. Esto hace que sea difícil e impredecible evaluar el fenómeno de impedancia eléctrica que se manifiesta por debajo del estrato córneo usando la sonda descrita en el documento PCT/SE91/00703.

Por consiguiente, en el momento actual, se carece de un método no invasivo y fiable para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos.

Breve descripción de la invención

De esta manera, un objeto de la presente invención es proporcionar un aparato y un método para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos, de una forma precisa y fiable.

Este y otros objetos se consiguen de acuerdo con la presente invención proporcionando un aparato médico y un método que tienen las características definidas en las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas de la invención se caracterizan por las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un aparato para diagnosticar un estado patológico de de la piel de un sujeto, que comprende una sonda conductora de la electricidad que incluye una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo al menos una punta, estando dichas puntas separadas lateralmente entre sí y teniendo una longitud suficiente para penetrar en el estrato córneo, donde la sonda está adaptada para ponerse contra una superficie de la piel del sujeto de tal forma que las puntas penetren en el estrato córneo. El aparato está adaptado para 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.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, que comprende las etapas de:

poner una sonda conductora de la electricidad contra una superficie de la piel del sujeto, incluyendo la sonda una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo al menos una punta, estando dichas puntas separadas lateralmente entre sí y teniendo una longitud suficiente para penetrar en el estrato córneo, pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener un valor de impedancia de la piel; y usar datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico.

De esta manera, la invención se basa en la perspectiva de que los espectros de impedancia eléctrica no invasivos de la piel están dominados por las propiedades dieléctricas del estrato córneo, especialmente a bajas frecuencias. El estrato córneo tiene propiedades (una dispersión larga y ancha denominada dispersión alfa) que pueden hacer que las respuestas de las capas de la piel viables subyacentes se confundan con respuestas del estrato córneo, diluyendo de esta manera la inflamación clínicamente relevante de la piel viable.

Esta invención proporciona varias ventajas en comparación con la técnica conocida descrita, por ejemplo, en el documento PCT/SE91/00703. Como ejemplo, el fenómeno de impedancia eléctrica que se manifiesta por debajo del estrato córneo puede evaluarse de una manera fiable usando la presente invención. Por lo tanto, mediante el uso de la presente invención puede diagnosticarse de una forma precisa y fiable un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos.

Los rasgos que caracterizan la invención, tanto en cuanto a la organización como en cuanto al método de operación, junto con otros objetos y ventajas de la misma, se entenderán mejor tras la siguiente descripción usada junto con los dibujos adjuntos. Debe entenderse expresamente que los dibujos tienen fines ilustrativos y descriptivos y no deben considerarse una definición de los límites de la invención. Estos y otros objetos conseguidos, y las ventajas ofrecidas, por la presente invención serán más evidentes cuando se lea la descripción que se proporciona a continuación junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

En la siguiente descripción detallada, se hará referencia a los dibujos adjuntos, de los cuales:

La Fig. 1(a) muestra una realización de un electrodo que dispone de puntas de acuerdo con la presente invención;

La Fig. 1(b) muestra detalles de la serie de puntas proporcionados como una micrografía electrónica;

La Fig. 2 muestra gráficos de Bode representativos de impedancia (eje de la izquierda; KOhm) y ángulo de fase (eje de la derecha; grados) en función de la frecuencia (kHz), obtenidos a cinco profundidades usando un electrodo con puntas. En la Fig. 2(a), los resultados se obtuvieron para un sitio de piel normal de un sujeto. En la Fig. 2(b), los resultados se obtuvieron a partir del mismo sujeto pero como un carcinoma de células basales cerca del sitio normal de la Fig. 2(a). En la Fig. 2(c), los resultados se obtuvieron a partir de un sitio de piel normal de otro sujeto. En la Fig. 2(d), los resultados se obtuvieron a partir de este otro sujeto pero con un melanoma maligno localizado cerca del sitio normal de la Fig. 2(c). Cada conjunto de curvas representa cinco profundidades medidas.

Descripción detallada de la invención

Las puntas están separadas lateralmente entre sí y tienen una longitud que es suficiente para penetrar en el estrato córneo. La sonda está adaptada para ponerse contra una superficie de la piel del sujeto de tal forma que las puntas penetren en el estrato córneo. Preferentemente, los sitios de la superficie de la piel se remojan antes de cada medición de impedancia usando, por ejemplo, una solución salina al 0,9%. Los sitios pueden remojarse, por ejemplo, durante 60 segundos antes de la medición.

El aparato de acuerdo con la presente invención está adaptado para pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener un valor de impedancia de la piel y para usar datos de referencia para determinar si el valor de impedancia obtenido indica un estado patológico. La corriente eléctrica tiene una frecuencia comprendida entre 1 KHz y 1 MHz. Preferentemente, cada punta tiene una longitud suficiente para penetrar por debajo de la superficie de la piel hasta el estrato germinativo o a través del estrato córneo, es decir, a través del estrato córneo hasta el interior de la epidermis viva. Preferentemente, cada punta tiene una longitud comprendida entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 250 μm y un diámetro externo entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 50 μm.

Un aparato para uso de acuerdo con la presente invención generalmente puede considerarse una combinación del dispositivo descrito en la solicitud de patente internacional Nº PCT/SE91/00703, publicada como documento WO 92/06634 el 30 de abril de 1992, y el electrodo “con puntas” descrito en la solicitud de patente internacional Nº PCT/IB01/00059, publicado como documento 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 Figs. 1(a) y 1 (b). La sonda incluye varios electrodos, al menos tres de acuerdo con el documento PCT/SE91/00703, y en la presente invención cada electrodo dispone de al menos una punta, formando de esta manera una superficie con puntas, que permite tomar mediciones a una diversidad de profundidades de la piel. La sonda se ilustra en la Fig. 1 (b), visualizándose la sonda mirando hacia abajo sobre sus puntas (una vista en planta inferior). La sonda incluye tres áreas rectangulares o barras, conteniendo cada barra una serie de 35 (7 x 5) puntas. Cada barra tiene una anchura de 1 mm y una longitud de 5 mm. La distancia entre las barras más próximas es de 0,2 mm, y la distancia entre la segunda y la tercera barras es de 1,8 mm. De esta manera, la parte activa de la sonda es de aproximadamente 5 x 5 mm. Cada punta tiene una longitud de aproximadamente 150 micrómetros, medida desde su base, y un espesor de aproximadamente 25 micrómetros. Las puntas son cilindros afilados, es decir, parecidos a agujas, y están separadas entre sí por una distancia de aproximadamente 200 micrómetros, de centro a centro. Las puntas preferentemente están hechas de silicio y cubiertas con oro que tiene un espesor de aproximadamente 2 micrómetros. Podría utilizarse cualquier material que comprenda una superficie conductora con dimensiones similares, pero debe seleccionarse para ser biocompatible.

El aparato sin la sonda con puntas se conoce como espectrómetro selectivo de profundidad SciBase II, puede obtenerse en SciBase AB de Estocolmo, Suecia. La asignación de clavijas para la sonda conectada es como se indica a continuación:

1. botón de <INICIO>.
2. detección (primer electrodo ilustrado en la Fig. 1(b); uso de la pantalla 3 coaxial (sonda convencional))
3. tierra (gnd) (para detección).
4. excitador próximo (segundo electrodo (central) ilustrado en la Fig. 1(b); uso de la pantalla 5 coaxial (sonda convencional)).
5. tierra (gnd) (para inyección próxima).
6. tierra (gnd).
7. excitador lejano (tercer electrodo (situado más a la derecha) ilustrado en la Fig. 1(b); uso de la pantalla 8 coaxial (sonda convencional)
8. tierra (gnd) (para inyección lejana).
9. chasis.
10. reservado.
11. reservado.
12. tierra (gnd).

13. tierra (gnd).
14. cargador.

Preferentemente, la impedancia se midió usando el espectrómetro selectivo de profundidad SciBase II a 31 frecuencias distribuidas logarítmicamente desde 1 kHz a 1 MHz a cinco profundidades, como se describe en el documento PCT/SE/00703.

La sonda mostrada en la Fig. 1(b) es una realización de la presente invención y más adelante se analizarán otras realizaciones.

Cada punta puede tener una longitud de 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 acuerdo con una realización alternativa, cada punta tiene un espesor de aproximadamente 30 micrómetros.

Adicionalmente, cada punta puede tener hasta 250, o hasta 240, o hasta 230, o hasta 220, o hasta 210, o hasta 200, o hasta 190, o hasta 180, o hasta 170, o hasta 160, o hasta 150, o hasta 140, o hasta 130, o hasta 120, o hasta 110, o hasta 100 μm de longitud.

De acuerdo con la invención, la sonda comprende tres electrodos, donde las puntas del primer electrodo y el segundo electrodo están separadas lateralmente entre sí por una primera distancia y las puntas del primer y el tercer electrodo están separadas lateralmente entre sí por una segunda distancia. La primera distancia y la segunda distancia son diferentes entre sí. La primera distancia está comprendida entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm y la segunda distancia está comprendida entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 50 mm. El aparato está adaptado para pasar por separado una corriente eléctrica entre el primer y el segundo electrodo y el primer y el tercer electrodo para obtener un primer y segundo valores de impedancia de la piel. Específicamente, la primera distancia está comprendida entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm, o entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 30 mm, o entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 25 mm, o entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 20 mm, o entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 15 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 10 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 5 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 3 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 2 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 1,5 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 1 mm, o entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 0,5 mm. Además, la segunda distancia está comprendida entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 50 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 40 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 30 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 15 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 10 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 9 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 8 mm, o entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 7 mm, o entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 8 mm, o entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 7 mm, o entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 7 mm, o entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 6 mm, o aproximadamente 5 mm.

Además, cada electrodo puede comprender al menos dos puntas, o al menos tres puntas, o al menos cuatro puntas, o al menos cinco puntas, o al menos seis puntas, o al menos siete puntas, o al menos ocho puntas, o al menos nueve puntas, o al menos diez puntas, o al menos doce puntas, o al menos quince puntas, o al menos dieciocho puntas, o al menos veinte puntas, o al menos veinticinco puntas, o al menos treinta puntas, o al menos treinta y cinco puntas, o al menos cincuenta puntas. Como se ha mencionado anteriormente, la sonda ilustrada en la Fig. 1(b) incluye tres áreas rectangulares o barras, conteniendo cada barra una serie de 35 (7 x 5) puntas. Sin embargo, como entenderá el experto en la materia, pueden usarse otras configuraciones, por ejemplo, barras que contienen una serie de 57 (19 x 3) puntas.

Diagnóstico de cáncer

Se tomaron medidas de impedancia de un sujeto que padecía carcinoma de células basales o melanoma maligno: en un primer sitio de piel normal (no afectada); y en un segundo sitio de piel enferma. Los resultados obtenidos se muestran en la Fig. 2. Se proporciona una descripción adicional del enfoque, en el que se obtuvieron medidas usando una sonda convencional en 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 using simple electrical impedance indices", Skin Res Technol 2003; 9: 257-261, y Beetner DG, Kapoor S, Manjunath S, Zhou X, Stoecker WV "Differentation among basal cell carcinoma, benign lesions, and normal skin using electric impedance", IEEE Trans Biomed Eng 2003; 50: 1020-1025.

Es deseable detectar y extirpar cánceres de piel tan pronto como sea posible. Como tales, los precursores del cáncer de piel, tales como, por ejemplo, la queratosis actínica (un precursor del carcinoma de células escamosas) y el nevus displásico (un precursor del melanoma maligno) así como otras lesiones que pueden confundirse con diversos cánceres a menos que se haga una evaluación quirúrgica e histológica de la extracción, pueden detectarse

usando mediciones de impedancia de la presente invención de la manera descrita en el presente documento.

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones ejemplares de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse varios cambios, modificaciones o alteraciones de la invención como se describe en el presente documento. De esta manera, debe entenderse que la descripción anterior de la invención y los dibujos adjuntos debe considerarse un ejemplo no limitante de la misma y que el alcance de protección está definido por las reivindicaciones de patente adjuntas.

REIVINDICACIONES

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

una sonda conductora de la electricidad que incluye una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo al menos una punta, estando dichas puntas separadas lateralmente entre sí y teniendo una longitud suficiente para penetrar en el estrato córneo, y en el que
dicha sonda está adaptada para ponerse contra una superficie de la piel del sujeto de tal forma que dichas puntas penetren en el estrato córneo, estando adaptado dicho aparato para pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener valores de impedancia de la piel, donde dicha corriente eléctrica tiene una frecuencia comprendida entre 1 kHz y 1 MHz, y usar datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico.

2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estado patológico es cáncer, preferentemente cáncer de piel.

3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el cáncer de piel es un melanoma maligno o precursores de dicha lesión.

4. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aparato está adaptado para pasar la corriente eléctrica a una pluralidad de frecuencias distribuidas logarítmicamente dentro del intervalo de 1 kHz a 1 MHz.

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

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

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

8. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha sonda comprende tres de dichos electrodos equipados con puntas, estando las puntas del primer electrodo y el segundo electrodo separadas lateralmente entre sí por una primera distancia y estando las puntas del primer y el tercer electrodos separadas lateralmente entre sí por una segunda distancia, estando adaptado dicho aparato para pasar por separado una corriente eléctrica entre el primer y el segundo electrodos y el primer y el tercer electrodos para obtener un primer y segundo valores de impedancia de la piel o una mezcla de valores de impedancia de la piel entre los valores obtenidos usando el primer y el segundo electrodos y los valores obtenidos usando el primer y el tercer electrodos.

9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha primera distancia y dicha segunda distancia son diferentes entre sí.

10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que dicha primera distancia está comprendida entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm.

11. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8, 9 o 10, en el que dicha segunda distancia está comprendida entre aproximadamente 1 mm y 50 mm.

12. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada una de dichas puntas tiene una longitud de hasta aproximadamente 250 μm.

13. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diámetro externo de cada una de dichas puntas está comprendido entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 50 μm.

14. Un método para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, que comprende las etapas de:

poner una sonda conductora de la electricidad contra una superficie de la piel del sujeto, incluyendo dicha sonda una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo al menos una punta, estando dichas puntas separadas lateralmente entre sí y teniendo una longitud suficiente para penetrar en el estrato córneo,

pasar una corriente eléctrica que tiene una frecuencia comprendida entre 1 kHz y 1 MHz a través de los electrodos para obtener 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.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el estado patológico es cáncer, preferentemente cáncer de piel.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el cáncer de piel es un melanoma maligno o precursores de dicha lesión.

17. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-16, en el que cada una de dichas puntas tiene una longitud suficiente para penetrar por debajo de la superficie de la piel hasta el estrato germinativo o a través del estrato córneo hasta la epidermis viva pero no al interior de la dermis.

18. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-17, en el que se usan electrodos de superficie no invasivos (sondas convencionales) junto con dichos electrodos con punta para obtener más aspectos de las propiedades de la piel para mejorar el poder de discriminación.

19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-18, en el que cada punta tiene una longitud de al menos aproximadamente 10 μm.

20. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-19, en el que dicha sonda comprende tres electrodos equipados con puntas, estando las puntas del primer electrodo y el segundo electrodo separadas lateralmente entre sí por una primera distancia y estando las puntas del primer y el tercer electrodos separadas entre sí por una segunda distancia, donde la etapa de pasar una corriente eléctrica comprende la etapa de pasar por separado una corriente eléctrica entre el primer y el segundo electrodos y el primer y el tercer electrodos para obtener un primer y segundo valores de impedancia de la piel o una mezcla de valores de impedancia de la piel entre los valores obtenidos usando el primer y el segundo electrodos y los valores obtenidos usando el primer y el tercer electrodos.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicha primera distancia y dicha segunda distancia son diferentes entre sí.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, en el que dicha primera distancia está comprendida entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicha segunda distancia está comprendida entre aproximadamente 1 mm y 50 mm.

24. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-23, en el que cada una de dichas puntas tiene una longitud de hasta aproximadamente 250 μm.

25. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-24, en el que el diámetro externo de cada una de dichas puntas está comprendido entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 50 μm.

26. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 14-25, en el que dicho paso comprende pasar dicha corriente eléctrica a través de los electrodos a una pluralidad de frecuencias distribuidas logarítmicamente dentro de un intervalo de 1 kHz a 1 MHz.

Figura 1(a)

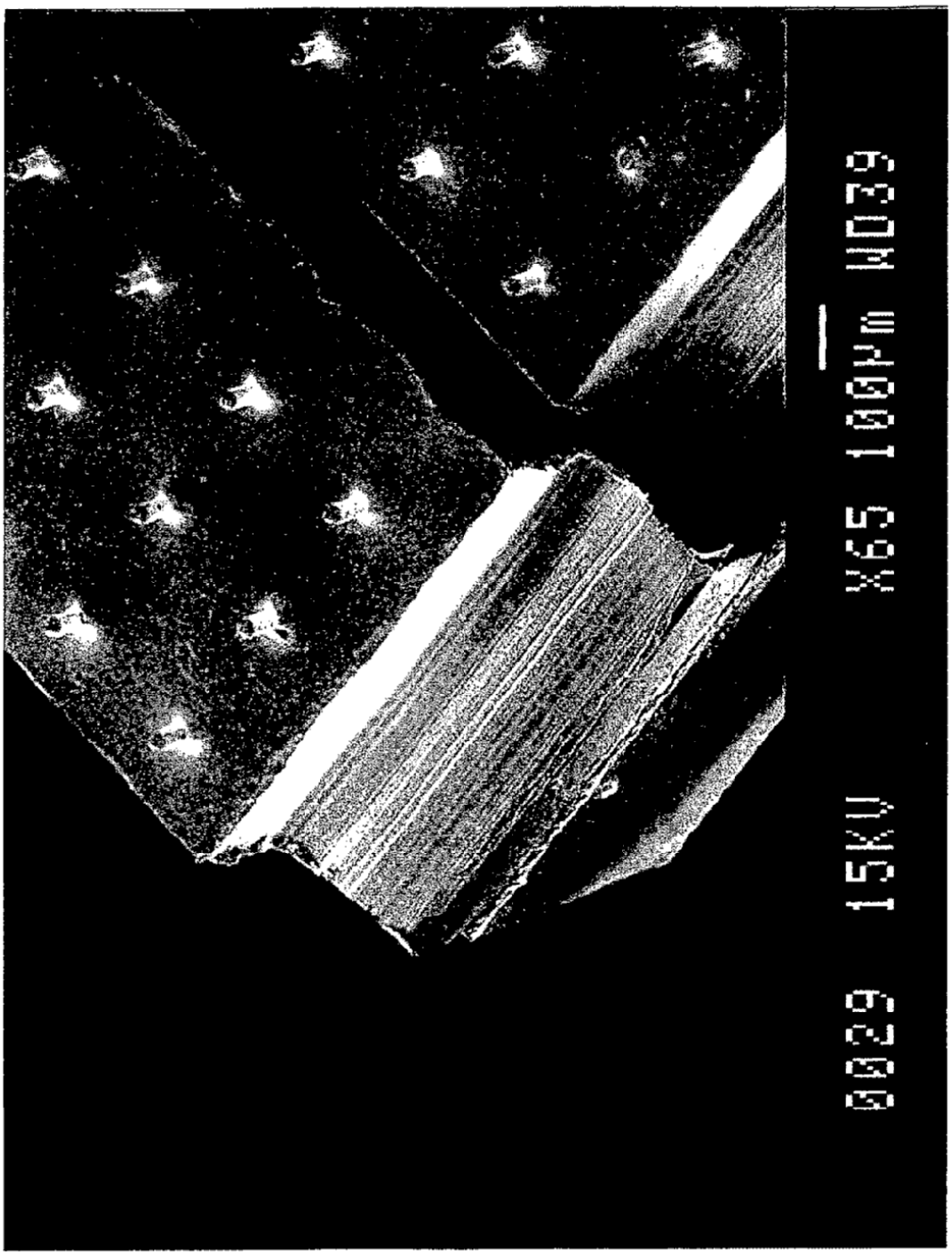

Figura 1(b)

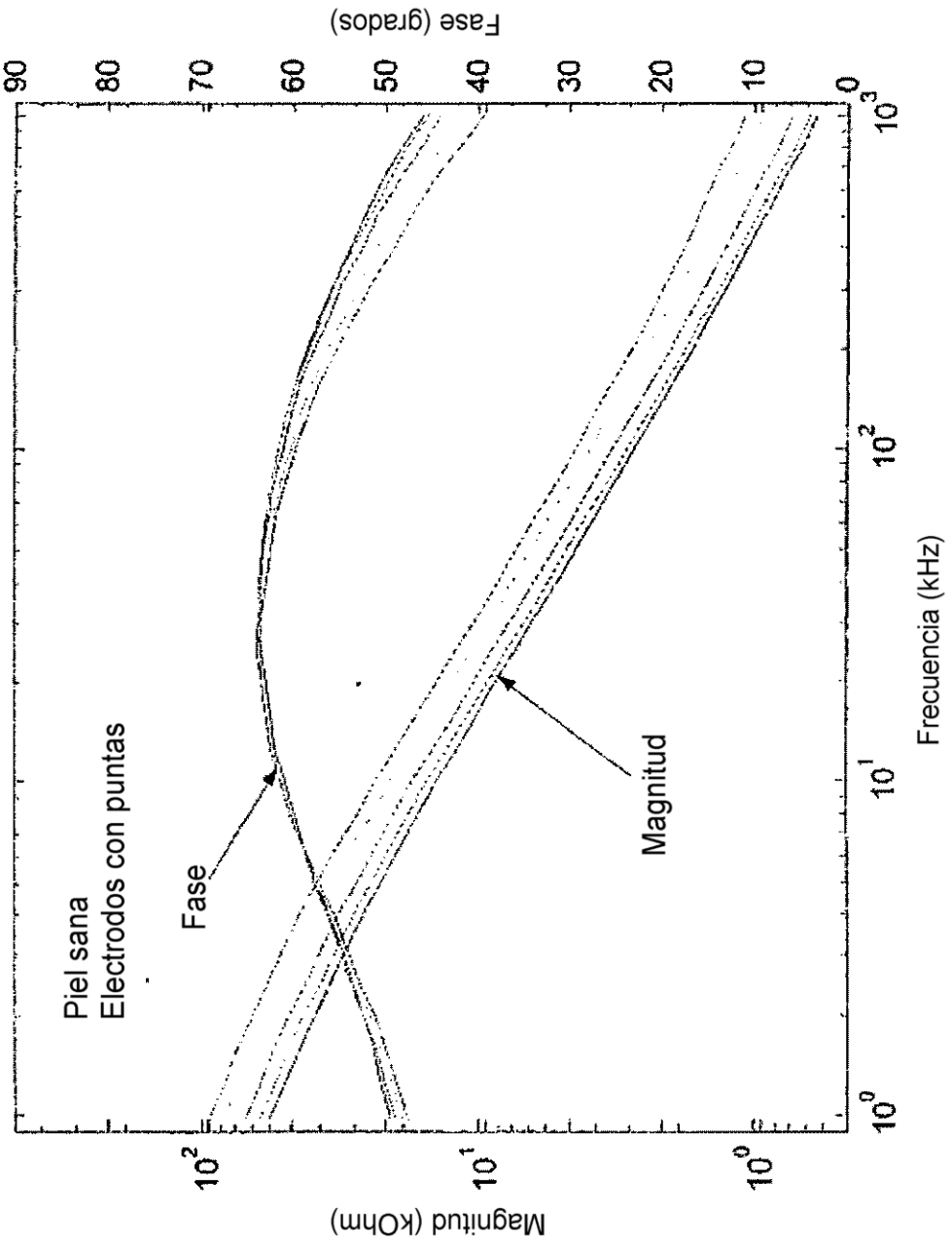
Fase (grados)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Magnitud (kOhm)
10^2
10^1
10^0
10^0
10^1
10^2
10^3
Frecuencia (kHz)
Piel sana
Electrodos con puntas
Fase
Magnitud

Figura 2(a)

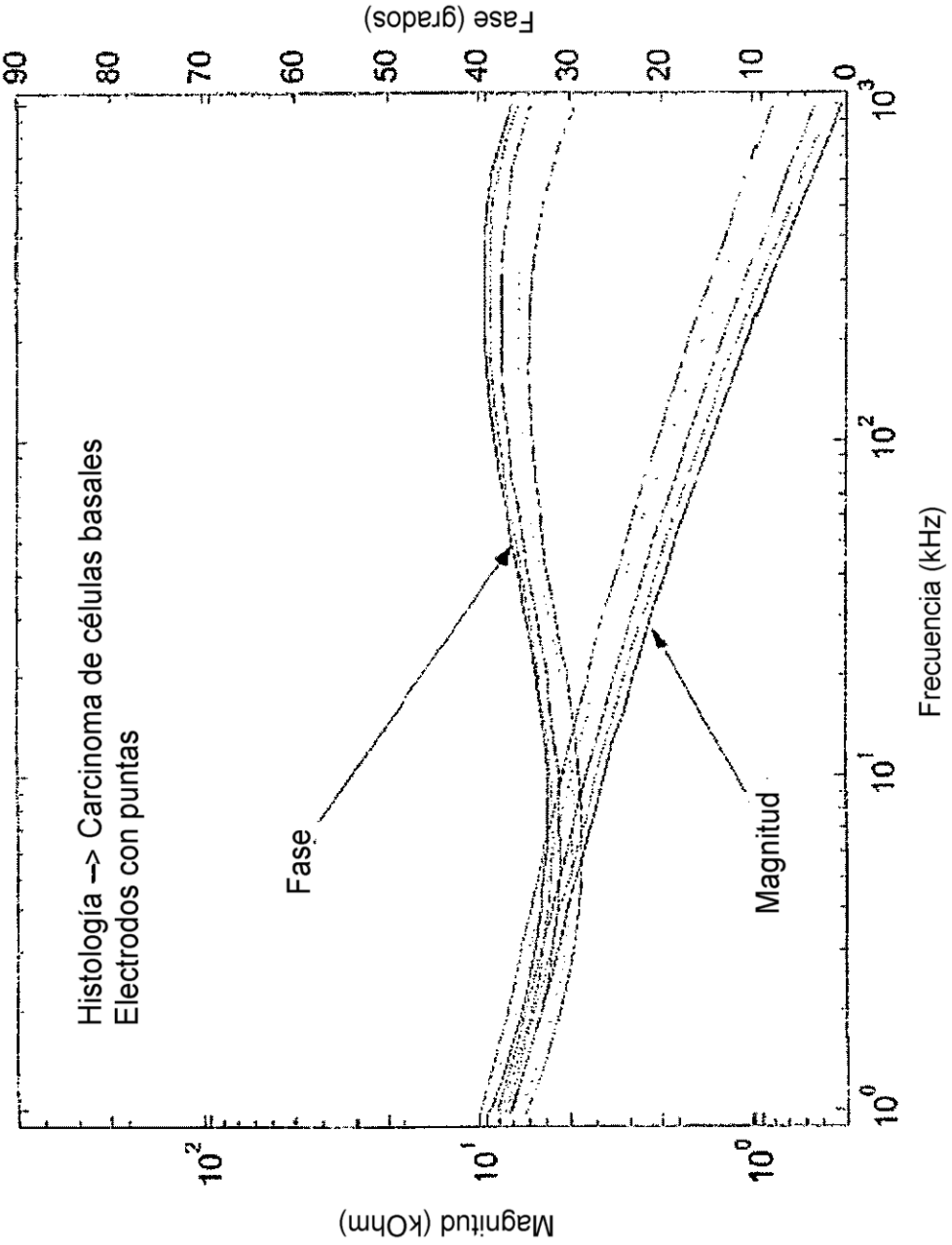
Fase (grados)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Histología --> Carcinoma de células basales
Electrodos con puntas
Fase
Magnitud
Magnitud (kOhm)
10^2
10^1
10^0
10^0
10^1
10^2
10^3
Frecuencia (kHz)

Figura 2(b)

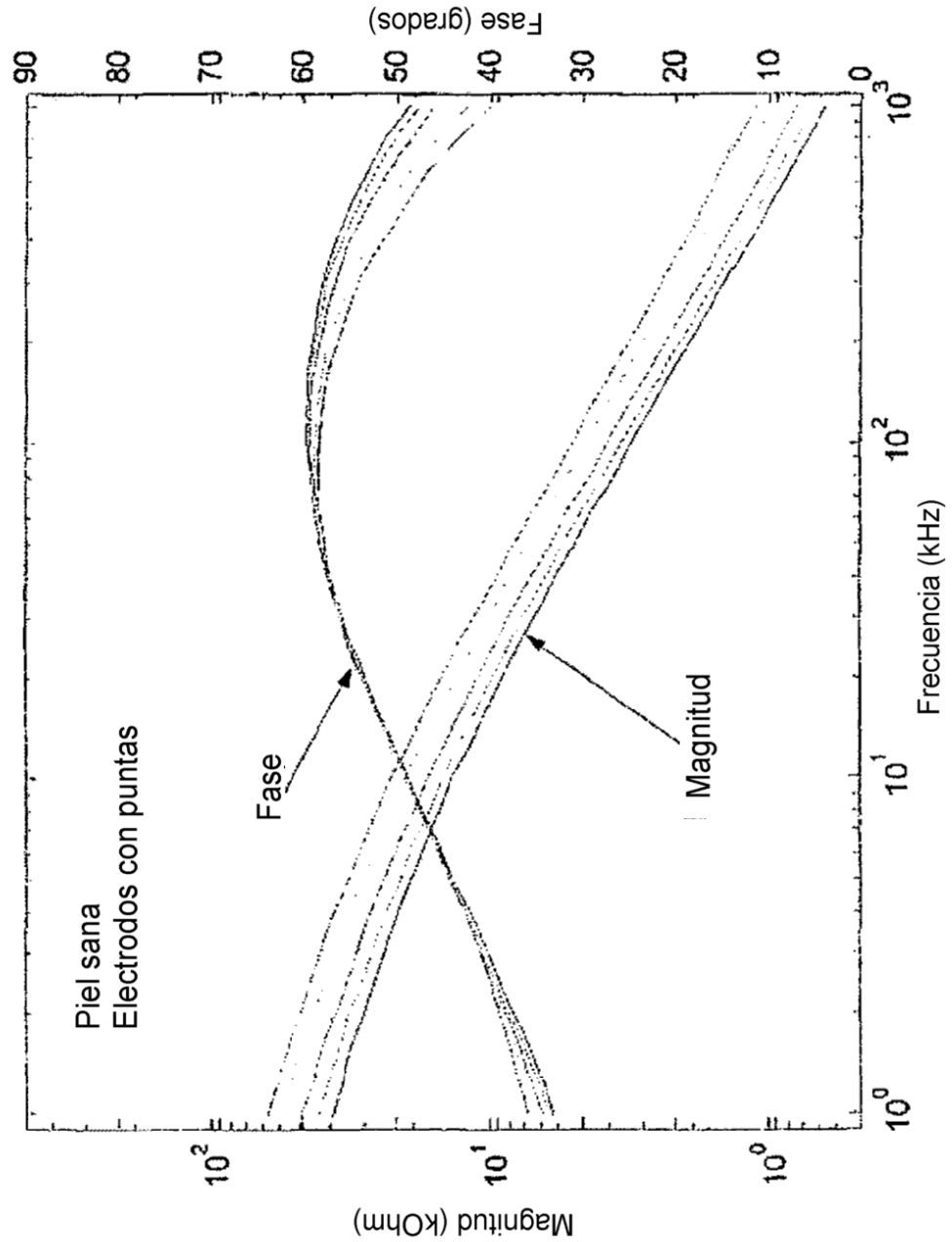
Fase (grados)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Magnitud (kOhm)
10^2
10^1
10^0
Frecuencia (kHz)
10^0
10^1
10^2
10^3
Piel sana
Electrodos con puntas
Fase
Magnitud

Figura 2(c)

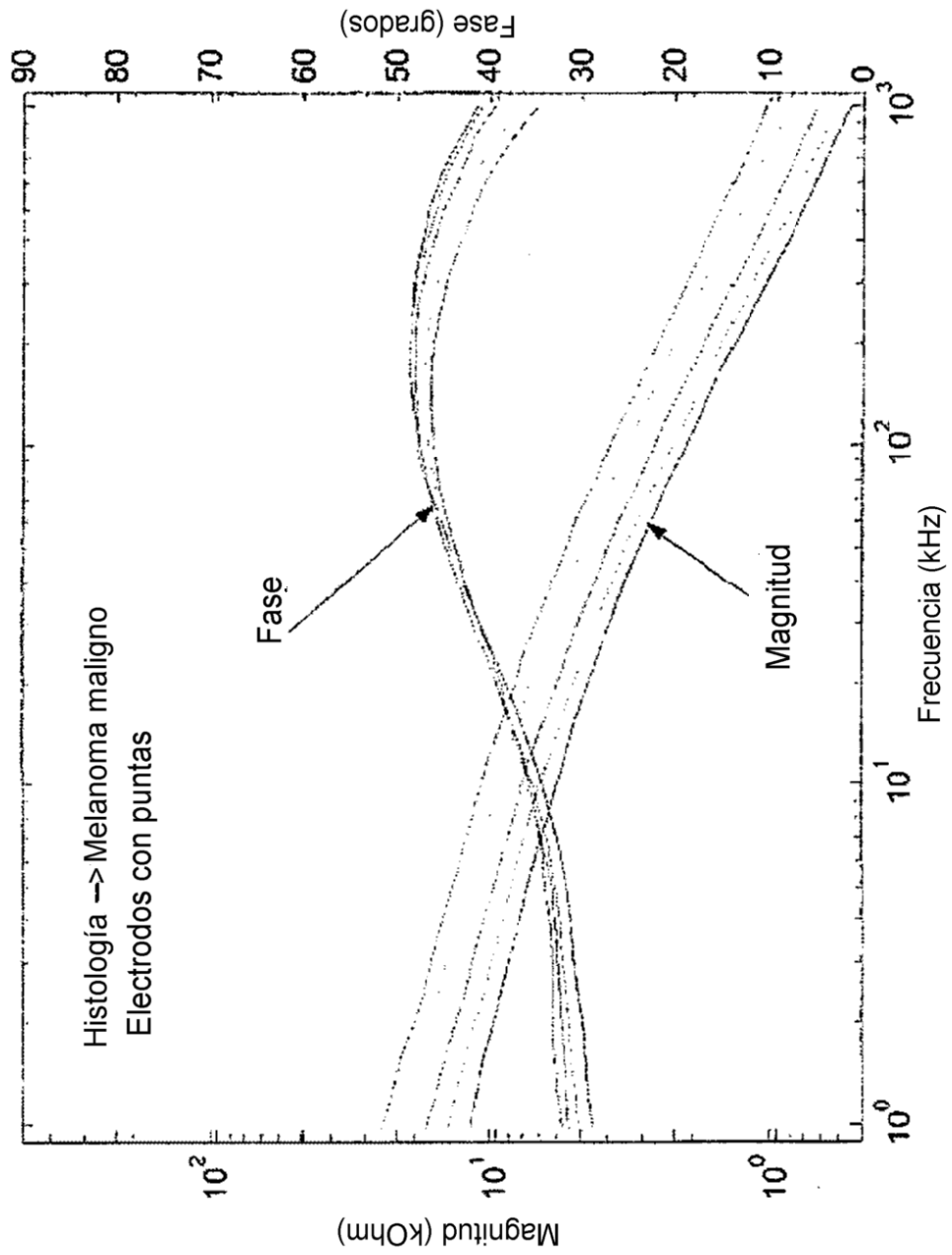
Fase (grados)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Histología --> Melanoma maligno
Electrodos con puntas
Fase
Magnitud
Magnitud (kOhm)
10^2
10^1
10^0
10^0
10^1
10^2
10^3
Frecuencia (kHz)

Figura 2(d)