(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 396 906**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2004** **E 04740417 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2011** **EP 1763316**

(54) Título: **Un método y un dispositivo para determinar el estado de hidratación y/o nutrición de un paciente**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2013

(73) Titular/es:

FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH (100.0%)
ELSE-KRÖNER-STRASSE 1
61352 BAD HOMBURG V.D.H., DE

(72) Inventor/es:

CHAMNEY, PAUL y
WABEL, PETER

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 396 906 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 vigilancia del estado de hidratación y/o nutrición de un paciente.

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

[0003] En caso de insuficiencia renal el líquido ingerido se acumula en los tejidos corporales y en el sistema vascular causando aumento de tensión en el sistema circulatorio. Este exceso de líquido tiene que ser eliminado durante un tratamiento de diálisis por ultrafiltración de la sangre. Si se elimina insuficiente líquido las consecuencias a largo plazo pueden ser graves, llevando a alta presión sanguínea e insuficiencia cardíaca. La propia insuficiencia cardiaca tiene mucha mayor probabilidad de ocurrir en pacientes de diálisis y se piensa que los estados de sobrecarga de líquido son uno de los principales factores contribuyentes. La eliminación de demasiado líquido es también peligrosa ya que el paciente de diálisis llega a deshidratarse y esto conduce invariablemente a la hipotensión.

[0004] El peso seco (por simplicidad las palabras “peso” y masa” se usarán de forma sinónima en todo este documento de solicitud de patente – lo que es también práctica normal en el campo médico) define el peso de un paciente que se lograría si los riñones funcionaran normalmente. En otras palabras esto representa el peso (o status líquido) objetivo óptimo que debería ser conseguido a fin de minimizar el riesgo cardiovascular. El peso seco ha sido siempre un problema esquivo en la práctica clínica rutinaria debido a la falta de métodos cuantitativos para su evaluación. Actualmente el problema del peso seco es abordado utilizando indicadores indirectos como por ejemplo presión sanguínea, investigaciones ecocardiográficas e información subjetiva como rayos X. Además ha sido particularmente difícil definir un conjunto de condiciones que sean universalmente aceptadas como estándar de peso seco.

[0005] Un método prometedor para obtener el status líquido de un paciente implica el uso de medidas de bioimpedancia. Una corriente alterna pequeña se aplica a dos o más electrodos que se unen a un paciente y se mide la correspondiente diferencia de potencial eléctrico. Los diversos compartimentos de líquido de un cuerpo humano contribuyen diferentemente 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 se describe en la solicitud de patente internacional WO 92/19153. Sin embargo, este documento no revela ningún método relacionado con cómo puede obtenerse el peso seco del paciente particular.

[0006] La patente U.S. 5.449.000 describe un sistema de bioimpedancia que también utiliza frecuencias múltiples para determinar la masa de agua en el ECV e ICV. Además se toman ciertos datos dependientes de la población para utilizar y elegir las llamadas fórmulas de predicción de población. La composición corporal se analiza luego utilizando estas fórmulas y con la ayuda de señales de bioimpedancia segmentaria.

[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 insuficiencia renal utilizando un dispositivo de bioimpedancia extrapolando un volumen de exceso de agua en el volumen extracelular a una condición donde no habría insuficiencia renal. Por un procedimiento similar puede obtenerse un término de corrección de masa que tiene en cuenta desviaciones dentro de seres humanos saludables y que se atribuye a ciertos tejidos.

[0008] La solicitud de patente internacional WO 03/053239 A1 divulga un modelo compartimental que trata la variación en seres saludables en ciertos compartimentos corporales con el fin de separar mejor un volumen de mal-hidratación y otros componentes de tejidos en particular con la ayuda de mediciones de bioimpedancia. Con tal dispositivo puede obtenerse también información sobre el estado nutricional de un paciente.

[0009] La patente U.S. 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] Kanai et al. : «Electrical measurement of fluid distributions in legs and arms" Medical progress through technology, Springer Verlag Berlin, DE, vol. 12, 1987, páginas 159-170, XP000882965 ISSN: 0047-6552 describe el modelado eléctrico del tejido humano a la vista de la diagnosis médica.

[0011] Rigaud et al.: "Bioelectrical Impedance Techniques in Medicine, Critical Review in Biomedical Engineering", 24(4-6), 1996, páginas 257-351, XP000885971 ISSN: 0278-940X es un artículo de revisión dirigido a la modelación de propiedades eléctricas de tejidos biológicos y aspectos instrumentales de la espectrometria de impedancia eléctrica. Se presentan diversos modelos eléctricos de tejido incluyendo el modelo de Kanai y una modificación del mismo.

[0012] Un dispositivo de bioimpedancia que realiza cálculos en volúmenes de agua ICV y ECV es distribuido por Xitron Technologies bajo la marca Hydra™. Los detalles sobre el dispositivo son divulgados en la solicitud de patente internacional WO 92/19153. Este dispositivo se basa en un modelo de locus de impedancia que relaciona los valores de impedancia medidos a componentes resistivos que simulan las contribuciones de los volúmenes de agua en los espacios intra y extracelulares - ICW y ECW – con el fin de obtener y aislar cualquier valor para el ICW y ECW. En el

caso del dispositivo existente este modelo es el llamado modelo Hanai.

[0013] Aplicando el modelo Hanai el ECW se determina aprovechando el hecho de que la impedancia eléctrica de los tejidos corporales cambia cuando se aplican corrientes alternas de diferentes frecuencias al paciente por medio de electrodos. A bajas frecuencias las membranas celulares se comportan como aislantes y la corriente aplicada pasa únicamente a través de los espacios ECV. A altas frecuencias las membranas celulares se vuelven más conductoras y por ello la corriente pasa través de tanto los espacios ICV como ECV. El locus de impedancia correspondiente por tanto consiste en dos ramas paralelas, la primera representando el espacio ECV por una resistencia óhmica R_E, la segunda representando el espacio ICV por una resistencia óhmica R_I, y una capacitancia conectada en serie. Los volúmenes de agua de los respectivos compartimentos pueden entonces ser calculados a partir de la información de resistencia, en base a constantes de resistividad del compartimento disponibles a partir de estudios anteriores para los cuales los volúmenes fueron también determinados por mediciones de dilución.

[0014] La exactitud de los métodos que se basan en los resultados así obtenidos para el ECW y el ICW, por ejemplo métodos como los divulgados en WO 02/36004 A1 o WO 03/053239 A1, entonces depende de la exactitud del modelo inicial, por ejemplo el modelo Hanai. Los inventores de la presente invención han notado que ciertas deficiencias en la precisión de los resultados de los métodos actuales de bioimpedancia para evaluar el agua corporal y el tejido corporal tienen su origen en las limitaciones del modelo Hanai.

[0015] Por lo tanto existe una necesidad de un método y dispositivo de biimpedancia que haga uso de un modelo refinado por el cual las contribuciones del agua y el tejido a los espacios de ECV y ICV pueden ser separadas más precisamente para permitir una evaluación mejorada de la composición corporal de un paciente con mayor precisión, proporcionando una mejor comprensión del estado de hidratación, nutrición y capacitación del paciente. Es un objeto de la invención proporcionar tales métodos.

[0016] El problema de la invención se soluciona por un método de acuerdo a la reivindicación 1 para determinar un volumen intracelular ICV de un paciente que comprende los pasos de determinar una resistencia eléctrica intracelular R_{mix} del paciente y obtener el volumen intracelular ICV utilizando R_{mix} teniendo en cuenta que una célula de un primer tipo de tejido contribuye de forma diferente a la resistencia eléctrica R_{mix} del volumen intracelular ICV en comparación con una célula de un segundo tipo de tejido. Como un volumen intracelular ICV puede considerarse el espacio completo ICV o sólo una parte como el espacio ICW o un parámetro directamente relacionado con estas cantidades.

[0017] La invención está basada en la observación de que ya pequeñas modificaciones del modelo Hanai llevan a una representación considerablemente mejorada de las propiedades físicas de los tejidos de interés, especialmente en lo que se refiere a los tejidos magros y adiposos. De acuerdo con el concepto de la invención estas modificaciones en particular conciernen a los volúmenes intracelulares.

[0018] Es también un objeto de la invención proporcionar un dispositivo según la reivindicación 5 para una evaluación compartimental corporal fácil de usar, precisa y no invasiva. La invención por tanto también concierne a un dispositivo para llevar a cabo el método de acuerdo a la invención comprendiendo una unidad de medición, en donde la unidad de medición comprende un dispositivo de bioimpedancia para determinar una resistencia eléctrica R_{mix} de un volumen intracelular ICV del paciente, y una unidad de evaluación configurada para obtener el volumen intracelular ICV utilizando R_{mix} teniendo en cuenta que una célula de un primer tipo de tejido contribuye de manera diferente a la resistencia eléctrica R_{mix} del volumen intracelular ICV comparado con una célula de un segundo tipo de tejido.

[0019] La unidad de evaluación es una unidad de microprocesador que a su vez comprende una unidad de almacenamiento de programa de microprocesador, en la que en la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador se almacena un programa para derivar el volumen intracelular ICV utilizando R_{mix} teniendo en cuenta que una célula de un primer tipo de tejido contribuye de manera diferente a la resistencia eléctrica R_{mix} del volumen intracelular ICV comparada con una célula de un segundo tipo de tejido.

[0020] También constituye una parte de la invención un producto de programa de ordenador de acuerdo a la reivindicación 8 que comprende un medio de almacenamiento en el que se almacena un programa de ordenador que debe ser almacenado en un dispositivo de acuerdo a la invención para poner en práctica los métodos según la invención donde la unidad de evaluación comprende una unidad de almacenamiento de microprocesador.

[0021] Diversas realizaciones adicionales de la invención son sujeto de las reivindicaciones dependientes de las reivindicaciones independientes.

[0022] Para una comprensión mejor de la invención, se describirá un ejemplo no limitativo con referencia a los dibujos anexos en los que

la Fig. 1 muestra una ilustración esquemática de los tres compartimentos corporales que representan de masa de mal-hidratación M_{EX}, la masa de tejido magro M_{LT} y la masa de tejido adiposo MAT,

la Fig. 2 muestra una ilustración esquemática de una célula del tejido magro y adiposo y su influencia sobre la resistividad eléctrica p,

la Fig. 3a muestra esquemáticamente el locus de impedancia equivalente de acuerdo al modelo Hanai,

la Fig. 3b muestra esquemáticamente un locus de impedancia equivalente conforme a la presente invención,

la Fig. 4 muestra un ejemplo para la relación entre la resistividad mixta intracelular ρ_{mix} y la proporción de las masas M_{AT} y M_{LT} de los tejidos adiposo y magro,

la Fig. 5 muestra esquemáticamente una realización de un dispositivo para la evaluación de la composición corporal de un paciente según la presente invención,

la Fig. 6a muesra una disposición de electrodos de bioimpedancia para mediciones de biimpedancia del cuerpo completo,

la Fig. 6b muestra una disposición de electrodos de bioimpedancia para mediciones segmentarias de la bioimpedancia corporal

la Fig. 7 muestra un gráfico general de un método de iteración que utiliza el conforme a la invención para obtener diversas masas de compartimentos corporales y

la Fig. 8 muestra una recopilación de valores de ejemplo para los diversos parámetros requeridos en el ejemplo de realización para el cálculo de los componentes de masa corporal.

[0023] Como se ilustra en la Fig. 1 el cuerpo humano puede dividirse en tres compartimentos: un compartimento con exceso de líquido o mal-hidratación con masa M_{EX}, un compartimento de tejido magro con masa M_{LT}, y un compartimento de tejido adiposo con masa M_{AT}. Para todos los tres compartimentos el agua extracelular (ECW) y el agua intracelular (ICW) junto con otras contribuciones (minerales, proteínas, lípidos, etc.) se muestran también en la Fig. 1. El exceso de líquido M_{EX} que principalmente se acumula en el espacio ECV es un indicador del status de mal-hidratación de un paciente. En un sujeto sano la M_{EX} desaparecería. M_{EX} puede tener también un valor negativo que indica un status de hidratación en el que el paciente está sobre-hidratado.

[0024] El tejido adiposo y magro se distinguen en el marco de esta solicitud por sus contenidos de agua. La masa del tejido magro M_{LT} comprende huesos, órganos (incluyendo sangre) y músculos. La mayoría del tejido magro tiene un contenido de agua de aprox. 72% a 75% mientras la proporción del hueso puede llevar a alguna variabilidad en el contenido total de agua. Podrían considerarse modelos más complejos para incluir la influencia del hueso u otros tejidos, pero para el presente propósito se omiten tales refinamientos. Por otro lado, se asume que la masa del tejido adiposo M_{AT} comprende mayoritariamente lípidos y agua en forma de células grasas o adipocitos.

[0025] En estudios de las características eléctricas de diferentes tejidos, resultó que existe una gran dispersión en los datos de la resistividad (aparente) medida entre los diferentes sujetos. Puesto que la composición del líquido intracelular es bien conocida con respecto a su composición electrolítica uno podría concluir que posiblemente la resistividad del líquido puro es la misma independientemente del tipo de tejido. Sin embargo, es el material no conductor contenido dentro del espacio intracelular el que determina la resistividad intracelular general o aparente. Como resultado del material no conductor, las rutas actuales se alargan llevando a una densidad de flujo general no uniforme. Por tanto la resistividad aparente será algo más elevada que para el líquido intracelular puro. Líquido en este caso se refiere a una solución electrolítica que no contiene ningún material orgánico tal como proteínas o lípidos. El tejido adiposo en particular contiene una gran cantidad de grasa y significativamente menos agua, llevando a una resistencia aparente algo mayor que otros tejidos.

[0026] En un primer paso para tener en cuenta apropiadamente esta falta de homogeneidad en las células, parece ser útil distinguir sólo las resistividades de células magras por un lado y de células adiposas por otro lado (Fig. 2). Por tanto, se asume que todas las células con la exclusión del tejido adiposo tienen la misma resistividad aparente ρ_{LT}. Además, como se muestra en la Fig. 2, el líquido en las células tiene la misma resistividad pura (denotada por el índice "ICW") en todas las células.

[0027] Aunque el líquido intracelular puro puede ser similar a cualquier otro tejido, la grasa ocupa alrededor del 80-90% del volumen adiposo intracelular. Esto se ilustra en Fig. 2 por el círculo interno mayor en la célula de tejido graso mientras que el resto de las células representa el contenido de agua de las células. Por tanto la resistividad aparente del tejido adiposo será más alta que la de otros tejidos tal como el músculo. Los datos actuales sugerían que la resistencia aparente grasa ρ_{AT} es del orden de 3 veces mayor que la resistividad aparente magra ρ_{LT}, coherente con la diferencia en contenido de agua. Los valores dados en la Fig. 2 son estimaciones derivadas de un análisis hecho por los inventores.

[0028] En el modelo Hanai uno aproxima el cuerpo humano por un primer compartimento relacionado con el ECV y un segundo compartimento relacionado con el ICV. En lo que respecta a las propiedades eléctricas de tal sistema, las células del ICV se comportan como aislantes a corriente de frecuencia cero. Las rutas de corriente a través del medio extracelular todavía conductor en el que las células están suspendidas se alargan.

[0029] Cuando se utiliza una corriente alterna las células del ICV actúan como ruta adicional para la corriente eléctrica

ganando conductividad al aumentar la frecuencia. Esta situación se ilustra en la Fig. 3a. El cuerpo humano puede estar representada por el tejido consistente en una suspensión de células (ICV) en el espacio líquido ECV. Las propiedades eléctricas pueden ser simuladas por el locus de impedancia como también se muestra en la Fig. 3a: la ruta eléctrica es dividida en dos rutas, la primera actuando como una resistencia óhmica R_E únicamente y representando el ECV, la segunda actuando como una resistencia óhmica R_I y una capacitancia en serie representando el ICV.

[0030] La ecuación básica para relacionar el volumen V de un compartimento como el ECV o ICV de un cuerpo humano con altura Hgt en el momento t con la resistencia óhmica eléctrica R y la resistividad aparente ρ es dada por la Ec. 1:

$$V = \frac{\rho \cdot Hgt^2 \cdot K_B}{R} \qquad (1)$$

en la que K_B es el llamado factor de forma que representa ciertas parte del cuerpo en la ruta de medición como extremidades como brazos y piernas por medio de un modelo de cilindro equivalente. Ya que para un modo de colocación particular de los electrodos de medición K_B se considera constante, puede ser también absorbido en otros términos como una resistividad modificada. Para simplificar, KB es por tanto omitido en el resto de esta especificación.

[0031] La resistividad aparente de una mezcla uniforme de material eléctricamente conductora y no conductor está a su vez relacionada con la resistividad pura ρ_0 del material conductor y con la proporción de volumen c del material no conductor por la Ec. (2):

$$\rho = \frac{\rho_0}{(1-c)^{3/2}} \qquad (2)$$

[0032] En el modelo Hanai las Ecs. (1) y (2) se aplican dos veces, una vez para el ECV y una vez para el ICV. Mientras que a frecuencia cero las Ecs. (1) y (2) relacionan la resistividad ρ_E del ECV con la resistencia R_E del ECV y c representa las células no conductora, por ejemplo el ICV, estas ecuaciones relacionan a frecuencia infinita la resistividad total ρ_{E+I} con la resistencia total R_{E+I} para los espacios combinados ECV y ICV, c representando ahora los materiales no conductores suspendidos en este volumen como lípidos, proteínas y minerales. Por diferencia del volumen total con el ECV determinado de antemano se obtiene el ICV.

[0033] Sin embargo, especialmente para la representación del ICV, como antes se ha indicado, existe una necesidad de mejora. En un miembro por ejemplo, el hueso está rodeado por material magro (principalmente músculo esquelético) mientras que las capas exteriores consisten en tejido adiposo considerado de otra forma como grasa subcutánea. Por ello hay al menos dos tejidos diferentes de principal importancia (el adiposo y el magro) que tienen diferentes resistividades como ya indicado en la descripción de la Fig. 2.

[0034] Por tanto el modelo eléctrico clásico del tejido del cuerpo humano puede ser modificado para caracterizar al menos dos rutas en el espacio intracelular. Los dos tejidos pueden entonces ser tenidos en cuenta por dos conductores paralelos. Un locus de impedancia correspondiente se muestra en la Fig. 3b. Los dos tejidos del ICV están representados por una resistencia óhmica de tejido magro $R_{I,LT}$ y una resistencia óhmica de tejido adiposo $R_{I,AT}$. A diferencia de la Fig. 2 los círculos internos en las células individuales ahora representan el contenido de agua en las células.

[0035] La resistencia aparente combinada ρ_{mix} del tejido adiposo y magro para el ICV es dada por:

$$\rho_{mix} = \frac{\rho_{LT} \cdot \rho_{AT} \cdot (V_{LT} + V_{AT})}{\rho_{LT} \cdot V_{AT} + \rho_{AT} \cdot V_{LT}} \qquad (3)$$

en donde ρ_{LT}, ρ_{AT} son las resistividades aparentes y V_{LT}, V_{AT} los volúmenes de las células de tejido magro y adiposo, respectivamente.

Definiendo un escalar ψ por la Ec. (4)

$$\psi \equiv \frac{V_{AT}}{V_{LT}} = \frac{\frac{M_{AT}}{D_{AT}} \cdot \theta_{AT}}{\frac{M_{LT}}{D_{LT}} \cdot \theta_{LT}} = \frac{M_{AT}}{M_{LT}} \cdot \frac{D_{LT}}{D_{AT}} \cdot \frac{\theta_{AT}}{\theta_{LT}} = \frac{M_{AT}}{M_{LT}} \cdot \chi \qquad (4)$$

en donde M_{AT}, M_{LT} son las masas y D_{AT}, D_{LT} las densidades de los compartimentos del tejido adiposo y magro y θ_{AT}, θ_{LT} son los porcentajes en volumen del volumen de tejido intracelular del volumen total de tejido de los compartimentos del tejido adiposo y magro, respectivamente. El escalar χ es adimensional. La densidad del tejido adiposo es alrededor de 0.92 kg/litro y la densidad muscular aproximadamente 1.06 kg/litro. De forma similar el porcentaje en volumen de la grasa intracelular respecto al volumen de grasa total bien podría ser mayor que el del tejido magro. Por tanto χ está normalmente en el intervalo de 1.5 a 2. Básicamente χ es fija ya que es intríndeco a las propiedades de tejido de los tejidos adiposo y magro. En la práctica, sin embargo, puede haber fluctuaciones que son debidas a variaciones en el factor de forma K_B de un individuo a otro. Por tanto se requiere para bien tener apropiadamente en consideración este factor o para lograr condiciones de medición comparables.

[0036] Sustituyendo Ec. (4) en Ec. (3) se obtiene

$$\rho_{mix} = \frac{\rho_{LT} \cdot \rho_{AT} \cdot (1+\psi)}{\psi \cdot \rho_{LT} + \rho_{AT}} \qquad (5)$$

[0037] El factor χ descrito antes es de algún modo difícil de localizar porque depende del conocimiento de las fracciones de volumen de compartimentos intracelulares en diversos tejidos. Como tanto el tejido muscular como el adiposo pueden tener tamaño celular variable, se hace extremadamente difícil cuantificar χ.

[0038] Con el fin de tratar este problema de determinar χ, se usaron datos de mediciones de absorbitometría dual de rayos X (DXA) en un grupo de sujetos saludables para proporcionar valores de referencia de tejidos graso y magro. Los sujetos fueron también medidos con bioimpedancia con el fin de determinar los correspondientes valores de resistencia intracelular. Los datos correspondientes se muestran en la Fig. 4. El grafo indicado por "1" representa un ajuste para un término exponencial como se da en la Ec. 6:

$$\rho_{mix} = a \cdot \left(\frac{M_{AT}}{M_{LT}} \right)^b \qquad (6)$$

con a= 2,9663 Ωm y b=0,5218. El grafo indicado por "2" representa un ajuste a Ec. (5). En la Fig. 4 se muestran también los valores de resistividad para los tejidos intracelulares graso puro y nagro pura. En la realización descrita de la invención la función de acuerdo a Ec. (5) o Ec. (6) juega un papel central en la aplicación del nuevo enfoque para implementar medidas de rutina en pacientes para obtener un volumen de agua de mal-hidratación y/o la masa/peso de compartimentos específicos como el tejido adiposo con el fin de proporcionar una mejor comprensión del status de hidratación y/o nutricional de un paciente.

[0039] Con la ayuda de las Ecs. (5) o (6) es posible obtener la resistividad mezclada verdadera ρ_{mix} para un paciente individual por iteración sin requerir una determinación explicita de todos los parámetros. Utilizando un valor normal de inicio para el ICV, pueden obtenerse valores correspondientes para las masas M_{AT} y M_{LT} que a su vez permiten una obtención de un valor nuevo de ICV utilizando las funciones mostradas en la Fig. 4 y así obtener un nuevo valor para la resistividad mezclada ρ_{mix}. Una vez que es alcanzada la convergencia suficiente se hallan los valores verdaderos para ρ_{mix} e ICV. En un paso posterior otros parámetros pueden ser finalmente calculados. El proceso de iteración en sí mismo se tratará en detalle más adelante.

[0040] El ICV total puede dividirse en componentes ICV_{AT} e ICV_{LT}. Estos están ligados a las masas M_{LT} del compartimento de tejido magro y M_{AT} del compartimento de tejido adiposo por constantes de proporcionalidad ξ_{LT} y ξ_{AT}:

$$ICV = ICV_{LT} + ICV_{AT} = M_{LT} \cdot \zeta_{LT} + M_{AT} \cdot \zeta_{AT} \qquad (7)$$

[0041] El peso o masa total M del paciente es conforme a la Fig. 1:

$$M = M_{LT} + M_{AT} + M_{EX} \qquad (8)$$

[0042] Sustituyendo M_{AT} en la Ec. (7) con la ayuda de la Ec. (8) y resolviendo la ecuación resultante para M_{LT}, se obtiene la Ec. (9):

$$M_{LT} = \frac{ICV - \zeta_{AT}(M - M_{EX})}{\zeta_{LT} - \zeta_{AT}} \qquad (9)$$

[0043] Antes de que la masa de tejido magro MLT pueda ser obtenida, hay que calcular la masa de mal-hidratación M_{EX}. El punto de arranque es la observación de que este compartimento se manifiesta completamente en el espacio ECV. Tomando ECW como el volumen total de agua en el espacio ECV – en donde ECW puede determinarse de la manera habitual a partir de mediciones de bioimpedancia -, ECW_{LT} como el volumen del agua en el espacio ECV del compartimento de tejido magro y ECW_{AT} como el volumen de agua en el espacio ECV del compartimento adiposo, el volumen de agua extracelular de mal-hidratación ECW_{EX} se obtiene por la Ec. (10):

$$ECW_{EX} = ECW - ECW_{LT} - ECW_{AT} \qquad (10)$$

[0044] Utilizando las siguiente definiciones para el volumen del agua intracelular por unidad de masa de tejido magro $\lambda_{ICW,LT}$,

$$\lambda_{ICW,LT} \equiv \frac{V_{ICW,LT}}{M_{LT}} \qquad (11)$$

para el volumen del agua extracelular por unidad de masa de tejido magro $\lambda_{ECW,LT}$,

$$\lambda_{ECW,LT} \equiv \frac{V_{ECW,LT}}{M_{LT}} \qquad (12)$$

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

$$\lambda_{ECW,AT} \equiv \frac{V_{ECW,AT}}{M_{AT}} \qquad (13)$$

y además introduciendo la definición

$$A = \frac{\lambda_{ECW,LT} - \lambda_{ECW,AT}}{\zeta_{LT} - \zeta_{AT}} \qquad (14)$$

la E. (10) puede ser transformada con la ayuda de las Ecs. (8) y (9) en la Ec. (15):

$$ECW_{EX} = \frac{ECW - A \cdot ICV + \left(A \cdot \zeta_{AT} - \lambda_{ECW,AT}\right) \cdot M}{\left(1 + (A \cdot \zeta_{AT} - \lambda_{ECW,AT}) D_{ECW}\right)} \qquad (15)$$

en la que D_{ECW} es la densidad del agua extracelular. Una vez el volumen de mal-hidratación ECW_{EX} ha sido determinado (y así la masa de mal-hidratación M_{EX}), la masa de tejido magro M_{LT} puede ser calculada a partir de la Ec. (9) y la masa de tejido adiposo M_{AT} resolviendo la Ec. (8).

[0045] Tras esta información física general se describe ahora un ejemplo del método según la invención para determinar el status de hidratación y nutricional de un paciente con la ayuda de una realización de un dispositivo según la invención en detalle. Tal realización de un dispositivo para determinar la masa de mal-hidratación M_{EX} o volumen ECW_{EX} de un paciente se muestra en la Fig. 5. El dispositivo 10 comprende una unidad de microprocesador 1 que a su vez comprende una unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1 a. Por medio de un vínculo 4 la unidad de microporcesador 1 se conecta a una unidad de interfaz 2 y una unidad de almacenamiento de ordenador 3. Un programa para medir y determinar las masas M_{EX}, M_{LT} y/o M_{AT} de un paciente en un momento t se almacena en la

unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1a.

[0046] El programa de microprocesador controla el dispositivo para determinar los valores de impedancia del paciente para dos o más frecuencias. Para la medición correspondiente el dispositivo 10 comprende un elemento de medición de bioimpedancia 5 que está conectado a la unidad de interfaz 2 por un vínculo 6. El elemento de medición de bioimpedancia 5 puede ser capaz de compensar automáticamente las influencias sobre los datos de impedancia como resistencias de contacto. Un ejemplo de tal elemento de medición de bioimpedancia 5 es el dispositivo ya mencionado de Xitron Technologies distribuido bajo la marca Hydra™.

[0047] Para la medición de bioimpedancia son posibles diversas disposiciones de electrodos. En la Fig. 5 únicamente dos elementos de electrodos 5a y 5b se unen al dispositivo de medición de bioimpedancia 5. Cada una de las unidades de electrodos 5a y 5b consiste en una electrodo de inyección de corriente y un electrodo de adherencia potencial de partículas (no mostrado). Aplicando las dos unidades de electrodos 5a y 5b a la muñeca y el tobillo de un paciente, respectivamente, como se esquematiza en la parte izquierda de la Fig. 6, puede ser determinada la impedancia de todo el cuerpo. Con esta configuración de electrodos el cuerpo puede verse como una combinación de diversos cilindros homogéneos, que representan tronco, piernas y brazos. Las contribuciones medias de estos componentes a la impedancia total se proporcionan también en la Fig. 6, principalmente resultando de las diferentes secciones de los cilindros.

[0048] Utilizando electrodos adicionales en hombro y cadera, estos segmentos cilindricos pueden ser medidos por separado, de ese modo posiblemente aumentando la precisión de las determinaciones de volumen. Tal configuración se ve en el lado derecho de la Fig. 6. Las unidades de electrodos adicionales 5a' y 5b' son unidas próximas al hombro correspondiente y la cadera del paciente permitiendo una aproximación segmentaria a los elementos del cuerpo pierna, brazo y tronco.

[0049] El programa almacenado en la unidad de almacenamiento de microprocesador 1a inicia una medición de impedancia a al menos dos frecuencias dadas registrando las señales correspondientes de corriente y voltaje, ambas estando por debajo de umbrales críticos de modo que el dispositivo investiga no invasivamente la impedancia del paciente y puede fácilmente ser aplicado por el/la propio/a paciente sin necesariamente requerir personal médico.

[0050] Volviendo a la realización mostrada en la Fig. 5, la altura Hgt del paciente como medida antropométrica X y el peso o masa M del paciente pueden introducirse en el dispositivo 10 por medio de la unidad de interfaz 2, por ejemplo por medio de una interfaz adecuada como un teclado. Este puede ser asistido por un elemento de medida y/o peso 7 unido a la unidad de interfaz 2 por un vinculo 8.

[0051] En la realización mostrada en la Fig. 5 la unidad de interfaz 2 sirve como una interfaz por la que los valores para Hgt, M y cualquier impedancia medida o valores de corriente y tensión aplicados son directamente intercambiados por medio del vincula 4 entre la unidad de almacenamiento de programa de microprocesador 1 a, la interfaz 2 y el elemento de medición de bioimpedancia 5.

[0052] El programa almacenado en la unidad de almacenamiento de microprocesador 1a es ahora- con la ayuda de datos almacenados establecidos previamente - procesando los datos almacenados con el fin de determinar cualquier contribución de diversos tejidos corporales a la masa total corporal.

[0053] El procedimiento completo por el que el programa progresa con el fin de obtener los diversos resultados se resume en la Fig. 7 por el cual pueden ser utilizados los valores de parámetros recopilados en la Fig. 8.

[0054] Como antes se ha descrito el valor ECW se determina aprovechando el hecho de que la impedancia eléctrica del tejido corporal cambia cuando se aplican corrientes alternas de diferentes frecuencias al paciente por medio de los electrodos. A bajas frecuencias las membranas celulares se comportan como aislantes y la corriente aplicada pasa únicamente a través de los espacios ECV, por ejemplo el volumen ECW. A frecuencias altas las membranas celulares se vuelven más conductoras y así la corriente pasa a través de ambos espacios ICV y ECV. La medición de la impedancia a al menos dos frecuencias, mejor en una gama de frecuencias, permite la determinación de ambos ECW e ICV.

[0055] El ECW se obtiene de la Ec. (1) tomando la resistencia R a frecuencia cero o baja igual a R_E. En la segunda medición a una frecuencia mayor la impedancia medida R tiene contribuciones de tanto R_E como R_{mix}, la última resistencia correspondiendo a la resistividad aparente ρ_{mix}. Como R_E es conocido, R_{mix} puede obtenerse de un locus de impedancia de acuerdo a la Fig. 3b donde R_{mix} justifica la resistencia resultante de ambas rutas intracelulares para la corriente eléctrica.

[0056] El programa procede entonces con un procedimiento como el esquematizado en la Fig. 7. Tomando un promedio de valor de inicio para la resistencia ρ_{mix}, por ejemplo $\rho_{mix,inicio}$=0,8 Ωm, y valores almacenados para la resistencia R_{mix} y la altura Hgt, se calcula un valor de inicio ICV_{nuevo} conforme a la Ec. (1). El programa entonces introduce un bucle de iteración que revisa la convergencia de los datos recién obtenidos. En esta curva el valor previo para ICV_{nuevo} es almacenado como un valor nuevo para el parámetro ICV_{viejo} para permitir la revisión de convergencia al final del bucle.

[0057] Con la ayuda del valor para ICV_{viejo} se obtiene la masa de mal-hidratación M_{EX} o el volumen ECW_{EX} de acuerdo a la Ec. (15), la masa de tejido magro M_{LT} de acuerdo a la Ec. (9) y la masa del tejido adiposo M_{AT} de acuerdo a la Ec. (8). Habiendo obtenido un valor para M_{AT} y M_{LT}, se calcula la proporción M_{AT} / M_{LT}. Con la ayuda de la relación almacenada ρ_{mix} (M_{AT}/M_{LT}), es decir Ec. (6), se obtiene un nuevo valor para ρ_{mix}. El bucle de iteración es ahora cerrado, y utilizando el nuevo valor logrado de ρ_{mix} puede ser calculado un nuevo valor para el volumen intracelular ICV_{nuevo} conforme a la Ec. (1). Una vez que la convergencia es establecida, se halla un valor constante para ICV. Entonces pueden ser calculados los valores finales de los diversos componentes de peso, junto con cualquier otro parámetro de interés que puede ser obtenido de este valor de parámetro, independientemente de si tal otro parámetro fue parte del procedimiento de iteración o no.

[0058] El resultado para MEX o ECW_{EX} es finalmente pasado a una unidad de salida 9 que normalmente es un dispositivo visualizador que muestra el resultado a un usuario. Resultados adicionales –independientemente de si es un resultado intermedio o uno adicional como la masa M_{AT} – podrían añadirse al carácter informativo del visualizador.

[0059] Los resultados compartimentales pueden almacenarse en el dispositivo para permitir un análisis de tendencia incluyendo resultados previamente obtenidos. Se ha demostrado que es también útil suavizar los datos obteniendo valores de medias ponderadas de los datos últimos y anteriores. Para este fin están disponibles diversos algoritmos en la técnica para reducir la dispersión estadística en los datos. Una mejora útil en el procedimiento de promediado para el resultado de corriente a visualizar fue obtenido dando a la última medición el peso más alto y reduciendo el peso de otras mediciones anteriores con tiempos crecientes transcurridos desde que las medidas fueron tomadas.

[0060] El dispositivo y método divulgados según la invención es por eso capaz de proporcionar una técnica más precisa y potente para la gestión de peso seco. En caso de que el peso M_{AT} del compartimento adiposo o graso y/o el peso M_{LT} del compartimento de tejido magro sean también determinados la invención está dando resultados útiles adicionales que permiten sacar conclusiones sobre el status nutricional del paciente. Esto no es dependiente de si el paciente está realmente mal-hidratado o no.

[0061] De ahí la gestión de cualquier individuo es posible, independiente de cualquier modalidad de tratamiento. La invención es particularmente aplicable a pacientes que se someten a tratamientos de insuficiencia renal en fase terminal como hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o cualquier forma de diálisis peritoneal (todos estas modalidades de tratamiento se resumen en toda esta solicitud de patente por la terminología “un tratamiento de diálisis”) Una caracterización del status de hidratación podría también ser altamente deseable dentro del establecimiento de cuidados intensivos, ya que son frecuentes para tales pacientes electrolitos - y condiciones de líquido altamente anormales. Además, sería práctica la medición en virtualmente cualquier establecimiento en el que se requieren parámetros de nutrición o de condición física, incluyendo domicilio, farmacias, prácticas médicas, unidades de diálisis, salas de hospital, centros de condición física, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar un volumen intracelular ICV de un paciente comprendiendo los pasos de:

determinar una resistencia eléctrica intracelular R_{mix} del paciente,

obtener el volumen intracelular ICV utilizando R_{mix} teniendo en cuenta que una célula de un primer tipo de tejido contribuye de manera diferente a la resistencia eléctrica R_{mix} del volumen intracelular ICV en comparación con una célula de un segundo tipo de tejido,

en el que el primer tipo de tejido es tejido adiposo y el segundo tipo de tejido es tejido magro,

determinar una resistencia eléctrica extracelular R_E del paciente,

en el que se determina la masa total M del paciente en donde la obtención se lleva a cabo por iteración utilizando un valor normal de inicio para el volumen intracelular ICV, la iteración comprendiendo los siguientes pasos:

obtener un volumen de agua extracelular ECW del paciente utilizando R_E,

obtener el volumen de mal-hidratación ECW_{EX} y así la masa de mal-hidratación M_{EX} del paciente utilizando el volumen de agua extracelular ECW y la masa total M del paciente,

obtener la masa M_{LT} del compartimento de tejido magro del paciente usando una ecuación basada en la masa de mal-hidratación M_{EX} del paciente, la masa total M del paciente, el volumen intracelular ICV y constantes de proporcionalidad ζ_{LT} y ζ_{AT} las constantes proporcionalmente relacionando las masas de tejido magro M_{LT} y del compartimento del tejido adiposo M_{AT} con componentes correspondientes de tejido magro y de tejido adiposo ICV_{LT} y ICV_{AT} del volumen intracelular ICV, y la ecuación siendo

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

obtener la masa M_{AT} del compartimento de tejido adiposo del paciente por sustracción de las masas MLT y MEX de la masa total M,

obtener la resistividad mezclada ρ_{mix} a partir de valores de referencia para sujetos sanos en dependencia de la proporción M_{AT}/M_{LT},

utilizar la resistividad mezclada ρ_{mix} así determinada para obtener un nuevo valor para el volumen intracelular ICV y repetir la iteración hasta que se logre convergencia suficiente.

2. El método según la reivindicación 1 **caracterizado porque** además comprende los pasos de determinar al menos una medida antropométrica X del paciente y obtener el volumen intracelular ICV también utilizando la medida antropométrica X.

3. El método según la reivindicación 2 **caracterizado porque la** al menos una medida antropométrica X es la altura Hgt del paciente.

4. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado porque** el tejido magro se define por el tejido del paciente que no es tejido adiposo.

5. Un dispositivo (10) para llevar a cabo el método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende

una unidad de medición (5), en donde la unidad de medición comprende un dispositivo de bioimpedancia para determinar una resistencia eléctrica intracelular R_{mix} del paciente y

una unidad de evaluación (1) configurada para llevar a cabo los pasos del método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4,

en el que la unidad de evaluación es una unidad de microprocesador (1) que a su vez comprende una unidad de almacenamiento de programa de microprocesador (1a),

medios de entrada (5) para introducir la masa total M del paciente en la unidad de evaluación (1),

en donde la unidad de medición (5) está también configurada para determinar una resistencia eléctrica extracelular R_E del paciente.

6. El dispositivo según la reivindicación 5 **caracterizado porque** el dispositivo además comprende medios de entrada (2) para introducir una medida antropométrica X del paciente en la unidad de evaluación (1) y que la unidad de evaluación está configurada para obtener el volumen intracelular ICV utilizando X.

7. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 **caracterizado porque** además comprende una unidad de salida (9) conectada a la unidad de evaluación (1) para la salida, preferiblemente por visualización, de cualquier dato obtenido de la unidad de evaluación.

8. Un producto de programa de ordenador **caracterizado porque** comprende un medio de almacenamiento comprendiendo código del software adaptado para realizar los pasos del método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

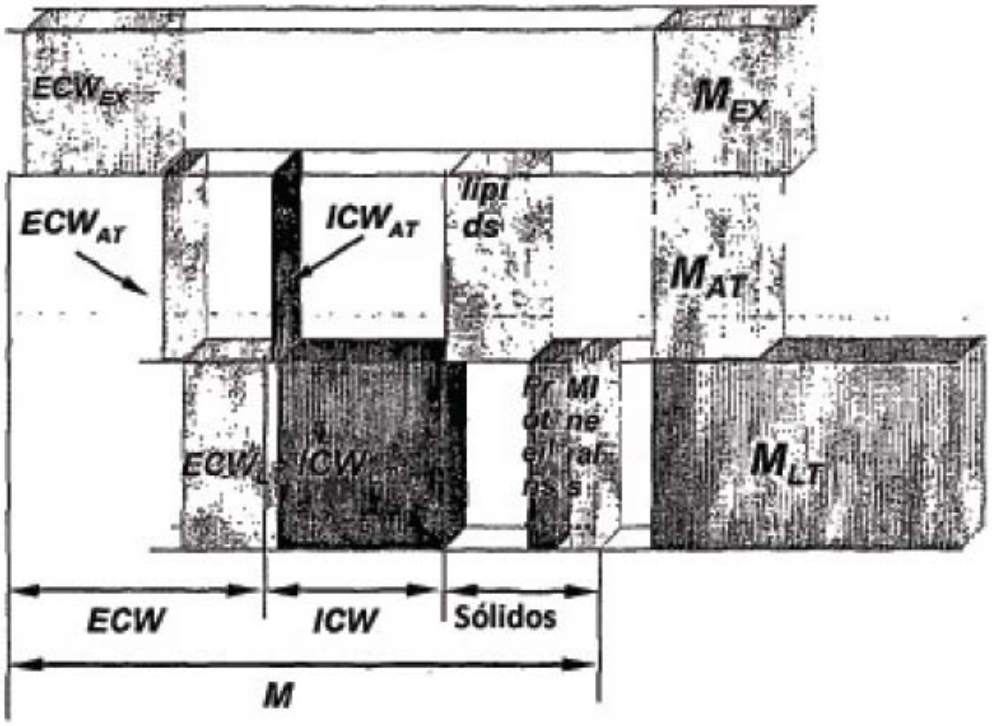
ECW_EX
M_EX
ECW_AT
ICW_AT
M_AT
M_LT
ECW
ICW
Sólidos
M

Fig. 1

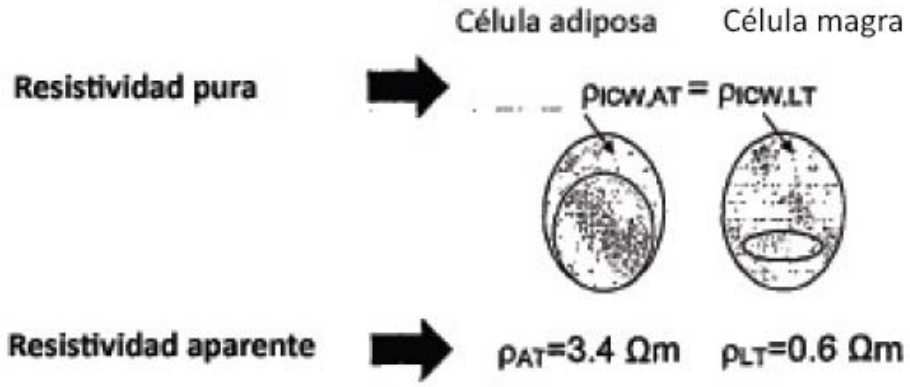
Célula adiposa
Célula magra
Resistividad pura
ρICW,AT = ρICW,LT
Resistividad aparente
ρAT=3.4 Ωm
ρLT=0.6 Ωm

Fig. 2

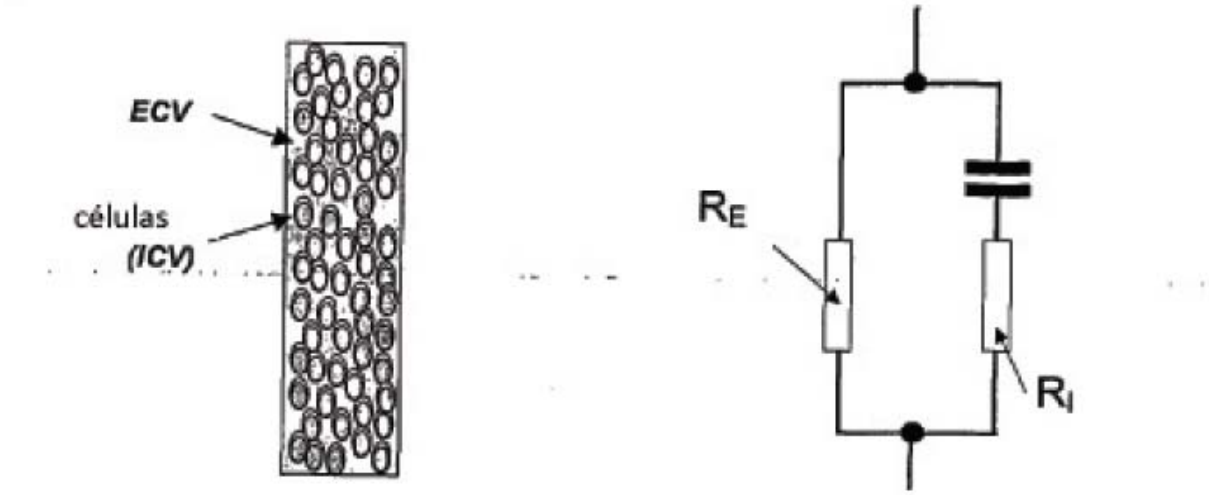
ECV
células
(ICV)
R_E
R_I

Fig. 3a

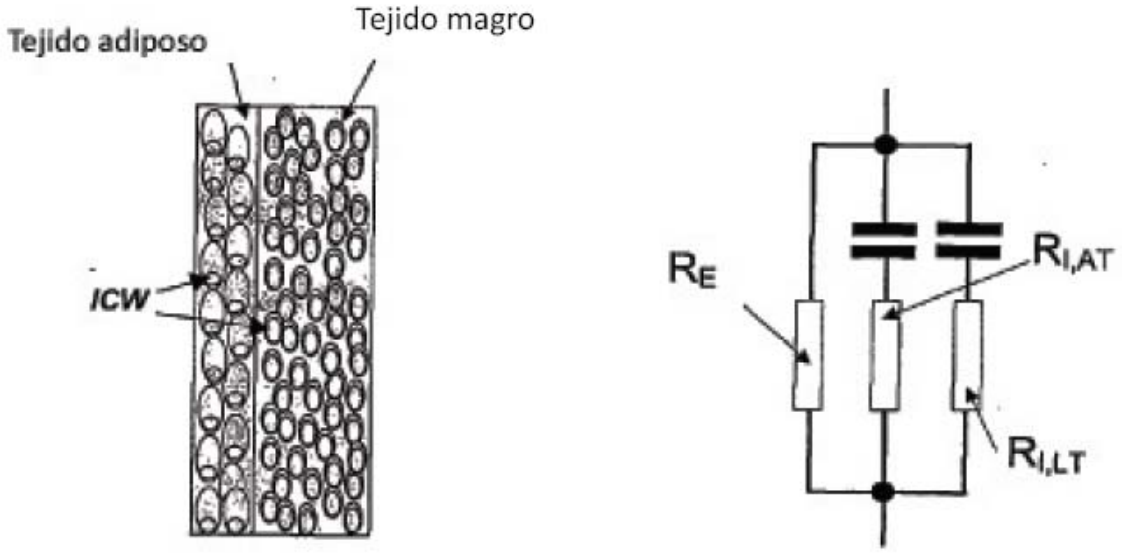
Tejido adiposo
Tejido magro
ICW
R_E
$R_{I,AT}$
$R_{I,LT}$

Fig. 3b

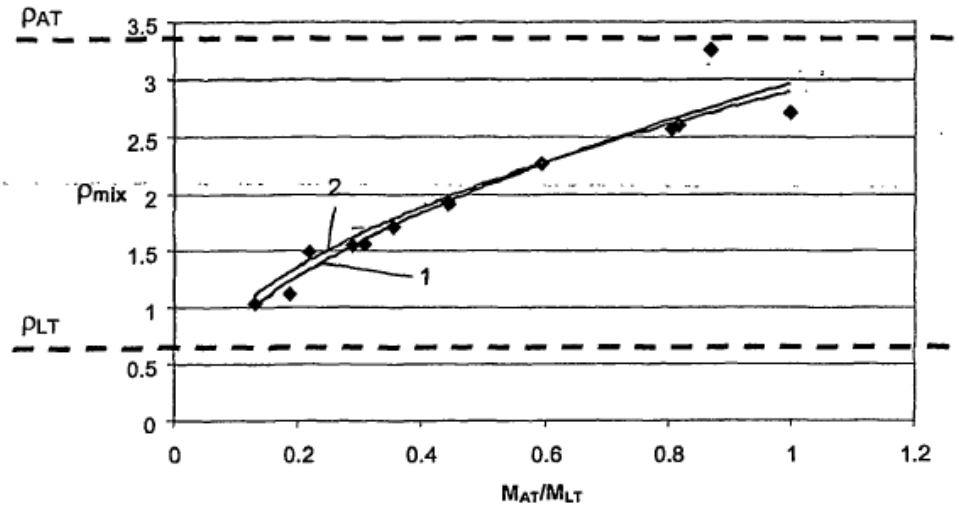
ρAT
3.5
3
2.5
ρmix
2
1.5
1
ρLT
0.5
0
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
MAT/MLT
1
2

Fig. 4

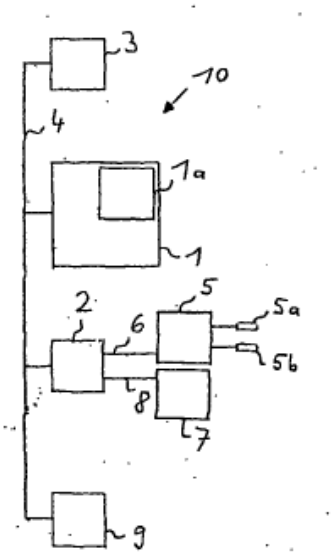
3
10
4
1a
1
2
5
5a
6
5b
8
7
9

Fig. 5

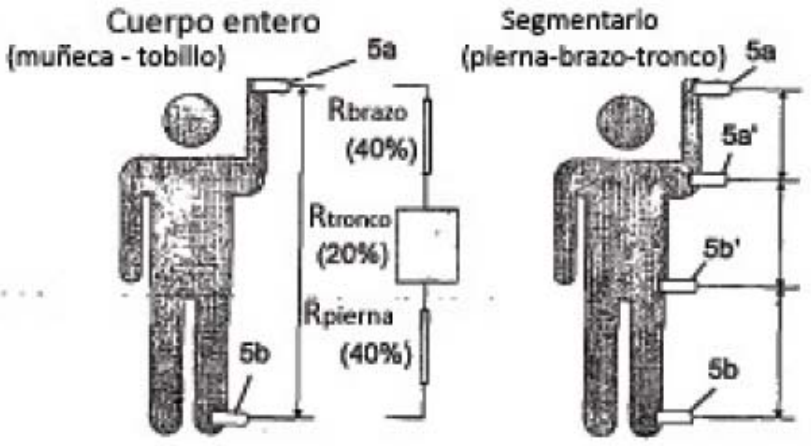
Cuerpo entero
(muñeca - tobillo)
5a
Segmentario
(pierna-brazo-tronco)
5a
Rbrazo
(40%)
Rtronco
(20%)
Rpierna
(40%)
5b
5a'
5b'
5b

Fig. 6

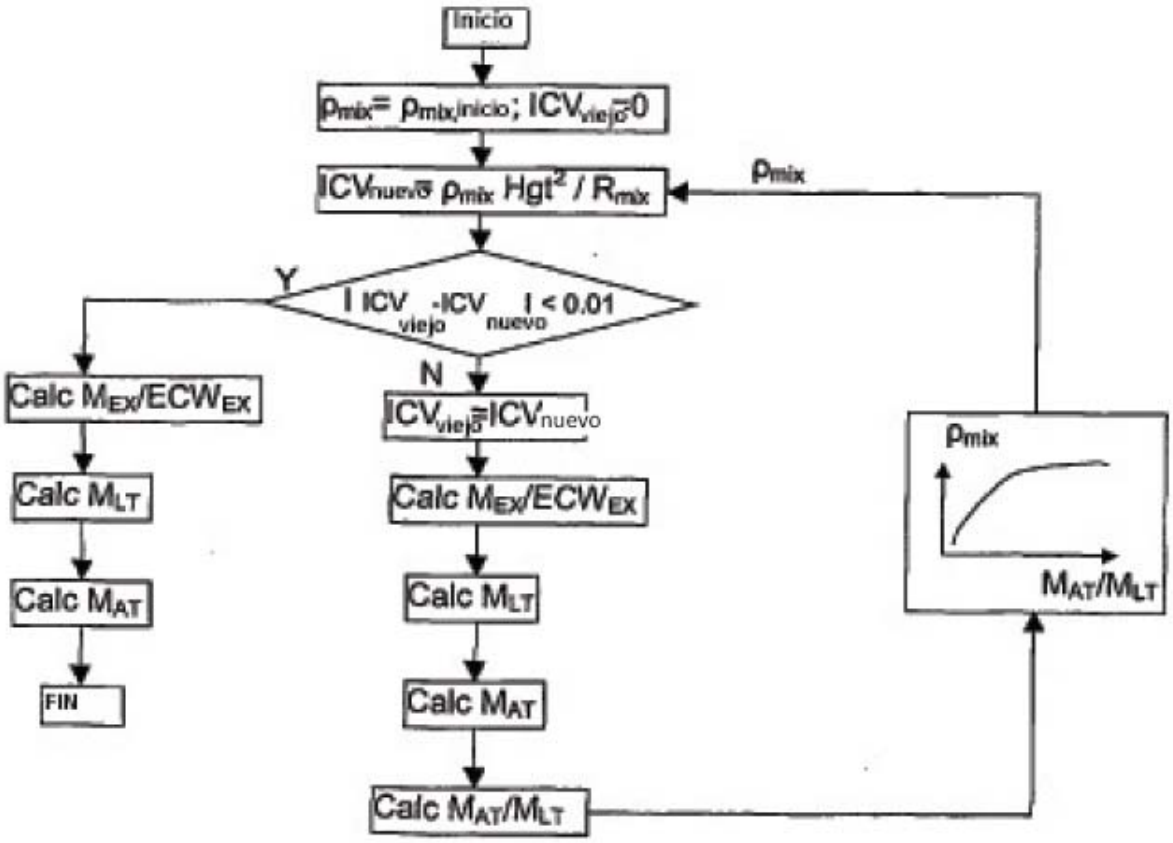
Inicio
ρmix= ρmix,inicio; ICVviejo=0
ICVnuevo= ρmix Hgt² / Rmix
ρmix
Y
I ICVviejo -ICVnuevo I < 0.01
N
Calc MEX/ECWEX
Calc MLT
Calc MAT
FIN
ICVviejo=ICVnuevo
Calc MEX/ECWEX
Calc MLT
Calc MAT
Calc MAT/MLT
ρmix
MAT/MLT

Fig.7

Parámetro	Valor	Descripción	Unidad
$\lambda_{ICW,LT}$	0.425	Volumen de agua intracelular por unidad de masa de tejido magro	Litros/kg
$\lambda_{ICW,AT}$	0.154	Volumen de agua intracelular por unidad de masa de tejido adiposo	Litros/Kg
$\lambda_{ECW,LT}$	0.290	Volumen de agua extracelular por unidad de masa de tejido magro	Litros/kg
$\lambda_{ICW,AT}$	0.096	Volumen de agua extracelular por unidad de masa de tejido adiposo	Litros/kg
ζ_{LT}	0.620	Volumen intracelular por unidad de masa de tejido magro	Litros/kg
ζ_{AT}	0.987	Volumen intracelular por unidad de masa de tejido adiposo	Litros/kg
D_{ECW}	1.020	Densidad del líquido total extracelular	Kg/litros