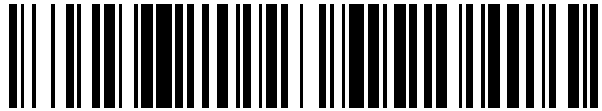


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 730**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/053** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2007 E 07718972 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2020918**

54 Título: **Mediciones de impedancia**

30 Prioridad:

**30.05.2006 AU 2006902907**

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

**15.09.2015**

73 Titular/es:

**IMPEDIMED LIMITED (100.0%)  
UNIT 1, 50 PARKER COURT  
PINKENBA, QLD 4008, AU**

72 Inventor/es:

**MCGREE, JAMES MATTHEW;  
DUFFULL, STEPHEN BRENT;  
WARD, LEIGH CORDWIN y  
ECCLESTON, JOHN ANTHONY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 545 730 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**

Mediciones de impedancia

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un método y a un aparato para la determinación de frecuencias para su uso en la realización de mediciones de la impedancia en un sujeto, así como a un método y a un aparato para realizar mediciones de impedancia.

10 Descripción de la técnica anterior

15 La referencia en la presente memoria a cualquier publicación previa (o información derivada de la misma), o para cualquier asunto que sea conocido, no es, y no debe tomarse como un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que la publicación previa (o información derivada de la misma) o materia conocida forma parte del conocimiento general común en el campo al que se refiere esta memoria.

20 El análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) mide la impedancia al flujo de una corriente eléctrica alterna que pasa a través de un tejido biológico. Tales mediciones de impedancia se realizan típicamente en un número de diferentes frecuencias, permitiendo que la respuesta de impedancia de un sujeto sea modelada, usando una relación matemática, tal como el modelo Cole. Esto a su vez permite la estimación de varios parámetros, que pueden a su vez ser utilizados para derivar información con respecto a la salud de un sujeto.

25 Sin embargo, las frecuencias utilizadas se seleccionan típicamente al azar, o se basan en la capacidad del dispositivo de medición utilizado para realizar las mediciones. En consecuencia, la eficacia y la precisión de las mediciones son muy variables.

30 "Bioimpedance Spectrometry in the Determination of Body Water Compartments: Accuracy and Clinical Significance" de BJ THOMAS \* 1, LC WARD2 y BH CORNUALLES Appl. Radiat. Isot. Vol. 49, No. 5/6, pp. 447-455, 1998 describe que el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) ofrece el potencial de una técnica sencilla, portátil y relativamente barata para la medición *in vivo* del agua corporal total (TBW) y la composición corporal. El documento también discute BIA de frecuencia múltiple (MFBIA) que se puede utilizar en la evaluación independiente no sólo de TBW sino también del volumen de fluido extracelular (ECW). El documento considera los principios, metodología y aplicaciones del BIA, la teoría básica del BIA y los méritos relativos del BIA de frecuencia única y múltiple.

35 El documento WO 01/67098 describe un método para diferenciar tipos de tejido, que es adecuado como un método para la obtención de datos para permitir un proceso de detección de cáncer, que comprende la aplicación de una corriente eléctrica alterna a un área de tejido a través de un rango de frecuencias. La impedancia del tejido se mide en cada frecuencia y los resultados se titulan a una ecuación de Cole. Se ha encontrado que el método es bueno en distinguir entre tejidos que tienen núcleos de tamaño diferente, o de diferentes proporciones de volumen nuclear respecto al de citoplasma. Esto está relacionado con la resistencia (S) al flujo de corriente eléctrica a través de citoplasma. Los resultados pueden ser mejorados mediante la combinación de S con un valor (R) de la resistencia que ofrece a la corriente eléctrica a través de vías entre las células. El método se puede usar *in vivo* o *in vitro*.

45 Sumario de la presente invención

En una primera forma amplia, la presente invención proporciona un método de determinación de frecuencias para su uso en la realización de mediciones de impedancia de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo el método:

- 50 a) la determinación de estimaciones para valores de los parámetros que representan una respuesta de impedancia para al menos un sujeto;
- b) la utilización de los valores de los parámetros estimados para determinar un diseño; y,
- c) la utilización del diseño para determinar las frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia.

55 Típicamente, el método incluye, la determinación de las estimaciones para los valores de parámetro al menos en parte utilizando un modelo de respuesta de impedancia del sujeto.

Típicamente, el método incluye:

- 60 a) la determinación de un modelo de la varianza residual que tiene una distribución predeterminada; y,
- b) la determinación de las estimaciones de los valores de los parámetros, por lo menos en parte, mediante el modelo de varianza de selección.

65 Típicamente el método para determinar el modelo de la varianza residual incluye el uso de un algoritmo de maximización de la expectativa.

## ES 2 545 730 T3

Típicamente, el método incluye la determinación de un rango de valores de los parámetros que representan la respuesta de impedancia de un número de sujetos.

Típicamente, el método incluye:

- 5
- a) la determinación de una matriz de información de Fisher para un modelo de la respuesta de impedancia del al menos un sujeto; y,
  - b) la determinación de un diseño usando la matriz de información de Fisher.

10

Típicamente, el modelo incluye al menos uno de:

- a) un modelo de Cole; y,
- b) un modelo de varianza residual.

15

Típicamente, el modelo incluye la determinación del diseño mediante la optimización del determinante de la matriz de información de Fisher.

Típicamente, el diseño es un diseño D-óptimo.

20

Típicamente, el método incluye la determinación de un espacio de diseño para tener en cuenta las limitaciones prácticas.

Típicamente, el método incluye, la modificación del diseño por al menos uno de:

- 25
- a) la restricción de las frecuencias; y,
  - b) proporcionar una estructura de error como una función de la frecuencia.

Normalmente, el método se realiza al menos en parte usando un sistema de procesamiento.

30

Típicamente, el método incluye, en el sistema de procesamiento:

- a) la determinación de datos de impedancia que representan la respuesta de impedancia del al menos un sujeto; y,
- b) la utilización de los datos de impedancia para determinar las estimaciones para los valores de los parámetros.

35

Típicamente, el método incluye, en el sistema de procesamiento:

- a) la determinación de un modelo de impedancia; y,
- b) la utilización del modelo de impedancia y los valores de los parámetros estimados para determinar el diseño.

40

Típicamente, el método incluye, en el sistema de procesamiento:

- a) el cálculo de una matriz de información de Fisher para el modelo; y,
- b) el uso de la matriz de información de Fisher para determinar el diseño.

45

Típicamente, el método incluye, en el sistema de procesamiento, la optimización de un determinante de la matriz de información de Fisher para el modelo.

Típicamente, el método incluye, en el sistema de procesamiento:

- 50
- a) la recepción de límites de frecuencias aplicables; y,
  - b) la utilización de los límites y el diseño para determinar las frecuencias.

55

Típicamente, el método incluye, en el sistema de procesamiento, la determinación de frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia dentro del rango:

- 60
- a) 0-50 kHz;
  - b) 2-200 kHz;
  - c) 50-500 kHz; y,
  - d) 200-1000 kHz.

Típicamente, las frecuencias están dentro de los rangos:

- 65
- a) 0-24 kHz;
  - b) 5 a 74 kHz;
  - c) 77 a 200 kHz;

d) 530-1000 kHz.

Por lo general las frecuencias son:

- 5
- a) 14 kHz
  - b) 57 kHz
  - c) 188 kHz
  - d) 679 kHz

10 Por lo general las frecuencias son:

- a) 14,1844 kHz
  - b) 56,9201 kHz
  - c) 187,5397 kHz
  - d) 679,1141 kHz
- 15

En una segunda forma amplia, la presente invención proporciona un aparato según la reivindicación 11 para la determinación de frecuencias para su uso en la realización de mediciones de impedancia, incluyendo el aparato, un sistema de procesamiento para:

- 20
- a) determinar estimaciones para valores de los parámetros que representan una respuesta de impedancia para al menos un sujeto;
  - b) utilizar los valores de los parámetros estimados para determinar un diseño; y,
  - c) utilizar el diseño para determinar las frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia.
- 25

Típicamente, el aparato es para llevar a cabo la primera forma amplia de la invención.

En una tercera forma amplia, la presente invención proporciona un método de medición de la impedancia de un sujeto incluyendo el método, en un dispositivo de medición.

- 30
- a) causar una o más señales eléctricas que se aplicarán al sujeto usando un primer conjunto de electrodos, teniendo las una o más señales eléctricas cuatro frecuencias;
  - b) medir las señales eléctricas a través de un segundo conjunto de electrodos aplicados al sujeto en respuesta a la una o más señales aplicadas;
  - c) determinar a partir de las señales aplicadas y las señales medidas por lo menos un valor de impedancia medido en cada una de las cuatro frecuencias, en el que las cuatro frecuencias están en los intervalos:
- 35

- i) 0-50 kHz;
  - ii) 2-200 kHz;
  - iii) 50-500 kHz; y,
  - iv) 200-1000 kHz.
- 40

Típicamente, un rango restringido de frecuencias puede ser definido por los rangos:

- 45
- a) 0-24 kHz;
  - b) 5 a 74 kHz;
  - c) 77 a 200 kHz;
  - d) 530-1000 kHz.

50 Típicamente, las frecuencias son aproximadamente:

- a) 14 kHz
  - b) 57 kHz
  - c) 188 kHz
  - d) 679 kHz
- 55

Típicamente las frecuencias son:

- 60
- a) 14,1844 kHz
  - b) 56,9201 kHz
  - c) 187,5397 kHz
  - d) 679,1141 kHz

65 Típicamente, el método incluye la determinación de uno o más valores de parámetros de impedancia sobre la base de la pluralidad de valores de impedancia medidos.

En una cuarta forma amplia, la presente invención proporciona un aparato para medir la impedancia de un sujeto incluyendo el aparato un dispositivo de medición para:

- a) causar una o más señales eléctricas que se aplicarán al sujeto usando un primer conjunto de electrodos, teniendo la una o más señales eléctricas cuatro frecuencias;
- b) medir de las señales eléctricas a través de un segundo conjunto de electrodos aplicados al sujeto en respuesta a la una o más señales aplicadas;
- c) determinar a partir de las señales aplicadas y las señales medidas por lo menos un valor de impedancia medido en cada una de las cuatro frecuencias, en el que las cuatro frecuencias están en los intervalos:

- i) 0-50 kHz;
- ii) 2-200 kHz;
- iii) 50-500 kHz; y,
- iv) 200-1000 kHz.

Típicamente, el dispositivo de medición incluye:

- a) una fuente de corriente para la aplicación de señales de corriente al sujeto;
- b) un sensor de tensión para medir señales de tensiones a través del sujeto; y,
- c) un sistema de procesamiento de la fuente de corriente y del sensor de tensión para:

- i) causar las señales de corriente que se aplicará al sujeto; y,
- ii) determinar la impedancia usando las señales de corriente aplicada y señales de tensión medidas.

Típicamente, el aparato es para llevar a cabo el método de la tercera forma amplia de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Los ejemplos de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales: -

- La figura 1 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso para determinar las frecuencias para su uso en la realización de mediciones de impedancia;
- La figura 2 es un diagrama esquemático de un ejemplo de un sistema de procesamiento para su uso en la determinación de frecuencias;
- La figura 3 es un diagrama de flujo de un ejemplo específico de un proceso para determinar las frecuencias para su uso en la realización de mediciones de impedancia;
- La figura 4 es un diagrama esquemático de un ejemplo de un circuito equivalente "idealizado" para el modelo de Cole;
- La figura 5 es un diagrama esquemático de un ejemplo de aparato para medir la impedancia;
- La figura 6 es un ejemplo de un gráfico residual para determinar un modelo de ajuste inicial;
- La figura 7 es un ejemplo de un gráfico de resistencia frente a reactancia para las mediciones de impedancia de ejemplo;
- La figura 8 es un ejemplo de gráficos de una función de la varianza para varios valores de  $\sigma^2$ ; y
- La figura 9 es un ejemplo de un gráfico residual de un modelo de ajuste utilizando un conjunto de datos extraídos de ejemplo.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Un ejemplo de un proceso para determinar frecuencias a las que pueden efectuarse mediciones de impedancia se describirá ahora con referencia a la figura 1.

En la etapa 100 se determinan valores de los parámetros en representación de la respuesta de impedancia de uno o más sujetos. Los valores de los parámetros se pueden determinar en un número cualquiera de maneras, tales como por el modelado de datos de impedancia obtenidos de una serie de sujetos a partir de un estudio previo, como se describirá en más detalle a continuación.

En la etapa 110 se utilizan los valores de los parámetros para determinar un diseño óptimo para el estudio de la respuesta de impedancia de los uno o más sujetos. Esto se puede lograr, por diseños de optimización que representan frecuencias que pueden utilizarse en la realización de mediciones de impedancia de acuerdo con criterios de optimización.

En la etapa 120 pueden modificarse los diseños óptimos opcionalmente para tener en cuenta los efectos prácticos, tales como las variantes de los sujetos dentro de una población a la medición de la impedancia.

En la etapa 130 se utilizan los diseños óptimos para determinar las frecuencias que pueden utilizarse para realizar mediciones de la impedancia.

El proceso puede realizarse manualmente, pero típicamente requiere la computación avanzada y, por tanto, requiere típicamente el uso de un sistema de procesamiento.

5 Un sistema de procesamiento de ejemplo se muestra en la figura 2. En este ejemplo, el sistema de procesamiento 200 se forma a partir de un procesador 210, una memoria 211, un dispositivo de entrada/salida 212 y una interfaz externa opcional 213 interconectada mediante un bus 214. La interfaz externa 213 puede utilizarse para acoplar el sistema de procesamiento 200 a una base de datos 220.

10 En uso, el sistema de procesamiento 200 ejecuta las aplicaciones de software almacenadas en la memoria 211, para permitir realizar partes del proceso, como se describirá en más detalle a continuación. Se apreciará de lo anterior que el sistema de procesamiento 200 puede ser cualquier forma adecuada de sistema de procesamiento 200, tal como un ordenador personal, escritorio, portátil, superordenador, estación de Sparc, o similares.

15 Un ejemplo del proceso se describirá ahora con más detalle con respecto a la figura 3.

20 En este ejemplo, en la etapa 300 los datos de impedancia se obtienen de una muestra de población de sujetos. Los datos se recogieron usando un dispositivo de medición adecuado que aplica señales eléctricas alternantes a un sujeto, y mide la respuesta eléctrica del sujeto. Esto se consigue típicamente mediante la aplicación de corrientes alternas al sujeto en un número de diferentes frecuencias, y midiendo luego las señales de voltaje a través del sujeto, para permitir que la impedancia se determine en cada frecuencia. Un ejemplo de dispositivo de medición se describe con más detalle a continuación.

25 La respuesta de impedancia del sujeto puede ser modelada utilizando un modelo adecuado, tal como el modelo de Cole, que se basa en un circuito equivalente que efectivamente modela el comportamiento eléctrico del tejido biológico, un ejemplo del cual se muestra en la figura 4.

30 En este ejemplo, el circuito equivalente incluye dos ramas que representan el flujo de corriente a través del fluido extracelular y el fluido intracelular. El componente extracelular de la impedancia biológica está representado por una resistencia  $R_e$ , mientras que el componente intracelular está representado por una resistencia  $R_i$  y una capacitancia  $C$ .

Por consiguiente, la impedancia del circuito equivalente de la figura 4 a una frecuencia angular  $\omega$ , donde  $\omega = 2\pi \cdot$  frecuencia, viene dada por:

$$Z = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)} \quad (A)$$

35 donde:

$R_{\infty}$  = impedancia a la frecuencia aplicada infinita =  $R_i R_e / (R_i + R_e)$ ,

$R_0$  = impedancia a la frecuencia aplicada cero =  $R_e$  y,

40  $\tau$  es la constante de tiempo del circuito capacitivo.

45 Sin embargo, como una alternativa al circuito equivalente que se ha descrito anteriormente, se puede utilizar un circuito equivalente alternativo que incorpora un elemento de fase constante de Fricke (CPE), tal como se comprenderá por las personas expertas en la técnica.

En cualquier caso, la ecuación (A) puede ser modificada para incluir un exponente  $\alpha$  para tener en cuenta la distribución de constantes de tiempo observadas en los tejidos (o sistemas) biológicos, como sigue:

$$Z = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} \quad (B)$$

50 En esta ecuación,  $R_i$ ,  $R_e$ ,  $C$  y  $\alpha$  son parámetros en el modelo,  $Z$  es la impedancia predicha,  $j = \sqrt{-1}$  y  $f$  es la frecuencia de la corriente que pasa a través del cuerpo.  $R_i$  y  $R_e$  son las resistencias debidas a los fluidos intracelulares y extracelulares en el cuerpo, respectivamente.

55 Sin embargo, este es un modelo teórico y en la práctica la respuesta de un sujeto puede variar. En consecuencia, en la etapa 310 se selecciona un modelo de varianza residual para permitir tener en cuenta variaciones de la respuesta predicha. El modelo de varianza residual se puede seleccionar en cualquiera de las formas como se describirá en más detalle a continuación.

60 En la etapa 320, se determinan estimaciones de los parámetros que representan las respuestas medidas de los sujetos. Los parámetros iniciales son parámetros que cuando se inserta en los modelos proporcionan una estimación de la respuesta de la población de la muestra.

Se apreciará que diferentes sujetos dentro de la población de la muestra tendrán un rango de diferentes respuestas a las mediciones de impedancia. Por consiguiente, es típico modelar el rango de respuestas a través de la población de la muestra para permitir que se determinen la media y la variabilidad de los parámetros entre los sujetos. Esto se utiliza de manera efectiva para definir un rango de valores de los parámetros que representan un espacio de parámetros.

En la etapa 330, un número de modelos de Cole se construyen a través del espacio de parámetros, utilizando el rango de valores de los parámetros. Esto modela de forma eficaz el rango de respuestas diferentes de impedancia de los sujetos dentro de la población.

En la etapa 340 una matriz de información de Fisher se determina para los modelos residuales y de Cole. Esto se puede lograr en un número cualquiera de maneras, pero normalmente implica el uso de aplicaciones de software adecuado, tal como el paquete de software POPT de SB Duffull, implementado por el sistema de procesamiento 200.

En la etapa 350, el determinante de producto de las matrices de información de Fisher está optimizado: de nuevo, esto puede conseguirse en cualquiera de una serie de maneras, tales como mediante el uso de un enfoque de recocido simulado para encontrar máximos para la expresión. Esto proporciona un diseño optimizado que representa las frecuencias teóricas preferidas en que pueden efectuarse mediciones de impedancia.

Sin embargo, ciertas medidas de frecuencia pueden no ser prácticamente posibles, ni deseables. Así, por ejemplo, la teoría puede predecir que la aplicación de una señal eléctrica de frecuencia de 0 kHz resultará en una respuesta mejorada del sujeto y por lo tanto, en mediciones de impedancia mejoradas. Sin embargo, como la aplicación de una frecuencia tal no es práctica, tal frecuencia se suele excluirse. Del mismo modo, las mediciones de alta frecuencia, mientras que teóricamente ventajosas, pueden ser difíciles de medir desde un punto de vista práctico, lo que limita aún más el rango de frecuencias disponibles. En consecuencia, en la etapa 360, se selecciona un espacio de diseño que se puede utilizar para excluir tales frecuencias poco prácticas.

En la etapa 370 el diseño óptimo se puede utilizar para determinar las frecuencias prácticas preferidas en las cuales se pueden realizar mediciones de impedancia, junto con una indicación de la eficiencia relativa del procedimiento de medición.

Por consiguiente, el procedimiento anteriormente descrito funciona mediante la utilización de mediciones de impedancia para una población de muestra para determinar el diseño óptimo, que puede a su vez ser utilizado para determinar las frecuencias preferidas para realizar las mediciones de impedancia.

En un ejemplo, que se describe en más detalle en el ejemplo específico más adelante, el proceso se usa para determinar que, en general al menos se deben utilizar cuatro frecuencias para llevar a cabo mediciones de impedancia. Esto también puede ser usado para determinar rangos de frecuencia preferidos para las cuatro frecuencias.

En un ejemplo, los rangos de frecuencias preferidas son los siguientes:

- 0-50 kHz;
- 2-200 kHz;
- 50-500 kHz; y,
- 200-1000 kHz.

Limitar el espacio de diseño basado en limitaciones prácticas puede conducir a rangos de frecuencia más específicos de la siguiente manera:

- 0-24 kHz;
- 5-74 kHz;
- 77 a 200 kHz;
- 530-1000 kHz.

Incluso más preferiblemente, el rango de frecuencias se puede limitar aún más a valores específicos como sigue:

- 14 kHz
- 57 kHz
- 188 kHz
- 679 kHz

Estas se basan en frecuencias preferidas teóricas calculadas para ser como sigue:

- 14,1844 kHz
- 56,9201 kHz
- 187,5397 kHz
- 679,1141 kHz

5 Determinación de las frecuencias permite a un dispositivo de medición de impedancia que debe proporcionarse, el cual está adaptado para utilizar las frecuencias preferidas, como se muestra por ejemplo en la figura 5.

10 En este ejemplo el dispositivo de medición de impedancia típicamente incluye un sistema de procesamiento 1 acoplado a una fuente de corriente 11 y a un sensor de voltaje 12. La fuente de corriente 11 está acoplada a través de electrodos 13, 14 a un sujeto S con el sensor de tensión estando acoplado al sujeto S a través de electrodos 15, 16.

15 Durante el uso, el sistema de procesamiento 1 hace que la fuente de corriente 11 aplique señales de corriente alterna al sujeto S a través de los electrodos 13, 14, en cada una de las frecuencias preferidas determinadas utilizando el proceso anteriormente descrito. La respuesta del sujeto S se mide a continuación a través de los electrodos 15, 16 utilizando el sensor de tensión 12. El sistema de procesamiento 1 puede entonces utilizar los detalles de las señales de corriente y la tensión medida aplicadas para determinar un valor de impedancia en cada una de las frecuencias preferidas.

20 Mediante la utilización de las cuatro frecuencias medidas, esto permite que se determinen los parámetros del modelo de Cole, como la impedancia del sujeto a una frecuencia característica  $Z_c$ , así como los valores de la impedancia intracelular y extracelular. Esto a su vez permite que se determine la información tales como indicadores de líquido intracelular o extracelular del sujeto, o la relación entre los mismos,.

25 Ejemplo específico

Un ejemplo específico del proceso anterior se describirá ahora con más detalle.

30 En este ejemplo, la ecuación de Cole descrita en Cole, K S (1940) "Permeability and impermeability of cell membranes for ions", Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 8 110-122, se utiliza para modelar la bioimpedancia. El modelo incluye parámetros no lineales, que se conoce que varían entre los individuos. En consecuencia, el proceso utiliza la teoría del diseño experimental para encontrar las frecuencias en las que las mediciones de bioimpedancia se hicieron de manera óptima. Esto también se puede utilizar para determinar cuántas

35 frecuencias se necesitan en cada paciente a fin de obtener buenas estimaciones de los parámetros.

*Diseño experimental*

40 Gran parte del diseño experimental se centra en la estimación de parámetros. Un diseño es *optimizado*, es decir, se elige la mejor opción de configuración de covarianza y el esfuerzo experimental, a través de la evaluación de un criterio de optimización. Los criterios considerados en este trabajo son D-optimización y diseño de producto óptimo, que normalmente se utilizan para obtener buenas estimaciones de los parámetros de uno o más modelos. Tales criterios se basan en la matriz de información de Fisher esperada se describe en más detalle a continuación:

45 Un Diseño  $\xi$  se define por:

$$\xi = \left\{ \begin{array}{cc} x_1 & w_1 \\ x_2 & w_2 \\ \vdots & \vdots \\ x_n & w_n \end{array} \right\}$$

donde  $w_i$  es el esfuerzo experimental dado al vector  $i$ -ésimo de covariables  $x_i$ .

50 El uso del factor del esfuerzo experimental es opcional y se incluye en este diseño sólo con el propósito de ejemplo y la siguiente discusión se centrará en los ejemplos en los que no se toma en cuenta el esfuerzo experimental, en cuyo caso el  $\xi$  diseño preferido se define por



$$\xi = \begin{Bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{Bmatrix}$$

Si  $x_i \in \chi$ , a continuación, el espacio de diseño se puede escribir como  $\Xi = \left\{ \xi \in \chi^n \times [0, 1]^n : \sum_{i=1}^n \omega_i = 1 \right\}$ .

5 *Matriz de Información de Fisher*

Para un modelo con la respuesta del vector  $y = (y_1, \dots, y_n)$ , dependiente de parámetros  $\theta$  y un diseño  $\xi$ , la matriz de información de Fisher esperada se puede definir como:

$$M(\theta, \xi) = -E \left[ \frac{\partial^2 l(\theta; y)}{\partial \theta \partial \theta'} \right] \tag{1}$$

donde  $l(\theta; y)$  es el logaritmo de probabilidad.

El límite inferior Cramer-Rao descrito en H. Cramer "Mathematical methods of statistics". Princeton, NJ: Princeton University Press, páginas 474-477, 1946, establece que la matriz de varianza-covarianza de cualquier estimador insesgado de  $\theta$  está limitado por debajo  $M^{-1}(\theta, \xi)$ . Por lo tanto, para un diseño dado  $\xi$ , la información esperada de Fisher indica como estimar bien los parámetros en el modelo.

20 *D-optimización*

Un diseño  $\xi$  es D-óptimo si maximiza el determinante de la matriz de información de Fisher esperado. Es decir,  $\arg \max_{\xi} |M(\theta, \xi)|$ . Este diseño minimizará  $|M^{-1}(\theta, \xi)|$  que minimiza la varianza-covarianza de  $\hat{\theta}$ . Tales diseños D-óptimos, por lo tanto, en general proporcionan buenas estimaciones de los parámetros, ya que minimizan las regiones de confianza elipsoidales alrededor de una estimación.

Al comparar una capacidad de diseños para estimar los parámetros del modelo, se considera su D-eficiencia. La D-eficiencia del diseño  $\xi$  comparación con el diseño D-óptimo  $\xi^*$  para un modelo en particular es:

$$Deff = \left\{ \frac{|M(\xi, \theta)|^{1/p_1}}{|M(\xi^*, \theta)|^{1/p_1}} \right\} \tag{2}$$

dónde  $p_1$  es el número de parámetros en el modelo.

Una D-eficiencia de 0,5 para  $\xi$  comparada con  $\xi^*$  significa que el doble de muestras necesitan ser tomadas usando  $\xi$  con el fin de obtener estimaciones de los parámetros tan precisa como la dada por  $\xi^*$

35 *Optimización Diseño de producto*

El diseño del producto se encuentra al tratar de obtener estimaciones de los parámetros eficientes para más de un modelo. Aquí el producto de los determinantes, reducido por el número de parámetros, de cada modelo se maximiza dando un diseño  $\xi^*_{D_1, D_2}$  que debería dar buenas estimaciones de los parámetros en cada modelo. Eso es,

$$\xi^*_{D_1, D_2} = \arg \max_{\xi} \left\{ |M_1(\theta^1, \xi)|^{1/p_1} |M_2(\theta^2, \xi)|^{1/p_2} \right\} \tag{3}$$

donde  $M_i(\theta_i, \xi)$  es la matriz de información de Fisher esperada para el modelo 1 con parámetros  $\theta_i$  y  $p_i$  es el número de parámetros del modelo. Del mismo modo para el modelo 2.

45 *Regresión no lineal*

Un modelo no lineal se especifica por dos partes principales; una función que expresa la respuesta predicha y la estructura de varianza de la respuesta residual. Esto, para la  $j$ -ésima observación, se puede escribir como sigue:

$$y_j = f(x_j, \theta) + \varepsilon_j \tag{4}$$

donde:

- 5  $y_j$  es la j-ésima respuesta predicha,
- $x_j$  son las covariables,
- $\theta$  se refiere a los parámetros del modelo y
- $\varepsilon_j$  es error o incertidumbre en la respuesta de un individuo dado.

10 Cuando el modelado de datos no lineales se supone que:

- (i)  $E[\varepsilon_j] = 0$ ; para  $j = 1, \dots, M$
- (ii)  $Cov[\varepsilon_j, \varepsilon_l] = 0$ ; para  $j = 1, \dots, m$  y para  $l = 1, \dots, m$
- (iii)  $Var[\varepsilon_j] = \sigma^2$ , y se distribuyen de manera idéntica para todos  $x_j$ ; para  $j = 1, \dots, m$ ;
- 15 (iv)  $\varepsilon_j \sim N(\mu, \sigma^2)$  para  $j = 1, \dots, m$ .

A menudo en aplicaciones prácticas, algunos de estos supuestos no se sostienen. Por consiguiente, algunas generalizaciones o relajaciones de este marco se pueden utilizar de manera que la teoría de la regresión no lineal se puede aplicar en estas áreas.

20 Una relajación es una generalización de la suposición de varianza constante. Dicha relajación permitirá flexibilidad en la especificación de variación intra-individual. Esto implica especificar una función de la varianza  $h$  que puede depender de la respuesta predicha  $E[y_j]$ , covariables  $x_j$  y/o parámetros adicionales  $\delta$ . El modelo se especifica a continuación, a través de:

$$\begin{aligned} E[y_j] &= f(x_j, \theta) \\ Var[y_j] &= \sigma^2 h^2(\mu_j, x_j, \delta) \\ \mu_j &= f(x_j, \theta) \end{aligned}$$

30 Tal especificación generaliza el supuesto (iii) y permite la heteroscedasticidad en el modelo.

Lo anterior define un modelo de efectos fijos. Sin embargo, para tener en cuenta las variaciones entre individuos, se suelen utilizar modelos de efectos mixtos.

35 *Modelos de efectos fijos*

Para una sola persona, se considera un modelo de efectos fijos (de la forma  $y_i = f(x_i, \theta) + \varepsilon_i$ ). La matriz de información de Fisher esperada se define como sigue:

$$-E \left[ \frac{\partial^2 l(\theta; y)}{\partial \theta \partial \theta'} \right] = J W J' \tag{5}$$

donde:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(\theta, \xi)}{\partial \theta_1} \\ \frac{\partial f(\theta, \xi)}{\partial \theta_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial f(\theta, \xi)}{\partial \theta_n} \end{bmatrix}$$

45  $\frac{\partial f(\theta, \xi)}{\partial \theta_i}$  es un vector fila de derivados del modelo con respecto a al  $i$ -ésimo parámetro evaluado en las covariables en  $\xi$ .

y  $W$  es un vector diagonalizado  $n \times 1$  de pesos

Modelos de efectos mixtos

Modelos de efectos mixtos permiten el análisis de los datos individuales mediante la incorporación de efectos fijos y aleatorios en un modelo. Esto da dos fuentes de variación; residuos dentro de los individuos y la variación entre los individuos. En consecuencia, los modelos tienen dos tipos de coeficientes; población media y específico individual. Una de las principales aplicaciones de esta teoría es a los datos de medidas repetidas.

Se sabe que donde  $y_i$  es un  $n_i$ -vector de observaciones para el  $i$ -ésimo individuo, donde  $i = 1, \dots, N$ , y deja que el modelo sea descrito por  $F(\theta_i, \xi_i)$ . Entonces:

$$y_i = f(\theta_i, \xi_i) + \varepsilon_i (s + t f(\theta_i, \xi_i))$$

dónde  $\xi_i = (x_{i1}, \dots, x_{ini})'$  es un  $n_i$ -vector de variables explicativas para el individuo  $i$ ,  $\theta_i$  es el  $p$ -vector de los parámetros individuales y  $\varepsilon_i$  es el  $n_i$ -vector de errores aleatorios.

Aquí  $\varepsilon$  se distribuye normalmente con media cero y una matriz de varianza diagonal caracterizada por parámetros  $s$  y  $t$  de manera que  $s$  se refiere al componente de error aditivo mientras que  $t$  se refiere al componente de error multiplicativo.

Donde  $\theta_i$  se define por  $\beta + b_i$ ,  $\beta$  es el vector de efectos fijos y  $b$  es el vector de efectos aleatorios para  $i$  individuales. Aquí  $b_i$  se distribuye normalmente con media cero y varianza  $\Omega$ .

Las covariables para  $i$  individuales se denota por el vector  $x_i$  y  $\theta_i$  se define por  $g(\beta, b_i, x_i)$ , donde  $g$  es una función conocida.  $\Psi$  es una estimación de un vector de todos los parámetros de la población, siendo  $\gamma$  ser el vector de todos los términos de la varianza. Entonces,  $\Psi' = [\beta', \gamma']$

La matriz de información de Fisher para un diseño de la población  $M(\Psi, \Xi) = \sum_{i=1}^N M(\Psi, \xi_i)$ , donde  $\Xi = \{\xi_1, \dots, \xi_N\}$  y  $\xi_i$  es el  $i$ -ésimo diseño individual.

La matriz de información de Fisher para valores dados de  $x$  viene dada por:

$$E_{y|x} \left[ -\frac{\partial^2 l(\theta; y)}{\partial \theta \partial \theta'} \right] \quad (6)$$

donde  $l(\theta; y)$  es el logaritmo de la probabilidad de las observaciones  $y$  para los parámetros de la población  $\theta$ . Debido a la no linealidad de  $f$  con respecto a  $\theta$ , no hay expresión analítica para  $l(\theta; y)$ . Es decir, en general; para decir  $N$  individuos donde  $Y$  es una matriz de respuestas para toda la población y  $y_i$  es el vector de respuestas para el  $i$ -ésimo individuo, la probabilidad se puede expresar como:

$$L(\beta; Y | x, \Omega) = \prod_{i=1}^N L(\beta; y_i | x_i, \omega_i) \quad (7)$$

donde

$$\begin{aligned} L(\beta; y_i | x_i, \omega_i) &= \int L(\beta; y_i; b_i | x_i, \omega_i) db_i \\ &= \int L(\beta; y_i | b_i, x_i) L(b_i; \omega_i) db_i \end{aligned} \quad (8)$$

Teniendo en cuenta la no linealidad de  $b_i$  en  $f$ , esta integral es generalmente insoluble. Una solución para esta integral es la aproximación de la función no lineal con una primera orden de desarrollo de Taylor en torno a los valores esperados de los efectos aleatorios. Por consiguiente, el modelo es:

$$y \cong f(g(\theta, \bar{v}, x), \xi) + \frac{\partial f(\theta, \bar{v}, x), \xi}{\partial v'} (v - \bar{v}) + \varepsilon (s + t f(g(\theta, \bar{v}, x), \xi)) \quad (9)$$

A continuación, el log de probabilidad  $l$  se aproxima por:

$$-2l(\theta; y) \cong n \ln 2\pi + 1/2 \sum (y_i - E_i)' V^{-1} (y_i - E_i) \quad (10)$$

donde  $E$  y  $V$  son la expectativa marginal y la varianza de  $y$  dada por:

$$E = \hat{E}(y | x) \cong f(g(\beta, \bar{v}, x), \xi) - \frac{\partial f(g(\beta, \bar{v}, x), \xi)}{\partial v'} \bar{v}$$

$$V = \text{Var}(y | x)$$

$$= \left[ \frac{\partial f(g(\beta, \bar{v}, x), \xi)}{\partial v'} \right] \Omega \left[ \frac{\partial f(g(\beta, \bar{v}, x), \xi)}{\partial v'} \right]' + \text{diag}(s + tf(g(\beta, \bar{v}, x), \xi))^2$$

5

A continuación, la matriz de información de Fisher se puede expresar como:

$$M(\Psi, v, x, \xi) = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} A(E, V) & C(E, V) \\ C'(E, V) & B(E, V) \end{bmatrix} \quad (11)$$

10 donde

$$A(E, V)_{mn} = 2 \frac{\partial E'}{\partial \beta_m} V^{-1} \frac{\partial E}{\partial \beta_n} + \text{tr} \left( \frac{\partial E'}{\partial \beta_n} V^{-1} \frac{\partial E}{\partial \beta_m} V^{-1} \right),$$

para  $m$  y  $n = 1, \dots, \dim(\beta)$

$$B(E, V)_{mn} = \text{tr} \left( \frac{\partial V}{\partial \gamma_m} V^{-1} \frac{\partial V}{\partial \gamma_n} V^{-1} \right),$$

15

para  $m$  y  $n = 1, \dots, \dim(\gamma)$

$$C(E, V)_{mn} = \text{tr} \left( \frac{\partial V}{\partial \gamma_m} V^{-1} \frac{\partial V}{\partial \beta_n} \right),$$

20

para  $m = 1, \dots, \dim(\beta)$  y  $n = 1, \dots, \dim(\gamma)$

Por lo tanto, se forma la matriz de información esperada aproximada para un modelo de efectos mixtos no lineal. Esto ahora se puede utilizar en una variedad de criterios de optimización para formar diseños con propiedades deseadas.

25

#### *Estudio de impedancia bioeléctrica*

La aplicación de estas técnicas a análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), como modelada utilizando la ecuación de Cole, se explicará ahora. En particular, los diseños tridimensionales óptimos se derivan a partir de diferentes supuestos sobre la interacción entre la frecuencia y la impedancia y también las limitaciones prácticas de tal estudio.

30

Esto se consigue mediante la obtención de estimaciones iniciales de los parámetros mediante el modelado de los datos sobre los individuos, el uso de estas estimaciones iniciales para formar diseños D-óptimos y luego extender estos diseños D-óptimos de manera que se desempeñen bien en la práctica.

35

#### *Diseños óptimos para el estudio de bioimpedancia*

En este ejemplo, las matrices de información de Fisher se determinan utilizando el paquete de software POPT escrito por S. B. Duffull. La rutina de búsqueda utiliza una versión adaptada de un algoritmo de recocido simulado para las variables continuas. En conjunto, estas técnicas proporcionan un medio para encontrar diseños tridimensionales óptimos para modelos no lineales mixtos y de efectos fijos a través de un espacio de búsqueda continua.

40

#### *Modelado de los datos*

Para la ecuación de Cole, las estimaciones iniciales de los parámetros fueron encontrados por el modelado de datos de frecuencia y de bioimpedancia emparejados en 61 sujetos. Los datos de todo el cuerpo, de la muñeca hasta el tobillo, de bioimpedancia de frecuencia múltiple se registraron en todo el rango de frecuencia 5 a 1024 kHz utilizando un instrumento de impedancia-tetra-polar Impedimed SEAC SFB 3.

50

El modelado se ha realizado mediante el paquete de software MONOLIX, que es un paquete basado en MATLAB que utiliza aproximación estocástica al algoritmo de expectativa de maximización (SAEM), en la estimación de verosimilitud máxima paramétrica para modelos de efectos mixtos no lineales.

5 El algoritmo (EM) Esperanza-Maximización es un procedimiento iterativo utilizado para la maximización dados conjuntos de datos incompletos función de probabilidad formados a partir de datos observables y no observables. La E-etapa en este algoritmo no se puede realizar en formato cerrado debido a la no linealidad en  $f$  de los efectos aleatorios, como se describe anteriormente.

10 El algoritmo SAEM reemplaza esta etapa con un procedimiento estocástico. Por lo tanto, el algoritmo habitual EM calcula, en la iteración  $k$ -ésima, la expectativa condicional de la log-probabilidad dando  $Q_k(\Psi) = E[\log p(y, b_i; \Psi) | y, \Psi_{k-1}]$ , donde  $p(y, b_i; \Psi)$  es la probabilidad de  $(y, b_i)$ .

15 El SAEM reemplaza esta etapa dibujando  $b_i^{(k)}$  a partir de la distribución condicional  $p(\cdot | y; \Psi_k)$  y actualizaciones  $Q_k(\Psi)$  como sigue:

$$Q_k(\Psi) = Q_{k-1}(\Psi) + \delta_k (\log p(y, b_i^{(k)}; \Psi) - Q_{k-1}(\Psi))$$

dónde  $\delta_k$  es una secuencia decreciente de números positivos.

20 Para ajustar un modelo lineal a los datos, también se necesitan estimaciones iniciales de los parámetros. Para este modelo, las estimaciones iniciales de efectos fijos fueron tomadas de los estudios anteriores, y las estimaciones de varianza se encontraron por lo que se llama un "Enfoque de dos etapas estándar". Esto implica la estimación de efectos fijos para todos los datos específicos de cada individuo. Entonces, la varianza de estas estimaciones se calcula y se utiliza como una estimación para  $\Omega$ .

30 La primera etapa del proceso de modelado era encontrar un modelo de varianza residual adecuado, tal que los residuos se distribuyen normalmente en torno a cero por lo que las pruebas, como la prueba de relación de probabilidad, son válidos. Dadas las estimaciones iniciales, la primera ejecución utiliza una matriz de varianza-covarianza diagonal con los cuatro parámetros que tiene un componente aleatorio distribuido normalmente y el modelo que tiene residuos de aditivos. El gráfico residual se muestra en la figura 6.

35 Esto muestra que la suposición acerca de varianza aditiva se mantiene razonablemente bien y los residuos se centran alrededor de cero. Mientras que el gráfico no es completamente al azar en las frecuencias bajas, debido por ejemplo a errores técnicos de mediciones e imprecisiones asociadas con el uso de la ecuación de Cole para modelar la impedancia bioeléctrica, esto se considera aceptable.

40 Este modelo de varianza aditivo puede entonces compararse con los modelos de error multiplicativo y aditivo más multiplicativo. La parcela residual fue mejor cuando se utilizó el modelo de error aditivo.

45 El modelo inicial se puede comparar entonces con diferentes modelos que tienen diversos parámetros de efectos fijos. Por ejemplo, el modelo inicial se puede comparar con un modelo estableciendo el parámetro  $c$  que no tiene ningún componente aleatorio a ella, que está teniendo sólo un efecto fijo. La prueba de relación de probabilidad para los modelos anidados se puede utilizar para comparar estos modelos con la ejecución inicial. En este caso se encontró que la ejecución inicial aumentó significativamente la probabilidad logarítmica para justificar que tiene todos los parámetros en el modelo.

50 La etapa final del proceso de modelado es permitir que algunos o todos de los efectos aleatorios para tener una distribución logarítmica normal. Esto muestra que las estimaciones de los parámetros encontrados no eran biológicamente posibles y por lo tanto pueden ser ignorados.

Al final, el modelo inicial elegido para iniciar el proceso de modelado fue el elegido basado en el razonamiento anterior. También fue el modelo que proporciona el valor máximo de la log-verosimilitud de  $(y; \theta)$ .

55 Usando el modelo descrito anteriormente, las estimaciones finales se pueden encontrar en la tabla 1, donde los efectos aleatorios se distribuyen normalmente en torno a cero con varianza  $SZ$ ; una matriz diagonal con elementos de la diagonal  $[\omega_1^2, \dots, \omega_4^2]$  y  $s^2$  es la varianza residual.

Tabla 1

Parámetro	Estimado (CV%)
$R_0$	861,00 (2,04)
$R_{inf}$	320 (1,58)
$C$	2,4e-006 (2,08)

$\alpha$	0,649 (1,07)
$\omega_1^2$	1,92e + 004 (18,39)
$\omega_2^2$	1,66e + 003 (19,04)
$\omega_3^2$	1,64e-013 (19,27)
$\omega_4^2$	0,00302 (16,39)
$s^2$	5,46 (0,93)

Se apreciará que estos valores se derivan de las mediciones físicas reales y, por tanto, dependerá de los datos recogidos. Los valores anteriores son, por tanto, con el propósito de única ilustración y no se pretende que sean limitativos.

5 Un coeficiente de variación (CV%) se calcula dividiendo el error estándar de una estimación por su estimación y multiplicando este por 100 para formar un porcentaje. Típicamente, CV% aceptables para los parámetros fijos y parámetros aleatorios son 20% y 50%, respectivamente. De la tabla 1, podemos ver que los CV% para nuestras estimaciones son más que razonables.

10 *Diseño D-óptimo para un modelo de efectos fijos*

Examinar un diseño para un individuo mediante el modelo de efectos fijos se describirá ahora mediante las estimaciones iniciales que se encuentran en la sección anterior,  $\theta = [R_0, R_{inf}, C, \alpha]^T = [861, 320, 2,4e-006, 0,649]^T$ . El diseño que maximiza el determinante de la matriz de información es:

$$\xi_{D^* \text{ fijo}} = \begin{Bmatrix} 0,0001 \\ 3,7357 \\ 31,8801 \\ 1000,0000 \end{Bmatrix}$$

20 Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, esto es para los valores mostrados en la Tabla 1 y si se utilizan diferentes valores, se determinará una matriz diferente.

La D-optimización generalmente selecciona los valores extremos de las covariables, pero esto también se produce en una medida debido a la naturaleza de la ecuación de Cole. Si  $\omega$  se aproxima a cero, la ecuación de Cole se acercará  $Z=R_0$ . Alternativamente, si  $\omega$  tiende a infinito  $Z = R_{\infty}$ . Por lo tanto, las frecuencias extremas proporcionan expresiones más simples para  $R_0$  y  $R_{\infty}$ .

El cálculo de la D-eficiencia se describirá a continuación, proporcionando una indicación de la limitación de no tener en cuenta la variabilidad entre sujetos se ve en la siguiente sección.

30 *Efectos mixtos*

Para la ecuación de Cole, estimaciones de los parámetros son conocidos a variar entre los sujetos, y de acuerdo con un modelo de efectos mixtos deben ser utilizados.

35 Para los fines de este análisis, se supondrá que es posible administrar las corrientes eléctricas a través del cuerpo a frecuencias [0, 1000] kHz, y obtener una lectura precisa de la impedancia bioeléctrica. Por lo tanto, esto puede suponer un modelo:

$$y_i = f(\theta, \xi) + s \varepsilon_i \tag{15}$$

40 Utilizando las estimaciones iniciales del modelo de efectos fijos determinado anteriormente, y que se muestra en la tabla 1, el siguiente diseño tridimensional óptimo se encontró al maximizar el determinante de la ecuación 11:

$$\xi_{D^* \text{ añadir}} = \begin{Bmatrix} 0,0001 \\ 5,0374 \\ 77,4409 \\ 1000,0000 \end{Bmatrix}$$

Cuando se forma la matriz de información de Fisher esperada para este diseño,  $C(E, V)$  se fija a una matriz de bloques de ceros. Entonces, bajo este supuesto, los efectos fijos y aleatorios del modelo son independientes.

5 El D-eficiencia del diseño de efectos fijos bajo el modelo de efectos mixtos es 0,9692. Dicha alta eficiencia de los efectos fijos del diseño D-óptimo sugiere que, en este caso, lo que representa entre la varianza del sujeto sólo mejora marginalmente la capacidad para estimar los parámetros de la ecuación de Cole.

*Haciendo frente a las limitaciones prácticas*

10 Con los estudios de impedancia bioeléctrica, se sabe que las frecuencias bajas y altas producen lecturas más altamente variables de bioimpedancia en comparación con frecuencias menos extremas.

15 A continuación se describen dos enfoques posibles para dar cuenta de esta variabilidad. El primero restringe el espacio de diseño para excluir las frecuencias donde las lecturas de bioimpedancia son inexactas. El segundo permite que la varianza residual dependa de la frecuencia de alguna manera que imita los patrones de la vida real.

*Diseño D-óptimo con Frecuencias Restringidas*

20 El enfoque directo para hacer frente a tal estructura de varianza es evitar frecuencias que producen las medidas de bioimpedancia muy variables. En la actualidad, este tipo de estudios bioimpedancia limitan las frecuencias para estar entre una variedad de rangos debido a esto, añadido Ejemplos de variabilidad de tales rangos son [4, 200], [4, 500] y [4, 750]. Estos intervalos, por lo tanto se utilizan para definir diseños restringidos.

25 Permitiendo que los parámetros varíen entre los individuos se encontraron los siguientes diseños D-óptimos para el ejemplo anterior:

Tabla 2

Alcance	Frecuencia	D-ef bajo Diseño de Efectos Mixtos
[4, 200]	4,0000	0,4320
	15,1909	
	60,4311	
	200,0000	
[4, 500]	4,0000	0,5977
	18,8903	
	114,7364	
	500,0000	
[4, 750]	4,0000	0,06752
	21,5242	
	143,0364	
	750,0000	

30 Las D-eficiencias de estos diseños restringidos bajo los modelos de efectos mixtos también se muestran en la tabla 2. A medida que el rango se vuelve más restringido, las eficiencias disminuyen. Este se destaca por las D-eficiencias de estos diseños, que sugieren que, en el supuesto de varianza constante aditiva, restringir las frecuencias a ciertos intervalos crea una pérdida significativa en nuestra capacidad para estimar parámetros con precisión. En consecuencia, nos veremos obligados a probar más a menudo en el caso restringido a obtener estimaciones tan precisas como en el caso sin restricciones.

*Diseño D-óptimo con función de Varianza*

40 Una evaluación del modelo preferido puede ser hecha por la adición de una función de la varianza en el modelo que imita la varianza de la bioimpedancia en los estudios de la vida real.

45 En este caso, una vez que la estructura de varianza verdadera ha sido capturada por la función, el diseño D-óptimo proporcionará las mejores estimaciones de los parámetros. Inherente en este diseño estará el rango ideal para restringir nuestras frecuencias, basado en la función de varianza utilizada.

Para lograr esto, se utiliza un modelo de la forma siguiente:

$$y_i = f(\theta_i, \xi_i) + \varepsilon_i (s_1 + s_2 h(\xi_i)) \tag{16}$$

50 donde  $h(\xi_i)$ , una función de la frecuencia, especifica la función de la varianza.

La relajación de la suposición acerca de la varianza constante de los residuos mediante la formación de una función de varianza descrita anteriormente, permite la captura y mímica de la estructura residual precisa, sin violar ninguna hipótesis de regresión no lineal.

5 La bioimpedancia se compone de dos partes, la resistencia y la reactancia, relativas a las partes real e imaginaria de la ecuación de Cole, respectivamente. Un gráfico de ejemplo de resistencia vs reactancia se muestra en la figura 7. Este gráfico es de datos reales y, como tal, muestra las desviaciones de la vida real del semicírculo teórico que sería producido a partir del circuito puro visto en la figura 4.

10 El pico del locus del semicírculo identifica la frecuencia característica  $f_c$ . Esta frecuencia produce la varianza más pequeña debido a la función de la varianza y, en consecuencia, se supone que en esta frecuencia la varianza constante aditiva domina. La función de la varianza debe ser tal que hay una variación relativamente pequeña entre el intervalo elegido, por ejemplo [4, 750], con la varianza aumentando rápidamente para frecuencias fuera de estos límites.

15 En consecuencia, un modelo exponencial doble, centrado alrededor de  $f_c$ , se puede utilizar para modelar adecuadamente la varianza de dicho estudio. Así, para el rango de 0 kHz a 1000 kHz, las frecuencias entre  $f_c$  y 1000 se reajustarán a estar entre 0 y 1. Del mismo modo, las frecuencias entre 0 y  $f_c$  se reajustarán de modo que estén entre 1 y 0. El nuevo vector de frecuencias reescaladas es entonces exponentiado dos veces, y se escala tal que el vector tiene un mínimo y un máximo en 0 y 1, respectivamente. Finalmente, se añade la variabilidad ligeramente extra para frecuencias superiores a  $f_c$  multiplicando los números reescalados que se refieren a estas frecuencias por 2. Todo este vector se multiplica entonces por  $\sigma_{extra}^2$ .

20 Ejemplos de gráficos residuales de esta función de varianza  $h(\xi)$  para diversos valores  $\sigma_{extra}^2$  se muestran en la figura 8. Con el fin de ilustrar la variación de la impedancia a frecuencias pequeñas, el registro de la frecuencia se muestra en los cuatro gráficos.

25 De esto se puede observar que la estructura real de la función no cambia, sino que es meramente a una escala diferente. Esto también muestra cómo las lecturas variables de la bioimpedancia pueden ser a frecuencias bajas y altas, particularmente cuando  $\sigma_{extra}^2$  es grande, y cómo existe relativamente pequeña variación entre 4 y 750.

30 Esto nos lleva a otra consideración para esta estructura de varianza, en particular, cuánto debería variar la bioimpedancia en las frecuencias bajas y altas, y por lo tanto qué tan grande debe ser  $\sigma_{extra}^2$  tal que capturará la estructura de varianza de bioimpedancia de la vida real.

35 La tabla 3 muestra diseños D-óptimos encontrados para varios valores de  $\sigma_{extra}^2$ . Las D-eficiencias que se muestran se refieren a la eficiencia de cada diseño en comparación con el diseño D-óptimo descrito anteriormente. Para todos los diseños, el modelo considerado es partir de la ecuación 16.

40

Tabla 3

$\sigma_{extra}^2$	$\xi_{D^*multi}$	D-ef
0	0,0001	1,0000
	5,0371	
0,1	77,4409	0,6837
	1000,000	
	0,0001	
0,2	15,3454	0,5831
	109,5900	
	699,9127	
	20,6291	
1	68,7527	0,5409
	183,2815	
	595,1341	
	25,7367	
	74,3527	
	175,7765	
	530,8203	

45 Esto demuestra que a medida que la varianza aumenta en las frecuencias bajas y altas, el criterio para elegir frecuencias comienza en los valores menos extremos, evitando de este modo las regiones que se refieren a una lectura altamente variable de bioimpedancia. Por lo tanto, depende del experimentador decidir cómo de variable puede ser bioimpedancia. Una vez que esto se decide, el diseño D-óptimo tomará esta variabilidad en cuenta y encontrará el diseño que le dará las mejores estimaciones de los parámetros:



Por ejemplo, en una primera instancia, un amplio conjunto de rangos de frecuencias preferidas se puede definir como sigue:

- 0-50 kHz;
- 2-200 kHz;
- 50-500 kHz y,
- 200-1000 kHz.

Sin embargo, el uso de un espacio de diseño más limitado sobre la base de las limitaciones prácticas mencionadas anteriormente puede conducir a rangos de frecuencia más específicos como sigue:

- 0-24 kHz;
- 5-74 kHz;
- 77 a 200 kHz;
- 530-1000 kHz.

En una limitación más extremo, por ejemplo, suponiendo  $\sigma^2 = 0,2$  es una representación verdadera de la varianza, a continuación, el diseño óptimo se puede ver en la tabla anterior, lo que indica que las mediciones a frecuencias inferiores a 14,64 kHz y superiores a 680,60 kHz son demasiado variables y deben ser evitadas.

*Incertidumbre en las estimaciones previas*

Estimaciones previas inexactas de parámetros para modelos no lineales pueden conducir a diseños que tienen una capacidad limitada para estimar parámetros que difieren considerablemente de lo que se esperaba. Con el fin de encontrar un diseño que ofrezca estimaciones de los parámetros eficientes a través de un amplio rango de estimaciones previas, podemos mirar un óptimo diseño de producto mencionado anteriormente.

Un diseño del producto es generalmente más robusto a cambios en las estimaciones de los parámetros iniciales que los diseños locales D-óptimos para cada conjunto de parámetros. Por lo tanto, se prefiere un diseño de producto si existe incertidumbre en las estimaciones iniciales de los parámetros.

*Diseño de producto*

Dados los parámetros iniciales estimaciones anteriores, se pueden encontrar los percentiles 5-ésimo y 95-ésimo de la población usando las estimaciones de la variabilidad entre sujetos. Por ejemplo, dada la estimación inicial de  $R_0 = 861$  con  $\omega_1 = 138$ , los percentiles 5-ésimo y 95-ésimo serían 584 y 1138, respectivamente.

Tales percentiles pueden determinarse para los cuatro parámetros del modelo que dan un conjunto de ocho estimaciones iniciales diferentes que se utilizan como ocho modelos diferentes de impedancia en el diseño del producto. Los ocho conjuntos de parámetros considerados se pueden ver en la tabla 4.

Tabla 4

Modelo	$R_0$	$R_{inf}$	C	$\alpha$
1	1138	370	2,40e-06	0,6490
2	584	370	2,40e-06	0,6490
3	861	401	2,40e-06	0,6490
4	861	239	2,40e-06	0,6490
5	861	320	3,21e-06	0,6490
6	861	320	1,59e-06	0,6490
7	861	320	2,40e-06	0,7589
8	861	320	2,40e-06	0,5391

El diseño del producto se forma mediante la optimización sobre el producto de los determinantes de las respectivas matrices de varianza-covarianza de los ocho modelos como una sola función. La idea detrás de la formación de los diseños de productos de esta manera es que la optimización en todos los ocho modelos proporcionará un diseño que es eficiente en un amplio rango de estimaciones de los parámetros. El modelo considerado es de la forma de la ecuación 16 ( $\sigma_{extra}^2 = 0,2$ ), los valores por los que se establecen en la Tabla 3 como:

$$\xi_{D^*_{min}} = \begin{Bmatrix} 14,6426 \\ 59,5391 \\ 186,4495 \\ 680,5794 \end{Bmatrix}$$

El siguiente diseño de producto está dado por:

$$\xi_{(D_1, \dots, D_8)_{multi}} = \begin{Bmatrix} 14,1844 \\ 56,9201 \\ 187,5397 \\ 679,1141 \end{Bmatrix}$$

5 *Evaluación del diseño*

10 Para analizar el grado de eficiencia del diseño del producto en la estimación de parámetros a través de todos los modelos, se determina la eficiencia del diseño en cada modelo, como se muestra en la tabla 5, en el que la eficiencia del diseño de producto se compara con cada diseño D-óptimo para cada conjunto de parámetros.

Tabla 5

Modelo	D-ef
1	0,9923
2	0,9932
3	0,9890
4	0,8129
5	0,9573
6	0,7298
7	0,9982
8	0,9997

15 La eficiencia del diseño de producto se puede calcular comparando su valor D en cada modelo de comparación con el valor D-óptimo bajo el modelo respectivo. La tabla 5 muestra la eficiencia del diseño del producto en comparación con cada diseño D-óptimo para cada conjunto de parámetros. Eficiencias relativamente altas en todos los modelos sugieren que el diseño del producto es un buen medio para permitir la incertidumbre en las estimaciones iniciales de los parámetros. Además, dado el rango de valores de los parámetros considerados, se cree que estos diseños estiman los parámetros del modelo de manera eficiente para una variedad de individuos. Por lo tanto, este enfoque y las frecuencias encontradas deberían beneficiarse del análisis de bioimpedancia.

Un enfoque práctico, aplica datos reales para determinar qué tan bien se pueden estimar los parámetros del modelo. Dado el diseño:

$$\xi_{(D_1, \dots, D_8)_{multi}} = \begin{Bmatrix} 14,1844 \\ 56,9201 \\ 187,5397 \\ 679,1141 \end{Bmatrix}$$

25 y los datos de 61 individuos, la impedancia en estas frecuencias fue extraída de la serie de datos de todos los individuos y un modelo de efectos mixtos lineal se ajustó a este conjunto de datos extraído. Utilizando el mismo modelo y estimaciones de los parámetros iniciales como se discutió en la sección de modelado anterior, MONOLIX proporciona estimaciones de los valores de los parámetros como se muestra en la tabla 6 y las estimaciones de los coeficientes de variación encontrados en la tabla 7.

Tabla 6

Parámetro	Conjunto de datos completo	Conjunto de datos extraído
$R_0$	861	879
$R_{inf}$	320	303
$C$	2,4e-006	3,25e-006
$\alpha$	0,649	0,68
$\omega_1^2$	1,92e + 004	1,1e + 04
$\omega_2^2$	1,66e + 003	1,52e + 003
$\omega_3^2$	1,64e-013	5,31e-012
$\omega_4^2$	30,2e-003	1,37e-003

$s^2$	5,46	5,24
-------	------	------

La figura 9 muestra el gráfico residual para este ajuste, lo que indica que los supuestos de regresión no lineal discutidos anteriormente se mantienen.

- 5 Las nuevas estimaciones que se muestran en la tabla 6 son similares a las encontradas usando el conjunto de observaciones de datos completos. Teniendo en cuenta esto y el gráfico residual, se concluye que este diseño D-óptimo se desempeña bien en la práctica y, como tal, con el uso de sólo cuatro frecuencias, hemos sido capaces de formar estimaciones de parámetros de la ecuación de Cole similar a los encontrados utilizando el conjunto de datos completo.
- 10 También es claro que el diseño del producto se realiza bien en la práctica y requiere de sólo cuatro frecuencias por individuo. Es decir, la elección óptima de estas frecuencias produce la capacidad de estimar de manera eficiente los parámetros del modelo. Además, se destaca la aparente falta de información obtenida por la elección de más de 100 frecuencias únicas por individuo para modelar la bioimpedancia.
- 15 La tabla 7 muestra que los coeficientes de variación estimada del conjunto de datos completo son similares a las estimadas a partir del conjunto de datos extraídos. Esto sugiere que sólo se necesitan cuatro mediciones de impedancia por individuo para estimar de manera eficiente los parámetros de la ecuación de Cole.

Tabla 7

	Conjunto de datos completo	Conjunto de datos extraídos	Esperado
$R_0$	2,04	1,76	4,15
$R_{inf}$	1,58	2,51	6,33
$C$	2,08	11,11	14,24
$\alpha$	1,07	1,57	4,74
$w_1^2$	18,39	20,09	19,14
$w_2^2$	19,04	22,04	42,18
$w_3^2$	19,27	24,48	177,34
$w_4^2$	16,39	28,69	36,82
$s^2$	0,93	12,35	9,80

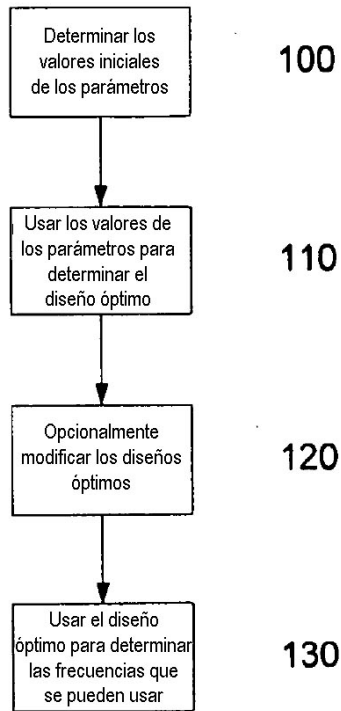
- 20 La tabla 7 también muestra los coeficientes esperados de variación calculados utilizando la matriz de información de Fisher esperado para formar los errores estándares esperados de las estimaciones.
- 25 En consecuencia, esto demuestra que el diseño experimental para modelos no lineales de efectos fijos y mixtos se puede aplicar a BIA, lo que permite determinar los modelos de medición de la frecuencia preferida. Se encontraron numerosos diseños de cuatro frecuencias relativas a los diseños D-óptimos en base a diversas hipótesis acerca de cómo la frecuencia se refiere a la bioimpedancia y cómo varían los parámetros entre individuos. También se encontraron los diseños de productos. Estos diseños deben ser robustos a los cambios en las estimaciones iniciales.
- 30 Diseños D-óptimos también se pueden aplicar a datos reales donde se demostró que funcionan bien contra el conjunto de datos completo. Se espera que el enfoque de diseño D-óptimo utilizado aquí y los diseños encontrados ayude a los investigadores de BIA en el diseño de la instrumentación de BIA de frecuencia múltiple optimizada. Esto mitigará la insuficiencia reconocida de alguna instrumentación utilizada actualmente y proporcionará una mejor utilidad clínica, por ejemplo, la predicción exacta de la masa corporal magra para la dosificación de medicamentos en los obesos.
- 35

**REIVINDICACIONES**

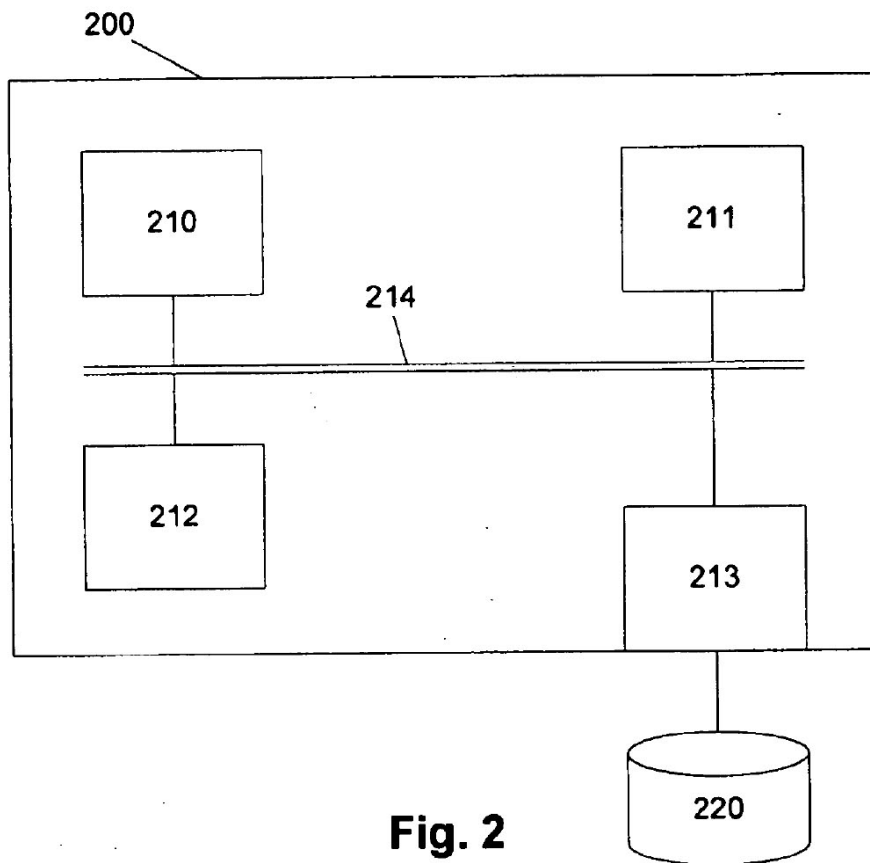
- 5 1. Un método de determinación de frecuencias para su uso en la realización de mediciones de la impedancia, incluyendo el método:
- 10 a) obtener datos de impedancia a partir de una población de muestra (300);  
 b) determinar estimaciones de valores de parámetros (320) de parámetros ( $R_i$ ,  $R_e$ , C) en un modelo de impedancia efectiva que modela el comportamiento eléctrico del tejido biológico, representando los valores de los parámetros una respuesta de impedancia para un sujeto, representando las estimaciones de las respuestas medidas de los sujetos de la población de la muestra, caracterizado por que el método comprende estimaciones determinantes para los valores de los parámetros de:
- 15 i) determinar (310) un modelo de varianza residual que tiene una distribución predeterminada, y,  
 ii) determinar (320) estimaciones de los valores de los parámetros utilizando el modelo de varianza residual, los datos de impedancia y dicho modelo de impedancia
- y en el que el método incluye además el uso de los valores de los parámetros estimados para determinar un diseño (110) mediante:
- 20 i) construir (330) una serie de modelos de impedancia contruidos utilizando diferente valor del parámetro estimado y dicho modelo de impedancia  
 ii) determinar una matriz de información de Fisher para cada uno de los modelos de impedancia contruidos (340); y  
 25 iii) optimizar el producto de los determinantes de las matrices de información de Fisher para determinar un diseño que representa las frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia; y (e) usando el diseño para determinar las frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia (370).
- 30 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el método para determinar el modelo de la varianza residual incluye el uso de un algoritmo de maximización de la expectativa.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el método incluye la determinación de un rango de valores de los parámetros que representan la respuesta de impedancia de un número de sujetos.
- 35 4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el método incluye la determinación de un espacio de diseño para tener en cuenta las limitaciones prácticas mediante la exclusión de las mediciones de frecuencia que pueden no ser prácticamente realizables, o deseables.
- 40 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el método incluye, la modificación el diseño por al menos uno de:
- a) restringir las frecuencias; y,  
 b) proporcionar una estructura de error como una función de la frecuencia.
- 45 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el método incluye, en el sistema de procesamiento:
- a) recibir límites de frecuencias aplicables; y,  
 b) usar los límites y el diseño para determinar las frecuencias.
- 50 7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el método incluye, en el sistema de procesamiento, la determinación de frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia dentro de los intervalos:
- 55 a) 0-50 kHz;  
 b) 2-200 kHz;  
 c) 50-500 kHz; y,  
 d) 200-1000 kHz.
- 60 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las frecuencias están dentro de los rangos:
- a) 0-24 kHz;  
 b) 5 a 74 kHz;  
 c) 77 a 200 kHz;  
 d) 530-1000 kHz.
- 65 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que las frecuencias son:

- a) 14 kHz
- b) 57 kHz
- c) 188 kHz
- d) 679 kHz.

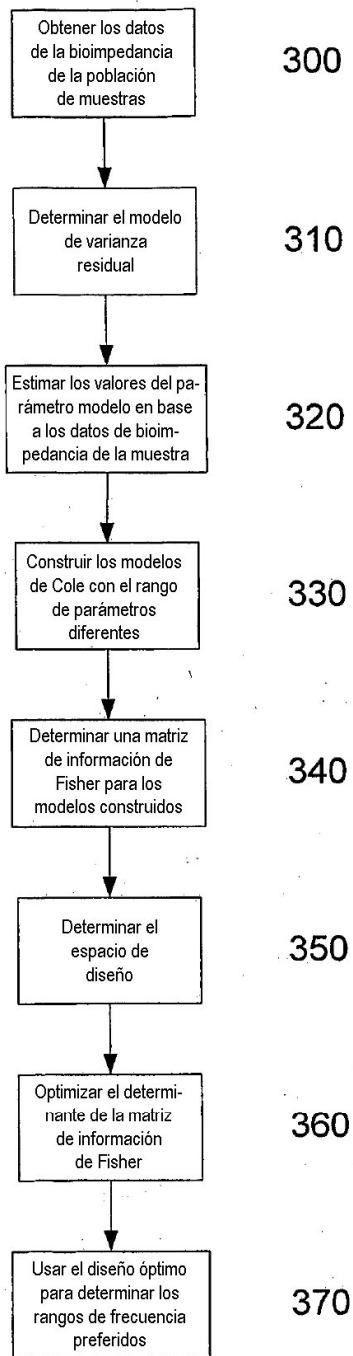
- 5
10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el método incluye:
- 10
- a) causar una o más señales eléctricas que se aplicarán al sujeto usando un primer conjunto de electrodos, teniendo las una o más señales eléctricas cuatro frecuencias;
  - b) medir las señales eléctricas a través de un segundo conjunto de electrodos aplicados al sujeto en respuesta a las una o más señales aplicadas;
  - c) determinar a partir de las señales aplicadas y de las señales medidas de por lo menos un valor de impedancia medido en cada una de las cuatro frecuencias, en el que las cuatro frecuencias están en los intervalos:
- 15
- i) 0-50 kHz;
  - ii) 2-200 kHz;
  - iii) 50-500 kHz; y,
  - iv) 200-1000 kHz.
- 20
11. Aparato para la determinación de frecuencias para su uso en la realización de mediciones de impedancia, incluyendo el aparato, un sistema de procesamiento adaptado para:
- 25
- a) obtener datos de impedancia a partir de una población de la muestra;
  - b) determinar las estimaciones de los valores de los parámetros de los parámetros ( $R_i$ ,  $R_e$ , C) en un modelo de impedancia efectiva que modela el comportamiento eléctrico del tejido biológico, los valores de los parámetros; que representa una respuesta de impedancia para un sujeto, las estimaciones que representan las respuestas medidas de los sujetos de la muestra de población, caracterizado por que el sistema de procesamiento está adaptado además para determinar las estimaciones de los valores de los parámetros de:
- 30
- i) determinar un modelo de la varianza residual que tiene una distribución predeterminada;
  - ii) determinar las estimaciones para los valores de los parámetros utilizando el modelo de varianza residual, los datos de impedancia y dicho modelo de impedancia;
- 35
- y en el que, el sistema de procesamiento está adaptado además para el uso de los valores de los parámetros estimados para determinar un diseño mediante:
- 40
- i) la construcción de una serie de modelos de impedancia construidos utilizando diferentes valores de los parámetros estimados y dicho modelo de impedancia;
  - ii) la determinación de una matriz de información de Fisher para cada uno de los modelos de impedancia construidos; y,
  - iii) la optimización del producto de los determinantes de las matrices de información de Fisher para determinar un diseño que representa las frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia; y (e) usando el diseño para determinar las frecuencias para su uso en las mediciones de impedancia (370).



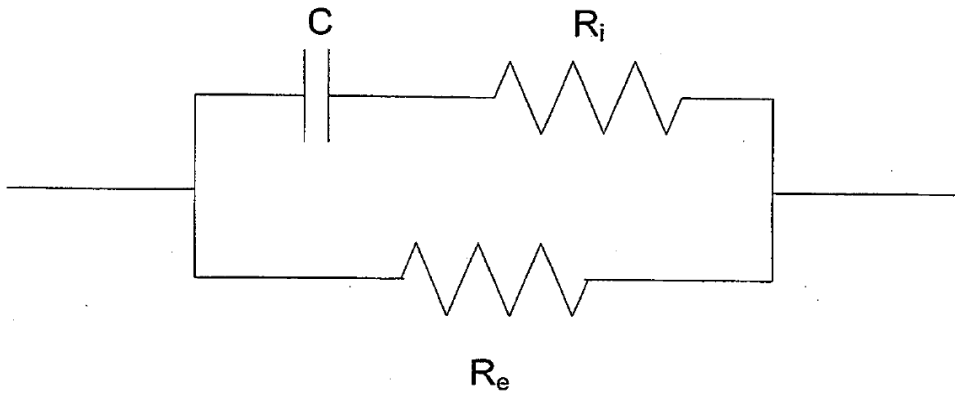
**Fig. 1**



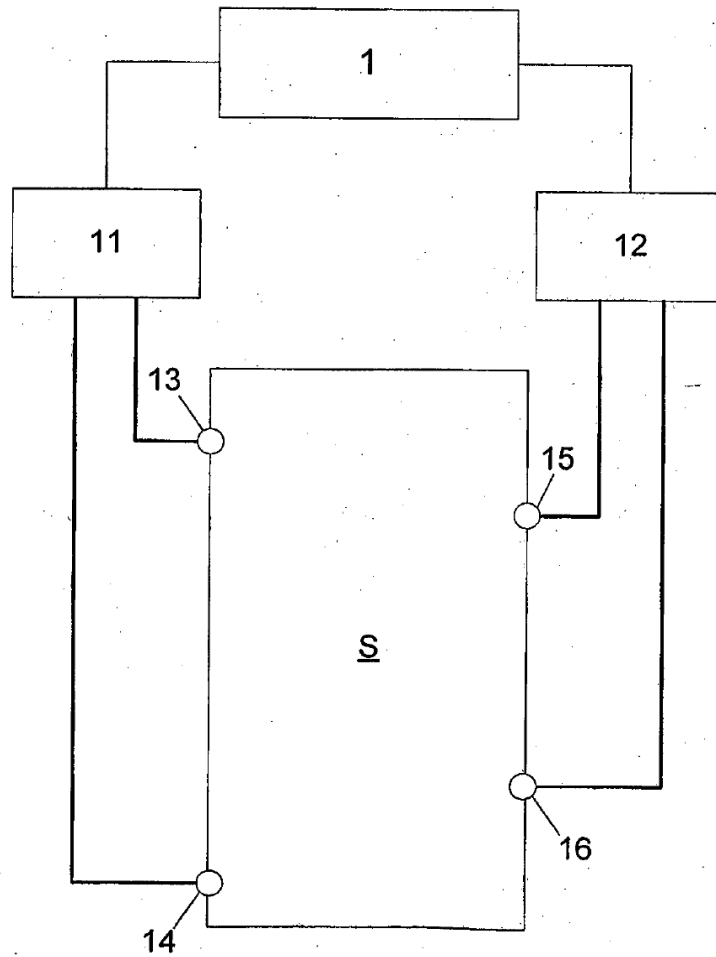
**Fig. 2**



**Fig. 3**

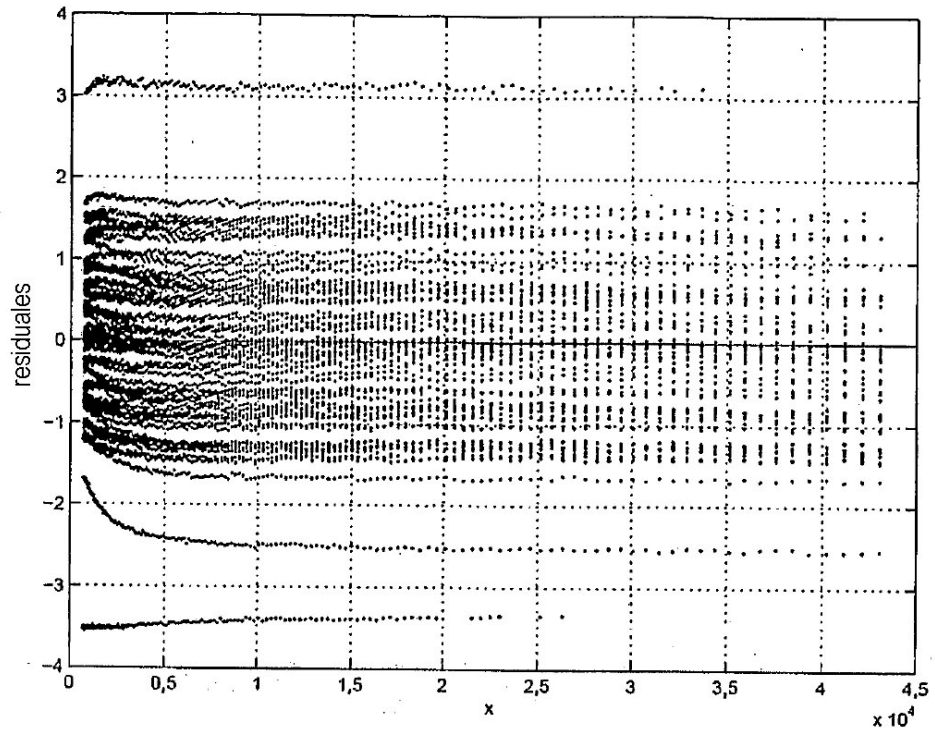


**Fig. 4**

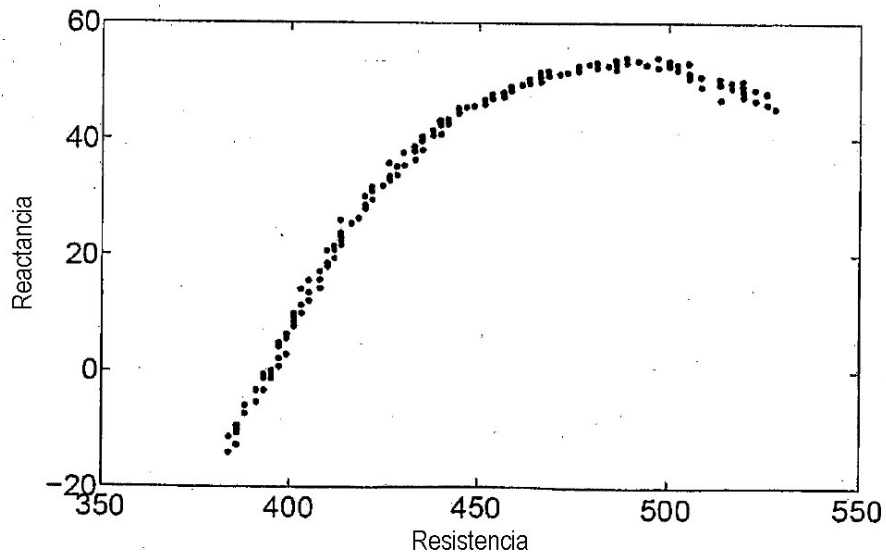


**Fig. 5**





**Fig. 6**



**Fig. 7**

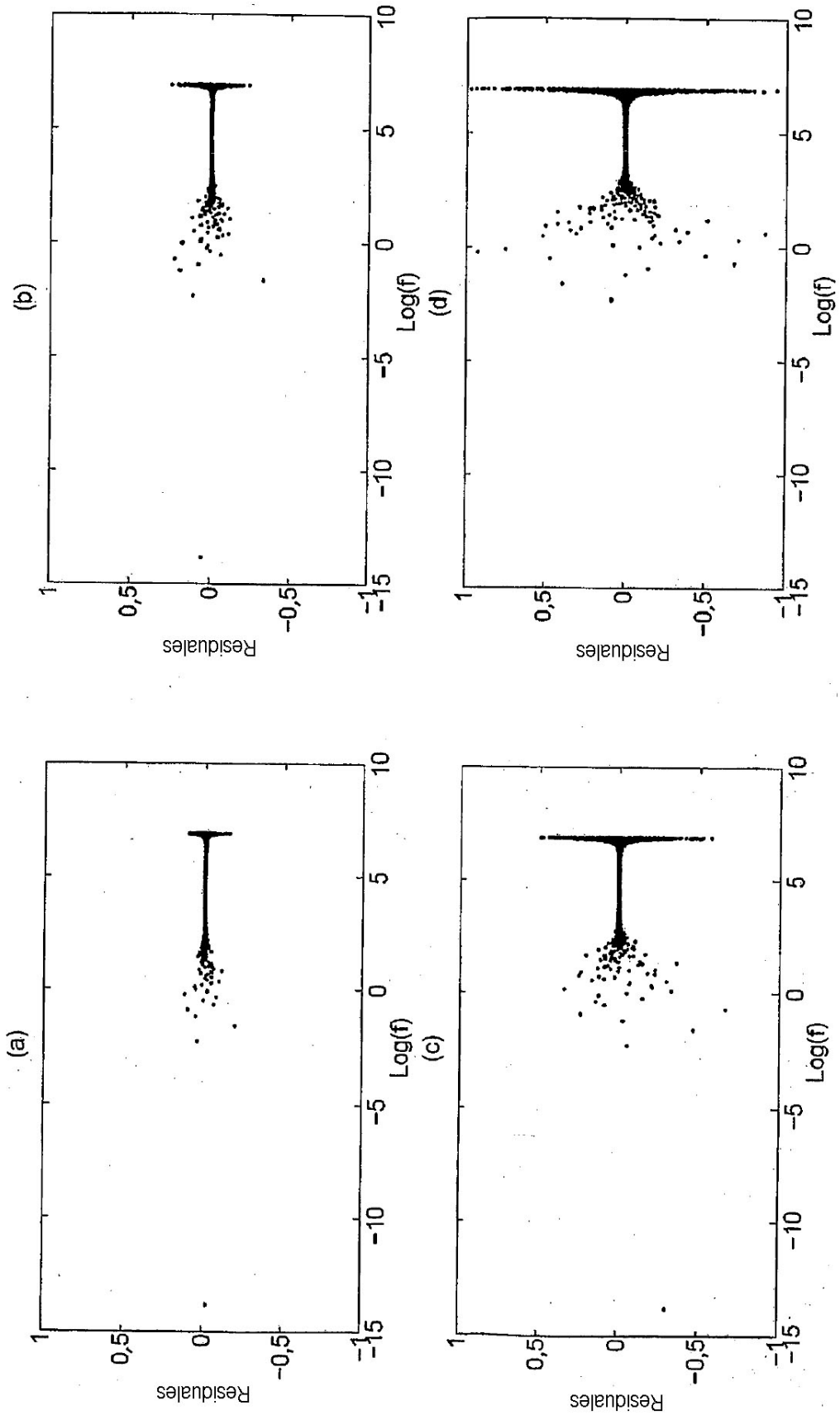
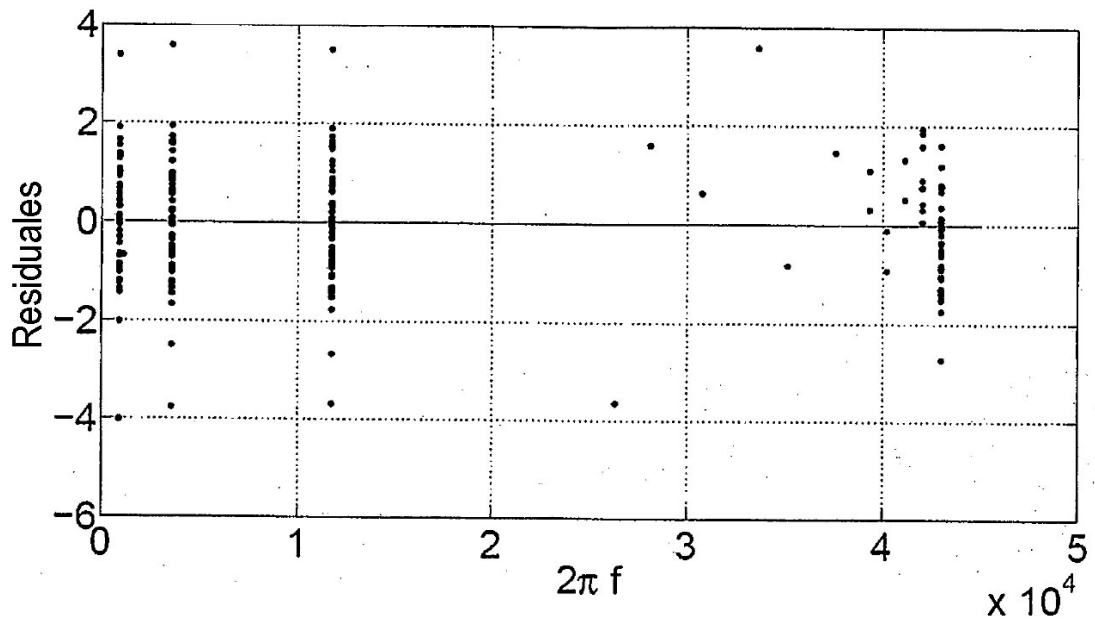


Fig. 8



**Fig. 9**