

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 324 189**

21 Número de solicitud: 200602518

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

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **03.10.2006**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **31.07.2009**

Fecha de la concesión: **30.04.2010**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **13.05.2010**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
13.05.2010

73 Titular/es:
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Villa Sanz, Rosa;
Guímera Brunet, Antoni;
Parramon Capdevila, Damià;
Erill Sagales, Iván;
Ivorra Cano, Antoni y
Aguiló Llobet, Jordi**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Aparato para el diagnóstico y monitorización de la esteatosis hepática basado en la medición de la impedancia eléctrica.**

57 Resumen:

Aparato para el diagnóstico y monitorización de la esteatosis hepática basado en la medición de la impedancia eléctrica.

La presente invención hace referencia a un sistema para determinar de forma rápida el grado de esteatosis hepática (grasa en el hígado) a través de una medida directa de la impedancia eléctrica hepática a una o más frecuencias. La medida se realiza mediante sensores de superficie o mínimamente invasivos, pudiéndose acoplar estos a otros dispositivos de uso médico (e.g. sondas laparoscópicas). Mediante un algoritmo de interpolación basado en correlaciones entre la impedancia y el porcentaje de grasa hepática en biopsias de referencia, el sistema es capaz de determinar el grado de esteatosis hepática en el órgano medido de forma inmediata y sin necesidad de otro tipo de intervención. Esto permite su aplicación a procedimientos como el trasplante hepático, posibilitando un diagnóstico rápido de viabilidad, así como otros procedimientos quirúrgicos y sobre órganos explantados.

ES 2 324 189 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Aparato para el diagnóstico y monitorización de la esteatosis hepática basado en la medición de la impedancia eléctrica.

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere al sector médico-sanitario, y más concretamente a dispositivos de registro y diagnóstico médico. En particular, esta invención se refiere al uso de dispositivos basados en la medida de la impedancia eléctrica para determinar el grado de esteatosis hepática de forma rápida y no invasiva, siendo su principal aplicación propuesta el diagnóstico de esteatosis de hígados destinados al trasplante de órganos.

Estado de la técnica

15 *Definición de esteatosis hepática*

La esteatosis hepática (EH) es la acumulación de lípidos histológicamente visible en el citoplasma de los hepatocitos (células hepáticas), y es la alteración metabólica más frecuente a nivel hepático. Entre otras causas, la EH puede ser debida a un aumento del aporte (mayor ingesta) de grasas, una disminución de la β -oxidación, una disminución de proteínas o a la ingestión de algún tóxico. En la sociedad occidental, las causas subyacentes más frecuentes son la obesidad y el alcohol.

Determinación de la esteatosis hepática

25 El examen histológico mediante punción-biopsia hepática (PBH) es la técnica médica más aceptada para el diagnóstico de la EH y constituye por tanto el patrón de referencia en el diagnóstico de esta enfermedad. Aun así, la PBH presenta ciertos inconvenientes. Por un lado, la técnica es invasiva y su campo de examen es reducido, hecho que complica el diagnóstico de EH dado que ésta puede presentar patrones muy heterogéneos de afectación. Por otro lado, el tiempo de procesamiento y análisis es largo y precisa de patólogos expertos, resultando en un proceso caro y parcialmente subjetivo.

Según el porcentaje de células hepáticas (hepatocitos) afectadas, la EH se clasifica como: 1) leve: menos de 25% de los hepatocitos afectados; 2) moderada: de 25 a 50% de hepatocitos afectados, y 3) severa: más de 50% de los hepatocitos afectados. Además, en EH se pueden distinguir dos categorías morfológicas principales: la EH macrovesicular y la microvesicular, pudiéndose combinar ambas en un mismo caso de EH.

Esteatosis y trasplante hepático

40 Históricamente, la EH está asociada con una mortalidad y una morbilidad postrasplante altamente significativas. Una EH superior a un 15% (y sobretodo en caso de ser macronodulillar), tener mas de 65 años o ser portador del virus de la hepatitis C son los tres parámetros fundamentales e independientes que marcan más fuertemente la expectativa de supervivencia del órgano hepático o del paciente trasplantado.

Hoy en día, y debido al aumento progresivo de la necesidad de donantes hepáticos, se está aumentando el número de donantes aceptados con mayor edad y, en consecuencia, con mayor numero de patologías asociadas, como por ejemplo la obesidad o el alcoholismo. Este hecho conduce a un aumento del número de hígados con mayor o menor grado de esteatosis que se utilizan para trasplante hepático.

50 La utilización de hígados con esteatosis esta asociada a un aumento del riesgo de fallo hepático primario ("Primary Non-Function", PNF) tras el trasplante. Este fallo se relaciona con el hecho que los hígados esteatósicos resisten peor que los hígados normales las lesiones inducidas por los procesos de isquemia/reperfusión y preservación en frío inherentes al proceso de trasplante.

En este sentido, la EH de afectación importante y clara es una de las principales causas de desestimación del injerto para trasplante. El diagnóstico viene dado por los datos de la historia clínica del donante, analíticas del nivel de enzimas, inspección ocular, ecografías y, en contadas ocasiones, por la PBH. El principal problema de la EH en trasplante reside en detectar grados no tan evidentes de esteatosis, ya que en ocasiones es durante el procedimiento quirúrgico (laparoscopia) cuando se tiene que tomar la decisión de su utilización o no como injerto ante un aspecto sospechoso de EH (superficie amarillenta).

60 La PBH es claramente la prueba más fiable para el diagnóstico de EH de las que se realizan actualmente, pero sus inconvenientes se acentúan cuando se realiza durante el proceso quirúrgico de trasplante. La necesidad de realizar varias punciones invasivas para evitar el efecto local de la EH y el largo tiempo de procesamiento son factores que se conjugan en contra de las necesidades básicas del proceso de trasplante: un diagnóstico rápido y mínimamente invasivo. Además, en el caso específico del trasplante, la PBH puede generar resultados inciertos debido a las técnicas de enfriamiento rápido usadas en preservación, complicando la interpretación por parte del patólogo.

Por todo ello, la cuantificación rápida y fiable de la EH de los injertos hepáticos sigue siendo actualmente un problema no resuelto y de gran preocupación en los procedimientos de trasplantes hepáticos.

Impedancia eléctrica en la caracterización de tejidos vivos

5 El término “impedancia eléctrica” define la relación entre la tensión alterna aplicada a una muestra y la corriente eléctrica resultante. En el caso particular en que la muestra forma parte de un ser vivo, suele emplearse el término “bioimpedancia eléctrica” o simplemente “bioimpedancia”. La bioimpedancia eléctrica por si misma no constituye un parámetro fisiológico de interpretación directa. Sin embargo, los valores de bioimpedancia, o las propiedades eléctricas pasivas que se derivan matemáticamente de ellos, pueden reflejar indirectamente determinados estados y eventos que resultan de interés en la práctica médica.

15 Los valores obtenidos a partir de la medida de la impedancia eléctrica básicamente dependen de la geometría de la muestra y de las propiedades eléctricas del material que compone la muestra. En una muestra compuesta por varias partes, las relaciones geométricas entre dichas partes determinarán en gran medida los valores obtenidos. De hecho, existe un grupo importante de técnicas médicas que basan su funcionamiento en la influencia que los cambios geométricos a escala macroscópica, producidos en diversos compartimentos anatómicos, conllevan sobre la bioimpedancia. Algunos ejemplos pertenecientes a dicho grupo son la cardiografía por impedancia, la pletismografía por impedancia y la pneumografía por impedancia. Otra técnica a destacar basada en las relaciones geométricas de distintas partes es la inferencia del porcentaje de grasa corporal mediante el uso de la impedancia eléctrica. Esta técnica, conocida como “Análisis por Bioimpedancia” o “Bioimpedance Analysis” (BIA), basa su funcionamiento en el hecho de que el tejido graso presenta una resistividad eléctrica mucho mayor a la del tejido magro. La medida de impedancia permite determinar el porcentaje de agua en el cuerpo y, gracias a este hecho y a su correlación con diversos parámetros adicionales, como son el peso y el sexo del sujeto, pueden derivarse la proporción de grasa corporal en relación al tejido magro y otros tejidos (como el óseo) presentes en el cuerpo mediante formulas, matemáticas y valores de referencia.

25 En este sentido, la presente invención difiere de las anteriormente citadas en que no tiene por objeto revelar ninguna característica geométrica a escala macroscópica. Aquí se asume que trata con un único tejido macroscópicamente homogéneo y que los parámetros derivados de la bioimpedancia dependerán principalmente de las características eléctricas propias del tejido sometido a análisis. Es decir, la bioimpedancia se empleará para caracterizar el estado del tejido vivo. Diversas propiedades físicas y químicas de los tejidos vivos hacen que estos presenten una determinada impedancia que no sólo los distingue entre ellos sino que además permite detectar y valorar determinados estados patológicos como desviaciones de la normalidad. Existen invenciones precedentes en las que se propone el uso de la impedancia para detectar la presencia y valorar el estado de determinadas patologías en tejidos vivos, como son el cáncer (US2006100488, US2005065418, EP1600104, WO03084383, US2003105411), la isquemia (WO2004105862, US5807272, WO0114866) e incluso la caries (US6230050). Sin embargo, hasta la fecha no se ha propuesto el uso de la impedancia eléctrica para valorar el grado de esteatosis en órganos ni tampoco se ha realizado ningún estudio científico en este sentido.

Modelo fisiológico y medida de la impedancia eléctrica

40 Generalmente se considera que la membrana celular de los seres vivos actúa como una capa fina de material dieléctrico imperfecto que separa dos medios electrolíticos (medio extracelular y medio intracelular). Este modelo explica en gran parte las características comunes de los tejidos vivos en términos de impedancia en relación a otros materiales. Cualquier factor que modifique alguno de los parámetros de este modelo tendrá impacto sobre alguno de los valores obtenidos mediante impedancia eléctrica. Se han descrito numerosas alteraciones celulares e histológicas que modifican los valores de impedancia, como por ejemplo: edema celular, edema extracelular, necrosis, cierre o apertura de uniones fónicas intercelulares, desacoplamiento físico de células, desequilibrios iónicos, cambios en la forma de las células y apertura de poros en la membrana mediante electroporación.

50 Para cada frecuencia analizada la impedancia eléctrica proporciona un par de valores. Dicho par puede expresarse como “magnitud” y “fase” de la impedancia. Sin embargo, otros pares de valores relacionados matemáticamente con la magnitud y la fase son también comúnmente empleados (por ejemplo, “parte real” y “parte imaginaria” de la impedancia o “conductividad y permitividad”). Todos estos valores, individualmente o combinados matemáticamente, pueden usarse para caracterizar el tejido. Es frecuente la utilización de modelos matemáticos basados en la experiencia (por ejemplo, el modelo Cole) para minimizar el número de valores requeridos en la caracterización de tejidos vivos.

60 Existen diversas técnicas para la obtención de las propiedades eléctricas pasivas de los tejidos vivos. Para frecuencias altas (>100 MHz) suelen emplearse métodos basados en la transmisión o la reflexión de ondas electromagnéticas. Para frecuencias inferiores pueden emplearse métodos basados en acoplamiento inductivo pero son mucho más comunes los métodos de medición basados en electrodos. En muchos casos se opta por una medida mediante cuatro electrodos (método tetrapolar o Kelvin) aunque, sin embargo, también son posibles medidas a dos o tres electrodos. Las técnicas de medición de la bioimpedancia y sus aplicaciones se encuentran ampliamente descritas en el libro “Bioimpedance and Bioelectricity Basics” por S. Grimnes y O. G. Martinsen publicado en el año 2000 por Academic Press (London, UK).

Descripción de la invención

La presente invención se basa en el hecho, observado por los inventores, de que la medida de la impedancia eléctrica se puede utilizar para detectar y valorar el grado de esteatosis en el hígado de un ser vivo. Este hecho es totalmente novedoso porque, como se ha comentado anteriormente, existen invenciones que proponen el uso de la impedancia para detectar y valorar determinadas patologías en tejidos vivos, pero ninguna hace referencia a la esteatosis.

Basado en este descubrimiento, el objetivo de la presente invención es proporcionar un equipo o aparato de medida para aplicaciones biomédicas, tanto en clínica como en experimentaciones con animales, que puede ser usado para el diagnóstico de la afectación hepática por acumulo de grasa denominada esteatosis hepática (EH).

Por tanto, un objeto de la presente invención es un aparato de uso clínico para el diagnóstico de la esteatosis en el hígado, en adelante aparato para detectar esteatosis de la invención, caracterizado porque mide la impedancia eléctrica del órgano hepático para determinar el grado de esteatosis del mismo. Como aparato de uso clínico se entiende cualquier aparato diseñado para aplicaciones médicas o veterinarias y que, por tanto, es esterilizable, biocompatible, y seguro eléctricamente.

Un objeto particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención que comprende, como mínimo:

- a) un sensor de medida de impedancia, formado por varios electrodos biocompatibles,
- b) un módulo de medida de la impedancia eléctrica entre 10 Hz y 10 Mhz y
- c) un módulo electrónico de control y de análisis de las medidas obtenidas.

Este aparato determina el porcentaje de grasa de un hígado (esteatosis), mediante la medida de impedancia, realizada con electrodos en contacto con dicho órgano y relacionándola con los grados usados en clínica.

En órganos afectados de esteatosis hepática, y como a consecuencia de esta patología la grasa se acumula en el interior de la célula, se producen de forma progresiva cambios en la estructura del tejido (principalmente, un aumento del tamaño celular y una reducción del espacio extracelular) que alteran la impedancia eléctrica del mismo a distintas frecuencias, permitiendo una discriminación del grado de esteatosis hepática basada en la medida directa de impedancia. En las medidas a una o más frecuencias (multifrecuenciales) de la impedancia se observan claramente diferencias entre tejido hepático normal y grasa, aumentando estas diferencias de forma regular en función del porcentaje de grasa acumulada, y dando pie a la posibilidad de aplicar una correlación fiable con el grado de EH determinado histológicamente.

Como ya se ha mencionado, la medida de la impedancia eléctrica se puede realizar a una o más frecuencias. Aunque la medida a una sola frecuencia (típicamente una frecuencia baja), es teóricamente válida para la detección de la esteatosis en el hígado, dicha medida está sujeta a una alta variabilidad debido a la notable variedad fisiológica entre pacientes. En este sentido, la obtención de una medida multifrecuencial mejora notablemente los resultados de cara al diagnóstico, ya que permite extraer multitud de parámetros indirectos que presentan menor variabilidad y, en consecuencia, mayor fiabilidad diagnóstica. Estos parámetros pueden ser relaciones simples, como por ejemplo la relación entre módulos o la diferencia entre frecuencias altas y bajas, o parámetros más complejos resultantes del ajuste a modelo del espectro de impedancia (alfa, frecuencia central, R_0 y R_∞).

En este sentido, otro objeto particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención caracterizado por el hecho de que comprende medios para medir la impedancia eléctrica hepática a varias frecuencias mediante barrido en un rango situado entre 10 Hz y 10 MHz y utiliza relaciones entre los valores medidos a distintas frecuencias para estimar el grado de esteatosis hepática.

La medida de impedancia eléctrica implica la inyección de una corriente eléctrica en el medio a medir y la lectura simultánea del potencial eléctrico resultante. En este sentido, el número, el material, la forma y la disposición de electrodos son sumamente importantes en la medida de impedancia eléctrica, ya que afectan, respectivamente, a la técnica de medida de la misma, a su eficiencia y al volumen de tejido medido. Asimismo, y en particular para aplicaciones clínicas, la forma y disposición de los electrodos determinarán también el carácter invasivo de la medida de impedancia, y el material de los mismos definirá su biocompatibilidad.

En este sentido, el sensor de medida de la impedancia del aparato para detectar esteatosis de la invención puede tener una disposición de:

- a) Sensor de superficie constituido por electrodos que pueden ser de diferentes tamaños y formas,
- b) Sensor mínimamente penetrante o mínimamente invasivo. En este caso, los electrodos están colocados en pequeñas agujas que penetran en el hígado produciendo una mínima lesión. El sistema puede tener desde una aguja con cuatro electrodos a tener cuatro agujas con un solo electrodo por aguja.

ES 2 324 189 B1

Así pues, una realización particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención que comprende electrodos como sensores de superficie no invasivos, y otra realización particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención que comprende electrodos colocados en pequeñas agujas como sensores penetrantes mínimamente invasivos.

5

Por lo que refiere al material, otra realización particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención que comprende electrodos realizados y/o recubiertos por oro, plata, cloruro de plata, platino o cualquier otro material biocompatible y con una conductancia elevada como sensores de medida de impedancia.

10

Respecto a la técnica de medida y la disposición de los electrodos, otra realización particular de la invención es el aparato para el diagnóstico de esteatosis de la invención que consta de un sensor de electrodos superficiales y/o penetrantes en el que el número de electrodos está comprendido entre 2 y 4. Estas configuraciones de electrodos permiten hacer medidas de la impedancia a dos, tres y cuatro puntas según el método de medida utilizado. Asimismo, también se permite configuraciones como la de medidas a tres puntas con la masa de los bisturis eléctricos como

15

terminal de masa. Asimismo, otra realización particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención que consta de múltiples (más de 4) sensores superficiales y/o penetrantes sobre un sustrato semi-rígido o flexible seleccionables de forma independiente en pares, tríos o cuartetos para medir la impedancia en diversos puntos espaciales sobre la superficie de un órgano.

20

El aparato para detectar esteatosis de la invención es también adaptable al diagnóstico del grado de esteatosis hepática, de forma rápida y no invasiva, en órganos hepáticos que van a ser transplantados, en pacientes sometidos a una laparotomía, en otras patologías abdominales no asociadas a procedimientos de transplante de órgano, así como en otras intervenciones quirúrgicas que no precisen una laparotomía pero en las que se pueda acceder a la superficie hepática como es a través de sondas o catéteres mediante procedimientos de cirugía abdominal mínimamente invasiva.

25

Así pues, otro objeto particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención en el que los electrodos se incorporan en un único dispositivo para facilitar su manipulación de forma manual durante la laparotomía (cirugía abdominal abierta). En la Figura 1 se representa un aparato para detectar la esteatosis configurado para esta aplicación.

30

Otro objeto particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención en el que los electrodos se incorporan a dispositivos médicos de laparoscopia para ser ubicados en las sondas o catéteres que estos incorporan y que se introducen en la cavidad abdominal durante las intervenciones de laparoscopia (Figura 2).

35

Otro objeto particular de la invención es el aparato para detectar esteatosis de la invención en el que los electrodos se ubican sobre una plataforma que pesa el órgano, y que se utiliza una vez que el hígado ha sido extraído. Esta adaptación del aparato para detectar esteatosis de la invención está diseñada para la extracción del órgano hepático durante procedimientos de transplante de órganos y en procedimientos de medicina forense. En esta realización, obviamente, no existen conexiones a través de cables externos, sino que la conexión entre los electrodos y la circuitería de proceso se realiza en la misma plataforma. En la Figura 3 se representa esta configuración de aparato para medir la esteatosis de la invención.

40

Al aparato para detectar esteatosis de la invención se le puede incorporar un sensor de temperatura y/o un sensor de presión para ajustar los valores de impedancia obtenidos y así evitar que la medida de la impedancia eléctrica este distorsionada por variaciones en la presión aplicada sobre los electrodos o en la temperatura del tejido a medir o del ambiente (Figura 5).

45

En este sentido, otra realización particular de la invención es el aparato para detectar la esteatosis de la invención caracterizado porque comprende sensores de temperatura y un módulo de medida de la temperatura para ajustar las medidas de impedancia e impedir que los valores obtenidos estén afectados por variaciones de temperatura en el tejido a medir o en el ambiente.

50

Asimismo, otra realización particular de la invención es el aparato para detectar la esteatosis de la invención caracterizado porque comprende un sensor de presión y un módulo de medida de presión para ajustar las medidas de impedancia e impedir que los valores obtenidos estén afectados por la presión entre el dispositivo sensor y el órgano.

55

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento de diagnóstico caracterizado por las siguientes etapas:

60

- Acoplar el sensor de impedancia del aparato para detectar la esteatosis de la invención al tejido hepático para la medida de la impedancia eléctrica,
- Medir la impedancia, por lo menos a una frecuencia, dentro del intervalo 10 Hz - 10 MHz,
- En caso de que el sistema disponga de los sensores de temperatura, corregir los valores de la impedancia en función de la temperatura,

65

ES 2 324 189 B1

- En caso de que el sistema disponga del sensor de presión, corregir automáticamente el exceso de presión o notificar si la presión ejercida sobre la superficie es correcta al realizar la medida de impedancia,
- Calcular los parámetros que identifican el estado del órgano a partir de la medida de la impedancia, y
- Estimar el grado de esteatosis con las medidas de impedancia eléctrica realizadas respecto a parámetros medios conocidos de órganos sin y con diferentes grados de esteatosis extraídos de una muestra poblacional.

5

Las medidas con el aparato de la invención pueden repetirse de forma fácil en diferentes puntos de un órgano hepático, hecho importante dado el carácter heterogéneo de la afectación grasa en el tejido hepático.

10

El grado de esteatosis que presenta el hígado se obtiene mediante la ponderación de los parámetros de las distintas variables mediante una expresión matemática. Los parámetros base son obviamente los valores de módulo, fase, parte real y parte imaginaria de la impedancia a distintas frecuencias, pero el sistema hace uso extensivo de las relaciones entre los parámetros base para generar parámetros más robustos y menos dependientes de la variabilidad entre órganos, resultantes del ajuste a modelo del espectro de la impedancia.

15

A los parámetros obtenidos se les aplica un algoritmo de correlación que permite además integrar otros parámetros del paciente que afectan a la impedancia, como son la edad, el peso, el sexo, y otras patologías propias del paciente, así como parámetros propios del estado vital del órgano, como su grado de perfusión sanguínea, su preservación con líquidos a baja temperatura o en situaciones de explantación, etc. El algoritmo puede realizar una correlación lineal o no lineal, dependiendo del grado de precisión y número de parámetros a correlacionar, y las variables de correlación pueden ser ajustadas manualmente por un experto o con cualquier método automático de regresión.

20

Las ventajas de este procedimiento para el diagnóstico de la esteatosis respecto a la biopsia hepática (PBH, el método de referencia) consisten en que el aparato para detectar esteatosis de la invención:

25

- No es invasivo (no requiere extracción de tejido).
- No deja lesión ni posterior secuela fibrótica.
- Ofrece un diagnóstico inmediato.
- Permite la realización de varias medidas de forma fácil y rápida para cubrir toda el área hepática y no solo una muestra puntual, evitando el efecto de localización y el consiguiente error debido a la heterogeneidad de la afectación grasa hepática.
- Los datos registrados se correlacionan automáticamente con los grados de uso habitual clínico de la esteatosis, facilitando su interpretación.

30

35

40

En este sentido, otro objeto de la invención hace referencia a la utilización de aparatos que miden la impedancia eléctrica para detectar y determinar el grado de esteatosis en el órgano hepático en procedimientos de diagnóstico.

45

Dentro del rango de aplicaciones, otro objeto particular de la invención consiste en el uso de aparatos o dispositivos que miden la impedancia eléctrica como procedimiento de detección de esteatosis en hígado humano.

Otro objeto particular de la invención es el uso de aparatos que miden la impedancia eléctrica como procedimiento de detección de esteatosis en hígado animal.

50

Otro objeto particular de la invención es el uso de dispositivos que miden la impedancia eléctrica como procedimiento de detección de la esteatosis en procesos quirúrgicos de trasplante de órganos.

55

Otro objeto particular de la invención es el uso de dispositivos que miden la impedancia eléctrica como procedimiento de detección de la esteatosis en procesos de laparotomía (cirugía abdominal abierta) y laparoscopia (cirugía abdominal mínimamente invasiva).

Otro objeto particular de la invención es el uso de dispositivos que miden la impedancia eléctrica como procedimiento de detección de la esteatosis en procedimientos de medicina forense.

60

Otro objeto particular de la invención es el uso de dispositivos que miden la impedancia eléctrica como procedimiento de detección de la esteatosis en procedimientos de control alimentario en animales.

Descripción de las figuras

65

La Figura 1 muestra el aparato para detectar esteatosis objeto de la presente invención. Los sensores (2) se colocan en contacto con el hígado (1) y están conectados, a través de un cable, al sistema electrónico de medida (3). Los datos pueden ser enviados y almacenados a dispositivos externos como un ordenador (4) o una agenda electrónica (PDA) (5). Esta configuración es la apropiada para su uso en cirugía abdominal abierta (laparotomía).

La Figura 2 muestra un esquema de configuración de sensores del aparato para detectar esteatosis objeto de la presente invención para su uso en laparoscopia, en que los sensores han sido integrados en la sonda (1) de un dispositivo médico de laparoscopia y se conectan a la unidad electrónica del aparato mediante un cable (2) y el correspondiente conector (3).

La Figura 3 muestra el esquema de un aparato para medir la esteatosis de la invención sobre un sistema de medida de peso para su uso clínico sobre hígados explantados en medicina forense u otras aplicaciones con hígados explantados. El aparato incorpora los electrodos para la medida de impedancia (1) y un sensor de temperatura *10K3A1B* fabricado por *BETATHERM* (2).

La Figura 4 muestra el esquema electrónico del aparato para detectar esteatosis de la invención correspondiente al ejemplo descrito. El aparato realiza medida de la impedancia a 4 puntas y comprende los siguientes elementos: los contactos de los electrodos (I+,V+,V-,I-) donde se inyecta una corriente que circula entre los electrodos I+ y I-, y se adquiere la tensión entre los electrodos V+ y V-, (1) un generador de corriente que inyecta la corriente entre los electrodos externos (I+ y I-), (2) un convertor de corriente a tensión que mide la corriente inyectada, (3) un amplificador de instrumentación que mide la tensión entre los electrodos internos, (4) un convertor de señal analógico-digital que convierte las señales a valores discretos y, finalmente, (5) una unidad de control que realiza el cálculo de la impedancia y calcula el del grado de esteatosis.

La Figura 5 muestra una configuración de sensores. En este caso se incluyen: (1) cuatro electrodos como sensor de impedancia, (2) un sensor de temperatura *10K3A1B* fabricado por *BETATHERM* y (3) un sensor de presión *FSG* fabricado por *Honeywell*. Dichos sensores se conectan a través de un cable (4) a la unidad electrónica, conformando el aparato para detectar esteatosis de la invención.

La Figura 6 muestra una configuración de sensores para realizar una medida más extensa de la impedancia en el órgano hepático y, por consiguiente, para llevar a cabo una evaluación global rápida del grado y distribución de la esteatosis hepática. El sensor (2) está constituido por una matriz flexible de electrodos que abarca una amplia zona hepática (1). El equipo de medida (3) interroga diferentes configuraciones de electrodos y realiza un análisis de las medidas de impedancia de forma global.

La Figura 7 muestra una representación Nyquist de la medida de impedancia multifrecuencial en hígados, donde la línea continua es el resultado obtenido de un hígado no esteatótico y la discontinua es el resultado de un hígado esteatótico. Los ejes de la gráfica representan la parte real (eje ordenadas) y la parte imaginaria (eje abcisas) de la impedancia. Las frecuencias más bajas aparecen a la derecha del gráfico y las más altas a la izquierda.

Ejemplo de realización de la invención

El siguiente ejemplo de realización describe el aparato de medir la esteatosis objeto de la invención y la metodología de uso en el contexto de su aplicación al trasplante hepático. El objetivo de la aplicación en el ámbito del trasplante hepático del aparato de medir esteatosis objeto de la invención es permitir un diagnóstico rápido del grado de esteatosis hepática con el fin de asistir al cirujano en la decisión de descarte o aceptación de un hígado donado para el trasplante.

Descripción del aparato de medir la esteatosis objeto de la invención

En este ejemplo se utiliza el aparato de medir la esteatosis objeto de invención fabricado por los inventores con la siguiente configuración (Figura 4):

- Un sensor de medida de impedancia, formado por 4 electrodos de oro (E-TEC S.A. referencia: SIB-120-5037-22) de 0.64 mm de diámetro y con unas separaciones de: 2,54 mm entre I+ y V+; 7,62 mm entre V+ y V-, y 2,54 mm entre V- y I-. La altura de los electrodos es de 2 mm, recubriendo el resto del electrodo con un Epoxy OG147-7 de EPO-TEK. Dichos electrodos van conectados al dispositivo de medida a través de cables.
- Un dispositivo de medida constituido por: (1) un módulo formado por un generador DDS AD9835, que genera una señal sinusoidal entre 1 y 100 kHz que se transmite a través del electrodo I+. Otro módulo (2), que se encarga de adquirir la corriente que entra en I- utilizando un amplificador AD844 que genera una tensión proporcional a la corriente medida. Otro modulo (3), que adquiere la tensión entre los dos electrodos internos (V+ y V-) utilizando un amplificador de instrumentación AD8130. Otro módulo (4), formado por un convertor analógico-digital AD9243 encargado de digitalizar los dos voltajes leídos.
- Un micro-controlador MB90F583B de Fujitsu (4), que controla el modelo de conversión analógico-digital, se encarga de calcular el valor de impedancia a partir de los valores de tensión y corriente digitalizados, realiza la conversión final a grado de esteatosis mediante un algoritmo de interpolación basado en tablas (ver abajo) acumuladas en la memoria del micro-controlador, y gestiona el control de botones y los diferentes modos de operación.
- Un *display* LCD VI303-DPRC de Varitronix (5), y varios botones para la manipulación del aparato.

Descripción de la metodología de uso

Inicialización

5 El procedimiento de uso del dispositivo es muy sencillo. Una vez realizada la apertura abdominal y visualizado el hígado se activa el aparato de medir la esteatosis objeto de invención pulsando el botón de activación. Instantes después de ser activado, el aparato de medir la esteatosis objeto de invención muestra en el display que está listo para su uso. Se puede entonces elegir entre dos modos de funcionamiento: medida única y medidas múltiples, presionando el botón de modo, y entre dos modos de registro: monofrecuencial y multifrecuencial, presionando el botón de frecuencia.

Manipulación y medidas

15 Con el dispositivo activado y el modo de funcionamiento elegido, se colocan los electrodos del aparato de medir la esteatosis objeto de invención en contacto con la superficie hepática. Con los electrodos en su sitio, se presiona el botón de inicio de lectura y, instantes después, en el *display* muestra un porcentaje que refleja el grado de esteatosis hepática. En el caso de haber escogido el modo de múltiples lecturas, estas se realizan secuencialmente, presionando el botón de modo después de cada lectura, resituando los electrodos en otra zona del hígado y pulsando de nuevo el botón de inicio de lectura. Al finalizar la última lectura, se presiona dos veces el botón de modo y el aparato muestra el grado de esteatosis determinado a partir de la media de las lecturas realizadas en diferentes localizaciones.

Cálculo del grado de esteatosis hepática y diagnóstico

25 A continuación se muestra el método de cálculo del grado de esteatosis hepática usando los modos multi- y monofrecuencial para esta realización concreta del aparato de medir la esteatosis objeto de la invención.

Modo multifrecuencial

30 En el modo multifrecuencial, el aparato de medir la esteatosis objeto de invención calcula el grado de esteatosis hepática mediante un algoritmo que utiliza los valores de impedancia multifrecuencial expresados según una representación Nyquist. Esta representación de la impedancia multifrecuencial permite al algoritmo obtener unos valores máximos y mínimos de la parte real de la impedancia en el rango de frecuencias muestreadas. El algoritmo lleva a cabo entonces la división entre los valores de la parte real de la impedancia a frecuencia mínima y máxima, y obtiene el llamado factor Z-real, que se correlaciona luego con los grados de esteatosis hepática.

$$40 \quad \text{factor } Z - \text{real} = \frac{Z_{F \text{ min}}}{Z_{F \text{ max}}}$$

45 Esta correlación, integrada como tabla de interpolación en el algoritmo, se ha obtenido de forma experimental mediante múltiples ensayos realizados en hígados de ratas Sprague-Dawley, con un grupo de control y un grupo de estudio. Las ratas del grupo de estudio fueron sometidas a un protocolo alimentario con dietas ricas en grasas e hipoproteicas, provocándoles esteatosis. Tras la medida de la impedancia se realizó el estudio histológico de las biopsias de los hígados utilizados. La clasificación histológica de hígado graso fue realizada en base al número de glóbulos de grasa por campo, y las muestras examinadas se clasificaron siguiendo las siguientes categorías: sin esteatosis, esteatosis leve <10%, esteatosis moderada 10%-25%, y esteatosis severa 25%-60%. Esta clasificación se correlacionó entonces con la medida de impedancia, tomada en forma de factor Z-real, generando la siguiente tabla de interpolación:

TABLA 1

55 *Tabla experimental de correlación entre el factor derivado de la medida de impedancia y el porcentaje de esteatosis hepática*

Factor:	Porcentaje Esteatosis Hepática
< 3	<10% (normal)
3-5	10%-25% (leve esteatosis)
5-7	25%-60% (moderada esteatosis)

Modo monofrecuencial

En el caso de realizar una medida a una sola frecuencia, el dispositivo solo realiza una medida de impedancia a una frecuencia de 1 kHz, y el valor de impedancia obtenido se correlaciona en una tabla específica para medidas a una sola frecuencia, obtenida durante el mismo proceso de experimentación descrito arriba para el caso de multifrecuencia.

TABLA 2

Tabla experimental de correlación entre la medida de la impedancia a una sola frecuencia y el porcentaje de esteatosis hepática

Factor:	Porcentaje Esteatosis Hepática
< 1000	<10% (normal)
1001-2500	10%-25% (leve esteatosis)
2501-3200	25%-60% (moderada esteatosis)

Ejemplo de uso

A modo ilustrativo, se presentan en la Figura 7 dos resultados experimentales obtenidos con esta implementación del aparato de medir la esteatosis objeto de la invención en modo de una sola lectura multifrecuencial sobre hígados de rata. Se muestra asimismo su uso para el diagnóstico de esteatosis hepática y la subsiguiente asistencia en la toma de decisión de descarte/aceptación del órgano en trasplantes.

Caso 1

El primer caso, representado por la línea continua en la Figura 7, es el resultado de las medidas de impedancia en un hígado de rata del grupo de control (i.e. no esteatósico). En este caso, el aparato de medir la esteatosis objeto de la invención, calculó un valor 3 para el factor Z-real.

$$\text{factor } Z - \text{real} = \frac{Z_{F \min}}{Z_{F \max}} = \frac{1500\Omega}{500\Omega} = 3$$

Utilizando el factor Z-real calculado, el aparato de medir la esteatosis objeto de invención correlacionó este valor con la tabla de interpolación mostrada arriba (Tabla 1), y generó un valor indicativo del grado de esteatosis: <10 (NORMAL).

Caso 2

Siguiendo con el ejemplo de la Figura 7, el segundo caso (representado por los datos en línea discontinua de la Figura 7), corresponde a los resultados obtenidos en un hígado de rata del grupo de estudio (i.e. un hígado esteatósico). Para el factor Z-real, el aparato de medir la esteatosis objeto de la invención calculó un valor de 5.2:

$$\text{factor } Z - \text{real} = \frac{Z_{F \min}}{Z_{F \max}} = \frac{2600\Omega}{500\Omega} = 5.2$$

Aplicando la tabla de correlación con el grado de esteatosis sobre el valor de Z-real obtenido, el aparato de medir la esteatosis objeto de invención obtuvo el siguiente valor indicativo del grado de esteatosis: 25%-60% (ESTEATOSIS MODERADA).

Uso en asistencia al descarte de órganos

Aplicando los resultados de los dos casos descritos en el ejemplo de la Figura 7 a la situación de trasplante hepático, con los resultados obtenidos se determinaría que el hígado del segundo caso está afectado con esteatosis moderada, y no sería un buen candidato a donación para trasplante. Este uso del aparato de medir la esteatosis objeto de la

ES 2 324 189 B1

invención es completamente extrapolable al caso del trasplante hepático en humanos, ya que solo es necesario obtener las tablas de interpolación necesarias mediante un estudio clínico de órganos para trasplante. Tener un indicador del grado de esteatosis de forma objetiva y rápida permite tomar por consiguiente una decisión informada, imposible de llevar a cabo si fuera necesario realizar una biopsia y esperar los resultados histológicos, con la considerable mejora en fiabilidad y velocidad en un campo de importancia crítica en salud y en el que el tiempo juega un papel crucial.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Aparato de uso clínico para el diagnóstico y/o monitorización de la esteatosis hepática **caracterizado** porque mide la impedancia eléctrica del hígado para determinar el grado de esteatosis del mismo.
- 10 2. Aparato según reivindicación 1 **caracterizado** porque comprende, como mínimo:
- a) un sensor de medida de impedancia, formado por varios electrodos biocompatibles,
 - b) un módulo de medida de la impedancia eléctrica entre 10 Hz y 10 Mhz, y
 - c) un módulo electrónico de control y de análisis de las medidas obtenidas.
- 15 3. Aparato según reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque comprende medios para medir la impedancia eléctrica hepática a varias frecuencias.
- 20 4. Aparato según reivindicación 2 **caracterizado** porque comprende electrodos como sensores de superficie no invasivos.
- 25 5. Aparato según reivindicación 2 **caracterizado** porque comprende electrodos colocados en pequeñas agujas como sensores penetrantes mínimamente invasivos.
- 30 6. Aparato según reivindicación 2 **caracterizado** porque comprende electrodos realizados y/o recubiertos por oro, plata, cloruro de plata, platino o cualquier otro material biocompatible y con una conductancia elevada como sensores de medida de impedancia.
- 35 7. Aparato según reivindicaciones 4 a la 6 **caracterizado** porque consta de un sensor de impedancia eléctrica con un número de electrodos comprendido entre 2 y 4.
- 40 8. Aparato según reivindicaciones 4 a la 6 **caracterizado** porque consta de un sensor de impedancia eléctrica con un número de electrodos superior a 4 sobre un soporte semi-rígido o flexible, seleccionables automáticamente para realizar medidas de impedancia entre diferentes pares, tríos o cuartetos de electrodos.
- 45 9. Aparato según reivindicaciones 4 a la 6 en el que los electrodos se incorporan a un único dispositivo para facilitar su manipulación de forma manual durante la laparotomía.
- 50 10. Aparato según reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque los electrodos se incorporan a dispositivos médicos de laparoscopia, para ser ubicados en las sondas o catéteres que estos incorporan y que se introducen en la cavidad abdominal durante las intervenciones de laparoscopia.
- 55 11. Aparato según reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque los electrodos se ubican sobre una plataforma que pesa el órgano, y que se utiliza una vez que el hígado ha sido extraído del cuerpo del paciente, durante procedimientos de trasplante de órganos, en procedimientos de medicina forense y en otros procedimientos con órganos explantados.
- 60 12. Aparato para detectar la esteatosis según reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque comprende sensores de temperatura y un módulo de medida de la temperatura para ajustar las medidas de impedancia e impedir que los valores obtenidos estén afectados por la temperatura.
- 65 13. Aparato para detectar la esteatosis según reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque comprende un sensor de presión y un módulo de medida de presión para avisar o ajustar las medidas de impedancia e impedir que los valores obtenidos estén afectados por la presión entre el dispositivo sensor y el órgano.
- 70 14. Uso del aparato según las reivindicaciones 1 a la 13 para el diagnóstico y/o monitorización del grado de esteatosis en el órgano hepático.
- 75 15. Uso del aparato según reivindicación 14 **caracterizado** porque el diagnóstico y/o monitorización del grado de esteatosis en un hígado humano.
- 80 16. Uso del aparato según reivindicación 14 para detectar y determinar el grado de esteatosis en un hígado animal.
- 85 17. Uso del aparato según reivindicaciones 14 a la 16 **caracterizado** porque la utilización consiste en detectar y determinar el grado de esteatosis hepática en procesos quirúrgicos de trasplante de órganos *in vivo* y *ex vivo*.
- 90 18. Uso del aparato según reivindicación 14 a la 16 **caracterizado** porque la utilización consiste en detectar y determinar el grado de esteatosis hepática en procesos de laparotomía.

ES 2 324 189 B1

19. Uso del aparato según reivindicación 14 a la 16 **caracterizado** porque la utilización consiste en detectar y determinar el grado de esteatosis hepática en procedimientos de medicina forense.

5 20. Uso del aparato según reivindicación 16 **caracterizado** porque la utilización consiste en detectar y determinar el grado de esteatosis hepática en procedimientos de control alimentario.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

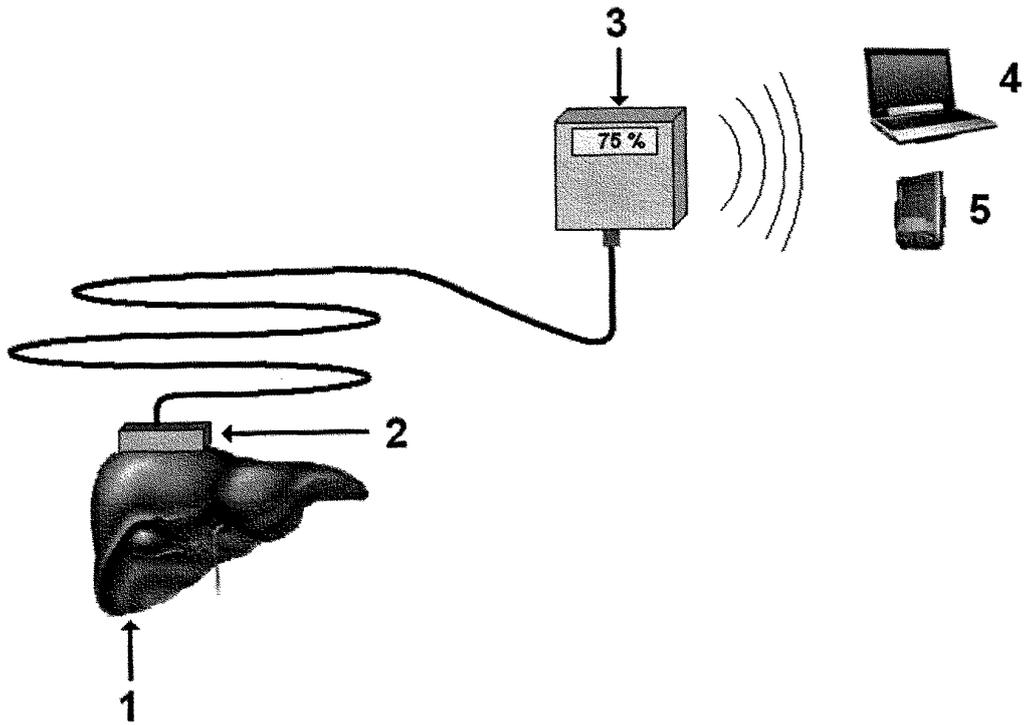


FIGURA 2

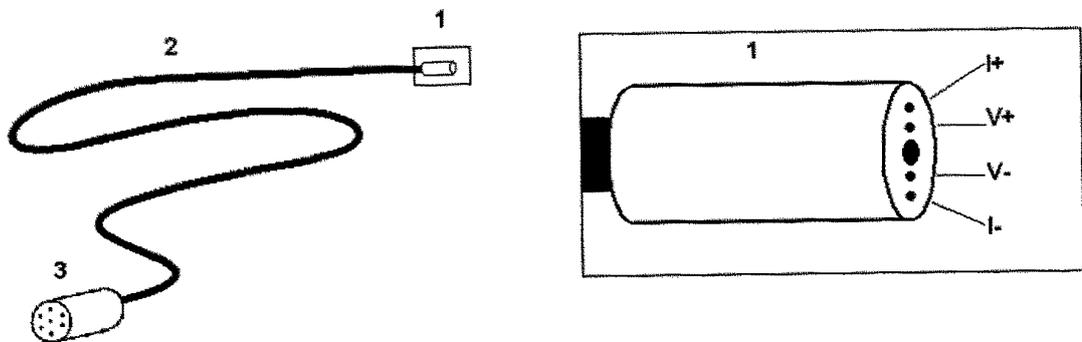


FIGURA 3

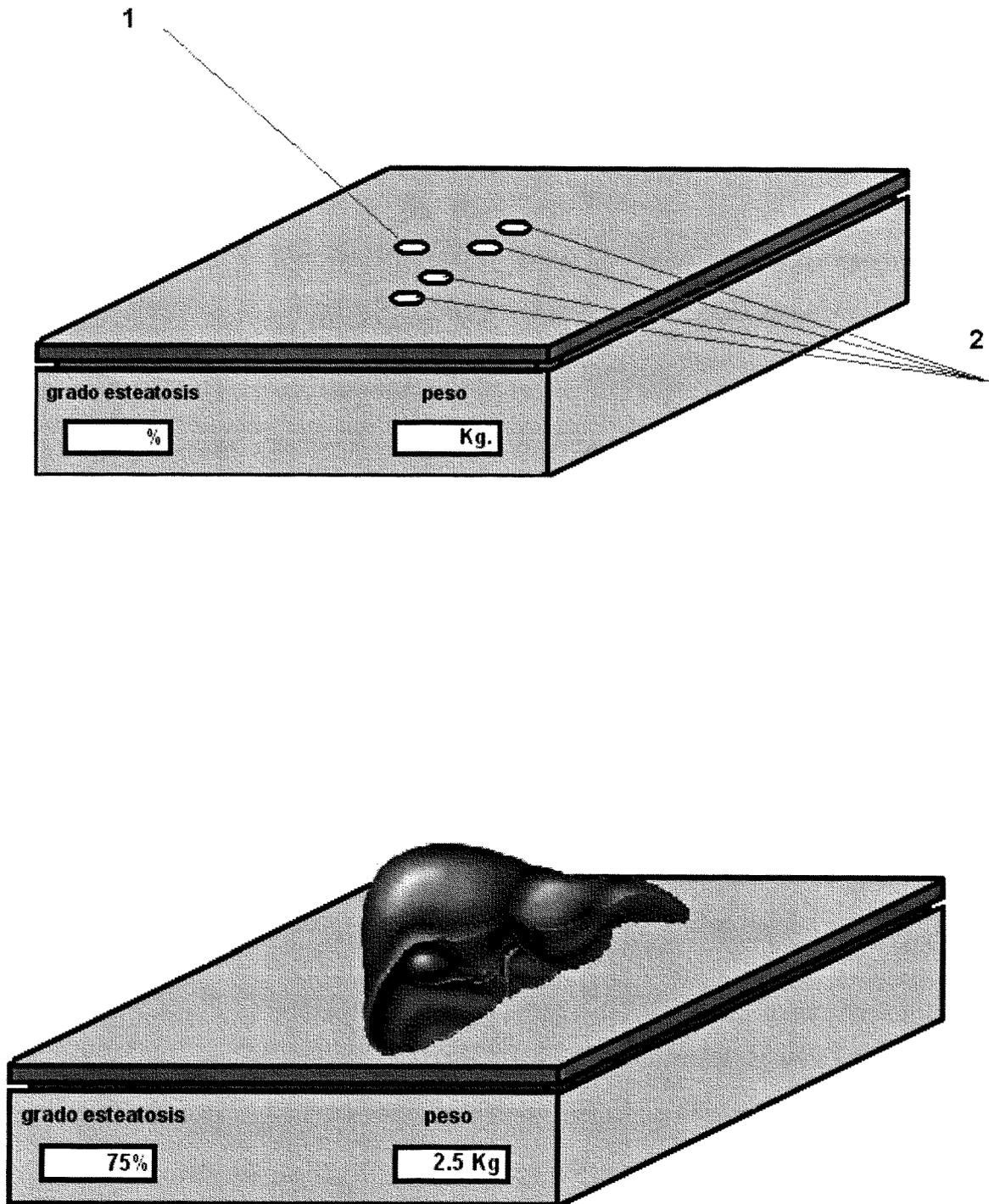


FIGURA 4

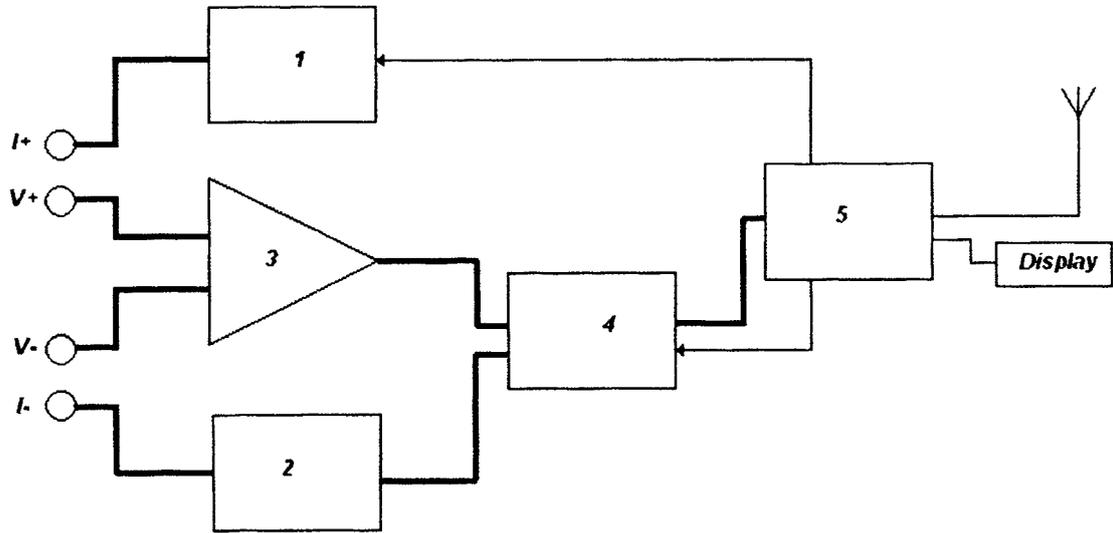


FIGURA 5

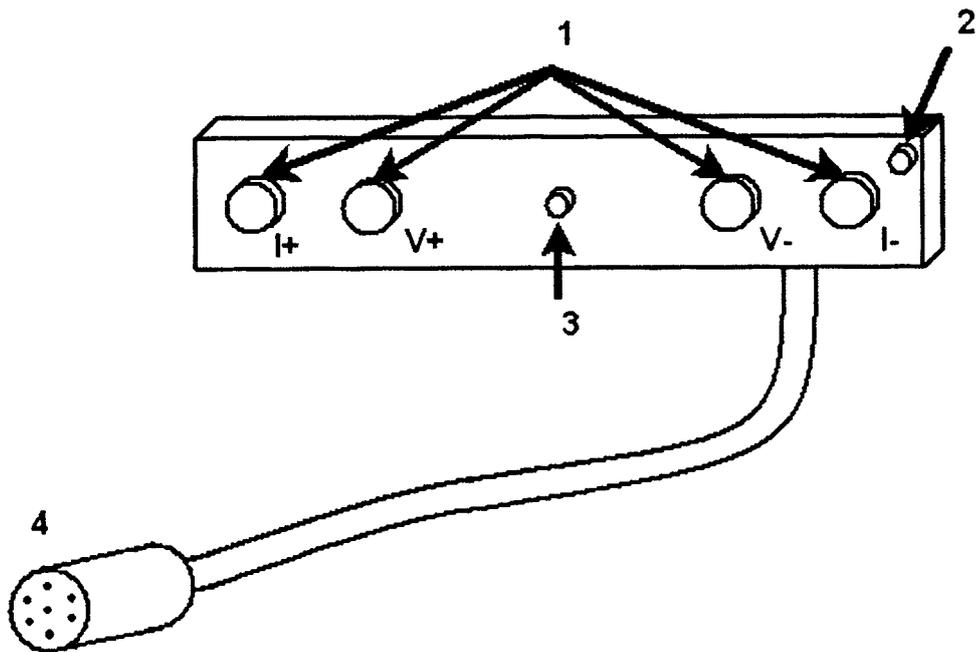


FIGURA 6

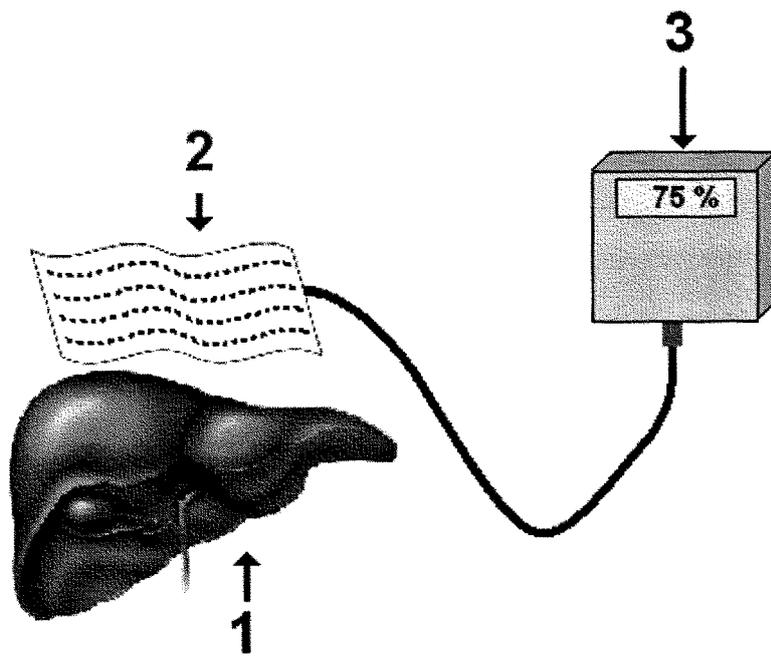
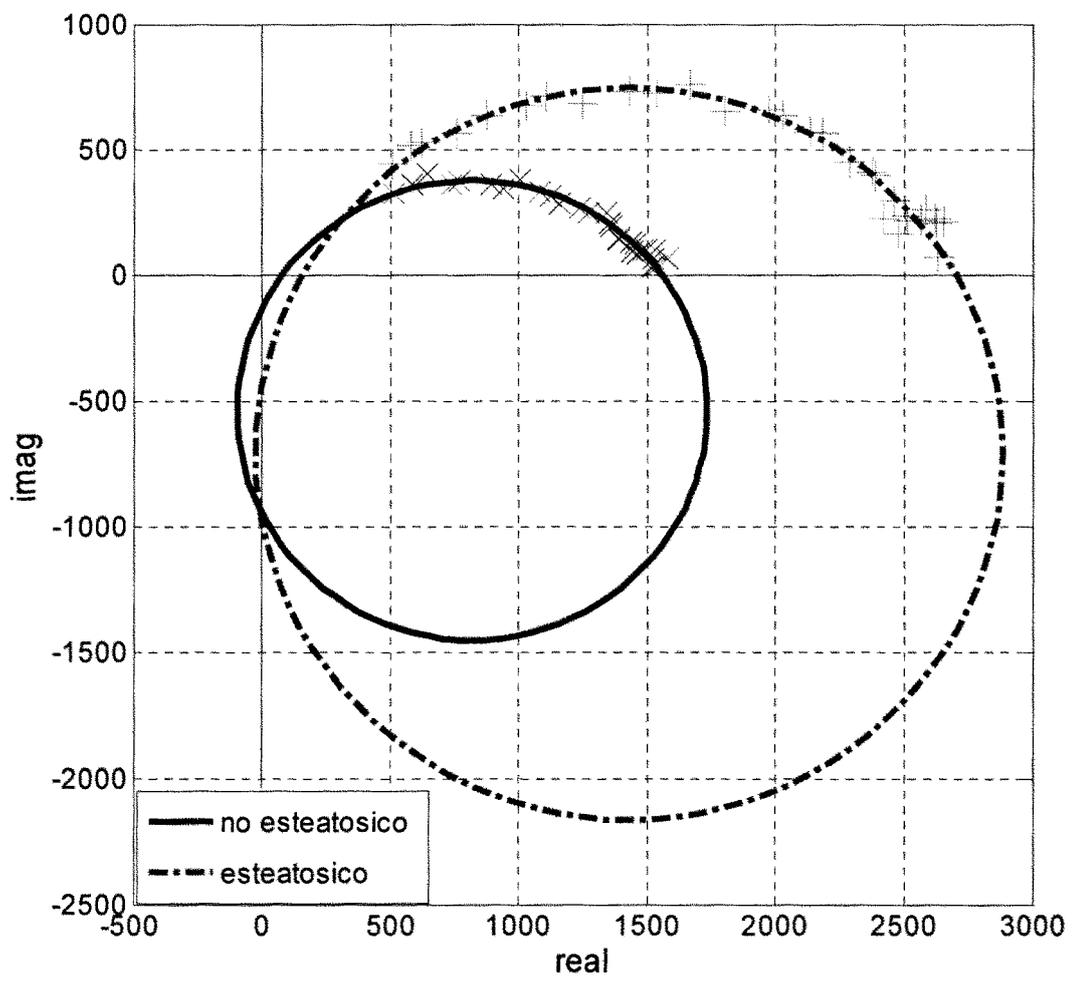


FIGURA 7





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 324 189

② Nº de solicitud: 200602518

③ Fecha de presentación de la solicitud: 03.10.2006

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61B 5/053** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y A	US 2006161073 A (SINGER et al.) 20.07.2006, párrafos 10-13,18-59,134,136,138.	1-4,9,19, 20 5-8 10-18
Y A	WO 2004045406 A1 (MEDTRONIC INC.) 03.06.2004, página 2, línea 3 - página 3, línea 7; página 4, línea 4 - página 12, línea 28.	5-8 1-4,9-20
A	CN 1836627 A (UNIVERSIDAD DE YUNNAN) 27.09.2006, resumen.	1,3
A	WO 0001301 A1 (PASTOR ALEKSANDER et al.) 13.01.2000, todo el documento.	1-20
A	BASE DE DATOS EPODOC/EPO, RU 2269923 C1 (POPOV ALEKSANDR VLADIMIROVICH et al.), resumen.	1-9
A	BASE DE DATOS EPODOC/EPO, JP 2004073496 A (ALOKA CO LTD), resumen.	1,3
A	Base de datos BIOSIS, AN PREV200300403284, ROMERO-GÓMEZ M. et al. "Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C".	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

17.07.2009

Examinador

A. Cardenas Villar

Página

1/1