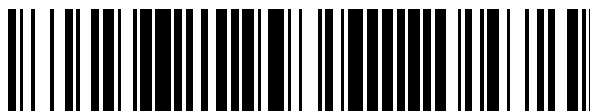


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 677**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61M 5/172** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09450088 .1**

96 Fecha de presentación: **23.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2243423**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Procedimiento y aparato para la determinación de recomendaciones para dosificaciones de sustancias activas, en base a series de mediciones de, como mínimo, un parámetro fisiológico de un paciente**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.07.2012**

73 Titular/es:  
**F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**Krainz, Michael y  
Leiner, Marco Jean-Pierre**

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

**ES 2 384 677 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

Procedimiento y aparato para la determinación de recomendaciones para dosificaciones de sustancias activas, en base a series de mediciones de, como mínimo, un parámetro fisiológico de un paciente

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la realización de una serie de mediciones, como mínimo de un parámetro fisiológico, en particular un valor de la sangre tal como, por ejemplo, azúcar en sangre, en muestras de un paciente tomadas en puntos de tiempo medición discretos, y para la evaluación de una recomendación para una dosificación de, como mínimo, una sustancia activa a administrar al paciente hasta el siguiente punto de tiempo de medición, en base a un algoritmo de propuesta de dosificación que tiene en cuenta el, como mínimo un parámetro fisiológico medido, de manera que, como mínimo, se mantiene un parámetro fisiológico del paciente ajustado por encima de una zona objetivo, o bien se mantiene en esta zona objetivo.

15 La invención se refiere, además, a un aparato de análisis médico y de diagnóstico para llevar a cabo el procedimiento mencionado.

En muchos tratamientos médicos de pacientes, es necesario controlar de modo regular determinados parámetros fisiológicos del paciente y mantenerlos, mediante una administración de una sustancia activa, dentro de una determinada zona de valores definida, o bien mantenerlos en esta zona de valores. Por ejemplo, la hiperglicemia (es decir, valores de azúcar en sangre demasiado elevados (por encima de 110 mg/dl)) puede aparecer en pacientes post-operatorios en cuidados intensivos aunque no sean diabéticos. La normalización del nivel de azúcar en sangre mediante una medición continuada de la glucosa, en relación con la administración definida de insulina (Tight Glycemic Control) en esta fase conduce a una significativa reducción de la mortalidad. Esta relación ha sido explicada por primera vez en un estudio en 2001 y confirmada múltiples veces posteriormente. Se han desarrollado algoritmos implementados mediante ordenador que apoyan al personal hospitalario en la dosificación de la administración de insulina. Este algoritmo, que se ha acreditado en la práctica, fué desarrollado como algoritmo "Glucommander" por investigadores de Atlanta Diabetes Associates y se dio a conocer, por ejemplo, en el artículo "Intravenous Insulin Infusion Therapy: Indications, Methods, and Transition to Subcutaneous Insulin Therapy", Bode y otros, ENDOCRINE PRACTICE, Vol 10 (Supl 2) Marzo/Abril 2004, así como en un artículo de Davidson y otros, en Diabetes Care, Vol. 20, Nr. 10, 2418-2423, 2005. Los principios del algoritmo "Glucommander" se pueden representar en un sistema de coordenadas cartesianas, siendo el nivel de azúcar en sangre las abscisas y la dosis de insulina [unidades por hora] como haz de rectas, de manera que cada recta muestra un multiplicador distinto. Líneas perpendiculares en este diagrama definen una zona de azúcar en sangre a la que se debe llevar al paciente, o bien se debe mantener al mismo. Las líneas de multiplicadores muestran la rapidez en que debe tener lugar la variación de azúcar en sangre, en otras palabras, cómo se debe escoger el nivel de la dosis de insulina hasta el siguiente punto de tiempo de medición. Después de cada nueva medición del nivel de azúcar en sangre tiene lugar una nueva evaluación de la dosis de sustancia activa a administrar, de manera que se puede adoptar un cambio del multiplicador. La medición del nivel de azúcar en sangre puede ser realizada con un aparato de medición de glucosa en sangre de tipo comercial, por ejemplo, un aparato espacial de medición de glucosa en sangre, o también mediante un aparato medidor de parámetros múltiples tal como, por ejemplo, un analizador de gases en sangre, para la determinación de gases en sangre, electrolitos y metabolitos (glucosa, lactato).

El algoritmo "Glucommander" se ha acreditado como apoyo del personal de cuidados en las salas de cuidados intensivos. Una condición previa para su utilización satisfactoria es, no obstante, que los intervalos prescritos entre dos mediciones del nivel de azúcar en sangre se mantengan de manera exacta. Esto, no obstante, no se puede garantizar por múltiples causas, y en la práctica existen ventanas de tiempo de exclusión de medición, en las que no es posible realizar mediciones. Estas ventanas de tiempo de exclusión de mediciones pueden ser debidas a los aparatos, por ejemplo, cuando el aparato debe ser sometido a un calibrado periódico u otras operaciones internas de mantenimiento y procesos de prueba. Las ventanas de tiempo de exclusión de medición pueden aparecer también debido al usuario, por ejemplo, cuando el usuario no se encuentra en condiciones en determinado tiempo para una medición del nivel de azúcar en sangre, porque debe llevar a cabo otras pruebas o evaluaciones. Cuando se reúnen ventanas de exclusión de medición con puntos temporales predeterminados para las mediciones de nivel de azúcar en sangre, la recomendación del algoritmo "Glucommander" no será óptima y, eventualmente, incluso arriesgada para los pacientes. El no poder controlar los valores de azúcar en sangre de un paciente, en especial en fase post-operatoria, aumenta fuertemente el riesgo de aparición de hiperglicemias o hipoglicemias.

Un sistema y un procedimiento, según la parte introductoria de la reivindicación 1 se conocen, por ejemplo, por el documento WO 2009/049245. Si bien el ciclo de medición puede empezar en puntos de tiempo distintos de los planificados, no se ha dado a conocer la consideración de ventanas de tiempo de exclusión de medición condicionadas al aparato o al usuario, de acuerdo con la definición de la parte caracterizante de la reivindicación 1.

El objetivo de la invención consiste en conseguir una solución para el problema de que se deben calcular en un paciente sometido a vigilancia, parámetros fisiológicos en una serie de mediciones, para que en base a esta serie de mediciones se pueda calcular, con utilización de un algoritmo de recomendación de dosificación, una recomendación de dosificación de la sustancia activa a administrar al paciente hasta el siguiente punto de tiempo de medición, de manera que las dosificaciones recomendadas no aumenten el riesgo sanitario del paciente cuando

los puntos de tiempo de medición previstos se encuentran en ventana de tiempo de exclusión de medición. En particular, el objetivo de la invención consiste en evitar que, con los valores recomendados calculados de la forma descrita, no se puedan controlar los valores de azúcar en sangre y, por lo tanto, aumente el riesgo de aparición de hiperglicemia o de hipoglicemia cuando no se pueden mantener los puntos de tiempo de medición recomendados.

La presente invención consigue el objetivo indicado mediante el procedimiento que tiene las características de la reivindicación 1, y también mediante la preparación de un aparato de análisis médico y de diagnóstico con las características de la reivindicación 11. Otras características ventajosas y desarrollos adicionales de la invención son el objeto de las reivindicaciones dependientes.

El procedimiento, según la invención, comprende la realización de una serie de mediciones, como mínimo, de un parámetro fisiológico, en especial un parámetro de la sangre, tal como, por ejemplo, azúcar en sangre de un paciente, de manera que se recogen del paciente en puntos de tiempo de medición determinados, muestras en las que se realizan las mediciones. A base de las mediciones, se determina una recomendación para la dosificación, como mínimo, de la sustancia activa a administrar a un paciente hasta el siguiente punto de tiempo de medición, para lo que se utiliza un algoritmo de recomendación de dosificación que se refiere, como mínimo, a un parámetro fisiológico medido. De este modo, es posible ajustar, como mínimo, un parámetro fisiológico del paciente a un rango objetivo, o bien mantenerlo dentro de dicho rango objetivo. Se debe tener en cuenta que aquel, como mínimo, un parámetro fisiológico del paciente, que se ajustará a un rango objetivo o se mantendrá dentro del mismo, no será necesariamente aquél parámetro fisiológico que será medido en las muestras. Por el contrario, se encuentra dentro del ámbito de la presente invención el realizar mediciones indirectas, es decir, medir un parámetro fisiológico que está en relación con éste parámetro fisiológico a ajustar, y que para la administración de la sustancia activa se mantiene en una relación con el parámetro fisiológico a ajustar. El algoritmo de recomendación de dosificación está previsto de manera tal que el siguiente punto de tiempo de medición se determina bajo consideración de una ventana de tiempo de exclusión de medición predeterminada y ello se comunica a la persona responsable. El siguiente punto de tiempo de medición determinado, constituye una variable del algoritmo de recomendación de dosificación de la invención, es decir, el cálculo de la dosis de sustancia activa recomendada tiene lugar teniendo en cuenta intervalos de tiempo modificados entre las mediciones y/o con nuevo cálculo del valor esperable en la siguiente medición del, como mínimo, un parámetro fisiológico.

El término "sustancia activa" se debe comprender de forma tal que comprende también las preparaciones farmacéuticas que contienen dicha sustancia activa.

Se encuentra dentro del alcance de la invención la medición de múltiples parámetros fisiológicos que tiene en cuenta el algoritmo de recomendación de dosificación para el cálculo de la recomendación de dosificación para una determinada sustancia activa. Es conocido el tener en cuenta varios parámetros fisiológicos para el cálculo de una dosificación o bien de una recomendación de dosificación de una sustancia activa, ver por ejemplo el documento US 2007/0168136 A.

En una disposición ventajosa de la invención, el algoritmo de recomendación de dosificación tiene en cuenta los datos de un paciente facilitados por un usuario, tales como el peso, costumbres nutricionales, etc. para el cálculo de la recomendación. Esta forma de proceder es conocida en sí misma, ver por ejemplo el documento WO 2008 057213, en el que se da a conocer que varios parámetros fisiológicos (por ejemplo, peso, temperatura corporal) se tienen en cuenta para el cálculo de la dosificación de una sustancia activa (insulina). A este respecto, se tiene que diferenciar entre parámetros conocidos ajustables de antemano, tales como peso del paciente y parámetros fisiológicos que se medirán de manera continuada. Ambos grupos de parámetros fisiológicos pueden ser tenidos en cuenta por el algoritmo de recomendación de dosificación para el cálculo de una recomendación de administración de una sustancia activa.

En una forma de realización de la invención, se determina el siguiente punto de tiempo de medición, de manera que se añadirá un intervalo de tiempo al último punto de tiempo de medición y se comprobará si el siguiente punto de tiempo de medición que resulta de ello se encuentra en una ventana de tiempo de exclusión de medición, y en caso de que ello ocurra, se desplazará el siguiente punto de tiempo de medición fuera de dicha ventana de tiempo de exclusión de medición. En esta forma de realización, no se debe tener en cuenta si la ventana de tiempo de exclusión de medición tiene carácter de dependencia del aparato de análisis o del usuario. Para excluir un posible peligro de la salud del paciente, se prevé que el desplazamiento del siguiente punto de tiempo de medición fuera de la ventana de tiempo de exclusión de medición tendrá lugar con la evaluación previa de un valor de medición esperable y un cálculo del riesgo de si el valor de medición esperable es aceptable para la situación del paciente. De manera alternativa a ello, el desplazamiento del siguiente punto de tiempo de medición fuera de la ventana de tiempo de exclusión de medición puede tener lugar con evaluación del riesgo de un periodo de tiempo comprendido entre dos puntos de medición, máximo permisible para la situación del paciente. En caso de que para las evaluaciones de riesgo antes indicadas se demostrará un riesgo insoportablemente alto, se facilitará al usuario una información de aviso, de manera que opcionalmente el punto de tiempo de medición estará dispuesto antes de la ventana de tiempo de exclusión de medición.

En caso de que la ventana de tiempo de exclusión de medición esté condicionada por el aparato de medición, se prevé en una forma de realización de la invención que, en caso de que el siguiente punto de tiempo de medición sucesivo calculado se encuentre en una ventana de tiempo de exclusión de medición, se desplace la ventana de tiempo de exclusión de medición fuera del siguiente punto de tiempo de medición. Esta forma de realización facilita la ventaja de que las mediciones y recomendaciones de dosificación se pueden continuar de la forma planificada. En caso de que la ventana de tiempo de exclusión de medición esté condicionada por el usuario, se prevé en una forma de realización de la invención que, en caso de que el siguiente punto de medición calculado de manera sucesiva se encuentre en una ventana de tiempo de exclusión de medición, se recomiende al usuario que tome las acciones que conduzcan a una ventana de tiempo de exclusión de medición, de manera que no interfieran con los puntos de tiempo de medición sucesivos que se han calculado. El usuario puede disponer además la ventana de tiempo de exclusión de medición dependiente del usuario fuera del siguiente punto de tiempo de medición y en caso deseado, puede desplazar la ventana de tiempo exclusión de medición sucesiva con dependencia del usuario. Esta forma de realización facilita la ventaja de que las mediciones y las recomendaciones de dosificación pueden ser continuadas tal como se había previsto originalmente.

Un aparato de análisis médico y de diagnóstico para la realización del procedimiento de la invención, que está constituido, por ejemplo, como aparato de análisis de sangre, comprende, como mínimo, un sensor de medición para la medición de, como mínimo, un parámetro fisiológico en las muestras que se han recogido del paciente en puntos de tiempo de medición determinados. En una disposición del aparato de análisis se prevé, como mínimo, un elemento receptor de muestras para recibir las muestras recogidas en puntos de tiempo de medición determinados de un paciente, de manera que el, como mínimo, un sensor de medición para medir el, como mínimo, un parámetro fisiológico en las muestras, comunica con el, como mínimo, un elemento receptor de las muestras. Las señales de medición del, como mínimo, un sensor de medición, serán recibidas por un microprocesador y preparadas como valores de medición del, como mínimo, un parámetro fisiológico a base de las señales de medición. Los valores de medición serán utilizados en el algoritmo de recomendación de dosificación con referencia, como mínimo, a dicho parámetro fisiológico para el cálculo de una recomendación para una dosificación de la sustancia activa a administrar al paciente hasta el siguiente punto de tiempo de medición. Esta recomendación, así como avisos y otras comunicaciones, se facilitarán por el microprocesador al usuario con intermedio de un interfaz de salida. De manera preferente, el microprocesador está constituido de manera tal que el procedimiento puede ser llevado a cabo en paralelo para múltiples pacientes.

Como resumen, la invención presenta las siguientes ventajas:

- El siguiente punto de tiempo de medición está determinado de forma tal que el aparato de medición se encuentra, de modo seguro, preparado para la medición.
- La magnitud de la dosis de sustancia activa a administrar será adecuada de manera correspondiente al desplazamiento del punto de tiempo de medición.
- En base al cálculo del valor esperable del parámetro fisiológico se puede reaccionar con respecto a diferentes acciones de manera anticipada.
- En base al conocimiento de acciones del aparato y/o del usuario, se puede optimizar el siguiente punto de medición y la recomendación para la dosificación de la sustancia activa.

La invención será explicada en base a ejemplos de realización, teniendo en cuenta los dibujos adjuntos, en los que se muestra:

La figura 1, un esquema de un aparato de análisis médico y de diagnóstico, según la invención, con el que se llevará a cabo el procedimiento de la invención;

Las figuras 2 y 3, diagramas de tiempo esquemáticos para la explicación de formas de realización del procedimiento objeto de la invención; y

La figura 4, representaciones del nivel de azúcar en sangre de un paciente a lo largo del tiempo, con dependencia de las recomendaciones de dosificación.

En la figura 1 se ha representado esquemáticamente un aparato de análisis medicodiagnóstico 1, según una representación de bloques. Este aparato de análisis medicodiagnóstico comprende un elemento de recepción de muestras 2 para recibir las muestras S recogidas de un paciente en puntos de tiempo de medición determinados, como mínimo, un sensor de medición 3 que comunica con el elemento receptor de las muestras para la medición de, como mínimo, un parámetro fisiológico, especialmente un valor en la sangre, por ejemplo, azúcar en sangre en las muestras S y además una unidad de cálculo o microprocesador 4 para recibir la señal de medición MS del, como mínimo, un sensor de medición 3 para la preparación de valores de medición de los parámetros fisiológicos a partir de las señales de medición MS. A partir de los valores de medición, el microprocesador 4 calcula una recomendación de dosificación, como mínimo, de la sustancia activa a administrar al paciente hasta el siguiente punto de tiempo de medición, en base a un algoritmo de recomendación de dosificación que tiene en cuenta, como

mínimo, uno de los parámetros fisiológicos medidos. El microprocesador 4 comprende, como mínimo, un procesador 4a, una memoria de programa 4b, y una memoria de trabajo 4c, que están conectados entre sí mediante un sistema bus 4d. De la forma que se ha descrito, el aparato de análisis 1 puede estar construido en base a un analizador de gases en sangre de tipo comercial para la determinación de gases en sangre, electrolitos y metabolitos (glucosa, lactatos) u otro aparato de medición de glucosa en sangre, tal como los producidos y comercializados por la solicitante.

El aparato de análisis medicodiagnóstico, según la invención, se diferencia de los aparatos de análisis conocidos por un flujo de trabajo implementado en el mismo para la realización de las series de mediciones y un procedimiento (algoritmo) para el cálculo de una recomendación de una dosis de sustancia activa a administrar entre dos puntos de tiempo de medición. Dentro de la serie de mediciones, se determinarán los parámetros fisiológicos relevantes de manera separada a lo largo del tiempo mediante toma manual de muestras y mediciones. De manera alternativa, son posibles también toma de muestras y/o etapas de medición automatizadas. El algoritmo de recomendación de dosificación está implementado en forma de programa realizable que está dispuesto en la memoria de programa 4b y que será preparado por el microprocesador 4. El resultado de los cálculos del microprocesador 4 es una recomendación de dosificación DS hacia un usuario del aparato analizador 1 para la administración continua o periódica o con otro perfil de administración determinado, como mínimo, de una sustancia activa, a un paciente (por ejemplo, mediante infusiones), que, no obstante, puede facilitar de manera alternativa o adicional avisos AL y otros avisos generales INF que comprenden la recomendación de dosificación DS, avisos AL y avisos INF desde el microprocesador 4 a un interfaz de salida 5, que, por ejemplo, es realizable en forma de pantalla, teclado, etc. El aparato de análisis 1 está dispuesto de forma tal que el microprocesador 4 lleva a cabo en paralelo series de mediciones para múltiples pacientes y calcula recomendaciones de dosificación de la sustancia activa.

Se debe tener en cuenta que en este tipo de aparato de análisis medicodiagnóstico 1 se producen frecuentemente ventanas de tiempo de exclusión de medición que dependen del aparato de medición, en las que deben tener lugar determinadas acciones del aparato, tales como, por ejemplo, calibrado sistemático y, por esta causa, no se pueden llevar a cabo mediciones en la misma. Además, pueden existir ventanas de tiempo de exclusión de medición dependientes del usuario, por ejemplo, en base a circunstancias que dependen del trabajo, que también dificultan una medición.

El aparato de análisis medicodiagnóstico, según la invención, funciona de manera tal que en el algoritmo de recomendación de dosificación implementado se tendrán en cuenta las ventanas de tiempo de exclusión de medición, de manera que el siguiente punto de tiempo de medición calculado muestra preferentemente una variable del algoritmo de recomendación de dosificación. Tal como se muestra en el diagrama de tiempos de la figura 2, en una primera etapa S1, se determina el siguiente punto de medición n+1, de manera que al último punto de tiempo de medición n se añade un intervalo de tiempo TM y a continuación se comprueba si el siguiente punto de tiempo de medición n+1 sucesivo que resulta de ello se encuentra en una ventana de tiempo de exclusión de medición EX. Ello ocurre en este caso, y por lo tanto en una fase S2, se desplazará el siguiente punto de medición fuera de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX en un periodo de tiempo RDY, en el que el aparato de análisis 1 se encuentra preparado para funcionar, tal como se puede apreciar en la línea de situación STAT en la figura 2. El desplazamiento del siguiente punto de tiempo de medición (n+1)' puede tener lugar antes de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX o bien detrás (n+1)". En el desplazamiento del siguiente punto de tiempo de medición tiene lugar, en algunos casos, también una adecuación correspondiente de la dosis de sustancia activa. La decisión de si el desplazamiento del siguiente punto de medición debe tener lugar antes (n+1)' o después (n+1)" de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX se puede determinar de acuerdo con las siguientes diferenciaciones de casos:

- **Caso 1:** el siguiente punto de tiempo de medición calculado n+1 se encuentra dentro del primer semiperiodo de tiempo de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX. Entonces, el punto de tiempo de medición (n+1)' se dispondrá antes del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX. Si el algoritmo de recomendación de dosificación utilizado está dispuesto de forma tal que un determinado intervalo de tiempo  $TM_{min}$  (por ejemplo, 15 minutos) no deba ser superado entre mediciones sucesivas, para conseguir recomendaciones de dosificación tolerables para una administración de sustancia activa se pueden diferenciar todavía las siguientes variables especiales de casos:
- **Caso 1a:** el siguiente punto de tiempo de medición calculado n+1 se encuentra en el primer semiperiodo de tiempo de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX y la separación temporal entre el punto de tiempo de la medición actual n y un punto de tiempo (n+1)' a desplazar antes del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX, en caso deseado tomando en consideración la duración de la realización de un proceso de medición, es más pequeño que el intervalo de tiempo  $TM_{min}$ , por debajo del cual no se puede bajar. Para que en este caso no se baje del intervalo de tiempo  $TM_{min}$  por debajo del cual no se debe bajar, en este caso el siguiente punto de tiempo de medición (n+1)" será dispuesto detrás del final de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX
- **Caso 1b:** el siguiente punto de tiempo de medición calculado n+1 se encuentra en el primer semiperiodo de tiempo de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX y el intervalo de tiempo entre el punto de tiempo de la medición actual n y un punto de tiempo de medición (n+1)' a desplazar según las consideraciones anteriores antes del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX, en caso

deseado, teniendo en cuenta la duración de la realización del proceso de medición, es mayor que el periodo de tiempo  $TM_{\min}$  del que no se debe bajar. En este caso, el siguiente punto de tiempo de medición  $(n+1)'$  será dispuesto antes del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX.

- **Caso 2:** el siguiente punto de tiempo de medición calculado  $n+1$  se encuentra en el segundo semiperiodo de tiempo exactamente a la mitad del tiempo de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX. En este caso, el siguiente punto de tiempo de medición  $(n+1)''$  será dispuesto detrás del final de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX.

Si el algoritmo de recomendación de dosificación utilizado está dispuesto de forma tal que no se debe superar un determinado intervalo de tiempo  $TM_{\max}$  (por ejemplo, 60 minutos) entre mediciones sucesivas para conseguir una recomendación de dosificación tolerable para una administración de sustancia activa, se pueden diferenciar los siguientes casos especiales:

- **Caso 2a:** el siguiente punto de tiempo de medición calculado  $n+1$  se encuentra en el segundo semiperiodo de tiempo o exactamente en la mitad de tiempo de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX, y la separación temporal entre el punto de tiempo de la medición actual  $n$  y un punto de tiempo de medición  $(n+1)''$ , que según las consideraciones anteriores debe ser dispuesto después del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX, en caso deseado, con la consideración de la duración de la realización de un proceso de medición, es mayor que el intervalo de tiempo  $TM_{\max}$  que no se debe superar. Para que en este caso no se supere el intervalo de tiempo que no se debe superar  $TM_{\max}$ , el siguiente punto de tiempo de medición  $(n+1)'$  será dispuesto en este caso antes del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX.
- **Caso 2b:** el siguiente punto de tiempo de medición calculado  $n+1$  se encuentra en el segundo semiperiodo de tiempo o exactamente en la mitad de tiempo de la ventana de exclusión de tiempo de medición EX y el intervalo de tiempo entre el punto de tiempo de la medición actual  $n$  y un punto de tiempo de medición  $(n+1)''$ , que de acuerdo con las consideraciones anteriores debe ser dispuesto después del inicio de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX, en caso deseado, con consideración de la duración de la realización de un proceso de medición, es menor que el intervalo de tiempo  $TM_{\max}$  que no debe ser superado. En este caso, el siguiente punto de tiempo de medición  $(n+1)''$  será dispuesto detrás del final de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX.

Estos intervalos mínimos o máximos de tiempo entre puntos de medición sucesivos pueden ser especialmente relevantes cuando se debe garantizar que los puntos de tiempo de medición sucesivos deben encontrarse con separaciones lo más regulares posibles para posibilitar el ajuste óptimo posible del paciente a un valor temporal determinado de un parámetro fisiológico, por ejemplo, el valor de azúcar en sangre.

En el cálculo de la posible disposición del punto de tiempo de medición, el posible algoritmo de recomendación de dosificación contiene los siguientes aspectos:

- La separación entre la última medición  $(n)$  y una medición dispuesta hacia atrás  $(n+1)''$  garantiza la exigencia de riesgo.
- El valor de medición previamente calculado esperable del parámetro fisiológico garantiza la exigencia del riesgo.

En la disposición adelantada o retrasada del siguiente punto de tiempo de medición, el valor de medición esperable de la medición siguiente del parámetro fisiológico puede ser precalculado y variado con dependencia de la dosis activa recomendada, en caso de que el valor de medición previamente calculado no garantiza las exigencias en cuanto a riesgo, tal como se explicará a continuación.

La figura 4 muestra un diagrama a título de ejemplo del nivel de azúcar en sangre BG de un paciente a lo largo del tiempo  $t$ . En el punto de tiempo de medición  $n$ , el algoritmo de recomendación de dosificación genera una recomendación de dosificación DS para la administración de una sustancia activa (en este caso insulina) al paciente. La recomendación de dosificación DS está medida de forma tal que la variación del nivel de azúcar en sangre BG(DS) en el punto  $n+1$  de la siguiente medición debe alcanzar un valor de azúcar en sangre teórico BGS. En caso de que sea necesario desplazar el punto de medición de la siguiente medición, a causa de ventanas de tiempo de exclusión de medición, hacia delante  $(n+1)'$  o hacia atrás  $(n+1)''$ , se dispondrá, con respecto al punto de tiempo de medición anterior  $(n+1)'$  una desviación  $D'$  del nivel de azúcar en sangre teórico BGS hacia arriba o bien, con respecto al punto de medición en retraso  $(n+1)''$ , una desviación  $D''$  hacia abajo. El algoritmo de recomendación de dosificación puede tener en cuenta ahora mediante interpolación, por una parte, estas desviaciones con respecto al punto de tiempo  $(n+1)'$ ,  $(n+1)''$ , de manera que como valor teórico del nivel de azúcar en sangre tiene en cuenta el valor diferencial, y para un cálculo de una nueva recomendación de dosificación, parte de estos valores diferenciados. Una evaluación de riesgo conduce además a que las desviaciones, especialmente en puntos de medición de tiempo desplazados hacia atrás, son eventualmente tan grandes que se deben tener en cuenta complicaciones para los pacientes y, por lo tanto, el desplazamiento de los puntos de medición es inaceptable desde el punto de vista de seguridad y el usuario debe ser prevenido de ello. El algoritmo de recomendación de dosificación puede tener en cuenta también los puntos de medición modificados  $(n+1)'$ ,  $(n+1)''$ , de manera tal que facilita recomendaciones de dosificación modificadas  $DS'$ ,  $DS''$  que conducen en el paciente a variaciones en el nivel de azúcar en sangre BG( $DS'$ ), BG( $DS''$ ) que posibilitan alcanzar el nivel de azúcar en sangre teórico BGS en los puntos de medición modificados  $(n+1)'$ ,  $(n+1)''$ .

En base a los casos de ejemplo, se explicarán a continuación otras variantes de realización de la invención, de manera que siempre se calculará en una etapa S1 un punto de tiempo para la siguiente medición n+1 y después se comprobará si el siguiente punto de medición calculado n+1 se encuentra en una ventana de tiempo de exclusión de medición EX, en la que no se debe llevar a cabo medición alguna, tanto si es de modo dependiente del aparato o del usuario.

La figura 3 muestra un diagrama de tiempos en el que aparecen ventanas de tiempo de exclusión de medición mediante acciones CL1 del aparato de análisis 1, por ejemplo, mediante procesos internos de calibración o mediante acciones US1 de un usuario. Tal como se puede apreciar de la línea S2 y de la línea de situación STAT1, las acciones CL1, US1 del aparato de análisis 1 o bien del usuario coinciden con el punto de tiempo calculado n+1 con el intervalo de tiempo TM con respecto al punto de tiempo de medición anterior n, es decir, definen una ventana de tiempo de exclusión de medición EX que incluye el punto de tiempo de medición n+1. Para evitar este efecto, se desplazan en una fase S3 las acciones planificadas CL1 o bien US1 de manera alternativa hacia delante (CL1', US1') o hacia atrás (CL1'', US1''). Esto tiene lugar en consideración de la garantía de las exigencias de riesgo. Tal como es visible de la línea de situación STAT2, se encuentran de este modo las ventanas de tiempo de exclusión de medición EX, resultado del desplazamiento de las acciones del aparato de análisis en tiempos que no se encuentran en el punto de tiempo planificado n+1 de la siguiente medición. Esto significa que el aparato de análisis 1 se encuentra preparado para la medición (RDY) para el punto de tiempo de medición planificado n+1.

Otra forma de realización de la invención se refiere al caso de que la ventana de tiempo de exclusión de medición es demasiado grande para llevar a cabo sin riesgo un desplazamiento del siguiente punto de medición. En este caso, el algoritmo desplaza el punto de tiempo para la siguiente medición antes de la ventana de tiempo de exclusión de medición y facilita un aviso AL al usuario de que no está garantizado a alcanzar o mantener el valor objetivo de los parámetros fisiológicos y que el usuario debe aplicar medidas propias.

A continuación, se describirá el desarrollo del procedimiento según la invención para el ejemplo de utilización del control de valores en sangre, especialmente nivel de azúcar en sangre de pacientes, con utilización del aparato de análisis 1 anteriormente descrito. En este caso de utilización, los valores de azúcar en sangre se controlarán en múltiples pacientes en una zona "Point of Care" (en especial cuidados intensivos) en paralelo, mediante una serie correspondiente, de mediciones para cada paciente mediante mediciones de azúcar en sangre de tipo manual. Después de cada medición de azúcar en sangre, se recomendará para cada paciente mediante un algoritmo correspondiente una dosis de insulina que se debe administrar hasta el siguiente punto de medición. El nivel incrementado de glucosa debe ser reducido mediante una dosis de insulina administrada al paciente con una bomba de dosificación mediante un tiempo prolongado y debe ser estabilizado dentro de un rango objetivo definido. El punto de tiempo de la siguiente medición se determinará y se indicará junto con la dosis de insulina. Además, al alcanzar este punto de tiempo se disparará una alarma insonora (indicador).

En los ajustes del aparato de análisis 1 se pueden ajustar globalmente (es decir, individualmente para todos los pacientes):

- intervalo máximo entre dos mediciones dentro de una serie de mediciones y
- valor máximo de la dosis de insulina a calcular

En los ajustes del aparato de análisis 1 se pueden ajustar además individualmente (es decir, para cada paciente individualmente) datos del paciente tales como fecha de nacimiento, peso, costumbres nutricionales, factores de sensibilidad a la insulina, etc., que debe tener en cuenta el algoritmo de recomendación de dosificación en el cálculo de recomendación DS para la dosis de insulina.

Una serie de mediciones se iniciará durante la medición después de introducir la identificación del paciente (ID). El proceso de inicio del algoritmo de recomendación de dosificación (suave, normal, según usuario), un multiplicador de inicio (0,5 a 2,0) y un valor objetivo de glucosa (o rango objetivo) se pueden fijar para cada paciente individualmente en la primera medición.

La toma de sangre (venosa o arterial) tiene lugar manualmente con recipientes receptores de muestras de tipo convencional (jeringas u otros). El recipiente de recepción de la muestra se llevará manualmente a establecer contacto con el aparato de análisis 1 y se iniciará la medición, después de lo cual se aspirará automáticamente, como mínimo, una parte de la muestra en el aparato de análisis 1, y después de lo cual tiene lugar la medición. Tan pronto como se ha medido el valor de la glucosa en el aparato de análisis 1, el algoritmo implementado calcula, a base del valor de glucosa medido, la dosis de insulina necesaria que se debe administrar al paciente hasta el siguiente punto de tiempo de medición de manera continuada mediante una bomba de dosificación. El punto de tiempo de la siguiente medición se mostrará conjuntamente con la dosis de insulina.

Los datos serán almacenados en el banco de datos del aparato de análisis 1 y en caso deseado se transferirán a un LIS/HIS (Sistema de Información Hospitalaria).

El usuario dosifica la administración de insulina al paciente mediante bombas de dosificación y debe confirmar la dosis de insulina realmente administrada en el aparato de análisis a lo más tardar al inicio de la siguiente medición de la misma serie de mediciones.

- 5 Opcionalmente, el usuario puede administrar al paciente una dosis de insulina modificada y debe confirmar, ésta conjuntamente con un comentario, en el aparato de análisis 1.

En una lista de alarmas, se gestionarán mediciones momentáneas de todas las series de medición activas y el aparato de análisis muestra al usuario mediante alarmas insonoras que se tiene que llevar a cabo una medición.

- 10 Opcionalmente, el usuario puede pedir durante la medición un diagrama de tendencia de los pacientes actuales. El diagrama de tendencia muestra el valor de glucosa medido y la dosis de insulina realmente administrada para el periodo de tiempo total de la serie de medición o una parte de este periodo de tiempo.

- 15 Además, el usuario puede pedir en el banco de datos un diagrama de tendencia para un paciente determinado.

- El algoritmo de recomendación de dosis implementado en el aparato de análisis 1 es, por ejemplo, el desarrollo según la invención del algoritmo "Glucommander", tal como se describe en el documento indicado al principio "Intravenous Insulin Infusion Therapy: Indications, Methods, and Transition to Subcutaneous Insulin Therapy", Bode y otros, ENDOCRINE PRACTICE, Vol 10 (Supl 2) Marzo/Abril 2004.

- 20 El algoritmo "Glucommander" se refiere a la fórmula

$$IR(k) = MM(k) \times (BG(k) - TH)$$

siendo:

- 25 IR Dosis de insulina [unidades por hora]  
 k fase de iteración [equivalente a los puntos de tiempo de medición n, n+1, ...]  
 MM multiplicador...  
 BG nivel de azúcar en sangre del paciente  
 30 TH Umbral mínimo de azúcar en sangre, que tiene lugar después de la administración de insulina, fijado de manera típica en 60 mg/dl

- El multiplicador MM se determina con un valor nuevo para cada etapa de iteración. Un valor inicial del multiplicador MM para la primera medición se ajustará habitualmente a 0,02. Para mediciones siguientes, el médico puede multiplicar el multiplicador por un "factor de agresividad" que define la dosis de insulina. Son valores típicos para este "factor de agresividad" 0,5 suave, 1 normal o variable de 0,5 a 2. Las etapas de iteración k, correspondientes al intervalo TM entre dos puntos de medición n, n+1 (ver figura 2), se fijarán inicialmente a 30 minutos. De acuerdo con el algoritmo "Glucommander", el multiplicador se ajustará para cada hora en 0,01 para alcanzar el nivel teórico de azúcar en sangre. En caso de que el resultado muestre un valor por debajo del nivel de azúcar en sangre teórico, tendrá lugar una disminución de 0,01; en caso de que el resultado muestre que se ha alcanzado o conservado el nivel teórico de azúcar en sangre, no tiene lugar ninguna variación; en caso de que el resultado se encuentre por encima del nivel de azúcar en sangre teórico y, por lo tanto, el nivel de azúcar en sangre no se ha reducido aproximadamente 25%, tiene lugar un aumento de 0,01. Se pueden observar detalles del algoritmo "Glucommander" en especial en el apéndice 3 del artículo citado de Bode y otros.

- 45 El algoritmo "Glucommander" parte de la base de que las separaciones entre las etapas de iteración k deben ser mantenidas de manera exacta. Mientras ello es posible, el algoritmo de recomendación de dosificación, según la invención, funciona de acuerdo con el algoritmo "Glucommander", de manera que la recomendación de dosificación DS corresponde a la dosis de insulina IR de la fórmula anterior. Tal como se ha indicado anteriormente, no es siempre posible mantener las separaciones entre las etapas de iteración k de modo exacto, de forma dependiente del aparato o del usuario, es decir, existen ventanas de exclusión de medición EX. La presente invención facilita la solución indicada para este problema, dado que los puntos de tiempo de medición son desplazados fuera de la ventana de exclusión de mediciones EX (figura 2) o se desplazan los tiempos de exclusión de medición EX (figura 3). En las presentes implementaciones, a título de ejemplo del algoritmo de recomendación de dosificación, se actúa del modo siguiente:

- 55 En caso de que el siguiente punto de tiempo de medición sucesivo n+1 se encuentre dentro de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX, el siguiente punto de tiempo de medición se desplaza hacia delante (n+1)' o hacia atrás (n+1)", tal como se ha explicado anteriormente en base a la figura 2, y con más razón por el hecho de que el punto de tiempo de medición está separado en un intervalo de tiempo determinado, por ejemplo 5 minutos, del inicio o bien del final de la ventana de exclusión de tiempo EX.

- 60 En caso de que el desplazamiento del punto de tiempo de medición (n+1)' quede por debajo hacia delante en un intervalo de tiempo mínimo TM, por ejemplo menor de 15 minutos, la evaluación de riesgo del algoritmo de recomendación de dosificación interpreta este periodo de tiempo como demasiado corto para poder alcanzar en la



siguiente medición una determinación segura de la variación del nivel de azúcar en sangre del paciente. En este caso, el siguiente punto de tiempo de medición (n+1)'' será desplazado 5 minutos por detrás de la ventana de tiempo de exclusión de medición EX y se facilitará una información de aviso (AL) al médico.

5 Para la explicación de otra implementación adicional de la evaluación de riesgo se hará referencia a continuación nuevamente a la figura 4. Tal como se puede apreciar, la variación del azúcar en sangre (lineal) BG(DS) en el caso del desplazamiento del siguiente punto de tiempo de medición hacia atrás (n+1)'' conduciría a un valor por debajo del nivel de azúcar en sangre teórico BGS con la diferencia D''. Esto implica el peligro de hipoglucemia del paciente. Por esta razón, el algoritmo de recomendación de dosificación conduce, cuando se ha detectado una  
10 inminente deficiencia por defecto del nivel de azúcar en sangre teórico BGS, a un nuevo cálculo de una recomendación adaptada DS'' con consideración del intervalo de tiempo prolongado entre el punto de tiempo de medición n y el siguiente punto de tiempo de medición (n+1)'' . La recomendación adaptada DS'' de la administración de insulina puede ser calculada por interpolación lineal, que tiene como resultado el desarrollo lineal del nivel de azúcar en sangre BG(DS'').  
15

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la realización de una serie de mediciones de, como mínimo, un parámetro fisiológico, en particular, un valor de la sangre, tal como, por ejemplo, azúcar en la sangre, en muestras (S) tomadas de un paciente en puntos de tiempo de medición discretos (n) y para calcular una recomendación (DS) de dosificación de por lo menos una sustancia activa a administrar al paciente en el punto de tiempo siguiente de medición mediante un algoritmo de recomendación de dosificación que tiene en cuenta el, como mínimo, un parámetro fisiológico medido, por medio del cual se ajusta un parámetro fisiológico del paciente a un rango objetivo, caracterizado porque el siguiente punto de tiempo de medición (n+1, (n+1)', (n+1)'') es determinado en consideración de ventanas de tiempo de exclusión de medición (EX), en las que no es posible la medición debido al dispositivo de medición o al usuario, representando el siguiente punto de medición determinado (n+1, (n+1)', (n+1)'') una variable del algoritmo de recomendación de dosificación.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el algoritmo de recomendación de dosis incluye datos del paciente, tales como peso, hábitos de dieta, etc. en el cálculo de la recomendación (DS).
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el siguiente punto de tiempo de medición (n+1, (n+1)', (n+1)'') es determinado por adición de un intervalo de tiempo (TM) al último punto de tiempo de medición (n) y, si el punto de tiempo de medición (n+1) calculado de este modo se encuentra dentro de una ventana de tiempo de exclusión de medición (EX), se reprograma este punto de tiempo de medición ((n+1)', (n+1)'') fuera de la ventana de tiempo de exclusión de medición (EX).
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque la reprogramación del siguiente punto de tiempo de medición ((n+1)', (n+1)'') de la ventana de tiempo de exclusión de medición (EX) es llevada a cabo recalculando un valor de medición a esperar, en particular, por interpolación y una evaluación de riesgo de si el valor de medición a esperar es aceptable para el estado del paciente.
5. Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque la reprogramación del siguiente punto de tiempo de medición ((n+1)', (n+1)'') fuera de la ventana de tiempo de exclusión de medición (EX) es llevada a cabo con evaluación de riesgo de un intervalo de tiempo entre dos puntos de tiempo de medición, que es el máximo permisible para el estado del paciente.
6. Procedimiento, según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque, en el caso de un elevado riesgo no justificable, se facilita una información de alerta (AL), en la que opcionalmente el punto de medición es reprogramado antes de la ventana de tiempo de exclusión de medición.
7. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que la ventana de tiempo de exclusión de medición está determinada por acciones (CL1) del aparato de análisis, caracterizado porque el siguiente punto de tiempo de medición (n+1) es determinado añadiendo un intervalo de tiempo (TM) al último punto de tiempo de medición (n) y verificando si el siguiente punto de tiempo de medición resultante (n+1) se encuentra dentro de la ventana de tiempo de exclusión de medición y, en este caso, reprogramando la ventana de tiempo de exclusión de medición (EX) específica del dispositivo de medición fuera del siguiente punto de tiempo de medición (n+1).
8. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que la ventana de tiempo de exclusión de medición está determinada por acciones (US1) del usuario, caracterizado porque el siguiente punto de tiempo de medición (n+1) es determinado añadiendo un intervalo de tiempo (TM) al último punto de tiempo de medición (n) y verificando si el siguiente punto de tiempo de medición (n+1) que resulta del mismo se encuentra dentro de la ventana de tiempo de exclusión de medición y, en este caso, transmitir un mensaje (INF) al usuario pidiéndole que re programe el punto de tiempo para sus acciones (US1) y, de este modo, la ventana de tiempo de exclusión de medición específica del usuario (EX) fuera el siguiente punto de tiempo de medición (n+1).
9. Procedimiento, según la reivindicación 8, caracterizado porque el usuario reprograma la ventana de tiempo de exclusión de medición (EX) específica de usuario fuera del siguiente punto de tiempo de medición (n+1) y, opcionalmente, también reprograma subsiguientes ventanas de tiempo de exclusión de medición específicas de usuario.
10. Aparato (1) de análisis médico y de diagnóstico tal como, por ejemplo, un aparato de análisis de sangre, para registrar muestras (S) tomadas de un paciente en puntos discretos de tiempo, teniendo, como mínimo, un sensor de medición (3) para la medición de, como mínimo, un parámetro fisiológico, en particular, un valor de la sangre tal como, por ejemplo, azúcar en sangre, en las muestras, recibiendo una unidad de cálculo (4) las señales de medición (MS) procedentes del, como mínimo, un sensor de medición para procesar valores de medición del, como mínimo, un parámetro fisiológico a partir de las señales de medición, para calcular una recomendación (DS) de un dosificación de una sustancia activa a administrar a un paciente en el siguiente punto de medición, mediante un algoritmo de recomendación de dosificación que tiene en cuenta el, como mínimo, un parámetro fisiológico medido, en el que la unidad de cálculo (4) está adaptada para llevar a cabo el procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Aparato de análisis, según la reivindicación 10, caracterizado por un interfaz de salida (5), mediante el cual la unidad de cálculo (4) envía la recomendación de dosificación (DS), información de alerta (AL) y otras informaciones (INF) al usuario.

5

12. Aparato de análisis, según la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque la unidad de cálculo está adaptada para llevar a cabo el procedimiento en paralelo para una serie de pacientes.

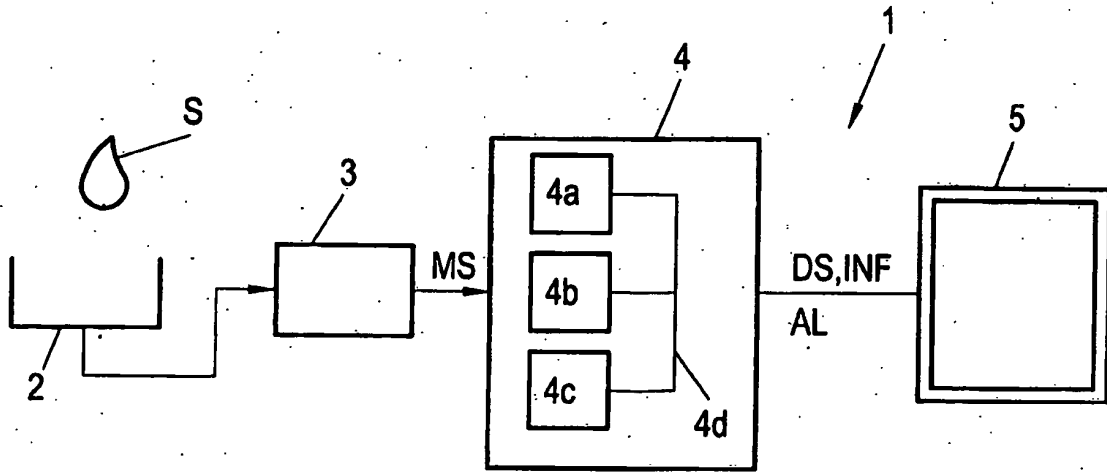


Fig. 1

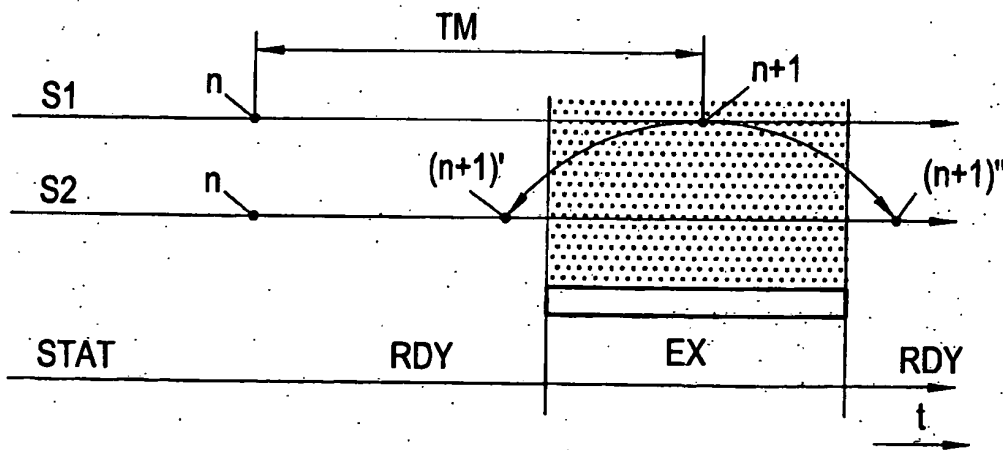


Fig. 2

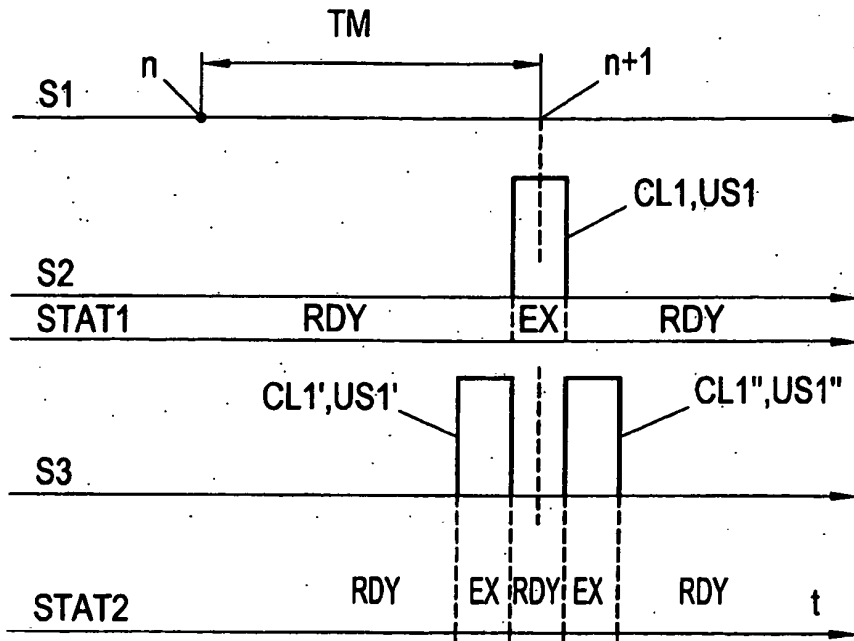


Fig. 3

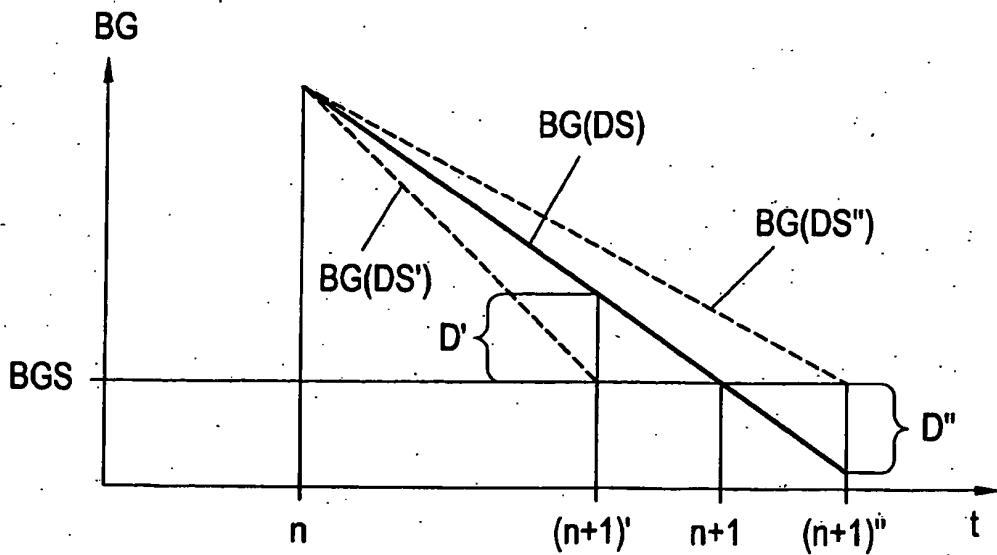


Fig. 4