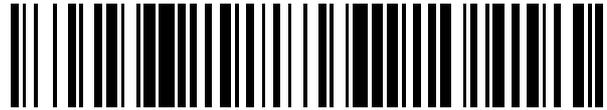


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 378**

51 Int. Cl.:

B01L 99/00 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2008 E 08845837 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2208075**

54 Título: **Detección automática de enfermedades infecciosas**

30 Prioridad:

29.10.2007 EP 07119462

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

06.06.2013

73 Titular/es:

**BIOCARTIS SA (100.0%)
Quartier Innovation EPFL-G
1015 Lausanne , CH**

72 Inventor/es:

**PIERIK, ANKE y
DIJKSMAN, JOHAN, F.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 406 378 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.

Detección automática de enfermedades infecciosas.

Campo de la invención.

5 La invención se refiere a la detección de enfermedades infecciosas, y en particular a un sistema para detección de enfermedades infecciosas, a un método de operación de un sistema, y a un producto de programa de computadora.

Antecedentes de la invención.

10 Los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) son generalmente muy vulnerables al desarrollo de sepsis. La sepsis es un causa principal de fallecimiento en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo, siendo de la máxima importancia detectarla lo más pronto posible. La causa de la sepsis puede estar relacionada con una diversidad de bacterias, virus, hongos u otros organismos diferentes. Cuanto mayor sea la precisión con que una causa de sepsis determinada pueda ser atacada por tratamiento con antibióticos específicos, tanto mayor probabilidad tiene el paciente de recuperarse o incluso de evitar el desarrollo de sepsis. En supuesto de que el origen de la sepsis no se conozca, tiene que prescribirse tratamiento con antibióticos de amplio espectro, causando posiblemente el desarrollo de resistencias o incluso la muerte del paciente si el antibiótico efectivo no estaba presente en el cóctel. Cuanto más rápidamente pueda detectarse el tipo específico de causa de la infección, tanto mejor podrá ajustarse el tratamiento de la infección para inhibir el crecimiento de o destruir los patógenos y evitar una reacción excesiva del sistema inmunitario del paciente.

20 La detección de la presencia de bacterias u otros microorganismos como hongos o virus requiere un largo tiempo en los laboratorios estándar, típicamente varios días. Durante el tiempo transcurrido entre la toma de la muestra de sangre y la diagnosis del agente infeccioso, el paciente puede recibir tratamiento costoso con antibióticos de amplio espectro. Adicionalmente, al transportar las muestras a lo largo de laboratorios y aparatos diferentes, puede producirse el cambio de muestras de distintos pacientes, conduciendo a resultados negativos falsos, y la muestra puede infectarse por cualquier medio, conduciendo a resultados positivos falsos.

25 Las soluciones existentes en la técnica anterior para proporcionar rápidamente una diagnosis exacta, por ejemplo como se da a conocer en la solicitud de patente publicada US 2007/0005256, proponen realizar correlaciones en tiempo real de datos recogidos por sensores biológicos. Se dan a conocer métodos de correlación. Sin embargo, en conexión con la sepsis de los pacientes individuales, son importantes al menos dos tipos de retardos temporales, a saber el retardo temporal relacionado con el análisis de la muestra biológica y el retardo temporal relacionado con la diagnosis.

30 Los autores de la presente invención han percibido que la manipulación mejorada de los muestras de sangre en conexión con la detección de enfermedades infecciosas podría ser ventajosa, y como consecuencia han ideado la presente invención.

Sumario de la invención.

35 La invención trata preferiblemente de mitigar, aliviar o eliminar una o más de las desventajas arriba mencionadas, aisladamente o en cualquier combinación. En particular, puede considerarse como un objeto de la presente invención proporcionar una vía mejorada de manipulación de las muestras de sangre en conexión con la detección de enfermedades infecciosas, que resuelve los problemas arriba mencionados, u otros problemas de la técnica anterior relacionados con enfermedades infecciosas.

40 Este objeto y varios otros objetos se obtienen en un primer aspecto de la invención proporcionando un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas, comprendiendo el sistema:

- una unidad de entrada para recibir una muestra de sangre;
- una unidad de lisis que separa el contenido de DNA de la muestra de sangre recibida a una muestra de separación;
- 45 - una unidad PCR para recibir la muestra de separación y multiplicar cierto número de secuencias génicas en la muestra de separación para proporcionar una muestra diana con moléculas diana;
- una unidad de muestra para recibir la muestra diana, y poner en contacto las secuencias génicas con un sustrato que tiene inmovilizadas sobre él moléculas sonda que se fijan específicamente a las moléculas diana;
- una unidad de detección para detectar la presencia de complejos de fijación resultantes en el sustrato a fin de determinar la presencia de las moléculas diana en la muestra de sangre;

50 en el cual se genera una señal de salida indicativa de la presencia de moléculas diana predefinidas.

Los autores de la invención han tenido la idea de que para proporcionar un sistema que sea capaz de disminuir los retardos temporales relacionados con la detección de una infección en una muestra de sangre, y relacionados particularmente con la detección de un riesgo de o desarrollo de sepsis, es necesario un sistema que aborde el retardo temporal relacionado con el análisis de la muestra de sangre.

5 Las realizaciones del primer aspecto son ventajosas para proporcionar un sistema que facilite una simplificación del proceso de detección, haciendo posible con ello proporcionar un sistema que sea capaz de analizar en tiempo real una muestra de sangre. A este respecto, es importante proporcionar un sistema que evite o minimice cualquier retardo entre la obtención de una muestra de sangre y el comienzo del análisis. El sistema de la presente invención permite a la vez el contacto directo con un flujo de sangre por conexión a la unidad de entrada, es decir la detección
10 en línea, v.g. por medio de conexión directa a un catéter, y la entrada directa a la unidad de entrada de una muestra de sangre ya obtenida, es decir la detección en la línea. En cualquier caso, el retardo temporal entre la obtención de la sangre del paciente y el comienzo del análisis es muy pequeño o incluso sustancialmente inexistente. Además, al mantener corto el recorrido entre la toma de muestra de la sangre y los sistemas de análisis, la posibilidad de cambio de una muestra de sangre puede evitarse o al menos mantenerse muy pequeña.

15 Por otra parte, las realizaciones del primer aspecto son ventajosas para proporcionar una unidad completa que es capaz de detectar la presencia de un DNA patógeno específico en una muestra de sangre. La unidad puede proporcionarse con un tamaño tal que el sistema entero puede localizarse en una sala hospitalaria, o incluso ser transportado por el paciente. Con ello puede evitarse el envío de muestras al laboratorio para los ensayos.

20 El sistema es ventajoso en el sentido de que se hace posible la monitorización en tiempo real de pacientes gravemente enfermos propensos a sepsis. Por la monitorización continua pueden seguirse directamente la información directa relacionada con el curso de la enfermedad y el efecto y la eficacia de una medicación prescrita.

25 En el contexto de la presente invención, el tiempo real tiene que definirse en relación con el tiempo de reacción de un cuerpo humano a las infecciones y los tratamientos contra ellas. La constante de tiempo del sistema inmunitario es del orden de magnitud de horas, por lo que una medida dentro del intervalo de 5 a 30 minutos, o incluso un intervalo más largo, tal como hasta una hora, puede considerarse tiempo real.

En una realización ventajosa, esta puede comprender además o estar conectado con un sistema de respaldo de decisiones. Un sistema de respaldo de decisiones puede aconsejar al doctor o el clínico basándose en conocimiento existente, así como proporcionar una predicción del curso de la enfermedad. Con ello se reduce el retardo temporal implicado en la obtención de una diagnosis.

30 En una realización ventajosa, el sistema de respaldo de decisiones recibe adicionalmente una señal indicativa de información fisiológica, tal como una señal dentro del grupo de: una señal indicativa de la temperatura, una señal indicativa de la presión sanguínea, una señal indicativa de la frecuencia cardíaca, u otras señales relevantes. Al proporcionar también datos fisiológicos al sistema de respaldo de decisiones, puede obtenerse una representación amplia del curso de la enfermedad.

35 En una realización ventajosa, el sistema de respaldo de decisiones emite una señal, basada en las entradas recibidas, a una unidad de administración de medicamentos. Al menos en algunas situaciones, el sistema de respaldo de decisiones puede ser capaz de tomar una decisión tan precisa, que pueda utilizarse para administración de medicamentos. Por ejemplo, si se detecta una indicación clara de una infección, puede administrarse inmediatamente el medicamento apropiado. Con ello puede lograrse una adaptación rápida y automática de la
40 medicación.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método de operación de un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas, comprendiendo el método:

- recibir una muestra de sangre;
- separar por lisis el contenido de DNA de la muestra de sangre recibida para proporcionar una muestra de
45 separación;
- multiplicar por PCR cierto número de secuencias génicas en la muestra de separación para proporcionar una muestra diana con moléculas diana;
- poner en contacto la muestra diana con un sustrato que tiene inmovilizadas sobre él moléculas sonda que se fijan específicamente a las moléculas diana;
- 50 - detectar la presencia de complejos de fijación resultantes en el sustrato para determinar la presencia de las moléculas diana en la muestra de sangre;
- y generar una señal indicativa de la presencia de moléculas diana.

El método del tercer aspecto puede operar un sistema de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto, la presente edición se refiere a un producto de programa de computadora que tiene una serie de instrucciones, cuando se encuentra en uso en una computadora, para hacer que un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas ejecute el método del segundo aspecto, o sea implementado en una computadora de uso general o específico para operar el sistema de acuerdo con el primer aspecto.

- 5 En general, los diversos aspectos de la invención pueden combinarse y acoplarse de cualquier forma posible dentro del alcance de la invención. Estos y otros aspectos, características y/o ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de y se esclarecerán con referencia a las realizaciones descritas más adelante en esta memoria.

Breve descripción de los dibujos.

10 Las realizaciones de la invención se describirán, únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos, en los cuales

Fig. 1 ilustra esquemáticamente una realización ilustrativa de un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas;

Fig. 2 ilustra un ejemplo de un patrón de puntos impreso sobre un sustrato poroso; y

15 Fig. 3 ilustra un diagrama de flujo de una realización ilustrativa de un método de operación de un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas.

Descripción detallada de las realizaciones.

Fig. 1 ilustra esquemáticamente un ejemplo de realización de un sistema 1 para detección automática de enfermedades infecciosas. La detección se realiza por detección en tiempo real de DNA patógeno de bacterias, virus, hongos u otros organismos implicados en el desarrollo de sepsis en un paciente.

20 En el sistema, se proporciona una muestra de sangre a una unidad de entrada 2. La muestra de sangre puede proporcionarse desde un catéter 14. En una realización ilustrativa, el catéter está insertado en un paciente sometido a investigación. Sin embargo, debe entenderse que la operación del sistema no está condicionada por la colocación del catéter en un paciente. La muestra de sangre puede proporcionarse al sistema de cualquier modo, con inclusión, pero sin carácter limitante, de la provisión de muestras de sangre posteriores a la extracción.

25 En una realización ilustrativa, se introducen alrededor de 250 µl (microlitros) de sangre cada hora en el sistema para el análisis. La sangre puede proporcionarse en flujo continuo, posiblemente en conexión con unidades volumétricas proporcionadas a intervalos de tiempo predeterminados, tales como 125 µl cada media hora, 75 µl cada 15 minutos, u otros ritmos volumétricos adecuados. En una realización, puede proporcionarse un flujo continuo de sangre proporcionando bloques volumétricos de sangre, separados por un fluido tampón, tal como una solución de fosfato 30 150 mM en agua o una mezcla de agua y etilenglicol o solución de Ringer lactada. De este modo puede aumentarse el caudal de sangre. El flujo de sangre puede pasar a través de una unidad de bombeo que mantiene el flujo a lo largo de todo instrumento.

35 La muestra de sangre se proporciona a una unidad de lisis 3. La muestra de sangre contiene una diversidad de células tales como glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y posiblemente bacterias, hongos y/o virus. En una realización ilustrativa, primeramente se desintegran los glóbulos rojos, seguidos por una desintegración de las células que contienen DNA. En diferentes realizaciones, pueden aplicarse tipos de lisis diferentes, sea aisladamente o en cualesquiera combinaciones. Para las células que pueden disgregarse fácilmente, se puede utilizar un método moderado basado en ósmosis, en el que la fuerza iónica del medio es reducida, dando como resultado hinchamiento y estallido de las células. En otros métodos, se utilizan perlas de vidrio o cerámicas con un nivel alto de agitación, 40 pudiendo aplicarse también diferentes tipos de agitación mecánica. En tales métodos, el medio acuoso a granel se somete a fuerzas de cizalladura que rompen literalmente las células. En otros métodos adicionales, puede aplicarse lisis celular basada en detergentes. El detergente específico utilizado para la lisis celular se selecciona dependiendo del tipo de célula. Ejemplos de detergentes no iónicos incluyen, pero sin carácter limitante: tampón de lisis CHAPS, un detergente de ion dipolar y el tampón de lisis de la serie Tritón X y SDS. Además de la elección de detergente, un 45 tampón apropiado, el pH, la fuerza iónica y la temperatura, pueden seleccionarse o ajustarse también adecuadamente de acuerdo con el tipo de célula. Puede suministrarse un reactivo específico desde un depósito fluido de lisina 15 y exponerse a la muestra de sangre por microdosificación.

50 Después de la lisis, el DNA separado puede retirarse de la solución de lisis, v.g. por centrifugación o filtración. Además, el contenido de DNA puede lavarse a continuación de la lisis. Cualesquiera productos residuales resultantes del proceso de lisis pueden recogerse en un recipiente de desechos 5 por medio de un sistema fluido 4. La solución resultante que contiene el contenido de DNA separado se conoce como la muestra de separación. Puede añadirse un fluido tampón a la muestra de separación a fin de aumentar el volumen de la muestra para mantener el ritmo de flujo.

55 La muestra de separación se proporciona a una unidad PCR 6 para multiplicar cierto número de secuencias génicas a fin de proporcionar una muestra diana con moléculas diana.

En la unidad PCR la muestra de separación se expone a la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). La PCR es una técnica para amplificar exponencialmente, in vitro, una pequeña cantidad de una secuencia de nucleótidos específica, en este caso en términos de las secuencias génicas separadas del DNA patógeno. En la PCR, los cebadores oligonucleotídicos se hibridan a las cadenas de interés en el DNA patógeno diana. Los cebadores se hibridan a una temperatura que se ve afectada por su secuencia, concentración, longitud y ambiente iónico. Por selección del cebador correcto y un perfil de temperatura predefinido durante cierto número de ciclos, y otros parámetros, las cadenas específicas de las moléculas de DNA seleccionadas se multiplican, es decir se multiplican las secuencias génicas del DNA patógeno a investigar. Los fluidos necesarios para la PCR están contenidos en un depósito 7. El proceso PCR da como resultado una muestra diana. Las secuencias génicas multiplicadas se conocen como moléculas diana.

En una realización ilustrativa, las moléculas diana están provistas de fluoróforos, v.g. tintes Alexa Fluor y tintes Cy. Los fluoróforos pueden proporcionarse por aplicación de cebadores que contienen un fluoróforo. Una vez más, cualesquiera fluidos de desecho pueden suministrarse al depósito 4, 5.

En algunas realizaciones, la unidad PCR puede hacerse funcionar de acuerdo con un proceso PCR insaturado o un proceso PCR saturado. Un proceso PCR saturado puede realizarse de acuerdo con una PCR de punto final estándar. Sin embargo, esta técnica no es totalmente cuantitativa dado que opera hasta saturación. Como alternativa, puede realizarse un proceso PCR insaturado, en el que se realizan un número menor de ciclos PCR. Como ejemplo de un proceso PCR insaturado puede aplicarse la PCR cuantitativa en tiempo real.

La muestra diana se proporciona a una unidad de muestra 8. En la unidad de muestra, la muestra diana se pone en contacto con un sustrato. Sobre el sustrato están inmovilizadas moléculas sonda. Las moléculas sonda se seleccionan como moléculas que se fijan o se hibridan específicamente a las moléculas diana. En una realización ilustrativa, el contacto se proporciona dejando pasar la muestra diana fluida a través de un sustrato en la forma de una membrana porosa. Para aumentar la eficiencia de captura de las moléculas diana, y aumentar con ello la eficiencia de la detección, la muestra diana puede reciclarse para multiplicar los pasos de las moléculas diana a través del sustrato.

En una realización ilustrativa, el sustrato o membrana puede encontrarse en la forma de una microrred. Puede proporcionarse una microrred en la que están provistos cada punto o grupo de puntos que se fijan específicamente a moléculas diana específicas. Es decir, que se fijan específicamente a cadenas específicas de DNA. Las microrredes pueden estar montadas en una tira 10 que transporta automáticamente una nueva red al instrumento cuando es necesario. Esto puede ocurrir después de un tiempo fijado, después de la detección de un punto o puntos más intensos en la microrred, o después que se ha detectado saturación en uno o más puntos.

En conexión con el contacto o posiblemente como continuación del contacto, pueden realizarse pasos de lavado a fin de eliminar o diluir las moléculas diana no fijadas.

A lo largo del tiempo se acumularán complejos de fijación con moléculas diana específicas en localizaciones específicas del sustrato. Tales complejos de fijación son representativos del DNA patógeno específico en la muestra de sangre. A partir de su localización, puede deducirse el tipo del DNA patógeno.

La presencia de los complejos de fijación puede detectarse en una unidad de detección 9. La unidad de detección puede operar sobre el sustrato en la unidad de muestra 8, o el sustrato puede transferirse a una localización de detección.

En una realización ilustrativa, la presencia de las moléculas diana se testa por detección de la luminiscencia que emana de la diana. El sustrato puede iluminarse por radiación que tenga características seleccionadas de acuerdo con los fluoróforos utilizados. Dado que las cadenas de DNA están provistas de fluoróforos, los puntos con las cadenas de DNA capturadas se iluminarán. Puede utilizarse una cámara CCD u otro detector óptico para registrar un patrón de puntos. FIG. 2 proporciona un ejemplo de patrones de puntos obtenido por una cámara CCD. Fig. 2 se expone con mayor detalle más adelante.

En una realización ilustrativa, la presencia de la molécula diana se detecta por detección de cambios en la luminiscencia de la diana. Por la detección de los cambios, en lugar de los niveles de intensidad absolutos, puede tolerarse una mayor luminiscencia de fondo. Además, puede evitarse cualquier determinación del nivel absoluto de la luminiscencia de fondo, o como mínimo determinarse menos estrictamente. La detección de los cambios en la luminiscencia de la diana puede correlacionarse con la cantidad de DNA patógeno en la sangre del paciente. La detección de un aumento (o disminución) y el ritmo de aumento (o ritmo de disminución) pueden correlacionarse con una enfermedad específica y posiblemente incluso con la evolución de la enfermedad.

En una realización ilustrativa, puede generarse una señal de salida que es indicativa de la presencia de moléculas diana predefinidas. La señal de salida puede ser una señal representativa del patrón de puntos obtenido. La señal de salida puede enviarse a una unidad de computación 11 para evaluación. En una realización, la evaluación proporciona una salida al usuario, es decir el personal clínico que tiene a su cargo el paciente del DNA bacteriano detectado.

En una realización ilustrativa, el sistema comprende o está conectado a un sistema de respaldo de decisiones, implementado posiblemente en la unidad de computación 11. La unidad de computación 11 y el sistema de detección 1 se ilustran como dos unidades separadas; sin embargo, se comprenderá que los mismos pueden formar parte de un solo sistema.

- 5 El sistema de respaldo de decisiones puede proveerse también con señales de entrada de medidas fisiológicas 12. El sistema de respaldo de decisiones puede estar provisto así de una entrada procedente de la detección del DNA patógeno, es decir los espectros de DNA. Los espectros de DNA pueden ser de resolución temporal. Además, el sistema de respaldo de decisiones puede estar provisto de señales de entrada de medidas fisiológicas. Basándose en dichas entradas, el sistema de respaldo de decisiones puede proporcionar una salida que respalda a un doctor en la tarea de obtención de una diagnosis. Adicionalmente, el sistema de respaldo de decisiones puede predecir o estimar el curso de la enfermedad y proporcionar realimentación o líneas orientativas acerca del modo de proseguir con el tratamiento.

- 15 El sistema puede estar conectado además a una unidad de administración de medicamentos 13, tal como un sistema electrónico de goteo, un sistema de suministro transdérmico de fármacos, un sistema implantable de suministro de fármacos o una píldora electrónica para suministro controlado de fármacos. En una realización ilustrativa, el sistema de respaldo de decisiones emite una señal, basada en las entradas recibidas, a la unidad de administración de medicamentos. En el supuesto de que se utilice un dispositivo implantable o tragable para la administración de la medicación, con objeto de hacerlo adaptable, puede utilizarse un enlace inalámbrico para la comunicación entre el sistema de detección y los dispositivos situados en el interior del cuerpo. La señal de salida del sistema de respaldo de decisiones a la unidad de administración de medicamentos puede estar basada en una decisión del sistema de respaldo de decisiones, o una decisión tomada por un clínico, o en una combinación de ellas.

- 25 En realizaciones de la presente invención, están implicados retardos temporales en conexión con los diversos aspectos entre la extracción de la sangre y la detección del DNA patógeno. Para acortar los retardos temporales implicados, la dimensión global del dispositivo puede ser pequeña. Por ejemplo, la dimensión global del conducto de fluido entre la unidad de entrada y la unidad de detección, es inferior a 50 cm, o incluso menor, tal como 25 cm. Además, a fin de aumentar el flujo del fluido, puede utilizarse un sistema Microfluidic para el transporte del fluido a través del dispositivo. Por ejemplo, el área de la sección transversal de los canales de flujo puede ser inferior a 0,5 mm² o menor aún, tal como 0,1 mm². Para aumentar adicionalmente el flujo de fluido, pueden aplicarse fluidos tampón adecuados. Por aplicación de fluidos tampón pueden alcanzarse caudales de flujo tan elevados como 5×10^{-4} m/s o incluso mayores. El dispositivo puede comprender, aunque no se ilustra explícitamente, una o más unidades de bomba o un sistema de bombas, con inclusión de cierto número de válvulas, para asegurar el flujo de los fluidos a través del sistema.

- 35 Una ventaja adicional de un dispositivo pequeño es que el mismo puede estar localizado cerca del paciente. Incluso el propio paciente puede llevar el dispositivo.

- 40 Fig. 2 ilustra un ejemplo de un patrón de puntos impreso sobre un sustrato poroso 20. En este caso, el mismo se encuentra en forma de una membrana montada sobre una estructura de soporte. La membrana tiene un diámetro aproximado de 2,4 mm y está cubierta con un patrón de 392 puntos de captura diferentes. Cada uno de los puntos necesita un volumen de aproximadamente 0,1 nl (nanolitro). El diámetro de los puntos es aproximadamente 50 μm (micrómetros), y los puntos están localizados en un patrón hexagonal con un paso de 100 μm. Debe entenderse que Fig. 2 proporciona simplemente un ejemplo de sustrato, que depende de la configuración de impresión, pudiendo utilizarse cualquier sustrato adecuado.

Fig. 3 ilustra un diagrama de flujo de una realización ilustrativa de un método de operación de un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas. El método comprende los pasos:

- 45 30: recepción de una muestra de sangre,
- 31: separación por lisis del contenido de DNA de la muestra de sangre recibida para proporcionar una muestra de separación. La muestra de separación se envía a una unidad PCR, mientras que la parte restante puede dejarse, 32, en un recipiente de desechos;
- 50 33: multiplicación por PCR de cierto número de secuencias génicas en la muestra de separación para proporcionar una muestra diana con moléculas diana, pudiendo dejarse cualquier exceso o fluidos de desecho en el recipiente de desechos 32;
- 34: puesta en contacto la muestra diana con un sustrato que tiene inmovilizadas sobre él moléculas sonda que se fijan específicamente a las moléculas diana, pudiendo dejarse cualquier exceso o fluidos de desecho procedentes del contacto en el recipiente de desechos 32;
- 55 35: detección de la presencia de los complejos de fijación resultantes sobre el sustrato para determinar la presencia de las moléculas diana en la muestra de sangre;

36: generación de una señal indicativa de la presencia de moléculas diana.

El método puede implementarse por ejemplo en una computadora de control, que controla el sistema como se expone en conexión con FIG. 1, de tal modo que puede proporcionarse un sistema automático.

5 Aunque la presente invención se ha descrito en conexión con las realizaciones especificadas, la misma no debe considerarse limitada a la forma específica expuesta en esta memoria. Por el contrario, el alcance de la presente invención está limitado únicamente por las reivindicaciones que se acompañan. En las reivindicaciones, el término "que comprende" no excluye la presencia de otros elementos o pasos. Adicionalmente, aunque pueden incluirse características individuales en las diferentes reivindicaciones, éstas pueden combinarse posiblemente de modo ventajoso, y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea factible y/o ventajosa. Adicionalmente, las referencias singulares no excluyen una pluralidad. Así, las referencias a 10 "un(a)", "primero(a)", "segundo(a)", etc. no excluyen una pluralidad. Además, los signos de referencia en las reivindicaciones no deben interpretarse como limitantes del alcance.

REIVINDICACIONES.

1. Un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas, comprendiendo el sistema:
- una unidad de entrada (2) para recepción de la muestra de sangre;
 - una unidad de lisis (3) que separa el contenido de DNA de la muestra de sangre recibida a una muestra de separación;
 - una unidad PCR (6) para recibir la muestra de separación y multiplicar cierto número de secuencias génicas en la muestra de separación para proporcionar una muestra diana con moléculas diana;
 - una unidad de muestra (8) para recibir la muestra diana, y poner en contacto las secuencias génicas con un sustrato (20) que tiene inmovilizadas sobre él moléculas sonda que se fijan específicamente a las moléculas diana.
- 10 - una unidad de detección (9) para detectar la presencia de complejos de fijación resultantes en el sustrato a fin de determinar la presencia de las moléculas diana en la muestra de sangre;
- en el cual se genera una señal de salida indicativa de la presencia de moléculas diana.
2. El sistema según la reivindicación 1, en donde la unidad de entrada está conectada a un catéter (14) para recibir la muestra de sangre.
- 15 3. El sistema según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente o está conectado a un sistema de respaldo de decisiones, en donde la señal de salida se introduce en el sistema de respaldo de decisiones.
4. El sistema según la reivindicación 3, en el que, además de la señal de salida, se introduce también en el sistema de respaldo de decisiones una señal indicativa de información fisiológica.
- 20 5. El sistema según la reivindicación 3, en el que el sistema de respaldo de decisiones emite una señal, basada en las entradas recibidas, a una unidad de administración de medicamentos (13).
6. El sistema según la reivindicación 1, en el que la unidad de entrada proporciona un flujo continuo de la muestra de sangre a la unidad de lisis o proporciona un volumen predefinido de sangre a intervalos de tiempo predefinidos.
- 25 7. El sistema según la reivindicación 1, en el que la unidad PCR se hace operar de acuerdo con un proceso PCR insaturado o un proceso PCR saturado.
8. El sistema según la reivindicación 1, en el que las moléculas diana están provistas de fluoróforos.
9. El sistema según la reivindicación 8, en el que la presencia de las moléculas diana se detecta por detección de luminiscencia de la diana.
- 30 10. El sistema según la reivindicación 9, en el que la presencia de la molécula diana se detecta por detección de cambios en la luminiscencia de la diana.
11. El sistema según la reivindicación 1, en el que el número de secuencias génicas es un número de secuencias génicas de DNA de bacterias, DNA de hongos o DNA viral predefinido.
12. Un método de operación de un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas, comprendiendo el método:
- 35 - recibir (30) una muestra de sangre;
- separar por lisis (31) el contenido de DNA de la muestra de sangre recibida para proporcionar una muestra de separación;
 - multiplicar por PCR (33) cierto número de secuencias génicas en la muestra de separación para proporcionar una muestra diana con moléculas diana;
- 40 - poner en contacto (34) la muestra diana con un sustrato que tiene inmovilizadas sobre él moléculas sonda que se fijan específicamente a las moléculas diana.
- detectar (35) la presencia de complejos de fijación resultantes en el sustrato para determinar la presencia de las moléculas diana en la muestra de sangre;
 - y generar (36) una señal indicativa de la presencia de moléculas diana.

13. Un producto de programa de computadora que tiene una serie de instrucciones, cuando se encuentra el uso en una computadora, para hacer que un sistema para detección automática de enfermedades infecciosas realice los pasos de la reivindicación 12.

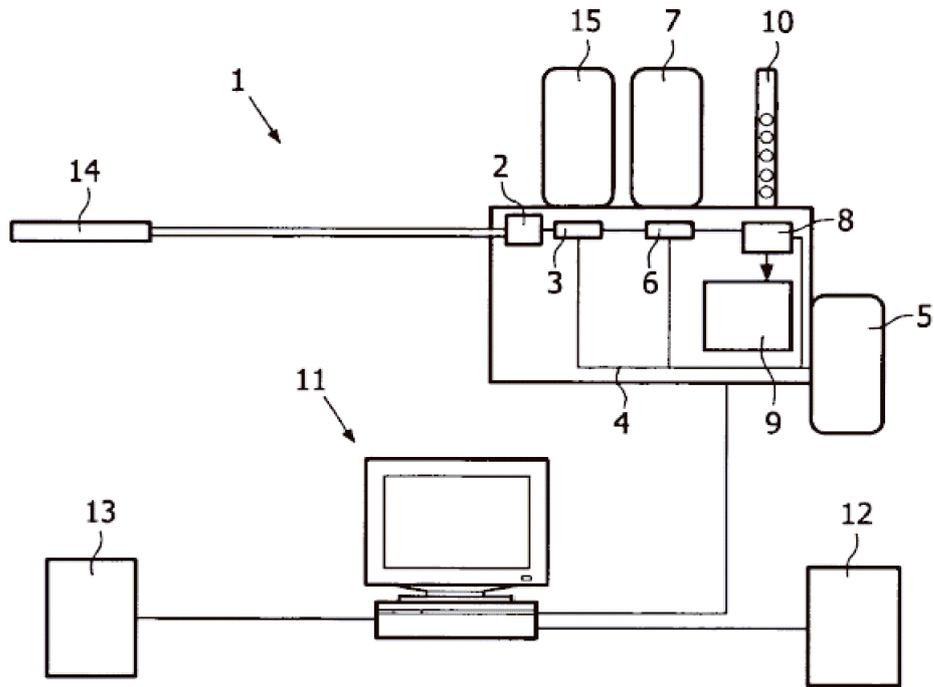


FIG. 1

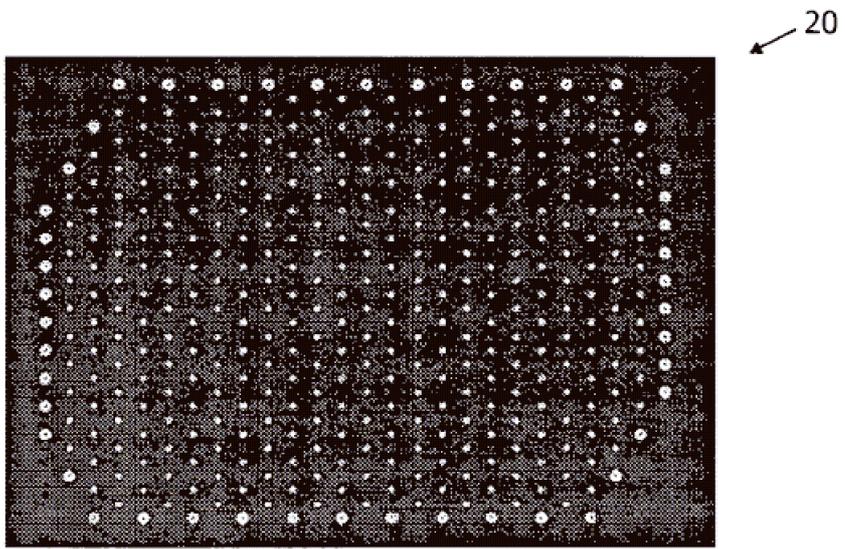


FIG. 2

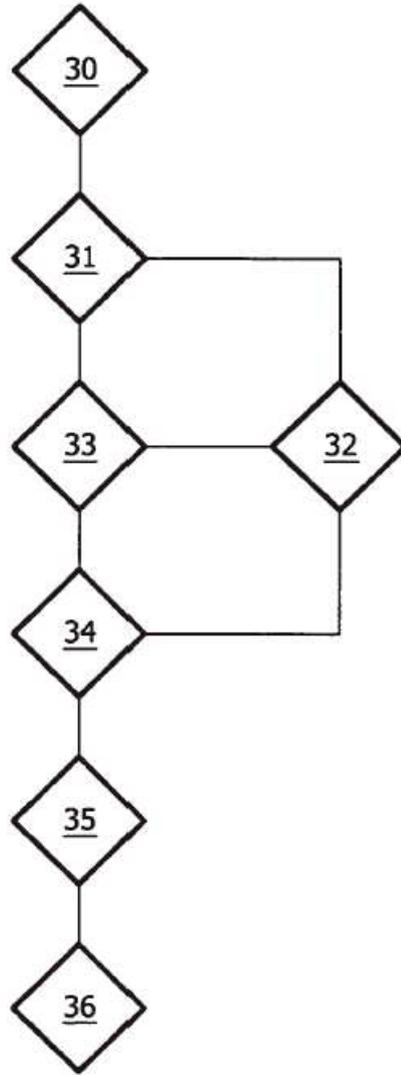


FIG. 3