

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 515**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2010 PCT/GB2010/051061**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10150028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2010 E 10737376 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2446386**

54 Título: **Aparato analizador y utilización del mismo para la EPOC**

30 Prioridad:

25.06.2009 GB 0911007

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

06.06.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY HOSPITALS OF NORTH MIDLANDS
NATIONAL HEALTH SERVICE TRUST (100.0%)
Newcastle Road
Stoke-on-Trent ST4 6QG, GB**

72 Inventor/es:

SPITERI, MONICA SILVERSTONE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 671 515 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

Aparato analizador y utilización del mismo para la EPOC.

La presente invención se refiere a un aparato y a la utilización del mismo en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los biomarcadores cuya regulación se perturba en pacientes con enfermedad pulmonar se han utilizado para diagnosticar y ayudar al tratamiento de enfermedades pulmonares como la EPOC. Los biomarcadores típicos comprenden analitos proteicos, recogidos del esputo del paciente y analizados con conjuntos de reactivos. Dichos analitos también existen en suero, muestras bronquiales y saliva y se pueden analizar de otras maneras, por ejemplo, utilizando inmunoensayos o micromatrices. Sin embargo, existe una correlación poco conocida entre los niveles de biomarcadores típicos y el bienestar cotidiano de pacientes con enfermedad pulmonar o susceptibles a ella.

El documento WO 2005/087091 describe un método para visualizar datos médicos, particularmente datos representativos del estado de pacientes que padecen afecciones médicas crónicas tales como el asma, la diabetes o la hipertensión. La pantalla consta de dos elementos gráficos, uno de los cuales indica el valor actual de un parámetro indicativo del estado del paciente, que se muestra frente a otro elemento gráfico que representa un modelo de normalidad para ese paciente. El elemento gráfico que indica el estado actual puede ser, por ejemplo, una aguja, contra una escala que se construye de acuerdo con el modelo de normalidad específico del paciente. Esto es particularmente ventajoso en el caso de pantallas que tienen un área de visualización pequeña, tales como los teléfonos móviles y las PDA. Se describen otras formas de visualización, tales como histogramas con la pantalla que se codifica por color y se autoescala de forma dinámica, o pantallas que incluyen límites que pueden variar. También se describe otra forma de visualización que ilustra las administraciones de un agente farmacológico y las mediciones correspondientes del estado del paciente, con un enlace visual tal como la codificación por color que une la administración con la medición de la condición correspondiente. Por ejemplo, varios días de dosis de administración de insulina se pueden mostrar junto con varios días de mediciones de glucosa en sangre, con las administraciones codificadas por color para la medición de glucosa en sangre correspondiente, para ayudar al paciente a determinar si la administración de insulina controla de forma estable su estado.

El documento WO 2008/120011 describe un método para determinar el estado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de un humano. El método comprende (a) realizar un análisis espectral de una muestra de esputo recogida de dicho humano; (b) comparar los espectros producidos por dicho análisis en (a) con una referencia; y (c) determinar el estado de la EPOC en dicho humano en base a cualquier variación determinada en (b). El análisis espectral se puede realizar mediante análisis FTIR (Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier).

En un primer aspecto, se proporciona un aparato según se presenta en la reivindicación 1 adjunta.

Convenientemente, la unidad de detección de biomarcadores se dispone para recibir una muestra que comprende uno o más de: sangre, suero, esputo, aliento y saliva. Convenientemente, la unidad de detección de biomarcadores comprende una unidad de laboratorio en chip.

Convenientemente, la unidad de memoria se dispone de manera que: la información del paciente almacenada en la misma se asocia con datos de tiempo relacionados con el momento en que se recibe la información del paciente o se almacena la información del paciente; varios estados patológicos determinados se almacenan con datos de tiempo relacionados con el momento en el que se realizó cada determinación; y la información de los biomarcadores almacenada en la misma se asocia con datos de tiempo relacionados con el momento en que se recibe la muestra, se genera la información de los biomarcadores o se almacena la información de los biomarcadores.

Convenientemente, la unidad de procesamiento se dispone para operar sobre una secuencia de información de los biomarcadores y más de un estado patológico previamente determinado almacenado en la unidad de memoria.

Convenientemente, la unidad de procesamiento se dispone para operar para determinar un estado patológico pulmonar para el paciente con referencia a un estado patológico determinado inicialmente, evaluado dicho estado patológico inicialmente determinado con referencia a la historia demográfica general y el estado patológico introducido en la unidad de entrada del paciente; y la historia demográfica general comprende uno o más de: (i) información sobre el hábito de fumar, tal como nunca fumó, fumador actual y exfumador; (ii) información de falta de respiración, tal como en reposo y solo en sobreesfuerzo; (iii) grado de escala de disnea MRC; (iv) índice de masa corporal; (v) enfermedad respiratoria presente, tal como tuberculosis, bronquiectasia y enfermedad respiratoria de la infancia; (vi) otras afecciones médicas presentes, tales como: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina, diabetes e hipertensión (vii) los medicamentos respiratorios tomados y los medios de administración, tales como agonista B2, anticolinérgicos, esteroides y teofilinas, administrados por inhalación, nebulizador u oralmente; y (viii) número de episodios de recrudescimiento de EPOC en los últimos 12 meses.

Convenientemente, la unidad de salida se dispone para proporcionar un resultado indicativo de la acción clínica adicional a tomar en respuesta a la determinación realizada por la unidad de procesamiento.

Convenientemente, los patrones personales acumulados a lo largo del tiempo en la unidad de memoria establecen unas condiciones iniciales para la información del paciente y biomarcadores para un paciente; y la unidad de procesamiento se dispone para considerar los cambios de magnitud acumulados en la información del paciente y biomarcadores como porcentajes de las condiciones iniciales, su velocidad de alteración y su velocidad de alteración relativa entre sí para determinar un estado patológico.

En un segundo aspecto, se describe la utilización del aparato del primer aspecto para controlar el estado de la EPOC.

Para una mejor comprensión de la invención, y de acuerdo con mostrar cómo se pueden llevar a efecto las formas de realización de la misma, ahora se hará referencia, a modo de ejemplo, a los dibujos esquemáticos adjuntos en los que:

La Figura 1 muestra una vista esquemática de un aparato dispuesto para proporcionar un resultado indicativo del estado patológico de la EPOC, de acuerdo con una forma de realización de ejemplo de la presente invención;

Las Figuras 2-4 muestran una captura de pantalla de ejemplo que ilustran los tipos de información del paciente recopilados en un aparato de acuerdo con una forma de realización de ejemplo de la presente invención;

La Figura 5 muestra una captura de pantalla de ejemplo que ilustra los tipos de indicaciones de estado que puede proporcionar un aparato;

La Figura 6 muestra una captura de pantalla de ejemplo que ilustra un gráfico histórico de indicaciones de estado generadas a lo largo del tiempo presentada en un aparato;

La Figura 7 muestra una captura de pantalla de ejemplo que ilustra la valoración detallada relacionada con la información de los biomarcadores presentada en un aparato;

La Figura 8 muestra un modelo de alerta de acción que se puede utilizar para relacionar los cambios en el estado patológico con los cambios en los planes de tratamiento; y

La Figura 9 muestra un diagrama de flujo de ejemplo que ilustra las etapas de un método para generar un resultado indicativo del estado patológico pulmonar consistente con los aspectos de la descripción.

Las enfermedades del pulmón, como la EPOC, son enfermedades complejas con un espectro relativamente amplio de gravedad y comorbilidad. En la actualidad, el control patológico normalmente lo realiza un médico.

En el tratamiento de la EPOC generalmente es conveniente poder predecir los brotes en una etapa temprana y poder reconocer los cambios en el estado patológico a lo largo del tiempo para un paciente individual dentro de un programa de tratamiento. Un aparato para determinar el estado de la EPOC en cualquier momento dado y comparar el estado a medida que cambia a lo largo del tiempo a través de un análisis interactivo de la información derivada a partir de los eventos de salud relevantes para la enfermedad comunicados por el paciente y los marcadores biológicos idealmente en saliva se propone en las formas de realización de ejemplo de la presente invención. Además, las formas de realización de ejemplo se disponen para producir mensajes de valoración relevantes para el estado de la EPOC y los regímenes de tratamiento para un usuario y para un médico. Dichas formas de realización pueden mejorar convenientemente la precisión del diagnóstico. Además, el nivel de acción correctiva en el punto de atención se puede dirigir de forma conveniente de acuerdo con los cambios de estado así determinados y/o el conocimiento de la historia del estado de la EPOC para el paciente particular.

Para mejorar la utilidad de los eventos comunicados por el paciente, así como ayudar a distribuir correctamente los eventos comunicados por el paciente al proceso patológico de la EPOC, las formas de realización de ejemplo combinan la evaluación de la información recibida de un paciente con los eventos biológicos relacionados con la enfermedad que ocurren en dicho paciente, es decir, se utiliza la información de los biomarcadores junto con la información del paciente.

A medida que progresa la EPOC, la patogénesis de la EPOC probablemente sea una evolución de eventos inflamatorios y/o infecciosos locales y sistémicos que ocurren primero a nivel del tejido corporal antes de que se presenten cambios clínicos y funcionales visibles. Para capturar la información sobre estos eventos en un entorno cercano al paciente, el aparato de acuerdo con las formas de realización de ejemplo incorpora sistemas miniaturizados tales como una plataforma de ensayo multianálisis (por ejemplo, un laboratorio en chip dispuesto para la medida de un grupo de biomarcadores relevantes para la EPOC). El aparato se dispone para una autoevaluación no invasiva de fluidos biológicos fácilmente accesibles tales como la saliva o el esputo. El grupo de biomarcadores elegidos puede incluir convenientemente aquellos relevantes para la patogénesis de la enfermedad, que se pueden medir en saliva o esputo, que reflejan las fluctuaciones tempranas en el estado patológico, y son preferiblemente, pero no necesariamente, discriminatorios de una condición particular, por ejemplo, la EPOC.

La Figura 1 muestra una vista esquemática de un aparato 1 dispuesto para proporcionar un resultado indicativo del estado patológico pulmonar, de acuerdo con una primera realización de ejemplo de la presente invención. El aparato

de la Figura 1 comprende una unidad de detección de biomarcadores 10; una unidad de entrada de información del paciente 20; una unidad de memoria 30; una unidad de procesamiento 40; y una unidad de salida 50.

5 La unidad de detección de biomarcadores 10 se dispone para recibir una muestra de saliva de un paciente, para detectar los biomarcadores en la muestra y para generar la información de los biomarcadores en respuesta a uno o más biomarcadores detectados. En esta forma de realización de ejemplo, la unidad de detección de biomarcadores 10 se dispone para detectar la proteína C-reactiva, la elastasa de los neutrófilos, el IL-8, la mieloperoxidasa y la procalcitonina. Sin embargo, se pueden incluir otros biomarcadores adecuados o algunos de esta lista ser sustituidos por otros o no ser detectados.

10 La unidad de entrada de información del paciente 20 se dispone para recibir la información del paciente introducida en la misma, tal como por un paciente. La unidad de entrada de información del paciente 20 comprende una pantalla de visualización táctil y un teclado u otro dispositivo de entrada adecuado. La información del paciente comprende convenientemente una o más valoraciones de salud autoinformadas relacionadas con: la actividad diaria; la respiración; la tos; la cantidad, textura y color del esputo.

15 La unidad de memoria 30 se dispone para almacenar, información del paciente e información de los biomarcadores. La unidad de memoria 30 comprende varias áreas de almacenamiento. En una primera área de almacenamiento 31, se almacena una base de datos que incluye información actual e histórica del paciente y de biomarcadores. La base de datos incluye además marcas de tiempo que indican el momento en que se generó cada parte de la información de los biomarcadores y el momento en que se recibió cada parte de la información del paciente. La base de datos también puede incluir resultados de determinaciones previas del estado patológico. En una segunda área de
20 almacenamiento 32, la unidad de memoria 30 almacena los datos utilizados para controlar e informar de la operación de la unidad de procesamiento 40, según se describe a continuación.

25 La unidad de procesamiento 40 se dispone para operar la información en la unidad de memoria 30, en particular la información de los biomarcadores y la información del paciente en la unidad de memoria 30 para determinar un estado patológico pulmonar para el paciente. La unidad de procesamiento 40 carga la información de los biomarcadores y la información del paciente desde la primera área de memoria 31 de la unidad de memoria 30 y opera sobre ella de acuerdo con los datos de control cargados desde la segunda área de memoria 32 de la memoria 30. Como resultado de las operaciones de la unidad de procesamiento 40 se determina un estado patológico pulmonar y se pasa a la unidad de salida 50. El estado patológico determinado se puede almacenar en la unidad de memoria 30 para estar disponible para una utilización posterior, por ejemplo, para utilizarse en combinación con la
30 información de los biomarcadores y del paciente para determinar un estado patológico en un futuro.

35 La unidad de salida 50 comprende una capacidad de comunicación para transferir datos desde el aparato a tanto un usuario local como una ubicación remota o a ambos. Por ejemplo, además de proporcionar a un usuario local valoración inmediata a través de una pantalla, de acuerdo con el estado patológico pulmonar determinado, la unidad de salida 50 puede permitir la transmisión remota del estado patológico y/u otra información del aparato 1 a una clínica ambulatoria. Esto permite que el estado patológico pulmonar determinado sea evaluado regular y rápidamente por un médico para mejorar de ese modo la atención.

Los procesos de toma de decisiones que informan la operación a realizar de la unidad de procesamiento 40 para permitir una determinación del estado patológico pulmonar se describen con más detalle a continuación.

40 Inicialmente, un médico diagnostica a un paciente y la información demográfica general relacionada con el paciente y el estado patológico en el momento del diagnóstico se introducen a través de la unidad de entrada de información del paciente 20 para su almacenamiento en la unidad de memoria 30. Esta entrada puede tener lugar en el primer diagnóstico o en la primera utilización del aparato por un paciente previamente diagnosticado. Los ejemplos de los tipos de información del paciente recopilados en esta etapa se proporcionan en una captura de pantalla de ejemplo, según se muestra en la Figura 2.

45 El primer conjunto de información del paciente, por ejemplo, recibido bajo la guía de un médico y combinado con una evaluación de biomarcadores en ese momento se utiliza para determinar un estado inicial de la EPOC, por ejemplo, una calificación en una escala de 0 a 5, o en una escala que incluya los estados graduales leve, moderado, grave o muy grave. Además del nivel de gravedad, se puede determinar que la enfermedad tenga un estado estable o inestable.

50 Los pacientes de la EPOC normalmente tienen una variación de síntomas diaria y/o fluctuaciones particulares de biomarcadores que no necesariamente reflejan un cambio en el estado patológico y/o necesitan que se realicen cambios en un plan de tratamiento. Utilizando los datos de las marcas de tiempo en la primera área de memoria 31 de la unidad de memoria 30, la unidad de procesamiento 40 se dispone para que sea sensible a los cambios en la información del paciente y la información de los biomarcadores del paciente particular. De esta manera, los cambios
55 en el estado patológico son de particular interés, ya que incluso fluctuaciones pequeñas a moderadas en el estado de la EPOC grave pueden ser más críticos que las fluctuaciones relativamente más grandes en pacientes con estados de la EPOC más leves.

5 Acumular los datos en la primera área de memoria 31 de la unidad de memoria 30 permite que surjan patrones personales del estado patológico de la EPOC, y estos patrones pueden ser reconocidos por la unidad de procesamiento 40. Los niveles de variación diarios individuales se determinan con referencia a los datos en la primera área de memoria 31 de la unidad de memoria 30. A continuación, la unidad de procesamiento 40 considera los cambios de magnitud acumulados en la información del paciente y de los biomarcadores como porcentajes respecto a las condiciones iniciales, su velocidad de alteración y su velocidad de alteración entre sí. Utilizando estas consideraciones, se determina el estado patológico. Considerar los cambios relativos a unas condiciones iniciales, hace posible una determinación más precisa, por ejemplo, en los casos en que el paciente ya es sintomático y tiene información de los biomarcadores que indica niveles anormales de uno o más biomarcadores en la presentación.

10 Los factores considerados como información relevante del paciente se muestran en las Figuras 3 y 4, que representan capturas de pantalla de ejemplo relacionadas con la recopilación de información del paciente. Para simplificar el procesamiento, la información del paciente se puede recoger y calificar convenientemente de acuerdo con una escala de cinco puntos.

15 Para la información de los biomarcadores, los cambios medidos desde las condiciones iniciales se estratifican, por ejemplo, en cinco niveles dependiendo del intervalo de cambio porcentual en cada biomarcador de interés.

La interpretación de las valoraciones en la unidad de procesamiento 40 se puede ajustar de acuerdo con las condiciones iniciales esperadas para un paciente con una enfermedad determinada previamente. La Tabla 1 muestra una matriz de ejemplo mediante la cual se puede combinar la información del paciente y la información de los biomarcadores.

20 **Tabla 1**

ESCALA DE GRAVEDAD		1	2	3	4	5
Información del paciente						
	Respiración					
	Actividad diaria					
	Tos					
	Espujo					
Información de biomarcadores						
	CRP					
	Procalcitonina					
	Neutrófilo Elastasa					
	IL8					
	Mieloperoxidasa					

25 Los factores a considerar cuando se combina la información del paciente con la información de los biomarcadores pueden incluir, por ejemplo: la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo, la escala de valoración de la disnea, el índice de masa corporal, la cantidad de episodios agudos en el año previo, la presencia de comorbilidad, el nivel normal o anormal de proteína C-reactiva u otro biomarcador o parámetro. Por ejemplo, una calificación estable leve de la EPOC reflejaría un estado con el cual un individuo no tiene problemas por dificultad respiratoria en el sobreesfuerzo, cuya obstrucción del flujo de aire es mayor del 80% de su predicción, tiene menos de 3 episodios agudos no hospitalizados al año y tiene un nivel normal en la condición inicial de la proteína C-reactiva y/u otros niveles de biomarcadores. Este estado cambiaría a EPOC inestable leve si, por ejemplo, hay hospitalización en el

30 transcurso de un año o un nivel de proteína C-reactiva y/u otros niveles de biomarcadores persistentemente anormales u otras condiciones comórbidas. Un individuo puede subir de escala dependiendo de una escala personalizada proporcionada para los diferentes parámetros y valoraciones.

Por ejemplo, además de los niveles elevados de biomarcadores, un patrón diferencial en los niveles de expresión de cada marcador podría indicar un cambio de un estado estable a uno inestable o un evento inflamatorio o la ausencia o presencia de una infección bacteriana o neumonía antes de la aparición del cambio significativo en los síntomas

5 A partir del estado patológico determinado, la unidad de salida 50 puede presentar, en tiempo real, una valoración visual sencilla indicativa de un estado patológico o cambios a un estado de la EPOC. La Figura 5 muestra un ejemplo de una pantalla que muestra el intervalo de indicaciones de estado que se pueden proporcionar en las formas de realización de ejemplo. También se puede generar un gráfico histórico de las indicaciones de estado generadas a lo largo del tiempo, por ejemplo, según se muestra en la Figura 6

10 También se pueden proporcionar valoraciones más detalladas relacionadas con la información de los biomarcadores, según se ejemplifica en la Figura 7. La Figura 7 muestra una tabla de ejemplo de resultados de valoración de biomarcadores para cada biomarcador, definido como normal o anormal, y dentro de las últimas cuatro escalas de gravedad para reflejar e indicar el cambio porcentual del nivel normal. Un informe de lectura para cada resultado de biomarcador se muestra, por ejemplo, de forma simbólica como para niveles normales o para niveles que son anormales, con el símbolo apareciendo contra la escala de gravedad apropiada. Dicha valoración puede ser útil para un médico.

15 También se pueden indicar las instrucciones a un usuario local o a un médico distante en relación con las etapas clínicas deseables a tomar a la luz del estado patológico determinado o a la luz de un cambio en el estado patológico en relación con los estados patológicos determinados previamente, en base a un modelo acción alerta según se ejemplifica en la Figura 8.

20 En los casos donde hay cambios menores en los niveles de los síntomas y/o biomarcadores, estos podrían estar dentro de las fluctuaciones diarias y, por lo tanto, no se registra ningún cambio en el estado de la EPOC y no se necesita ninguna acción clínica. Sin embargo, si dichos cambios menores persisten durante un período de tiempo más prolongado e implican cambios en la información importante del paciente o la información de los biomarcadores, especialmente para pacientes previamente identificados a partir de una calificación de la EPOC grave a muy grave, entonces un aumento en el tratamiento puede ser todo lo que se necesite. Por ejemplo, si el paciente está recibiendo esteroides inhalados, el tratamiento puede implicar una dosis de esteroides aumentada o un tratamiento de corta duración con antibióticos.

25 En los casos en que hay cambios menores en la información de los biomarcadores, pero no en la información del paciente, es poco probable entonces que el estado de la EPOC haya cambiado. En esta situación, puede que no se necesite más intervención clínica. Si los cambios en el nivel de los biomarcadores son moderados y superiores, especialmente si los cambios de nivel ocurren de forma persistente en más de un marcador y uno o más de los marcadores son determinantes principales para el paciente, entonces el cambio del estado de la EPOC podría desencadenar un aumento en el tratamiento o un tratamiento de corta duración con antibióticos o una ampliación de la fuerza de los antibióticos dependiendo del nivel de cambio. Este escenario podría ocurrir en la alerta temprana de los brotes, en particular antes de que un paciente note un deterioro de los síntomas.

30 Los cambios en la información del paciente sin cambios en la información de los biomarcadores son poco probables, aparte de los cambios diurnos en los síntomas que forman parte de la fluctuación diaria de la EPOC. En tales casos, es poco probable que se requiera una intervención clínica adicional. Si la información del paciente refleja nuevos síntomas, es decir, existen cambios reflejados en la información del paciente que no están relacionados con los síntomas respiratorios habituales, entonces puede ser necesaria intervención clínica para diagnosticar nuevas dolencias. Por ejemplo, la aparición repentina de dolores en el pecho sugiere que se debe llevar a cabo un examen médico por un médico.

35 Cuando se detectan cambios tanto en la información del paciente como en la información de los biomarcadores, el juicio sobre qué tratamiento se requiere se hace dependiendo, por ejemplo, de los cambios relativos de una a otra. Por ejemplo, pequeños cambios en la información del paciente y la información de los biomarcadores inicialmente indican que no hay un cambio importante en el estado de la EPOC, lo que significa que es poco probable que sea necesaria una intervención clínica adicional en esta etapa. Sin embargo, los cambios importantes en una o más partes de la información del paciente o la información de los biomarcadores junto con únicamente cambios menores es más probable que representen un cambio en el estado de la EPOC. Por extensión, las alertas se pueden ampliar si se encuentran cambios importantes simultáneos, con el estado patológico y/o la acción adicional requerida determinada de acuerdo con los niveles de cambio relativos.

40 La unidad de salida 50 puede servir para permitir la comunicación remota bidireccional. Las comunicaciones bidireccionales en dichas formas de realización permiten a un médico dar instrucciones a un usuario en relación con los cambios en los regímenes de tratamiento requeridos. Las comunicaciones bidireccionales también permiten la actualización de la información en la segunda área de memoria 32 en la unidad de memoria 30, por ejemplo, para actualizar o mejorar el rendimiento del aparato a la luz de la disponibilidad de nueva información clínica o técnica relevante.

La Figura 9 muestra un diagrama de flujo de ejemplo que ilustra las etapas de un método para generar un resultado indicativo del estado de la EPOC como se puede preferir mediante la utilización de un aparato de acuerdo con una forma de realización de ejemplo de la presente invención.

5 En la etapa S101, se recibe una muestra de un paciente en una unidad de detección de biomarcadores. Normalmente, la muestra del paciente es una muestra de saliva proporcionada por el paciente directamente por el paciente, sin asistencia externa.

En la etapa S102, se detectan los biomarcadores en la muestra y en respuesta se genera la información de los biomarcadores.

10 En la etapa S103, la información del paciente se recibe en una unidad de entrada de información del paciente. Normalmente, la información del paciente comprende un conjunto de datos proporcionados directamente por el paciente y que contienen un conjunto de respuestas a preguntas relacionadas con los síntomas que experimenta el paciente.

15 En la etapa S104, la información de los biomarcadores y la información del paciente se almacenan en una unidad de memoria. La etapa S103 se puede realizar antes de la etapa S101 y S102, e igualmente la etapa S104 se puede realizar intercalada con las etapas S101-S103.

En la etapa S105, se opera la información de los biomarcadores y la información del paciente para determinar un estado de la EPOC para el paciente. La operación en la etapa S105 se puede referir a la información del paciente y de los biomarcadores almacenada más recientemente, y opcionalmente a la información de referencia y a la información del paciente y de los biomarcadores históricas almacenadas en la unidad de memoria.

20 En la etapa S106, se genera un resultado indicativo del estado de la EPOC determinado en la etapa S105.

25 Por consiguiente, las formas de realización de ejemplo descritas en la presente memoria permiten la predicción de brotes de la EPOC en una etapa temprana, y proporcionan una manera de reconocer cambios en el estado patológico a lo largo del tiempo para un paciente individual. Estas ventajas, junto con la capacidad de regular el tratamiento, para controlar la eficacia del tratamiento e investigar nuevos tratamientos potenciales son útiles para tratar la EPOC.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato dispuesto para proporcionar un resultado indicativo del estado patológico pulmonar, comprendiendo el aparato:
- 5 una unidad de entrada de información del paciente (20) dispuesta para recibir la información del paciente introducida en la misma, comprendiendo la información del paciente varias valoraciones relacionadas con los indicadores clínicos del estado patológico pulmonar;
- 10 una unidad de detección de biomarcadores (10) dispuesta para recibir una muestra de un paciente, para detectar un biomarcador en la muestra y para generar la información del biomarcador en respuesta a un biomarcador detectado, en donde la información del biomarcador comprende uno o más valoraciones determinadas con referencia a una escala de gravedad;
- una unidad de memoria (30) dispuesta para almacenar la información de los biomarcadores y la información del paciente;
- una unidad de procesamiento (40) dispuesta para operar sobre la información de los biomarcadores y la información del paciente en la unidad de memoria para determinar un estado patológico pulmonar para el paciente,
- 15 y
- una unidad de salida (50) dispuesta para proporcionar un resultado indicativo del estado patológico pulmonar de acuerdo con la determinación realizada por la unidad de procesamiento,
- en donde:
- 20 la información del paciente incluye una o más valoraciones determinadas con referencia a una escala de gravedad, comprendiendo las valoraciones relacionadas con los síntomas propios percibidos del paciente y/o la función pulmonar, valoraciones relacionadas con: la facilidad para realizar actividades cotidianas; la facilidad de respiración; la cantidad de tos; la cantidad de esputo producido; la textura del esputo producido y el color del esputo producido;
- 25 en donde la información de los biomarcadores comprende una o más valoraciones, cada valoración relacionada con la presencia o un cambio en el nivel de expresión de uno o más de: la proteína C-reactiva, la elastasa de los neutrófilos, el IL-8, la mieloperoxidasa y la procalcitonina, determinado con referencia a una escala de gravedad que tiene el mismo número de grados de gravedad posibles que cualquier otra en el caso de varias informaciones de biomarcadores;
- 30 en donde el número de posibles grados de gravedad para la escala de gravedad para la información de los biomarcadores se basa en los cambios medidos desde las condiciones iniciales dependiendo del intervalo de cambio porcentual para cada biomarcador de interés; y en donde la información del paciente comprende valoraciones cada una determinada con referencia a una escala de gravedad que tiene el mismo número de grados de gravedad posibles;
- 35 en donde las escalas de gravedad para la información del paciente y la información de los biomarcadores comprenden el mismo número de grados de gravedad posibles, comprendiendo las escalas de gravedad al menos 4 o más grados de gravedad;
- en donde la enfermedad pulmonar es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); y en donde la unidad de salida (50) se dispone para proporcionar un resultado indicativo del estado de la EPOC de acuerdo con un modelo de alerta acción en base a una o más de las siguientes determinaciones realizadas por la unidad de procesamiento:
- 40 (i) cambios en la información del paciente sin cambios en la información de los biomarcadores, reflejando los cambios en la información del paciente nuevos síntomas; y
- (ii) cambios tanto en la información del paciente como en la información de los biomarcadores, tal que el estado de la EPOC se determina de acuerdo con los niveles de cambio relativos.
2. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde la unidad de detección de biomarcadores (10) se dispone para recibir una muestra que comprende uno o más de: sangre, suero, esputo, aliento y saliva.
- 45 3. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde la unidad de detección de biomarcadores (10) comprende una unidad de laboratorio en chip.
4. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde la unidad de memoria (30) se dispone tal que:
- la información del paciente almacenada en la misma se asocia con datos de tiempo relacionados con el momento en que se recibe la información del paciente o se almacena la información del paciente;

varios estados patológicos determinados se almacenan con datos de tiempo relacionados con el momento en el que se realizó cada determinación; y

5 la información de los biomarcadores almacenada en la misma se asocia con datos de tiempo relacionados con el momento en que se recibe la muestra, se genera la información de los biomarcadores o se almacena la información de los biomarcadores.

5. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde la unidad de procesamiento (40) se dispone para operar sobre:

una secuencia de información de biomarcadores y/o información del paciente registrada a lo largo del tiempo; y más de un estado patológico previamente determinado almacenado en la unidad de memoria.

10 6. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde:

la unidad de procesamiento (40) se dispone para operar para determinar un estado patológico pulmonar para el paciente con referencia a un estado patológico determinado inicialmente, evaluado dicho estado patológico inicialmente determinado con referencia a la historia demográfica general y al estado patológico ingresados en la unidad de entrada del paciente; y

15 la historia demográfica general comprende uno o más de: (i) información sobre el hábito de fumar, tal como nunca fumó, fumador actual y exfumador; (ii) información de falta de respiración, tal como en reposo y solo en sobreesfuerzo; (iii) grado de escala de la disnea MRC; (iv) índice de masa corporal; (v) enfermedad respiratoria presente, tal como tuberculosis, bronquiectasia y enfermedad respiratoria infantil; (vi) otras afecciones médicas presentes, tales como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina, diabetes e hipertensión; (vii) los
20 medicamentos respiratorios tomados y los medios de administración, tales como el agonista B2, anticolinérgicos, esteroides y teofilinas, administrados por inhalación, nebulizador u oralmente; y (viii) número de episodios de recrudescimiento de la EPOC en los últimos 12 meses.

25 7. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde la unidad de salida (50) se dispone para proporcionar un resultado indicativo de la acción clínica adicional a tomar en respuesta a la determinación realizada por la unidad de procesamiento.

8. El aparato de cualquier reivindicación precedente, en donde:

los patrones personales acumulados a lo largo del tiempo en la unidad de memoria (30) establecen unas condiciones iniciales para la información del paciente y de los biomarcadores para un paciente; y

30 la unidad de procesamiento (40) se dispone para considerar los cambios de magnitud acumulados y la información del paciente y de los biomarcadores como porcentajes respecto a las condiciones iniciales, su velocidad de alteración y su velocidad de alteración entre sí para determinar un estado patológico.

9. Utilización de un aparato de acuerdo con la reivindicación 1 para controlar el estado de la EPOC.

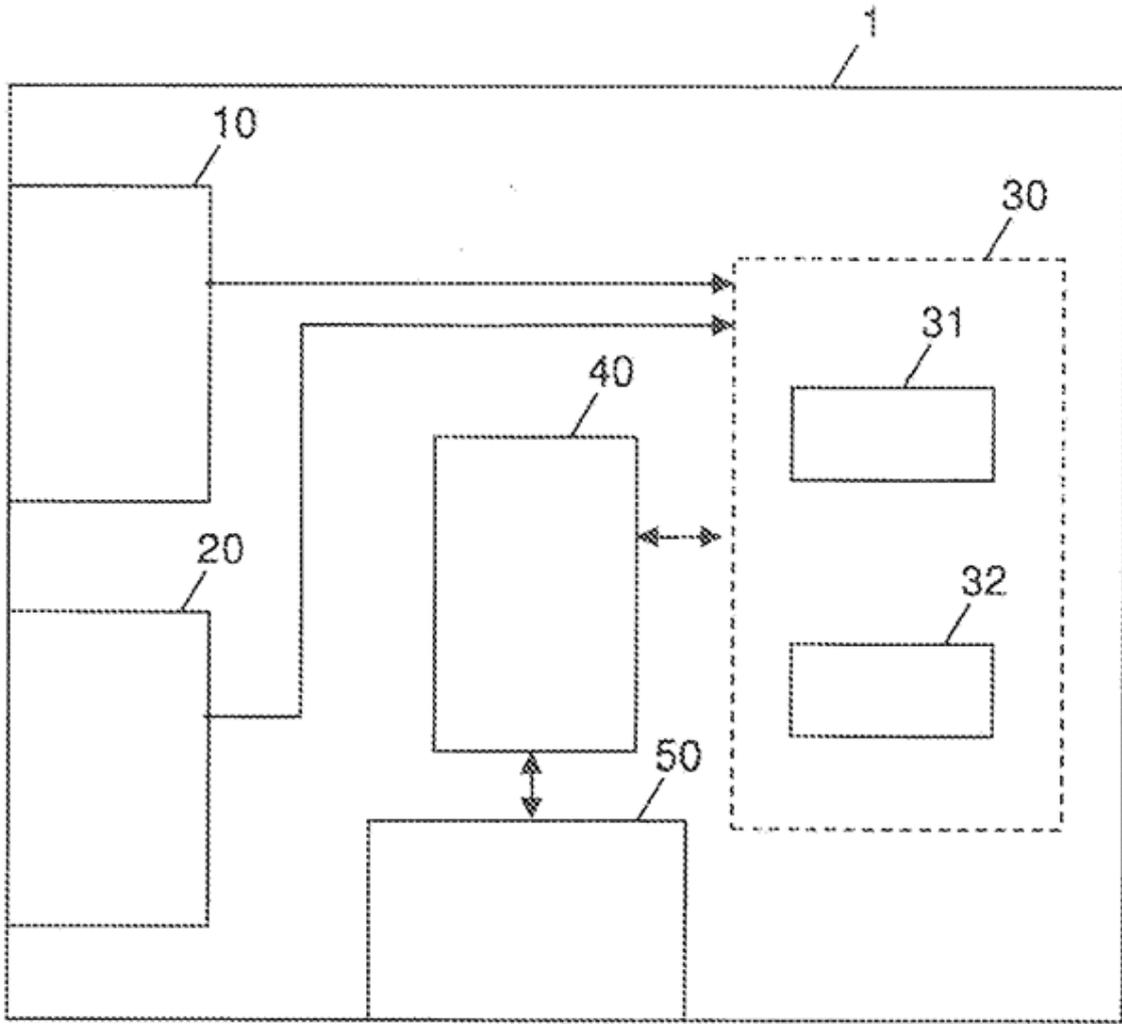


FIGURA 1

ES 2 671 515 T3

PERFIL EPOC

Historia EPOC: Duración ____ (Años)

¿Hábitos de fumar?
 * Nunca fumó
 * Fumador actual
 * Ex-fumador

Escasez de respiración: En reposo S/N, En sobreesfuerzo S/N

Escala de disnea MRC : Grado ____

Índice de masa corporal (BMI): ____

¿Otras enfermedades respiratorias? S/N Tuberculosis S/N Bronquiectasia S/N Otros: _____	Síntomas respiratorios de la infancia: S / N / No lo sabe
--	--

¿Otras afecciones médicas conocidas?

Insuficiencia cardíaca S/N	Diabetes S/N
Infarto de miocardio S/N	Hipertensión S/N
Angina S/N	

Med. respiratorios	Inhalados	Nebulizados	Oral
Antagonista B2 Acción corta Acción larga			
Anticolinérgicos Acción corta Acción larga			
Esteroides			
Teofilinas			

¿Cuántos ingresos hospitalarios ha tenido por la EPOC en los últimos 12 meses? _____

Episodio brote últim. 12 meses	0	1-3	4-6	7-9	10+

FIGURA 2

ES 2 671 515 T3

Valoración del bienestar y el estado de vida

¿COMO ES SU RESPIRACIÓN HOY?

- 1 = EXCELENTE
- 2 = BUENA
- 3 = RAZONABLE
- 4 = MALA
- 5 = MUY MALA

¿ES ESTO?

- 1 = MUCHO MEJOR DE LO NORMAL
- 2 = MEJOR DE LO NORMAL
- 3 = NORMAL
- 4 = PEOR DE LO NORMAL
- 5 = MUCHO PEOR DE LO NORMAL

¿COMO ES SU CAPACIDAD PAR DESARROLLAR ESTAS ACTIVIDADES COTIDIANAS HOY?

	EN ABSOLUTO = 1	UN POCO = 2	UNA CANTIDAD RAZONABLE = 3	MUCHO = 4	DEMASIADO = 5
Desarrolla actividades de la vida cotidiana - Lavarse - Vestirse - Cocinar - Tareas domésticas					
¿Trabaja Usted? - S/N <u>En caso afirmativo</u> ¿Cómo afecta la EPOC su trabajo?					
Actividades físicas confinado S/N En caso negativo - Comprar - Andar - Jardinería - Natación - Ciclismo - Baile - Otras					

FIGURA 3

VALORACIÓN TOS Y ESPUTO

¿Tiene usted tos? S/N

en caso afirmativo, ¿ésta es?

- 1 = MUCHO MEJOR DE LO NORMAL
- 2 = MEJOR DE LO NORMAL
- 3 = NORMAL
- 4 = PEOR DE LO NORMAL
- 5 = MUCHO PEOR DE LO NORMAL

¿Expectora usted esputo (mocos)? S/N

en caso afirmativo,

¿Cuanto esputo produce usted a diario?

- 1 = HASTA 5 ml (1 cucharilla)
- 2 = HASTA 10 ml (2 cucharillas)
- 3 = HASTA 15 ml (1 cuchara sopera)
- 4 = HASTA 30 ml (1 huevera)
- 5 = ALREDEDOR O MÁS DE 50 ml (1 copa o más)

¿Cuál es la textura de su esputo?

- 1 = ACUOSA
- 2 = ACUOSA + ESPUMOSA
- 3 = LÍQUIDO PEGAJOSO
- 4 = SEMISÓLIDA
- 5 = SÓLIDA

¿Cuál es el color de su esputo?

VALORACIÓN COLOR ESPUTO

acuoso, claro y transparente	acuoso, turbio y sin color	cremoso
1	2	3
Verde pálido	Verde oliva	
4	5	

FIGURA 4

Ejemplos - PROGRESO DE CALIFICACIÓN DE LA EPOC

La calificación de la EPOC en un momento particular se podría mostrar con palabras o como un sistema de alarma de diseño por colores. A lo largo del tiempo el individuo será alertado con respecto a cuando la enfermedad se convierte en inestable, cuando mejora o empeora y su velocidad de progreso a lo largo del tiempo.

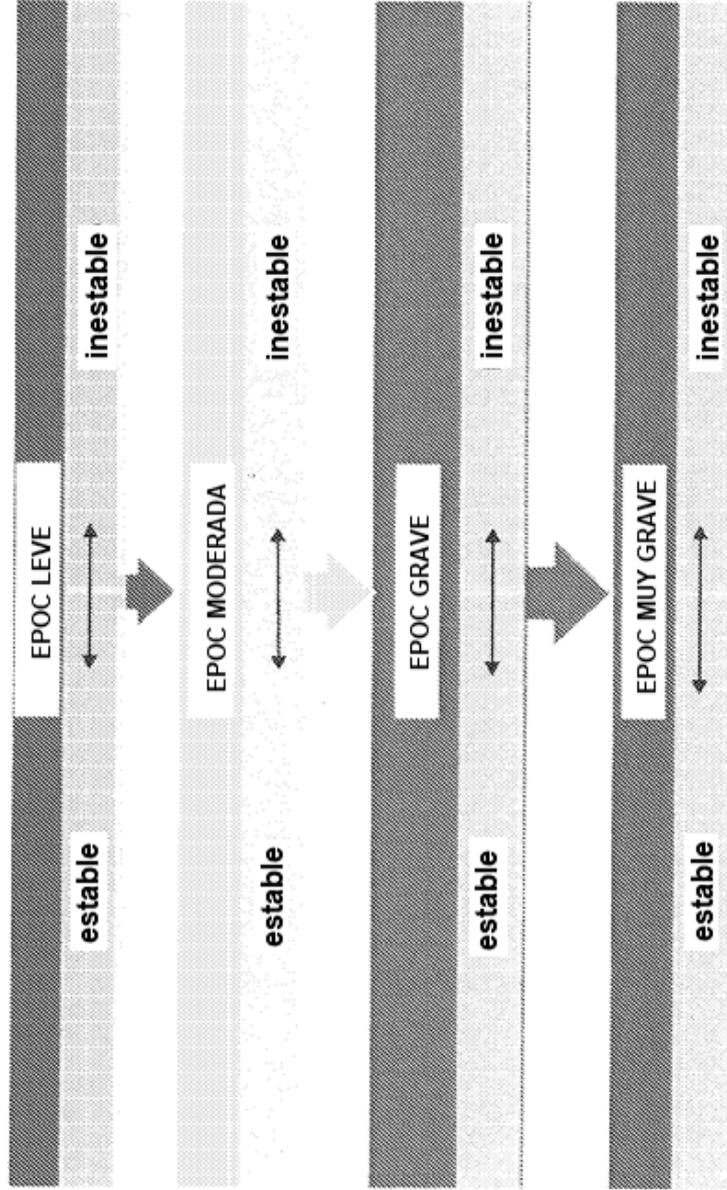


FIGURA 5

PERFIL DE CALIFICACIÓN DE LA EPOC

Calificación de la EPOC
Estado a lo largo del tiempo

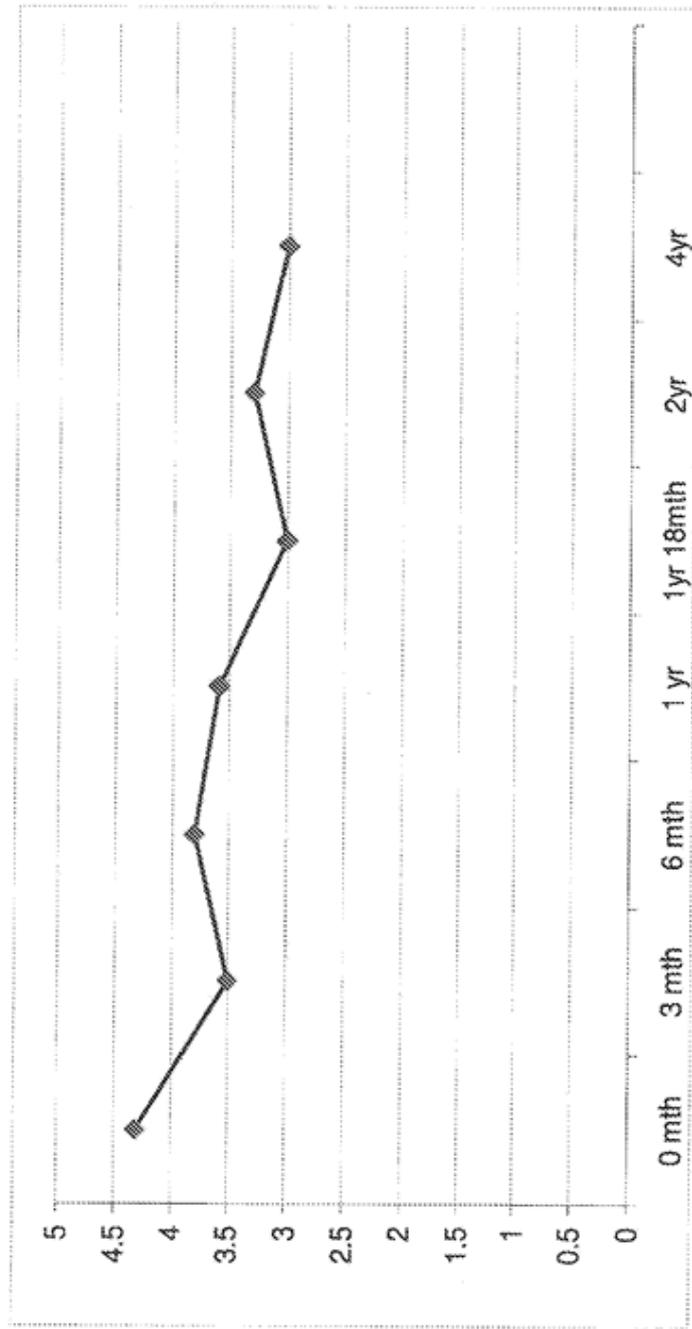


FIGURA 6

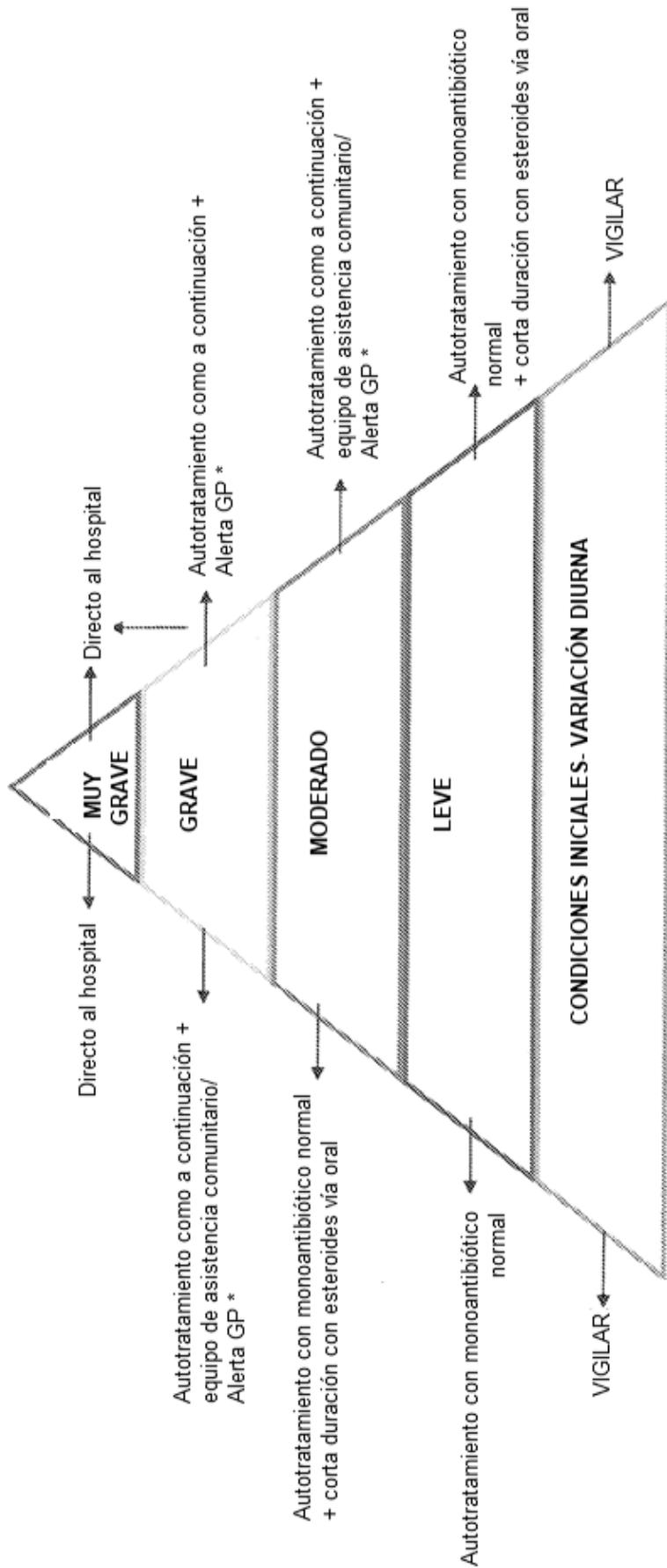
VALORACIONES BIOMARCADORES

← VALORACIONES →
 ← NORMAL → ANORMAL →

BIOMARCADOR OBJETIVO	1	LIGERO 2	MODERADO 3	MUCHO 4	DEMASIADO 5
CRP					
PROCALCITONINA					
ELASTASA DE LOS NEUTRÓFILOS					
IL-8					
MIELOPEROXIDASA					

FIGURA 7

RELACIÓN ACCIÓN ALERTA CON EL NIVEL DE GRAVEDAD Y CALIFICACIÓN DE LA EPOC DEL EVENTO



* Si los niveles de biomarcadores en saliva se elevan persistentemente cerca o por encima de los niveles moderados se recomienda tratamiento con antibióticos duales

CALIFICACIÓN DE LA EPOC
Leve a Moderada

FIGURA 8

CALIFICACIÓN DE LA EPOC
Grave a Muy grave

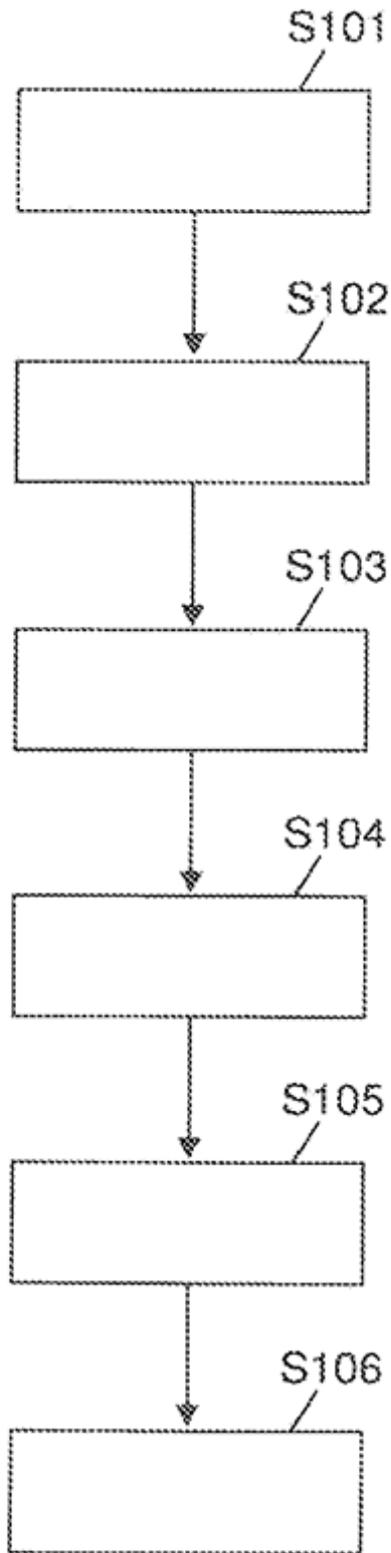


FIGURA 9