

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 375**

51 Int. Cl.:

**G16H 50/20** (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/EP2014/053890**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14131863**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14709900 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2962233**

54 Título: **Método para evaluar la actividad de una enfermedad autoinflamatoria**

30 Prioridad:

**28.02.2013 EP 13305231**

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

**04.06.2019**

73 Titular/es:

**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS (33.3%)**

**3 Avenue Victoria**

**75004 Paris 4, FR;**

**ISTITUTO G. GASLINI (33.3%) y**

**UNIVERSITE PARIS-SUD (PARIS XI) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**KONÉ-PAUT, ISABELLE;**

**PIRAM, MARYAM;**

**GATTORNO, MARCO y**

**RUPERTO, NICOLINO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 715 375 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**

Método para evaluar la actividad de una enfermedad autoinflamatoria

5 La invención proporciona un método y un dispositivo que permiten identificar la actividad de una enfermedad autoinflamatoria en un paciente.

10 Los síndromes de fiebre recurrente hereditaria (sFRH) son enfermedades autoinflamatorias (EAI) mendelianas raras, caracterizadas por brotes de fiebre asociados con inflamación aguda que afecta a varios tejidos sin evidencia de una causa subyacente. Con la excepción de la fiebre mediterránea familiar (FMF), estas enfermedades son muy raras, con una prevalencia estimada de menos de dos por millón.

15 Estas enfermedades autoinflamatorias (EAI) son causadas por disfunción primaria del sistema inmunitario innato. Las proteínas que están mutadas en las EAI actúan como mediadoras en la regulación de la activación de NFkappaB, en la apoptosis celular y en la secreción de IL-1beta a través de rutas de señalización reguladas en forma cruzada y algunas veces común. Estas afecciones se caracterizan por ataques recurrentes de fiebre, dolor abdominal, artritis y signos cutáneos; estos síntomas a veces se solapan, ocultando el diagnóstico. Las cuatro enfermedades principales, por fecha de descripción y frecuencia, son:

20 FMF, deficiencia de mevalonato cinasa (MKD, por sus siglas en inglés), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) (TRAPS, por sus siglas en inglés), y síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés). Avances recientes en la patogénesis molecular de los sFRH han conducido a una mejor comprensión de las rutas comunes y mediadoras de la apoptosis, la inflamación y la señalización de citocinas involucradas en su patogénesis y han mejorado radicalmente el diagnóstico y las terapias  
25 (Touitou et Kone-Paut, Autoinflammatory diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22(5):811-29; Hashkes et al., Ann Intern Med 2012;157(8):533-41).

30 Con el posible aumento de las terapias dirigidas en la EAI, existe la necesidad de herramientas de valoración validadas que puedan utilizarse para evaluar el nivel de actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia y, por lo tanto, para evaluar la eficacia del fármaco en la estandarización de las evaluaciones entre los ensayos (Singh et al., Arthritis Rheum 2006; 55 (3): 348-52; Hoffman et al., Arthritis Rheum 2008;58(8):2443-52; Lachmann et al., N Engl J Med 2009;360(23):2416-25; Gillespie et al., J Inflamm Res 2010;3:1-8)

35 La ausencia de dichas medidas estandarizadas y validadas para evaluar la actividad de la enfermedad, ya sea en adultos o niños con EAI, ha obstaculizado seriamente la valoración de los tratamientos actuales y la comparación de las respuestas al tratamiento en los diferentes sFRH.

40 Por lo tanto, es importante diseñar un método que ayude al médico a determinar si la EIA está activa en el paciente o si está siendo controlada por los fármacos que se están tomando.

45 Una colaboración internacional, iniciada por el Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) junto con la Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO en www.printo.it) y respaldada por las redes EUROFEVER y EUROTRAPS, ya ha diseñado el contenido y la puntuación preliminar de este índice de actividad de la enfermedad autoinflamatoria (IAEAI) utilizando un diario de pacientes de formato único adaptado a la enfermedad, para los cuatro sFRH principales (Piram et al., Ann Rheum Dis 2011; 70 (2): 309-14).

50 Piram *et al.* (*en la obra citada*) describen por tanto el diseño de varios índices, siendo cada uno de ellos específicos para una de las cuatro enfermedades principales, como se indicó anteriormente. Para cada índice, los pacientes debían entregar diariamente una observación sobre algunos de los aspectos asociados a su enfermedad (véase la Tabla 1). La fiebre se anotó con un valor de 0 (sin fiebre) o de 1 (con fiebre), mientras que las otras variables específicas de la enfermedad se puntuarían de 0 a 3 según su gravedad (0 = ausente, 1=leve, 2= moderada, 3 = intensa).

Tabla 1: Variables seleccionadas en Piram *et al.* (*en la obra citada*) para evaluar la actividad de la enfermedad

FMF	MKD	TRAPS	CAPS
Fiebre ≥ 38 °C	Fiebre ≥ 38 °C	Fiebre ≥ 38 °C	Fiebre ≥ 38 °C
Dolor abdominal	Dolor abdominal	Dolor abdominal	Dolor en las extremidades
Artralgia o mialgia	Náuseas/vómitos	Dolor en las extremidades	Conjuntivitis
Inflamación articular	Diarrea	Manifestaciones oculares	Cefalea
Dolor torácico	Dolor en las extremidades	Erupción cutánea	Erupción cutánea
Erupción cutánea	Dolor en los ganglios linfáticos	Síntomas generales de TRAPS	

CAPS, síndromes periódicos asociados a criopirina; FMF, fiebre mediterránea familiar; MKD, deficiencia de mevalonato cinasa; TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor 1 del TNF.

Se generó una puntuación final calculando la suma de las puntuaciones de todas las variables dividida entre el número de días durante los cuales se completó el diario. Las puntuaciones pueden variar de 0 a 16 (0-13 en CAPS). Píram et al indicaron claramente que el sistema de puntuación es un sistema preliminar que mide la actividad de la enfermedad de cada uno de los cuatro trastornos autoinflamatorios hereditarios. Asimismo, debía realizarse una fase de validación (para determinar el umbral por encima del cual cada enfermedad se considera activa).

El propósito de la presente invención es proporcionar una puntuación validada que podría ser genérica para detectar la actividad de todas las EAI, y sería más fácil de obtener. De hecho, puede ser difícil para el paciente clasificar de 0 a 3 las diferentes variables asociadas a la enfermedad, en particular, para que los niños discriminen entre un aspecto moderado y uno intenso. Esta puntuación se ha validado con la experiencia adquirida por los médicos que han evaluado la actividad de la enfermedad de los pacientes.

Por tanto, se proporciona una nueva puntuación y un nuevo método para detectar la actividad de una EAI, donde el paciente puntúa a diario algunos aspectos y después se obtiene una puntuación total. Dependiendo del resultado de esta puntuación, se considera si dicha EAI es activa o no lo es. Por tanto, este ensayo y método son útiles, en particular, para adaptar el tratamiento del paciente si no resulta lo suficientemente eficaz.

En particular, la nueva puntuación de IAEAI utiliza un sistema de puntuación simplificado. Al paciente se le solicita que puntúe múltiples aspectos asociados a la enfermedad EAI, pero cada aspecto está dicotomizado (es decir, tiene una puntuación de 0 (ausencia del indicio) o 1 (presencia del indicio)) en lugar de 0 a 3 como en el índice descrito anteriormente. Sorprendentemente, la reducción de la granularidad de la puntuación no redujo el rendimiento del ensayo, según lo determinó el análisis estadístico, al tiempo que permitió una mayor simplicidad en la conclusión del IAEAI (índice de actividad de la enfermedad autoinflamatoria).

La invención se refiere por tanto a un método implementado en ordenador para determinar la actividad de una enfermedad autoinflamatoria en un paciente, que comprende las etapas de:

- a) Tener, en dicho comunicado diario del paciente, durante un período mensual, el estado de 12 aspectos dicotómicos (como se describe a continuación), en el que cada aspecto corresponde a una observación fisiológica
- b) Recuperar dichos comunicados de dicho paciente
- c) Asignar el valor "1" a cada aspecto que haya recibido una conclusión positiva por dicho paciente (presencia del aspecto) y el valor "0" a cada elemento que haya recibido una conclusión negativa por dicho paciente (ausencia del aspecto)
- d) Combinar, en una función matemática como se describe a continuación, todos los valores obtenidos en la etapa c) durante cada uno de los días de un período de un mes consecutivo, para obtener un valor final, en el que dicha enfermedad autoinflamatoria está activa en dicho paciente si dicho valor final es más alto que un límite predeterminado. Dicho límite predeterminado tiene un valor de 9.

Este método está implementado en ordenador y lo realiza preferentemente el médico/especialista clínico. El método también puede comprender la etapa de analizar dicho valor final de dicha función matemática para determinar la presencia de EAI activa en dicho paciente. En particular, es posible determinar que dicha enfermedad autoinflamatoria está activa en dicho paciente si dicho valor final es más alto que un límite predeterminado que tiene un valor de 9.

Dicha enfermedad autoinflamatoria es un síndrome principal de fiebre recurrente hereditaria y es FMF, deficiencia de mevalonato cinasa (MKD), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), o síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

En el presente documento también se describe un método para determinar la actividad de una enfermedad autoinflamatoria en un paciente, que comprende las etapas de:

- a) Proporcionar un diario mensual a dicho paciente, en el que dicho diario comprende un sitio para cada día del mes y en el que cada sitio de dicho diario comprende una [la misma] lista de 12 aspectos dicotómicos (como se describe a continuación), en el que cada aspecto corresponde a una observación fisiológica
- b) Recuperar dicho diario de dicho paciente, en el que dicho paciente ha cumplimentado diariamente dicho diario durante un período de un mes consecutivo
- c) Asignar el valor "1" a cada aspecto que haya recibido una conclusión positiva por dicho paciente (presencia del aspecto) y el valor "0" a cada elemento que haya recibido una conclusión negativa por dicho paciente (ausencia del aspecto)
- d) Combinar todos los valores obtenidos en la etapa c) en una función matemática para obtener un valor final
- e) Determinar que dicha enfermedad autoinflamatoria está activa en dicho paciente si dicho valor final es más alto que un límite predeterminado, en el que dicha enfermedad autoinflamatoria es un síndrome principal de fiebre recurrente hereditaria.

Dicho valor de límite es de 9.

Tal como se utiliza en el presente documento, una enfermedad autoinflamatoria pretende significar una enfermedad en la cual el sistema inmunitario innato causa inflamación. Estas enfermedades son enfermedades relativamente nuevas, que se caracterizan por episodios intensos de inflamación que producen síntomas tales como fiebre, erupción o inflamación articular.

5 Se pueden citar los principales síndromes de fiebre recurrente hereditaria (FMF, TRAPS, MKD, CAPS) como se describe anteriormente, así como la enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID, *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*, o CINCA, Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular), Deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA, *Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist*) o enfermedad de Behçet. Las enfermedades autoinflamatorias también incluyen los síndromes de Blau, Majeed y PFAPA. Una  
10 revisión de estas enfermedades puede encontrarse en Grateau (Acta Clin Belg. sep.- oct. de 2006; 61(5):264-9).

15 En el contexto de la invención, la enfermedad autoinflamatoria se selecciona entre FMF, deficiencia de mevalonato cinasa (MKD), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), y síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

Al "comunicar diariamente el estado de un aspecto dicotómico, en el que dicho aspecto corresponde a una observación fisiológica", se pretende indicar que el paciente advertirá si dicha afección fisiológica ha estado presente o ausente en ese día específico del informe. Este puede realizarse, por ejemplo, comprobando una casilla correspondiente tanto a dicho aspecto como a dicho día específico. Dicho cruce de casillas significaría entonces una conclusión positiva.

La etapa b) del método consiste en recuperar los comunicados diarios de dicho paciente. En una realización específica, dicha recuperación la realiza directamente dicho paciente a dicho médico/especialista clínico.

25 En otra realización, la etapa a) la realiza el paciente rellenando un formulario electrónico, en particular en un dispositivo del paciente, y la recuperación de la etapa b) consiste en enviar el formulario cumplimentado a un servidor que puede consultar el médico/especialista clínico. En esta realización, un "formulario electrónico" se refiere a un formulario que el paciente (usuario del formulario) puede cumplimentar electrónicamente y que, después de cumplimentarse, sus datos se transfieren a una base de datos o a otra aplicación.

30 Se puede acceder a dicho formulario electrónico a través de un sitio web específico al cual se conecta el paciente, preferentemente con un identificador y contraseña. La etapa b) (transferencia de los datos) se realiza después cuando el paciente valida el formulario. En esta realización, el sitio web puede diseñarse de tal manera que cada día se proporcione un formulario electrónico en blanco a dicho paciente, hasta que sea validado. En esta realización, es posible, y conocido en la técnica, recordar automáticamente al paciente que rellene el formulario electrónico todos los días (tal como enviándole un correo electrónico automático diario, o un mensaje corto en el dispositivo del paciente (SMS)). También es posible enviar dichos recordatorios cuando el paciente no haya iniciado sesión o validado el formulario por un día. El servidor en el extremo receptor puede realizar una verificación diaria para cumplimentar el formulario del paciente y enviar un recordatorio en caso de que el formulario no se haya cumplimentado durante un período de tiempo específico.

45 En otra realización, dicho formulario electrónico se presenta al paciente en un teléfono (inteligente) a través de una aplicación específicamente diseñada instalada en dicho teléfono. Dicha aplicación también puede contener otras funciones, tales como abrir una ventana emergente todos los días o estar vinculada al calendario del usuario de dicho teléfono para recordarle al paciente que rellene el formulario. La aplicación también puede presentar al usuario los aspectos de uno en uno (un aspecto se presenta después de que se haya completado el anterior) y enviar los datos una vez (realizar la etapa b)) después de que se haya completado el último aspecto, y de que el paciente haya validado la entrada de datos, y cuando la red (tal como una red inalámbrica, GSM, 3G o wifi) esté disponible.

50 Cuando se utiliza un formulario electrónico, dichos datos introducidos se envían a un servidor remoto, de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Es preferible que la comunicación entre el servidor remoto y el dispositivo del paciente (ordenador o teléfono) esté cifrada.

"Combinar, en una función matemática, todos los valores obtenidos en la etapa c) durante cada uno de los días de un período de un mes consecutivo para obtener un valor final", pretende significar que, después de haber generado todos los valores (1 o 0) para todos los aspectos durante todos los días del período de un mes, estos valores se introducen en una función matemática. En una realización preferida, dicha función matemática es la suma algebraica de los valores obtenidos en c). En esta realización, todos los valores tienen el mismo peso en dicha función.

60 Aunque no se reivindica en el contexto de la invención, uno o más valores reciben mayor o menor peso en la función matemática. Podría utilizarse algún coeficiente entre algunos valores vinculados a un aspecto en particular (por ejemplo, a la fiebre se le podría dar un peso mayor (o menor), que se traduciría al asignar un coeficiente mayor que 1 (o menor que 1) para todos los valores obtenidos para el aspecto de fiebre antes de añadir estos valores a los otros). En esta realización, el peso modificado dado a algunos valores no es necesariamente idéntico (es decir, algunos valores pueden recibir más peso que otros, o algunos valores pueden recibir mayor peso, mientras que otros valores pueden recibir menor peso). El análisis estadístico podría ayudar a determinar el peso adecuado para cada valor.

No obstante, en el contexto de la invención, todos los valores tienen el mismo peso (es decir, la función matemática es la suma algebraica de todos los valores).

5 Cuando la notificación de la etapa b) se realiza a través de medios electrónicos/de red (ya sea cuando el paciente utiliza un ordenador o un teléfono inteligente para introducir los datos), los datos se reciben en un servidor remoto (remoto desde la fuente). La asignación del valor 0/1 de la etapa c) y el cálculo del valor final en la etapa d) pueden realizarse de manera automática, y dicho valor final (calculado diariamente durante un mes consecutivo) puede enviarse al médico (por cualquier método conocido en la técnica tal como por correo electrónico). Por tanto, el médico puede determinar diariamente el estado de la actividad de la enfermedad de dicho paciente.

10 Dichos aspectos comunicados por el paciente consisten en a) Fiebre  $\geq 38$  °C, b) Síntomas generales de la enfermedad, c) Dolor abdominal, d) Náuseas/vómitos, e) Diarrea, f) Cefalea, g) Dolor torácico, h) Dolor en los ganglios, i) Artralgia o mialgia, j) Inflamación articular, k) Manifestaciones oculares, l) Erupción cutánea.

15 Los síntomas generales de la enfermedad son síntomas que no se enumeran aparte en el grupo especificado anteriormente. En estos tipos de enfermedades, el paciente puede reconocer un brote de la enfermedad (tal como mayor cansancio, irritabilidad y similares). De este modo, el paciente puede indicar si un día específico advirtió que hubo dicho brote de la enfermedad (esto es particularmente cierto para TRAPS).

20 Aunque no se reivindica, la solicitud describe que dicho paciente puede comunicar diariamente, durante un período mensual, el estado de exactamente 5 aspectos dicotómicos.

En este caso, dicho grupo de cinco aspectos será preferentemente (fiebre  $\geq 38$  °C/cefalea/artralgia o mialgia/manifestaciones oculares/erupción cutánea).

25 Aunque no se reivindica, la solicitud describe que dicho paciente puede comunicar diariamente, durante un período mensual, el estado de exactamente 6 aspectos dicotómicos.

30 En esta realización, dicho grupo de cinco aspectos se seleccionará preferentemente entre el grupo que consiste en (fiebre  $\geq 38$  °C/dolor abdominal/dolor torácico/artralgia o mialgia/inflamación articular/erupción cutánea), (fiebre  $\geq 38$  °C/dolor abdominal/náuseas y vómitos/diarrea/dolor en los ganglios/ artralgia o mialgia) y (fiebre  $\geq 38$  °C/síntomas generales/dolor abdominal/artralgia o mialgia/manifestaciones oculares/erupción cutánea).

35 Aunque no se reivindica, la solicitud describe que dicho paciente puede comunicar diariamente, durante un período mensual, el estado de exactamente 7, 8, 9, 10 u 11 aspectos.

En el contexto de la invención, dicho paciente deberá comunicar diariamente, durante un período mensual, acerca del estado de exactamente los doce aspectos dicotómicos de a) a l), indicados anteriormente.

40 En otra realización, dicho paciente también puede comunicar otra información, tal como el consumo de analgésicos, el número de días que no asistió a la escuela o al trabajo, cualquier perturbación de la vida social e información similar.

45 El paciente también puede comunicar cualquier información relacionada con un aspecto, lo que también puede ayudar a descartar el comunicado de dicho aspecto en un día en particular, o en un período de tiempo. Por ejemplo, en caso de que el paciente haya tenido gripe, el aspecto de fiebre durante este período puede descartarse. También puede descartarse cualquier episodio de náuseas/vómitos si el paciente ha tenido una enfermedad gastrointestinal. En general, el paciente puede reconocer cuando un síntoma está vinculado a la actividad de la enfermedad o cuando está vinculado a otra enfermedad. Preferentemente, el paciente deberá comunicar por tanto únicamente los síntomas vinculados a la EAI. En la práctica, y para asegurarse de no perder ningún síntoma, al paciente se le solicita que comunique toda la información e indique, en una casilla, cualquier información que ayude a descartar o no el síntoma comunicado (tal como la presencia de otra enfermedad puntual).

50 En el contexto de la invención, dicha enfermedad autoinflamatoria es un síndrome de fiebre recurrente hereditaria (sFRH), en particular, seleccionado entre el grupo que consiste en fiebre mediterránea familiar (FMF), deficiencia de mevalonato cinasa (MKD), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), y síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

55 En el método implementado, dicha función matemática es la suma algebraica de los valores de la etapa c) y el límite predeterminado tiene un valor de 9. Esto significa que cuando la suma de dichos valores de la etapa c) es superior o igual a 9, dicha EIA es activa; cuando la suma de dichos valores de la etapa c) es inferior a 9, dicha EIA no es activa.

60 La divulgación también describe un formulario que debe rellenar un paciente, que comprende una lista de los 12 aspectos dicotómicos descritos anteriormente, en el que cada aspecto corresponde a una afección fisiológica que puede padecer dicho paciente, y cuando dicho paciente padece dicha afección fisiológica debe marcar una casilla para cada aspecto.

En una realización específica, dicho formulario es un formulario electrónico. En otra realización, dicho formulario es un formulario físico, tal como una hoja de papel en la que se imprimen los elementos como se mencionó anteriormente.

5 En otra realización, dicho formulario también presenta una lista de días y en el que cada uno de dichos 12 aspectos dicotómicos debe comunicarse a diario. Esto describe en particular un diario que se le entregaría a un paciente para que lo rellene durante un período mensual, en el que dicho paciente tendría una casilla (para marcar o no) para cada aspecto por cada día de este período mensual.

10 Aunque no se reivindica, la solicitud se describe cuando dicho formulario comprende cinco aspectos. En otra realización, dicho formulario comprende seis aspectos. Aunque no se reivindica, la solicitud se describe cuando dicho formulario comprende exactamente 7, 8, 9, 10 u 11 aspectos. En el contexto de la invención, dicho formulario contiene 12 aspectos.

15 Como se indicó anteriormente, dichos aspectos consisten en a) Fiebre  $\geq 38$  °C, b) Síntomas generales de la enfermedad, c) Dolor abdominal, d) Náuseas/vómitos, e) Diarrea, f) Cefalea, g) Dolor torácico, h) Dolor en los ganglios, i) Artralgia o mialgia, j) Inflamación articular, k) Manifestaciones oculares, l) Erupción cutánea.

20 En una realización, dicho formulario comprende una casilla que el paciente puede rellenar con texto libre para comunicar cualquier elemento de interés al médico/especialista clínico.

#### Descripción de las Figuras

25 Figura 1: Tabla 3: Se aplicaron puntuaciones de la herramienta IAEAI con aspectos dicotomizados, tales como 0/1, en 98 pacientes con un diagnóstico de FRH (Fiebre Recurrente Hereditaria). Los datos se refieren a un diario cumplimentado por los pacientes/padres el mes anterior a la visita. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación típica. FMF: fiebre mediterránea familiar; MKD: deficiencia de mevalonato cinasa; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; CAPS; síndromes periódicos asociados a criopirina  
Figura 2: Distribución de la puntuación total de IAEAI para 98 pacientes con un diagnóstico de FRH (puntuación de 0/1).

30 Figura 3: Curva ROC con aspectos binarios de actividad de la enfermedad (puntuación 0/1) que muestra un área bajo la curva de 0,98 (IC del 95 %: 0,96-1) en 98 pacientes con una FRH

#### Ejemplos

##### 35 Pacientes y Métodos

La metodología general de esta fase del proyecto se basó en el siguiente marco:  
 Se solicitó a los pacientes que rellenasen una encuesta (diario) durante al menos un mes antes de la valoración.

40 En una primera etapa, los médicos realizaron una evaluación enmascarada del nivel de actividad de la enfermedad del paciente, analizando los resultados de la encuesta

45 Para los pacientes en los que no se alcanzó el consenso, se realizó una conferencia de consenso TGN (Técnica de Grupo Nominal), que condujo a la valoración del nivel de actividad de la enfermedad para algunos de estos pacientes.

Por último, la puntuación finalizó y se determinó el umbral por encima del cual está presente la actividad. Después, se podía calcular la sensibilidad y la especificidad.

50 Se siguió este proceso, ya que no existe una regla de oro para determinar la actividad de las enfermedades, y por tanto el estado de actividad de los pacientes debe determinarse a través de la experiencia de varios médicos, especialistas de estas enfermedades.

##### Diseño del estudio.

55 De manera consecutiva, se inscribió una muestra de pacientes (niños y adultos) de conveniencia, con un diagnóstico genéticamente confirmado de FMF, MKD, TRAPS o CAPS, y en diversos estados de actividad de la enfermedad, que van desde la enfermedad activa a la inactiva.

60 Al menos un médico con experiencia en el cuidado de EAI evaluó a los pacientes. Se solicitó a todos los pacientes (o a sus padres en caso de menores, según corresponda) cumplimentar un diario prospectivo de un mes antes de la cita clínica programada.

Contenido y puntuación de la herramienta IAELI.

El diario IAELI contiene los 13 aspectos siguientes: a) fiebre  $\geq 38$  °C (100,4 °F); b) síntomas generales; c) dolor abdominal; d) náuseas/vómitos; e) diarrea; f) cefalea; g) dolor torácico; h) dolor en los ganglios; i) artralgia o mialgia; j) inflamación articular; k) manifestaciones oculares; l) erupción cutánea; m) alivio del dolor tomando fármacos.

Los aspectos del diario de los pacientes/padres, se dicotomizaron como no (0) = ausencia del síntoma o sí (1) = presencia del síntoma (ya sea leve, moderado o intenso), dando una puntuación total en un solo día de 0-12. Por tanto, en un mes de 31 días, la puntuación acumulativa varía de 0 a 372.

De hecho, aunque en el diario también se anotó el uso de tratamiento de rescate (analgésicos), este aspecto no se utilizó en el cálculo de la puntuación.

Además del diario cumplimentado por el paciente y/o los padres, médicos y pacientes cumplimentaron juntos, durante la visita, un cuestionario que evaluaba retrospectivamente la actividad de la enfermedad durante los 30 días anteriores: esto documentó: 1) el número de días con cada síntomas; 2) todos los tratamientos recibidos 3) el número de días con fármacos para aliviar el dolor; 4) la regularidad de la toma de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (colchicina o productos biológicos); 5) el número de días fuera de la escuela o el trabajo; 6) la alteración de la vida social del paciente por la enfermedad con una escala categórica de tres niveles (ninguna; poca; mucha); 7) la valoración de la fatiga del paciente en una escala analógica visual (EAV) de 21 círculos (donde 0 = sin cansancio y 100 = cansancio máximo); 8) la valoración global del bienestar general del paciente y la valoración global del médico de la actividad de la enfermedad en dos EAV de 21 círculos distintas (Filocamo et al., J Rheumatol 2010; 37 (7): 1534-41; Pincus et al., J Rheumatol 2008;35(8):1550-8.); 9) la necesidad de consultar a un médico externo; 10) la viabilidad de la puntuación de la actividad (opinión del paciente y comentarios).

Procedimientos de validación

Los datos de pacientes/padres y la valoración de los médicos se validaron a través de un proceso de validación de tres etapas:

Etapa 1 Evaluación enmascarada en red del nivel de actividad de la enfermedad del paciente, realizada por los médicos:

Siete médicos con experiencia en EAI evaluaron el nivel de actividad de cada paciente en la base de datos de la siguiente manera: sin actividad (0), actividad baja (1), actividad moderada (2), actividad intensa (3). Estos médicos tuvieron acceso al diario cumplimentado, así como al cuestionario rellenado por los pacientes.

Los pacientes se anonimizaron, no se proporcionó puntuación de IAELI total y a los médicos se les ocultó el diagnóstico para que no pudieran reconocer a los pacientes cuyo seguimiento se estaba realizando en su propio hospital.

Los médicos trabajaban con independencia entre sí. En cada sesión, se requirió un consenso mínimo de 6/7 (85 %) para la actividad inactiva/ activa (actividad baja, moderada e intensa combinadas) para considerar que un paciente había alcanzado un consenso final. Cuando no se logró el consenso, se realizó una nueva sesión para un total de tres sesiones de evaluación iterativas independientes; en cada sesión posterior, los médicos recibieron su puntuación anterior, así como la evaluación enmascarada de los otros participantes.

Etapa 2 conferencia de consenso TGN del nivel de actividad de la enfermedad del paciente:

Se solicitó a ocho médicos que volviesen a evaluar individualmente el nivel de actividad de la enfermedad de los pacientes en los que no se logró el consenso en la etapa anterior. Para todos los pacientes, a cada médico se le solicitó que proporcionara una explicación verbal de por qué le había dado un cierto nivel de actividad de la enfermedad a ese paciente en particular. En una pantalla se mostró la evaluación individual de cada médico a todos los participantes. Después, se realizó una votación electrónica por web y se logró un consenso si un mínimo de 6/8 (75 %) participantes proporcionaban el mismo nivel de actividad de la enfermedad. Los pacientes para los cuales no se pudo lograr el consenso después de una segunda votación fueron descartados de otras consideraciones.

Etapa 3 Análisis estadístico del sistema de puntuación IAELI:

En el trabajo previamente publicado (Piram et al., en la obra citada), el cálculo de la puntuación difiere según la enfermedad específica de la siguiente manera:

- La FMF puede puntuarse añadiendo las variables a+c+g+i+j+l,
- MKD las variables a+c+d+e+h+i a,
- TRAPS las variables a+b+c+i+k+l y
- CAPS las variables a+f+i+k+l.

Para un mes de 31 días, las puntuaciones acumulativas de la técnica anterior variaron de 0 a 496 para FMF, MKD y TRAPS y de 0 a 403 para CAPS, respectivamente.

5 En el contexto del trabajo realizado en el presente documento, se determinó que la suma de los aspectos positivos del diario como sí/no, tenía el mismo rendimiento estadístico del sistema de puntuación específico de la enfermedad descrito anteriormente.

10 Asimismo, se determinó que era posible calcular una puntuación simplificada para cada sujeto calculando la suma total de todos los aspectos del diario como puntuación total = a + b + c + d + e + f + g + h + i + j + k + l para los aspectos simplificados puntuados de 0 a 1 (intervalo de 0 a 372).

Esto también se comparó con la puntuación total = a + b + c + d + e + f + g + h + i + j + k + l obtenida para los aspectos puntuados de 0 a 3 (intervalo de 0 a 1054) en el ensayo anterior.

15 Los valores promedio de la puntuación se compararon entre los grupos de actividad (inactivo frente a los tres niveles de actividad combinados). La capacidad de la puntuación para discriminar a los pacientes activos frente a los inactivos y la mejor puntuación límite total de IAEAI para clasificar a los pacientes como activos/inactivos se evaluó mediante un análisis de características operativas del receptor (ROC, por las siglas en inglés de *Receiver Operating Characteristic*). La sensibilidad, la especificidad y la precisión de las puntuaciones se calcularon utilizando el mejor valor de límite de la puntuación de IAEAI total.

Los datos se introdujeron en una base de datos Access XP y 2 de los autores (MPS y NR) los analizaron con Excel XP (Microsoft), SPSS Inc. v.18.

25 Se recuerda que:

La sensibilidad es la probabilidad de obtener un resultado positivo en el ensayo si la enfermedad está activa; Sensibilidad = (PV)/(PV+NF). Por tanto, un ensayo que es 100 % sensible no tiene negativo falso.

La especificidad es la probabilidad de obtener un resultado negativo en el ensayo si la enfermedad no está activa; Especificidad = (NV)/(NV+PF). Por tanto, un ensayo que es 100 % específico no tiene positivo falso.

30 
$$\text{Precisión} = (PV+NV)/(PV+NV+PF+NF)$$

PV = Positivo Verdadero (pacientes con enfermedad activa y por encima del umbral o igual al umbral)

NV = Negativo Verdadero (pacientes con enfermedad no activa y por debajo del umbral.)

35 PF = Positivo Falso (pacientes con enfermedad no activa y por encima del umbral o igual al umbral)

NF = Negativo Falso (pacientes con enfermedad activa y por debajo del umbral)

Siempre es importante tener un ensayo que sea tanto específico como sensible.

40 La calidad de un ensayo puede determinarse dibujando una curva de características operativas del receptor (ROC) y midiendo el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC, por las siglas en inglés de *Area Under Receiving Operating Characteristic curve*).

45 La curva ROC se dibuja representando gráficamente la sensibilidad frente a (1-especificidad), después de la clasificación de los pacientes, según el resultado obtenido para el ensayo, para diferentes umbrales (de 0 a 1). Por lo general, se reconoce que una curva ROC, cuyo área bajo la curva tiene un valor superior a 0,7, es una buena curva predictiva para el diagnóstico. La curva ROC debe reconocerse como una curva que permite predecir la calidad de un ensayo de diagnóstico.

## 50 Resultados

Se recogieron datos de un total de 111 pacientes. Cinco pacientes no fueron admisibles para el análisis: cuatro con síndrome de PFAPA y uno con diagnóstico de CINCA (síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo, articular) con información incompleta.

55 Para el análisis se disponía de un total de 106 pacientes: 42 FMF, 39 CAPS, 14 TRAPS y 11 MKD.

Etapa 1 Evaluación enmascarada en red del nivel de actividad de la enfermedad del paciente, realizada por los médicos:

60 Durante las tres evaluaciones iterativas enmascaradas basadas en red, se logró un consenso sobre 63/106 casos (59,4 %) con 13 pacientes declarados inactivos, 49 activos (26 con baja actividad, 13 actividad moderada, 10 actividad alta) y un paciente no evaluable (diagnóstico erróneo) por consenso.

65 Para los 43 pacientes restantes, no se logró el consenso y, por lo tanto, los pacientes se consideraron para la discusión de consenso TGN según la etapa 2.

Etapa 2 conferencia de consenso TGN del nivel de actividad de la enfermedad del paciente

Durante la reunión TGN se logró un consenso para 36 pacientes más de un total de 98/106 casos (92 %).

En los ocho casos restantes no se logró el consenso y, por lo tanto, los pacientes fueron descartados para una evaluación adicional.

En la tabla 2 se muestra la clasificación de la actividad de la enfermedad de los 4 sFRH diagnosticados en 98 pacientes con consenso y de todos los pacientes combinados. 26 de 98 sujetos (27 %) se declararon inactivos, mientras que los 72 restantes (63 %) se clasificaron como activos (33 con actividad de la enfermedad baja, 28 moderada y 11 elevada).

Tabla 2: Clasificación de consenso de los 98 pacientes con cuatro sFRH según el nivel de actividad de la enfermedad

	FMF N=39	CAPS N=35	TRAPS N=14	MKD N=10	TOTAL N=98
Inactivo	8	12	6	0	26
Activo:					
Actividad baja	13	14	2	4	33
Actividad moderada	11	8	3	6	28
Actividad intensa	7	1	3	0	11

FMF: fiebre mediterránea familiar; MKD: deficiencia de mevalonato cinasa; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; CAPS; síndromes periódicos asociados a criopirina

En la figura 1 se muestra la estadística descriptiva de cada aspecto de la herramienta IAEAI de los 98 pacientes.

Etapa 3 Análisis estadístico del sistema de puntuación IAEAI.

Sorprendentemente, los análisis estadísticos dieron los mismos resultados al utilizar la puntuación 0-3 y la versión simplificada no (0)/si (1), aquí solo se muestra el último.

En la etapa analítica final, para calcular adecuadamente la sensibilidad, la especificidad y el límite ROC, los 98 pacientes se dicotomizaron como activos (actividad baja, moderada y alta combinadas) o inactivos.

En la figura 2 se muestra la distribución de la puntuación total IAEAI con cada elemento IAEAI dicotomizado como sí/no: 14 sujetos (12 %) tuvieron una puntuación = 0; la puntuación tuvo un valor medio de 22,2±26,8 y una mediana de 14 (intervalo= 0-175); los valores están sesgados hacia valores más bajos de la puntuación total IAEAI.

De acuerdo con la curva ROC (Figura 3), una puntuación de IAEAI ≥ 9 puntos identifica a los pacientes activos mientras que una puntuación total IAEAI <9 puntos identifica a los pacientes como inactivos; la sensibilidad fue del 89 % (IC del 95 %=80 %-94 %), la especificidad fue del 92 % (IC del 95 %=76 %- 98 %), el área bajo la curva (ABC) del 98 % (IC del 95 %=96%-100%) y la precisión del 90 % (IC del 95 %=84%-96%) (Tabla 3).

Tabla 3. Medidas de precisión de la puntuación total IAEAI (puntuación 0/1) para 98 pacientes con diagnóstico de FRH. Una puntuación de IAEAI total <9 separa los pacientes inactivos de los activos (puntuación total ≥9).

Actividad definida por puntuación total IAEAI	Actividad definida por consenso		TOTAL
	Activo	Inactivo	
≥9 activo	64 (89 %)	2 (8 %)	66
<9 inactivo	8 (11 %)	24 (92 %)	32
TOTAL	72	26	98

Se obtuvieron rendimientos similares cuando se aplicó la puntuación original de 0-3 para cada aspecto del IAEAI de la siguiente manera: la sensibilidad fue del 92 % (IC del 95 %=86 %-98 %), la especificidad fue del 96 % (IC del 95 %=88 %-100 %), el área bajo la curva (ABC) del 99 % (IC del 95 %=97 %-100%) y la precisión del 93 % (IC del 95 %=87 %-98 %) (límite a 10, no se muestran los datos).

La evaluación precisa y reproducible de la actividad de la enfermedad es de gran importancia en la valoración de la eficacia del tratamiento, en la apreciación del efecto de la actividad de la enfermedad en la calidad de vida, y, aunque esto no está actualmente demostrado, puede predecir el desarrollo de complicaciones graves a largo plazo.

El IAEAI es el primer instrumento validado diseñado para estandarizar la valoración de la actividad de la EAI en los ensayos, y para facilitar la comparación y el meta-análisis de los ensayos clínicos en el futuro. El IAEAI también permitirá evaluar la actividad de la enfermedad auto-comunicada por el paciente en la práctica diaria.

El IAEAI demostró ser una herramienta válida y fiable para valorar la presencia o la ausencia de actividad de la enfermedad en los cuatro sFRH.

5 En su forma actual, la puntuación de IAEAI es muy fácil de utilizar. Un diario único de pacientes/padres que reúna todas las variables de las cuatro enfermedades autoinflamatorias principales, es conveniente para el uso clínico habitual. Los análisis estadísticos mostraron que una suma simple de los aspectos positivos del diario con valor binario (sí/no), tiene el mismo rendimiento estadístico que el de un sistema de puntuación específico de la enfermedad con valores clasificados comunicados en la técnica anterior (Piram *et al.*, en la obra citada).

10 Tanto los pacientes como los médicos se beneficiarán de este sistema de puntuación simplificado, ya que los valores binarios son más fáciles para los pacientes y el formato sencillo con una suma directa de todos los aspectos positivos simplifica su uso por parte de los médicos.

15 En esta fase de validación, se solicitó a los pacientes cumplimentar un diario prospectivo de un mes antes de su cita clínica programada. Sin embargo, el diario podría cumplimentarse durante períodos de otra duración según sea adecuado desde un punto de vista clínico. Una encuesta de tres meses probablemente sea más adecuada para enfermedades episódicas, tales como FMF y MKD, pero el período podría ser más largo en TRAPS y más corto en CAPS.

20 Para su uso en un período superior a un mes, el cálculo de la puntuación es sencillo y consiste en la suma de las 12 variables como se indicó anteriormente, dividido entre el número de meses durante los cuales se completó el diario.

25 Una puntuación límite de IAEAI de nueve pacientes diferenciados con precisión con enfermedad activa frente a enfermedad inactiva con un área bajo la curva ROC de 0,98 con sensibilidad y especificidad superior a 0,8. Este límite ayudará a los médicos en la práctica diaria a decidir si un paciente tiene una enfermedad activa o inactiva. Esto también es importante para los ensayos clínicos en los que un índice que discrimina a los pacientes que logran la remisión de los que no, podría aumentar el poder de las comparaciones estadísticas, permitiendo así un tamaño de muestra más pequeño (Turner *et al.*, *Gastroenterology* 2007; 133 (2): 423-32) un factor crucial en las enfermedades huérfanas y ultra-huérfanas, tales como el sFRH.

30 Aunque el número de pacientes seguido hizo posible diseñar la puntuación de IAEAI, el número limitado de pacientes no permitió realizar análisis distintos de las diferentes enfermedades o discriminar con una fuerza suficiente los diferentes niveles de actividad de la enfermedad (nivel bajo, moderado y alto).

35 La puntuación de IAEAI se validó para las cuatro EAI principales, pero también podría aplicarse a otra EAI que comparte algunas de sus características clínicas, tales como PFAPA (acrónimo de *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy*, que significa fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía) y el Síndrome de Schnitzler.

40 Asimismo, podrían desarrollarse puntuaciones específicas de la enfermedad al no tener en cuenta las variables que no están asociadas con algunas enfermedades. En particular, podrían sumarse las siguientes variables durante un período de un mes:

45 FMF: fiebre  $\geq 38$  °C/dolor abdominal/dolor torácico/artralgia o mialgia/inflamación articular/erupción cutánea  
 MKD: fiebre  $\geq 38$  °C/dolor abdominal/náuseas/vómitos/diarrea/dolor en los ganglios/artralgia o mialgia  
 TRAPS: fiebre  $\geq 38$  °C/síntomas generales/dolor abdominal/artralgia o mialgia/manifestaciones oculares/erupción cutánea  
 CAPS: fiebre  $\geq 38$  °C/cefalea/artralgia o mialgia/manifestaciones oculares/erupción cutánea

50 El umbral para determinar la actividad de estas enfermedades, también debería estar próximo a un valor de 9 y podría determinarse fácilmente de acuerdo con el método descrito anteriormente.

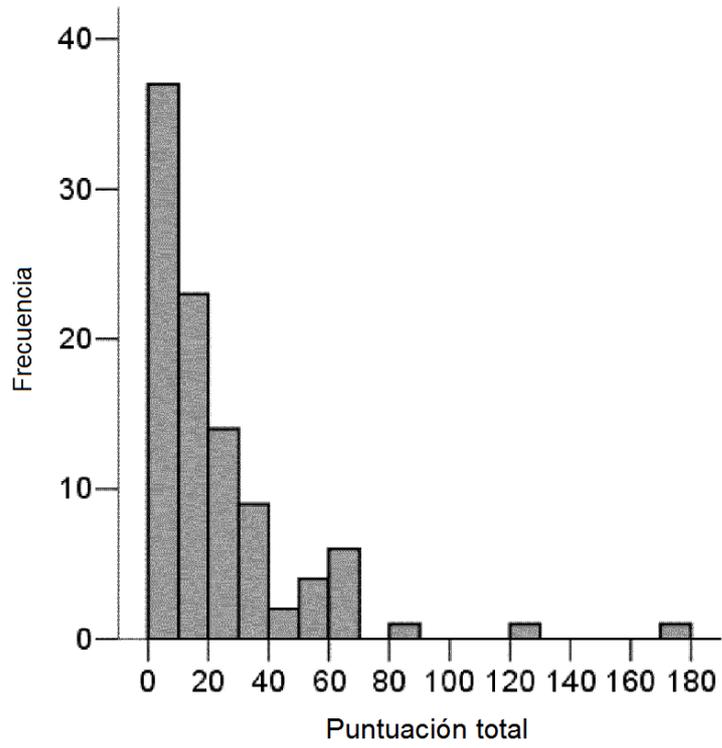
55 Esta herramienta puede ser útil en la práctica clínica, así como en ensayos clínicos, en la valoración de la actividad de estas enfermedades raras, permitiendo así realizar un análisis más fiable de la eficacia de los nuevos tratamientos.

**REIVINDICACIONES**

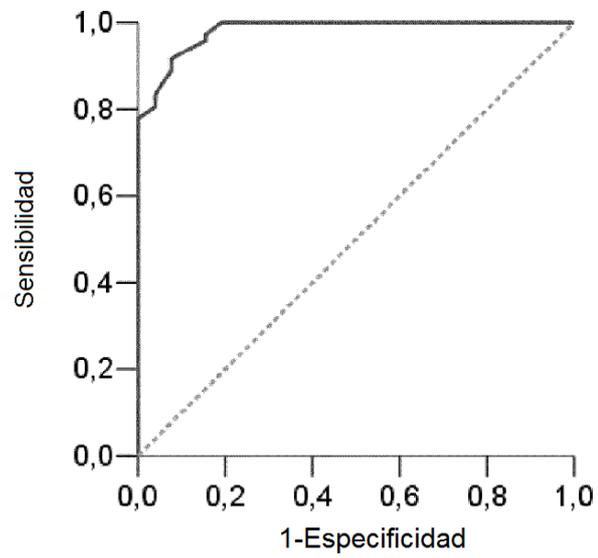
- 5 1. Un método *ex vivo* implementado por ordenador para determinar la actividad de una enfermedad autoinflamatoria en un paciente, en el que dicha enfermedad autoinflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en un síndrome de fiebre recurrente hereditaria (sFRH), deficiencia de mevalonato cinasa (MKD), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), y síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), que comprende las etapas de:
- 10 a) Tener, en dicho comunicado diario del paciente, durante un período mensual, el estado de 12 aspectos que consisten en, Fiebre  $\geq 38$  °C, Síntomas generales, Dolor abdominal, Náuseas/vómitos, Diarrea, Cefalea, Dolor torácico, Dolor en los ganglios, Artralgia o mialgia, Inflamación articular, Manifestaciones oculares, Erupción cutánea,
- b) Recuperar dichos comunicados de dicho paciente
- 15 c) Asignar el valor "1" a cada aspecto que dicho paciente anotó como presente y asignar el valor "0" a cada aspecto que el paciente anotó como ausente
- d) Combinar, mediante una suma algebraica, todos los valores obtenidos en la etapa c) durante cada uno de los días de un período de un mes consecutivo, para obtener un valor final,
- 20 en el que dicha enfermedad autoinflamatoria está activa en dicho paciente si dicho valor final es más alto que un límite predeterminado, en el que dicho límite predeterminado tiene un valor de 9.
- 25 2. El método de la reivindicación 1, que adicionalmente comprende la etapa de proporcionar a dicho paciente un diario mensual, en el que dicho diario comprende un sitio para cada día del mes y en el que cada sitio de dicho diario comprende una lista de 12 aspectos que consisten en Fiebre  $\geq 38$  °C, Síntomas generales, Dolor abdominal, Náuseas/vómitos, Diarrea, Cefalea, Dolor torácico, Dolor en los ganglios, Artralgia o mialgia, Inflamación articular, Manifestaciones oculares, Erupción cutánea, antes de la etapa a).
- 30 3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha enfermedad autoinflamatoria es un síndrome principal de fiebre recurrente hereditaria.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en el que dicho comunicado de la etapa a) lo realiza dicho paciente rellenando un formulario electrónico en un dispositivo del paciente.
- 35 5. El método de la reivindicación 4, en el que dichos datos introducidos por el paciente en la etapa a) se envían a un servidor remoto después de su cumplimentación y validación.
6. El método de la reivindicación 5, en el que dicha comunicación entre dicho servidor remoto y dicho dispositivo del paciente está cifrada.
- 40 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que a dicho paciente se le recuerda automáticamente todos los días que rellene el formulario electrónico.
- 45 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que dicha asignación del valor 0/1 de la etapa c) y dicho cálculo del valor final (calculado durante un mes consecutivo) en la etapa d) se realizan automáticamente en el servidor remoto, y dicho valor final se envía al médico/especialista clínico que está a cargo de dicho paciente.

	FMF N=39	CAPS N=35	TRAPS N=14	MKD N=10	TOTAL N=98
a) fiebre $\geq 38$ °C (100,4 °F)	2,77±4,27	0,94±2,42	5,36±9,15	2,80±2,04	2,35±4,61
b) síntomas generales	5,56±6,43	3,97±9,05	13,86±20,16	7,70±8,21	6,86±11,22
c) dolor abdominal	6,72±6,66	1,57±5,56	4,14±7,49	3,40±7,66	3,90±6,58
d) náuseas/vómitos	1,97±4,14	0,80±2,84	0,00±0,00	1,60±1,58	1,17±3,10
e) diarrea	2,31±5,11	0,31±1,69	0,14±0,53	2,30±4,06	1,44±4,04
f) cefalea	2,62±3,85	5,29±13,81	3,79±5,16	5,70±6,02	3,93±8,66
g) dolor torácico	0,85±1,81	0,14±0,55	1,14±3,03	0,00±0,00	0,52±1,62
h) dolor en los ganglios	1,05±3,91	0,77±2,21	0,93±2,56	6,20±5,33	1,40±3,58
i) artralgia o mialgia	3,77±6,08	6,11±13,13	11,36±18,11	3,20±4,71	5,37±10,89
j) inflamación articular	1,23±3,00	0,94±2,90	2,14±5,57	0,00±0,00	1,06±3,18
k) manifestaciones oculares	0,26±1,02	3,57±7,76	3,43±9,20	0,30±0,67	2,15±6,98
l) erupción cutánea	1,44±6,73	3,43±9,37	5,00±9,16	1,40±2,67	3,15±8,87
m) alivio del dolor tomando fármacos	2,77±7,34	2,77±6,46	6,00±6,67	4,10±3,35	3,98±6,44

Figura 1



**Figura 2**



**Figura 3**