

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 482**

51 Int. Cl.:

A61B 5/11 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

G16H 50/20 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/GB2013/051888**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13741818 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2872041**

54 Título: **Dispositivo para determinar la discinesia**

30 Prioridad:

13.07.2012 GB 201212544

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

10.03.2020

73 Titular/es:

**CLEARSKY MEDICAL DIAGNOSTICS LIMITED
(100.0%)**

**The Catalyst, Baird Lane, Heslington, York
North Yorkshire YO10 5GA, GB**

72 Inventor/es:

SMITH, STEPHEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 747 482 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

Dispositivo para determinar la discinesia

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para determinar la presencia y el tipo de discinesia exhibida por un paciente. El paciente puede usar el dispositivo sin interrumpir su rutina diaria.

Antecedentes de la invención

10 El manejo clínico de la discinesia inducida por levodopa (DIL) es uno de los problemas más desafiantes en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP). Uno de los principales problemas es que los pacientes y los médicos con frecuencia no consiguen documentar en detalle cuándo ocurren las discinesias y, por lo tanto, los intentos de alterar los medicamentos pueden no estar bien informados y dar lugar a una pequeña mejoría, o incluso al empeoramiento del problema.

15 El registro inexacto de discinesias puede ocurrir por varias razones. En primer lugar, hay varios subtipos de discinesia, p. ej., movimientos coreiformes que se producen con la dosis máxima, distonía que ocurre con dosis mínimas y discinesia difásica que ocurre tanto cuando aumentan las dosis del fármaco en plasma como a medida que disminuyen. Esto hace que sea muy difícil para los médicos, y ciertamente para los pacientes, documentar el carácter y el ritmo de cada síntoma en detalle.

20 Por ejemplo, la discinesia de dosis máxima puede ser similar al temblor de EP - ambos son movimientos involuntarios - pero el primero es debido a los niveles altos de fármacos (*activo*) y el segundo a niveles subterapéuticos (*inactivo*). El etiquetado incorrecto de un movimiento involuntario puede conducir a un empeoramiento involuntario del problema si las dosis de los medicamentos se ajustan en la dirección incorrecta. Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada pueden pasar rápidamente de un estado de temblor *inactivo* a un estado discinético *activo*, complicando aún más este problema.

25 En segundo lugar, incluso si el paciente y/o el clínico reconocen correctamente diferentes tipos de discinesia, rara vez pueden documentar la temporización de estos períodos con precisión durante períodos prolongados sin una interrupción considerable de las actividades diarias del paciente. Si no se conoce la temporización de los síntomas, el médico tratante tendrá dificultades para decidir qué dosis particulares necesitan ser alteradas. Algunos pacientes pueden documentar meticulosamente sus síntomas durante varios días para ayudar al médico, pero esto es claramente bastante oneroso y un dispositivo electrónico que sea capaz de registrar esta información sería mucho más fácil para el paciente y más preciso para el médico. Si las discinesias son particularmente problemáticas y los intentos de manejarlas como pacientes ambulatorios no tienen éxito, los pacientes pueden necesitar ser ingresados en la sala para una vigilancia detallada. Esto implica que una enfermera especialista o un médico residente, evalúen al paciente cada hora más o menos y registren esta información en un gráfico para que el consultor lo use después para guiar las decisiones del tratamiento. Este es un método costoso y lento, pero puede ser la única forma de gestionar pacientes con síntomas complicados y regímenes farmacológicos.

35 En tercer lugar, es importante resaltar que los regímenes farmacológicos en la EP rara vez son sencillos para cuando las discinesias se han vuelto problemáticas, es decir, típicamente los pacientes tomarán 2 o más tipos de fármacos, generalmente un fármaco a base de levodopa (como Sinemet o Stalveo) que se puede tomar 3 a 6 (o incluso 10 en la enfermedad avanzada) veces al día y un fármaco agonista de la dopamina (como el pramipexol o el ropinerol) generalmente se toma 1-4 veces al día, por lo que la afirmación de que los médicos simplemente pueden alterar el fármaco dependiendo de la discinesia es una sobresimplificación. Por lo general, los pacientes tendrán períodos de discinesia cuando estén *activos*, alternando con períodos de estar *inactivos*. Los medicamentos administrados antes de los períodos de dosis máxima de discinesia deberán disminuirse o la frecuencia de las dosis deberá reducirse, y los administrados antes del período de estar *inactivos* deberán aumentarse. Esta es una tarea muy delicada cuando se usan hasta 10 dosis de medicamentos durante un período de 24 horas, y el registro preciso de cuándo está ocurriendo exactamente la discinesia es de suma importancia.

50 En cuarto lugar, los métodos tecnológicos para registrar los síntomas paroxísticos se usan en otras áreas de la neurología (p. ej., videotelemetría para pacientes con epilepsia) y la medicina (grabación con monitor Holter para las arritmias paroxísticas en cardiología), pero actualmente no existe un método equivalente para la discinesia en la enfermedad de Parkinson. Esto es sorprendente ya que la EP es una afección bastante común, que afecta aproximadamente al 1 % de los mayores de 60 años: y las discinesias se desarrollan en aproximadamente el 40 % de los pacientes con EP que toman levodopa durante 4-6 años y en casi el 90 % de los tratados durante 10 años.

Compendio de la invención

55 Según la invención, se proporciona un dispositivo para determinar el grado de discinesia en un sujeto, el dispositivo comprende un sensor, que se puede unir de manera extraíble a la extremidad, torso o cabeza del sujeto, dicho sensor incluye un primer detector para detectar un movimiento tridimensional, medios de retención de datos para retener los datos generados por el detector;

medios de transferencia para transferir dichos datos a los medios de retención de datos;
medios de procesamiento, para procesar los datos en los medios de retención de datos y clasificar dichos datos procesados;

5 medios de salida para visualizar la afección diagnosticada a un usuario;
en donde los medios de procesamiento emplean un algoritmo evolutivo en la clasificación de dichos datos y la comparación con una afección de discinesia conocida,
el dispositivo incluye además un segundo detector de movimiento para detectar el cabeceo, balanceo y guiñada del dispositivo.

10 El dispositivo permite la vigilancia constante de un sujeto, sin la necesidad de que esté presente un clínico ni de que se realice rápidamente un análisis preciso de la afección del sujeto. Esto representa un ahorro de tiempo para el clínico y también puede, debido a que la naturaleza no invasiva de un sensor, provocar menos sufrimiento al sujeto.

Convenientemente, el primer detector de movimiento comprende uno o más acelerómetros para proporcionar datos de movimiento tridimensional.

15 Convenientemente, el dispositivo incluye otro detector de movimiento para medir datos de posición, más convenientemente, los datos de posición se determinan con referencia a coordenadas cartesianas, datos de posición que pueden procesarse mediante los medios de procesamiento para producir datos de velocidad y/o aceleración.

20 Preferiblemente, el medio de transferencia es un medio de transmisión inalámbrico a un medio de retención de datos remoto que permite que el usuario lleve un dispositivo más pequeño, dicho dispositivo no tiene que incluir elementos de procesamiento y también permite evaluar a un sujeto mientras está en casa, siendo procesados los datos centralmente en un hospital o clínica.

Ventajosamente, el dispositivo comprende una pluralidad de sensores.

Preferiblemente, el o cada sensor obtiene lecturas de datos a una velocidad de 10-200 Hz, y especialmente preferiblemente a alrededor de 100 Hz.

Breve descripción del dibujo

25 La invención se describe con referencia al dibujo adjunto que muestra a modo de ejemplo solamente, una realización de un dispositivo. En el dibujo:

La Figura 1 ilustra el muestreo y el procesamiento de datos de un sujeto.

Descripción detallada de la invención

30 Aunque la enfermedad de Parkinson se puede tratar mediante la administración oral del fármaco levodopa, es muy importante que la dosis administrada sea la correcta. Tanto una deficiencia como un exceso de levodopa pueden provocar que el paciente sufra efectos no deseados, La situación se complica por una serie de factores. En primer lugar, existe la preocupación general de si el paciente, que puede estar en un estado mental confuso, está tomando la medicación prescrita correctamente, En segundo lugar, los efectos de una dosis incorrecta pueden muy a menudo, especialmente para el ojo inexperto ser indistinguibles unos de otros. Ciertamente no es desconocido, por ejemplo, para individuos cuyos niveles de levodopa eran demasiado altos, ser diagnosticados erróneamente con el problema opuesto y recibir dosis adicionales del fármaco y para pacientes con un nivel demasiado bajo que el fármaco sea retenido.

A menudo, la única forma de evaluar con precisión el estado de un paciente es vigilar la dosis en un hospital bajo la supervisión detallada de un médico calificado.

40 La presente invención proporciona un dispositivo para controlar el movimiento de un paciente, dispositivo que incluye un medio para determinar eficazmente los síntomas mostrados por el paciente y también aclarar dichos síntomas para proporcionar una evaluación del paciente. Esto permite realizar el tratamiento correcto para abordar el segundo de los problemas anteriores y, en muchos casos, evitar el primer problema.

45 La invención contempla en su aspecto más amplio un dispositivo para determinar la discinesia, incluido el tipo de discinesia que exhibe un paciente. El tipo de discinesia está relacionado con los niveles de levodopa dentro del cuerpo del paciente. Un dispositivo, o una pluralidad de dispositivos registra los movimientos del sujeto bajo investigación. Los movimientos se analizan para marcadores dados que son indicativos del tipo de discinesia particular.

50 En una realización de la invención, el paciente sujeto lleva un número, típicamente ocho sensores, sobre sus extremidades, y también unidos a su cabeza y tronco. Estos registran la dirección, velocidad o aceleración de la extremidad. Por lo tanto, los datos se pueden recopilar de forma continua y automática sin molestias para el sujeto, que puede estar en su entorno normal y también sin la necesidad de que un médico esté presente para observar al sujeto.

- Como se ilustra con respecto a la Figura 1, los sensores son giroscopios y acelerómetros inalámbricos que son lo suficientemente pequeños como para que el sujeto los sujete y los lleve. La unión al paciente puede ser por medios convencionales, tal como Velcro™. Los sensores incluyen seis medios de medición para medir el movimiento en tres direcciones perpendiculares x, y, z junto con el cabeceo, balanceo y guiñada, (es decir, rotación sobre cada una de esas tres direcciones). Los datos se muestrean de acuerdo con un mecanismo de temporización dentro del sensor a una velocidad de aproximadamente 100 Hz. Se pueden contemplar otras velocidades de recopilación de datos, como 10, 20, 60 Hz, junto con 120, 150, 200 Hz, etc. El experto en la técnica tomará la decisión con respecto a la velocidad que se debe utilizar en función de la precisión deseada y la capacidad de memoria disponible para los datos. El aumento de la cantidad de datos generalmente requerirá una mayor capacidad de almacenamiento de datos.
- 5
- Cualquier información que deba transmitirse puede enviarse a través de, por ejemplo, Bluetooth a un teléfono inteligente. Por supuesto, se pueden emplear medios alternativos, si no se incluyen medios de análisis con cada sensor, el procesamiento puede entonces llevarse a cabo de forma remota.
- 10
- Un ejemplo de datos procesados es el siguiente. En primer lugar, los datos de velocidad sobre el movimiento de un sensor individual se pueden obtener a partir de datos derivados del acelerómetro u otros datos de posición, a partir de la aplicación de la geometría. Así por ejemplo, la distancia d se movió durante dos tiempos de muestreo de datos diferentes ($t-1$) y t , es $d = \text{sqr}[(x_t - x_{t-1})^2 + (y_t - y_{t-1})^2 + (z_t - z_{t-1})^2]$, donde x , y y z se expresan en coordenadas cartesianas. Esto se traduce en una velocidad de $d/\Delta t$ donde Δt es el tiempo entre t y $t-1$. Para una frecuencia de muestreo de 100 Hz Δt será 0,01 s.
- 15
- Además, la rotación angular se puede asignar con el valor: $\text{abs}(\text{balanceo}_t - \text{balanceo}_{t-1}) + \text{abs}(\text{cabeceo}_t - \text{cabeceo}_{t-1}) + \text{abs}(\text{guiñada}_t - \text{guiñada}_{t-1})$ donde abs indica al operador, "tomar valor absoluto".
- 20
- Una vez calculados, los datos de velocidad se presentan a un analizador para determinar el tipo de discinesia que exhibe el sujeto.
- El medio analizador emplea una metodología de análisis evolutivo como se describe en el documento GB 1100794.5 (publicado como WO 2012/098388 A1 el 26 de julio de 2012 y, por lo tanto, solo relevante de conformidad con el Artículo 54(3) EPC) para ayudar en el proceso de toma de decisiones. Como tal, se utiliza una etapa de formación inicial para el proceso de toma de decisiones en la que los datos de cada dispositivo se pasan y procesan mediante la metodología para predecir una de las cinco condiciones establecidas previamente en la metodología, y se detalla a continuación. De nuevo, a medida que se identifiquen otras afecciones, estas pueden ser incluidas en la metodología.
- 25
- El algoritmo subyacente al análisis evolutivo se ejecuta varias veces. Cada ejecución produce uno o más clasificadores. Luego se crea un clasificador de conjunto seleccionando un subconjunto de clasificadores de diversidad máxima entre los encontrados durante todas las ejecuciones del algoritmo evolutivo. Esta selección de diversidad máxima se puede lograr ya sea (i) llevando a cabo diferentes ejecuciones del algoritmo evolutivo en diferentes subconjuntos de datos, o
- 30
- (ii) por análisis post hoc, donde el comportamiento de cada clasificador se mide explícitamente y aquellos con una superposición de comportamiento mínima se eligen para el conjunto. El comportamiento, en este sentido, puede ser la respuesta diferencial del clasificador a diferentes subconjuntos de datos, o la capacidad del clasificador de reconocer patrones particulares dentro de los datos.
- 35
- Además, los datos de rotación angular se procesan de manera similar a través de una segunda metodología de análisis evolutivo y nuevamente los resultados se comparan con las condiciones establecidas previamente para proporcionar una evaluación del sujeto.
- 40
- Los datos de la velocidad y el clasificador de rotación angular se pueden combinar en una metodología de análisis de clasificador de conjunto para obtener una mayor precisión al llegar a una conclusión. Además, se puede emplear una red biológica artificial (ABN, por sus siglas en inglés) en combinación con el algoritmo evolutivo y un clasificador de conjunto.
- 45
- Un medio para producir clasificaciones a las que se pueden ajustar los resultados de los datos analizados y que, en particular, se pueden utilizar en la etapa de formación de la metodología de análisis, implica el uso de uno o más clínicos capacitados para llevar a cabo la evaluación. Por ejemplo, los clínicos pueden asignar un valor de, por ejemplo, 1-4 contra cada uno de varios tipos de discinesia diferente. Se reconocerá que se puede utilizar un intervalo de valores más amplio, aunque la dificultad para evaluar cuál de un valor más estrecho asignar aumentaría. Por ejemplo, las cuatro categorías que podrían utilizarse son 1) mínima, 2) leve, 3) moderada, 4) severa/incapacitante. Como ejemplos de discinesia manifiesta que se pueden clasificar de esta manera se encuentran: a) discinesia coreiforme, b) discinesia distónica, c) otra discinesia, d) temblor, e) bradicinesia. De nuevo, se reconocerá que otras discinesias también pueden caracterizarse como será evidente para el experto en la técnica. Por otra parte, la diferencia entre la discinesia (que implica el efecto secundario del medicamento levodopa) y los síntomas de la enfermedad de Parkinson.
- 50
- Una vez que se ha intentado un Algoritmo evolutivo para reconocer la discinesia, como la bradicinesia (el síntoma principal de la enfermedad de Parkinson, una ralentización del movimiento) y temblor en reposo parkinsoniano, la expresión evolucionada se examina para identificar los aspectos comunes de todos los trastornos del movimiento del paciente que más contribuyeron a la expresión. Se puede entrenar un segundo algoritmo evolutivo sobre esos
- 55

aspectos específicos para desarrollar una expresión aún más discriminatoria.

Por supuesto, se entenderá que la invención no se limita a los detalles específicos descritos en el presente documento, que se dan solo a modo de ejemplo, y que son posibles diversas modificaciones y alteraciones dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo para determinar el grado de discinesia en un sujeto, comprendiendo el dispositivo un sensor que se puede conectar de forma extraíble a la extremidad, torso o cabeza del sujeto, incluyendo dicho sensor un primer detector para detectar un movimiento tridimensional, medios de retención de datos para retener los datos generados por el detector;
- medios de transferencia para transferir dichos datos a los medios de retención de datos;
- medios de procesamiento, para procesar los datos en los medios de retención de datos y clasificar dichos datos procesados;
- 10 2. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el primer detector de movimiento comprende uno o más acelerómetros para proporcionar dichos datos de movimiento tridimensionales.
3. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo incluye un detector de movimiento adicional para medir datos de posición.
4. Un dispositivo según 3, en donde los datos de posición se determinan con referencia a las coordenadas cartesianas.
- 20 5. Un dispositivo según la reivindicación 3 o 4, en donde dichos medios de procesamiento convierten los datos de posición en datos de velocidad y/o aceleración.
6. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en donde el medio de transferencia es un medio de transmisión inalámbrico a un medio de retención de datos remoto.
- 25 7. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en donde el dispositivo comprende una pluralidad de sensores.
8. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en donde el o cada sensor obtiene lecturas de datos a una velocidad de 10-200 Hz.
- 30 9. Un dispositivo según la reivindicación 7, en donde las lecturas de datos se obtienen a una velocidad de alrededor de 100 Hz.

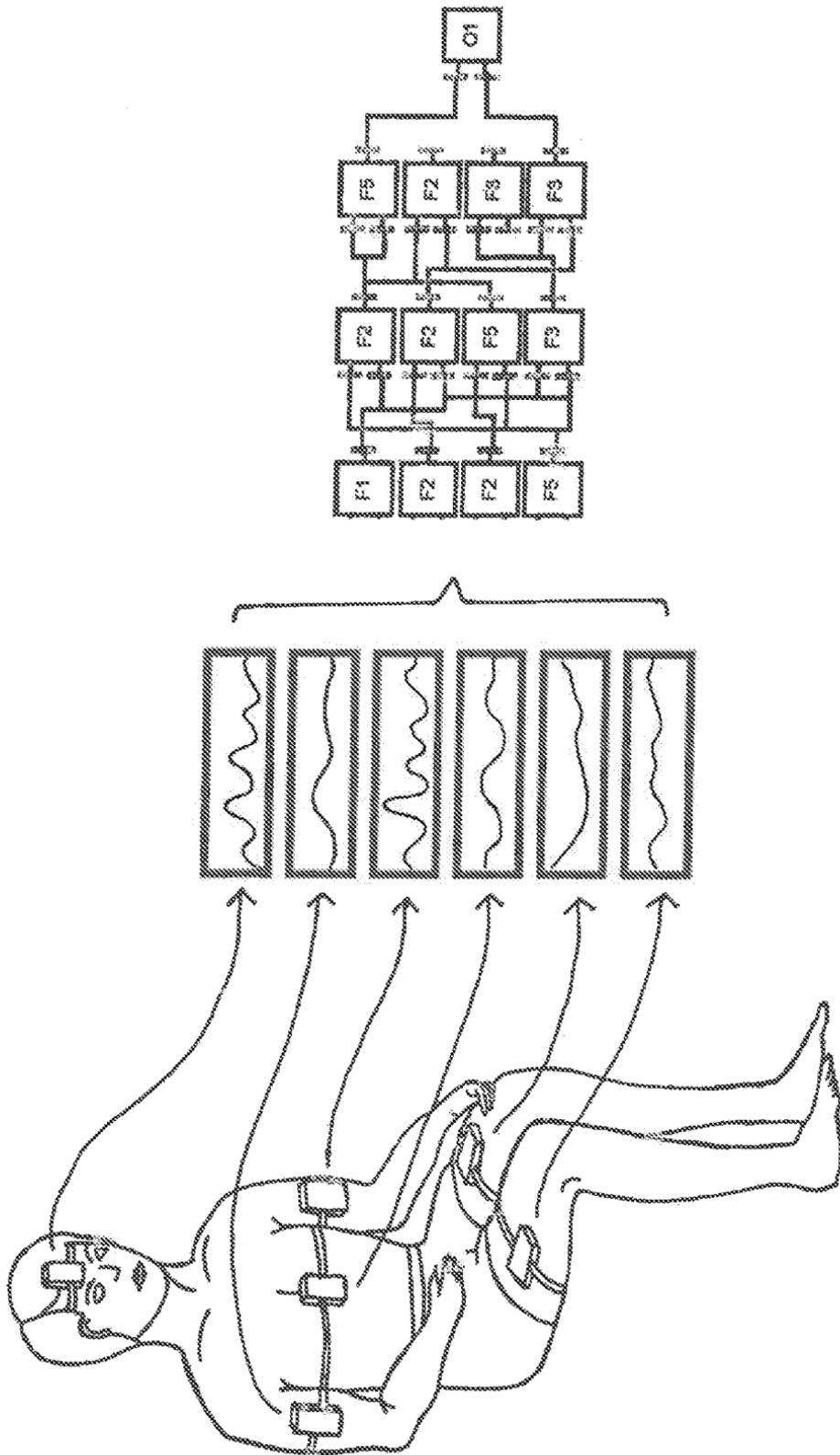


FIGURA 1