



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 992 526**

⑮ Int. Cl.:

G01N 11/00 (2006.01)

G01N 29/02 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2017** PCT/AU2017/050900

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018** WO18035569

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2017** E 17842455 (2)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** EP 3504532

④ Título: **Métodos de diagnóstico y dispositivo**

⑩ Prioridad:

24.08.2016 AU 2016903362

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2024

⑩ Titular/es:

ROYAL MELBOURNE INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)
124 La Trobe Street
Melbourne, Victoria 3000, AU y
THE UNIVERSITY OF MELBOURNE (50.0%)

⑩ Inventor/es:

DOWNIE, LAURA, ELIZABETH;
YEO, LESLIE y
MCDONNELL, AMARIN, GEORGE

⑩ Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 992 526 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

Métodos de diagnóstico y dispositivo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método y a un dispositivo para evaluar la enfermedad de sequedad ocular (DED) en un sujeto humano o animal. Se refiere más particularmente, pero no exclusivamente, a métodos para diagnosticar y monitorizar la DED, valorar la intensidad de DED e identificar subtipos clínicos de DED, y a un dispositivo personalizado para realizar los métodos de diagnóstico.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La enfermedad de sequedad ocular (DED) es un estado altamente prevalente que afecta a la película lagrimal y superficie ocular de ojos de ser humano o animal que da como resultado molestia y alteración de la visión.

20 DED es un estado multifactorial que implica perturbación/perturbaciones en la unidad funcional lagrimal (LFU) que consiste en la glándula lagrimal y sus glándulas auxiliares, componentes de la superficie ocular (es decir, córnea y conjuntiva), glándulas de Meibomio, párpados y sus nervios motores y sensitivos asociados. En condiciones fisiológicas, la LFU regula la secreción, distribución y aclaramiento lagrimales, en respuesta a factores endógenos y exógenos, para mantener la integridad de la superficie ocular. La perturbación de uno o más componentes de la LFU fomenta una pérdida de homeostasis lagrimal y la disfunción de la película lagrimal que caracteriza a la DED.

25 La hiperosmolaridad lagrimal, que es una consecuencia de una secreción lagrimal reducida y/o evaporación lagrimal excesiva, es una característica establecida de DED. Aunque históricamente las mediciones de osmolaridad lagrimal se han confinado al entorno de laboratorio, más recientemente se ha facilitado la implementación clínica con tecnología de microchips usando el sistema TearLab™. Sin embargo, la fiabilidad de la medición con el sistema TearLab™ se ve influida por una gama de factores, tales como temperatura ambiental y error de operario. Además, el coste del sistema es sustancial y emplea consumibles relativamente caros, de un único uso, limitando por tanto el uso en la práctica clínica.

30 Además de una osmolaridad elevada, DED está asociada con una expresión alterada de mucinas oculares, cambios proteómicos en las lágrimas y alteraciones específicas de estructura en lípidos lagrimales. Estos cambios comprometen la función de la película lagrimal. El rendimiento de la película lagrimal se valora tradicionalmente de manera clínica usando el "tiempo de ruptura lagrimal" (TBUT), que implica la instilación de fluoresceína de sodio (NaFl) en el ojo y la observación de la película lagrimal usando un biomicroscopio de lámpara de hendidura con iluminación azul de cobalto. El TBUT se registra como el tiempo, en segundos, entre un parpadeo completo y la primera aparición de una ruptura (o parche oscuro) en las lágrimas. Este método de 35 valoración de la estabilidad lagrimal tiene limitaciones conocidas, en particular, que instilar fluido en el ojo perturba la estabilidad lagrimal. La técnica también tiene una escasa reproducibilidad dado que se ve influida por una variedad de factores tales como el pH y el tamaño de gota de NaFl instilada, la técnica de iluminación y la experiencia del médico. Factores intrínsecos, tales como las características de parpadeo del paciente (por ejemplo, calidad y completitud), también pueden contribuir a la variabilidad en las mediciones de estabilidad 40 lagrimal.

45 Aunque también existen otras pruebas especializadas, tales como interferometría lagrimal, microscopía confocal de la córnea y tomografía de coherencia óptica para examinar el comportamiento lagrimal, el coste de estos dispositivos y/o la complejidad de su funcionamiento han limitado su uso en la práctica clínica. Un ejemplo incluye el dispositivo Keratograph® 5M (Oculus Inc.) que es un topógrafo corneal que incorpora obtención de imágenes de fotografía y vídeo para proporcionar estimaciones de la estabilidad lagrimal y para permitir la visualización de las glándulas de Meibomio que producen lípidos. Sin embargo, la falta de validación clínica y medidas cuantitativas objetivas han limitado su uso.

55 Desde el punto de vista clínico, DED puede subclasicarse como por deficiencia acuosa y/o evaporativa en cuanto a su etiología. La primera implica principalmente una secreción de glándulas lagrimales reducida, mientras que la segunda se considera que se debe principalmente a anomalías en las glándulas de Meibomio que secretan lípidos. Los médicos se enfrentan a una dificultad clínica adicional cuando intentan determinar la contribución relativa de estos subtipos, con el fin de guiar de manera apropiada el tratamiento de la sequedad ocular. Aunque existen algunas pruebas clínicas para ayudar a distinguir el subtipo de DED, tales como la prueba de Schirmer para la deficiencia acuosa y la expresión de glándulas de Meibomio para la sequedad ocular evaporativa, estos procedimientos son generalmente invasivos y su resolución global es limitada.

60 Aunque de manera rutinaria se usan varias pruebas de diagnóstico, el diagnóstico clínico de DED sigue estando complicado por una variabilidad considerable en cuanto a su presentación y la débil asociación entre pruebas tradicionales y síntomas de pacientes. La mayoría de las pruebas de diagnóstico clínico de sequedad ocular

- están poco normalizadas, lo cual complica la precisión de diagnóstico en la práctica. También existe una falta de consenso con respecto al protocolo de diagnóstico clínico óptimo para el estado. El subcomité de metodología de diagnóstico del Taller internacional sobre sequedad ocular (DEWS) en 2007 expuso un enfoque para diagnosticar ED: historial inicial del paciente, examen oftálmico general, cuestionario validado sobre síntomas de sequedad ocular y al menos dos pruebas objetivas para valorar el estado de la película lagrimal, salud de superficie ocular y/o integridad de glándula de Meibomio. Sin embargo, el diagnóstico de DED es clínicamente complejo debido a una variabilidad significativa en los enfoques de diagnóstico notificados por el propio paciente para DED entre médicos en múltiples grupos demográficos. Tal falta de sistematicidad e imprecisión en los enfoques actuales proporciona una necesidad de modalidades de diagnóstico mejoradas para DED.
- 5 Gouveia *et al.* ("Human tear viscosity: An interactive role for proteins and lipids", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, vol. 1753 (2), 2005, páginas 155-163) dan a conocer que las interacciones entre heteroproteínas que implican cambios estructurales inducidos por unión a lípidos en la lipocalina lagrimal contribuyen significativamente a la viscosidad de las lágrimas humanas.
- 10 McDonnell *et al.* ("ADMiER-ing thin but complex", SMART NANO-MICRO MATERIALS AND DEVICES; vol. 8204 (1), 2011, páginas 1-7) dan a conocer que el reómetro extensional de microfluidos accionado de manera acústica (ADMiER) permite estudiar fluidos tales como líquidos biológicos, tintas de impresora y pulverizaciones industriales como pesticidas y pinturas.
- 15 20 Bhattacharjee *et al.* ("Extensional flow of low-viscosity fluids in capillary bridges formed by pulsed surface acoustic wave jetting; Extensional flow of low-viscosity fluids in capillary bridges formed by pulsed surface acoustic wave jetting", NEW JOURNAL OF PHYSICS, vol. 13 (2), 2011, página 23005) dan a conocer un método de uso de fenómenos de chorros de fluidos inducidos por SAW para la reometría extensional de fluido newtoniano y no newtoniano de baja viscosidad.
- 25 Tiffany *et al.* ("The viscosity of human tears", INTERNATIONAL OPHTHAMOLOGY, vol. 15 (6), 1991, páginas 371-376) analizan la viscosidad de lágrimas humanas.
- 30 McDonnell *et al.* ("The acoustically-driven microfluidic extensional rheometer: development, validation, and application to complex low-viscosity fluids", tesis de PhD, Monash University, 2016, páginas 1-191) dan a conocer el uso de ADMiER para estudiar fluidos complejos de baja viscosidad.
- 35 El documento WO 2011/160168 A1 da a conocer un instrumento de reometría extensional de ruptura capilar (CaBER) y un método de uso del mismo, y se refiere en particular a un instrumento de CaBER que usa ondas acústicas de superficie (SAW).
- 40 Sería deseable proporcionar métodos de diagnóstico novedosos para evaluar y monitorizar la DED de manera fiable y precisa en un sujeto, y que mejoren y/o superen uno o más problemas o inconvenientes de la técnica anterior. También sería deseable proporcionar métodos de diagnóstico novedosos que sean sencillos, rápidos y objetivos, y que midan un parámetro individual para captar la constitución fisiológica complicada de la película lagrimal y la etiología de DED para su identificación en entornos clínicos. También sería deseable proporcionar un programa informático y dispositivo personalizado para realizar los métodos de diagnóstico novedosos.
- 45 Una referencia en el presente documento a un documento de patente o cualquier otro contenido identificado como técnica anterior, no debe interpretarse como una admisión de que el documento u otro contenido se conocía o de que la información que contiene formara parte del conocimiento general común en la fecha de prioridad de cualquiera de las reivindicaciones.
- 50 **Sumario de la invención**
- En un aspecto, la presente invención proporciona un método para evaluar la enfermedad de sequedad ocular (DED) en un sujeto humano o animal, tal como se define en la reivindicación 1.
- 55 La presente invención proporciona un enfoque novedoso para valorar la integridad de la película lagrimal para el diagnóstico clínico y la monitorización de DED, usando reometría extensional de microfluidos accionada de manera acústica (ADMiER) para cuantificar las propiedades viscoelásticas de lágrimas de ser humano o animal. Ventajosamente, la DED puede evaluarse basándose en el cálculo de un parámetro físico individual para captar el estado de la película lagrimal del sujeto. Además, el cálculo del parámetro físico individual es sencillo, rápido y objetivo mediante el uso del instrumento de ADMiER que determina de manera fiable la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas. Pueden usarse parámetros físicos adicionales para proporcionar información adicional sobre el diagnóstico de DED.
- 60 65 Determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo incluye las etapas de obtener datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas usando el instrumento de ADMiER y analizar los datos de adelgazamiento de hilo para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo. Los datos de adelgazamiento de hilo pueden obtenerse

formando un puente capilar de fluido de la muestra de lágrimas usando el instrumento de ADMiER y midiendo cambios en el radio a lo largo del puente capilar de fluido durante el adelgazamiento de hilo. Preferiblemente, el radio del puente capilar de fluido se mide en un cuello, que se define como la ubicación en la que el hilo se estrangula en primer lugar y se rompe bajo esfuerzos capilares. El instrumento de ADMiER está dotado de

- 5 placas opuestas entre las cuales puede formarse un puente capilar de fluido, y un accionador de ondas acústicas que tiene una superficie de trabajo ubicada en una de las placas. Se produce un puente capilar de fluido de la muestra de lágrimas entre las placas aplicando la muestra de lágrimas a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas y energizando el accionador de ondas acústicas. El accionador de ondas acústicas puede estar configurado para usar ondas acústicas de superficie (SAW), ondas de volumen, ondas de volumen 10 reflejadas en superficie (SRBW) o combinaciones de las mismas.

La dinámica de adelgazamiento de hilo puede monitorizarse usando un detector e iluminador para captar imágenes del puente capilar de fluido durante el adelgazamiento de hilo. En algunas realizaciones, el detector es una cámara de alta velocidad con acoplamiento de lente de microscopio y el iluminador está dotado de un LED, 15 sin embargo, pueden usarse diversos mecanismos de detección para monitorizar el cambio en la dimensión del hilo, incluyendo, pero sin limitarse a, micrómetros de láser, cámaras de barrido lineal, fotodetectores o cámaras de teléfono portátil o móvil con lentes de aumento. El radio de cuello puede extraerse a partir de las imágenes usando técnicas de análisis de imágenes convencionales. Alternativamente, el instrumento de ADMiER puede 20 incluir un sensor para medir los cambios en el radio a lo largo del puente capilar de fluido durante el adelgazamiento de hilo. Preferiblemente, el sensor es una cámara de barrido lineal que funciona como micrómetro óptico para una medición compacta y robusta del adelgazamiento capilar de la película lagrimal.

En algunas realizaciones, el método incluye además la etapa de recoger una muestra de lágrimas basal a partir 25 de un ojo del sujeto. La muestra de lágrimas basal puede recogerse de manera no invasiva a partir del ojo del sujeto, tal como con el uso de un tubo microcapilar. La muestra de lágrimas recogida puede dispensarse en un cartucho de toma de muestras, que se carga en un dispositivo que aloja el instrumento de ADMiER. El dispositivo puede permitir la automatización de una o más de las etapas del método para un procesamiento rápido de la dinámica de adelgazamiento de hilo y evaluación de DED. La muestra de lágrimas puede tener un volumen en 30 un intervalo de 1 nl a 10 ml, y preferiblemente un volumen en un intervalo de 1 a 2 μ l.

30 El método también puede incluir la etapa de identificar uno o más valores de referencia para evaluar la DED. El uno o más valores de referencia pueden identificarse a partir de datos obtenidos a partir de una población de individuos. Los datos pueden estar ubicados en una base de datos que es accesible por el médico. La etapa de evaluar la DED puede incluir las etapas de comparar el al menos un valor de parámetro físico con el uno o más 35 valores de referencia y evaluar la DED basándose en la comparación del al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia.

En algunas realizaciones, evaluar la DED incluye una o más de las siguientes etapas: diagnosticar la presencia 40 de DED; valorar la intensidad de DED; e identificar un subtipo clínico de DED. El uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; la intensidad de DED; y un subtipo clínico de DED.

45 La presencia de DED puede diagnosticarse cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED. La etapa de valorar la intensidad de DED puede incluir la etapa de clasificar la intensidad como DED dudosa o DED definitiva. La intensidad puede clasificarse como DED dudosa o DED definitiva cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral respectivo o está dentro de un intervalo respectivo de valores de referencia indicativos de DED dudosa o DED definitiva.

50 La etapa de valorar la intensidad de DED puede incluir además clasificar una intensidad clínica de DED definitiva como una de DED definitiva leve, moderada o intensa. La intensidad clínica de DED definitiva puede clasificarse basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico y un valor de parámetro físico adicional de la muestra de lágrimas.

55 La etapa de identificar un subtipo clínico de DED puede incluir la etapa de clasificar un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa. La etapa de identificar un subtipo clínico de DED puede incluir además la etapa de clasificar un subtipo clínico predominante de DED como una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El subtipo clínico puede clasificarse como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa y una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral respectivo o está dentro de un intervalo respectivo de valores de referencia indicativos de una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa y una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante.

65 En algunas realizaciones, el método incluye además proporcionar uno o más resultados de la evaluación de DED. El método puede incluir además la etapa de proporcionar uno o más resultados de una evaluación anterior

- de DED para el sujeto. El uno o más resultados pueden incluir uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; DED dudosa o DED definitiva; DED definitiva leve, moderada o intensa; DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa; y DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El método puede incluir además la etapa de monitorizar la DED comparando el uno o más resultados de la evaluación de DED con la evaluación anterior de DED y observando cambios en el uno o más resultados. Por ejemplo, los cambios observados pueden ser desviaciones o tendencias en el uno o más resultados.
- 5 El al menos un valor de parámetro físico es la viscosidad extensional. El al menos un valor de parámetro físico se manifiesta como viscosidad aparente basándose en la medida extensional obtenida usando el instrumento de ADMiER.
- 10 El intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0001 Pa.s a aproximadamente 0,025 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,0031 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s, y más preferiblemente de aproximadamente 0,0059 Pa.s a aproximadamente 0,0115 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED definitiva puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0031 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s, y preferiblemente de aproximadamente 0,0059 Pa.s a aproximadamente 0,0079 Pa.s. Además, el intervalo de valores de referencia indicativos de DED dudosa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0002 Pa.s a aproximadamente 0,03 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,00455 Pa.s a aproximadamente 0,0259 Pa.s y más preferiblemente de aproximadamente 0,0079 Pa.s a aproximadamente 0,0115 Pa.s. El valor umbral indicativo de la presencia de DED puede incluir aproximadamente 0,0115 Pa.s, de manera preferible aproximadamente 0,00873 Pa.s y de manera más preferible aproximadamente 0,0093 Pa.s. El valor umbral indicativo de DED definitiva puede incluir aproximadamente 0,0093 Pa.s, y de manera preferible aproximadamente 0,0079 Pa.s. La DED definitiva puede valorarse cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que los valores umbrales de aproximadamente 0,0079 Pa.s o de manera preferible aproximadamente 0,0104 Pa.s, de lo contrario, la intensidad de DED se valora como DED dudosa.
- 15 20 25
- 30 35
- 30 35
- 40
- 45 50 55
- 55
- 60
- 65
- El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente por deficiencia acuosa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,00307 Pa.s a aproximadamente 0,0105 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente evaporativa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,00455 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s. Además, en una realización particular, con una sensibilidad de aproximadamente el 63% y una especificidad de aproximadamente el 62%, puede clasificarse DED predominantemente por deficiencia acuosa cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que un valor umbral de aproximadamente 0,00651 Pa.s, de lo contrario se clasifica DED evaporativa. El valor umbral puede variar dependiendo de la sensibilidad y especificidad. Los valores umbrales y el intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente por deficiencia acuosa y DED predominantemente evaporativa también pueden ser indicativos de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa, respectivamente, para la clasificación de los subtipos clínicos de una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo para evaluar la enfermedad de sequedad ocular (DED) en un sujeto humano o animal, tal como se define en la reivindicación 9.
- El dispositivo de procesamiento está configurado para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo recibiendo datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas obtenidos usando el instrumento de ADMiER y analizando los datos de adelgazamiento de hilo para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo. Los datos de adelgazamiento de hilo pueden incluir cambios en el radio a lo largo de un puente capilar de fluido de la muestra de lágrimas durante el adelgazamiento de hilo. Preferiblemente, los cambios en el radio se midieron en un cuello del puente capilar de fluido, que se define como la ubicación en la que el hilo se estrangula en primer lugar y se rompe bajo esfuerzos capilares. El puente capilar de fluido se forma usando el instrumento de ADMiER. El instrumento de ADMiER incluye placas opuestas entre las cuales puede formarse un puente capilar de fluido, y un accionador de ondas acústicas que tiene una superficie de trabajo ubicada en una de las placas. Se produce un puente capilar de fluido de la muestra de lágrimas entre las placas cuando se aplica la muestra de lágrimas a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas y se energiza el accionador de ondas acústicas. El accionador de ondas acústicas puede estar configurado para usar ondas acústicas de superficie (SAW), ondas de volumen, ondas de volumen reflejadas en superficie (SRBW) o combinaciones de las mismas.
- El instrumento de ADMiER también puede incluir un sensor para medir los cambios en el radio a lo largo del puente capilar de fluido durante el adelgazamiento de hilo para proporcionar los datos de adelgazamiento de hilo. El dispositivo puede incluir un dispositivo de memoria en comunicación con el dispositivo de procesamiento para almacenar los datos de adelgazamiento de hilo. El instrumento de ADMiER puede estar en comunicación con el dispositivo de memoria para el almacenamiento de los datos de adelgazamiento de hilo medidos por el sensor. El dispositivo de memoria también puede estar en comunicación con el dispositivo de procesamiento de modo que los datos de adelgazamiento de hilo almacenados pueden recuperarse por el dispositivo de procesamiento para su uso en la determinación de la dinámica de adelgazamiento de hilo.

- En algunas realizaciones, el dispositivo incluye un alojamiento configurado para recibir un cartucho de toma de muestras que almacena la muestra de lágrimas. El cartucho de toma de muestras puede alojarse por separado de otros componentes para conservar la integridad de la muestra de lágrimas. En algunas realizaciones, el dispositivo puede incluir una superficie de contacto que separa el cartucho de toma de muestras a partir del instrumento de ADMiER y el dispositivo de procesamiento. El dispositivo puede estar configurado para dispensar la muestra de lágrimas a partir del cartucho de toma de muestras y aplicarla a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas del instrumento de ADMiER. Además, el dispositivo puede estar configurado para limpiar superficies del instrumento de ADMiER al recibir un nuevo cartucho de toma de muestras. El cartucho de toma de muestras es preferiblemente desechable y de un único uso. El volumen de la muestra de lágrimas puede tener un volumen en un intervalo de 1 nl a 10 ml, y preferiblemente un volumen en un intervalo de 1 a 2 μ l.
- 5 El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para recibir uno o más valores de referencia para evaluar la DED. El uno o más valores de referencia pueden recibirse a partir de un dispositivo de memoria en comunicación con el dispositivo de procesamiento. El uno o más valores de referencia pueden haberse identificado usando datos obtenidos a partir de una población de individuos. El dispositivo de procesamiento también puede estar configurado para evaluar la DED comparando el al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia y evaluando la DED basándose en la comparación del al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia.
- 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para evaluar la DED mediante uno o más de lo siguiente: diagnosticar la presencia de DED; valorar la intensidad de DED; e identificar un subtipo clínico de DED. El uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; la intensidad de DED; y un subtipo clínico de DED.
- El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para evaluar la DED realizando las etapas del método tal como se describió anteriormente para diagnosticar la presencia de DED, valorar la intensidad de DED e identificar un subtipo clínico de DED.
- El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para diagnosticar la presencia de DED cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED. El dispositivo de procesamiento también puede estar configurado para valorar la intensidad de DED clasificando la intensidad como DED dudosa o DED definitiva. El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para clasificar la intensidad como DED dudosa o DED definitiva cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral respectivo o está dentro de un intervalo respectivo de valores de referencia indicativos de DED dudosa o DED definitiva.
- En algunas realizaciones, el dispositivo de procesamiento puede estar configurado para valorar la intensidad de DED clasificando una intensidad clínica de DED definitiva como una de DED leve, DED moderada o DED intensa. La intensidad clínica de DED definitiva puede clasificarse basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico y un valor de parámetro físico adicional de la muestra de lágrimas. El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para recibir el valor de parámetro físico adicional de la muestra de lágrimas a partir de un dispositivo de memoria en comunicación con el dispositivo de procesamiento.
- El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para identificar un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa. El dispositivo de procesamiento también puede estar configurado para identificar un subtipo clínico de DED clasificando adicionalmente un subtipo clínico predominante de DED como una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El dispositivo de procesamiento puede clasificar el subtipo clínico como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa y una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral respectivo o está dentro de un intervalo respectivo de valores de referencia indicativos de una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa y una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante.
- El dispositivo de procesamiento también puede estar configurado para proporcionar uno o más resultados de la evaluación de DED. El dispositivo de procesamiento también puede estar configurado para proporcionar uno o más resultados de una evaluación anterior de DED para el sujeto. El uno o más resultados pueden incluir uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; DED dudosa o DED definitiva; DED definitiva leve, moderada o intensa; DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa; DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El dispositivo puede incluir una interfaz de usuario configurada para recibir uno o más resultados de la evaluación anterior de DED para el sujeto. El dispositivo de procesamiento puede estar configurado para monitorizar la DED en el sujeto comparando el uno o más resultados de la evaluación de DED con la evaluación anterior de DED y visualizando cambios en el uno o más resultados en un dispositivo de visualización. Por ejemplo, los cambios pueden ser desviaciones o tendencias en el uno o más resultados. Esto permite a un médico identificar cambios en el estado de la película lagrimal del sujeto basándose en las

desviaciones o tendencias en el al menos un valor de parámetro físico y resultados de la evaluación de DED para el tratamiento a largo plazo y monitorización de DED.

- 5 El parámetro físico es la viscosidad extensional. El valor de parámetro físico se manifiesta como viscosidad aparente basándose en la medida extensional obtenida usando el instrumento de ADMiER.
- 10 El intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0001 Pa.s a aproximadamente 0,025 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,0031 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s, y más preferiblemente de aproximadamente 0,0059 Pa.s a aproximadamente 0,0115 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED definitiva puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0031 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s, y preferiblemente de aproximadamente 0,0059 Pa.s a aproximadamente 0,0079 Pa.s. Además, el intervalo de valores de referencia indicativos de DED dudosa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0002 Pa.s a aproximadamente 0,03 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,00455 Pa.s a aproximadamente 0,0259 Pa.s y más preferiblemente de aproximadamente 0,0079 Pa.s a aproximadamente 0,0115 Pa.s. El valor umbral indicativo de la presencia de DED puede incluir aproximadamente 0,0115 Pa.s, de manera preferible aproximadamente 0,00873 Pa.s, y de manera más preferible aproximadamente 0,0093 Pa.s. El valor umbral indicativo de DED definitiva puede incluir aproximadamente 0,0093 Pa.s, y de manera preferible aproximadamente 0,0079 Pa.s. La DED definitiva puede valorarse cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que los valores umbrales de aproximadamente 0,0079 Pa.s o de manera preferible aproximadamente 0,0104 Pa.s, de lo contrario, la intensidad de DED se valora como DED dudosa.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente por deficiencia acuosa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,00307 Pa.s a aproximadamente 0,0105 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente evaporativa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,00455 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s. Además, en una realización particular, con una sensibilidad de aproximadamente el 63% y una especificidad de aproximadamente el 62%, puede clasificarse DED predominantemente por deficiencia acuosa cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que un valor umbral de aproximadamente 0,00651 Pa.s, de lo contrario se clasifica DED evaporativa. El valor umbral puede variar dependiendo de la sensibilidad y especificidad. Los valores umbrales y el intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente por deficiencia acuosa y DED predominantemente evaporativa también pueden ser indicativos de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa, respectivamente, para la clasificación de los subtipos clínicos de una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para evaluar la enfermedad de sequedad ocular (DED) en un sujeto humano o animal, incluyendo el método las etapas de: identificar uno o más valores de referencia para evaluar la DED; identificar al menos un valor de parámetro físico de una muestra de lágrimas del sujeto, en el que el al menos un valor de parámetro físico se ha calculado basándose al menos en parte en dinámica de adelgazamiento de hilo determinada de la muestra de lágrimas; y evaluar la DED basándose en una comparación del al menos un valor de parámetro físico identificado con el uno o más valores de referencia.
- En algunas realizaciones, evaluar la DED incluye una o más de las siguientes etapas: diagnosticar la presencia de DED; valorar la intensidad de DED; e identificar un subtipo clínico de DED. El uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; la intensidad de DED; y un subtipo clínico de DED. La etapa de evaluar la DED puede incluir las etapas del método tal como se describió anteriormente para diagnosticar la presencia de DED, valorar la intensidad de DED e identificar un subtipo clínico de DED.
- La presencia de DED puede diagnosticarse cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED. La etapa de valorar la intensidad de DED puede incluir la etapa de clasificar la intensidad como DED dudosa o DED definitiva. La intensidad puede clasificarse como DED dudosa o DED definitiva cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral respectivo o está dentro de un intervalo respectivo de valores de referencia indicativos de DED dudosa o DED definitiva.
- La etapa de valorar la intensidad de DED puede incluir además clasificar una intensidad clínica de DED definitiva como una de DED definitiva leve, moderada o intensa. La intensidad clínica de DED definitiva puede clasificarse basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico y un valor de parámetro físico adicional de la muestra de lágrimas.
- La etapa de identificar un subtipo clínico de DED puede incluir la etapa de clasificar un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa. La etapa de identificar un subtipo clínico de DED puede incluir además la etapa de clasificar un subtipo clínico predominante de DED como una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El subtipo clínico puede clasificarse como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa y una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que

un valor umbral respectivo o está dentro de un intervalo respectivo de valores de referencia indicativos de una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa y una de DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante.

- 5 En algunas realizaciones, el método incluye además proporcionar uno o más resultados de la evaluación de DED. El método puede incluir además la etapa de proporcionar uno o más resultados de una evaluación anterior de DED para el sujeto. El uno o más resultados pueden incluir uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; DED dudosa o DED definitiva; DED definitiva leve, moderada o intensa; DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa; y DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El método puede incluir además la etapa de monitorizar la DED comparando el uno o más resultados de la evaluación de DED con la evaluación anterior de DED y observando cambios en el uno o más resultados. Por ejemplo, los cambios observados pueden ser desviaciones o tendencias en el uno o más resultados.

- 10 15 El parámetro físico es la viscosidad extensional. En algunas realizaciones, el valor de parámetro físico se manifiesta como viscosidad aparente basándose en la medida extensional obtenida usando el instrumento de ADMiER.

- 20 25 30 El intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0001 Pa.s a aproximadamente 0,025 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,0031 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s, y más preferiblemente de aproximadamente 0,0059 Pa.s a aproximadamente 0,0115 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED definitiva puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0031 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s, y preferiblemente de aproximadamente 0,0059 Pa.s a aproximadamente 0,0079 Pa.s. Además, el intervalo de valores de referencia indicativos de DED dudosa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,0002 Pa.s a aproximadamente 0,03 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,00455 Pa.s a aproximadamente 0,0259 Pa.s y más preferiblemente de aproximadamente 0,0079 Pa.s a aproximadamente 0,0115 Pa.s. El valor umbral indicativo de la presencia de DED puede incluir aproximadamente 0,0115 Pa.s, de manera preferible aproximadamente 0,00873 Pa.s, y de manera más preferible aproximadamente 0,0093 Pa.s. El valor umbral indicativo de DED definitiva puede incluir aproximadamente 0,0093 Pa.s, y de manera preferible aproximadamente 0,0079 Pa.s. La DED definitiva puede valorarse cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que los valores umbrales de aproximadamente 0,0079 Pa.s o de manera preferible aproximadamente 0,0104 Pa.s, de lo contrario, la intensidad de DED se valora como DED dudosa.

- 35 40 45 El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente por deficiencia acuosa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,00307 Pa.s a aproximadamente 0,0105 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente evaporativa puede incluir el intervalo de aproximadamente 0,00455 Pa.s a aproximadamente 0,0151 Pa.s. Además, en una realización particular, con una sensibilidad de aproximadamente el 63% y una especificidad de aproximadamente el 62%, puede clasificarse DED predominantemente por deficiencia acuosa cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que un valor umbral de aproximadamente 0,00651 Pa.s, de lo contrario, se clasifica DED evaporativa. El valor umbral puede variar dependiendo de la sensibilidad y especificidad. Los valores umbrales y el intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente por deficiencia acuosa y DED predominantemente evaporativa también pueden ser indicativos de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa, respectivamente, para la clasificación de los subtipos clínicos de una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa.

Breve descripción de los dibujos

- 50 Ahora se describirá la invención en más detalle con referencia a los dibujos adjuntos en los que características iguales se representan mediante números iguales. Se entiende que las realizaciones mostradas solo son ejemplos y no deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas al presente documento.

- 55 La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas en un método para evaluar la DED en un sujeto humano o animal según una realización de la invención.
- La figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales en el método de la figura 1 relacionadas con determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo según una realización de la invención.

- 60 La figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales en el método de la figura 2 relacionadas con obtener datos de adelgazamiento de hilo según una realización de la invención.
- La figura 4 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales en el método de la figura 3 relacionadas con formar un puente capilar de fluido según una realización de la invención.

- 65 La figura 5 muestra un instrumento de ADMiER para su uso en el método de las figuras 1 a 4 según una realización de la invención.

La figura 6 es una vista en planta del instrumento de ADMiER de la figura 5 que ilustra una gotita de lágrima aplicada a una de las placas según una realización de la invención.

5 La figura 7 es un esquema que ilustra la formación de un puente capilar de fluido según una realización de la invención.

La figura 8 muestra una serie de fotografías de transcurso de tiempo que ilustran la formación de un puente capilar de fluido y el adelgazamiento bajo esfuerzos capilares según una realización de la invención.

10 La figura 9 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales en el método de las figuras 1 a 4 relacionadas con recoger una muestra de lágrimas según una realización de la invención.

15 La figura 10 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales en el método de las figuras 1 a 4 y 9 relacionadas con evaluar la DED según una realización de la invención.

20 Las figuras 11 a 13 son diagramas de flujo que ilustran etapas adicionales en el método de la figura 10 relacionadas con diagnosticar la presencia de DED, clasificar la intensidad de DED como DED definitiva o DED dudosa, y clasificar un subtipo clínico predominante de DED como DED evaporativa o DED por deficiencia acuosa según realizaciones de la invención.

La figura 14 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas en otro método para evaluar la DED en un sujeto humano o animal según una realización de la invención.

25 La figura 15 es una ilustración esquemática que muestra componentes de un dispositivo para evaluar la DED en un sujeto humano o animal según una realización de la invención.

La tabla 2 muestra resultados de una serie de pruebas de diagnóstico convencionales para DED con referencia al ejemplo 1.

30 La figura 16 es un gráfico que muestra resultados de mediciones de viscosidad aparente lagrimal para el diagnóstico clínico del estado de la película lagrimal con referencia al ejemplo 1.

35 La figura 17 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad aparente lagrimal y osmolaridad con referencia al ejemplo 1.

La figura 18 es un gráfico que muestra resultados de adelgazamiento de filamento para DED por deficiencia acuosa, DED evaporativa y películas lagrimales sanas con referencia al ejemplo 1.

40 La tabla 3 muestra resultados de una serie de pruebas de diagnóstico convencionales para DED y mediciones de viscosidad extensional lagrimal con referencia al ejemplo 2.

La figura 19 es un gráfico que muestra resultados de mediciones de viscosidad extensional lagrimal para el diagnóstico clínico del estado de la película lagrimal con referencia al ejemplo 2.

45 La figura 20 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad extensional lagrimal y puntuación de intensidad de sequedad ocular clínica con referencia al ejemplo 2.

50 La figura 21 es un gráfico que muestra un análisis de curva de rendimiento diagnóstico (ROC) de los datos con referencia al ejemplo 2.

La figura 22 muestra el gráfico de la figura 20 que indica un valor umbral de viscosidad extensional lagrimal a modo de ejemplo para diagnosticar la presencia de DED.

55 La figura 23 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad extensional lagrimal y tiempo de ruptura lagrimal con referencia al ejemplo 2.

La figura 24 es un gráfico que muestra resultados de mediciones de viscosidad extensional lagrimal para clasificar un subtipo clínico predominante de DED con referencia al ejemplo 2.

60 La figura 25 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad extensional lagrimal y puntuación de prueba de Schirmer con referencia al ejemplo 2.

Descripción detallada

65 En el presente documento se comentan realizaciones de la invención mediante referencia a los dibujos que no

están a escala y simplemente se pretende que ayuden en la explicación de la invención. Los métodos y dispositivo de la invención tienen utilidad en la evaluación de DED en sujetos humanos o animales, particularmente en uno o más de diagnosticar la presencia de DED, valorar la intensidad como DED definitiva o DED dudosa y clasificar un subtipo clínico predominante de DED como DED por deficiencia acuosa o DED evaporativa. Dado que DED es un estado altamente prevalente, es útil para proporcionar métodos de diagnóstico y dispositivos precisos y fiables para evaluar la DED.

5 La figura 1 ilustra un diagrama de flujo que muestra etapas en un método para evaluar la DED en un sujeto humano o animal según una realización preferida de la invención. El método incluye, en la etapa 100, determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo de una muestra de lágrimas 228 del sujeto usando un instrumento de reometría extensional de microfluidos accionada de manera acústica (ADMiER) 200 (véase también la figura 5). Se calcula al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas 228 en la etapa 102 basándose al menos en parte en la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada en la etapa 100. El método incluye evaluar la DED en la etapa 104 basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico calculado de la muestra de lágrimas 228.

10 La figura 2 ilustra un diagrama de flujo que muestra etapas adicionales en el método mostrado en la figura 1. Determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo incluye la etapa 106 de obtener datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228 usando el instrumento de ADMiER 200. El método también puede incluir 20 etapas adicionales relacionadas con obtener datos de adelgazamiento de hilo tal como se ilustra en el diagrama de flujo de la figura 3. En algunas realizaciones, el método incluye, en la etapa 110, formar un puente capilar de fluido 224 de la muestra de lágrimas 228 usando el instrumento de ADMiER 200 (véase también la figura 5) y, en la etapa 112, medir cambios en el radio a lo largo del puente capilar de fluido 224 durante el adelgazamiento de hilo para obtener los datos de adelgazamiento de hilo. Despues se analizan los datos de adelgazamiento de hilo 25 en la etapa 108 en la figura 2 para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228.

25 La figura 4 ilustra un diagrama de flujo que muestra etapas adicionales en el método mostrado en la figura 3 relacionadas con formar el puente capilar de fluido 224. El método incluye, en la etapa 114, proporcionar el 30 instrumento de ADMiER 200 con placas opuestas 202, 204 entre las cuales puede formarse un puente capilar de fluido 224, y un accionador de ondas acústicas 206 que tiene una superficie de trabajo ubicada en una de las placas 202 (véase también la figura 5). El método incluye, en la etapa 116, aplicar la muestra de lágrimas 228 a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas 206 y, en la etapa 118, energizar el accionador de ondas acústicas 206 para producir un puente capilar de fluido 224 de la muestra de lágrimas 228 entre las placas 35 202, 204.

40 En las figuras 5 y 6 se muestra un instrumento de ADMiER 200 a modo de ejemplo. El instrumento de ADMiER 200 incluye una placa superior 202 que tiene el accionador de ondas acústicas 206 y una placa inferior 204. El accionador de ondas acústicas 206 puede estar configurado para usar ondas acústicas de superficie (SAW), ondas de volumen, ondas de volumen reflejadas en superficie (SRBW) o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, el accionador de ondas acústicas 206 está configurado para generar un pulso de ultrasonidos corto en forma de una superficie onda acústica (SAW). El accionador de ondas acústicas 206 puede incluir un chip piezoelectrónico para generar SAW aplicando una señal de CA pulsada a electrodos interdigitales (IDT) 222 en el chip a una frecuencia proporcional a la frecuencia de resonancia del IDT tal como se muestra en 45 la figura 6. El parámetro de señal pulsada, el diseño de IDT y el grosor del chip permiten la generación de una onda acústica de volumen, de superficie o de superficie o volumen combinada a la misma frecuencia o a una frecuencia armónica superior, tal como de 1 MHz a 100 GHz, que se lanza sobre o a través del chip con una amplitud que oscila desde entre 1 picómetro (pm) hasta 100 nanómetros (nm), aunque la amplitud para generar el puente capilar de fluido a partir de una gota de microlitros normalmente de aproximadamente 10 nm. 50 Preferiblemente, la SAW generada tiene una amplitud de aproximadamente 10 nm.

55 La superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas 206 que tiene el chip piezoelectrónico puede estar ubicada en un lado inferior de la placa superior 202. Tal como se muestra en las figuras 6 y 7, la muestra de lágrimas 228 se aplica a la superficie de trabajo en forma de una gotita sésil 228. La gotita puede tener un diámetro de aproximadamente 1 mm. Entonces, el accionador de ondas acústicas 206 genera una ráfaga de SAW 226 para emitir a modo de chorro la gotita sésil 228 hacia la placa inferior 204. Esto da como resultado la formación de un puente capilar de fluido 224 entre las placas superior e inferior 202, 204. En realizaciones alternativas, el accionador de ondas acústicas 206 que tiene el chip piezoelectrónico puede estar ubicado en un lado superior de la placa inferior 204 (no mostrado). Cuando se genera la ráfaga de SAW 226 por el accionador 60 de ondas acústicas 206, se emite la gotita sésil 228 a modo de chorro desde el lado superior de la placa inferior 204 hasta la placa superior 204 contra la gravedad para formar el puente capilar de fluido 224. En ambas realizaciones, el puente capilar de fluido 224 se adelgaza posteriormente bajo esfuerzos capilares y se rompe por debajo de un grosor de hilo crítico debido a la tensión superficial del fluido y a lo que resiste mediante su viscosidad.

65 La figura 8 muestra una serie de fotografías de transcurso de tiempo de milisegundos que ilustran la formación

- del puente capilar de fluido 224 y el adelgazamiento bajo esfuerzos capilares. La gotita sésil 228 se aplica inicialmente a la superficie de trabajo en la placa superior 202 y se emite a modo de chorro hacia la placa inferior 204 desde 1,5 hasta 6,0 ms. El puente capilar de fluido 224 se forma a 7,5 ms y después se adelgaza bajo esfuerzos capilares desde 9,0 hasta 10,5 ms. Finalmente, el puente capilar de fluido 224 se rompe por debajo de un grosor de hilo crítico a 12,0 ms. El adelgazamiento capilar del puente capilar de fluido 224 formado usando el instrumento de ADMiER 200 sigue una física establecida en su homólogo macroscópico, el reómetro de alargamiento de rotura capilar (CaBER). El dispositivo CaBER es el objeto de la solicitud de patente estadounidense n.º 13/805.711.
- 10 La dinámica de adelgazamiento de hilo puede monitorizarse usando un detector 208 y un iluminador 210 para captar imágenes del puente capilar de fluido 224 durante el adelgazamiento de hilo tal como se muestra en la figura 8. El detector 208 puede incluir una cámara de alta velocidad (por ejemplo, Photron SA5) con un acoplamiento de lente de microscopio (por ejemplo, Infinity K2/SC) y el iluminador 210 puede incluir un LED. El radio a lo largo del puente capilar de fluido 224 puede medirse durante el adelgazamiento de hilo extrayendo el radio en cada trama de imagen usando técnicas de análisis de imágenes convencionales. Alternativamente, en algunas realizaciones el instrumento de ADMiER 200 incluye un sensor 310 (véase también la figura 15) para medir cambios en el radio a lo largo del puente capilar de fluido 224 durante el adelgazamiento de hilo. El sensor puede ser una cámara de barrido lineal que funciona como micrómetro óptico para obtener datos de adelgazamiento de hilo de los cambios en el radio. Es preferible que el radio del puente capilar de fluido 224 se mida en un cuello 230 tal como se muestra en la figura 8 desde 9,0 hasta 10,5 ms. El cuello 230 se define como la ubicación en la que el hilo del puente capilar de fluido 224 se estrangula en primer lugar y se rompe bajo esfuerzos capilares.
- 15 25 La dinámica de adelgazamiento de hilo está regida por las propiedades de filamento y líquido, particularmente su viscosidad extensional y tensión superficial. Esto facilita la caracterización de fluidos fisiológicos complejos, tales como muestras de película lagrimal, mediante propiedades viscoelásticas derivadas usando el instrumento de ADMiER 200. Sin embargo, tal caracterización de fluidos fisiológicos supone un desafío considerable para reómetros extensionales convencionales, particularmente debido a la dificultad para generar de manera sistemática puentes capilares para fluidos de baja viscosidad. Además, los análisis reológicos convencionales 30 requieren grandes volúmenes de muestra (es decir, mililitros), lo cual no resulta viable para muestras de lágrimas. En cambio, la capacidad del instrumento de ADMiER 200 para formar puentes capilares a partir de muestras de fluidos de microlitros con viscosidades tan bajas como la del agua proporciona una plataforma única para someter a prueba las propiedades viscoelásticas de muestras de lágrimas. Tales tamaños de muestra pequeños y rápidos tiempos de procesamiento (por ejemplo, menos de 1 segundo) no solo son ventajosos para el diagnóstico sino que también hacen que resulten despreciables los efectos evaporativos y gravitacionales que 35 normalmente complican las mediciones.
- 40 La figura 9 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales en el método de las figuras 1 a 4 relacionadas con recoger una muestra de lágrimas según una realización de la invención. El método incluye, en la etapa 120, recoger una muestra de lágrimas basal 228 a partir del ojo del sujeto. La muestra de lágrimas basal 228 puede recogerse de manera no invasiva a partir del ojo del sujeto, tal como con el uso de un tubo microcapilar. En algunas realizaciones, el método también incluye la etapa 122 de dispensar la muestra de lágrimas 228 recogida en un cartucho de toma de muestras 318 (véase también la figura 15). El cartucho de toma de muestras 318 puede cargarse en un dispositivo 300 que aloja el instrumento de ADMiER 200 (véase también la figura 15). El dispositivo 300 puede permitir la automatización de una o más de las etapas del método para un rápido procesamiento de la dinámica de adelgazamiento de hilo y evaluación de DED. La muestra de lágrimas 228 que se recoge puede tener un volumen en un intervalo de 1 nl a 10 ml, y preferiblemente un volumen en un intervalo de 1 a 2 μ l.
- 45 50 El método también puede incluir etapas adicionales relacionadas con evaluar la DED tal como se ilustra en el diagrama de flujo de la figura 10. En la etapa 126, se identifican uno o más valores de referencia para evaluar la DED. Los valores de referencia pueden identificarse a partir de datos obtenidos a partir de una población de individuos. El método también puede incluir, en la etapa 128, comparar al menos un valor de parámetro físico calculado en la etapa 102 con los valores de referencia identificados a partir de la etapa 126. Después se evalúa la DED en la etapa 130 basándose en la comparación del al menos un valor de parámetro físico calculado con los valores de referencia identificados.
- 55 60 Las figuras 11 a 13 son diagramas de flujo que ilustran etapas adicionales en el método de la figura 10 relacionadas con diagnosticar la presencia de DED en la etapa 132, clasificar la intensidad de DED como DED definitiva o DED dudosa en las etapas 134, 136, y clasificar un subtipo clínico predominante de DED como DED por deficiencia acuosa o DED evaporativa en las etapas 138, 140. Cada uno de los métodos de diagnóstico implica una comparación de los valores de parámetros físicos con un valor umbral respectivo o intervalo de valores de referencia indicativos de la evaluación particular de DED. Por consiguiente, los valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED, la intensidad de DED y un subtipo clínico de DED.

- La figura 11 muestra que la presencia de DED se diagnostica en la etapa 132 cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED. De lo contrario, no hay presencia de DED en el sujeto, es decir, que el sujeto tiene una película lagrimal sana. Una vez que se ha diagnosticado la presencia de DED, puede clasificarse la intensidad y el subtipo clínico predominante mediante las etapas de los diagramas de flujo en las figuras 12 y 13. La figura 12 muestra que valorar la intensidad de DED incluye clasificar la intensidad como DED definitiva en la etapa 134 o DED dudosa en la etapa 136. La intensidad se clasifica como DED definitiva en la etapa 134 cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de DED definitiva. De lo contrario, la intensidad se clasifica como DED dudosa en la etapa 136.
- 5 Aunque no se muestra, el método puede incluir identificar un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa. Por consiguiente, el sujeto puede mostrar los siguientes tipos de DED: (i) únicamente DED por deficiencia acuosa; (ii) únicamente DED evaporativa; o DED tanto por deficiencia acuosa como evaporativa. Ventajosamente, la presente invención 10 puede permitir identificar la presencia de cada uno de estos subtipos clínicos de DED. El subtipo clínico se clasifica como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa.
- 15 20 La figura 13 muestra que identificar un subtipo clínico de DED puede incluir clasificar un subtipo clínico predominante como DED por deficiencia acuosa predominante en la etapa 138 o DED evaporativa predominante en la etapa 140. El subtipo clínico se clasifica como DED por deficiencia acuosa predominante en la etapa 138 cuando el al menos un valor de parámetro físico es menor que un valor umbral o está dentro de un intervalo de valores de referencia indicativos de DED por deficiencia acuosa predominante. De lo contrario, el subtipo clínico 25 se clasifica como DED evaporativa predominante en la etapa 140.
- 25 En algunas realizaciones (no mostradas), valorar la intensidad de DED incluye además clasificar una intensidad clínica de DED definitiva como una de DED definitiva leve, moderada o intensa. La intensidad clínica de DED definitiva puede clasificarse basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico y un valor 30 de parámetro físico adicional de la muestra de lágrimas.
- 30 En algunas realizaciones (no mostradas), el método incluye además proporcionar uno o más resultados de la evaluación de DED. El método puede incluir además la etapa de proporcionar uno o más resultados de una evaluación anterior de DED para el sujeto. El uno o más resultados pueden incluir uno o más de lo siguiente: la 35 presencia de DED; DED dudosa o DED definitiva; DED definitiva leve, moderada o intensa; DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa; y DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El método puede incluir además la etapa de monitorizar la DED comparando el uno o más resultados de la evaluación de DED con la evaluación anterior de DED y observando cambios en el uno o más resultados. Por ejemplo, los cambios observados pueden ser desviaciones o tendencias en el uno o más resultados.
- 40 45 Por consiguiente, realizaciones de la invención proporcionan ventajosamente la evaluación de DED en el sujeto y la capacidad de distinguir entre sujetos sanos y los sujetos con DED dudosa o DED definitiva. Además, para los sujetos que se evalúa que tienen DED definitiva, realizaciones de la invención también proporcionan ventajosamente la evaluación de la intensidad de DED definitiva, como una de DED definitiva leve, moderada e intensa. La capacidad de estratificación basándose en la intensidad de la enfermedad para DED es deseable para evaluar y monitorizar la DED.
- 50 55 La figura 14 ilustra un diagrama de flujo que muestra etapas en otro método para evaluar la DED en un sujeto humano o animal según una realización preferida de la invención. El método incluye, en la etapa 126, identificar uno o más valores de referencia para evaluar la DED. El método también incluye, en la etapa 142, identificar al menos un valor de parámetro físico de una muestra de lágrimas 228 del sujeto. El al menos un valor de parámetro físico se ha calculado basándose al menos en parte en dinámica de adelgazamiento de hilo determinada de la muestra de lágrimas 228. En algunas realizaciones, el efecto del al menos un valor de parámetro físico se calcula como una viscosidad aparente basándose al menos en parte en la medida extensional determinada de la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228. El método también incluye, en las etapas 128 y 130, evaluar la DED basándose en una comparación del al menos un valor de parámetro físico identificado con el uno o más valores de referencia.
- 60 65 En algunas realizaciones, el método incluye diagnosticar la presencia de DED en la etapa 132, clasificar la intensidad de DED como DED definitiva o DED dudosa en las etapas 134, 136, e identificar un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico predominante de DED como DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante en las etapas 138, 140 realizando las etapas mostradas en las figuras 11 a 13. Por consiguiente, el uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED, la intensidad de DED y un subtipo clínico de DED. Además, la dinámica de adelgazamiento de hilo puede determinarse usando el instrumento de ADMiER 200 según una cualquiera de las etapas del método tal como se describe en el presente

documento y particularmente con referencia a las figuras 2 a 4.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un producto de programa informático que almacena instrucciones para controlar un dispositivo de procesamiento 302 para evaluar la DED en un sujeto humano o animal (véase también la figura 15). El dispositivo de procesamiento 302 puede incluir un procesador o un controlador tal como apreciará un experto en la técnica. Las instrucciones pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 determine la dinámica de adelgazamiento de hilo de una muestra de lágrimas 228 del sujeto

5 usando un instrumento de ADMiER 200 y calcule al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas 228 basándose al menos en parte en la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada. Las instrucciones también pueden hacer que el dispositivo de procesamiento evalúe la DED basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico calculado de la muestra de lágrimas 228.

10 Las instrucciones pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 reciba datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228 obtenidos usando el instrumento de ADMiER 200 y analice los datos de adelgazamiento de hilo para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo. Los datos de adelgazamiento de hilo pueden incluir cambios en el radio a lo largo de un puente capilar de fluido 224 de la muestra de lágrimas 228 durante el adelgazamiento de hilo. El puente capilar de fluido 224 puede haberse formado usando el instrumento de ADMiER 200 tal como se describe en el presente documento. Las instrucciones pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 determine la dinámica de adelgazamiento de hilo usando el instrumento de ADMiER 200 según una cualquiera de las etapas de los métodos tal como se describen en el presente documento y particularmente con referencia a las figuras 2 a 4.

15 En algunas realizaciones, los datos de adelgazamiento de hilo se reciben a partir de un dispositivo de memoria 304 en comunicación con el dispositivo de procesamiento 302 (véase también la figura 15). Las instrucciones también pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 reciba uno o más valores de referencia para evaluar la DED. Los valores de referencia pueden recibirse a partir del dispositivo de memoria 304 y pueden haberse identificado usando datos obtenidos a partir de una población de individuos. Las instrucciones pueden hacer además que el dispositivo de procesamiento 302 evalúe la DED comparando el al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia y evaluando la DED basándose en la comparación.

20 30 Las instrucciones también pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 evalúe la DED diagnosticando la presencia de DED en la etapa 132, clasificando la intensidad de DED como DED definitiva o DED dudosa en las etapas 134, 136, e identificando un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico predominante de DED como DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante en las etapas 138, 140

35 mediante la realización de las etapas del método mostrado en las figuras 11 a 13. Las instrucciones también pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 identifique un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa (no mostrado). Por consiguiente, el uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED, la intensidad de DED y un subtipo clínico de DED.

40 En algunas realizaciones, las instrucciones hacen que el dispositivo de procesamiento genere una señal de visualización para hacer que un dispositivo de visualización 316 proporcione uno o más resultados de la evaluación de DED (véase también la figura 15). El uno o más resultados pueden incluir uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; DED dudosa o definitiva; DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa; y DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. Las instrucciones también pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 reciba uno o más resultados de una evaluación anterior de DED, tal como a partir del dispositivo de memoria 304. En algunas realizaciones, las instrucciones hacen que el dispositivo de procesamiento 302 compare el uno o más resultados de la evaluación de DED con la evaluación anterior de DED y visualice tendencias o desviaciones en el uno o más resultados en el dispositivo de visualización 316.

45 55 En una realización preferida de la invención, se proporciona otro producto de programa informático que almacena instrucciones para controlar un dispositivo de procesamiento 302 para evaluar la DED en un sujeto humano o animal (véase también la figura 15). Las instrucciones pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 reciba uno o más valores de referencia para evaluar la DED, identifique al menos un valor de parámetro físico de una muestra de lágrimas 228 del sujeto y evalúe la DED basándose en una comparación del al menos un valor de parámetro físico identificado con el uno o más valores de referencia. El al menos un valor de parámetro físico puede haberse calculado basándose al menos en parte en dinámica de adelgazamiento de hilo determinada de la muestra de lágrimas 228. En algunas realizaciones, el efecto del al menos un valor de parámetro físico se calcula como una viscosidad aparente basándose al menos en parte en la medida extensional determinada de la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228.

60 65 Las instrucciones pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 evalúe la DED diagnosticando la presencia de DED en la etapa 132, clasificando la intensidad de DED como DED definitiva o DED dudosa en las etapas 134, 136, e identificando un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico predominante de DED

- como DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante en las etapas 138, 140 mediante la realización de las etapas del método mostrado en las figuras 11 a 13. Las instrucciones también pueden hacer que el dispositivo de procesamiento 302 identifique un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa (no mostrado). Por consiguiente, el uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED, la intensidad de DED y un subtipo clínico de DED.
- 5 La figura 15 es una ilustración esquemática que muestra componentes de un dispositivo 300 para evaluar la DED en un sujeto humano o animal según una realización preferida de la invención. El dispositivo 300 incluye un instrumento de ADMiER 200 y un dispositivo de procesamiento 302. El dispositivo de procesamiento 302 está configurado para: determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo de una muestra de lágrimas 228 del sujeto usando el instrumento de ADMiER 200; calcular al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas 228 basándose al menos en parte en la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada; y evaluar la DED basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico calculado de la muestra de lágrimas 228.
- 10 En algunas realizaciones, el dispositivo de procesamiento 302 incluye un módulo de análisis 306 para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo. El módulo de análisis 306 determina la dinámica de adelgazamiento de hilo recibiendo datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228 obtenidos usando el instrumento de ADMiER 200 y analizando los datos de adelgazamiento de hilo para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo. Los datos de adelgazamiento de hilo pueden incluir cambios en el radio a lo largo de un puente capilar de fluido 224 de la muestra de lágrimas 228 durante el adelgazamiento de hilo. El puente capilar de fluido 224 puede haberse formado usando el instrumento de ADMiER 200 tal como se describe en el presente documento y particularmente con referencia a las figuras 2 a 8. El dispositivo 300 también puede incluir un dispositivo de memoria 304 en comunicación con el dispositivo de procesamiento 302 para almacenar los datos de adelgazamiento de hilo. El módulo de análisis 306 también está configurado para calcular el al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas 228 basándose al menos en parte en la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada. En algunas realizaciones, el efecto del al menos un valor de parámetro físico se calcula como una viscosidad aparente basándose al menos en parte en la medida extensional determinada de la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas 228. El cálculo puede realizarse usando métodos establecidos tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/805.711.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- En algunas realizaciones, el dispositivo de procesamiento 302 también puede incluir un módulo de evaluación 308 para evaluar la DED. El módulo de evaluación 308 puede estar configurado para recibir uno o más valores de referencia para evaluar la DED, tal como a partir del dispositivo de memoria 304. El uno o más valores de referencia pueden haberse identificado usando datos obtenidos a partir de una población de individuos. El módulo de evaluación 308 también puede estar configurado para evaluar la DED comparando el al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia y evaluando la DED basándose en la comparación.
- El módulo de evaluación 308 puede estar configurado para evaluar la DED mediante uno o más de lo siguiente: diagnosticar la presencia de DED; valorar la intensidad de DED e identificar un subtipo clínico de DED. En algunas realizaciones, el módulo de evaluación 308 está configurado para realizar etapas de uno o más de los métodos mostrados en las figuras 11 a 13, tales como diagnosticar la presencia de DED en la etapa 132, clasificar la intensidad de DED como DED definitiva o DED dudosa en las etapas 134, 136, e identificar un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico predominante de DED como DED por deficiencia acuosa o DED evaporativa en las etapas 138, 140. El módulo de evaluación 308 también puede estar configurado para identificar un subtipo clínico de DED clasificando un subtipo clínico de DED como una o ambas de DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa (no mostrado). Por consiguiente, el uno o más valores de referencia identificados pueden incluir al menos un valor umbral o intervalo de valores de referencia indicativos de uno o más de lo siguiente: la presencia de DED, la intensidad de DED y un subtipo clínico de DED.
- En algunas realizaciones, el dispositivo de procesamiento 302 está configurado para visualizar en un dispositivo de visualización 316 uno o más resultados de la evaluación de DED. El dispositivo de visualización 316 puede estar incluido en el dispositivo 300 tal como se muestra en la figura 15. El uno o más resultados pueden incluir uno o más de lo siguiente: la presencia de DED; DED dudosa o definitiva; DED por deficiencia acuosa y/o DED evaporativa; y DED por deficiencia acuosa predominante o DED evaporativa predominante. El dispositivo 300 también puede incluir una interfaz de usuario 314 tal como se muestra en la figura 15. La interfaz de usuario 314 puede estar configurada para recibir uno o más resultados de una evaluación anterior de DED, tal como a partir del dispositivo de memoria 304. El módulo de evaluación 308 puede estar configurado para comparar el uno o más resultados de la evaluación con la evaluación anterior de DED y visualizar tendencias o desviaciones en el uno o más resultados en el dispositivo de visualización 316.
- El dispositivo 300 puede incluir un alojamiento configurado para recibir un cartucho de toma de muestras 318 que almacena la muestra de lágrimas 228 (no mostrado). El dispositivo 300 puede alojar el instrumento de ADMiER

200, el dispositivo de procesamiento 302, la interfaz de usuario 314 con el dispositivo de visualización 316 junto con el cartucho de toma de muestras 318 como un conjunto integrado. Preferiblemente, el cartucho de toma de muestras 318 se aloja por separado de otros componentes en el dispositivo 300 para conservar la integridad de la muestra de lágrimas. El dispositivo 300 también puede incluir un transductor 320 y accionador 322 para detectar la carga y descarga del cartucho de toma de muestras 318 a partir del alojamiento del dispositivo tal como se muestra en la figura 15.

En algunas realizaciones, el dispositivo 300 puede estar configurado para dispensar la muestra de lágrimas 228 a partir del cartucho de toma de muestras 318 y aplicarla a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas 206 del instrumento de ADMiER 200. Adicionalmente, el dispositivo 300 puede estar configurado para limpiar superficies del instrumento de ADMiER al recibir un nuevo cartucho de toma de muestras 318. El dispositivo 300 puede limpiar una o más de la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas 206, la placa 202 del instrumento de ADMiER 200 y la placa 204 del instrumento de ADMiER 200. Preferiblemente, el dispositivo 300 limpia la superficie de trabajo y las placas 202, 204 del instrumento de ADMiER 200. En algunas realizaciones, el cartucho de toma de muestras puede ser desechable y de un único uso.

Tal como se muestra en la figura 15, el dispositivo 300 puede incluir un suministro de potencia 324 conectado a la red de distribución eléctrica y una batería 326 conectada al suministro de potencia 324. La batería 326 puede ser recargable para un uso portátil del dispositivo 300, tal como en hospitales o clínicas, o en instalaciones de pruebas de patologías.

El al menos un valor de parámetro físico en los métodos, programas de producto informático y dispositivo tal como se describe en el presente documento es la viscosidad extensional. Los inventores plantean la hipótesis de que existe una correlación entre las medidas de viscoelasticidad lagrimal (incluyendo tensión superficial/interfacial, viscosidad de superficie/interfase, elasticidad de superficie/interfase, tiempo de ruptura final, tiempo de relajación, viscosidad de cizallamiento y viscosidad extensional) y el diagnóstico clínico de DED. El al menos un valor de parámetro físico se manifiesta como una viscosidad aparente extensional basándose en la medida extensional obtenida usando el instrumento de ADMiER. La posible correlación entre las medidas de viscosidad aparente y el diagnóstico clínico de DED se comenta a continuación en los ejemplos 1 y 2. Los inventores plantean la hipótesis de que se aplican correlaciones similares a otras medidas de viscoelasticidad lagrimal tal como se describe en el presente documento.

Los métodos, programas de producto informático y dispositivo de la invención proporcionan modalidades de diagnóstico novedosas para evaluar de manera fiable y precisa la DED en un sujeto humano o animal. Los métodos de diagnóstico novedosos realizados son sencillos, rápidos y objetivos, y permiten la medición de un parámetro físico individual para captar el estado de la película lagrimal del sujeto y evaluar la DED. Pueden usarse parámetros físicos adicionales para proporcionar información adicional sobre el diagnóstico de DED. Ventajosamente, los métodos, programas de producto informático y dispositivo de la invención implican el uso de un instrumento de ADMiER para cuantificar las propiedades viscoelásticas de una muestra de lágrimas de ser humano o animal. A diferencia de la técnica anterior, el instrumento de ADMiER puede formar de manera sistemática puentes capilares para fluidos de baja viscosidad a partir de muestras de lágrimas de microlitros con el fin de proporcionar una medición objetiva y robusta del adelgazamiento capilar de la película lagrimal. Además, no se requieren consumibles o se requieren consumibles mínimos, lo cual reduce en gran medida el coste de las pruebas en comparación con modalidades de diagnóstico de la técnica anterior.

Debe entenderse que pueden realizarse diversas modificaciones, adiciones y/o alternativas en las partes anteriormente descritas sin alejarse del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas al presente documento.

Cuando se usan cualquiera o la totalidad de los términos "comprender", "comprende", "comprendido" o "que comprende" en esta memoria descriptiva (incluyendo las reivindicaciones), deben interpretarse como que especifican la presencia de las características, números enteros, etapas o componentes mencionados, pero no excluyen la presencia de una o más de otras características, números enteros, etapas o componentes.

Ahora se describirán ejemplos que ilustran aplicaciones de realizaciones de la invención. Los ejemplos se facilitan para proporcionar contexto y explicar características y ventajas de la invención y no limitan el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

Ejemplo 1

En un estudio en el que participaron 11 adultos (22 ojos), se clasificó el estado de la película lagrimal basándose en hallazgos de osmolaridad lagrimal en una de tres categorías: "sano" (<308 mOsmol/l), "dudoso" (308-315 mOsmol/l) o "seco" (≥316 mOsmol/l). Se recogieron muestras de lágrimas basales (~2 µl por ojo) de manera no invasiva usando un tubo microcapilar de vidrio y se analizaron inmediatamente usando el instrumento de ADMiER, para derivar medidas de viscoelasticidad lagrimal. Para caracterizar la expresión clínica de DED, se realizó una serie de pruebas de diagnóstico de sequedad ocular convencionales de la siguiente manera:

Tabla 1, valoraciones de estudio de precisión de prueba de diagnóstico

Parámetro de prueba	Descripción
Síntomas de sequedad ocular (/100)	Síntomas de sequedad ocular cuantificados usando el índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI, Allergan Inc.), que es un cuestionario validado y normalizado sobre la sequedad ocular.
Osmolaridad lagrimal (mOsmol/l)	<u>Prueba de referencia:</u> osmolaridad lagrimal sometida a ensayo usando el sistema TearLab™, que recoge y analiza una muestra de lágrimas de 50 nl a partir del canto lateral bajo. Para garantizar la precisión de la medición, se mantuvo la temperatura ambiental estrictamente a $20 \pm 4^\circ\text{C}$, con calibración diaria.
Estabilidad lagrimal: (segundos)	Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NITBUT) medido 3 veces por cada ojo usando el índice de calidad de superficie de película lagrimal basado en disco de Plácido (TFSQ) con el topógrafo corneal Medmont E300.
Viscoelasticidad lagrimal (Pa.s)	<u>Prueba de índice:</u> una muestra de lágrimas basal de 2 μl recogida de manera no invasiva a partir del canto lateral usando un tubo microcapilar de vidrio y analizada inmediatamente usando la plataforma de ADMiER para derivar medidas de viscosidad aparente lagrimal. Se monitoriza la velocidad de flujo lagrimal para excluir posibles efectos de dilución lagrimal provocados por lagrimeo reflejo. Se consideró que muestras con una velocidad de flujo de 1-5 $\mu\text{l}/\text{min}$ eran compatibles con lágrimas basales.
Examen con lámpara de hendidura	Un examen con lámpara de hendidura, usando un aumento de 10x y 16x, realizado para valorar la integridad de la córnea (en particular, para examinar para detectar la presencia de inflamación activa o anomalías estructurales). Se examina el iris y la cámara anterior usando los criterios de SUN para la inflamación. El alcance de cualquier blefaritis anterior se clasifica usando la escala de Efron.
Estabilidad lagrimal: invasiva (segundos)	TBUT: 1-2 μl de fluoresceína de sodio (NaFl) aplicados por instilación en cada ojo usando tiras reactivas de sequedad ocular. Se mide manualmente el TBUT usando un cronómetro, para 3 mediciones repetidas consecutivas por cada ojo, con el biomicroscopio de lámpara de hendidura con un filtro de barrera Wratten 12.
Tinción de superficie ocular total (/15,0)	Tinción de superficie ocular cuantificada como la suma de la puntuación de tinción de la córnea con NaFl /5,0 (clasificada con un aumento de 16x con iluminación azul de cobalto y un filtro de barrera amarillo, un minuto tras la instilación de NaFl) y la puntuación de tinción con verde de lisamina (LG) nasal+conjuntival temporal /10,0 (clasificado con un aumento de 16x con iluminación blanca difusa, 3 min tras la instilación de LG). Cada región de superficie ocular clasificada en incrementos de 0,1 usando la escala de Oxford.
Evaluación de glándulas de Meibomio	Integridad de las glándulas de Meibomio, para valorar la sequedad ocular evaporativa, evaluada clasificando la calidad de sebo de Meibomio, nivel de capacidad de expresión de las glándulas y volumen de secreción de las glándulas, usando el sistema de puntuación de Bron/Foulks.
Producción de lágrimas	La prueba de Schirmer se usa para valorar la sequedad ocular por deficiencia acuosa usando un protocolo clínico convencional. Se mide el alcance de humectación de la tira (en mm) después de 5 min, tras anestesia tópica.

- 5 La tabla 2 encontrada en las figuras muestra los resultados de la serie de pruebas de diagnóstico de sequedad ocular convencionales realizadas según los protocolos expuestos en la tabla 1. El factor "n" se refiere al número de ojos incluidos en los análisis y los datos se muestran como media \pm EEM, donde el símbolo * representa $p < 0,05$. Tal como se esperaba, resultaron evidentes diferencias significativas entre parámetros clínicos entre ojos "sanos" y "secos" (véase la tabla 2), mostrando estos últimos una osmolaridad lagrimal relativamente superior, estabilidad lagrimal reducida (NITBUT y TBUT de NaFl), niveles superiores de tinción de superficie ocular y producción de lágrimas reducida ($p < 0,05$ para todas las comparaciones).
- 10

- 15 El análisis de datos de viscoelasticidad lagrimal de grupo mostró una viscosidad aparente significativamente inferior en ojos secos en comparación con ojos sanos tal como se muestra en el gráfico de la figura 16. Los datos se muestran como media \pm EEM, donde el símbolo * representa $p < 0,05$. Los intervalos representativos de viscosidad aparente lagrimal para las categorías de estado de la película lagrimal fueron los siguientes: lágrimas "sanas", de 0,011506 Pa.s a 0,02266 Pa.s; lágrimas "dudosas", de 0,007857 Pa.s a 0,011506 Pa.s; y lágrimas "secas", de 0,005973 Pa.s a 0,007857 Pa.s. Los inventores encontraron que usar un criterio de punto de corte de viscosidad aparente de 0,00873 Pa.s proporciona una sensibilidad posible del 83% y una especificidad del 94% para el diagnóstico de la presencia de DED.
- 20

- 25 Por consiguiente, el estudio proporciona intervalos y valores umbrales representativos de la viscosidad lagrimal aparente que pueden usarse para diagnosticar la presencia y valorar la intensidad de DED. En particular, el intervalo de valores de referencia indicativos de la presencia de DED puede incluir el intervalo de 0,0059 Pa.s a 0,0115 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED definitiva (lágrimas "secas") puede incluir el

intervalo de 0,0059 Pa.s a 0,0079 Pa.s. Además, el intervalo de valores de referencia indicativos de DED dudosa puede incluir el intervalo de 0,0079 Pa.s a 0,0115 Pa.s. También puede diagnosticarse DED cuando la viscosidad aparente lagrimal medida es menor que valores umbrales de 0,0115 Pa.s y, más preferiblemente, 0,00873 Pa.s. Además, puede valorarse DED definitiva (lágrimas "secas") cuando la viscosidad aparente lagrimal medida es menor que el valor umbral de 0,0079 Pa.s, de lo contrario la intensidad de DED se valora como DED dudosa.

El hallazgo de que la viscoelasticidad lagrimal está comprometida en DED es compatible con el fundamento de la modalidad de tratamiento de DED más común, que implica la instilación de suplementos de lágrimas artificiales, relativamente viscosos, para aumentar la retención lagrimal. Los inventores llevaron a cabo ensayos de varios productos de lágrimas artificiales con el instrumento de ADMiER confirmando que sus viscoelasticidades superan la de las lágrimas sanas (datos no mostrados). Los datos respaldan la hipótesis de que hay una posible correlación entre el valor de viscosidad aparente de muestras de lágrimas y el diagnóstico clínico de DED.

Se considera que la hiperosmolaridad lagrimal es el indicador preferido de la intensidad de DED aunque no puede distinguir entre diferentes subtipos de DED. Los inventores plantean la hipótesis de que expresiones clínicas más intensas de DED están asociadas con mayores reducciones en la viscosidad aparente lagrimal (es decir, una peor viscoelasticidad de película lagrimal global). Datos del estudio de 22 ojos, que se presentan en el gráfico de la figura 17 que representa gráficamente la viscosidad aparente lagrimal frente a la osmolaridad lagrimal, respaldan esta hipótesis. Los inventores encontraron una correlación negativa moderadamente fuerte (coeficiente de correlación de Spearman: $r = -0,65$, $p = 0,0008$) entre la viscosidad aparente lagrimal y la osmolaridad lagrimal. Por consiguiente, los inventores plantean la hipótesis de que existirán diferencias en la viscosidad aparente lagrimal entre muestras de ojos secos predominantemente por evaporación frente a por deficiencia acuosa como consecuencia de cambios divergentes en la integridad de la película lagrimal que se producen en cada subtipo de enfermedad (es decir, lípidos acuosos reducidos frente a alterados).

La figura 18 es un gráfico que proporciona datos de ruptura de filamento a partir del estudio de 22 ojos que sugieren posibles diferencias en el deterioro del adelgazamiento de filamento entre DED por deficiencia acuosa y evaporativa clínicamente definida. Se definió la DED por deficiencia acuosa definitiva mediante la presencia de hiperosmolaridad lagrimal significativa (≥ 316 mOsmol/l), en asociación con una medida de tira reactiva de Schirmer de 5 mm o menos en 5 min. Se definió la DED evaporativa definitiva mediante la presencia de hiperosmolaridad lagrimal significativa (≥ 316 mOsmol/l), en asociación con una medida de tira reactiva de Schirmer de al menos 10 mm en 5 min y evidencias de disfunción de glándulas de Meibomio (considerada como hallazgos al menos de grado 2 en uno o más de: calidad de sebo de Meibomio, nivel de capacidad de expresión de las glándulas y volumen de secreción de las glándulas usando el sistema de puntuación de Bron/Foulks).

La figura 18 indica que se producen deterioros más cortos en lágrimas enfermas menos viscosas, lo que sugiere la ausencia de constituyentes observados por lo demás en muestras sanas. Los inventores también han cuantificado diferencias significativas en las propiedades viscoelásticas de productos de suplemento de lágrimas comercializados específicamente para estos (datos no mostrados). En conjunto, los datos respaldan la hipótesis de que los ensayos de viscoelasticidad lagrimal pueden ser útiles para evaluar la intensidad de DED y/o para distinguir entre sus subtipos clínicos.

Ejemplo 2

Se realizó un estudio transversal para valorar la precisión de prueba de diagnóstico en el uso de medidas de viscosidad extensional lagrimal obtenidas usando ADMiER para diagnosticar la DED (presencia de DED o no presencia de DED), valorar la intensidad de DED (DED definitiva o dudosa) y clasificar la DED en sus subtipos clínicos predominantes (DED por deficiencia acuosa o evaporativa). En el estudio participó una población de atención ocular primaria de 78 adultos (156 ojos) con una media \pm desviación estándar (DE) de la edad de 32 \pm 12 años (intervalo de 18-77 años) y un sexo del 69% de mujeres.

La tabla 3 encontrada en las figuras muestra un resumen de resultados de una serie de pruebas de diagnóstico de sequedad ocular convencionales para DED realizadas basándose en los protocolos expuestos en la tabla 1 y medidas de viscosidad extensional lagrimal realizadas usando ADMiER. Se derivó de manera objetiva una puntuación de intensidad de sequedad ocular clínica (de 0,0 a 4,0) usando cuestionarios normalizados sobre sequedad ocular (índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI) y evaluación normalizada de la sequedad ocular por el paciente (SPEED)) y signos clínicos de DED (tal como se determinan mediante una puntuación compuesta relacionada con la combinación de hallazgos de un examen exhaustivo con lámpara de hendidura, valoración de enrojecimiento ocular, tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína de sodio, tinción corneal con fluoresceína de sodio, tinción conjuntival con verde de lisamina, evaluación de glándulas de Meibomio y puntuación de prueba de Schirmer). La puntuación (desde 0,0 hasta 4,0) se basó en la clasificación del subcomité de metodología de diagnóstico de DEWS (2007). Se hizo referencia a una DED clínicamente significativa mediante una puntuación de sequedad ocular clínica de 1,0 o más. El factor "n" se refiere al número de ojos en los análisis y los datos se muestran como media \pm DE. De manera similar al ejemplo 1, fueron evidentes diferencias estadísticamente significativas entre parámetros clínicos entre ojos "sanos" y "secos",

mostrando estos últimos una puntuación de intensidad de sequedad ocular clínica superior, estabilidad lagrimal reducida (TBUT) y producción de lágrimas reducida (prueba de Schirmer).

- 5 El análisis de datos de viscosidad extensional lagrimal de grupo mostró valores de viscosidad extensional inferiores estadísticamente significativos en ojos "secos" definitivos en comparación con ojos "sanos" y "dudosos" tal como se muestra en el gráfico de la figura 19 ($p < 0,0001$). Los valores de media \pm DE de viscosidad extensional lagrimal para las categorías de estado de la película lagrimal fueron los siguientes: lágrimas "sanas", 0,0133 \pm 0,005 Pa.s; lágrimas "dudosas", 0,012 \pm 0,005 Pa.s; y lágrimas "secas", 0,007 \pm 0,003 Pa.s tal como se muestra en la tabla 3. Los intervalos representativos de valores de viscosidad extensional lagrimal para las categorías de estado de la película lagrimal fueron los siguientes: lágrimas "sanas", de 0,00699 Pa.s a 0,0275 Pa.s; lágrimas "dudosas", de 0,00455 Pa.s a 0,029 Pa.s; y lágrimas "secas", de 0,00307 Pa.s a 0,0151 Pa.s.
- 10 15 La figura 20 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad extensional lagrimal y puntuación de intensidad de sequedad ocular clínica para este estudio. Los inventores encontraron una correlación moderadamente negativa (coeficiente de correlación de Spearman: $r = -0,46$, $p < 0,0001$) entre la viscosidad extensional lagrimal y la puntuación de intensidad de sequedad ocular clínica. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre viscosidades extensionales lagrimales bajas e intensidad de DED leve o moderada para puntuaciones de intensidad de sequedad ocular clínica de más de 1,0. Por consiguiente, viscosidades extensionales lagrimales inferiores son indicativas de una DED más intensa.
- 20 25 La figura 21 es un gráfico que muestra un análisis de curva de rendimiento diagnóstico (ROC) para este estudio. El análisis reveló que un criterio de punto de corte de 0,0093 Pa.s proporciona una sensibilidad del 83% y una especificidad del 75% para el diagnóstico de la presencia de DED (lágrimas "secas" frente a lágrimas "sanas" y "dudosas" combinadas). El área bajo la curva (AUC) fue de 0,84, el límite de confianza (CI) al 95% de 0,78 a 0,91 ($p < 0,0001$). La figura 22 muestra el gráfico de la figura 20 que indica el valor de viscosidad extensional lagrimal a modo de ejemplo para diagnosticar la DED. El valor predictivo positivo para DED era del 81% y el valor predictivo negativo para DED era del 78%.
- 30 35 40 45 50 55 60 65 La figura 21 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad extensional lagrimal y tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína de sodio (TBUT) para este estudio. Los inventores encontraron una correlación positiva moderada (coeficiente de correlación de Spearman: $r = 0,28$, $p = 0,0005$) entre la viscosidad extensional lagrimal y el TBUT. Por consiguiente, la viscosidad extensional lagrimal muestra una correlación estadísticamente significativa con la estabilidad lagrimal clínicamente definida (TBUT).
- La figura 24 es un gráfico que muestra resultados de mediciones de viscosidad extensional lagrimal a partir de este estudio para clasificar el subtipo clínico predominante de DED como DED por deficiencia acuosa o DED evaporativa. Los inventores encontraron una diferencia estadísticamente significativa en los valores de viscosidad extensional lagrimal media entre ojos predominantemente con deficiencia acuosa y con evaporación, mostrando estos últimos valores de viscosidad extensional lagrimal promedio superiores ($p = 0,01$). Por consiguiente, la viscosidad extensional lagrimal es inferior en ojos predominantemente con deficiencia acuosa en comparación con ojos secos predominantemente por evaporación.
- La figura 25 es un gráfico que muestra resultados de una relación entre viscosidad extensional lagrimal y la puntuación de prueba de Schirmer para distinguir entre subtipos clínicos de DED. Los inventores encontraron una correlación positiva moderada (coeficiente de correlación de Spearman: $r = 0,22$, $p = 0,006$) entre la viscosidad extensional lagrimal y la puntuación de prueba de Schirmer. Los valores de puntuación de prueba de Schirmer de 5 mm/5 min o menos muestran una diferencia estadísticamente significativa en la viscosidad extensional para DED por deficiencia acuosa y DED evaporativa definitivas. En particular, la DED evaporativa definitiva está asociada con valores de viscosidad extensional lagrimal mayores que la DED por deficiencia acuosa definitiva y puntuaciones de prueba de Schirmer de más de 5 mm/5 min.

El análisis de datos de viscosidad extensional de grupo muestra que la media \pm DE de viscosidad extensional lagrimal para las categorías de estado de la película lagrimal fueron las siguientes: lágrimas "predominantemente acuosas" (n = 47), $0,00665 \pm 0,002$ Pa.s; y lágrimas "predominantemente evaporativas" (n = 40), $0,00807 \pm 0,003$ Pa.s. Los intervalos representativos de viscosidad extensional lagrimal para el subtipo clínico de DED

5 fueron los siguientes: lágrimas "predominantemente acuosas", de 0,00307 Pa.s a 0,0105 Pa.s; y lágrimas "predominantemente evaporativas", de 0,00455 Pa.s a 0,0151 Pa.s.

Por consiguiente, el estudio proporciona intervalos y valores umbrales representativos de viscosidad extensional que pueden usarse para clasificar subtipos de DED. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED 10 predominantemente por deficiencia acuosa puede incluir el intervalo de 0,00307 Pa.s a 0,0105 Pa.s. El intervalo de valores de referencia indicativos de DED predominantemente evaporativa puede incluir el intervalo de 0,00455 Pa.s a 0,0151 Pa.s. Además, puede clasificarse DED por deficiencia acuosa cuando la viscosidad extensional lagrimal medida es menor que el valor umbral de aproximadamente 0,00651 Pa.s, de lo contrario, el

15

REIVINDICACIONES

1. Método para evaluar la enfermedad de sequedad ocular en un sujeto humano o animal, incluyendo el
 5 método las etapas de:
 determinar (100) la dinámica de adelgazamiento de hilo de una muestra de lágrimas (228) del sujeto
 usando un instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200), en el que la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada comprende al menos una medida
 10 extensional de la muestra de lágrimas (228);
 calcular (102) al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas (228) basándose al
 menos en parte en la al menos una medida extensional de la dinámica de adelgazamiento de hilo
 15 determinada de la muestra de lágrimas (228), en el que el al menos un valor de parámetro físico es una
 viscosidad extensional; y
 20 evaluar la enfermedad de sequedad ocular (104) basándose al menos en parte en el al menos un valor
 de parámetro físico calculado de la muestra de lágrimas (228);
 en el que el instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200)
 25 incluye placas opuestas (202, 204) y un accionador de ondas acústicas (206) que tiene una superficie
 de trabajo ubicada en una de las placas (202) y configurado para energizarse para producir un puente
 capilar de fluido (224) de la muestra de lágrimas (228) entre las placas opuestas (202, 204) para
 determinar (100) la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas (228).
- 25 2. Método según la reivindicación 1, en el que determinar (100) la dinámica de adelgazamiento de hilo
 incluye las etapas de:
 30 (a) obtener (106) datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas (228) usando el
 instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200) incluyendo
 las etapas de:
 (i) formar (110) un puente capilar de fluido (224) de la muestra de lágrimas (228) usando el
 instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200); y
 35 (ii) medir (112) cambios en el radio a lo largo del puente capilar de fluido (224) durante el
 adelgazamiento de hilo; y
 (b) analizar (108) los datos de adelgazamiento de hilo para determinar la dinámica de adelgazamiento
 40 de hilo.
 3. Método según la reivindicación 2, en el que formar un puente capilar de fluido (224) incluye las etapas
 de:
 45 proporcionar (114) el instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera
 acústica (200) con placas opuestas (202, 204) entre las cuales puede formarse un puente capilar de
 fluido (224), y un accionador de ondas acústicas (206) que tiene una superficie de trabajo ubicada en
 una de las placas (202);
 50 aplicar (116) la muestra de lágrimas (228) a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas
 (206); y
 energizar (118) el accionador de ondas acústicas (206) para producir un puente capilar de fluido (224)
 de la muestra de lágrimas (228) entre las placas (202, 204);
 55 en el que el accionador de ondas acústicas (206) está configurado para usar ondas acústicas de
 superficie, ondas de volumen, ondas de volumen reflejadas en superficie o combinaciones de las
 mismas.
 60 4. Método según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el instrumento de reometría extensional
 de microfluidos accionado de manera acústica (200) incluye un sensor (310) para medir los cambios en
 el radio a lo largo del puente capilar de fluido (224) durante el adelgazamiento de hilo.
 65 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que evaluar la enfermedad de
 sequedad ocular incluye las etapas de:
 comparar (128) el al menos un valor de parámetro físico con uno o más valores de referencia; y

evaluar la enfermedad de sequedad ocular (130) basándose en la comparación del al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia.

- 5 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye las etapas de:
 identificar (126) uno o más valores de referencia para evaluar la enfermedad de sequedad ocular;
- 10 10. identificar (142) al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas (228) del sujeto, en el que el al menos un valor de parámetro físico se ha calculado basándose al menos en parte en la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada de la muestra de lágrimas (228); y
 evaluar la enfermedad de sequedad ocular (130) basándose en una comparación del al menos un valor de parámetro físico identificado con el uno o más valores de referencia.
- 15 15. 7. Método según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que evaluar la enfermedad de sequedad ocular (130) incluye uno o más de lo siguiente:
 diagnosticar (132) la presencia de enfermedad de sequedad ocular;
- 20 20. valorar (134, 136) la intensidad de enfermedad de sequedad ocular; e
 identificar (138, 140) un subtipo clínico de enfermedad de sequedad ocular.
- 25 25. 8. Método según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que la presencia de enfermedad de sequedad ocular se diagnostica cuando una medida extensional de la muestra de lágrimas es de menos de aproximadamente 0,0115 Pa.s o está dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 Pa.s a aproximadamente 0,025 Pa.s.
- 30 30. 9. Dispositivo (300) para evaluar la enfermedad de sequedad ocular en un sujeto humano o animal, incluyendo el dispositivo (300):
 un instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200); y
 35 35. un dispositivo de procesamiento (302) configurado para:
 determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo de una muestra de lágrimas (228) del sujeto usando el instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200), en el que la determinación incluye recibir datos de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas (228) obtenidos usando el instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200), y analizar los datos de adelgazamiento de hilo para determinar la dinámica de adelgazamiento de hilo, en el que la dinámica de adelgazamiento de hilo determinada comprende al menos una medida extensional de la muestra de lágrimas (228);
- 40 40. 45. calcular al menos un valor de parámetro físico de la muestra de lágrimas (228) basándose al menos en parte en la al menos una medida extensional, en el que el al menos un valor de parámetro físico es una viscosidad extensional; y
 50 50. evaluar la enfermedad de sequedad ocular basándose al menos en parte en el al menos un valor de parámetro físico calculado de la muestra de lágrimas (228);
 en el que el instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200) incluye placas opuestas (202, 204) y un accionador de ondas acústicas (206) que tiene una superficie de trabajo ubicada en una de las placas (202) y configurado para energizarse para producir un puente capilar de fluido (224) de la muestra de lágrimas (228) entre las placas opuestas (202, 204) para determinar (100) la dinámica de adelgazamiento de hilo de la muestra de lágrimas (228).
- 55 55. 10. Dispositivo (300) según la reivindicación 9, en el que los datos de adelgazamiento de hilo incluyen cambios en el radio a lo largo de un puente capilar de fluido (224) de la muestra de lágrimas (228) durante el adelgazamiento de hilo, en el que el puente capilar de fluido (224) se formó usando el instrumento de reometría extensional de microfluidos accionado de manera acústica (200).
- 60 60. 11. Dispositivo (300) según la reivindicación 9 o la reivindicación 10,
 65 65. en el que, cuando se aplica la muestra de lágrimas (228) a la superficie de trabajo del accionador de ondas acústicas (206), y se energiza el accionador de ondas acústicas (206), se produce un puente

capilar de fluido (224) de la muestra de lágrimas (228) entre las placas (202, 204).

12. Dispositivo (300) según la reivindicación 11, en el que el accionador de ondas acústicas (206) está configurado para usar ondas acústicas de superficie, ondas de volumen, ondas de volumen reflejadas en superficie o combinaciones de las mismas.

5 13. Dispositivo (300) según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el dispositivo de procesamiento (302) está configurado para evaluar la enfermedad de sequedad ocular mediante:

10 comparar el al menos un valor de parámetro físico con uno o más valores de referencia; y

evaluar la enfermedad de sequedad ocular basándose en la comparación del al menos un valor de parámetro físico con el uno o más valores de referencia, siendo la evaluación uno o más de lo siguiente:

15 diagnosticar la presencia de enfermedad de sequedad ocular;

valorar la intensidad de enfermedad de sequedad ocular; e

identificar un subtipo clínico de enfermedad de sequedad ocular.

20

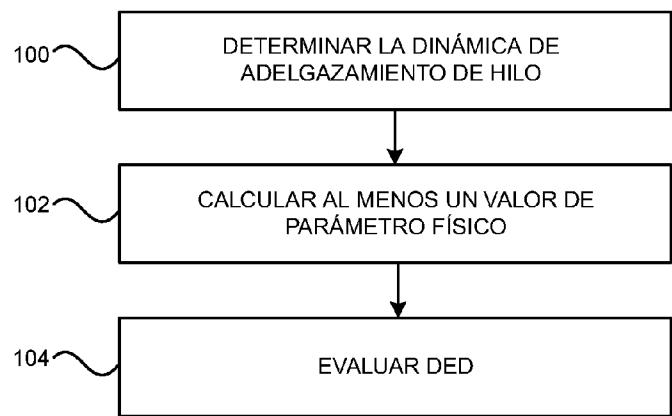


Figura 1

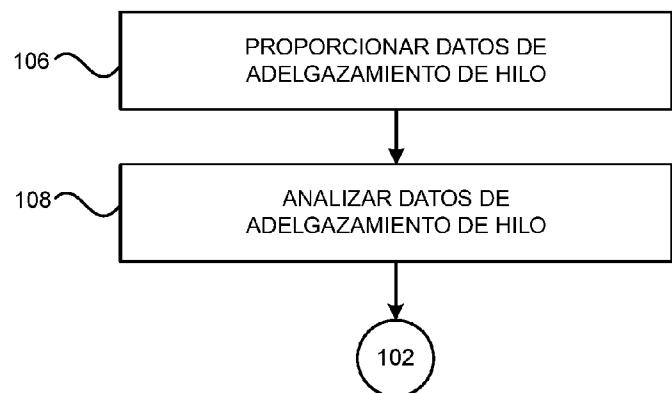


Figura 2

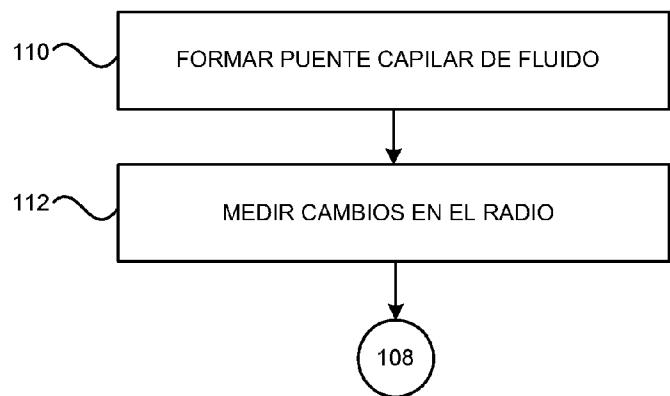


Figura 3

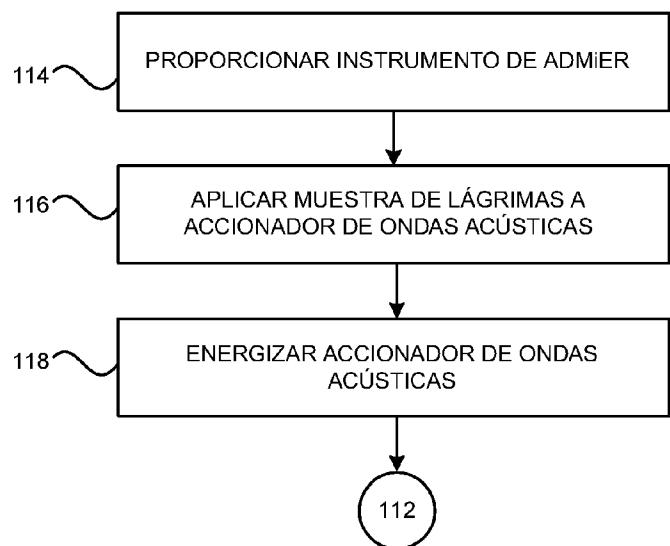


Figura 4

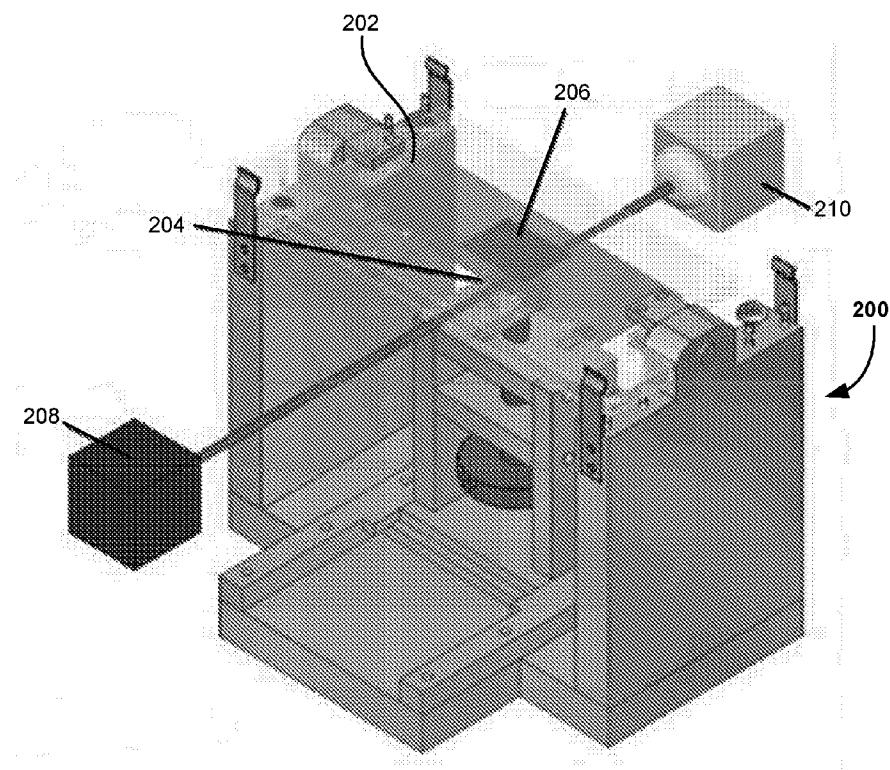


Figura 5

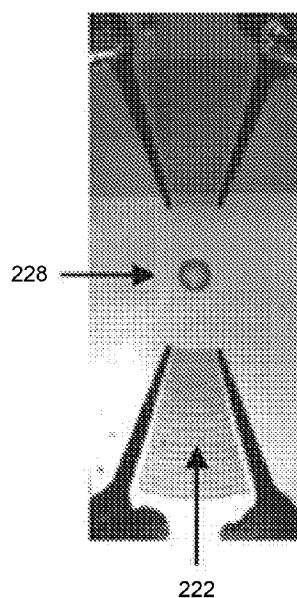


Figura 6

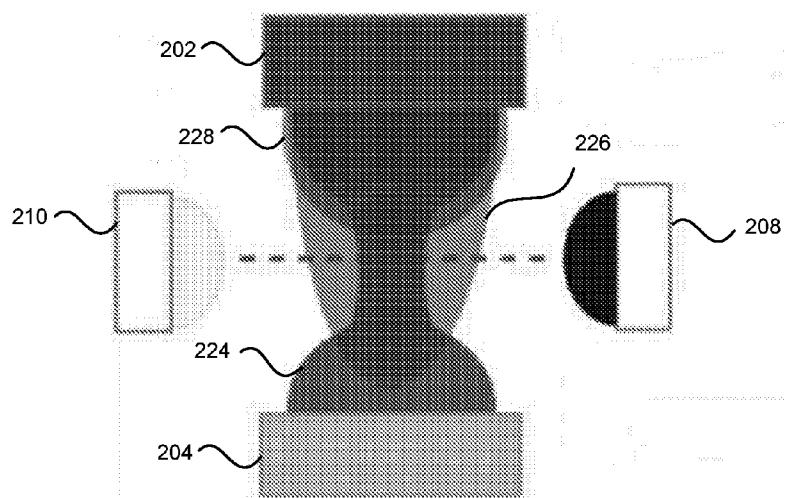


Figura 7

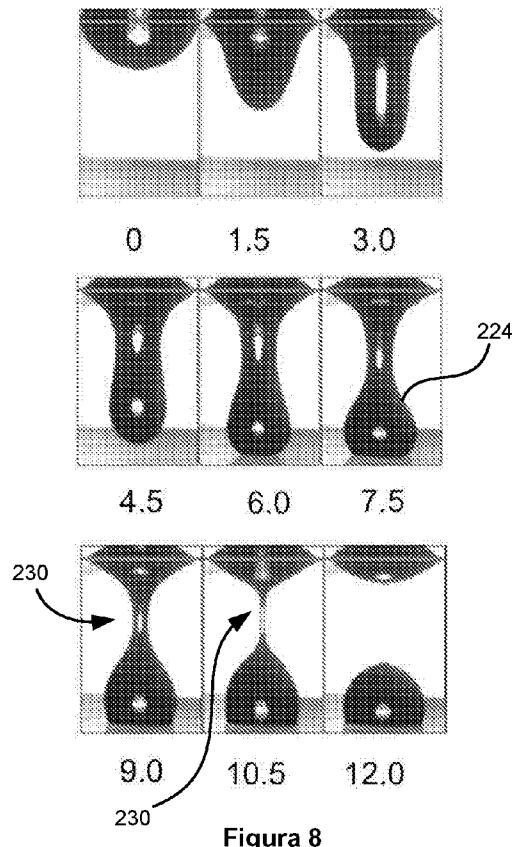


Figura 8

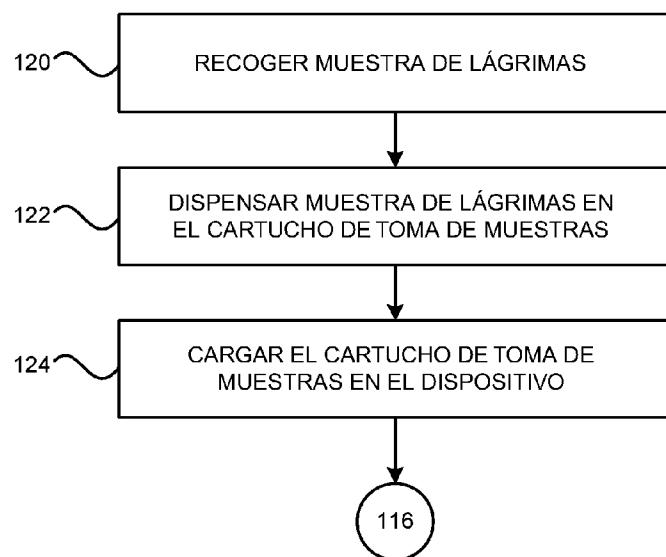


Figura 9

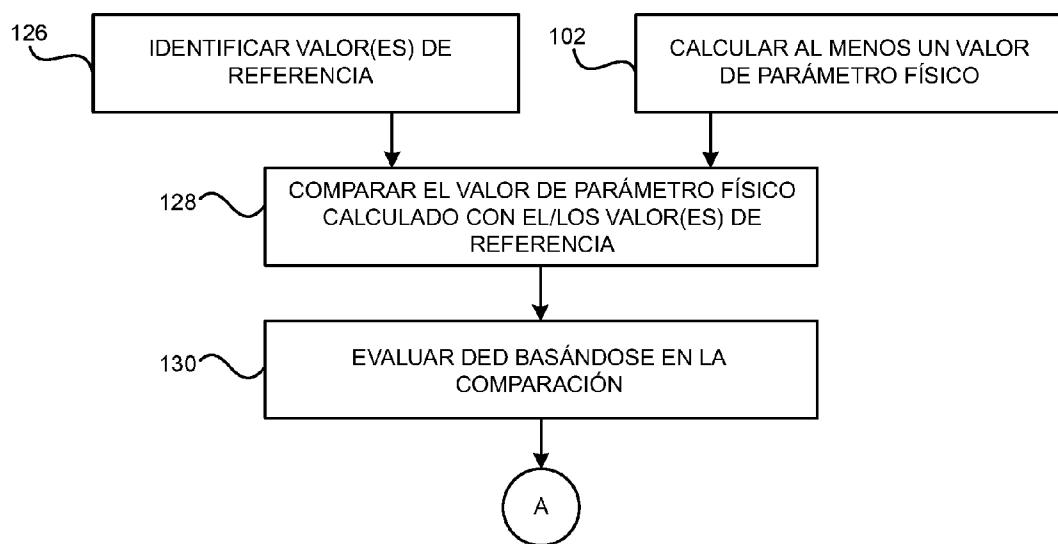


Figura 10

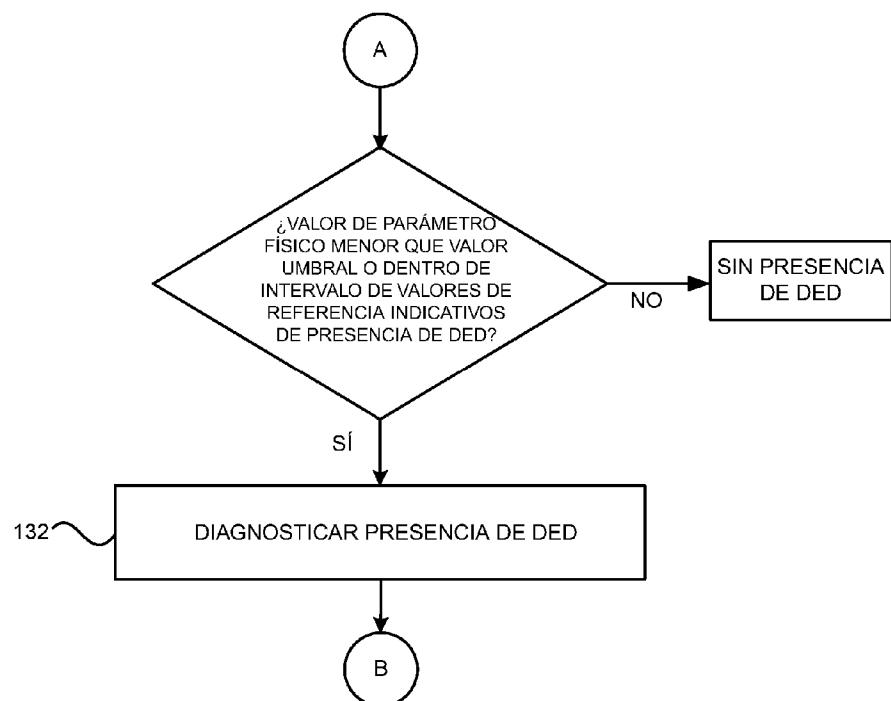


Figura 11

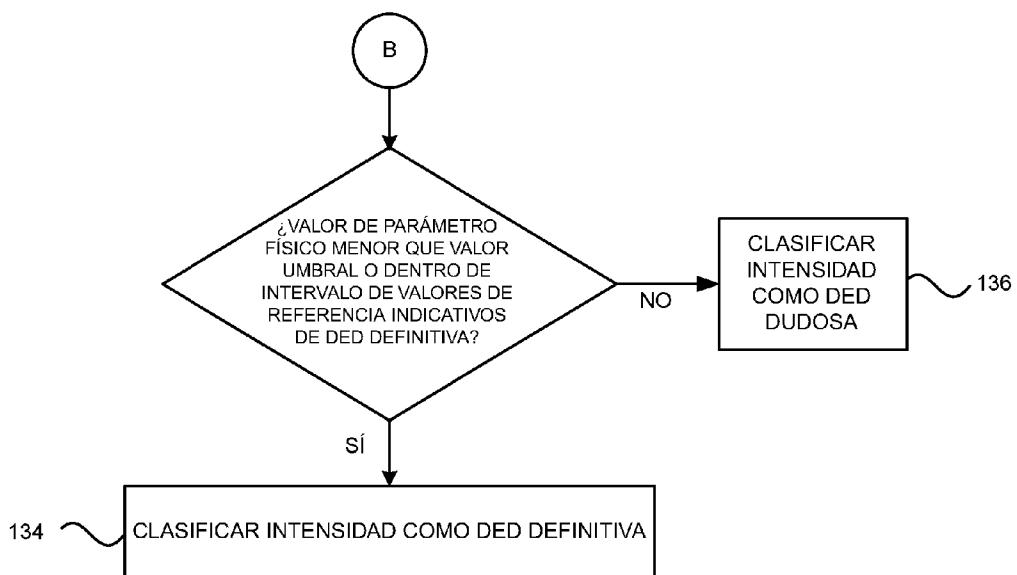


Figura 12

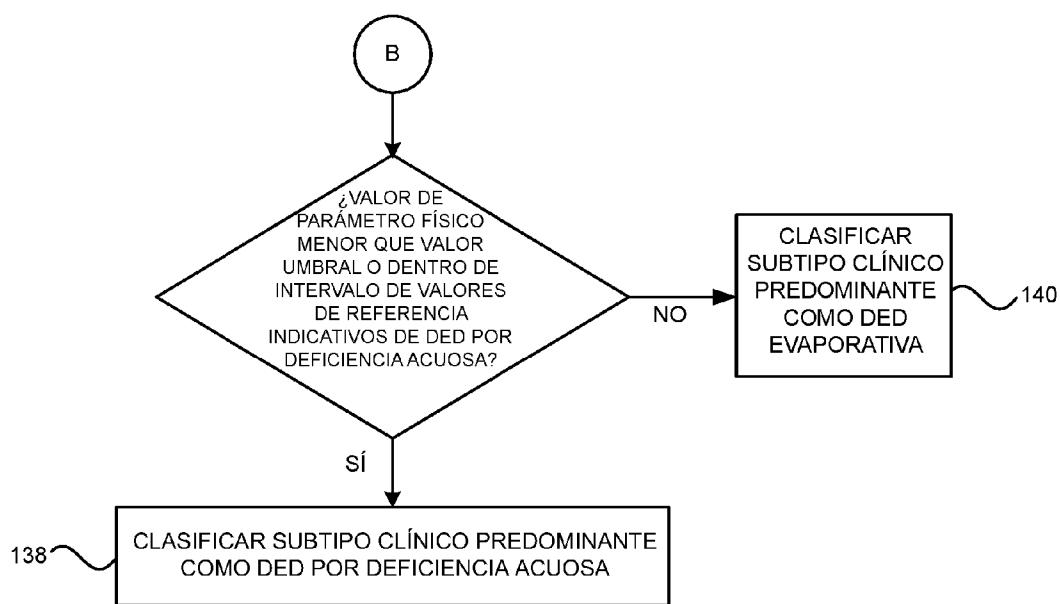


Figura 13

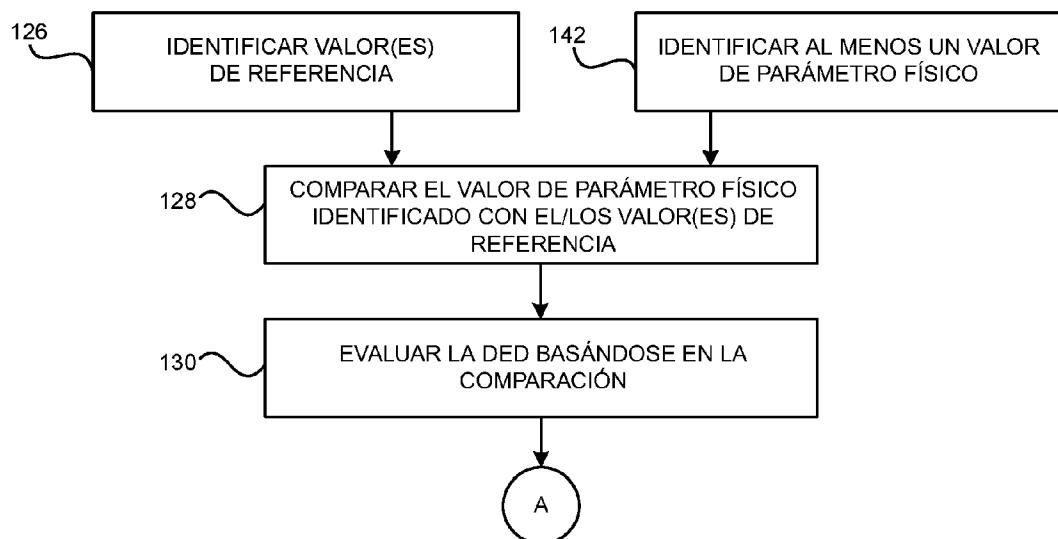


Figura 14

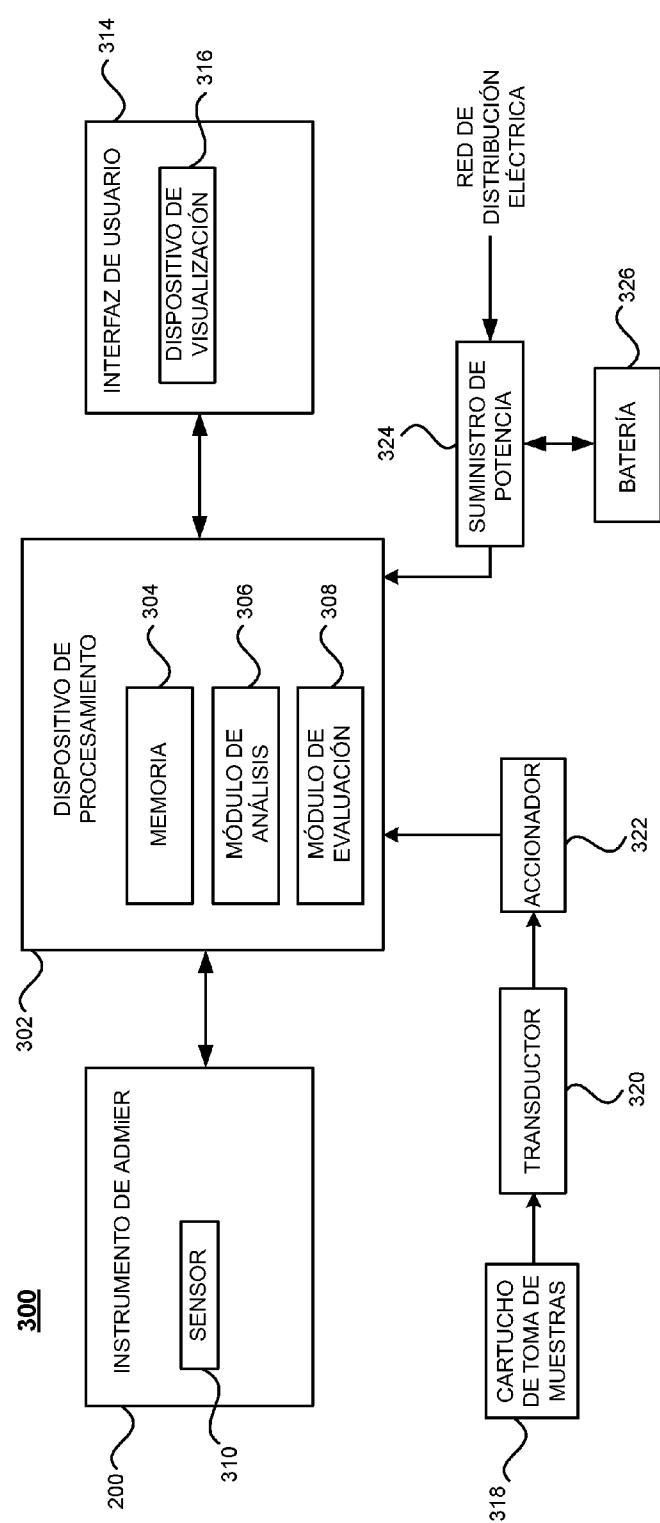
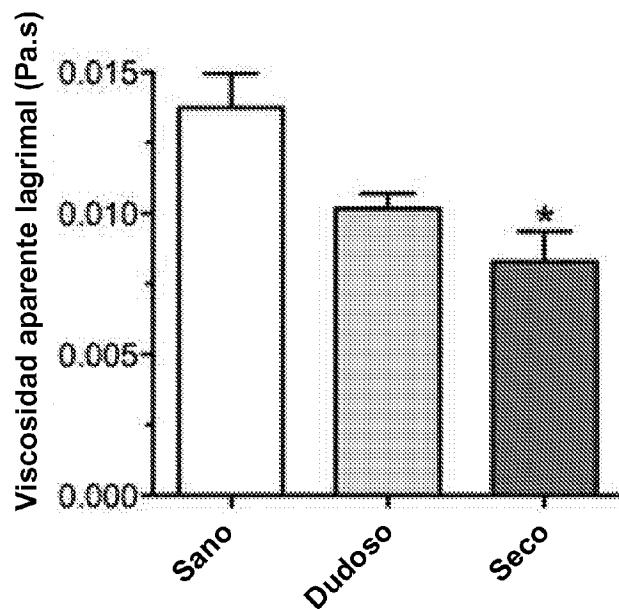


Figura 15

	Sano (n = 10)	Dudoso (n = 6)	Seco (n = 6)
Osmolaridad lagrimal (mOsmol/L)	294.2 ± 1.4	304.9 ± 3.2*	318.5 ± 2.4*
NITBUT (segundos)	17.8 ± 1.7	13.6 ± 3.4	11.8 ± 3.0*
TBUT de NaFl (segundos)	11.4 ± 1.7	6.1 ± 0.5*	6.4 ± 2.6*
Puntuación de tinción de superficie ocular total (/15.0)	0.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2*	1.8 ± 0.5*
Schirmer (mm/5min)	17.7 ± 2.0	10.2 ± 2.7*	6.5 ± 2.7*

Tabla 2



Diagnóstico clínico de estado de la película lagrimal

Figura 16

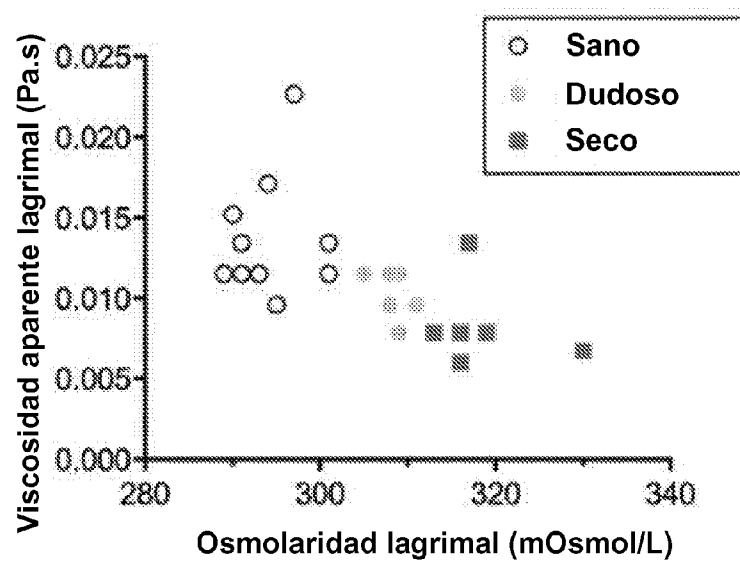


Figura 17

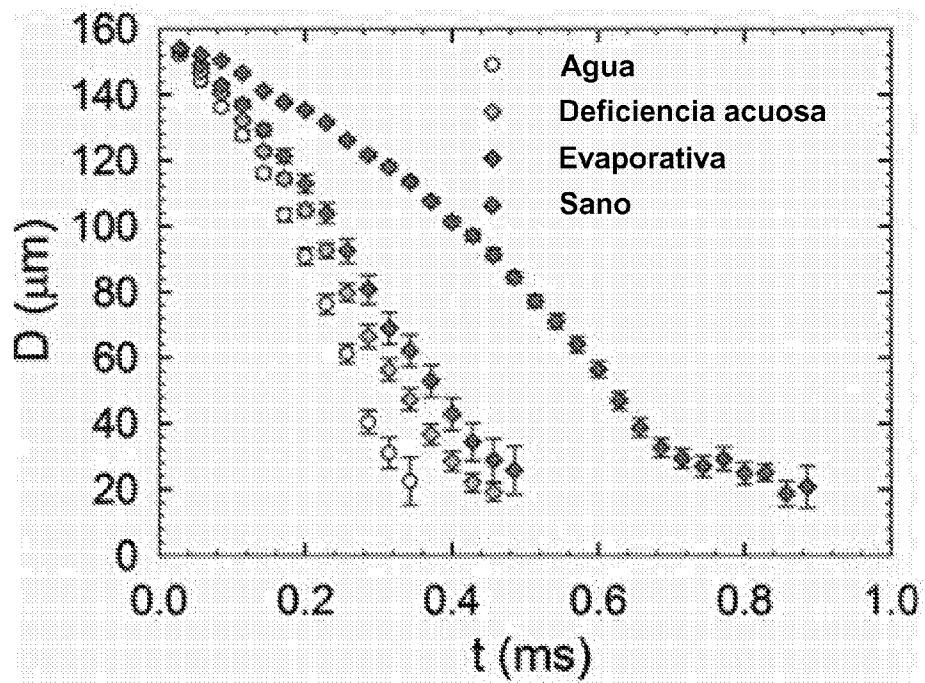
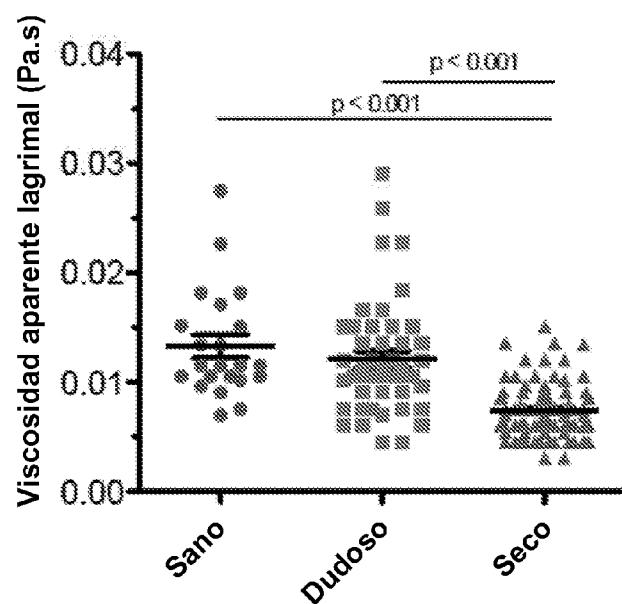


Figura 18

	n (ojos)	Puntuación de intensidad de sequedad ocular clínica (/40)	TBUT (s)	Prueba de Schirmer (mm/5min)	Viscosidad extensional lagrimal (Pa.s)
Sano	22	0.3 ± 0.1	12.7 ± 6.6	19.0 ± 7.5	0.013 ± 0.005
Dudoso	47	0.8 ± 0.2	7.6 ± 3.2	10.9 ± 6.3	0.012 ± 0.005
Seco	87	1.4 ± 0.3	5.7 ± 2.6	7.6 ± 6.0	0.007 ± 0.003
- Acuosa	47	1.4 ± 0.3	5.7 ± 3.1	4.0 ± 2.3	
- Evaporativa	40	1.4 ± 0.3	5.7 ± 2.0	11.8 ± 6.4	

Tabla 3



Diagnóstico clínico de estado de la película lagrimal

Figura 19

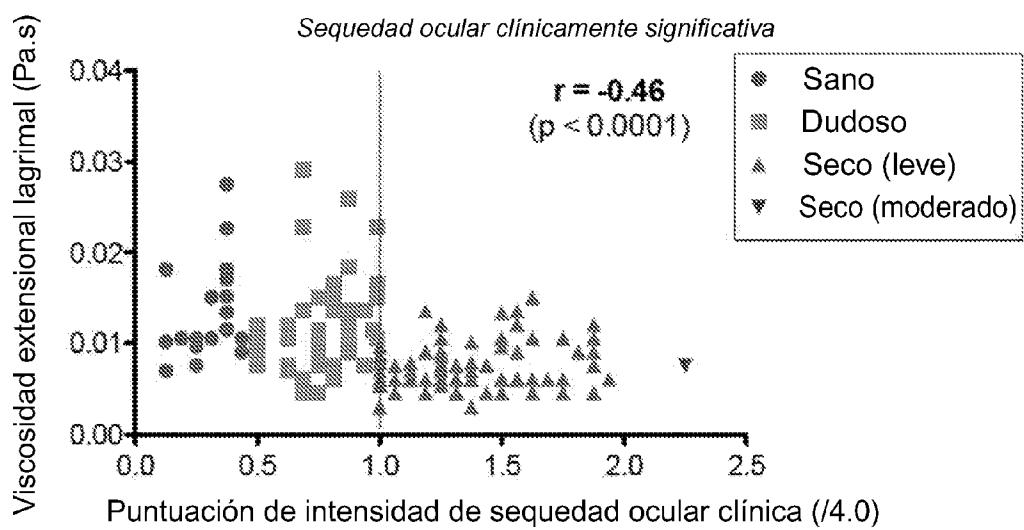


Figura 20

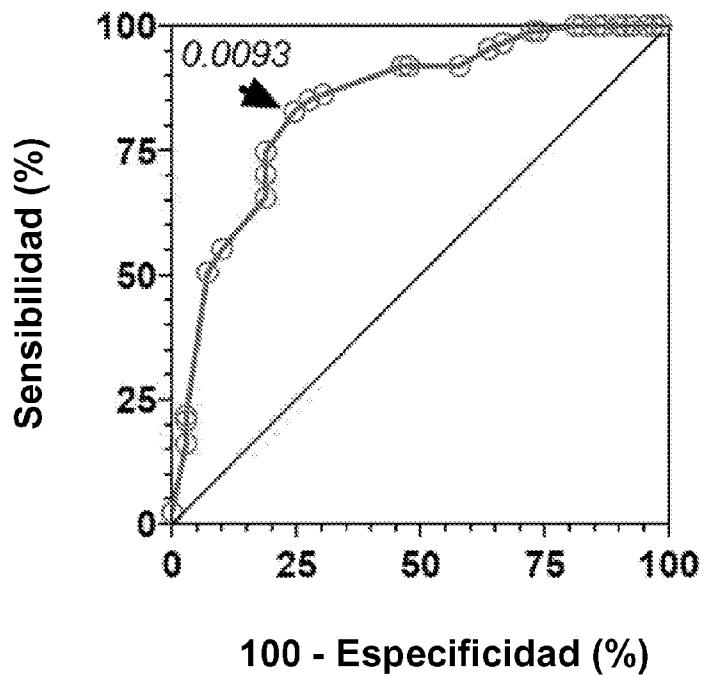


Figura 21

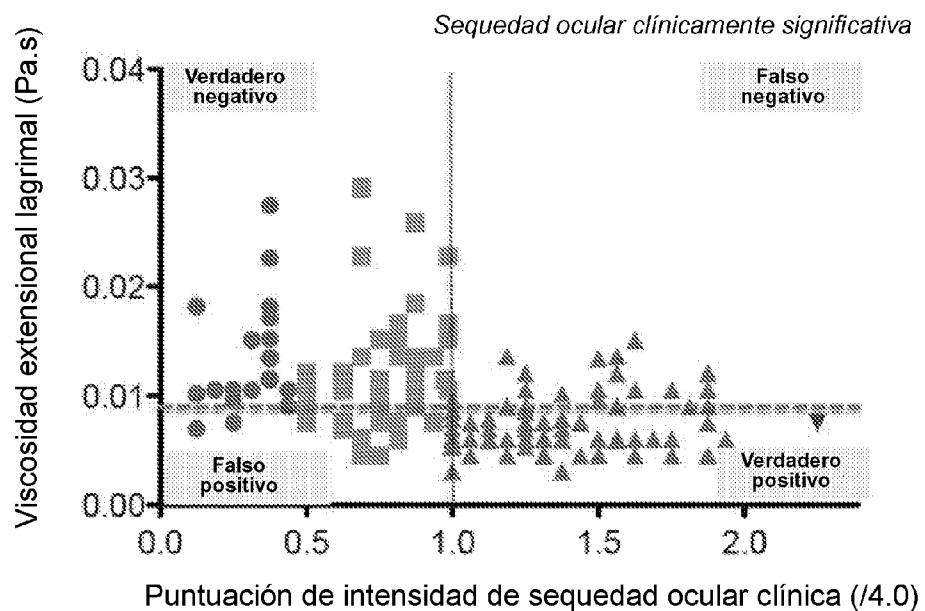


Figura 22

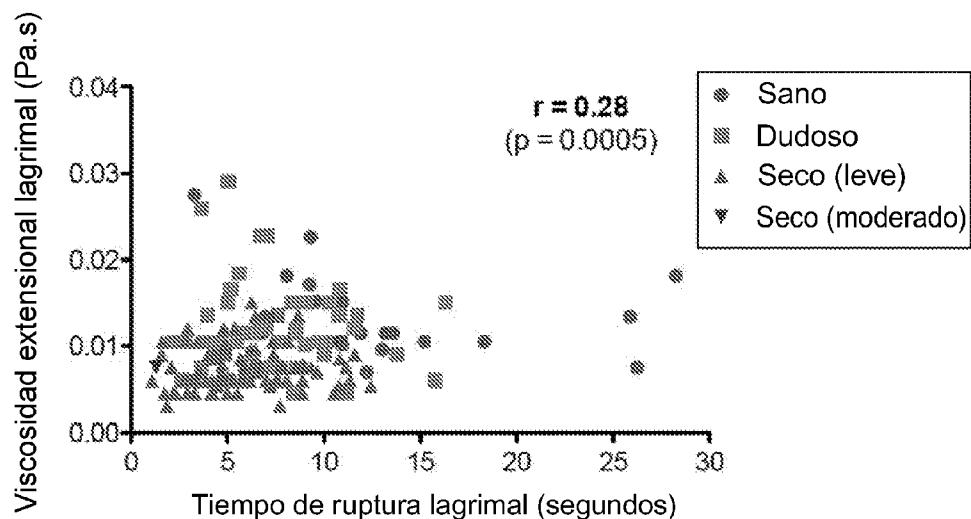
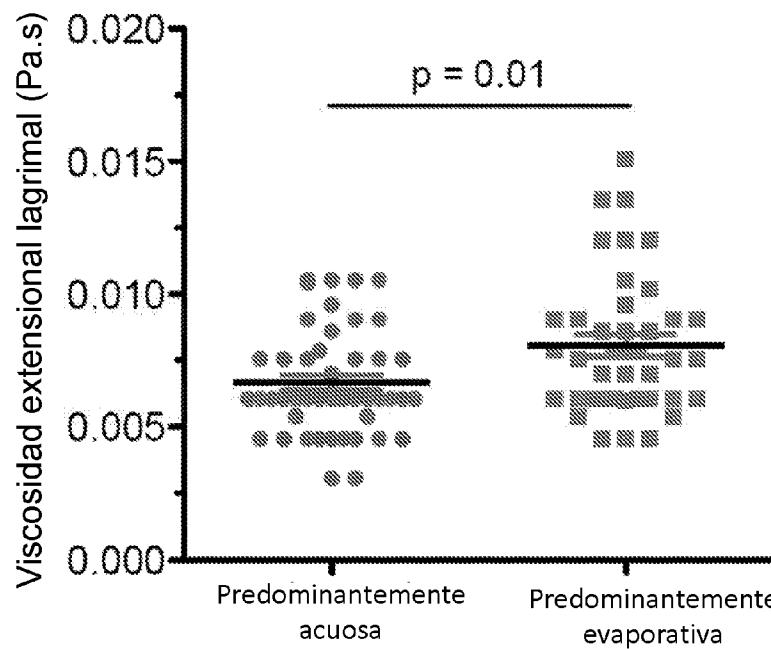


Figura 23



Subtipo clínico de enfermedad de sequedad ocular

Figura 24

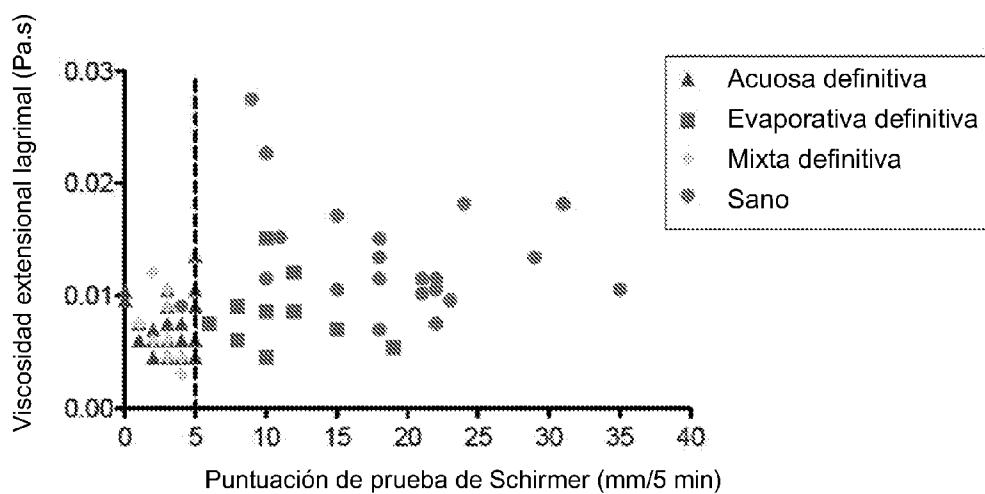


Figura 25