



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 270 850**

(51) Int. Cl.:

G06F 19/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00947001 .4**

(86) Fecha de presentación : **30.06.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1188060**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.03.2002**

(54) Título: **Procedimiento y aparato de presentación de datos de ensayos de trombosis/hemostasia.**

(30) Prioridad: **30.06.1999 US 345080**

(73) Titular/es: **bioMérieux, Inc.**
100 Rodolphe Street
Durham, North Carolina 27712, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(72) Inventor/es: **Givens, Thomas, B.;**
Braun, Paul y
Beck, Lisa

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 270 850 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

Procedimiento y aparato de presentación de datos de ensayos de trombosis/hemostasia.

5 **Antecedentes de la invención**

1. B. **Pohl**, C. **Beringer**, M. **Bomhard**, F. **Keller**, "The quick machine – a mathematical model for the extrinsic activation of coagulation", *Haemostasis*, 24, 325-337 (1994).
- 10 2. I. **Talstad**, "Which coagulation factors interfere with the one-stage prothrombin time?", *Haemostasis*, 23, 19-25 (1993).
- 15 3. P. **Baumann**, T. **Jurgensen**, C. **Heuck**, "Computerized analysis of the *in vitro* activation of the plasmatic clotting system", *Haemostasis*, 19, 309-321 (1989).
4. C. **Heuck**, P. **Baumann**, "Kinetic analysis of the clotting system in the presence of heparin and depolymerized heparin", *Haemostasis*, 21, 10-18 (1991).
- 20 5. T. **Kohonen**, "The self-organizing map, Proc.", *IEEE*, 78, 1464-1480 (1990).
6. M **Zweig** y G. **Campbell**, "Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine", *Clinical Chemistry*, 39, 561-577 (1993).

25 Las pruebas de trombosis y hemostasia requieren un estudio *in vitro* de la capacidad de la sangre para formar y disolver coágulos *in vivo*. Se emplean diversos ensayos de coagulación (hemostasia) para identificar los trastornos congénitos o adquiridos del sistema de coagulación y para controlar la administración de los fármacos terapéuticos.

30 Dos ensayos, el PT y el APTT, son usados extensamente en la detección de anormalidades del sistema de coagulación, aunque también se pueden utilizar varios otros ensayos de rastreo, tales como de proteína C, de fibrinógeno, de proteína S y/o de tiempo de trombina. Estos ensayos suelen medir el tiempo de coagulación, que es el tiempo necesario para que comience la formación del coágulo después de añadir un agente de activación de la coagulación a la sangre o el plasma. (Algunas variantes del PT emplean también la amplitud del cambio de señal óptica para estimar la concentración de fibrinógeno). Los procedimientos automatizados determinan el tiempo de coagulación basándose en los cambios de las propiedades electromecánicas, la elasticidad del coágulo, la dispersión de luz, la adherencia de fibrina, 35 la impedancia u otras propiedades. En el caso de los procedimientos de dispersión de luz, se obtiene información que representa la transmisión de la luz a través de la muestra en función del tiempo (ejemplo de un perfil de medición óptico dependiente del tiempo).

40 La coagulación de la sangre se ve afectada por la administración de medicamentos y por una extensa variedad de factores internos y de proteínas que normalmente influyen en la formación del coágulo. Por ejemplo, la heparina es un fármaco terapéutico usado ampliamente en la prevención de trombosis después de intervenciones quirúrgicas, o casos similares, o para combatir una trombosis existente. Típicamente, la administración de la heparina se controla mediante un ensayo APTT, que proporciona un tiempo de coagulación prolongado en presencia de la heparina. Los tiempos de coagulación de los ensayos PT se ven afectados en mucho menor grado debido a que las diferentes anormalidades del plasma o los estados terapéuticos pueden dar lugar a un resultado de APTT prolongado, siendo necesarias una o más 45 pruebas adicionales para aislar el origen exacto de la anormalidad. La capacidad para distinguir entre estos efectores y los resultados de los ensayos de rastreo puede resultar clínicamente significativa.

50 Un procedimiento de predicción de la presencia de heparina en ensayos de rastreo de coagulación es el descrito por Givens y col. (T.B. Givens, P. Braun y T.J. Fischer, *Comput. Biol. Med.*, Vol. 26, Nº 6, págs. 463-476, 1996). Este procedimiento incorpora el uso de un perceptrón de múltiples capas propuesto a través de un algoritmo de propagación inversa de errores para analizar perfiles de datos ópticos de coagulación, aunque no interviene ni en la creación ni en el empleo de un mapa topológico para pronósticos clínicos.

55 El documento US-A-5708591 describe un procedimiento y un aparato de predicción de la presencia de al menos un desequilibrio congénito o adquirido o de un trastorno terapéutico asociado a trombosis/hemostasia a partir de al menos un perfil de medición dependiente del tiempo. No obstante, el procedimiento no incluye la creación de un mapa topológico para fines de pronóstico clínico.

60 La presente invención fue concebida y desarrollada para presentar las relaciones entre una muestra desconocida y unas muestras de poblaciones conocidas. La invención pretende facilitar el análisis de la información contenida en los datos de los ensayos de coagulación y no incluida en los análisis de datos convencionales de dichos ensayos. La información adicional puede ser de ayuda para distinguir entre estados subyacentes y colaborar en la identificación de trastornos que en caso contrario pasarían inadvertidos.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de presentación de la relación entre los datos de un ensayo relativo a trombosis/hemostasia en una muestra desconocida y los datos de una pluralidad de ensayos relativos a trombosis/hemostasia en poblaciones de muestras conocidas, incluyendo:

- (a) proporcionar datos de al menos un perfil de medición dependiente del tiempo para cada una de una pluralidad de muestras de sangre (las muestras pueden ser de sangre entera o de un componente de la misma, tal como plasma);
- 10 (b) medir una propiedad en el tiempo con el fin de obtener al menos una medición dependiente del tiempo para una muestra de sangre desconocida;
- (c) transformar datos de las etapas (a) y (b) en una pluralidad de variantes de predictor que capten suficientemente el contenido de la información de las mediciones dependientes del tiempo tanto de las muestras de sangre conocidas 15 como de la muestra de sangre desconocida;
- (d) presentar los datos del perfil de medición dependiente del tiempo de dicha muestra de sangre desconocida en relación con los datos de los perfiles de medición dependientes del tiempo de dichas muestras de sangre conocidas usando el procedimiento de presentación de las etapas (e), (f) y (g) o de las etapas (h) e (i);
- 20 (e) crear un mapa de características topológicas de los conjuntos de variantes de predictor de la etapa (c) de las muestras conocidas en la etapa (a) cuyas ubicaciones espaciales dentro del mapa corresponden a características intrínsecas de los conjuntos de variantes de predictor;
- 25 (f) determinar la posición en el mapa de la muestra desconocida correspondiente a su conjunto de variantes de predictor;
- (g) presentar los datos del perfil de medición dependiente del tiempo de dicha muestra de sangre desconocida en relación con los datos de los perfiles de medición dependientes del tiempo de dichas muestras de sangre conocidas;
- 30 (h) computar la desviación típica de cada variante de predictor de la etapa (c) de las muestras conocidas en la etapa (a);
- (i) determinar la puntuación z de la muestra desconocida de (b) para cada variante de predictor, y determinar si 35 una o más de las puntuaciones z de la muestra desconocida supera un límite predeterminado, lo cual significaría que la muestra desconocida difiere de la población conocida representada por el modelo.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La figura 1 es un perfil óptico con el primer y segundo derivados de una muestra de coagulación normal; la figura 2 es un gráfico que incluye ejemplos de variantes de predictor utilizadas en la presente invención;
- 45 La figura 3 muestra unos gráficos de contorno de MAO provenientes de datos ópticos de APTT para seis categorías de muestras: (1) donantes normales, (2) muestras heparinizadas, (3) muestras altas en fibrinógeno, (4) muestras bajas en fibrinógeno, (5) muestras de pacientes que han recibido anticoagulantes orales, y (6) muestras con baja concentración de factor (factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI o XII).
- 50 La figura 4 muestra unos gráficos de contorno de MAO provenientes de datos ópticos de PT para seis categorías de muestras: (1) donantes normales, (2) muestras heparinizadas, (3) muestras altas en fibrinógeno, (4) muestras bajas en fibrinógeno, (5) muestras de pacientes que han recibido anticoagulantes orales, y (6) muestras con baja concentración de factor (factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI o XII).
- 55 La figura 5 es un gráfico ROC para la identificación de muestras “normales” (negativas) y “anormales” (positivas) usando solamente un tiempo de coágulo de PT y usando todas las variantes de predictor (si una o más variantes de predictor está fuera de x de SD del alcance normal, la muestra se considera “positiva”, siendo x la 1^a, 2^a, 3^a, etc.).
- 60 La figura 6 es un gráfico ROC para la identificación de muestras “normales” (negativas) y “anormales” (positivas) usando solamente un tiempo de coágulo de APTT y usando todas las variantes de predictor (si una o más variantes de predictor está fuera de x de SD del alcance normal, la muestra se considera “positiva”, siendo x la 1^a, 2^a, 3^a, etc.).
- La figura 7 es un diagrama que ilustra aspectos clave de la presente invención.

Descripción de las realizaciones preferentes

- 65 En la presente invención se proporciona un procedimiento y un aparato para presentar la información proveniente de una muestra desconocida como función de una población o poblaciones de muestras. Como puede verse en la figura 7, se realizan una o más mediciones dependientes del tiempo (101) sobre una muestra desconocida (103). El

ES 2 270 850 T3

término “medición dependiente del tiempo” se refiere, en el presente documento, a la inclusión de mediciones (sin limitarse a las mismas) provenientes de ensayos (por ejemplo, PT, APTT, fibrinógeno, proteína C, proteína S, TT y ensayos de factor basados en coagulación). El término “muestra desconocida” se refiere a una muestra, tal como una muestra de un paciente médico (100), en la que se desconoce (o, si se sospecha, no ha sido confirmado) un estado 5 de desequilibrio congénito o adquirido asociado a trombosis/hemostasia. En la presente invención, una propiedad de coagulación se mide en el tiempo de manera que proporcione un perfil de medición dependiente del tiempo. En una realización preferente, la medición dependiente del tiempo es una medición óptica destinada a obtener un perfil óptico correspondiente a cambios en la dispersión de la luz y/o absorción de la luz. Por ejemplo, se puede proporcionar un perfil de PT, un perfil de fibrinógeno, un perfil de TT, un perfil de APTT y/o variantes de los mismos en los que una 10 muestra desconocida se analiza en relación con la formación de coágulos sobre la base de la transmitancia de luz en el tiempo a través de dicha muestra desconocida. En otra realización preferente se pueden tomar mediciones ópticas en el tiempo empleando dos (o más) longitudes de onda para obtener múltiples perfiles ópticos. En otra realización preferente se proporcionan dos (o más) perfiles ópticos, tales como un perfil de PT y un perfil de APTT.

15 En una realización de la presente invención, el procedimiento se realiza en un analizador automatizado (90). El perfil de medición dependiente del tiempo, tal como un perfil de datos ópticos, se proporciona automáticamente a través de un analizador automatizado: la muestra desconocida se extrae automáticamente de un recipiente de muestras (con una sonda automatizada) y se sitúa en un soporte de ensayo al que se le agregan automáticamente uno o más reactivos para iniciar los cambios de propiedad de la muestra, los cuales son controlados y registrados por el analizador.

20 Una vez proporcionados los perfiles de medición dependientes del tiempo, se define un conjunto de variantes de predictor (110) que establecen con la debida suficiencia los datos de los perfiles dependientes del tiempo. En una realización preferente se usan nueve variantes de predictor. Según este planteamiento, los datos ópticos para un ensayo de PT o de APTT se dividieron en tres segmentos (un segmento previo a la coagulación, un segmento de coagulación 25 y un segmento posterior a la coagulación), empleando divisiones basadas en el valor máximo y mínimo del segundo derivado para los cambios de la señal óptica respecto al tiempo. Los parámetros incluyeron: 1) los tiempo en los que se producen el inicio, el punto medio y el final de la fase de coagulación; 2) las curvas medias de la fase previa a la coagulación y de la fase posterior a la coagulación, y la curva del punto medio de la coagulación; 3) los plazos de “aceleración” y “desaceleración” de la coagulación; y 4) la magnitud del cambio de señal durante la coagulación. La 30 figura 1 muestra un típico perfil óptico basado en la transmitancia y derivados asociados. Los parámetros se definen en la figura 2.

Una vez definido el conjunto de variantes de predictor, se obtiene un modelo (113) que representa al conjunto de variantes de predictor de las poblaciones de muestras conocidas. Este modelo se puede obtener de un mapa de 35 características topológicas de una de las realizaciones de la presente invención. En otra realización, el modelo se obtiene a través de un conjunto de ecuaciones estadísticas.

Después de obtener el modelo (113), basado ya sea en los mapas de características topológicas o en las ecuaciones estadísticas, el modelo se utiliza para presentar (120) la relación entre la muestra desconocida y la población o 40 poblaciones conocida(s). Seguidamente, el usuario podrá interpretar estas relaciones y realizar ensayos de confirmación (121). La información proporcionada por el modelo (120) se puede almacenar automáticamente en la memoria (122) de un analizador automatizado y/o se puede visualizar en relación con una o más poblaciones de muestras (124) del analizador automatizado, tal como en una pantalla de ordenador; también se puede imprimir en papel. Además, cuando la muestra desconocida proviene de un paciente médico, tanto el modelo obtenido como los 45 restantes datos médicos (95) del paciente se pueden utilizar para generar un modelo y la subsiguiente relación con el mismo.

Ejemplo

50 *Presentación de datos usando mapas de características topológicas*

Este ejemplo demuestra la forma en que se puede usar la información de poblaciones de muestras conocidas para 55 generar un mapa de características topológicas que seguidamente se podrá usar para presentar las relaciones entre una muestra desconocida y las poblaciones de muestras conocidas para su análisis.

Se emplearon mapas de características de autoorganización para generar los mapas de características topológicas. Un mapa de características de autoorganización es un tipo de red neutra que incluye una capa de entrada y salida de 60 neuronas. La red está guiada por un algoritmo de aprendizaje competitivo en el que las neuronas de salida compiten entre sí para ser activadas, siendo activada solamente una de las neuronas para un determinado conjunto de entradas. Una vez establecido, el algoritmo del mapa de autoorganización (MAO) transforma un vector de entrada en una neurona de salida individual cuya ubicación en la capa de salida, o mapa, corresponde a las características de los datos de entrada. Estas características tienden a estar correlacionadas espacialmente en el mapa. En este ejemplo, la presentación de los datos provenientes de las muestras conocidas se generó en las siguientes etapas:

65 1. En un analizador automatizado se realizaron ensayos de PT y de APTT en 765 muestras. Estas muestras correspondían a 200 muestras de pacientes, incluyendo pacientes normales, pacientes con una variedad de deficientes, y pacientes que estaban siendo sometidos a terapia anticoagulante oral o de heparina.

ES 2 270 850 T3

2. Las 200 muestras fueron sometidas igualmente a ensayo para determinar la concentración de factores de coagulación (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII), de heparina y de fibrinógeno. El corte del diagnóstico para definir las deficiencias de los factores se estableció en 30%; es decir, las muestras con una concentración medida inferior al 30% de lo normal para un factor específico fueron definidas como deficientes, y las que tenían una actividad superior al 30% fueron definidas como no deficientes. Las muestras fueron definidas como positivas para heparina si la concentración de heparina medida era superior a 0,05 IU/ml.

3. Se tomaron mediciones ópticas dependientes del tiempo, almacenándose los perfiles de datos de todos los ensayos de PT y de APTT realizadas en la etapa 1.

10 4. Se calcularon las nueve variantes de predictor definidas en la figura 2 para todos los perfiles almacenados en la etapa 3.

15 5. Se orientó un MAO de 10x10 usando los 765 conjuntos de nueve variantes de predictor de PT de la etapa 4.

6. Se estableció un MAO de 10x10 usando los 765 conjuntos de nueve variantes de predictor de APTT de la etapa 4.

20 7. Se construyeron gráficos de contorno para seis categorías de clasificaciones de muestras conocidas: donantes normales, muestras con heparina > 0,05 IU/ml, fibrinógeno > 600 mg/dl, fibrinógeno < 200 mg/dl, pacientes que están recibiendo anticoagulantes orales, y muestras con deficiencias de factor (muestras con < 30% de actividad normal para FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, o FXII). Estos gráficos de contorno ilustran la distribución de las muestras dentro de una categoría acorde con sus coordenadas de mapa. Las áreas oscuras representan la distribución de las neuronas de salida para poblaciones de muestras específicas dentro del mapa de características. Cada línea de contorno representa un paso de incremento del resultado de una muestra situado en un determinado conjunto de coordenadas del mapa.

25 La figura 3 muestra unos gráficos de contorno del MAO provenientes de datos ópticos de APTT. Las muestras con bajo nivel de fibrinógeno y alto nivel de fibrinógeno se clasificaron en bordes opuestos del MAO, sin solaparse. Las poblaciones normales mostraron un cierto solapado en las categorías de bajo fibrinógeno, deficiencia de factor y anticoagulación normal. Se esperaba un solapado entre las muestras normales y los bordes de las poblaciones de alto y bajo fibrinógeno, ya que una proporción de donantes sanos presentaban niveles de fibrinógeno inferiores o superiores a lo normal. El solapado entre el trazado de muestras normales y plasmas con deficiencia de factor era previsible, ya que las pruebas de APTT son sensibles a determinadas deficiencias de factor (y no a otras), en tanto que los ensayos de PT son sensibles a deficiencias de factor de un subconjunto diferente. La categoría de bajo fibrinógeno tendía a solapar la categoría de deficiencia de factor, lo cual es consecuente con nuestra observación de que muchas muestras con deficiencia de factor presentan también unos bajos niveles de fibrinógeno. La categoría de heparina tendía a solapar la categoría de alto fibrinógeno, lo cual es igualmente consecuente con los niveles medidos de fibrinógeno de estas muestras. Se observó un escaso o nulo solapado entre las muestras normales y las muestras con contenido de heparina. Las muestras de pacientes que estaban recibiendo terapia anticoagulante oral muestran un considerable solapado con poblaciones tanto normales como de heparina. Esto es consecuente con las propiedades conocidas de los ensayos de APTT, que son sensibles a la terapia con heparina pero relativamente insensibles a una terapia con anticoagulantes orales.

30 En la figura 4 se muestran unos gráficos de contorno para mapas de características de autoorganización establecidos a partir de datos de PT. Los resultados son similares a los mapas con datos de APTT en varios aspectos: (1) los altos y bajos niveles de fibrinógeno se resolvieron adecuadamente en lados opuestos del mapa; (2) las muestras normales se localizaron en una región que solapaba ligeramente a las muestras de bajo fibrinógeno; (3) unas muestras con deficiencia de factor se distribuyeron entre regiones no solapadas y regiones solapadas con poblaciones normales y de bajo fibrinógeno. Este solapado era consecuente con el fibrinógeno medido de algunas muestras y con la baja sensibilidad de los reactivos de PT frente a ciertas deficiencias de factor de otros casos; (4) las muestras con anticoagulante oral mostraron un cierto solapado con las poblaciones tanto normales como de heparina; y (5) la población heparinizada se distribuyó sobre una gran parte del mapa. El solapado entre muestras con heparina y poblaciones con alto fibrinógeno era consecuente con los niveles medidos de fibrinógeno.

35 55 Estos resultados indican que los mapas de características de autoorganización son capaces de establecer diferencias entre los parámetros de datos ópticos de los ensayos de APTT y de PT, incluso si no se presenta información alguna a la red neutral sobre diagnósticos de las muestras. La resolución de las poblaciones de muestras varió, dependiendo de las propiedades y sensibilidades de los reactivos, y dependiendo de que las muestras pertenecieran a una determinada categoría o a múltiples categorías solapadas.

60 65 60 Para presentar los datos provenientes de una muestra desconocida, se llevarían a cabo las siguientes etapas adicionales:

1. Realizar un ensayo de PT y/o de APTT sobre la muestra desconocida.

2. Recoger los datos ópticos dependientes del tiempo, y almacenarlos.

3. Calcular los parámetros que componen el vector de entrada del MAO establecido.

ES 2 270 850 T3

4. Determinar la neurona de salida ganadora para dicho conjunto de entradas en particular.

5. Visualizar la posición de la muestra desconocida sobre los gráficos de contorno generados en la primera parte de este ejemplo.

5

Ejemplo

Presentación de datos usando un modelo estadístico

10 Este ejemplo demuestra la forma en que se pueden usar los datos de poblaciones de muestras conocidas para generar descripciones estadísticas que luego se pueden usar para presentar las relaciones entre una muestra desconocida y las poblaciones de muestras conocidas para fines de análisis.

15 Se realizaron las siguientes etapas para los ensayos de PT (véase la figura 5) y luego, por separado, para los ensayos de APTT (véase la figura 6).

20 1. Se calcularon las desviaciones media y típica (DT) para cada uno de los nueve parámetros descritos en la figura 2, obtenidos de los ensayos (PT o APTT) realizados en partes alícuotas de muestras normales (n=79).

25 2. Se calcularon las puntuaciones z para cada parámetro de cada muestra a partir del grupo normal (n=79) y del grupo anormal (n=410). Las puntuaciones z se calculan restando la media de las normales del tiempo de coagulación y luego dividiendo en resultado por la DT. El grupo de anormales incluía diversas deficiencias de factor, muestras con anticoagulante oral, muestras sospechosas de DIC, y muestras heparinizadas.

30 3. Clasificando las muestras normales como negativas y todas las anormales como positivas, se determinó el número de positivas verdaderas, negativas verdaderas, positivas falsas y negativas falsas. Si las muestras con un valor absoluto de puntuación z puntuaban por encima de x DT (siendo $x = 1, 2, 3, 4, 5$, etc.) en uno o más parámetros, la muestra se designaba como positiva.

35 4. Para fines comparativos, se repitieron las etapas 1 a 3 en relación con los tiempos de coagulación de PT y APTT.

La sensibilidad y especificidad de las muestras anormales no específicas, como grupo, es mayor al usar todos los parámetros en lugar de usar solamente el tiempo de coagulación tradicional.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento implementado por ordenador para presentar la relación entre los datos de un ensayo relativo a trombosis/hemostasia en una muestra desconocida (103) y los datos de una pluralidad de ensayos relativos a trombosis/hemostasia en unas poblaciones de muestras conocidas, que comprende:
- 10 (a) proporcionar datos de al menos un perfil de medición dependiente del tiempo para cada una de una pluralidad de muestras de sangre conocidas;
- 15 (b) medir una propiedad en el tiempo para obtener al menos una medición dependiente del tiempo (101) para una muestra de sangre desconocida; y
- 15 (c) transformar los datos de las etapas (a) y (b) en una o más variantes de predictor (110, 115) que capte(n) suficientemente el contenido de la información tanto del perfil de medición dependiente del tiempo de la muestra de sangre desconocida como de los perfiles de medición dependientes del tiempo de las muestras de sangre conocidas;
- 20 **caracterizado por**
- 20 (d) crear un mapa de características topológicas de los conjuntos de variantes de predictor de la etapa (c) de las muestras conocidas en la etapa (a) cuyas ubicaciones espaciales dentro del mapa corresponden a características intrínsecas de los conjuntos de variantes de predictor;
- 25 (e) determinar la posición en el mapa de la muestra desconocida (103) correspondiente a su conjunto de variantes de predictor; y
- 25 (f) presentar (120) los datos del perfil de medición dependiente del tiempo de dicha muestra de sangre desconocida en relación con los datos de los perfiles de medición dependientes del tiempo de dichas muestras de sangre conocidas.
- 30 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en la etapa (c), los datos provenientes de los perfiles de medición dependientes del tiempo se transforman en una o más variantes de predictor (110, 115) que **caracterizan** la sincronización, el régimen y/o la magnitud de los cambios durante el perfil de medición dependiente del tiempo.
- 35 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho conjunto de variantes de predictor (110, 115) de la etapa (c) incluye uno o más de los siguientes aspectos: un mínimo del primer derivado del perfil, un índice del tiempo sobre el mínimo del primer derivado, un mínimo del segundo derivado del perfil, un índice del tiempo sobre el mínimo del segundo derivado, un máximo del segundo derivado, un índice del tiempo sobre el máximo del segundo derivado, un cambio general del parámetro de coagulación durante la medición dependiente del tiempo sobre la muestra desconocida, un tiempo de coagulación, una curva del perfil antes de la formación del coágulo, y una curva del perfil después de la formación del coágulo.
- 40 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que dicha pluralidad de muestras de sangre conocidas y dicha muestra de sangre desconocida (103) son muestras de sangre completa o de plasma.
- 45 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha pluralidad de muestras de sangre conocidas son muestras en las que se conoce la información relativa a uno o más factores de coagulación intrínsecos o extrínsecos y/o agentes terapéuticos, o bien son muestras normales.
- 50 6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho al menos un perfil de medición dependiente del tiempo comprende un perfil de un ensayo de PT o de un ensayo de APTT, o comprende mediciones ópticas.
- 55 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que dichas mediciones ópticas corresponden a cambios en la dispersión de luz y/o absorción de luz en la muestra.
- 55 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que, además de las variantes de predictor (110, 115) de la etapa (c), se utilizan datos médicos adicionales del paciente (95) asociados a cada muestra en forma de vector de entrada para el mapa.
- 60 9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que, en las etapas (a) y (b), se realiza una pluralidad de uno o más ensayos de coagulación para proporcionar dichos perfiles de medición dependientes del tiempo.
- 65 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se proporciona una pluralidad de mapas para presentar dichos datos.
- 65 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se proporciona dicho al menos un perfil óptico a través de un analizador automatizado para pruebas de trombosis y hemostasia.

ES 2 270 850 T3

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que se realiza una pluralidad de mediciones ópticas en múltiples longitudes de onda.
- 5 13. Un procedimiento según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que, en las etapas (a) y (b), dicho al menos un perfil óptico es proporcionado automáticamente por dicho analizador, siendo dicha muestra desconocida extraída automáticamente de un recipiente de muestras por una sonda automatizada para situarla en un soporte de ensayo, añadiéndose automáticamente uno o más reactivos a dicho soporte de ensayo con objeto de iniciar dichos cambios de propiedad dentro de dicha muestra, siendo el desarrollo de dicha propiedad controlado ópticamente y de forma automática en el tiempo para obtener dicho perfil de datos ópticos.
- 10 14. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que, después de la etapa (f), la posición de la muestra desconocida sobre el mapa (8) se almacena en la memoria (122, 131) de dicho analizador automatizado y/o se visualiza (124, 133) en dicho analizador.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

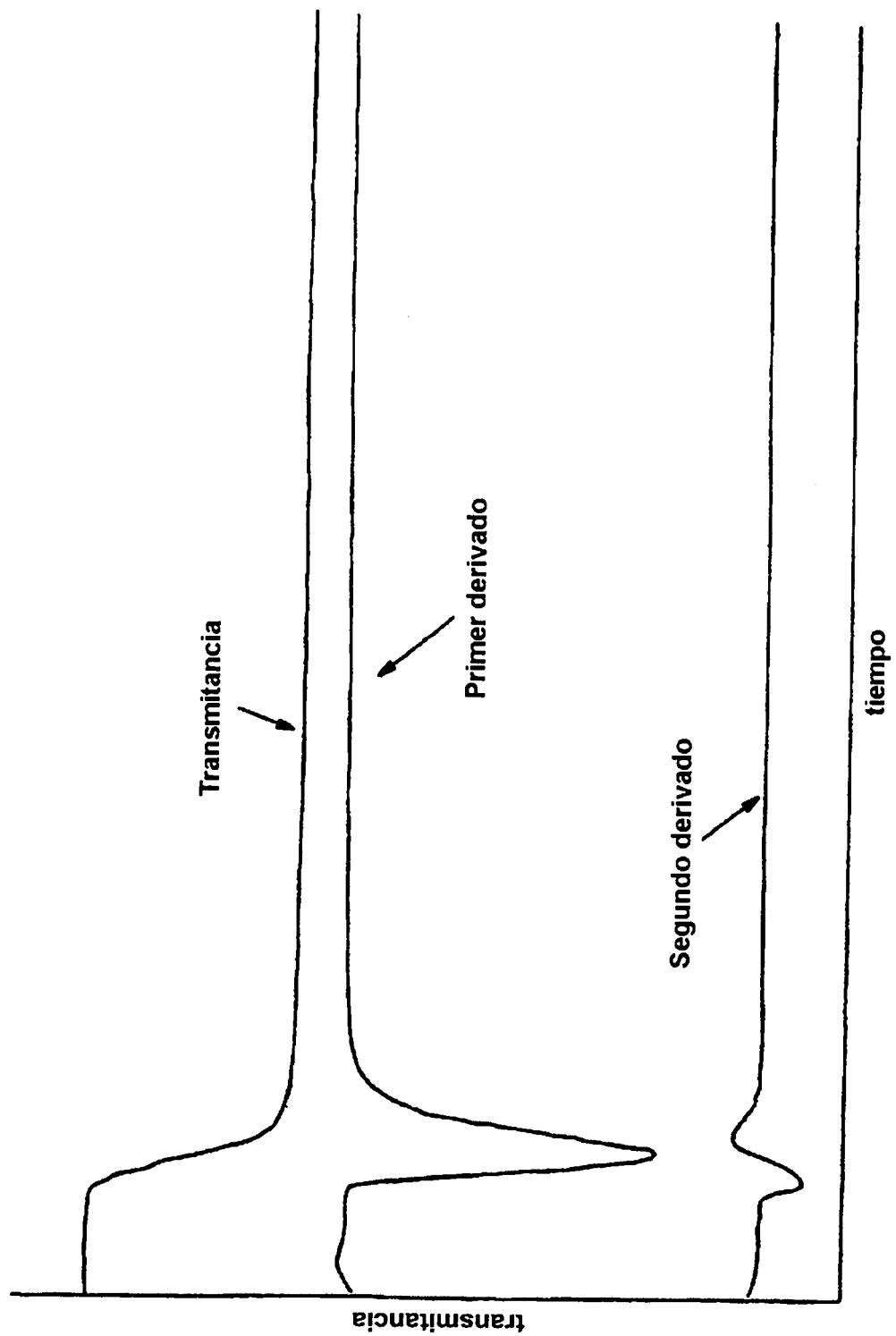


FIG. I

FIG. 2

Variantes de predictor

Variante de predictor	Descripción
$PV_{j1} = \left(\frac{dI}{dt} \right)_{\min}$	mínimo del primer derivado
$PV_{j2} = t \cdot \left(\frac{dI}{dt} \right)_{\min}$	índice de tiempo del mínimo del primer derivado
$PV_{j3} = \left(\frac{d^2I}{dt^2} \right)_{\min}$	mínimo del segundo derivado
$PV_{j4} = t \cdot \left(\frac{d^2I}{dt^2} \right)_{\min}$	índice de tiempo del mínimo del segundo derivado
$PV_{j5} = \left(\frac{d^2I}{dt^2} \right)_{\max}$	máximo del segundo derivado
$PV_{j6} = t \cdot \left(\frac{d^2I}{dt^2} \right)_{\max}$	índice de tiempo del máximo del segundo derivado
$PV_{j7} = t_{t_0} - t_{t_n}$	cambio general de transmittancia durante reacción
$PV_{j8} = \frac{\left(I_{PV} \right)_{\max} - \left(I_{PV} \right)_{\min}}{\left(I_{PV} \right)_{\max} - \left(I_{PV} \right)_{\min}}$	curva previa a la coagulación
$PV_{j9} = \frac{\left(I_{PV} \right)_{\max} - \left(I_{PV} \right)_{\min}}{\left(I_{PV} \right)_{\max} + \left(I_{PV} \right)_{\min}}$	curva previa a la coagulación

ES 2 270 850 T3

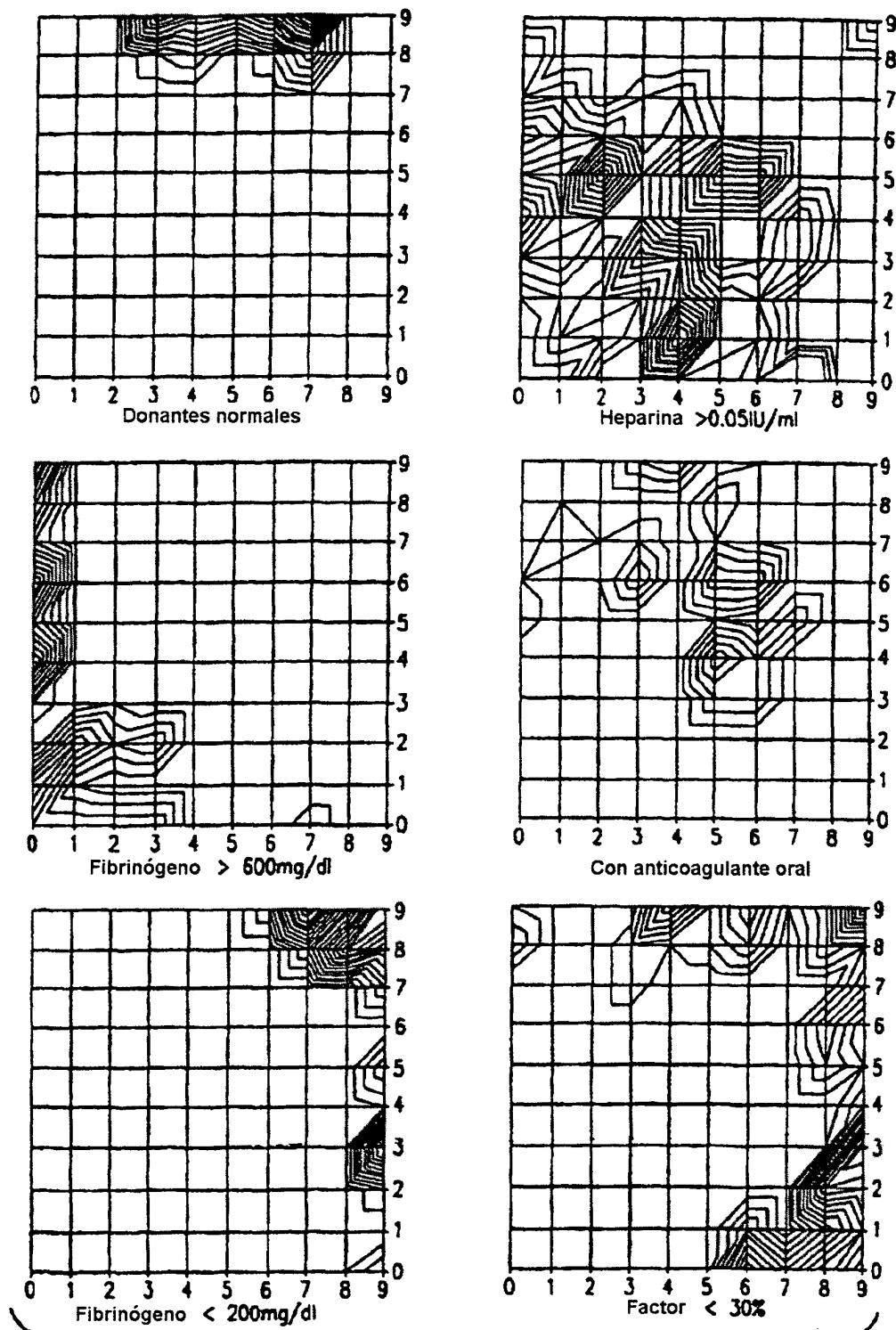


FIG. 3

ES 2 270 850 T3

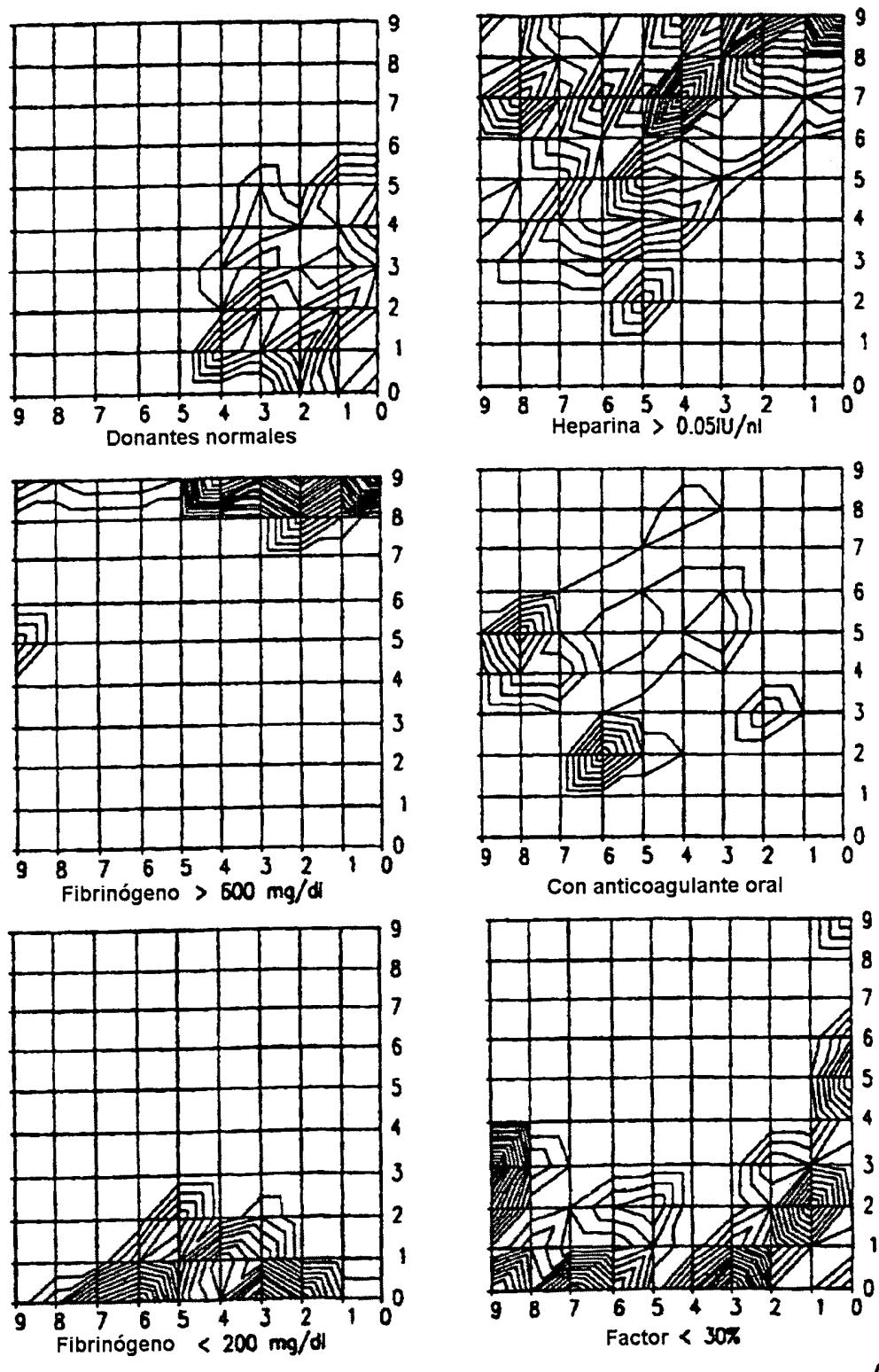


FIG. 4

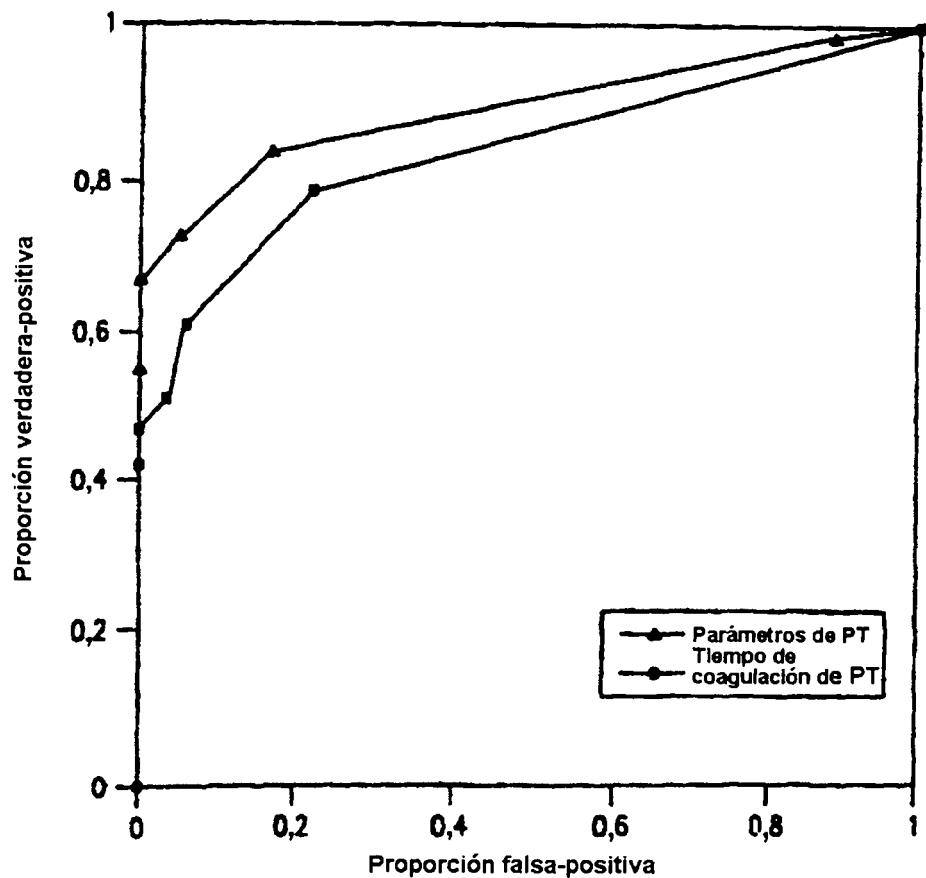


FIG. 5

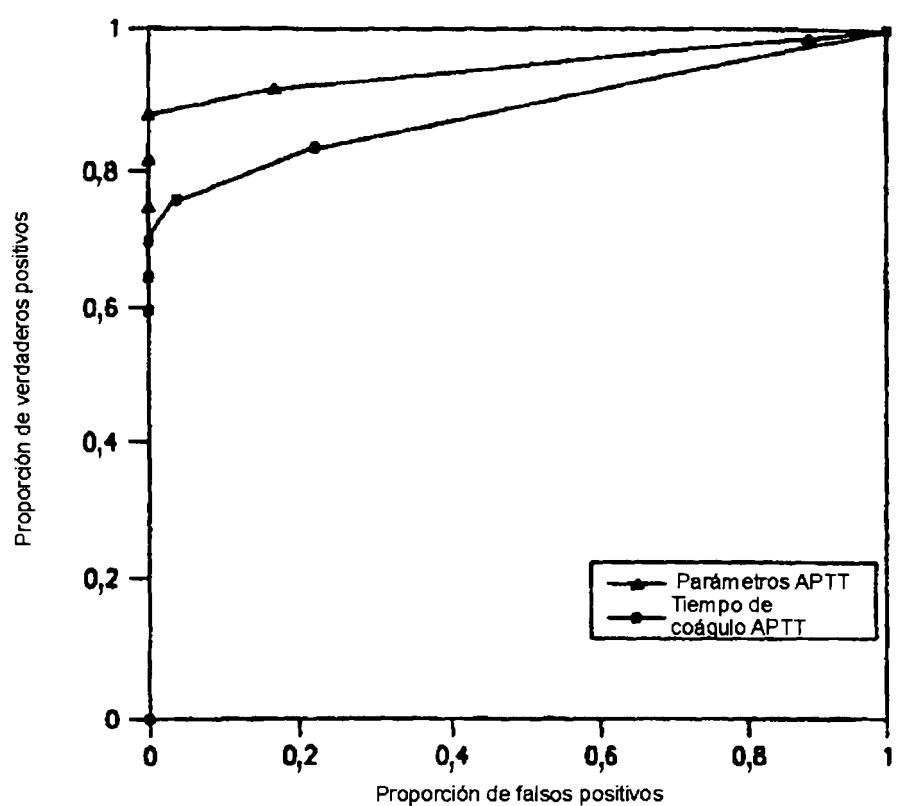


FIG. 6

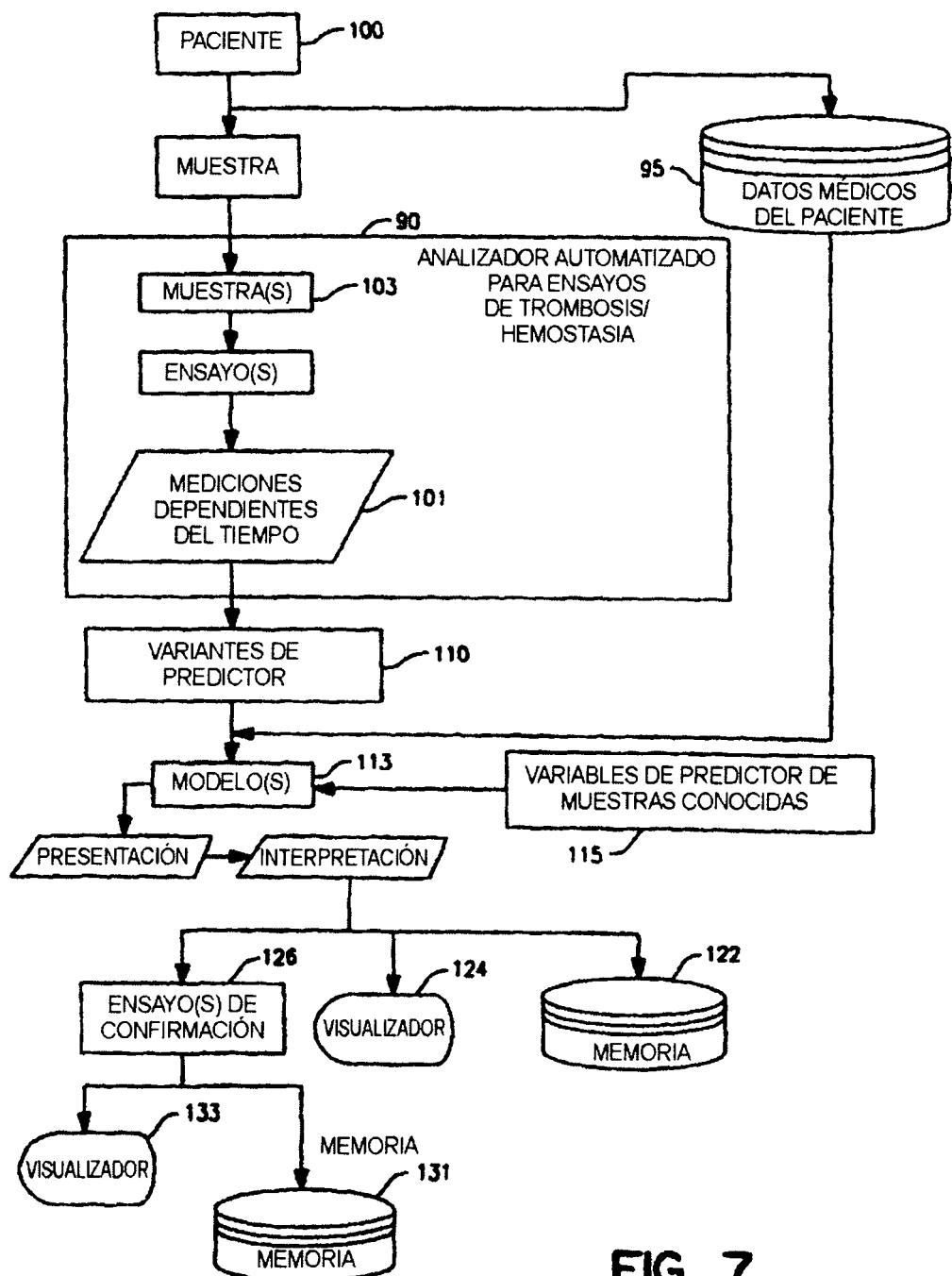


FIG. 7