

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 563**

51 Int. Cl.:

G16Z 99/00 (2009.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G16H 50/20 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 19192445 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3614394**

54 Título: **Sistemas de optimización de insulina y procedimientos de prueba con criterio de salida ajustado que tiene en cuenta el ruido del sistema asociado con biomarcadores**

30 Prioridad:

18.06.2010 US 81879510

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

05.08.2024

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BOUSAMRA, STEVEN;
DUKE, DAVID L.;
PERCIVAL, MATT y
SONI, ABHISHEK S.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 976 563 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

Sistemas de optimización de insulina y procedimientos de prueba con criterio de salida ajustado que tiene en cuenta el ruido del sistema asociado con biomarcadores

5

Campo técnico

Los modos de realización de la presente divulgación se refieren en general a la gestión de la diabetes y, en particular, a procedimientos y sistemas para que pacientes diabéticos optimicen su dosificación de insulina administrada.

10

Antecedentes

La diabetes *mellitus* es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de una secreción de insulina o acción de insulina inadecuadas, o ambas. La diabetes se manifiesta por sí misma de forma diferente en cada persona debido a la fisiología única de cada persona que interactúa con factores variables de salud y estilo de vida, tales como la dieta, el peso, el estrés, la enfermedad, el ejercicio y el aporte de medicación. Los biomarcadores son indicadores de origen biológico del paciente de procesos biológicos o patógenos, respuestas farmacológicas, acontecimientos o afecciones (por ejemplo, envejecimiento, enfermedad o riesgo, presencia o progresión de enfermedad, etc.). Por ejemplo, un biomarcador puede ser una medición objetiva de una variable relacionada con una enfermedad, que puede servir como indicador o factor pronóstico de esa enfermedad. En el caso de la diabetes *mellitus*, dichos biomarcadores incluyen valores medidos de glucosa, lípidos, triglicéridos y similares. Un biomarcador también puede ser un conjunto de parámetros a partir de los cuales inferir la presencia o el riesgo de una enfermedad, en lugar de un valor medido de la enfermedad por sí misma. Cuando se recogen y evalúan apropiadamente, los biomarcadores pueden proporcionar información útil relacionada con una pregunta médica sobre el paciente, usada como parte de una evaluación médica, como control médico y/o para optimización médica.

15

20

25

Para la diabetes, los médicos tratan en general a los pacientes de acuerdo con directrices terapéuticas tal como Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic, *Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes* (2007) y Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic, *Clinical Guideline for Adults with Diabetes* (2008). Las directrices pueden especificar un valor de biomarcador deseado, por ejemplo, un valor de glucemia en ayunas de menos de 100 mg/dl.

30

35

El documento EP 2 006 786 A1 divulga un sistema y procedimiento para monitorizar la respuesta metabólica individual y para generar retroalimentación nutricional basada en autopruebas regulares con un dispositivo de medición para la automonitorización de la glucemia.

40

El documento US 2008/0154513 A1 divulga un procedimiento, sistema y producto de programa informático relacionado con el mantenimiento de un control óptimo de la diabetes. En base a las lecturas de glucosa recogidas por un dispositivo de automonitorización de la glucemia, se predicen patrones de hipoglucemia, hiperglucemia, variabilidad incrementada de glucosa y pruebas insuficientes o excesivas por medio de algoritmos respectivos para identificar patrones de hiper- e hipoglucemia o para identificar patrones de variabilidad incrementada de glucosa, etc.

45

Si bien se han desarrollado directrices y algoritmos para la valoración de insulina, el criterio de salida para los algoritmos de valoración a menudo se define aplicando el mismo valor umbral a todos los pacientes. Sin embargo, algunos niveles de biomarcadores (por ejemplo, mediciones de glucemia) tienen una varianza alta, o ruido asociado con sus mediciones. El ruido o varianza puede variar de un paciente a otro. Las fuentes de varianza, o ruido, se pueden clasificar en dos categorías: ruido del sistema y ruido del protocolo. En esencia, el ruido del sistema se produce cuando la cantidad de insulina entregada al paciente diabético difiere de la cantidad realmente eficaz. El ruido del sistema puede estar provocado por sensibilidad a la insulina, es decir, efectos fisiológicos variables que varían la eficacia de la insulina de un día a otro. El ruido del protocolo puede ser resultado de un error del paciente debido a una manipulación física inapropiada del vehículo de liberación de insulina, por ejemplo, una jeringuilla, o a no medir la glucemia en el momento apropiado. Todas las fuentes de ruido pueden dar lugar a un mayor riesgo de acontecimientos adversos (por ejemplo, acontecimientos hiperglucémicos e hipoglucémicos), y el ruido del sistema en particular provoca un riesgo incrementado debido a la dificultad para controlar los efectos fisiológicos internos. En consecuencia, los pacientes con un ruido alto del sistema asociado con sus lecturas de biomarcadores no deberían tener el mismo criterio de salida que los pacientes con niveles bajos de ruido del sistema

50

55

60

Es deseable incluir un algoritmo que tenga en cuenta el ruido del sistema en el criterio de salida, lo que dará lugar de este modo a menos acontecimientos adversos.

65

Sumario

Es en el contexto anterior en el que se proporcionan los modos de realización del presente procedimiento de prueba adecuados para que pacientes diabéticos optimicen su dosificación de insulina administrada. La invención se establece en el conjunto de reivindicaciones adjunto. En particular, la presente divulgación proporciona un enfoque estructurado para alterar el criterio de salida para la valoración de insulina cuantificando el riesgo de acontecimientos adversos (por ejemplo, acontecimientos hiperglucémicos e hipoglucémicos) y optimizar la valoración de insulina minimizando el riesgo. Si bien en la divulgación actual se presenta el procedimiento para alterar el criterio de salida para los valores de glucemia en ayunas en la valoración de insulina, la metodología subyacente es lo suficientemente amplia como para que se aplique a una variedad de algoritmos y biomarcadores diferentes.

Los modos de realización de la divulgación se pueden implementar, por ejemplo, como sigue: una herramienta en papel; programa informático para la diabetes integrado en un dispositivo de recogida tal como un medidor de glucemia; programa informático para la diabetes integrado en un asistente digital personal, un ordenador portátil o un teléfono móvil; programa informático para la diabetes integrado en un lector de dispositivos acoplado a un ordenador; programa informático para la diabetes que funciona en un ordenador tal como un ordenador personal; y programa informático para la diabetes al que se accede de forma remota a través de Internet.

De acuerdo con un modo de realización, se proporciona un procedimiento de prueba para optimizar un tratamiento para un paciente. Un procedimiento de prueba para optimizar una dosificación de insulina a un paciente diabético que comprende recoger al menos un conjunto de muestreo de datos de un biomarcador, en el que cada conjunto de muestreo comprende una o más instancias de muestreo registradas durante un periodo de recogida y cada instancia de muestreo comprende una o más lecturas de un biomarcador, calculando una función de distribución de probabilidad, una función de riesgo instantáneo, una función de riesgo y un valor de riesgo para el conjunto de muestreo de datos de un biomarcador, en el que la función de distribución de probabilidad se calcula para aproximar la distribución de probabilidad de los datos de un biomarcador, la función de riesgo instantáneo es una función que proporciona valores de riesgo instantáneo mayores para las lecturas de un biomarcador en el conjunto de muestreo indicativos de un mayor riesgo de complicaciones, la función de riesgo es el producto de la función de distribución de probabilidad y la función de riesgo instantáneo, y el valor de riesgo se calcula mediante la integral de la función de riesgo. El procedimiento de prueba comprende además minimizar el valor de riesgo ajustando el tratamiento del paciente diabético y salir del procedimiento de prueba cuando el valor de riesgo para al menos un conjunto de muestreo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo.

De acuerdo con otro modo de realización, se proporciona un procedimiento para guiar a un paciente diabético a través de un plan de pruebas dirigido a optimizar una dosificación de administración de insulina, en el que el procedimiento utiliza un sistema de procesamiento de datos. El procedimiento comprende ordenar al paciente diabético por medio de una unidad de visualización que recoja uno o más conjuntos de muestreo de datos de un biomarcador. El procedimiento también comprende calcular una función de distribución de probabilidad, una función de riesgo instantáneo, una función de riesgo y un valor de riesgo para el conjunto de muestreo de datos de un biomarcador, y también comprende ordenar al paciente que ajuste el tratamiento del paciente, o que salga del procedimiento de prueba si el valor de riesgo de al menos un conjunto de muestreo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo.

De acuerdo con otro modo de realización, se proporciona un sistema de recogida configurado para guiar a un paciente diabético a través de un plan de pruebas dirigido a optimizar un tratamiento. El dispositivo de recogida comprende un medidor configurado para medir uno o más biomarcadores seleccionados, un procesador dispuesto en el interior del medidor y acoplado a una memoria, en el que la memoria comprende procedimientos de recogida, y un programa informático que tiene instrucciones que, cuando son ejecutadas por el procesador, provocan que el procesador ordene al paciente diabético que recoja uno o más conjuntos de muestreo de datos de un biomarcador de acuerdo con los procedimientos de recogida. El programa informático y los procedimientos de recogida asociados también provocan que el procesador ordene al paciente diabético, calcule una función de distribución de probabilidad, una función de riesgo instantáneo, una función de riesgo y un valor de riesgo para el conjunto de muestreo de datos de un biomarcador. El procesador ordena además al paciente que ajuste el tratamiento del paciente, o que salga del procedimiento de prueba si el valor de riesgo para al menos un conjunto de muestreo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo.

Estas y otras ventajas y rasgos característicos de la invención divulgados en el presente documento resultarán más evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones que siguen.

Breve descripción de los dibujos

La siguiente descripción detallada de los modos de realización de la presente invención se puede entender mejor cuando se lee junto con los siguientes dibujos, donde una estructura similar se indica con números de referencia similares.

La FIG. 1 es un diagrama que muestra un sistema de gestión de atención prolongada para un paciente diabético y un médico, junto con otros que tienen interés en la gestión de atención prolongada del paciente de acuerdo con un

modo de realización de la presente invención.

Las FIGS. 2 y 2A son diagramas que muestran modos de realización de un sistema adecuado para implementar un procedimiento de prueba estructurada de acuerdo con un modo de realización de la presente invención.

La FIG. 3 muestra un diagrama de bloques de un modo de realización del dispositivo de recogida de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 4 muestra una representación en formato tabular de un modo de realización de registro de datos creado usando un procedimiento de prueba estructurada en el dispositivo de recogida de la FIG. 3 de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 5 muestra un diagrama de flujo que representa un procedimiento de prueba para optimizar la valoración de insulina usando una minimización del riesgo de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 6 es un histograma que representa una distribución normal de probabilidad de lecturas de biomarcadores de glucemia en ayunas de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 7 es una ilustración gráfica de la función de riesgo instantáneo de acuerdo con la presente invención.

Las FIGS. 8A-8D son vistas gráficas de modos de realización ejemplares que representan la relación entre la función de riesgo y las funciones de riesgo instantáneo y probabilidad de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 9 muestra una superficie de riesgo de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 10 ilustra un gradiente de tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Las FIGS. 11A y 11B son ilustraciones gráficas que muestran el ajuste del nivel objetivo y el ajuste de la dosificación de insulina asociados con los procedimientos de prueba para optimizar la valoración de insulina usando la minimización del riesgo de acuerdo con la presente invención.

Las FIGS. 12A y 12B muestran el efecto sobre el nivel de ruido para objetivos fijos y personalizados cuando se utilizan diferentes pautas de ajuste de insulina de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada

La presente invención se describirá a continuación con relación a diversos modos de realización ilustrativos. Los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención se puede implementar en un número de aplicaciones y modos de realización diferentes y no se limita específicamente en su aplicación a los modos de realización particulares representados en el presente documento. En particular, la presente invención se analizará a continuación en conexión con la gestión de la diabetes por medio del muestreo de sangre, aunque los expertos en la técnica reconocerán que la presente invención se podría modificar para que se use con otros tipos de fluidos o analitos además de la glucosa, y/o útiles en la gestión de otras enfermedades crónicas además de la diabetes, que, sin embargo, no entran dentro del alcance de la presente invención.

Como se usa en el presente documento con los diversos modos de realización ilustrados que se describen a continuación, los siguientes términos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes significados.

El término "biomarcador" puede significar una variable fisiológica medida para proporcionar datos pertinentes para un paciente tal como, por ejemplo, un valor de glucemia, un valor de glucosa intersticial, un valor de HbA1c, una medición de la frecuencia cardíaca, una medición de la tensión arterial, lípidos, triglicéridos, colesterol y similares.

El término "contextualizar" puede significar documentar e interrelacionar condiciones que existen o se producirán en torno a una recogida de una medición de un biomarcador específico. Preferentemente, los datos sobre la documentación y la interrelación de las condiciones que existen o se producirán en torno a una recogida de un biomarcador específico se almacenan conjuntamente con los datos de biomarcadores recogidos y se vinculan a él. En particular, otra evaluación de los datos de biomarcadores recogidos tiene en cuenta los datos sobre la documentación y la interrelación de las condiciones, de modo que no solo se evalúen los datos propiamente dichos, sino también el vínculo entre los datos con los que se contextualiza. Los datos sobre la documentación y la interrelación de las condiciones pueden incluir, por ejemplo, información sobre la hora, los alimentos y/o los ejercicios que se produce en torno a una recogida de una medición de un biomarcador específico y/o simultáneamente con la misma. Por ejemplo, el contexto de un procedimiento de recogida estructurada de acuerdo con un modo de realización de la presente invención se puede documentar utilizando criterios de entrada para verificar un estado de ayuno con el usuario antes de aceptar un valor de biomarcador durante un procedimiento de prueba centrado en la optimización de la valoración basal.

El término "datos de un biomarcador contextualizados" puede significar la información sobre las condiciones interrelacionadas en las que se recogió una medición de un biomarcador específico combinada con el valor medido para el biomarcador específico. En particular, los datos de un biomarcador se almacenan conjuntamente con la información sobre las condiciones interrelacionadas en las cuales se recogió una medición de un biomarcador específico y se vinculan a ella.

El término "criterios" puede significar uno o más criterios, y puede ser al menos una o más de una o unas directrices, reglas, características y dimensiones usadas para juzgar si se satisfacen o cumplen una o más condiciones para comenzar, aceptar y/o finalizar una o más etapas, acciones y/o valores del procedimiento.

El término "adherencia" puede significar que una persona que sigue un procedimiento de recogida estructurada realiza las etapas del procedimiento solicitadas de manera apropiada. Por ejemplo, los datos de un biomarcador se deben medir en las condiciones prescritas del procedimiento de recogida estructurada. Si a continuación se dan las condiciones prescritas para una medición de un biomarcador, la adherencia se define como apropiada. Por ejemplo, las condiciones prescritas son condiciones relacionadas con el tiempo y/o, de forma ejemplar, pueden incluir comer comidas, tomar una muestra en ayunas, comer un tipo de comida con una franja de tiempo solicitada, tomar una muestra en ayunas a una hora solicitada, dormir una cantidad mínima de tiempo y similares. La adherencia se puede definir como apropiada o no apropiada para un procedimiento de recogida estructurada, un grupo de instancias de muestra o un único punto de datos de un biomarcador contextualizados. Preferentemente, la adherencia se puede definir como apropiada o no apropiada mediante un intervalo de una o más condiciones prescritas o mediante una o más condiciones prescritas determinadas selectivamente. Además, la adherencia se puede calcular como una tasa de adherencia que describe en qué medida se da la adherencia para un procedimiento de recogida estructurada o un único punto de datos en particular de datos de un biomarcador contextualizados.

El término "acontecimiento de adherencia" puede significar cuando una persona que ejecuta un procedimiento de recogida estructurada no realiza una etapa del procedimiento. Por ejemplo, si una persona no recogió datos cuando el dispositivo de recogida lo solicitó, la adherencia se determina como no apropiada, dando como resultado un acontecimiento de adherencia. En otro ejemplo, los criterios de adherencia podrían ser un primer criterio para que el paciente ayune 6 horas y un segundo criterio para recoger un valor de bG en ayunas en un momento solicitado. En este ejemplo, si el paciente proporciona el muestreo de bG en el momento solicitado pero ayunó solo 3 horas antes de proporcionarlo, entonces, aunque se cumple el segundo criterio de adherencia, no se cumple el primer criterio de adherencia y, por lo tanto, se produciría un acontecimiento de adherencia para el primer criterio.

El término "acontecimiento de violación" es una forma de un acontecimiento de adherencia en el que la persona que ejecuta el procedimiento (protocolo) de recogida (de prueba) estructurada no administra un fármaco en un momento recomendado, no administra una cantidad recomendada, o ninguno de los dos.

El término "criterio de adherencia" puede incluir adherencia y puede significar una base de comparación (por ejemplo, evaluación) de un valor/información relacionado con un valor medido y/o un valor calculado con un valor/información definido, o un intervalo definido de los valores, en el que, en base a la comparación, los datos se pueden aceptar con aprobación y recepción positiva. El criterio de adherencia se puede aplicar a los datos de un biomarcador contextualizados, de modo que se puedan aceptar datos de un biomarcador dependiendo de una comparación de los datos contextualizados con respecto a la documentación y las condiciones relacionadas que existen o se producen durante la recogida del biomarcador específico. El criterio de adherencia pueden ser semejante a una verificación de validez para una determinada información o grupo de información. Preferentemente, el criterio de adherencia se puede aplicar a un grupo de datos, o información, y se puede rechazar si no se cumple el criterio de adherencia. En particular, dichos datos rechazados no se usan a continuación para otros cálculos que proporcionen una recomendación de tratamiento. Principalmente, los datos rechazados solo se pueden usar para evaluar la adherencia y/o para desencadenar automáticamente al menos otra acción. Por ejemplo, dicha acción desencadenada puede instar al usuario a que siga un procedimiento de recogida estructurada o una única acción solicitada de modo que se pueda cumplir el criterio de adherencia.

Como se usa en el presente documento, un biomarcador, o valor de acontecimiento, puede ser "aceptable" si el usuario sigue las etapas apropiadas y recomendadas (es decir, adherencia) y, en un modo de realización preferente, los datos resultantes están dentro de un intervalo previsto. Por ejemplo, antes de tomar una muestra, los criterios de aceptación pueden establecer si se consumaron las etapas que llevan a la toma de la muestra. Por ejemplo, el procesador en respuesta a una solicitud muestra la pregunta "¿Ha estado ayunando durante las últimas 8 horas?", en la que una respuesta "Si" recibida por el procesador por medio de la interfaz de usuario cumple el criterio de aceptación para esta etapa. En otro ejemplo, después de que se toma la muestra, el procesador puede evaluar los datos recibidos para determinar si son razonables usando otro u otros criterios de aceptación. Por ejemplo, en base a los datos anteriores, una muestra de bG en ayunas debía estar entre 120-180 mg/dl, pero el valor recibido fue de 340 mg/dl y, por tanto, no cumple dichos criterios de aceptación, ya que está fuera del intervalo predefinido para un valor aceptable. En dicho ejemplo, el procesador podría instar a una muestra adicional. Si el nuevo muestreo fracasa también (es decir, no está entre 120-180 mg/dl), la evaluación proporcionada por el procesador puede ser que el paciente no ha ayunado y, por tanto, el procesador, como le

ordena el criterio de aceptación en caso de fracaso del nuevo muestreo, puede extender automáticamente los acontecimientos en la agenda de acontecimientos en consecuencia.

5 Los términos "programa informático" y "programa" se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento.

10 La FIG. 1 muestra un sistema de gestión de atención prolongada 10 para un(os) paciente(s) con diabetes 12 y un(os) médico(s) 14 junto con otros 16 que tienen interés en la gestión de atención prolongada del paciente 12. El paciente 12, que tiene disglucemia, puede incluir personas con síndrome metabólico, prediabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y diabetes gestacional. Los otros 16 con interés en la atención del paciente pueden incluir familiares, amigos, grupos de apoyo y organizaciones religiosas, pudiendo influir todos en el cumplimiento del tratamiento por el paciente. El paciente 12 puede tener acceso a un ordenador del paciente 18, tal como un ordenador doméstico, que se puede conectar a una red pública 50 (por cable o inalámbrica), tal como Internet, red móvil, etc., y acoplar a una mochila, estación de acoplamiento o lector de dispositivos 22 para comunicarse con un dispositivo portátil externo, tal como un dispositivo de recogida portátil 24. Un ejemplo de un lector de dispositivos se muestra en el manual "Accu-Chek® Smart Pix Device Reader User's Manual" (2008) disponible de Roche Diagnostics.

20 El dispositivo de recogida 24 puede ser esencialmente cualquier dispositivo electrónico portátil que pueda funcionar como un mecanismo de adquisición para determinar y almacenar digitalmente uno o más valores de un biomarcador de acuerdo con un procedimiento de recogida estructurada, y que pueda funcionar para ejecutar el procedimiento de recogida estructurada y el procedimiento de la presente invención. A continuación, en secciones posteriores del presente documento, se proporcionan más detalles sobre diversos modos de realización ilustrados del procedimiento de recogida estructurada. En un modo de realización preferente, el dispositivo de recogida 24 puede ser un medidor para la automonitorización de la glucemia 26 o un monitor de glucosa continuo 28. Un ejemplo de un medidor de la glucemia es el medidor Accu-Chek® Active y el medidor Accu-Chek® Aviva que se describe en el folleto "Accu-Chek® Aviva Blood Glucose Meter Owner's Booklet (2007)", partes del cual se divulgan en la patente de EE. UU. n.º 6.645.368 B1 titulada "Meter and method of using the meter for determining the concentration of a component of a fluid", cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc. Un ejemplo de un monitor de glucosa continuo se muestra en la patente de EE. UU. n.º 7.389.133 "Method and device for continuous monitoring of the concentration of an analyte" (17 de junio de 2008), cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc.

35 Además del dispositivo de recogida 24, el paciente 12 puede usar una variedad de productos para gestionar su diabetes, incluyendo: tiras reactivas 30 transportadas en un frasco 32 para su uso en el dispositivo de recogida 24; el programa informático 34 que puede funcionar en el ordenador del paciente 18, el dispositivo de recogida 24, un dispositivo informático portátil 36, tal como un ordenador portátil, un asistente digital personal y/o un teléfono móvil; y herramientas en papel 38. El programa informático 34 se puede precargar o proporcionar por medio de un medio legible por ordenador 40 o bien a través de la red pública 50 y cargar para su funcionamiento en el ordenador del paciente 18, el dispositivo de recogida 24, el ordenador del médico/estación de trabajo del consultorio 25 y el dispositivo informático portátil 36, si se desea. Todavía en otros modos de realización, el programa informático 34 también se puede integrar en el lector de dispositivos 22 que está acoplado al ordenador (por ejemplo, los ordenadores 18 o 25) para su funcionamiento en el mismo, o se puede acceder a él de forma remota a través de la red pública 50, tal como desde un servidor 52.

45 El paciente 12 también puede usar, para determinados tratamientos de la diabetes, dispositivos de tratamiento 42 adicionales y otros dispositivos 44. Además, los dispositivos de tratamiento 42 pueden incluir dispositivos tales como una bomba de infusión ambulatoria 46, una pluma de insulina 48 y un dispositivo de lanceta 51. Un ejemplo de una bomba de infusión ambulatoria 46 incluye, pero no se limita a la misma, la bomba de insulina Accu-Chek® Spirit descrita en el manual "Accu-Chek® Spirit Insulin Pump System Pump User Guide" (2007) disponible de Disetronic Medical Systems AG. Los otros dispositivos 44 pueden ser dispositivos médicos que proporcionen datos del paciente, tales como tensión arterial, dispositivos de actividad física que proporcionen datos del paciente, tales como información sobre el ejercicio, y dispositivos de atención de personas mayores que proporcionen notificaciones a los cuidadores. Los otros dispositivos 44 se pueden configurar para comunicarse entre sí de acuerdo con las pautas planificadas por Continua® Health Alliance. Estos dispositivos de tratamiento pueden estar separados o integrados en los dispositivos de recogida y dispositivos de procesamiento de datos descritos en el presente documento.

60 Los médicos 14 que tratan la diabetes son diversos y pueden incluir, por ejemplo, personal de enfermería, personal de enfermería especializado, médicos, endocrinólogos y otros profesionales sanitarios similares. El médico 14 típicamente tiene acceso a un ordenador del médico 25, tal como un ordenador del consultorio, que también puede estar provisto del programa informático 34. El paciente 12 y el médico 14 también pueden usar un sistema de registro sanitario 27, tal como Microsoft® HealthVault™ y Google™ Health, en los ordenadores 18, 25 para intercambiar información por medio de la red pública 50 o por medio de otros medios de red (LAN, WAN, VPN, etc.), y para almacenar información tal como los datos de recogida del dispositivo de recogida 24 en una historia clínica electrónica del paciente, por ejemplo, HCE 53 (FIG. 2A), que se puede proporcionar desde y al ordenador 18, 25 y/o servidor 52.

La mayoría de los pacientes 12 y médicos 14 pueden interactuar a través de la red pública 50 entre sí y con otros que tengan ordenadores/servidores 52. Dichos otros pueden incluir el empleador del paciente 54, un seguro médico privado tercero 56, tal como una empresa de seguros que paga algunos o todos los gastos sanitarios del paciente, una farmacia 58 que dispensa determinados artículos fungibles para diabéticos, un hospital 60, una agencia gubernamental 62, que también puede ser un seguro médico privado, y empresas 64 que proporcionan productos y servicios sanitarios para la detección, prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. El paciente 12 también puede conceder permisos a otros para acceder a la historia clínica electrónica del paciente, tales como el empleador 54, el seguro médico privado 56, la farmacia 58, el hospital 60 y las agencias gubernamentales 62 por medio del sistema de registro sanitario 27, que se puede alojar en el ordenador del médico 25 y/o uno o más servidores 52. En adelante en el presente documento, se hace referencia también a la FIG. 2.

La FIG. 2 muestra un modo de realización del sistema adecuado para implementar un procedimiento de prueba estructurada de acuerdo con un modo de realización de la presente invención, que, en otro modo de realización, puede formar una parte del sistema de gestión de atención prolongada 10 y comunicarse con dichos componentes, por medio de medios de comunicación convencionales por cable o inalámbricos. El sistema 41 puede incluir el ordenador del médico 25, que está en comunicación con un servidor 52, así como el dispositivo de recogida 24. Las comunicaciones entre el ordenador del médico 25 y el servidor 52 se pueden facilitar por medio de un enlace de comunicación con la red pública 50, con una red privada 66, o combinaciones de las mismas. La red privada 66 puede ser una red de área local o una red de área amplia (por cable o inalámbrica) que se conecta a la red pública 50 por medio de un dispositivo de red 68 tal como un servidor (web), enrutador, módem, concentrador y similares.

En un modo de realización, el servidor 52 puede ser un depósito central para una pluralidad de procedimientos (o protocolos) de recogida estructurada 70a, 70b, 70c, 70d, en los cuales los detalles de algunos procedimientos de recogida estructurada ejemplares se proporcionan en secciones posteriores. El servidor 52, así como el dispositivo de red 68, pueden funcionar también como un agregador de datos para los procedimientos de recogida estructurada completados 70a, 70b, 70c, 70d. En consecuencia, en dicho modo de realización, los datos de un(os) procedimiento(s) de recogida completado(s) de un dispositivo de recogida del paciente 12 se pueden proporcionar a continuación desde el servidor 52 y/o el dispositivo de red 68 al ordenador del médico 25 cuando se soliciten en respuesta a una recuperación de dichos datos del paciente.

En un modo de realización, uno o más de la pluralidad de procedimientos de recogida estructurada 70a, 70b, 70c, 70d en el servidor 52 se pueden proporcionar a través de la red pública 50, tal como a través de una interfaz web segura 55 (FIG. 2A, que muestra otro modo de realización del sistema 41) implementada en el ordenador del paciente 18, el ordenador del médico 25 y/o el dispositivo de recogida 24. En otro modo de realización, el ordenador del médico 25 puede servir como interfaz (por cable o inalámbrica) 72 entre el servidor 52 y el dispositivo de recogida 24. Todavía en otro modo de realización, los procedimientos de recogida estructurada 70a, 70b, 70c, 70d, así como el programa informático 34, se pueden proporcionar en un medio legible por ordenador 40 y cargar dirigidos en el ordenador del paciente 18, el ordenador del médico 25 y/o el dispositivo de recogida 24. Todavía en otro modo de realización, los procedimientos de recogida estructurada 70a, 70b, 70c, 70d se pueden proporcionar precargados (integrados) en la memoria del dispositivo de recogida 24. Todavía en otros modos de realización, se pueden enviar procedimientos de recogida estructurada 70a, 70b, 70c, 70d nuevos/actualizados/modificados entre el ordenador del paciente 18, el ordenador del médico 25, el servidor 52 y/o el dispositivo de recogida 24 por medio de la red pública 50, la red privada 66, por medio de una conexión de dispositivo directa (por cable o inalámbrica) 74, o combinaciones de las mismas. En consecuencia, en un modo de realización, los dispositivos externos, por ejemplo, el ordenador 18 y 25, se pueden usar para establecer un enlace de comunicación 72, 74 entre el dispositivo de recogida 24 y todavía otros dispositivos electrónicos tal como otro ordenador personal (PC) remoto y/o servidores tal como a través de la red pública 50, tal como Internet y/u otras redes de comunicación (por ejemplo, LAN, WAN, VPN, etc.), tal como una red privada 66.

El ordenador del médico 25, como un ordenador personal/estación de trabajo convencional, puede incluir un procesador 76 que ejecuta programas, tal como el programa informático 34, y tal como desde la memoria 78 y/o un medio legible por ordenador 40. La memoria 78 puede incluir la memoria del sistema (RAM, ROM, EEPROM, etc.) y una memoria de almacenamiento, tal como discos duros y/o memoria flash (internos o externos). El ordenador del médico 25 también puede incluir un controlador de pantalla 80 para conectar una pantalla 82 con el procesador 76, conexiones de entrada/salida 84 para conectar dispositivos de interfaz de usuario 86, tal como un teclado y un ratón (por cable o inalámbricos), y unidades legibles por ordenador 88 para memoria portátil y discos, tal como un medio legible por ordenador 40. El ordenador del médico 25 puede incluir además interfaces de comunicación 90 para las conexiones a la red pública 50 y otros dispositivos, tales como un dispositivo de recogida 24 (por cable o inalámbrico), y una interfaz de bus 92 para conectar los componentes electrónicos mencionados anteriormente al procesador 76. En adelante en el presente documento, se hace ya referencia a la FIG. 3.

La FIG. 3 es un diagrama de bloques que ilustra conceptualmente el dispositivo de recogida portátil 24 representado en la FIG. 2. En el modo de realización ilustrado, el dispositivo de recogida 24 puede incluir uno o más microprocesadores, tales como el procesador 102, que puede ser una unidad central de procesamiento que comprende al menos una memoria caché única o de múltiples núcleos, que se puede conectar a un bus 104, que

pueden incluir buses de datos, memoria, control y/o direcciones. El dispositivo de recogida 24 puede incluir el programa informático 34, que proporciona códigos de instrucciones que hacen que un procesador 102 del dispositivo implemente los procedimientos de la presente invención que se analizan más adelante en el presente documento en secciones posteriores. El dispositivo de recogida 24 puede incluir una interfaz de visualización 106 que proporcione gráficos, texto y otros datos del bus 104 (o de una memoria intermedia de trama no mostrada) para su visualización en una pantalla 108. La interfaz de visualización 106 puede ser un controlador de pantalla de una solución gráfica integrada que utilice una porción de la memoria principal 110 del dispositivo de recogida 24, tal como la memoria de acceso aleatorio (RAM), y el procesamiento del procesador 102 o puede ser una unidad de procesamiento de gráficos especializada. En otro modo de realización, la interfaz de visualización 106 y la pantalla 108 pueden proporcionar adicionalmente una interfaz de pantalla táctil para proporcionar datos al dispositivo de recogida 24 de una manera bien conocida.

La memoria principal 110, en un modo de realización, puede ser una memoria de acceso aleatorio (RAM), y, en otros modos de realización, puede incluir otra memoria, tal como una ROM, PROM, EPROM o EEPROM y combinaciones de las mismas. En un modo de realización, el dispositivo de recogida 24 puede incluir una memoria secundaria 112, que puede incluir, por ejemplo, una unidad de disco duro 114 y/o una unidad de un medio legible por ordenador 116 para el medio legible por ordenador 40, que representa, por ejemplo, al menos uno de una unidad de disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco óptico, un conector de memoria flash (por ejemplo, conector USB, conector Firewire, ranura para tarjeta de PC), etc. La unidad 116 lee y/o escribe en el medio legible por ordenador 40 de una manera bien conocida. El medio legible por ordenador 40 representa un disquete, cinta magnética, disco óptico (CD o DVD), unidad flash, tarjeta de PC, etc. que se lee por y en el que se escribe por la unidad 116. Como se apreciará, el medio legible por ordenador 40 puede haber almacenado en el mismo el programa informático 34 y/o los procedimientos de recogida estructurada 70a, 70b, 70c y 70d, así como los datos resultantes de las recogidas completadas realizadas de acuerdo con uno o más de los procedimientos de recogida 70a, 70b, 70c y 70d.

En modos de realización alternativos, la memoria secundaria 112 puede incluir otros medios para permitir que el programa informático 34, los procedimientos de recogida 70a, 70b, 70c, 70d, otros programas de ordenador u otras instrucciones se carguen en el dispositivo de recogida 24. Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, una unidad de almacenamiento extraíble 120 y un conector de interfaces 122. Los ejemplos de dichas unidades/interfaces de almacenamiento extraíbles pueden incluir un cartucho de programa y una interfaz de cartucho, un chip de memoria extraíble (por ejemplo, ROM, PROM, EPROM, EEPROM, etc.) y un zócalo asociado, y otras unidades de almacenamiento extraíbles 120 (por ejemplo, unidades de disco duro) y el conector de interfaces 122 que permite la transferencia del programa informático y los datos desde la unidad de almacenamiento extraíble 120 al dispositivo de recogida 24.

El dispositivo de recogida 24, en un modo de realización, puede incluir un módulo de comunicación 124. El módulo de comunicación 124 permite que el programa informático (por ejemplo, el programa informático 34, los procedimientos de recogida 70a, 70b, 70c y 70d) y los datos (por ejemplo, los datos resultantes de las recogidas completadas realizadas de acuerdo con uno o más de los procedimientos de recogida 70a, 70b, 70c y 70d) sean transferidos entre el dispositivo de recogida 24 y uno o más dispositivos externos 126. Los ejemplos del módulo de comunicación 124 pueden incluir uno o más de un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta de Ethernet), un puerto de comunicaciones (por ejemplo, USB, Firewire, en serie, en paralelo, etc.), una ranura y tarjeta de PC o PCMCIA, un transceptor inalámbrico y combinaciones de los mismos. El/los dispositivo(s) externo(s) 126 puede(n) ser el ordenador del paciente 18, el ordenador del médico 25, los dispositivos informáticos portátiles 36, tal como un ordenador portátil, un asistente digital personal (PDA), un teléfono móvil (celular) y/o una mochila, una estación de acoplamiento o un lector de dispositivos 22. En dicho modo de realización, el dispositivo externo 126 se puede proporcionar y/o conectar a uno o más de un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones (por ejemplo, USB, Firewire, en serie, paralelo, etc.), una ranura y tarjeta PCMCIA, un transceptor inalámbrico, y combinaciones de los mismos para proporcionar comunicación a través de la red pública 50 o la red privada 66, tal como con el ordenador del médico 25 o el servidor 52. El programa informático y los datos transferidos por medio del módulo de comunicación 124 pueden estar en forma de señales 128 por cable o inalámbricas, que pueden ser electrónicas, electromagnéticas, ópticas u otras señales que se puedan enviar y recibir por el módulo de comunicación 124. Por ejemplo, como es conocido, las señales 128 se pueden enviar entre el módulo de comunicación 124 y el/los dispositivo(s) externo(s) 126 usando alambre o cable, fibra óptica, una línea telefónica, un enlace de teléfono móvil, un enlace de RF, un enlace de infrarrojos, otros canales de comunicación y combinaciones de los mismos. Las técnicas específicas para conectar dispositivos electrónicos a través de conexiones por cable y/o inalámbricas (por ejemplo, USB y Bluetooth, respectivamente) son bien conocidas en la técnica.

En otro modo de realización, el dispositivo de recogida 24 se puede usar con el dispositivo externo 132, tal como se proporciona como un ordenador portátil o un teléfono móvil, para realizar acciones tales como instarle a un paciente que lleve a cabo una acción, adquirir un acontecimiento de datos y realizar cálculos sobre la información. Un ejemplo de un dispositivo de recogida combinado con dicho dispositivo externo 126 proporcionado como un ordenador portátil se divulga en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 11/424.757 presentada el 16 de junio de 2006, titulada "System and method for collecting patient information from which diabetes therapy may be

determined", cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc. Otro ejemplo de un ordenador portátil se muestra en la guía del usuario titulada "Accu-Chek® Pocket Compass Software with Bolus Calculator User Guide" (2007) disponible de Roche Diagnostics.

5 En el modo de realización ilustrativo, el dispositivo de recogida 24 puede proporcionar un motor de medición 138 para leer un biosensor 140. El biosensor 140, que en un modo de realización es la tira reactiva desechable 30 (FIG. 1), se usa con el dispositivo de recogida 24 para recibir una muestra, tal como, por ejemplo, de sangre capilar, que se expone a una reacción enzimática y se mide por técnicas de electroquímica, técnicas ópticas, o ambas por el motor de medición 138 para medir y proporcionar un valor de un biomarcador, tal como un nivel de glucemia. Un ejemplo de una tira reactiva desechable y un motor de medición se divulga en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2005/0016844 A1 "Reagent stripe for test strip" (27 de enero de 2005), y cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc., En otros modos de realización, el motor de medición 138 y el biosensor 140 pueden ser de un tipo usado para proporcionar una valor de biomarcador para otros tipos de fluidos o analitos muestreados además de glucosa, frecuencia cardíaca, medición de la tensión arterial y combinaciones de los mismos. Dicho modo de realización alternativo es útil en modos de realización donde se solicitan valores de más de un tipo de biomarcador mediante un procedimiento de recogida estructurada de acuerdo con la presente invención. Todavía en otro modo de realización, el biosensor 140 puede ser un sensor con un(os) catéter(es) permanente(s) o un(os) dispositivo(s) de muestreo de fluido tisular subcutáneo, tal como cuando el dispositivo de recogida 24 se implementa como un monitor continuo de la glucosa (MCG) en comunicación con un dispositivo de infusión, tal como una bomba 46 (FIG. 1). Todavía en otros modos de realización, el dispositivo de recogida 24 puede ser un controlador que implementa el programa informático 34 y se comunica entre el dispositivo de infusión (por ejemplo, la bomba de infusión ambulatoria 46 y la pluma electrónica de insulina 48) y el biosensor 140.

Los datos, que comprenden al menos la información recogida por el biosensor 140, se proporcionan por el motor de medición 138 al procesador 102, que puede ejecutar un programa informático almacenado en la memoria 110 para realizar diversos cálculos y procedimientos usando los datos. Por ejemplo, dicho programa de ordenador se describe por la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/492.667, presentada el 26 de junio de 2009, titulada "Method, System, and Computer Program Product for Providing Both an Estimated True Mean Blood Glucose Value and Estimated Glycated Hemoglobin (HbA1C) Value from Structured Spot Measurements Of Blood Glucose", y cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc., que se incorpora en el presente documento por referencia. Los datos del motor de medición 138 y los resultados del cálculo y procedimientos por el procesador 102 usando los datos se denominan en el presente documento datos automonitorizados. Los datos automonitorizados pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, los valores de glucosa de un paciente 12, los valores de dosis de insulina, los tipos de insulina y los valores de parámetros usados por el procesador 102 para calcular futuros valores de glucosa, dosis de insulina complementarias y cantidades de complementos de carbohidratos, así como dichos valores, dosis y cantidades. Dichos datos, junto con un sello de fecha y hora 169 para cada valor de glucosa medido y valor de dosis de insulina administrada, se almacenan en un archivo de datos 145 de la memoria 110 y/o 112. Un reloj interno 144 del dispositivo de recogida 24 puede suministrar la fecha y hora actuales al procesador 102 para dicho uso.

El dispositivo de recogida 24 puede proporcionar además una interfaz de usuario 146, tal como botones, teclas, bola de seguimiento, panel táctil, pantalla táctil, etc. para la entrada de datos, el control de programas y la navegación de selecciones, opciones y datos, hacer solicitudes de información y similares. En un modo de realización, la interfaz de usuario 146 puede comprender uno o más botones 147, 149 para la entrada y navegación de los datos proporcionados en la memoria 110 y/o 112. En un modo de realización, el usuario puede usar uno o más de los botones 147, 149 para introducir (documentar) información de contextualización, tal como datos relacionados con el estilo de vida cotidiano del paciente 12 y para confirmar que las tareas prescritas están completadas. Dichos datos sobre el estilo de vida se pueden relacionar con el consumo de alimentos, uso de medicamentos, niveles de energía, ejercicio, sueño, estados generales de salud y sensación de bienestar global del paciente 12 (por ejemplo, feliz, triste, descansado, estresado, cansado, etc.). Dichos datos de estilo de vida se pueden grabar en la memoria 110 y/o 112 del dispositivo de recogida 24 como parte de los datos automonitorizados por medio de la navegación a través de un menú de selección que se muestra en la pantalla 108 usando los botones 147, 149 y/o por medio de una interfaz de usuario de pantalla táctil proporcionada por la pantalla 108. Se debe apreciar que la interfaz de usuario 146 también se puede usar para presentar en la pantalla 108 los datos automonitorizados o partes de los mismos, tales como los usados por el procesador 102 para presentar los niveles de glucosa medidos, así como cualquier dato introducido.

En un modo de realización, el dispositivo de recogida 24 se puede encender presionando uno cualquiera de los botones 147, 149 o cualquier combinación de los mismos. En otro modo de realización, en el que el biosensor 140 es una tira reactiva, el dispositivo de recogida 24 se puede encender automáticamente cuando la tira reactiva se inserta en el dispositivo de recogida 24 para la medición por el motor de medición 138 de un nivel de glucosa en una muestra de sangre colocada en la tira reactiva. En un modo de realización, el dispositivo de recogida 24 se puede apagar manteniendo presionado uno de los botones 147, 149 durante un periodo de tiempo predefinido, o, en otro modo de realización, se puede apagar automáticamente después de un periodo sin uso predefinido de la interfaz de usuario 146.

También se puede conectar un indicador 148 al procesador 102, y que puede funcionar bajo el control del procesador 102 para emitir alertas/recordatorios audibles, táctiles (vibraciones) y/o visuales al paciente de los tiempos diarios para las mediciones de bG y acontecimientos, tales como, por ejemplo, para tomar una comida, de una posible futura hipoglucemia y similares. También se proporciona una fuente de alimentación 150 adecuada para alimentar el dispositivo de recogida 24 como es bien conocido para hacer que el dispositivo sea portátil.

Como se menciona anteriormente, el dispositivo de recogida 24 se puede precargar con el programa informático 34 o proporcionar con el mismo por medio del medio legible por ordenador 40, así como recibir por medio del módulo de comunicación 124 por la señal 128 directa o indirectamente a través del dispositivo externo 132 y/o la red 50. Cuando se proporciona en este último modo, el programa informático 34, cuando es recibido por el procesador 102 del dispositivo de recogida 24, se almacena en la memoria principal 110 (como se ilustra) y/o la memoria secundaria 112. El programa informático 34 contiene instrucciones que, cuando son ejecutadas por el procesador 102, permiten al procesador realizar los rasgos característicos/funciones de la presente invención como se analizan en el presente documento en secciones posteriores. En otro modo de realización, el programa informático 34 se puede almacenar en el medio legible por ordenador 40 y el procesador 102 lo puede cargar en la memoria caché para hacer que el procesador 102 realice los rasgos característicos/funciones de la invención como se describe en el presente documento. En otro modo de realización, el programa informático 34 se implementa principalmente en lógica de equipo informático usando, por ejemplo, componentes de equipo informático, tales como circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC). La implementación de la máquina de estado de equipo informático para realizar el rasgo característico/las funciones descritos en el presente documento resultará evidente para los expertos en la(s) técnica(s) pertinente(s). Aún en otro modo de realización, la invención se implementa usando una combinación tanto de equipo informático como de programa informático.

En un modo de realización de programa informático de ejemplo de la invención, los procedimientos descritos más adelante en el presente documento se pueden implementar en el lenguaje de programación C++, pero se podrían implementar en otros programas tales como, pero sin limitarse a, Visual Basic, C, C++, Java u otros programas disponibles para los expertos en la técnica. Todavía en otro modo de realización, el programa 34 se puede implementar usando un lenguaje de script u otro lenguaje interpretable propietario usado junto con un intérprete. En adelante en el presente documento, se hace referencia también a la FIG. 4.

La FIG. 4 representa en forma tabular un archivo de datos 145 que contiene registros de datos 152 de datos automonitorizados 154 resultantes de un procedimiento de recogida estructurada de acuerdo con un modo de realización de la presente invención. Los registros de datos 152 (por ejemplo, filas) junto con los datos de automonitorización 154 (por ejemplo, diversos de las columnas) también pueden proporcionar información contextual asociada con los mismos 156 (por ejemplo, otros diversos de las columnas, así como por medio de información del encabezado de filas y columnas). Dicha información contextual 156 se puede recoger automáticamente, tal como, por ejemplo, por medio de los datos de entrada recibidos automáticamente del motor de medición, el biosensor y/o uno cualquiera de los otros dispositivos, o por medio de los datos de entrada recibidos de la interfaz de usuario que el paciente introdujo manualmente en respuesta a una solicitud de recogida (por ejemplo, una pregunta mostrada por el procesador 102 en la pantalla 108) durante el procedimiento de recogida estructurada. En consecuencia, como dicha información contextual 156 se puede proporcionar con cada registro de datos 152 en un modo de realización preferente, dicha información está fácilmente disponible para un médico y no es necesario que el paciente proporcione de nuevo otra recogida de esta información, ya sea manual o verbalmente después de completarse el procedimiento de recogida estructurada. En otro modo de realización, si dicha información contextual 156 y/o información contextual adicional se recoge después de completarse un procedimiento de recogida estructurada de acuerdo con la presente invención, dicha información se puede proporcionar en el archivo de datos asociado y/o el registro 145, 152 en un momento posterior, tal como por medio de uno de los ordenadores 18, 25. Dicha información se asociaría a continuación con los datos automonitorizados en el archivo de datos 145 y, por tanto, no sería necesario proporcionarla de nuevo verbal o manualmente. Dicho proceso en el último modo de realización puede ser necesario en la situación donde el procedimiento de recogida estructurada se implementa como o en parte como una herramienta en papel 38 que se usa con un dispositivo de recogida que no puede ejecutar el programa informático 34 que implementa dicho procedimiento de recogida estructurada.

Se debe apreciar que el archivo de datos 145 (o partes del mismo, tal como solo los datos automonitorizados 154) se puede enviar/descargar (por cable o de forma inalámbrica) desde el dispositivo de recogida 24 por medio del módulo de comunicación 124 a otro dispositivo electrónico, tal como el dispositivo externo 132 (PC, PDA o teléfono móvil), o por medio de la red 50 al ordenador del médico 25. Los médicos pueden usar el programa informático para la diabetes proporcionado en el ordenador del médico 25 para evaluar los datos automonitorizados 154 recibidos, así como la información contextual 156 del paciente 12 para los resultados del tratamiento. Un ejemplo de algunas de las funciones que se pueden incorporar al programa informático para la diabetes y que están configuradas para un ordenador personal es el Sistema de gestión de la diabetes Accu-Chek® 360 disponible de Roche Diagnostics que se divulga en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 11/999.968 presentada el 7 de diciembre de 2007, titulada "METHOD AND SYSTEM FOR SETTING TIME BLOCK", y cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc.

En un modo de realización preferente, el dispositivo de recogida 24 se puede proporcionar como un medidor de

glucemia portátil, que es usado por el paciente 12 para registrar datos automonitorizados que comprenden lecturas de dosificación de insulina y niveles de glucosa medidos puntuales. Los ejemplos de dichos medidores de bG que se mencionan anteriormente incluyen, pero no se limitan a, el medidor Accu-Chek® Active y el sistema Accu-Chek® Aviva, ambos de Roche Diagnostics, Inc., que son compatibles con el programa informático de gestión Accu-Chek® 360° Diabetes para descargar los resultados de las pruebas a un ordenador personal o el programa informático Accu-Chek® Pocket Compass para descarga y comunicación con una PDA. En consecuencia, se debe de apreciar que el dispositivo de recogida 24 puede incluir el programa informático y equipo informático necesarios para procesar, analizar e interpretar los datos automonitorizados de acuerdo con secuencias de flujo predefinidas (como se describe a continuación en detalle) y generar una salida de interpretación de datos apropiada. En un modo de realización, los resultados del análisis e interpretación de los datos realizados a partir de los datos del paciente almacenados por el dispositivo de recogida 24 se pueden presentar en forma de un informe, gráficos de control de tendencias y gráficas para ayudar a los pacientes a gestionar su afección fisiológica y respaldar las comunicaciones paciente-médico. En otros modos de realización, se pueden usar los datos de bG del dispositivo de recogida 24 para generar informes (impresos o electrónicos) por medio del dispositivo externo 132 y/o el ordenador del paciente 18 y/o el ordenador del médico 25.

El dispositivo de recogida 24 puede proporcionar además al usuario y/o a su médico al menos una o más de las posibilidades que comprenden: a) editar descripciones de datos, por ejemplo, el título y la descripción de un registro; b) guardar registros en una localización específica, en particular, en directorios definibles por el usuario como se describe anteriormente; c) recuperar registros para su visualización; d) buscar registros de acuerdo con diferentes criterios (fecha, hora, título, descripción, etc.); e) clasificar registros de acuerdo con diferentes criterios (por ejemplo, valores del nivel de bG, fecha, hora, duración, título, descripción, etc.); f) borrar registros; g) exportar registros; y/o h) realizar comparaciones de datos, modificar registros, excluir registros como es bien conocido.

Como se usa en el presente documento, el estilo de vida se puede describir en general como un patrón en los hábitos de un individuo, tal como las comidas, el ejercicio y el horario laboral. Adicionalmente, el individuo puede estar tomando medicación, tal como tratamiento con insulina o fármacos orales que se deben tomar de forma periódica. La influencia de dicha acción sobre la glucosa se considera implícitamente en la presente invención.

Se debe apreciar que el procesador 102 del dispositivo de recogida 24 puede implementar uno o más procedimientos de recogida estructurada 70 proporcionados en la memoria 110 y/o 112. Cada procedimiento de recogida estructurada 70 en un modo de realización puede ser un programa informático independiente, que proporcione de este modo las instrucciones del programa necesarias que, cuando son ejecutadas por el procesador 102, hacen que el procesador realice el procedimiento de recogida estructurada 70, así como otras funciones prescritas. En otros modos de realización, cada procedimiento de recogida estructurada 70 puede formar parte del programa informático 34, y el procesador 102 lo puede ejecutar selectivamente a continuación, por medio de la recepción de una selección de una lista de menú proporcionada en la pantalla 108 desde la interfaz de usuario 146 en un modo de realización o bien por medio de la activación de una interfaz de usuario particular, tal como un botón de modo de ejecución del procedimiento de recogida estructurada (no mostrado) proporcionado al dispositivo de recogida 24 en otro modo de realización. Se debe apreciar que el programa informático 34, igualmente, proporciona las instrucciones del programa necesarias que, cuando el procesador 102 las ejecuta, hacen que el procesador realice el procedimiento de recogida estructurada 70, así como otras funciones prescritas del programa informático 34 analizado en el presente documento. Un ejemplo adecuado de tener un procedimiento de recogida estructurada seleccionable proporcionado como un modo seleccionable de un medidor de recogida se divulga en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/491.523, presentada el 25 de junio de 2009, titulada "Episodic Blood Glucose Monitoring System With An Interactive Graphical User Interface And Methods Thereof", cedida a Roche Diagnostics Operations, Inc.

Todavía en otro modo de realización, se puede enviar una instrucción de comando desde el ordenador del médico 25 y puede ser recibida por el procesador 102 por medio del módulo de comunicación 124, que coloca el dispositivo de recogida 24 en un modo de recogida que ejecuta automáticamente el procedimiento de recogida estructurada 70. Dicha instrucción de comando puede especificar cuál de los uno o más procedimientos de recogida estructurada se ejecuta y/o proporcionar un procedimiento de recogida estructurada que se ejecute. Todavía en otro modo de realización, el procesador 102 puede presentar una lista de casos de uso médico definidos o preguntas médicas en la pantalla 108, y el procesador 102 puede elegir automáticamente un procedimiento de recogida estructurada particular 70 de una pluralidad de procedimientos de recogida estructurada (por ejemplo, los procedimientos 70a, 70b, 70c y 70d) dependiendo de la selección de los casos de uso médico definidos o las preguntas médicas recibida por el procesador 102 por medio de la interfaz de usuario 146.

Todavía en otro modo de realización, después de la selección, el o los procedimientos de recogida estructurada 70 se pueden proporcionar a través del medio legible por ordenador, por ejemplo, 40 y cargar por el dispositivo de recogida 24, descargar desde el ordenador 18 o 25, los otros dispositivos 132 o el servidor 52. El servidor 52, por ejemplo, puede ser un proveedor o empresa de asistencia sanitaria que proporcione dichos procedimientos de recogida estructurada predefinidos 70 para descargar de acuerdo con un caso o pregunta de uso médico definido. Se debe apreciar que el/los procedimiento(s) de recogida estructurada 70 se puede(n) desarrollar por una empresa de asistencia sanitaria (por ejemplo, la empresa 64) e implementar por medio de la red pública 50 a través de una

página web y/o poner a disposición para su descarga en el servidor 52, tal como se ilustra en la FIG. 2. Todavía en otros modos de realización, los avisos de que un nuevo procedimiento de recogida estructurada 70 está disponible para su uso en el dispositivo de recogida 24 para ayudar a resolver un caso de uso/pregunta médica particular que un usuario (por ejemplo, un profesional sanitario y un paciente) puede tener se pueden proporcionar en cualquier modo estándar, tal como por medio de cartas/tarjetas postales, correo electrónico, mensajes de texto, tuits y similares.

En algunos modos de realización, como se menciona previamente, una herramienta en papel 38 puede realizar algunas de las funciones proporcionadas por el programa informático para la diabetes 34. Un ejemplo de algunas de las funciones que se pueden incorporar al programa informático para la diabetes 34 y que están configuradas como una herramienta en papel 38 es el formato en papel del sistema de análisis de la glucemia Accu-Chek® 360 View disponible de Roche Diagnostics, también divulgado en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/040.458 presentada el 29 de febrero de 2007, titulada "Device and method for assessing blood glucose control", cedida a Roche Diagnostic Operations, Inc.

Todavía en otro modo de realización, el programa informático 34 se puede implementar en el monitor continuo de glucosa 28 (FIG. 1). De esta manera, se puede usar el monitor continuo de glucosa 28 para obtener datos con resolución temporal. Estos datos con resolución temporal pueden ser útiles para identificar fluctuaciones y tendencias que de otro modo pasarían desapercibidas con la monitorización puntual de los niveles de glucemia y las pruebas de HbA1c estándar. Tales como, por ejemplo, bajos niveles de glucosa durante la noche, altos niveles de glucemia entre comidas y picos en los niveles de glucemia a primera hora de la mañana, así como la forma en que la alimentación y la actividad física afectan a la glucemia junto con el efecto de los cambios de tratamiento.

Además del dispositivo de recogida 24 y el programa informático 34, los médicos 14 pueden prescribir otros dispositivos de tratamiento de la diabetes para los pacientes 12, tal como una bomba de insulina ambulatoria 46, así como una pluma de insulina de base electrónica 48 (FIG. 1). La bomba de insulina 46 típicamente incluye un programa informático de configuración tal como el divulgado en el manual "Accu-Chek® Insulin Pump Configuration Software", también disponible de Disetronic Medical Systems AG. La bomba de insulina 46 puede registrar y proporcionar la dosificación de la insulina y otra información, así como la pluma de insulina de base electrónica 48, a un ordenador, y, por tanto, se puede usar como otro medio para proporcionar datos de un biomarcador como solicite el procedimiento de recogida estructurada 70 (FIG. 2) de acuerdo con la presente invención.

Se debe apreciar que, y como se menciona previamente, una o más de las etapas del procedimiento analizadas en adelante en el presente documento se pueden configurar como una herramienta en papel 38 (FIG. 1), pero, preferentemente, todas las etapas del procedimiento se facilitan electrónicamente en el sistema 41 (FIG. 2) o en cualquier dispositivo electrónico/ordenador, tal como el dispositivo de recogida 24, que tenga un procesador y una memoria como un(os) programa(s) alojado(s) en la memoria. Como es conocido, cuando un ordenador ejecuta el programa, los códigos de instrucciones del programa provocan que el procesador del ordenador realice las etapas del procedimiento asociadas con el mismo. Todavía en otros modos de realización, algunas o todas las etapas del procedimiento analizadas más adelante en el presente documento se pueden configurar en un medio legible por ordenador 40 que almacena los códigos de instrucciones de un programa que, cuando se ejecuta en un ordenador, hace que el procesador del ordenador realice las etapas del procedimiento asociadas con el mismo. Estas etapas del procedimiento se analizan ahora con mayor detalle a continuación en el presente documento con referencia a las FIGS. 5-12B.

Modos de realización de procedimientos de prueba para optimizar la valoración de insulina

La FIG. 5 es un modo de realización de un procedimiento de prueba ejemplar para optimizar la valoración de la dosis de insulina, que de ese modo proporciona dosificaciones de insulina que mantienen los niveles de un biomarcador dentro de un intervalo deseado. La insulina valorada puede ser la insulina basal. Al iniciar el plan de pruebas, la dosificación de insulina es típicamente la dosificación inicial prescrita, por ejemplo, la dosificación inicial prescrita que figura en el envase. Sin embargo, se contemplan otras dosificaciones dependiendo de la fase del plan de pruebas, ya que los criterios de entrada se pueden considerar antes de cada lectura de un biomarcador. En consecuencia, la dosificación inicial puede ser una dosificación ajustada por encima de la dosificación inicial prescrita, la dosificación máxima admisible o, incluso, la dosificación optimizada. Se contempla que el plan de pruebas se pueda usar para obtener el valor de insulina optimizado, o se pueda usar después de la optimización para verificar que la dosificación de insulina todavía sea óptima.

En referencia de nuevo a la FIG. 5, los procedimientos de prueba pueden incluir opcionalmente la consideración de los criterios de entrada 510 antes de comenzar la recogida de datos de un biomarcador. Se contempla que el usuario, el profesional sanitario o ambos puedan determinar si se cumplen los criterios de entrada. Los criterios de entrada, que en algunos modos de realización los puede establecer el profesional sanitario, pueden estar relacionados con la edad, el peso y los antecedentes médicos del paciente diabético. En consecuencia, el procedimiento de prueba puede requerir que un paciente diabético reciba un reconocimiento médico o exploración física para garantizar que el paciente diabético satisfaga los criterios de entrada. Por ejemplo, los criterios de

5 entrada pueden especificar el nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o el nivel de glucohemoglobina como se determina por la prueba de HbA1c. El intervalo normal para la prueba de HbA1c está entre un 4-6% para personas sin diabetes, por lo que los criterios de entrada pueden requerir valores superiores a aproximadamente un 6 % o, en un modo de realización ejemplar, entre aproximadamente un 7,5 % a aproximadamente un 10 %.

10 Como ejemplo adicional de criterios de entrada, se requiere un nivel de glucosa plasmática en ayunas de al menos aproximadamente 140 mg/dl. Los criterios de entrada también podrán establecer requisitos sobre peso o índice de masa corporal (IMC). Por ejemplo, el IMC requerido puede ser mayor que aproximadamente 25 kg/m², o entre aproximadamente 26 kg/m² y aproximadamente 40 kg/m². Adicionalmente, los criterios de entrada pueden especificar un intervalo de edad deseado (por ejemplo, 30-70) o el número de años que padecen diabetes (por ejemplo, al menos 2 años). Además, si bien se contempla que el procedimiento de prueba sea aplicable a personas que padecen todos los tipos de diabetes, los criterios de entrada pueden limitar el procedimiento de prueba a los diabéticos de tipo 2. Además, los criterios de entrada se pueden centrar en la pauta de tratamiento actual para la diabetes del paciente diabético. Por ejemplo, los criterios de entrada pueden requerir que la pauta de tratamiento para el paciente diabético se limite a medicación antidiabética oral, es decir, insulina no inyectada. Además, los criterios de entrada pueden requerir que el paciente diabético no esté enfermo ni bajo estrés.

Si no se cumplen los criterios de entrada, el plan de pruebas no se iniciará 515 en ese modo de realización opcional. El paciente diabético o el profesional sanitario pueden determinar si se han cumplido los criterios de entrada, o el procesador de datos puede determinar si se han cumplido los criterios. Si se cumplen los criterios de entrada 510, a continuación, el paciente diabético puede comenzar con el plan de pruebas. Sin embargo, en algunos modos de realización, se puede requerir que el paciente diabético satisfaga el criterio de adherencia antes de la recogida de biomarcadores o la administración de insulina.

Al igual que otras instrucciones proporcionadas al usuario a lo largo del plan de pruebas, los criterios de entrada se pueden proporcionar al paciente diabético por medio de un formulario de instrucciones en papel o una unidad de visualización en un dispositivo de procesamiento de datos o microprocesador 102 como se muestra en la FIG. 3. Los dispositivos de procesamiento de datos pueden ser cualquier dispositivo electrónico descrito anteriormente. En uno o más modos de realización, el dispositivo de procesamiento de datos puede ser un ordenador o un medidor de glucemia con un procesador de datos y unidades de memoria en el mismo. El dispositivo de procesamiento de datos puede instar al paciente diabético a que responda preguntas médicas, en el que el dispositivo usa las respuestas a las preguntas médicas para determinar el cumplimiento de los criterios de entrada o criterios de adherencia, y puede informar al paciente diabético del incumplimiento de los criterios de entrada, o criterios de adherencia. Por ejemplo, el dispositivo de procesamiento de datos puede informar a un paciente diabético si las instancias de muestreo posteriores no se toman alrededor del mismo momento que la primera instancia de muestreo, lo que constituye un incumplimiento de un criterio de adherencia. El paciente puede registrar instancias de muestreo o responder preguntas médicas introduciendo el acontecimiento de datos directamente en un dispositivo u ordenador, en el que el procesador 102 puede almacenar la información y proporcionar análisis adicionales dependiendo de los parámetros del procedimiento de prueba.

40 En referencia de nuevo a la FIG. 5, el paciente diabético puede comenzar la recogida de uno o más conjuntos de muestreo de datos de un biomarcador 530. Cada conjunto de muestreo comprende una o más instancias de muestreo registrados durante un periodo de recogida. Cada instancia de muestreo comprende una o más lecturas de biomarcadores. El periodo de recogida para el conjunto de muestreo se puede definir como múltiples instancias de muestreo dentro de un día, múltiples instancias de muestreo dentro de una semana, múltiples instancias de muestreo dentro de semanas consecutivas o múltiples instancias de muestreo en días consecutivos dentro de una semana. El biomarcador puede estar relacionado con los niveles de glucosa. En un modo de realización ejemplar, la lectura de un

50 biomarcador es una lectura de glucemia, específicamente una lectura de glucemia en ayunas. Además de la lectura del biomarcador, cada instancia de muestreo puede comprender la lectura del biomarcador y otros datos contextuales asociados con la lectura del biomarcador, en el que los datos contextuales se seleccionan del grupo que consiste en la hora de recogida, la fecha de recogida, la hora en que se consumió la última comida, la dosis recomendada de insulina, y combinaciones de las mismas.

55 Después de que se obtiene el conjunto de muestreo de datos del biomarcador, los datos se analizan para determinar si hay algún acontecimiento adverso o un riesgo de un acontecimiento adverso. Si los datos indican un acontecimiento adverso 535, a continuación, se puede notificar al profesional sanitario, se puede reducir la dosificación de insulina, o ambos 538, y, a continuación, se puede salir del plan de pruebas. También se contemplan otras acciones del paciente. Si no se registra ningún acontecimiento adverso, se estima la distribución de probabilidad de los datos. En modos de realización alternativos, los acontecimientos adversos también se pueden evaluar cuando se reciben lecturas de un biomarcador indicativas de un acontecimiento adverso, no solo al final de un conjunto de muestras. En este modo de realización, cuando se detecta un acontecimiento adverso, se puede notificar al profesional sanitario de inmediato, no solo después de que se registre el conjunto de muestreo completo.

65 En un modo de realización como se muestra en la FIG. 5, la media y la desviación estándar para el conjunto de

muestreo se calculan 540 para obtener la función de distribución de probabilidad; sin embargo, se pueden usar otros procedimientos (por ejemplo, un estimador de densidad del núcleo) para calcular la función de distribución de probabilidad. Se contempla que el estimador de densidad del núcleo podría considerar el conjunto de muestreo completado actual, una parte del conjunto de muestreo o múltiples conjuntos de muestreo. Al considerar la desviación estándar además de la media, la distribución de probabilidad puede explicar, al menos en parte, las características de ruido de los valores del biomarcador durante la valoración de insulina. Para producir la función de probabilidad, se crea una distribución normal de los datos como se representa gráficamente en el histograma de la FIG. 6.

Se puede ajustar una distribución normal a los datos calculando la media y la desviación estándar del tratamiento actual para el conjunto de muestreo de datos del biomarcador durante el periodo de recogida. La función de distribución de probabilidad resultante $p(B)$ para una distribución normal se define en la siguiente ecuación $p(B) = N(\bar{B}, \sigma_B)$ donde \bar{B} es una instancia de lectura o muestreo de un biomarcador, B es la media del conjunto de muestreo de datos del biomarcador definidos por la ecuación $\bar{B} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n B_i$, desviación estándar definida por la ecuación $\sigma_B^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (B_i - \bar{B})^2$.

La distribución de probabilidad de los biomarcadores también se puede calcular usando estimadores de densidad del núcleo. Estos estimadores pueden representar datos que no se distribuyen normalmente, tales como distribuciones bimodales.

$$P(B) = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \alpha(t_i) K(B_i, B)}{\sum_{i=1}^n \alpha(t_i)}$$

$$\alpha(t) = e^{-t/\beta_0}$$

$$K(B_i, B) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(B-B_i)^2}{2\sigma^2}}$$

En referencia de nuevo a la FIG. 5, a continuación, se calcula 560 una función de riesgo instantáneo para el conjunto de muestreo de datos del biomarcador. La base conceptual de la función de riesgo instantáneo radica en penalizar los valores que se asocian con un mayor riesgo para el paciente. La función de riesgo instantáneo proporciona valores de riesgo instantáneo mayores para las lecturas del biomarcador en el conjunto de muestreo indicativos de complicaciones (por ejemplo, hiperglucemia o hipoglucemia) y proporciona valores de riesgo instantáneo de o cerca de cero en el nivel objetivo del biomarcador.

En un modo de realización, la función de riesgo instantáneo $H(B)$ se define mediante la ecuación $H(B) = (1,509(\log(B)^{1,0804} - 5,381))^2$, en la que B es una lectura del biomarcador en el conjunto de muestreo. Esta es una función propuesta en el siguiente artículo: Kovatchev, B. P.; Cox, D. J.; Gonder-Frederick, L. A. y Clarke, W. *Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications*. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1655-1658. En vista de la ecuación y de la base conceptual anterior para la función de riesgo instantáneo, resulta evidente que la función de riesgo instantáneo es asimétrica como se representa en la FIG. 7.

En el presente documento, se contemplan otras funciones para la función de riesgo instantáneo. Por ejemplo, la función de riesgo instantáneo $H(B)$ se puede definir mediante la ecuación $H(B) = H_{hipo}(B) + H_{hiper}(B)$, en la que B es una lectura de un biomarcador en el conjunto de muestreo, $H_{hipo}(B)$ es el valor de riesgo instantáneo asociado con acontecimientos de hipoglucemia, $H_{hiper}(B)$ es el valor de riesgo instantáneo asociado con acontecimientos de hiperglucemia. En modos de realización específicos, $H_{hipo}(B)$ es $H_{hipo}(B) = 50 \left[1 - \frac{1}{1 + e^{-(B-55)/5}} \right] + 50e^{-\frac{1}{230^2} B^2}$, y $H_{hiper}(B) = e^{-\frac{1}{100} B}$. Estas son funciones de riesgo instantáneo ejemplares y se pueden ajustar para permitir que el médico seleccione el intervalo de lecturas de un biomarcador que dan como resultado un riesgo mínimo. Esto se hace ajustando el tratamiento del paciente para lograr el mínimo de la función de riesgo instantáneo.

Como se representa gráficamente en modos de realización ejemplares de las FIGS. 8A-8D, el valor de riesgo para el conjunto de muestreo se puede obtener 580 de la función de riesgo 570, que es el producto de la función de distribución de probabilidad y la función de riesgo instantáneo como se describe anteriormente. El valor de riesgo se obtiene a partir de la integral de la función de riesgo. Como se define en el presente documento, el riesgo para un paciente es la combinación del riesgo instantáneo asociado con una lectura de un biomarcador y la probabilidad de que el paciente tenga esa lectura del biomarcador.

De acuerdo con un modo de realización, el valor de riesgo J se obtiene mediante la siguiente ecuación $J = \int_{B=-\infty}^{\infty} p(B)H(B)dB$.

En referencia al modo de realización de la FIG. 5, la optimización de la valoración de insulina en un paciente está dirigida a minimizar el valor de riesgo J . De acuerdo con la presente invención, el valor de riesgo se puede minimizar ajustando el tratamiento del paciente diabético, en el que el tratamiento para minimizar el valor de riesgo se selecciona del grupo que consiste en ajustar la dosificación de insulina 630, ajustar las conductas del paciente diabético para reducir la variabilidad de biomarcadores, ajustar un nivel objetivo del biomarcador 640, o combinaciones de los mismos. El parámetro de dosificación de insulina puede comprender un parámetro de dosificación basal, un parámetro de insulina respecto a carbohidratos, un parámetro de sensibilidad a la insulina, un parámetro de aumento de comida, un parámetro de compensación de comida, un parámetro de insulina activa y combinaciones de los mismos. Si bien el objetivo de la minimización es un valor de riesgo de cero, minimizar el valor de riesgo a cero puede no ser alcanzable para todos los pacientes diabéticos; por tanto, el valor de riesgo, en algunos modos de realización, se puede considerar optimizado si se minimiza a dentro de una proximidad a cero tolerable. En un modo de realización, esta proximidad tolerable la puede establecer el profesional sanitario.

En referencia a la FIG. 5, si el valor de riesgo se minimiza a un nivel óptimo 590, a continuación, el usuario puede salir del procedimiento de prueba 600. Como se define en el presente documento, se considera que el valor de riesgo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo cuando la media del conjunto de muestreo está en o sustancialmente cerca del nivel objetivo ajustado del biomarcador o dentro del intervalo objetivo ajustado del biomarcador, y la varianza o ruido actual está dentro de un intervalo de ruido similar a la varianza usada para definir el nivel objetivo ajustado del biomarcador o el intervalo del biomarcador. Además de la minimización del riesgo por medio del ajuste de la dosificación de insulina y/o el nivel objetivo del biomarcador, los procedimientos de optimización de la presente invención también pueden considerar otros factores del paciente, tales como salud, dieta y ejercicio, para minimizar ese valor de riesgo. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente cerca" se refiere a un valor medio que se desvía del nivel objetivo en menos de un porcentaje especificado del valor objetivo (es decir, un 10 %), o menos de un valor fijo (es decir, 10 mg/dl). También como se usa en el presente documento, un "intervalo de ruido similar" se refiere a una varianza o ruido que se desvía de la varianza o ruido usado para definir el nivel objetivo del biomarcador o el intervalo objetivo de valores del biomarcador, que típicamente no requiere el ajuste del nivel objetivo del biomarcador durante la optimización de la insulina. Además, el intervalo de ruido se puede caracterizar como un "intervalo de ruido similar" porque la varianza es similar o igual al ruido calculado más recientemente. Por ejemplo, el intervalo de ruido similar puede igualar un porcentaje respecto a una cantidad previa de ruido calculada, por ejemplo, menos de un cambio de un 10 % o alguna otra cantidad de cambio fija. Si la varianza no está dentro del "intervalo de ruido similar", se debe determinar si la varianza está dentro de un intervalo o nivel de ruido aceptable. Además, como se usa en el presente documento, un "intervalo de ruido aceptable" se refiere a una varianza tolerable respecto a la media, que, en uno o más modos de realización, puede incluir una varianza respecto a la media de hasta aproximadamente un 20 %, o hasta aproximadamente un 10 %, hasta aproximadamente un 5 % de la media, o, incluso, una mayor varianza o desviación estándar respecto a la media. El intervalo de ruido aceptable y/o el intervalo de ruido similar se pueden estimar a partir de la desviación estándar o pueden ser un valor establecido por el profesional sanitario. Si el paciente diabético calcula una varianza que queda fuera del intervalo de ruido similar, pero está dentro del intervalo de ruido aceptable, a continuación, se debe ajustar el nivel objetivo del biomarcador. Si la varianza está fuera del nivel de ruido aceptable, el riesgo de un acontecimiento de hipoglucemia se incrementa y, en algunos modos de realización, se puede notificar a un profesional sanitario.

Esto se puede ver mejor en vista del modo de realización del gradiente de tratamiento de la FIG. 10. Como se muestra en la FIG. 10, la media calculada 1002 y la desviación estándar 1003 para el conjunto de muestreo actual se muestran en el punto 1001. El nivel objetivo del biomarcador para un nivel de varianza dado se localiza en la línea de riesgo mínimo 1007 y para el ruido específico definido por la desviación estándar 1003 se localiza en el punto 1004. La región "sustancialmente cercana" 1005 a la media y las regiones de "intervalo de ruido similar" 1006 rodean el objetivo 1004. Si la varianza se extiende más allá del intervalo de ruido similar, a continuación, se debe calcular un nuevo objetivo. El "intervalo de ruido similar" 1006 se puede actualizar después de que se obtenga cada conjunto de muestreo de datos del biomarcador. Tras la optimización, la región de riesgo globalmente óptima 1008 se obtiene cuando tanto la varianza 1003 como la media 1002 del conjunto de muestreo del biomarcador se optimizan con éxito dentro de la región "sustancialmente cercana" 1005 y las regiones de "intervalo de ruido similar" 1006 rodean el objetivo 1004 y la varianza 1003 está dentro de la región de "ruido aceptable" 1009.

Si el valor de riesgo no está dentro de los niveles óptimos, el riesgo se puede minimizar modificando el tratamiento del paciente diabético. Las instrucciones para modificar el tratamiento de un paciente las puede proporcionar un profesional sanitario o el propio sistema (es decir, el dispositivo electrónico, por ejemplo, un medidor de glucemia o un formulario de instrucciones en papel). Si la media no está sustancialmente cerca del nivel objetivo del biomarcador o dentro del intervalo de valores del biomarcador, pero la desviación estándar está dentro de un intervalo de ruido similar al objetivo, a continuación, el nivel de dosificación de insulina se debe ajustar para alcanzar el nivel objetivo del biomarcador 630. Si la media no está sustancialmente cerca del nivel objetivo del biomarcador y la desviación estándar no está dentro de un intervalo de ruido similar, a continuación, la dosificación de insulina se debe ajustar 630 y el nivel objetivo del biomarcador (o punto de referencia) se puede ajustar 640. Además de ajustar la dosificación de insulina y el nivel objetivo del biomarcador, también se contempla que se puedan usar cambios en el estilo de vida, tal como el ejercicio y la dieta, para minimizar el riesgo.

En los casos donde la media se desvía significativamente del objetivo y la desviación estándar está significativamente por encima del intervalo de ruido similar, a continuación, el profesional sanitario o el sistema pueden considerar ajustar la dosificación de insulina o el nivel o intervalo objetivo del biomarcador como se establece anteriormente. Además, los datos del conjunto de muestreo también pueden llevar al profesional sanitario a considerar un cambio de tratamiento, añadiendo dieta y ejercicio, y similares, o bien cambiando a diferentes tratamientos con insulina o diferentes vehículos de administración de insulina, por ejemplo, múltiples inyecciones diarias de insulina basal-bolo, o bombas de insulina. Los datos del conjunto de muestreo también pueden ayudar al profesional sanitario a identificar cambios potenciales en la vida de la persona diabética.

La minimización del valor de riesgo al nivel óptimo también puede requerir un nivel aceptable predeterminado de riesgo de hiperglucemia o hipoglucemia. Para los casos donde los valores de penalización por riesgo instantáneo elevan el valor de riesgo a un nivel no óptimo, se deben confirmar las una o más lecturas del biomarcador indicativas de dicho acontecimiento adverso. En ese momento, las siguientes etapas opcionales pueden ser salir del procedimiento de prueba y notificar a un profesional sanitario. De forma alternativa, se contempla que las siguientes etapas puedan ser ajustar la dosificación de insulina, el nivel objetivo o ambos para tratar de eliminar el riesgo de un acontecimiento adverso en un conjunto de muestreo posterior de datos de un biomarcador.

Además de la ilustración matemática cuantitativa de la minimización del riesgo proporcionada anteriormente, también es posible ilustrar la minimización del riesgo a través de una ilustración visual tal como una superficie de riesgo como se muestra en la FIG. 9. Cuando la función de riesgo instantáneo se calcula sobre un intervalo de distribuciones de probabilidad definidas por una media y una desviación estándar, se puede crear una superficie de riesgo como se representa en la FIG. 9. Se puede seleccionar un tratamiento para minimizar el riesgo o realizar un descenso en gradiente sobre la superficie de riesgo como se muestra en la FIG. 10. Como se muestra en las FIGS. 9 y 10, se coloca un intervalo de más o menos 10 mg/dl alrededor del mínimo y este intervalo define los criterios objetivo para la valoración. Otros procedimientos para establecer el intervalo objetivo incluyen el uso de $\pm 10\%$ de la BG óptima o como el intervalo dentro de una tolerancia especificada del valor de riesgo mínimo. En la práctica, las mediciones de BG en ayunas (lecturas de un biomarcador) de un paciente se usarían para determinar la localización actual del paciente en la superficie de riesgo. A medida que continúa el tratamiento del paciente, se podría trazar la evolución de la localización del paciente en la superficie de riesgo a lo largo del tiempo para hacer un seguimiento del cumplimiento por parte del paciente y su mejoría. Esto proporcionaría un procedimiento visual simple para evaluar rápidamente el progreso de un paciente.

Como se muestra anteriormente, la superficie de riesgo también se puede ver trazando la dirección del gradiente como se muestra en la FIG. 10. En general, la valoración afecta a las lecturas del biomarcador (glucemia media); por tanto, en regiones donde el gradiente es vertical, el mejor tratamiento sería ajustar además la dosificación de insulina. Cuando se optimiza la lectura del biomarcador, el gradiente apunta hacia la reducción de la variabilidad de la lectura del biomarcador, por lo que, a continuación, el médico puede cambiar las estrategias de tratamiento. Se puede evaluar al paciente continuamente para determinar su localización en la superficie de riesgo y, a continuación, determinar el mejor tratamiento o consejo para minimizar el riesgo hacia una localización más óptima. Este mismo procedimiento de optimización también se puede seguir con otros ajustes del tratamiento haciendo coincidir la dirección de descenso del gradiente con el efecto del ajuste del tratamiento.

Además de determinar que es necesario un ajuste al objetivo o dosificación de insulina, también es necesario determinar un tratamiento, rutina o pauta específica para minimizar el riesgo a niveles óptimos. La dosificación de insulina se puede ajustar de acuerdo con una pauta de ajuste de insulina. Como se usa en el presente documento, la "pauta de ajuste de insulina" se refiere al número de ajustes de la dosificación de la insulina necesarios para alcanzar un nivel objetivo de insulina y la cantidad de cada dosificación ajustada de insulina, en la que el nivel objetivo de insulina es la cantidad requerida para alcanzar el nivel objetivo del biomarcador. Se contemplan muchas pautas adecuadas para ajustar la dosificación de la insulina.

De acuerdo con la pauta de ajuste de insulina de la presente invención, en primer lugar, se debe calcular la dosificación máxima de insulina para alcanzar el nivel objetivo del biomarcador. La dosificación máxima de insulina para lograr el nivel objetivo deseado del biomarcador D_{objetivo} se calcula mediante la ecuación, en la que m es la tasa de cambio desde una primera media de lecturas del biomarcador B_{k-1} a una segunda media posterior de lecturas del biomarcador D_k en base al ajuste de insulina desde una primera dosificación D_{k-1} a una segunda dosificación posterior D_k como se define por la ecuación $\frac{1}{m} = \frac{B_k - B_{k-1}}{D_k - D_{k-1}}$, donde B_{objetivo} es el nivel objetivo del biomarcador y el subíndice k se refiere al $k^{\text{ésimo}}$ conjunto de muestreo consecutivo. Independientemente de los cálculos, la dosificación máxima de insulina para lograr el nivel objetivo deseado del biomarcador D_{objetivo} no puede exceder una dosificación máxima de insulina establecida por un profesional sanitario. Además, un profesional sanitario puede evaluar la dosificación máxima calculada para lograr un nivel objetivo del biomarcador D_{objetivo} en comparación con un D_{objetivo} calculado para un conjunto de muestreo previo.

A continuación, se debe determinar la agresividad de la pauta de ajuste de insulina. Como se define en el presente documento, una pauta agresiva de ajuste de insulina significa que la dosificación de insulina se ajustará a la dosificación máxima de insulina en el primer ajuste. Adicionalmente, otros modos de realización de la pauta de

ajuste de insulina pueden utilizar un enfoque de ajuste más gradual en el que la dosificación de insulina se ajusta al nivel máximo de forma incremental durante al menos dos ajustes de dosificación. La dosificación ajustada de insulina D_{k+1} después del ajuste mediante la pauta de ajuste de insulina se puede definir mediante la ecuación $D_{k+1} = D_k + \lambda \cdot m \cdot (B_{objetivo} - B_k)$ en la que λ es un parámetro de ajuste de la pauta que varía de 0 a 1 y corresponde a una agresividad de la pauta de ajuste de insulina. Para una pauta agresiva de ajuste de insulina, el valor de λ será igual a 1, de modo que la dosificación ajustada de insulina D_{k+1} sea la misma que la dosificación máxima de insulina. Para pautas de ajuste de insulina menos agresivas, el valor de λ será 0,5 o menos, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3, de modo que el ajuste de la dosificación se producirá gradualmente durante al menos dos ajustes de insulina.

Además de la pauta de ajuste de insulina, el nivel objetivo del biomarcador también se puede ajustar usando una pauta de ajuste del biomarcador. El nivel objetivo del biomarcador se establece en el nivel de biomarcador asociado con el riesgo mínimo para un nivel de ruido determinado. En un modo de realización, cuando los niveles de ruido son altos, el nivel medio objetivo de glucosa se incrementa para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Las FIGS. 11A y 11B, que son simulaciones gráficas de la minimización del riesgo de la presente invención, incluyen un nivel objetivo inicial del biomarcador (glucemia en ayunas) de 100 mg/dl, y una dosis inicial de 10 unidades de insulina (Lantus®) administrada durante los primeros siete días. Durante los primeros siete días de la prueba, la media (que se muestra con la línea de puntos) fue significativamente mayor que el objetivo y hubo una varianza significativa respecto a la media. Como resultado, se elevó el objetivo (véase el punto de referencia como se ilustra en la Fig. 11B) y la dosificación de insulina se elevó a 15 unidades. Desde el día 8-14, la dosificación de insulina se mantuvo en 15 unidades; sin embargo, la glucemia media todavía estaba por encima del punto de referencia y la varianza todavía era alta, pero disminuyó ligeramente. En consecuencia, se disminuyó el punto de referencia para reducir el biomarcador medio y se incrementó la dosificación de insulina a 25 unidades en total. Esta combinación de ajustes, que se mantuvo durante el resto de la simulación, proporcionó una media sustancialmente cercana al objetivo y una varianza dentro de intervalos de ruido similares.

En referencia a las simulaciones gráficas de las FIGS. 12A y 12B, en las que se estudiaron acontecimientos hipoglucémicos para diversos sujetos durante 100 días para 10 pacientes diferentes usando tres pautas de ajuste diferentes, tratamiento potente ($\lambda = 0,25$), tratamiento intermedio ($\lambda = 0,50$) y tratamiento agresivo ($\lambda = 1$), se muestra que una pauta de ajuste de insulina más gradual tiene menos riesgo de acontecimientos adversos que las pautas agresivas de ajuste de insulina que usan puntos de referencia del objetivo fijos (FIG. 12A) o puntos de referencia del objetivo personalizados (FIG. 12B). En consecuencia, una pauta de ajuste de insulina más gradual puede minimizar los acontecimientos hipoglucémicos en pacientes diabéticos. Además, como se muestra en la simulación, se descubrió que el riesgo de acontecimientos hipoglucémicos se minimiza significativamente, incluso con niveles de optimización más agresivos, cuando se usan objetivos personalizados ajustables en comparación con puntos de referencia fijos de objetivos de biomarcadores.

Habiendo descrito la invención en detalle y en referencia a modos de realización específicos de la misma, resultará evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas. Más específicamente, aunque algunos aspectos de la presente invención se identifican en el presente documento como preferentes o en particular ventajosos, se contempla que la presente invención no se limita necesariamente a estos aspectos preferentes de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (41) configurado para guiar a un paciente diabético (12) a través de un plan de pruebas que comprende:
- 5 un procesador (102) acoplado a una memoria (110, 112), en el que la memoria comprende procedimientos de recogida (70); y
- 10 programa informático que tiene instrucciones que, cuando las ejecuta el procesador, hacen que el procesador:
- 15 ordene al paciente diabético por medio de una interfaz de usuario (146) que recoja uno o más conjuntos de muestreo de datos de un biomarcador (530) de acuerdo con los procedimientos de recogida, en el que cada conjunto de muestreo comprende una o más instancias de muestreo registradas durante un periodo de recogida en una memoria, y cada instancia de muestreo comprende una o más lecturas del biomarcador; obteniendo los uno o más conjuntos de muestreo de datos del biomarcador y
- 20 calcule mediante el procesador u otro procesador una función de distribución de probabilidad, una función de riesgo instantáneo, una función de riesgo y un valor de riesgo para el conjunto de muestreo de datos del biomarcador en el que,
- 25 los datos del biomarcador (530) son datos de glucemia,
- la función de distribución de probabilidad se calcula para aproximar la distribución de probabilidad de los datos del biomarcador,
- 30 la función de riesgo instantáneo es una función que proporciona valores de riesgo instantáneo mayores para las lecturas del biomarcador en el conjunto de muestreo indicativos de un mayor riesgo de hiperglucemia o hipoglucemia y proporciona valores de riesgo instantáneo de o cerca de cero en un nivel objetivo del biomarcador,
- 35 la función de riesgo es el producto de la función de distribución de probabilidad y la función de riesgo instantáneo, y
- el valor del riesgo se calcula mediante la integral de la función de riesgo;
- 40 ordene al paciente diabético por medio de la interfaz de usuario o de otra interfaz de usuario que minimice el valor de riesgo ajustando el tratamiento del paciente, o
- 45 salga del plan de pruebas si el valor de riesgo para al menos un conjunto de muestreo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo en el que
- 50 el tratamiento del paciente diabético para minimizar el valor de riesgo se selecciona del grupo que consiste en ajustar la dosificación de insulina, ajustar las conductas del paciente diabético para reducir la variabilidad de biomarcadores, ajustar el nivel objetivo del biomarcador, o combinaciones de los mismos, en el que
- 55 el valor de riesgo se considera minimizado a un nivel de riesgo óptimo cuando una media del conjunto de muestreo está en o sustancialmente cerca de un nivel objetivo ajustado del biomarcador (1004), en el que el nivel objetivo ajustado del biomarcador (1004) para un nivel dado de la varianza (1003) está localizado en una línea de riesgo mínimo (1007) dentro de una superficie de riesgo creada calculando la función de riesgo instantáneo sobre un intervalo de distribuciones de probabilidad definidas por el valor medio de glucemia y la desviación estándar, y la varianza o ruido actual del conjunto de muestreo está dentro de un intervalo de ruido similar a la varianza usada para definir el nivel objetivo ajustado del biomarcador.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que un dispositivo de recogida del sistema de recogida es un monitor continuo de glucosa (28) para obtener información de glucosa con resolución temporal que se proporciona como
- 60 datos de un biomarcador al procesador.
3. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo de tratamiento configurado para administrar insulina a un paciente diabético.
- 65 4. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medidor configurado para medir uno o más biomarcadores seleccionados.
5. Un procedimiento para guiar a un paciente diabético (12) a través de un plan de pruebas dirigido a optimizar una dosificación de administración de insulina, utilizando el procedimiento un sistema de procesamiento de datos y comprendiendo:

- ordenar al paciente diabético por medio de una unidad de interfaz de usuario que recoja uno o más conjuntos de muestreo de datos de un biomarcador (530), en el que cada conjunto de muestreo comprende una o más instancias de muestreo registradas durante un periodo de recogida, en una memoria (110, 112), cada instancia de muestreo comprende una o más lecturas del biomarcador;
- 5 recoger al menos el conjunto de muestreo de datos del biomarcador,
- obtener el uno o más conjuntos de muestreo de datos del biomarcador,
- 10 calcular mediante un procesador (102) una función de distribución de probabilidad, una función de riesgo instantáneo, una función de riesgo y un valor de riesgo para el conjunto de muestreo de datos del biomarcador en el que,
- 15 los datos del biomarcador (530) son datos de glucemia,
- la función de distribución de probabilidad se calcula para aproximar la distribución de probabilidad de los datos del biomarcador,
- 20 la función de riesgo instantáneo es una función que proporciona valores de riesgo instantáneo mayores para las lecturas del biomarcador en el conjunto de muestreo indicativos de un mayor riesgo de hiperglucemia o hipoglucemia y proporciona valores de riesgo instantáneo de o cerca de cero en un nivel objetivo del biomarcador,
- la función de riesgo es el producto de la función de distribución de probabilidad y la función de riesgo instantáneo,
- 25 y
- el valor del riesgo se calcula mediante la integral de la función de riesgo;
- ordenar al paciente por medio de la interfaz de usuario u otra interfaz de usuario que minimice el valor de riesgo ajustando el tratamiento del paciente, o que salga del plan de pruebas si el valor de riesgo para al menos un conjunto de muestreo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo en el que
- 30 el tratamiento del paciente diabético para minimizar el valor de riesgo se selecciona del grupo que consiste en ajustar la dosificación de insulina, ajustar las conductas del paciente diabético para reducir la variabilidad de biomarcadores, ajustar el nivel objetivo del biomarcador, o combinaciones de los mismos, en el que
- 35 el valor de riesgo se considera minimizado a un nivel de riesgo óptimo cuando una media del conjunto de muestreo está en o sustancialmente cerca del nivel objetivo ajustado del biomarcador (1004), en el que el nivel objetivo ajustado del biomarcador (1004) para un nivel dado de la varianza (1003) está localizado en una línea de riesgo mínimo (1007) dentro de una superficie de riesgo creada calculando la función de riesgo instantáneo sobre un intervalo de distribuciones de probabilidad definidas por el valor medio de glucemia y la desviación estándar, y la varianza o ruido actual del conjunto de muestreo está dentro de un intervalo de ruido similar a la varianza usada para definir el nivel objetivo ajustado del biomarcador.
- 40
6. Un procedimiento de prueba para optimizar un tratamiento para un paciente diabético (12) que comprende:
- 45 recoger al menos un conjunto de muestreo de datos de un biomarcador (530), en el que cada conjunto de muestreo comprende una o más instancias de muestreo registradas durante un periodo de recogida y cada instancia de muestreo comprende una o más lecturas de un biomarcador;
- 50 calcular una función de distribución de probabilidad, una función de riesgo instantáneo, una función de riesgo y un valor de riesgo para el conjunto de muestreo de datos del biomarcador en el que,
- los datos del biomarcador (530) son datos de glucemia,
- 55 la función de distribución de probabilidad se calcula para aproximar la distribución de probabilidad de los datos del biomarcador,
- la función de riesgo instantáneo es una función que proporciona valores de riesgo instantáneo mayores para las lecturas del biomarcador en el conjunto de muestreo indicativos de un mayor riesgo de hiperglucemia o hipoglucemia y proporciona valores de riesgo instantáneo de o cerca de cero en un nivel objetivo del biomarcador,
- 60 la función de riesgo es el producto de la función de distribución de probabilidad y la función de riesgo instantáneo,
- y
- 65 el valor del riesgo se calcula mediante la integral de la función de riesgo;
- minimizar el valor del riesgo proporcionando instrucciones al paciente por medio de la interfaz de usuario u otra

interfaz de usuario para ajustar el tratamiento del paciente diabético; y

salir del procedimiento de prueba cuando el valor de riesgo para al menos un conjunto de muestreo se minimiza a un nivel de riesgo óptimo, en el que

5

el valor de riesgo se considera minimizado a un nivel de riesgo óptimo cuando una media del conjunto de muestreo está en o sustancialmente cerca de un nivel objetivo ajustado del biomarcador (1004), en el que el nivel objetivo ajustado del biomarcador (1004) para un nivel dado de la varianza (1003) está localizado en una línea de riesgo mínimo (1007) dentro de una superficie de riesgo creada calculando la función de riesgo instantáneo sobre un intervalo de distribuciones de probabilidad definidas por el valor medio de glucemia y la desviación estándar, y la varianza o ruido actual del conjunto de muestreo está dentro de un intervalo de ruido similar a la varianza usada para definir el nivel objetivo ajustado del biomarcador, en el que

10

el tratamiento del paciente diabético para minimizar el valor de riesgo se selecciona del grupo de ajustar un parámetro de dosificación de insulina, ajustar las conductas del paciente diabético para reducir la variabilidad de biomarcadores, ajustar un nivel objetivo del biomarcador, o combinaciones de los mismos.

15

7. El procedimiento de prueba de la reivindicación 6, en el que un médico puede establecer el nivel de riesgo óptimo.

20

8. El procedimiento de prueba de la reivindicación 6, en el que cada instancia de muestreo comprende la lectura del biomarcador y otros datos contextuales asociados con la lectura del biomarcador, en el que los datos contextuales se seleccionan del grupo que consiste en la hora de recogida, la fecha de recogida, la hora en que se consumió la última la comida, el estrés, el ejercicio, el nivel de energía, la hora y la dosis de los medicamentos, incluyendo la insulina, la cantidad recomendada de insulina y combinaciones de los mismos.

25

9. El procedimiento de prueba de la reivindicación 6, en el que la lectura del biomarcador incluye información relativa a un tipo de biomarcador seleccionado de glucosa, triglicéridos, lípidos de baja densidad y lípidos de alta densidad.

30

10. El procedimiento de prueba de la reivindicación 6, en el que la función de probabilidad se calcula a partir de la media y la desviación estándar del conjunto de muestreo o de un estimador de densidad del núcleo.

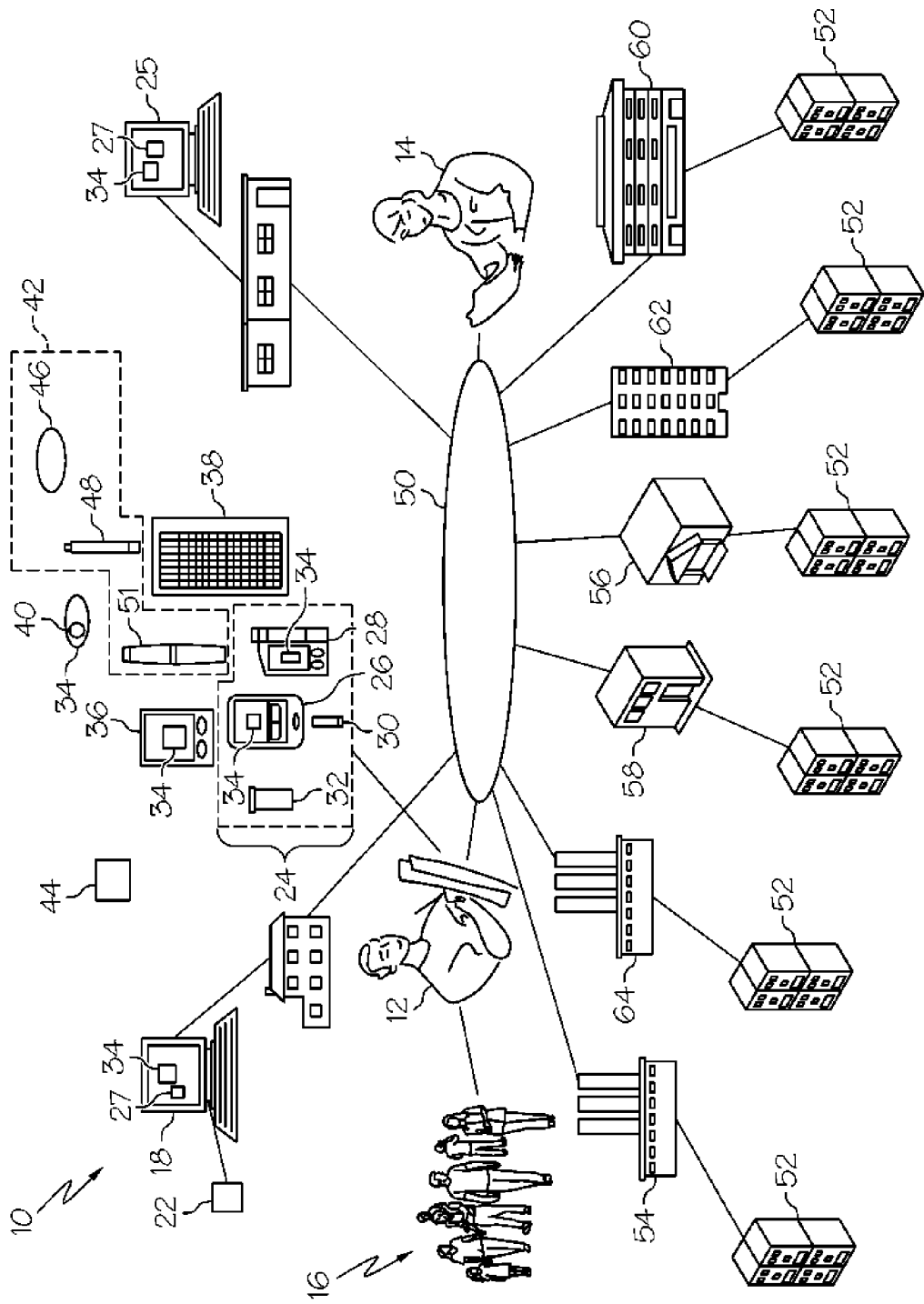


FIG. 1

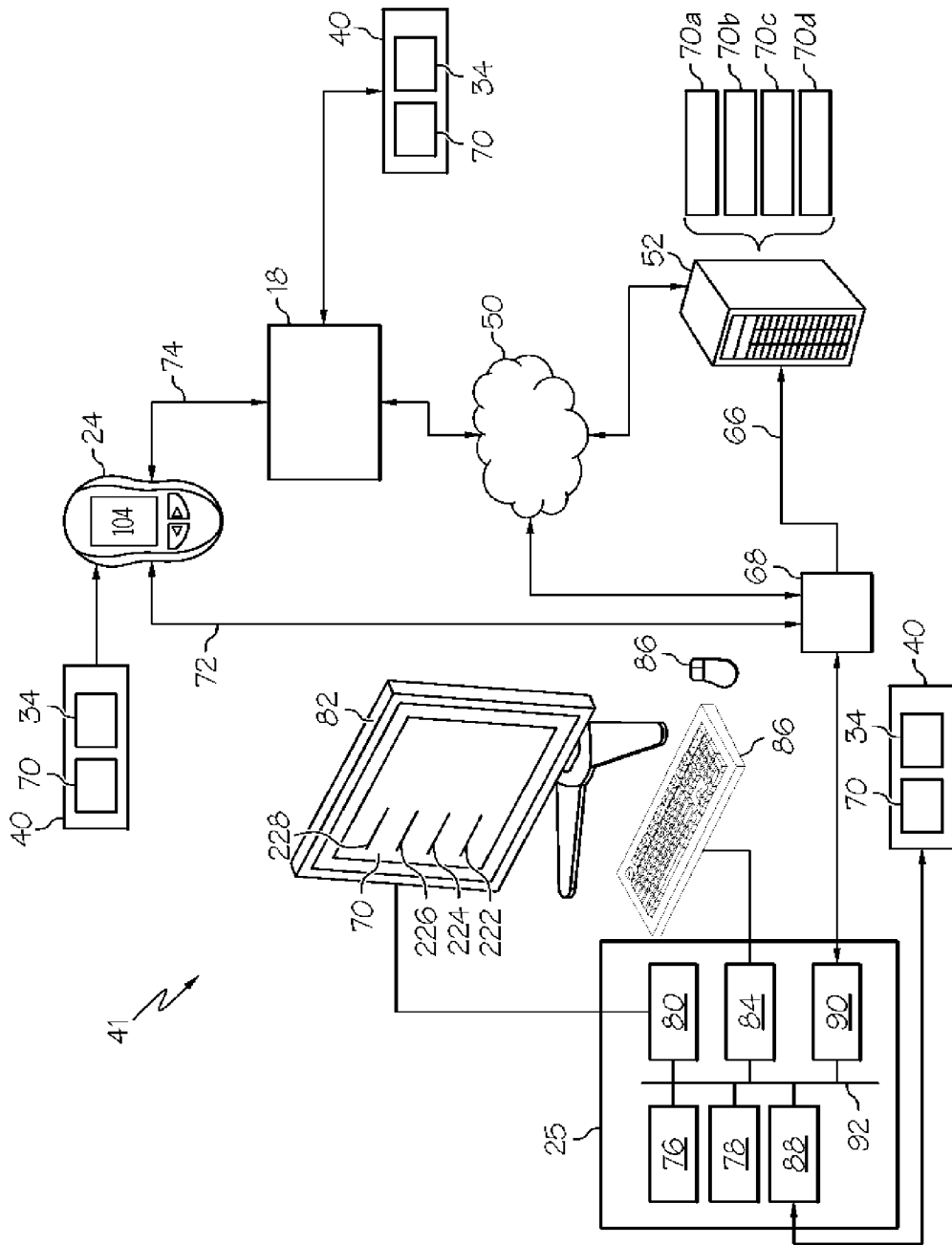


FIG. 2

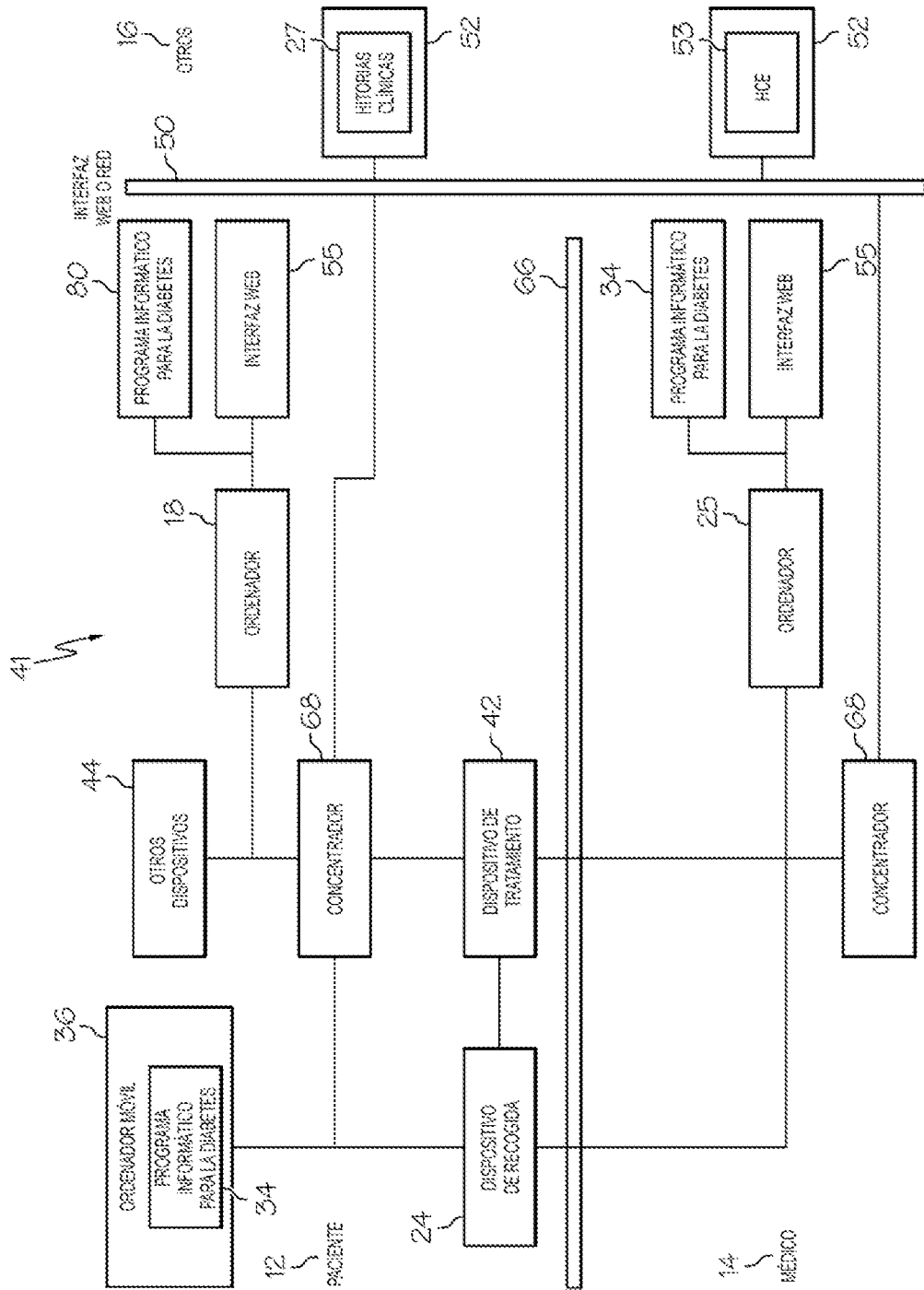


FIG. 2A

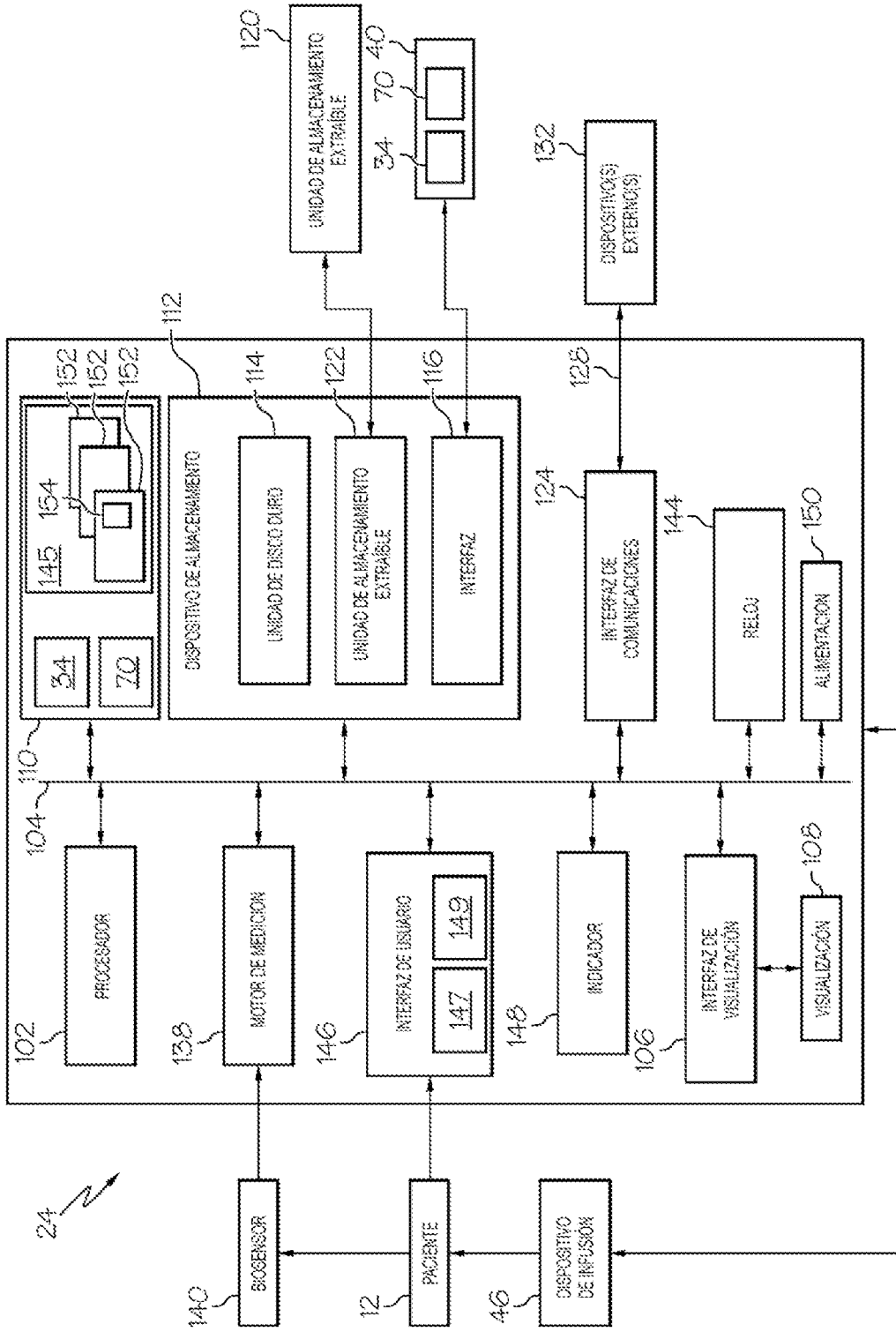


FIG. 3

145					
163					
237a	240a	256a	23/12/2009 8:00	1	
237b	240b	256b	23/12/2009 9:00	2	5,1
237c	240c	256c	23/12/2009 9:30	3	5,1
237d	240d	256d	23/12/2009 10:00	<null>	
...	
237n	240n	256n	dd/mm/aaaa hh:mm	n	
152				167	
170					
156					

FIG. 4

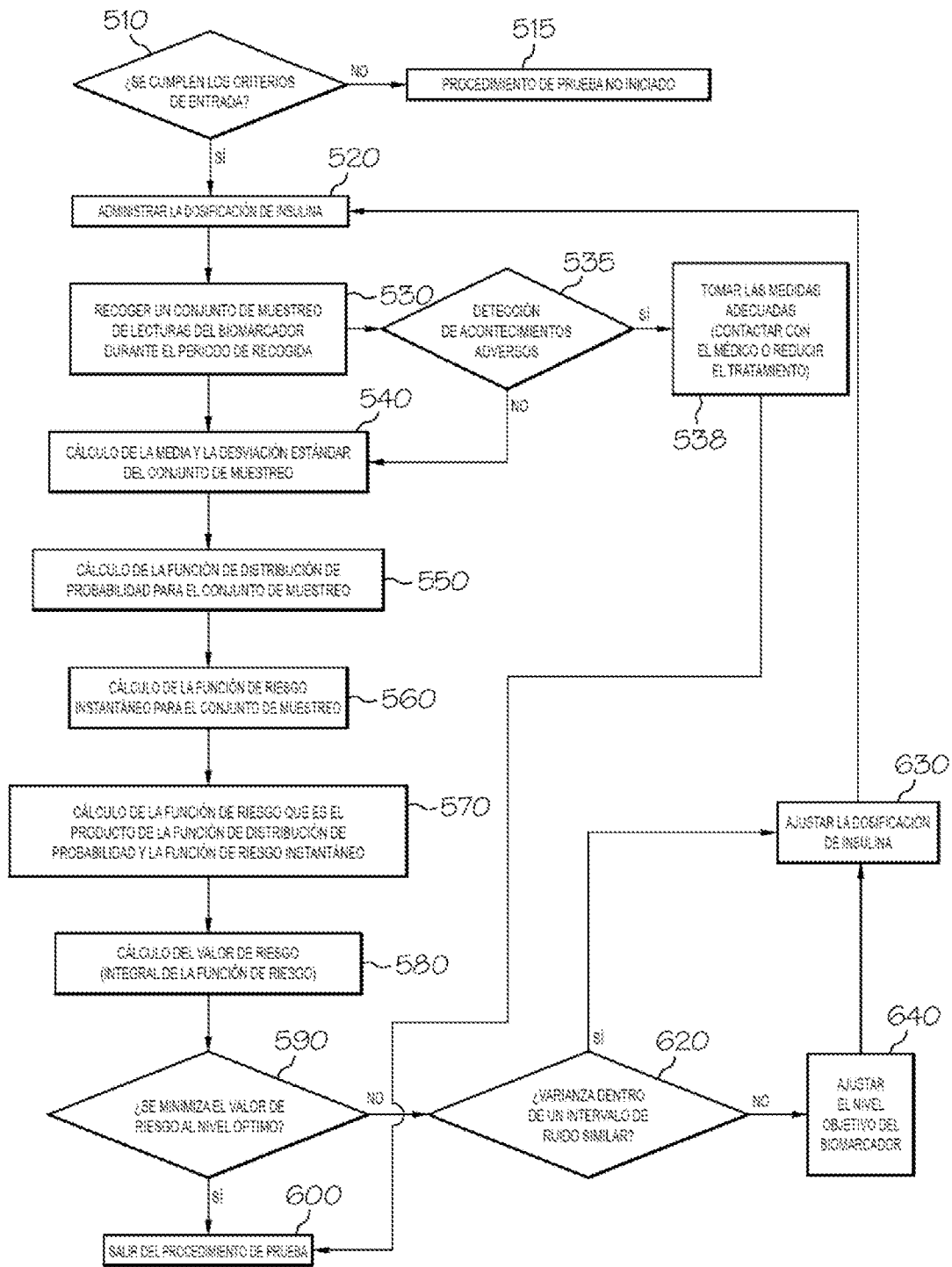


FIG. 5

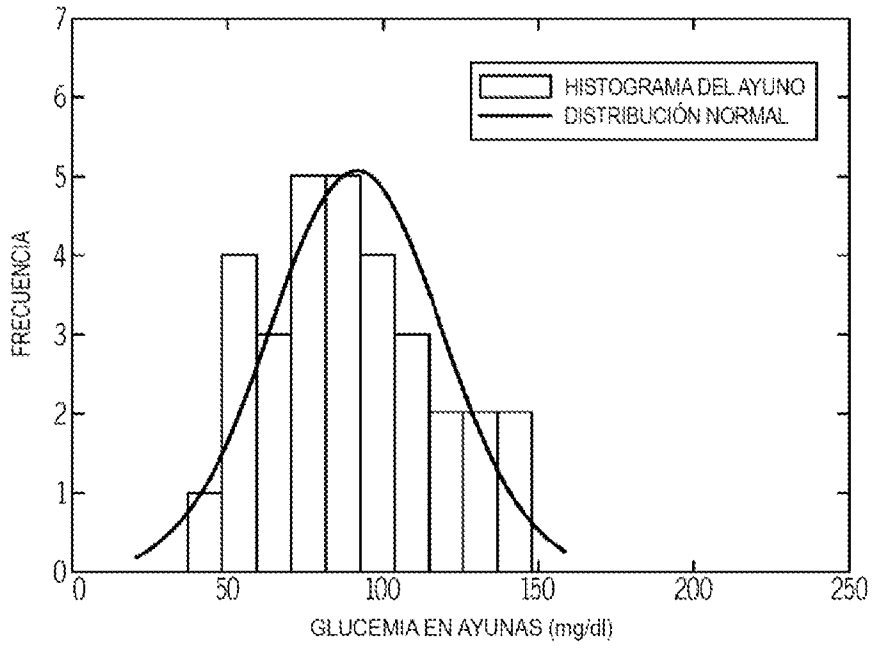


FIG. 6

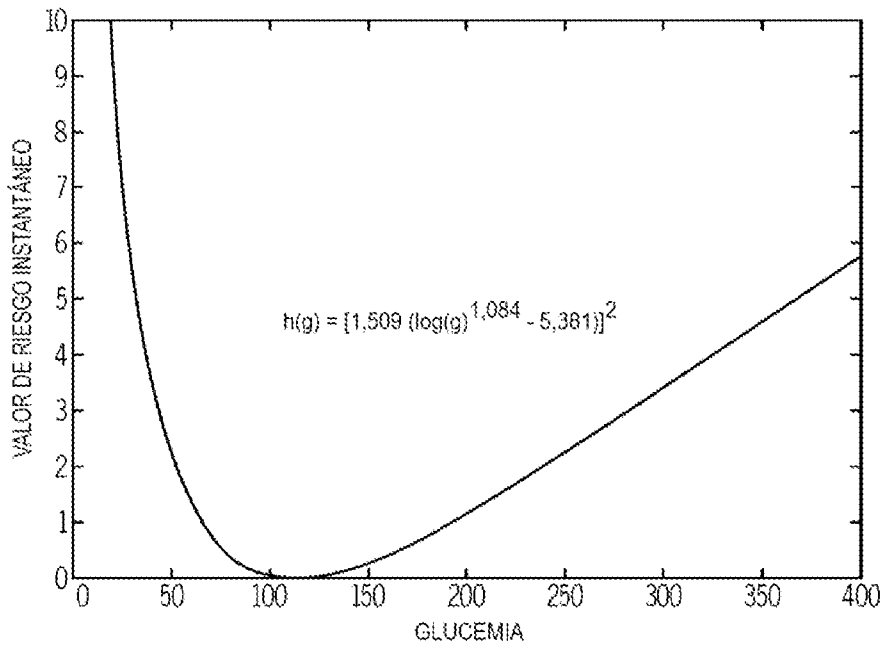


FIG. 7

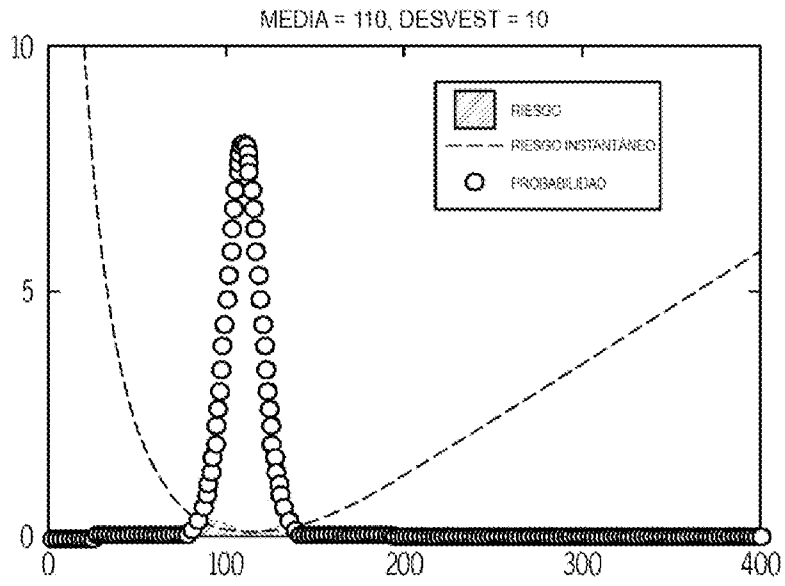


FIG. 8A

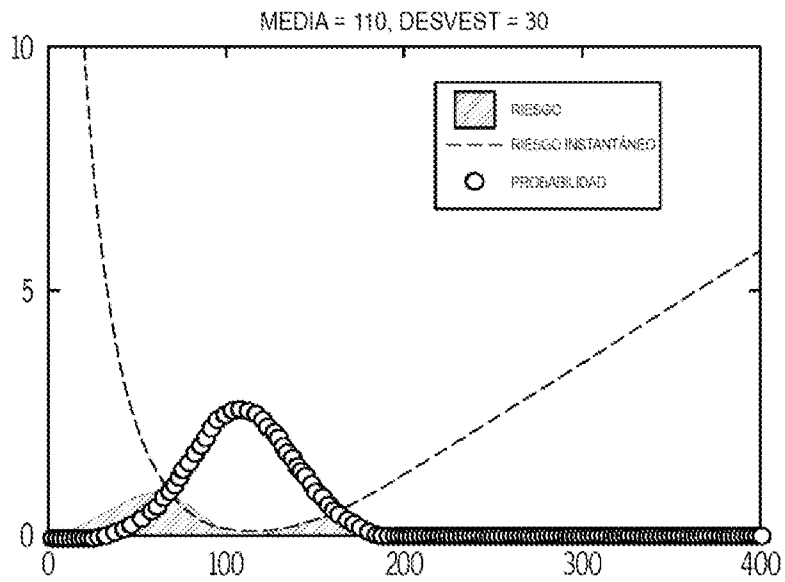


FIG. 8B

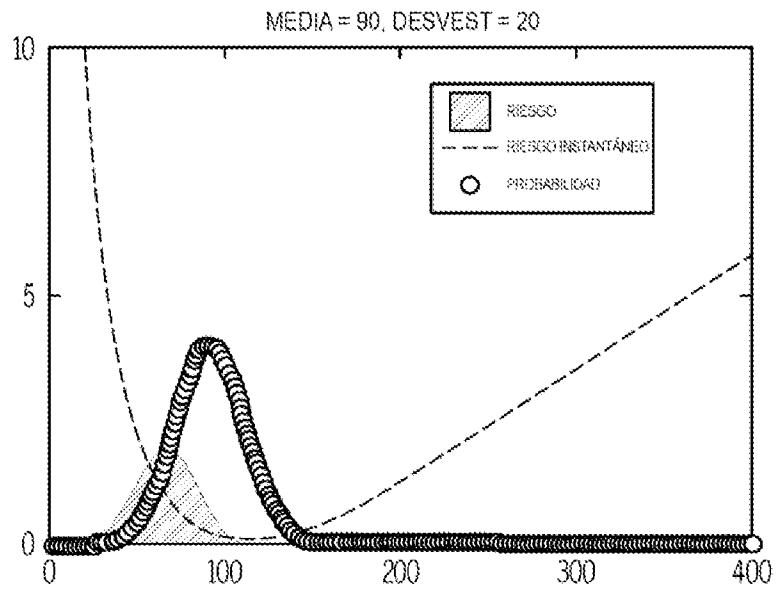


FIG. 8C

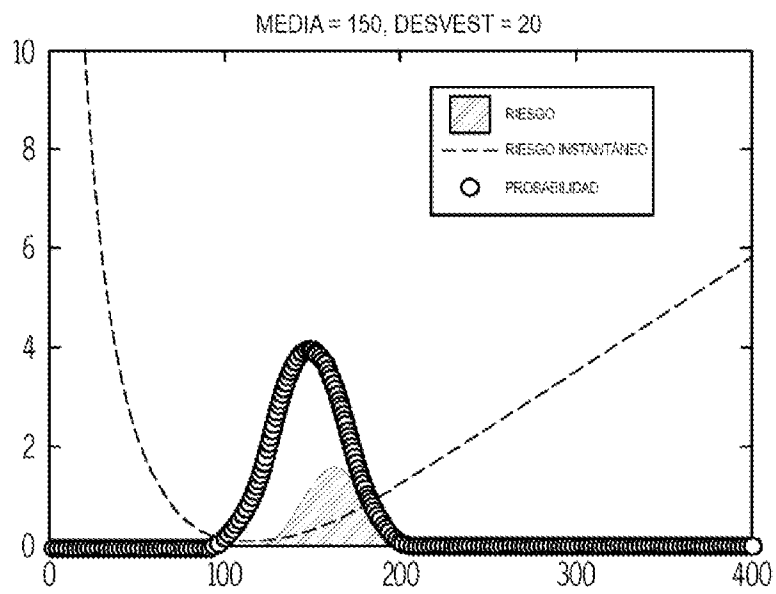


FIG. 8D

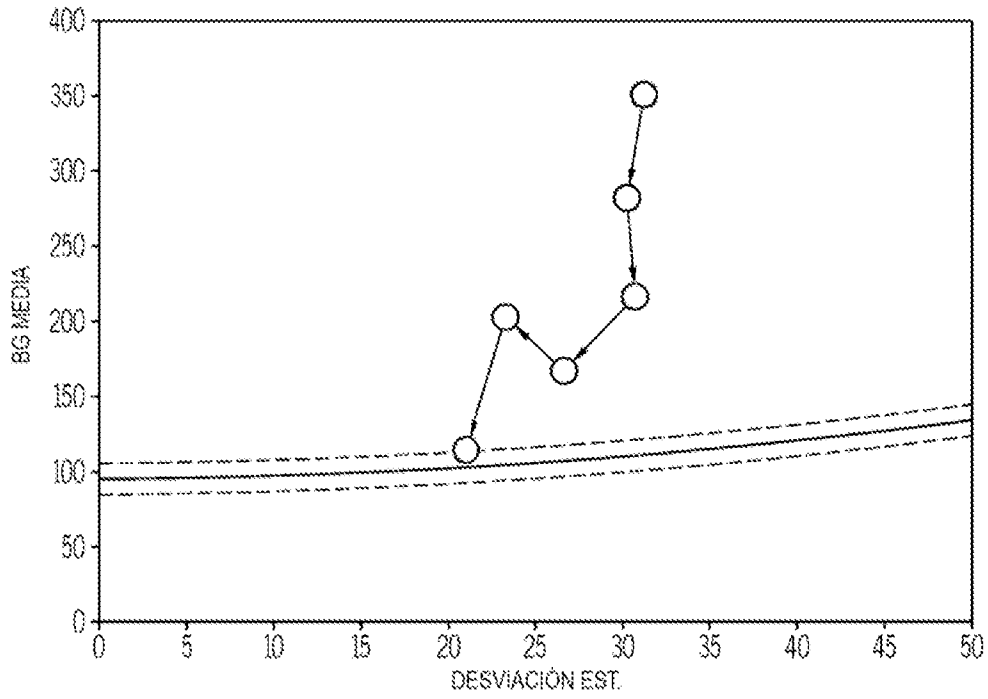


FIG. 9

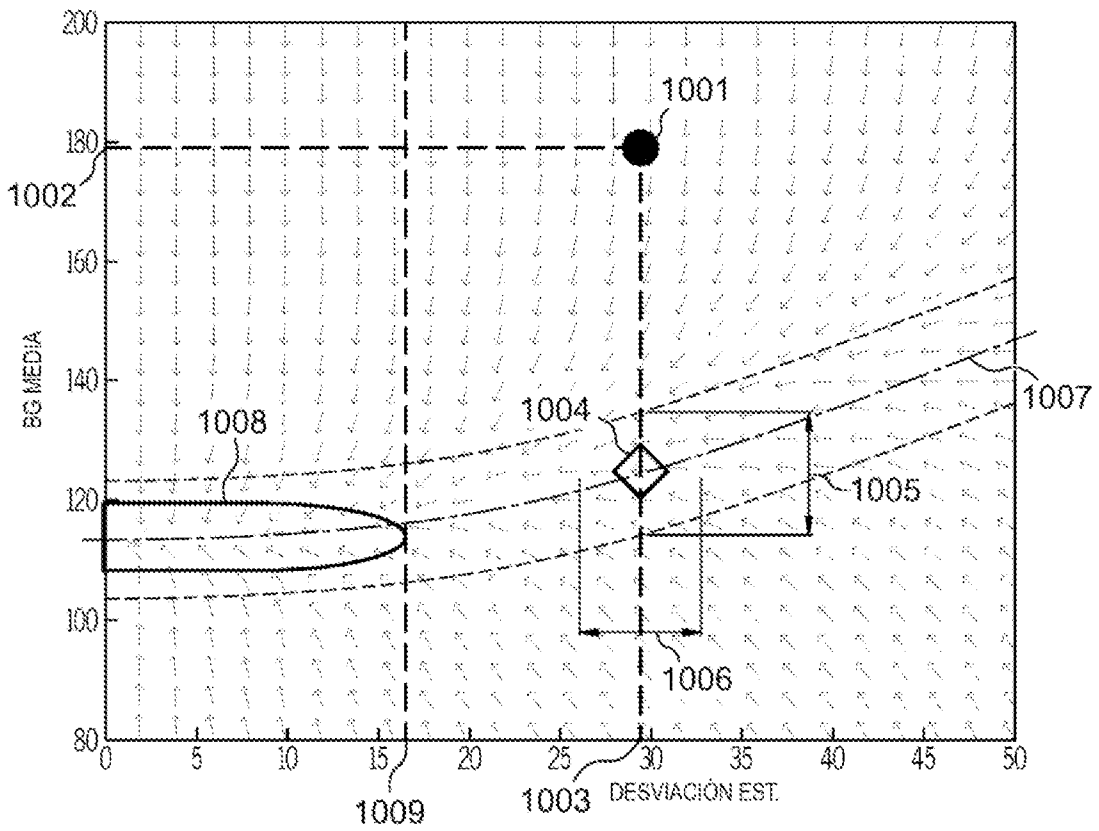


FIG. 10

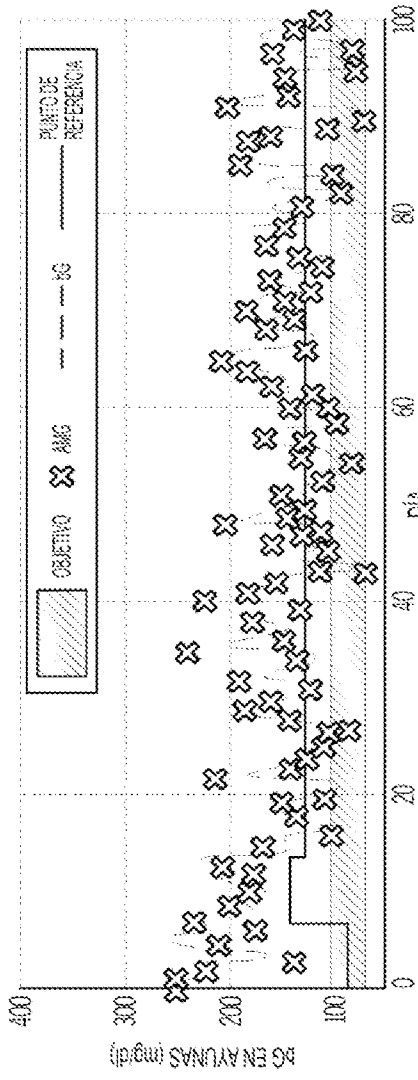


FIG. 11A

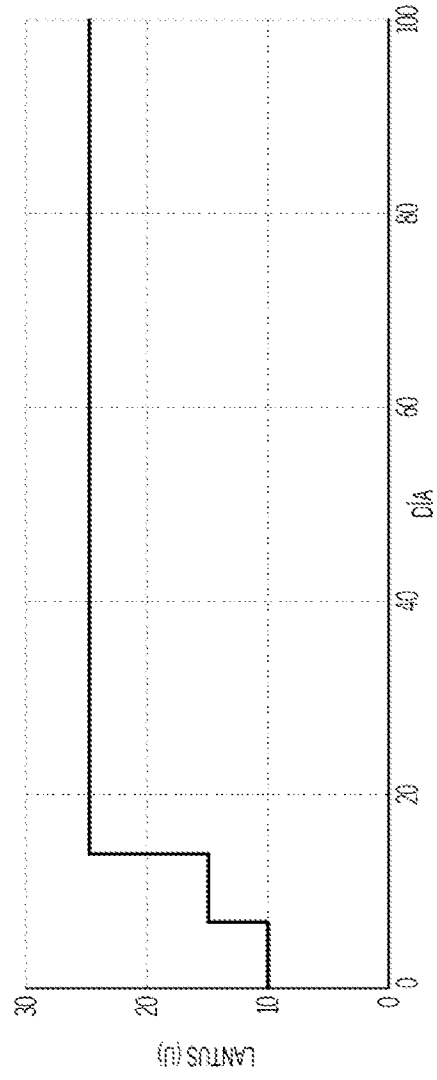


FIG. 11B

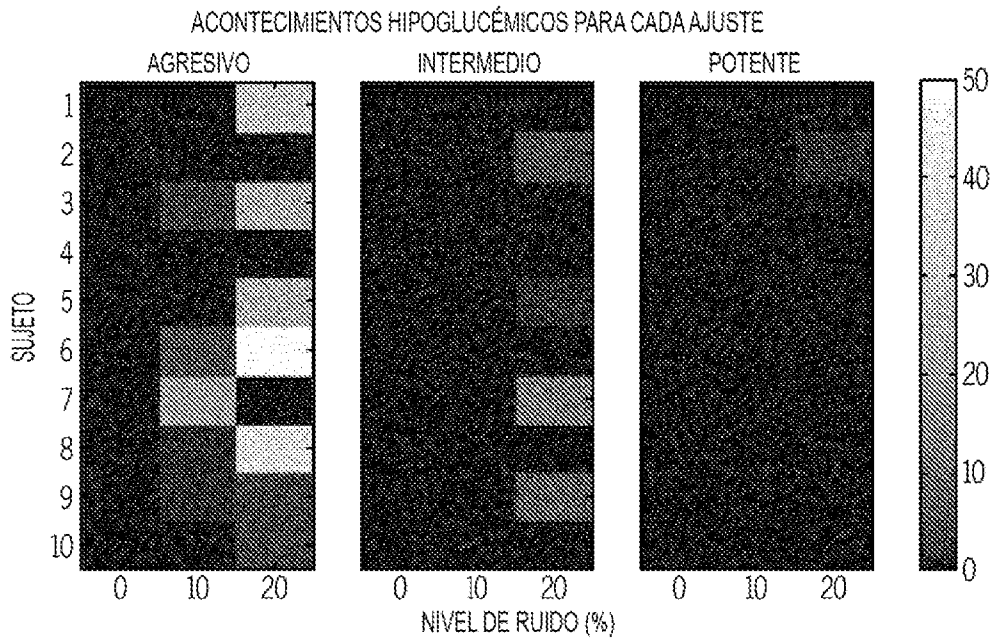


FIG. 12A

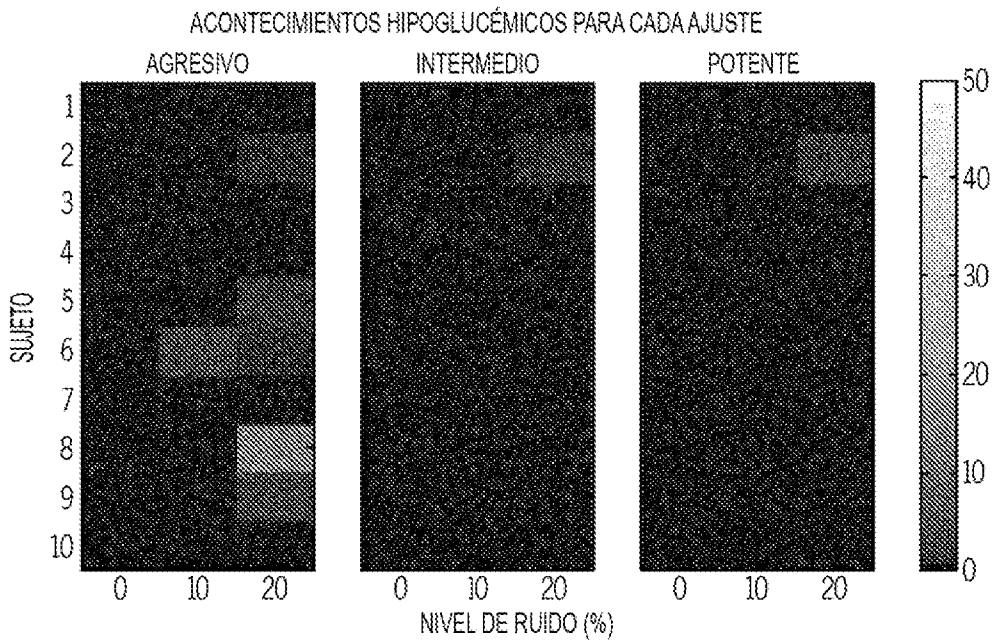


FIG. 12B