

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 871 089**

(51) Int. Cl.:
G16H 50/20
(2008.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2015 PCT/US2015/031408**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15176062**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2015 E 15793415 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 3143494**

(54) Título: **Sistemas y métodos de gestión del tratamiento de la enfermedad de Cushing mediante el seguimiento de síntomas**

(30) Prioridad:

16.05.2014 US 201461994815 P

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

28.10.2021

(73) Titular/es:

**CORCEPT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
149 Commonwealth Avenue
Menlo Park, CA 94025, US**

(72) Inventor/es:

**LO, STEVEN;
PENAKE, DAVID;
LYONS, JOHN y
SAGINIAN, LISA**

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 871 089 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 y métodos de gestión del tratamiento de la enfermedad de Cushing mediante el seguimiento de síntomas

5 Antecedentes de la invención

La presente invención generalmente se refiere a la gestión de afecciones crónicas, en particular afecciones crónicas que se tratan utilizando la administración de compuestos farmacéuticos u otros compuestos terapéuticos.

- 10 Si bien los tratamientos médicos que utilizan la administración de productos farmacéuticos o terapéuticos están generalizados, la eficacia de un tratamiento dado puede variar ampliamente de un paciente a otro, particularmente cuando se administra durante un largo período de tiempo para el tratamiento de una afección crónica. Incluso cuando la eficacia de un tratamiento dado tiene un alto grado de previsibilidad en la mayoría de los pacientes, el éxito del tratamiento aún puede variar considerablemente en función del cumplimiento por parte del paciente del tratamiento prescrito, así como de la capacidad del médico para prescribir una pauta de tratamiento apropiada para un paciente determinado. Además, determinadas afecciones crónicas pueden variar en intensidad a lo largo el tiempo y los pacientes pueden experimentar recaídas ocasionales o un aumento de los síntomas que requieren cambios en el tratamiento. Con frecuencia, puede ser difícil reconocer estos períodos de recaída o aumento de los síntomas antes de que sus efectos se manifiesten por completo y provoquen una escalada de los síntomas o períodos prolongados de recaída innecesariamente. Estas dificultades pueden volverse incluso más problemáticas cuando el efecto de un tratamiento y los productos farmacéuticos o terapéuticos asociados son menos predecibles o varían considerablemente entre pacientes.

- 25 Dadas las complejidades y desafíos que plantean los tratamientos convencionales que utilizan la administración de productos farmacéuticos, existe una necesidad de mejorar la gestión del tratamiento de afecciones crónicas. Existe además una necesidad de proporcionar un medio para prevenir la recaída de la afección crónica.

- 30 Boehringer et al (2011) American Journal of Medical Genetics, 155, 2161-2169 divulga la detección automática del síndrome en un conjunto de fotografías faciales clínicas. Boehringer et al no divulga la recopilación de múltiples imágenes faciales a lo largo del tiempo para monitorizar los cambios en un paciente con síndrome de Cushing y modificar la dosis de mifepristona del paciente.

Breve sumario de la invención

- 35 La presente invención proporciona un programa informático para determinar un curso de tratamiento de una enfermedad o trastorno crónicos que presentan un síntoma visible externamente en un paciente, cuya enfermedad o trastorno crónicos es el síndrome de Cushing en donde el programa informático, cuando se ejecuta en un ordenador, está configurado para hacer que el ordenador ejecute las etapas de: recibir a lo largo del tiempo múltiples imágenes faciales de un paciente diagnosticado con síndrome de Cushing en un sistema de información de seguimiento de síntomas a partir de una entrada del paciente; realizar un reconocimiento o una secuencia de análisis faciales para determinar las dimensiones faciales correspondientes en cada una de las múltiples imágenes faciales para determinar los cambios en las dimensiones faciales entre imágenes, en donde la dimensión facial comprende el ancho facial; comparar las múltiples imágenes faciales del paciente para determinar un aumento en el ancho facial; enviar un informe o alerta a un profesional médico que administra el tratamiento al paciente y/o al paciente con respecto al cambio determinado en las dimensiones faciales, en donde un aumento en el ancho facial es indicativo de una recaída o un aumento de los síntomas. La presente invención también proporciona un sistema para determinar un curso de tratamiento de una enfermedad o trastorno crónicos que presenta un síntoma visible externamente en un paciente, cuya enfermedad o trastorno crónicos es el síndrome de Cushing, comprendiendo el sistema: uno o más dispositivos de captura de imágenes adaptados para capturar una pluralidad de imágenes faciales del paciente de manera secuencial durante un período de monitorización; un servidor configurado para recibir y almacenar la pluralidad de imágenes faciales del paciente en un sistema de información; un procesador configurado para: realizar un reconocimiento o una secuencia de análisis faciales para determinar las dimensiones faciales correspondientes en cada una de las múltiples imágenes faciales para la determinación de cambios en las dimensiones faciales entre imágenes de la pluralidad de imágenes faciales, en donde la dimensión facial comprende el ancho facial; comparar la pluralidad de imágenes faciales del paciente para determinar un aumento en el ancho facial; y enviar un informe o alerta a un profesional médico que administra el tratamiento al paciente y/o al paciente con respecto al cambio determinado en las dimensiones faciales, en donde un aumento en el ancho facial es indicativo de una recaída o un aumento de los síntomas.

60 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una descripción general del sistema gráfico de un ejemplo de realización de la invención.

- 65 Las figuras 2A-2C ilustran capturas de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para la gestión de un afección crónica relacionada con el establecimiento de un perfil de paciente.

Las figuras 3A-3C ilustran capturas de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para el gestión de una afección crónica relacionada con el panel de control del paciente, información de perfil e imagen facial.

- 5 La figura 4 ilustra capturas de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para la gestión de una afección crónica relacionada con la selección y entrada de síntomas por parte del paciente.
- 10 Las figuras 5A-5B ilustran capturas de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para la gestión de una afección crónica relacionada con informes o alertas con respecto a los síntomas sometidos a seguimiento.
- 15 Las figuras 6A-6C ilustran una captura de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para la gestión de una afección crónica relacionada con el seguimiento de los síntomas del paciente a lo largo del tiempo y el establecimiento de un valor inicial y un objetivo para evaluar el progreso.
- 20 Las figuras 7A-7D ilustran capturas de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para la gestión de una afección crónica relacionada con la entrada de datos del paciente para informar adicionalmente sobre el seguimiento y la evaluación de los síntomas.
- 25 La figura 8 ilustra una captura de pantalla de un informe de análisis estadístico generado por un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo para su uso en la gestión de varios aspectos de los tratamientos para afecciones crónicas.
- 30 Las figuras 9A-9K ilustran capturas de pantalla de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo que se muestra en el teléfono inteligente de un paciente para permitir la entrada y la monitorización de datos en el sistema.
- 35 La figura 10 ilustra un informe de ejemplo generado por el sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo en un panel de control de médico que muestra múltiples síntomas a lo largo del tiempo para facilitar la monitorización y la evaluación de la afección y el tratamiento asociado.
- 40 La figura 11 ilustra un informe de ejemplo generado por el sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo en un panel de control de médico que muestra imágenes faciales a lo largo del tiempo para facilitar la monitorización y la evaluación de los síntomas de apariencia facial asociados con la afección.
- 45 La figura 12 ilustra un ejemplo de un análisis automatizado de los sistemas faciales para determinar cambios en las dimensiones o forma faciales a lo largo del tiempo para facilitar la monitorización y la evaluación de los síntomas de apariencia facial asociados con la afección.
- 50 La figura 13 ilustra un método de ejemplo que usa un sistema de seguimiento de síntomas de acuerdo con realizaciones de la invención.
- 55 La figura 14 ilustra un método de ejemplo que usa un sistema de seguimiento de síntomas de acuerdo con realizaciones de la invención.
- 60 La figura 15 ilustra un método de ejemplo que usa un sistema de seguimiento de síntomas de acuerdo con realizaciones de la invención.
- 65 La figura 16 ilustra un método de ejemplo que usa un sistema de seguimiento de síntomas de acuerdo con realizaciones de la invención.

55 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona en general un sistema para su uso en la gestión de una afección crónica (síndrome de Cushing). El sistema proporciona un sistema de gestión de información de seguimiento de síntomas (por ejemplo, base de datos y similares) en el que los atributos relacionados con un paciente y los síntomas del paciente se reciben y se someten a seguimiento a lo largo del tiempo para facilitar la monitorización de la afección y una pauta de tratamiento asociada. Dicha información se puede enviar periódicamente o sobre uno o más síntomas que exceden un intervalo o valor predeterminado para alertar al paciente o al profesional médico de un cambio en los síntomas o la afección en un paciente particular que puede necesitar una acción adicional. Dicha acción puede incluir asesoramiento, visitas de seguimiento, pruebas fisiológicas adicionales y/o modificaciones de la pauta de tratamiento. En determinados aspectos, dicha información puede recopilarse de varios pacientes y analizarse, tal como en un análisis estadístico, para alertar a las profesiones médicas o al productor de fármacos sobre las tendencias, correlaciones o

- interacciones entre determinados factores del paciente, síntomas y pautas de tratamiento, que puede informar y mejorar las pautas de tratamiento prescritas. En otro aspecto, los métodos pueden incluir además el seguimiento de uno o más factores asociados con la afección crónica que se monitorizan independientemente de o en combinación con el seguimiento de los síntomas asociados. Dichos factores pueden incluir el seguimiento de varios compuestos dentro de la sangre del paciente, incluyendo, pero sin limitación, glucosa, niveles hormonales, niveles de fármacos en sangre y similares. El seguimiento de uno o más factores adicionales en combinación con uno o más síntomas puede ser más ventajoso al permitir la determinación de una correlación entre los síntomas y la afección crónica y/o uno o más factores, o puede usarse para proporcionar verificación de un cambio probable en la afección crónica indicado por los cambios sometidos a seguimiento en los síntomas del paciente. En algunas realizaciones, cualquier información introducida por el paciente es accesible para el paciente para facilitar el seguimiento de la afección por parte del paciente; la totalidad o parte de la información es accesible para un profesional médico que trata al paciente; y la totalidad o parte de la información es accesible para un productor de fármacos. Al menos parte de la información introducida por el paciente puede permanecer confidencial para el paciente o para el paciente y el médico. En algunos aspectos, la información introducida por varios pacientes se analiza y se envía a un productor de fármacos para proporcionar información estadística sobre la afección, síntomas y tratamiento basándose en uno o más atributos del paciente (por ejemplo, edad, sexo, peso, localización, médico responsable, duración del tratamiento) o basándose en uno o más atributos de la pauta de tratamiento prescrita.
- Como se cita en el presente documento, el término "síntoma" comprende cualquier característica o signo objetivo o subjetivo que resulte o tenga algún interés potencial con respecto a la afección o enfermedad crónica que se está tratando o la gestión de la misma. Aunque normalmente, el término "signo" se refiere a los resultados de las pruebas (p. ej., recuento de células sanguíneas) o características observadas por otras personas además del paciente, en el contexto de esta divulgación, dichos signos se incluyen dentro del término "síntoma". Dichos síntomas se pueden identificar por cualquiera de los pacientes, un cuidador, médico, profesional médico, o cualquier persona con suficiente exposición al paciente o muestras del paciente. Además, el término "usuario" se refiere a cualquier usuario del sistema de información, que puede incluir al paciente, un cuidador, un profesional médico, centro, aseguradora, farmacia, productor de fármacos o fabricante de fármacos o un tercero.
- En un aspecto, el sistema proporciona un sistema de información de seguimiento de síntomas en el que uno o más campos de información relacionados con un paciente, médico y tratamiento farmacológico se reciben mediante el paciente y/o el profesional médico y el paciente introduce la información sobre uno o más síntomas a lo largo del tiempo (preferentemente a intervalos regulares) y la envía al paciente y/o al médico para facilitar la monitorización y la evaluación del afección. Dicho envío puede tener la forma de un informe impreso o enviado por correo electrónico y puede proporcionarse periódicamente (por ejemplo, semanalmente, mensualmente) o puede enviarse en respuesta a una afección (por ejemplo, cambio de tratamiento o de médicos, uno o más síntomas que exceden un determinado valor o intervalo, o una determinada combinación de síntomas). En un aspecto, el paciente introduce información sobre uno o más síntomas de forma regular (por ejemplo, semanalmente) para que un seguimiento de los síntomas pueda reflejar con mayor precisión la estabilidad del tratamiento y los síntomas asociados o un aumento de los síntomas, lo que puede ser indicativo de una recaída o la necesidad de modificar la pauta de tratamiento (por ejemplo, aumento de la dosis).
- Un ejemplo de una afección crónica que puede ser difícil de tratar es un trastorno hormonal, tal como el síndrome de Cushing. "El síndrome de Cushing se produce cuando su cuerpo está expuesto a niveles altos de la hormona cortisol durante mucho tiempo. La causa más común del síndrome de Cushing, a veces llamado hipercortisolismo, es el uso de medicación con corticosteroides orales. La afección también se puede producir cuando su cuerpo produce demasiado cortisol. Demasiado cortisol puede producir algunos de los signos característicos del síndrome de Cushing: una joroba grasa entre los hombros, una cara redondeada y estrías rosadas o moradas en su piel. El síndrome de Cushing también puede dar como resultado hipertensión arterial, pérdida ósea y, en ocasiones, diabetes. Los tratamientos para el síndrome de Cushing pueden devolver la producción de cortisol de su cuerpo a la normalidad y mejorar notablemente sus síntomas. Cuanto antes comience el tratamiento, mayores serán sus posibilidades de recuperación ". (disponible en línea at <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cushing-syndrome/basics/definition/con-20032115>).
- Una forma particular del síndrome de Cushing es la enfermedad de Cushing. "La enfermedad de Cushing está causada por un tumor o crecimiento excesivo (hiperplasia) de la glándula pituitaria. Esta glándula se encuentra en la base del cerebro. Las personas con enfermedad de Cushing tienen un exceso de ACTH, que estimula la producción y liberación de cortisol, una hormona del estrés. Demasiada ACTH significa demasiado cortisol. El cortisol normalmente se libera durante situaciones estresantes. Controla el uso de carbohidratos, grasas y proteínas por parte del cuerpo y también ayuda a reducir la respuesta del sistema inmunitario a la hinchazón (inflamación). El tratamiento incluye cirugía para extirpar el tumor pituitario, en caso de que fuese posible. Tras la cirugía, la pituitaria puede comenzar a funcionar lentamente de nuevo y volver a la normalidad. Durante el proceso de recuperación, un paciente puede necesitar tratamientos de reemplazo de cortisol. También se puede utilizar el tratamiento con radiación de la glándula pituitaria. Si el tumor no responde a la cirugía o la radiación, el paciente puede recibir medicamentos para detener o disminuir la producción de cortisol. Si dichos tratamientos no tienen éxito, se pueden extirpar las glándulas suprarrenales para evitar que se produzcan niveles excesivos de cortisol ". (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000348.htm>).

- El tratamiento de trastornos endocrinos, tal como el síndrome de Cushing, puede ser particularmente difícil de gestionar debido a la respuesta menos predecible del paciente a la administración de un esteroide sintético, tal como la mifepristona. La mifepristona es un esteroide sintético que se une a los receptores de progesterona y glucocorticoides y se ha empleado para tratar una serie de afecciones, incluyendo meningioma, fibroides uterinos, hiperadrenocorticismo, trastornos metabólicos, oncológicos, oftalmológicos, del sistema nervioso central y determinadas enfermedades psiquiátricas. Ejemplos de tales trastornos metabólicos incluyen diabetes, obesidad, ganancia de peso inducida por antipsicóticos, hipertensión y osteoporosis; ejemplos de enfermedades oncológicas incluyen varios tipos de cánceres, incluyendo cáncer de ovario y cáncer de próstata; ejemplos de trastornos del sistema nervioso central incluyen la enfermedad de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas, trastorno por estrés postraumático y dependencia del alcohol; y ejemplos de afecciones oftalmológicas incluyen glaucoma y retinopatía serosa central. Se ha descubierto sorprendentemente que la administración de la misma dosis de mifepristona puede producir concentraciones plasmáticas de fármaco muy variables en diferentes pacientes. Para una dosis particular de mifepristona, la concentración plasmática del fármaco puede diferir hasta en un 800 % de un paciente a otro. La concentración plasmática variada del fármaco puede dar como resultado que algunos pacientes no reciban una dosis eficaz de mifepristona. Para estos pacientes en particular, es necesario mejorar la farmacocinética de la mifepristona tras su administración. El tratamiento con mifepristona puede entenderse mejor haciendo referencia a la siguiente solicitud de propiedad común: Solicitud de Estados Unidos N.º 13/677.465 presentada el 15 de noviembre de 2012 titulada "Optimizing Mifepristone Absorption".
- Dada la variabilidad de los síntomas experimentados en un paciente que tiene síndrome de Cushing, así como las variadas respuestas a la medicación, el uso de un sistema de seguimiento de síntomas, tal como se describe en el presente documento, es particularmente adecuado para el seguimiento de los síntomas asociados con el síndrome de Cushing.
- El sistema de seguimiento de síntomas de la invención utiliza una característica de seguimiento basada en imágenes. El síndrome de Cushing es un trastorno de la glándula pituitaria y, con frecuencia, causa un aumento de la grasa facial que da como resultado una apariencia facial redondeada, con frecuencia conocida como "cara de luna". En el síndrome de Cushing, la exposición prolongada a niveles elevados de la hormona cortisol da como resultado un rápido aumento de peso, particularmente en el tronco y la cara. Un síntoma común del síndrome de Cushing es el crecimiento de almohadillas de grasa a lo largo de la clavícula, la parte posterior del cuello y los lados de la cara dando como resultado una cara más ancha y redonda. Si bien es un signo distintivo del síndrome de Cushing, estos cambios pueden ser difíciles de reconocer durante largos períodos de tiempo o de diferenciar del aumento de peso normal, particularmente si las visitas en persona de un paciente a un médico son poco frecuentes. Debido a que la enfermedad de Cushing puede estar causada por varios factores (trastorno pituitario, respuesta a medicamentos, tumor o traumatismo en la glándula pituitaria), los tratamientos para el síndrome de Cushing varían y pueden incluir cirugía y/o medicaciones. En pacientes en los que la cirugía no es adecuada, los pacientes generalmente se tratan con medicamentos y se monitoriza su progreso. Mantener niveles adecuados de cortisol puede ser un desafío, sin embargo, los niveles hormonales y los síntomas deben monitorizarse de cerca para realizar un seguimiento del progreso y gestionar el tratamiento según sea necesario.
- En la invención, normalmente, el paciente obtiene imágenes y carga las imágenes en el sistema de seguimiento de síntomas. Obtener una autoimagen con un teléfono inteligente y cargarla mediante un teléfono inteligente es una forma relativamente rápida y sencilla de registrar datos objetivos de la apariencia facial del paciente para ayudar al paciente y/o al profesional médico a realizar un seguimiento de su progreso y evaluar las tendencias generales en la afección del paciente sobre la apariencia facial. Estas imágenes pueden permitir la identificación de cambios físicos relativamente menores que otras mediciones fisiológicas pueden no identificar fácilmente. Además, el sistema puede identificar estos cambios sin necesidad de visitas frecuentes en persona al médico. Debido a que en el síndrome de Cushing, el paciente puede experimentar un aumento de tamaño y grosor en las almohadillas de grasa en los lados de la cara o en la parte posterior del cuello que es desproporcionado con respecto al aumento de peso regular, esta aparición se puede identificar más fácilmente en una progresión de fotografías que simplemente realizando el seguimiento del aumento de peso en general, particularmente porque el peso de un paciente puede fluctuar por una variedad de razones no relacionadas con la afección crónica (por ejemplo, depresión, cambios de vida, lesiones, etc.). Si bien esta característica basada en imágenes se relaciona con síntomas visibles externamente que se pueden observar en una imagen, se aprecia que varios síntomas diferentes adecuados para el seguimiento de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento no son necesariamente visibles externamente y pueden determinarse a partir de varios medios diferentes, que incluyen, pero sin limitación, varios tipos de pruebas (por ejemplo, análisis de sangre, presión sanguínea, pruebas/exámenes físicos, etc.).
- Este seguimiento basado en imágenes ayuda en el diagnóstico y en el seguimiento de los síntomas externos del síndrome de Cushing al comparar imágenes del sujeto a lo largo del tiempo y monitorizar el tipo y la magnitud de los cambios en la apariencia facial. Estos cambios pueden ser difíciles de cuantificar y distinguir de los cambios ordinarios de peso. El sistema de seguimiento debe ser capaz de reconocer el rostro del paciente lo suficiente como para permitir la comparación entre imágenes para identificar cambios relativamente pequeños en la apariencia facial entre imágenes. Por ejemplo, el sistema puede ejecutar una "subrutina de reconocimiento facial" que puede reconocer la cara fotografiada y/o normalizar las imágenes para permitir la comparación directa entre imágenes. Las imágenes pueden obtenerse mediante un usuario en casa con una cámara de ordenador portátil integrada o una cámara web y

pueden cargarse en un servidor y asociarse con una cuenta de usuario para permitir el seguimiento de los síntomas del usuario. Al comparar una serie de imágenes a lo largo del tiempo, el sistema de seguimiento puede monitorizar y someter a seguimiento cambios sutiles y tendencias generales que serían difíciles de cuantificar de otra manera y ayudar en la monitorización y tratamiento de la afección. Además, el seguimiento de los síntomas a lo largo del tiempo permite al paciente o al profesional médico monitorizar el progreso del síndrome, así como su respuesta al tratamiento, de modo que los tratamientos se puedan ajustar según sea necesario para mejorar los resultados del paciente.

En un aspecto, los métodos incluyen el seguimiento basado en imágenes del ancho facial utilizando una serie de imágenes cargadas por el paciente a lo largo del tiempo en el sistema de seguimiento de síntomas. En determinados aspectos, los métodos para determinar cambios en la forma facial que pueden ser atribuibles al síndrome de Cushing incluyen alguno o todos los siguientes: seguimiento de cambios en la forma/apariencia facial basado en series de imágenes a lo largo del tiempo; métodos para determinar el aumento de los depósitos de grasa basados en la comparación entre imágenes; métodos para normalizar una serie de imágenes para permitir la comparación de características entre imágenes; métodos para realizar el seguimiento de la progresión de los síntomas basados en cambios en los síntomas visibles externamente; métodos para prescribir tratamientos basados en el historial de síntomas visuales sometidos a seguimiento y tratamientos anteriores; métodos/sistemas que utilizan una "rutina de reconocimiento facial" para permitir la comparación entre imágenes faciales; y un sistema basado en la web que permite al usuario cargar imágenes, comparar cambios entre imágenes para determinar los síntomas y proporcionar un historial de seguimiento de los síntomas al usuario y/o al profesional médico.

La gestión de una afección crónica mediante un sistema de seguimiento de síntomas se puede comprender adicionalmente con referencia a la figura 1, que ilustra un diagrama de flujo de un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo. Este sistema incluye un sistema de información de seguimiento de síntomas proporcionado por el productor de un producto farmacéutico utilizado en el tratamiento de la afección crónica en el que los campos de información se introducen por un usuario (generalmente el paciente, aunque un paciente y un médico pueden trabajar juntos para establecer un perfil). En este ejemplo, el sistema es accesible en línea por un paciente de modo que el paciente establece un perfil de paciente en el sistema de seguimiento de síntomas mantenido por el productor de fármacos y la información de síntomas sobre los síntomas seleccionados se introduce habitualmente por el paciente a lo largo del tiempo. El sistema almacena la información y los informes basados en los datos se envían a cualquiera del paciente, médico o productor bajo pedido, difiriendo en el tipo y la información según el destinatario y/o la consulta. En determinados aspectos, el sistema analiza la información de síntomas de acuerdo con uno o más algoritmos o relaciones almacenadas en una unidad de procesamiento del sistema. Las relaciones o algoritmos pueden determinarse por la unidad de procesamiento basándose en análisis estadístico de la información o pueden introducirse por una o más entidades a medida que se vayan conociendo, tal como a través de estudios clínicos. En este ejemplo, la información y los algoritmos se introducen en un sistema de información de seguimiento de síntomas mantenido por el productor de fármacos, aunque se aprecia que la información y los algoritmos introducidos en el sistema pueden recibirse de varias entidades diferentes o cargarse automáticamente desde varias fuentes diferentes de información.

En otro aspecto, el sistema permite el análisis de uno o más síntomas a lo largo del tiempo para determinar una tendencia o determinada combinación de síntomas para su uso por el médico en el tratamiento de un paciente en particular o para determinar información estadística que pueda utilizarse por el médico o el productor de fármacos para mejorar las pautas de tratamiento. En un aspecto, los datos relacionados con uno o más síntomas introducidos por un paciente pueden ser directamente accesibles por el médico responsable según sea necesario o pueden obtenerse por el médico a partir de informes elaborados periódicamente o en respuesta a una afección desencadenante, tal como un síntoma que excede un intervalo o valor especificado en relación con un valor inicial. En otro aspecto, el sistema puede proporcionar al médico datos analizados, tal como una tendencia de uno o más síntomas a lo largo del tiempo, para ayudar al médico a tomar una determinación del estado del paciente y/o de la eficacia del tratamiento. En otro aspecto más, el sistema puede realizar un análisis estadístico de los datos introducidos por múltiples pacientes y proporcionar datos clasificables o proporcionar resultados de un análisis estadístico de uno o más síntomas del paciente o la eficacia del tratamiento en relación con un atributo del paciente.

La figura 1 ilustra un diagrama de flujo en un sistema de seguimiento de síntomas de ejemplo. El sistema de seguimiento de síntomas puede incluir un sistema de información de seguimiento de síntomas proporcionado y respaldado por el productor o fabricante de fármacos y accesible para el o los pacientes, médicos, centro médico o de terceros en línea, tal como a través de una aplicación de dispositivo móvil o un portal en línea. El usuario puede introducir datos en el sistema, por ejemplo, un paciente o cuidador puede introducir síntomas a través de un ordenador que accede al sistema en línea o a través de la aplicación del dispositivo móvil o teléfono inteligente. La información se almacena en el sistema de información de seguimiento de síntomas, junto con la entrada de información de muchos pacientes diferentes. La información puede estar asociada con varios identificadores o atributos (por ejemplo, nombre del paciente, médico, afección, tratamiento, localización geográfica, etc.) para permitir un análisis adicional, tal como análisis estadístico o análisis de tendencias, basándose en una comunidad o subconjunto de pacientes. En otro aspecto, determinar las tendencias de la comunidad o las estadísticas basándose en la ubicación geográfica es particularmente útil en la gestión administrativa de la gestión del tratamiento por parte del productor de fármacos, fabricante, farmacia, administrador de asistencia sanitaria y aseguradora. En algunos aspectos, el médico puede introducir datos en el sistema (no se muestra). Después, la información puede enviarse a un usuario del sistema de

información, mostrado en línea de puntos, en forma de informes u otros medios diferentes, que puede tomar la forma de presentaciones visuales en pantallas de ordenador, superficies táctiles, dispositivos móviles, correos electrónicos, impresiones escritas u otros medios de comunicar información al usuario. La información puede enviarse directamente al usuario, tales como datos de entrada del usuario en forma de sumario o línea de tiempo, o la información puede analizarse, tal como mediante un algoritmo, análisis estadístico o de tendencias, antes de enviarse al usuario en un informe. Los datos de salida pueden incluir información perteneciente a un paciente en particular o a una comunidad de pacientes, tal como información perteneciente a una comunidad de pacientes de la cual el paciente en particular está incluido, o como *alguna* comunidad de pacientes de los que el usuario solicita información. El informe puede enviarse periódicamente o puede enviarse en respuesta a una afección particular de un paciente o comunidad, o en respuesta a una consulta de un usuario. Cabe señalar que la información puede enviarse a cualquier usuario, en muchos tipos o formatos diferentes por varios medios diferentes según los datos y el usuario.

En un aspecto, el sistema está configurado para permitir que un tipo de usuario se comunique con otro tipo de usuario. Por ejemplo, después de ver la información informada, el médico puede utilizar el sistema para ponerse en contacto con el paciente, o puede introducir datos asociados con el perfil del paciente (tal como una actualización con respecto a la pauta de tratamiento o un mensaje para el paciente). En otro aspecto, el productor o fabricante de fármacos puede ponerse en contacto con el paciente directamente a través del sistema, tal como para proporcionar información con respecto a la pauta de tratamiento o la gestión del tratamiento, para programar un seguimiento médico o para brindar apoyo al paciente. Esto se puede realizar en respuesta a un informe del sistema de que el paciente se encuentra en una población de pacientes vulnerables, tal como puede basarse en una tendencia observada en los síntomas o una tendencia de la comunidad. El contacto con el paciente se puede realizar a través del perfil del paciente, tal como, por ejemplo, mediante un mensaje que aparece cuando el paciente inicia sesión en su perfil en el sistema para introducir datos. El sistema puede configurarse para permitir que un tipo de usuario se comunique con otro tipo o con diferentes tipos de usuarios, tal como que el productor de fármacos se ponga en contacto con cada uno o cualquiera de los pacientes, el médico y la farmacia. Dicho contacto puede incluir un envío de un informe para el usuario especificado o puede incluir además información o instrucciones adicionales.

De acuerdo con algunas realizaciones, el sistema de información de seguimiento de síntomas se proporciona como un sistema accesible en línea mantenido en un servidor y/o en sistemas basados en la nube. Un servidor en la nube puede ser útil para proporcionar información y un proceso de información avanzado a una variedad de usuarios diferentes que acceden al dispositivo desde varios sistemas diferentes. Los diferentes tipos de datos pueden ser accesibles para diferentes tipos de usuarios y/o según el lugar donde el usuario está accediendo al sistema. En otro aspecto, los privilegios pueden usarse para proteger los datos del paciente y/o los datos de la comunidad. Dependiendo de los privilegios asociados con sus papeles (por ejemplo, doctores, agentes de seguros, pacientes, analistas de datos o investigadores de terceros), los diferentes participantes pueden estar limitados a acceder solamente a una parte de la información relacionada con las imágenes o a un subconjunto de las herramientas de procesamiento sin comprometer la privacidad de los pacientes asociados con la información del paciente.

De acuerdo con algunas realizaciones, un servidor y/o sistema basado en la nube incluye un administrador de pasarela de datos para transferir información de forma automática y/o manual a/desde proveedores de datos. Dicha gestión de la pasarela de datos se puede realizar en función de un conjunto de reglas o políticas, que pueden configurarse por un administrador o personal autorizado. En una realización, en respuesta a actualizaciones de la información del paciente o pautas de tratamiento, el administrador de la pasarela de datos está configurado para transmitir a través de una red (por ejemplo, internet o intranet) la información actualizada, tal como un informe de seguimiento de síntomas actualizado. Además, el administrador de la pasarela de datos puede transferir adicionalmente datos entre múltiples proveedores de datos que están asociados con la misma entidad (por ejemplo, múltiples partes asociadas con un tipo de usuario, tal como médicos o el productor de fármacos). El administrador de la pasarela puede comprender un enrutador, un ordenador, programa informático o cualquier combinación de estos componentes.

Las figuras 2A-2C ilustran capturas de pantalla como las vería el paciente al acceder al sistema de seguimiento de síntomas en línea para establecer un perfil de paciente. Tal como se puede observar en la figura 2B, la cuenta puede estar vinculada a un correo electrónico del paciente, a una cuenta de Facebook o un grupo de apoyo de Facebook (por ejemplo, Cushing's Connection). Al registrarse, el paciente puede seleccionar qué tipos de síntomas deben someterse a seguimiento, tal como se muestra en la figura 2B. Un médico puede ayudar al paciente a determinar qué síntomas someter a seguimiento o en seleccionar los síntomas en el perfil del paciente. El paciente también puede realizar el seguimiento a varios tipos diferentes de información, tal como la fecha del diagnóstico, fechas de la cirugía y pauta de tratamiento. Cuantos más detalles añadan los pacientes al perfil, más eficazmente el paciente y/o el profesional médico pueden realizar el seguimiento de los síntomas, afección y progreso del paciente durante el tratamiento. Al someter a seguimiento los signos y síntomas, el paciente califica cada uno de los signos y síntomas en una escala del 1 al 5.

En un aspecto, el seguimiento de signos y síntomas puede incluir el seguimiento de mediciones fisiológicas, que incluyen, pero sin limitación, peso, presión arterial y tamaño de la cintura. Estas son mediciones fisiológicas que pueden obtenerse mediante un dispositivo utilizado en casa del paciente o en un centro médico y cargarse automáticamente en el perfil del paciente, o más habitualmente, pueden medirse por el paciente en casa e introducirse en el sistema por el usuario. En un aspecto, se indica al paciente que registre determinadas mediciones fisiológicas a

- intervalos regulares, por ejemplo, mediciones de peso semanales o diarias obtenidas aproximadamente a la misma hora del día. Esto mejora la precisión de las mediciones fisiológicas y permite al paciente y/o al profesional médico determinar con mayor precisión las tendencias durante períodos de tiempo frente a las fluctuaciones diarias, mensuales o estacionales normales. En otro aspecto, el paciente puede registrar atributos subjetivos de su afección,
- 5 por ejemplo, el paciente puede registrar cómo se siente físicamente (por ejemplo, enérgico, cansado, o un valor inicial "normal") y/o cómo se siente emocionalmente (por ejemplo, feliz, triste, deprimido, etc.), que también puede correlacionarse con cambios de peso u otras mediciones fisiológicas.
- 10 En otro aspecto, el sistema puede además proporcionar registro y/o acceso a programas de apoyo individualizado o de acercamiento a los pacientes, tal como se muestra en la figura 2C, para mejorar adicionalmente el cumplimiento por parte del paciente con el sistema de seguimiento de síntomas y mejorar los resultados del paciente.
- 15 En algunos aspectos, el paciente puede introducir varios atributos adicionales que pueden ser útiles para la monitorización y análisis de los datos por parte del médico y/o en un análisis estadístico para su uso por parte del productor de fármacos, tal como se muestra en la figura 3B. En algunas realizaciones, el paciente también puede establecer si desea recibir notificaciones y recordatorios en cuanto a información con respecto al tratamiento y/o su seguimiento personalizado de síntomas. Debido a que los pacientes que tienen síndrome de Cushing con frecuencia tienen cambios graduales en la apariencia facial, tal como un aumento del espesor de la almohadilla de grasa, los pacientes seleccionan la apariencia facial como síntoma y registran imágenes de su rostro a lo largo del tiempo, tal
- 20 como se muestra en la figura 3C. Las imágenes pueden obtenerse fácilmente con un teléfono inteligente del paciente y cargarse usando una aplicación de teléfono inteligente vinculada al sistema de seguimiento de síntomas (véanse capturas de pantalla de dicha aplicación móvil en las figuras 9A-9K).
- 25 En un aspecto, las imágenes pueden visualizarse posteriormente por el paciente, médico o productor de fármacos en un formato que permita cambios en las dimensiones, tamaño y forma faciales para que el observador pueda observarlos fácilmente. Por ejemplo, las imágenes pueden mostrarse simultáneamente en orden cronológico, tal como en la visualización de la línea de tiempo de la foto que se muestra en la figura 11. Dicho formato de visualización permite al paciente y/o al médico reconocer más fácilmente los cambios en la forma facial que pueden ser desproporcionados con respecto al aumento de peso normal. Además, debido a que el peso puede fluctuar por
- 30 diversas razones, puede ser más útil someter a seguimiento otros atributos o posibles factores que se relacionan con uno o más síntomas seleccionados, pero que también pueden ser independientes de la afección crónica. Por ejemplo, mediante el seguimiento del estado de ánimo de un paciente (por ejemplo, nivel de ansiedad, depresión), se puede determinar que un cambio de peso puede correlacionarse más estrechamente con un estado emocional que con un nivel hormonal mal regulado. Debido a que las interacciones pueden ser complicadas, los informes proporcionados a
- 35 un paciente o al médico pueden incluir múltiples síntomas y atributos del paciente que se muestran simultáneamente para ayudar a determinar las posibles causas y correlaciones de los síntomas, tal como se muestra en la figura 10. Estos cambios se evalúan habitualmente estableciendo un valor inicial para cada síntoma y/o atributo mediante el cual comparar las variaciones en el síntoma y/o atributo del paciente. En algunos aspectos, el paciente o el médico pueden establecer un objetivo para un síntoma/atributo. Si bien las causas reales de determinados síntomas con frecuencia
- 40 deben evaluarse adicionalmente en el asesoramiento al paciente y/o mediante pruebas adicionales (por ejemplo, pruebas endocrinas u hormonales), dichos informes son particularmente ventajosos para alertar tanto al paciente como al médico sobre posibles interacciones entre factores o correlaciones que de otro modo pasarían desapercibidas. Además, la monitorización continua de estos síntomas tanto por parte del paciente como del médico utilizando el sistema de seguimiento de síntomas permite que los cambios sutiles se identifiquen de forma más rápida de lo que lo harían de otro modo, permitiendo, de este modo, al médico y al paciente una oportunidad de ajustar una pauta o mejorar el cumplimiento por parte del paciente y prevenir la recaída de la afección o reducir la duración de una recaída antes de que los síntomas se intensifiquen.
- 45 Los factores adicionales que pueden someterse a seguimiento incluyen determinados compuestos en la sangre del paciente a lo largo del tiempo para su uso en el diagnóstico y/o tratamiento. Dichos factores pueden incluir: mediciones de glucosa en sangre, en particular hBalz y OGTT; hormonas que proporcionan una descripción general de la actividad del eje HP, que pueden incluir, pero sin limitación, ACTH, CRH y DHEA-S; y varias proteínas, moléculas de ARN u otros compuestos, tales como FKBP51, ARNm y ARNm de GILZ, que permiten al médico comprender mejor los efectos posteriores de la actividad del cortisol en el organismo. Por ejemplo, el seguimiento de uno o más de los compuestos mencionados anteriormente en la sangre del paciente puede proporcionar una imagen más completa del estado del paciente cuando se combina con el seguimiento de los datos subjetivos del paciente (por ejemplo, estados de ánimo, dolor) y cuando se combina con la monitorización basada en imágenes (cambios en la forma o el tamaño de la cara del paciente). Al analizar estos factores, atributos y/o síntomas aparentemente dispares durante un largo período de tiempo, se pueden determinar tendencias y asociaciones que de otro modo no se apreciarían a partir de entrevistas periódicas con los pacientes.
- 50 El sistema de seguimiento de síntomas puede emplear algoritmos para determinar con mayor precisión cambios sutiles en las dimensiones faciales del paciente a lo largo del tiempo a partir de las múltiples imágenes cargadas por el paciente. Debido a que determinadas dimensiones faciales permanecen constantes (por ejemplo, la distancia entre los ojos, la distancia entre los ojos y la nariz), se pueden usar algoritmos de análisis de imágenes para determinar las dimensiones faciales de partes de la cara que pueden cambiar (habitualmente los lados de la cara) para determinar un aumento en el ancho de la cara a lo largo del tiempo. Esta característica permite la identificación temprana de un

- aumento en las almohadillas de grasa a los lados de la cara. Los algoritmos de reconocimiento facial existentes se pueden utilizar para identificar la ubicación de los ojos y medir la distancia entre los ojos y los lados de la cara, así como la altura total de la cara en cada una de las imágenes. Las medidas se pueden comparar entre imágenes para determinar una tendencia general en el cambio de tamaño y, en particular, el ancho de la cara. Esta tendencia también
- 5 se puede representar como un valor o como un gráfico dentro de otro tipo de informe, tal como el de la figura 10 para que el médico o el paciente puedan recibir la alerta de cambios en la forma facial sin ver realmente las imágenes faciales.
- En otro aspecto, varios síntomas, atributos y factores, tal como los que se muestran en los informes en las figuras 10 y 11, se les puede asignar un valor numérico dentro de un algoritmo de modo que el sistema pueda producir una alerta de una recaída inminente sin requerir que el paciente o el médico vean realmente los síntomas o los datos de los atributos por adelantado. En algunos aspectos, el sistema puede alertar al paciente o al médico para que revise uno o más tipos de informes en respuesta a una determinación de que cualquiera de los síntomas o atributos del paciente introducidos por el paciente excede un determinado valor de umbral o intervalo de valores (por ejemplo, +/- 10 % del valor inicial). De manera ventajosa, el sistema puede permitir al usuario, ya sea el paciente, médico o productor de fármacos, personalizar un informe seleccionando qué síntomas, atributos o combinaciones de los mismos, se desea someter a seguimiento, observar o analizar. En algunas realizaciones, el sistema puede analizar los atributos y síntomas del paciente y determinar cuáles son estadísticamente relevantes y enviar dichos atributos/síntomas al usuario.
- 20 Las figuras 13-18 describen varios métodos mediante los cuales se puede gestionar una afección crónica o tratamiento asociado o mediante los cuales se puede gestionar la producción/difusión de información sobre fármacos. La figura 13 describe un método de tratamiento de gestión que incluye: establecer un perfil de paciente de un paciente que tiene una afección crónica en una base de datos de seguimiento de síntomas mediante una entrada de usuario; recibir una selección de síntomas asociados con la afección crónica para que un paciente y/o un profesional médico los someta a seguimiento mediante la entrada del usuario; recibir datos asociados con los síntomas seleccionados mediante entrada del paciente durante un período de tiempo; opcionalmente, establecer objetivos y/o valores iniciales para uno o más de los síntomas seleccionados mediante entrada del paciente y/o del profesional médico; enviar informes al paciente a partir de la base de datos utilizando los datos introducidos por el paciente en un formato adecuado para someter a seguimiento los síntomas seleccionados; opcionalmente, enviar informes a partir de la base de datos en respuesta a la consulta del médico de uno o más síntomas para la monitorización o la gestión del tratamiento; y, opcionalmente, enviar datos seleccionados a partir de la base de datos a un productor de fármacos o fabricante de fármacos para la monitorización, evaluación o gestión de tratamiento y el uso del paciente.
- 25 La figura 14 describe un método de gestión del tratamiento que incluye etapas de: recibir múltiples conjuntos de datos relacionados con uno o más síntomas de una afección crónica en un sistema de información de seguimiento de síntomas durante un período de tiempo mediante una entrada del paciente; opcionalmente, realizar un análisis estadístico para determinar una tendencia en uno o más síntomas y/o una correlación entre los síntomas; y enviar un informe correspondiente a los múltiples conjuntos de datos de uno o más síntomas, la tendencia y/o correlación en respuesta a una consulta de un profesional médico que administra el tratamiento de la afección crónica o de un productor de un fármaco utilizado en el tratamiento de la afección crónica.
- 30 La figura 15 describe un método de gestión del tratamiento que incluye etapas de: recibir múltiples imágenes faciales de un paciente diagnosticado con síndrome de Cushing en un sistema de información de seguimiento de síntomas a partir de una entrada del paciente; opcionalmente, recibir datos con respecto a múltiples síntomas a lo largo del tiempo a partir de una entrada del paciente, enviar las múltiples imágenes a una pantalla accesible para un profesional médico de modo que las imágenes múltiples se puedan ver simultáneamente o en rápida sucesión para facilitar la identificación de una tendencia en los cambios entre imágenes por parte del profesional médico para evaluar la eficacia del tratamiento; y, opcionalmente, enviar un informe utilizando los datos de los múltiples síntomas para que los múltiples síntomas a lo largo del tiempo sean visibles simultáneamente o en rápida sucesión por un profesional médico para permitir la identificación rápida de una tendencia o correlación para su uso en la evaluación/ajuste del tratamiento. En otro aspecto, un método de gestión del tratamiento puede incluir etapas de: recibir datos con respecto a múltiples síntomas a lo largo del tiempo a partir de una entrada del paciente; y enviar un informe utilizando los datos de los múltiples síntomas para que los múltiples síntomas a lo largo del tiempo sean visibles simultáneamente o en rápida sucesión por un profesional médico para permitir la identificación rápida de una tendencia o correlación para su uso en la evaluación/ajuste del tratamiento.
- 35 La figura 16 describe un método de gestión del tratamiento que incluye etapas de: recibir múltiples imágenes faciales de un paciente diagnosticado con síndrome de Cushing en un sistema de información de seguimiento de síntomas a partir de una entrada del paciente; realizar un reconocimiento facial o una secuencia de análisis para determinar las dimensiones faciales correspondientes en cada una de las múltiples imágenes faciales para determinar los cambios en las dimensiones faciales entre imágenes; y enviar un informe o alerta a un profesional médico que administra el tratamiento al paciente y/o al paciente con respecto al cambio determinado en las dimensiones faciales cuando sea indicativo de una recaída o un aumento de los síntomas.
- 40 En determinadas realizaciones, el sistema puede analizar adicionalmente los síntomas y atributos sometidos a
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

seguimiento utilizando algoritmos introducidos por un usuario, profesional médico o productor de fármacos. Dichos algoritmos pueden incorporar relaciones o información obtenida a través de estudios clínicos o pueden relacionarse con varios intereses diferentes, tales como diversos procesos administrativos o de suministro de fármacos. Ejemplos de información que se puede utilizar dentro de dichos sistemas incluyen la información sobre fármacos relacionada con el tratamiento farmacológico de interés. Por ejemplo, los estudios indican que en la administración de mifepristona, los niveles plasmáticos en el paciente impulsan la respuesta al fármaco. Al incluir esta relación dentro de un algoritmo del sistema, el sistema puede identificar atributos, síntomas o combinaciones de los mismos que se correspondan con niveles plasmáticos insuficientes. Dichos factores pueden estar relacionados con una titulación insuficiente, dosis bajas, atributos del paciente, edad, dieta, a través de diversas interacciones que pueden no estar determinadas. La utilización del sistema para almacenar, relacionar y analizar dichos factores, sin embargo, permite al usuario monitorizar y someter a seguimiento varios factores y síntomas e intervenir según sea necesario para garantizar que se mantengan los niveles plasmáticos adecuados y facilitar los resultados optimizados del tratamiento. De manera ventajosa, el sistema puede proporcionar estos beneficios incluso sin identificar la relación con los niveles plasmáticos o que el nivel plasmático sea el factor en cuestión. Esta relación demuestra algunas de las complejidades y desafíos asociados con la gestión del tratamiento de una afección crónica utilizando la administración de un fármaco, particularmente en subpoblaciones de pacientes vulnerables.

Los pacientes que utilizan mifepristona para tratar afecciones médicas requieren un seguimiento intensivo para lograr una atención óptima y la resolución de los síntomas, lo que puede dar lugar a resultados variables en los pacientes. Los pacientes en los que se puede utilizar el seguimiento de síntomas para mejorar el tratamiento pueden ser difíciles de identificar antes de que el paciente o el médico interrumpan el tratamiento. Por diversas razones, tal como el cumplimiento deficiente por parte del paciente, respuesta reducida al tratamiento prescrito, o influencia de factores agravantes externos, los síntomas pueden empeorar o pueden producirse recaídas frecuentes que den lugar a la interrupción del tratamiento. Al someter a seguimiento los síntomas del paciente, los métodos descritos en el presente documento permiten al médico, así como el paciente, adoptar un papel más activo en el tratamiento antes de que se produzca la recaída, que a su vez, mejora el cumplimiento del paciente, la eficacia del tratamiento y ayuda a identificar los factores agravantes antes de que se produzca un empeoramiento significativo de los síntomas.

En algunas realizaciones, el sistema puede utilizar cualquier número de algoritmos para determinar la relevancia estadística de uno o más atributos y síntomas para un resultado, estando el resultado asociado con una recaída. Al aplicar análisis estadístico, el sistema puede determinar que una relación está causada por algo más que por azar para determinar si el campo de información o la combinación de campos es estadísticamente significativo para el resultado deseado. El análisis proporciona un "valor de p" que representa la probabilidad de que los resultados sean atribuibles al azar. En general, un valor de p del 5 % o menos se considera estadísticamente significativo, aunque el umbral de significación y el nivel de confianza deseado se pueden seleccionar o variar según se desee para facilitar un resultado deseado o prevenir una recaída o mejorar los enfoques de tratamiento.

En algunas realizaciones, el sistema puede utilizar un algoritmo que aplica una asociación conocida o predicha entre uno o más campos y un resultado que se ha introducido por un usuario o incluido en una actualización del sistema. Dichos algoritmos pueden determinarse periódicamente a medida que se identifican asociaciones a través de estudios clínicos o de otro modo. En algunas realizaciones, el sistema puede aplicar análisis estadístico para determinar asociaciones entre uno o más campos y un resultado, además de aplicar una entrada de algoritmo en el sistema, de modo que el análisis estadístico de varios campos de información se pueda reevaluar a medida que se identifican otras asociaciones a lo largo del tiempo. Estas características proporcionan mejoras adicionales, ya que se pueden identificar interacciones cada vez más complejas entre los campos de información y se pueden enviar alertas o informes según sea necesario para inhibir o reducir los efectos adversos asociados con dichas interacciones y prevenir recaídas.

Si bien se ha descrito mucho con respecto al análisis y el envío de datos con respecto a un paciente en particular para el gestión de pacientes individuales, estos y otros aspectos similares descritos anteriormente también pueden aplicarse a la recopilación de datos de síntomas con respecto a poblaciones de pacientes, lo que es particularmente ventajoso para la gestión de pautas de tratamiento por población de pacientes, que incluye varias consideraciones administrativas. Por ejemplo, el sistema de seguimiento de síntomas puede analizar la información de síntomas de varias poblaciones para proyectar o predecir una respuesta o para proyectar cuándo un paciente puede tener una reaparición. En un ejemplo con respecto a la respuesta a la medicación: dividiendo a los pacientes en una cohorte de dosificación (1 comprimido/día a 4 comprimidos por día), se podría ver la tasa de cambio en los síntomas de ellos mismos frente a sus y otras cohortes, lo que puede ser una herramienta importante para el médico en la gestión del tratamiento. En otro aspecto, también se podría ver cómo casi todos los aspectos analizados en el presente documento aquí podrían compararse con otros. Cada vez que se calcula una pendiente (cambio en un síntoma/medida a lo largo del tiempo) con respecto a un atributo, factor o síntomas, se podría dividir la información en cohortes, para comparar y proporcionar evidencia/información a médicos y pacientes. Estos aspectos serían útiles para gestionar el tratamiento de las comunidades de pacientes mediante la determinación de un subconjunto de cohortes específicas donde los pacientes están en progresión de la enfermedad.

Si bien los ejemplos descritos anteriormente son ilustrativos de algunos de los conceptos básicos descritos en el presente documento, se aprecia que estas ventajas se extienden a factores de riesgo e interacciones entre factores

de riesgo que son mucho más complejos, cuyos métodos de tratamiento convencionales no reconocen ni abordan y podrían evitar, de otro modo, que varios pacientes reciban un tratamiento óptimo. Las realizaciones descritas anteriormente se han descrito con determinado detalle para mayor claridad de comprensión y, a modo de ejemplo, una variedad de adaptaciones, modificaciones y cambios serán obvios para los expertos en la materia. Por lo tanto, el alcance de la presente invención está limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un programa informático para determinar un curso de tratamiento de una enfermedad o trastorno crónicos que presentan un síntoma visible externamente en un paciente, cuya enfermedad o trastorno crónicos es el síndrome de Cushing en donde el programa informático, cuando se ejecuta en un ordenador, está configurado para hacer que el ordenador ejecute las etapas de:
 - recibir a lo largo del tiempo múltiples imágenes faciales de un paciente diagnosticado con síndrome de Cushing en un sistema de información de seguimiento de síntomas a partir de una entrada del paciente;
 - realizar un reconocimiento o una secuencia de análisis faciales para determinar las dimensiones faciales correspondientes en cada una de las múltiples imágenes faciales para determinar los cambios en las dimensiones faciales entre imágenes, en donde la dimensión facial comprende el ancho facial;
 - comparar las múltiples imágenes faciales del paciente para determinar un aumento en el ancho facial;
 - enviar un informe o alerta a un profesional médico sobre la administración del tratamiento al paciente y/o al paciente con respecto al cambio determinado en las dimensiones faciales, en donde un aumento en el ancho facial es indicativo de una recaída o un aumento de los síntomas.
2. El programa informático de la reivindicación 1, que además está configurado para recibir datos con respecto a uno o más síntomas asociados con la afección crónica, en donde el uno o más síntomas comprenden cualquiera de peso, un grosor de la almohadilla de grasa, una composición corporal, una decoloración de la piel o cualquier combinación de los mismos.
3. Un sistema para determinar un curso de tratamiento de una enfermedad o trastorno crónicos que presentan un síntoma visible externamente en un paciente, cuya enfermedad o trastorno crónicos es el síndrome de Cushing, comprendiendo el sistema:
 - uno o más dispositivos de captura de imágenes adaptados para capturar una pluralidad de imágenes faciales del paciente de manera secuencial durante un período de monitorización;
 - un servidor configurado para recibir y almacenar la pluralidad de imágenes faciales del paciente en un sistema de información;
 - un procesador configurado para:
 - realizar un reconocimiento o una secuencia de análisis faciales para determinar las dimensiones faciales correspondientes en cada una de las múltiples imágenes faciales para la determinación de cambios en las dimensiones faciales entre imágenes de la pluralidad de imágenes faciales, en donde la dimensión facial comprende el ancho facial;
 - comparar la pluralidad de imágenes faciales del paciente para determinar un aumento en el ancho facial; y
 - enviar un informe o alerta a un profesional médico sobre la administración del tratamiento al paciente y/o al paciente con respecto al cambio determinado en las dimensiones faciales, en donde un aumento en el ancho facial es indicativo de una recaída o un aumento de los síntomas.
4. El sistema de la reivindicación 3, que comprende, además:
 - una entrada para el paciente para recibir imágenes obtenidas por uno o más dispositivos de captura de imágenes del paciente; y
 - una entrada para el médico para recibir información sobre el tratamiento del paciente utilizada para determinar el curso del tratamiento.
5. El sistema de la reivindicación 3 o 4, el servidor configurado adicionalmente para recibir datos con respecto a uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno crónicos, en donde el uno o más síntomas comprenden cualquiera de peso, un grosor de la almohadilla de grasa, una composición corporal, una decoloración de la piel o cualquier combinación de los mismos.
6. El sistema de la reivindicación 3, 4 o 5, en donde el servidor es accesible en línea de modo que el paciente puede cargar la pluralidad de imágenes a través de internet y la pluralidad de imágenes están accesibles para el médico a través de internet.

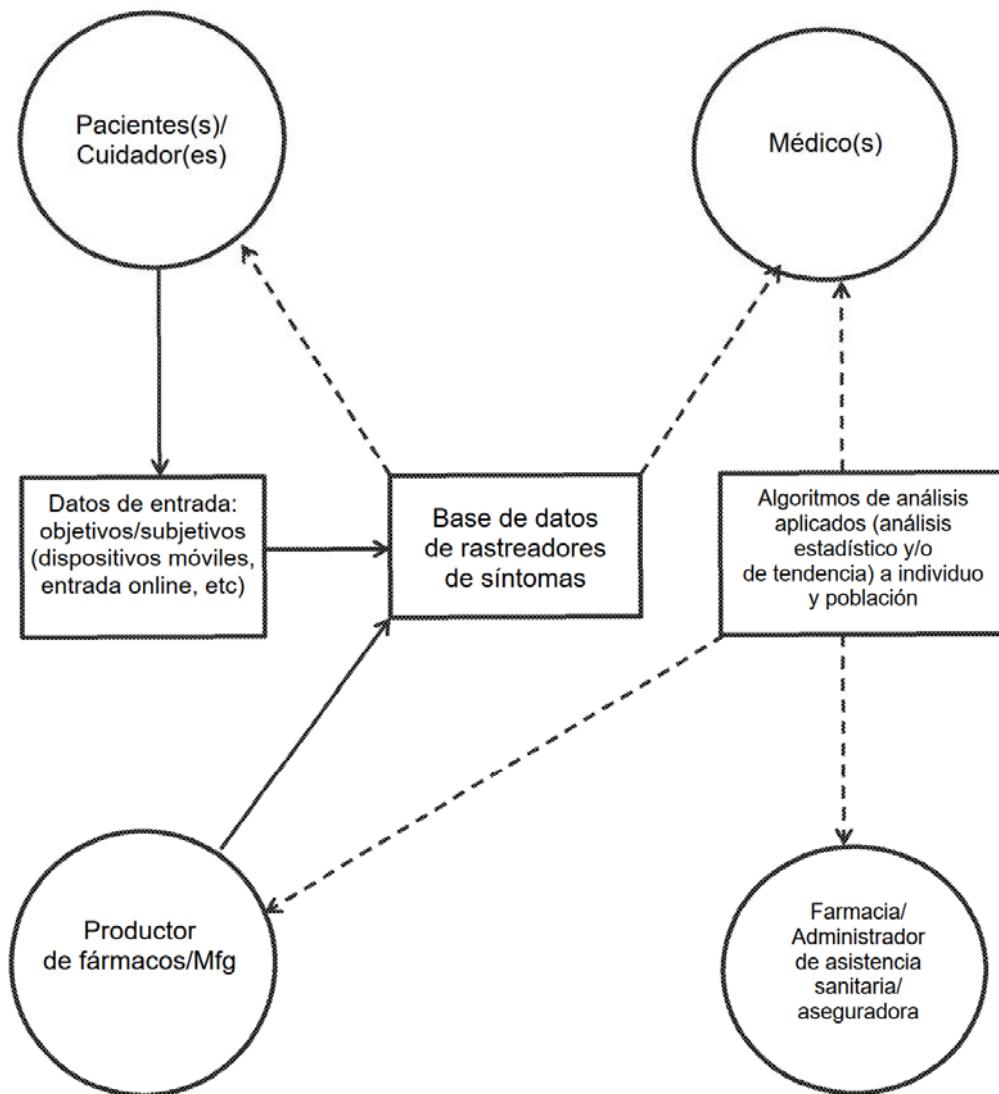


FIG. 1

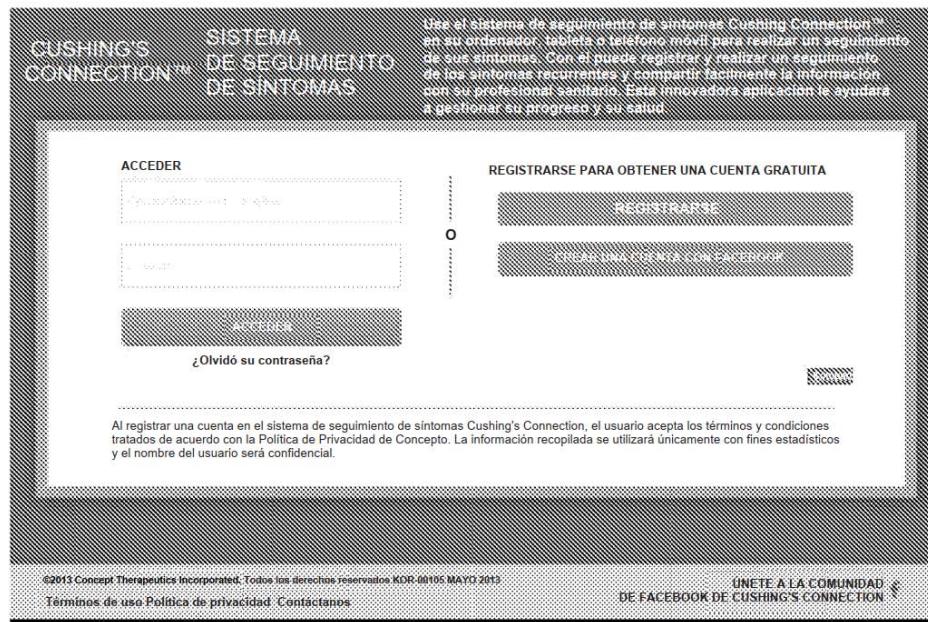


FIG. 2A

The screenshot shows the account creation page. It starts with a success message: "¡ENHORABUENA! Su cuenta se ha creado". Below it, a note says: "Por favor, comparta un poco sobre usted antes de empezar." There are fields for "NOMBRE" (Name) and "TELÉFONO" (Phone). Under "RECORDATORIOS", there is a checkbox for "Enviarme notificaciones por correo electrónico" (Send me email notifications). The next section is "SIGNOS Y SÍNTOMAS PARA REALIZAR SEGUIMIENTO" (Symptoms to track), with a scale from 1 to 5. To the right, there is a "VALOR NUMÉRICO" (Numerical value) section with checkboxes for "Peso", "Medida de la cintura", "Talla de ropa", and "Otros". Below this is a "FOTOS" (Photos) section with checkboxes for "Cara", "Estriás rosadas/moradas", "Almohadilla de grasa", and "Otros". There are also two checkboxes at the bottom left: "Si registrarme en el programa de defensa del paciente con Cushing" and "Estoy de acuerdo en compartir y publicar mis datos en la comunidad Cushing's Connection". A note next to the first checkbox says: "Un profesional de enfermería con conocimientos sobre el síndrome de Cushing se pondrá en contacto con usted en breve para responder a sus preguntas y ofrecerle apoyo con total confidencialidad." Another note next to the second checkbox says: "¿Qué es esto?". The final section is "DATOS DE SEGUIMIENTO OPCIONAL" (Optional tracking data), with fields for "SEXO" (Sex) with options "MASCULINO" and "FEMENINO", "ZONA HORARIA" (Time zone), "FECHA DE DIAGNÓSTICO" (Diagnosis date), "1ª CIRUGÍA" (First surgery date), "2ª CIRUGÍA" (Second surgery date), and a "GUARDAR" (Save) button.

FIG. 2B

**CUSHING'S
CONNECTION™**

**SISTEMA
DE SEGUIMIENTO
DE SÍNTOMAS**

Bienvenido
Mi perfil : Salir

REGÍSTRESE PARA OBTENER SOPORTE PERSONALIZADO

Un diagnóstico de síndrome de Cushing puede venir acompañado de muchas preguntas, ansiedad y confusión. ¿Tiene preguntas sobre sus síntomas? Tal vez sospeche que tiene una reaparición después de la cirugía. O tal vez solamente necesita que alguien escuche sus preocupaciones y le haga saber que no está solo.

Aquí es donde el programa de defensa del paciente con Cushing puede ayudar. Un defensor del paciente con Cushing es un profesional de enfermería especial que se centra en el síndrome de Cushing y que ofrece:

- ❖ Respuestas a cualquier pregunta que pueda tener sobre el síndrome de Cushing.
- ❖ Confidencialidad y un punto de vista imparcial.
- ❖ Información personalizada, actualizada y adaptada para ayudarle.

Para hablar con un defensor del paciente con Cushing de forma individual, simplemente envíe su número de teléfono en el siguiente formulario y un profesional de enfermería se pondrá en contacto con usted. Si es una emergencia, llame al 911 o póngase en contacto con su profesional sanitario inmediatamente.

¿Cómo se describiría a sí mismo y a su experiencia con el síndrome de Cushing?*

Creo que puedo tener Cushing

Creo que puedo tener Cushing
He sido diagnosticado con Cushing
Me han operado de la hipófisis y estoy en remisión
Me han operado de la hipófisis pero todavía lo padeczo
Sospecho de Cushing
Ser querentil de una persona con Cushing
Profesional de la salud
Otro

Apellido

Dirección de correo electrónico

Número de teléfono

Sí, acepto recibir información sobre el síndrome de Cushing y ser contactado por el programa de defensa del paciente con Cushing*.

ENVIAR

• Llame a su profesional de la salud para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088

©2013 Concept Therapeutics Incorporated. Todos los derechos reservados KOB-00105 MAYO 2013.
Términos de uso Política de privacidad Contactanos

**UNETE A LA COMUNIDAD
DE FACEBOOK DE CUSHING'S CONNECTION**



FIG. 2C

**SISTEMA
CUSHING'S
DE SEGUIMIENTO
CONNECTION™ DE SÍNTOMAS**

Bienvenido
Mi perfil : Salir

PANEL DE CONTROL

SEGUIMIENTO

MÉDICO

COMUNIDAD

Gracias por ponerte en contacto con nosotros. Recibirá una llamada de un defensor del paciente con Cushing que podrá hablar con usted sobre las preguntas, preocupaciones o pensamientos que pueda tener sobre el síndrome de Cushing.

Comparta este programa con sus amigos

FIG. 3A



MI PERFIL

NOMBRE No introducido

Apellido No introducido

Correo electrónico

CARGAR FOTO NUEVA

SEXO No introducido

FECHA DE NACIMIENTO No introducido

TELÉFONO No introducido

ZONA HORARIA Este

FECHA DE DIAGNÓSTICO [ANADIR DIAGNÓSTICO](#)

FECHA DE 1º CIRUGÍA [ANADIR CIRUGÍA](#)

FECHA DE 2º CIRUGÍA [ANADIR CIRUGÍA](#)

RECIBIR RECORDATORIOS
DE NOTIFICACIONES Ninguno

INFORMACIÓN PUBLICADA
A LA COMUNIDAD SI

RECIBIR ACTUALIZACIONES
Y OFERTAS
DE CUSHING'S CONNECTION No

[SALIR](#)

[ACTUALIZAR CONTRASEÑA](#)

FIG. 3B

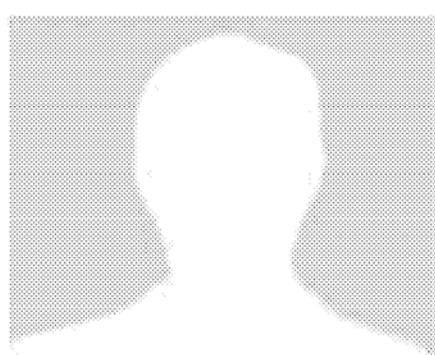
PANEL DE CONTROL

SEGUIMIENTO

MÉDICO

COMUNIDAD

DENOS SU MEJOR FOTO



Simplemente aumente y coloque el cuadro para recortar su imagen. Le sugerimos que afada una nueva foto tan a menudo como quiera para que pueda ver cómo lo está haciendo y para mantenerse al tanto de su progreso en cada etapa del camino.

CANCELAR

ELEGIR IMAGEN

FIG. 3C

FIG. 4

PANEL DE CONTROL **SEGUIMIENTO** **MÉDICO** **COMUNIDAD**

INFORMES POR CORREO ELECTRÓNICO

VOLVER

Debe hablar con su profesional sanitario antes de utilizar la función de correo electrónico para informar, antes de enviarles la documentación.

DE*:

PARA*:

SÍNTOMAS:

- Ansiedad
- Depresión
- Fatiga
- Dolor muscular
- Insomnio
- Cambios de ánimo
- Sudoración
- Hematomas fáciles
- Peso
- Medida de la cintura
- Talla de ropa
- Cara
- Estrias rosadas/moradas
- Almohadilla de grasa

DE:

PARA:

PERÍODO DEL INFORME*:

MENSAJE:

*Campo obligatorio

[+] DATOS ADICIONALES Diagnóstico/Cirugías Medicaciones
 Notas Resultados de las pruebas

ENVIAR

FIG. 5A

PANEL DE CONTROL **SEGUIMIENTO** **MÉDICO** **COMUNIDAD**

IMPRIMIR INFORMES

VOLVER

SÍNTOMAS*:

- Ansiedad
- Depresión
- Fatiga
- Dolor muscular
- Insomnio
- Cambios de ánimo
- Sudoración
- Hematomas fáciles
- Peso
- Medida de la cintura
- Talla de ropa
- Cara
- Estrias rosadas/moradas
- Almohadilla de grasa

DE

PARA

PERÍODO DEL INFORME*:

[+] DATOS ADICIONALES Diagnóstico/Cirugías Medicaciones
 Notas Resultados de las pruebas

ENVIAR

FIG. 5B

ESTRUCTURA DE SEGUIMIENTO		EL SEGUIMIENTO		MÁS...	
				PROGRAMA DE SEGUIMIENTO	
				SEGUIMIENTO	
SEGUIMIENTO					
Para hacer un seguimiento de sus síntomas, introduzca toda la información actual en las áreas resaltadas a continuación.					
INTRODUCIR LA INFORMACIÓN MÁS RECENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR	
ANSIEDAD	<input type="text"/>	***	***	✗	
DEPRESIÓN	<input type="text"/>	***	***	✗	
FATIGA	<input type="text"/>	***	***	✗	
DOLOR MUSCULAR	<input type="text"/>	**	***	✗	
INSOMNIO	<input type="text"/>	***	***	✗	
CAMBIOS DE ANIMO	<input type="text"/>	***	***	✗	
SUDORACIÓN	<input type="text"/>	***	***	✗	
HEMATOMAS FÁCILES	<input type="text"/>	**	***	✗	
PESO	<input type="text"/>	***	***	✗	
MEDIDA DE LA CINTURA	<input type="text"/>	***	***	✗	
TALLA DE ROPA	<input type="text"/>	***	***	✗	
CARA	<input type="text"/> SUBIR FOTO			✗	
ESTRÍAS ROSADAS/MORADAS	<input type="text"/> SUBIR FOTO			✗	
ALMOHADILLA DE GRASA	<input type="text"/> SUBIR FOTO			✗	
NOTAS	<input type="text"/>				
AGREGAR NUEVOS SÍNTOMAS					
ENVIAR					
Comparta este programa con sus amigos.					

FIG. 6A

PANEL DE CONTROL		SEGUIMIENTO		MEDICO		COMUNIDAD											
SEGUIMIENTO																	
<p>Para hacer un seguimiento de sus síntomas información actual en las áreas resaltadas a continuación.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE</th> <th>OBJETIVO</th> <th>VALOR INICIAL</th> <th>ELIMINAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANSIEDAD</td> <td>****</td> <td>***</td> <td>*** ***</td> <td>***</td> </tr> </tbody> </table>								INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR	ANSIEDAD	****	***	*** ***	***
INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR													
ANSIEDAD	****	***	*** ***	***													
<p>CUSHING'S CONNECTION™ SISTEMA DE SEGUIMIENTO DE SÍNTOMAS</p> <p>Bienvenido Mi perfil Salir</p>																	
<p> ¿Qué es esto? Hable con su profesional de la salud acerca de los niveles normales para cada uno de los síntomas sobre los que realiza seguimiento e introduzcalos en esta columna.</p> <p> Apoyo para la defensa de los pacientes con Cushing 1-855-295-9969 REGISTRESE AQUÍ </p>																	
PANEL DE CONTROL		SEGUIMIENTO		MEDICO		COMUNIDAD											
SEGUIMIENTO																	
<p>Para hacer un seguimiento de sus síntomas, introduzca toda la información actual en las áreas resaltadas a continuación.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE</th> <th>OBJETIVO</th> <th>VALOR INICIAL</th> <th>ELIMINAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANSIEDAD</td> <td>****</td> <td>***</td> <td>*** ***</td> <td>***</td> </tr> </tbody> </table>								INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR	ANSIEDAD	****	***	*** ***	***
INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR													
ANSIEDAD	****	***	*** ***	***													
<p>CUSHING'S CONNECTION™ SISTEMA DE SEGUIMIENTO DE SÍNTOMAS</p> <p>Bienvenido Mi perfil Salir</p>																	
<p> ¿Qué es esto? Este número representa el valor de cada síntoma antes de tener el síndrome de Cushing.</p> <p> Apoyo para la defensa de los pacientes con Cushing 1-855-295-9969 REGISTRESE AQUÍ </p>																	
PANEL DE CONTROL		SEGUIMIENTO		MEDICO		COMUNIDAD											
SEGUIMIENTO																	
<p>Para hacer un seguimiento de sus síntomas, introduzca toda la información actual en las áreas resaltadas a continuación.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE</th> <th>OBJETIVO</th> <th>VALOR INICIAL</th> <th>ELIMINAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANSIEDAD</td> <td>****</td> <td>***</td> <td>*** ***</td> <td>***</td> </tr> </tbody> </table>								INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR	ANSIEDAD	****	***	*** ***	***
INTRODUCIR LA INFORMACION MÁS RECIENTE		OBJETIVO	VALOR INICIAL	ELIMINAR													
ANSIEDAD	****	***	*** ***	***													
<p>CUSHING'S CONNECTION™ SISTEMA DE SEGUIMIENTO DE SÍNTOMAS</p> <p>Bienvenido Mi perfil Salir</p>																	
<p> ¿Qué es esto? Si ya no desea realizar el seguimiento de un síntoma, puede eliminarlo de la vista del panel de control. Sin embargo, puede volver a añadirlo en cualquier momento y se restaurarán todos sus datos anteriores.</p>																	

FIG. 6B

PANEL DE CONTROL SEGUIMIENTO MEDICO PELA - COMUNIDAD

OBJETIVOS Y VALOR INICIAL

Lleve un registro de sus objetivos y coméntelos con su profesional sanitario. Utilice el valor inicial para registrar su punto de partida e introduzca sus objetivos. También puede usar esta función para ayudarse a notar los cambios en sus medidas

ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

OBJETIVO	VALOR INICIAL
Ansiedad	Datos no introducidos
Depresión	Datos no introducidos
Fatiga	Datos no introducidos
Dolor muscular	Datos no introducidos
Insomnio	Datos no introducidos
Cambios de ánimo	Datos no introducidos
Sudoración	Datos no introducidos
Hematomas fáciles	Datos no introducidos
Peso	Kilos lbs.
Medida de la cintura	Centímetros in.
Talla de ropa	Centímetros in.

ENVIAR

FIG. 6C

FIG. 7A

FIG. 7B

PANEL DE CONTROL

HISTORIAL MÉDICO

MEDICACIONES MÉDICOS

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

DIAGNÓSTICO Y CIRUGÍAS

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

[+] AÑADIR RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

AÑADIR RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

-Elegir tipo-

FECHA DE LOS RESULTADOS

INTERVALO DE VALORES DE LAB

ENVIAR

CANCELAR

FIG. 7C

PANEL DE CONTROL

HISTORIAL MÉDICO

MEDICACIONES MÉDICOS

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

DIAGNÓSTICO Y CIRUGÍAS

DIAGNÓSTICO Y CIRUGÍAS

[+] AÑADIR DIAGNÓSTICO Y CIRUGÍAS

AÑADIR DIAGNÓSTICO Y CIRUGÍAS

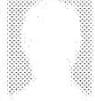
-Elegir tipo-

FECHA

ENVIAR

CANCELAR

FIG. 7D

Apoyo para la defensa de los pacientes con Cushing 1-855-295-9969 REGISTRESE AQUÍ 

CUSHING'S CONNECTION™ SISTEMA DE SEGUIMIENTO DE SÍNTOMAS

Bienvenido [Mi perfil](#) | [Salir](#)

[PANEL DE CONTROL](#) | [SEGUIMIENTO](#) | [MEDICO](#) | [COMUNIDAD](#)

ESTADÍSTICAS DE LA COMUNIDAD

No tiene que pasar por el síndrome de Cushing solo. Vea las estadísticas de los miembros a continuación para aprender y entender más sobre el síndrome de Cushing. Asegúrese de que la opción "publicar datos" esté activa en su perfil para que podamos añadir confidencialmente Sus estadísticas a la comunidad.

EDADES		VÍA	
MENOR DE 20	8%	DIAGNÓSTICO	8%
21-30	25%	1 st CIRUGÍA	51%
31-40	27%	2 nd CIRUGÍA	8%
41-50	18%	3 rd CIRUGÍA	3%
51-60	8%		
61-70	5%		
71-80	2%		
81+	2%		

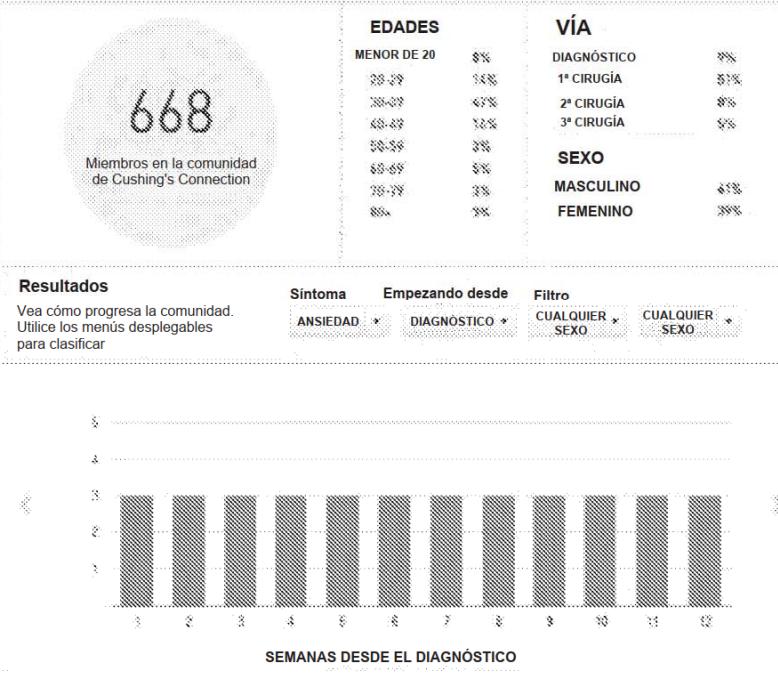
¿Quiere hablar con alguien sobre el síndrome de Cushing? 

Resultados
Vea cómo progresa la comunidad. Utilice los menús desplegables para clasificar

Síntoma: ANSIEDAD | Empezando desde: DIAGNÓSTICO | Filtro: CUALQUIER SEXO

PROMEDIO DE LA COMUNIDAD: 3 FRECUENCIA: A DIARIO ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN: 30 ABR 2013

Comparta este programa con sus amigos. 



SEMANAS DESDE EL DIAGNÓSTICO

FIG. 8



FIG. 9A



FIG. 9B



FIG. 9C



FIG. 9D



FIG. 9E



FIG. 9F



FIG. 9G

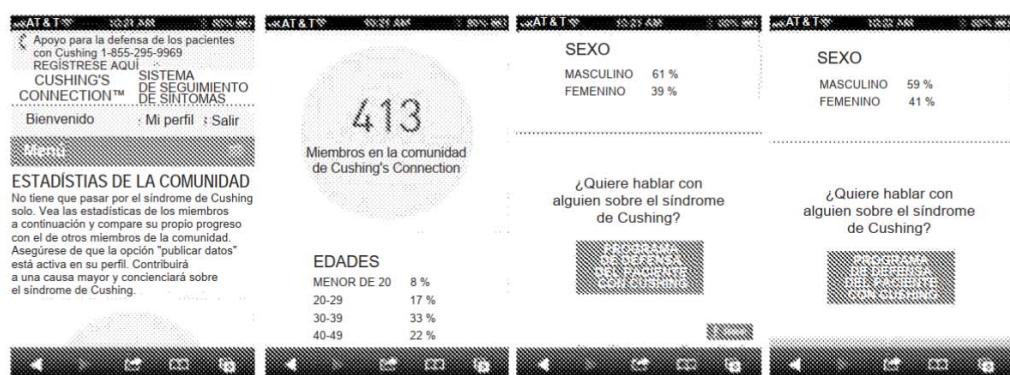


FIG. 9H

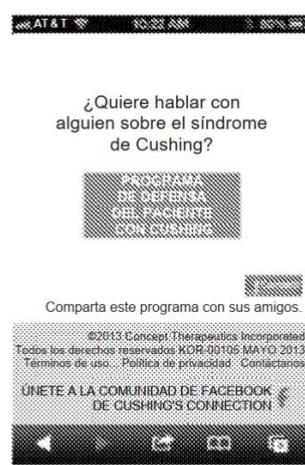


FIG. 9I

FIG. 9J

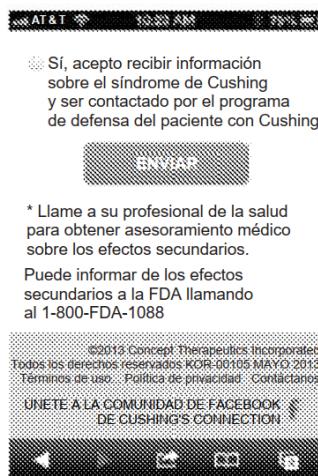


FIG. 9K

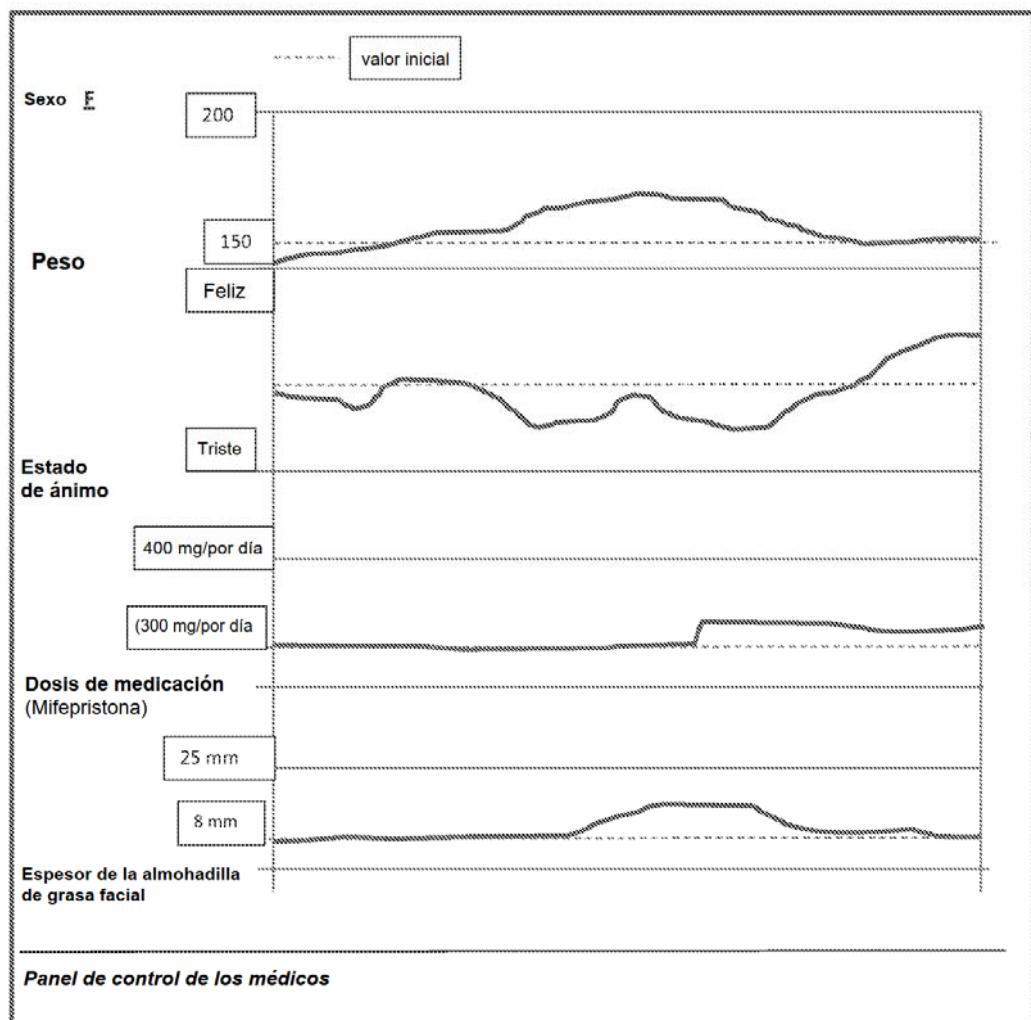


FIG. 10

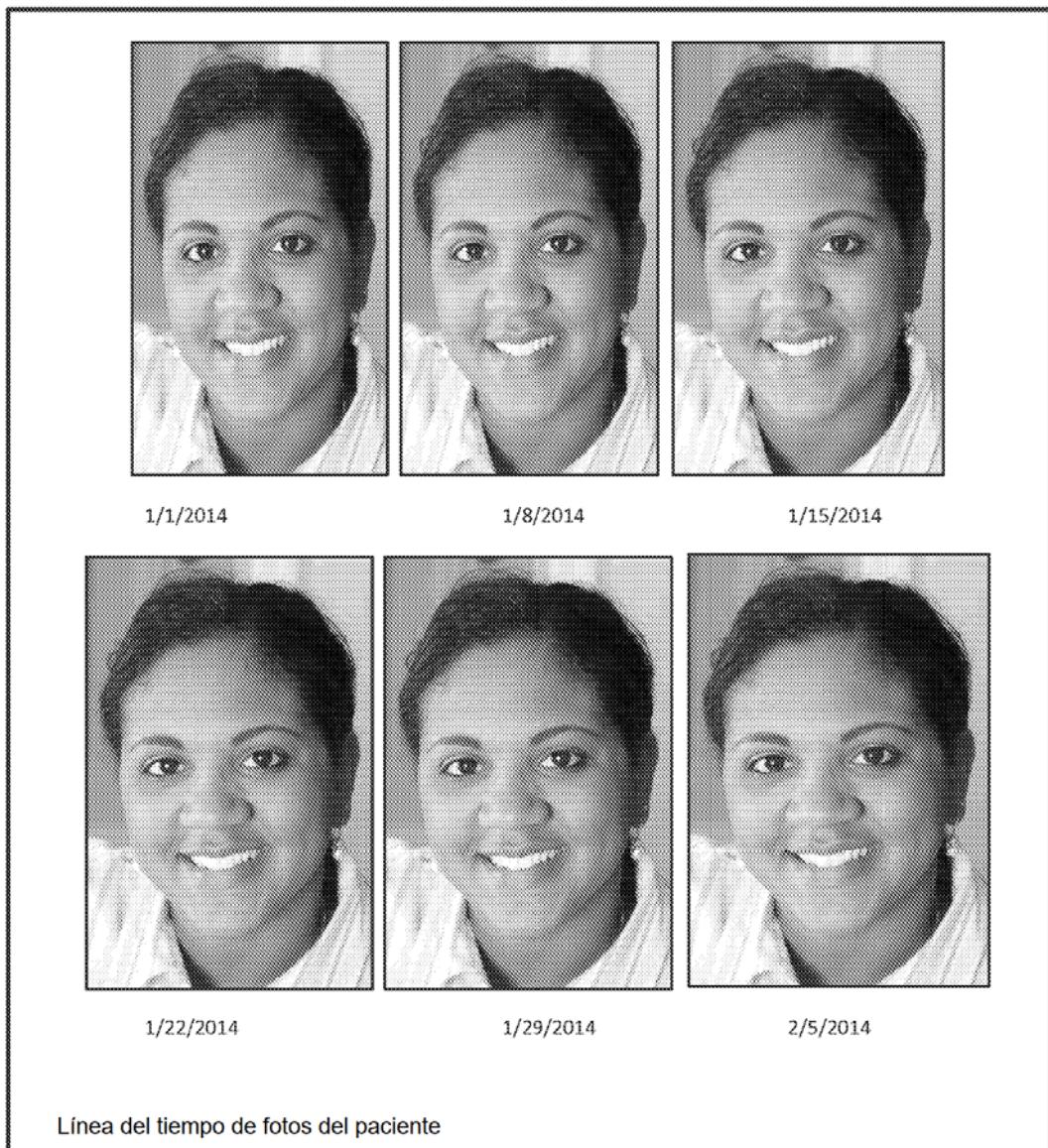


FIG. 11

ES 2 871 089 T3

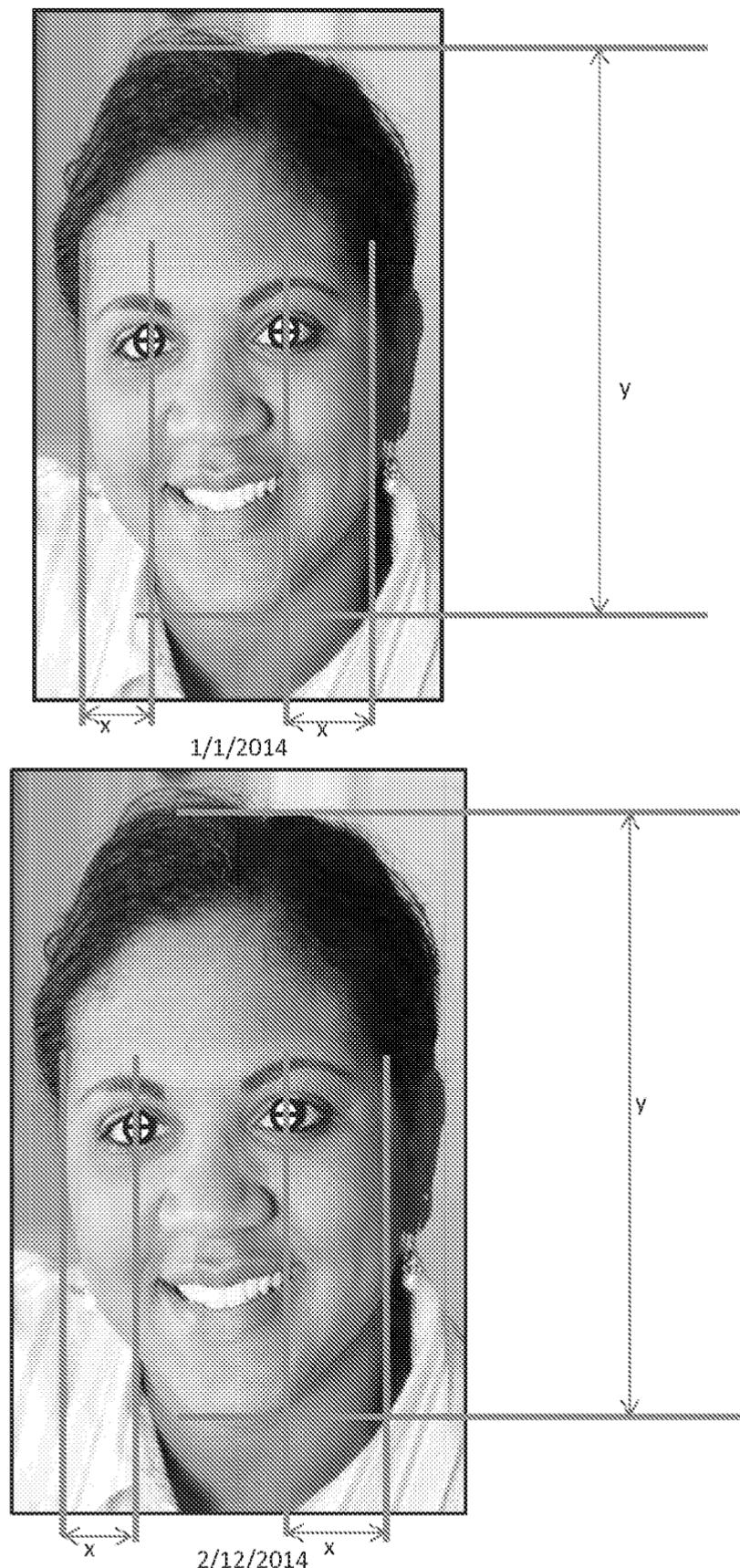


FIG. 12

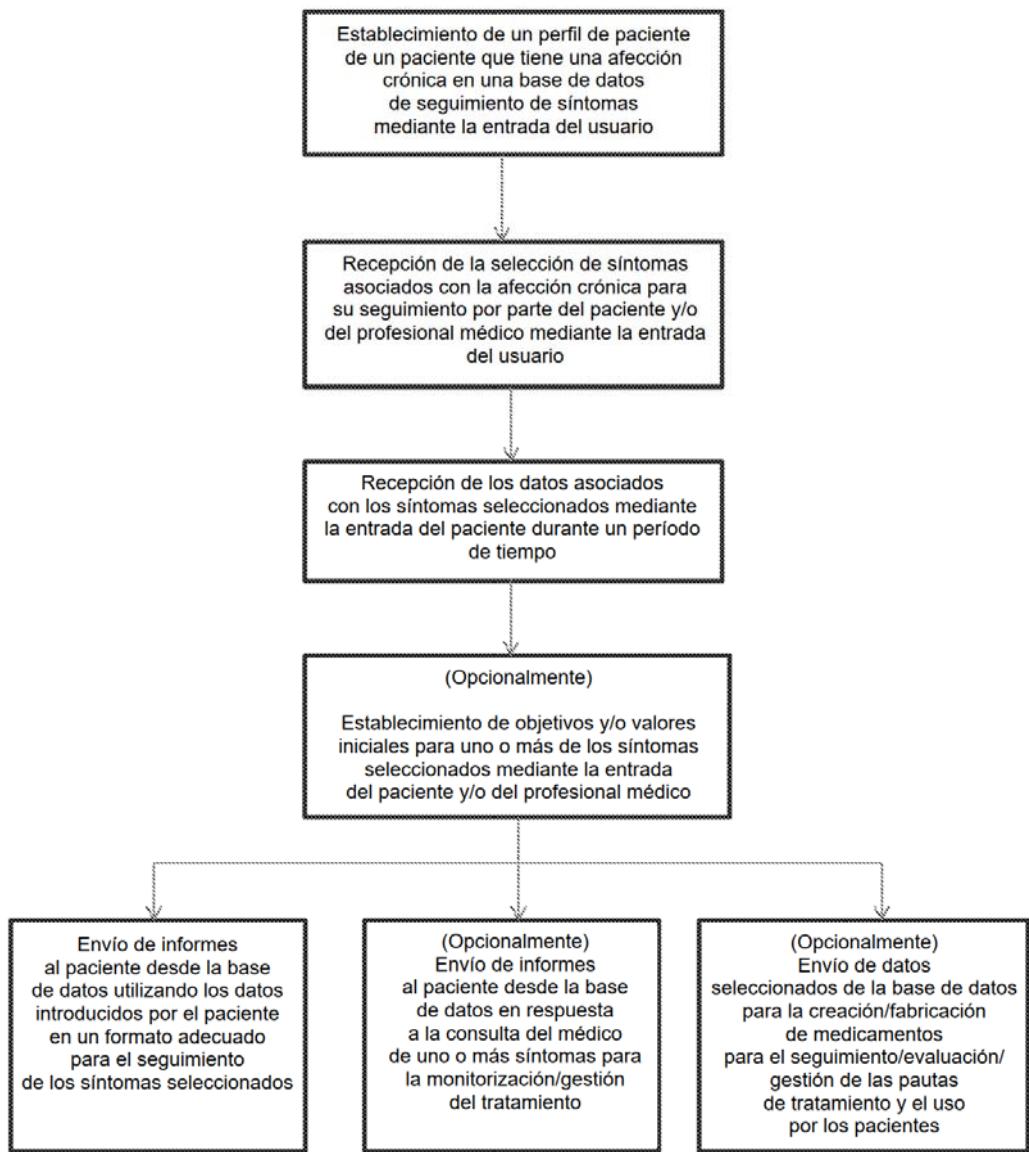


FIG. 13

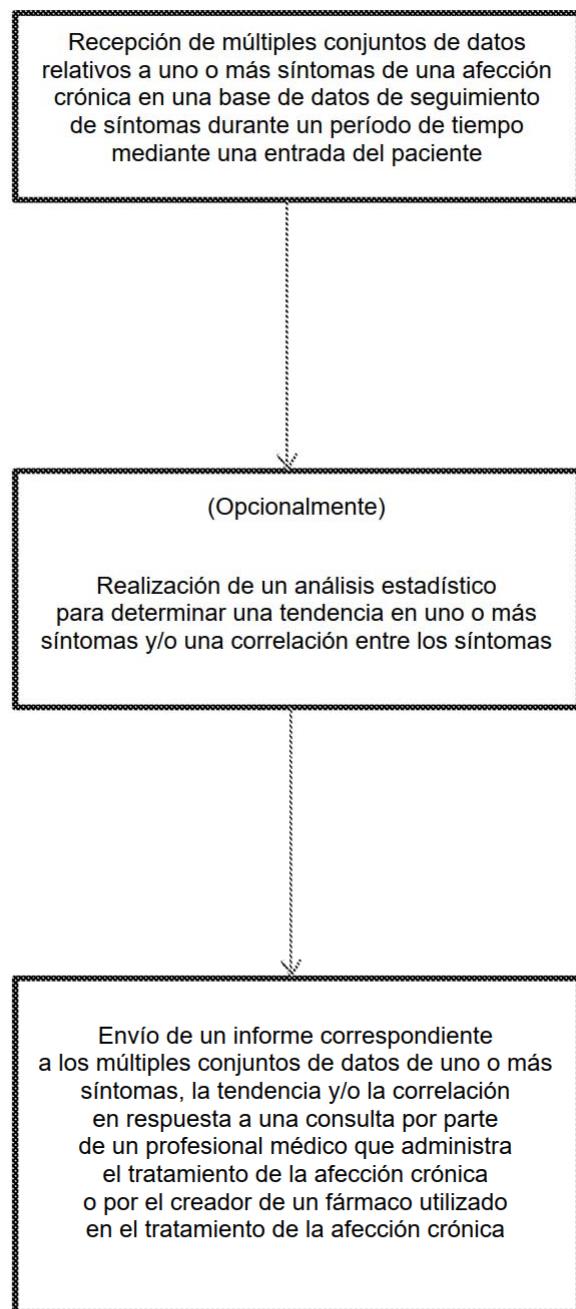


FIG. 14

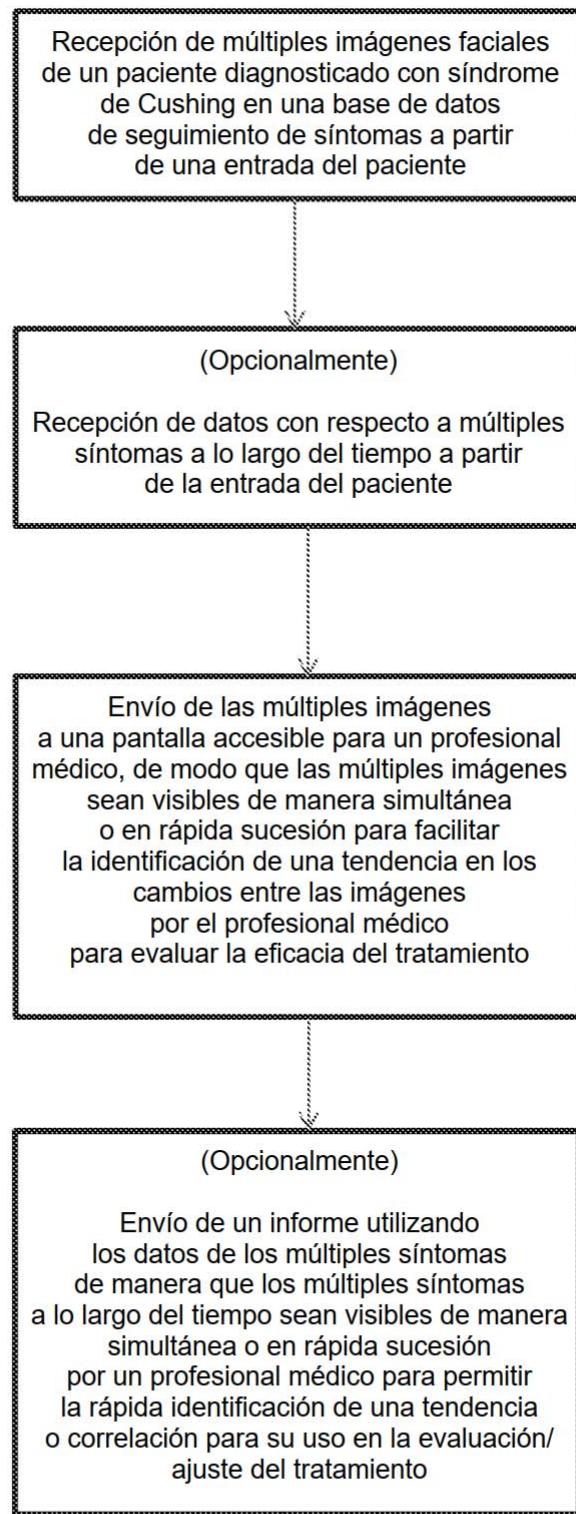


FIG. 15

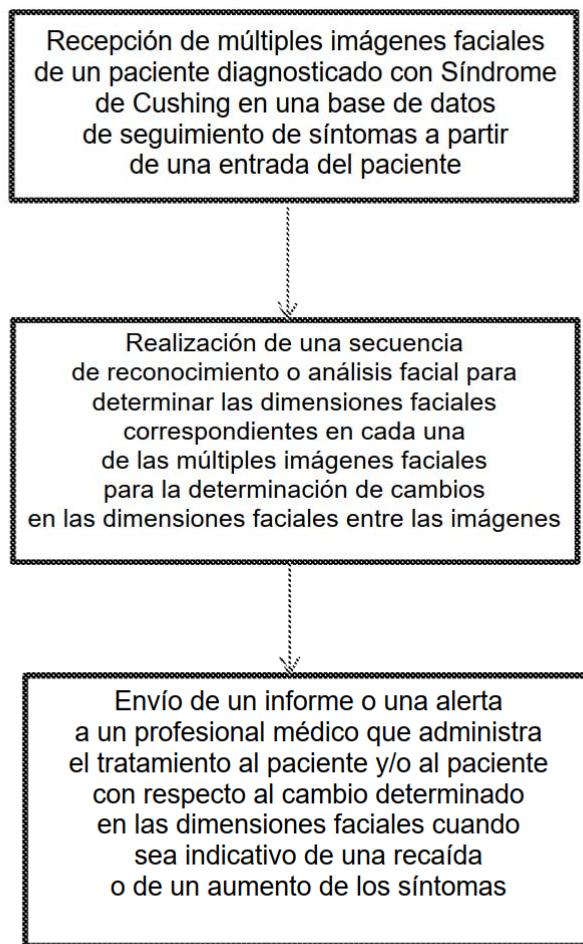


FIG. 16