

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 045**

51 Int. Cl.:
A61M 16/00 (2006.01)
A61B 5/08 (2006.01)
A61B 6/00 (2006.01)
G06F 19/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09161455 .2**
96 Fecha de presentación: **29.05.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2255843**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2010**

54 Título: **MÉTODO PARA DETERMINAR TRATAMIENTOS USANDO MODELOS PULMONARES ESPECÍFICOS DEL PACIENTE Y MÉTODOS INFORMÁTICOS.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

73 Titular/es:
**FluiDA Respi
Groeningenlei 132
2550 Kontich, BE**

72 Inventor/es:
De Backer, Jan

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 371 045 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

Método para determinar tratamientos usando modelos pulmonares específicos del paciente y métodos informáticos

Campo de la invención

5 La presente invención se encuentra en el campo de los ventiladores mecánicos (VM), y de determinar la eficacia de tratamiento para estados de tipo respiratorio. Particularmente, se encuentra en el campo de determinar parámetros optimizados para hacer funcionar VM.

Antecedentes de la invención

La ventilación mecánica es un método para asistir mecánicamente o sustituir la respiración natural en un sujeto.

10 La ventilación mecánica (VM) de las vías respiratorias de un sujeto/paciente puede subdividirse en dos categorías principales: ventilación invasiva (VI) y ventilación no invasiva (VNI). La ventilación invasiva usa un tubo endotraqueal o traqueotomía para restaurar la ventilación alveolar y el intercambio gaseoso. La VNI se usa para proporcionar a los pacientes con soporte respiratorio a través de una mascarilla sin la naturaleza invasiva de una intubación o traqueotomía (Kinnear WJM. *Non-Invasive Ventilation Made Simple*. Nottingham University Press, 2007). La ventilación conlleva una gama de técnicas de soporte de ventilador médico tales como, pero sin limitarse a presión positiva continua de las vías respiratorias (PPCVR), Ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI), presión positiva a dos niveles en las vías respiratorias (PPDNVR), ventilación percusiva intrapulmonar (VPI) e insuflador-exuflador mecánico.

Las técnicas de VPI e insuflador-exuflador mecánico se usan principalmente en fisioterapia para mejorar la respiración del paciente a través de la eliminación de la mucosidad excesiva.

20 La VI se aplica habitualmente a pacientes que no pueden respirar de forma independiente, normalmente en una unidad de cuidados intensivos. El respirador proporciona flujo respiratorio a menudo sin el requerimiento de esfuerzo por parte del paciente. Pueden usarse modos controlados por presión y volumen y el paciente puede, en algunos entornos, activar todavía el ventilador. Por otro lado, la VNI puede ofrecer el mismo soporte (también completamente controlado por volumen o controlado por presión con o sin volumen de reserva) pero principalmente los pacientes todavía activan el ventilador. La VNI se usa a menudo en pacientes con enfermedades neuromusculares restrictivas tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), distrofia miotónica (enfermedad de Steinert), distrofia muscular de Duchenne, deficiencia de maltasa ácida y miopatía de Emery-Dreifuss.

30 Recientemente, se ha usado cada vez más la VNI en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estudios recientes indican que la VNI en EPOC puede tener un efecto beneficioso aunque los datos no son siempre concluyentes (Dreher M, Kenn K y Windisch W. *Non-invasive ventilation and physical exercise in patients with COPD*. *Pneumologie* 62: 162-168, 2008.; McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, Barnes DJ y Grunstein RR. *Nocturnal Non-Invasive Nasal Ventilation in Stable Hypercapnic COPD: A Randomised Controlled Trial*. *Thorax* 2009; Windisch W, Haenel M, Storre JH y Dreher M. *High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD*. *Int J Med Sci* 6: 72-76, 2009.). La impresión general es que un subconjunto de la población de pacientes puede beneficiarse significativamente de la VNI, mientras que el efecto es menos pronunciado en otros pacientes.

40 Con un ventilador mecánico, deben ajustarse varios parámetros según las necesidades del paciente, incluyendo, por ejemplo, presión, volumen de gas, frecuencia respiratoria, tiempo de elevación, razón I:E, modo de activación y sensibilidad. Son necesarios los parámetros correctos para restaurar la ventilación alveolar, impedir la atelectasia y optimizar el intercambio gaseoso. Además, la VM conlleva muchas posibles complicaciones incluyendo neumotórax, lesión de las vías respiratorias, daño alveolar y neumonía asociada al ventilador. Por este motivo, las regulaciones de la VM deben determinarse cuidadosamente. Normalmente, los ajustes de las regulaciones del ventilador todavía son empíricos, usando el intercambio gaseoso obtenido reflejado en el análisis de gasometría sanguínea, saturación de oxígeno y monitorización de CO₂ como orientación.

45 Se conocen sistemas en la técnica para la simulación de estructuras anatómicas de pacientes y tratamientos. De Backer J W *et al*, *Mechanical Engineering and Physics*, Butterworth-Heinemann GB, vol. 30, nº 7 describen el uso de la dinámica de fluidos computacional para valorar el flujo de aire a través del sistema respiratorio. El documento WO 01/56491 A2 describe un método de planificación de tratamiento asistido por ordenador que supone la generación y manipulación de una imagen tridimensional de una región que incluye una estructura anatómica. El documento WO 2004/019766 describe un factor pronóstico no invasivo del esfuerzo del paciente a partir de sensores de flujo y presión de las vías respiratorias unidos al paciente usando un modelo matemático adaptativo. El documento US 2007/156453 describe un sistema de planificación de tratamiento y médico.

55 El objetivo de la presente invención es optimizar la regulación de los parámetros para VM, que permite que más subconjuntos de la población se beneficien, y también reducir los fracasos de tratamiento debidos a un periodo inicial excesivamente largo o inadecuado.

Sumario de la invención

Una realización de la invención es un método para determinar parámetros optimizados para ventilación mecánica, VM, de un sujeto, que comprende:

- a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del sistema circulatorio del sujeto,
- 5 b) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura pulmonar del sujeto a partir de los datos de imagen obtenidos en la etapa a),
- c) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura de las vías respiratorias del sujeto a partir de los datos de imagen obtenidos en la etapa a),
- 10 d) calcular un modelo estructural tridimensional específico del paciente de la estructura lobular del sujeto a partir del modelo pulmonar obtenido en la etapa b),
- e) modelar por ordenador, el flujo de aire a través de las vías respiratorias, usando los modelos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) a parámetros de VM definidos;
- 15 f) modelar por ordenador, el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción con el flujo, usando los modelos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) a parámetros de VM definidos;
- g) determinar los parámetros de VM que conducen a una disminución en la resistencia de las vías respiratorias y por lo tanto un aumento en el flujo másico lobular para las mismas presiones motrices según el modelo de la etapa d), obtener de ese modo parámetros de VM optimizados, y emplear los parámetros optimizados como regulaciones en un dispositivo de VM
- 20 Otra realización de la invención es un método tal como se describió anteriormente, en el que el modelo estructural de la etapa c) se calcula usando principios de segmentación.
- Otra realización de la invención es un método tal como se describió anteriormente, en el que el modelo de la etapa d) se calcula usando segmentación lobular.
- 25 Otra realización de la invención es un método tal como se describió anteriormente, en el que el modelado de la etapa e) comprende dinámica de fluidos computacional que incorpora resolver numéricamente las ecuaciones de Navier-Stokes.
- Otra realización de la invención es un método tal como se describió anteriormente, en el que la estructura lobular determinada en la etapa d) se usa para determinar condiciones límite para dinámica de fluidos computacional.
- Otra realización de la invención es un método tal como se describió anteriormente, en el que
- 30 - los datos de la etapa a) se refieren a imágenes tridimensionales del sistema respiratorio a capacidad pulmonar total, CPT y a capacidad residual funcional, CRF,
- el modelo de la estructura pulmonar en la etapa b) y el modelo de la estructura lobular en la etapa d) se calculan ambos a CPT y CRF, para determinar la velocidad de flujo másica hacia cada lóbulo y posteriormente las condiciones límite para dicha dinámica de fluidos computacional.
- 35 Otra realización de la invención es un método tal como se describió anteriormente, en el que el modelado de la etapa f) comprende análisis por elementos finitos, AEF.

Leyendas de las figuras

- 40 Figuras 1A y B: exploración por TC a través del tórax de un sujeto con líneas de fisura indicadas, usada para determinar la división de los lóbulos pulmonares en la etapa de segmentación lobular. La figura 1A muestra la sección transversal mientras que la figura 1B muestra la sección longitudinal.
- Figura 2: Conversión de las líneas de fisura en la figura 1 con respecto a planos de corte (izquierda) que pueden subdividir los pulmones en sus respectivos volúmenes lobulares LSD (lóbulo superior derecho), LMD (lóbulo medio derecho), LID (lóbulo inferior derecho), LSI (lóbulo superior izquierdo), LII (Lóbulo inferior izquierdo) (derecha).
- 45 Figura 3: exploración por TC a través del tórax de un sujeto, que muestra zonas bien perfundidas (izquierda) y zonas escasamente perfundidas (derecha) del pulmón.
- Figura 4: Diagrama de flujo que ilustra una realización del método de la invención como diagrama de flujo.
- Figura 5: Paciente 1: cambio en la distribución de flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias tras

tratamiento de VNI (sombreado = nivel inicial; punteado = tras VNI) - paciente control.

Figura 6: Paciente 2: cambio en la distribución de flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias tras tratamiento de VNI (sombreado = nivel inicial; punteado = tras VNI) - paciente con VNI.

5 Figura 7: Paciente 3: cambio en la distribución de flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias tras tratamiento de VNI (sombreado = nivel inicial; punteado = tras VNI) - paciente con VNI.

Figura 8: Paciente 4: cambio en la distribución de flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias tras tratamiento de VNI (sombreado = nivel inicial; punteado = tras VNI) - paciente con VNI.

Figura 9: Paciente 5: cambio en la distribución de flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias tras tratamiento de VNI (sombreado = nivel inicial; punteado = tras VNI) - paciente con VNI.

10 Figura 10: Distribución de presión estática en el modelo de vías respiratorias específico del paciente.

Figura 11: Distribución de flujo másico lobular en función de la presión positiva al final de la espiración (PPFE).

Figura 12: Paciente 1: efecto del tratamiento con VPI sobre la resistencia y la morfología de las vías respiratorias.

Figura 13: Paciente 2: efecto del tratamiento con VPI sobre la morfología de las vías respiratorias.

Figura 14: Paciente 3: efecto del tratamiento con VPI sobre la morfología de las vías respiratorias.

15 Figura 15: Modelos estructurales del pulmón (izquierda), vías respiratorias (medio) y estructura lobular (derecha), generados por la invención.

Figura 16: Un modelo de comportamiento estructural de las vías respiratorias, en el que el modelo en gris indicaba la posición original del modelo, y el modelo sombreado, desplazado representa las tensiones calculadas.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a un método para determinar los parámetros para la ventilación mecánica (VM) de las vías respiratorias de un sujeto específico, que comprende modelar el flujo de aire a través de las vías respiratorias altas de un sujeto que padece insuficiencia respiratoria.

La presente invención se refiere a un método para optimizar la regulación de los parámetros para la ventilación mecánica (VM) de las vías respiratorias de un sujeto específico que comprende las etapas de:

25 a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del sistema respiratorio del sujeto,

b) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura pulmonar del sujeto a partir de los datos de imagen obtenidos en la etapa a),

c) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura de las vías respiratorias del sujeto a partir de los datos de imagen obtenidos en la etapa a),

30 d) calcular un modelo estructural tridimensional específico del paciente de la estructura lobular del sujeto a partir del modelo de estructura pulmonar obtenido en la etapa b),

e) modelar por ordenador, el flujo de aire a través de las vías respiratorias, usando los modelos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) a parámetros de VM definidos;

35 f) modelar por ordenador, el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción con el flujo, usando los modelos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) a parámetros de VM definidos;

g) determinar los parámetros de VM (de las etapas e) y f)) que conducen a una disminución en la resistencia de las vías respiratorias, por tanto un aumento en el flujo másico lobular para las mismas presiones motrices según el modelo de la etapa d), obtener de ese modo parámetros de VM optimizados.

40 Partiendo de un modelo estructural del sistema respiratorio del sujeto, y aplicando dinámica de fluidos computacional (DFC), la presente invención produce un conjunto de parámetros que son específicos para la geometría de las vías respiratorias del sujeto, y que tienen el efecto de mejorar la ventilación alveolar, es decir disminuir la tensión de pCO_2 en la sangre. Los parámetros optimizados preferiblemente conducen a apertura alveolar y presión adecuada para impedir un cierre prematuro de las vías respiratorias espiratorias y una acumulación de PPFEi con una correspondiente hiperinsuflación.

45 El tratamiento para un estado respiratorio puede ser la administración de un medicamento (por ejemplo, salbutamol)

o la VM de la técnica o VM tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, un tratamiento eficaz es uno que disminuye la resistencia de las vías respiratorias aumentando de ese modo el flujo másico lobular para la misma presión motriz.

5 Una realización de un método de la invención para optimizar la regulación de los parámetros para VM de un sujeto específico se presenta como diagrama de flujo en la figura 4. Según la realización, una exploración por TC del tórax del sujeto se realiza 2, dando como resultado datos de exploración 12. A partir de los datos de exploración 12, un modelo pulmonar específico del paciente se genera 4, dando como resultado datos referentes a la geometría de las vías respiratorias 14. Condiciones límite específicas se calculan 6 usando los datos de exploración 12, dando como resultado datos referentes a la estructura lobular del sujeto 16. Un análisis de DFC se realiza 8 usando datos referentes a la geometría de las vías respiratorias 14, las condiciones límite, y usando parámetros de VM iniciales (por ejemplo, regulaciones de presión). Se ajustan las regulaciones de forma iterativa hasta que una distribución optimizada de flujo másico se obtiene 18. Las regulaciones óptimas 10 se emplean en la VM.

15 La presente invención es adecuada para el tratamiento de, o para la monitorización del tratamiento de estados de tipo respiratorio. Estos estados son cualquiera que dan como resultado intercambio gaseoso reducido, e incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hipercápnica, asma, fibrosis quística (FQ) y las que se manifiestan como resultado de otros trastornos restrictivos, tales como trastornos neuromusculares que podrían incluir esclerosis lateral amiotrófica (ELA), distrofia miotónica (enfermedad de Steinert), distrofia muscular de Duchenne, deficiencia de maltasa ácida, y miopatía de Emery-Dreifuss.

20 La presente invención proporciona parámetros optimizados específicos del sujeto para una VM. Los ejemplos de parámetros incluyen presiones inspiratorias y espiratorias, volumen corriente que va a suministrarse, frecuencia respiratoria, razón I:E, composición de gases.

25 Se entiende en la técnica que puede utilizarse la misma VM sin adaptación para VI así como para VNI. Para una VM usada en modo de VI, se proporciona ventilación al sujeto mediante un tubo endotraqueal o traqueotomía; para una VM usada en modo de VNI, se proporciona ventilación al sujeto mediante una mascarilla. Las máquinas de VM adecuadas para su uso con el presente documento son cualquiera de la técnica, e incluyen, por ejemplo, las fabricadas por Drager, Siemens, Respironics, Resmed, Tyco y Weinmann.

30 Se obtienen datos referentes a imágenes tridimensionales del sistema respiratorio del sujeto en la etapa a). Las imágenes pueden haberse adquirido anteriormente usando cualquier método de la técnica. Tales métodos incluyen obtención de imágenes mediante resonancia magnética, obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones y tomografía computerizada (TC) por nombrar unas cuantas. El "sistema respiratorio" se refiere a las vías respiratorias intra y extratorácicas y los pulmones. Preferiblemente, las imágenes se adquieren a dos volúmenes pulmonares; uno a capacidad pulmonar total (CPT), el nivel pulmonar logrado tras una inhalación profunda, y uno a capacidad residual funcional (CRF), el nivel pulmonar tras la espiración normal.

35 A partir de los datos de imagen, se genera un modelo estructural tridimensional del pulmón del sujeto (etapa b). El modelo estructural se refiere a un modelo estructural interno, indicando especialmente estructuras tisulares. Preferiblemente, se genera un modelo estructural pulmonar a cada uno de los dos volúmenes pulmonares (CPT y CRF). Cuando se aplica la invención para determinar la eficacia de tratamiento, se obtienen datos de imagen y modelos estructurales del pulmón antes y después del inicio del tratamiento (por ejemplo, a un intervalo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12 meses justo antes del tratamiento, o a intervalos regulares de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12 meses).

45 Usando los datos obtenidos a partir de la imagen tridimensional en la etapa a), se construye un modelo tridimensional específico de la estructura de las vías respiratorias del sujeto (etapa c). La estructura de las vías respiratorias incluye las vías respiratorias intra y extratorácicas. La estructura de las vías respiratorias se construye preferiblemente usando principios de segmentación. Durante el procedimiento de segmentación, se ponen vóxeles (elementos de volumen) de la misma estructura anatómica de interés en una máscara separada. Se usa esta máscara para reconstruir las vías respiratorias en tres dimensiones. Se conoce en la técnica el principio de segmentación, y se describe, por ejemplo, en "Flow analyses in the lower airways: patient-specific model and boundary conditions" De Backer JW, Vos WG, Gorlé CD, Germonpré P, Partoens B, Wuyts FL, Parizel PM, De Backer W. Med Eng Phys. 2008 Sep;30(7):872-9. Cuando sea apropiado, se construyen modelos independientes de las vías respiratorias a capacidad pulmonar total (CPT) y a capacidad residual funcional (CRF). Cuando se aplica la invención para determinar la eficacia de tratamiento, se construyen modelos independientes de las vías respiratorias a partir de los modelos pulmonares obtenidos antes de y tras el inicio del tratamiento. Preferiblemente, se genera el modelo de las vías respiratorias a CPT, aunque puede usarse un modelo de las vías respiratorias generado a CRF en cualquier momento cuando sea necesario, por ejemplo, cuando parece ser más preciso.

55 Usando los datos obtenidos a partir del modelo pulmonar tridimensional, se construye un modelo tridimensional específico de los volúmenes lobulares del sujeto, es decir, se segmentan los volúmenes lobulares basándose en dicho modelo pulmonar (etapa d). Un ser humano normal tiene cinco lóbulos pulmonares, tres en el lado derecho (LSD, LMD, LID) y dos en el izquierdo (LSI, LII). Inicialmente, se segmentan los pulmones derecho e izquierdo completos, luego se identifican las líneas de fisura. Estas líneas indican la división entre los varios lóbulos

pulmonares, y pueden distinguirse a partir del modelo del tórax (véanse las exploraciones por TC de la figura 1). Entonces se convierten estas líneas en planos de corte que pueden subdividir los pulmones en sus respectivos volúmenes lobulares (figura 2). Puede realizarse la segmentación lobular manual o automáticamente.

5 Preferiblemente, se construyen modelos de volumen lobular independientes a capacidad pulmonar total (CPT) y a capacidad residual funcional (CRF). Realizando la segmentación lobular a nivel de CRF y CPT, es posible valorar la velocidad de flujo másica específica del paciente hacia cada lóbulo. Pueden usarse estos datos como condiciones límite en simulaciones de flujo posteriores, es decir, dinámica de fluidos computacional (DFC).

10 Los modelos tridimensionales específicos del paciente de las vías respiratorias se usan para determinar el flujo de aire respiratorio usando dinámica de fluidos computacional (DFC) (etapa e) y comportamiento estructural del sistema respiratorio usando análisis por elementos finitos (AEF) (etapa f). La DFC simula el comportamiento de flujo en la estructura tridimensional específica del modelo de las vías respiratorias resolviendo numéricamente las ecuaciones matemáticas de flujo (ecuaciones de Navier-Stokes) (De Backer JW, Vanderveken OM, Vos WG, Devolder A, Verhulst SL, Verbraecken JA, Parizel PM, Braem MJ, Van de Heyning PH y De Backer WA. Functional imaging using computational fluid dynamics to predict treatment success of mandibular advancement devices in sleep-disordered breathing. (J Biomech 40: 3708-3714, 2007; De Backer JW, Vos WG, Devolder A, Verhulst SL, Germonpre P, Wuyts FL, Parizel PM y De BW. Computational fluid dynamics can detect changes in airway resistance in asthmatics after acute bronchodilation J Biomech 41: 106-113, 2008; De Backer JW, Vos WG, Verhulst SL y De BW. "Novel imaging techniques using computer methods for the evaluation of upper airway in patients with sleep-disordered breathing: a comprehensive review". Sleep Med Rev 12: 437-447, 2008). También se determina el comportamiento estructural consiguiente del sistema respiratorio, la interacción con el flujo y la remodelación usando una combinación de técnicas de DFC y AEF. El comportamiento estructural del modelo se determina resolviendo las ecuaciones estructurales para tensiones, deformaciones, desplazamientos etc. según se explica en el manual de ingeniería biomédica (The Biomedical Engineering Handbook de Joseph Bronzino, IEEE press) Este análisis permite una valoración del cambio en la geometría de las vías respiratorias debido a la presión ejercida sobre las paredes. Pueden encontrarse ejemplos de tensiones y desplazamientos computados en la figura 16 en la que el modelo en gris representa la posición original del modelo y las tensiones se representan en el modelo desplazado.

15 Al realizar la DFC, la estructura tridimensional del modelo de las vías respiratorias se subdivide en una pluralidad de elementos discretos. La colección de estos elementos se denomina malla o red computacional. En cada uno de los nodos de la red, se resuelven las ecuaciones de flujo. Preferiblemente, se usa el modelo de las vías respiratorias construido a CPT, sin embargo, puede usarse el modelo de CRF en cualquier momento cuando sea necesario, por ejemplo, cuando parece ser más preciso.

20 Con un sistema grande tal como un pulmón, la solución de las ecuaciones de flujo está asistida por la determinación de las condiciones límite adecuadas para cerrar el sistema de ecuaciones, condiciones límite que se determinan usando el modelo tridimensional específico de los volúmenes lobulares del sujeto tal como se mencionó anteriormente. Las condiciones límite se derivan a partir de las imágenes de TC valorando la expansión lobular de CRF a CPT. Esto indica la fracción del aire inhalado que va hasta cada lóbulo para ese paciente específico. Para hacer que los modelos sean tan precisos como sea posible, esta información específica del paciente puede reflejarse en las simulaciones de flujo. En la práctica, esto puede lograrse ajustando las presiones en las salidas de los bronquiolos en tal medida que la velocidad de flujo másica modelo es idéntica a la velocidad de flujo másica obtenida mediante las imágenes de TC.

25 Para establecer el caso respiratorio inicial, es decir la situación de respiración normal sin ningún soporte respiratorio, las condiciones límite consisten en una definición de la velocidad de flujo másica en la boca o la tráquea y la presión en los bronquiolos. Se determinan de forma iterativa las presiones para lograr la velocidad de flujo másica hacia cada lóbulo correspondiente al crecimiento lobular basado en TC (De Backer JW, Vos WG, Gorle CD, Germonpre P, Partoens B, Wuyts FL, Parizel PM y De BW. Flow analyses in the lower airways: patient-specific model and bound conditions. Med Eng Phys 30: 872-879, 2008.).

30 Una vez que se ha establecido el caso inicial, se eleva la presión en la boca o la tráquea hasta el nivel de la presión de ventilación no invasiva usando DFC aplicada al modelo estructural tridimensional de las vías respiratorias del sujeto. La velocidad de flujo másica interna se adaptará por consiguiente, y puede determinarse la presión local sobre la pared de las vías respiratorias mediante DFC en función de las regulaciones de VM. Entonces se determina la respuesta estructural de las vías respiratorias, la remodelación y la interacción con el flujo usando AEF.

35 El objetivo de la VM en pacientes con EPOC es principalmente disminuir los niveles de pCO_2 en la sangre a niveles seguros de presión de gas, volumen y otros parámetros. Esto se realiza aumentando la ventilación hacia zonas mejor perfundidas de manera que aumente la ventilación alveolar y se mejore el intercambio gaseoso de CO_2 y O_2 (figura 3). Los parámetros de VM deben, por tanto, establecerse de manera que la presión "abra" las vías respiratorias hacia las zonas bien perfundidas y aumente la velocidad de flujo másica hacia estas zonas.

40 Pueden determinarse los parámetros apropiados valorando el modelo con diferentes parámetros de VM, y observando el efecto apropiado usando los modelos de flujo de aire (DFC) y comportamiento estructural (AEF). Se continúan las iteraciones de ajuste de cada VM parámetro y observación del efecto en las simulaciones hasta que se

5 encuentra un conjunto optimizado de parámetros de VM. En otras palabras, se repiten las etapas e) y f) con diferentes parámetros de VM hasta que hay una disminución en la resistencia de las vías respiratorias, por tanto un aumento en el flujo másico lobular para las mismas presiones motrices según el modelo de la etapa d). Debido a que se adquiere un modelo estructural específico del paciente al inicio del procedimiento, no hay necesidad de una gran implicación del paciente, y el paciente puede beneficiarse de inmediato de una ventilación optimizada y segura desde el comienzo del tratamiento.

10 Aunque se usa principalmente la distribución de flujo másico lobular para valorar los parámetros de VM, incluyendo la simulación estructural con AEF es posible simular también los cambios en la estructura de las vías respiratorias, mejorando de ese modo adicionalmente la optimización de los parámetros. Se entiende que el sistema respiratorio del sujeto puede remodelarse durante el transcurso del tratamiento con VM. Por tanto, las regulaciones de VM pueden optimizarse adicionalmente después de haberse iniciado el tratamiento, repitiendo periódicamente el método de la invención.

15 Usando la presente invención, el paciente puede tratarse usando un número mínimo de etapas invasivas. El sujeto que requiere VM se somete a exploración por TC o IRM antes del tratamiento. Posteriormente los datos de exploración se transfieren al dispositivo de VM que lee las imágenes de TC/IRM, crea un modelo tridimensional específico del paciente del sistema de las vías respiratorias, los pulmones y los lóbulos. Entonces el dispositivo realiza simulaciones de flujo y/o estructurales a diferentes regulaciones de presión. Se monitoriza la distribución de velocidad de flujo másica y se seleccionan los parámetros óptimos para el paciente.

20 Alternativamente, usando la presente invención, el sujeto que está tratándose para un estado de tipo respiratorio se somete a una exploración por TC o IRM antes del tratamiento y una TC o IRM tras el inicio del tratamiento (por ejemplo a intervalo(s) de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses). Posteriormente los datos de exploración se transfieren al dispositivo de VM que lee las imágenes de TC/IRM, crea un modelo tridimensional específico del paciente del sistema de las vías respiratorias, los pulmones y los lóbulos. Entonces el dispositivo realiza simulaciones de flujo y/o estructurales a diferentes regulaciones de presión. Se determina la distribución de velocidad de flujo másica antes de y tras el inicio del tratamiento, y se determina la eficacia de tratamiento basándose en los cambios observados en la distribución de velocidad de flujo.

25 Una realización de la presente invención es un medio legible por ordenador que tiene almacenado un programa informático según la reivindicación 8.

Ejemplos

30 *Estudio clínico: Ventilación no invasiva en pacientes con EPOC*

35 Para demostrar el efecto de la VM en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se diseñó un estudio clínico. En este estudio, se incluyeron 20 pacientes tras un agravamiento de los síntomas. En un grupo control, se trataron 10 pacientes usando medicación por inhalación únicamente. En un grupo experimental, otros 10 pacientes recibieron, además de la medicación por inhalación, sesiones nocturnas de presión positiva a dos niveles en las vías respiratorias (PPDNVR), un tratamiento de VNI. Se evaluaron los pacientes después de 6 meses para valorar el efecto de ambos métodos, y de nuevo después de 12 meses cuando se detuvieron todas las actividades de VM. Este estudio funciona como validación básica para desarrollar el método para determinar los parámetros de ventilación óptimos.

Resultados preliminares: Ventilación no invasiva en pacientes con EPOC

40 Las figuras 5-9 muestran los resultados iniciales para el paciente 1 (control), y los pacientes 2 a 5 (tratados con VNI). Estos datos indican que tanto para los pacientes tratados activamente como para los pacientes control, puede observarse un cambio en la resistencia y las distribuciones de flujo durante el periodo de 6 meses. Sin embargo, los cambios en los pacientes control son más homogéneos. Esto indica que el método de VNI induce un patrón de remodelación diferente debido a la presión adicional. La figura 10 muestra contornos de presión estática para un modelo de vías respiratorias específico del paciente, en los que las regiones de sombreado común tienen la misma presión estática. Tal como se explicó en las secciones anteriores, esta presión estática genera un flujo másico, en el nivel inicial, hacia los lóbulos proporcional al crecimiento lobular derivado a partir de los datos de TC. Cuando las presiones en los bronquiolos se mantienen iguales y se aumenta la presión en la boca o la tráquea hasta el nivel de la VM, puede observarse el cambio en la velocidad de flujo másica y analizarse. La figura 11 ilustra esto valorando los cambios en la distribución de flujo másico lobular en función de diferentes presiones positivas al final de la espiración (PPFE). La PPFE es uno de los parámetros que pueden establecerse en un dispositivo de VM. Para este paciente, puede observarse que puede encontrarse el efecto principal en los lóbulos superiores (LSD, LSI) con una desviación en la distribución de flujo másico del lóbulo superior derecho (LSD) al izquierdo (LSI) a medida que aumenta la PPFE.

55 *Estudio clínico: VPI en pacientes con EPOC*

En este estudio, se investiga el efecto de la ventilación percusiva intrapulmonar (VPI) sobre la eliminación de

5 mucosidad en cinco pacientes con EPOC. Se realizó una exploración por TC inicial del paciente con EPOC en la primera visita junto con todas las pruebas clásicas de la función pulmonar (espirometría y pletismografía corporal). Posteriormente, se trató el paciente dos veces durante 10 minutos con una pausa de 5 minutos. Se estableció la presión de VPI presión en 2,5 bar y la frecuencia de VPI era de 350 ciclos/min. Tras el tratamiento, se realizó una segunda exploración. Se segmentaron ambas exploraciones y se realizaron simulaciones de flujo para valorar el cambio en la resistencia tal como se describió en las secciones anteriores.

Resultados preliminares: VPI en pacientes con EPOC

10 Las figuras 12-14 muestran los primeros resultados para la valoración del efecto de VPI sobre la geometría de las vías respiratorias y también la resistencia para un paciente. En la figura 12, las regiones encerradas en un círculo indican diferencias en la morfología de las vías respiratorias antes (figura 12A) y después (figura 12B) del tratamiento en el paciente 1. Se tabulan las diferencias en la resistencia al flujo calculadas según el método antes y después del tratamiento (figura 12C). La figura 13A muestra los segmentos lobulares del pulmón del paciente 2 desde la vista frontal, y la figura 13B representa parte de las vías respiratorias a través de una parte cortada. Las regiones encerradas en un círculo indican diferencias en la morfología de las vías respiratorias antes (figura 13C) y después (figura 13D) del tratamiento. La figura 14 muestra diferencias en la morfología de estas vías respiratorias en el paciente 3 antes (figura 14A) y después (figura 14B) del tratamiento. A partir de estas imágenes, queda claro que la obtención de imágenes funcionales con DFC puede identificar en efecto los cambios inducidos por el método de VPI mientras que los parámetros de desenlace clásicos (VEF1, CVF y Tiffeneau) permanecieron inalterados. Además, pueden cuantificarse los cambios en la geometría y la resistencia y correlacionarse con el estado del paciente.

Conclusiones

25 La obtención de imágenes funcionales usando métodos por ordenador proporciona una visión más detallada del estado del paciente. Estudios iniciales usando VNI y VPI han indicado que pueden analizarse los cambios en el sistema respiratorio usando este método con un alto grado de precisión. El planteamiento validado puede ampliarse entonces para simular más escenarios con diferentes regulaciones de VM. Puede valorarse la respuesta específica del paciente a estos cambios y pueden seleccionarse los parámetros óptimos

REIVINDICACIONES

1. Método para determinar parámetros optimizados para ventilación mecánica, VM, de un sujeto, que comprende:
- a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del sistema respiratorio del sujeto,
- 5 b) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura pulmonar del sujeto a partir de los datos de imagen obtenidos en la etapa a),
- c) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura de las vías respiratorias del sujeto a partir de los datos de imagen obtenidos en la etapa a),
- 10 d) calcular un modelo estructural tridimensional específico del paciente de la estructura lobular del sujeto a partir del modelo pulmonar obtenido en la etapa b),
- e) modelar por ordenador, el flujo de aire a través de las vías respiratorias, usando los modelos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) a parámetros de VM definidos;
- f) modelar por ordenador, el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción con el flujo, usando los modelos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) a parámetros de VM definidos, y
- 15 g) determinar los parámetros de VM que conducen a una disminución en la resistencia de las vías respiratorias y por tanto un aumento en el flujo másico lobular para las mismas presiones motrices según el modelo de la etapa d), obtener de ese modo parámetros de VM optimizados, y emplear los parámetros optimizados como regulaciones en un dispositivo de VM.
- 20 2. Método según la reivindicación 1, en el que el modelo estructural de la etapa c) se calcula usando principios de segmentación.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que el modelo de la etapa d) se calcula usando segmentación lobular.
- 25 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el modelado de la etapa e) comprende dinámica de fluidos computacional que incorpora resolver numéricamente las ecuaciones de Navier-Stokes.
5. Método según reivindicación 4, en el que la estructura lobular determinada en la etapa d) se usa para determinar condiciones límite para dinámica de fluidos computacional.
6. Método según la reivindicación 5, en el que
- 30 - los datos de la etapa a) se refieren a imágenes tridimensionales del sistema respiratorio a capacidad pulmonar total, CPT y a capacidad residual funcional, CRF,
- el modelo de la estructura pulmonar en la etapa b) y el modelo de la estructura lobular en la etapa d) se calculan ambos a CPT y CRF, para determinar la velocidad de flujo másica hacia cada lóbulo y posteriormente las condiciones límite para dicha dinámica de fluidos computacional.
- 35 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el modelado de la etapa f) comprende análisis por elementos finitos, AEF.
8. Medio legible por ordenador que comprende un programa que comprende instrucciones para llevar a cabo el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 cuando se carga en el dispositivo de VM.

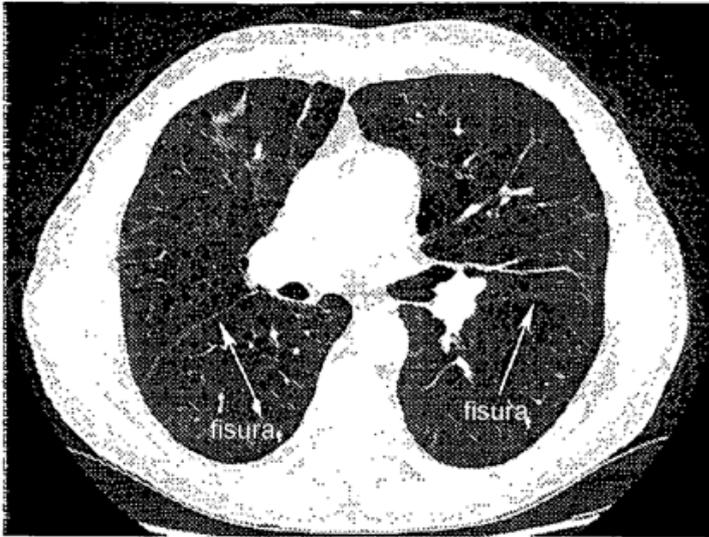


FIG. 1A

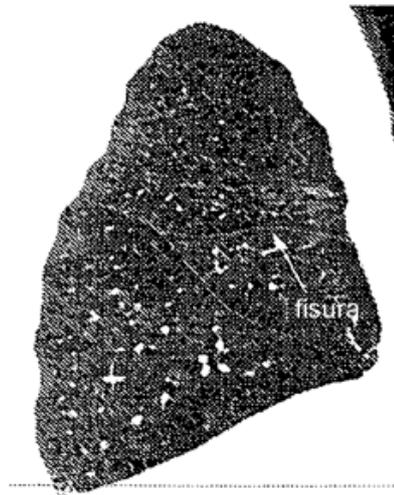


FIG. 1B

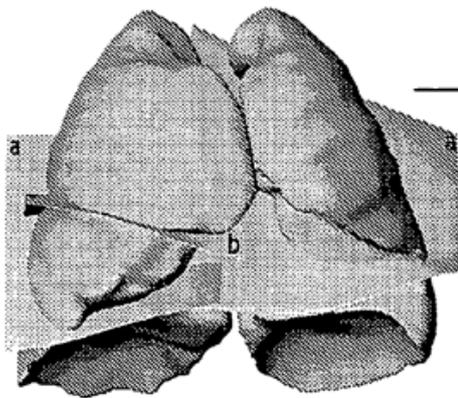


FIG. 2A

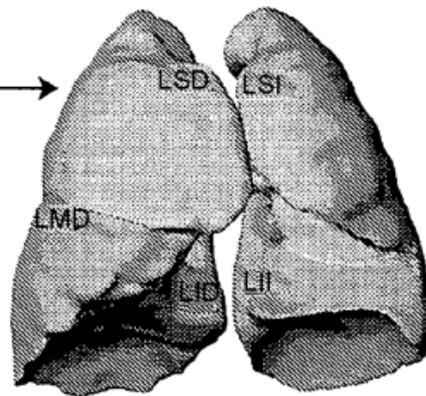


FIG. 2B

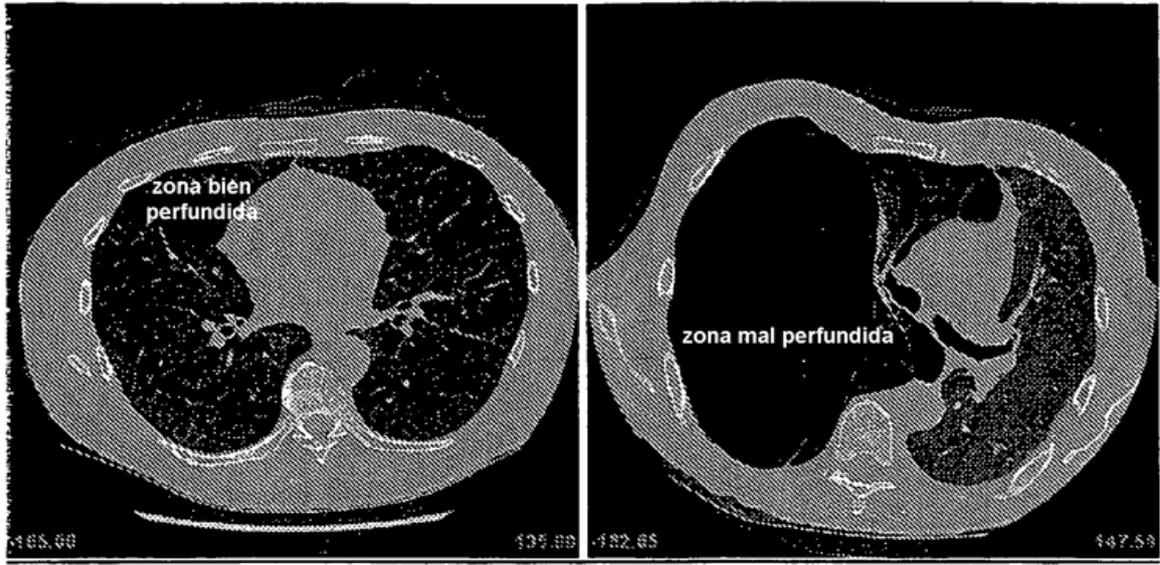


FIG. 3

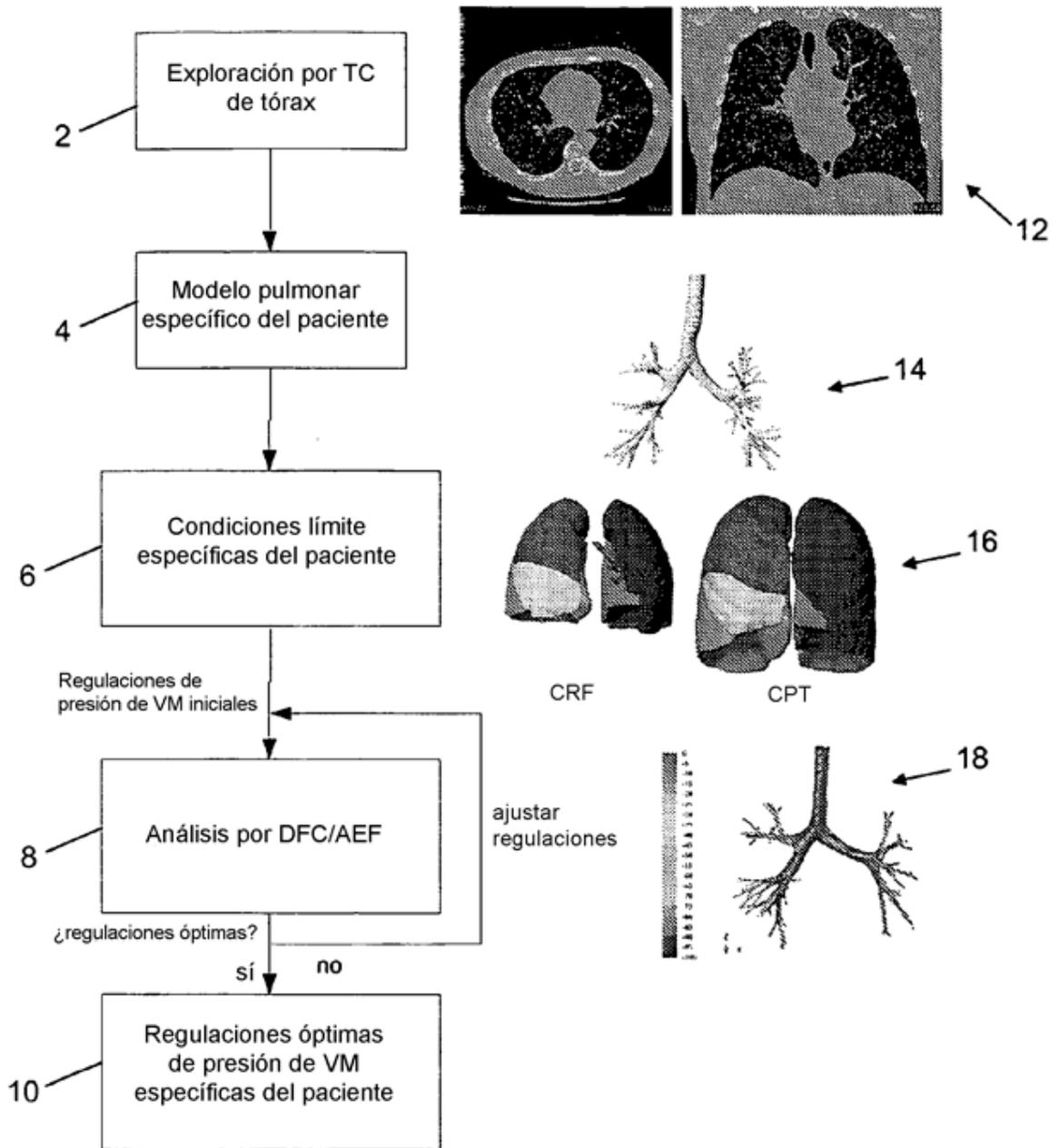


FIG. 4

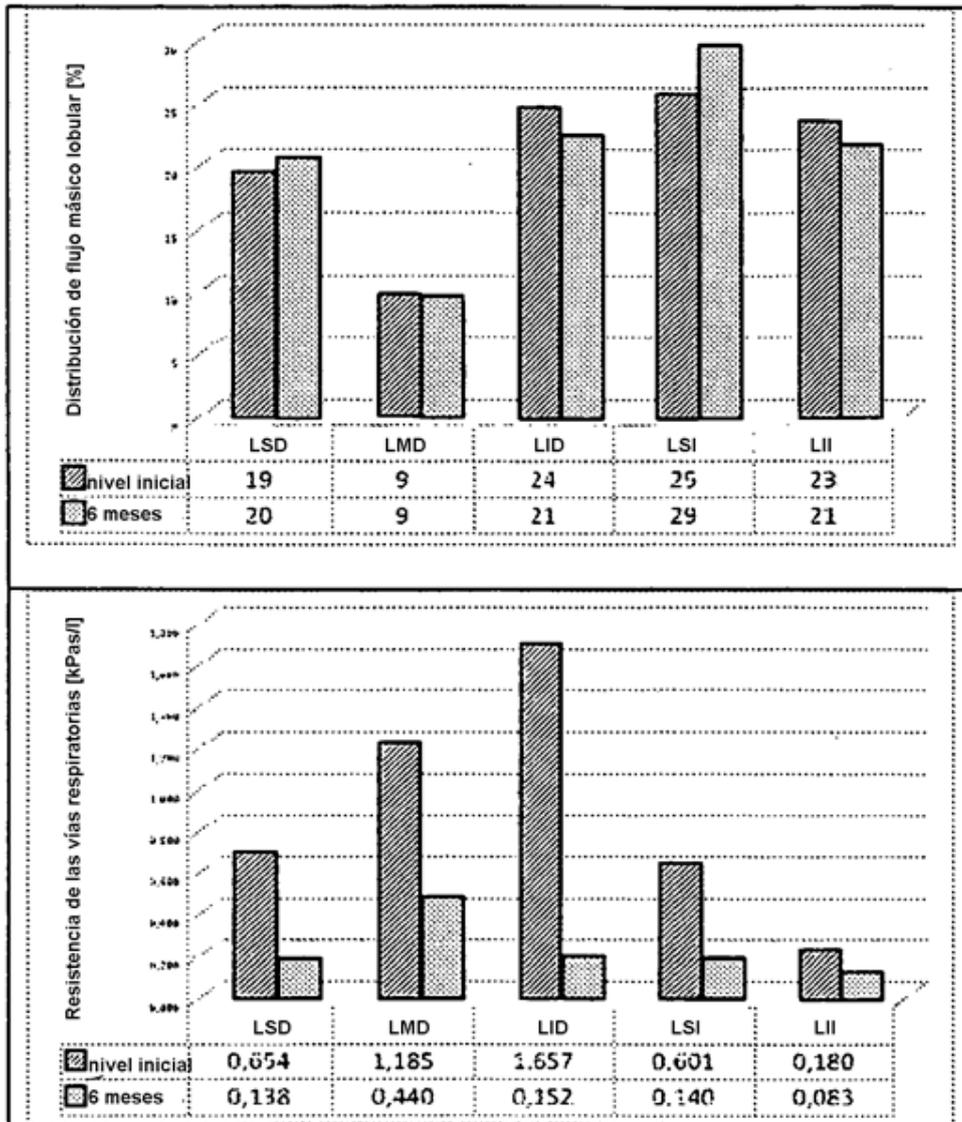


FIG. 5

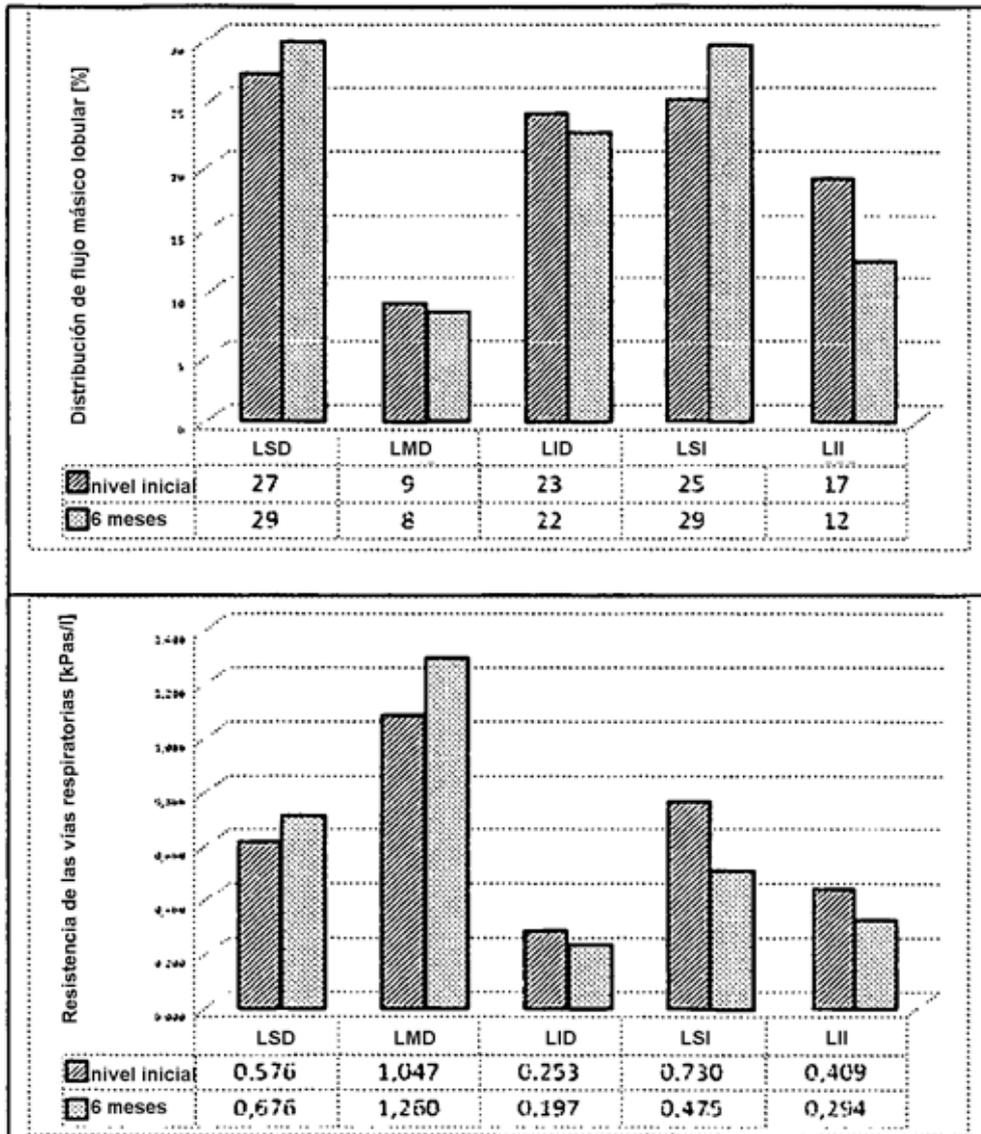


FIG. 6

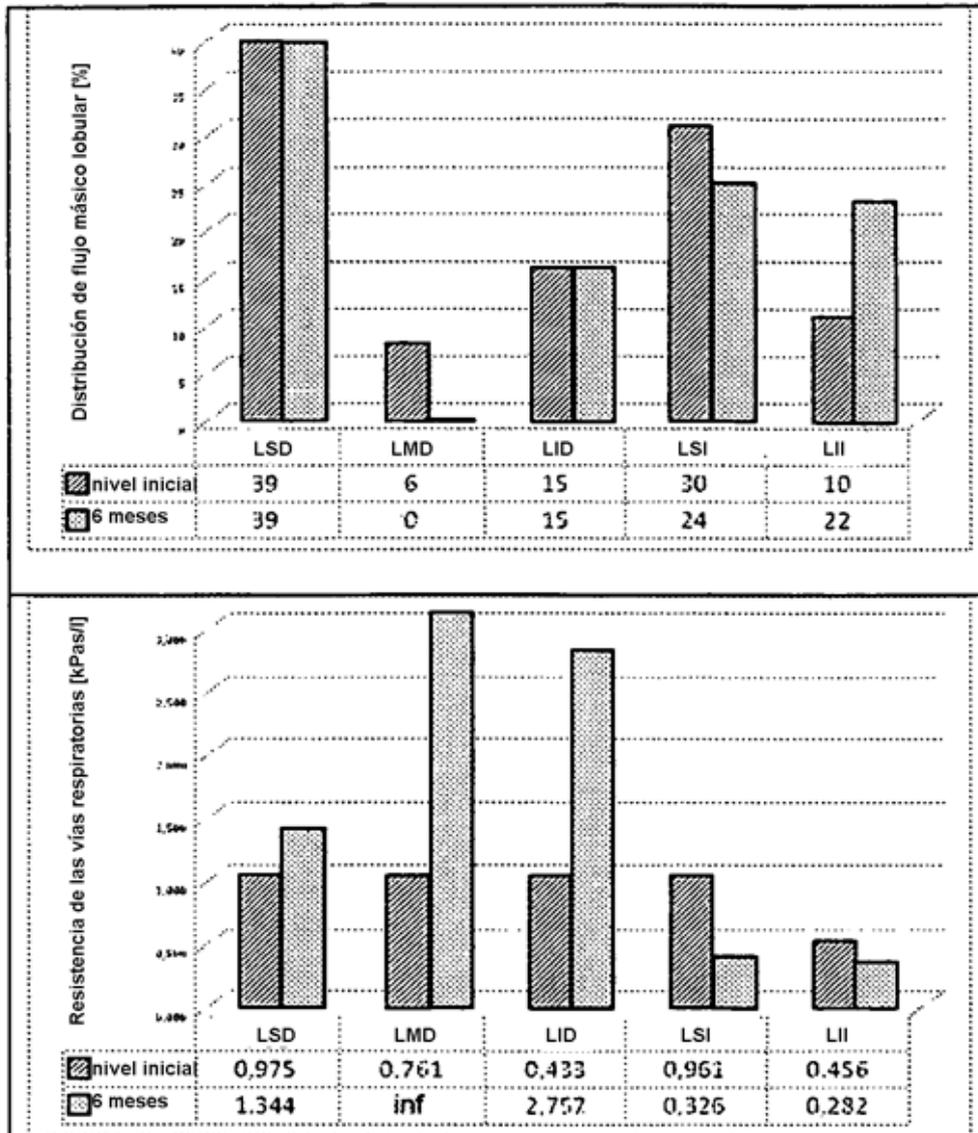


FIG. 7

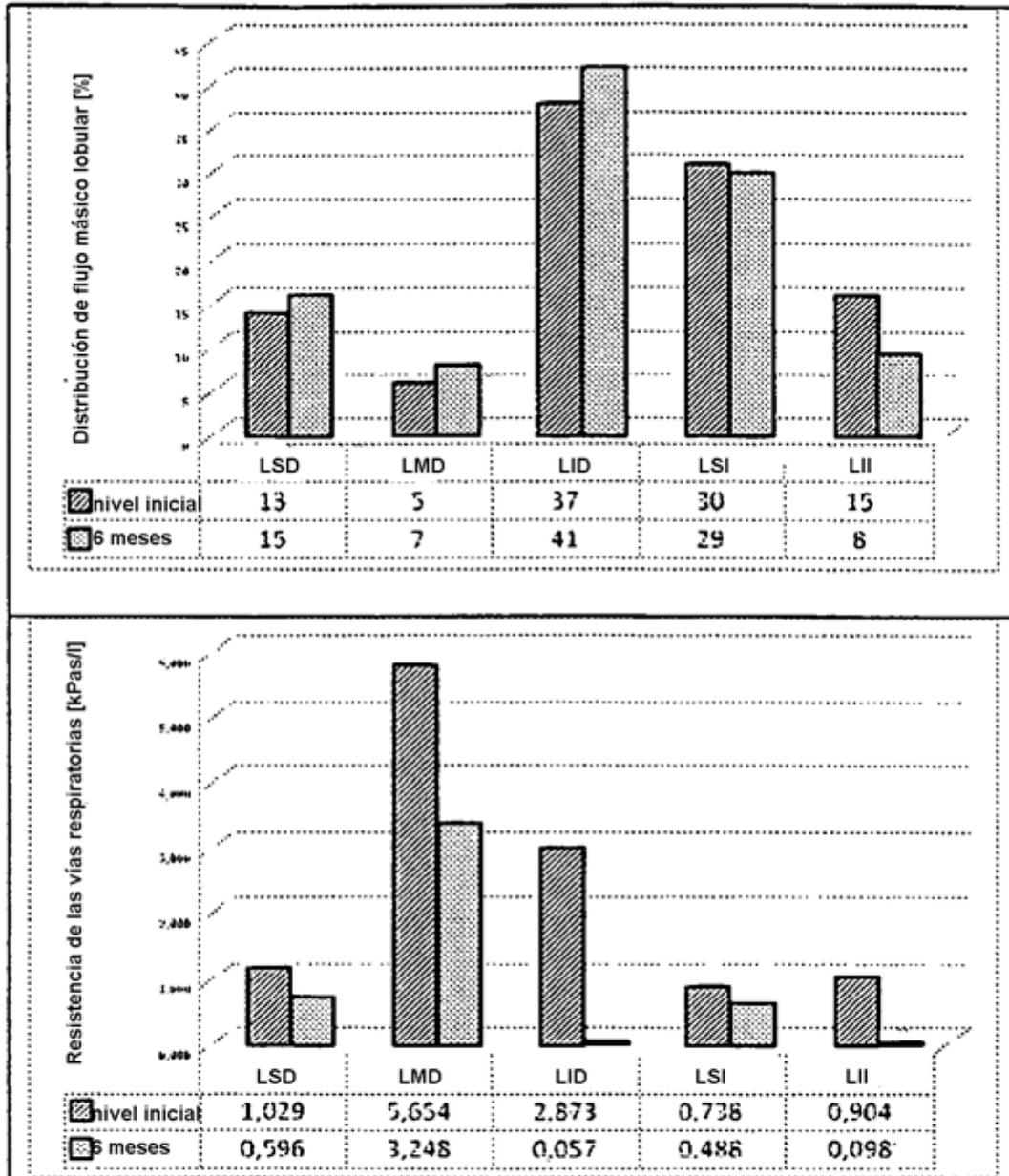


FIG. 8

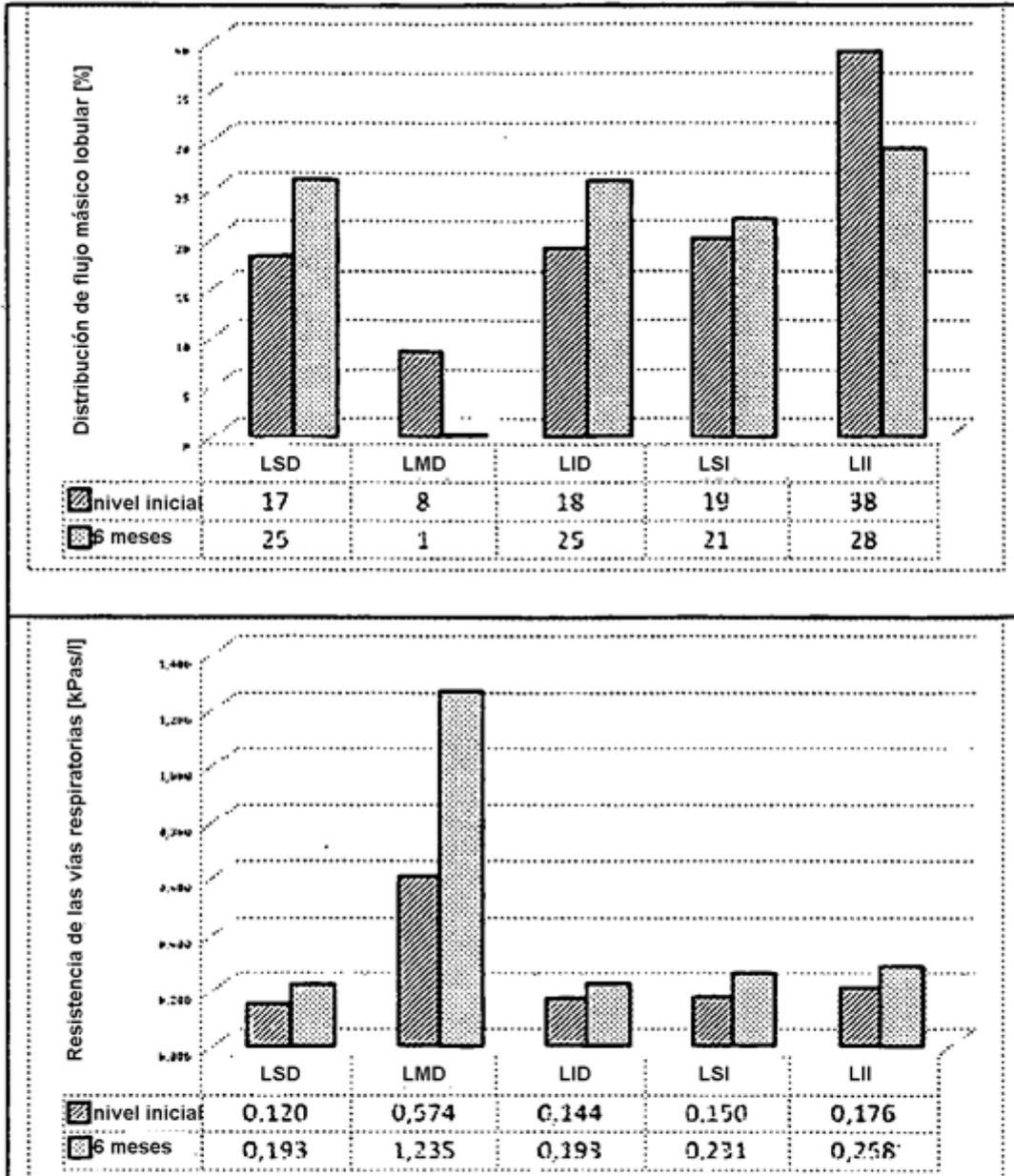


FIG. 9

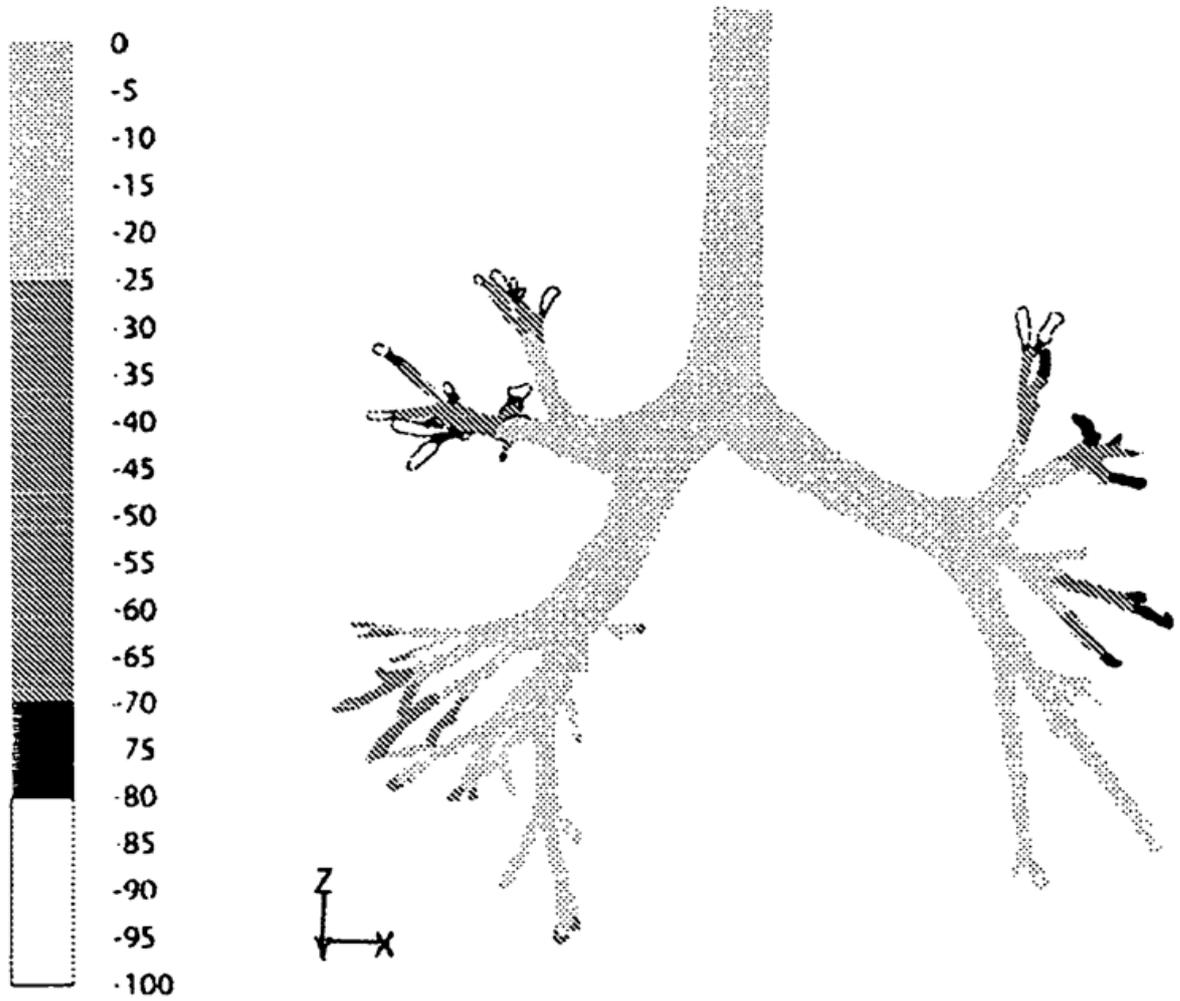


FIG. 10

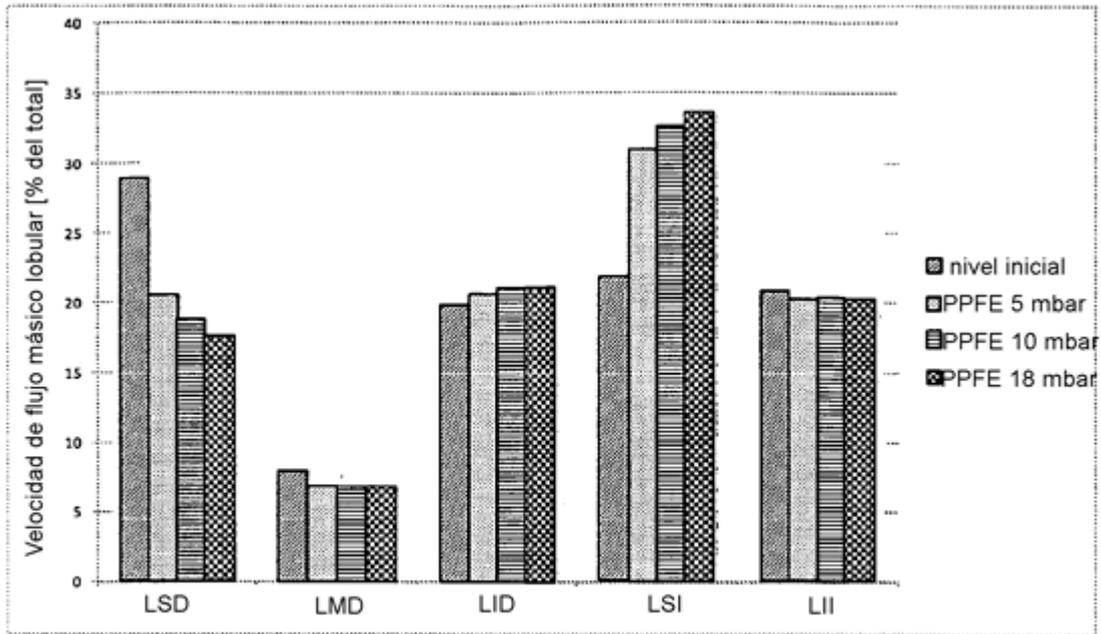


FIG. 11

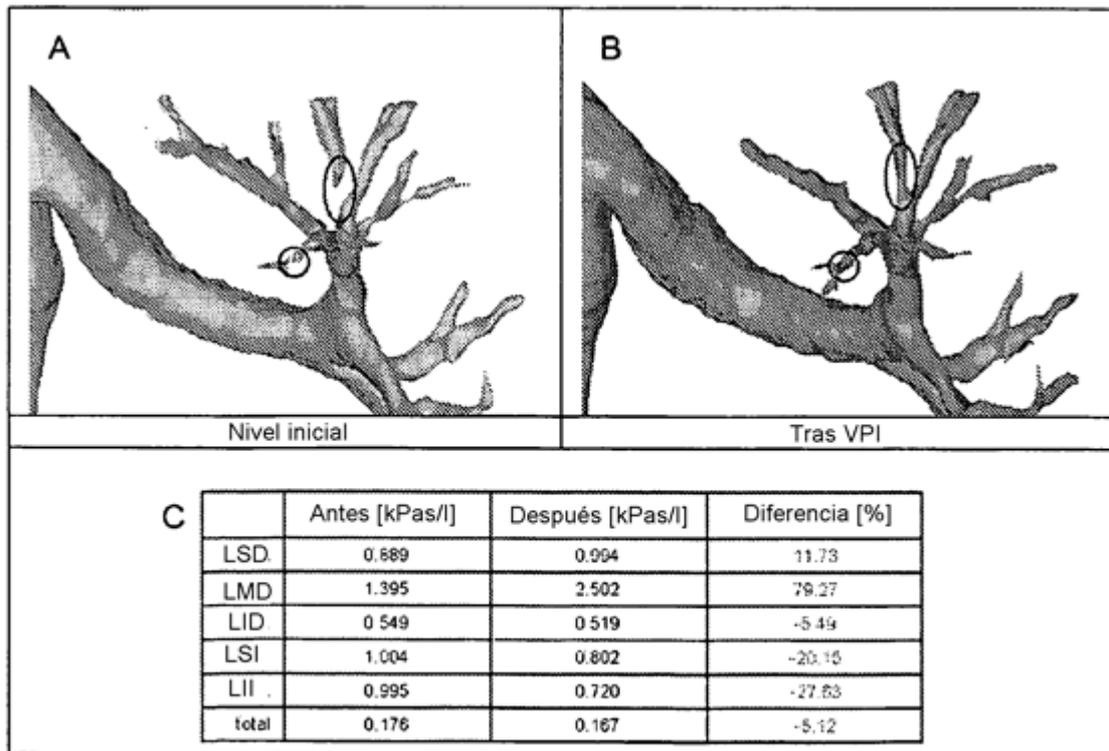


FIG. 12

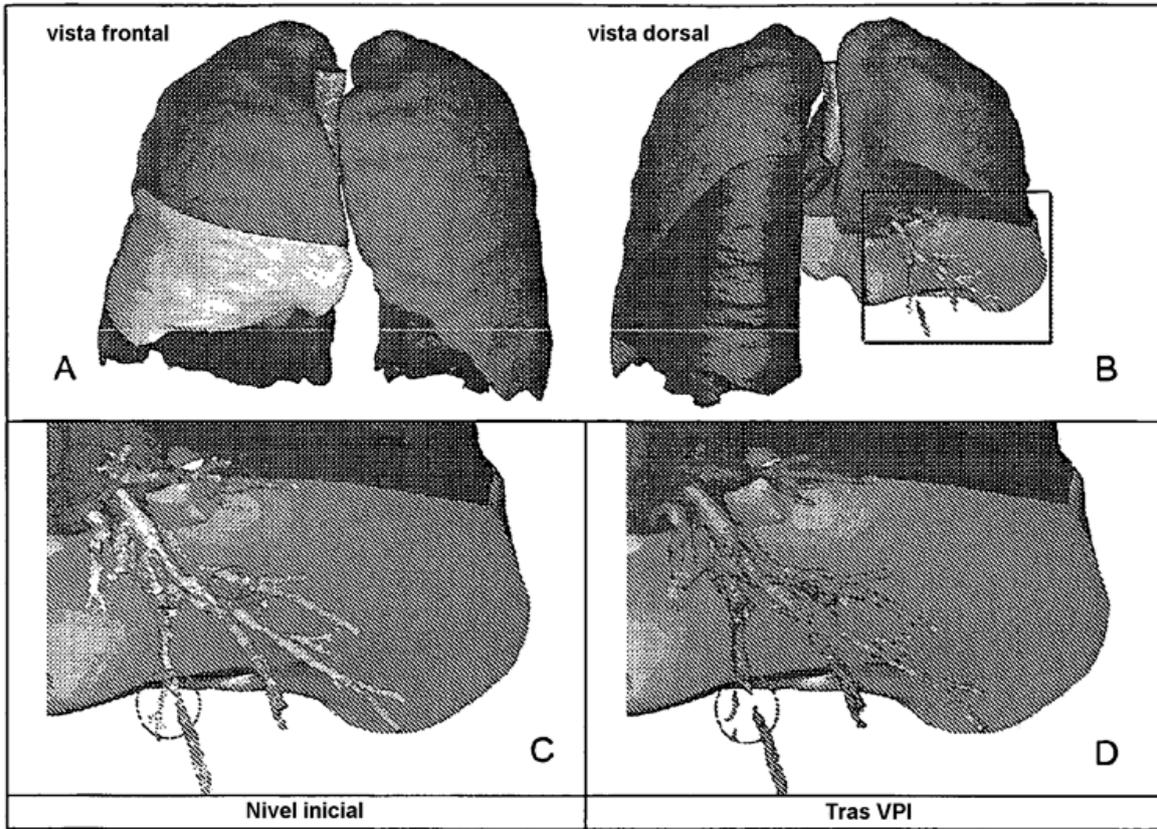


FIG. 13

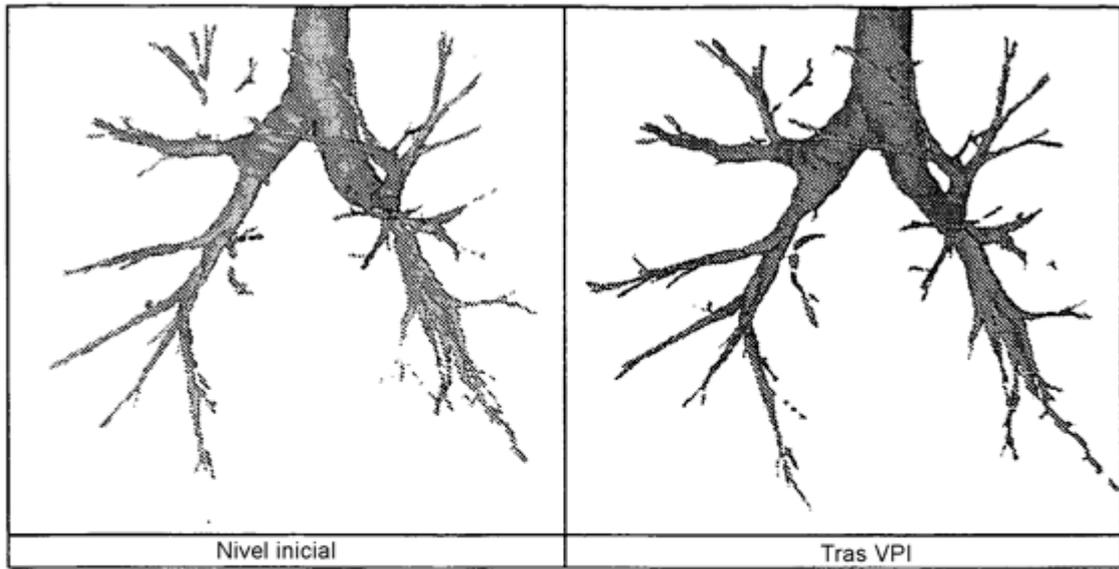


FIG. 14

Sistema respiratorio

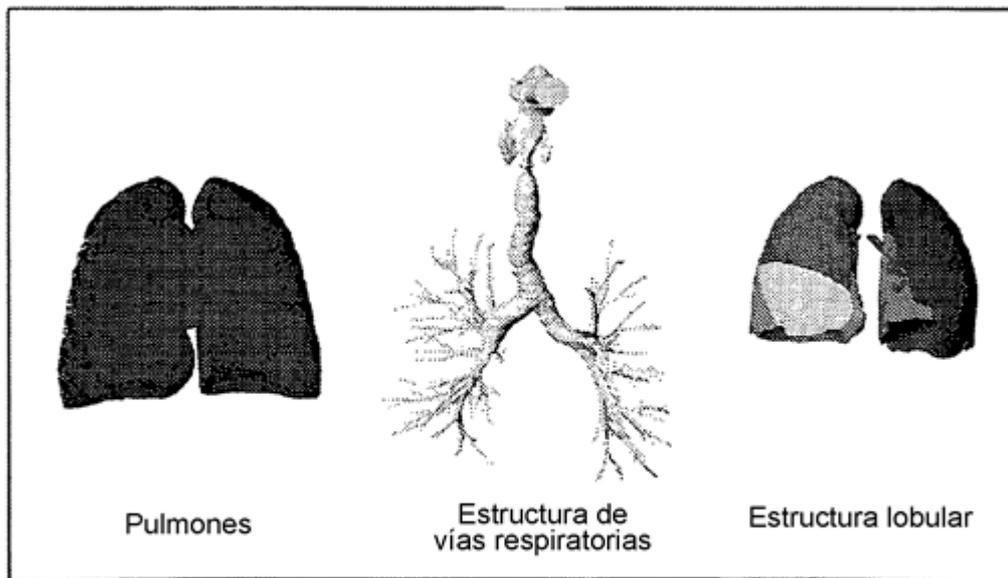


FIG. 15

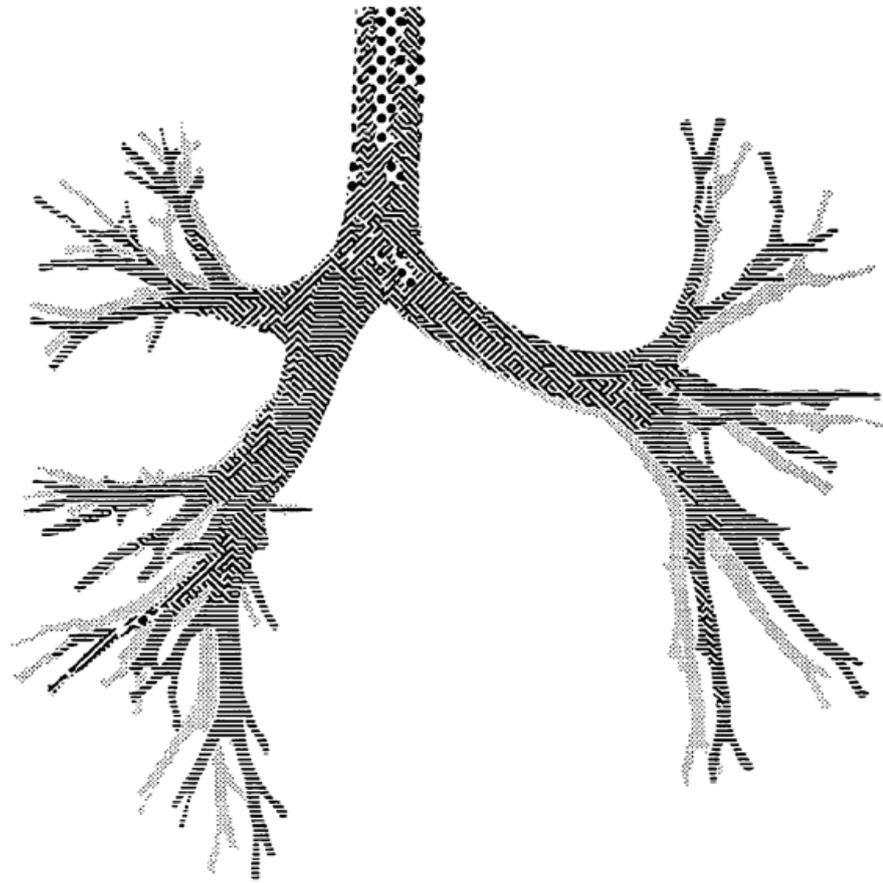
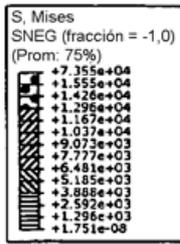


FIG 16