

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 523**

51 Int. Cl.:

A61M 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.1999 E 07119907 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1878458**

54 Título: **Asistencia respiratoria para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y respiración Cheyne Stokes**

30 Prioridad:

22.05.1998 AU PP366398

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

10.03.2014

73 Titular/es:

**RESMED LIMITED (100.0%)
1 ELIZABETH MACARTHUR DRIVE
BELLA VISTA, NSW 2153, AU**

72 Inventor/es:

BERTHON-JONES, MICHAEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 446 523 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

Asistencia respiratoria para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y respiración Cheyne Stokes

Campo de la invención

5 La invención se refiere a procedimientos y aparatos para la provisión de asistencia respiratoria con presión positiva para pacientes con insuficiencia cardíaca o respiración de Cheyne-Stokes por cualquier causa, incluyendo apnea central del sueño, insuficiencia cardíaca o derrame cerebral.

Explicación de los términos

10 En la presente especificación, la expresión flujo de aire respiratorio pretende hacer referencia al flujo instantáneo de gas hacia o desde los pulmones. El término "promedio" pretende hacer referencia a cualquier medida de tendencia central o al resultado de cualquier operación de filtrado de paso bajo. La expresión asistencia ventilatoria pretende hacer referencia a cualquier procedimiento que tiene un efecto similar al de los músculos respiratorios, en particular, el suministro de gas respirable bajo presión positiva variable a las vías respiratorias a través de una mascarilla nasal, mascarilla facial, tubo endotraqueal, tubo de traqueotomía o similares, pero incluye también otros procedimientos tales como ventilación bajo presión negativa, coraza, pulmón de acero, compresión externa del pecho o ventilación con cama oscilante. Según el uso normal, el término ventilación puede hacer referencia tanto 15 un procedimiento, tal como en la expresión "ventilación con presión positiva", como a una medición del flujo de aire respiratorio promedio durante un período de tiempo. La expresión ventilación instantánea pretende hacer referencia al volumen inspirado durante un corto período de tiempo de menos de varios segundos. Igualmente, puede ser calculado como el volumen espirado durante dicho período, o puede ser el promedio de ambos. Por ejemplo, las mediciones de la ventilación instantánea incluirían la mitad del promedio del valor absoluto del flujo de aire respiratorio, calculado durante un intervalo de tiempo corto en comparación con varios segundos, o la mitad del valor absoluto del flujo de aire respiratorio, filtrado en paso bajo con una constante de tiempo corta en comparación con varios segundos. Por razones técnicas que se explicarán más adelante, en la mejor realización, la ventilación instantánea se toma como la mitad del valor absoluto del flujo de aire respiratorio instantáneo, es decir, promediada durante un período de tiempo arbitrariamente corto. Sin embargo, no se pretende que la invención se limite a calcular la ventilación instantánea de esta manera.

20 La expresión "variando A en relación inversa con respecto a B" pretende hacer referencia, en sentido amplio, a aumentar A si B está disminuyendo, y disminuir A si B está aumentando.

30 En la presente memoria, el término "servo-controlador" se refiere a un controlador con retroalimentación que acepta una variable controlada o entrada (por ejemplo, la ventilación medida real) y una cantidad de referencia (por ejemplo, una ventilación deseada u objetivo), y produce una salida (por ejemplo, la configuración de un ventilador) que se usa posteriormente para llevar el valor de la variable de entrada (controlada) hacia el valor de la variable de referencia.

El término "oponer" puede incluir reducir, limitar, amortiguar o prevenir.

35 Las expresiones "ventilación promedio reciente" y "la ventilación promedio a largo plazo" deben entenderse como equivalentes.

Antecedentes de la invención

40 Los pacientes con insuficiencia cardíaca tiene una menor fracción de eyección cardíaca, típicamente, jadean mucho y, frecuentemente, se despiertan por la noche con extrema dificultad para respirar, denominada disnea paroxística nocturna, debido a la acumulación de líquido en los pulmones.

Frecuentemente, los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen también respiración de Cheyne-Stokes, particularmente durante el sueño. La respiración de Cheyne-Stokes es una inestabilidad anormal del ciclo límite del controlador respiratorio del paciente, en la cual hay períodos rítmicos alternantes de ventilación creciente y decreciente, causando una desoxigenación y una reoxigenación repetitivas de la sangre arterial. La causa del aumento y disminución de la ventilación no está del todo clara, pero hay un aumento en la ganancia de los quimiorreceptores [Wilcox I et al. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. 1998; 11:7-13], posiblemente relacionado con estímulos que surgen en el corazón o los pulmones, un cambio en el punto de ajuste del quimiorreceptor que conduce a una hiperventilación y alcalosis en el estado de vigilia con apneas durante el sueño, y un aumento del tiempo de circulación que conduce a retrasos entre la ventilación y la quimiorrecepción [Naughton M et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. Am Rev Respir Dis 1993; 148:330-338]. La respiración de Cheyne-Stokes está asociada con una alta mortalidad [Andreas

et al. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78:1260-1264]. Es posible que sea perjudicial debido a la hipoxia repetitiva, que conducirá a una vasoconstricción pulmonar hipóxica y alta poscarga del ventrículo derecho, y a una mayor actividad simpática, vasoconstricción sistémica y alta poscarga del ventrículo izquierdo. También puede ser perjudicial debido a alcalosis repetitiva durante el período de aumento del ciclo. Por último, en algunos pacientes está asociada con un despertar repetitivo, lo que provoca una interrupción severa del sueño, una mayor actividad simpática y una mayor poscarga.

Durante décadas, se ha usado presión positiva continua de las vías respiratorias (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) para el tratamiento de emergencia de un edema pulmonar y se está usando, más recientemente, a largo plazo durante el sueño para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Un ejemplo de dicho un dispositivo se describe en el documento WO9211054. La CPAP nasal conduce a una mejora en la fracción de eyección y salida cardíaca y una mejora en la calidad de vida [Naughton M T et al, Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:92-97], y una reducción en la actividad del sistema nervioso simpático [Naughton MT et al, Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:473-479]. El mecanismo de acción exacto no está claro. Haciendo que la presión alveolar y la presión auricular derecha sean positivas con respecto a la presión de la vena cava inferior, y haciendo que la presión ventricular izquierda sea más positiva con respecto a la presión aórtica abdominal, tenderá a secar los pulmones, mejorar el intercambio gaseoso, aliviar la disnea paroxística nocturna, reducir la vasoconstricción pulmonar refleja, reducir la actividad simpática y reducir la poscarga cardíaca a través de múltiples mecanismos complejos. Las mascarillas CPAP nasales estándar pueden ayudar también a estabilizar la respiración de Cheyne-Stokes, ya que la ventilación efectiva no puede exceder el flujo de gas fresco, el cual viene fijado, a su vez, por el flujo de salida. Finalmente, muchos pacientes con insuficiencia cardíaca tienen también, simultáneamente, apnea obstructiva del sueño, lo que empeora la insuficiencia cardíaca, pero se trata con CPAP nasal.

Desafortunadamente, a pesar de una excelente eficacia, frecuentemente, la CPAP nasal es mal tolerada por los pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente al principio del tratamiento, y no se ha usado ampliamente. Las razones de la mala tolerancia no se conocen. Además, la CPAP nasal reduce, pero desafortunadamente no suprime inmediatamente la respiración de Cheyne-Stokes [Naughton M T et al. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1598-1604].

Otros diversos enfoques, que usan procedimientos de asistencia ventilatoria conocidos, se postulan como adecuados para proporcionar el mismo beneficio que la CPAP mientras que reducen también el trabajo respiratorio o la respiración de Cheyne-Stokes o ambos. Desafortunadamente, ningún dispositivo conocido es completamente satisfactorio, ya sea debido a la incomodidad, la hiperventilación o ambas. Por ejemplo, la Fig. 1 muestra una respiración de Cheyne-Stokes persistente en un paciente con insuficiencia cardíaca que está siendo tratado con asistencia ventilatoria de dos niveles con respaldo temporizado. El sujeto está en la etapa 3 del sueño no-REM. Los trazados del polígrafo son la saturación de oxígeno de hemoglobina arterial (trazado superior), el movimiento de la pared torácica (trazado intermedio) y la presión de la mascarilla (trazado inferior). La respiración de Cheyne-Stokes persiste. Nota, en el trazado intermedio, el aumento y la disminución cíclicos de la amplitud de movimiento de la pared torácica, que indican períodos de hiperventilación e hipoventilación, y reducciones regulares resultantes en la saturación de oxígeno de hemoglobina arterial a pesar de la asistencia ventilatoria.

Muchas clases de ventilador, lejos de aumentar la comodidad, en realidad la disminuyen. Los ventiladores ciclados por volumen (independientemente de la variable de activación) y los ventiladores activados por tiempo (independientemente de la variable de ciclado) muestran, frecuentemente, muy mala sincronización entre la máquina y el paciente, lo cual es angustiioso para el paciente. Los ventiladores ciclados por volumen y los ventiladores ciclados por presión, de alta impedancia, no permiten al paciente aumentar o disminuir la ventilación voluntariamente, lo cual es también angustiioso para el paciente. Los sujetos con respiración de Cheyne-Stokes pueden sentirse particularmente angustiados por una configuración de volumen inadecuada, debido a su alta ganancia de quimiorreceptor.

Otro problema serio es la hiperventilación. La mayoría de los dispositivos de asistencia ventilatoria están diseñados para reemplazar o aumentar el esfuerzo respiratorio en sujetos con fallo o insuficiencia respiratoria, y por diseño, causan un aumento neto en la ventilación promedio por encima de la ventilación espontánea promedio del sujeto. Desafortunadamente, en sujetos que inicialmente no son acidóticos, tales como los sujetos de la presente descripción, la asistencia ventilatoria causa o agrava la hipocapnia y la alcalosis, lo que conduce, a su vez, a vías respiratorias superiores reflejas y, particularmente, al cierre de las cuerdas vocales durante el sueño [Jounieux et al. Effects of nasal positive pressure hyperventilation on the glottis in normal sleeping subjects. *J Appl Physiol* 1995; 79:186-193]. En lugar de tratar el trastorno respiratorio, una asistencia ventilatoria excesiva producirá, en realidad, apneas centrales de las vías respiratorias cerradas. Algunos dispositivos de asistencia

ventilatoria, en un intento de proporcionar una mayor comodidad, asisten a la ventilación específicamente durante los períodos de mayor esfuerzo del paciente (por ejemplo, ventilación asistida proporcional y todas las clases de ventiladores con la activación espontánea, sin respaldo temporizado). Esto todavía mejorará aún más cualquier tendencia a una respiración desordenada cíclica durante el sueño. De manera similar, en el caso de los ventiladores ciclados por volumen, la comodidad durante la vigilia sólo puede lograrse, generalmente, mediante hiperventilación, con alcalosis y el subsiguiente cierre de las vías respiratorias durante el sueño. A veces, la hiperventilación y la alcalosis pueden ser muy peligrosas. De hecho, en los pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo, la ventilación de dos niveles con altas oscilaciones de presión parece estar asociada con un mayor riesgo de infarto de miocardio [Mehta et al. Randomized prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary oedema. Crit Care Med 1997; 25:620-628].

Otro enfoque al problema de hiperventilación es proporcionar asistencia ventilatoria sólo durante los períodos de menor esfuerzo del sujeto, por ejemplo, activando el ventilador sólo si el sujeto no ha producido una inspiración durante al menos un período de tiempo especificado. Esto es insatisfactorio por tres razones. En primer lugar, durante la respiración espontánea, esta solución no proporcionará ningún aumento de la comodidad con respecto a la CPAP normal, y este era uno de los problemas a resolver. En segundo lugar, el aumento repentino brusco en la asistencia al inicio tenderá, en general, a despertar al paciente de su sueño, lo que conduce tanto a la fragmentación del sueño como a la hiperventilación transitoria, lo que conduce a una respiración alterada adicional durante el sueño. En tercer lugar, al igual que con todos los procedimientos anteriores, es difícil establecer el nivel de asistencia durante los períodos de apnea central suficientemente alto para prevenir la respiración de Cheyne-Stokes o las apneas centrales del sueño, pero no tan alto como para producir el cierre de las vías respiratorias.

Un enfoque más satisfactorio se describe en la publicación internacional N° WO 98/12965, de titularidad compartida, en la que se selecciona una ventilación objetivo, y el grado de asistencia se ajusta automáticamente para servo-controlar la ventilación medida para que sea igual a la ventilación objetivo. Un nivel mínimo de asistencia, seleccionado para no producir hiperventilación, es proporcionado para la comodidad durante la respiración durante la vigilia. Si la ventilación objetivo es seleccionada para ser ligeramente menor que la ventilación eupnéica, entonces pueden prevenirse la respiración de Cheyne-Stokes y la apnea central del sueño, sin riesgo de hiperventilación. Debido a que el grado de asistencia aumenta suavemente conforme disminuyen los esfuerzos del propio sujeto, no hay un aumento explosivamente repentino en la asistencia que podría despertar al paciente. Sin embargo, existen dos limitaciones para una ventilación objetivo fija. En primer lugar, debe seleccionarse una ventilación objetivo, y esto puede ser difícil: un valor demasiado alto conducirá a una hiperventilación, mientras que un valor demasiado bajo permitirá cierta respiración de Cheyne-Stokes residual. En segundo lugar, debido a los cambios en la tasa metabólica con la agitación, el estado de sueño, la temperatura corporal, las comidas, etc., la ventilación objetivo ideal no es constante.

En resumen, la terapia a largo plazo con CPAP nasal es conocida por ser beneficiosa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero es mal tolerada, y no alivia normal o completamente la respiración de Cheyne-Stokes o la apnea central del sueño, al menos inicialmente. El intento de aumentar la tolerancia y/o tratar la respiración alterada usando asistencia ventilatoria es difícil, o sólo parcialmente exitoso, dependiendo del dispositivo usado, debido a la necesidad de evitar la hiperventilación. Comentarios muy similares se aplican al tratamiento de la respiración de Cheyne-Stokes y/o la apnea central del sueño debidas a muchas otras causas, tales como accidente cerebrovascular o acromegalia.

Descripción de la invención

La presente invención está dirigida a proporcionar a un sujeto una terapia de presión positiva en las vías respiratorias con insuficiencia cardíaca, para conseguir una mejora en los síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca similares a la conseguida mediante CPAP, modulando la presión de la mascarilla de manera que se proporcione una mayor comodidad sin hiperventilación, hipocapnia, alcalosis o cierre de la vía respiratoria superior. La presente invención está dirigida además a la estabilización o la prevención de la respiración de Cheyne-Stokes o la apnea central del sueño debidas a muchas causas.

Estos objetivos se obtienen mediante el aparato según la reivindicación 1.

Las realizaciones de la invención proporcionan un grado de asistencia respiratoria que muchos sujetos percibirán como muy cómodo. La respiración de Cheyne-Stoke se reduce o elimina. A diferencia del caso de la técnica anterior, descrito en la publicación internacional N° WO 98/12965, el médico no tiene que estimar o determinar empíricamente una ventilación objetivo, ya que esto se realiza de manera automática. El riesgo de hiperventilar el sujeto y causar alcalosis o un cierre de las vías respiratorias se reduce también.

Breve descripción de los dibujos

Ahora, se describirán, a modo de ejemplo solamente, realizaciones de la presente invención, con referencia a los dibujos adjuntos.

5 La Fig. 1 es un gráfico de un extracto de 10 minutos de un trazado de polígrafo de un paciente durmiente con insuficiencia cardíaca, durante el tratamiento con una ventilación de dos niveles, de la técnica anterior, en la Etapa III del sueño no REM.

La Fig. 2 es un diagrama esquemático del aparato de ventilación que incorpora la invención.

La Fig. 3 es un gráfico de una plantilla de forma de onda de presión. El eje Φ horizontal es la fase en el ciclo respiratorio, medida en revoluciones, de manera que 0 es el inicio de la inspiración, 0,5 revoluciones es el inicio de la espiración y 1 revolución es el final de la espiración.

10 La Fig. 4 es un gráfico de un extracto de 10 minutos de un trazado de polígrafo del sujeto a partir de la Fig. 1, también en la tercera fase del sueño no REM, que está siendo tratado mediante una realización de la presente invención. La respiración de Cheyne-Stokes ha sido eliminada.

15 La Fig. 5 es un diagrama esquemático que muestra el flujo de aire respiratorio durante la respiración de Cheyne-Stokes, y diversas cantidades calculadas, incluyendo dos mediciones de ventilación "instantánea", ventilación "promedio reciente" y ventilación "objetivo" con el tiempo.

La Fig. 6 es un diagrama esquemático que muestra, para una realización preferida, el aumento esperado en el grado de asistencia ventilatoria en respuesta a una interrupción repentina de todos los esfuerzos respiratorios por el sujeto con el tiempo.

20 La Fig. 7 es un diagrama esquemático que muestra, para la realización preferida, cómo el grado de asistencia permanecerá en el nivel mínimo si la ventilación del sujeto disminuye de manera constante durante un período de tiempo muy largo.

Descripción de las realizaciones preferidas y mejor modo

25 Un ventilador que incorpora una forma de la invención se muestra en la Fig. 2, en la que un soplador 10 suministra gas respirable a una mascarilla 11 para su comunicación con las vías respiratorias de un sujeto a través de un tubo 12 de suministro y con extracción a la atmósfera a través de un tubo 13 de extracción. El flujo de aire en la mascarilla 11 se mide usando un neumotacógrafo 14 y un transductor 15 de presión diferencial. La señal 22 de flujo de mascarilla desde el transductor 15 es muestreada por un microcontrolador 16. La presión en la mascarilla es medida en el puerto 17 usando un transductor 18 de presión. La señal 24 de presión desde el transductor 18 es muestreada también por el microcontrolador 16. El microcontrolador 16 envía una señal 26 de solicitud de presión de mascarilla instantánea a un servo 19, que compara la señal 26 de solicitud de presión (es decir, la señal de presión deseada) con la señal 24 de presión real desde el transductor 18 para controlar un motor 20 que acciona el soplador 10. La configuración del microcontrolador 16 puede ser ajustada a través de un puerto 21 serie.

35 Debe entenderse que, de manera similar, la mascarilla podría ser remplazada por un tubo de traqueotomía, un tubo endotraqueal, almohadillas nasales u otros medios de realizar una conexión sellada entre los medios de suministro de aire y las vías respiratorias del sujeto.

Ahora, se describirán las etapas realizadas por el microcontrolador 16 para determinar la presión de mascarilla solicitada.

40 El microcontrolador 16 acepta el flujo de aire de la mascarilla y las señales 22, 24 de presión y, a partir de dichas señales, determina el flujo instantáneo a través de cualquier fuga entre la mascarilla y el sujeto, mediante cualquier procedimiento conveniente. Por ejemplo, la conductancia de la fuga puede ser estimada como el flujo de aire instantáneo de mascarilla, con filtrado de paso bajo, con una constante de tiempo de 10 segundos, dividido por la raíz cuadrada, de la presión instantánea de la mascarilla con un filtrado de manera similar, de paso bajo, y el flujo instantáneo a través de la fuga puede calcularse como dicha conductancia multiplicada por la raíz cuadrada de la presión instantánea de la mascarilla. A continuación, el flujo de aire respiratorio se calcula como el flujo de aire instantáneo de la mascarilla menos dicho flujo instantáneo de la fuga.

45 Una vez determinado el flujo de aire respiratorio, el microcontrolador 16 determina ahora el flujo de aire respiratorio promedio absoluto reciente del sujeto como el valor absoluto con filtrado de paso bajo de 100 segundos del flujo de aire respiratorio. La constante de tiempo de 100 segundos es seleccionada porque es larga en comparación con el retardo de los quimiorreceptores de pulmón en pacientes con respiración de Cheyne-Stokes o apnea central del sueño (típicamente de hasta 20 segundos), y algo más larga que el tiempo de ciclo típico de la respiración de Cheyne-Stokes de aproximadamente 60 segundos. En principio, constantes de tiempo más largas proporcionarán

una mejor supresión de la respiración de Cheyne-Stokes, siempre y cuando el punto de referencia de los quimiorreceptores del sujeto sea constante, pero necesitará más tiempo para establecerse en el inicio del sueño y más tiempo para rastrear los cambios en el punto de referencia. La expresión "promedio reciente" se usa en el sentido de reciente en comparación con toda una noche de sueño. Sin embargo, en comparación con la ventilación "instantánea", que se mide en una escala de tiempo de una sola respiración o menos, el valor absoluto con filtrado paso bajo de 100 segundos del flujo de aire respiratorio es, por supuesto, un promedio a largo plazo.

A continuación, se calcula un flujo de aire respiratorio absoluto objetivo como el 95% de dicho flujo de aire respiratorio promedio absoluto reciente. Los valores más altos pueden resultar en una retroalimentación positiva que conduce a una deriva en la ventilación, mientras que los valores más pequeños permitirán una respiración de Cheyne-Stokes residual.

La Fig. 5 muestra esquemáticamente las etapas anteriores. El trazado de la parte superior de la figura es el flujo de aire respiratorio. El segundo trazado, etiquetado "ventilación instantánea 1", es el valor absoluto del flujo de aire respiratorio. El trazado de la parte inferior muestra, esquemáticamente, otra medida de la ventilación instantánea, etiquetada "ventilación instantánea 2", que es la ventilación instantánea 1 con filtrado paso bajo con una constante de tiempo de unas pocas respiraciones. La ventilación instantánea 2, como una medida de la ventilación, podría ser usada también, posteriormente, como una entrada a un servo-controlador para ajustar el grado de asistencia ventilatoria, aunque este puede no ser el enfoque óptimo. El trazado de la parte inferior muestra también, esquemáticamente, la ventilación promedia reciente y la ventilación objetivo.

Tras calcular la ventilación objetivo, ahora un microcontrolador calcula una amplitud A de modulación de presión de mascarilla. El objeto de esta etapa es modular la amplitud de la modulación de presión en una dirección opuesta a los cambios en la salida desde el propio controlador respiratorio del sujeto, proporcionando más asistencia cuando el sujeto está haciendo esfuerzos superficiales, y proporcionando menos asistencia cuando el sujeto está realizando grandes esfuerzos, estabilizando de esta manera la respiración del sujeto. En esta etapa es necesario que el servo controlador tenga un retraso que sea muy corto en comparación con el retraso en el controlador respiratorio del propio sujeto; un retraso largo desestabilizaría adicionalmente la respiración del sujeto. Si un controlador proporcional o integral fuera alimentado con una medida de la ventilación del sujeto tomada a lo largo de muchos segundos, por ejemplo, mayor que en el caso de la "ventilación instantánea 2" en la Fig. 5, el retraso del controlador sería demasiado largo. Por el contrario, si un controlador proporcional fuese alimentado con el flujo de aire respiratorio instantáneo rectificado (como en la ventilación instantánea 1 en la Fig. 5), entonces, la salida del controlador tendría un desfase variable con respecto a los esfuerzos de respiración del sujeto, y el sujeto percibiría un aumento en el trabajo de respiración. En la presente implementación, un controlador integral truncado es alimentado con ventilación instantánea 1, el valor absoluto del flujo de aire respiratorio. El procedimiento de integración suaviza y retrasa los cambios dentro de una respiración en la amplitud A, de manera que el sujeto no percibe ningún aumento en el trabajo de respiración. Un algoritmo adecuado es el siguiente:

calcular un término de error e igual al flujo de aire respiratorio absoluto instantáneo menos el flujo de aire respiratorio absoluto objetivo;

establecer la amplitud A de modulación de presión a un valor igual a

$$A = \int G e \, dt$$

en la que G es la ganancia integral del controlador, típicamente -0,3 cm de H₂O l/min por segundo, y la integral A es truncada a un intervalo conveniente, tal como 3-12 cmH₂O.

Los valores más altos de G pueden resultar en una retroalimentación positiva en el controlador. Los valores más bajos permitirán cierta respiración de Cheyne-Stokes o apnea central del sueño, residual, no tratada. La amplitud mínima (3 cm de H₂O es un valor adecuado para la mayoría de los sujetos) se elige para que sea del orden del 50% de la amplitud estimada requerida para realizar todo el trabajo respiratorio del sujeto en el estado estacionario. Un valor mínimo de este orden de magnitud proporciona una gran mejora en la comodidad sobre un valor mínimo de cero. La amplitud máxima (que es, típicamente, de 12 cm de H₂O) se elige para que sea aproximadamente el doble de la amplitud que realizaría todo el trabajo respiratorio del sujeto (y, por lo tanto, suficiente para asistir a la respiración del sujeto si deja de hacer esfuerzos) pero menor que un valor que sería incómodo o peligroso.

A continuación, el microcontrolador 16 determina la fase Φ instantánea en el ciclo respiratorio a partir del flujo respiratorio instantáneo, busca una plantilla $\Pi(\Phi)$ de forma de onda de presión y establece la presión instantánea de la mascarilla a:

$$P_{\text{masc}} = P_0 + A \Pi(\Phi)$$

en la que P_0 es una presión espiratoria final, típicamente 5-10 cm de H_2O , pero elegida para ser suficiente para tratar cualquier síndrome de apnea del sueño obstructiva subyacente.

5 En una realización más simple, la fase Φ respiratoria se considera como bivaluada: inspiratoria si el flujo de aire respiratorio instantáneo es positivo, y si no espiratoria, y $\Pi(\Phi)$ es la unidad para la inspiración y cero para la espiración. Si la fase ha sido espiratoria durante más de un tiempo determinado, elegido para ser ligeramente más largo que el tiempo espiratorio normal del sujeto, entonces, la fase pasa a ser inspiratoria.

En otra realización, Φ es una variable continua desde cero a 1 revolución, y la plantilla $\Pi(\Phi)$ de forma de onda de presión es tal como se muestra en la Fig. 3. En esta realización, el microcontrolador determina Φ usando las siguientes reglas de lógica difusa:

- 10 1. Si el flujo de aire es igual a cero y aumenta rápidamente, entonces la fase es de 0 revoluciones.
2. Si el flujo de aire es grande, positivo y constante, entonces la fase es de 0,25 revoluciones.
3. Si el flujo de aire es igual a cero y disminuye rápidamente, entonces la fase es de 0,5 revoluciones.
4. Si el flujo de aire es grande, negativo y constante, entonces la fase es de 0,75 revoluciones.
- 15 5. Si el flujo de aire es igual a cero y constante y el valor absoluto filtrado con paso bajo de 5 segundos del flujo de aire respiratorio es grande, entonces la fase es de 0,9 revoluciones.
6. Si el flujo de aire es positivo y la fase espiratoria, entonces la fase es de 0 revoluciones.
7. Si el flujo de aire es negativo y la fase es inspiratoria, entonces la fase es de 0,5 revoluciones.
8. Si el valor absoluto con filtrado de paso bajo de 5 segundos del flujo de aire respiratorio es pequeño, la fase en el ciclo respiratorio está aumentando a una tasa fija igual a la tasa respiratoria esperada del sujeto.
- 20 9. Si el valor absoluto con filtrado de paso bajo de 5 segundos del flujo de aire respiratorio es grande, la fase en el ciclo respiratorio está aumentando a una tasa constante igual a la tasa existente de cambio de fase, con filtrado de paso bajo con una constante de tiempo de 20 segundos.

El grado difuso en el que el flujo de aire es "grande", "estable", etc., puede determinarse con funciones de pertenencia adecuadas.

25 Las reglas 1-4 estiman la fase directamente a partir del flujo respiratorio instantáneo. La regla 5 permite una pausa espiratoria, cuya longitud puede ser larga si el sujeto ha estado respirando de manera adecuada recientemente, y corta o cero si el sujeto no está respirando. Esto es particularmente apropiado para los sujetos con respiración de Cheyne-Stokes, ya que no debería permitirse una pausa espiratoria si el sujeto es apnéico. Las reglas 6-7 permiten una rápida resincronización en el caso de que el sujeto respire irregularmente. La regla 8 proporciona el equivalente de un respaldo temporal, en el que, en la medida en que el sujeto ha dejado de respirar o no respira adecuadamente, el ventilador realizará un ciclo a una tasa fija adecuada. La regla 9 permite que en la medida en que el sujeto está respirando adecuadamente, el ventilador tenderá a rastrear la tasa respiratoria promedio reciente del sujeto. Esto es particularmente apropiado en sujetos con insuficiencia cardíaca y respiración de Cheyne-Stokes, cuya tasa respiratoria tiende a ser extremadamente estable a pesar de los cambios rítmicos en la amplitud.

35 Un efecto de grado variable de activación de las reglas 8 y 9 es que, el grado difuso en el que la ventilación instantánea es igual o superior a la ventilación objetivo, se proporcionará una asistencia ventilatoria en fase con los esfuerzos respiratorios del propio sujeto, y en la medida en que la ventilación instantánea es menor que la ventilación objetivo, se proporcionará asistencia ventilatoria a una tasa pre-establecida.

40 En una elaboración de esta realización, la ponderación de las reglas 1-6 puede hacerse proporcional al grado difuso en el que la ventilación instantánea es grande en comparación con la ventilación objetivo. Esto refuerza la tendencia del dispositivo a actuar tal como se ha descrito en el párrafo anterior.

45 En una elaboración adicional, la ponderación de las reglas 1-6 y también la regla 9 puede hacerse más pequeña, y la ponderación de la regla 8 puede ser mayor, si la fuga es grande, o si hay un cambio repentino en la fuga. De esta manera, en la medida en que la señal de flujo de aire respiratorio es de alta calidad, se proporcionará una asistencia ventilatoria según se describe en los párrafos anteriores, pero en la medida en que la señal de flujo de aire respiratorio es de mala calidad y es difícil de sincronizar de manera fiable con los esfuerzos del paciente, o conocer si los esfuerzos del paciente son adecuados, se proporcionará asistencia respiratoria de una manera ordenada a una tasa fija predeterminada.

Suponiendo que el PCO₂ del sujeto durmiente es estable a ligeramente por encima del punto de referencia de los quimiorreceptores del sujeto y la vía aérea está abierta, el sistema permanecerá estable. Esto se explica tal como se indica a continuación. La amplitud mínima, A, de 3 cm de H₂O descargará parte del esfuerzo para respirar del sujeto, pero es demasiado pequeña para proporcionar todo el trabajo respiratorio necesario para mantener la ventilación y el PCO₂ en el punto de referencia del sujeto. Por lo tanto, habrá una señal de error desde los quimiorreceptores del sujeto. Por lo tanto, el sujeto estará haciendo esfuerzos ventilatorios espontáneos (pero menos de lo normal) y las vías respiratorias superiores serán permeables. Debido a que la ventilación objetivo es sólo el 95% de la ventilación espontánea, la ventilación real será ligeramente superior a la ventilación objetivo, y el integrador que determina la amplitud A permanecerá limitado a la amplitud mínima. Si hay una reducción primaria en la ventilación del sujeto de más del 5% debido a una reducción primaria en el esfuerzo ventilatorio o un aumento en la resistencia de las vías aéreas, habrá un aumento inmediato y rápido en la amplitud A suficiente para mantener la ventilación a un nivel de al menos el 95% del nivel espontáneo previo, previniendo, de esta manera, hipopneas.

En la Fig. 6 se muestra, esquemáticamente, un ejemplo. Durante las 4 primeras respiraciones, el sujeto está haciendo esfuerzos respiratorios constantes, y la amplitud A de modulación de presión permanece a un valor mínimo de 3 cm de H₂O. El flujo de aire respiratorio es debido a los esfuerzos combinados del sujeto y el aparato de ventilación. En la primera línea vertical, I, los esfuerzos espontáneos del sujeto se detienen. Durante las siguientes 12 respiraciones, todo el flujo respiratorio es debido sólo a la máquina. La primera respiración es suministrada aproximadamente según la programación, pero produce menos flujo de aire respiratorio de lo habitual, ya que sólo se proporciona el grado mínimo de asistencia. Durante las siguientes pocas respiraciones, la amplitud A cambia rápidamente al máximo de 10 cm de H₂O, recuperando el flujo de aire respiratorio a casi su nivel original. En la segunda línea vertical, II, el sujeto reinicia los esfuerzos respiratorios espontáneos al nivel anterior, y el grado de asistencia generado por la máquina se reduce rápidamente de nuevo. En la Fig. 6, cabe señalar que, durante un período de cese del esfuerzo espontáneo, el sujeto será ventilado a la tasa respiratoria preestablecida, debido a la operación de las reglas 8 difusas. Por el contrario, durante los periodos de esfuerzo normal, se proporciona una asistencia en fase con los esfuerzos del sujeto. Estos pueden ser más lentos que la tasa preajustada (tal como en la Fig. 6) o pueden ser más rápidos que la tasa preajustada.

El sujeto puede aumentar intensamente su ventilación espontánea a voluntad. Los aumentos transitorios en la ventilación debidos, por ejemplo, a manifestaciones breves, conducirán a un pequeño grado de hipocapnia, pero la reducción o la detección secundaria resultante en los esfuerzos del sujeto volverán a ser secundados inmediatamente por un aumento en la amplitud A suficiente para mantener la ventilación a un nivel de al menos el 95% del nivel de equilibrio anterior. Por el contrario, los cambios graduales en el punto de referencia de los quimiorreceptores del sujeto a lo largo de los minutos resultarán en cambios graduales en la ventilación objetivo, que permanecerá al 95% de la ventilación real del sujeto. Esto se muestra esquemáticamente en la Fig. 7. El trazado inferior muestra el flujo de aire respiratorio que disminuye gradualmente durante un período de 30 minutos. La ventilación promedio reciente calculada y la ventilación objetivo (trazado intermedio) declina, de manera similar, durante los treinta minutos. Sin embargo, debido a que la ventilación promedio reciente es siempre mayor que la ventilación objetivo, el grado de asistencia siempre se mantiene en el mínimo (trazado superior).

Una realización de la invención fue ensayada en diez pacientes con insuficiencia cardiaca grave y respiración de Cheyne-Stokes durante el sueño. La ventilación objetivo se estableció inicialmente en 5-7,5 l/min, y la presión P₀ espiratoria final fue establecida a 8 cm de H₂O. Los pacientes fueron evaluados en cada uno de entre una noche de control (sin asistencia), oxígeno nasal a 2 l/min, CPAP (7-10 cm de H₂O según se tolere, CPAP de dos niveles (máquina ResMed VPAP-ST™, con VPAP en 4 cm de H₂O e IPAP a 12-18 cm de H₂O según se requiera, con la tasa de respaldo a 2 l/min por debajo de la tasa espontánea), y un prototipo de la máquina Auto CS™ del presente solicitante.

El índice de apnea+hipopnea (Apnea+Hypopnea Index, AHI), índice de microdespertares ASDA (ASDA Microarousal Index, ARI), y el porcentaje de tiempo en sueño de ondas lentas (Slow Wave Sleep, SWS) y sueño REM se calcularon usando los procedimientos estándar. Los resultados se presentan como media ± sem. El análisis estadístico se repite sobre medidas ANOVA tras una transformación de rango.

	Control	Oxígeno	CPAP	VPAP-ST	Auto CS
AHI (hr ⁻¹)	43,3 ± 3,5 ⁺	24,8 ± 3,2 ⁺	24,1 ± 3,4 ⁺	9,0 ± 1,3*	4,9 ± 0,9
ARÍ (hr ⁻¹)	48,1 ± 3,6 ⁺	34,7 ± 4,5 ⁺	30,8 ± 3,5 ⁺	18,4 ± 3,4	14,5 ± 2,6
SWS (%)	13,7 ± 2,8	19,8 ± 2,6	19,3 ± 3,5	20,8 ± 3,0	21,1 ± 2,7

REM (%)	10,5 ± 2,1 ⁺	13,3 ± 2,4	12,2 ± 1,6*	15,3 ± 2,3	18,4 ± 0,6
---------	-------------------------	------------	-------------	------------	------------

* Auto CS P < 0,05, ⁺ Auto CS P < 0,01.

5 En la mayoría de los sujetos, el PCO₂ transcutáneo se redujo en aproximadamente 5-10 mm de Hg debido a un período de la hiperventilación en los primeros pocos minutos de respiración despierto. Esto resultó en cierta inestabilidad de la vía respiratoria superior y respiración de Cheyne-Stokes leve residual durante los primeros 20-40 minutos de sueño. Posteriormente, la respiración de Cheyne-Stokes fue suprimida en gran parte. La Fig. 4 muestra el mismo sujeto que la Fig. 1, también en la etapa 3 del sueño no-REM, pero esta vez usando el nuevo dispositivo. Las oscilaciones de la presión de la mascarilla son ampliamente comparables con las de la Fig. 1, pero pueden observarse cambios muy pequeños con el tiempo, ya que el dispositivo se opone a cualquier cambio en la ventilación del sujeto. Es claro que el movimiento de la caja torácica del sujeto (es decir, medido usando una banda respiratoria torácica) y la saturación de oxígeno (SaO₂) se estabilizan en gran medida en comparación con la Fig. 1, y la respiración de Cheyne-Stokes ha sido eliminada.

10 En algunos sujetos, el período de respiración inestable inmediatamente después de la aparición del sueño podría ser eliminado pidiendo al sujeto que permanezca despierto durante 20 minutos después de aplicar la mascarilla y antes de ir a dormir, con el fin de minimizar la hiperventilación inmediatamente antes del inicio del sueño.

15

REIVINDICACIONES

1. Aparato para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, la respiración de Cheyne-Stokes o la apnea central del sueño, que comprende:

medios (10, 11, 12, 20) para proporcionar asistencia ventilatoria a un sujeto; y

5 medios (14, 15, 16) para derivar una señal indicativa de la ventilación instantánea de un sujeto;

caracterizado por

10 medios (16, 18, 19) para reducir el grado de asistencia ventilatoria en respuesta a un aumento en la ventilación instantánea durante una escala de tiempo similar a la del ciclo de aumento-disminución de la respiración de Cheyne-Stokes no tratado o apnea central del sueño, para aumentar el grado de asistencia ventilatoria en respuesta a una reducción en la ventilación instantánea durante una escala de tiempo similar a la del ciclo de aumento-disminución de la respiración de Cheyne-Stokes o apnea central del sueño, y para permitir cambios en la ventilación instantánea durante una escala de tiempo mucho mayor que dicho ciclo de aumento-disminución.

15 2. Aparato según la reivindicación 1, en el que los medios de ajuste están dispuestos para ajustar el grado de asistencia ventilatoria de manera que el grado de asistencia ventilatoria proporcionado es menor que un grado de asistencia ventilatoria que resultará en una retroalimentación positiva y suficientemente grande para reducir o eliminar la respiración de Cheyne-Stokes.

3. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicha señal depende del gas respirable inspirado por el sujeto durante un periodo de tiempo menor que varios segundos.

20 4. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicha señal depende del gas respirable espirado por el sujeto durante un periodo de tiempo menor que varios segundos.

5. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicha señal depende del gas respirable inspirado y espirado por el sujeto durante un periodo de tiempo menor que varios segundos.

25 6. Aparato según la reivindicación 1, en el que la señal es calculada como la mitad del promedio del valor absoluto del flujo de aire respiratorio del sujeto durante un intervalo que es corto en comparación con varios segundos.

7. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicha señal es calculada como la mitad del valor absoluto del flujo de aire respiratorio del sujeto, con un filtrado de paso bajo con una constante de tiempo que es corta en comparación con varios segundos.

30 8. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de ajuste están dispuestos para limitar el grado de asistencia ventilatoria proporcionado al sujeto para prevenir que el grado de asistencia ventilatoria caiga por debajo de un grado mínimo de asistencia, en el que dicho grado mínimo de asistencia es suficiente para realizar parte del trabajo respiratorio del sujeto pero es menos que la asistencia ventilatoria requerida para realizar todo el trabajo respiratorio del sujeto.

35 9. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que los medios de ajuste están dispuestos para limitar el grado de asistencia ventilatoria proporcionado al sujeto para prevenir que el grado de asistencia ventilatoria exceda un grado máximo de asistencia, en el que dicho grado máximo de asistencia es suficiente para realizar la mayoría o la totalidad del trabajo respiratorio del paciente, pero no es suficiente para ser peligroso.

40 10. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además un servo-controlador que es operable para modular el gas respirable suministrado a las vías respiratorias del sujeto en fase con el flujo de aire respiratorio del sujeto cuando el sujeto está respirando adecuadamente, y para modular el gas respirable suministrado a las vías respiratorias del sujeto a una tasa pre-establecida cuando el sujeto no está respirando adecuadamente.

45 11. Aparato según la reivindicación 1, en el que los medios de ajuste está dispuestos para realizar un filtrado paso bajo sobre dicha señal indicativa de la ventilación instantánea, y para ajustar el grado de dicha asistencia ventilatoria inversamente con respecto a dicha señal con filtrado paso bajo indicativa de la ventilación instantánea.

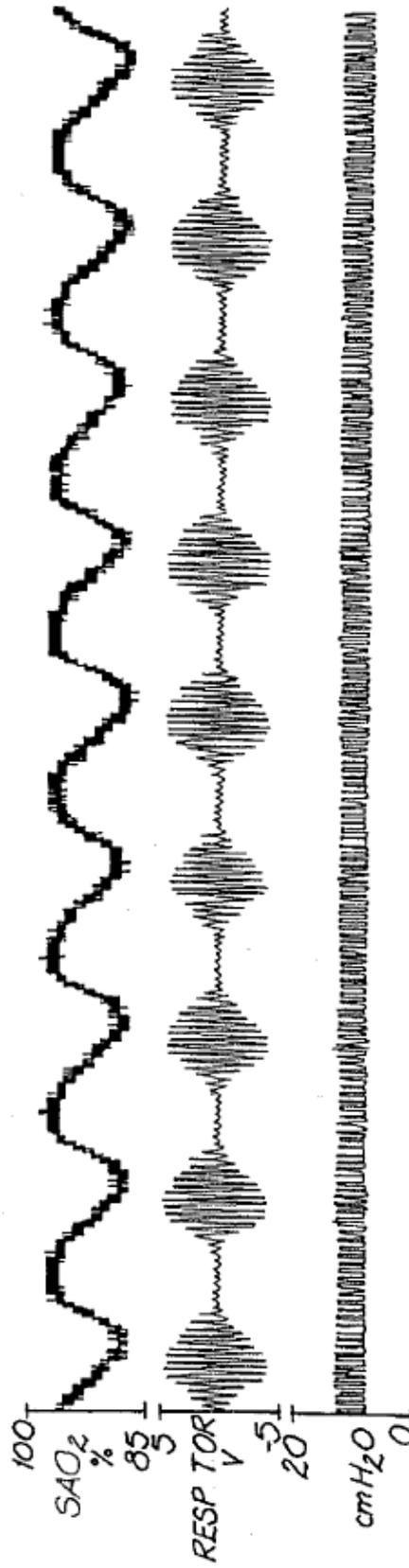


FIG. 1

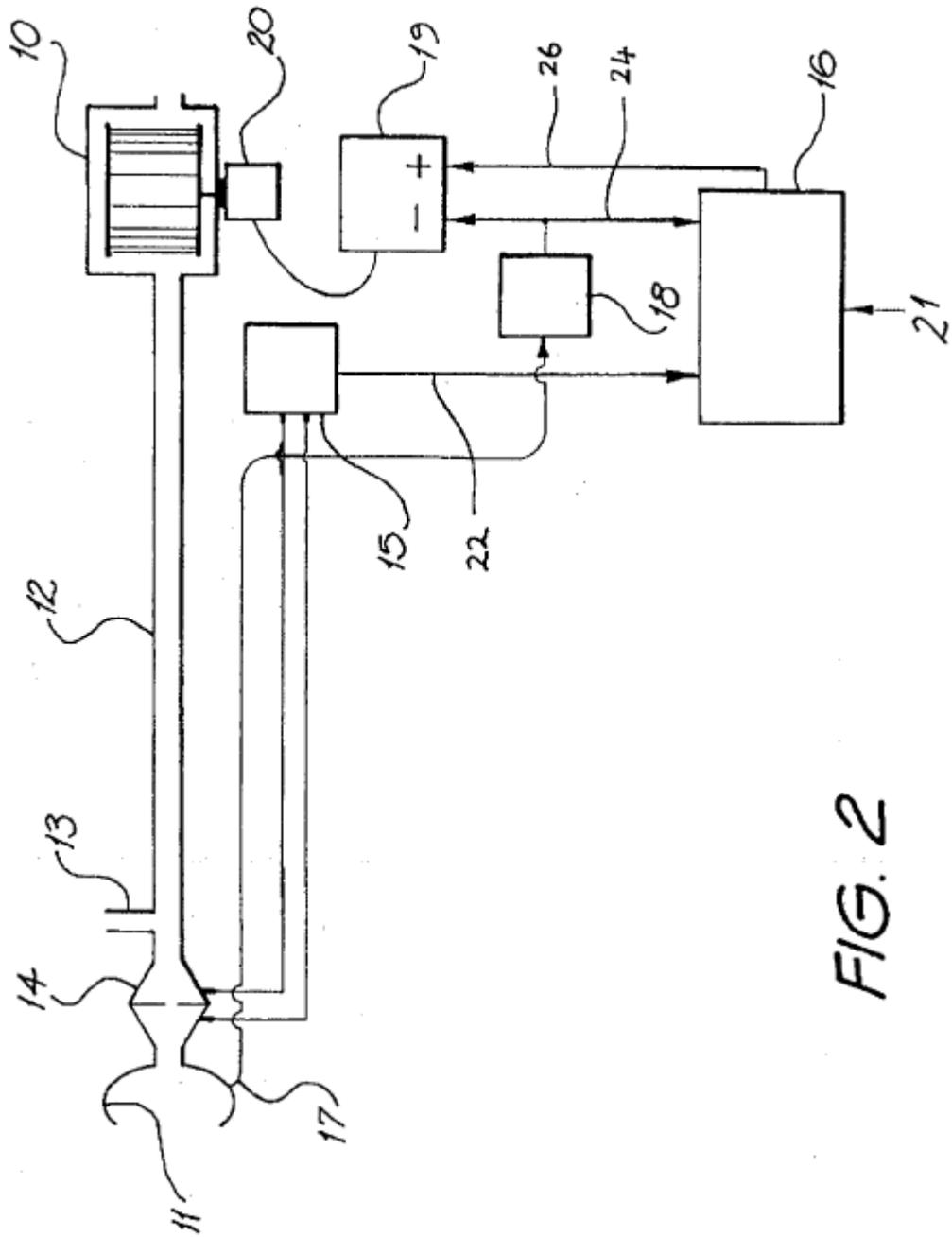


FIG. 2

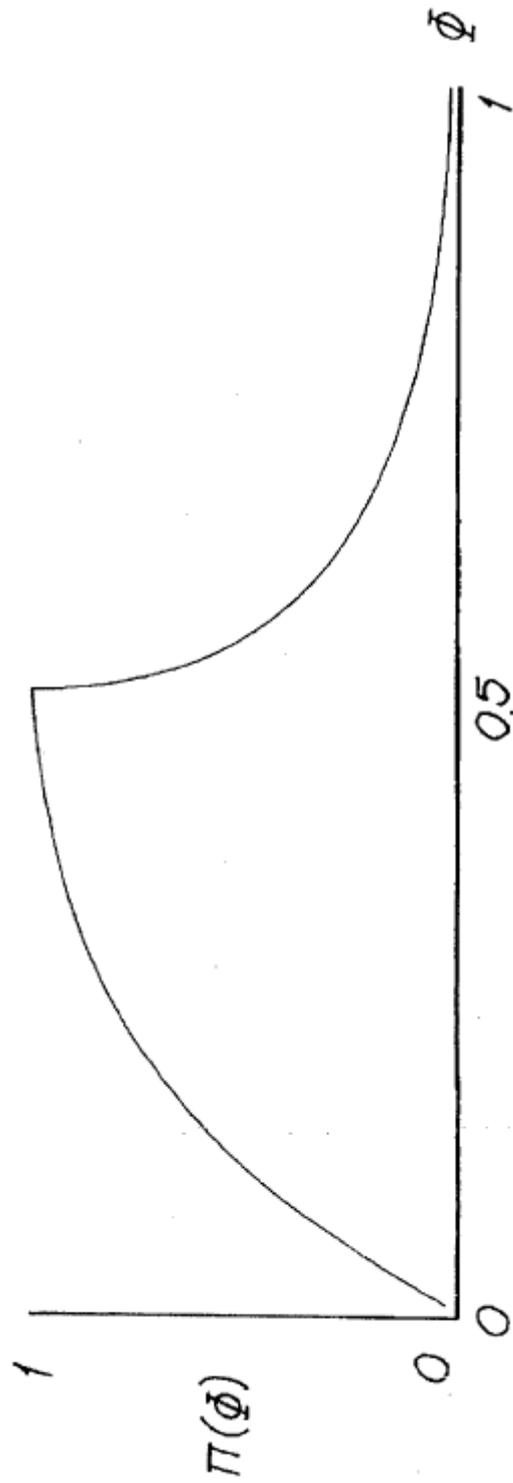


FIG. 3

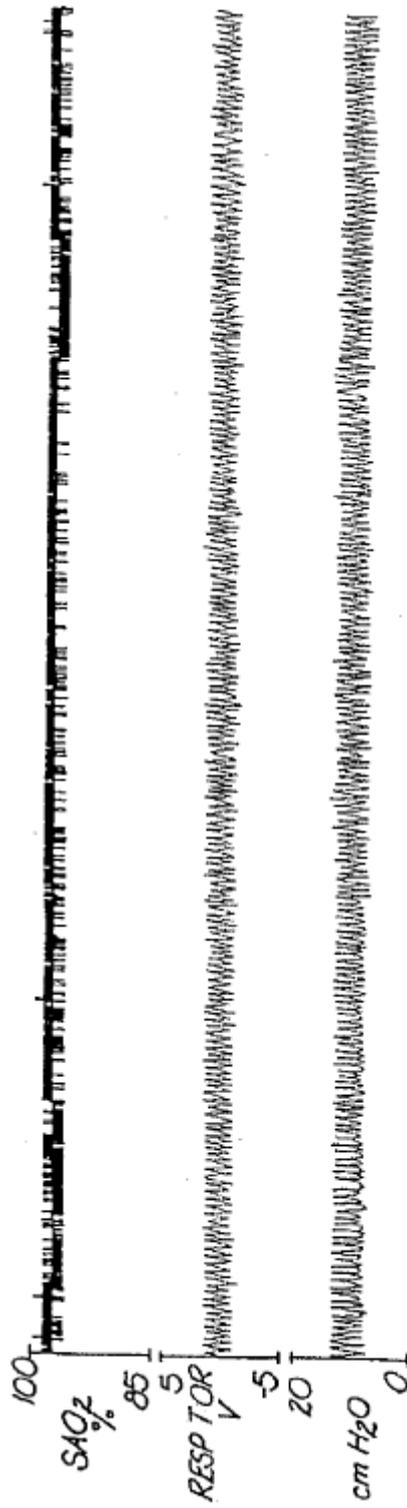


FIG. 4

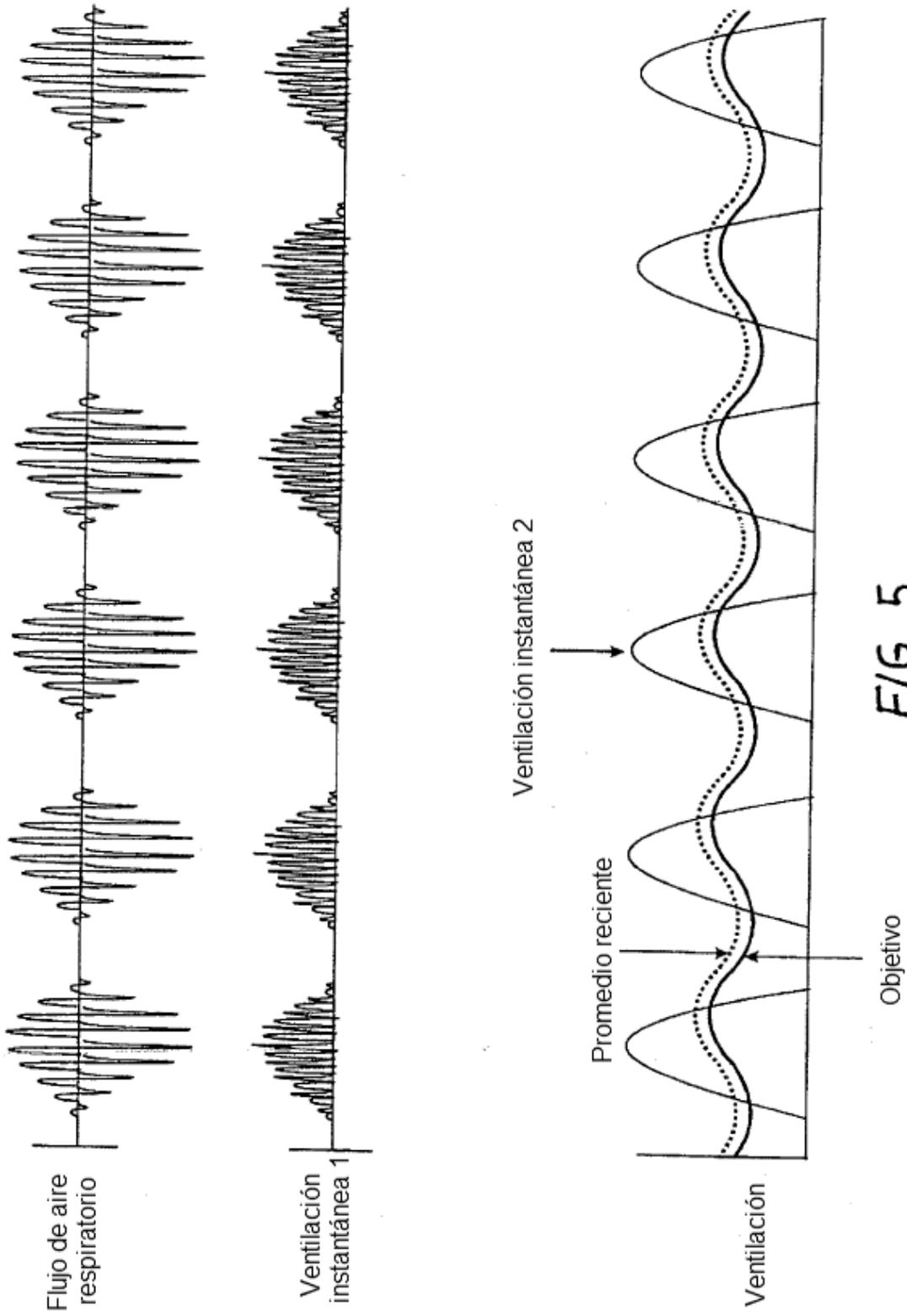


FIG. 5

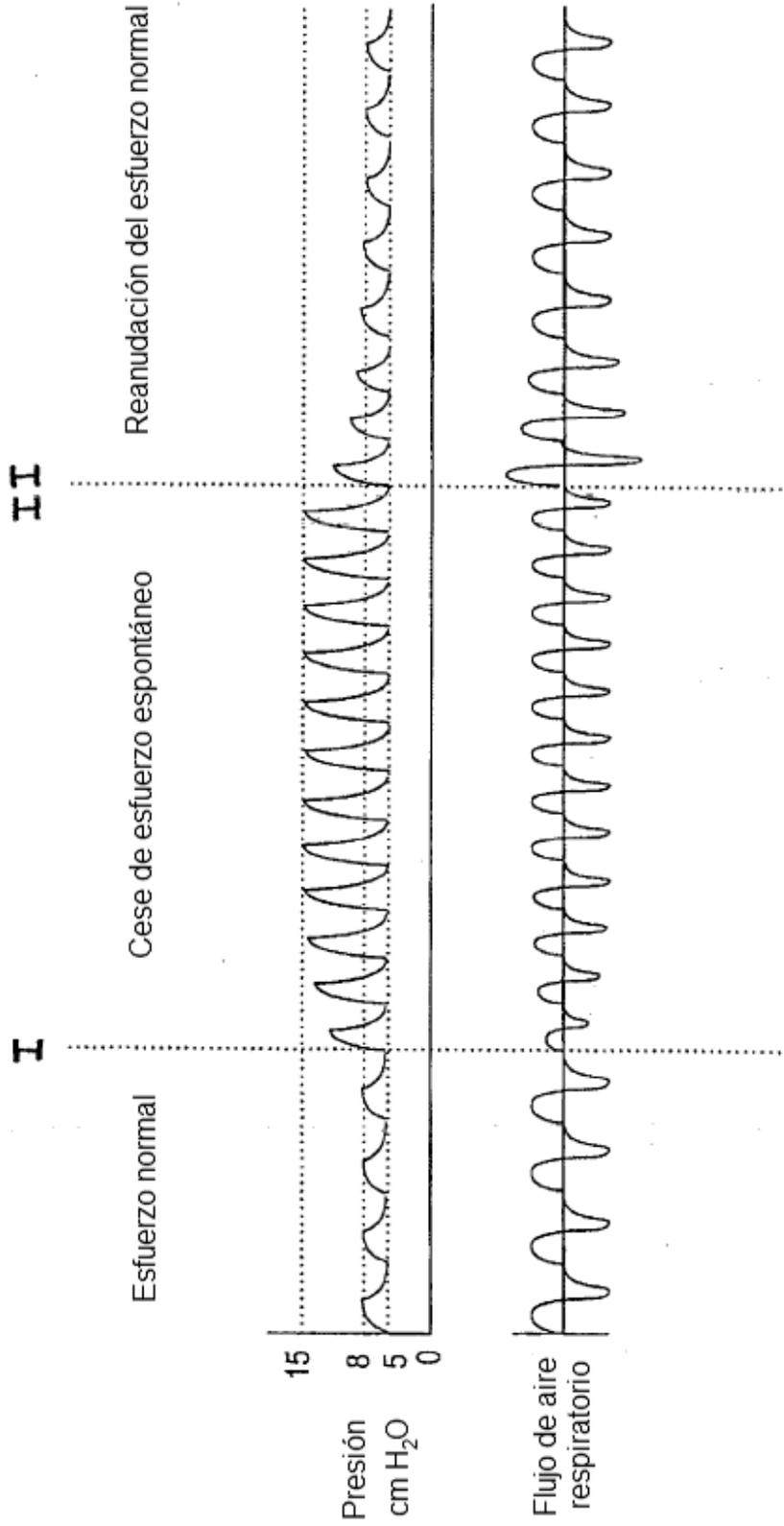


Fig 6

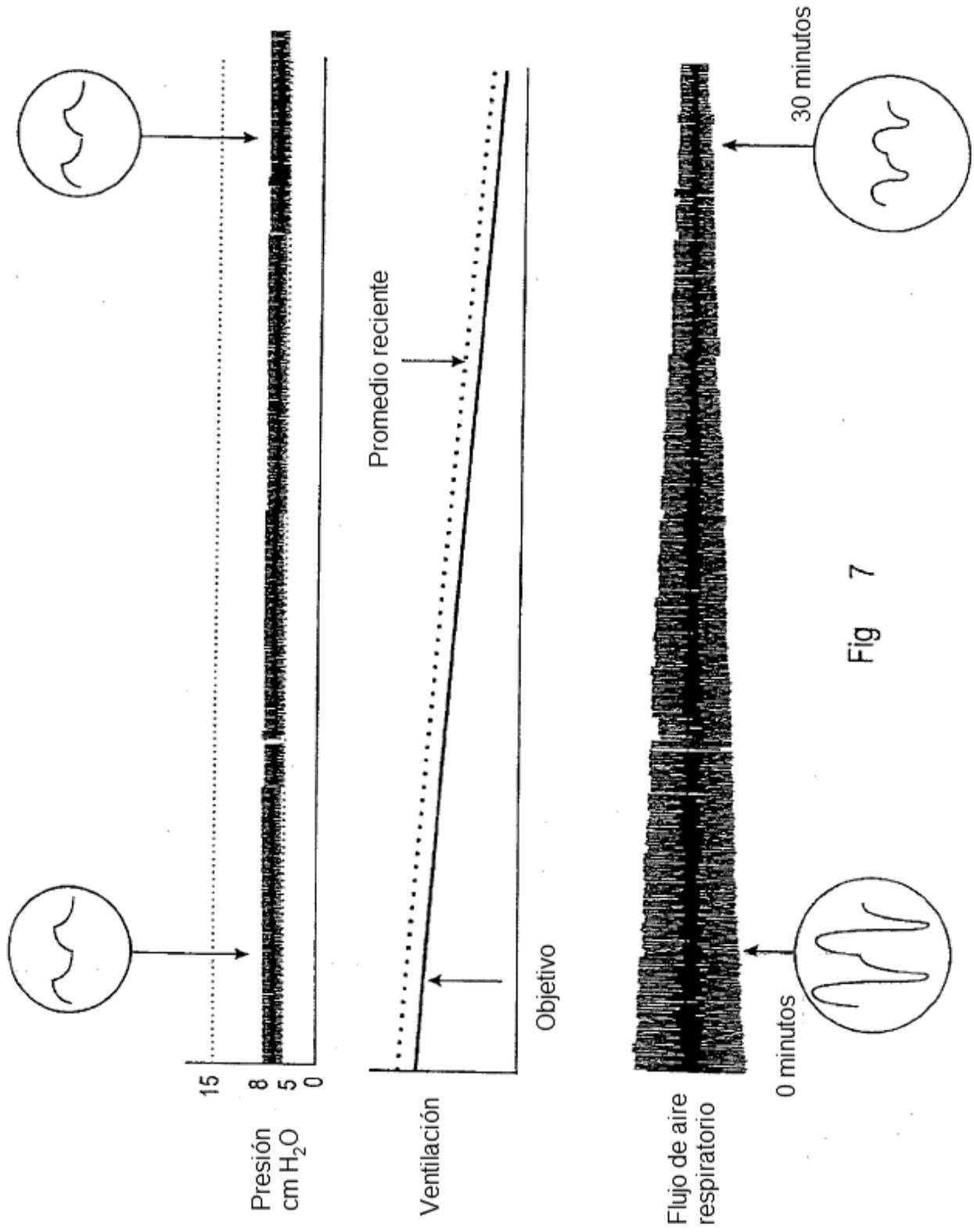


Fig 7