

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 090**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2010 E 10724363 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2435118**

54 Título: **Procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento usando modelos pulmonares específicos del paciente**

30 Prioridad:

**29.05.2009 EP 09161455**

**29.05.2009 US 182493 P**

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

**08.07.2015**

73 Titular/es:

**FLUIDA RESPI (100.0%)**

**Groeningenlei 132**

**2550 Kontich, BE**

72 Inventor/es:

**DE BACKER, JAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 540 090 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento usando modelos pulmonares específicos del paciente

### Campo de la invención

5 La presente invención está en el campo de los ventiladores mecánicos (MV) y de la determinación de la eficacia de un tratamiento para afecciones de tipo respiratorio. En particular, está en el campo de la determinación de parámetros optimizados para operar MV.

### Antecedentes de la invención

La ventilación mecánica es un procedimiento para prestar asistencia mecánicamente o para reemplazar la respiración natural en un sujeto.

10 La ventilación mecánica (MV) de las vías respiratorias de un sujeto/paciente puede subdividirse en dos categorías principales: ventilación invasiva (IV) y no invasiva (NIV). La ventilación invasiva usa un tubo endotraqueal o traqueotomía para restaurar la ventilación alveolar y el intercambio de gases. La NIV se usa para proporcionar a pacientes apoyo respiratorio a través de una máscara sin la naturaleza invasiva de una intubación o traqueotomía (Kinnear WJM. Non-Invasive Ventilation Made Simple. Nottingham University Press, 2007). La ventilación conlleva  
15 una serie de técnicas médicas de apoyo con ventilador tales como, pero sin limitación, presión de las vías respiratorias positiva continua (CPAP), ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV), presión de las vías respiratorias positiva de dos niveles (BiPAP), ventilación percusiva intrapulmonar (IPV) e insufador-exuflador mecánico.

20 Las técnicas IPV y de insufador-exuflador mecánico se usan principalmente en fisioterapia para mejorar la respiración del paciente por medio de la eliminación del exceso de mucosidad.

La IV se aplica habitualmente a pacientes que no pueden respirar independientemente, típicamente 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 de control de la presión y el volumen y el paciente puede aún, en algunos ámbitos, activar el ventilador. La NIV, por otra parte, puede ofrecer el mismo apoyo (también volumen controlado o  
25 presión controlada completamente con o sin volumen auxiliar), pero la mayor parte de los pacientes aún activa el ventilador. La NIV se usa a menudo en pacientes con enfermedades neuromusculares restrictivas tales como esclerosis lateral amiotrófica (ALS), distrofia miotónica (enfermedad de Steinert), distrofia muscular de Duchenne, deficiencia de maltasa ácida y miopatía de Emery-Dreifuss.

Recientemente, la NIV se ha usado de forma creciente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Estudios recientes indican que la NIV puede tener un efecto beneficioso sobre la COPD, 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.  
30 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 con la NIV, mientras que el efecto es menos pronunciado en otros pacientes.

Con un ventilador mecánico pueden ajustarse diversos parámetros según las necesidades del paciente, incluidos, por ejemplo, presión, volumen de gas, velocidad de la respiración, tiempo de elevación, relación I:E, modo de  
40 activación y sensibilidad. Los parámetros correctos son necesarios para restaurar la ventilación alveolar, prevenir la atelectasia y optimizar el intercambio de gases. Además, el MV posee muchas complicaciones potenciales que incluyen neumotórax, lesión de las vías respiratorias, lesión alveolar y neumonía asociada con el ventilador. Por esta razón, los ajustes del MV deben determinarse cuidadosamente. Típicamente, los ajustes de los parámetros del ventilador son aún empíricos; se usa el intercambio de gas obtenido reflejado en el análisis de gas en sangre, la  
45 saturación de oxígeno y el seguimiento del CO<sub>2</sub> como guía.

El objetivo de la presente invención es optimizar el ajuste de los parámetros para MV, lo que permite que más subconjuntos de la población se beneficien y también que se reduzcan los fallos en el tratamiento debido a un periodo de inicio excesivamente largo o inadecuado.

### Resumen de algunas realizaciones de la invención

50 Una realización de la invención es un procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento de una afección respiratoria en un sujeto que comprende las etapas de:

a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto antes del tratamiento y una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto después del tratamiento,

b) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura pulmonar del sujeto a partir de cada uno

de los datos de imagen obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa a),

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

5 d) calcular un modelo estructural tridimensional específico del paciente de la estructura lobular del sujeto a partir de cada uno de los modelos de estructura pulmonar obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa b),

e) modelizar informáticamente el flujo de aire por medio los estados de las vías respiratorias antes y después del tratamiento, usando los modelos de antes y de después del tratamiento respectivos de las vías respiratorias y de la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d);

10 f) modelizar informáticamente el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción del flujo en los estados antes y después del tratamiento, usando los modelos de antes y de después del tratamiento respectivos de las vías respiratorias y de la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d);

g) comparar el flujo de aire (etapa e) y el comportamiento estructural (etapa f) modelizados antes y después del tratamiento para determinar la eficacia de un tratamiento.

15 Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que los datos de imagen de la etapa a) se obtienen previamente usando TC o MRI.

Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que el modelo estructural de la etapa c) se calcula usando principios de segmentación.

Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que el modelo de la etapa d) se calcula usando segmentación lobular.

20 Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que el modelizado de la etapa e) comprende dinámica de fluidos computacional que incluye la resolución numérica de ecuaciones de Navier-Stokes.

25 Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que la estructura lobular determinada en la etapa d) se usa para determinar condiciones límite para la dinámica de fluidos computacional.

Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que

- los datos de la etapa a) se refieren a imágenes tridimensionales del aparato respiratorio a capacidad pulmonar total, TLC y a capacidad residual funcional, FRC,

30 - el modelo de la estructura pulmonar de la etapa b) y el modelo de la estructura lobular de la etapa d) se calculan tanto a TLC como a FRC,

para determinar el tasa de flujo másico hacia cada lóbulo y subsiguiente las condiciones límite para dicha dinámica de fluido computacional.

Otra realización de la invención es un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que el modelizado de la etapa d) comprende análisis por elementos finitos, FEA.

35 **Leyendas de las figuras**

**FIG. 1A y B:** Exploración TC a lo largo del tórax de un sujeto con indicación de fisura con líneas, usada para determinar la división de lóbulos pulmonares en la etapa de segmentación lobular.

**FIG. 1A** muestra un corte transversal mientras que la **FIG. 1 B** muestra un corte longitudinal.

40 **FIG. 2** Conversión de líneas de fisura de la FIG. 1 en planos de corte (izquierda) que pueden subdividir los pulmones en sus volúmenes lobulares respectivos RUL (lóbulo superior derecho), RML (lóbulo medio derecho), RLL (lóbulo inferior derecho), LUL (lóbulo superior izquierdo), LLL (lóbulo inferior izquierdo) (derecha).

**FIG. 3** Exploración TC a lo largo del tórax de un sujeto, que muestra zonas bien perfundidas (izquierda) y zonas mal perfundidas (derecha) del pulmón.

**FIG. 4** Diagrama de flujo que ilustra un procedimiento ejemplar como un diagrama de flujo.

45 **FIG. 5** Paciente 1: cambio en la distribución del flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias después de tratamiento NIV (sombreada = línea base; de puntos = después de NIV)- paciente de control.

**FIG. 6** Paciente 2: cambio en la distribución del flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias después de

tratamiento NIV (sombreada = línea base; de puntos = después de NIV)- paciente NIV.

**FIG. 7** Paciente 3: cambio en la distribución del flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias después de tratamiento NIV (sombreada = línea base; de puntos = después de NIV)- paciente NIV.

5 **FIG. 8** Paciente 4: cambio en la distribución del flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias después de tratamiento NIV (sombreada = línea base; de puntos = después de NIV)- paciente NIV.

**FIG. 9** Paciente 5: cambio en la distribución del flujo másico y la resistencia de las vías respiratorias después de tratamiento NIV (sombreada = línea base; de puntos = después de NIV)- paciente NIV.

**FIG. 10** Distribución de la presión estática en modelo de vías respiratorias específico de paciente.

**FIG. 11** Distribución de flujo másico lobular en función de la presión máxima al final de la espiración (PEEP).

10 **FIG. 12** Paciente 1: efecto del tratamiento IPV sobre la morfología y la resistencia de las vías respiratorias.

**FIG. 13** Paciente 2: efecto del tratamiento IPV sobre la morfología de las vías respiratorias.

**FIG. 14** Paciente 3: efecto del tratamiento IPV sobre la morfología de las vías respiratorias.

**FIG. 15** Modelos estructurales de la estructura del pulmón (izquierda), de las vías respiratorias (centro) y lobular (derecha), generados mediante la invención.

15 **FIG. 16** Un modelo de comportamiento estructural de las vías respiratorias, en el que el modelo gris indica la posición original del modelo y el modelo desplazado sombreado representa tensiones calculadas.

#### **Descripción detallada de la invención**

20 Se describe un procedimiento para determinar los parámetros de la ventilación mecánica (MV) de las vías respiratorias de un sujeto específico, que comprende modelizar el flujo de aire a través de las vías respiratorias superiores de un sujeto que padece insuficiencia respiratoria.

El procedimiento para optimizar los parámetros ajustando la ventilación mecánica (MV) de las vías respiratorias de un sujeto específico comprende las etapas de:

- a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto,
- 25 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),
- 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),
- 30 e) modelizar informáticamente el flujo de aire a través de las vías respiratorias, usando los modelos de estructura de las vías respiratorias y de la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) en parámetros MV definidos;
- f) modelizar informáticamente el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción con el flujo, usando los modelos de estructura de las vías respiratorias y de la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d) en parámetros MV definidos;
- 35 g) determinar los parámetros MV (de las etapas e) y f)) lo que conduce a un aumento en la resistencia de las vías respiratorias por lo tanto a un aumento en el flujo de masa lobular para las mismas presiones motrices según el modelo de la etapa d), obteniendo con ello parámetros MV optimizados.

40 Partiendo de un modelo estructural del aparato respiratorio del sujeto y aplicando dinámica de fluidos computacional (CFD), la presente invención produce una serie de parámetros que son específicos de la geometría de las vías respiratorias del sujeto y que tienen el efecto de mejorar la ventilación alveolar, es decir, de aumentar la presión de pCO<sub>2</sub> en la sangre. Los parámetros optimizados producen preferentemente la apertura de los alvéolos y la presión adecuada para evitar que las vías respiratorias se cierren de forma temprana al espirar y la formación de iPEEP con la correspondiente hiperinflación.

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento de una afección respiratoria en un sujeto que comprende las etapas de:

a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto antes del tratamiento y una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto después del tratamiento,

b) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura pulmonar del sujeto a partir de cada uno de los datos de imagen obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa a),

5 c) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura de las vías respiratorias del sujeto a partir de cada uno de los datos de imagen obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa a),

d) calcular un modelo estructural tridimensional específico del paciente de la estructura lobular del sujeto a partir de cada uno de los modelos de estructura pulmonar obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa b),

10 e) modelizar informáticamente el flujo de aire por medio los estados de las vías respiratorias antes y después del tratamiento, usando los modelos de antes y de después del tratamiento respectivos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d);

f) modelizar informáticamente el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción del flujo en los estados antes y después del tratamiento, usando los modelos de antes y de después del tratamiento respectivos de las vías respiratorias y la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d);

15 g) comparar el flujo de aire (etapa e) y el comportamiento estructural (etapa f) modelizados antes y después del tratamiento para determinar la eficacia de un tratamiento.

El tratamiento de una afección respiratoria puede ser la administración de un medicamento (por ejemplo, salbutamol) o MV de la técnica o MV tal como se describe en el presente documento. Preferentemente, un tratamiento eficaz es uno que reduce la resistencia de las vías respiratorias aumentando, con ello, el flujo másico lobular para la misma presión motriz.

20 Un procedimiento ejemplar para optimizar los parámetros ajustando la MV de un sujeto específico se presenta como un diagrama de flujo en la **FIG. 4**. Según el ejemplo, se realiza una exploración TC del tórax del sujeto **2**, obteniéndose datos de la exploración **12**. A partir de los datos de la exploración **12**, se genera un modelo pulmonar específico del paciente **4**, obteniéndose datos referentes a la geometría de las vías respiratorias **14**. Se calculan condiciones límite específicas **6** usando los datos de la exploración **12**, obteniéndose datos referentes a la estructura lobular del sujeto **16**. Se realiza el análisis CFD **8** usando datos referentes a la geometría de las vías respiratorias **14**, las condiciones límite y usando parámetros MV iniciales (por ejemplo, ajustes de presión). Los ajustes se regulan por iteración hasta obtener una distribución de flujo másico optimizada **18**. Los ajustes óptimos **10** se usan en la MV.

30 La presente invención es adecuada para realizar un seguimiento del tratamiento de afecciones de tipo respiratorio. Estas afecciones son cualquiera que dé como resultado un intercambio reducido de gases e incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipercápnica (COPD), asma, fibrosis quística (CF) y las que se manifiestan como consecuencia de otros trastornos restrictivos, tales como trastornos neuromusculares que pueden incluir esclerosis lateral amiotrófica (ALS), distrofia miotónica (enfermedad de Steinert), distrofia muscular de Duchenne, deficiencia de maltasa ácida y miopatía de Emery-Dreifuss.

35 El procedimiento ejemplar proporciona parámetros optimizados específicos del sujeto para un MV. Los ejemplos de parámetros incluyen presiones de inspiración y de espiración, volumen corriente que se va a suministrar, velocidad de las respiración, relación I:E, composición del gas.

40 Se entiende bien en la técnica que puede usarse el mismo MV sin adaptación para IV, ni para NIV. Para un MV usado en modo IV, se proporciona ventilación al sujeto a través de un tubo endotraqueal o traqueotomía; para un MV usado en modo NIV, se proporciona ventilación al sujeto a través de una máscara. Las máquinas MV adecuadas para usar con la presente son cualquiera de la técnica e incluyen, por ejemplo, las fabricadas por Drager, Siemens, Resprionics, Resmed, Tyco y Weinmann.

45 Los datos referentes a imágenes tridimensionales del aparato respiratorio de un sujeto se obtienen en la etapa a). Las imágenes pueden haberse obtenido previamente usando cualquier procedimiento de la técnica. Dichos procedimientos incluyen obtención de imágenes mediante resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y obtención de imágenes mediante tomografía computerizada (TC), por nombrar unos pocos. El "aparato respiratorio" se refiere a las vías respiratorias intratorácicas y extratorácicas y a los pulmones. Preferentemente, las imágenes se obtienen en dos volúmenes pulmonares; uno a capacidad pulmonar total (TLC), el nivel del pulmón obtenido después de una inhalación profunda y uno a capacidad residual funcional (FRC), el nivel del pulmón después de una espiración normal.

50 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. Preferentemente, se genera un modelo estructural pulmonar en cada uno de los volúmenes pulmonares (TLC y FRC). Cuando la invención se aplica para determinar la eficacia del tratamiento, los datos de imagen y los modelos estructurales del pulmón se obtienen antes y después del comienzo 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 de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses regulares).

Usando datos obtenidos a partir de la imagen tridimensional de 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 intratorácicas y extratorácicas. La estructura de las vías respiratorias se construye preferentemente usando principios de segmentación. Durante el procedimiento de segmentación, los vóxeles (elementos de volumen) de la misma estructura anatómica de interés se disponen en una máscara aparte. Esta máscara se usa para reconstruir las vías respiratorias en tres dimensiones. El principio de segmentación es conocido en la técnica 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 de vías respiratorias separados a capacidad pulmonar total (TLC) y a capacidad residual funcional (FRC). Cuando se aplica la invención para determinar la eficacia de un tratamiento, se construyen modelos de vías respiratorias separados a partir de los modelos pulmonares obtenidos antes y después del comienzo del tratamiento. Preferentemente, el modelo de vías respiratorias se genera a TLC, aunque puede usarse un modelo de vías respiratorias generado a FRC en cualquier momento cuando sea necesario, por ejemplo, cuando parece que es más exacto.

Usando datos obtenidos del modelo pulmonar tridimensional se construye un modelo tridimensional específico de los volúmenes lobulares del sujeto, es decir, los volúmenes lobulares se segmentan en base a dicho modelo pulmonar (etapa d). Un ser humano normal tiene cinco lóbulos pulmonares, tres en el lado derecho (RUL, RML, RLL) y dos en el izquierdo (LUL, LLL). Inicialmente se segmentan los pulmones derecho e izquierdo completos, después se identifican las líneas de fisura. Estas líneas indican la división entre los diversos lóbulos pulmonares y pueden distinguirse del modelo torácico (véanse las exploraciones TC de la **FIG. 1**). Estas líneas se convierten después en planos de corte que pueden subdividir los pulmones en sus volúmenes lobulares respectivos (**FIG. 2**). La segmentación lobular puede realizarse manual o automáticamente.

Preferentemente, se construyen modelos de volumen lobular separados a capacidad pulmonar total (TLC) y a capacidad residual funcional (FRC). Realizando la segmentación lobular a nivel FRC y TLC es posible evaluar el tasa de flujo másico específico del paciente frente a cada lóbulo. Estos datos pueden usarse como condiciones límite en simulaciones de flujo subsiguientes, es decir dinámicas de fluidos computacionales (CFD).

En la presente invención se construyen modelos de volumen lobular separados a partir de los modelos pulmonares obtenidos antes y después del comienzo del tratamiento. Estos datos pueden usarse como condiciones límite en simulaciones de flujo (CFD) subsiguientes en las vías respiratorias antes y después del comienzo del tratamiento.

Los modelos tridimensionales específicos del paciente de las vías respiratorias se usan para determinar el flujo de aire respiratorio usando la dinámica de fluidos computacional (CFD) (etapa e) y el comportamiento estructural del aparato respiratorio usando análisis por elementos finitos (FEA) (etapa f). La CFD simula el comportamiento de flujo en el modelo de estructura de vías respiratorias tridimensional específico resolviendo las ecuaciones de flujo matemáticas (ecuaciones de Navier-Stokes) numéricamente (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 the upper airway in patients with sleep-disordered breathing: a comprehensive review". *Sleep Med Rev* 12: 437-447, 2008). También, el comportamiento estructural subsiguiente del aparato respiratorio, la interacción con el flujo y el remodelizado se determina usando una combinación de técnicas CFD y FEA. El comportamiento estructural del modelo se determina resolviendo las ecuaciones estructurales para tensiones, manchas, desplazamientos, etc. tal como se explica en el manual de ingeniería biomédica (*The Biomedical Engineering Handbook*, por Joseph Bronzino, IEEE press). Este análisis permite la evaluación del cambio en la geometría de las vías respiratorias debido a la presión ejercida sobre las paredes. Ejemplos de tensiones y desplazamientos calculados pueden encontrarse en la **FIG. 16**, en la que el modelo gris representa la posición original del modelo y las tensiones se representan en el modelo desplazado.

En la realización de CFD, el modelo estructural de las vías respiratorias tridimensional se subdivide en una pluralidad de elementos discretos. La colección de estos elementos se denomina malla o rejilla computacional. En cada uno de los nodos de la rejilla se resuelven las ecuaciones de flujo. Preferentemente, se usa el modelo de vías respiratorias construido a TLC, no obstante, puede usarse el modelo FRC en cualquier momento cuando sea necesario, por ejemplo, cuando parece que es más exacto.

Con un sistema extenso tal como un pulmón, la solución de las ecuaciones de flujo se asiste mediante la determinación de las condiciones límite adecuadas para cerrar el sistema de ecuaciones, determinándose las condiciones límite usando el modelo tridimensional específico de los volúmenes lobulares del sujeto tal como se ha mencionado anteriormente. Las condiciones límite se derivan de las imágenes de TC mediante evaluación de la expansión lobular de FRC a TLC. Esto indica la fracción del aire inhalado que va a cada lóbulo para cada paciente

específico. Para hacer este modelo tan exacto 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 a una medida tal que el tasa de flujo másico del modelo sea idéntico al tasa de flujo másico obtenido mediante imágenes TC.

5 Para establecer el caso respiratorio de línea base, es decir, la situación de respiración normal sin ningún apoyo respiratorio, las condiciones límite consisten en una definición del tasa de flujo másico en la boca o en la tráquea y la presión en los bronquiolos. Las presiones se determinan por iteración para obtener el tasa de flujo másico hacia cada lóbulo correspondiente al crecimiento lobular basado en TC (De Backer JW, Vos WG, Gorle CD, Germonpre P, Partoens B, Wuylts FL, Parizel PM y De BW. Flow analyses in the lower airways: patient-specific model and boundary conditions. Med Eng Phys 30: 872-879, 2008).

10 Una vez se ha establecido el caso de línea base, la presión en la boca o en la tráquea se eleva al nivel de presión ventiladora no invasiva usando CFD aplicada al modelo estructural tridimensional de las vías respiratorias del sujeto. El tasa de flujo másico interno se adaptará en consecuencia y la presión local de la pared de las vías respiratorias puede determinarse mediante CFD en función de ajustes MV. La respuesta estructural de las vías respiratorias, remodelizado y la interacción con el flujo se determinan después usando FEA.

15 El objetivo del MV en pacientes con COPD es principalmente reducir los niveles de pCO<sub>2</sub> en la sangre a niveles seguros de presión, volumen y otros parámetros del gas. Esto se realiza aumentando la ventilación hacia zonas mejor profundadas de modo que la ventilación alveolar aumente y el intercambio en estado gaseoso de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> se mejore (FIG. 3). Los parámetros de MV, por lo tanto, deberían ajustarse de modo que la presión "abra" las vías respiratorias hacia las zonas bien profundadas y el tasa de flujo másico hacia estas zonas aumenta.

20 Los parámetros apropiados pueden determinarse mediante valoración del modelo con diferentes parámetros MV y observando el efecto apropiado usando los modelos de flujo de aire (CFD) y de comportamiento estructural (FEA). Las iteraciones de ajuste de cada parámetro MV y la observación del efecto en las simulaciones se continúan hasta que se halle un conjunto optimizado de parámetros MV. En otras palabras, las etapas e) y f) se repiten con diferentes parámetros MV hasta que exista una disminución de la resistencia de las vías respiratorias, es decir, un aumento en el flujo másico lobular para la misma presión motriz según el modelo de la etapa d). Debido a que se obtiene un modelo estructural específico del paciente al comienzo del proceso, no hay necesidad de una implicación alta por parte del paciente y el paciente puede beneficiarse inmediatamente de la ventilación optimizada y segura desde el principio del tratamiento.

25 Aunque la distribución de flujo másico lobular se usa principalmente para evaluar los parámetros MV, mediante la inclusión de la simulación estructural con FEA también es posible simular los cambios en la estructura de las vías respiratorias, mejorando con ello adicionalmente la optimización de parámetros. Se entiende que el aparato respiratorio del sujeto puede remodelizarse durante el transcurso del tratamiento MV. Por lo tanto, los ajustes MV pueden optimizarse adicionalmente después de haber comenzado el tratamiento repitiendo periódicamente el procedimiento ejemplar.

30 En la presente invención, se hacen simulaciones de flujo separadas basadas en los modelos obtenidos antes y después del comienzo del tratamiento. Las simulaciones se comparan para determinar el progreso de la afección y la efectividad del tratamiento. Generalmente, un tratamiento eficaz es uno que reduce la resistencia de las vías respiratorias aumentando con ello el flujo de masa lobular para la misma presión motriz.

35 Usando el procedimiento de ejemplo, el paciente puede tratarse usando un número mínimo de etapas invasivas. El sujeto que requiere MV se somete antes del tratamiento a una exploración TC o MRI. Subsiguientemente, los datos del barrido se transfieren al dispositivo MV que lee las imágenes TC/MRI y crea un modelo tridimensional específico del paciente del sistema de vías respiratorias, pulmones y lóbulos. Después, el dispositivo realiza simulaciones de flujo y/o estructurales a diferentes ajustes de presión. Se realiza un seguimiento de la distribución del tasa de flujo másico y se seleccionan los parámetros óptimos para el paciente.

40 Usando la presente invención, el sujeto que se está tratando de una afección de tipo respiratorio se somete a exploración TC o MRI antes del tratamiento y a TC o MRI después del comienzo del tratamiento (por ejemplo, a intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses). Subsiguientemente, los datos de la exploración se transfieren al dispositivo MV que lee las imágenes TC/MRI y crea un modelo tridimensional específico del paciente del sistema de vías respiratorias, pulmones y lóbulos. Después, el dispositivo realiza simulaciones de flujo y/o estructurales a diferentes ajustes de presión. El tasa de flujo másico se determina antes y después del comienzo del tratamiento y la eficacia del tratamiento se determina en base a los cambios observados en la distribución de la velocidad de flujo.

45 La presente invención puede llevarse a cabo mediante un programa informático almacenado en un medio legible informáticamente configurado para realizar un procedimiento de la invención.

## 55 Ejemplos

### Estudio clínico: ventilación no invasiva en pacientes con COPD

Para demostrar el efecto de la MV en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), se diseñó un estudio clínico. En este estudio se incluyeron 20 pacientes después de una exacerbación de los síntomas. En un grupo de control, se trataron 10 pacientes usando solo medicación por inhalación. En un grupo experimental, otros 10 pacientes recibieron, además de la medicación por inhalación, sesiones nocturnas de presión de vías respiratorias positiva de dos niveles (BiPAP) (un tratamiento NIV). La evaluación de los pacientes se realizó después de 6 meses para determinar el efecto de ambos procedimientos y de nuevo después de 12 meses cuando se habían interrumpido todas las actividades de MV. Este estudio sirve como validación básica para desarrollar el procedimiento para determinar parámetros de ventilación óptima.

**Resultados preliminares: ventilación no invasiva en pacientes con COPD**

Las FIG. 5-9 muestran los resultados iniciales para el paciente 1 (control) y los pacientes 2 a 5 (tratados con NIV). Estos datos indican que para ambos pacientes tratados activamente y los pacientes de control, puede observarse un cambio en la resistencia y las distribuciones de flujo a lo largo de un periodo de 6 meses. No obstante, los cambios en los pacientes de control son más homogéneos. Esto indica que el procedimiento NIV induce un patrón de remodelado diferente debido a la presión adicional. La FIG. 10 muestra contornos de presión estática para un modelo de vías respiratorias específicas del paciente en el que regiones de sombreado común tienen la misma presión estática. Como se ha explicado en las secciones anteriores, esta presión estática genera un flujo másico, en la línea base, hacia los lóbulos proporcional al crecimiento lobular, como se deriva de los datos de la TC. Cuando las presiones en los bronquiolos se mantienen iguales y la presión en la boca o la tráquea se aumenta hasta el nivel del MV, el cambio en el tasa de flujo másico puede observarse y analizarse. La FIG. 11 ilustra esto evaluando los cambios en la distribución de flujo másico lobular en función de diferentes presiones al final de la espiración máximas (PEEP). La PEEP es uno de los parámetros que pueden ajustarse en un dispositivo MV. Para este paciente puede observarse que el efecto principal puede encontrarse en los lóbulos superiores (RUL, LUL) con un desplazamiento en la distribución de flujo másico desde el lóbulo superior derecho (RUL) al izquierdo (LUL) cuando aumenta la PEEP.

**25 Estudio clínico: IPV en pacientes con COPD**

En este estudio, se investiga el efecto de ventilación percusiva intrapulmonar (IPV) sobre la eliminación de mucosidad en cinco paciente con COPD. Se hizo una exploración TC de línea base del paciente con COPD en la primera visita con la totalidad del ensayo clásico de función pulmonar (espirometría y pletismografía corporal). Subsiguientemente, el paciente se trato dos veces durante 10 minutos con una pausa de 5 minutos. La presión IPV se ajustó a 250 kPa y la frecuencia IPV fue de 350 ciclos/min. Después del tratamiento se realizó una segunda exploración. Ambas exploraciones se segmentaron y se realizaron simulaciones de flujo para evaluar el cambio en la resistencia como se describe en las secciones anteriores.

**Resultados preliminares: IPV en pacientes con COPD**

Las FIG. 12-14 muestran los primeros resultados de la evaluación del efecto de IPV sobre la geometría y también la resistencia para un paciente. En la FIG. 12, las regiones encerradas en un círculo indican diferencias en la morfología de las vías respiratorias antes (FIG. 12A) y después (FIG. 12B) del tratamiento en el paciente 1. Las diferencias en la resistencia de flujo calculadas según el procedimiento antes y después del tratamiento se tabulan en la FIG. 12C. La FIG. 13A muestra los segmentos lobulares del pulmón del paciente 2 desde un punto de vista frontal y la FIG. 13B representa algunas de las vías respiratorias a través de una parte separada por corte. Las regiones encerradas en un círculo indican diferencias en esta morfología de vías respiratorias antes (FIG. 13C) y después del (FIG. 13D) tratamiento. La FIG. 14 muestra diferencias en esta morfología de vías respiratorias en el paciente 2 antes (FIG. 14A) y después (FIG. 14B) del tratamiento. A partir de estas imágenes está claro que la obtención de imágenes funcional con CFD puede, de hecho, identificar los cambios inducidos mediante el procedimiento IPV mientras que los parámetros resultantes (FEV1, FVC y Tiffeneau) permanecen sin cambios. Además, los cambios en la geometría y la resistencia pueden cuantificarse y correlacionarse con la afección del paciente.

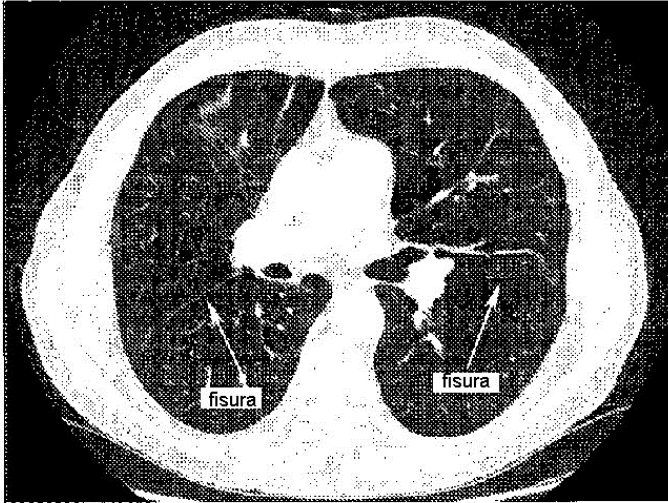
**Conclusiones**

La obtención de imágenes funcional usando procedimientos informáticos proporciona una visión más detallada de la afección del paciente. Los estudios iniciales usando NIV e IPV han indicado que pueden analizarse cambios en el aparato respiratorio usando este procedimiento con un grado elevado de exactitud. El enfoque validado se puede extender después a la simulación de más escenarios con diferentes ajustes de MV. La respuesta específica del paciente a estos cambios puede evaluarse y los parámetros óptimos pueden seleccionarse.

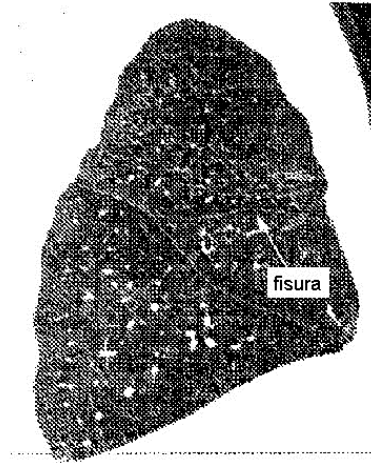


**REIVINDICACIONES**

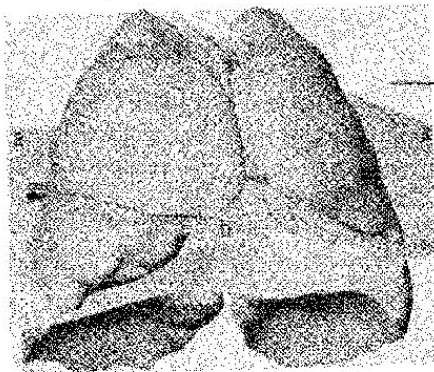
1. Un procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento de una afección respiratoria en un sujeto que comprende las etapas de:
- 5 a) obtener datos referentes a una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto antes del tratamiento y una imagen tridimensional del aparato respiratorio del sujeto después del tratamiento,
- b) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura pulmonar del sujeto a partir de cada uno de los datos de imagen obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa a),
- c) calcular un modelo estructural tridimensional específico de la estructura de las vías respiratorias del sujeto a partir de cada uno de los datos de imagen obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa a),
- 10 d) calcular un modelo estructural tridimensional específico del paciente de la estructura lobular del sujeto a partir de cada uno de los modelos de estructura pulmonar obtenidos antes y después del tratamiento en la etapa b),
- e) modelizar informáticamente el flujo de aire por medio los estados de las vías respiratorias antes y después del tratamiento, usando los modelos de antes y de después del tratamiento respectivos de las vías respiratorias y de la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d);
- 15 f) modelizar informáticamente el comportamiento estructural de las vías respiratorias y la interacción con el flujo en los estados antes y después del tratamiento, usando los modelos de antes y de después del tratamiento respectivos de las vías respiratorias y de la estructura lobular del sujeto obtenidos en las etapas c) y d);
- g) comparar el flujo de aire y el comportamiento estructural modelizados antes y después del tratamiento para determinar la eficacia de un tratamiento, en el que un tratamiento eficaz es uno que reduce la resistencia de las vías respiratorias, aumentando con ello la masa lobular para la misma presión motriz.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los datos de imagen de la etapa a) son datos de tomografía computerizada (TC) o de resonancia magnética (MRI).
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el modelo estructural de la etapa c) se calcula usando principios de segmentación.
- 25 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el modelo de la etapa d) se calcula usando segmentación lobular.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el modelizado de la etapa e) comprende dinámica de fluidos computacional que incorpora la resolución numérica de ecuaciones de Navier-Stokes.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la estructura lobular determinada en la etapa d) se usa para determinar condiciones límites para la dinámica de fluidos computacional.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que:
- los datos de la etapa a) se refieren a imágenes tridimensionales del aparato respiratorio a capacidad pulmonar total (TLC) y a capacidad residual funcional (FRC),
- 35 - el modelo de la estructura pulmonar de la etapa b) y el modelo de la estructura lobular de la etapa d) se calculan tanto a TLC como a FRC,
- para determinar el tasa de flujo másico hacia cada lóbulo y subsiguientemente las condiciones límite para dicha dinámica de fluido computacional.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el modelizado de la etapa f) comprende análisis de elementos finitos (FEA).
- 40



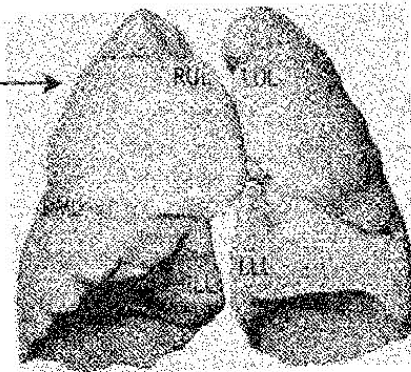
**FIG. 1A**



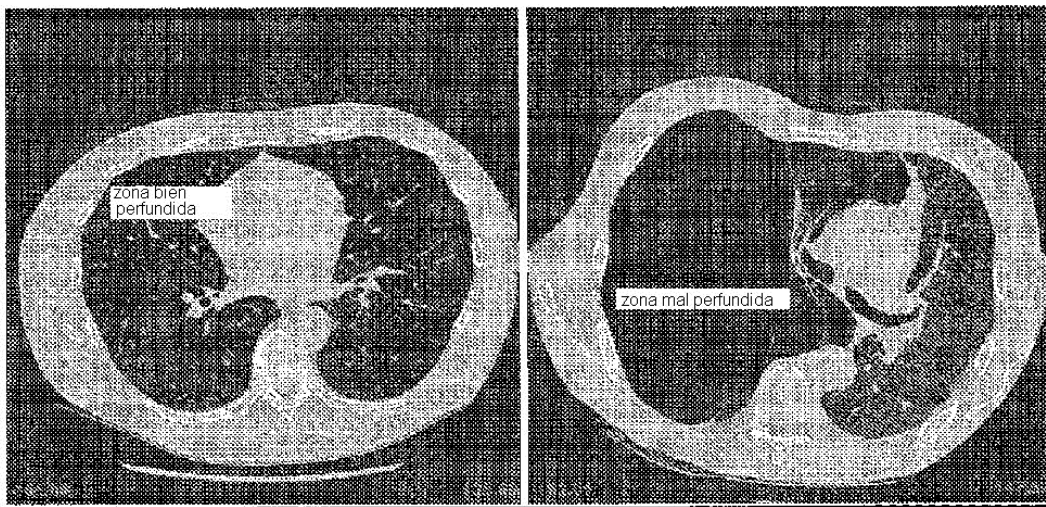
**FIG. 1B**



**FIG. 2A**



**FIG. 2B**



**FIG. 3**

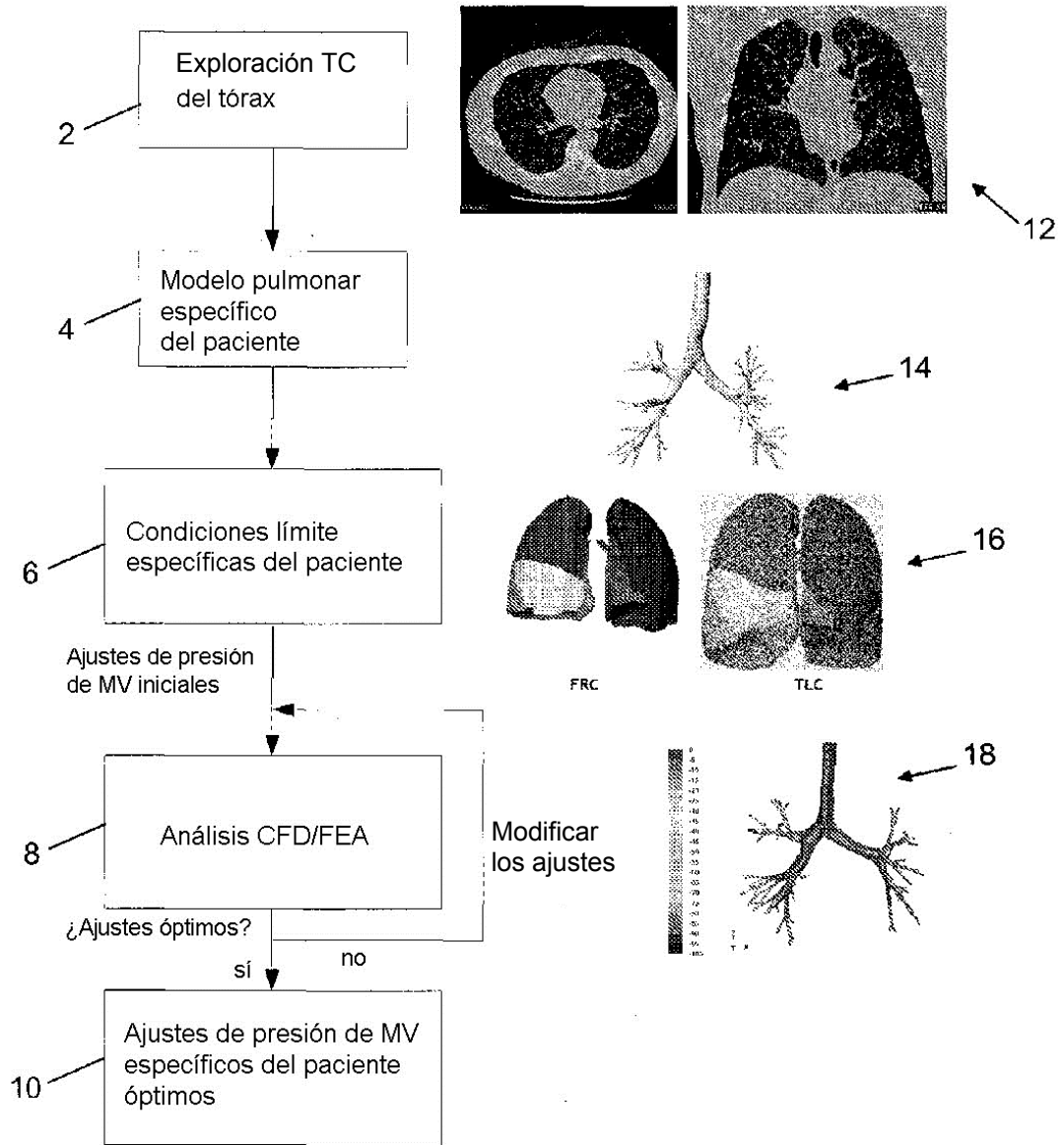


FIG. 4

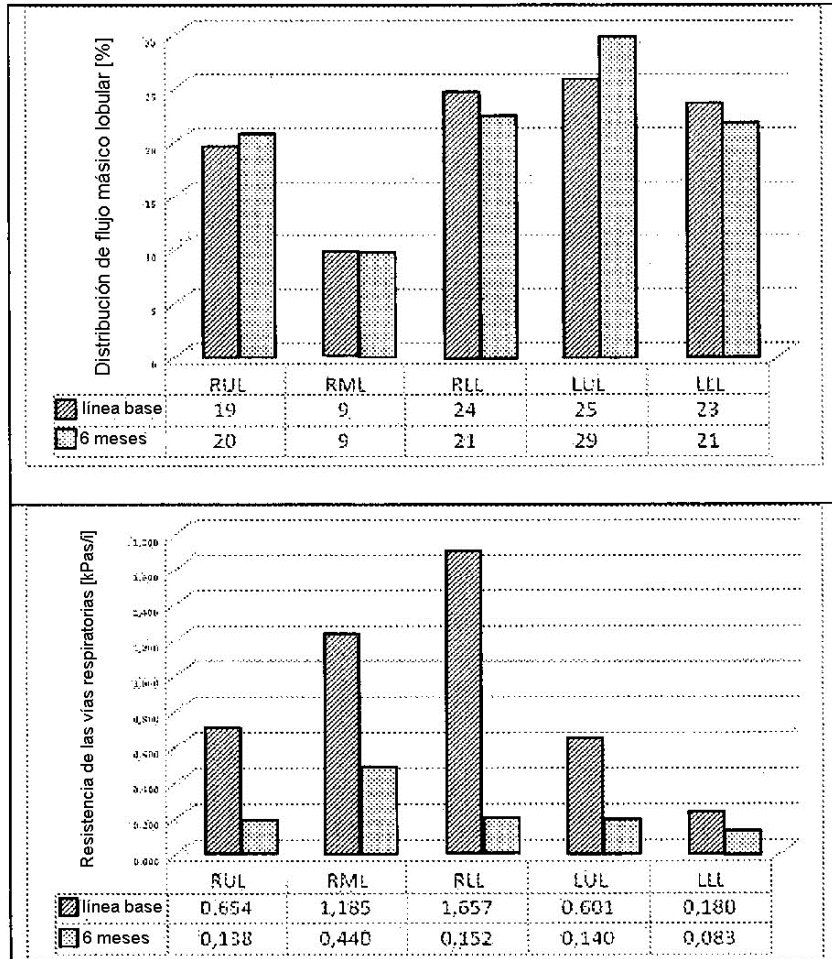
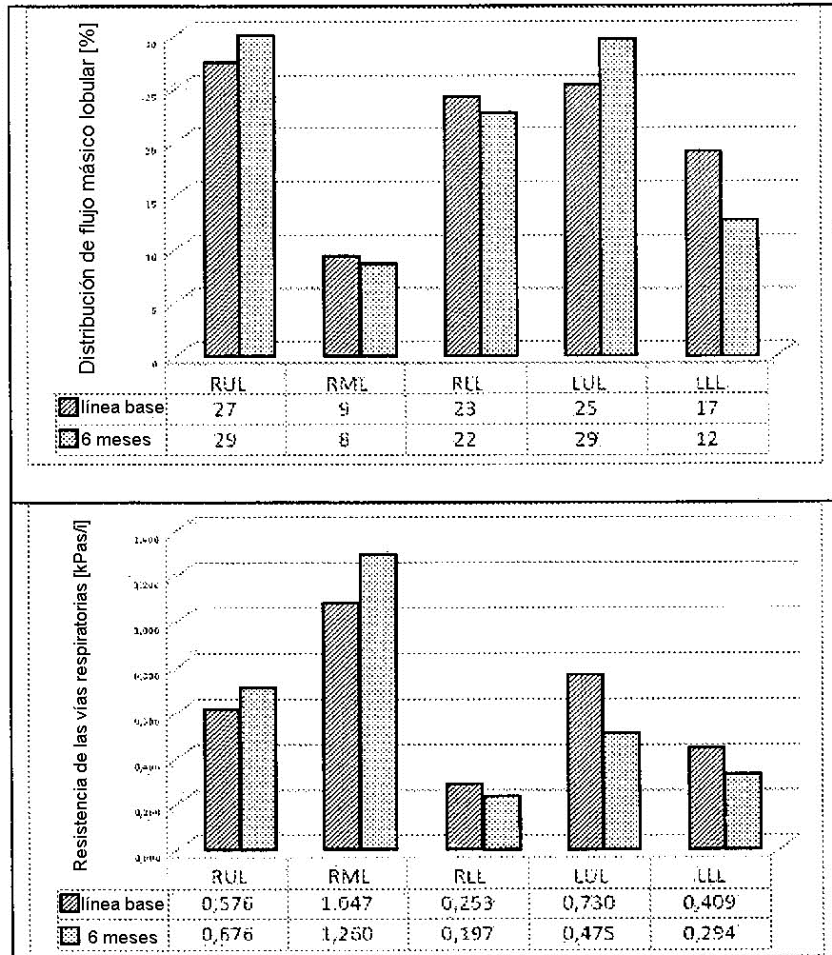
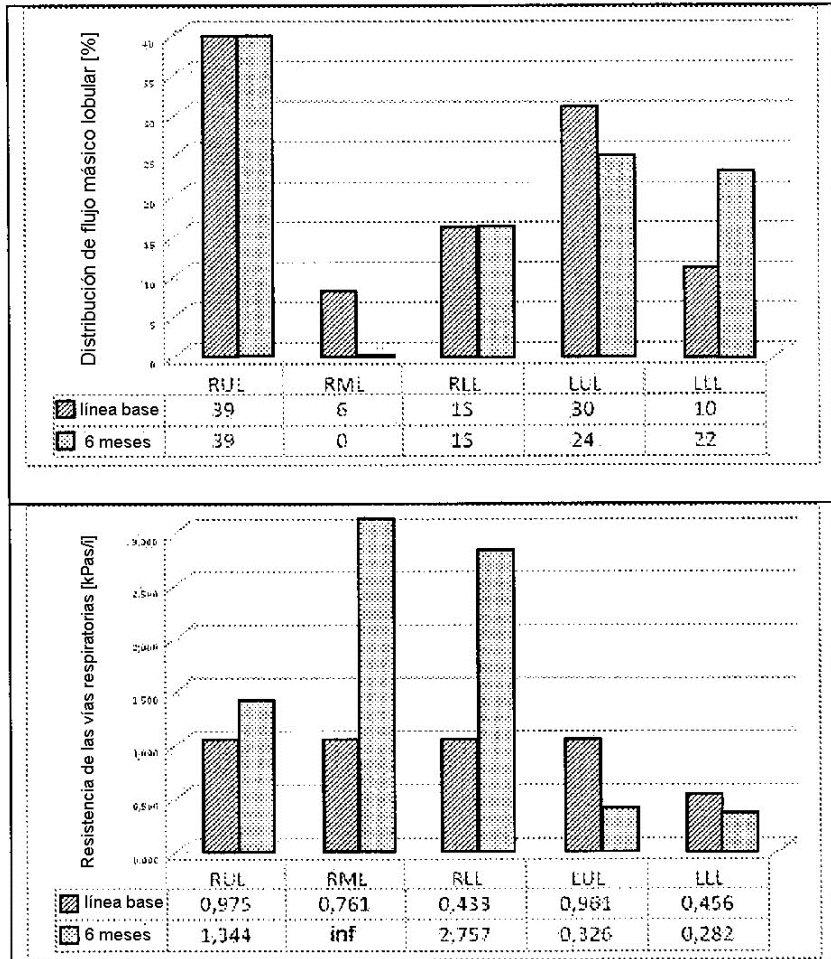


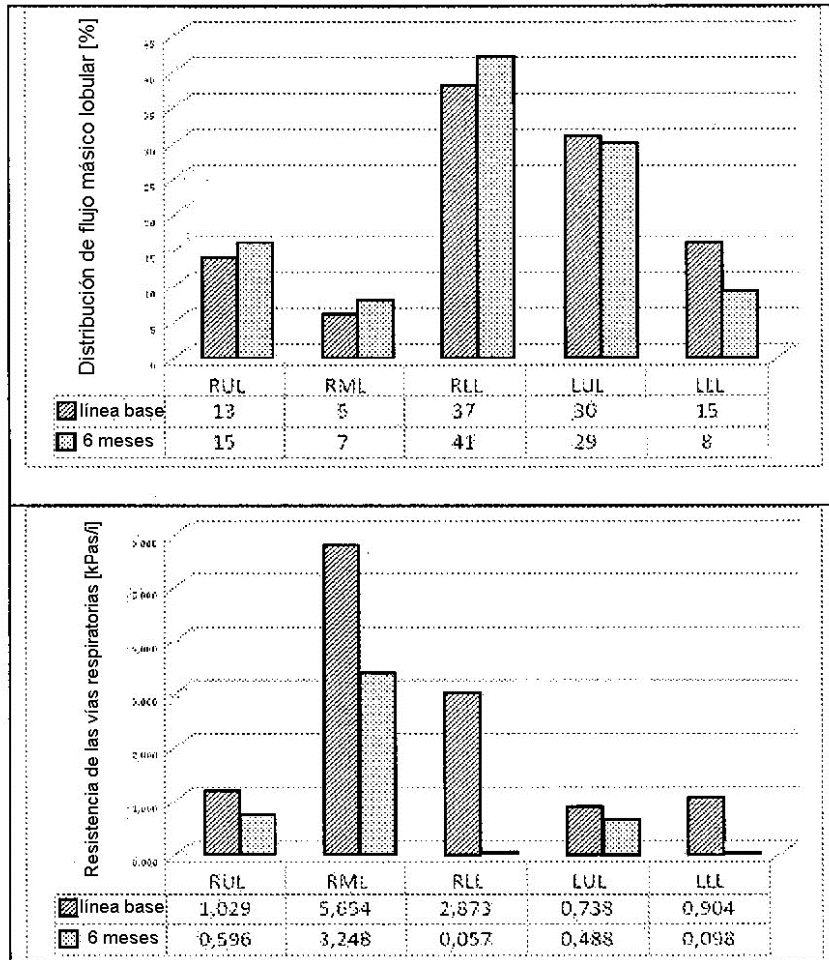
FIG. 5



**FIG. 6**

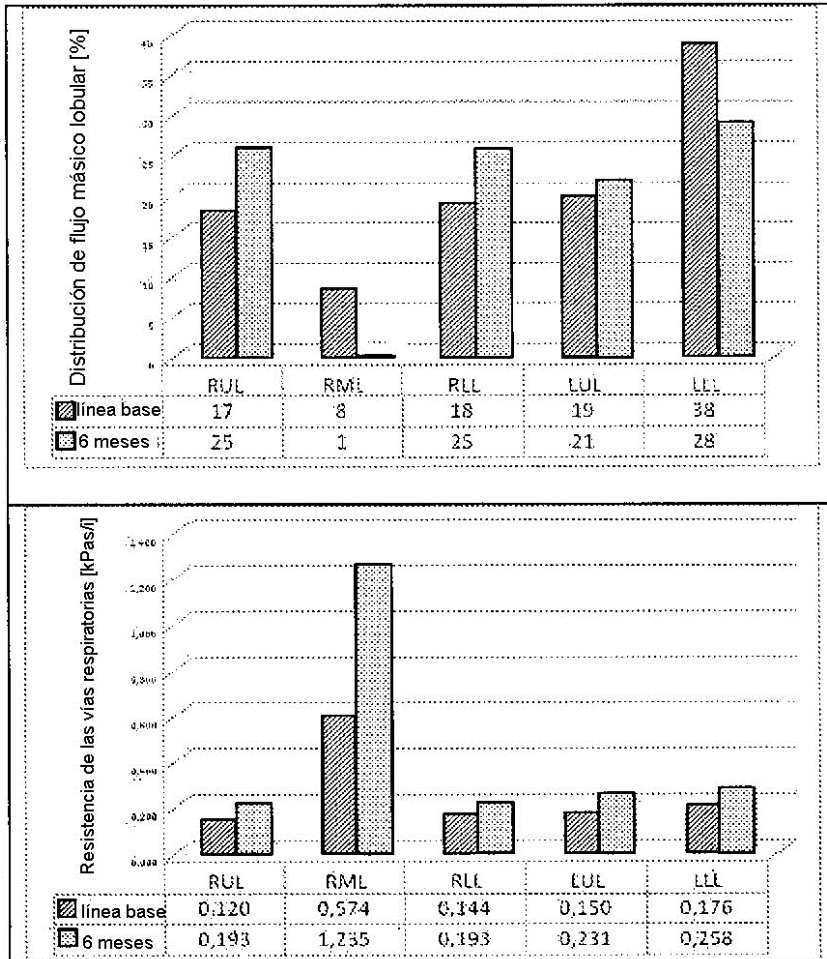


**FIG. 7**



**FIG. 8**





**FIG. 9**



**FIG. 10**

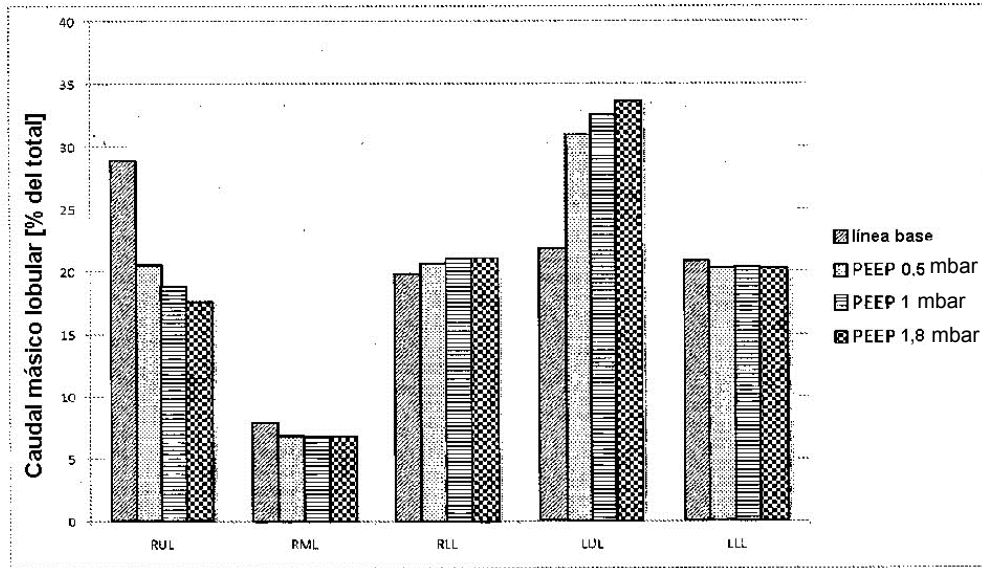


FIG. 11

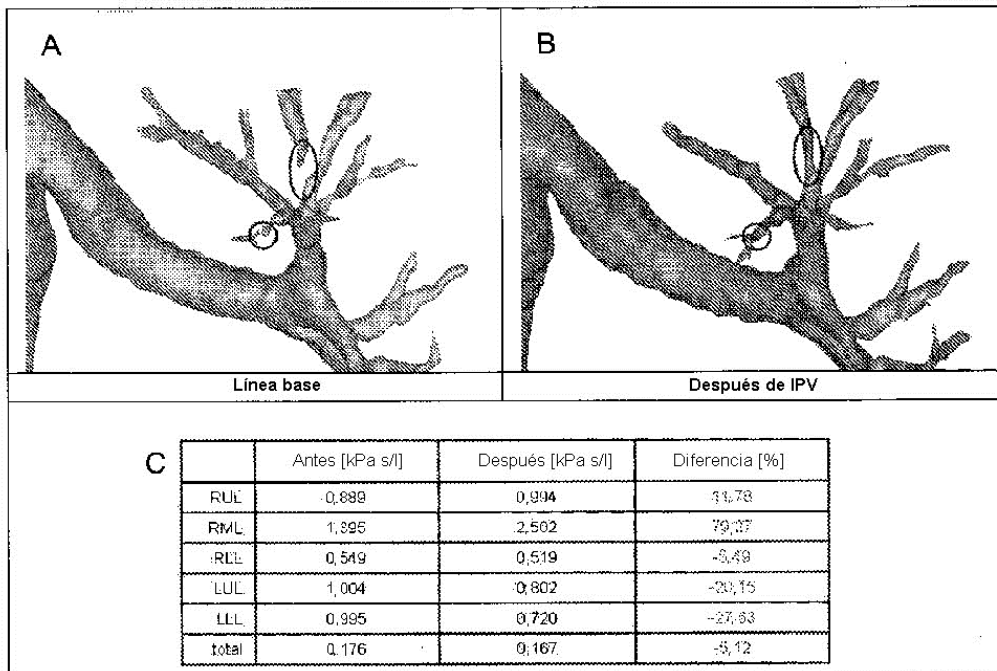
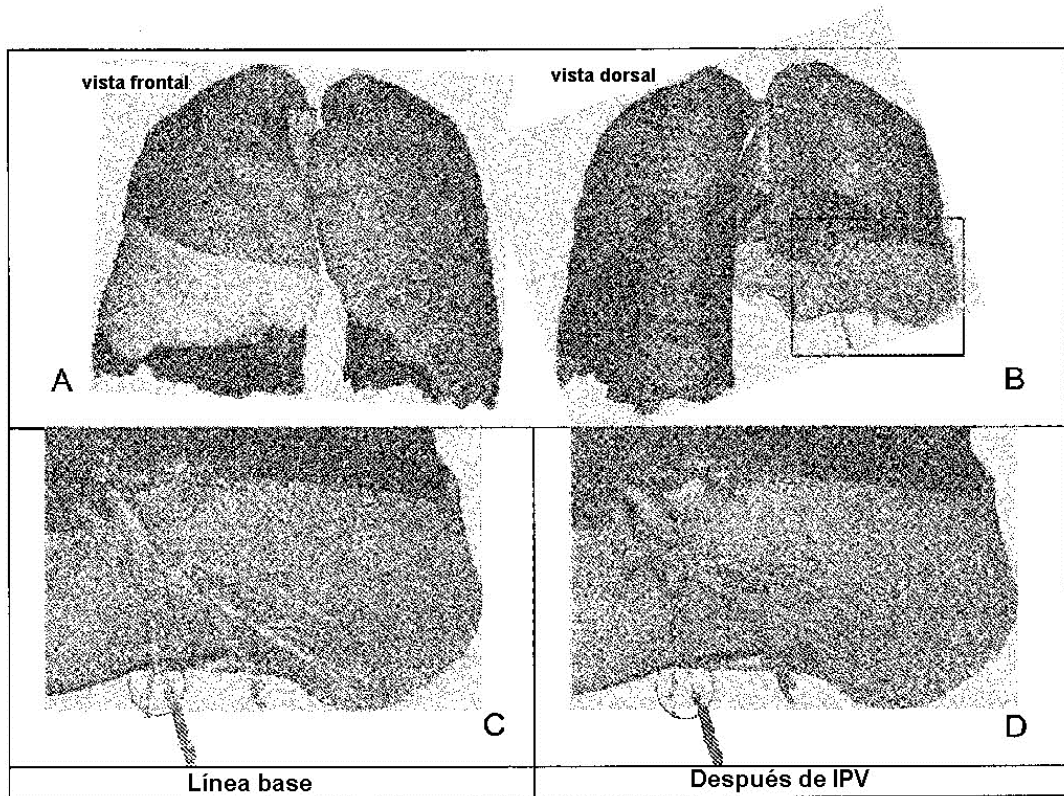
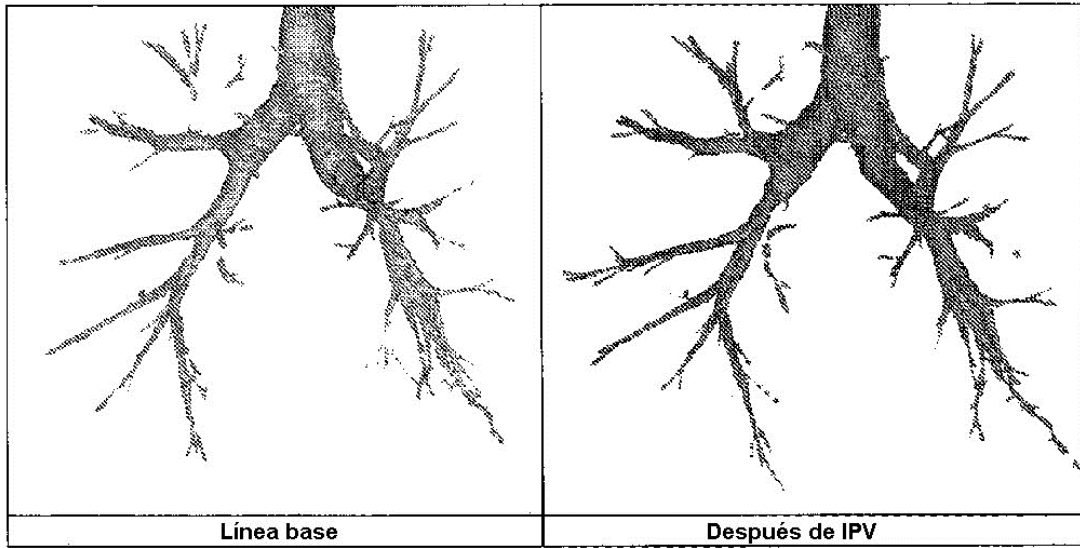


FIG. 12

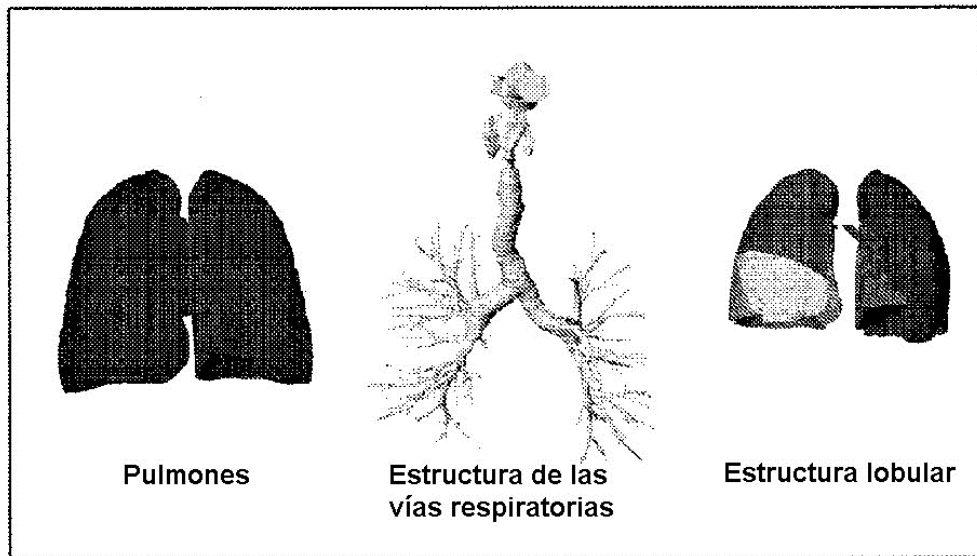


**FIG. 13**



**FIG. 14**

Aparato respiratorio



**FIG. 15**

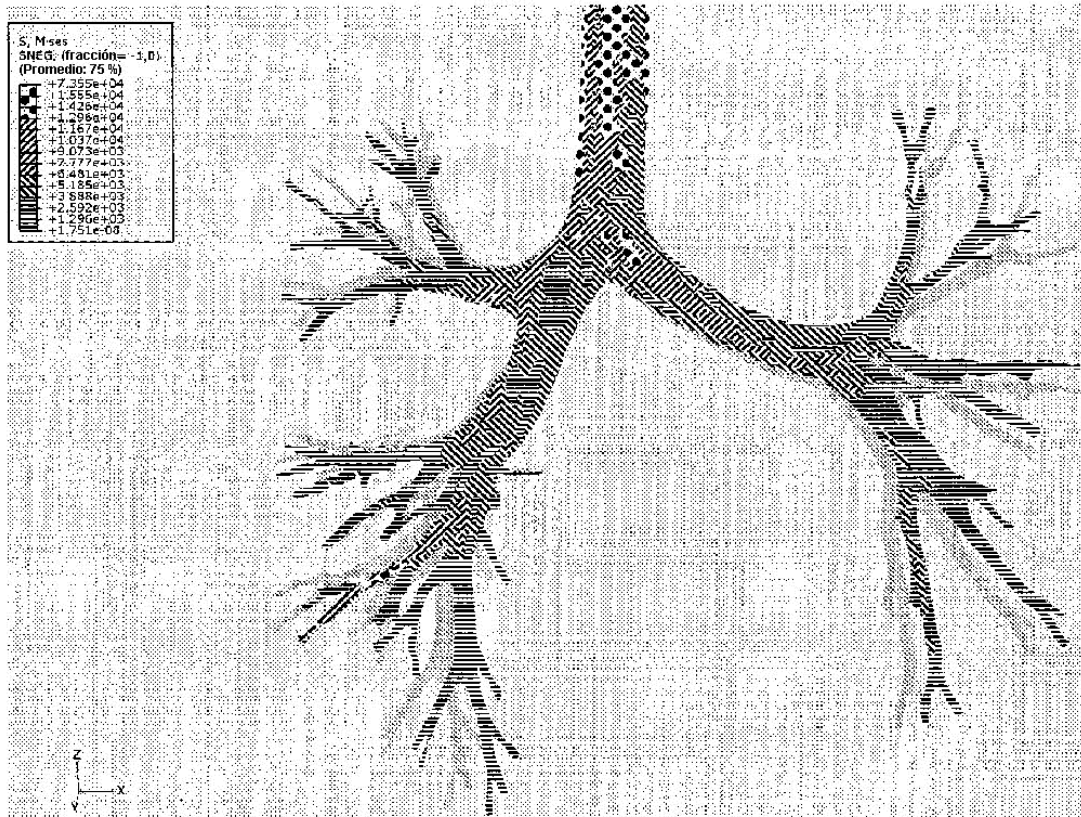


FIG 16