

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 659**

51 Int. Cl.:

A01N 59/04	(2006.01)
A61M 16/00	(2006.01)
A61M 16/10	(2006.01)
A61M 16/12	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01)
G01N 33/72	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2015 PCT/US2015/026006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15160973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2015 E 15779577 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3131401**

54 Título: **Sistema para mejorar la función de órganos o tejidos y longevidad de trasplantes de órganos o tejidos**

30 Prioridad:

15.04.2014 US 201461979712 P
14.05.2014 US 201461993140 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2020

73 Titular/es:

PROTERRIS, INC. (100.0%)
33 Broad Street, Suite 1100
Boston, MA 02109, US

72 Inventor/es:

WAGER, JEFFREY, D.;
WAGER, JOSEPH;
STENZLER, ALEX;
PINSKY, DAVID y
CHOI, AUGUSTINE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 761 659 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

Sistema para mejorar la función de órganos o tejidos y longevidad de trasplantes de órganos o tejidos

Campo de la invención

5 En los diversos aspectos, la invención proporciona sistemas para mejorar la función de órganos y tejidos, y para prevenir, atenuar o retrasar la pérdida de función de órganos o tejidos, incluso para órganos/tejidos trasplantados y nativos. Los sistemas de la invención se basan en el suministro de regímenes terapéuticos de monóxido de carbono inhalado (CO).

Antecedentes

10 La falla crónica de órganos y tejidos a menudo implica el reemplazo de células altamente diferenciadas con tejido conectivo cicatricial. Por ejemplo, la enfermedad renal crónica se caracteriza por una disminución progresiva de la función renal con acumulación continua de matriz extracelular, lo que resulta en fibrosis difusa. La falla crónica de los órganos trasplantados también puede estar asociada con cicatrices progresivas, además del rechazo inmunológico que perjudica aún más la supervivencia a largo plazo del injerto.

15 Se necesitan procedimientos y sistemas para prevenir, retrasar o atenuar la pérdida de la función de órganos o tejidos, incluidos los órganos y tejidos tanto nativos como trasplantados. En particular, se necesitan procedimientos y sistemas para prevenir, atenuar o retrasar la inflamación crónica persistente, la fibrosis, la cicatrización y el ataque inmunológico, entre otros procesos biológicos.

20 El documento US 7 574 246 B2 divulga un procedimiento y un aparato para la administración controlada de monóxido de carbono a un paciente con el fin de lograr un uso seguro y efectivo del monóxido de carbono como medicamento.

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

25 La presente invención en diversos aspectos y realizaciones proporciona sistemas para la terapia con monóxido de carbono inhalado (CO) para mejorar la función y la longevidad de órganos o tejidos, incluyendo órganos y tejidos trasplantados, así como órganos/tejidos nativos en declive o enfermos.

30 En diversos aspectos, la administración de un régimen de CO inhalado de acuerdo con la divulgación evita, atenúa o retrasa los procesos que aceleran la pérdida de la función del órgano o tejido, aumentando así la vida útil de los órganos/tejidos trasplantados, o ralentizando el declive de los órganos/tejidos nativos, o retrasar la necesidad de reemplazo de órganos o tejidos nativos enfermos con trasplantes. Dichos procesos biológicos que se previenen, atenúan o retrasan incluyen inflamación crónica persistente, fibrosis, cicatrización, así como ataque inmunológico o autoinmunitario.

35 En ciertos aspectos, la invención proporciona terapia de CO inhalada para reducir la incidencia o la probabilidad de fracaso del trasplante de órganos, que incluye prevenir, atenuar o tratar el rechazo agudo, el rechazo crónico de aloinjerto, el rechazo vascular, la enfermedad del injerto contra el huésped, y/o retardo de la función del injerto (DGF) después del trasplante de riñón. En varios aspectos, la invención proporciona un mayor éxito de trasplante con tipos de donaciones de órganos que han sido estadísticamente menos exitosos en términos de supervivencia del injerto a largo plazo o evitando DGF, aumentando así la disponibilidad de órganos donantes aceptables. En varios aspectos, la invención previene, atenúa o retrasa el rechazo inmunológico de órganos o tejidos trasplantados, fibrosis o cicatrización fibrótica de órganos o tejidos trasplantados, suministro comprometido de sangre a

40 órganos/tejidos trasplantados, o inflamación persistente o crónica que conduce a la destrucción y deterioro de órganos o tejidos trasplantados. En algunos aspectos, la invención permite la reducción o eliminación de la terapia inmunosupresora, por ejemplo, después del trasplante de aloinjerto.

45 En los diversos aspectos, el CO se administra uno o más de forma preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria a un paciente con trasplante de órgano o tejido. La terapia con CO se puede proporcionar durante el período perioperatorio, así como sustancialmente antes o sustancialmente después del período perioperatorio.

50 En ciertos aspectos, se proporcionan procedimientos para prevenir, retrasar o tratar afecciones fibróticas de órganos o tejidos tales como riñón, pulmón, corazón, hígado, páncreas, tracto gastrointestinal y piel. Las afecciones ejemplares incluyen afecciones de fibrosis renal crónica, afecciones de fibrosis hepática crónica (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica o NASH), afecciones de fibrosis pulmonar crónica (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o IPF), fibrosis miocárdica, fibrosis esofágica, fibrosis vascular y enfermedades sistémicas marcado por reparación de lesiones desregulada y/o fibrosis sistémica, incluida la esclerosis sistémica progresiva (PSS) o la esclerodermia.

En otros aspectos, la invención proporciona sistemas para administrar de forma segura niveles terapéuticos de CO inhalado a un paciente, siendo dichos sistemas adecuados para el tratamiento agudo y crónico (por ejemplo, prolongado). Por ejemplo, la invención proporciona sistemas para suministrar con precisión el CO inhalado dentro de su ventana terapéutica, lo que hace que el CO inhalado sea adecuado para controlar afecciones crónicas durante un período prolongado de tiempo.

En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para administrar CO inhalado a un paciente a una concentración alveolar constante que mantiene un nivel de CO seleccionado o deseado en el paciente durante un período de tiempo deseado. Estos sistemas proporcionan ventajas terapéuticas en la administración de CO para una variedad de afecciones crónicas. La dosis de CO se controla midiendo la absorción de CO inhalada por el paciente a una dosis de CO seleccionada durante un período de tiempo seleccionado. La medición de la absorción de CO permite una aproximación cercana de la difusividad de los pulmones del paciente para CO (DL_{CO}), lo que a su vez permite una correlación personalizada entre la dosis de CO, el tiempo de exposición y el nivel de CO en sangre. Por lo tanto, el nivel de CO en un paciente puede controlarse cuidadosamente para alcanzar rápidamente el objetivo de CO deseado, y luego mantener ese objetivo durante la duración deseada. Como proxy del nivel de CO, se utiliza la concentración de carboxi-hemoglobina en la sangre.

Por ejemplo, los sistemas de la invención pueden comprender: una fuente de gas que comprende monóxido de carbono, un dispositivo de medición de gas conectado operativamente a la fuente de CO, un dispositivo de mezcla de gases para preparar un gas que tiene una concentración de CO deseada para el suministro, una unidad de suministro de gas CO y un sistema informático programado para realizar cálculos basados en las relaciones definidas por la ecuación de Coburn-Forster-Kane (ecuación CFK). Por ejemplo, utilizando las relaciones definidas por la ecuación CFK, el sistema calcula DL_{CO} para el paciente en función de la absorción de CO (es decir, los valores de entrada de CO-Hb, que incluyen un nivel de CO-Hb de referencia y un nivel medido en un momento seleccionado durante la administración de CO). En algunas realizaciones, el sistema informático controla la dosis de CO suministrada a un paciente, en función del DL_{CO} determinado y un criterio de valoración de CO deseado y la duración para alcanzar el criterio de valoración, así como la duración para mantener el criterio de valoración de CO. En algunas realizaciones, el sistema controla la concentración de CO del gas inspirado y la duración, para al menos dos dosis diferentes de CO.

La frecuencia de administración de CO inhalado de acuerdo con estos aspectos puede ser, por ejemplo, entre una vez al mes a una pluralidad de veces por día, para prevenir, detener, retrasar o atenuar la progresión de procesos crónicos que conducen a una función deteriorada de órganos o tejidos trasplantados o nativos.

Otros aspectos y realizaciones de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción de las figuras

Las figuras que no pertenecen a la invención son solo para fines ilustrativos.

La Figura 1 muestra curvas ejemplares para el porcentaje de saturación de carboxihemoglobina en función de la duración de la exposición al CO a diversos niveles de concentración de CO desde 8,7 ppm hasta 1000 ppm. Se proporcionan otras variables de la ecuación CFK. De Peterson JE, et al., Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures, J Applied Physiol Vol. 39(4):633-638 (1975).

La figura 2 ilustra un sistema para suministrar CO de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 3 representa un sistema para suministrar CO de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 4 ilustra los componentes del sistema que se muestran en la Figura 3.

Descripción de la invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación en varios aspectos proporciona terapia con monóxido de carbono para mejorar la función y la longevidad de órganos o tejidos, incluso para el trasplante de órganos y tejidos, así como órganos nativos enfermos o en declive. Por ejemplo, la administración de un régimen de CO como se describe en el presente documento puede prevenir, atenuar o retrasar procesos que aceleran la pérdida de la función de órganos o tejidos, aumentando así la vida útil de los trasplantes, así como retrasar la necesidad de reemplazo de órganos/tejidos nativos enfermos con trasplantes. Dichos procesos biológicos que se previenen, atenúan o retrasan incluyen aquellos involucrados en el rechazo inmunológico de órganos o tejidos trasplantados, fibrosis o cicatrización fibrótica de órganos o tejidos trasplantados o nativos, suministro de sangre comprometido a órganos o tejidos trasplantados o nativos, o inflamación crónica o persistente que conduce a la destrucción y deterioro de órganos y tejidos trasplantados o nativos.

En algunos aspectos, el paciente tiene una afección caracterizada por fibrosis. La fibrosis es la formación de exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido en un proceso reparativo o reactivo. En respuesta a la lesión, esto se conoce como cicatrización. La fibrosis puede destruir la arquitectura y la función de un órgano o tejido. La fibrosis puede asociarse con un estado inflamatorio generalizado, con un aumento de los mediadores inflamatorios

- 5 circulantes. Por ejemplo, en algunos aspectos, el paciente tiene una afección seleccionada de una afección fibrosante renal crónica, una afección fibrosa hepática crónica (por ejemplo, Esteatohepatitis no alcohólica o NASH), una afección fibrosa pulmonar crónica (por ejemplo, Fibrosis pulmonar idiopática o FPI), fibrosis miocárdica, fibrosis pancreática, pancreatitis, fibrosis gastrointestinal, fibrosis vascular o estenosis, u otra enfermedad sistémica marcada por reparación de lesiones desregulada y/o fibrosis sistémica, incluida la esclerosis sistémica progresiva (PSS) o la esclerodermia. Las condiciones adicionales incluyen cirrosis, fibrosis auricular, fibrosis esofágica, estenosis esofágica o gastrointestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, megacolon tóxico, íleo paralítico, artrofibrosis, artritis y fibrosis sistémica nefrogénica. Los órganos y tejidos objetivo incluyen riñón, pulmón, corazón, hígado, tracto gastrointestinal, páncreas, médula ósea y piel.
- 10 En algunos aspectos, el paciente tiene una afección inflamatoria, hiperproliferativa o fibrótica aguda o crónica de los pulmones, como se divulga en PCT/US2014/065822. Dichas afecciones incluyen fibrosis pulmonar (incluida la fibrosis pulmonar idiopática o FPI), asma, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis quística (FQ), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), bronquiectasia, Neumonía asistida por ventilador (VA) y trasplante de pulmón.
- 15 En otros aspectos, el paciente tiene una afección caracterizada por parálisis del intestino (por ejemplo, parálisis de los movimientos peristálticos del intestino). En estas realizaciones, sin desear estar limitado por la teoría, el CO puede actuar como un neurotransmisor para estimular las contracciones peristálticas para tratar o mejorar la afección. En algunas realizaciones, el paciente puede tener íleo paralítico (por ejemplo, después de un traumatismo abdominal o cirugía), enfermedad de Hirschprung o megacolon tóxico.
- 20 En algunos aspectos, el paciente se diagnostica o se considera en riesgo de enterocolitis necrotizante, que es una afección que típicamente se observa en bebés prematuros. El momento de su aparición es generalmente inversamente proporcional a la edad gestacional del bebé al nacer. Los síntomas iniciales incluyen intolerancia alimentaria, aumento de los residuos gástricos, distensión abdominal y heces con sangre.
- 25 En ciertos aspectos, se proporcionan regímenes terapéuticos de monóxido de carbono para reducir la incidencia de fracaso del trasplante de órganos, que incluyen prevenir, mejorar o tratar el rechazo agudo, el rechazo vascular, el rechazo crónico de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra huésped. Históricamente, el rechazo agudo puede comenzar tan pronto como una semana después del trasplante, siendo el riesgo más alto en los primeros tres meses, aunque puede ocurrir meses o años después. Si se reconoce y se trata rápidamente un episodio de rechazo agudo, se puede prevenir la insuficiencia orgánica. Los episodios recurrentes pueden conducir al rechazo crónico.
- 30 Se considera que el proceso de rechazo agudo está mediado por la vía celular. El término rechazo crónico o rechazo crónico de aloinjerto se refiere a una pérdida de función a largo plazo en los órganos trasplantados, por ejemplo, a través de la fibrosis de los vasos sanguíneos del tejido trasplantado. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación común después de un trasplante de tejido alogénico. Se asocia comúnmente con el trasplante de células madre o de médula ósea, pero el término también se aplica a otras formas de injerto de tejido.
- 35 Específicamente, en EICH las células inmunitarias en el injerto de tejido reconocen al receptor como "extraño". Las células inmunitarias trasplantadas luego atacan las células del cuerpo del huésped. En diversas realizaciones, el receptor es un receptor de órgano o tejido seleccionado de riñón, hígado, pulmón, páncreas, corazón, médula ósea, tejido intestinal y piel.
- 40 Al recibir terapia con CO, ya sea en el primer a tres meses después de la cirugía de trasplante o incluso con un tratamiento continuo (como se describe en detalle aquí), se puede evitar o mejorar el rechazo agudo del órgano o tejido, opcionalmente junto con terapia inmunosupresora. En estas u otras realizaciones, la probabilidad o progresión hacia el rechazo crónico también se reduce.
- 45 En algunos aspectos, el paciente es un receptor de trasplante de riñón. En algunos aspectos, el régimen previene, mejora o trata la función retardada del injerto después del trasplante de riñón. En varios aspectos, la divulgación proporciona un mayor éxito de trasplante con tipos de donaciones de órganos que han sido estadísticamente menos exitosos para evitar la DGF o la supervivencia del injerto a largo plazo, aumentando así la disponibilidad de órganos donantes aceptables.
- 50 En particular, DGF después del trasplante de riñón puede correlacionarse con el uso de donantes de criterios expandidos (ECD) y la donación después de la muerte cardíaca (DCD). Ver, Siedlecki et al., Delayed Graft Function in the Kidney Transplant Am J Transplant 11(11):2279-2296 (2011). En algunos aspectos, el órgano donante (por ejemplo, riñón) es de un donante fallecido. En algunos aspectos, la donación de órganos fue después de la muerte cardíaca, lo que ha mostrado una alta incidencia de DGF. En otros aspectos, la donación (por ejemplo, donación de riñón) fue después de la muerte cerebral, lo que también muestra una alta incidencia de DGF, en parte debido al estado inflamatorio del donante. En algunos aspectos, el donante tenía muerte cerebral durante al menos
- 55 aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 15 horas o al menos aproximadamente 24 horas antes de la obtención de órganos.
- En algunos aspectos, el régimen de CO descrito en este documento permite el uso de donantes de criterios expandidos (ECD), con menor incidencia de DGF. Donante de Criterio Ampliado se define como un donante mayor de 60 años, o un donante mayor de 50 años con al menos dos de los siguientes: antecedentes de presión arterial

alta, creatinina > 1.5 o muerte por accidente cerebrovascular. En algunos aspectos, el donante tiene más de 60 años, más de 70 años o más de 75 años.

5 De acuerdo con la invención, se pueden emplear varios procedimientos de conservación de órganos, y estos pueden incluir el uso de CO ex vivo para mejorar la conservación. Por ejemplo, la inclusión de CO (por ejemplo, 50-2000 ppm) en los medios de almacenamiento en los que se almacenan los órganos a trasplantar puede reducir sustancialmente la probabilidad de daño oxidativo a los órganos durante el almacenamiento y mejora sustancialmente el tiempo de almacenamiento que los órganos trasplantados pueden almacenarse de forma segura sin sufrir daños oxidativos irreversibles. Por lo tanto, en este aspecto, se burbujea una cantidad efectiva de CO en los medios de almacenamiento (con o sin O₂, NO, N₂ y/u otros gases) antes o preferiblemente cuando un órgano se coloca por primera vez en el medio o poco después.

10 En algunas realizaciones, el CO se incluye en los medios de conservación/almacenamiento de aproximadamente 50 a 2000 ppm, o de 50 a 1000 ppm, o de 50 a 500 ppm. En general, la conservación en frío se usa para reducir la tasa metabólica celular y, por lo tanto, reducir el daño a los órganos. Se puede usar tampón de preservación en frío que contiene adenina, así como solución de lactobionato/rafinosa o cetoglutarato de histidina-triptófano. El órgano donante puede someterse a la perfusión de la máquina, lo que puede implicar la suplementación de oxígeno (con o sin O₂, NO, N₂ y/u otros gases). Siedlecki et al., Delayed Graft Function in the Kidney Transplant Am J Transplant 2011. Se pueden emplear diversos medios de almacenamiento o conservación, con o sin complementación de CO, que incluyen, entre otros, solución de Celsior, Perfadex, Eurocolines y Euro-collins modificado.

15 En varios aspectos, el órgano donante se conservó (con CO) durante más de aproximadamente 5 horas, más de aproximadamente 8 horas, más de aproximadamente 10 horas, más de aproximadamente 16 horas o más de aproximadamente 24 horas antes del procedimiento de trasplante.

20 En varios aspectos, por ejemplo, con respecto al trasplante de órganos, el paciente puede recibir terapia con CO varias veces durante el período perioperatorio. Alternativamente o, además, el paciente puede recibir terapia de CO inhalada sustancialmente antes y/o sustancialmente después del período perioperatorio. En estos u otros aspectos, el paciente puede recibir terapia con CO intraoperatoriamente. En algunos aspectos, el CO se administra intraoperatoriamente, con uno o más o un régimen de CO preoperatorio o postoperatorio.

25 Por ejemplo, el receptor puede precondicionarse con terapia con CO. El receptor puede recibir terapia con CO desde varias semanas, hasta varios días, hasta una o más horas antes de la operación de trasplante de órganos. En algunos aspectos, el receptor inicia un régimen de CO, como se describe aquí, de 1 a 8 semanas, o de 1 a 6 semanas, o de 1 a 4 semanas, o 1 o 2 semanas previas al procedimiento de trasplante. En algunos aspectos, la dosificación de CO con el tiempo es beneficiosa para reducir la inflamación de referencia y/o la inducción de la actividad HO-1. En otros aspectos, el receptor recibe terapia de CO inhalado en el transcurso de aproximadamente una semana antes del trasplante. En total, antes de la cirugía, el paciente puede recibir de 1 a aproximadamente 20, o de 1 a aproximadamente 15, o de 1 a aproximadamente 10 administraciones de terapia con CO (por ejemplo, en el rango de 3 a 10 administraciones antes de la cirugía). En estos u otros aspectos, el CO inhalado se administra de 1 a 3 veces el día del trasplante, que incluye de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas antes de la cirugía. En algunos aspectos, el CO se administra durante aproximadamente 1 a 3 horas antes de cirugía. En algunos aspectos, cada administración de CO está separada por al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 36 horas, al menos aproximadamente 48 horas o al menos aproximadamente 60 horas.

30 En estos u otros aspectos, el paciente recibe terapia de CO postoperatoria. Por ejemplo, en algunos aspectos, el receptor recibe terapia con CO durante 1 a 8 semanas, o de 1 a 6 semanas, o de 1 a 4 semanas, o 1 o 2 semanas después del procedimiento de trasplante. En otros aspectos, el receptor recibe el régimen de CO en el transcurso de una semana, o de 1 a 3 o de 1 a 4 días después del trasplante. Esto puede implicar de 1 a aproximadamente 20, o de 1 a aproximadamente 15, o de 1 a aproximadamente 10 administraciones de CO (por ejemplo, de 3 a aproximadamente 10 administraciones de CO inhalado). En estos u otros aspectos, el CO inhalado se administra de 1 a 3 veces dentro de las primeras 24 horas después del trasplante, incluido el inicio entre las 0,5 y 5 horas posteriores a la cirugía. En algunos aspectos, cada administración de CO está separada por al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 36 horas, al menos aproximadamente 48 horas o al menos aproximadamente 60 horas.

35 En estos u otros aspectos, el paciente puede recibir suministro intraoperatorio de CO. Por ejemplo, en algunos aspectos, el CO se administra durante aproximadamente 1 hora antes de cirugía, y opcionalmente durante la cirugía, y opcionalmente de una a diez veces después de la cirugía (dentro de las primeras una o dos semanas después de la cirugía).

40 En algunos aspectos, se identifica al paciente porque tiene o está en riesgo de tener DGF o rechazo agudo después de la cirugía, y la terapia con CO se administra después de la operación. Por ejemplo, los pacientes pueden identificarse como en riesgo de DGF al determinar la presencia de función lenta del injerto, o isquemia y/o inducción de anticuerpos alrededor del momento del trasplante, u otro procedimiento. Por ejemplo, en el caso del trasplante de

riñón, el paciente puede exhibir una función lenta del injerto, donde la tasa de filtración glomerular y la creatinina sérica no alcanzan niveles normales, pero permanecen por debajo de lo que justifica la diálisis.

5 En algunos aspectos, el paciente recibe CO inhalado de 2 a aproximadamente 10 veces durante el período perioperatorio. En algunos aspectos, el paciente recibe CO inhalado de 2 a aproximadamente 5 veces durante el período perioperatorio. En algunos aspectos, el paciente recibe las dos primeras administraciones de CO inhalado separadas por aproximadamente 36 a aproximadamente 60 horas, la primera en el momento del trasplante. En otros aspectos, el paciente recibe dosis intermitentes (por ejemplo, con niveles máximos de ≤ 10 % de carboxihemoglobina) después del período perioperatorio para el tratamiento profiláctico para prevenir DGF. Por ejemplo, después del período perioperatorio, el paciente puede recibir terapia de CO inhalada al menos una vez al día (por ejemplo, 1-3 veces por día), al menos una vez por semana (por ejemplo, 1-5 veces por semana), o al menos una vez al mes (por ejemplo, 1-10 veces al mes). En algunos aspectos, el paciente recibe terapia con CO de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por semana (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 veces por semana), o recibe terapia de CO aproximadamente cada dos semanas, o aproximadamente una o dos veces por mes.

15 En el caso de la terapia profiláctica o atenuante para afecciones crónicas, ya sea para órganos o tejidos nativos o trasplantados, el paciente puede recibir terapia de CO inhalada al menos una vez al día, al menos una vez por semana, o al menos una o dos veces por mes. Por ejemplo, el paciente puede recibir terapia de CO inhalada aproximadamente diariamente, aproximadamente una o dos veces por semana, o de 1 a 5 veces al mes. En algunos aspectos, el paciente recibe terapia con CO desde aproximadamente una vez hasta aproximadamente cinco veces por semana (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 veces por semana), o recibe terapia con CO aproximadamente cada dos semanas.

25 En algunos aspectos, el paciente tiene uno o más marcadores de una afección fibrótica. Por ejemplo, en algunos aspectos, el paciente tiene niveles sanguíneos de MMP1, MMP7 y/o MMP8 (por ejemplo, sangre periférica, suero o plasma, etc.) que están sustancialmente elevados en comparación con los controles sanos. Por ejemplo, en algunos aspectos, los niveles basales de MMP7 son superiores a aproximadamente 12 ng/ml, o superiores a aproximadamente 10 ng/ml, o superiores a aproximadamente 8 ng/ml, o superiores a aproximadamente 5 ng/ml, o superiores a aproximadamente 3 ng/ml. De acuerdo con diversos aspectos, los niveles de MMP7 se prueban periódicamente como una medida de mejora, y se mantienen por debajo de aproximadamente 8 ng/ml, y preferiblemente por debajo de aproximadamente 5 ng/ml o por debajo de aproximadamente 3 ng/ml. Por ejemplo, los niveles de MMP7 pueden mantenerse sustancialmente a niveles de control o subclínicos con terapia de CO inhalado. Alternativamente, una condición fibrótica y/o progresión de una condición fibrótica puede ser monitoreada por los niveles de galectina (por ejemplo, uno o más de las isoformas 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10) y/o fragmentos de colágeno solubles en la circulación (por ejemplo, colágeno tipos I, II, III y/o IV) u otro marcador de fibrosis. La mejora en los marcadores puede basarse en una reducción de una medición de referencia tomada antes del inicio de un régimen de CO.

35 Durante cada tratamiento, el gas CO puede administrarse durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 5 horas por dosis, tal como aproximadamente 30 minutos por dosis, aproximadamente 45 minutos por dosis, aproximadamente una hora por dosis o aproximadamente dos horas por dosis. La duración del tratamiento en algunas realizaciones refleja la duración en que se mantiene el nivel objetivo de carboxi-hemoglobina durante la administración (por ejemplo, el nivel de estado estacionario). En otras realizaciones más, la duración refleja el protocolo de administración completo, incluido el período de tiempo para alcanzar el nivel de CO objetivo.

40 Hay varios marcadores que pueden usarse para controlar o medir la absorción de CO en el paciente. Aunque la reacción más conocida de CO incorporado en un cuerpo humano o animal es la formación de carboxihemoglobina (CO-Hb), el CO también puede interactuar con otros objetivos biológicos como la mioglobina (por ejemplo, Carboximioglobina) y la citocromo oxidasa. Por lo tanto, en varios aspectos se monitorizan uno o más niveles de proteína carboxi, que incluyen, pero no se limitan a CO-Hb o COmioglobina. En algunos aspectos, se mide el CO complejo con células sanguíneas o citocromos tisulares. Alternativamente, el nivel de oxígeno o pO_2 en combinación con CO-Hb puede usarse como marcador o criterio de valoración para la administración de CO. En otros aspectos, el pH de la sangre se controla como un marcador de absorción de CO. En otros aspectos, el CO exhalado o el NO pueden usarse para estimar los niveles sanguíneos de CO durante la administración de CO.

50 En algunas realizaciones, la duración y/o la dosis de CO se determinan mediante la monitorización continua o periódica del suero de oxiHb y/o CO-Hb. Por ejemplo, el CO puede administrarse hasta que el paciente alcance aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 % o aproximadamente 15 % CO-Hb, con este objetivo opcionalmente mantenido durante un período de tiempo.

55 En varios aspectos, se proporcionan procedimientos para administrar de forma segura niveles terapéuticos de CO a un paciente, siendo dichos procedimientos adecuados para el tratamiento agudo y crónico. Por ejemplo, para el tratamiento crónico, los procedimientos permiten la entrega segura de niveles terapéuticos de CO de forma sustancialmente regular. Por ejemplo, la frecuencia de administración puede ser entre una vez al mes y

aproximadamente cuatro veces por semana, para prevenir, detener, retrasar o atenuar la progresión de procesos crónicos que conducen a una función deteriorada de órganos o tejidos trasplantados o nativos.

En diversas realizaciones, CO-Hb se usa como marcador para guiar el régimen de administración de CO y/o el protocolo de dosificación de CO. Por ejemplo, CO-Hb se puede analizar antes, durante o después de la administración de CO, usando un análisis de sangre, un dispositivo percutáneo u otro dispositivo de un oxímetro de pulso. La CO-Hb en diversas realizaciones puede usarse como un marcador para el criterio de valoración de una dosis de CO, y/o usarse para establecer un protocolo de dosificación de CO para un paciente. En diversas realizaciones, durante la administración de CO, la CO-Hb se mantiene por debajo de aproximadamente el 20 %, por debajo de aproximadamente el 15 %, por debajo de aproximadamente el 12 %, por debajo de aproximadamente el 10 % o por debajo de aproximadamente el 8 %. En algunas realizaciones, cada administración de CO se dirige a un criterio de valoración de CO-Hb, que puede estar por debajo de aproximadamente 15 %, por debajo de aproximadamente 12 %, por debajo de aproximadamente 10 % o por debajo de aproximadamente 8 %, o puede ser de aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 % o aproximadamente 12 %. Por ejemplo, el criterio de valoración de CO-Hb puede estar entre aproximadamente el 8 % y aproximadamente el 12 % (por ejemplo, aproximadamente el 10 %). En algunas realizaciones, la CO-Hb se mantiene en el nivel objetivo durante un período de tiempo durante la administración ajustando la dosis de CO para lograr un nivel de CO en estado estacionario. El nivel de estado estacionario puede mantenerse durante aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas o aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, por ejemplo, en el caso de pacientes hospitalizados o etapas más avanzadas de la enfermedad, la CO-Hb se mantiene a un nivel de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % de forma persistente con la administración intermitente de CO. En algunas realizaciones, CO-Hb se mantiene a aproximadamente 8-12 % en algunas realizaciones. Por ejemplo, la frecuencia de administración puede establecerse para mantener un nivel base de CO-Hb a lo largo del tiempo. Este nivel puede mantenerse sustancialmente durante al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente dos semanas o al menos aproximadamente un mes.

En algunas realizaciones, el protocolo de administración de CO comprende al menos dos niveles de concentración de gas CO; un nivel relativamente alto de CO para alcanzar rápidamente un nivel sanguíneo de CO objetivo (por ejemplo, medido por el nivel de CO-Hb), y un nivel de mantenimiento de CO para mantener el criterio de valoración de CO o CO-Hb durante un período de tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado. En tales realizaciones, la administración es segura y controlada para evitar la exposición tóxica y/o no deseada al CO, al tiempo que reduce considerablemente el tiempo del procedimiento de administración. Además, para el tratamiento de ciertas afecciones crónicas, puede ser necesario mantener un cierto nivel de CO en la sangre durante un período de tiempo para lograr el efecto terapéutico deseado.

En diversas realizaciones, el proceso de administración comprende administrar gas CO a una concentración alveolar constante a un paciente mediante inhalación. El suministro de gas CO al paciente alcanza un estado estacionario durante el tratamiento, donde se logra el equilibrio entre la concentración alveolar y el nivel de CO-Hb del paciente. La absorción en estado estacionario permite el control de la dosis de CO administrada y permite la administración segura de gas CO. En algunas realizaciones, el modo de estado estacionario (por ejemplo, para mantener un nivel objetivo de CO-Hb dentro de aproximadamente 6 % a aproximadamente 12 %) se continúa durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas o aproximadamente 2 horas).

Existen muchos factores que pueden afectar la absorción de monóxido de carbono por un paciente por inhalación. Por ejemplo, algunos factores están relacionados con las características asociadas con el paciente, incluidos, entre otros: cambios en la membrana alveolarcapilar (es decir, factor de membrana); el volumen sanguíneo capilar pulmonar; concentración de hemoglobina; y volumen total de sangre. Otros factores asociados con el paciente pueden incluir la contrapresión de CO de la producción endógena de CO y la exposición previa del paciente al CO. La influencia de estos factores relacionados con el paciente puede variar en función de la salud relativa del paciente. También hay factores no relacionados con el paciente que pueden afectar la velocidad y el alcance de la absorción por parte del paciente, a saber, factores que pueden ser controlados o al menos influenciados por la naturaleza del sistema de administración de CO. Por ejemplo, el más importante de estos factores es la concentración alveolar de CO. La concentración alveolar es la concentración de CO presente en el gas en los pulmones de un paciente durante el tratamiento. La concentración de CO alveolar es una función del movimiento de gases en el pulmón y también de la presión parcial de CO en los gases en el pulmón. Si bien los factores de absorción de CO relacionados con el paciente pueden ser difíciles de medir, la concentración alveolar de CO puede mantenerse relativamente constante mediante el uso del sistema y los procedimientos descritos en este documento. Por lo tanto, al controlar la concentración alveolar de CO, las fluctuaciones en la tasa de absorción de CO pueden minimizarse o evitarse.

La absorción de CO en humanos depende principalmente de la concentración del gas inhalado y la capacidad de difusión de los pulmones. La formación de HbCO sobre la base de la exposición al CO se ha descrito en un modelo farmacocinético de orden único basado en la fisiología, y se menciona en la literatura como la ecuación de Coburn-Forster-Kane (es decir, la ecuación CFK o CFKE).

Ecuación CFK:

$$\frac{A[HbCO]t - BV_{CO} - P_{ICO}}{A[HbCO]_0 - BV_{CO} - P_{ICO}} = \exp\left(-\frac{tA}{VbB}\right)$$

En la que:

A = $PC_{O_2} / M [HbO_2]$

5 B = $1/DL_{CO} + P_L/V_A$

M = relación de la afinidad de la sangre por CO a la de O₂

[HbO₂] = ml de O₂ por ml de sangre

[HbCO]_t = ml de CO por ml de sangre en el tiempo t

[HbCO]₀ = ml de CO por ml de sangre al comienzo del intervalo de exposición

10 PC_{O_2} = presión parcial promedio de oxígeno en los capilares pulmonares en mmHg

V_{CO} = tasa de producción endógena de CO en ml/min

DL_{CO} = difusividad del pulmón para CO en ml/min x mmHg

P_L = presión barométrica menos la presión de vapor de agua a la temperatura corporal en mmHg

V_b = volumen sanguíneo pulmonar

15 P_{ICO} = presión parcial en el aire inhalado en mmHg

V_A = ventilación alveolar en ml/min

t = tiempo de exposición en min

exp = 2.7182, la base de logaritmos naturales elevada a la potencia de la expresión entre corchetes

20 De acuerdo con la ecuación CFK, el tiempo para alcanzar un punto de equilibrio entre la concentración alveolar de CO y las reservas corporales puede ser relativamente largo, del orden de muchas horas en un humano sano (ver, por ejemplo, la Figura 2 de Peterson JE, et al., Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures, J Applied Physiol Vol. 39(4):633-638 (1975), reproducido aquí como **Figura 1**. En un paciente con pulmones enfermos, el tiempo para alcanzar una condición de estado estacionario, es decir, donde el nivel de Hb-CO en la sangre alcanza una meseta, puede tomar aún más tiempo. Sin embargo, si el nivel de HbCO aumenta demasiado, el paciente puede experimentar efectos adversos graves o incluso la muerte. Además, la concentración de CO en el aire inhalado puede afectar en gran medida el tiempo necesario para alcanzar la concentración deseada de estado estacionario. Por ejemplo, con una concentración alveolar de CO de 25 ppm, puede tomar alrededor de 25 20 horas alcanzar un punto de equilibrio, mientras que, a 1000 ppm, el tiempo para alcanzar el estado estacionario se puede acortar a Entre 2 y 3 horas. Sin embargo, predecir los puntos de equilibrio basados en la ecuación CFK puede ser difícil, especialmente cuando las mediciones de Hb-CO se encuentran en la región más pronunciada de una curva y todas las variables fisiológicas son desconocidas o no se pueden medir fácilmente.

35 El área de superficie de los pulmones es un área de superficie enorme, y tiene la mayor influencia sobre la cantidad y la rapidez con que la sangre absorbe el CO. Si la superficie alveolar (es decir, la membrana) se vuelve gruesa, disminuye la difusión de CO. Si se destruye y hay menos área de superficie, la absorción total se ralentiza. De las variables de las ecuaciones CFK, solo DL_{CO} , inicio de HbCO, CO inspirado y tiempo son importantes porque el resto de ellas en condiciones de estado estacionario no cambian mucho o tienen mucho impacto. Por ejemplo, es suficiente incluir estimaciones razonables para el paciente (por ejemplo, valores promedio para la edad, sexo y/o peso del paciente) y dejarlos como constantes.

40 En algunas realizaciones, la dosis de CO se controla midiendo la absorción de CO inhalada por el paciente a una dosis de CO seleccionada durante un período de tiempo seleccionado. La medición de la absorción de CO permite una aproximación cercana de la difusividad de los pulmones del paciente para CO (DL_{CO}), lo que a su vez permite una correlación personalizada entre la dosis de CO, el tiempo de exposición y los niveles de CO en la sangre (por ejemplo, el nivel de CO-Hb). De acuerdo con estas realizaciones, las variables fisiológicas menos significativas se pueden agrupar en un único factor no medido utilizando constantes, y la absorción real de CO calculada para 45 permitir una aproximación cercana de la única variable fisiológica realmente importante, que es DL_{CO} . Por lo tanto, el nivel de CO-Hb puede controlarse lo suficiente como para alcanzar rápidamente el objetivo deseado de CO-Hb y luego mantener ese objetivo durante el tiempo deseado.

En diversas realizaciones, concentraciones de CO relativamente altas (por ejemplo, al menos 500 ppm, o al menos 600 ppm, o al menos 800 ppm, o al menos 1000 ppm, o al menos 1500 ppm, o al menos 2000 ppm, o al menos 2500 ppm) se administran a los pulmones en el período inicial del procedimiento para alcanzar rápidamente el nivel deseado de CO-Hb en el paciente. Debido a que todos los influyentes fisiológicos desconocidos de la formación de CO-Hb son valores desconocidos durante esta parte del procedimiento, los niveles de CO-Hb en el paciente pueden monitorearse de forma continua o intermitente para garantizar que el nivel de CO-Hb del paciente no exceda un nivel seguro. En algunas realizaciones, la CO-Hb se mide exactamente dos veces, una referencia de CO-Hb y una segunda medición dentro de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos de la administración de CO. Dado que puede haber una delgada línea entre los niveles seguros y dañinos de carboxihemoglobina, puede ser importante en algunas realizaciones cronometrar adecuadamente las pruebas de CO-Hb, para predecir con precisión criterios de valoración de Hb-CO para evitar la toxicidad del CO.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, se mide la CO-Hb de referencia, y luego se mide la CO-Hb en un punto de tiempo conocido durante la exposición al CO, y luego al insertar el CO inspirado en la ecuación, la ecuación se reordena y resuelve para DL_{CO} . Esta DL_{CO} aproximación (que solo está ligeramente influenciada por los parámetros constantes fisiológicos no medidos y agrupados) se vuelve a conectar a la ecuación reorganizada y se resuelve para la CO-Hb final en cualquier momento en adelante usando la nueva CO-Hb inicial. El sistema informático (por ejemplo, descrito más adelante) está programado para realizar estos cálculos, en base a los valores de CO-Hb ingresados por un usuario o ingresados automáticamente a través de la comunicación con sensores o instrumentos de diagnóstico. Otros valores, como el objetivo deseado de CO-Hb y la duración, también pueden ser ingresados por el usuario. Se pueden utilizar relaciones similares basadas en otros proxy para el nivel de CO (por ejemplo, que no sean CO-Hb).

El modelo farmacocinético basado en la fisiología asociado con la ecuación CFK no explica la existencia de múltiples compartimentos fisiológicos en el cuerpo, es decir, no tiene en cuenta los compartimentos fisiológicos distintos de los pulmones. Benignus exploró la respuesta arterial versus venosa al monóxido de carbono inhalado [Benignus et al., 1994, J Appl Physiol. 76 (4): 1739-45]. Según Benignus, no todos los sujetos respondieron por igual, y aunque la mayoría de los sujetos siguieron la ecuación CFK, algunos sujetos se desviaron sustancialmente del modelo CFK. Benignus determinó que los niveles de Hb-CO venoso antecubital estaban sobre-predichos y los niveles de Hb-CO arterial estaban sub-predichos, indicando la presencia de al menos un compartimento fisiológico adicional. Además, Bruce et al. [2003, J Appl Phys. 95 (3): 1235-47] modeló las respuestas de Hb-CO al CO inhalado e identificó cinco compartimentos que pueden considerarse en un modelo: pulmones (alveolares), sangre arterial, sangre venosa mixta, tejido muscular y otros tejidos blandos.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, el protocolo de administración de CO como se describe comprende además modelar la absorción inhalada de CO considerando al menos un compartimento adicional distinto de los pulmones, tal como uno o más de: tejido muscular, otro tejido blando, sangre arterial, y/o sangre venosa. En algunas realizaciones, el protocolo comprende calcular una dosis de CO usando el porcentaje de masa muscular en un sujeto como variable. Los procedimientos convencionales para la administración de CO utilizan solo el peso corporal como factor para la determinación de la dosis, lo que puede dar como resultado que falten otros factores relevantes. Por ejemplo, al usar solo el peso corporal, las diferencias en el nivel de masa muscular entre hombres y mujeres pueden no considerarse al especificar una cantidad de dosis de CO para el tratamiento terapéutico, aunque las diferencias en la masa muscular pueden dar lugar a diferencias significativas en la absorción de CO y/o almacenamiento.

Además, los sistemas basados en dosificación pulsada pueden perder factores relevantes adicionales. En los sistemas basados en la dosificación pulsada, el operador del dispositivo establece un volumen de CO que es una fracción de la dosis total por minuto y se inyecta en el circuito de respiración. La fracción de volumen inyectada generalmente se determina por la frecuencia respiratoria del paciente, de modo que se administran porciones iguales de la dosis especificada con cada respiración. La dosis por respiración generalmente es fija, independiente del tamaño del volumen corriente, que es el volumen de aire desplazado entre la inspiración y la espiración normales. Por lo tanto, cuando dicho volumen fijo de CO se inyecta en un volumen inspirado variable de aire, la concentración de CO en los alvéolos variará inversamente al tamaño de la respiración. En consecuencia, a volúmenes corrientes más grandes, la concentración alveolar de CO disminuirá y la absorción de CO también disminuirá. En general, los pacientes no respiran a un volumen corriente fijo por cada respiración. Existe una variación natural respiración por respiración y, además, cualquier variación en la actividad de un paciente, por ejemplo, en la noche cuando el paciente está dormido, puede cambiar la concentración alveolar de CO en un sistema de dosis pulsada. Estas variaciones pueden conducir a una variación significativa en los volúmenes de corriente, lo que puede resultar en un cambio significativo en los niveles de Hb-CO en el paciente durante el tratamiento.

De acuerdo con lo anterior, en un sistema de dosificación basado en pulsos y un procedimiento de administración de CO, la concentración alveolar no es constante. La concentración alveolar de un componente en una mezcla de gases es una función de la presión parcial del gas constituyente, es decir, la proporción del gas constituyente con respecto a todos los demás gases en la mezcla multiplicada por la presión barométrica (es decir, menos vapor de agua). Por ejemplo, considere un sistema con adición pulsada de gas CO en el que un paciente inhaló un bolo de 25 ml de una mezcla de gases que contenía 0.3 % de CO (3000 ppm) que se agregó a 700 ml de aliento de aire. Si el

paciente tenía una capacidad residual funcional (FRC), es decir, el volumen de aire en los pulmones al final de una respiración normal, de 1 litro, cuando el gas inspirado se mezcló en los alvéolos, el gas inspirado se habría diluido a aproximadamente el 1.4 por ciento de la concentración de bolo ($25/(25 + 700 + 1000)$), o 43 ppm (una presión parcial de 3 mmHg al nivel del mar). Sin embargo, si el FRC era de 400 ml en lugar de 1000 ml, la concentración de CO aumentaría a casi el 1.8 %, o 53 ppm (3.7 mmHg). Este cambio representa un aumento del 23 por ciento en la concentración de CO que podría resultar en un aumento del 2 por ciento en el nivel de CO-Hb en la sangre, lo que podría ser suficiente para producir efectos adversos para la salud. De acuerdo con lo anterior, cuanto mayor sea la dosis administrada en un sistema basado en el pulso, mayor será la variabilidad potencial. En estados de enfermedad aguda y en particular en pacientes con ventiladores mecánicos, se podrían presentar cambios aún mayores en FRC, y tales cambios podrían resultar incluso en cambios más significativos en la presión parcial que afectarían la absorción y pueden comprometer la seguridad del paciente. Alternativamente, cuando el gas inspirado se premezcla con precisión y se administra como una concentración constante, independiente de la frecuencia respiratoria, el FRC o el volumen corriente, hay poca o ninguna fluctuación en la concentración de gas alveolar.

En ciertos aspectos, los procedimientos y sistemas proporcionan una concentración alveolar constante de monóxido de carbono. En estos aspectos, el protocolo suministra de manera segura una concentración específica de CO, por ejemplo, en niveles de ppm, a pacientes con ventilación mecánica o respiración espontánea. El uso de una dosis constante de concentración alveolar asegura que la concentración alveolar del paciente se mantendrá igual y que el nivel de Hb-CO del paciente alcanzará un estado estacionario durante el tratamiento y permite ajustes relativamente fáciles para un mejor control de la dosis administrada. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la concentración de CO se ajusta durante el tratamiento para mantener una concentración alveolar constante.

En aspectos relacionados, la invención proporciona además procedimientos y sistemas para predecir el nivel de CO-Hb durante la administración de CO. Teniendo en cuenta que las diferencias entre pacientes, por ejemplo, la capacidad de difusión, el gasto cardíaco, la producción de monóxido de carbono endógeno y el volumen sanguíneo capilar pulmonar, pueden dar lugar a diferencias significativas en los niveles de carboxihemoglobina para el mismo nivel de dosificación de CO, un procedimiento y sistema para predecir con precisión el nivel carboxihemoglobina en cualquier momento de la exposición sería de gran valor. En algunas realizaciones, el proceso de administración (o la personalización del régimen de CO) comprende un cálculo inverso de DL_{CO} (la capacidad de difusión o factor de transferencia del pulmón para el monóxido de carbono), para predecir con mayor precisión la dosis de CO deseada. Por ejemplo, se administra una primera concentración de CO durante un período de tiempo, tal como de 5 minutos a aproximadamente 30 minutos, tal como de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos, o de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 25 minutos (o durante aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos o aproximadamente 30 minutos en diversas realizaciones). Al final de ese período se mide CO-Hb. A partir de la medición real, DL_{CO} puede calcularse a partir de la ecuación CFK mediante sustitución y resolución de DL_{CO} porque todas las demás variables son conocidas, y DL_{CO} representa el resto de la diferencia del valor pronosticado. Con el DL_{CO} derivado fisiológicamente (incluidos los diversos factores fisiológicos), se puede predecir con precisión el CO-Hb utilizando la ecuación CFK en cualquier momento en el mismo CO inspirado, o hacer un cambio en el CO inspirado y predecir el COHb en cualquier momento otro punto en el tiempo.

En algunas realizaciones, un usuario o un dispositivo asociado de medición de CO-Hb ingresa un nivel de CO medido (por ejemplo, nivel de CO-Hb) en el sistema de suministro, y el tiempo y la dosis adicional de CO para alcanzar el criterio de valoración deseado se ajusta automáticamente por el sistema de suministro.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra una primera alta concentración de CO al paciente durante 5 minutos a aproximadamente 30 minutos (como se describió anteriormente), y se mide la CO-Hb usando un dispositivo asociado o extrayendo sangre para pruebas. A partir de la medición de CO-Hb, se determina la dosis de CO inhalado para alcanzar el criterio de valoración deseado de CO-Hb en un momento particular. Esta determinación puede comprender el cálculo de DL_{CO} . En algunas realizaciones, la CO-Hb se mide después de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 minutos de la dosis inicial de CO (por ejemplo, Después de aproximadamente 20 minutos de la dosis inicial de CO), para permitir la saturación de compartimentos fisiológicos como el músculo, proporcionando así una mayor precisión de estimación de la dosis de CO necesaria para alcanzar el criterio de valoración deseado de CO-Hb. Una vez que se predice que el paciente alcanzará el criterio de valoración de CO-Hb, la dosis de CO se ajustará a la dosis determinada para mantener un nivel de CO-Hb en estado estacionario. Estas predicciones pueden hacerse usando relaciones definidas por la ecuación CFK como se divulga en este documento.

En algunas realizaciones, cada administración de CO es un régimen predeterminado para alcanzar un criterio de valoración de CO-Hb seleccionado (por ejemplo, concentración en estado estacionario), y mantener ese criterio de valoración durante un período de tiempo. Este régimen puede probarse empíricamente para el paciente, y determinarse en función de un conjunto de criterios, y luego programarse posteriormente en el sistema de suministro. En estas realizaciones, se evitan análisis de sangre engorrosos e invasivos, lo que hace que el tratamiento sea adecuado para la atención domiciliaria. Además, en algunas realizaciones, el procedimiento o sistema no se basa en mediciones continuas de CO o CO-Hb, sino que se basa en un régimen específico personalizado para el paciente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el esquema de dosificación de CO (por ejemplo, ppm a lo largo del tiempo, incluidos los pasos de administración en estado estacionario) se determina de

manera personalizada en un entorno clínico con pruebas de CO-Hb (por ejemplo, análisis de sangre) y DL_{CO} cálculo de, y el programa de dosificación seleccionado utilizado en el futuro (ya sea en la clínica o en un entorno ambulatorio) sin monitoreo de CO-Hb. En algunas realizaciones, el COHb se prueba después de la administración al menos una vez al año, o una vez cada 6 meses, o cada dos meses, o una vez al mes, para garantizar que el régimen de dosificación siga siendo apropiado para el paciente, basado, por ejemplo, en mejora o disminución de la salud (por ejemplo, función pulmonar). En algunas realizaciones, se puede usar un oxímetro de pulso menos invasivo para controlar los niveles de CO cuando se usa un régimen personalizado como se describe aquí.

En varios aspectos, la invención usa sistemas para controlar de forma fiable el proceso de administración de CO. Por ejemplo, los procedimientos pueden emplear un sistema de dosificación de CO para regular la cantidad de monóxido de carbono que se suministra desde una fuente de monóxido de carbono a la unidad de suministro. En diversas realizaciones, el sistema comprende un sensor que determina la concentración de monóxido de carbono en la sangre del paciente, incluidos procedimientos espectroscópicos u otros, y/o medios para medir el monóxido de carbono en la mezcla de gases expirada de un paciente (por ejemplo, por procedimientos de espectroscopía o cromatografía de gases). El sistema puede comprender además una unidad de control para comparar la concentración sanguínea de CO real con un valor deseado preestablecido y, posteriormente, hacer que la unidad de dosificación regule la cantidad de monóxido de carbono suministrado al paciente para obtener una concentración en la sangre del paciente correspondiente al valor preestablecido deseado. La unidad de control puede realizar un control de programa, un control de sensor o un control combinado de programa/sensor.

Los niveles de CO-Hb se pueden determinar por cualquier procedimiento. Dichas mediciones pueden realizarse de manera no invasiva, por ejemplo, por procedimientos espectroscópicos, por ejemplo, como se divulga en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,810,723 y 6,084,661. Los procedimientos invasivos que incluyen el paso de tomar una muestra de sangre, se emplean en algunas realizaciones. Se puede realizar una medición oximétrica en algunas realizaciones, por ejemplo, como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 5.413.100.

Existe un equilibrio con respecto a la distribución de monóxido de carbono entre la sangre y la mezcla de gases respirados. Otro procedimiento para determinar la concentración sanguínea de CO es la medición de la concentración de monóxido de carbono en el aire expirado de un paciente. Esta medición puede realizarse por procedimientos espectroscópicos, por ejemplo, por espectroscopía de absorción ultrarroja (URAS), o por cromatografía de gases. Este procedimiento de determinación está bien establecido en el arte médico para la determinación de la capacidad de difusión de los pulmones de un paciente.

En algunas realizaciones, el procedimiento de administración de CO comprende: establecer un nivel objetivo de HbCO en la sangre del paciente a tratar; administrar gas CO a una primera concentración mientras se mide el nivel de HbCO en la sangre del paciente; reducir el nivel de CO a una segunda concentración mientras se sigue monitoreando el nivel de HbCO del paciente; y continuar la administración de gas CO a la segunda concentración durante un período de tiempo deseado, denominado en el presente documento modo de estado estacionario. Por ejemplo, el gas CO puede administrarse por inhalación durante un período inicial relativamente breve, por ejemplo, de 30 minutos a 1 hora, a una concentración de CO inhalado de 100 a 2000 ppm hasta alcanzar el nivel de CO en sangre deseado, por ejemplo, aproximadamente el 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, o aproximadamente 10 % de HbCO, u otra concentración objetivo descrita en este documento. El tiempo para alcanzar el valor objetivo puede variar significativamente de acuerdo con la función pulmonar del paciente u otros factores, y los procedimientos para predecir el tiempo requerido para alcanzar el nivel sanguíneo objetivo pueden ser inexactos o inconsistentes. En algunas realizaciones, el gas CO se suministra a una concentración inicial de CO hasta que se alcanza el nivel deseado de HbCO, en lugar de establecer un período de tiempo específico para el suministro de CO a la primera concentración de CO.

En una realización, la concentración del CO que se administra puede ajustarse durante la administración basándose en la retroalimentación en tiempo real de un oxímetro de pulso, o cualquier otro tipo de sensor que pueda medir directa o indirectamente los niveles de CO en la sangre de un paciente. En tal realización, se establece un nivel objetivo de HbCO en lugar de establecer un nivel objetivo para la concentración de CO que se suministra. El sistema de control puede ajustar automáticamente la concentración de CO, dependiendo de cómo responda el nivel de HbCO del paciente a la concentración de CO que se está suministrando. Por ejemplo, si el nivel de HbCO del paciente aumenta más rápido de lo esperado, en comparación con los parámetros de referencia preestablecidos, el sistema de control puede reducir la concentración de CO que se administra. En una realización, el sistema de control usa la ecuación CFK para calcular el DL_{CO} y luego calcula el cambio en las concentraciones de CO inspirado.

En una realización, una vez que se alcanza el nivel deseado de HbCO en la sangre del paciente, se suministra gas CO al paciente a una segunda concentración más baja durante un período deseado de tiempo de tratamiento (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas). Este período de suministro a la segunda concentración de CO se denomina generalmente en este documento como el modo de suministro en estado estacionario. En tales realizaciones, la concentración de CO se reduce al nivel necesario para mantener el nivel objetivo de CO-Hb en estado estacionario sin exponer al paciente a niveles tóxicos de CO.

Se ilustra un sistema ejemplar para administrar CO (100) **Figura 2-4**. La fuente (110) de gas CO proporciona una mezcla de gases que comprende CO a un dispositivo (120) de medición a través de la conexión (115). El gas se

mezcla para el suministro con aire desde la fuente (130) de aire, a través de las conexiones (125) y (135) mediante un dispositivo de mezcla de gas (140) de suministro. El gas mezclado se suministra en una dosis constante al paciente (150) a través de la unidad (145) de suministro. El gas suministrado al paciente se mide, por ejemplo, mediante un puerto de muestreo de gas (127). El sistema puede comprender además un sensor que mide el flujo de aire ambiental inspirado, como el sensor de flujo (137). El sistema puede comprender además un ordenador (por ejemplo, Unidad Central de Procesamiento y software) que calcula DL_{CO} en función de los valores de CO-Hb proporcionados por la entrada del usuario o por conexión a un sensor de CO-Hb, y que utiliza otros valores medidos o de entrada para la ecuación CFK. El sistema informático puede proporcionar además el ajuste de la dosis de CO, calculando (con base en el DL_{CO}) la dosis de CO necesaria para alcanzar un criterio de valoración determinado de CO-Hb en una duración específica. El sistema informático puede proporcionar además determinar una dosis de CO en estado estacionario (por ejemplo, que mantiene un objetivo de CO-Hb). En algunas realizaciones, el sistema informático controla un régimen de dosificación de CO para un paciente en particular, al suministrar una cantidad "alta" preestablecida de CO durante un período de tiempo y luego suministrar una segunda dosis más baja de CO durante un período determinado. La dosis alta se determina en un entorno clínico como la dosis necesaria para que el paciente alcance el criterio de valoración de CO-Hb deseado, y la segunda dosis se determina clínicamente como una dosis de estado estacionario para el paciente al nivel deseado de CO-Hb. Los valores requeridos en términos de concentración de CO y duración de cada dosis pueden ser ingresados por el usuario (por ejemplo, el médico).

En una realización, el sistema también comprende un sensor de oxímetro de pulso que mide el nivel de HbCO en la sangre de un paciente. Por ejemplo, no limitativo, el oxímetro de pulso puede ser un oxímetro de pulso Massimo RAD57. En otra realización, el sistema comprende un sensor que mide la concentración de gas CO en el circuito de respiración del paciente. En otra realización más, el sistema de la presente invención comprende cualquier tipo de sensor, que no sea un oxímetro de pulso, que sea adecuado para medir o determinar el nivel de HbCO en la sangre de un sujeto. Por ejemplo, no limitativo, el sensor puede ser un CO-Oxímetro IL-182 de Instrumentation Laboratories.

En una realización, el sistema involucra al menos una unidad central de procesamiento (CPU) o microprocesador para su uso en el monitoreo o control de la concentración de gas CO en el circuito de respiración, el nivel de HbCO en el paciente o cualquier otra variable necesaria para la operación del sistema y procedimientos descritos en el presente documento. En los casos en que se desea mantener un nivel objetivo de HbCO en un paciente después de alcanzar el nivel objetivo, el dispositivo puede disminuir automáticamente la concentración de gas CO inspirado al nivel requerido para mantener la concentración deseada de HbCO en estado estacionario. El sistema también puede comprender sistemas de alarma o advertencia que pueden activar mensajes de advertencia o un apagado automático, como se describe en el presente documento. En una realización, los valores medidos de HbCO son leídos continuamente por una CPU, y si el nivel de HbCO sube por encima del umbral preestablecido, la CPU puede hacer sonar una alarma, mostrar un mensaje de advertencia en la unidad de control y/o enviar una señal para apagar el suministro de gas CO al circuito de respiración.

En una realización, el sistema tiene al menos dos CPU, en las que se usa una CPU para controlar la mezcla de gases, por ejemplo, aire y CO, y el flujo de gas que contiene CO al paciente. En tal realización, una segunda CPU monitorea otras variables, por ejemplo, la concentración de CO u oxígeno en el gas inspirado, el nivel de HbCO medido por el oxímetro de pulso o cualquier otra variable asociada con el sistema. Además, el sistema puede controlar la presión en uno o más tanques de fuente de gas que alimentan gas al sistema de control de la presente invención, para asegurar que se proporcione una terapia continua, es decir, flujo de gas.

En algunas realizaciones, el sistema puede comprender además otras características, tales como un sistema de alarma o advertencia, una característica de apagado automático o una transición automatizada a un modo de entrega en estado estacionario. En una realización, cuando el nivel de CO-Hb en el paciente o la concentración de CO en el circuito respiratorio es mayor que el nivel objetivo deseado, el sistema de la presente invención puede instituir una alarma o mensaje de advertencia para alertar al operador, paciente u otra persona, de la desviación de la variable medida desde un punto de ajuste o nivel objetivo. La alarma puede ser en forma de retroalimentación visual, sonora o táctil que sería adecuada para informar a una persona de la desviación. En otra realización, el sistema comprende una característica de apagado automático que detiene el suministro de gas CO al paciente cuando el nivel de CO-Hb o la concentración de CO en el circuito respiratorio excede un nivel especificado.

En otra realización más, el sistema de la presente invención comprende una transición automatizada a un modo de suministro en estado estacionario, en el que la concentración de gas CO que se suministra al paciente se reduce automáticamente a una concentración más baja una vez que el nivel deseado de CO-Hb en el paciente se ha logrado.

En diversas realizaciones, el gas CO se administra a una velocidad de 50 a 500 ppm de CO para el modo de estado estacionario. Por ejemplo, el gas CO se puede administrar a partir de 50 a 300 ppm de CO, o de 50 a 150 ppm de CO, o de 50 a 100 ppm de CO en algunas realizaciones para el modo de estado estacionario. En algunas realizaciones, el gas CO se administra a menos de 100 ppm. En otras realizaciones, el gas CO se puede administrar de 100 a 400 ppm, tal como de 200 a 300 ppm o de 250 a 300 ppm. En algunas realizaciones, el gas CO es más de 200 ppm para el modo de estado estacionario.

En algunas realizaciones, el gas oxígeno se administra simultáneamente o por separado del CO para reducir la toxicidad del CO o proporcionar un efecto mejorado. Por ejemplo, el gas oxígeno puede administrarse al paciente de 1 a 7 veces por semana, con o entre tratamientos con CO, y durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora por tratamiento. Cuando se proporciona simultáneamente, la relación CO:O₂ puede ser de 100:1 a 1:100, o de 10:1 a 1:10, o de 5:1 a 1:5, o de 2:1 a 1:2 en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, el O₂ se entrega por separado, y entre administraciones de CO. Por ejemplo, el O₂ puede administrarse antes de la administración de CO por aproximadamente 24 horas o menos, o aproximadamente 12 horas o menos, o aproximadamente 6 horas o menos, o aproximadamente 2 horas o menos, o aproximadamente 1 hora o menos. En estas u otras realizaciones, el O₂ puede administrarse después de la administración de CO por aproximadamente 24 horas o menos, o aproximadamente 12 horas o menos, o aproximadamente 6 horas o menos, o aproximadamente 2 horas o menos, o aproximadamente 1 hora o menos. O₂ puede administrarse antes y después de una o más administraciones de CO. El O₂ puede administrarse durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, que incluye de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora.

En algunos aspectos, la terapia con CO se proporciona a un paciente que no recibe terapia con NO, ya sea simultáneamente o por separado. En algunos aspectos, sin querer limitarse a la teoría, la terapia de NO actúa como un vasodilatador para mejorar o aumentar el suministro de CO a órganos y tejidos.

Las composiciones que contienen CO gaseoso pueden prepararse mezclando aire comprimido disponible comercialmente que contiene CO (generalmente aproximadamente 1 % de CO) con aire comprimido o gas que contiene un mayor porcentaje de oxígeno (incluyendo oxígeno puro), y luego mezclar los gases en una relación que producirá un gas que contiene una cantidad deseada de CO. Alternativamente, las composiciones se pueden comprar preparadas previamente a compañías comerciales de gas. En algunas realizaciones, los pacientes están expuestos a oxígeno (O₂ a dosis variables) y CO a una velocidad de flujo de aproximadamente 12 litros/minuto en una cámara de exposición de vidrio de 3,70 pies cúbicos. Para hacer una composición gaseosa que contiene una cantidad predeterminada de CO, se mezcla CO a una concentración de 1 % (10,000 ppm) en aire comprimido con > 98 % de O₂ en un cilindro mezclador de acero inoxidable, concentraciones entregadas a la cámara de exposición o al tubo será controlado. Debido a que la velocidad de flujo está determinada principalmente por la velocidad de flujo del gas O₂, solo se cambia el flujo de CO para generar las diferentes concentraciones entregadas a la cámara de exposición o al tubo. Se utiliza un analizador de monóxido de carbono (disponible de Interscan Corporation, Chatsworth, California) para medir los niveles de CO continuamente en la cámara o en la tubería. El analizador toma muestras de gas a través de una parte de la parte superior de la cámara de exposición del tubo a una velocidad de 1 litro/minuto y se analiza mediante detección electroquímica con una sensibilidad de aproximadamente 1 ppb a 600 ppm. Los niveles de CO en la cámara o la tubería se registran a intervalos de una hora y no hay cambios en la concentración de CO de la cámara una vez que la cámara o la tubería se han equilibrado. Luego, el CO se entrega al paciente durante un tiempo (incluso crónico) suficiente para tratar la afección y ejercer el efecto farmacológico o biológico deseado.

En una realización preferida, el gas que contiene CO se suministra en un recipiente a alta presión que contiene entre aproximadamente 1000 ppm y aproximadamente 100,000 ppm, tal como aproximadamente 3,000 a 8,000 ppm, tal como aproximadamente 4,000 a aproximadamente 6,000 ppm, tal como aproximadamente 5,000 ppm, y conectado a un sistema de suministro. El sistema de suministro puede medir la velocidad de flujo del aire que respira el paciente y puede inyectar una velocidad de flujo proporcionalmente constante del gas que contiene CO en la corriente de gas de respiración del paciente para suministrar la concentración deseada de CO en el rango de 0,005 % a 0,05 % para que el paciente mantenga una concentración constante de CO inhalado.

En otra realización, el flujo de aire que contiene oxígeno que se suministra al paciente se establece a un caudal constante y el caudal del gas que contiene CO también se suministra a un caudal constante en proporción a la cantidad que contiene oxígeno. aire para entregar la concentración de CO inhalada constante deseada.

El gas a presión que incluye CO puede proporcionarse de manera que todos los gases de la composición final deseada (por ejemplo, CO, He, Xe, NO, CO₂, O₂, N₂) estén en el mismo recipiente, excepto que NO y O₂ no se puede almacenar juntos. Opcionalmente, los procedimientos de la presente invención pueden realizarse usando múltiples recipientes que contienen gases individuales. Por ejemplo, se puede proporcionar un recipiente único que contenga monóxido de carbono, con o sin otros gases, cuyo contenido se puede mezclar opcionalmente con el contenido de otros recipientes, por ejemplo, recipientes que contienen oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono, aire comprimido o cualquier otro gas adecuado o mezclas de los mismos.

Las composiciones de monóxido de carbono de acuerdo con las realizaciones de la presente invención pueden comprender 0 % a aproximadamente 79 % en peso de nitrógeno, aproximadamente 21 % a aproximadamente 100 % en peso de oxígeno y aproximadamente 1000 a aproximadamente 10.000 ppm de monóxido de carbono. Más preferiblemente, la cantidad de nitrógeno en la composición gaseosa comprende aproximadamente 79 % en peso, la cantidad de oxígeno comprende aproximadamente 21 % en peso y la cantidad de monóxido de carbono comprende aproximadamente 4,000 a aproximadamente 6,000 ppm.

La cantidad de CO es preferiblemente al menos aproximadamente 0,001 %, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,025 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,08 %, 0,10 %, 0.15 %, 0.20

- 5 %, 0.22 %, o 0.24 % en peso. Los rangos preferidos de CO incluyen 0,005 % a aproximadamente 0,24 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,22 %, aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,20 % y aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,1 % en peso. Se observa que las composiciones de CO gaseosas que tienen concentraciones de CO superiores al 0,3 % (como 1 % o más) pueden usarse durante períodos cortos (por ejemplo, una o algunas respiraciones), dependiendo de la aplicación.
- Se puede usar una composición de CO gaseosa para crear una atmósfera que comprende gas CO. Los gases se pueden liberar en un aparato que culmina en una máscara de respiración o tubo de respiración, creando así una atmósfera que comprende gas CO en la máscara de respiración o tubo de respiración, asegurando que el paciente sea la única persona en la habitación expuesta a niveles significativos de CO.
- 10 Los niveles de CO en una atmósfera pueden medirse o monitorizarse usando cualquier procedimiento conocido en la técnica. Dichos procedimientos incluyen detección electroquímica, cromatografía de gases, conteo de radioisótopos, absorción infrarroja, colorimetría y procedimientos electroquímicos basados en membranas selectivas (ver, por ejemplo, Sunderman et al., Clin. Chem. 28: 2026 2032, 1982; Ingi et al., Neuron 16: 835 842, 1996). Se pueden detectar subpartes por millón de niveles de CO, por ejemplo, mediante cromatografía de gases y recuento de radioisótopos. Además, se sabe en la técnica que los niveles de CO en el rango de sub-ppm se pueden medir en tejido biológico mediante un sensor de gas de infrarrojo medio (véase, por ejemplo, Morimoto et al., Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol 280: H482 H488, 2001). Los sensores de CO y los dispositivos de detección de gas están ampliamente disponibles en muchas fuentes comerciales.
- 15 En algunas realizaciones, el gas CO se administra al paciente mediante un ventilador. En algunas realizaciones, el gas CO se administra al paciente mediante una máquina de perfusión extracorpórea. En algunas realizaciones, el paciente puede respirar espontáneamente, y el gas CO se administra sin asistencia de ventilación.
- En algunos aspectos, los niveles de MMP7 se prueban al menos una vez a la semana o una vez al mes, y el tratamiento del paciente se ajusta para mantener sustancialmente los niveles de MMP7 cerca de los niveles subclínicos (por ejemplo, menos de aproximadamente 6 ng/ml o menos de aproximadamente 5 ng/ml o menos de aproximadamente 4 ng/ml), o para reducir otros marcadores sustitutos de fibrosis como se describe en el presente documento.
- 20 En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia con una o más intervenciones farmacéuticas, lo que proporciona beneficios adicionales y/o sinérgicos con el régimen de CO.
- Por ejemplo, en algunos aspectos, el paciente recibe tratamiento con óxido nítrico, además de CO. En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia con uno o más de los siguientes: uno o más agentes antiinflamatorios y/o inmunomoduladores, un anticoagulante, antagonista del receptor de endotelina, vasodilatador, antifibrótico, inhibidor de citocinas e inhibidor de quinasas.
- 30 En varios aspectos, el paciente está recibiendo terapia con un corticosteroide, como prednisona o prednisolona. En algunos aspectos, el paciente está en tratamiento con azatioprina y/o N-acetil-cisteína (NAC). En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia doble o triple con un corticosteroide (por ejemplo, prednisona), azatioprina y/o NAC. En otros aspectos, el paciente está en tratamiento con un antifibrótico, como pirfenidona o Interferón- γ , o inhibidor de TNF- α (por ejemplo, Etanercept). En estos u otros aspectos, el paciente está en tratamiento con uno o más anticoagulantes, como warfarina o heparina. En estos u otros aspectos, el paciente está en tratamiento con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa, como BIBF 1120 o Imatinib. En estos u otros aspectos, el paciente está recibiendo tratamiento con uno o más inhibidores de la fosfodiesterasa, como sildenafil, o antagonista del receptor de endotelina, como bosentano, ambrisentano o macitentano. Otras terapias que pueden proporcionar resultados sinérgicos o aditivos con la terapia con CO incluyen inhibidores de IL-13, CCL2, CTGF, TGF- β 1, integrina α v β b, LOXL (por ejemplo, anticuerpo monoclonal neutralizante contra IL-13, CCL2, CTGF, TGF- α 1, α v β b integrina, LOXL).
- 35 En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia con una o más intervenciones farmacéuticas, tales como NO para ayudar en el precondicionamiento isquémico u otros agentes que reducen la inflamación, inducen vasodilatación o inducen inmunosupresión. Las intervenciones farmacéuticas ejemplares que pueden ser sinérgicas con CO (o la combinación de gases descritos en este documento) en varios aspectos incluyen: Perfeindona, Nintedanib, Simtuzumab, STX-100 (Biogen), FG-3019 (Fibrógeno), Tralokinumab, BMS-986020 (BMS) y Lebrikizumab, entre otros. En varios aspectos, el paciente se somete a una terapia adicional que actúa como un inhibidor de TGF- β , antioxidante y/o antiinflamatorio; inhibidor de tirosina quinasa que suprime FGFR, PDGFR y/o VEGFR; inhibidor de LOXL2 y/o señalización de TGF-beta; inhibidor de la activación beta de TGF; inhibidor del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), inhibidor de IL-13; o un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico.
- 40 En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia con una o más intervenciones farmacéuticas, tales como NO para ayudar en el precondicionamiento isquémico u otros agentes que reducen la inflamación, inducen vasodilatación o inducen inmunosupresión. Las intervenciones farmacéuticas ejemplares que pueden ser sinérgicas con CO (o la combinación de gases descritos en este documento) en varios aspectos incluyen: Perfeindona, Nintedanib, Simtuzumab, STX-100 (Biogen), FG-3019 (Fibrógeno), Tralokinumab, BMS-986020 (BMS) y Lebrikizumab, entre otros. En varios aspectos, el paciente se somete a una terapia adicional que actúa como un inhibidor de TGF- β , antioxidante y/o antiinflamatorio; inhibidor de tirosina quinasa que suprime FGFR, PDGFR y/o VEGFR; inhibidor de LOXL2 y/o señalización de TGF-beta; inhibidor de la activación beta de TGF; inhibidor del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), inhibidor de IL-13; o un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico.
- 45 En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia con una o más intervenciones farmacéuticas, tales como NO para ayudar en el precondicionamiento isquémico u otros agentes que reducen la inflamación, inducen vasodilatación o inducen inmunosupresión. Las intervenciones farmacéuticas ejemplares que pueden ser sinérgicas con CO (o la combinación de gases descritos en este documento) en varios aspectos incluyen: Perfeindona, Nintedanib, Simtuzumab, STX-100 (Biogen), FG-3019 (Fibrógeno), Tralokinumab, BMS-986020 (BMS) y Lebrikizumab, entre otros. En varios aspectos, el paciente se somete a una terapia adicional que actúa como un inhibidor de TGF- β , antioxidante y/o antiinflamatorio; inhibidor de tirosina quinasa que suprime FGFR, PDGFR y/o VEGFR; inhibidor de LOXL2 y/o señalización de TGF-beta; inhibidor de la activación beta de TGF; inhibidor del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), inhibidor de IL-13; o un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico.
- 50 En algunos aspectos, el paciente está recibiendo terapia con una o más intervenciones farmacéuticas, tales como NO para ayudar en el precondicionamiento isquémico u otros agentes que reducen la inflamación, inducen vasodilatación o inducen inmunosupresión. Las intervenciones farmacéuticas ejemplares que pueden ser sinérgicas con CO (o la combinación de gases descritos en este documento) en varios aspectos incluyen: Perfeindona, Nintedanib, Simtuzumab, STX-100 (Biogen), FG-3019 (Fibrógeno), Tralokinumab, BMS-986020 (BMS) y Lebrikizumab, entre otros. En varios aspectos, el paciente se somete a una terapia adicional que actúa como un inhibidor de TGF- β , antioxidante y/o antiinflamatorio; inhibidor de tirosina quinasa que suprime FGFR, PDGFR y/o VEGFR; inhibidor de LOXL2 y/o señalización de TGF-beta; inhibidor de la activación beta de TGF; inhibidor del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), inhibidor de IL-13; o un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico.
- 55 Agentes adicionales que son sinérgicos con CO en algunos aspectos, incluida la terapia con un antagonista del receptor de endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo, dihidropiridina) y un antagonista del receptor de adenosina A1 (por ejemplo, rolofilina). Otras terapias receptoras que pueden ser sinérgicas con el CO en algunos aspectos incluyen agentes antiinflamatorios e inhibiciones de la apoptosis (por ejemplo, rPSGL-Ig, inhibidor de CXCR, Diannexin).

En algunos aspectos, el receptor se somete a terapia inmunosupresora, tal como con basiliximab, timoglobulina (globulina antitímocítica o ATG), daclizumab y/o alemtuzumab. En algunos aspectos, el paciente se somete a inmunosupresión crónica con un inhibidor de calcineurina, sirolimus o everolimus, o trimetazidina. En algunos aspectos, el paciente puede reducir o eliminar la terapia inmunosupresora con tratamiento con CO como se describe en el presente documento.

Ejemplos

Los ejemplos que no pertenecen a la invención son solo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Estudio del cálculo posterior de DL_{CO} y predicción de COHb a los 60 minutos

Para evaluar la capacidad de predecir los niveles de CO-Hb a los 60 minutos en función de las mediciones de sangre de COHb en puntos temporales anteriores, se realizó un experimento en un modelo *S. pneumoniae* deinducido en cuatro babuinos juveniles. Usando los niveles medidos de COHb después de 10, 20, 30, 40 y 50 minutos de administración de 200 ppm de CO, se utilizó un programa de computadora generado en MATLAB (Mathworks) para calcular de nuevo el DL_{CO} estimado (incluidas las variables fisiológicas no medidas) utilizando la ecuación CFK (Coburn et al. JCI, 43: 1098-1103, 1964; Peterson et al. JAP, Vol. 39, No. 4, 633-638, 1975). Luego, utilizando el DL_{CO} estimado y los niveles de CO-Hb del punto de tiempo medido, la computadora usó la ecuación CFK para predecir el nivel de CO-Hb después de 60 min. Exposición al CO. Hubo una buena correlación entre los niveles pronosticados y medidos de COHb (Tabla a continuación). Se determinó que este procedimiento puede usarse para predecir el nivel de CO-Hb de 60 minutos con alta precisión (R² = 0.9878) usando el nivel de COHb de 20 minutos.

Punto de Tiempo (min)	60 min predicho COHb menos COHb real	DE	95 % CI
10	-0,777 %	1,07	(-3,4, 1,8)
20	0,28 %	0,43	(-0,4, 0,97)
30	-0,05 %	0,18	(-0,33, 0,23)
40	-0,13 %	0,06	(-0,23, -0,03)
50	-0,11 %	0,05	(-0,2, -0,02)

Ejemplo 2: Un estudio controlado con placebo simple ciego aleatorizado, para evaluar la seguridad y la eficacia del monóxido de carbono inhalado en la prevención de la función de injerto tardío (DGF) en receptores allogénicos de trasplante renal

Objetivos:

Un objetivo primario es evaluar la seguridad y tolerabilidad del monóxido de carbono administrado por inhalación en una concentración de 250 ppm intraoperatoriamente en el momento de la reperfusión del injerto renal y en los días inmediatos posteriores al trasplante. Se administrará CO durante aproximadamente 1 hora para alcanzar un nivel objetivo de carboxihemoglobina en sangre (COHgb) del 8-10 %. La seguridad y la tolerabilidad en el momento del trasplante se evaluarán mediante la aparición de eventos adversos (EA) y mediante el control de los signos vitales, la oxigenación de la sangre, la hematología y la química del suero, el estado cardíaco tanto por telemetría (intraoperatoriamente) como por electrocardiogramas (ECG), y evaluación clínica del estado neurocognitivo mediante una batería de herramientas de evaluación estándar que evalúan la concentración, el tiempo de reacción y la memoria.

Otro objetivo primario es evaluar la eficacia del CO determinando su impacto en la función de injerto retardado (DGF), medido en la semana siguiente al trasplante.

Otros objetivos incluyen: (1) Caracterizar la farmacocinética (PK) de COHgb en sujetos con trasplante renal después de la inhalación de CO; (2) evaluar la eficacia del CO inhalado midiendo el aclaramiento de creatinina y la trayectoria de la mejora estimada de la tasa de filtración glomerular (TFGe) en la semana siguiente al trasplante; (3) evaluar la asociación entre los resultados de seguridad y tolerabilidad de las dosis inhaladas de CO y los niveles de COHgb (según lo evaluado por el análisis de muestras de sangre venosa).

Un objetivo adicional es evaluar el cambio en la función renal después del trasplante por nitrógeno de urea en sangre (BUN) en suero y creatinina en suero. Evaluar los marcadores de lesión por reperfusión isquémica renal y

DGF midiendo los biomarcadores de orina y suero en el período de observación semanal después del trasplante. Estos podrían incluir, entre otros, niveles de IL-18 en orina y NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) como marcadores potenciales de la incidencia de DGF. Otros marcadores potenciales para evaluar o identificar receptores con riesgo de DGF incluyen perfiles de expresión de ARNm, suero de miARN o perfiles de tejido, la presencia de ciertos SNP y/o el gen MRP2 o su expresión.

Procedimientos:

Los pacientes programados para recibir trasplantes alogénicos de 18-70 años de edad en los centros participantes serán la población objetivo para este estudio. Este estudio se realizará como un estudio simple ciego, controlado con placebo. Los sujetos participantes serán aleatorizados para recibir CO o placebo (aire ambiente) intraoperatoriamente, y la terapia con CO inhalado comenzará intraoperatoriamente en el momento de la reperusión del injerto renal o justo antes. El CO se administrará como 250 ppm de CO mezclado en el circuito de respiración del paciente desde una fuente de gas que contiene 5000 ppm de CO, 21 % de O₂, el resto es mezcla de nitrógeno. Los sujetos recibirán una dosis intraoperatoria, supervisada por el anestesiólogo operativo, y se administrarán como el gas CO inhalado durante aproximadamente 1 hora para alcanzar un nivel objetivo de carboxihemoglobina del 8-10 %. La dosificación intraoperatoria se realizará mientras el paciente está intubado.

En el segundo día postoperatorio, entre 36 y 60 horas después de la reperusión de injerto renal, los pacientes recibirán una segunda dosis inhalada de CO o placebo usando el mismo sistema de administración a través de una máscara o boquilla mientras respiran espontáneamente. Esta dosis será nuevamente con 250 ppm de CO, 21 % de O₂, el resto es nitrógeno, durante una hora, nuevamente apuntando a un nivel de COHgb en sangre de 8-10 %. Un total de 200 sujetos que reciben trasplantes de riñón cadavérico y cumplen con los criterios de ingreso serán asignados para recibir CO o placebo. Las visitas de seguimiento se planificarán para el día 7 (o evaluación realizada en el hospital, si los sujetos permanecen en el hospital 7 días después del trasplante), el día 14 y 3 meses después de la administración del fármaco del estudio.

Se estudiará un total de 200 sujetos, asignados equitativamente entre los brazos de tratamiento con CO y placebo. Evaluación de DGF, el resultado primario de eficacia ocurrirá a los 7 días. Los sujetos regresarán para evaluaciones de seguridad con fines de estudio a los 14 días, y nuevamente 3 meses después del trasplante. Las evaluaciones de eficacia de la función renal se producirán varias veces durante los 7 días posteriores al trasplante y en la visita de seguimiento en el día 14 y 3 meses. Estos incluirán mediciones de creatinina sérica y BUN, así como el aclaramiento de creatinina para estimar la TFG.

Número de sujetos (planificados):

200 sujetos que reciben trasplantes renales cadavéricos alogénicos comprenderán la población de estudio. Cien sujetos se asignarán aleatoriamente a CO inhalado y tratamiento con placebo.

Criterios de inclusión:

Sujetos de 18-70 años de edad que reciben trasplantes de riñón cadavérico;

Sujetos que dependían de la diálisis antes del trasplante;

Sujetos sometidos a primer trasplante renal.

Criterios de exclusión:

Sujetos que tuvieron un trasplante renal previo;

Sujetos con antecedentes de malignidad en los 5 años anteriores, que no sean cánceres de piel de células basales;

Sujetos con anemia significativa antes del trasplante, cuya Hgb sérica es consistentemente < 10.0 g/dl;

Sujetos que, en opinión del investigador, tienen problemas médicos inestables, lo que los convierte en un riesgo significativamente mayor de eventos adversos en el período perioperatorio;

Pacientes con compromiso o afecciones importantes de intercambio de gases pulmonares, como enfermedad pulmonar intersticial o enfisema severo, y todos los sujetos que tienen saturaciones de oxígeno basales en el aire ambiente < 90 %;

Sujetos con niveles basales de carboxihemoglobina (CO Hgb) ≥ 2 %;

Sujetos cuyo índice de masa corporal (IMC) supera los 35;

Sujetos que reciben un injerto de riñón de un donante menor de 35 años y con un tiempo de isquemia frío inferior a 16 horas. El propósito de este criterio es excluir a los sujetos sometidos a trasplante que tienen una probabilidad muy baja de desarrollar una función tardía del injerto;

Sujetos que están actualmente o en los últimos 60 días han estado en medicamentos experimentales o aún no aprobados, o que se han inscrito activamente en un ensayo clínico que explora nuevas terapias;

Pacientes con un anticuerpo reactivo de panel (ARP) calculado, calculado por antígeno de perla simple de $\geq 10\%$;

- 5 Injertos de riñón que provienen de donantes que son: (1) menores de 30 años, (2) que son de donantes menores de 40 años con isquemia por frío < 12 horas; (3) Donantes cuya creatinina sérica previa a la donación > 3.0 mg/dl

Evaluaciones previas al trasplante:

Estas evaluaciones de los factores del donante, el injerto y el receptor (sujeto) se incluirán en la base de datos del ensayo para permitir análisis estratificados por estratos de riesgo y/o como variables predictoras en modelos de variables múltiples para controlar su impacto en la aparición de DGF.

10 Factores del donante:

Edad

Causa de la muerte

Condiciones premórbidas

Hipertensión

15 Diabetes

Peso

Creatinina Terminal

Donación después de la Muerte Cardíaca

Donación después de la Muerte Cerebral

20 Criterios de donantes ampliados versus criterios estándar del donante

Uso de terapias anticoagulantes

Factores del injerto:

Tiempo de isquemia caliente

Tiempo de isquemia fría

25 Posterior a perfusionado de Máquina vs. almacenamiento en frío post recolección

Parámetros de la bomba si hay perfusionado de Máquina

Solución Preservación y Tampón: UW, HTK,

Tiempo 0 de biopsia

Factores del receptor:

30 Edad

Género

Raza

Condiciones premórbidas

Diabetes

35 Hipertensión

CHF

Panel de reactivos Anticuerpos

Aloanticuerpos y Resultados de Pruebas Cruzadas

IMC

Duración de diálisis antes del trasplante

Producto de investigación, dosificación:

5 Para estos ensayos de fase 2, se utilizará una mezcla de gases estandarizada que consta de 5000 partes por millón (ppm) de monóxido de carbono en una matriz de aire. El componente Aire está compuesto de 21 % de oxígeno y un balance de nitrógeno. El oxígeno y el nitrógeno cumplen con los requisitos de la monografía enumerados en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y el Formulario Nacional (NF), respectivamente, ambos reconocidos como estándares legales por la FDA.

10 El ingrediente de monóxido de carbono es de grado 3 (99,9 %), el grado estándar para aplicaciones de gases medicinales tales como mezclas de difusión pulmonar. Se mezcla gravimétricamente con la matriz de aire a una tolerancia de ± 5 % relativo (o 4750-5250 ppm). Para los ensayos de Fase 2, la mezcla nominal de 5000 ppm de CO permitirá la dilución a través del dispositivo de administración a concentraciones más bajas (250 ppm).

Duración del tratamiento:

15 Inhalación durante aproximadamente 1 hora (250 ppm de CO inhalado o placebo) administrada intraoperatoriamente a través del circuito ventilador al inicio o antes del inicio de la revascularización del injerto renal, hasta que el sujeto alcance un nivel de CO-Hb en el Rango objetivo del 8-10 %. De manera similar, en el día 2 después de la operación, el sujeto respirará 250 ppm de CO inhalado frente a placebo, durante 1 hora a través de una máscara facial, nuevamente apuntando al nivel de CO Hgb alcanzado de 8-10 %.

20 El oxígeno (O₂) 21 % con nitrógeno de equilibrio (N₂) se usará como placebo y se administrará como un gas para inhalación de acuerdo con el mismo régimen que el fármaco del estudio activo.

Criterios de evaluación

Seguridad:

Eventos adversos

Interrupciones del estudio

25 Signos vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria)

Valores de laboratorio

Hematología

Química del suero

Análisis de orina

30 Electrocardiograma (ECG)

Saturación de O₂ por Oximetría de Pulso

COHbg de muestras de sangre venosa

Batería de prueba neurocognitiva

Eficacia:

35 Ocurrencia de retraso en la función del injerto (definida a continuación) en la semana siguiente al trasplante

Marcadores de la función renal en la semana siguiente al trasplante, y durante el seguimiento de 3 meses

Depuración de creatinina/tasa de filtración glomerular estimada (TFG)

Creatinina sérica, BUN

Producción de Orina

40 Diálisis

Biomarcadores de Suero

Farmacocinética:

Se evaluarán los perfiles de concentración de COHb en sangre para cada sujeto. Los parámetros PK de COHb se evaluarán para el área bajo la curva de concentración sanguínea versus tiempo (AUC_{0-t} y AUC_{inf}), la concentración sanguínea máxima (C_{max}), el momento en que se alcanza la concentración sanguínea máxima (T_{max}), la vida media terminal (t_{1/2}) y volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{ss}/F).

5 Definición de retardo de la función de injerto:

La literatura de trasplante renal ha empleado varias definiciones diferentes del retrasado de la función del injerto (DGF). En este estudio, se empleará una definición modificada basada en diálisis. Los componentes de esta definición son los siguientes: (1) La necesidad de diálisis en los 7 días posteriores a la reperusión del riñón del donante, que no sea diálisis en una sola ocasión con el fin de controlar el volumen plasmático o la hipercalemia en lugar del deterioro de la función renal en curso o persistente y/o (2) A las 48 horas después del trasplante, la falla de la TFG estimada (aclaramiento de creatinina en ml/min/m²) para mejorar a partir de aquella observada en las primeras 6 horas inmediatamente posteriores a la reperusión del riñón del donante.

Criterios de valoración

Criterios de valoración de eficacia primaria:

15 Proporción de sujetos trasplantados que satisfacen la definición de DGF a los 7 días después del trasplante

Criterios de valoración de eficacia secundaria:

Trayectoria de cambio/mejora de la TFG estimada durante los 7 días posteriores a la reperusión del riñón del donante

20 Trayectoria de cambio/mejora de creatinina sérica durante los 7 días posteriores a la reperusión del riñón del donante

Trayectoria de cambio en la TFG estimada durante las primeras 48 horas posteriores a la reperusión del riñón del donante

Relación de reducción de creatinina durante los 2 días posteriores al trasplante: [Creatinina día 1] - [Creatinina día 2]/[Creatinina día 1]

25 Proporción de sujetos con reducciones en la creatinina sérica del 10 %/día en cada uno de los primeros 3 días después del trasplante

GFR el día 7 después de la reperusión del riñón del donante

Creatinina sérica el día 7 después de la reperusión del riñón del donante

Duración de diálisis para sujetos que lo requieren

30 TFG estimado en el seguimiento de 3 meses

Creatinina sérica en el seguimiento de 3 meses

Proporción de sujetos con pérdida de injerto/supervivencia del injerto en el seguimiento de 3 meses

Proporción de sujetos Sin Función Primaria (PNF) de injerto

Seguridad:

35 Eventos adversos

SAE (Re-hospitalización, prolongación de la hospitalización, Eventos letales

AE respiratorio, especialmente durante la semana posterior al trasplante en el hospital

AE neurocognitivo

Interrupciones

40 Anormalidades de Laboratorio de Seguridad

Medicamentos permitidos:

Todos los medicamentos que se usan de manera típica o rutinaria en la atención de pacientes sometidos a trasplante renal en este ensayo se permitirán. Las terapias que se inician habitualmente en el período postoperatorio inmediato, incluidos los inhibidores de calcineurina (CNI) como Tacrolimus y Ciclosporina también se permitirán. Su

uso y dosis se registrarán e incluirán en la base de datos para permitir su uso como variables predictoras o estratificadoras en el análisis de DGF.

5 Los inhibidores de mTOR sirolimus y everolimus están excluidos. Los sujetos que son tratados con estas terapias serán excluidos del análisis 'por protocolo', al igual que los pacientes para los que la terapia permitió los inhibidores de la CNI se iniciaran antes de las 48 horas posteriores a la perfusión del injerto renal.

Análisis de datos y procedimientos estadísticos:

10 Los eventos adversos se codificarán usando MedDRA (versión más actual) y se resumirán por tratamiento (CO inhalado frente a PBO) para el número de eventos adversos. Se proporcionará una lista de eventos adversos emergentes de tratamiento por tema que incluye el término literal, el término preferido, el tratamiento, la gravedad y la relación con el tratamiento. Los eventos adversos emergentes del tratamiento se definirán como aquellos que ocurren desde el momento de la administración intraoperatoria de CO hasta 7 días después del trasplante. El número de sujetos que experimentan eventos adversos y el número de eventos adversos se resumirán por tratamiento usando la frecuencia y los recuentos. Los medicamentos concomitantes se codificarán utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (versión más reciente).

15 Los datos de seguridad que incluyen los parámetros de la función renal y las evaluaciones de laboratorio clínico, los signos vitales, los electrocardiogramas y las evaluaciones de saturación de oxígeno se resumirán por tratamiento y punto de tiempo de recolección. Las estadísticas descriptivas se calcularán para los datos cuantitativos de seguridad y la frecuencia y los recuentos se compilarán para clasificar los datos cualitativos de seguridad. Además, se proporcionará un cambio medio de la tabla de referencia para los signos vitales, las pruebas de función pulmonar, los electrocardiogramas y la saturación de oxígeno, y se proporcionará una tabla de cambios que describe los cambios fuera del rango para obtener resultados de laboratorio clínico. Los ECG de seguridad se clasificarán como normales o anormales y se resumirán usando recuentos de frecuencia por tratamiento y punto de recolección. Se observará la aparición de cualquier cambio en el ritmo del observado en el estudio previo o en la referencia previa a la dosis. Del mismo modo, los cambios en el examen físico se describirán en el texto de los informes finales.

25 Resultados de eficacia:

30 Para los resultados ordinales y categóricos, se presentarán estadísticas descriptivas, con procedimientos de tabla de contingencia y comparación de las tasas de frecuencia calculadas. Se calcularán las diferencias en las tasas o frecuencias por grupo de tratamiento, junto con intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) para las diferencias. Las diferencias en las medias y el IC de las diferencias medias se calcularán de manera similar para las variables continuas. En la comparación de las diferencias relacionadas con el tratamiento para la trayectoria de cambio de las variables de la función renal, se emplearán análisis de medidas repetidas.

35 Para el resultado dicotómico de eficacia primaria de DGF, se explorará un impacto potencial de las variables/características de múltiples donantes, receptores e injertos mediante análisis de regresión logística multivariable. El tratamiento se incluirá en todos los modelos como una variable dicotómica. Al construir un modelo predictor final, se incluirán variables individuales si se suman a la predicción del modelo con un valor significativo de $p = 0,10$ o mayor.

Potencia:

40 Se estima a partir de la literatura previa sobre trasplante renal que la frecuencia de DGF, como se definió anteriormente, observada en sujetos tratados con placebo será del 30 %. Se presume además que se considerará que el CO Rx inhalado tiene un impacto clínicamente significativo si reduce la frecuencia acumulada observada de DGF observado al 20 % en individuos tratados, una disminución absoluta del 10 % y una disminución relativa del 33 %.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para administrar terapia con monóxido de carbono, que comprende:
una fuente de gas (110) que comprende monóxido de carbono (CO),
un dispositivo (120) de medición de gas conectado operativamente a la fuente de CO,
5 un dispositivo (140) de mezcla de gas que prepara una dosis de CO constante con aire,
una unidad de suministro de CO-aire mixta que entrega una concentración constante de CO y
un sistema informático programado para calcular la difusividad de los pulmones de un paciente para CO (DL_{CO}) con un nivel de referencia de carboxihemoglobina (CO-Hb) y un segundo nivel de CO-Hb medido después de una primera dosis de CO administrada;
- 10 el sistema informático además programó para calcular, en base a dicho DL_{CO} , una segunda dosis para alcanzar un nivel objetivo de CO-Hb a una duración especificada;
el sistema controla el ajuste a dicha segunda dosis de CO.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema informático está integrado con el dispositivo de medición de gas.
- 15 3. El sistema de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sistema informático controla la dosis de CO y/o la duración de la dosis de CO en base al DL_{CO} calculado y el nivel objetivo de CO-Hb.
4. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los valores de CO-Hb son ingresados por un usuario o ingresados automáticamente a través de la comunicación con sensores o instrumentos de diagnóstico.
- 20 5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sistema suministra una concentración constante de CO independiente de la frecuencia respiratoria, la capacidad residual funcional (FRC) o el volumen corriente.
6. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un puerto de muestreo de gas posicionado para muestrear gas suministrado para medición.
- 25 7. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un sensor de flujo que mide el flujo de aire ambiental inspirado.
8. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un sensor de oxímetro de pulso adaptado para medir CO-Hb.
9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un sensor que mide la concentración de CO en el circuito de respiración.
- 30 10. El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema monitoriza la presión de un tanque fuente de CO.
11. El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema informático calcula además una tercera dosis de CO para mantener el nivel objetivo de CO-Hb

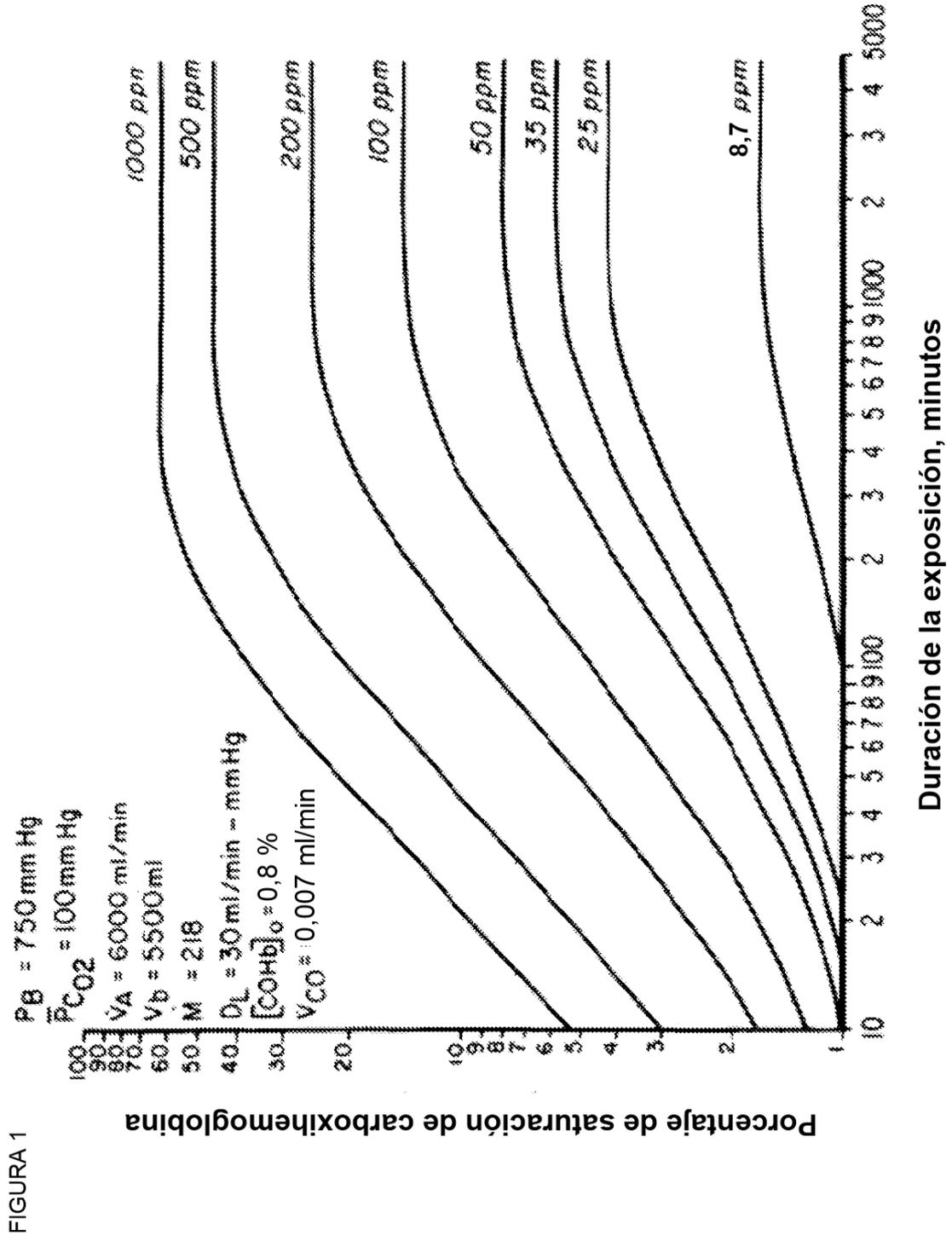
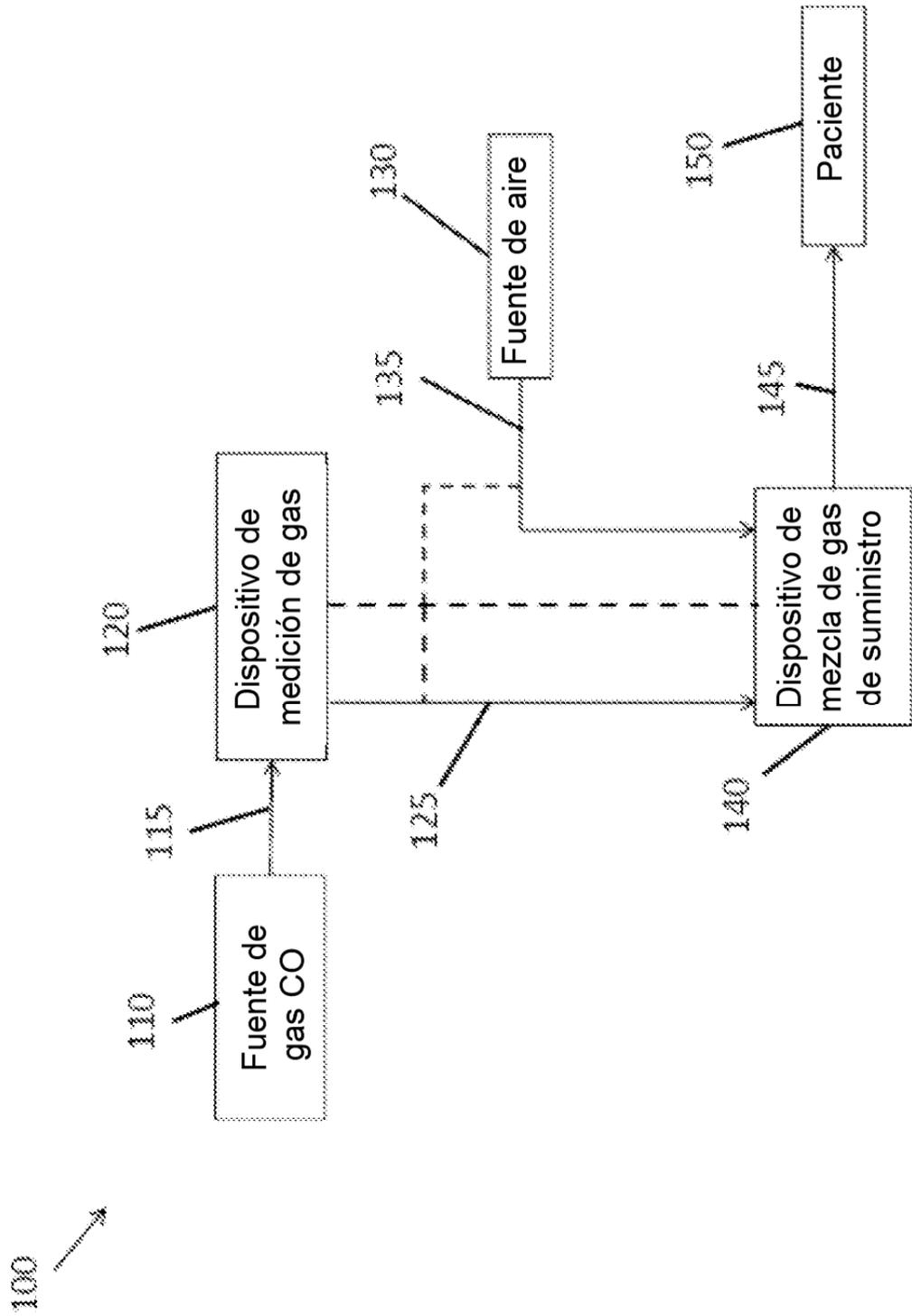


FIGURA 2



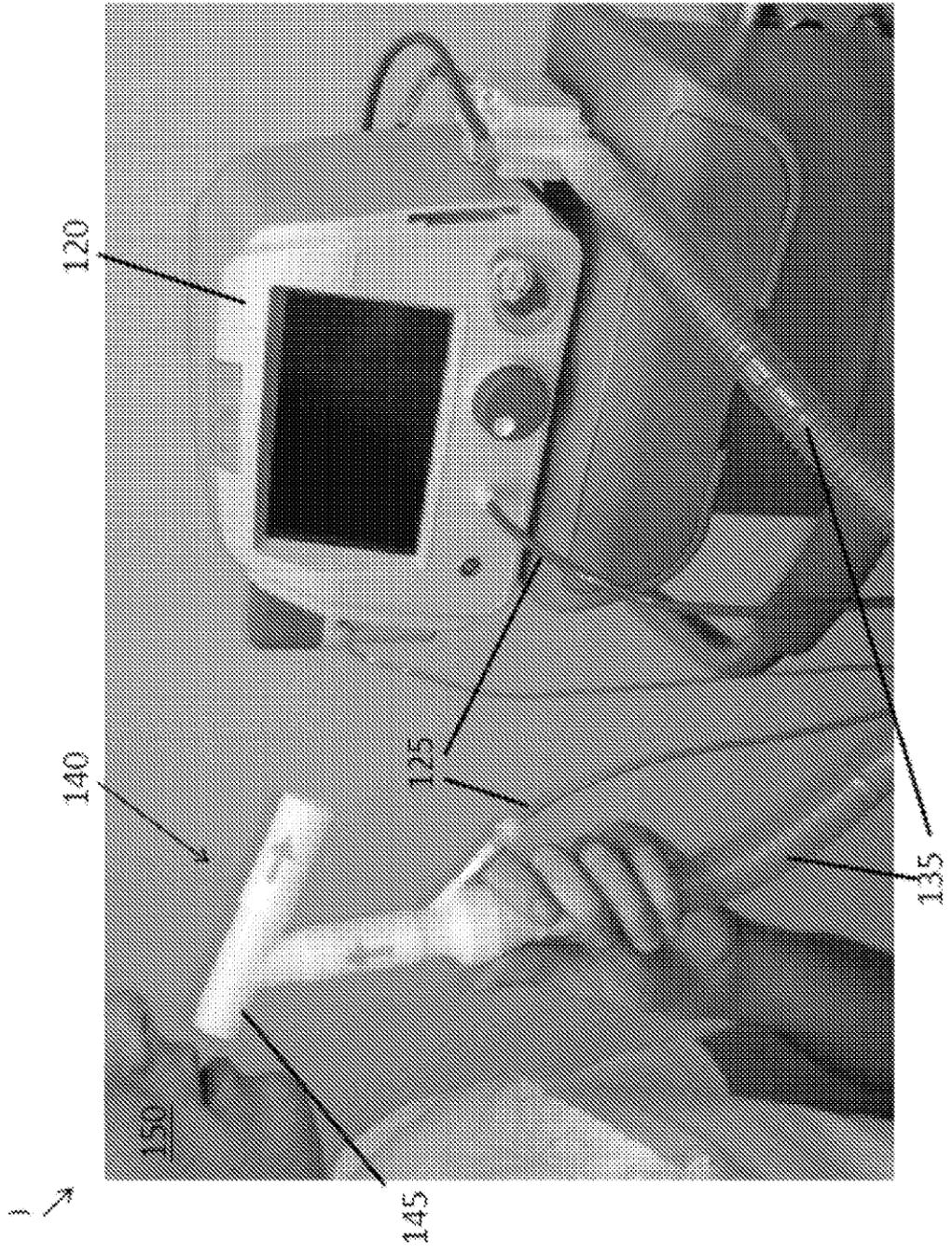


FIGURA 3

FIGURA 4

