

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 711**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/08** (2006.01)

**A61B 5/1455** (2006.01)

**A61M 16/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026418**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14722023 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2967434**

54 Título: **Dispositivos para supervisar la oxigenación durante el tratamiento con administración de óxido nítrico**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361779301 P**

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

**22.07.2020**

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT HOSPITAL PRODUCTS IP LIMITED (100.0%)  
Damastown Industrial Estate, Mulhuddart  
Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**FLANAGAN, CRAIG;  
NEWMAN, DAVID;  
ACKER, JARON y  
TOLMIE, CRAIG R.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 774 711 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

Dispositivos para supervisar la oxigenación durante el tratamiento con administración de óxido nítrico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a dispositivos para calcular, supervisar y observar la tendencia de los parámetros de oxigenación durante el tratamiento con óxido nítrico inhalado durante ventilación mecánica o soporte no invasivo.

10 **Antecedentes**

Se ha demostrado la seguridad y la efectividad de óxido nítrico inhalado (NO) en pacientes que reciben terapias para insuficiencia respiratoria hipóxica, incluyendo vasodilatadores, fluidos intravenosos, terapia con bicarbonato y ventilación mecánica. Los métodos para la administración segura y efectiva de NO por inhalación son conocidos en la técnica. NO para inhalación está disponible en el mercado. La inhalación de NO se lleva a cabo preferiblemente según práctica médica consolidada.

El óxido nítrico inhalado (iNO) es un vasodilatador indicado para tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que, en pacientes, iNO mejora la oxigenación y reduce la necesidad de terapia de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO). NO se une y activa la guanilato-ciclasa citosólica, incrementando por ello los niveles intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). Esto, a su vez, relaja el músculo liso vascular, dando lugar a vasodilatación. El NO inhalado dilata selectivamente la vasculatura pulmonar, con mínimo efecto en la vasculatura sistémica como resultado de la eficiente captura de la hemoglobina. En lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), se considera que los aumentos de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) se producen a consecuencia de la dilatación de vasos pulmonares en zonas pulmonares mejor ventiladas. Como resultado, el flujo de sangre pulmonar se redistribuye alejándose de las zonas pulmonares con bajas relaciones de ventilación/perfusión hacia zonas con relaciones normales.

La metahemoglobinemia es un efecto secundario dependiente de la dosis de la terapia con óxido nítrico inhalado. La elevación de metahemoglobina es una toxicidad conocida de la terapia con óxido nítrico inhalado (NO). Por lo tanto, puede ser deseable supervisar los niveles de metahemoglobina y el índice de oxigenación durante la administración de terapia con óxido nítrico inhalado.

Además, se forma rápidamente dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) en mezclas de gases conteniendo óxido nítrico y oxígeno. El NO<sub>2</sub> formado de esta forma puede producir inflamación y daño de las vías respiratorias.

Se han usado varias formas de indicadores de oxigenación para el seguimiento del progreso o regresión del paciente con el tiempo mientras está conectado a un respirador. Los ejemplos incluyen: Índice de oxigenación (OI), Índice de saturación de oxígeno (OSI), relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (relación P/F) e índice de severidad respiratoria (RSI). Un ejemplo de un dispositivo para medir un índice de oxidación se describe en el documento "Demand and Continuous Flow Intermittent Mandatory Ventilation Systems" de KL Christopher y TA Neff. Sin embargo, estos indicadores de oxigenación pueden ser engorrosos de supervisar con los dispositivos actuales. Por lo tanto, se desea un dispositivo para calcular y supervisar los indicadores de oxigenación durante el tratamiento con administración de óxido nítrico.

45 **Resumen de la invención**

La presente invención es un dispositivo como el definido en la reivindicación 1.

50 El procesador de señal puede ser una unidad central de procesamiento. En una o varias realizaciones, el medio de medición de FiO<sub>2</sub> puede incluir un respirador o un sensor de FiO<sub>2</sub>. En una o varias realizaciones, el medio de medición de oxígeno puede incluir un oxímetro de pulso y la medición de oxígeno puede incluir SpO<sub>2</sub>. En una o varias realizaciones, el dispositivo puede incluir además un monitor continuo de gas en sangre para medir PaO<sub>2</sub> o un monitor transcutáneo de gas en sangre con medición de oxígeno compuesto de TcO<sub>2</sub>.

55 En una o varias realizaciones, el dispositivo también puede incluir un sistema de alarma operable por una señal procedente de dicho procesador de señal indicativa de un valor predeterminado de índice de oxigenación, índice de saturación de oxígeno, SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, metahemoglobina, o presión de las vías respiratorias.

60 El dispositivo incluye un transductor de flujo para medir el flujo de gas respiratorio y un sistema de control en comunicación con el transductor de flujo. En una o varias realizaciones, el transductor de flujo puede ser integral a un módulo inyector que combina los flujos de gas respiratorio y gas terapéutico incluyendo óxido nítrico o un agente de liberación de óxido nítrico.

En una o varias realizaciones, el dispositivo puede incluir además una o varias válvulas de control para distribuir un flujo del gas terapéutico incluyendo óxido nítrico o un agente de liberación de óxido nítrico en una cantidad para proporcionar una concentración predeterminada de óxido nítrico a un paciente.

5 El procesador de señal está configurado para comunicar con el medio de medición de  $F_{iO_2}$  que mide la fracción de oxígeno inspirado ( $F_{iO_2}$ ) y un medio de medición de oxígeno que mide una o varias mediciones de oxígeno seleccionadas del grupo que consta de saturación de oxígeno arterial ( $SaO_2$ ), saturación de oxígeno periférico ( $SpO_2$ ) y presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $PaO_2$ ).

10 La pantalla puede mostrar valores calculados de metahemoglobina, índice de oxigenación, índice de saturación de oxígeno,  $SpO_2$ ,  $SaO_2$ , y presión de las vías respiratorias.

En una o varias realizaciones, el dispositivo puede incluir además un transmisor para transmitir valores calculados de metahemoglobina, índice de oxigenación, índice de saturación de oxígeno,  $SpO_2$ ,  $SaO_2$ , y presión de las vías respiratorias a un sistema remoto de gestión de información.

15 En una o varias realizaciones, el dispositivo puede incluir además una válvula de purga.

El parámetro de oxigenación se calcula usando la ecuación siguiente:

20

$$OI = \frac{F_{iO_2} * MAP}{PaO_2}$$

Dependiendo del parámetro de oxigenación, otras mediciones de oxígeno, tales como  $SaO_2$ ,  $SpO_2$  o  $TcO_2$ , pueden ser usadas en lugar de  $PaO_2$  en la ecuación anterior. El valor también puede multiplicarse por 100 como es habitual en la práctica.

25

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa una realización del dispositivo de la presente invención.

30

### Descripción detallada

Antes de describir varias realizaciones ejemplares de la invención, se ha de entender que la invención no se limita a los detalles de construcción o pasos de proceso expuestos en la descripción siguiente. La invención es capaz de otras realizaciones y de ponerse en práctica o realizarse de varias formas.

35

Un aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo para determinar el parámetro de oxigenación de un individuo. El término "individuo" se entiende en este documento como un miembro seleccionado del grupo que incluye humanos, así como animales de granja, animales domésticos, mascotas y animales utilizados para experimentos tales como monos, ratas, conejos, etc.

40

Como se describe en este documento, los parámetros de oxigenación son parámetros que describen la relación entre parámetros de respirador de un paciente y un estado de oxígeno del paciente. Tales parámetros de oxigenación incluyen, aunque sin limitación, índice de oxigenación (OI), índice de saturación de oxígeno (OSI), relación  $PaO_2/F_{iO_2}$  (relación P/F) e índice de severidad respiratoria (RSI). Los parámetros de respirador incluyen, aunque sin limitación,  $F_{iO_2}$ , MAP, presión máxima de las vías respiratorias, CPAP, etc. El estado de oxígeno del paciente puede ser representado por varios parámetros incluyendo, aunque sin limitación,  $PaO_2$ ,  $SaO_2$ ,  $SpO_2$ ,  $TcO_2$ , etc.

45

Para facilitar la descripción, a continuación pueden describirse explícitamente solamente uno o varios de estos parámetros de oxigenación, pero otros parámetros pueden ser calculados, visualizados y supervisados usando las ecuaciones apropiadas.

50

Por ejemplo, el índice de oxigenación de un paciente puede ser calculado usando la ecuación siguiente:

55

$$OI = \frac{F_{iO_2} * MAP}{PaO_2}$$

Igualmente, el índice de saturación de oxígeno de un paciente puede ser calculado usando la ecuación siguiente:

$$OSI = \frac{F_iO_2 * MAP}{SpO_2}$$

y el índice de severidad respiratoria puede ser calculado usando la ecuación siguiente:

$$RSI = \frac{F_iO_2 * MAP}{SpO_2}$$

5

Como se representa en la figura 1, una o varias realizaciones de la presente invención se refieren a un dispositivo 10 para determinar uno o varios parámetros respiratorios relativos a un individuo, incluyendo una unidad central de procesamiento (CPU) 20 para determinar dicho uno o varios parámetros respiratorios, un medio de administración de gas respiratorio 30, tal como un respirador, para detectar el nivel de oxígeno (FiO<sub>2</sub>, presión media de las vías respiratorias, etc) en el flujo de gas que entra o sale del sistema respiratorio del individuo, un transductor de presión proximal 100, un oxímetro de pulso 90 u otro medio de medición de oxígeno para detectar el nivel de oxígeno (SaO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>) en la circulación sanguínea del individuo y producir consiguientemente una salida al ordenador, estando adaptado el ordenador para calcular, recuperar y almacenar una o varias mediciones de parámetros de oxigenación. En una o varias realizaciones, el dispositivo puede incluir un monitor de gas en sangre para medir PaO<sub>2</sub>. El término "parámetros respiratorios" se entiende en este documento como parámetros relativos al transporte de oxígeno de los pulmones a la sangre, tal como parámetros relacionados con el índice de oxigenación, la ventilación anormal, la resistencia a la absorción de oxígeno de los pulmones a la sangre capilar pulmonar, y parámetros relacionados con la derivación de sangre venosa al flujo de sangre arterial. Estos parámetros respiratorios pueden ser dados como valores absolutos o valores relativos en comparación con un conjunto de valores estándar. Los parámetros también pueden ser normalizados o generalizados para obtener parámetros que son comparables a parámetros similares medidos para otros individuos, al menos para individuos de la misma especie.

Varias realizaciones de la presente invención se dirigen a un dispositivo y método para calcular y supervisar parámetros de oxigenación durante el tratamiento con óxido nítrico inhalado. El aspecto clínico del índice de oxigenación para terapia con NO es que OI y OSI proporcionan información útil a un médico que ayuda a tomar decisiones de tratamiento con respecto a la iniciación o continuación de terapia con NO, la efectividad del tratamiento y evaluar la evolución del paciente.

Algunas realizaciones de la invención proporcionan en general un dispositivo 10 para administrar un gas terapéutico incluyendo óxido nítrico a un paciente. El gas terapéutico incluye óxido nítrico en un gas portador tal como nitrógeno. Los gases terapéuticos adecuados pueden tener concentraciones variables de óxido nítrico, que son del orden de 100 ppm a 1000 ppm.

Como se representa en la figura 1, se proporciona una fuente del gas farmacéutico por medio de un depósito de suministro de gas 70 conteniendo el gas farmacéutico generalmente en un gas portador. Cuando el gas farmacéutico es NO, el gas portador es convencionalmente nitrógeno y las concentraciones típicas disponibles son del rango de 100 ppm a 1600 ppm.

Consiguientemente, a partir del depósito de suministro, hay un manómetro de depósito y un regulador para bajar la presión del depósito a la presión de trabajo del sistema de administración de gas. El gas farmacéutico entra en el sistema de administración de gas a través de una entrada que puede proporcionar una conexión preparada entre dicho sistema de administración y el depósito de suministro mediante un conducto. El sistema de administración de gas tiene un filtro para asegurar que los contaminantes no puedan interferir con la operación segura del sistema y un sensor de presión para detectar si la presión de suministro es adecuada y después incluye una válvula de cierre de gas como un control del gas farmacéutico que entra en el sistema de administración y para proporcionar control de seguridad en caso de que el sistema de administración esté sobreadministrando el gas farmacéutico al paciente. En caso de tal sobreadministración, la válvula de cierre puede cerrarse inmediatamente y sonará una alarma para alertar al usuario de que el sistema de administración de gas ha sido inhabilitado. Como tal, la válvula de cierre puede ser una válvula operada por solenoide que es operada a partir de señales salidas de una unidad central de procesamiento incluyendo un microprocesador.

En la entrada o salida puede incluirse una válvula de purga para purgar el sistema de cualesquiera otros gases que pueda haber en la línea de suministro y rellenar las líneas de suministro desde el cilindro a la válvula de purga con NO/nitrógeno fresco de modo que el sistema se recargue con el gas de suministro correcto y no con gases extraños, como aire ambiente.

En una realización de la presente invención, el dispositivo 10 incluye una primera entrada 32 para recibir un suministro de gas terapéutico incluyendo óxido nítrico; una segunda entrada 34 para recibir un gas respiratorio; un módulo inyector de gas terapéutico 50 en comunicación con el suministro de gas terapéutico para supervisar y para controlar el flujo de gas terapéutico a un paciente; una salida en comunicación de fluido con la primera entrada 32 y

una segunda entrada 34 para suministrar gas respiratorio y gas terapéutico a un paciente; un circuito de control en comunicación con el módulo inyector de gas terapéutico 50 para disparar una indicación o aviso cuando el flujo del gas respiratorio esté fuera de un rango deseado; un ordenador para determinar dicho uno o varios parámetros respiratorios, un respirador para detectar el nivel de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ , presión media de las vías respiratorias, etc) en el flujo de gas que entra o sale del sistema respiratorio del individuo, un transductor de presión proximal 100, un oxímetro de pulso 90 u otro medio de medición de oxígeno para controlar el nivel de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ) en la circulación sanguínea del individuo y producir consiguientemente una salida al ordenador, estando adaptado el ordenador para calcular, recuperar y almacenar una o varias mediciones del índice de oxigenación.

La figura 1 ilustra una realización de un dispositivo 10 para supervisar el índice de oxigenación según este aspecto. La primera entrada 32 está configurada para ponerse en comunicación de fluido con un gas terapéutico incluyendo óxido nítrico. La segunda entrada 34 está configurada para ponerse en comunicación de fluido con un medio de administración de gas respiratorio 30 que proporciona un gas respiratorio a un paciente, tal como un respirador. El módulo inyector terapéutico 50 está en comunicación de fluido con la primera entrada 32 y la segunda entrada 34, así como la salida. La salida 36 está en comunicación de fluido con la primera entrada y la segunda entrada, y está configurada para suministrar gas respiratorio y gas terapéutico a un paciente. El sensor de flujo 40 está en comunicación de fluido y hacia abajo de la segunda entrada 34, y supervisa el flujo de gas respiratorio a través del módulo inyector terapéutico 50. El circuito de control 60 está en comunicación con el módulo inyector terapéutico 50, y conecta el sensor de flujo a la CPU 20. Cuando el caudal medido por el sensor de flujo 40 está por encima o por debajo de un nivel predeterminado, la unidad central de procesamiento (CPU) 20 envía una señal al indicador. El indicador puede informar al usuario del dispositivo 10 que el flujo está fuera de un rango concreto.

Un tubo de inspiración está en comunicación de fluido con la salida 36 y la cánula nasal 11. El tubo inspiratorio 12 proporciona la mezcla de gas respiratorio y gas terapéutico a la cánula nasal 11, que administra la mezcla de gases al paciente. La línea de muestra de gas de paciente desvía parte del flujo de la mezcla de gases del tubo inspiratorio y la lleva al bloque de muestra 120.

El bloque de muestra 120, también conocido como una bomba de muestra, aspira parte del flujo de la mezcla de gases a través de la línea de muestra de gas. El bloque de muestra 120 puede estar incorporado en el módulo de control 60. El bloque de muestra 120 analiza las concentraciones de óxido nítrico, oxígeno y dióxido de nitrógeno en la mezcla de gases.

Las concentraciones de óxido nítrico, oxígeno y dióxido de nitrógeno medidas en el bloque de muestra pueden ser presentadas en la pantalla 80.

El transductor de flujo, también llamado un sensor de flujo 40, puede ser cualquier dispositivo de medición de flujo adecuado. Éste incluye, aunque sin limitación, un neumotacógrafo, anemómetro de alambre caliente, sensor de flujo térmico, orificio variable, tiempo de vuelo térmico, aleta rotativa y análogos. También son adecuados los transductores de flujo que miden la presión, tales como una caída de presión a través de un orificio, con el fin de determinar el flujo. Según una realización, el transductor de flujo es parte del módulo inyector terapéutico. En una realización, el sensor de flujo 40 incluye un sensor de película caliente y un termistor. El termistor mide la temperatura del gas respiratorio que fluye a través del módulo inyector. El sensor de película caliente de temperatura constante mide el flujo de gas respiratorio, en proporción a la energía requerida para mantener constante la temperatura de la película de platino. En otras realizaciones, el sensor de flujo está hacia arriba del módulo inyector terapéutico.

El término "circuito de control" pretende abarcar varias formas que pueden ser utilizadas para llevar a la práctica varias funciones de procesamiento de señal para operar el dispositivo de administración de gas terapéutico 10. En una realización concreta, el circuito de control incluye una CPU 20 y un controlador de flujo. La CPU 20 puede enviar y recibir señales del sensor de flujo 40. En una realización específica, la CPU 20 puede obtener información del sensor de flujo 40 y de un dispositivo de entrada que permite al usuario seleccionar la dosis deseada de óxido nítrico.

En una realización específica de un circuito de control 60, el sensor de flujo 40 está en comunicación con una unidad central de procesamiento (CPU) 20 que supervisa el flujo de cada uno de los gases que llegan al paciente, como se describe en este documento. Si se ha de administrar una dosis específica de óxido nítrico, la CPU 20 puede calcular el flujo de gas terapéutico necesario en base al flujo de gas respiratorio medido y la concentración de óxido nítrico en el cilindro de gas terapéutico.

La unidad central de procesamiento puede ser una de cualesquiera formas de un procesador de ordenador que puede ser usado en una posición industrial o médica para controlar varios dispositivos y procesadores secundarios médicos de flujo de gas. La CPU 20 puede estar acoplada a una memoria (no representada) y puede ser una o varias de las memorias fácilmente disponibles tales como memoria de acceso aleatorio (RAM), memoria de lectura solamente (ROM), memoria flash, disco compacto, disco flexible, disco duro o cualquier otra forma de almacenamiento digital local o remoto. Circuitos de soporte (no representados) pueden estar acoplados a la CPU 20

para soportar la CPU 20 de manera convencional. Estos circuitos incluyen cache, fuentes de alimentación, circuitos de reloj, circuitería de entrada/salida, subsistemas y análogos.

5 El dispositivo 10 también incluye una alerta para informar al usuario del dispositivo 10 cuando el flujo de gas respiratorio se eleva por encima o cae por debajo de un nivel predeterminado. En una o varias realizaciones, el indicador proporciona una alerta cuando el flujo de NO se eleva por encima o cae por debajo del nivel predeterminado. En algunas realizaciones, la alerta incluye una o varias de una alerta audible, una alerta visual y una alerta de texto. Tales alertas se pueden disponer en la posición del dispositivo 10 propiamente dicho, o se pueden disponer en una posición remota, tal como directamente en el personal médico o en una estación de enfermería. Cuando la alerta se proporciona en una posición remota, la señal puede ser transferida desde el dispositivo 10 a la posición remota por cualquier comunicación por cable o inalámbrica. Los ejemplos de alertas incluyen mensajes de texto, sirenas, sonidos, alarmas, imágenes parpadeantes, cambios de color de la pantalla o cualesquiera otros medios de atraer la atención de un usuario.

15 En algunas realizaciones, la alerta incluye una o varias de una alerta audible, una alerta visual y una alerta de texto. Tales alertas se pueden disponer en la posición del dispositivo 10 propiamente dicho, o se pueden disponer en una posición remota, tal como directamente en el personal médico o en una estación de enfermería.

20 El dispositivo 10 también puede incluir una pantalla 80 que proporciona una indicación visual y/o numérica del flujo volumétrico de gas respiratorio. Esta indicación visual y/o numérica puede incluir cualquier medio de presentar el flujo de gas respiratorio, incluyendo números, gráficos, imágenes o análogos. La pantalla 80 también puede ser cualquier tipo de dispositivo de visualización apropiado, incluyendo un dial, indicador u otro dispositivo analógico, o cualquier dispositivo electrónico de visualización, incluyendo un LED, LCD, CRT, etc. Tal dispositivo no tiene que estar conectado necesariamente al dispositivo 10 y puede ser utilizado en una capacidad remota. En algunas realizaciones, la indicación visual y/o numérica incluye uno o varios de caudal volumétrico, volumen tidal, y ventilación por minuto.

30 El dispositivo 10 puede incluir un dispositivo de entrada que puede recibir entrada de un usuario. Tal entrada del usuario puede incluir parámetros de operación, tal como la concentración de óxido nítrico y los límites de flujo. En una realización, un dispositivo de entrada y un dispositivo de visualización pueden estar incorporados a una unidad, tal como un dispositivo de pantalla táctil.

35 El sistema de administración de gas respiratorio puede incluir cualquier sistema capaz de proporcionar un suministro de gas respiratorio al paciente. El gas respiratorio puede ser suministrado por soporte ventilatorio, ventilación asistida mecánicamente o por ventilación espontánea. Los ejemplos de dispositivos de ventilación adecuados incluyen, aunque sin limitación, respiradores convencionales, respiradores de chorro, respiradores de oscilador de alta frecuencia y un dispositivo CPAP 10. También se puede usar métodos no invasivos para suministrar el gas respiratorio, incluyendo CPAP de burbuja, SiPAP, cánula nasal y cánula nasal de flujo alto calentado.

40 El módulo inyector terapéutico 50 combina el flujo del gas respiratorio y el flujo del gas terapéutico. El módulo inyector 50 asegura la administración apropiada de óxido nítrico inhalado a una dosis establecida en base a cambios en el flujo del gas respiratorio mediante comunicación con la CPU 20. En algunas realizaciones, el módulo inyector terapéutico es un módulo inyector convencional o un módulo neoinyector.

45 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de supervisar la administración de gas terapéutico a un paciente incluyendo: proporcionar un flujo de gas respiratorio; proporcionar un flujo de gas terapéutico incluyendo óxido nítrico; administrar el gas respiratorio y gas terapéutico a un paciente; medir el flujo de gas respiratorio para obtener un flujo medido de gas respiratorio; y presentar el flujo medido de gas respiratorio en un módulo de visualización.

50 El dispositivo regula automáticamente el flujo de gas respiratorio o NO distribuido al paciente en respuesta a la alerta. La CPU 20 en comunicación con el medio de administración de gas respiratorio 30 usa software de decisiones clínicas para determinar cuándo el índice de oxigenación está por debajo o por encima del límite predeterminado, y envía una señal al medio de administración de gas respiratorio 30 para regular el caudal de gas respiratorio de modo que esté dentro del límite de flujo predeterminado.

60 En una o varias realizaciones, presentar el flujo medido de gas respiratorio NO incluye presentar uno o varios del caudal volumétrico, volumen tidal, y ventilación por minuto. La presentación puede ser cualquier indicación visual y/o numérica, incluyendo números, gráficos, imágenes o análogos. El módulo de visualización puede ser realizado por cualquier dispositivo de visualización apropiado, incluyendo un dial, indicador u otro dispositivo analógico, o cualquier dispositivo electrónico de visualización, incluyendo un LED, LCD, CRT, etc.

65 Una vez que la cantidad deseada de medicamento gaseoso ha sido puesta en el dispositivo, el sistema determina la cantidad de gas farmacéutico que ha de ser distribuida en cada respiración y la cantidad de tiempo y/o el número de respiraciones que tardará en distribuir la cantidad total deseada de medicamento. La pantalla 80 del monitor también puede presentar un total móvil de la dosis distribuida de NO cuando es administrada al paciente, FiO<sub>2</sub>, presión media

de las vías respiratorias, nivel de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ) y el índice de oxigenación calculado, de modo que el usuario puede supervisar la evolución del tratamiento. Esto puede ser actualizado cada respiración a medida que se distribuye más gas farmacéutico.

5 El dispositivo 10 incluye un módulo inyector de gas terapéutico que está en comunicación con un circuito de control que informa al usuario cuando el nivel de  $\text{OI}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$  o flujo de un gas respiratorio se eleva por encima de un cierto nivel o rango o cae por debajo de otro nivel o rango. Otras realizaciones se refieren a un método de supervisar el índice de oxigenación durante la administración de gas óxido nítrico terapéutico a un paciente.

10 En una o varias realizaciones de la presente invención, se proporciona un dispositivo para calcular el índice de oxigenación incluyendo: un transductor de presión proximal; un medio de medición de  $\text{FiO}_2$ ; un medio de medición de oxígeno; y un procesador de señal capaz de calcular el índice de oxigenación en base a mediciones de estos varios medios de medición. En otra realización de la presente invención, el dispositivo también puede realizar una medición de metahemoglobina.

15 La figura 1 representa un diagrama esquemático de una realización del dispositivo según la presente invención. Como se representa en la figura 1, se proporciona un suministro de óxido nítrico en forma de un cilindro de gas 70. El gas es preferiblemente óxido nítrico mezclado con nitrógeno y es una mezcla comercialmente disponible. Aunque la realización preferida utiliza la presente mezcla comercial de  $\text{NO}$ /nitrógeno,  $\text{NO}$  puede ser introducido al paciente mediante algún otro gas, preferiblemente un gas inerte. Además, un agente de liberación de óxido nítrico tal como dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) o una sal nitrato ( $\text{NO}_2^-$ ) puede ser usado con agentes reductores apropiados o correctivos para proporcionar un flujo de  $\text{NO}$ . La línea de muestra de presión puede estar conectada en una posición de muestra en T en el miembro inspiratorio cerca del punto de inyección de  $\text{iNO}$  o el punto de supervisión de concentración de gas, de modo que se puede utilizar tubos multilumen para reducir el desorden alrededor del paciente. En una realización preferida, la línea de muestra de presión está conectada lo más cerca posible de la vía respiratoria para asegurar la estimación exacta de la presión media de las vías respiratorias. En otra realización, el transductor de presión puede estar situado dentro de un conector del circuito de respiración cerca del paciente, por lo que la presión medida es transmitida a la CPU por un cable o interfaz inalámbrica de modo que no se necesita una línea de muestra.

20 En una o varias realizaciones, el flujo de gas  $\text{iNO}$  que va hacia el paciente puede ser detenido momentáneamente para medir la presión media de las vías respiratorias mediante un sensor de presión colocado dentro del dispositivo de administración de  $\text{NO}$ , evitando por ello la necesidad de una línea neumática separada o transductor colocado en la vía respiratoria. La caracterización de la caída de presión del tubo de administración de  $\text{NO}$  frente al flujo de  $\text{NO}$  administrado permitiría restar la desviación para determinar la presión media de las vías respiratorias. Este método de medición de las vías respiratorias mediante desviación debido a gas  $\text{NO}$  en la línea de detección de presión se considerará una forma de flujo de purga manteniendo la línea de detección limpia de residuos de circuito.

25 Se proporciona un transductor de presión proximal 100 y se monta preferiblemente en un tubo respiratorio cerca del paciente para medir la presión en el tubo. En una o varias realizaciones, el transductor de presión proximal 100 mide la presión de una línea de muestra 110 conectada a un tubo respiratorio, tal como el circuito de respiración. Los datos del transductor de presión proximal son convertidos de una señal analógica a forma digital y procesados por una CPU 20 para calcular parámetros de presión del paciente, como la presión media de las vías respiratorias, la presión de inhalación máxima y la presión de inhalación final (PEEP). La presión media de las vías respiratorias es la presión media en todo el ciclo respiratorio incluida la presión de fondo, tal como PEEP. El transductor de presión proximal 100 proporciona una medición de la presión del circuito del paciente como un medio de estimar la presión media dentro del sistema respiratorio. También se utiliza para detectar las oclusiones del circuito del paciente que puedan producirse. Como alternativa o además de un transductor de presión proximal, los parámetros de presión pueden ser medidos por el respirador o por un sistema de supervisión de gas respiratorio. Además, la medición de presión MAP puede determinarse a través del tubo de administración de  $\text{NO}$  y/o dentro del sensor de flujo del módulo inyector.

30 En una o varias realizaciones, el dispositivo incluye un medio de medición de oxigenación de la sangre, tal como un oxímetro de pulso 90, para medir un parámetro de oxígeno del paciente tal como la saturación de oxígeno arterial ( $\text{SaO}_2$ ), la saturación de oxígeno periférico ( $\text{SpO}_2$ ) y/o la presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ ) (utilizando un monitor continuo de gases en sangre o transcutáneo) de un paciente que utiliza un respirador. Un oxímetro de pulso se basa en las características de absorción de luz de la hemoglobina saturada para dar una indicación de la saturación de oxígeno. El dispositivo de varias realizaciones de la presente invención puede usar una variedad de diferentes sistemas de respirador que son conocidos en la técnica.  $\text{SaO}_2$  indica el porcentaje de lugares de unión de hemoglobina en el flujo sanguíneo ocupados por oxígeno y se expresa como un porcentaje de hemoglobina total. Un detector de saturación de oxígeno en sangre, tal como un oxímetro de pulso, detecta información relativa a la saturación de oxígeno en sangre de un sujeto que tiene estrecha relación con la presentación de fallo respiratorio del sujeto. Un oxímetro de pulso es capaz de medir fácilmente la saturación de oxígeno en sangre de un paciente colocando una sonda en la punta de un dedo del sujeto. Aunque un oxímetro de pulso mide directamente la saturación de oxígeno funcional periférico ( $\text{SpO}_2$ ) y no la saturación de oxígeno arterial ( $\text{SaO}_2$ ),  $\text{SpO}_2$  es a menudo una buena aproximación para  $\text{SaO}_2$  y es menos intrusivo que una medición directa de

SaO<sub>2</sub>. Sin embargo, en algunas realizaciones, SaO<sub>2</sub> puede ser medido directamente tomando una muestra de sangre e introduciéndola en un analizador de gases en sangre.

5 A presiones parciales bajas de oxígeno, la mayor parte de la hemoglobina está desoxigenada. A presiones parciales de oxígeno de >10 kPa, tiene lugar alrededor de 90% de saturación de oxígeno de hemoglobina según una curva S y se aproxima a 100%. Sin embargo, varios factores pueden impactar en la saturación de oxígeno. La curva de saturación de oxígeno, también conocida como la curva de disociación de oxígeno/hemoglobina, es conocida por los expertos en la técnica y puede ser usada para convertir valores de SaO<sub>2</sub> a valores de PaO<sub>2</sub>. Alternativamente, PaO<sub>2</sub> puede ser medido directamente tomando una muestra de sangre e introduciéndola en un analizador de gases en  
10 sangre.

OSI puede perder sensibilidad cuando la curva oxyHb se aplana. Consiguientemente, en una o varias realizaciones, puede haber un límite superior para uso.

15 La medición de oxígeno para el paciente se mide como una media de la señal de salida relevante en un intervalo predeterminado de tiempo. SaO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub> del paciente pueden variar con cada latido del corazón y, por lo tanto, un valor medio es más indicativo del estado del paciente en cualquier momento. Consiguientemente, un valor medio de SaO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub> se calcula en un intervalo de tiempo.

20 En algunas realizaciones, la señal de salida de SaO<sub>2</sub> o SpO<sub>2</sub> de un oxímetro de pulso es promediada en un intervalo de tiempo predeterminado antes de la expiración del intervalo de "tiempo de actualización". La CPU 20 promedia la oximetría de pulso medida del paciente en un periodo de tiempo predeterminado.

25 El dispositivo de la figura 1 también incluye un medio de medición de FiO<sub>2</sub> para obtener FiO<sub>2</sub> del gas respiratorio suministrado al paciente. Como se representa en la figura 1, el FiO<sub>2</sub> puede ser medido por el respirador que suministra el gas respiratorio al paciente. Sin embargo, en otras realizaciones, FiO<sub>2</sub> se mide supervisando la concentración de gas dentro del sistema de administración de iNO o se puede medir utilizando un sistema de supervisión de gas respiratorio.

30 Como se puede ver en la figura 1, también puede incluirse un transductor de flujo que detecte el flujo de gas del sistema de administración de gas. Cuando el gas es distribuido desde el sistema de administración de gas, su flujo es detectado por el transductor de flujo y se transmite a la CPU 20 una señal indicativa de dicho flujo. El transductor de flujo puede ser de varias tecnologías, incluyendo, aunque sin limitación, neumotacografía, anemometría de alambre caliente, anemometría de película, sensor de flujo térmico, orificio variable, tiempo de vuelo térmico, aleta rotativa y análogos. También son adecuados los transductores de flujo que miden la presión, tal como una caída de  
35 presión a través de un orificio, con el fin de determinar el flujo.

40 En varias realizaciones, el dispositivo también incluye un adaptador de administración o módulo inyector terapéutico que combina los flujos de gas respiratorio y gas terapéutico antes de la administración al paciente. Según una o varias realizaciones, el sensor de flujo es parte del módulo inyector terapéutico. En una realización, el sensor de flujo incluye un sensor de película caliente y un termistor. El termistor mide la temperatura del gas respiratorio que fluye a través del módulo inyector. El sensor de película caliente de temperatura constante mide el flujo de gas respiratorio, en proporción a la energía requerida para mantener constante la temperatura de la película de platino. En una o  
45 varias realizaciones, el sensor de flujo está hacia arriba del módulo inyector terapéutico.

50 El transductor de flujo puede estar en comunicación con un sistema de control que supervise el flujo de cada uno de los gases que llegan al paciente, como se describe en este documento. Si se ha de administrar una dosis específica de óxido nítrico, una CPU 20 del sistema de control puede calcular el flujo necesario de gas terapéutico en base al flujo medido de gas respiratorio y la concentración de óxido nítrico o agente de liberación de óxido nítrico en el gas terapéutico. Tal cálculo puede ser realizado usando la ecuación siguiente:

$$Q_{\text{therapeutic}} = \left[ \gamma_{\text{set}} / (\gamma_{\text{therapeutic}} - \gamma_{\text{set}}) \right] * Q_{\text{breathing}}$$

55 donde Q<sub>breathing</sub> es el caudal de gas respiratorio,  $\gamma_{\text{set}}$  es la concentración deseada de óxido nítrico,  $\gamma_{\text{therapeutic}}$  es la concentración de óxido nítrico en el suministro de gas terapéutico, y Q<sub>therapeutic</sub> es el flujo necesario de gas terapéutico para obtener la concentración deseada de óxido nítrico en la mezcla de gases. El Q<sub>therapeutic</sub> necesario puede ser suministrado entonces por una o varias válvulas de control en comunicación con el sistema de control.

60 Se proporciona un medio de procesamiento de señal, tal como una CPU 20, para resolver ciertas ecuaciones y algoritmos para la operación del sistema de administración de óxido nítrico. En una o varias realizaciones, la CPU 20 recibe una señal del respirador, el transductor de presión proximal 100 y el oxímetro de pulso 90. La CPU 20 tiene suficiente información para efectuar un cálculo del índice de oxigenación usando la presión media de las vías respiratorias del transductor de presión proximal 100, la saturación de oxígeno del oxímetro de pulso 90 y la fracción de oxígeno inspirada desde el respirador. La CPU 20 puede contener un microprocesador y memoria asociada para

almacenar y ejecutar los programas para calcular el índice de oxigenación, la coordinación de los sistemas de ventilación, algoritmos de respiración, alarmas, visualizaciones y las funciones de interfaz de usuario.

5 En una realización, el ordenador del dispositivo también está adaptado para realizar un procedimiento al menos una vez, incluyendo el procedimiento calcular el índice de oxigenación en base a una medición de la presión media de las vías respiratorias obtenida de un transductor de presión proximal, la medición de oxígeno obtenida del medio de medición de oxígeno, y la medición de  $FiO_2$  obtenida del medio de medición de  $FiO_2$ , y recuperar y almacenar las mediciones calculadas en la estructura de datos. Los datos recogidos y calculados producidos por ello pueden ser enviados a un operador humano por medio de un dispositivo de salida, por ejemplo, una pantalla o monitor, de modo que el operador puede evaluar el índice de oxigenación de un paciente. Alternativamente, el elemento de datos de control puede ser usado por otra parte de un programa de ordenador dentro del ordenador o por un dispositivo externo de control para controlar automáticamente el medio para controlar el flujo a la unidad de mezcla de gases de al menos un gas.

15 En una o varias realizaciones de la presente invención, el ordenador está adaptado para determinar un parámetro relativo a un estado de equilibrio de la absorción o consumo general de oxígeno del individuo en base a la salida de al menos uno del transductor de presión proximal, el respirador o el oxímetro de pulso; y para comparar dicho parámetro con un valor umbral predefinido y para producir consiguientemente un elemento de datos de control si dicho parámetro excede de dicho valor umbral.

20 También es ventajoso que el ordenador esté adaptado para evaluar el cambio apropiado en el nivel de oxígeno en el gas inspirado ( $FiO_2$ ) a partir del nivel de oxígeno actual con el fin de lograr un nivel de oxígeno diana deseado dado en la sangre ( $SaO_2$ ) y producir consiguientemente un elemento de datos de control de modo que el nivel de oxígeno pueda ser ajustado según los datos medidos o calculados. El ajuste real puede ser realizado por un operador del dispositivo, en cuyo caso los datos calculados o medidos son enviados a un dispositivo de salida.

25 La evaluación de cambio en el nivel de oxígeno en el gas inspirado puede basarse, en una realización de la invención, en un conjunto predefinido de datos que representa distribuciones estadísticas de variables almacenadas dentro del medio de almacenamiento de datos asociado con el ordenador y en dichas mediciones. La evaluación de cambio en el nivel de oxígeno en el gas inspirado se puede basar en la tasa de cambio de la salida de al menos uno de los medios de detección en respuesta a un cambio en el nivel de oxígeno ( $FiO_2$ ) en el flujo de gas inspirado.

30 La unidad de administración de gas incluida en el sistema puede ser un dispositivo autónomo o cualquier otro dispositivo, que incluya dicha funcionalidad, tal como dispositivos de ventilación de paciente. Los gases ventilatorios son administrados y extraídos del paciente/sujeto a través de una mascarilla facial, boquilla combinada con un clip de nariz, tubo endotraqueal laríngeo, etc.

35 Cada uno de los componentes descritos anteriormente, tales como el medio de medición de  $FiO_2$ , el transductor de presión proximal o el medio de medición de oxígeno, puede estar incorporado al mismo dispositivo, o puede ser añadido por separado. En algunas realizaciones, un dispositivo de administración de óxido nítrico incluye componentes tradicionales de administración de óxido nítrico y uno o varios de los medios de medición de  $FiO_2$ , el transductor de presión proximal o el medio de medición de oxígeno. Una configuración ejemplar incluye un dispositivo tradicional de administración de óxido nítrico (tal como el sistema de administración INOmax® DSIR que se puede obtener de INO Therapeutics LLC) que incorpora un transductor de presión proximal y está configurado para recibir información de un medio de medición de  $FiO_2$  y un medio de medición de oxígeno. Otra configuración ejemplar incluye un dispositivo tradicional de administración de óxido nítrico que incorpora un transductor de presión proximal y un medio de medición de  $FiO_2$  (tal como un sensor de oxígeno usado para supervisar la concentración de oxígeno administrado al paciente) y está configurado para recibir información de un medio de medición de oxígeno. Otra configuración ejemplar incluye un dispositivo tradicional de administración de óxido nítrico que incorpora un transductor de presión proximal y está integrado con un medio de medición de oxígeno (tal como un oxímetro de pulso) y está configurado para recibir información de un medio de medición de  $FiO_2$  tal como un respirador. Otra configuración sería crear dicha funcionalidad en un respirador o un sistema de monitorización de paciente.

40 Cálculo del índice de oxigenación

55 El índice de oxigenación es una medida de lo bien que un paciente recibe  $O_2$  y puede ser usado para evaluar el progreso del paciente con respecto al tratamiento. El índice de oxigenación (OI) es un cálculo usado en medicina de cuidados intensivos para medir la fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) y su uso dentro del cuerpo. A medida que la oxigenación de una persona mejore, será capaz de lograr una presión parcial más alta de oxígeno en sangre arterial ( $PaO_2$ ) a un menor  $FiO_2$  y/o presión media de las vías respiratorias (MP AW). El OI resultante será inferior. El OI puede ser calculado de la siguiente manera:

60 El índice de oxigenación es a menudo un parámetro importante al determinar si un paciente deberá comenzar terapia iNO o terapia de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO). Por ejemplo, un protocolo hospitalario puede indicar que un paciente deberá pasar a terapia iNO cuando el OI sea  $> 35$ .

Al calcular el índice de oxigenación de un paciente, es necesario determinar la presión media de las vías respiratorias. Actualmente la presión media de las vías respiratorias y  $FiO_2$  se mide muy comúnmente con el respirador, que puede tener o no sensores de presión proximales. La presión media de las vías respiratorias es calculada entonces por el respirador en uno o varios ciclos de respiración de forma continua. El valor es visualizado posteriormente en la interfaz de usuario del respirador. Para calcular OI, se leerán en el respirador el  $FiO_2$  y la presión media de las vías respiratorias, y el  $PaO_2$  se leerá en un oxímetro de pulso.

Los terapeutas respiratorios o neumólogos pueden desear una presión media de las vías respiratorias al retirar el paciente del respirador. A menudo, la oxigenación adecuada es un equilibrio entre la disminución de presión media de las vías respiratorias frente a  $FiO_2$  mientras se intenta hallar la mejor combinación para evitar una lesión pulmonar manteniendo al mismo tiempo la oxigenación adecuada de la sangre.

El  $FiO_2$  de oxígeno inspirado controlado por el respirador es necesario para mejorar el  $PaO_2$  o la saturación de oxígeno en sangre, pero puede ser tóxico cuando se suministra a presiones parciales más altas. La toxicidad del oxígeno es una condición resultante de los efectos nocivos de respirar oxígeno molecular ( $O_2$ ) a presiones parciales elevadas. Es necesario gestionar la ventilación de cuidados intensivos a niveles inferiores de  $FiO_2$  y puede ser cuantificada mediante el reporte del índice de oxigenación.

El dispositivo y el método de la presente invención calculan el índice de oxigenación del paciente usando medición de presión media de las vías respiratorias obtenida de un transductor de presión proximal, medición de oxígeno obtenida de un oxímetro de pulso u otro medio de medición de oxígeno, y la medición de  $FiO_2$  obtenida de un respirador u otro medio de medición de  $FiO_2$ .

La CPU puede calcular el índice de oxigenación (OI) mediante la ecuación siguiente:

$$OI = \frac{FiO_2 * MAP}{PaO_2}$$

$FiO_2$  = Fracción de oxígeno inspirado

MAP = Presión media de las vías respiratorias

$PaO_2$  = Presión parcial de oxígeno en sangre arterial

El transductor de presión proximal está configurado para detectar la presión dentro del circuito de respiración del respirador. Esta señal de presión proximal puede ser procesada después mediante procesamiento de señal por la CPU para obtener la presión media de las vías respiratorias. La presión media de las vías respiratorias se usa para calcular el índice de oxigenación junto con mediciones de fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) y  $PaO_2$ , que se pueden obtener utilizando un respirador y oxímetro de pulso, respectivamente.  $FiO_2$  es una medida del nivel de oxígeno que entra del respirador. Un sensor de oxígeno mide el  $FiO_2$  distribuido por el respirador. La presión media de las vías respiratorias obtenida del transductor de presión proximal puede ser visualizada en un monitor.

En una o varias realizaciones, el dispositivo también incluye un transmisor para transmitir valores calculados de metahemoglobina, índice de oxigenación,  $SpO_2$ ,  $SaO_2$ , y presión de las vías respiratorias a un sistema remoto de gestión de información.

El dispositivo permite una supervisión continua del índice de oxigenación actual del paciente y por lo tanto puede ser usado como un supervisor de seguridad. Dado que un índice de oxigenación más bajo indica un uso más eficiente del oxígeno suministrado por los gases de respiración, un índice de oxigenación más bajo indica tratamiento más exitoso del paciente. En caso de que el índice de oxigenación se eleve por encima de un valor predeterminado establecido por el usuario, se puede disparar una alarma de modo que el usuario pueda resolver el problema.

Consiguientemente, mediante la utilización del dispositivo de la presente invención, el índice de oxigenación puede ser supervisado de forma continua y comparado con un valor deseado predeterminado por el dispositivo propiamente dicho. El sistema es así independiente y puede ser usado fácilmente con cualquier respirador mecánico, dispositivo de suministro de gas u otro sistema de administración de gas para administrar una concentración conocida deseada de NO a un paciente.

El dispositivo también puede proporcionar supervisión continua de OSI y MetHb, que pueden ser usados como un supervisor de "dosificación" de iNO. Si la dosis es demasiado alta, entonces habrá niveles elevados de MetHb. Si la dosis es demasiado baja, el OSI indicará que la eficacia es poca o nula (a no ser que no responda en absoluto). Alternativamente, si el paciente responde y el OSI está bajando, esto sería una indicación de que la dosis de iNO puede bajarse y eventualmente retirar el paciente de la terapia.

El dispositivo y el método de la presente invención pueden ser usados para tratar o evitar varias enfermedades y afecciones, incluyendo cualquier enfermedad o afección que haya sido tratada usando alguna de una forma gaseosa de óxido nítrico, una composición de óxido nítrico líquido o cualquier forma útil de óxido nítrico médicamente aplicable. Las enfermedades, las afecciones y las patologías que pueden beneficiarse del tratamiento, o están asociadas, con óxido nítrico, precursores de óxido nítrico, análogos, o sus derivados, incluyen presiones pulmonares elevadas y afecciones pulmonares asociadas con hipoxemia (por ejemplo, bajo contenido de oxígeno en sangre en comparación con una saturación normal de hemoglobina, es decir, menos de 88% y un PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mmHg en sangre arterial y/o constricción de músculo liso, incluyendo hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfermedades de los pasos bronquiales tal como asma y fibrosis cística, otras patologías pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, edema pulmonar de gran altitud, bronquitis crónica, sarcoidosis, cor pulmonale, embolismo pulmonar, bronquiectasia, enfisema, síndrome de Pickwick y apnea del sueño.

Los ejemplos adicionales de condiciones asociadas con óxido nítrico o tratamientos relacionados con óxido nítrico incluyen afecciones cardiovasculares y cardiopulmonares, tal como angina, infarto de miocardio, fallo cardíaco, hipertensión, enfermedad cardíaca congénita, fallo cardíaco congestivo, enfermedad cardíaca valvular, y afecciones cardíacas caracterizadas, por ejemplo, por isquemia, fallo de bomba y/o aumento poscarga en un paciente que tiene tal anomalía, y arteriosclerosis. Los tratamientos relacionados con óxido nítrico también pueden usarse en angioplastia.

Los ejemplos adicionales incluyen afecciones sanguíneas, incluyendo las afecciones de la sangre que mejoran con tratamiento con NO o moléculas relacionadas, es decir, donde NO cambiaría la forma de los glóbulos rojos a normal o restablecería su función a normal o produciría disolución de coágulos sanguíneos. Los ejemplos de afecciones sanguíneas incluyen, por ejemplo, anemia falciforme y afecciones de coagulación incluyendo coagulación intravascular diseminada (CID), ataque al corazón, apoplejía, y coagulación inducida por cumadina producida por el bloqueo de la proteína C y la proteína S por cumadina, y agregación plaquetaria. Los ejemplos adicionales incluyen afecciones como hipotensión, restenosis, inflamación, endotoxemia, conmoción, septicemia, accidente cerebrovascular, rinitis y vasoconstricción cerebral y vasodilatación, tales como migraña y cefalea no relacionada con migraña, isquemia, trombosis, y agregación plaquetaria, incluyendo conservación y procesamiento de plaquetas para transfusiones y tecnologías de perfusión, enfermedades de la musculatura óptica, enfermedades del sistema gastrointestinal, tales como esofagitis por reflujo (GERD), espasmo, diarrea, síndrome del intestino irritable, y otras disfunciones motiles gastrointestinales, depresión, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, estrés y ansiedad. Los tratamientos con óxido nítrico y relacionados con óxido nítrico también pueden ser útiles para suprimir, destruir e inhibir células patógenas, tales como células tumorales, células cancerosas o microorganismos, incluyendo, aunque sin limitación, bacterias patógenas, micobacterias patógenas, parásitos patógenos y hongos patógenos.

El dispositivo puede ser utilizado en el tratamiento de cualquier paciente que tenga o pueda desarrollar metahemoglobinemia o hipoxemia. Estas afecciones pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que incluye insuficiencia cardíaca de lado izquierdo, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, neumonía, hipoxemia posoperatoria, fibrosis pulmonar, linfoedema pulmonar tóxico, embolismos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y derivación cardíaca.

La referencia en toda esta memoria descriptiva a "una realización", "algunas realizaciones", "una o más realizaciones" o "una realización" significan que una característica particular, estructura, material o característica descrita en conexión con la realización está incluido en al menos una realización de la invención. Así, las apariciones de las expresiones tales como "en una o varias realizaciones", "en algunas realizaciones", "en una realización" o "en una realización" en varios lugares en toda esta memoria descriptiva no hacen referencia necesariamente a la misma realización de la invención. Además, las características particulares, estructuras, materiales o características pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o varias realizaciones.

Aunque la invención se ha descrito en este documento con referencia a realizaciones particulares, se ha de entender que estas realizaciones son simplemente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Será evidente a los expertos en la técnica que se puede hacer varias modificaciones y variaciones en el dispositivo 10 de la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Así, se ha previsto que la presente invención incluya modificaciones y variaciones que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) para calcular y supervisar un índice de oxigenación durante el tratamiento con administración de óxido nítrico incluyendo:
- 5 un módulo de control (60) configurado para controlar el suministro de gas terapéutico procedente de un suministro de gas terapéutico (70);
- 10 un medio de administración de gas respiratorio (30) configurado para suministrar un gas respiratorio a un paciente;
- 15 una primera entrada (32) a poner en comunicación de fluido con el suministro de gas terapéutico (70) incluyendo óxido nítrico o un agente de liberación de óxido nítrico;
- una segunda entrada (34) a poner en comunicación de fluido con el flujo de gas respiratorio;
- 20 una salida (36) a poner en comunicación de fluido con la primera entrada (32), la segunda entrada (34) y el paciente para suministrar una mezcla del gas respiratorio y el gas terapéutico;
- un transductor de presión proximal (100) para determinar una presión media de las vías respiratorias del flujo combinado del gas terapéutico y el gas respiratorio; y una línea de muestra (110) conectada a un tubo respiratorio (11, 12) que administra la mezcla de gases al paciente;
- un medio de medición de  $\text{FiO}_2$  (120) para medir la fracción de oxígeno inspirado ( $\text{FiO}_2$ );
- 25 un medio de medición de oxígeno (90) para medir una o varias mediciones de oxígeno seleccionadas del grupo que consta de saturación de oxígeno arterial ( $\text{SaO}_2$ ), saturación de oxígeno periférico ( $\text{SpO}_2$ ) y presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ );
- 30 un procesador de señal (20) capaz de calcular el índice de oxigenación en base a la medición de presión media de las vías respiratorias obtenida del transductor de presión proximal (100), la medición de oxígeno obtenida del medio de medición de oxígeno (90), y la medición de  $\text{FiO}_2$  obtenida del medio de medición de  $\text{FiO}_2$  (30), donde el índice de oxigenación es una indicación de disminución o aumento de la administración de óxido nítrico;
- 35 una pantalla (80);
- caracterizado porque** el dispositivo (10) incluye además:
- un transductor de flujo (40) para medir el flujo del gas respiratorio;
- 40 y donde el procesador de señal (20) está en comunicación con el transductor de flujo (40) y el medio de administración de gas respiratorio (30), donde el procesador de señal (20) es capaz de determinar cuándo el índice de oxigenación está por debajo o por encima de un límite predeterminado y enviar una señal al medio de administración de gas respiratorio para regular el caudal de gas respiratorio de modo que el índice de oxigenación esté dentro del límite predeterminado; donde el transductor de presión proximal (100) está situado a lo largo de la
- 45 línea de muestra (110); y
- donde el módulo de control (60) está configurado para presentar una representación del índice de oxigenación en la pantalla.
- 50 2. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el medio de medición de  $\text{FiO}_2$  (120) está incluido en el medio de administración de gas respiratorio (30).
3. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el medio de medición de  $\text{FiO}_2$  (120) incluye un sensor de  $\text{FiO}_2$ .
- 55 4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el medio de medición de oxígeno (90) incluye un oxímetro de pulso y la medición de oxígeno incluye  $\text{SpO}_2$ .
5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el medio de medición de oxígeno (90) incluye un monitor de gas en sangre para medir  $\text{SpO}_2$ .
- 60 6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, incluyendo además un sistema de alarma operable por una señal procedente de dicho procesador de señal (20) indicativa de un valor predeterminado de índice de oxigenación,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ , metahemoglobina o presión de las vías respiratorias.
- 65

## ES 2 774 711 T3

7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo además una o varias válvulas de control para distribuir un flujo del gas terapéutico incluyendo óxido nítrico o un agente de liberación de óxido nítrico en una cantidad para proporcionar una concentración predeterminada de óxido nítrico a un paciente.
- 5 8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el transductor de flujo (40) es integral a un módulo inyector (50) que combina los flujos de gas respiratorio y gas terapéutico incluyendo óxido nítrico o un agente de liberación de óxido nítrico.
- 10 9. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la pantalla (80) presenta valores calculados de metahemoglobina, índice de oxigenación, SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> y presión de las vías respiratorias.
- 15 10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, incluyendo además un transmisor para transmitir valores calculados de metahemoglobina, índice de oxigenación, SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> y presión de las vías respiratorias a un sistema remoto de gestión de información.
11. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, incluyendo además una válvula de purga.

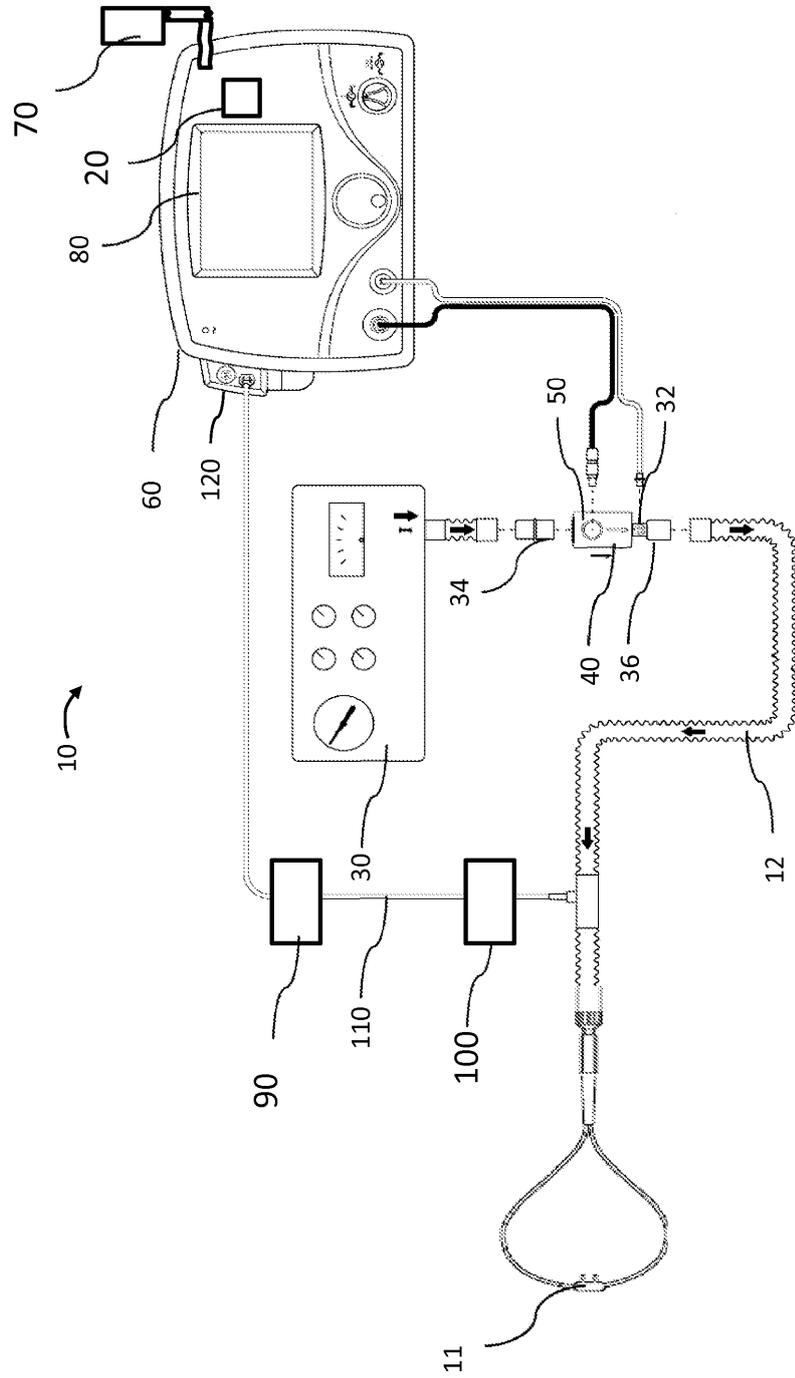


FIGURA 1