



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 416**

51 Int. Cl.:  
**A61B 18/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98918219 .1**

86 Fecha de presentación : **15.04.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **0987989**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2000**

54 Título: **Dispositivo para la ablación por pulverización criogénica de mucosa gastrointestinal.**

30 Prioridad: **23.05.1997 US 47484 P**  
**30.03.1998 US 50150**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **CSA Medical, Inc.**  
**1101 E. 33 rd Street, Third Floor**  
**Baltimore, Mryland 21218, US**  
**Mark H. Johnston**

72 Inventor/es: **Johnston, Mark, H. y**  
**Cartledge, Jennifer, B.**

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte-Enrique**

ES 2 273 416 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

Dispositivo para la ablación por pulverización criogénica de mucosa gastrointestinal.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un dispositivo para la ablación térmica del revestimiento interno de un órgano y, más concretamente, para la eliminación del tejido de Barrett y otras lesiones del tracto gastrointestinal mediante la crioablación de la mucosa gastrointestinal (revestimiento del tracto gastrointestinal).

10 **Revisión de la tecnología relacionada**

15 El esófago de Barrett es un precursor reconocido del 50% de la totalidad de los cánceres esofágicos. La incidencia del cáncer esofágico está aumentando y esta enfermedad se sitúa ahora entre los 15 cánceres principales (Blot *et al*, *JAMA*, 270:1320 [1993]). El tejido de Barrett ha sido hallado en el 10% de una población asintomática sometida a una endoscopia gastrointestinal superior.

20 La terapia estándar para el cáncer esofágico consiste en la extirpación del esófago, con índices de mortalidad de hasta el 37%. Los costes del tratamiento de este cáncer cuesta de 25.000 a 50.000 dólares por paciente.

25 El esófago de Barrett se caracteriza por el crecimiento celular anormal a lo largo del revestimiento interno del esófago sobre el esfínter esofágico inferior. Estudios recientes han demostrado que, cuando el epitelio columnar metaplásico característico del esófago de Barrett es extirpado, la curación reemplaza el tejido de Barrett con un epitelio escamoso estratificado normal (Sampliner *et al*, *Gastrointestinal Endoscopy*, 44:532-535 [1966]). Se supone que esto reduce el riesgo de cáncer.

30 Se podrían salvar vidas si se pudiera extirpar con rapidez el tejido de Barrett, en un modo económico y con un riesgo bajo. No obstante, los únicos procedimientos disponibles han sido lentos, costosos, incómodos, y/o peligrosos. El resultado es que el esófago de Barrett no recibe tratamiento en muchos pacientes, cuya salud se resiente.

35 Los tratamientos de ablación conocidos para el esófago de Barrett incluyen el tratamiento por láser (Ertan *et al*, *Am. J. Gastro.*, 90: 2201-2203 [1995]), la ablación ultrasónica (Bremner *et al*, *Gastro. Endo.*, 43:6 [1996]), la terapia fotodinámica (PDT) mediante el empleo de fármacos fotosintetizadores (Overholt *et al*, *Semin. Surg. Oncol.*, 1:372-376 (1995)), y la electrocoagulación multipolar, como la realizada a través del empleo de una sonda BICAP (Sampliner *et al*, *supra*). Los tratamientos suelen realizarse con la ayuda de un endoscopio.

40 Tanto los tratamientos con luz como los sónicos requieren un dispositivo caro y tratan sólo una zona pequeña a la vez, de modo que una operación para extirpar el tejido de Barrett resulta tediosa además de ser más costosa. Un tratamiento realizado con láser Nd:YAG empleó un haz de 2.2 mm. para el tratamiento de zonas grandes del esófago (Ertan *et al*, *Am. J. Gastro.* 90:2201-2203 [1995]). Además, tales terapias suelen estar asociadas a constricciones esofágicas y molestias importantes en el paciente, ya que se exige la evitación total de la exposición solar y de la luz brillante durante el mes siguiente a una terapia fotodinámica.

45 Otro problema es que no existe ninguna indicación visual acerca de los tejidos que han sido tratados, o hasta qué punto éstos han sido tratados. El médico no puede ver los efectos del sonido o de la luz mirando directamente por un endoscopio.

50 La crioterapia del esófago a través de un contacto directo con una criosonda de nitrógeno líquido (sonda metálica enfriada a una temperatura baja) ha sido estudiada tanto en animales como en humanos (Rodgers *et al*, *Cryobiology*, 22:86-92 (1985); Rodgers *et al*, *Ann. Thorac. Surg.*, 55:52-7 [1983]), y ha sido usada para tratar el cáncer esofágico precoz (Grana *et al*, *Int. Surg.*, 66:295 [1981]). Entre las desventajas de esta modalidad se incluyen la necesidad de un contacto mucoso directo, que fija temporalmente la sonda al esófago, potenciando el riesgo de perforación esofágica, así como la imposibilidad de controlar la zona exacta de la ablación mucosa. Rodgers *et al* afirma que una criosonda debe incluir un elemento calentador para que ésta pueda ser retirada. Esto hace que no sea posible retirar la sonda hasta que la descongelación haya tenido lugar. La profundidad de la herida con una criosonda sólida no puede ser controlada de manera fiable. Si el calentador de punta no funciona correctamente, o si la programación no es precisa, la profundidad de congelación puede volverse peligrosa. A pesar del elemento calentador, en algunos casos murieron gatos como consecuencia de lesiones esofágicas, las cuales fueron provocadas aparentemente por una congelación demasiado profunda que destruyó la pared esofágica entera. Estos estudios subrayan el hecho de que uno de los problemas principales de la criocirugía es el control de la cantidad de tejido que se daña irreversiblemente debido al enfriamiento.

60 Se ha sugerido el empleo de una sonda de electrocoagulación BICAP como medio para la ablación del esófago de Barrett (Heier *et al*, *Gastro. Endo.*, 43:185 [1996]). El uso de una sonda de electrocoagulación BICAP presenta también muchas desventajas. Como la punta es pequeña y debe recibir suministro de energía repetidamente, la operación será lenta y requerirá mucho tiempo. Además, es difícil controlar la profundidad de la herida. Se puede producir una perforación esofágica en caso de duración excesiva de la corriente del electrocauterio.

## ES 2 273 416 T3

Todos los tratamientos de ablación conocidos que emplean sonido, luz, o calor también presentan otro defecto, común a todos ellos: la penetración del daño. Los tratamientos no pueden ser adaptados para destruir sólo el revestimiento muy fino con el tejido de Barrett, también el tejido subyacente es destruido.

5 Como la carne corporal es una materia bastante transparente tanto para el sonido como para la luz, estas energías penetrarán a cierta distancia debajo de la superficie. La proporción de energía absorbida por el tejido es generalmente constante, de esta manera, al menos para una primera aproximación, la intensidad de la luz o del sonido disminuirá exponencialmente con la profundidad. Por lo que la cantidad de tejido dañado tenderá también a disminuir exponencialmente con la distancia. En consecuencia, no existe ninguna línea definida de demarcación entre el tejido destruido  
10 y el tejido que no afectado: el grado de daños disminuye de manera continua. El tejido sano es dañado junto con el tejido enfermo.

La sonda de calor o los tratamientos con criosonda provocan el mismo tipo de daño. Cuando la temperatura superficial de la carne corporal aumenta, el calor penetra por conducción en el tejido. La penetración de calor- temperatura/función de profundidad depende de la temperatura superficial, el tiempo de exposición, y la capacidad térmica  
15 de la sonda caliente en contacto con la superficie. El grado de daño a cualquier profundidad depende de la temperatura alcanzada. Existen problemas similares con la congelación asociada al contacto por medio de una criosonda sólida.

20 Es evidente que, con el fin de elevar la temperatura del tejido hasta un nivel perjudicial en sólo una capa epitelial fina, se debe aplicar el calor rápidamente desde una sonda de temperatura muy elevada. No obstante, esto crea problemas de posible adhesión y requiere una programación precisa de la duración del contacto de la sonda caliente, para que el calor no penetre con demasiada profundidad.

25 También existe un factor temporal que complica el uso del calor. No sólo la temperatura máxima alcanzada por el tejido, sino también el tiempo que tarda el tejido en "cocerse" a temperatura elevada, determinan la cantidad de daños. (Ésta es la razón por la que se debe aplicar agua fría sobre una quemadura, incluso después de alejar la quemadura del calor).

30 Ninguna de las terapias existentes permite controlar de manera precisa la profundidad del daño en el tejido al mismo tiempo que mantener una delimitación marcada entre el tejido dañado y el tejido no dañado, y permitir al médico observar la ubicación exacta y el grado del daño que se está produciendo. En una forma ideal, el tejido de Barrett debería ser destruido mediante la visualización directa y el control por un médico, de manera a poder evitar cualquier daño importante en el tejido sano adyacente.

35 El documento US-A-3 794 039 expone un dispositivo de criocirugía, en el que la sonda incluye un elemento de sujeción con un conducto hueco de alimentación de refrigerante criogénico sostenido por dicho elemento de sujeción abierto por una punta del mismo, y conectado en una extremidad con el suministro de refrigerante criogénico para transmitir el refrigerante que se aplica directamente sobre el tejido que debe ser congelado. Un conducto de retorno  
40 abierto en la punta del mismo y dispuesto concéntricamente alrededor del conducto de alimentación forma un espacio entre estos, con unos medios de comunicación de dicho espacio con unos medios de succión para el retorno del refrigerante vaporizado desde el conducto de suministro de alimentación. La extremidad abierta del conducto de suministro de alimentación es embutida con respecto a la extremidad abierta correspondiente del conducto de retorno, para permitir a un refrigerante criogénico llegar directamente sobre el tejido que debe ser congelado, mientras que  
45 el refrigerante vaporizado vuelve a través del conducto de retorno. La sonda puede estar provista de un endoscopio convencional, cuando se necesita usar la punta de la sonda en lugares a los que no se puede acceder ópticamente con facilidad.

### Resumen de la invención

50 La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. El dispositivo crioquirúrgico inventivo supera los inconvenientes del estado anterior de la técnica mediante la pulverización directa de un líquido criogénico para la ablación del tejido de Barrett en el esófago. El nitrógeno líquido, un gas licuado de costes bajos y de fácil obtención, es dirigido sobre el tejido de Barrett a través de un tubo, mientras que el médico observa el esófago por medio de un endoscopio. El dispositivo de la presente invención puede utilizarse para producir un daño controlado en la  
55 capa mucosa en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, en una forma en la que puede tener lugar la reepitelización. Estos dispositivos pueden utilizarse no sólo para el tratamiento del esófago de Barrett, que es la aplicación preferida de la presente invención, sino también para el tratamiento de cualquier lesión de la mucosa gastrointestinal, tales como tumores, pólipos y lesiones vasculares. El dispositivo también puede utilizarse para el tratamiento de la capa mucosa de cualquier zona luminal del cuerpo a la que se puede llegar por medio de un endoscopio. La pulverización de nitrógeno líquido presenta varias ventajas diferentes con respecto al estado anterior de la técnica:

1) En comparación con algunas terapias del estado anterior de la técnica, existe una delimitación marcada  
65 entre el tejido dañado y el tejido no dañado. Se matan todas las células presentes sobre la superficie de congelación; las que se encuentran debajo no sufren ningún daño. Por lo que se puede efectuar la ablación del tejido de Barrett o de otras lesiones del tracto gastrointestinal sin dañar los tejidos subyacentes. Esto minimiza a la vez el traumatismo y el riesgo de infección.

## ES 2 273 416 T3

- 2) A diferencia de una sonda fría sólida, el nitrógeno líquido no puede pegarse al tejido y provocar una congelación severa.
- 3) La capa de tejido destruido es más fina que con las terapias anteriores, incluyendo la crioterapia con sonda sólida, y esto minimiza de nuevo el daño, comparado con el estado anterior de la técnica. La razón por la que la pulverización de nitrógeno líquido puede congelar una capa más fina que las terapias del estado anterior de la técnica es que ésta hierve instantáneamente cuando entra en contacto con la carne corporal, puesto que la diferencia de temperatura suele ser de más de 200°C. Los líquidos tienen conductividades térmicas altas, y para hervir un líquido se necesitan cantidades importantes de calor (el calor latente de evaporación). Esos dos factores juntos significan que el calor es eliminado de la superficie del tejido en un índice extremadamente alto y, debido a este enfriamiento rápido de la superficie, la profundidad de congelación puede ser muy reducida. La diferencia de temperatura de la carne corporal es mucho mayor a la de una sonda metálica caliente, ya que el calor no necesita desplazarse a través de un metal; la temperatura es generada en la misma superficie. El resultado es que la superficie del tejido puede ser congelada hasta una temperatura apropiada por debajo de cero antes de que la temperatura del tejido situada justo debajo del tejido congelado pueda disminuir de manera considerable.
- 4) La congelación mata células, pero el tejido conjuntivo y otras sustancias corporales no son dañadas. De esta manera, el traumatismo es inferior en comparación con las quemaduras producidas por calor. Sheperd *et al*, *Cryobiology*, 21:157-169 [1984]).
- 5) El procedimiento de crioablación requiere sólo entre 15 y 20 minutos. Se han realizado estudios con animales tanto con anestesia general como con sedación consciente. De esta manera, se puede aplicar el procedimiento en humanos adultos con un anestesia local o, probablemente sin ninguna anestesia. La congelación es menos dolorosa que otros métodos de destrucción de tejido, ya que el frío anestesia intrínsecamente los nervios. Como la operación con el dispositivo de la presente invención puede realizarse sin anestesia general, el coste y riesgo se reducen todavía más con respecto a tratamientos empleados en el estado anterior de la técnica.
- 6) El coste del procedimiento es mínimo en comparación con el del estado de la técnica, no sólo debido a la corta duración de la operación y a la seguridad relativa (lo que reduce los costes del seguro), sino también por el coste de capital relativamente bajo. No se necesita ningún grado médico especial del nitrógeno líquido. En la actualidad un servicio de gas comercial puede rellenar un recipiente de almacenamiento con nitrógeno líquido por un precio de entrega de aproximadamente 20 dólares, más unos 3 dólares por litro para el mismo nitrógeno licuado. En un tratamiento se usará aproximadamente un litro o menos. Los costes asociados al nitrógeno pueden ser tan bajos como 30 dólares al mes, incluso si se realiza sólo un tratamiento durante ese periodo.
- (7) El procedimiento puede ser dirigido de tal forma que el médico pueda visualizar constantemente cómo se está produciendo el daño del tejido. Se proveen medios para la eliminación del aire húmedo en la extremidad distal del endoscopio mientras que el nitrógeno seco es pulverizado. De esta manera, se puede evitar esencialmente el empañamiento de la lente del endoscopio, permitiendo una observación clara del procedimiento que está teniendo lugar.

Con el fin de aprovechar los beneficios de la pulverización de nitrógeno líquido en el esófago, el dispositivo de la presente invención proporciona estas características:

- (1) Se puede utilizar un endoscopio de “diagnóstico” estándar, el cual está disponible casi universalmente para el personal médico, aunque también se puede utilizar un endoscopio “terapéutico” estándar. Para realizar el procedimiento, no es necesario comprar estas partes de equipo relativamente caras.
- (2) El endoscopio permite que el médico vea el interior del esófago y dirija la pulverización de nitrógeno. A diferencia de algunas terapias del estado anterior de la técnica, la presente invención permite que el médico vea qué zonas han sido congeladas a baja temperatura, ya que la pared esofágica se hiela y se emblanquece. El helamiento dura varios segundos, debido a que todo el interior del esófago se encuentra a baja temperatura, acercándose a la congelación durante la operación. Esto se debe a las grandes cantidades de gas de nitrógeno frío generadas por la ebullición del nitrógeno líquido. De esta manera, el médico puede saber no sólo qué zonas están congeladas, sino también qué zonas han sido congeladas recientemente. Esto permite un progreso sistemático de la crioterapia sobre la zona del tejido de Barrett sin sobrecongelación o no congelación de ninguna zona.
- (3) El endoscopio puede estar dispuesto con fibras ópticas, una cámara de televisión y una pantalla de visualización para que el cirujano pueda observar el tratamiento y la zona del esófago tratada.
- (4) El equipo de descarga del nitrógeno líquido puede tener un coste muy bajo según los estándares médicos. El nitrógeno puede ser descargado a través de un catéter de tubo flexible estándar, como el tubo de Teflón. Un tubo plástico es disponible universalmente, económico y seguro debido a su conductividad térmica baja

que impide que el tubo se pegue a la pared esofágica. Se pueden usar otros materiales de mejor calidad que el Teflón.

- 5 (5) El flujo de nitrógeno puede ser controlado mediante un sistema de descarga sencillo, fiable y de bajo coste. El contenedor de nitrógeno es presurizado para empujar el líquido a través del catéter. En una forma de realización de esta invención, el flujo es controlado manualmente mediante la presión por medio de una válvula situada junto al contenedor de almacenamiento del nitrógeno. Si se necesita un control más preciso, el nitrógeno líquido puede ser bombeado directamente, o el flujo puede ser controlado mediante una válvula cercana a la extremidad proximal del catéter. A modo de ejemplo, se puede utilizar una válvula de solenoide.
- 10 (6) Si se requiere una descarga más rápida del gas licuado, se puede proveer un tubo o una bobina de formación de presión sobre el contenedor o tanque de nitrógeno para el suministro de calor. La activación de esta bobina de formación de presión hace que el nitrógeno líquido aumente la presión en el contenedor, haciendo posible que el nitrógeno se descargue en el catéter con más rapidez.
- 15 (7) Durante la criocirugía, la invención proporciona la extracción del gas generado por la rápida ebullición del nitrógeno líquido. La extracción es necesaria por distintas razones: en primer lugar, el gas generará una presión peligrosa si no existe ninguna vía de salida; en segundo lugar, el gas tenderá a entrar en el estómago e hincharlo, puesto que el esófago está bloqueado al menos parcialmente por el endoscopio, y el tracto gastrointestinal inferior presenta una vía de resistencia disminuida; en tercer lugar, el gas evaporado por ebullición de la superficie esofágica puede estar a una temperatura inferior a cero grados, y debería ser extraído para evitar un exceso de congelación; y, en cuarto lugar, el aire inicialmente húmedo puede ser extraído para evitar una condensación sustancial sobre la lente del endoscopio.
- 20 (8) Los inventores han descubierto que al usar la criopulverización en la cavidad esofágica relativamente cerrada, se tiene que reducir la presión de la pulverización. Si la presión no es reducida, el gran volumen de gas podría expandirse en exceso en la cavidad esofágica y causar molestias al paciente y/o una rotura del tejido vital. Con el objetivo de producir una pulverización criogénica de presión reducida, esta invención propone un respiradero entre el tanque de suministro del gas y el catéter.
- 25 (9) En gran medida, el catéter es suministrado fijado al respiradero. Un catéter suministrado sin dicho respiradero realizará una pulverización de alta presión que podría dañar el tejido interno.
- 30 (10) El catéter empleado por esta invención está hecho de un material que no es frágil, tales como el PTFE y la poliamida. Además, el catéter debe ser aislado. El catéter está diseñado para resistir temperaturas extremadamente frías sin volverse rígido ni frágil, y sin que se vean afectadas la flexibilidad y la manejabilidad inherentes del endoscopio. Por ejemplo, el catéter aislado debería poder resistir temperaturas de hasta -100°C. La temperatura del gas pulverizado en la punta se encuentra aproximadamente entre -20°C y -50°C. No obstante, los inventores consideran el uso de temperaturas superiores e inferiores.
- 35 (11) El dispositivo de la invención expuesto aquí es útil para el tratamiento de lesiones precancerígenas.

45 La invención expuesta aquí puede ser usada para el tratamiento de diversas lesiones internas con una pulverización criogénica de baja presión. Los expertos en la materia pueden determinar la presión baja por medio de experimentos rutinarios. Los inventores han descubierto que una presión de aproximadamente de 3-5 psi es operativa.

#### Breve descripción de las figuras de la ilustración

50 La figura 1 es una vista parcialmente esquemática que muestra el uso del dispositivo de la presente invención.

Las figuras 2, 3 y 4 son vistas aumentadas de la disposición del endoscopio y del catéter en el esófago.

55 La figura 5 es una vista posterior en perspectiva de un endoscopio con un catéter sobresaliendo. Se ha separado parte del endoscopio y del catéter para facilitar la ilustración.

Las figuras 6 a la 8 son vistas en perspectiva de formas de realización alternas de la punta del catéter.

60 La figura 9 es una vista esquemática parcial del sistema crioquirúrgico mejorado.

La figura 10 es una vista en perspectiva de una disposición del tanque y de la válvula para la descarga del gas licuado al catéter. Se ha separado parte del tanque para facilitar la ilustración.

65 La figura 11 es una vista en perspectiva del mismo con el tanque girado a 90°.

La figura 12 es una vista superior en planta del mismo.

La figura 13 es una vista en perspectiva de una caja de control y de una impresora electrónicos.

## ES 2 273 416 T3

Las figuras 14 a 19 son vistas que ilustran un catéter combinado, un respiradero de purga y una conexión de cierre luer fijada a una conexión de válvula de solenoide. Se ha el separado catéter para facilitar la ilustración.

5 La figura 20 es un paquete o kit comprendiendo un catéter, un respiradero de fuga y una conexión de cierre luer junto con un tubo nasogástrico.

La figura 21 es un diagrama esquemático de bloques del dispositivo crioquirúrgico de la invención y el proceso presentes.

10 La figura 22 es un diagrama esquemático “cerrado” de bloques del dispositivo crioquirúrgico de la invención y el proceso presentes de uso del dispositivo.

La figura 23 es un diagrama de flujo que describe el procedimiento crioquirúrgico.

15 Las figuras 24 a 30 son diagramas electrónicos del procesador y de la registradora.

Las figuras 31 a la 34 son fotografías de la crioablación llevada a cabo tal y como se ejemplifica en el ejemplo expuesto aquí.

### 20 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Haciendo referencia a la figura 1, un dispositivo y un método de ablación crioquirúrgica del esófago de Barrett presentan un endoscopio 10 introducido en el esófago E, de un paciente P, adyacente al estómago S. El tejido de Barrett B reviste el esófago E sobre el esfínter esofágico inferior.

25 En los dibujos aparece ilustrado un endoscopio terapéutico convencional 10, aunque desde el punto de vista del bienestar del paciente se prefiere el uso de un endoscopio diagnóstico más pequeño, en particular cuando no se está usando un balón como bloqueador. También se puede utilizar un endoscopio diseñado especialmente. La figura 5 muestra la extremidad distal 12 de un endoscopio 10 de tales características, el cual muestra una lente de cámara de formación de imágenes 14, una luz de iluminación 16, un canal de biopsia (foramen o lumen) 18 con el catéter 20 dentro, y un lumen adicional 22. La imagen tomada en la lente 14 es transferida por unas fibras ópticas a una cámara de control 25 (figura 1) que envía señales de televisión por medio de un cable 26 a un monitor convencional 28 donde el procedimiento puede ser visualizado. En virtud de esta visualización, el cirujano puede realizar la criocirugía en el esófago.

35 Un catéter 20 está dispuesto a través del lumen 18, preferiblemente un catéter de Teflón convencional tamaño 7 Fr con un diámetro exterior de 2-3 mm. El catéter 20 sobresale de la extremidad distal 12 (es decir que la extremidad es introducida primero en el esófago) del endoscopio 10 y se extiende hacia la extremidad proximal 30 (la más cercana al operador, fuera del paciente), donde una mano del médico H1 guía el catéter 20. Como se ha visto en la imagen del monitor 28 de la figura 1, la extremidad distal 12 del catéter 20 puede ser doblada en un ángulo.

45 El catéter 20 está unido a un tubo que se extiende cerca del fondo de un termo Dewar 32 llenado con nitrógeno líquido u otro gas licuado LG. En la forma usada en la presente descripción, “gas” en la expresión “gas licuado” significa cualquier fluido que sea aceptable fisiológicamente y que tenga un punto de ebullición lo suficientemente bajo para que se pueda realizar la crioterapia. Por ejemplo, tal punto de ebullición es preferiblemente inferior a aproximadamente -150°C. El gas es preferiblemente nitrógeno, puesto que es de fácil obtención o, de manera alternativa, argón.

50 El termo Dewar 32 puede ser adaptado a partir de un contenedor comercial convencional tal como una botella THERMOS que contiene tan poca cantidad como un cuarto de galón de líquido, que puede ser rellenada fácilmente a partir de un contenedor más grande. El nitrógeno líquido también es manipulado fácilmente y de manera segura en contenedores aislados de la espuma (por ejemplo, tazas STYROFOAM). No obstante, el contenedor 32 es preferiblemente un termo Dewar de acero inoxidable y de capacidad media con una capacidad de varios litros. Puede emplearse un contenedor de mayor tamaño, que pueda proporcionar líquido para numerosas operaciones durante varias semanas. En el caso de que resultara conveniente, el contenedor de mayor tamaño puede ser montado sobre un carro.

55 El termo Dewar 32 está cerrado y el espacio interior está presurizado con una pequeña bomba de aire 34, la cual puede estar montada de forma alternativa en la tapa del contenedor o en otra parte.

60 La figura 1 muestra de manera esquemática que la extremidad proximal del catéter 20 está unida a un tubo 35, preferiblemente mediante un cierre luer estándar 37, y que la extremidad inferior del tubo 35 está sumergida en nitrógeno líquido LG, mientras que el interior está presurizado por una bomba de presión de funcionamiento libre 34 a través de un tubo 38. Se prevé preferiblemente un calibre de presión 40 o de forma alternativa, una válvula de seguridad con una presión de abertura prefijada (no mostrado). La presión es seleccionada de manera que sea posible una pulverización adecuada desde la extremidad distal del catéter 20. El interior del termo Dewar 32 es ventilado a través de un tubo de ventilación 42, el cual es abierto y cerrado preferiblemente por una válvula accionada por la mano del médico H2. La figura 1 muestra el dedo pulgar tapando la extremidad del tubo de ventilación 42. Cuando el respiradero está cerrado, la presión aumenta en el termo Dewar 32 y el nitrógeno es bombeado a través del tubo 35 al catéter 20.

## ES 2 273 416 T3

Mientras la figura 1 muestra la válvula como una simple válvula de pulgar, se entenderá que tal válvula puede ser una válvula mecánica o una válvula electromecánica, preferiblemente controlada por un mecanismo de accionamiento, o algo similar, como podrían prever y construir fácilmente los expertos habituales en este campo. En una forma de realización preferida de esta invención, una válvula de solenoide accionada electrónicamente es empleada para descargar el gas licuado al catéter. Por supuesto, el solenoide está adaptado de manera específica para funcionar adecuadamente a temperaturas criogénicas.

El tubo de ventilación 42 se deja abierto hasta que el médico haya colocado el catéter cerca del tejido de Barrett, guiado por la mano H1 y confirmado mediante la observación del monitor 28. Después, el médico cierra el respiradero 42 y el nitrógeno líquido es empujado hacia la extremidad proximal del catéter 20 junto al cierre luer 37.

Cuando el nitrógeno líquido se desplaza a través del catéter 20, éste comienza a hervir y el gas frío se precipita hacia delante para emerger de la extremidad distal o de la punta del catéter 46. La cantidad en ebullición en el catéter 20 depende de la masa y de la capacidad térmica del catéter. Como el catéter posee un diámetro pequeño y poca masa, la cantidad en ebullición no es importante. (El catéter será preferiblemente un "French Seven"). Después de enfriar el catéter hasta una temperatura baja y haberlo llenado de nitrógeno líquido, el nitrógeno líquido alcanza la extremidad distal del catéter 20 cerca de la extremidad distal del endoscopio 12 y comienza a pulverizarse desde el catéter sobre el tejido de Barrett. Hay que señalar que se puede congelar el tejido de Barrett de manera suficiente sin pulverizar nitrógeno líquido verdadero a partir del catéter, y una pulverización de líquido puede no resultar necesaria si el gas muy frío puede realizar la tarea de congelación del epitelio.

La congelación es evidente para el médico cuando el tejido congelado B adquiere un color blanco (crioquemadura), debido al helamiento de la superficie (visible en el monitor 28 en la figura 1); el color blanco indica una congelación de la mucosa gastrointestinal suficiente para destruir el tejido enfermo. El médico manipula el endoscopio 10, el respiradero 42, y/o el catéter 20 para congelar todo el tejido de Barrett. Una vez finalizada la operación, el endoscopio 10 con el catéter es retirado.

La invención también contempla el valvulaje del nitrógeno en la extremidad distal del catéter, inmediatamente adyacente al tejido de Barrett. La figura 6 muestra un dispositivo para tal valvulaje 53, que se va a explicar más adelante y que permite controlar el flujo del nitrógeno líquido.

Como no se ha producido ningún daño importante al esófago (por ejemplo, no hay laceración), no necesita tratar la zona congelada. Las células columnares del tejido de Barrett mueren pronto, y el revestimiento se desprende para ser sustituido por tejido escamoso sano.

Puesto que se prefiere realizar la pulverización líquida por medio de un catéter 20 del dispositivo inventivo en vez de entrar en contacto con una sonda sólida fría, no existe el riesgo de que un dispositivo frío se pegue al esófago y desgare el tejido. Existe un leve peligro de que el material plástico del catéter, tal como el Teflón, se pegue al tejido debido a su conductividad térmica baja y a su calor específico. Además, no está diseñado para entrar en contacto con el tejido.

Si se usa un catéter, la velocidad de enfriamiento (velocidad de eliminación del calor) es muy superior a la de una sonda sólida, puesto que el líquido pulverizado se evapora directamente sobre el tejido que ha de ser congelado, el cual absorbe todo el calor de la evaporación. La velocidad de recalentamiento también es elevada, puesto que el líquido aplicado se consume al hervir casi instantáneamente. Ningún líquido o sólido frío permanece en contacto con el tejido, y la profundidad de congelación es mínima.

Puesto que la congelación se realiza hirviendo nitrógeno líquido, se generan grandes volúmenes de este gas. El gas debe poder salir. La presión local será mayor que la atmosférica puesto que el gas no puede fluir fácilmente al exterior del tracto gastrointestinal; el gas nitrógeno tenderá a entrar en el estómago S, cuya unión con el esófago (el esfínter esofágico) es inmediatamente adyacente a la zona de congelación del tejido de Barrett. Cuando se usa el dispositivo de la presente invención, el gas puede salir por medio de diferentes métodos alternos.

En primer lugar, el estómago puede ser succionado con un tubo separado 41. Por ejemplo, un tubo nasogástrico 41, como aparece en las figuras 2, 3 y 4, el cual discurre preferiblemente al exterior de y adyacente al endoscopio 10. La succión puede ser realizada por una bomba de succión 45 u otros medios convencionales de succión.

En segundo lugar, un lumen adicional puede proporcionar una vía de salida en el endoscopio. Se prevén lúmenes adicionales en los denominados endoscopios "terapéuticos". Los endoscopios "diagnósticos" suelen presentar un único lumen, el cual estaría ocupado por el catéter 10 de descarga del nitrógeno líquido cuando se utiliza un endoscopio de tales características en la presente invención. El uso de un endoscopio "terapéutico" de dos lúmenes en el dispositivo de la presente invención proporciona un lumen adicional para ser usado como vía de salida del gas. También es preferible que tal lumen de ventilación esté provisto de la aplicación de succión.

El esfínter esofágico inferior puede ser bloqueado con un balón hinchable 43 (figuras 2 y 3), o cualquier otro medio bloqueador, para evitar que el gas nitrógeno hinche el estómago. El balón 43 puede ser del tipo "TTS" (a través del endoscopio), el cual pasaría a través de un lumen adicional del endoscopio como muestra la figura 1. De forma alternativa, un balón puede ser colocado al lado del endoscopio 10, tal como un balón de acalasia. Se puede prever

## ES 2 273 416 T3

una pera de goma 44 u otros medios para hinchar y deshinchar el balón 43, tal como una bomba manual. Esto puede usarse de manera opcional junto con la succión del estómago.

La figura 5 muestra una punta del catéter 46 fijada sobre la extremidad del catéter 20 y adaptada para pulverizar nitrógeno líquido radialmente a través de orificios múltiples 47 entre la superficie y un espacio interior alimentado por el catéter 20. La longitud de la punta 46 se elige preferiblemente de manera que la totalidad de la zona del tejido de Barrett sea congelada en una vez, sin que sea necesario manipular el endoscopio o el catéter para congelar la zona del tejido de Barrett en incrementos secuenciales. La punta 46 puede ser de un material rígido como metal o plástico rígido, preferiblemente éste último. De forma alternativa, se puede subir y/o bajar por el esófago el endoscopio entero y/o el catéter para asegurar que se pulveriza toda la zona de Barrett.

La figura 5 también muestra la extremidad distal 12 del endoscopio 10, que incluye una lente de cámara 14, luz de iluminación 16, un canal de biopsia o un lumen 18 con el catéter 20 dentro del mismo, y un lumen adicional 22. El endoscopio mostrado en la figura 5 es un endoscopio terapéutico convencional. Un endoscopio diagnóstico no presentaría el lumen adicional 22.

De forma alternativa a la figura 5, el catéter 20 mismo puede incluir una pluralidad de agujeros radiales 49 y un tapón de extremidad 50 (figura 8) para forzar el nitrógeno a fluir hacia el exterior por los agujeros radiales. El tapón de la extremidad 50 es controlado por un cable (no mostrado). La tubería del catéter, a pesar de ser de plástico, se vuelve mucho más rígida a temperaturas muy bajas y se aproxima a la rigidez de la punta separada 46.

La figura 6 representa una forma de realización de una válvula de la extremidad controlada por cable, en la que una punta 52 interactúa con un disco 53 controlado proximalmente por el médico por medio de un cable 54 que discurre por el interior del catéter 10. El nitrógeno líquido choca contra el disco 53 y se atomiza en una pulverización radial.

La figura 7 muestra una extremidad 56 del catéter 20 cortada en un ángulo para desviar la pulverización a un lado.

Con referencia a las figuras 6 a 13, se describe un sistema de suministro de gas 70 preferido y particularmente elegante. En este sistema se usa un tanque de gas presurizado 72. Se ha descubierto que un tamaño de tanque conveniente es un tanque de 5'5 litros y por supuesto, un tanque de tamaño mayor (por ejemplo, 35 litros) o menor, o incluso un recipiente pueden ser operativos. Los inventores han descubierto que un tanque aislado de pared doble (no mostrado) es conveniente, puesto que con el aislamiento adecuado se puede mantener la temperatura del gas de nitrógeno líquido muy baja durante un largo periodo de tiempo. Los inventores han descubierto que la presión óptima para el gas licuado en el tanque es de 22 psi. Los inventores han descubierto que no sólo una presión de 22 psi es operativa, sino que presiones superiores o inferiores también lo son.

El tanque 72 está equipado con un tubo o bobina de formación de presión 74 para mantener la presión. Esta bobina 74 consiste en una tubería metálica que se extiende desde el interior del tanque hasta el exterior del mismo y que regresa al interior del tanque. El tubo 74 en funcionamiento contiene nitrógeno líquido circulante. Si la presión en el tanque 72 desciende por debajo de niveles aceptables, se puede abrir la válvula 75 para el tubo 74 para que circule el gas al exterior del tanque 72 a través del tubo 74. El líquido de nitrógeno en el tubo a exterior del tanque será calentado y devuelto al tanque. Este líquido de nitrógeno calentado elevará la presión de la cabeza en el tanque 72 y hará posible una descarga más rápida del líquido de nitrógeno al catéter. En la disposición del tubo mostrada, la válvula 75 es accionada manualmente, no obstante, la válvula puede ser automática y el líquido empezar a circular a través del tubo o de una bobina cuando la presión disminuye hasta niveles inaceptables en el tanque, y dicha circulación cesará al volver a normalizarse la presión. Si se mantiene una presión normal en el tanque, el gas licuado será expelido del tanque al catéter con más rapidez. La fuerza del gas expulsado del tanque es una función de la temperatura y de la presión del nitrógeno líquido en el tanque. Debido a la gran diferencia de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura del nitrógeno líquido, sólo se necesita una longitud corta del tubo 74.

El sistema de suministro de gas 70 ilustrado en las figuras 9 a la 12 posee un tanque 72 equipado con válvulas y calibres. El tanque 72 está equipado con una válvula de gas de cabeza 77 para liberar la presión de la cabeza, y con una válvula de nitrógeno líquido 78, la cual se abre para dejar que el nitrógeno líquido fluya hacia la válvula de solenoide 80 y, después, hacia el catéter 20. Sobre el tanque 72 hay válvulas de escape de seguridad 81, 82, que liberan en presiones superiores de 22-35 psi, respectivamente. Además, el tanque está equipado con un calibre de presión de cabeza 83 y con un calibre de nivel del líquido 84.

El sistema mejorado de descarga del gas criquirúrgico 70 presenta mejoras que permiten al médico descargar el gas criogénico en el paciente con mayor precisión y comodidad. El sistema mejorado 70 tiene un interruptor de la válvula de solenoide accionado mediante un pedal de pie 86 (figuras 9 y 13). Este interruptor de la válvula de solenoide accionado por un pedal de pie 86 acciona el solenoide 80 entre el tanque 72 y el catéter 20. El pedal de pie 86 tiene la ventaja de dejar la mano del médico libre durante la criocirugía. Se puede observar, por ejemplo, que con el sistema con el termo Dewar (figura 1) es necesario usar el dedo pulgar del médico para cerrar el respiradero 42 para producir presión en el termo Dewar y dejar fluir el gas nitrógeno. El tubo o bobina de calentamiento 74 mejorado del tanque 72 y el interruptor del solenoide accionado mediante un pedal de pie 86 hace posible una descarga rápida de cantidades adecuadas para la pulverización criogénica para el tratamiento del esófago de Barrett u otro tejido que requiera una crioablación.

## ES 2 273 416 T3

En referencia a las figuras 9 a 12 y 14, una característica relativa al diseño elegante del sistema mejorado 70 permite al sistema dejar fluir el gas de nitrógeno superenfriado a través del catéter 20 con una presión baja. Esta proeza es posible puesto que el sistema mejorado tiene un respiradero de purga o purgador auxiliar 88 posicionado entre el tanque de suministro del gas de nitrógeno líquido 72 y el catéter 20. El purgador está posicionado en un punto alineado en el que el diámetro interior del sistema (es decir, el catéter) se reduce de forma considerable. Este respiradero de purga está diseñado para eliminar la presión elevada producida en el catéter, lo cual es provocado por el diámetro interior reducido del catéter con respecto al diámetro interior superior del tubo que suministra el gas al catéter, así como por la volatilización del nitrógeno líquido que pasa a ser nitrógeno en fase gaseosa. Este purgador 88 reduce la presión en el catéter 20 y en la punta del catéter 46 expulsando el nitrógeno en fase gaseosa del respiradero de purga 88. Con esta expulsión del nitrógeno en fase gaseosa, el nitrógeno en fase líquida sale de la punta del catéter 46 en forma de vapor o líquido pulverizado a una presión de aproximadamente 3-5 psi comparada con la presión del tanque de aproximadamente 22 psi.

Como una forma de realización ejemplar, el respiradero puede ser simplemente una pieza de tubería fijada al suministrador del nitrógeno líquido mediante una unión en "T". Puesto que el nitrógeno líquido fluye del tanque 72 a la extremidad proximal del catéter 20, el líquido se calienta y pasa a la fase gaseosa. Este cambio de fase crea una presión adicional en toda la longitud del catéter, pero es especialmente importante para la unión del catéter y el solenoide, donde el diámetro del tubo de suministro relativo al lumen del catéter disminuye de aproximadamente 0,5 pulgadas a aproximadamente 0,062 pulgadas, respectivamente. Se debe tener en cuenta que, para hacer que el nitrógeno gaseoso/líquido de presión baja fluya a través de esta abertura estrecha, es necesario que disminuya la presión del nitrógeno suministrado o que aumente el diámetro del catéter. Los inventores no tenían intención de utilizar un sistema altamente presurizado ni de aumentar el diámetro del catéter. En consecuencia, el purgador auxiliar 88 permite que el nitrógeno en fase líquida pase a través de este catéter de diámetro reducido sin que la modificación de la presión del tanque o del diámetro del catéter sean necesarios. Sin un respiradero para purgar la presión, la presión del gas que sale del catéter sería demasiado alta y podría dañar el tejido del tracto gastrointestinal.

El tanque presurizado puede estar provisto de un purgador o extractor para asegurar que la presión de la pulverización criogénica descargada desde la punta del catéter no lesione al paciente de forma inadvertida.

Mientras que un termo Dewar (figura 1) aparece ilustrado y fue utilizado en los experimentos explicados más adelante, debería entenderse que la fuente del gas licuado puede ser de cualquier tipo. Por ejemplo, un tanque presurizado o un recipiente tales para que el gas licuado sea conducido por un conducto hacia un lugar de conexión situado en la pared de la sala del procedimiento. El principal requisito consiste en que el médico pueda controlar el suministrador de gas licuado.

Una característica preferida importante del dispositivo de la presente invención es que la pulverización sea conducida de tal manera que sea posible para el médico visualizar constantemente el tratamiento del tejido a medida que se está realizando. Si la temperatura de la lente en la extremidad proximal del endoscopio disminuye precipitadamente al comenzar la pulverización del nitrógeno líquido, el aire húmedo del medio esofágico o del aire del catéter que ha sido expulsado hacia delante del flujo de nitrógeno se condensará sobre la lente, nublando así la vista del lugar operativo al médico. Esto se puede evitar sustancialmente mediante la bomba de succión 45 que succionará inmediatamente el aire húmedo presente antes de la llegada de la pulverización del nitrógeno líquido o del gas de nitrógeno frío. Debido a esta extracción de aire húmedo cuando comienza la pulverización, y a la sustitución por gas nitrógeno extremadamente seco, no se formarán grandes cantidades de humedad sobre la lente 14 durante el procedimiento, haciendo posible que el médico tenga una vista excelente del lugar operativo durante el procedimiento.

Este efecto de condensación se ve aumentado por el hecho de que preferiblemente el mismo catéter no está envuelto en un aislamiento adicional. Esto hace que la temperatura del gas de nitrógeno que sale del catéter en la extremidad distal sea relativamente alta al comenzar la operación de pulverización, y que se enfríe gradualmente a medida que se enfría el catéter. De hecho, en las pruebas realizadas en el esófago de cerdos expuestas más adelante en los ejemplos, fueron necesarios a menudo entre 10 y 20 segundos antes de que se observara a través del endoscopio una congelación importante. Si el catéter es aislado sustancialmente, el interior del catéter se enfriará con mucha más rapidez, puesto que no estará tomando calor del exterior. Con este catéter aislado, es de esperar que el nitrógeno líquido sea pulverizado sobre el tejido casi inmediatamente, provocando una congelación mucho más rápida y permitiendo así menos control por parte del médico.

Otra razón por la que la lente no se empaña ni se hiela en el dispositivo de la presente invención es que se descarga gas nitrógeno en el esófago, el cual es extremadamente seco. El gas nitrógeno no es húmedo, puesto que el nitrógeno líquido se condensa a partir de gases atmosféricos a una temperatura de  $-197^{\circ}\text{C}$ , más fría que la temperatura a la que se condensa la humedad.

La combinación de gas nitrógeno totalmente seco y relativamente caliente junto con la succión descarga todo el aire húmedo desde el esófago. Cuando la temperatura del gas que se introduce en el esófago desciende, sucede lo mismo con la temperatura de la superficie de la lente de la cámara 14. Normalmente en ese momento, la lente 14 debe estar lo suficientemente fría como para que la humedad y el vapor se condensen, sin embargo no se condensa ninguna humedad ya que el esófago se seca (a diferencia de su estado habitual de mucha humedad). De esta manera, la lente 14 no se empaña ni se hiela, y continúa proporcionando una vista nítida de la operación. Por otra parte, si el esófago no es ventilado mediante succión y/o el esófago no es pulverizado de forma preliminar con el gas nitrógeno seco

## ES 2 273 416 T3

(quizás porque el catéter está aislado, lo que reduce su capacidad térmica, y/o la presión de descarga del nitrógeno es demasiado alta), entonces es probable que la lente se empañe o se hiele, y que el médico no pueda operar de manera eficaz.

5 Para hacer frente al problema del aire húmedo, puede preverse un tubo nasogástrico 41 (figuras 1 a la 4). Durante el procedimiento criquirúrgico se introduce el tubo nasogástrico antes de la introducción del endoscopio 10 y del catéter 20. El tubo nasogástrico 41, cuando está conectado a una bomba 45, puede servir para evacuar el aire húmedo del esófago antes de la criocirugía. Una vez evacuado el aire húmedo, la lente de la cámara de televisión 14 no se empaña por el vaho, y el médico puede llevar a cabo la criocirugía con una vista no nublada. De forma alternativa, si se produce empañamiento durante la criocirugía, pueden usarse el tubo nasogástrico y la bomba para evacuar el esófago.

15 En el dispositivo de la presente invención, se seleccionará la composición del catéter o el grado de capacidad aislante del mismo para permitir una congelación del tejido mucoso lo suficientemente lenta como para que el médico pueda observar el grado de congelación y detener la pulverización tan pronto como la superficie adquiera el color blanco deseado (crioquemadura). La observación nítida se obtiene por la eliminación del aire húmedo y del nitrógeno pulverizado mediante la bomba de vacío, en combinación con el periodo de descarga del nitrógeno relativamente caliente antes de la aplicación de la pulverización de nitrógeno líquido que es provocada por la falta relativa de aislamiento del catéter. El catéter tiene preferiblemente un grado de aislamiento que permite que pasen al menos cinco segundos desde el momento en que dicho medio de control es abierto hasta el momento durante el cual el gas licuado es pulverizado sobre la mucosa.

20 En referencia a las figuras 9, 13, 21 y 22, aparece ilustrado un sistema electrónico de registro y de vigilancia 90. Los componentes electrónicos del sistema 90 comprenden un sensor o sonda de temperatura 92 y un temporizador 96. El pedal de pie 86 para el accionamiento del solenoide 80 y la consola de registro 95 también están conectados al sistema de registro y de vigilancia 90. En la figura 9 un cable de energía eléctrica 93 se extiende desde el solenoide 80 hasta la caja de control 90.

30 El sensor de temperatura 92 es fino y puede ser introducido en el esófago al lado del catéter 20. En una forma de realización preferida, el sensor de temperatura 92 y el catéter 20 pueden ser introducidos por separado o como una unidad íntegra de sensor y catéter combinados o, de forma alternativa, el sensor puede ser introducido a través de un lumen adicional del endoscopio para entrar en contacto con el tejido del esófago. El sensor de temperatura 92 envía lecturas de la temperatura al sistema electrónico de registro y de vigilancia 90 para su procesamiento y su registro.

35 El flujo del gas líquido comienza mediante el accionamiento del pedal de pie del solenoide 86 y se detiene soltando el pedal de pie del solenoide 86. El sistema electrónico de registro y de vigilancia 90 registra los tiempos en los que comienza y acaba la crioquemadura. Se registrará para la criocirugía la temperatura en el contexto del tiempo. Este registro permite una mejor adquisición y documentación de datos.

40 Si se supera el límite de temperatura o de tiempo, se produce un corte automático. Si se produce un corte, el sistema electrónico de registro y de vigilancia puede ser reactivado pulsando el botón de reestablecimiento 98 (figura 13). Las lecturas de la temperatura y del tiempo actuales aparecen en las ventanas 99 como números LED. Las ventanas de la figura 13 indicarán el tiempo total 100; el tiempo de apagado 101; el tiempo de criocirugía 102; el conjunto de tiempos de criocirugía 103; y la temperatura 104. Dentro de la consola principal del sistema electrónico de registro y de vigilancia 90 de la figura 13 hay una unidad de impresión 95 que imprime y registra 95 el tiempo y la temperatura durante la crioquemadura. Se registra todo lo que sucede, por ejemplo, el tiempo, el encendido y apagado, la temperatura, etc. Las figuras 9 y 13 muestran modelos alternativos del sistema electrónico de registro y de vigilancia. El registro impreso 97 es mostrado en la figura 13.

50 La consola electrónica puede ser preprogramada de forma específica para cada paciente.

55 La secuencia operativa de componentes usados para llevar a cabo el proceso del solicitante son descritos en las figuras 21 y 22. La figura 21 ilustra la fuente de nitrógeno 72, la válvula de solenoide 80 accionada con el pie 86, la impresora y la caja de control electrónicos 90, el endoscopio 10 con el catéter 20 y el monitor de televisión 28 para el tratamiento de un paciente con el síndrome de Barrett. La figura 22 muestra un sistema totalmente automatizado con sensores y un microprocesador para realizar la criocirugía. El sistema totalmente automatizado de la figura 22 es similar al sistema de la figura 21 salvo que diversos sensores para la temperatura, el tiempo, etc. 92 envían una señal (es) de salida a un dispositivo de control del microprocesador 90 para controlar el apagado del sistema si se sobrepasan los límites preestablecidos o si no se cumplen las condiciones preestablecidas.

60 Los pasos para llevar a cabo el procedimiento de criocirugía esofágica son descritos en el diagrama de flujo de la figura 23.

65 Los circuitos electrónicos para el sistema electrónico de registro y de vigilancia 90 son descritos en las figuras 24 a 30.

Los componentes u objetos necesarios para el dispositivo de la presente invención pueden ser empaquetados y vendidos o, de otra forma, suministrados a proveedores sanitarios en forma de kit. El kit es sellado preferiblemente de

## ES 2 273 416 T3

forma estéril para ser abierto en el lugar donde tendrá lugar el procedimiento. El kit incluirá el catéter, con los medios de pulverización en una extremidad, así como medios de conexión entre el catéter y la fuente de gas licuado. Estos medios de conexión pueden ser una simple conexión luer en la extremidad opuesta del catéter desde los medios de pulverización. No obstante, se entenderá que el término “medios de conexión entre dicho catéter y una fuente del gas licuado” incluye cualquier otro aparato o dispositivo que permita que el catéter esté conectado a la fuente del gas.

Muchos de los componentes del sistema crioquirúrgico son dispositivos médicos convencionales. Por ejemplo, el endoscopio es un dispositivo médico convencional y no tendría que ser suministrado necesariamente como parte de un kit. Uno de los componentes que debe ser suministrado en un kit o paquete esterilizado es un respiradero de purga del catéter combinado.

En referencia a las figuras 14 a 19 y la 20, esta invención prevé el catéter 106 en su extremidad proximal provisto íntegramente de un respiradero de purga de reducción de la presión 107 como una única unidad. La unidad puede ser fijada al tubo de suministro del gas a través de una conexión de cierre luer 37 y puede ser suministrada al usuario en un paquete o kit estéril 108 (figura 20).

En referencia a las figuras 14-19, está representado esquemáticamente el conector de tubo 109 para conectar un tubo que se extiende desde el tanque de suministro del nitrógeno líquido hasta el solenoide 80. El solenoide tiene un empalme de unión en el que se puede fijar un catéter ventilado. El catéter ventilado comprende como unidad íntegra un empalme de unión 37 fijado en el solenoide 80 junto con un respiradero 107 entre la pieza de unión 37 y el catéter 106.

La unidad del catéter y el purgador puede estar provista con varias modificaciones en cuanto a la colocación del respiradero de purga relativo al catéter. Asimismo, se prevé una variedad de reducciones entre la válvula de solenoide y el catéter. Por ejemplo, las figuras 14-16 muestran que la presente posición del purgador con respecto al catéter está abierta a opciones de diseño. Las figuras 14-19 muestran una disminución despuntada (es decir que la disminución se produce justo antes del catéter). Las figuras 17 a 19 ilustran una disminución cónica (es decir que el diámetro se reduce gradualmente a lo largo de toda la longitud). Otra opción incluiría disminuciones escalonadas. Además, los inventores consideran que el respiradero puede tener una pieza de tubería fijada para llevar a otra parte el gas y la colocación de un depurador (parecido a un colador) en el interior de la tubería desde el solenoide al catéter. Este depurador serviría como medio mecánico para separar la fase líquida de la fase gaseosa.

Se observa en particular que la válvula de solenoide está especialmente diseñada para aceptar gases criogénicos y que está disponible comercialmente.

En referencia a la figura 20, los inventores prevén el suministro de la unidad del respiradero y el catéter 105 en forma de artículo separado. De esta manera, la unidad puede ser suministrada en un paquete o kit estéril 108 para ser usada con el equipamiento existente que se encuentre en las salas operativas de un hospital. El kit puede contener un tubo nasogástrico 41.

Los medios de control del flujo de gas licuado al catéter preferiblemente también forman parte del kit, y pueden ser conectados a o pueden ser parte de los medios de conexión del catéter a la fuente del gas licuado. Por ejemplo, la pieza de unión puede contener una válvula en su interior o la válvula puede ser un elemento separado conectado entre la pieza de unión y el catéter o entre la pieza de unión y la fuente del nitrógeno.

El endoscopio puede ser parte del kit o un endoscopio convencional disponible y puede ser usado junto con los componentes restantes del kit.

El kit también contendrá opcionalmente los medios para retirar el gas, tales como un tubo y un medio conectable al tubo para retirar el gas del tubo. Tal medio conectable al tubo para retirar el gas puede ser una bomba de vacío o cualquier otro aparato o dispositivo que realice la función de extracción del gas del tubo. De manera opcional, la bomba de vacío no forma parte del kit, puesto que una fuente de vacío suele encontrarse en las salas de un hospital donde debe tener lugar un procedimiento de estas características.

De manera opcional, los medios de bloqueo del lumen también están presentes en el kit. Así, por ejemplo, el kit puede contener un catéter de balón o cualquier otro aparato o dispositivo que pueda realizar la función de bloqueo del lumen cuando se esté usando.

Se entenderá que los términos “contenedor” o “paquete”, cuando se emplean en referencia al kit, incluyen un contenedor en el que los componentes del kit deben ser transportados juntos en el comercio. No se entenderá que comprendan una sala entera donde tiene lugar el procedimiento, en la que pueden estar presentes los componentes individuales, un vehículo entero, un botiquín de laboratorio, etc. Se entenderá que los “medios usados para que el fluido fluya a través para ser pulverizado en una dirección radial” reivindicados comprenden las formas de realización ilustradas de las puntas de catéter mostradas en las figuras 5-8, así como cualquier medios equivalentes funcionales de las mismas. Se puede emplear cualquier dispositivo que pueda ser conectado a la extremidad de un catéter y que dirija el fluido al catéter para ser pulverizado esencialmente en dirección radial. Se entenderá que la terminología “una dirección radial sustancialmente perpendicular al eje del catéter” incluye una pulverización unidireccional sobre un arco pequeño en el plano radial o una pulverización omnidireccional a través de los 360° del plano radial, o cualquier

## ES 2 273 416 T3

arco situado en el medio. El término “sustancialmente perpendicular” no está destinado a limitar la dirección de la pulverización a un plano en un ángulo de 90° respecto al eje del catéter, sino que incluye cualquier tipo de pulverización que permita que la mucosa del lumen, tal como el esófago que es coaxial al catéter, sea pulverizada cerca del lugar donde se encuentra la punta del catéter, así como la exclusión de una pulverización que sea sólo sustancialmente axial.

5 Se entenderá que los “medios de control del flujo del gas licuado” reivindicados comprenden la válvula simple de pulgar ilustrada en la figura 1, así como cualquier otro dispositivo mecánico, mecanoeléctrico, etc. que cumpla la función de control del flujo de gas licuado desde la fuente hacia el catéter. Esto incluye cualquier tipo de válvula, incluidas, por ejemplo, una válvula de gatillo, una válvula giratoria, una llave de paso, etc. La válvula puede ser controlada manualmente, dirigida eléctricamente, por control remoto, etc. No se excluyen otros medios de control del

10 flujo del gas licuado.

Se entenderá que los “medios para retirar el gas” incluyen el tubo ilustrado 41 y la bomba de vacío 45, así como cualquier equivalente funcional de la misma. No importa si el tubo que retira el gas pasa a través del endoscopio, alrededor del endoscopio, o incluso si está situado en la zona de la que el gas debe ser retirado por incisión. La única

15 función importante es la retirada del gas de la zona en cuestión. Mientras que se prefiere una bomba de vacío, se entenderá que esta terminología incluye cualquier otro tipo de bomba o de dispositivo que provoque la retirada del gas. No se excluyen otros medios para retirar el gas.

Se entenderá que los “medios de bloqueo del lumen” comprenden no sólo el catéter de balón 43 y el medio de

20 bloqueo de la figura 6, sino también cualquier otro dispositivo o técnica que cumpla la función de bloqueo del lumen, por ejemplo, el esófago cuando la enfermedad tratada es el esófago de Barrett. Se entenderse que esta terminología incluye cualquier forma de evitar sustancialmente que el gas sea pulverizado a través del catéter desde el paso más allá del punto de bloqueo, incluyendo, por ejemplo, la compresión física del lumen desde el exterior, o provocar químicamente que el esfínter esofágico inferior se cierre, etc.

Se entenderá que “los medios de empuje de dicho gas licuado” incluyen no sólo la bomba de presión 34 ilustrada, sino cualquier otro aparato o dispositivo que haga que el gas licuado fluya desde su fuente al catéter. Esto incluye el uso de un contenedor pre-presurizado de gas licuado o de un dispositivo que provoque la licuación del gas, y luego que éste sea dirigido directamente al catéter, etc. Ninguna forma de conducción del gas licuado de la fuente al catéter

25 está destinada a ser excluida.

Asimismo, se entenderá que cada una de las fases expuestas en el método descrito aquí comprende no sólo los actos específicos descritos en la descripción, sino cualquier otro acto que cumpla la función expuesta en la fase del método. Así, por ejemplo, la fase relativa al ajuste del catéter puede realizarse manualmente, como aparece ilustrado

35 en la figura 1, o mediante cualquier otra técnica, hasta e incluyendo el uso de un dispositivo complicado de ajuste robótico dirigido por control remoto. Se comprueba lo mismo para todas las fases del método para la realización de funciones específicas.

A través de los resultados de pruebas preliminares, los inventores han llegado a la conclusión de que el tiempo de

40 “crioquemadura” de 30 segundos era adecuado para asegurar la destrucción apropiada del tejido, y para conseguir así la curación celular apropiada del tejido dañado (esta conclusión se basó en un periodo de seguimiento de 30 días). El término “crioquemadura” es definido por el hecho de que el tejido esofágico normalmente “rosáceo” se emblanquece (muy parecido a una quemadura por congelación). Un intervalo de duración de la “crioquemadura” podría ser de 5 a 10 segundos hasta 2 minutos o más, dependiendo del sustrato que debe ser tratado.

Debido a la naturaleza del sistema, la “crioquemadura” no se produce inmediatamente, sino que más bien hace falta que todo el sistema de conexión y el catéter se enfríen. Normalmente se necesitan aproximadamente 20-30 segundos desde el momento en que se pisa el pedal de pie del solenoide, y el nitrógeno líquido pueda fluir desde el tanque.

Durante la prueba en animales, la temperatura aproximada que se observó primero en la crioquemadura fue de aproximadamente -10 grados C. El intervalo de temperatura de una crioquemadura sería de aproximadamente -10 a -90 grados C.

Al llevar a cabo el procedimiento, se introduce primero un tubo nasogástrico en el esófago, después de lo cual se introduce un endoscopio. El endoscopio es suministrado con luz y cámara de televisión de fibra óptica. De manera

55 opcional, se fijará al endoscopio una sonda de temperatura para sentir la temperatura y suministrar dicha información a la consola de registro. Una vez que el tubo nasogástrico, el endoscopio y la sonda de temperatura están en su sitio, el catéter fijado al suministrador de gas será introducido en un lumen del endoscopio. Antes de que el gas líquido sea suministrado, el esófago es ventilado mediante el tubo nasogástrico para eliminar el aire húmedo del esófago (si es necesario). Una vez evacuada la humedad y el endoscopio colocado adecuadamente, el gas puede ser suministrado al catéter mediante el accionamiento del solenoide con el pedal de pie. Una vez que el solenoide es accionado, nitrógeno gaseoso y después una pulverización de nitrógeno líquido llegarán desde la punta del catéter. La crioquemadura durará por lo general entre 30 segundos y 2 minutos.

### 65 Ejemplo

El dispositivo de criopulverización de la figura 1 fue usado en experimentos para evaluar su eficacia y su seguridad en la ablación mucosa en el esófago distal de cerdo. El catéter 20 era un catéter largo 7Fr tipo ERCP colocado a

## ES 2 273 416 T3

través del canal de biopsia de un endoscopio Olimpo GIF-100. Los cerdos fueron sedados con telazol y xilacina administrados por vía intravenosa. No fue necesaria anestesia general. El nitrógeno líquido fue pulverizado sobre el distal a 2 cm. del esófago de 16 cerdos bajo observación endoscópica directa, hasta que apareció una “crioquemadura” blanca, normalmente en un tiempo de 10 a 20 segundos. Las figuras 31-34 muestran fotografías a través del endoscopio durante un procedimiento de tales características. Se variaron la duración y el lugar de la pulverización para evaluar la respuesta histológica y la profundidad de la “crioquemadura”. Después se volvieron a realizar endoscopias a los cerdos los días 2, 7, 14, 21 y 30 para obtener biopsias del lugar de la herida, evaluar la ablación mucosa y la reepitelización. Después, todos los cerdos fueron eutanizados y sometidos a necropsia.

Se podía reconocer la congelación de la mucosa esofágica por una “crioquemadura” blanca con bordes demarcados definitivamente. A continuación, se efectuó la descongelación lenta en unos minutos y después el eritema mucoso. Dieciséis cerdos fueron sometidos a una crioterapia hemicircunferencial hasta circunferencia) de su esófago distal, variando la duración de la “crioquemadura” entre 10 y 60 segundos. La formación de ampollas y el desprendimiento de la mucosa superficial tuvo lugar entre 2 y 7 días desde la criopulverización. El daño de la mucosa sólo se produjo en el lugar de la criopulverización. Las biopsias llevadas a cabo 48 horas después de la criopulverización demostraron de forma consistente una necrosis coagulativa que afectaba al estrato mucoso, y las biopsias llevadas a cabo 30 días después de la criopulverización demostraron de forma consistente la reepitelización total de la zona dañada. Entre las complicaciones que se produjeron, se produjeron una constricción esofágica y una perforación esofágica en experimentos con crioquemadura prolongada.

Estos experimentos en cerdos vivos, que son un modelo válido del esófago humano, establecen que la pulverización de nitrógeno líquido de la crioterapia por medio de endoscopia superior es una técnica sencilla que puede producir un daño controlado de la mucosa superficial con curación total en el esófago.

Las fotografías (figuras 31 a 34) son ejemplares del tratamiento criogénico con un dispositivo de esta invención. Se observa que la criopulverización no oscurece la vista del esófago. Además, la criopulverización no perfora el esófago, mientras que produce una crioquemadura.

La descripción anterior de las formas de realización específicas describe la invención tan detalladamente como se define en las reivindicaciones adjuntas, la cual, aplicando el conocimiento actual, puede ser modificada fácilmente y/o adaptada para diversas aplicaciones, tales como formas de realización específicas, por terceros sin demasiada experiencia. Debe entenderse que la fraseología o terminología aquí empleada persigue el objetivo de describir, y no de limitar. Los medios y materiales para la realización de varias funciones descritas pueden adoptar una variedad de formas alternativas. Así, se entenderá que las expresiones “medios de...” y “medios para...”, que se pueden encontrar en la descripción anterior y/o en las reivindicaciones que siguen a continuación, seguidas de una enunciación de carácter funcional, definen y cubren cualquier elemento o estructura eléctrica, química, física o estructural que pueda existir para llevar a cabo la función citada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo crioquirúrgico utilizado para la ablación por pulverización criogénica de una zona del esófago, comprendiendo en combinación un endoscopio (10), un catéter (20) y una fuente de criógeno (32) fijada a dicho catéter de manera que, durante su utilización, el endoscopio ayude a colocar el criógeno que es pulverizado cerca de la zona sometida a la ablación criogénica, con el catéter de descarga de criógeno a baja presión sin que se perfora el esófago, de manera que el catéter pueda ser manipulado con respecto a la zona sometida a ablación durante la descarga del criógeno.
- 10 2. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, que comprende además medios de fibra óptica para visualizar la zona que debe ser sometida a ablación.
- 15 3. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 2, donde los medios de fibra óptica están dispuestos junto con una luz de iluminación y una cámara de formación de imágenes.
- 20 4. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, donde la cámara de formación de imágenes tiene una lente junto con medios para desempañar la lente de dicha cámara de formación de imágenes.
- 25 5. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, que comprende además medios hinchables que pueden hincharse y, de este modo colocar el criógeno en la zona que debe ser sometida a ablación.
6. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, donde el catéter tiene una extremidad distal y una extremidad proximal con la extremidad distal provista de medios de pulverización del criógeno en una dirección radial con respecto al eje del catéter.
7. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, el cual está provisto de medios de control del suministro de criógeno.
- 30 8. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, donde se fija un dispositivo de calentamiento a dicha fuente de criógeno para ayudar en la descarga eficaz de dicho criógeno para la ablación.
9. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, donde el instrumento está provisto de medios para purgar el aire húmedo o el gas del esófago.
- 35 10. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, donde el catéter está provisto en su extremidad proximal de un respiradero de purga para reducir la presión del gas suministrado en la extremidad distal del catéter.
- 40 11. Dispositivo crioquirúrgico según la reivindicación 1, donde el catéter tiene una extremidad distal y una extremidad proximal, y donde la extremidad distal pulveriza el criógeno a un lado con respecto al eje del catéter.

45

50

55

60

65

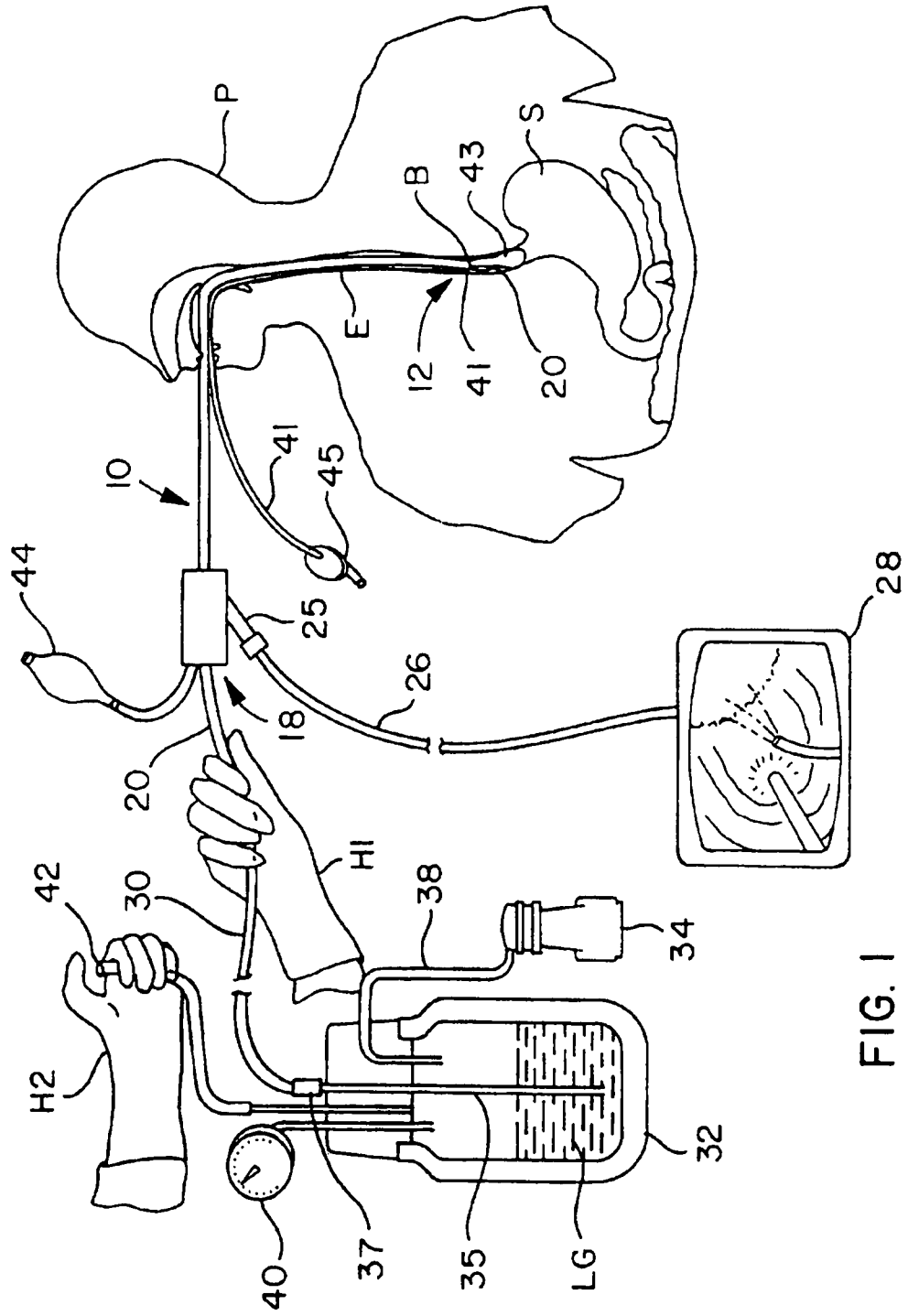


FIG. 1

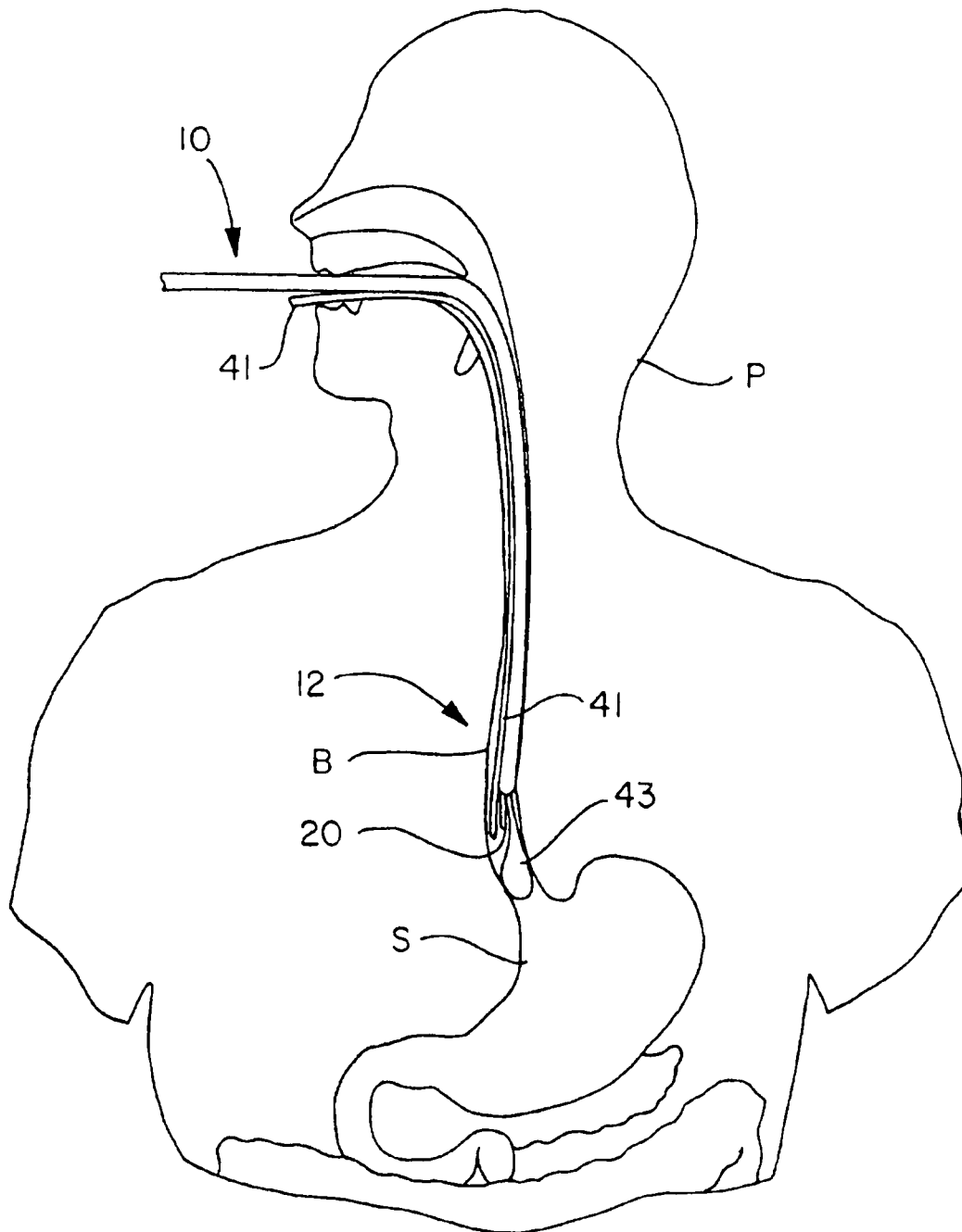


FIG. 2

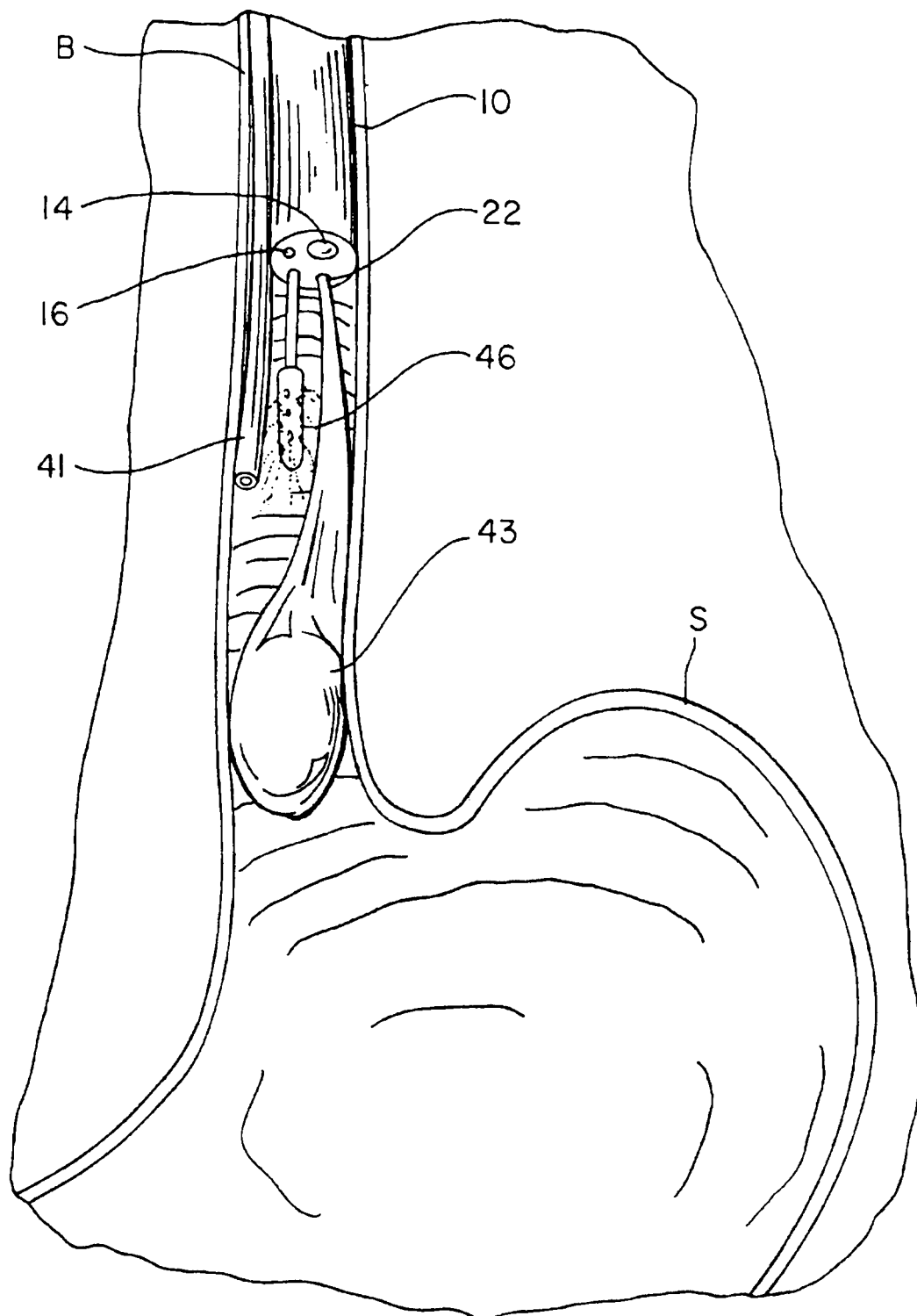


FIG. 3

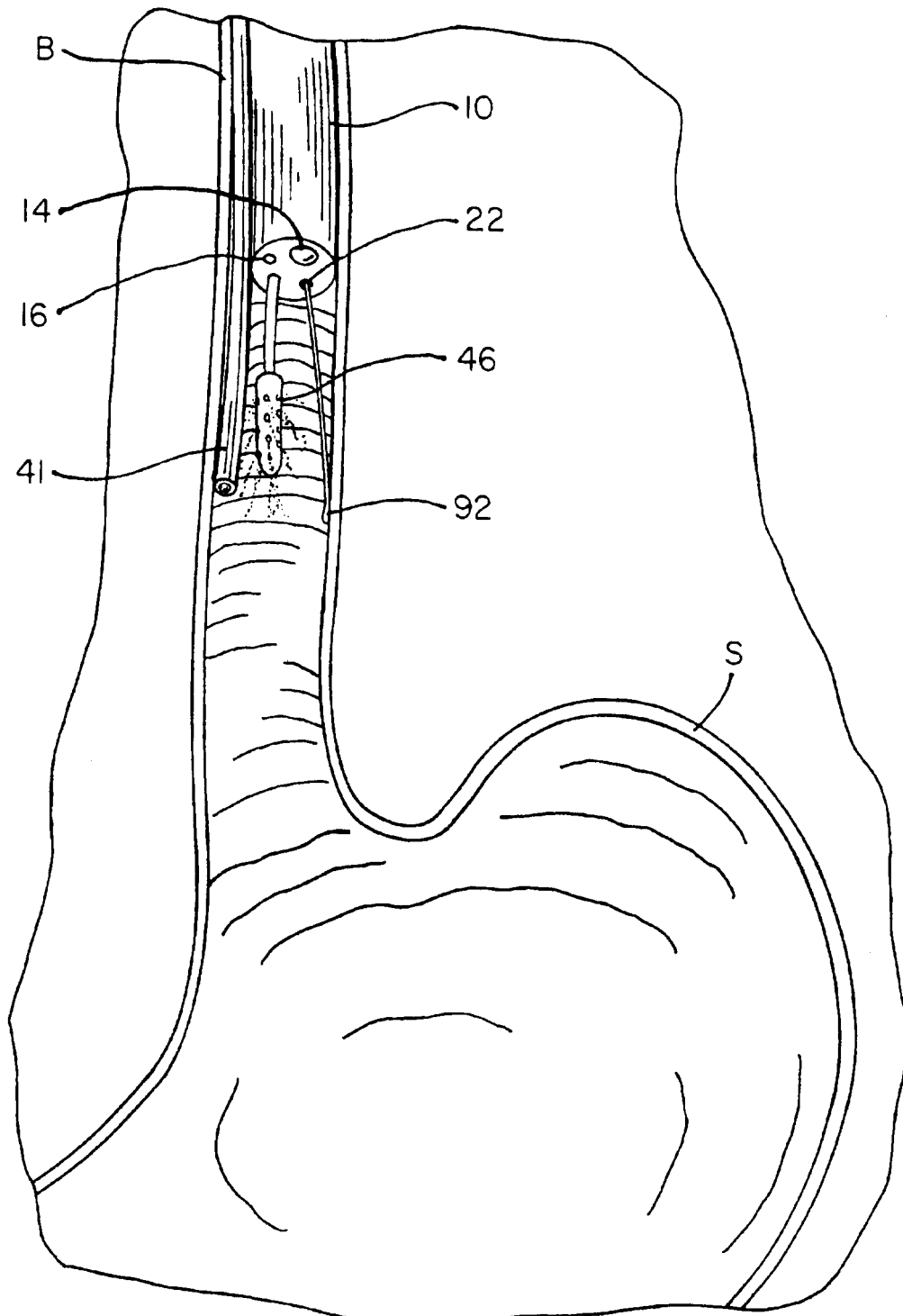


FIG. 4

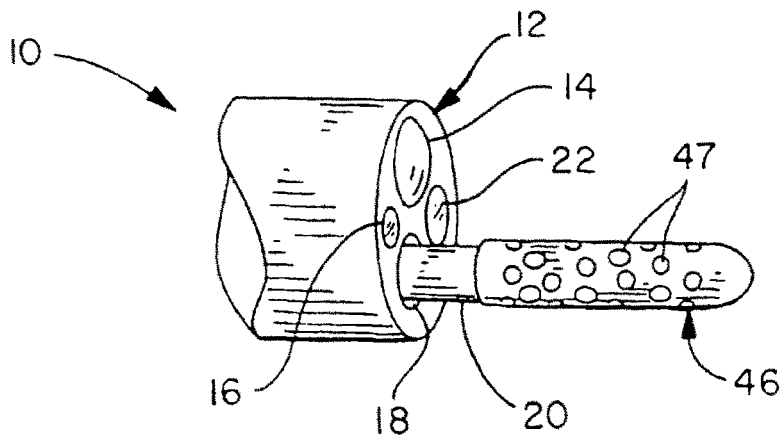


FIG. 5

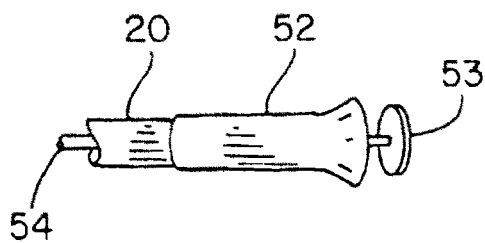


FIG. 6



FIG. 7

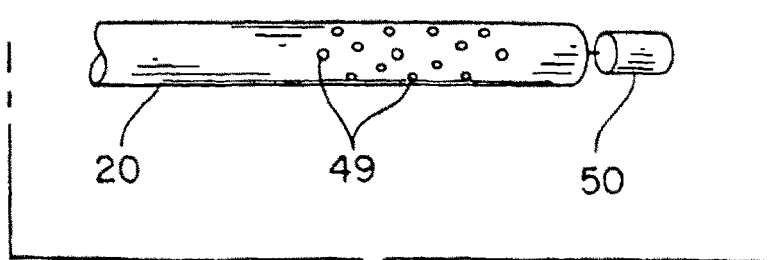


FIG. 8

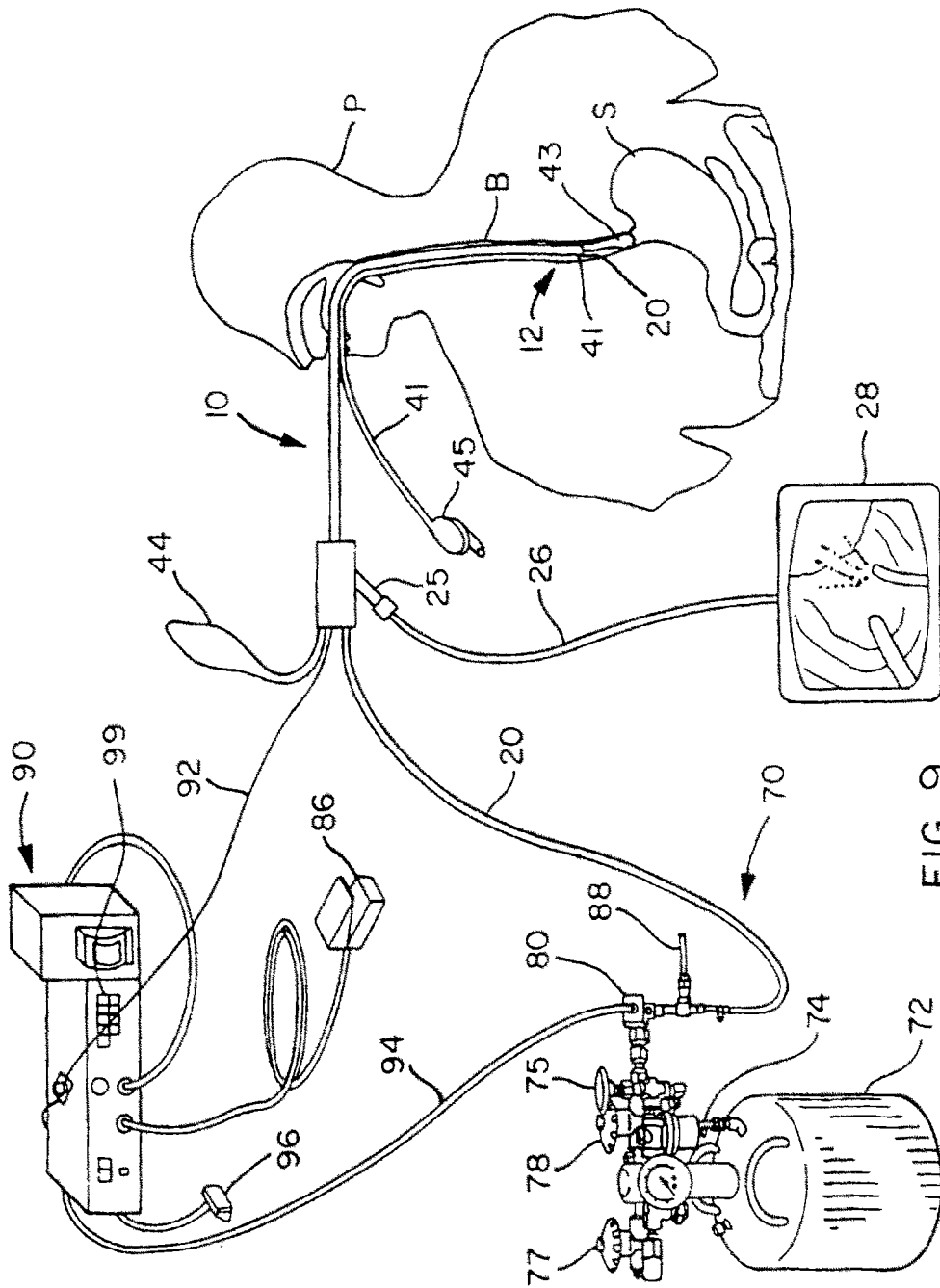


FIG. 9

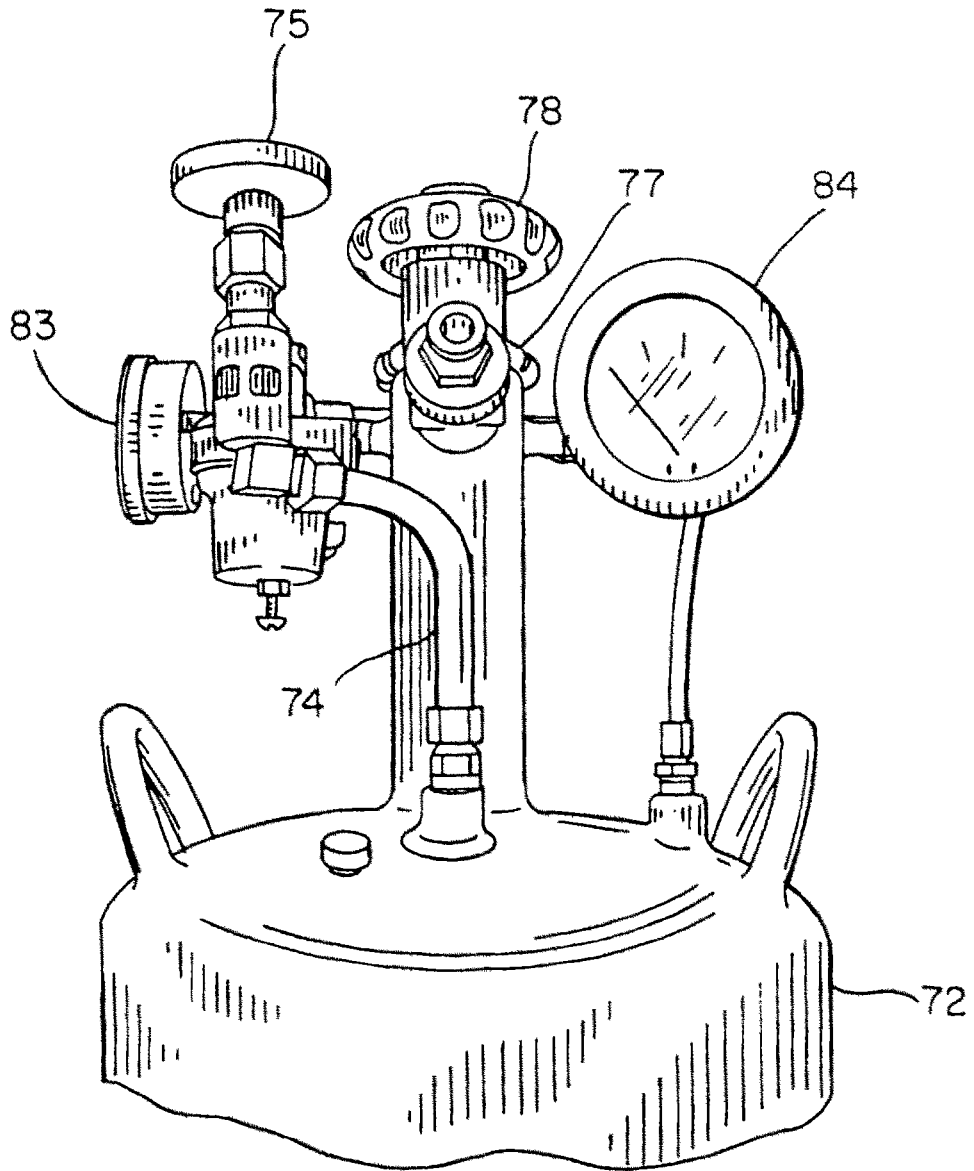


FIG. 10

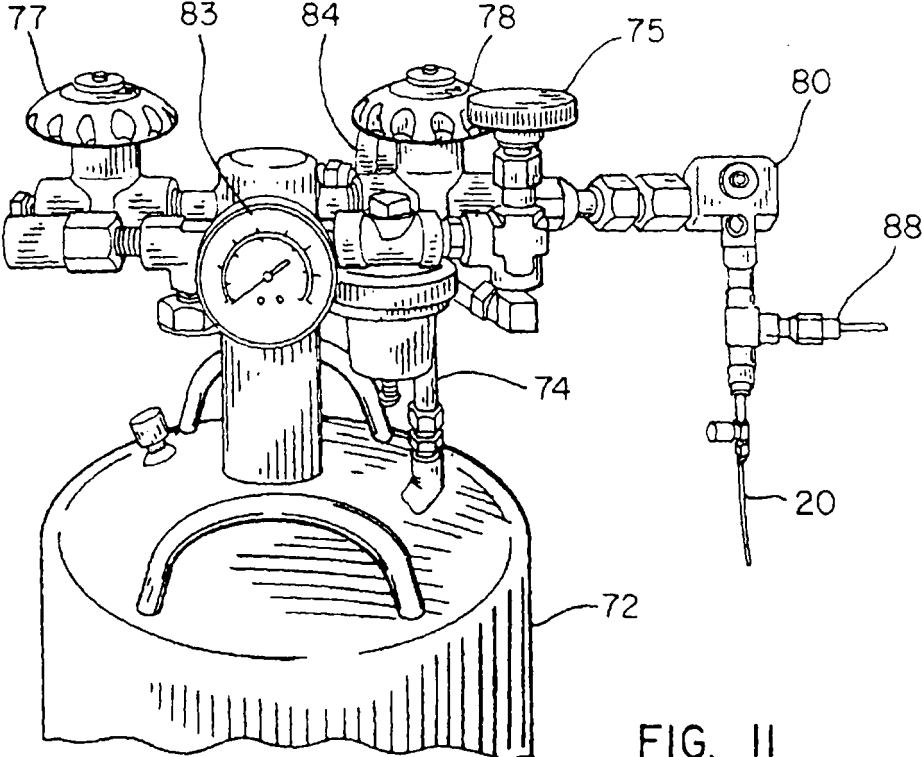


FIG. II

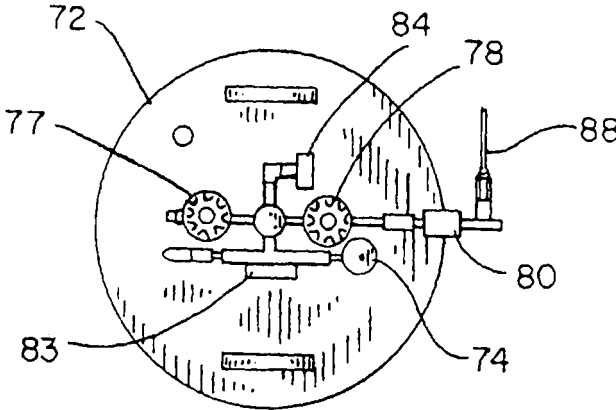


FIG. 12

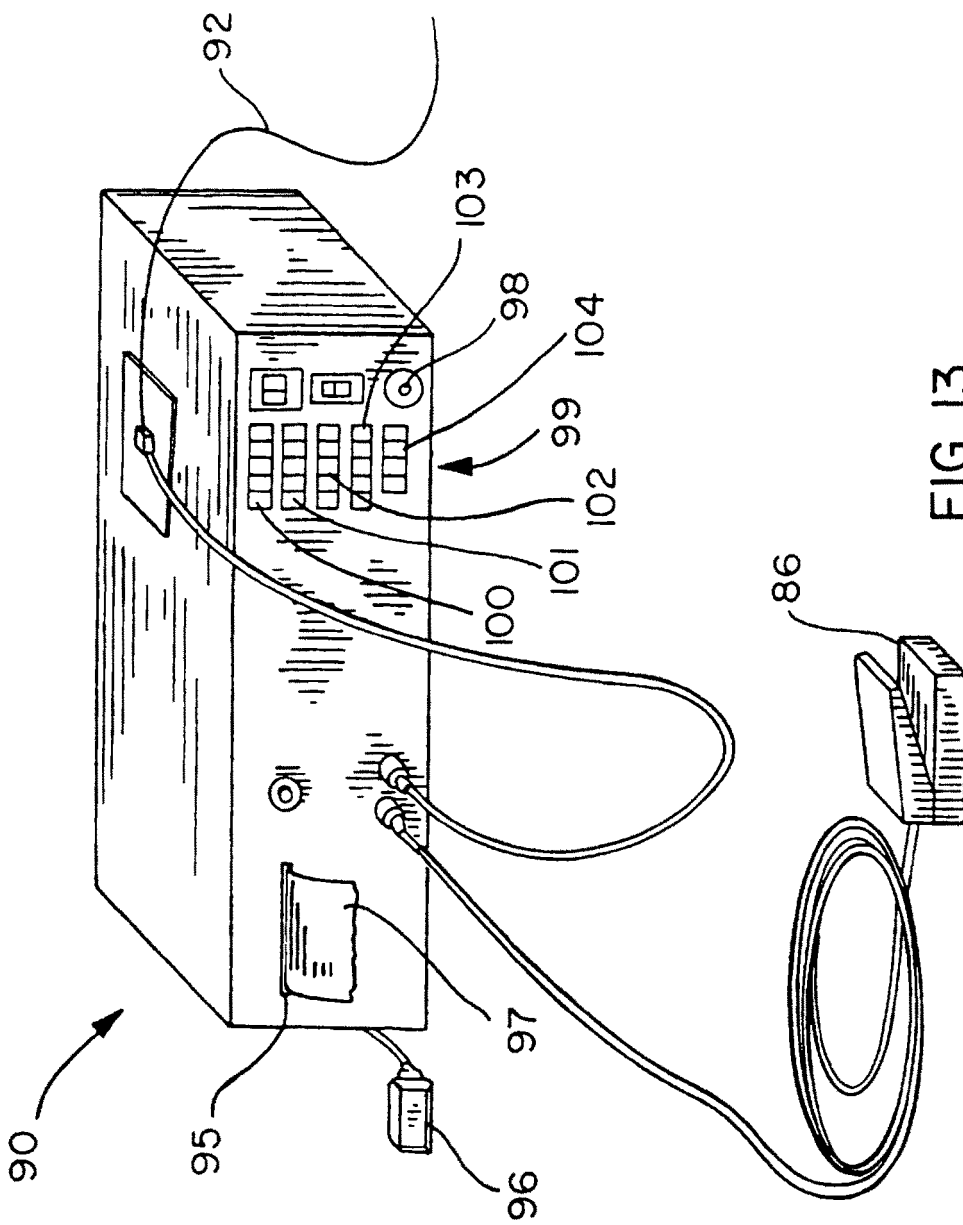


FIG. 13

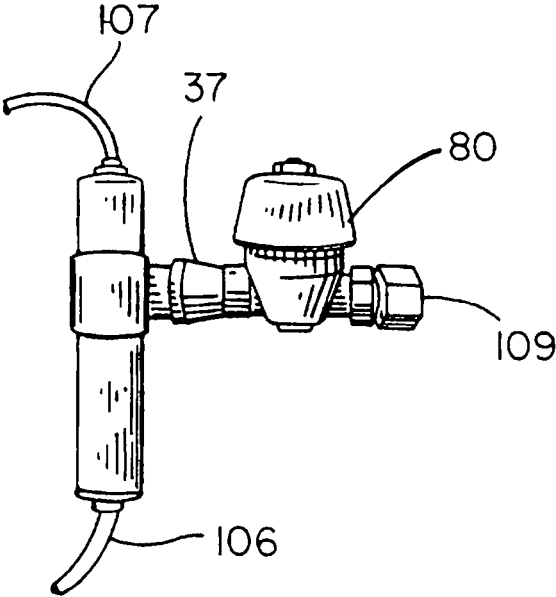


FIG. 14

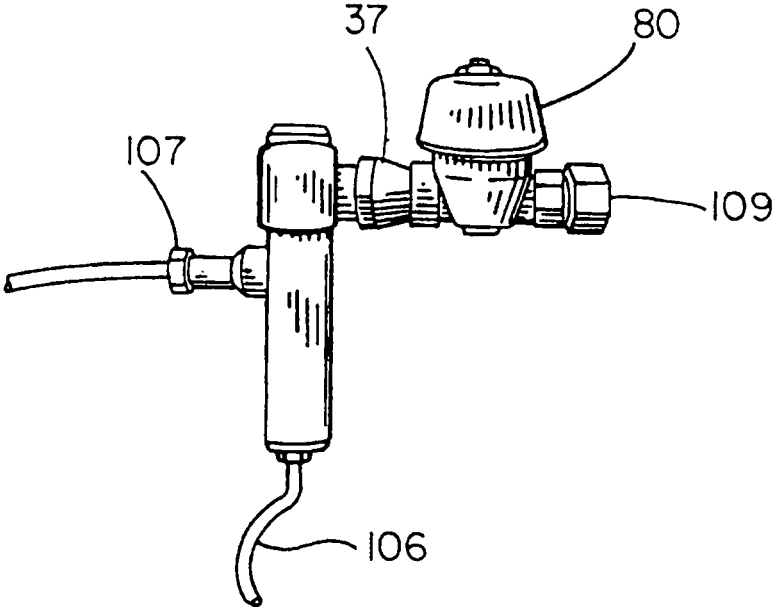


FIG. 15

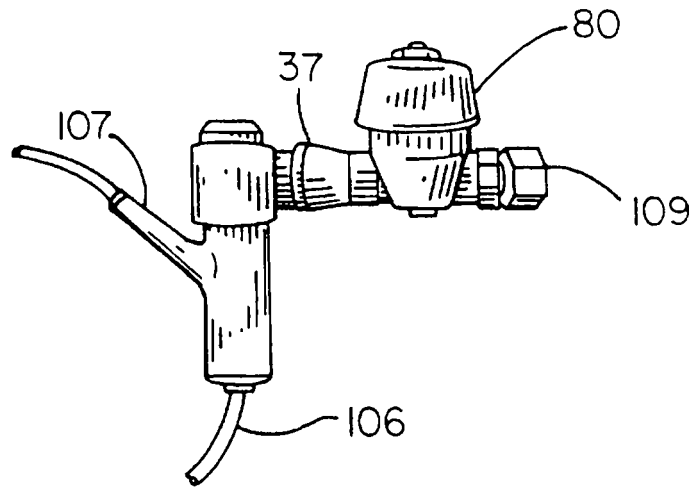


FIG. 16

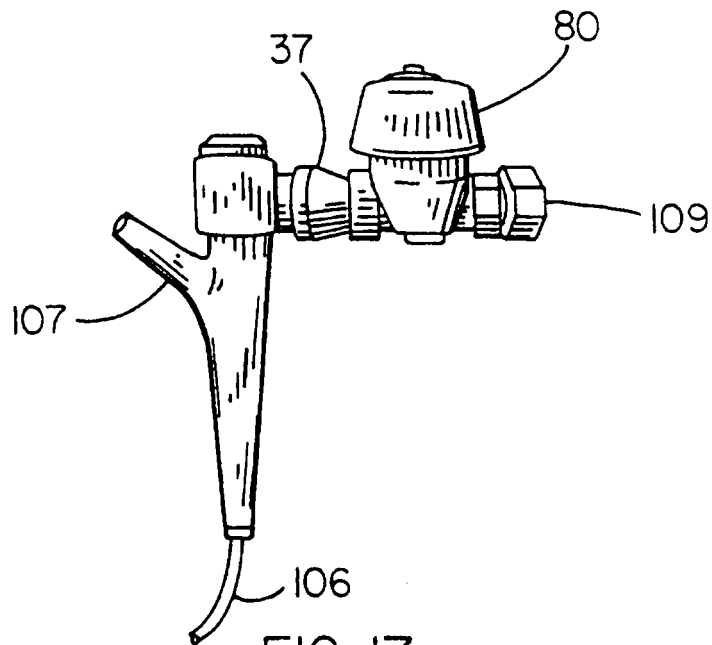


FIG. 17

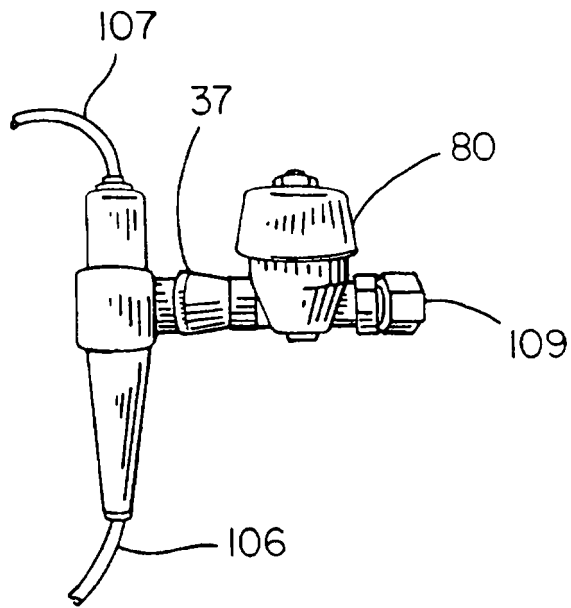


FIG. 18

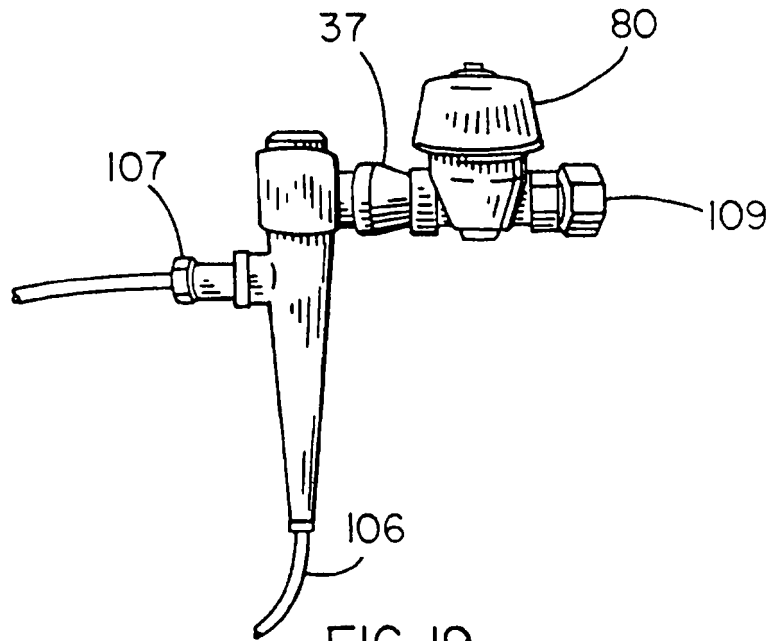


FIG. 19

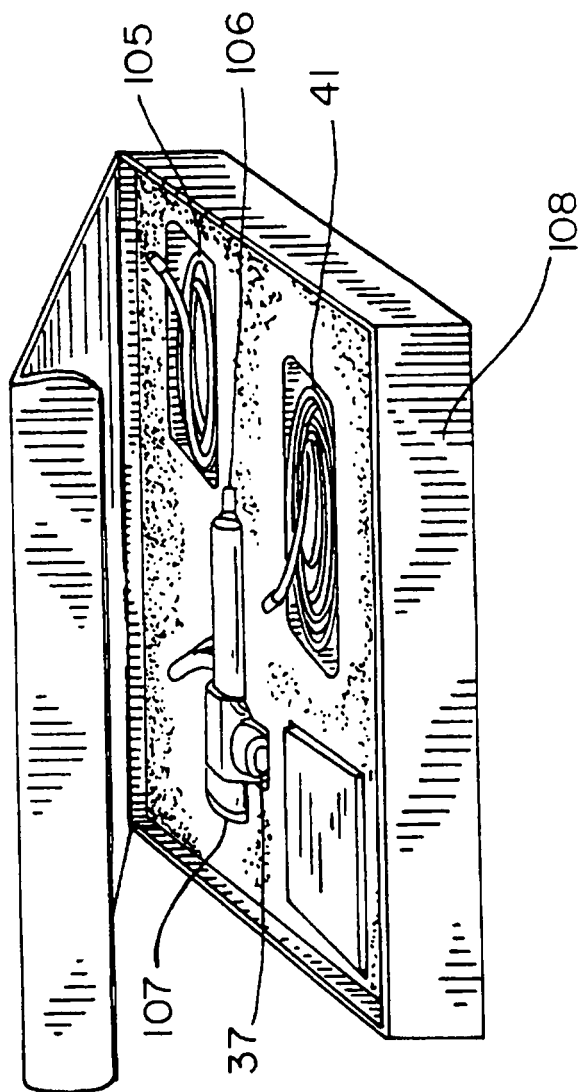


FIG. 20

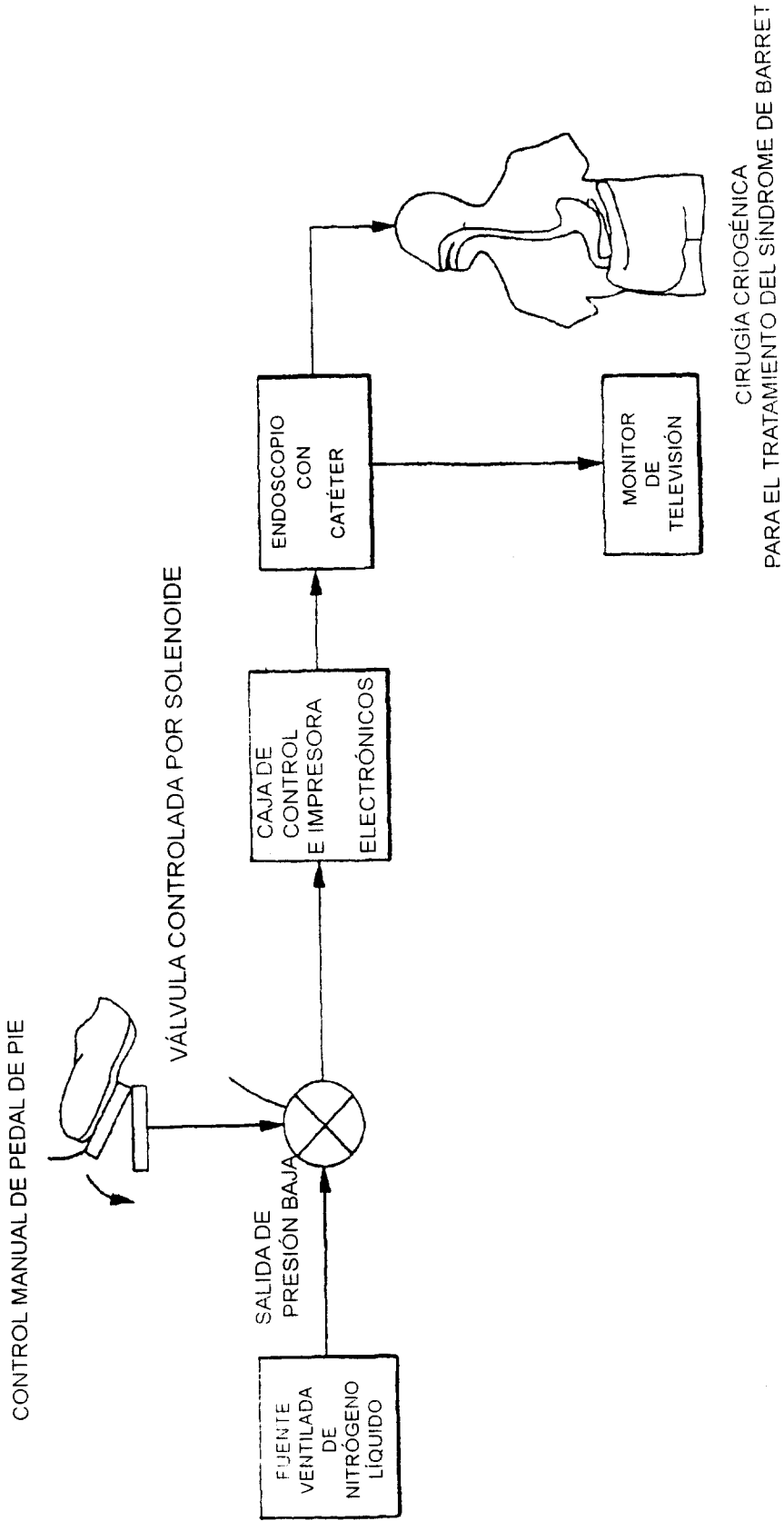


FIG. 21

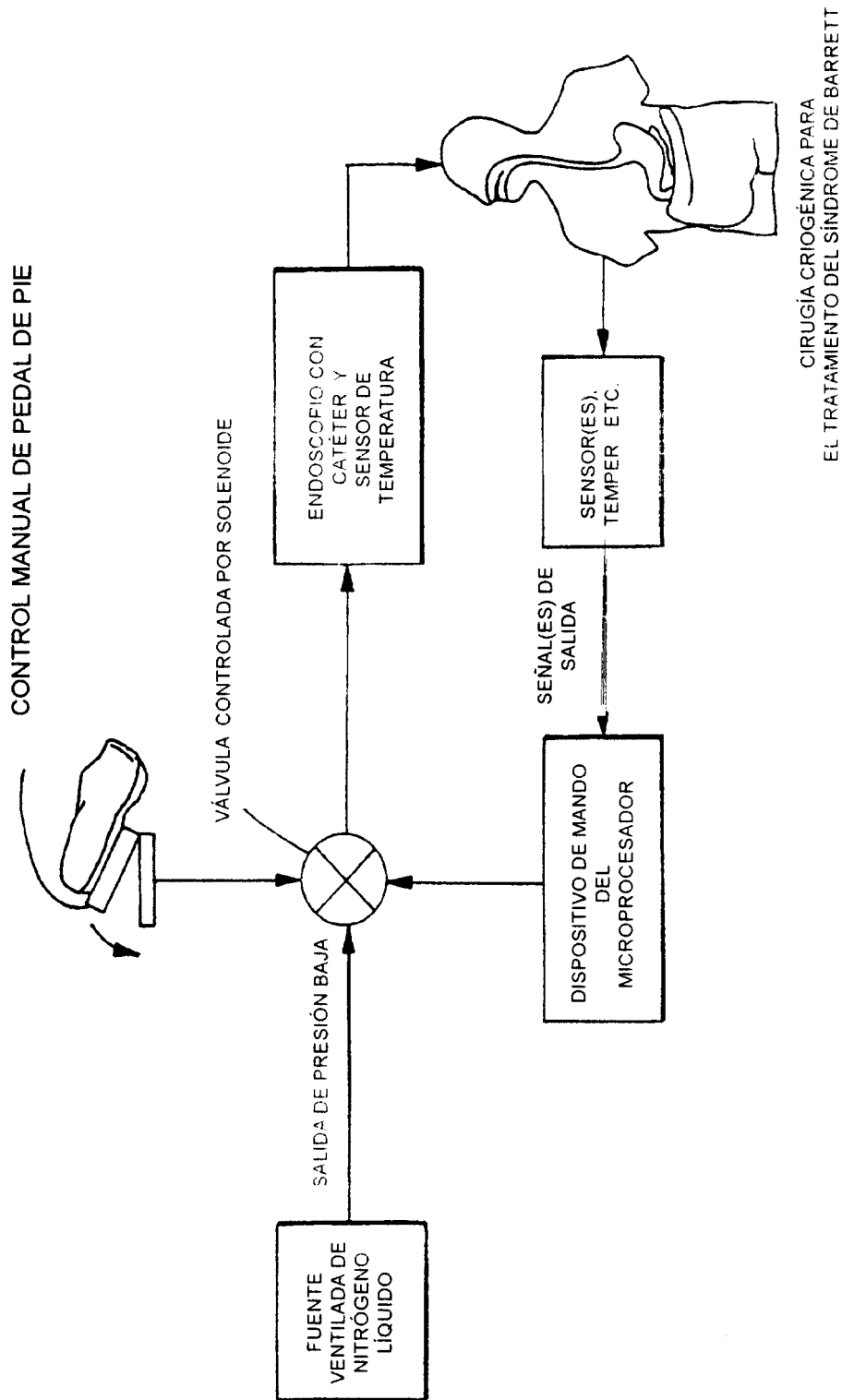


FIG. 22

PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN DE CRIOCIRUGÍA PARA EL ESÓFAGO DE BARRETT

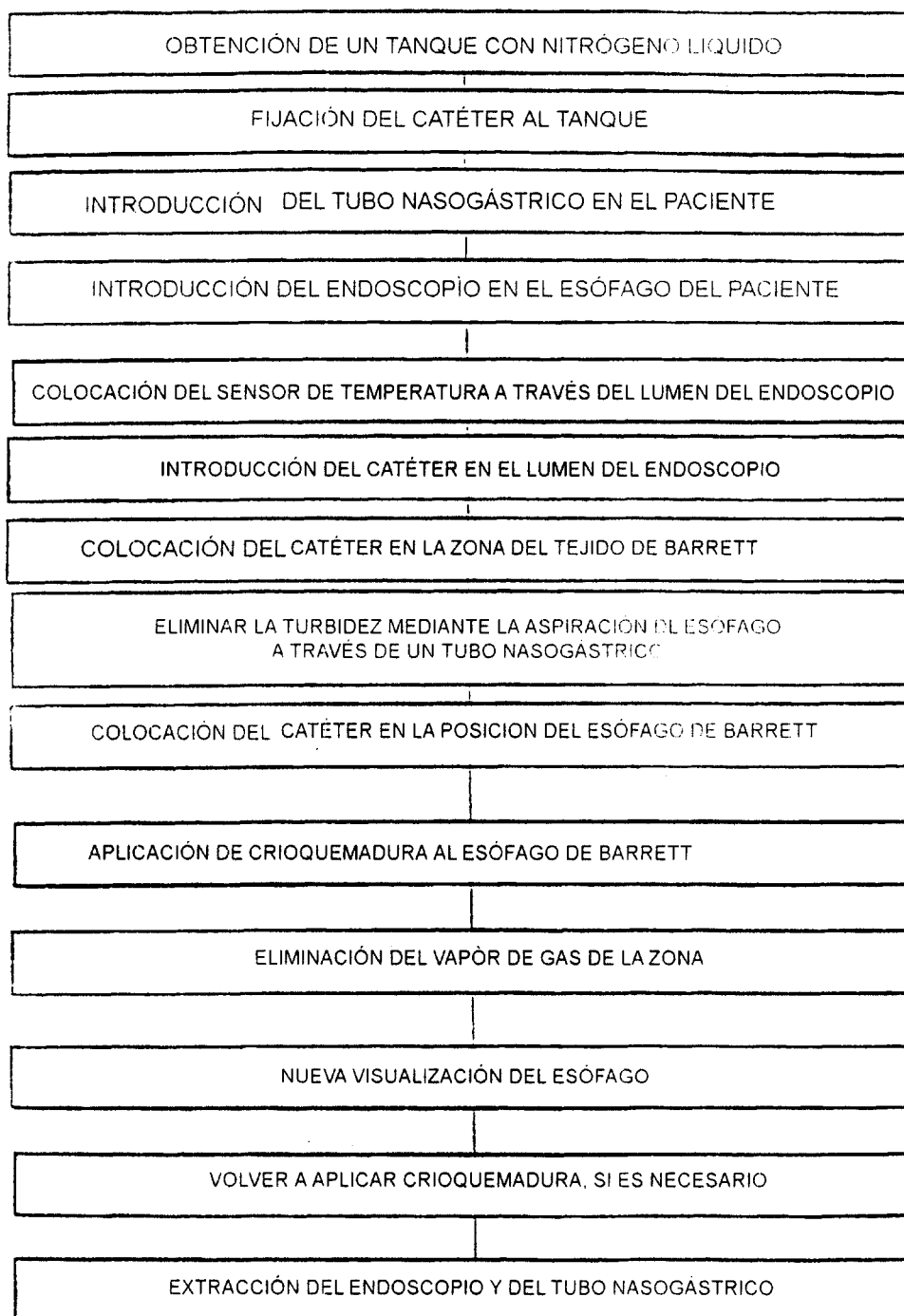


FIG. 23

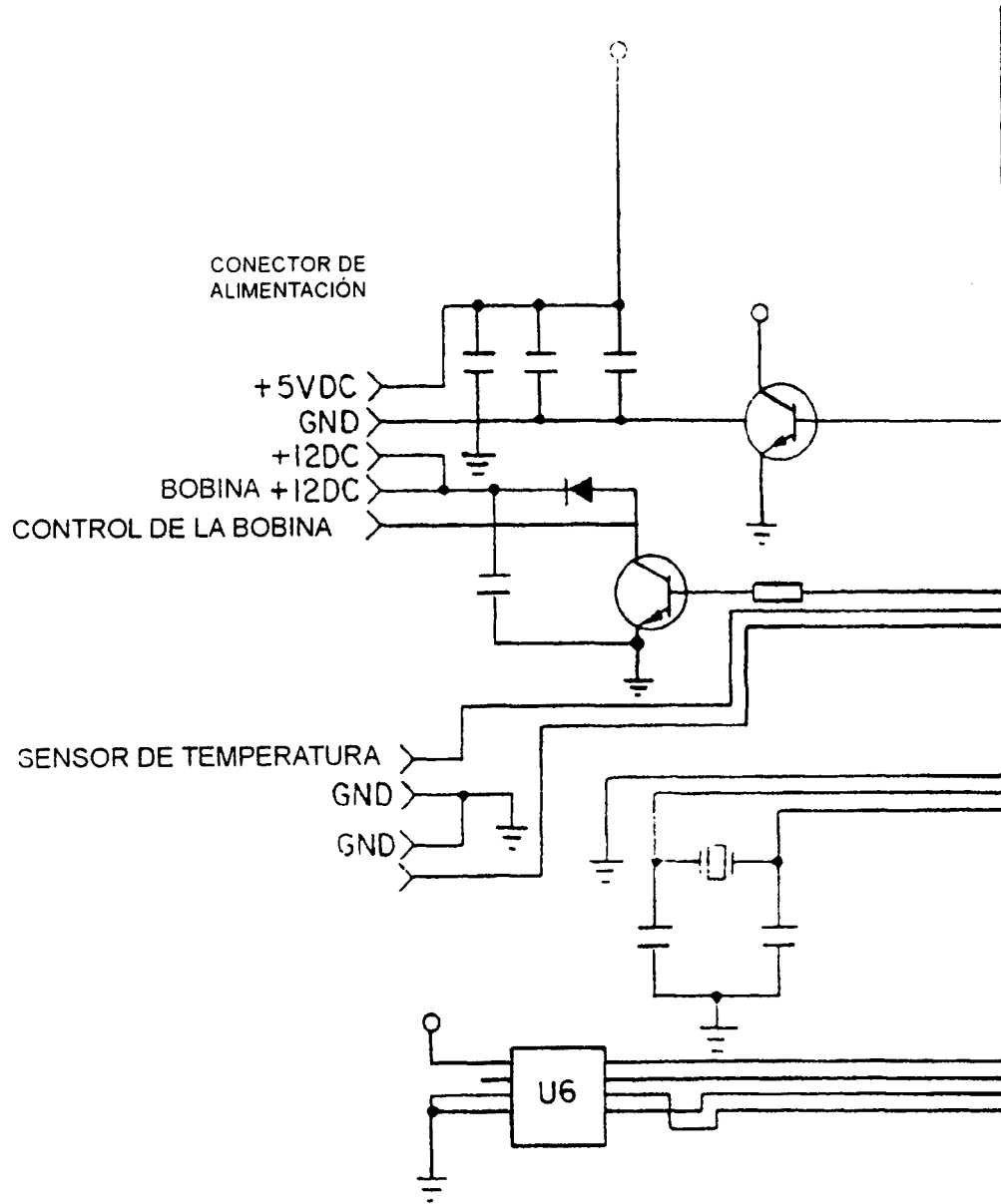


FIG. 24

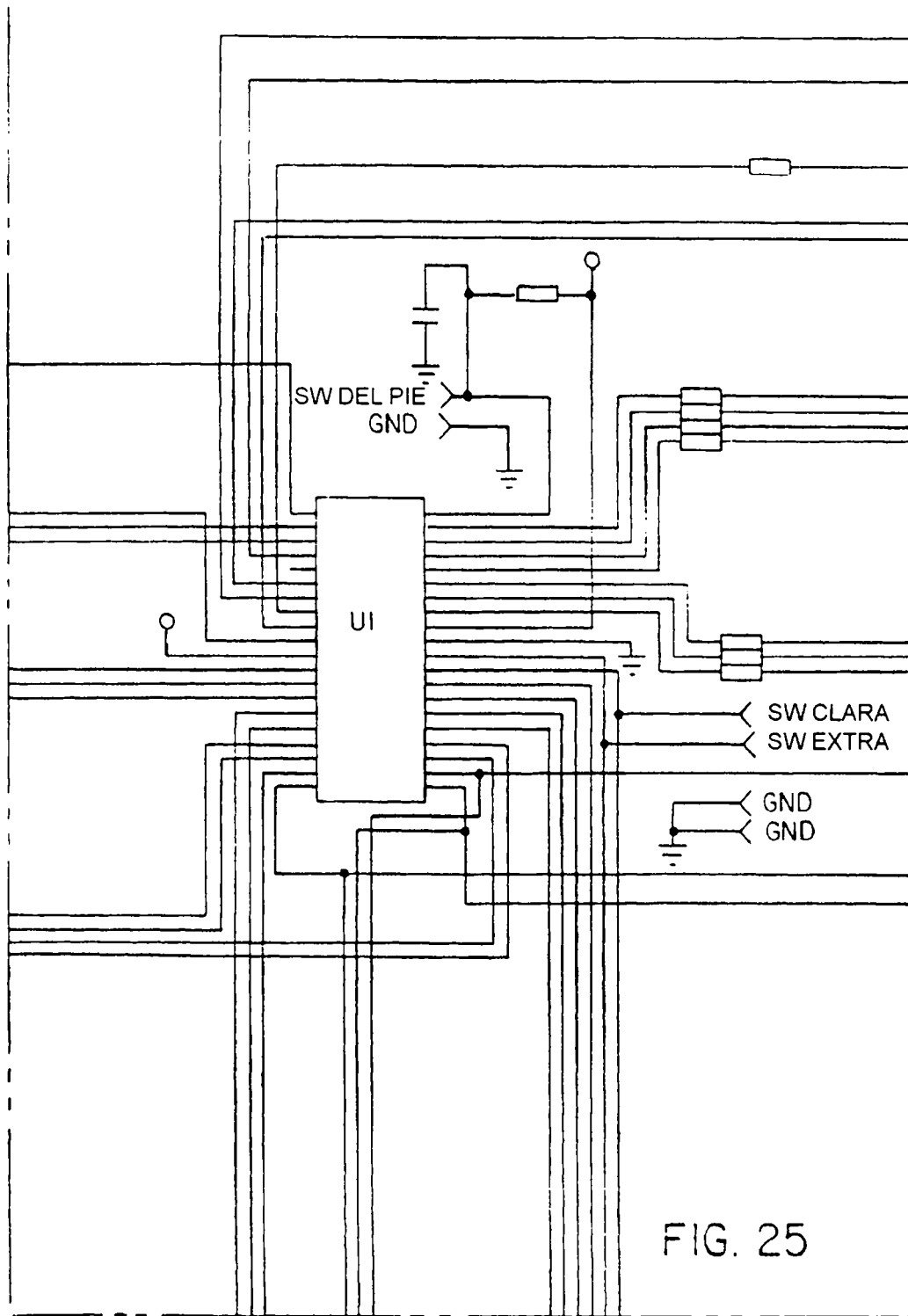


FIG. 25

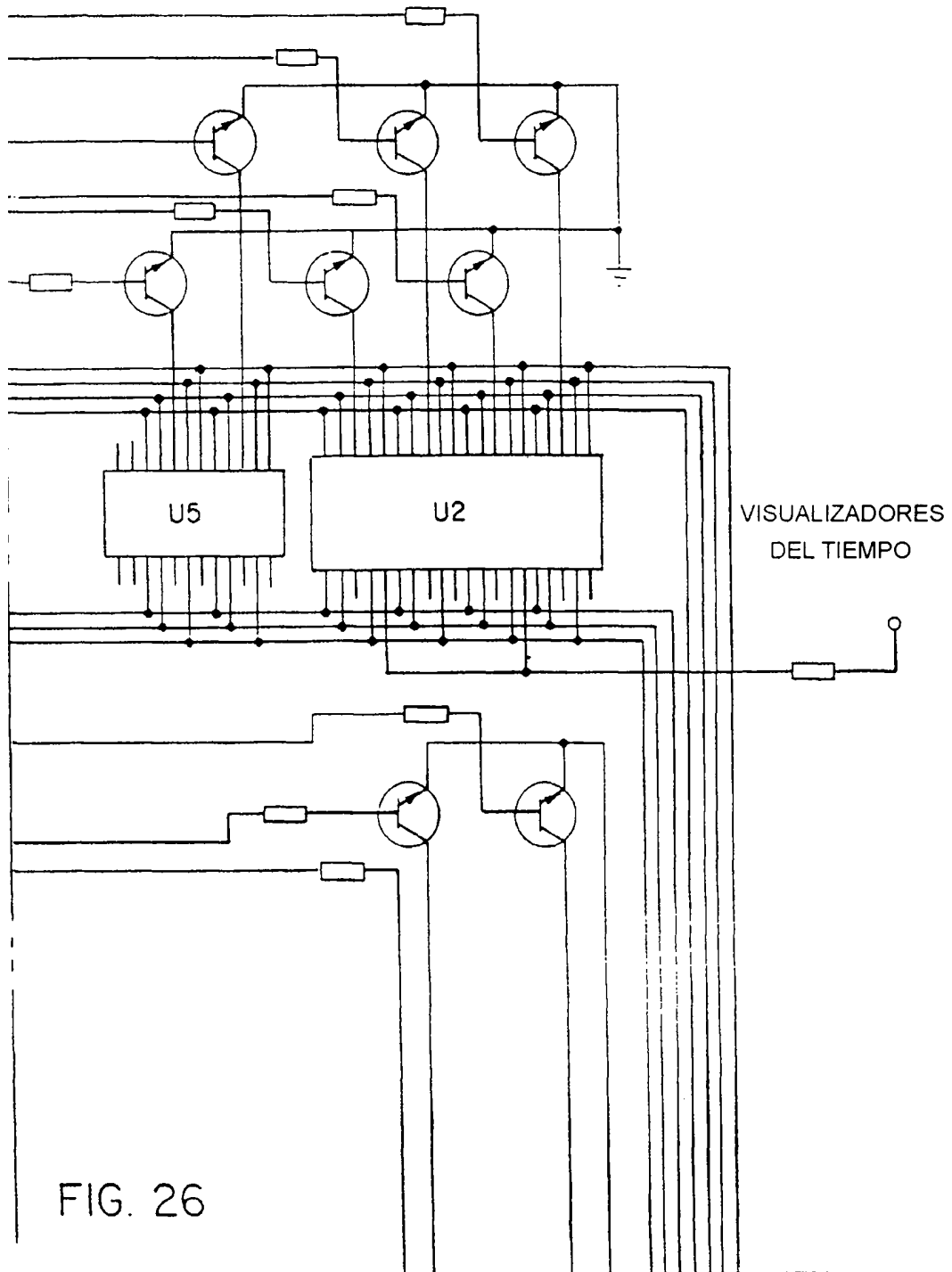


FIG. 26

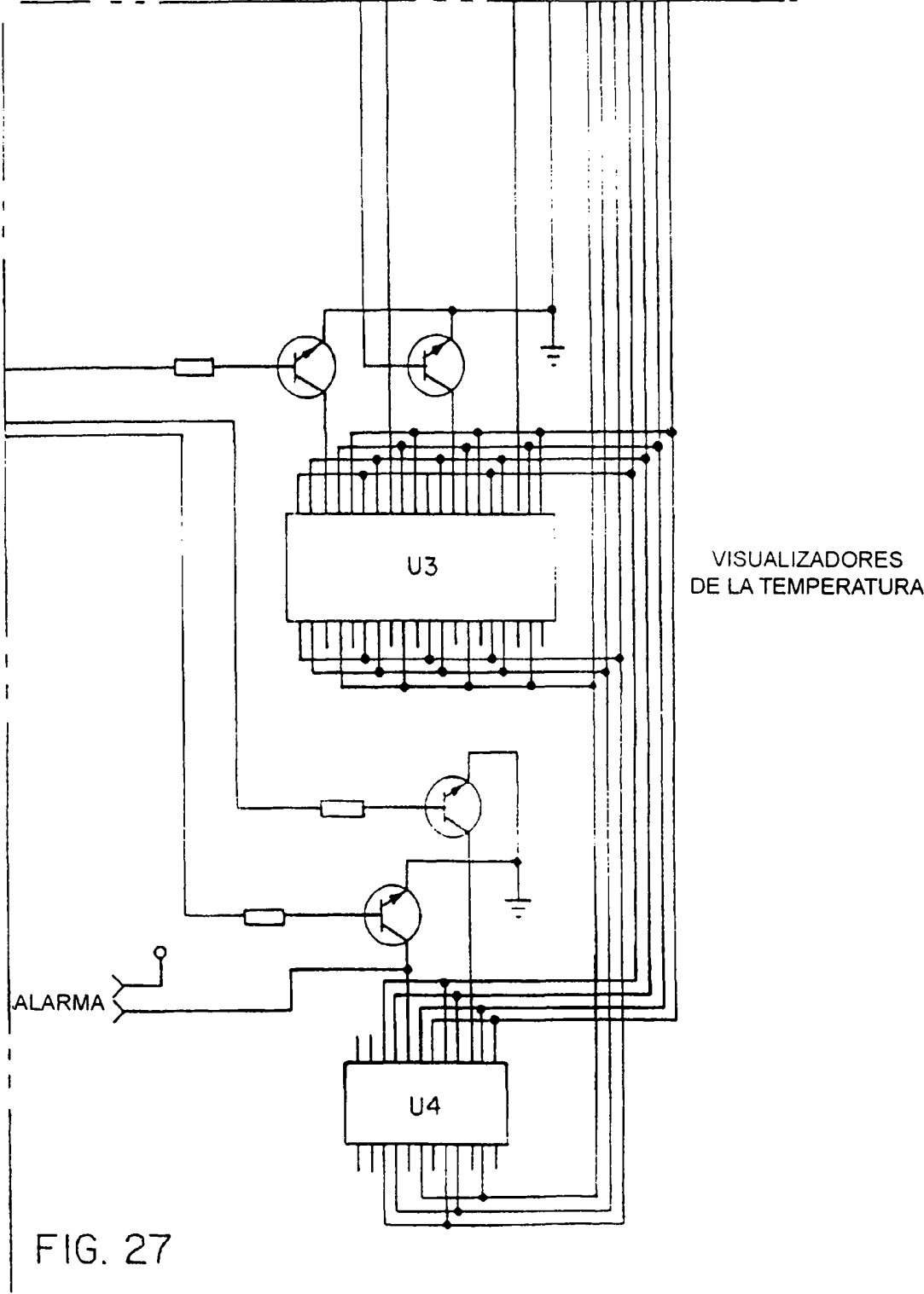


FIG. 27

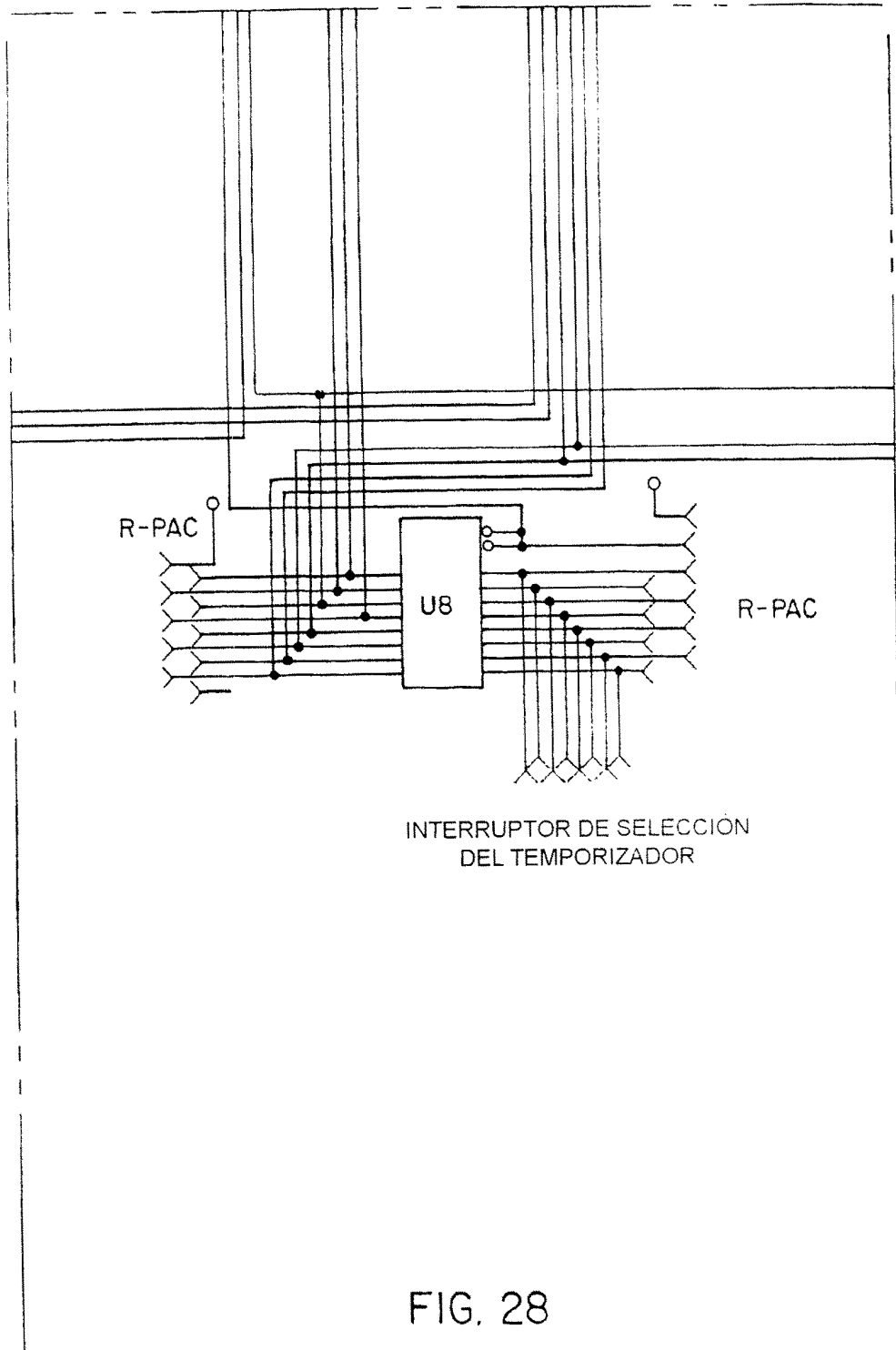


FIG. 28

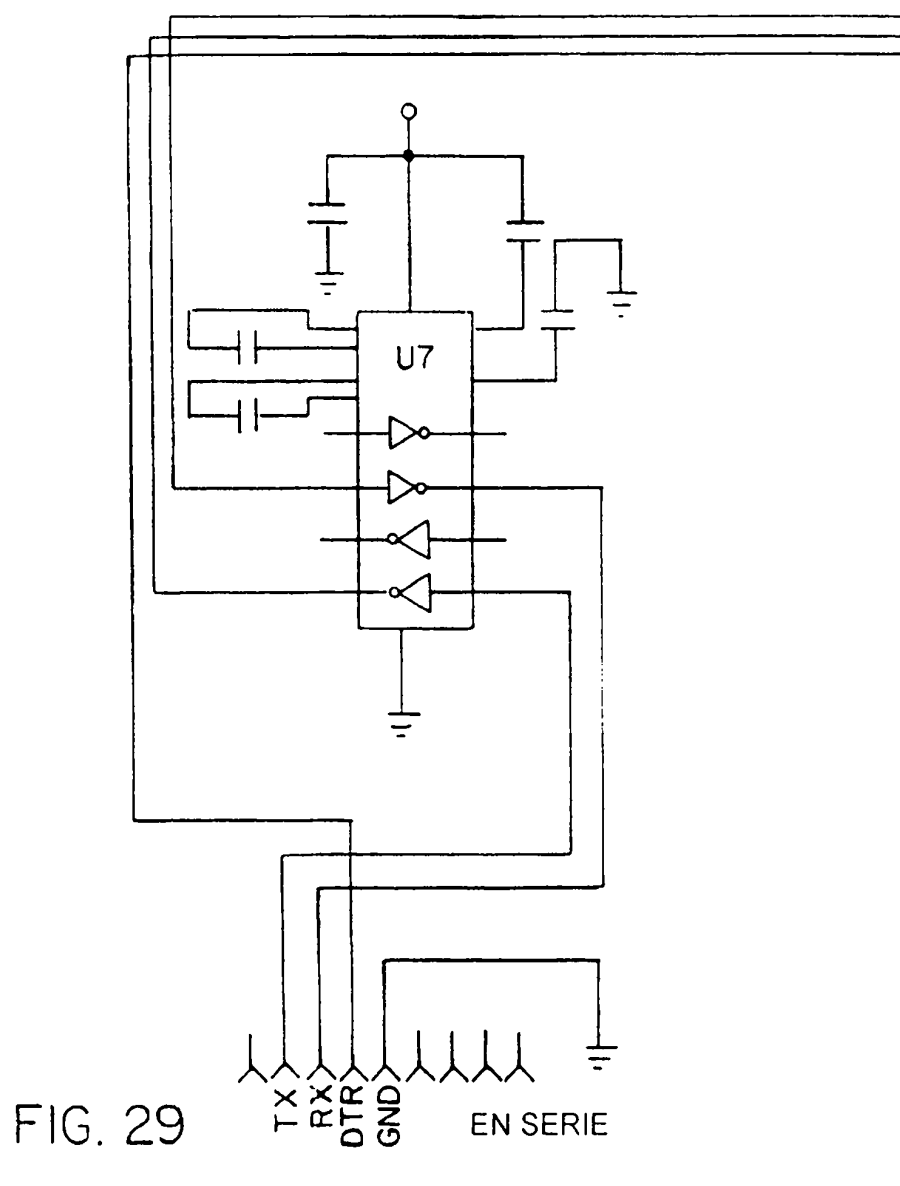


FIG. 29

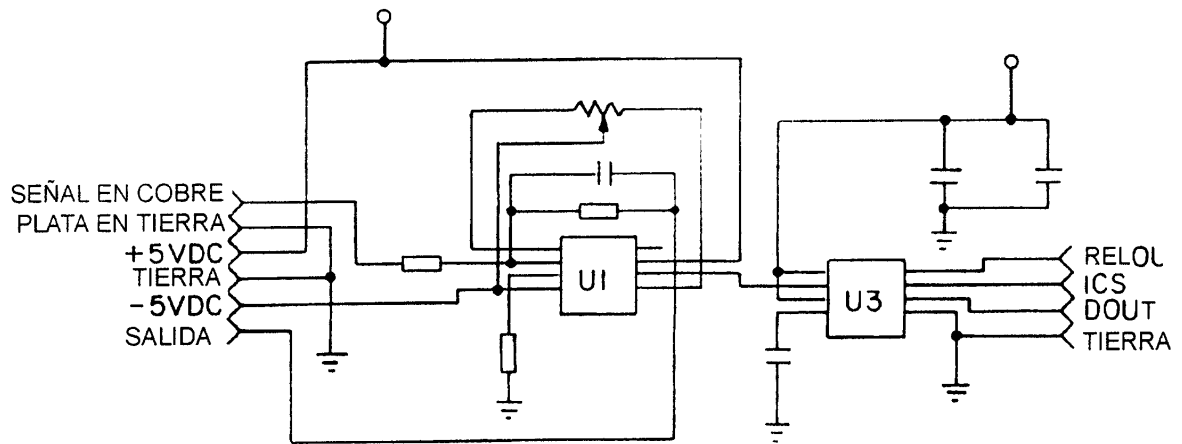


FIG. 30

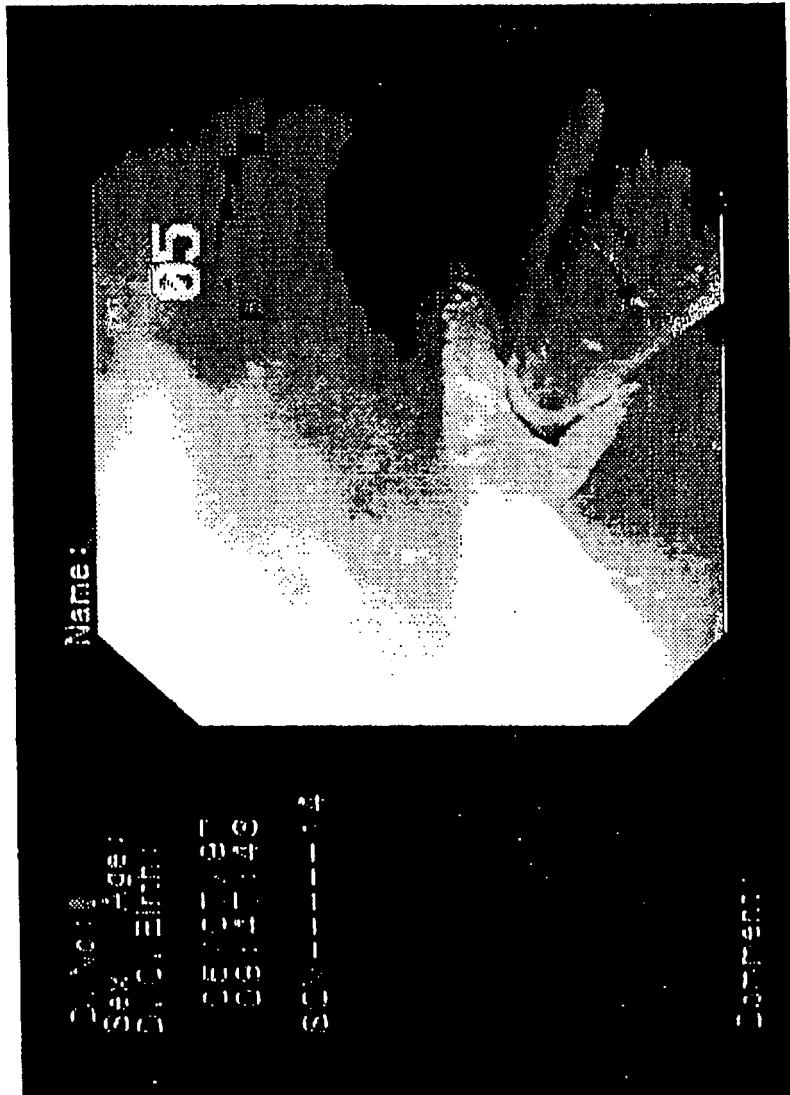


FIG. 31



CRIOCATÉTER

CRIOQUEMADURA

TUBO TIPO NGT

FIG. 32