

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 493**

51 Int. Cl.:

A61B 17/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2015 PCT/EP2015/063104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189354**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15728524 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024 EP 3154452**

54 Título: **Dispositivos para eliminar las obstrucciones agudas de los vasos sanguíneos**

30 Prioridad:

13.06.2014 US 201462011934 P

17.11.2014 US 201462080724 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2024

73 Titular/es:

NEURAVI LIMITED (100.0%)

Block 3 , Ballybrit Business Park

Galway H91 K5YD, IE

72 Inventor/es:

VALE, DAVID;

CASEY, BRENDAN;

GILVARRY, MICHAEL;

MCARDLE, KEVIN;

HOLIAN, MAEVE;

HARDIMAN, DAVID;

KEANE, ALAN y

KING, DANIEL

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 989 493 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 eliminar las obstrucciones agudas de los vasos sanguíneos

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a dispositivos previstos para eliminar las obstrucciones agudas de los vasos sanguíneos. Las obstrucciones agudas pueden incluir coágulos, dispositivos mal colocados, dispositivos migrados, grandes émbolos y similares. La tromboembolia se produce cuando parte o la totalidad de un trombo se desprende de la pared del vaso sanguíneo. Este coágulo (ahora llamado émbolo) se transporta a continuación en la dirección del flujo sanguíneo. Puede producirse un accidente cerebrovascular isquémico si el coágulo se aloja en la vasculatura cerebral. Puede producirse una embolia pulmonar si el coágulo se origina en el sistema venoso o en el lado derecho del corazón y se aloja en una arteria pulmonar o en una rama de la misma. Los coágulos también pueden desarrollarse y bloquear los vasos localmente sin ser liberados en forma de émbolo; este mecanismo es común en la formación de bloqueos coronarios. La invención es particularmente adecuada para eliminar el coágulo de las arterias cerebrales en pacientes que sufren un accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS), de los vasos coronarios nativos o de injerto en pacientes que sufren un infarto de miocardio (IM) y de las arterias pulmonares en pacientes que padecen una embolia pulmonar (EP) y de otros vasos aéreos y venosos periféricos en los que el coágulo está provocando una oclusión.

20 Antecedentes

La patente WO2010001405A1 proporciona un catéter con globo que incluye un conducto exterior, un conducto interior dispuesto dentro del lumen del conducto exterior. La punta distal del conducto interior se extiende más allá de la punta distal del conducto exterior. El conducto interior es capaz de moverse longitudinalmente dentro del conducto exterior. Un globo inflable tiene la superficie exterior de la punta distal del conducto exterior y un margen distal unido a la superficie exterior de la parte del conducto interior que se extiende más allá de la punta distal del conducto exterior. El globo tiene al menos una parte ondulada. La parte del extremo distal del globo es capaz de intususcetarse tras el movimiento proximal del conducto interior dentro del conducto exterior. La patente US.5.527.292 A describe otro dispositivo de la técnica anterior.

Resumen de la invención

Según la invención, se proporciona un sistema para tratar una oclusión en un vaso según la reivindicación 1. Las realizaciones se proporcionan por las reivindicaciones dependientes. Ciertos métodos quirúrgicos se describen con referencia al sistema de la presente invención. Si bien no existe ninguna reivindicación dirigida a estos métodos per se, el sistema puede utilizarse y está previsto para utilizarse en dichos métodos.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1 y 2 ilustran un dispositivo y un sistema receptor de coágulos;

las Figuras 3 a 9 ilustran varios receptores de coágulos alternativos;

las Figuras 10 y 11 ilustran un catéter de aspiración de intercambio rápido según la invención;

las Figuras 12 y 13 ilustran varias juntas proximales y distales;

las Figuras 14 a 37 ilustran varios extremos distales alternativos y puntas expansibles de un dispositivo colector de coágulos;

la Figura 38 ilustra una configuración alternativa de intercambio rápido

las Figuras 39 a 46 ilustran un conector de microcatéter extraíble;

las Figuras 47 a 51 ilustran la creación del segmento distal con un perfil de rigidez continuo y suave; las Figuras 52 a 55 ilustran un catéter de aspiración de doble lumen;

las Figuras 56 a 59 ilustran un dispositivo y un sistema receptor de coágulos;

la Figura 60 ilustra un dispositivo receptor de coágulos;

las Figuras 61a-c ilustran un dispositivo y un sistema receptor de coágulos;

la Figura 62 ilustra una parte de un dispositivo y un sistema receptor de coágulos;

la Figura 63 ilustra un dispositivo receptor de coágulos;

las Figuras 64a-d ilustran una punta expansible de un dispositivo colector de coágulos y

la Figura 65 ilustra un catéter de aspiración de intercambio rápido.

Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 ilustra un dispositivo receptor 2 de coágulos que se usa en la extracción de un coágulo 1 del vaso sanguíneo de un paciente. El dispositivo receptor 2 de coágulos comprende un vástago 13 proximal alargado y una sección 4 distal expansible tubular. El extremo proximal 5 de la sección 4 distal expansible se configura para sellarse contra el lumen interior de una sección distal 6 de un catéter 7 a través del cual avanza, mientras que el extremo distal 8 de la sección distal expansible se configura para sellarse contra la pared del vaso sanguíneo. La junta proximal contra el lumen del catéter intermedio 7 permite que una fuerza de aspiración (tal como un vacío o un diferencial de presión negativa, tal como se puede inducir al retraer el émbolo de una jeringa o mediante una bomba de vacío) a través del catéter intermedio 7 al dispositivo receptor 2 de coágulos y, por lo tanto, al coágulo. El vástago proximal 13 de perfil bajo del dispositivo receptor 2 de coágulos minimiza el espacio ocupado dentro del catéter intermedio 7, maximizando la eficacia de la transmisión de esta fuerza de vacío/aspiración hacia y a través del receptor 2 de coágulos. La junta en el extremo proximal del receptor 2 de coágulos puede ser proporcionada por el cuerpo expansible del receptor 2 de coágulos opuesto al lumen del catéter intermedio 7. Otras realizaciones de esta junta incluyen un manguito blando de una construcción de espuma o fibra, u hojas o valvas de polímero, o un manguito en forma de globo, o una construcción similar a un stent con una cubierta de membrana, o combinaciones de estos u otros diseños.

El extremo distal 8 de la sección distal expansible 4 se configura para abrirse a un diámetro mayor que el extremo proximal, normalmente al menos un 50 % más grande y, en algunos casos, hasta un 500 % más grande o más, dependiendo del tamaño relativo del vaso sanguíneo objetivo y del lumen del catéter 7 a través del cual se hace avanzar el dispositivo. La gran boca abierta del extremo distal 8 del receptor 2 de coágulos proporciona una ruta fácil para la retracción del coágulo hacia su espacio interior, y una vez dentro de este espacio, el coágulo puede extraerse del paciente de forma segura. En una realización, el lumen interior del dispositivo receptor 2 de coágulo tiene una superficie perfilada (como una piel de tiburón o dientes orientados hacia atrás) que permite que el coágulo se deslice fácilmente hacia el dispositivo, pero evita que el coágulo vuelva a escapar del dispositivo.

Las Figuras 2a a 2f ilustran un método típico de uso de dicho dispositivo y sistema. El método puede incluir al menos algunas de las siguientes etapas: Acceder a un vaso sanguíneo arterial de un paciente mediante medios convencionales, como un introductor 10 y un catéter o funda guía 11, hacer avanzar un microcatéter 12 hasta y a través de un coágulo oclusivo objetivo con la ayuda de un alambre guía 17, retirar el alambre guía 17 y hacer avanzar un dispositivo 15 de trombectomía mecánica, como un extractor de stents, a través del microcatéter 12 hasta el coágulo objetivo 1, retrayendo el microcatéter 12 al menos unos pocos cm para desplegar un dispositivo 15 de trombectomía mecánica dentro del coágulo 1, haciendo avanzar un catéter intermedio 7 que contiene el receptor 2 del coágulo dispositivo hasta una posición justo proximal al coágulo 1 (o dentro del coágulo, o considerablemente proximal al coágulo si la enfermedad de los vasos o la tortuosidad dificultan el acceso), haciendo avanzar el dispositivo receptor 2 de coágulo por el extremo distal del catéter intermedio 7 (o hasta y fuera del catéter y dentro o sobre el coágulo), retrayendo el catéter intermedio 7 una corta distancia para desplegar el dispositivo receptor 2 de coágulos, aspirando a través del catéter intermedio 7 utilizando una jeringa o bomba para aspirar sangre y el coágulo objetivo hacia el dispositivo receptor 2 de coágulos, retirando el dispositivo 15 de trombectomía mecánica hacia el dispositivo 2 receptor de coágulos mientras se sigue aspirando, retirando el dispositivo 2 receptor de coágulos y su contenido, al menos parcialmente, al lumen del catéter intermedio 7, retirando el catéter intermedio 7, el dispositivo receptor 2 de coágulos, el dispositivo 15 de trombectomía mecánica y coágulos a través de la guía o funda 11 y fuera del paciente.

Son posibles muchas variantes de este método.

Por ejemplo, puede ser deseable extraer el coágulo 1 y el dispositivo 15 de trombectomía mecánica a través del receptor 2 de coágulos, el catéter intermedio 7 y la guía 11 y sacarlos del paciente, dejando el catéter intermedio 7 y el receptor 2 de coágulos en su lugar. Esto permite al médico retener una junta protectora en el vaso para evitar el escape de cualquier partícula de coágulo que pueda desprenderse, y también preserva un medio de acceso rápido y fácil al sitio objetivo con un microcatéter y un dispositivo de trombectomía en caso de que se necesiten pases adicionales para limpiar completamente el vaso.

Otra variante del método implica extraer el dispositivo receptor 2 de coágulos y el dispositivo 15 de trombectomía juntos a través del catéter intermedio 7, dejando el catéter intermedio 7 en su lugar para volver a acceder fácilmente al sitio objetivo.

Otra variante del método implica usar el dispositivo 2 receptor de coágulos como la principal herramienta de extracción de coágulos, sin la ayuda de un dispositivo de trombectomía mecánico, tal como un extractor de stents. El receptor 2 de coágulos se configura para expandirse y sellarse contra la pared del vaso adyacente al extremo proximal del coágulo, aspirando así a través del catéter intermedio 7 y el receptor 2 de coágulos proporciona una fuerza de succión altamente eficaz para atraer el coágulo hacia el receptor 2 de coágulos. Si el coágulo pasa a través del receptor 2 de

coágulos y entra en el catéter intermedio 7, puede aspirarse a través del catéter intermedio 7 y salir directamente del paciente. Si el coágulo es demasiado grande o demasiado firme para pasar a través del receptor 2 de coágulos, entonces el receptor 2 de coágulos puede extraerse hacia el catéter intermedio 7. Debido a que el receptor 2 de coágulos tiene un exterior liso y en forma de embudo, puede retraerse fácilmente hacia el catéter intermedio 7 incluso cuando contenga un coágulo voluminoso y/o firme.

El extremo distal 8 del dispositivo receptor 2 de coágulos está previsto para abrirse al salir del catéter a través del cual se coloca para proporcionar una boca grande y abierta aproximadamente del mismo tamaño que el diámetro interior del vaso en donde se encuentra y proporcionar una junta contra este vaso o una restricción significativa del flujo, de modo que cuando se aplica una fuerza de succión a través del receptor 2 de coágulos, esta fuerza hace que la sangre y el coágulo distal del receptor 2 fluyan hacia el receptor 2 en lugar de hacia la sangre proximal del receptor 2. Este flujo se produce porque la presión en el interior del receptor 2 de coágulos es menor que en el exterior (distal y proximal) del receptor 2 de coágulos. Si la junta no estuviera presente, existirían dos rutas de flujo hacia el receptor 2 de coágulos y dominaría la ruta de flujo proximal, menos restringida, lo que reduciría la eficacia de la retracción del coágulo.

Para sellar adecuadamente contra la pared del vaso, el receptor 2 de coágulos debe tener a) una fuerza radial alta o una resistencia de aro para que el gradiente de presión creado por la aplicación de la succión/aspiración no colapse el receptor de coágulos ni cree una trayectoria de flujo que lo pase o b) una estructura de junta tal que la presencia de un gradiente de presión a través del receptor 2 de coágulos sirva para apretar la junta en lugar de reducirla. La geometría y la construcción del extremo de sellado del receptor de coágulos deben ser tales que pueda adaptarse bien a la pared del vaso, que puede no ser circular de forma eficaz (tal como cuando está cerca de bifurcaciones, por ejemplo, o cuando está inclinada formando un ángulo con respecto a la pared del vaso).

Por lo tanto, una realización de la parte distal de un receptor de coágulos puede comprender un marco autoexpansible con una cubierta relativamente no porosa, de modo que la cubierta evite cualquier paso significativo de sangre a través de la pared del receptor de coágulos, y el marco autoexpansible tenga una resistencia radial o de aro suficiente para resistir el gradiente de presión creado por la aplicación de la succión/aspiración. La cubierta puede ser una membrana polimérica o puede ser una estructura tejida o trenzada o tricotada. En una realización, la membrana es una membrana polimérica, preferiblemente con un límite de deformación elástica alto y un módulo bajo para permitir su expansión mediante una estructura de marco de baja fuerza radial. Una membrana preferida es una membrana de poliuretano, que puede extruirse o moldearse por soplado o, idealmente, recubrirse por inmersión directamente sobre el marco. La membrana puede estar recubierta con un recubrimiento de baja fricción, tal como una silicona hidrófoba o un material hidrófilo. En una realización, la membrana es un material hidrófilo en sí mismo, que comprende un hidrogel con un grosor y un módulo suficientes para retener su estructura bajo la fuerza de aspiración. Otros materiales adecuados para esta cubierta incluyen PTFE,

ETFE y PFA. Los materiales tales como PET, UHMWPE, PET y PEN serían particularmente adecuados para usarse en la fabricación de una cubierta tejida, trenzada, tricotada o formada de otro modo a partir de fibras.

Otra realización de la parte distal de un receptor de coágulos puede comprender una combinación de un marco autoexpansible con una cubierta de membrana relativamente no porosa y una pluralidad de valvas o paletas flexibles dispuestas alrededor de su circunferencia exterior de un modo similar al de una válvula de valva. En otras realizaciones, la junta adicional proporcionada por estas valvas flexibles lo proporciona, en cambio, un manguito exterior, y este manguito exterior puede comprender un material compresible tal como una espuma o un hidrogel o un haz de fibras o un polímero moldeado.

En aún otra realización, la expansión del extremo distal del receptor de coágulos puede ser accionada por el usuario, retrayendo un alambre de tracción dentro del vástago del dispositivo, por ejemplo, o inflando un manguito con forma de globo.

Algunas de las diversas realizaciones del extremo distal del receptor de coágulos se ilustran en las Figuras 3 a 9.

La Figura 3 ilustra una realización del extremo distal del receptor de coágulos que comprende un marco autoexpansible tipo stent con una membrana exterior 27 de cubrimiento. Un vástago proximal 21 está conectado al marco y a la membrana en un puerto 20 de entrada proximal. El extremo proximal 24 de la sección expansible se configura para oponerse suavemente a la pared de un catéter a través del cual se suministra, mientras que el extremo distal 23 se configura para expandirse y unirse a la pared del vaso, creando una gran abertura 22 en el espacio de recepción interno. La estructura 25 de marco es, en una realización, una estructura de nitinol cortada con láser a partir de un tubo o lámina, y en otra realización es una estructura de alambre, enrollada o trenzada con nitinol o acero inoxidable u otro material metálico biocompatible como los que se usan comúnmente en la construcción de stents o lazos. La membrana 27 puede comprender un reborde 26 que está doblado y envuelto dentro del marco 25.

Las Figuras 4 y 5 ilustran una realización típica del extremo distal del receptor del coágulo. La Figura 4 muestra un receptor de coágulos 30 alojado en un catéter intermedio exterior 31, colocado en un vaso 32. El extremo distal 35 del receptor del coágulo está doblado para envolverlo en un perfil adecuado que encaje en el lumen del catéter intermedio 31. La Figura 5 muestra el receptor de coágulos desplegado tras la retracción del catéter intermedio 31, de modo que

el extremo distal 35 se ha expandido y entra en contacto con la pared 32 del vaso y el extremo proximal 34 se sella contra el lumen interior del catéter intermedio 31. En otra realización, el extremo distal 35 se expande hasta un diámetro menor que el del vaso, pero un diámetro mayor que el del catéter intermedio.

5 El lumen interno del catéter intermedio puede ser tan pequeño como 0,75 mm o tan grande como 2,0 mm, pero preferiblemente está entre 1,0 mm y 1,7 mm. El extremo distal del receptor de coágulos puede configurarse para expandirse hasta un diámetro igual o ligeramente mayor que el vaso objetivo con el fin de proporcionar una junta, o hasta un diámetro ligeramente más pequeño que el vaso objetivo en los casos en que un dispositivo administrable de perfil bajo sea una prioridad más alta que un sellado perfecto. En una realización configurada para usarse en las
10 arterias cerebrales medias del cerebro, el extremo distal del receptor de coágulos se configura para expandirse hasta un diámetro de entre 2 mm y 4 mm. En otra realización, tal como la que podría usarse en la arteria carótida interna, el extremo distal del receptor de coágulos se configura para expandirse hasta un diámetro de entre 4 mm y 7 mm.

15 Las Figuras 6a y 6b ilustran las formas colapsadas (para el suministro) y expandidas del extremo distal de un receptor 40 de coágulos. En este caso, el mecanismo de colapso para el suministro a través de un catéter intermedio es un mecanismo de arrugado y plegado, similar al que se usa para envolver los globos de angioplastia. El material del extremo expansible distal 42 se configura en pliegues o pliegues 41 para envolverlo eficientemente en forma de suministro.

20 Las Figuras 7a y 7b ilustran las formas colapsadas (para el suministro) y expandidas del extremo distal de un receptor 50 de coágulos. En este caso, el mecanismo de colapso para el suministro a través de un catéter intermedio es un mecanismo de rodadura, con un mecanismo de desenrollado que tiene lugar para la expansión. El extremo 52 expansible distal existe en su estado de deformación mínima cuando está completamente expandido, como se muestra en la Figura 7b. Se configura con una costura 51 que va desde su extremo más distal hasta un punto distal de su
25 extremo proximal. La costura permite que el receptor de coágulos autoexpansible se enrolle como un papel de fumar para adoptar una forma de perfil más bajo para su suministro.

Las Figuras 8a y 8b ilustran las formas colapsadas (para el suministro) y expandidas de un marco 60 del extremo distal de un receptor de coágulos. Este marco puede estar formado de nitinol u otro material con un límite de deformación
30 elástica suficiente para que este límite no se supere cuando el dispositivo se pliega para su suministro a través de un catéter intermedio. En una realización, el marco se corta con láser a partir de un tubo o lámina de nitinol, y comprende puntales 61 conectados en las coronas 62. El extremo distal del marco comprende coronas terminales 63, que pueden estar formadas con extremos atraumáticos de un radio de curvatura mayor que el utilizado para las coronas más proximales. El marco puede cubrirse con una membrana polimérica como se describió anteriormente.

35 La Figura 9 ilustra la forma expandida de un marco 70 del extremo distal de un receptor de coágulos, que es similar al marco 60 de la Figura 8 pero está formado por alambres 73 en lugar de cortarse a partir de un tubo o lámina. Una ventaja de dicha estructura es que pueden usarse materiales no superelásticos (tales como SS, MP35N u otros materiales comúnmente utilizados en la fabricación de stents expandibles con globo) en su construcción. Esto se debe
40 a que se induce una deformación mucho menor en el marco al pasar de su estado expandido a colapsado, porque los alambres pueden moverse y deslizarse libremente uno con respecto al otro, incluso en los puntos 72 de cruce. Los alambres forman coronas 71 de un radio grande y suave en el extremo distal del marco, lo que hace que la punta del dispositivo sea atraumática para un vaso sanguíneo.

45 Haciendo referencia a las Figuras 10 y 11, se ilustra un catéter 101 de aspiración según la invención. En la Figura 11a, el catéter 101 de aspiración se ilustra como parte de un sistema de extracción de coágulos para la extracción de un coágulo 110. El sistema de extracción de coágulos comprende además un dispositivo 100 de acoplamiento de coágulos, un microcatéter 109 a través del cual se coloca el dispositivo de acoplamiento de coágulos y un catéter guía 108 a través del cual se colocan el catéter 100 de aspiración y el microcatéter 109. El catéter 101 de aspiración
50 comprende un segmento distal 90 y un segmento proximal 91. El segmento distal 90 comprende un extremo distal provisto de una punta distal 112 y un extremo proximal provisto por un puerto 105 de transferencia. Un lumen del segmento distal 90 se extiende próximo al extremo distal 112 y termina en el puerto 105 de transferencia. El segmento proximal 91 se extiende desde el segmento distal 90 y, en este caso, está provisto por un vástago proximal 106. Un restrictor 102 de flujo está ubicado en la superficie exterior del catéter 101 de aspiración, distal del puerto 105 de
55 transferencia. El catéter 101 de aspiración proporciona una junta proximal 102 contra el lumen interior 103 del catéter guía, de modo que la aspiración se puede aplicar a través del catéter guía 108 y, por lo tanto, aprovechar un lumen proximal grande.

60 La Figura 10 muestra una vista simplificada de una región distal del sistema, que ilustra más claramente cómo el restrictor 102 de flujo del catéter de aspiración interactúa con el lumen interior del catéter guía 108. El catéter guía 108 también puede tener un componente restrictor de flujo, tal como la parte 104 de globo inflable que se muestra en esta ilustración.

65 El catéter 101 de aspiración es un catéter de intercambio rápido (RX) en el que el puerto 105 de salida define un puerto de transferencia para la aspiración y proporciona una ventaja de capacidad de suministro de un acoplamiento por fricción mínimo con el catéter guía 108 próximo al puerto 105 de salida.

En algunos casos, se puede proporcionar un microcatéter 109 a través del cual se suministra un dispositivo 100 de captura de coágulos. Retraer el microcatéter 109 justo cerca del puerto 105 de salida (en lugar de retirarlo por completo) crea una gran ventaja de aspiración.

En un caso, el microcatéter 109 y el catéter 101 de aspiración Rx se introducen juntos en el catéter guía 108.

El alambre guía y el microcatéter 109 avanzan entonces a través del coágulo 110. El alambre guía se puede retirar y se introduce un dispositivo de extracción de coágulos, tal como un dispositivo extractor 100 de stents.

Utilizando el microcatéter 109 como soporte, el catéter 101 de aspiración Rx se puede enviar a una posición próxima al coágulo 110 empujando el vástago proximal 106 o mango hacia el catéter guía 108. El dispositivo extractor 100 de stents puede desplegarse retrayendo el microcatéter 109.

El catéter 101 de aspiración Rx puede entonces enviarse para entrar en contacto con el coágulo 110 o colocarse justo en la posición proximal o en la cara proximal del coágulo 110. El microcatéter 109 puede entonces retraerse suficientemente como para estar próximo al puerto Rx 105 del catéter 101 de aspiración Rx. Esto facilita un aumento del lumen para la aspiración sin la necesidad de retirar completamente el microcatéter 109 del catéter intermedio o de aspiración.

La aspiración se puede aplicar al lumen del catéter guía 108 con una jeringa manual 111 o una bomba de vacío. Esta aspiración se dirige y es eficaz en la punta distal 12 del catéter 101 de aspiración Rx debido a la presencia del restrictor de flujo o junta 102 entre la superficie exterior del catéter 101 de aspiración Rx y el catéter 108 guía interior. Esto sella el lumen entre el exterior del catéter 101 de aspiración Rx y el lumen interior 103 del catéter guía 108 y evita el reflujo de sangre hacia la punta del catéter guía 108, lo que reduciría la eficacia de la aspiración. Es posible que la junta 102 no necesite detener el flujo en el lumen por completo, pero necesita restringir el flujo lo suficiente como para no tener un efecto significativo en el rendimiento de la aspiración. Esta junta 102 se puede generar de varias formas, tales como las descritas en las Figuras 12 a 13l. En algunos casos, la junta 102 está ubicada en la superficie interior del catéter guía 108 y/o en la superficie exterior del catéter 101 de aspiración.

El catéter 101 de aspiración Rx se construye con un mango proximal (no mostrado) para facilitar el agarre y un vástago proximal 106 construido a partir de un alambre o tubo formado preferiblemente de nitinol, acero inoxidable, PEEK o algún otro material similar. Se puede proporcionar una junta adicional en una válvula de hemostasia proximal para ayudar a sellar contra el vástago proximal 106. El material del vástago 106 tiene una alta resistencia a la compresión y a la tracción y puede tener un recubrimiento o camisa de baja fricción para minimizar las fuerzas de inserción y retracción. El recubrimiento o camisa de baja fricción podría formarse a partir de PTFE, HDPE o un material similar.

El puerto 105 de salida Rx del catéter 101 de aspiración puede facilitar el avance de un microcatéter 109 a través del puerto 105 y a través de la sección distal 90 del catéter Rx 101 antes de su inserción en el catéter guía 108. El puerto 105 de salida Rx puede formarse en forma de embudo para facilitar el envío de un microcatéter 109 al puerto incluso en su posición en el catéter guía 108. El puerto 105 puede estar formado por un componente moldeado o por el tubo de la sección distal 90 del catéter 101.

La sección distal del catéter 101 de aspiración Rx tiene buenas características de empuje y trazabilidad para permitir que se envíe a la ubicación objetivo. Por lo tanto, puede construirse con uno o más materiales para proporcionar un perfil de rigidez reductor a lo largo de la longitud. Se puede usar una construcción de alambre trenzado o alambre de bobina o una combinación de ambos para mejorar la resistencia a la compresión y la capacidad de rastreo. También se pueden usar soportes de alambre lineales que discurren en paralelo al eje del tubo.

Se puede aplicar una capa superior de material de baja fricción a la sección distal del catéter 101 o, alternativamente, se puede aplicar un recubrimiento hidrófilo o un recubrimiento de aceite de silicona a la superficie. El revestimiento interior de la sección distal del catéter 101 consiste en PTFE o un material similar de baja fricción para minimizar las fuerzas de inserción y retracción.

La junta 102 en la superficie exterior de la sección distal 90 del catéter 101 de aspiración Rx evita o reduce significativamente el flujo sanguíneo que se desplaza desde la punta distal 113 del catéter guía hasta el puerto Rx 105 del catéter 101 de aspiración Rx, como se muestra en la Figura 12a. En las Figuras 12 a 13l se ilustran diversas realizaciones de las juntas proximales 102.

En otra realización del dispositivo mostrado en la Figura 12b, se proporciona una junta adicional 114 en el extremo distal del catéter 101 para sellar entre el catéter Rx y el vaso objetivo. Esta junta 114 está separada distalmente del restrictor 102 de flujo proximal y ocluye el flujo sanguíneo en el vaso y mejora la eficacia de la aspiración sin la necesidad de un catéter guía del globo. La junta 114 puede construirse de modo similar a las mostradas en las Figuras 12a a 13l.

La junta 102 se puede formar a partir de un manguito exterior en el catéter que puede ser liso o tener una superficie ranurada o perfilada 116, como se muestra en la Figura 13a. La Figura 13j muestra una superficie perfilada con una ranura 125 en espiral. La junta también podría formarse a partir de uno o más anillos moldeados con un reborde de sellado o un perfil 117 de junta tórica, como se muestra en la Figura 13b. También podría formarse a partir de un globo inflable 115 que se infla inyectando solución salina a través de un lumen en el vástago y el catéter, como se muestra en las Figuras 12a, 12b y 13g.

En otra realización ilustrada en la Figura 13d, la junta 102 puede construirse con fibras en una configuración 119 de cepillo/cerdas o a partir de una malla 123 de fibras formada por fibras de PET o material similar, como se muestra en la Figura 13h. Similarmente, la junta podría estar formada por un material 121 de esponja que se comprime cuando se inserta en el lumen del catéter guía 108, como se muestra en la Figura 13f.

En una realización adicional, la junta 102 podría proporcionarse mediante un cuerpo 124 formado por un material hidrófilo 124 o similar que se hinche y aumente de diámetro cuando entra en contacto con solución salina o sangre. La junta 102 también se puede formar al tener una holgura de tolerancia estrecha entre el diámetro exterior del extremo distal del catéter 101 de aspiración Rx y el diámetro interior del catéter guía 103. En otra realización, la junta 102 está formada por un reborde 118 o membrana 120 que restringe el flujo particularmente en una dirección, como se muestra en las Figuras 13c y 13e.

En otra realización de la junta 102 mostrada en las Figuras 13k y 13l, la oclusión entre el catéter 101 de aspiración Rx y el catéter guía 108 se logra mediante la compresión longitudinal del catéter 101 de aspiración. Esto se puede lograr teniendo una sección expansible 127 que aumenta de diámetro cuando el catéter está bajo compresión. La compresión puede ser el resultado de extraer el coágulo 110 y el dispositivo extractor 100 de stents en la punta 112 o puede accionarse manualmente a través de un alambre 126 de tracción. Este alambre 126 de tracción puede discurrir a través de un lumen separado del extremo proximal del dispositivo, como se muestra en la vista en sección transversal A-A de la Figura 13i.

El coágulo 110 y el dispositivo 100 tipo extractor de stents se pueden extraer total o parcialmente en el catéter 101 de aspiración Rx según lo controle el médico y según la resistencia que sienta el usuario o la obstrucción del lumen por coágulo, como lo indica un aumento del vacío o la pérdida de succión. La punta expansible 112 del catéter 101 de aspiración Rx facilita la aspiración y la extracción del coágulo 110 y del dispositivo extractor 100 de stents al expandirse bajo carga para reducir la fuerza de retracción y disminuir el riesgo de raspar el coágulo de la superficie del dispositivo extractor 100 de stents. La punta expansible 112 también puede ocluir parcial o totalmente el vaso proporcionando una detención del flujo que mejora la eficacia de la aspiración.

La punta expansible 112 se puede formar de varios modos y en las Figuras 14 a 37 se muestran diversas realizaciones.

En una realización, la punta expansible 112 puede formarse a partir de una coextrusión de materiales con diferentes propiedades, tales como un polímero 131 expansible blando coextrudido con un polímero 130 de módulo más alto para proporcionar soporte longitudinal. Un anillo 132 completamente expansible podría conectarse entonces a esta punta, tal como se muestra en la Figura 14. La punta 112 también puede incluir uno o varios soportes 133 de alambre metálico, como se muestra en las Figuras 15 y 24. En otra realización mostrada en la Figura 18, la punta tiene un perfil rasgado para aumentar el área de contacto con el coágulo durante la extracción o aspiración. La punta puede estar formada con orificios 134 o perforaciones 137 para permitir que se parta y cambie de forma cuando un dispositivo 100 y un coágulo 110 se retraen en la punta, como se muestra en las Figuras 16 y 17. Estas características se pueden combinar con construcciones de punta que contienen materiales de diferentes durómetros, tal como se muestra en las Figuras 16, 17, 18, 21 y 25. En estas realizaciones, los materiales 143, 136, 146, 151, 164 de punta tienen un durómetro más bajo y son más expansibles que los materiales 135, 144, 145, 150, 165 de soporte. Estos materiales de soporte pueden estar incrustados dentro de la pared del tubo o pueden estar en la superficie interior o exterior. También se pueden formar en forma de estría, espiral, banda, forma de "U" u otra configuración para proporcionar un soporte longitudinal al material expansible y evitar que se colapse o se deforme bajo una carga de compresión, como ocurre durante la extracción de un coágulo o un dispositivo extractor de stents, o durante la inserción a través de un catéter guía o de acceso. La Figura 19 muestra otra realización en donde múltiples orificios 139 producen una retícula o marco en la punta. También se pueden aplicar protuberancias o "dientes" 141 únicos o múltiples a la superficie interior 142 en la punta distal para mejorar la sujeción del coágulo, como se muestra en la Figura 20.

La punta expansible puede estar preformada para formar un perfil acampanado (Figura 22a) o un perfil cónico como se muestra en la Figura 22b. Alternativamente, la forma de la punta puede ser una combinación de estos perfiles, tales como bulbosos o en forma de "pera", como se muestra en las Figuras 23a a 23d. En la configuración mostrada en la Figura 23a, la punta 160 tiene un diámetro aumentado mayor que el diámetro 161 del catéter proximal, que luego se estrecha hasta un diámetro 162 reducido para facilitar la inserción. En la configuración mostrada en la Figura 23b, la punta 166 tiene un diámetro aumentado mayor que el diámetro 161 del catéter proximal, que luego se estrecha hasta un diámetro 167 reducido, sin embargo, el diámetro 167 reducido es aún mayor que el diámetro 161 del catéter proximal. Esta configuración de punta proporciona los beneficios de una eficacia de aspiración mejorada y una fuerza de extracción reducida, pero también beneficios de baja fuerza de inserción y capacidad de seguimiento debido al radio o estrechamiento de la punta distal 167. El radio 167 de la punta también evita que la punta se enganche en una

bifurcación durante la inserción, tal como en el ostium de la arteria oftálmica en la arteria carótida interna. La Figura 23c muestra cómo la punta 160 se alarga durante la inserción a través de una guía o catéter 108 de acceso, mientras que la Figura 23d muestra la punta 160 expandiéndose para permitir la extracción de un coágulo 110 y un dispositivo extractor 100 de stents. Las puntas perfiladas también se pueden construir utilizando múltiples materiales de diferentes características de dilatación y durómetro.

La punta expansible 112 también podría estar perfilada y contener uno o más cortes 170 de ranura para facilitar la expansión, como se muestra en las Figuras 26, 29 y 30. En las Figuras 27 y 28 se muestran otras realizaciones de puntas perfiladas para facilitar la expansión y la extracción del coágulo 110 y del dispositivo 100 extractor de stents.

En otra realización de la punta 112 del catéter de aspiración Rx que se muestra en la Figura 31, el extremo distal de la punta tiene un collar 171 que se desliza estrechamente sobre el alambre guía. Esto ayuda a dirigir el catéter sobre el alambre guía hacia la ubicación objetivo, lo que reduce el riesgo de engancharse. La configuración de punta mostrada en la Figura 32 tiene una sección aplanada 173 que contiene un gran número de poros 174 de aspiración y ventanas 172 de aspiración. Este diseño aumenta potencialmente el área de contacto con el coágulo, lo que mejora el agarre cuando el catéter se usa sin un dispositivo extractor de stents. La Figura 33 muestra una vista de extremo de la Figura 32 con las flechas que indican la dirección del flujo sanguíneo.

Haciendo referencia a las Figuras 34 a 35, se ilustra un catéter con un extremo 180 distal expansible, que se expande por medio de un globo anular 181 con forma de cinturón salvavidas en o adyacente a su extremo distal. El globo se infla inyectando un fluido a través de un lumen 182 de inflado que va desde el extremo proximal al distal del dispositivo. El extremo distal del catéter tiene un anillo 183 de pétalos que actúa como una junta u ocluidor para limitar el volumen de sangre que fluye desde la parte proximal de la punta hacia el catéter, cuando se aspira a través del catéter. Los pétalos 183 pueden formarse a partir de un material polimérico. La Figura 34a muestra la punta en la configuración plegada y la Figura 34b muestra la punta cuando el globo anular 181 se infla. La Figura 35 muestra una realización adicional en donde el catéter tiene una construcción Rx con el lumen 182 de inflado que atraviesa el vástago hasta el extremo proximal del dispositivo.

En otra realización de la punta 112 del catéter, que se muestra en las Figuras 36a y 36b, la punta 184 está construida de modo que pueda invertirse a medida que el dispositivo 100 extractor de stents y el coágulo 110 se extraen en el catéter. Esto puede reducir la fuerza de retracción y restringir el coágulo para que no se liberen fragmentos durante el proceso de extracción. La Figura 36b muestra la punta después de la inversión.

Haciendo referencia a las Figuras 37a y 37b, se ilustra un catéter de extracción de coágulos con una punta distal autoexpansible 190 que está restringida por una tapa cónica 191 para facilitar el suministro y el acceso atraumático a un sitio objetivo. El componente 191 de tapa se puede retraer para permitir que la boca 192 del catéter se expanda, creando una gran abertura para aceptar el coágulo u otro material en su lumen. El componente 191 de tapa tiene un extremo distal cuyo diámetro exterior es idealmente inferior al del vástago del catéter inmediatamente proximal a la tapa, y un lumen interior dimensionado para permitir que el dispositivo avance sobre el vástago del dispositivo de trombectomía y el microcatéter. El componente 191 de tapa también puede comprender un tubo guía 193 para ayudar al dispositivo a moverse suavemente sobre el vástago microcatéter de un dispositivo de trombectomía.

En otra realización del dispositivo mostrado en la Figura 38, la sección distal del catéter 194 se acorta de modo que la distancia X tiene normalmente una longitud de entre 5 y 50 mm. Este dispositivo se puede enviar sobre el vástago del dispositivo extractor 100 de stents hasta la ubicación objetivo para facilitar la extracción parcial o total del extractor 100 de stents hacia la punta expansible 112. En esta realización, la sección distal 194 se saca del catéter guía 108 y no traslada la aspiración a la punta distal 112, sino que tiene una mejor capacidad de seguimiento y rendimiento de acceso para llegar a los vasos objetivo debido a la reducción de la fricción y la capacidad de empuje del vástago del alambre. La sección distal 194 de longitud corta y la punta 112 están conectadas a un vástago 106 construido a partir de un alambre o tubo formado preferiblemente de nitinol, acero inoxidable, PEEK o algún otro material similar. El material del vástago tiene una alta resistencia a la compresión y a la tracción y tiene un recubrimiento o camisa de baja fricción para minimizar las fuerzas de inserción y retracción. La punta expansible 112 puede construirse de modo similar a las mostradas en las Figuras 14 a 37.

El catéter 101 de aspiración Rx, el microcatéter 109, el dispositivo extractor 100 de stents y el coágulo 110 pueden retraerse como una unidad hasta la punta del catéter guía 113 y, a continuación, completamente hacia el catéter guía 108. El catéter guía 108 o de acceso también puede tener una punta expansible 113 para facilitar la retracción de los dispositivos y el coágulo, con una fuerza reducida y un menor riesgo de desalojar el coágulo de los dispositivos. Esta punta expansible 113 del catéter guía puede construirse de modo similar a las mostradas en las Figuras 14 a 37. Del mismo modo, la construcción de la punta expansible 112 y la construcción de la junta 102 mostradas en las Figuras 12 a 37 también se pueden aplicar a un catéter de aspiración o intermedio de longitud estándar.

El catéter 101 de aspiración Rx, el microcatéter 109, el dispositivo extractor 100 de stents y el coágulo 110 pueden extraerse entonces del catéter guía 108 y extraerse por completo del paciente.

Haciendo referencia a las Figuras 39 a 46, se ilustra un conector de microcatéter extraíble.

El conector extraíble permite al médico hacer avanzar un catéter intermedio o de acceso sobre el microcatéter después de que el microcatéter (y el dispositivo de trombectomía) ya estén en su posición (como punto de rescate, por ejemplo). Con un microcatéter estándar no es posible enviar un catéter intermedio o de acceso por el extremo proximal, ya que el conector fijo está en el camino, por lo que el microcatéter estándar debe retirarse para introducir un catéter intermedio.

El uso de un microcatéter con un conector extraíble que facilita el uso de un alambre de extensión facilita un mejor control de la posición del microcatéter a medida que se introduce el catéter intermedio.

En las Figuras 39 a 46 se utilizan los siguientes números:

Conector desmontable 300

Vástago 301 de microcatéter

Elemento 302 de alivio de tensión que se extiende desde el conector del microcatéter

Conector interno 303 (véanse las Figuras 42/43 para más detalles) extremo 304 del vástago del microcatéter que tiene un vástago extensible 305 separado para el intercambio intermedio del catéter

Rosca interna 306 sobre el conector del microcatéter

Conector 307 de microcatéter

Junta tórica 308

Rosca externa 309 sobre el conector de microcatéter

Enlace 310

Extremo cerrado 311 para evitar hemorragias

Enlace 312

Alambre 313a de extensión

Alojamiento 313b de alambre de extensión

Hipotubo cortado 314 con láser que actúa como refuerzo central para el microcatéter

Vástago 315 proximal rígido para que pueda sujetarse, tirarse o torcerse durante la extracción del microcatéter

Junta 316 tórica compresible que bloquea el microcatéter en la cavidad incorporada en el conector del catéter moldeado

Conector desmontable 317

Tubo de extensión 318

Pinza 319 de resorte, p. ej., de acero inoxidable o nitinol

Conector moldeado 320 por inyección

D1 0,5334 mm (0,021 pulgadas) ID aprox.

D2 0,7366 mm (0,029 pulgadas) OD aprox.

D3 0,9906 mm (0,039 pulgadas) OD aprox.

D4 1,143 mm (0,045 pulgadas) OD aprox.

La Figura 39 muestra el conector 300 de microcatéter ensamblado con el vástago 301 de microcatéter. La Figura 40 muestra el vástago del microcatéter después del desprendimiento y la Figura 41 muestra el extremo de acoplamiento del vástago extensible 305. Al conectar el vástago extensible 305 al vástago 301 del microcatéter, la longitud útil del catéter aumenta para facilitar el avance de un catéter intermedio o de acceso sobre el microcatéter mientras se

mantiene el control posicional. A continuación, se puede retirar el vástago extensible 305 y volver a conectar el conector desacoplable al microcatéter.

La Figura 42 ilustra la construcción del conector 307 del microcatéter y del conector 300 desmontable. El conector desmontable 300 se puede enroscar en el conector 307 del microcatéter debido a la rosca 309 sobre el conector y a la rosca 306 de acoplamiento sobre el conector. La junta tórica 308 evita cualquier pérdida de sangre o entrada de aire entre el conector 307 y el conector 300 cuando está apretada.

La Figura 43 muestra una vista en sección de una realización del vástago extensible 305 que utiliza un alambre 313a de extensión y un conector 313b de alambre de extensión. El alambre 313a de extensión y el conector 313b se muestran atornillados al vástago 301 del microcatéter y al conector 307.

Las Figuras 44 a 46 muestran otra realización de un conector desmontable en donde el vástago 301 del microcatéter está conectado al conector 317 desmontable mediante una junta 316 tórica compresible. La junta tórica 316 se asienta en una ranura en el conector moldeado 320 que está conectado al vástago 301 del microcatéter. La junta tórica se comprime girando parte del alojamiento 321 en el conector desmontable 317. El tubo 318 de extensión se puede empujar sobre el conector moldeado 320 en el vástago 301 del microcatéter después de que se haya retirado el conector 317. El tubo 318 de extensión se mantiene entonces en su posición mediante la pinza 319 de resorte que se acopla con la ranura sobre el conector moldeado 320.

Las Figuras 47 a 50 ilustran un método de fabricación de un catéter de aspiración de gran diámetro. El catéter de aspiración es altamente rastreable, de modo que se puede navegar hasta una ubicación cerebrovascular tortuosa/distal.

La Figura 47 es un gráfico de la rigidez lateral con la distancia desde la punta.

La Figura 48 ilustra un diagrama convencional en el que diferentes segmentos tubulares 200, 201, 202, 203, 204 son de diferentes materiales. Los segmentos se utilizan para crear un perfil escalonado de rigidez del material (aumentando gradualmente la dureza de módulo o compartición).

La Figura 49 ilustra un segmento distal en el que se crea un perfil de rigidez suave mezclando los elementos 205, 206 de diferente módulo. Por ejemplo, los tubos cónicos 205, 206 (Figuras 50, 51) pueden colocarse sobre un mandril superpuesto entre sí y usar calor para hacer que se derritan y fluyan entre sí. El tubo resultante puede aplicarse luego a un alambre roscado o en espiral o a una base no reforzada, o usarse como un catéter independiente.

Haciendo referencia a las Figuras 52 a 55, se ilustra un catéter de aspiración de doble lumen para ayudar a la aspiración y evitar que el lumen del catéter se obstruya con un coágulo.

Lumen A - se puede usar un lumen de menor diámetro para introducir el dispositivo y hacer que el coágulo se desprenda. El extremo distal del *Lumen A* podría estar alineado o empotrado con respecto a la punta distal del *Lumen B*.

Lumen B - al lumen más grande se le aplicaría una aspiración constantemente para aspirar el coágulo que se desprende del dispositivo cuando se extrae y pasa al lumen más pequeño (*Lumen A*).

El Lumen A más pequeño puede tener un diámetro interior para facilitar la introducción de un microcatéter a través del lumen. El microcatéter se puede insertar a continuación a través de este lumen y a través del coágulo según el procedimiento estándar. El dispositivo extractor de stents puede desplegarse después a través del coágulo. La extracción del extractor de stents y el coágulo en el catéter hace que el coágulo se separe del extractor de stents dentro del catéter de aspiración. Esta configuración evita que el coágulo se enganche en los puntales del dispositivo extractor de stents y bloquee el lumen de aspiración. El lumen de mayor diámetro puede tener un diámetro de aproximadamente 1,4732 mm (0,058 pulgadas) y se le puede aplicar una aspiración para aspirar el coágulo a medida que el dispositivo se extrae en el lumen de menor diámetro.

Una punta del catéter receptor de coágulos, la punta del receptor de coágulos, se expande por medio de un globo, que puede estar unido al vástago de un dispositivo de trombectomía, o a un microcatéter, o puede formar parte integral del propio catéter receptor de coágulos.

En estas Figuras 56 a 59 se muestra una realización de un dispositivo de este tipo. El dispositivo comprende un dispositivo 400 de trombectomía con un lumen 402 de inflado que se extiende desde el extremo proximal del vástago hasta un globo 401 en el extremo distal del vástago, y un catéter receptor 404 de coágulos con una sección 405 distal expandible y flexible. El dispositivo 400 de trombectomía se expande en el coágulo 403. El dispositivo de trombectomía y el coágulo se extraen después hacia el catéter receptor 404 de coágulos o el catéter receptor de coágulos se hace avanzar hacia el dispositivo de trombectomía. El globo 401 en el extremo distal del dispositivo se coloca de modo que el extremo distal se alinee con el extremo distal de un catéter intermedio. El globo se expande para deformar plásticamente 406 el extremo distal del catéter receptor de coágulos y luego se desinfla. La boca 407 abierta resultante

del catéter receptor de coágulos permite extraer todo el dispositivo y el coágulo al catéter intermedio. Esto evita la pérdida del coágulo al extraerlo en un lumen pequeño de un catéter intermedio convencional. La parte 405 distal expansible del catéter receptor de coágulos puede estar formada por un material polimérico con un módulo bajo y una tensión de elongación alta hasta la rotura superior al 100 %, e idealmente superior al 300 %. También puede comprender una estructura de soporte de un material metálico, tal como acero inoxidable, que el globo puede deformar plásticamente y, a continuación, puede conservar su forma deformada con suficiente integridad para aceptar el dispositivo de trombectomía y el coágulo.

La punta expansible del globo se puede aplicar a cualquier catéter, estándar o de intercambio rápido, y se puede usar con o sin un dispositivo de trombectomía para ayudar a la aspiración y/o extracción del coágulo de los vasos sanguíneos.

La Figura 60 ilustra un catéter RX 500 para la eliminación de coágulos. Este dispositivo 500 es muy similar en diseño y uso al mostrado en las Figuras 11a-d, excepto que el elemento 504 es un restrictor de flujo o junta accionable, que el operario puede acoplar o desacoplar selectivamente. El catéter 500 comprende un vástago 501 alargado proximal y una parte distal 502 generalmente tubular. La parte distal 502 comprende el elemento 507 de refuerzo y un elemento 510 de cubierta polimérico, y se extiende desde un orificio 517 de entrada/salida hasta una punta distal 503 de recepción de coágulos. El elemento 510 de cubierta puede comprender múltiples capas y segmentos. Se puede emplear una capa interior de baja fricción como revestimiento para el lumen de la sección tubular, se puede emplear una membrana 506 altamente flexible para cubrir la región del restrictor de flujo/junta accionable, y se puede emplear un polímero de bajo módulo para cubrir el cuerpo tubular principal. El extremo distal o punta 503 puede comprender cualquiera de los diseños mostrados en otro lugar de esta patente. En una realización preferida, la punta 503 está conectada al extremo distal de la parte tubular 502 mediante un elemento 511 de bisagra. Este elemento de bisagra puede ser simplemente una región corta de la sección tubular configurada para tener un alto grado de flexibilidad lateral con respecto al resto de la sección tubular. Esta flexibilidad puede lograrse teniendo una región corta de la sección tubular sin ningún elemento 507 de refuerzo o, alternativamente, el refuerzo en esa región podría ser un refuerzo altamente flexible, tal como una bobina metálica generalmente en espiral.

El restrictor de flujo o junta accionable 504 comprende un marco 508, con una membrana 506 de cubrimiento. El marco 508 es al menos parcialmente plegable mediante la retracción del elemento 512 de accionamiento, que pasa a través del vástago 501 alargado proximal y está conectado en su extremo proximal al elemento deslizante 514, que a su vez está restringido de forma deslizable dentro del mango 513, y acoplado al elemento 515 de resorte. El vástago 501 alargado proximal puede comprender un tubo de acero inoxidable, nitinol u otro material metálico o polimérico de alto módulo, y puede contener un revestimiento para proporcionar una superficie interna de baja fricción contra la que pueda deslizarse el elemento 512 de accionamiento. El vástago 501 puede ser cónico o puede estar ranurado para proporcionar una transición suave en la rigidez a lo largo de su longitud. En la realización mostrada, una parte del material del vástago se ha retirado de la parte distal 516 del vástago 501 para proporcionar un puerto de salida para el elemento 512 de accionamiento y para proporcionar un elemento de conexión al extremo proximal de la parte tubular 502. Esta parte distal 516 también puede estar aplanada, lo que puede ayudar a crear una curvatura similar a la de la parte tubular 502, de modo que las dos partes se puedan unir suavemente mediante soldadura, soldadura blanda, unión u otro método de fijación apropiado. El cuerpo principal del vástago también puede tener un perfil ovalado o algo aplanado, ya que esto puede ser beneficioso al permitir al usuario sellar una válvula de hemostasia alrededor del vástago y un microcatéter cuando los dos están uno al lado del otro en la guía/funda, como se muestra anteriormente en la Figura 11a.

El elemento 507 de refuerzo puede estar formado por un metal (tal como acero inoxidable o nitinol o MP35N u otra aleación adecuada) o por un material polimérico de alto módulo. En una realización (como se muestra), el refuerzo se forma a partir de un tubo del que se han cortado las secciones 509 para añadir flexibilidad lateral y, al mismo tiempo, mantener la resistencia de la columna y el aro.

En el catéter ilustrado en la Figura 60, la junta accionable 504 está ubicada adyacente al extremo proximal de la sección tubular distal, donde también forma el puerto de salida/entrada al extremo proximal de la sección 502 tubular distal, pero podría colocarse más distalmente en otras variantes. Una vez que el catéter ha avanzado hasta una posición proximal o adyacente al coágulo objetivo, se puede accionar la junta para efectuar una junta entre la parte proximal de la sección tubular del catéter de extracción de coágulos RX y el lumen interior del catéter guía. A continuación, se puede aplicar una fuerza de vacío al extremo proximal del catéter guía utilizando una jeringa o una bomba. Esta fuerza de vacío creará una región de baja presión dentro del catéter guía que se extenderá (a través de la junta) hasta la parte tubular distal del catéter de extracción de coágulos RX. Esta baja presión creará un gradiente de presión en la punta del catéter de extracción de coágulos RX que estimulará el flujo del coágulo hacia el catéter.

En algunos escenarios, como cuando se extrae un coágulo firme con un alto contenido de fibrina, es posible que no sea posible aspirar el coágulo por completo dentro y a través del catéter de extracción de coágulos RX, y el coágulo puede quedar atrapado en la punta del catéter. En dicho caso, puede ser necesario retirar el catéter de extracción de coágulos RX con el coágulo a través del catéter guía y fuera del paciente. Puede ser deseable crear un flujo inverso en la vasculatura cerebral durante este proceso de extracción para evitar el escape y la migración distal de cualquier fragmento del coágulo que se esté extrayendo. Esto se puede hacer desacoplando la junta del catéter de extracción

de coágulos RX para que la zona de baja presión se redirija al lumen distal del catéter guía. Por lo tanto, el gradiente de presión entre la sangre en la vasculatura cerebral y el fluido dentro del lumen del catéter guía provoca un flujo de sangre desde la región de alta presión a la región de baja presión. La junta, tal como se muestra, también puede servir para crear una característica de guía para ayudar al avance de otro dispositivo hacia la sección distal tubular del catéter de eliminación de coágulos. Esto podría resultar ventajoso si, por ejemplo, el catéter se utilizara como herramienta principal para reducir el volumen de coágulos, de modo que se avanzara hasta el coágulo objetivo y se le aplicara una aspiración a través del catéter guía para eliminar el coágulo oclusivo, pero no se logró eliminar todo el coágulo. En este caso, se podría hacer avanzar un microcatéter (y un alambre guía si se desea) a través del catéter de extracción de coágulos RX y a través del coágulo restante, de modo que un dispositivo de trombectomía pueda avanzar a través del microcatéter. El dispositivo de trombectomía y el coágulo restante podrían extraerse entonces al catéter RX de extracción de coágulos (mediante aspiración si se desea) para completar la recanalización del vaso del paciente.

Las Figuras 61a - 61c ilustran un método de uso del catéter RX 500 para la eliminación de coágulos. Este catéter se puede usar de modo similar y con un fin similar al catéter 101 ilustrado anteriormente en las Figuras 10 y 11, excepto que el usuario puede activar o desactivar selectivamente la junta/restrictor 500 de flujo del catéter. El catéter se puede usar como dispositivo primario de extracción de coágulos, como se muestra en las Figuras 61a-c, o como dispositivo complementario, como se muestra en las Figuras 11a-d. La Figura 61a muestra el catéter 500 avanzando a través de un catéter guía 550 hacia un coágulo objetivo 555 ubicado en el vaso sanguíneo 554. En este caso, el catéter 550 tiene un restrictor de flujo externo en forma de globo en su extremo distal. El método de uso de un sistema de este tipo podría implicar: Acceder a la vasculatura del paciente mediante métodos estándar, hacer avanzar un catéter o funda guía 550 hasta una región proximal al coágulo 555 oclusivo objetivo, hacer avanzar el catéter 500 de extracción de coágulos RX a través de la guía/funda hasta una ubicación proximal o adyacente o dentro del coágulo objetivo, como se muestra en la Figura 61a (lo que se puede lograr con la ayuda de un microcatéter y/o un alambre guía y/o un dispositivo de trombectomía), activando el restrictor del flujo proximal/junta 504 del catéter 500 para conectar los lúmenes de los dos catéteres, inflando el globo externo (si está presente y se desea) en el extremo de la guía/funda, aspirar con una jeringa 556 o una bomba de vacío (no mostrado) a través de un conector 551 unido al extremo proximal de la guía/funda 550 para crear un gradiente de presión que succiona sangre y coágulos hacia la boca 503 del catéter 500 de extracción de coágulos Rx y a través del catéter 500 y la guía/funda 550 y hacia la jeringa, como se muestra en la Figura 61b. Si queda algún coágulo atrapado en el extremo de la punta 503 del catéter (como puede ocurrir si el coágulo tiene un componente de fibrina organizado significativo, como puede ocurrir en los coágulos que se originan en una válvula cardíaca o un apéndice auricular, por ejemplo), puede ser necesario retirar el catéter 500 y el coágulo atrapado 555 juntos a través de la guía/funda 550 y sacarlos del paciente, como se muestra en la Figura 61c. En dicho escenario, el restrictor/junta 504 de flujo puede desactivarse para permitir que la fuerza de vacío aplicada por la jeringa a la guía/funda se transmita al extremo distal 553 de la guía/funda y, por lo tanto, crear una inversión del flujo y extraer sangre y cualquier fragmento de coágulo 557 de vuelta a la punta de la guía/funda a medida que el coágulo capturado se retrae.

La Figura 62 ilustra otro sistema que funciona de modo similar a los sistemas de catéteres Rx descritos anteriormente, pero en este caso el restrictor de flujo o junta entre el interior de la guía/funda 600 y el exterior del catéter Rx 603 se crea mediante un elemento 602 de sellado unido al interior de la guía/funda 600. Este elemento 602 de sellado puede comprender un globo inflable, similar al globo 601 de restricción de flujo externo que se muestra en el exterior de la guía/funda.

La Figura 63 ilustra otro sistema en el que un catéter 650 de extracción de coágulos Rx tiene dos elementos restrictores 651 y 652 de flujo/junta. El restrictor 651 más proximal se usa para restringir el flujo entre el catéter Rx 650 y el catéter guía 655 dentro del cual está colocado, mientras que el restrictor 652 más distal se usa para crear una restricción de flujo dentro del vaso 656. La combinación de estos dos restrictores de flujo significa que se puede aplicar un vacío o una presión negativa al extremo proximal del catéter guía 655 y transmitirlo al extremo distal del catéter Rx 650 de tal modo que la sangre aspirada a la boca del catéter Rx 650 no se suministre desde el cuerpo de sangre próximo a la junta 652 en el vaso 656.

Este sistema permite al médico usar una guía o funda estándar para crear rápidamente una ruta de acceso a la región de la oclusión objetivo, y luego usar el catéter Rx 650 para acceder rápidamente y aspirar el coágulo objetivo del vaso. Este sistema proporciona una gran ventaja en cuanto a la velocidad y facilidad con las que un médico podrá acceder al coágulo y extraerlo. La provisión de la junta 652 del vaso distal en el catéter Rx en lugar de en la guía o la funda significa que esta junta se puede colocar más distalmente en la vasculatura, más allá de la parte de Petris de la vasculatura carotídea cuando se usa en la ICA, por ejemplo, lo que significa una menor probabilidad de colapso vascular cuando se aplica una fuerza de succión y una menor probabilidad de espasmos vasculares.

En una realización preferida, los restrictores/juntas de flujo son accionables y están formados por globos compatibles, que se inflan a través de un vástago hueco 657 por medio de una jeringa o inflador 653 aplicado al mango 654 del catéter Rx 650. En otras realizaciones, el restrictor de flujo proximal puede ser pasivo (es decir, no puede activarse o inactivarse selectivamente), como se muestra en varios otros diseños de esta descripción. En otras realizaciones, la junta distal puede accionarse por medio de un elemento de accionamiento en lugar de un lumen de inflado.

La mayoría de los catéteres Rx (de intercambio rápido) descritos en la presente memoria comparten algunas características y geometrías comunes. Tomando como ejemplo el catéter 500 de la Figura 60: Tienen una parte 502 generalmente tubular distal que comprende un lumen interior que comienza con una abertura o puerto 517 de entrada/salida y termina en una punta distal o boca 503 en la que se recibe el coágulo. Tienen un vástago 501 alargado proximal que está conectado en su extremo distal al orificio 517 de entrada/salida y en su extremo proximal, en algunos casos, a un mango 513. La geometría preferida de estos catéteres depende de la ubicación del coágulo objetivo. Para los coágulos localizados en la anatomía cerebral anterior o posterior, la parte 502 tubular distal mide preferiblemente más de 10 cm (de modo que puede extenderse desde el extremo distal de una guía/funda que puede estar ubicada en una arteria carótida interna o una arteria vertebral, hasta la cara proximal de un coágulo objetivo), y menos de 40 cm, de modo que la longitud mínima posible de la parte tubular 502 esté ubicada dentro del lumen de la guía/funda, maximizando así el volumen interno del sistema combinado de catéteres guía/RX para una eficacia de aspiración óptima).

Los diámetros internos y externos óptimos del catéter Rx dependen en gran medida del sitio del coágulo objetivo y del tamaño del catéter guía o funda a través del cual se va a hacer avanzar el catéter. En el caso de la extracción de coágulos oclusivos de los vasos cerebrales, los diámetros probables de los vasos oscilan entre aproximadamente 1,5 mm y 6 mm, siendo 3 mm un diámetro muy típico. Los catéteres/fundas guía utilizados en estos escenarios tienen normalmente un diámetro interno de entre 1,524 mm (0,060 pulgadas) y 2,413 mm (0,095 pulgadas), por lo que un sistema adecuado podría consistir en un catéter guía con un diámetro interno de 1,9812 mm (0,078 pulgadas) y un catéter de extracción de coágulos Rx cuya sección tubular distal tiene un diámetro exterior de 1,778 mm (0,070 pulgadas) y un diámetro interior de 1,5748 mm (0,062 pulgadas). Un sistema de este tipo proporciona una ventaja muy significativa en términos de resistencia al flujo en comparación con una combinación convencional de tamaño equivalente de un catéter guía y un catéter intermedio/de aspiración (no de intercambio rápido). En particular, el lumen proximal eficaz del sistema es el del catéter guía (1,9812 mm o 0,078 pulgadas), mientras que el lumen proximal eficaz del sistema convencional sería el del catéter intermedio/de aspiración (1,5748 mm o 0,062 pulgadas). Esto da como resultado una restricción de flujo significativamente menor en el sistema Rx, lo que significa que para una fuerza de vacío/succión determinada aplicada al extremo proximal del sistema, se creará un flujo mucho mayor a través del sistema. Si bien un catéter intermedio o de aspiración convencional (no de intercambio rápido) puede tener un diámetro escalonado para maximizar su diámetro interno proximal, este diámetro interno proximal siempre debe ser significativamente más pequeño que la guía/funda en la que está colocado. Este no es el caso en el sistema.

En las Figuras 64a-d se muestra otra realización, que ilustran una configuración de extremo distal que podría emplearse con cualquiera de los catéteres de extracción de coágulos mostrados anteriormente. El extremo distal 700 del catéter tiene un elemento 701 de control integrado, que forma un bucle 704 en la punta donde se conecta a los elementos 703 de punta de modo que actúa como una cuerda de tracción cuando se tira de él. La punta puede comprender elementos 703 relativamente rígidos intercalados con elementos 702 relativamente flexibles, de modo que la punta tenga tanto rigidez axial (para permitir el funcionamiento eficaz del mecanismo de cordón) como elasticidad radial (para permitir la expansión y contracción de la punta).

Por lo tanto, cuando se acciona tirando como se muestra en la Figura 64b, el elemento de control hace que la punta del catéter reduzca su diámetro. Esto puede mejorar la capacidad del catéter para atravesar la tortuosidad y atravesar obstáculos, como el origen de la arteria oftálmica.

Similarmente, cuando el elemento de control se empuja hacia adelante, puede provocar o permitir que la punta del catéter se expanda formando una forma de embudo como se muestra en la Figura 64c. Esto puede mejorar la capacidad del catéter para aspirar coágulos y también actuar como un restrictor de flujo en el vaso.

Durante el uso, el elemento de control puede retirarse durante la inserción del catéter para mejorar la accesibilidad. Luego se puede reenviar para aumentar el diámetro de la punta y aspirar la oclusión. Si la oclusión o el coágulo de sangre solo se pueden aspirar parcialmente, entonces el diámetro de la punta se puede reducir nuevamente tirando del elemento de control, lo que hace que el coágulo quede atrapado como se muestra en la Figura 64d, reduciendo el riesgo de que el coágulo se desplace a un nuevo territorio durante la retracción del catéter y mejora el desplazamiento.

Las solapas 703 de la punta del catéter no están conectadas rígidamente al elemento 701 de control integrado, sino que forman un bucle que puede deslizarse sobre el elemento de control. El extremo distal 706 del elemento de control también puede fijarse a la superficie interior del catéter.

Haciendo referencia a la Figura 65, se ilustra un catéter 801 de aspiración en uso en un procedimiento de trombectomía. El catéter 801 es similar al catéter 101 de las Figuras 10 y 11 y proporciona una junta proximal 802 contra el lumen interior 803 del catéter guía, de modo que la aspiración aplicada mediante la jeringa 811 (o una bomba o por otros medios) a través del catéter guía 808 (a través de una válvula 814 de hemostasia giratoria (RHV)) pueda transferirse al extremo distal 812 del catéter de aspiración. El dispositivo 800 de trombectomía se muestra desplegado dentro del coágulo 810, después de haber sido suministrado a través del microcatéter 809 por medio del vástago proximal 807. El método de uso del sistema ilustrado es muy similar al descrito en las Figuras 11a-d, excepto que, en esta realización, el extremo proximal 815 del microcatéter 809 y el extremo proximal 806 del catéter 801 de aspiración Rx se colocan dentro de ramas separadas de una válvula 813 de hemostasia giratoria (RHV). Esta configuración

proporciona importantes ventajas de facilidad de uso con respecto a la configuración descrita en la Figura 11. En particular, el RHV 813 se puede sellar más fácilmente alrededor del vástago proximal 806 del catéter de aspiración para evitar cualquier entrada de aire (o fuga de fluido) durante la aspiración. Además, el usuario tiene un mejor control sobre el catéter 801 de aspiración, el microcatéter 809 y el dispositivo 800 de trombectomía en relación con el catéter guía 808, y puede usar los RHV 813 y 814 para bloquear y sujetar el catéter o microcatéter de aspiración de forma independiente entre sí.

Uno de los métodos de uso de un sistema de este tipo podría consistir en las siguientes etapas:

- 10 Acceder a un vaso sanguíneo arterial de un paciente mediante medios convencionales, como un catéter 808 introductor y guía y/o una funda, hacer avanzar el catéter 801 de aspiración Rx a través de una primera rama 813 del RHV unida al extremo proximal del catéter guía 808, hacer avanzar un microcatéter 809 a través de una segunda rama 813 del RHV y a través del catéter 801 de aspiración y el catéter guía 808 hasta y a través de un coágulo 810 oclusivo objetivo con o sin la ayuda de un alambre guía, retirar el alambre guía (si se usa) y hacer avanzar un dispositivo 800 de trombectomía mecánica, tal como un extractor de stents a través del microcatéter 809 hasta el coágulo objetivo 810, retrayendo el microcatéter 809 al menos unos pocos cm para desplegar un dispositivo 800 de trombectomía mecánica dentro del coágulo 810, haciendo avanzar el catéter 801 de aspiración hasta una posición justo proximal al coágulo 810 (o dentro del coágulo, o considerablemente proximal al coágulo si la enfermedad vascular o la tortuosidad dificultan el acceso), creando opcionalmente una detención del flujo al inflar el globo del catéter guía 808 (si se usa, o por otros medios), aspirar a través del catéter 801 de aspiración usando una jeringa 811 o una bomba se conecta al catéter guía 808 mientras se extrae el dispositivo 800 de trombectomía mecánica hacia y dentro de la boca distal 812 del catéter 801 de aspiración, se extrae el coágulo 810, el dispositivo 800 de trombectomía mecánica y el microcatéter 809 a través del catéter 801 de aspiración y el catéter guía 808 y fuera del paciente mientras se continúa aspirando.
- 25 Una posible variante de la etapa final del método anterior podría implicar retirar el catéter de aspiración junto con el coágulo 810, el dispositivo 800 de trombectomía mecánica y el microcatéter 809. Esta variante es útil si se encuentra un coágulo grande y/o firme que el médico no puede (o no desea) extraer completamente de la boca del catéter de aspiración. En dicha situación, el RHV 813 debe retirarse una vez que el puerto 805 de salida del catéter 801 de aspiración alcance el RHV 813. Otro método de uso de un sistema de catéter de aspiración Rx de este tipo es extraer el coágulo mediante aspiración sin el uso de un dispositivo de trombectomía. El vástago de intercambio rápido ofrece grandes ventajas en términos de velocidad, capacidad de suministro, facilidad de uso y lumen de aspiración. Se puede usar un microcatéter u otro catéter y alambre guía similares para proporcionar soporte para ayudar a rastrear el catéter de aspiración hasta el sitio objetivo de un modo similar al ilustrado en las Figuras 65 o 11a-d.
- 30 Resultará evidente a partir de la descripción anterior que, si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la invención.
- 35 Por ejemplo, aunque las realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a características particulares, la invención puede incluir realizaciones que tienen diferentes combinaciones de características.
- 40 La invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria, que pueden variar en cuanto a construcción y detalles. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para tratar una oclusión en un vaso, el sistema comprende: - un catéter guía (108) y un segundo catéter (101);
 5 el catéter guía (108) comprende un extremo proximal, un extremo distal (113) y un lumen que se extiende entre el extremo proximal y el extremo distal (113), comprendiendo además el lumen del catéter guía (108) un segmento proximal y un segmento distal;
 10 el segundo catéter (101) comprende un extremo distal (112) y un extremo proximal, un segmento distal (90) y un segmento proximal (91), y un lumen, extendiéndose dicho lumen de modo proximal al extremo distal (112) y terminando en un puerto (105) de transferencia en el extremo proximal del segmento distal (90);
 15 el catéter guía (108) se configura para facilitar la aspiración a través del lumen;
 el puerto (105) de transferencia se configura para transmitir la aspiración en el lumen proximal del catéter guía (108) al lumen del segmento distal del segundo catéter (101), el puerto (105) de transferencia está formado en forma de embudo y el extremo distal del segundo catéter se configura para recibir el coágulo en al menos una parte del lumen del segundo catéter (101), y
 20 un restrictor (102) de flujo entre el catéter guía y el segmento distal del segundo catéter, distal del puerto (105) de transferencia, estando el restrictor (102) de flujo ubicado en la superficie interior del catéter guía (108), o en la superficie exterior del segundo catéter.
2. Un sistema como el reivindicado en la reivindicación 1 que comprende un restrictor (102) de flujo proximal distal del extremo proximal del segmento distal del segundo catéter (101) y un restrictor de flujo distal separado distalmente del restrictor (102) de flujo proximal.
- 25 3. Un sistema como el reivindicado en las reivindicaciones 1 o 2, en donde el extremo distal (112) del segundo catéter comprende una boca (112) para la recepción del coágulo.
- 30 4. Un sistema como el reivindicado en la reivindicación 3, en donde la boca (112) está definida por una punta expansible.
5. Un sistema como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el puerto de transferencia comprende un puerto de intercambio rápido.
- 35 6. Un sistema como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un microcatéter (109) que está adaptado para avanzar a través del catéter guía (108) y el segundo catéter (101).
7. Un sistema como el reivindicado en la reivindicación 6, que comprende además un dispositivo (100) de acoplamiento de coágulos para su suministro desde el microcatéter (109).
- 40 8. Un sistema como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el catéter guía (108) está montado en una válvula de hemostasia rotativa proximal a través de la cual se aplica la aspiración.
9. Un sistema como el reivindicado en las reivindicaciones 6 o 7, en donde un extremo proximal del microcatéter (109) y un extremo proximal del catéter (101) de aspiración pueden localizarse dentro de ramas separadas de la válvula de hemostasia rotativa proximal.
- 45 10. Un sistema como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el restrictor de flujo se puede accionar entre una configuración acoplada y una desacoplada.
- 50 11. Un sistema como el reivindicado en la reivindicación 10, que comprende un accionador para acoplar y/o desacoplar selectivamente el restrictor de flujo.
- 55 12. Un sistema como el reivindicado en las reivindicaciones 10 u 11, en donde el restrictor de flujo comprende un marco y una membrana acoplada al marco, pudiéndose mover el marco mediante el accionador entre una configuración expandida y una configuración retraída.
- 60 13. Un sistema como el reivindicado en las reivindicaciones 3 o 4, en donde el segmento distal incluye una bisagra adyacente a la boca distal, la bisagra puede definirse por una región del segmento distal que se configura para tener flexibilidad lateral.
14. Un sistema como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 o 13, en donde la boca tiene una configuración expandida y una configuración retraída.
- 65 15. Un sistema como el reivindicado en la reivindicación 14, que comprende un elemento de control para controlar el movimiento de la boca entre las configuraciones expandida y retraída, la boca puede comprender varios

segmentos y el elemento de control se configura para mover al menos algunos de los segmentos, el elemento de control puede comprender un cordón.

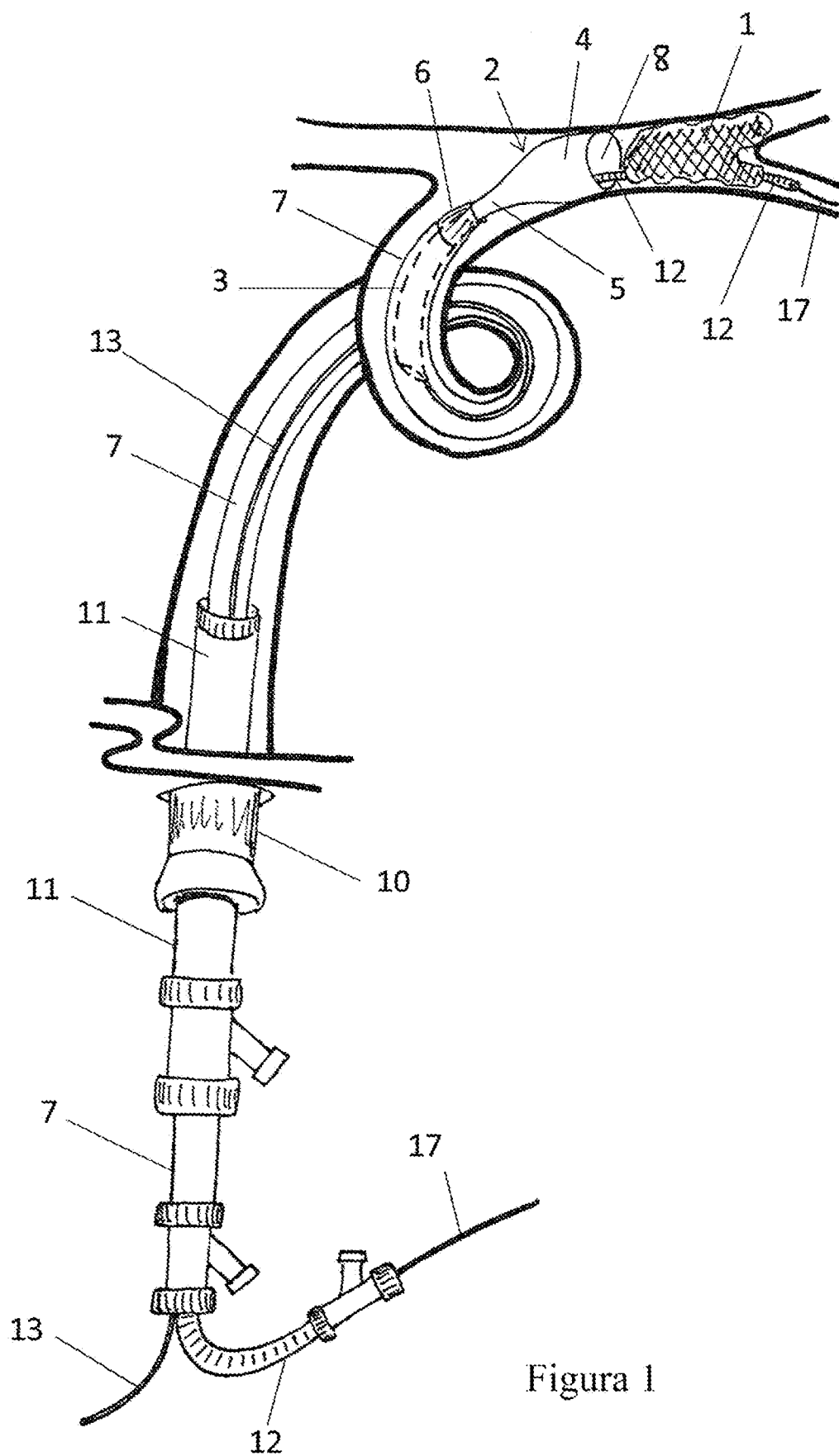


Figura 1

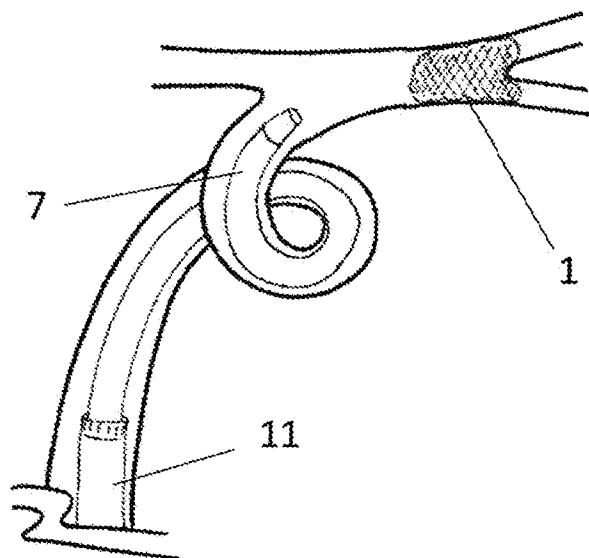


Figura 2a

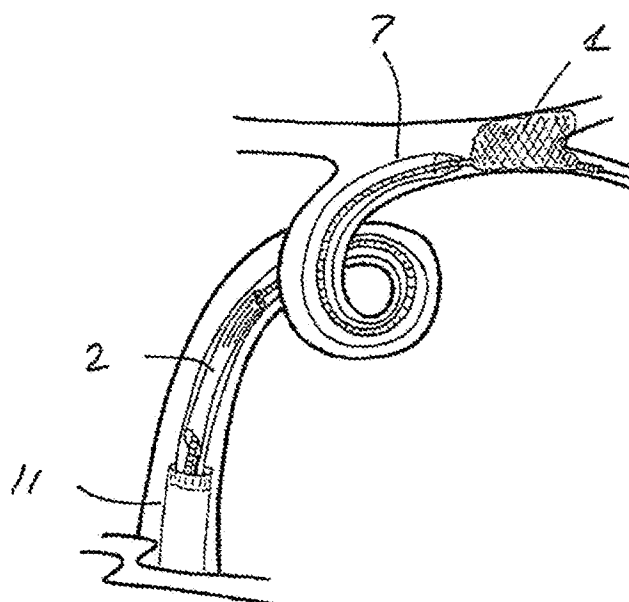


Figura 2b

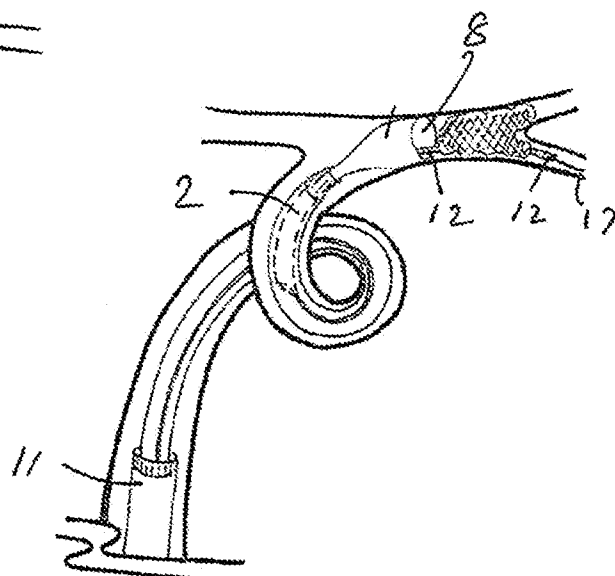


Figura 2c

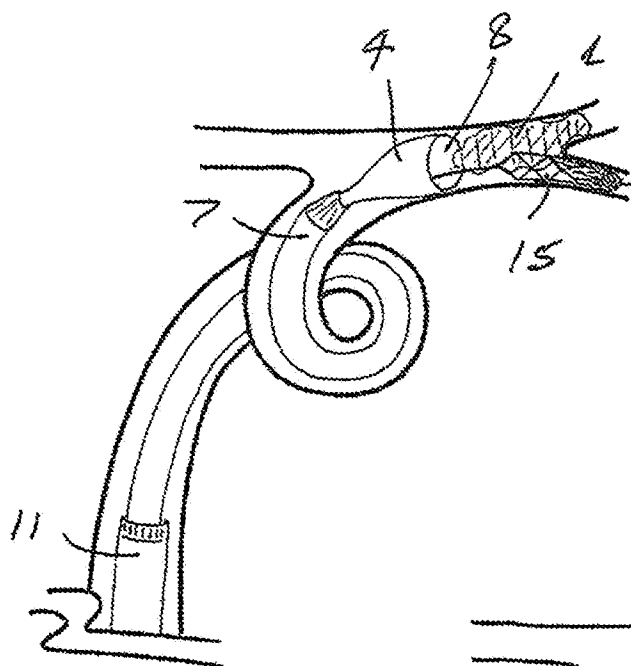


Figura 2d

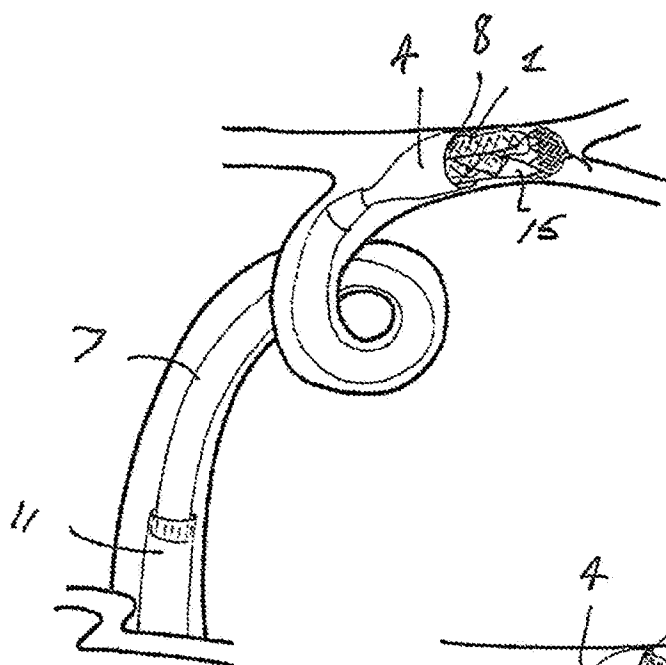


Figura 2e

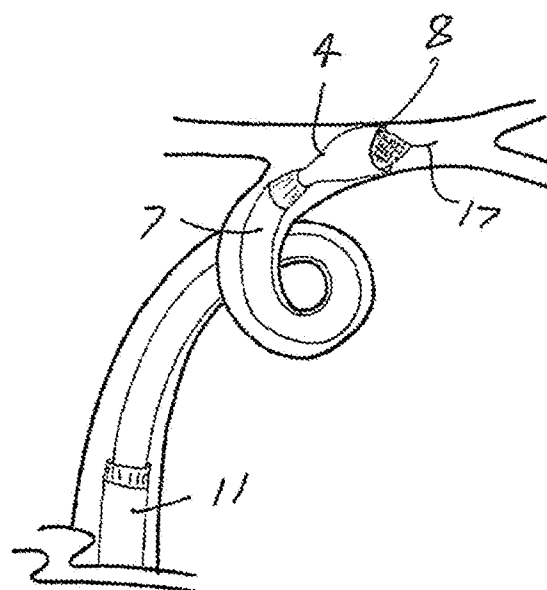


Figura 2f

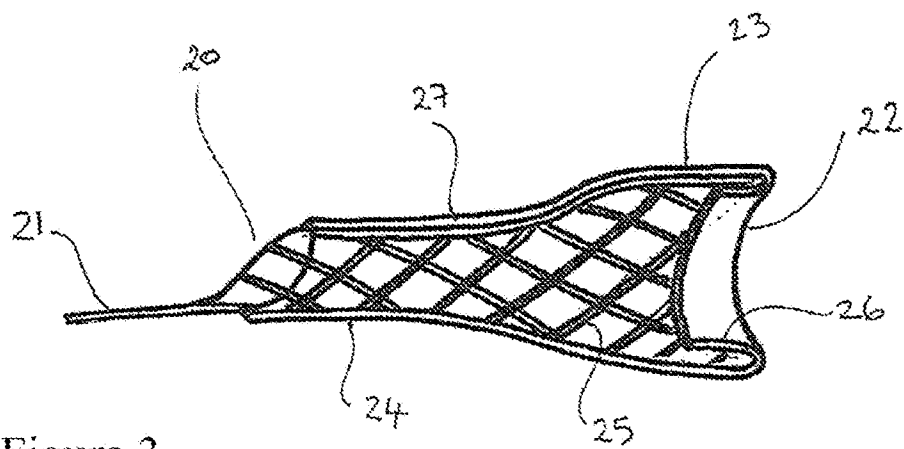


Figura 3

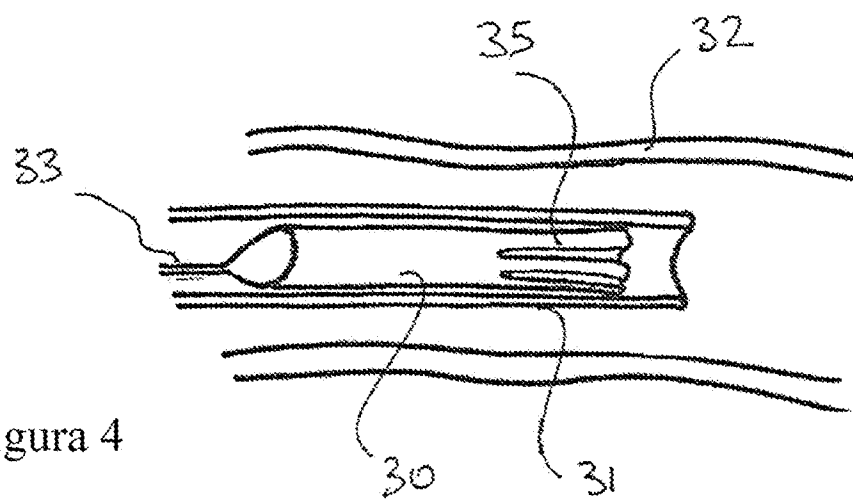


Figura 4

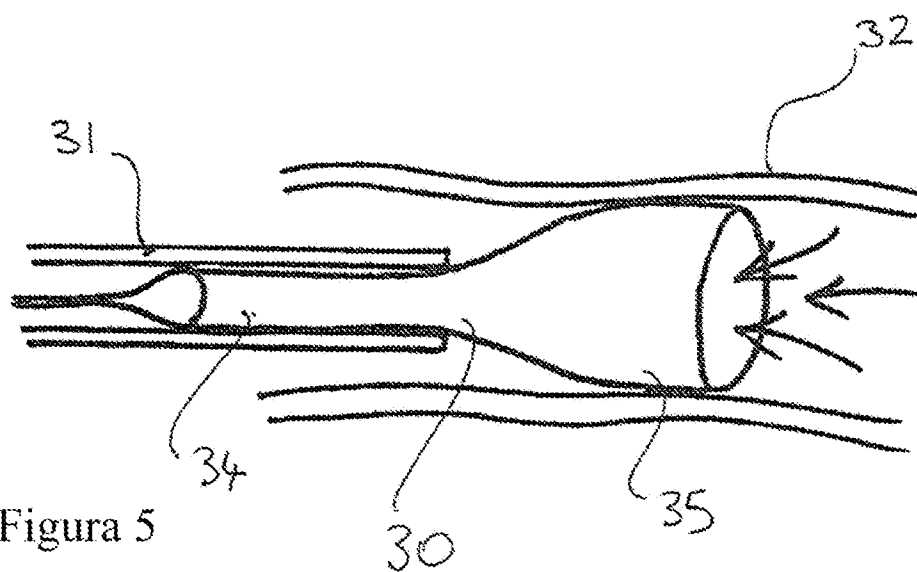


Figura 5

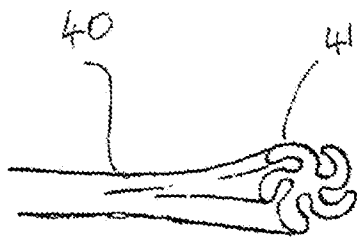


Figura 6a

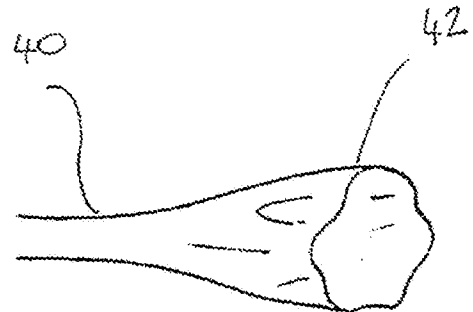


Figura 6b

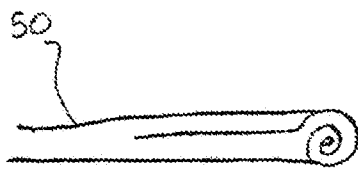


Figura 7a

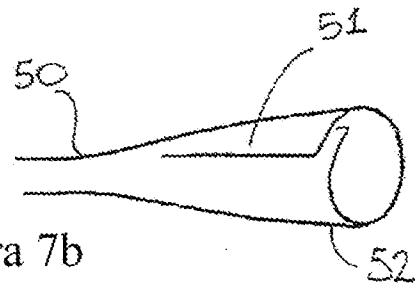


Figura 7b



Figura 8a

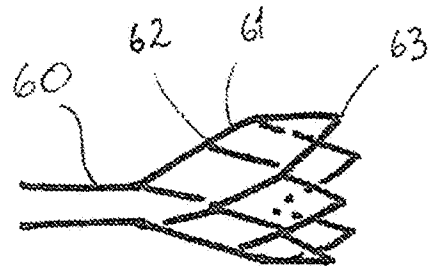


Figura 8b

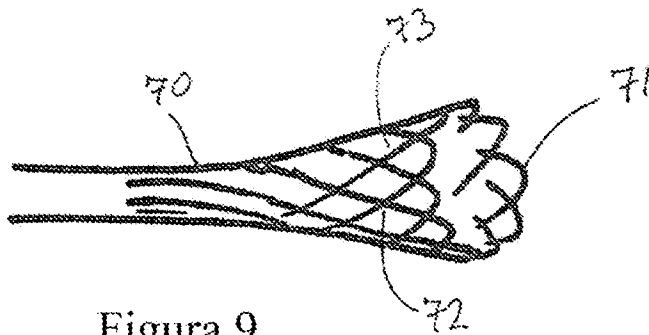


Figura 9

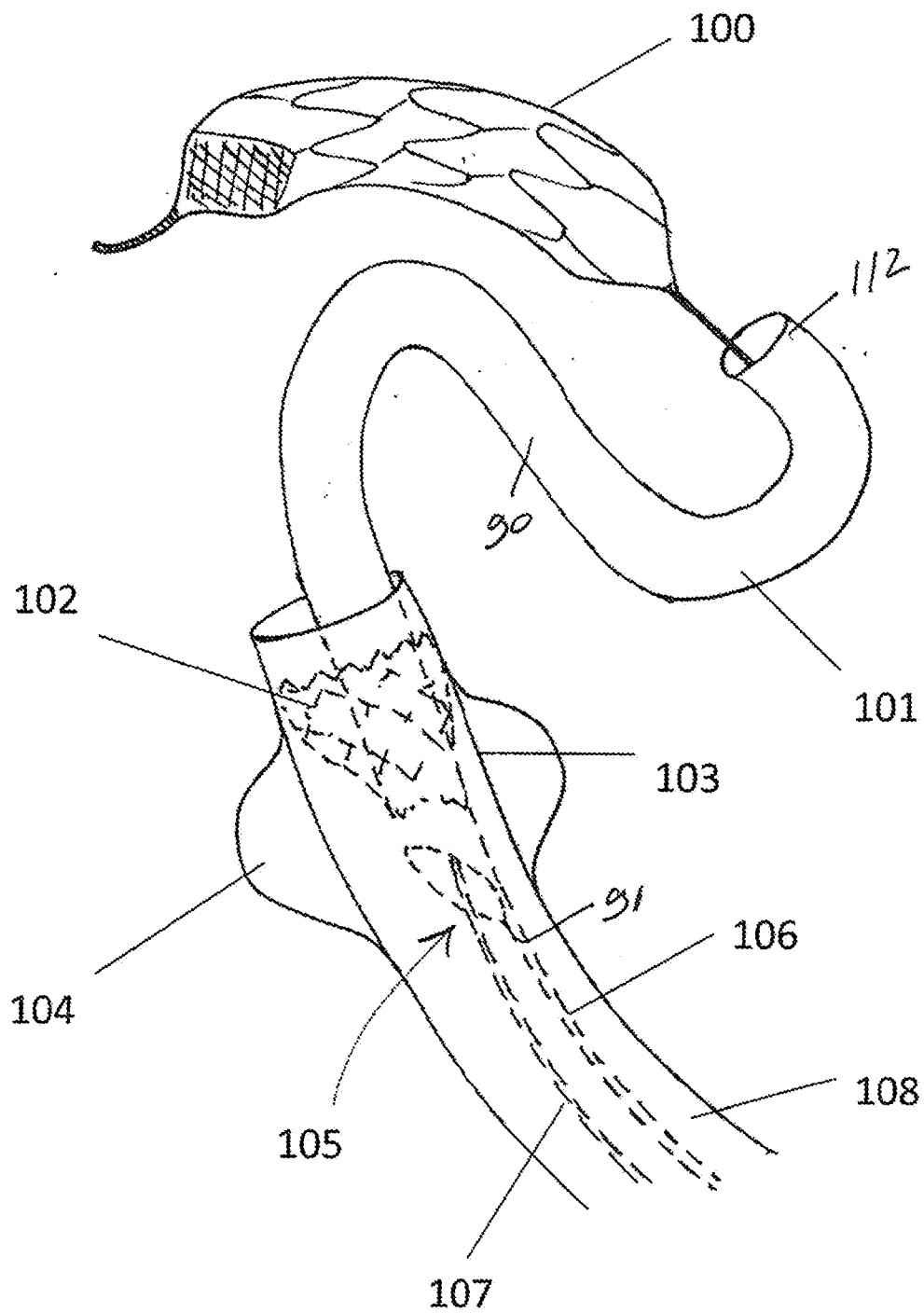
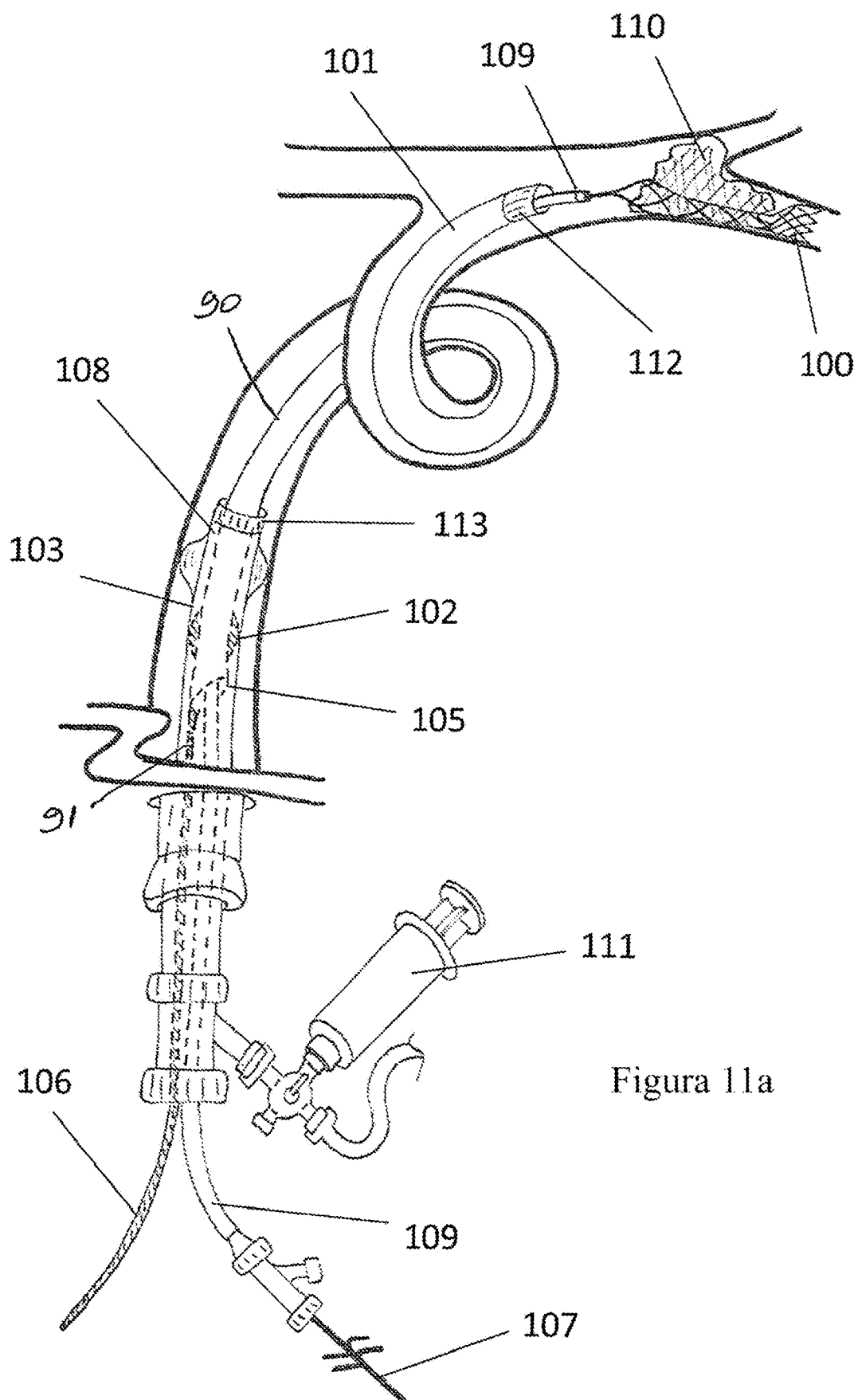


Figura 10



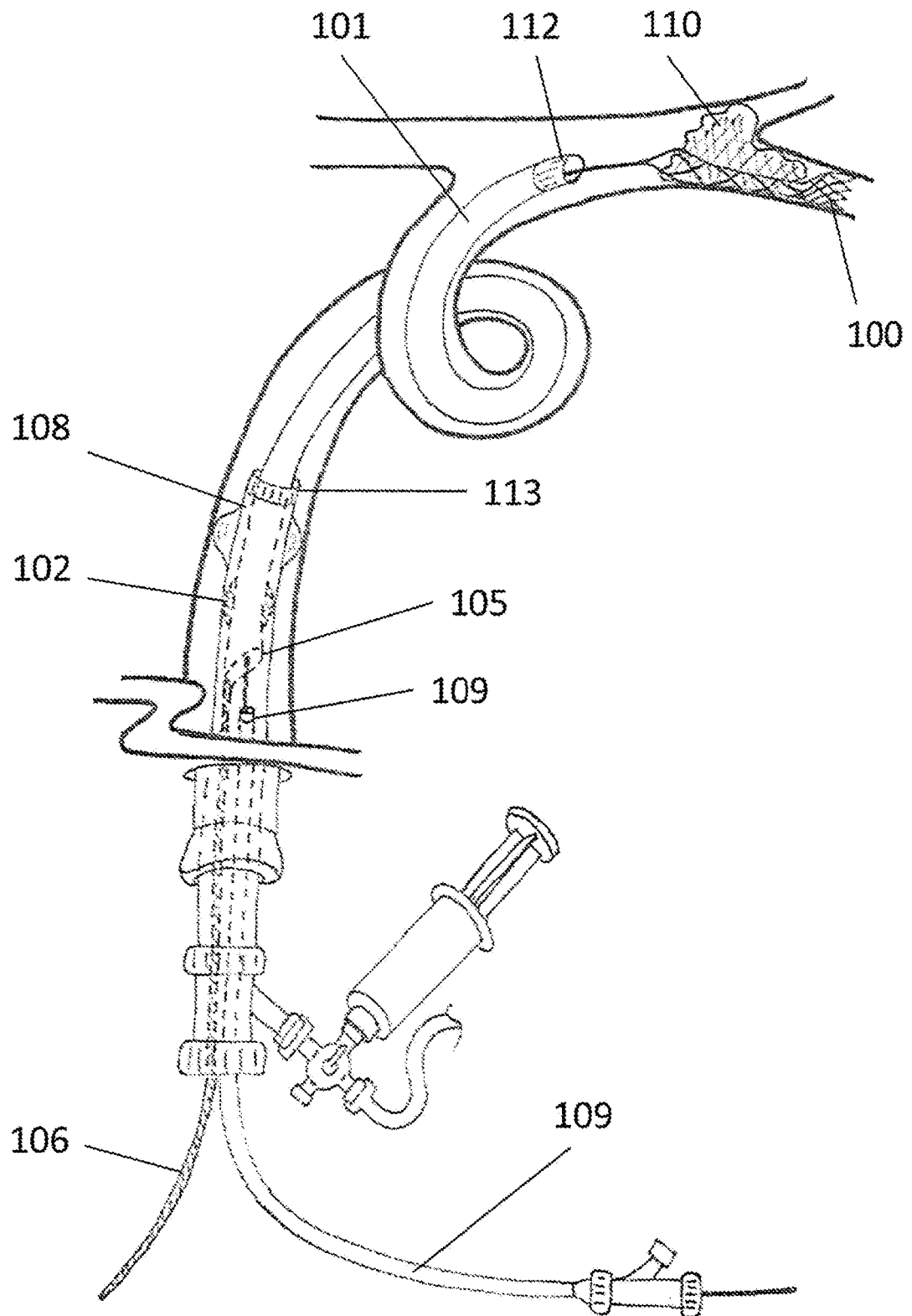


Figura 11b

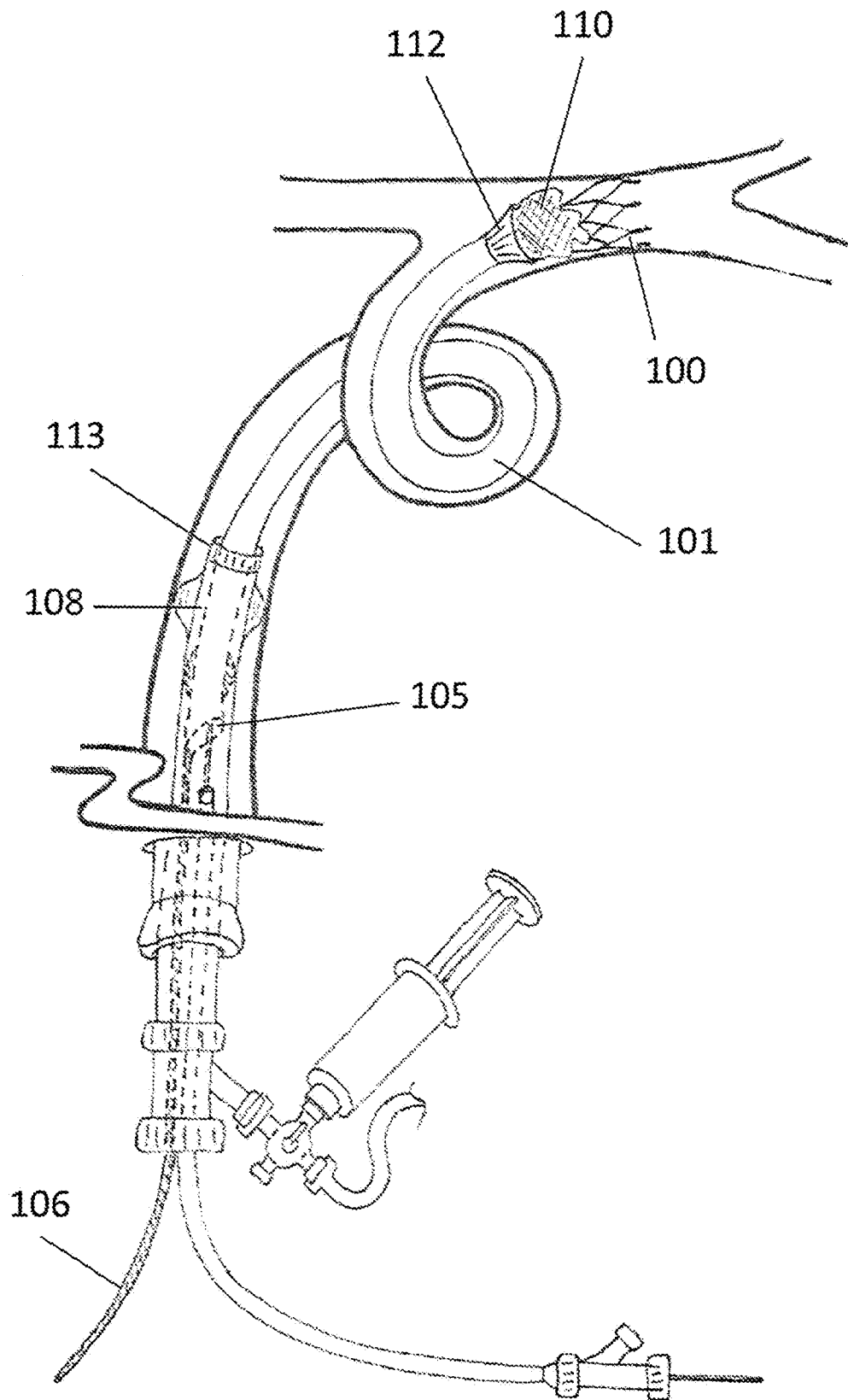


Figura 11c

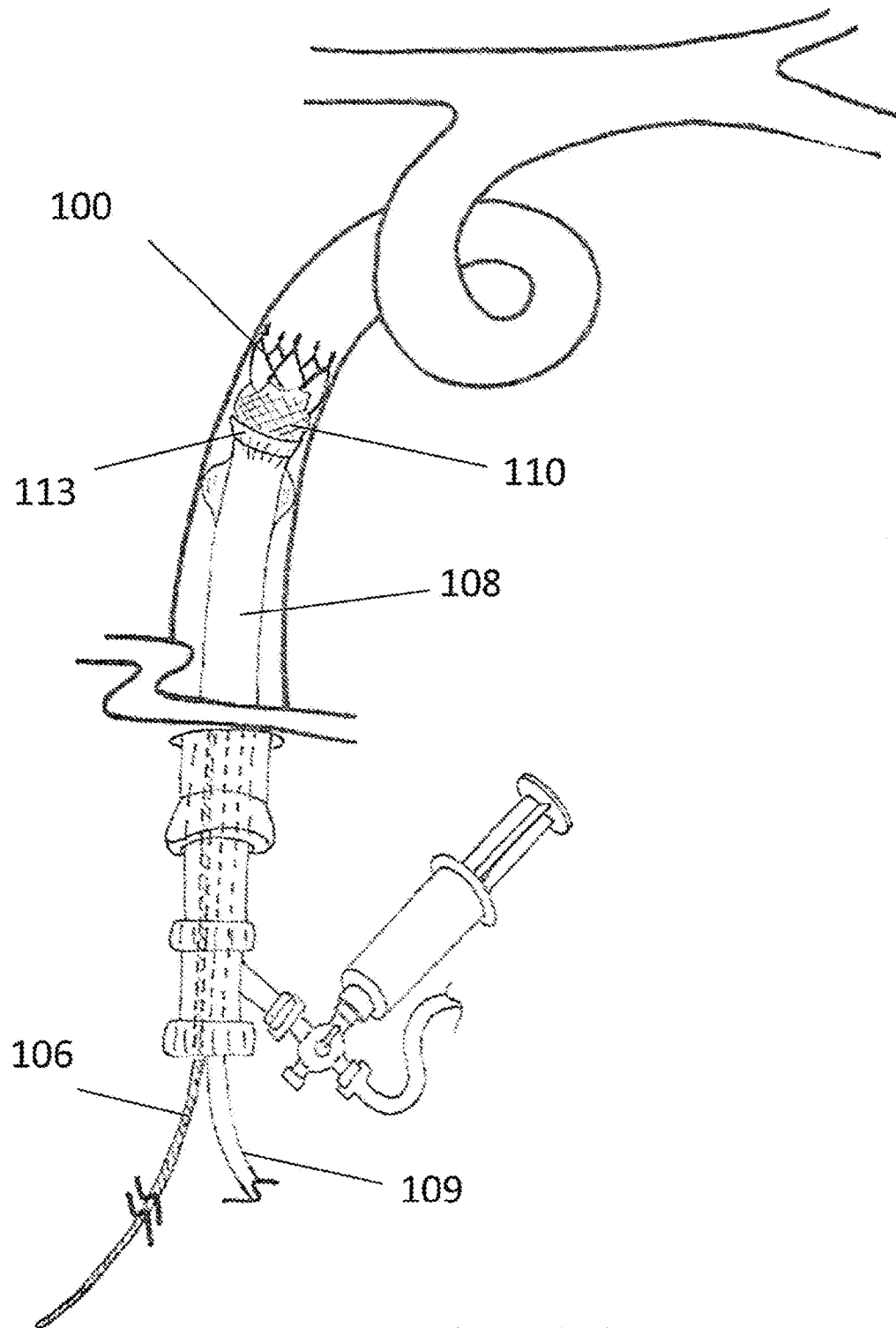


Figura 11d

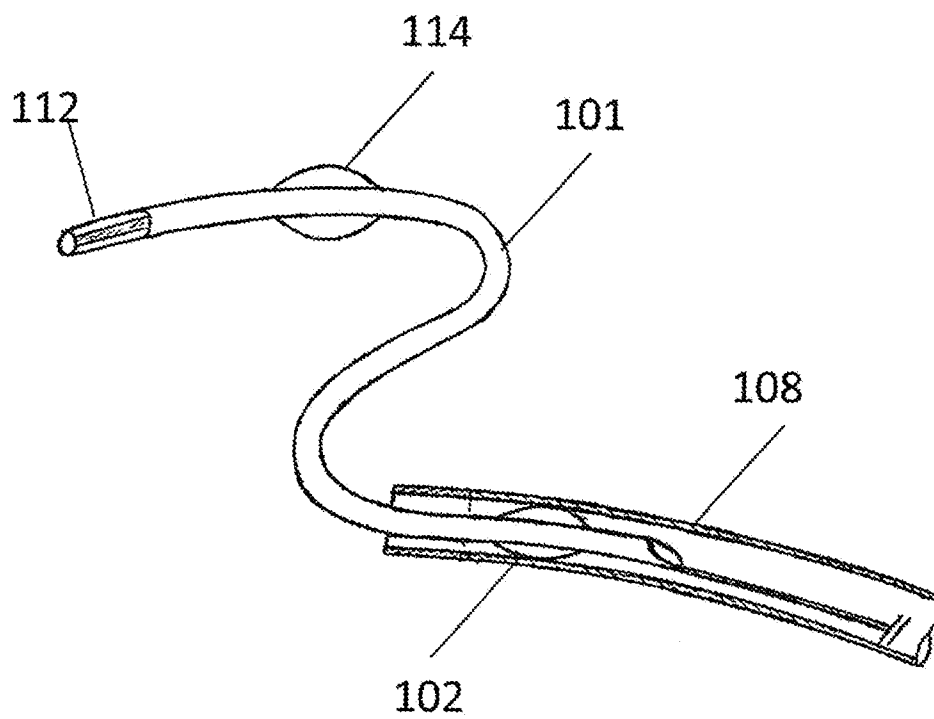
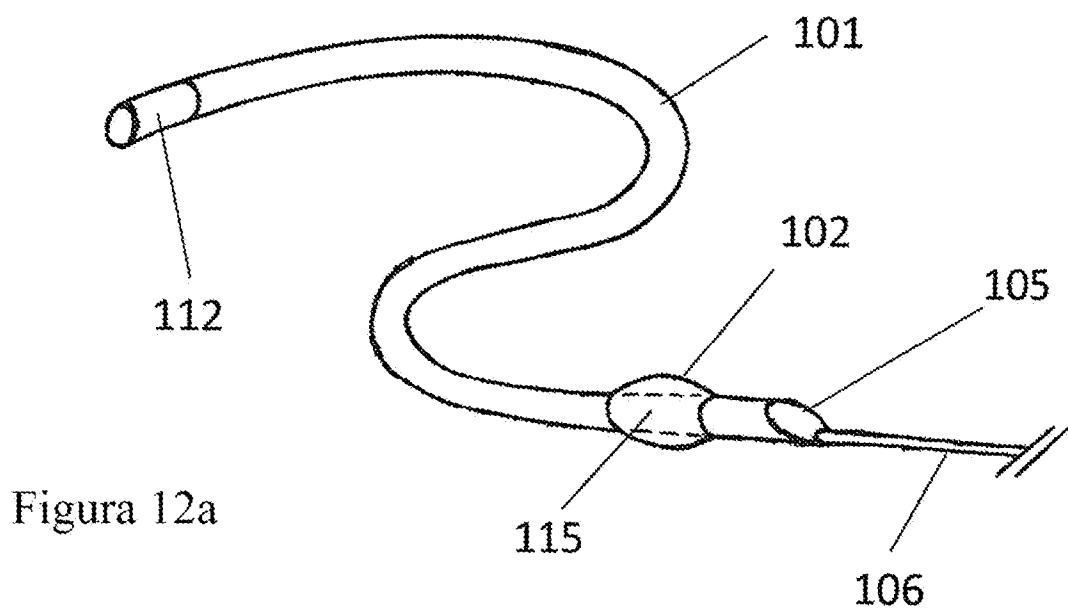


Figura 12b

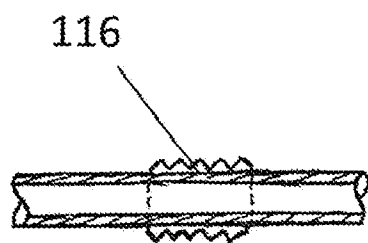


Figura 13a

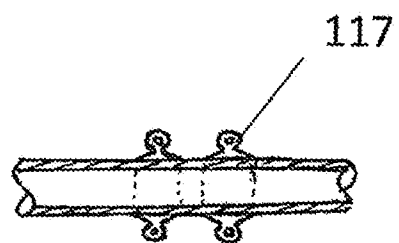


Figura 13b

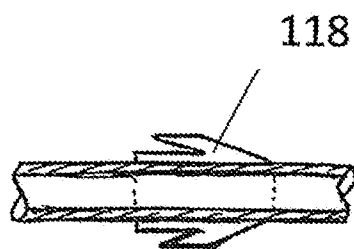


Figura 13c

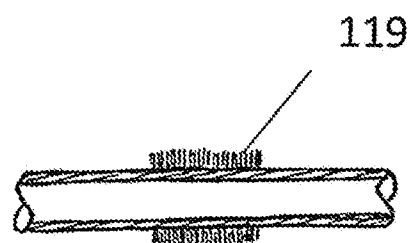


Figura 13d

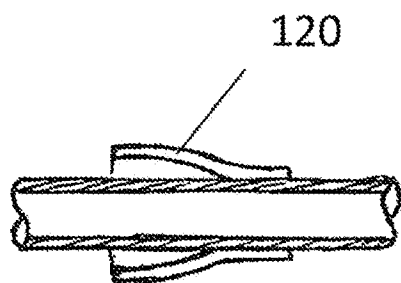


Figura 13e

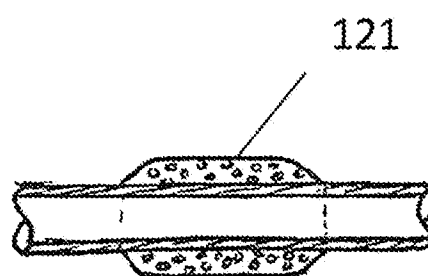


Figura 13f

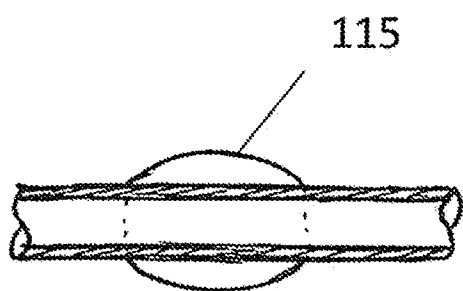


Figura 13g

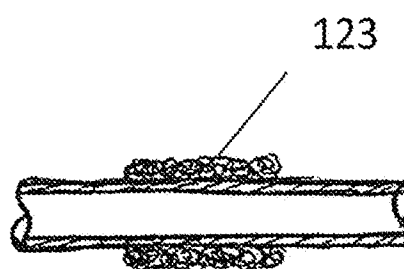


Figura 13h

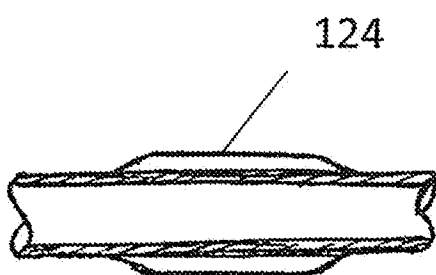


Figura 13i

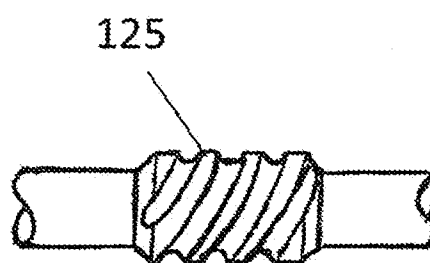


Figura 13j

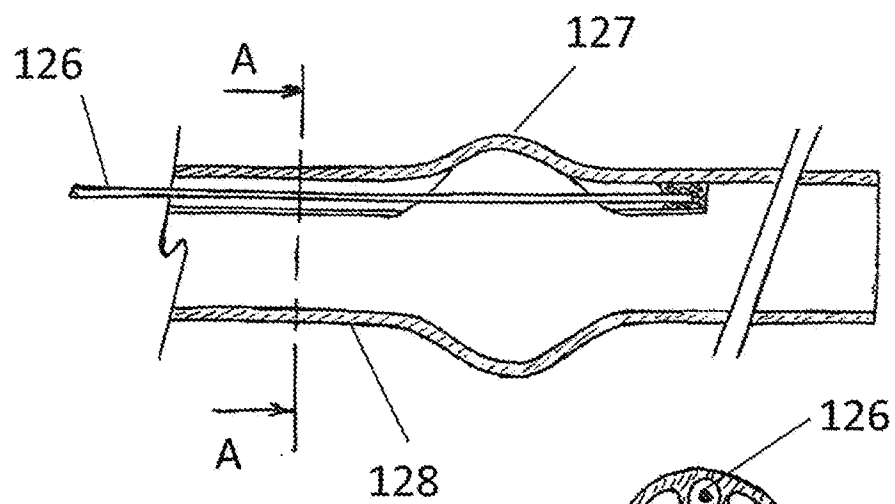


Figura 13k

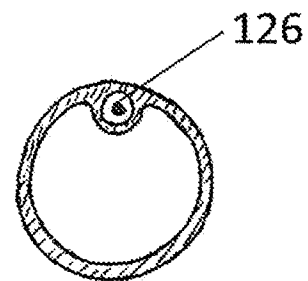


Figura 13L

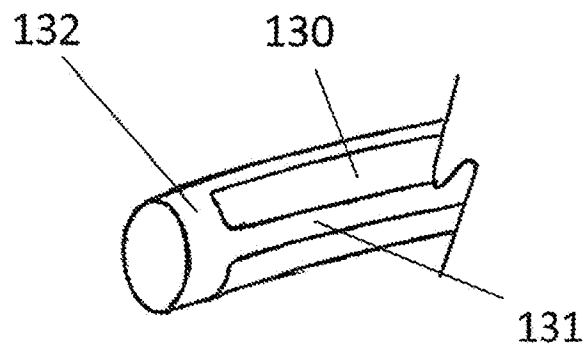


Figura 14

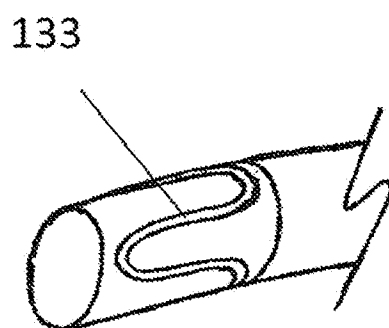


Figura 15

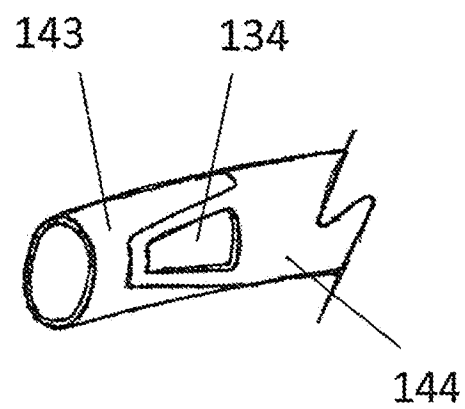


Figura 16

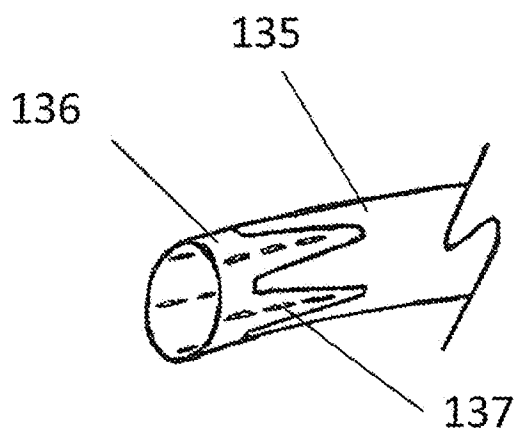
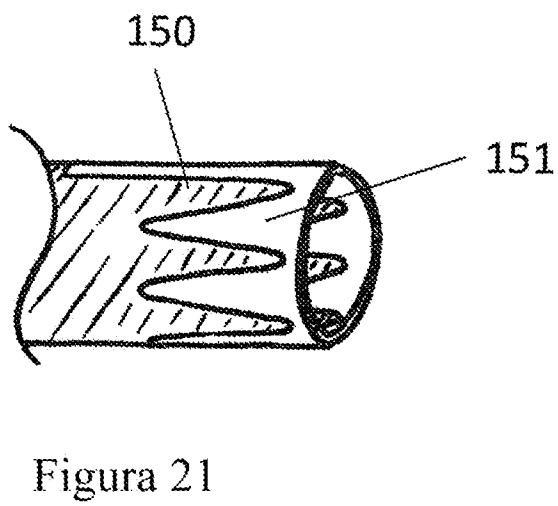
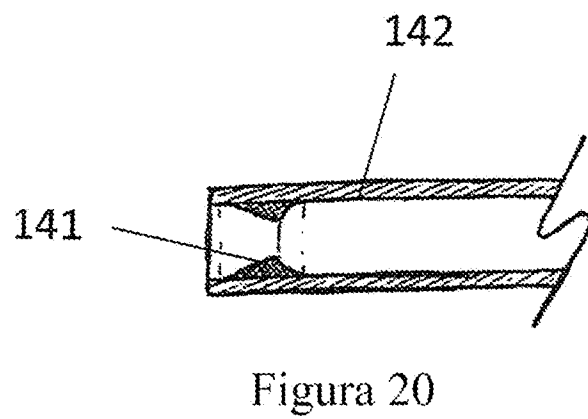
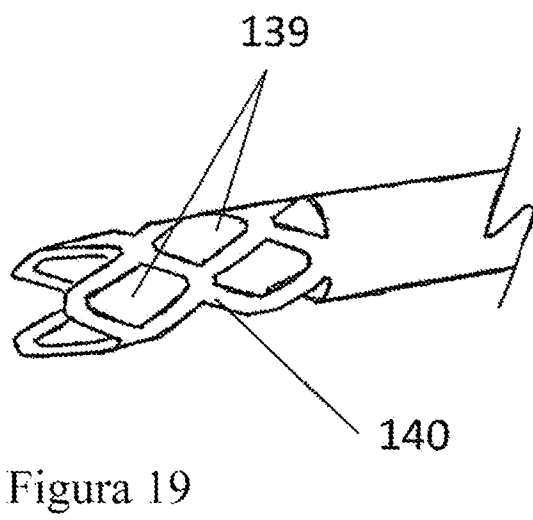
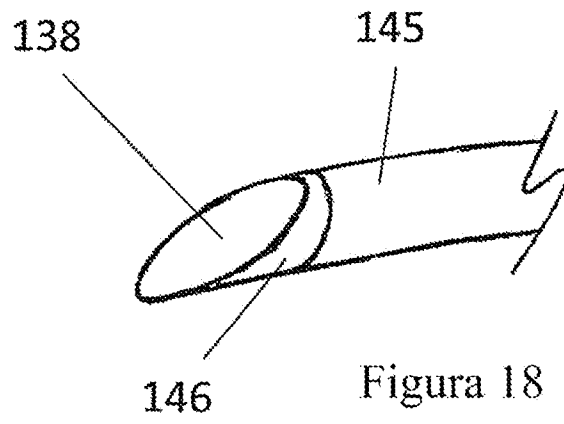


Figura 17



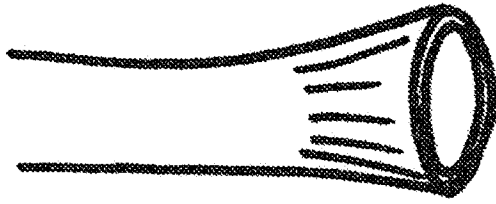


Figura 22a



Figura 22b

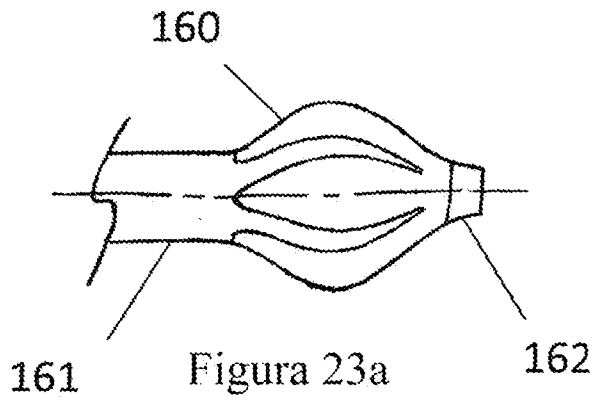


Figura 23a

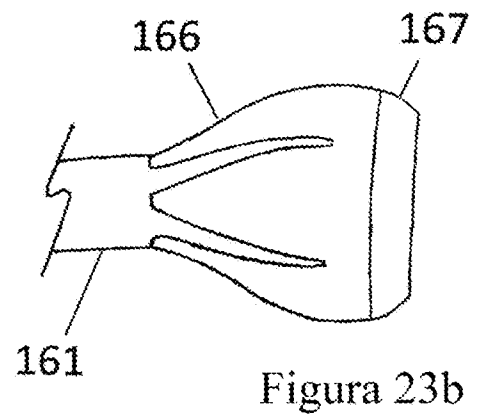


Figura 23b

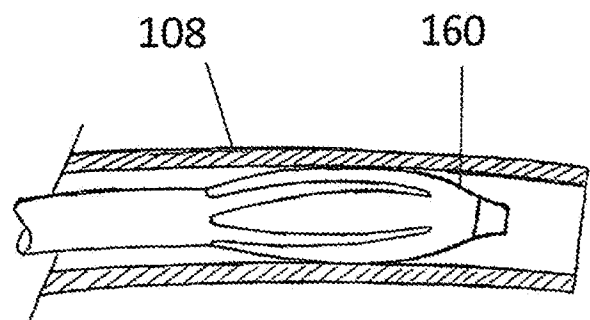


Figura 23c

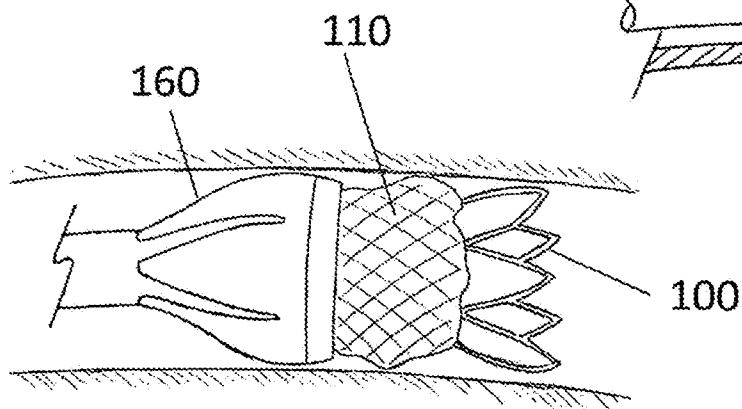


Figura 23d

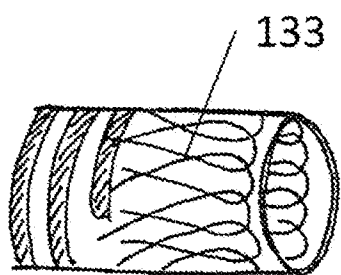


Figura 24

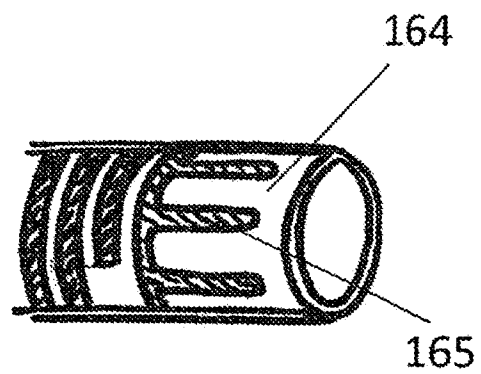


Figura 25

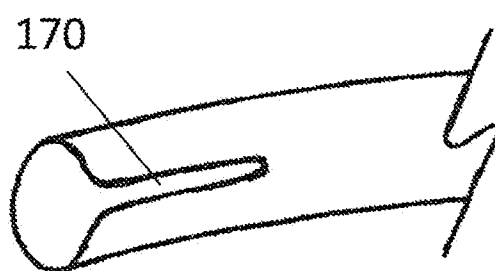


Figura 26

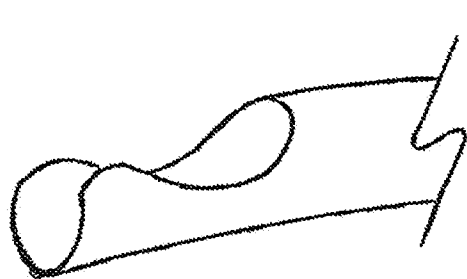


Figura 28



Figura 27

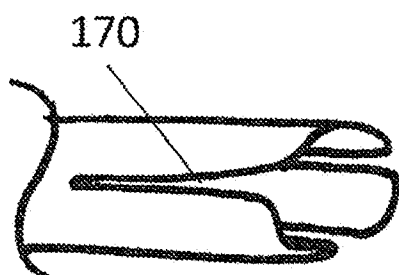


Figura 29

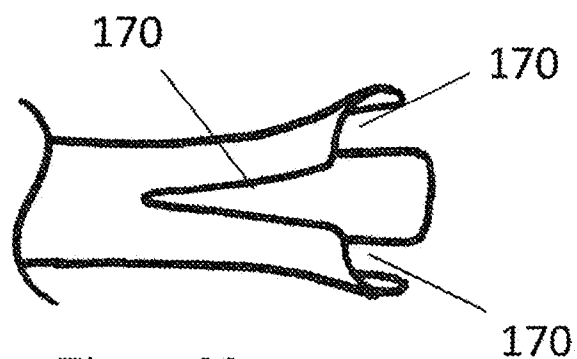


Figura 30

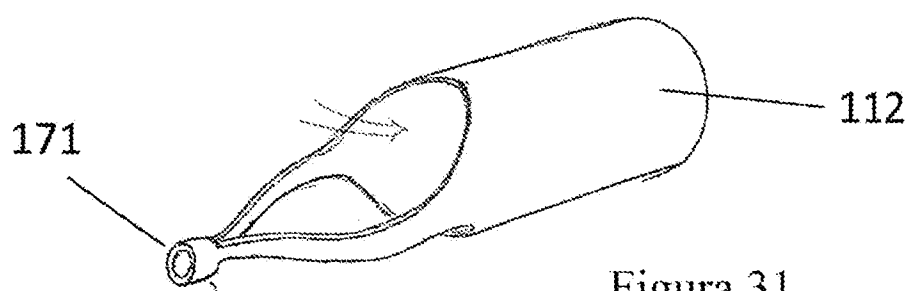


Figura 31

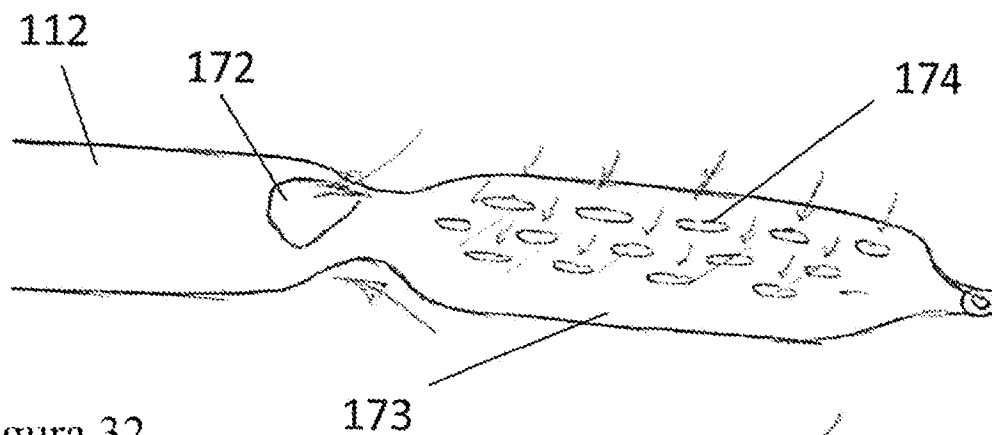


Figura 32

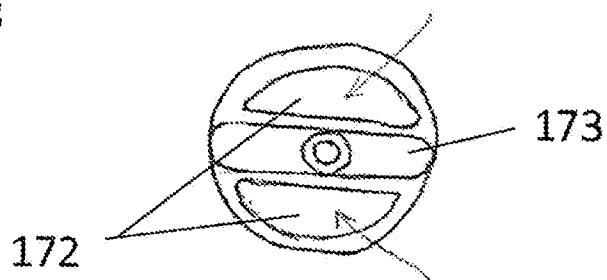


Figura 33

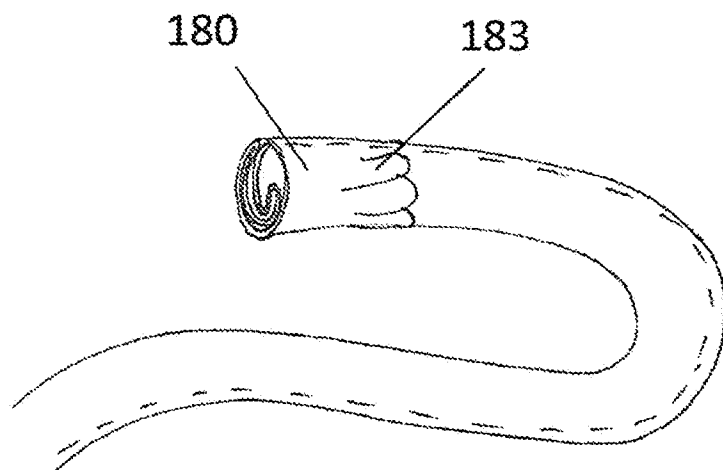


Figura 34a

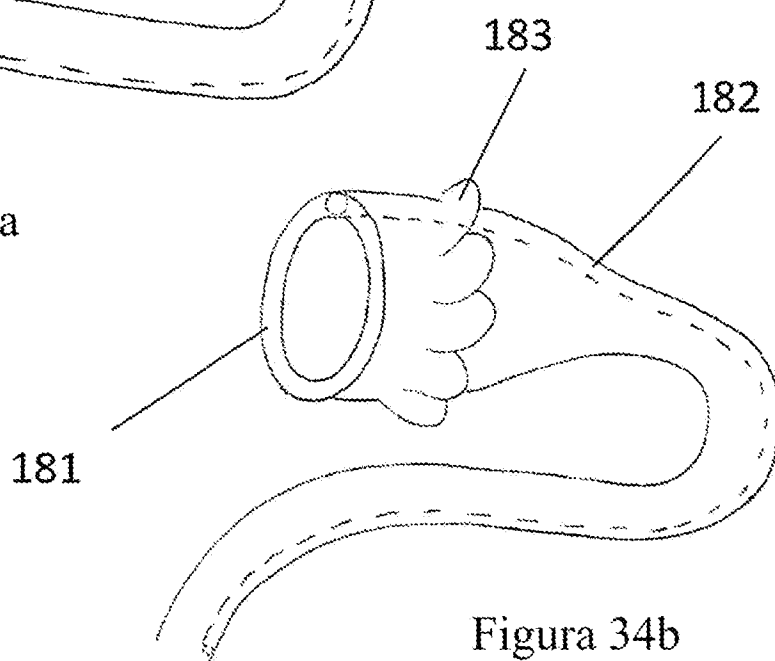


Figura 34b

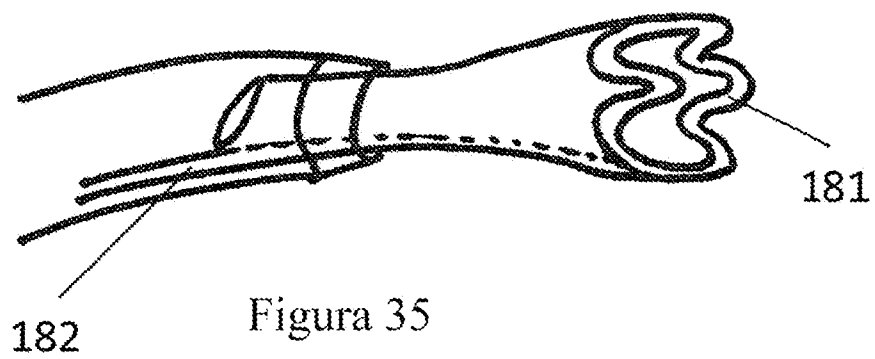


Figura 35

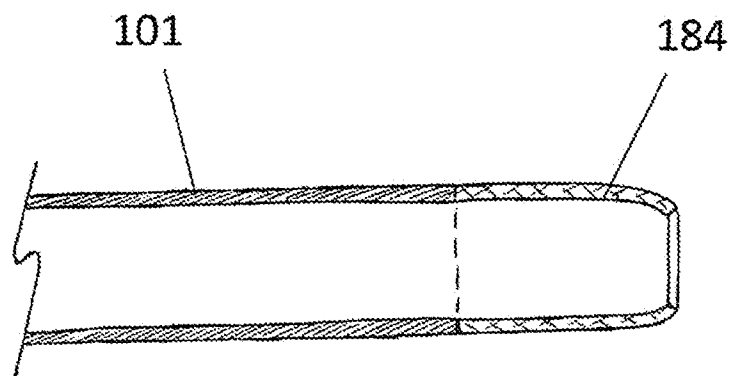


Figura 36a

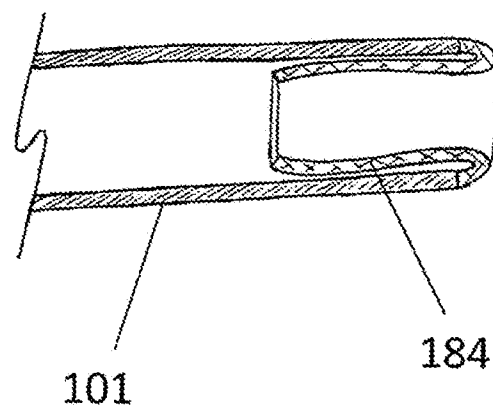


Figura 36b

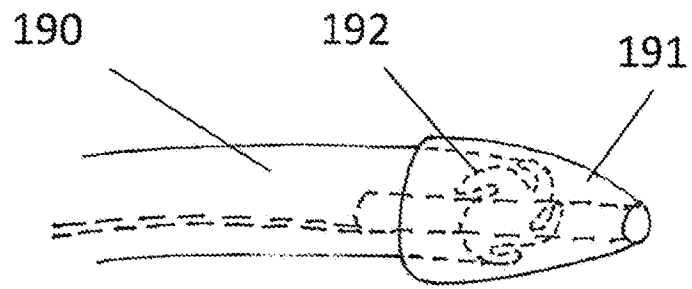


Figura 37a

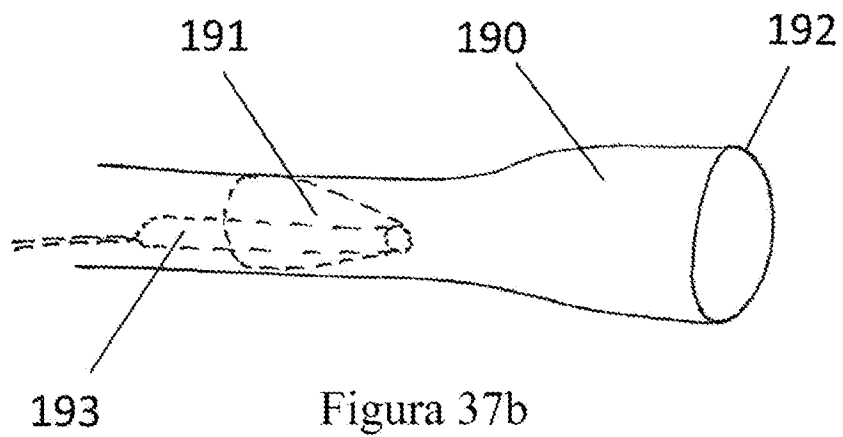


Figura 37b

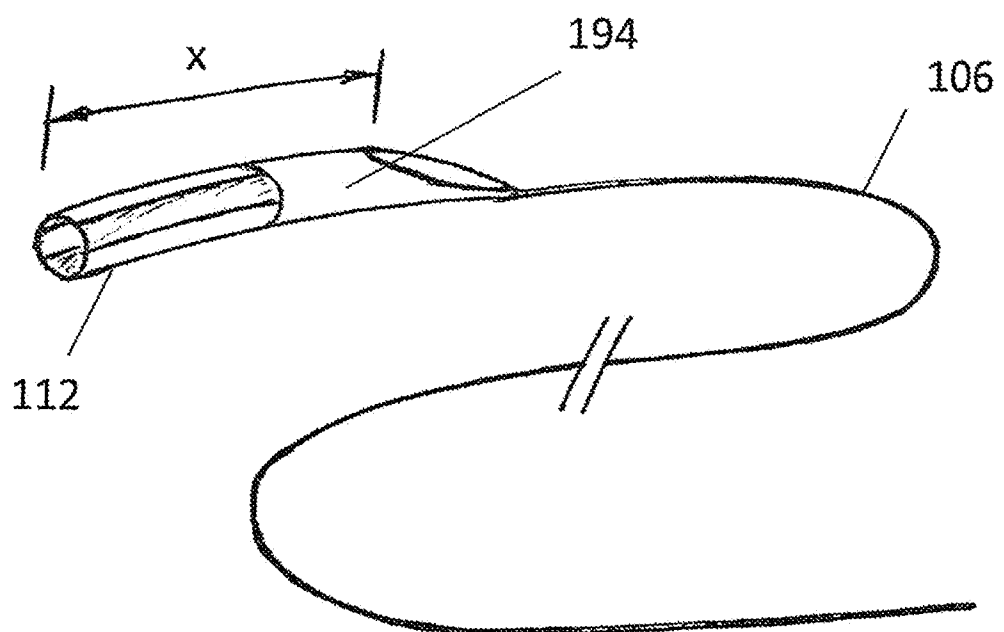
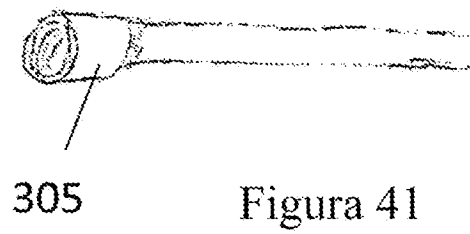
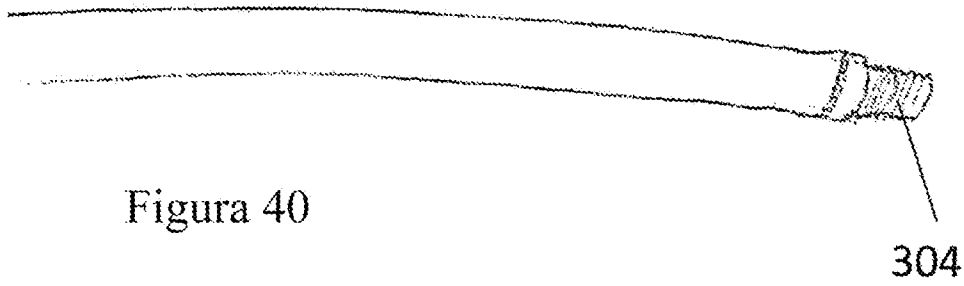
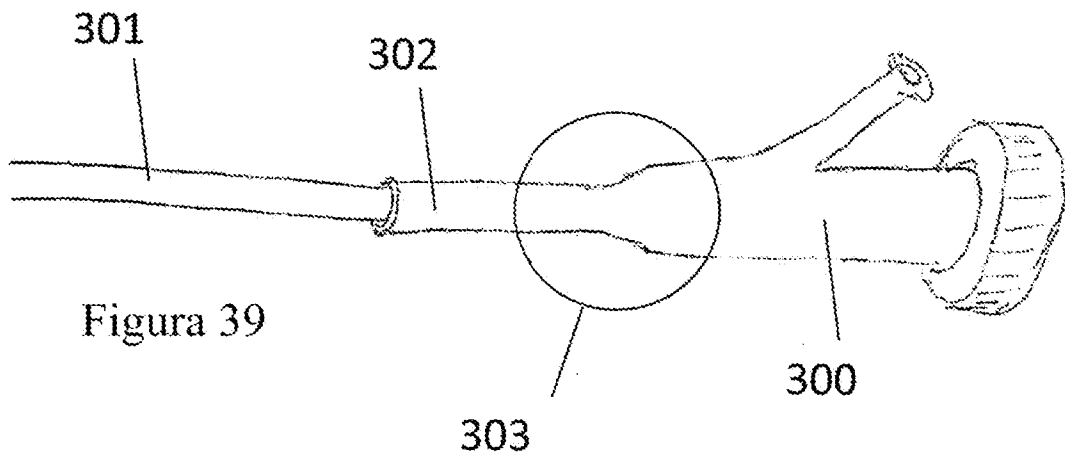


Figura 38



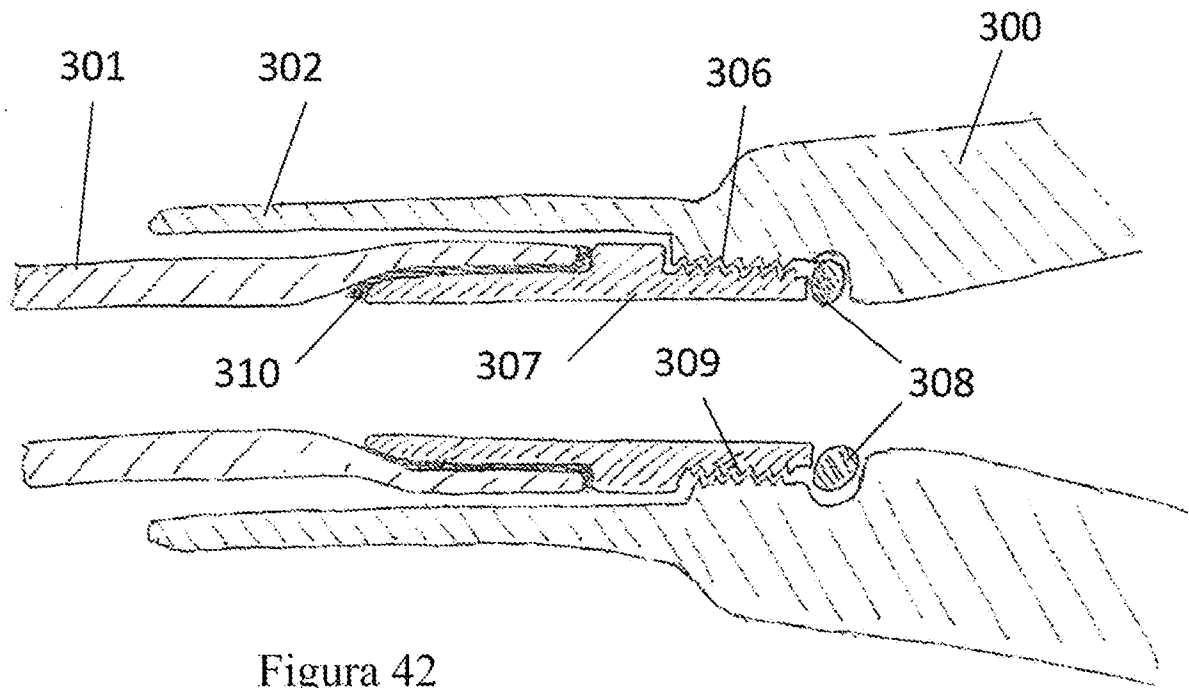


Figura 42

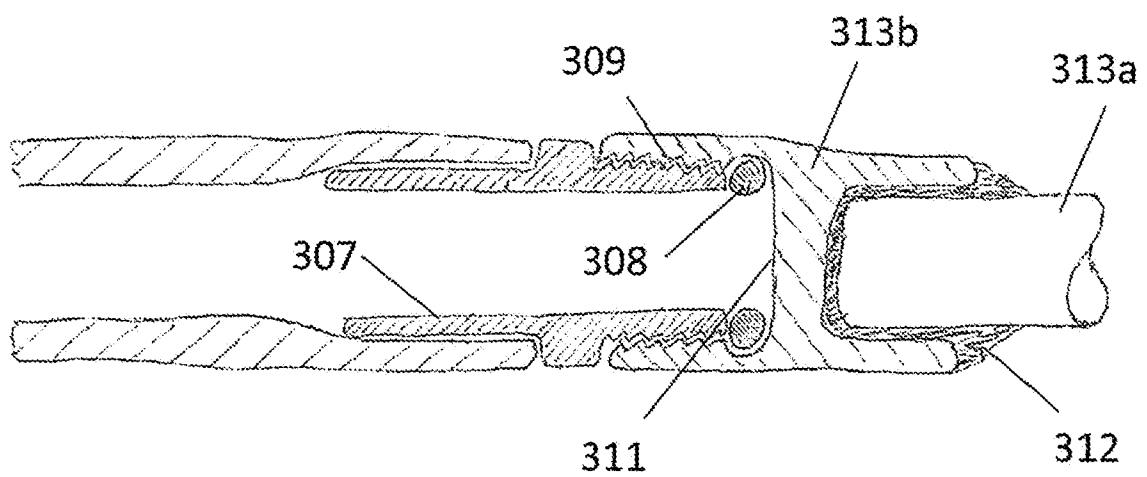


Figura 43

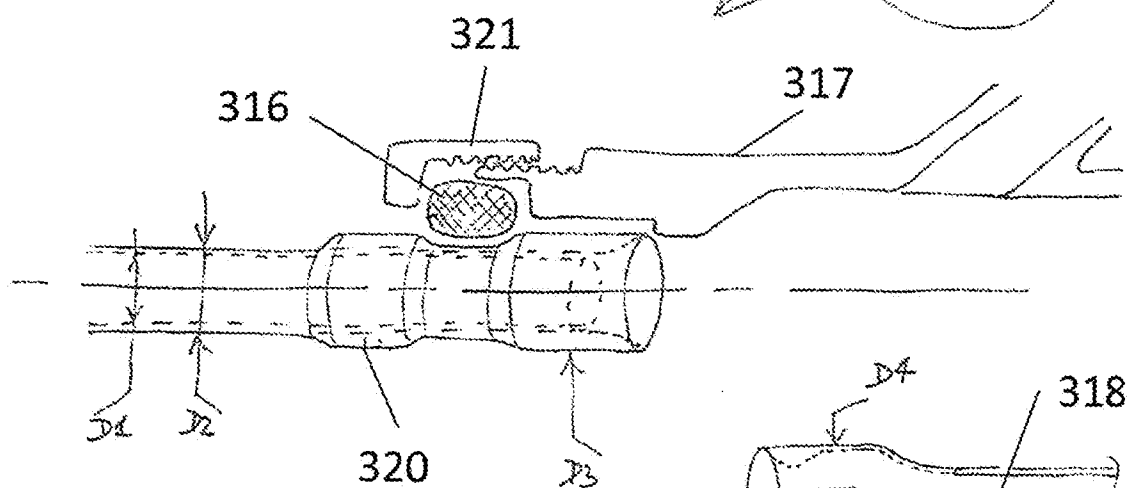
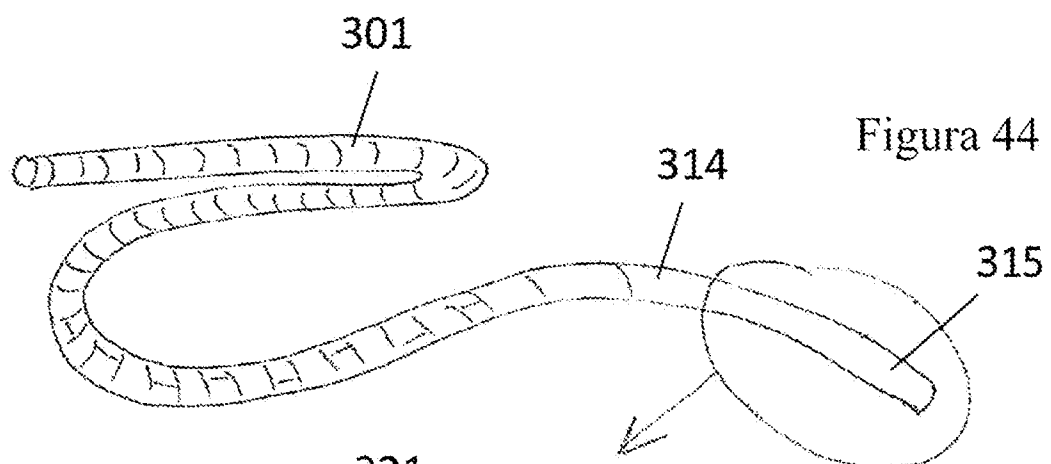


Figura 46

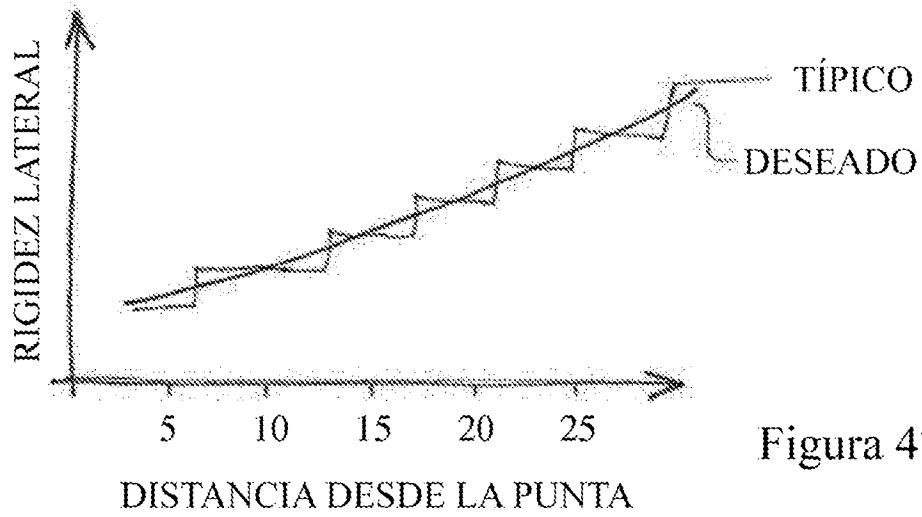


Figura 47

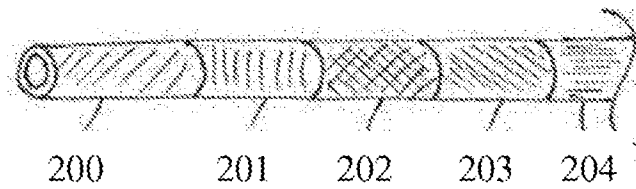


Figura 48

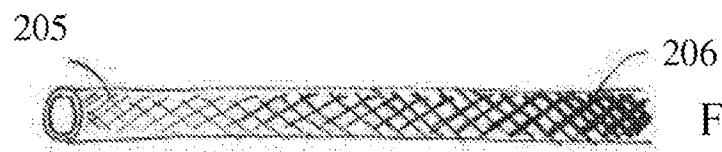


Figura 49



Figura 50



Figura 51

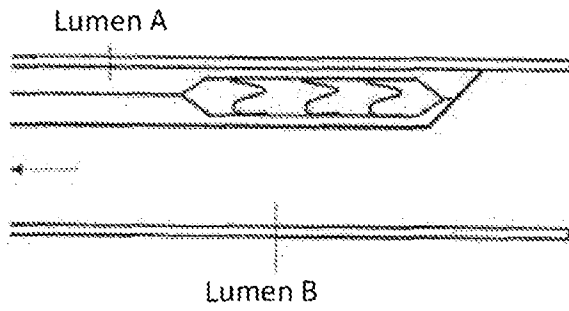


Figura 53

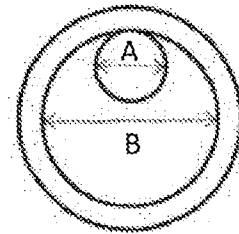


Figura 52

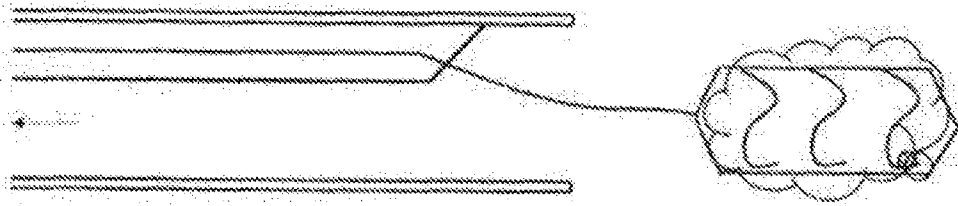


Figura 54

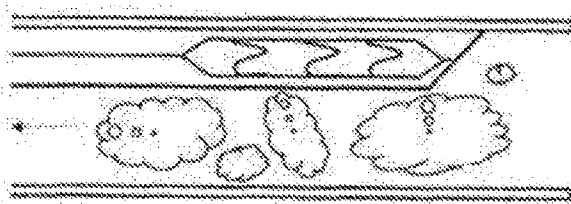


Figura 55

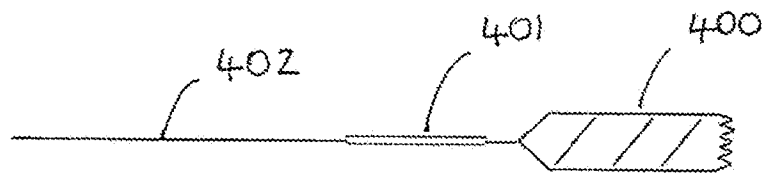


Figura 56

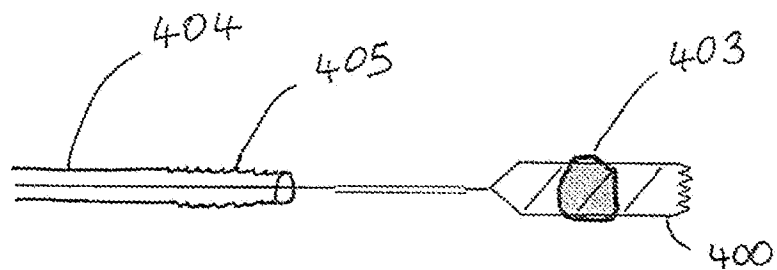


Figura 57

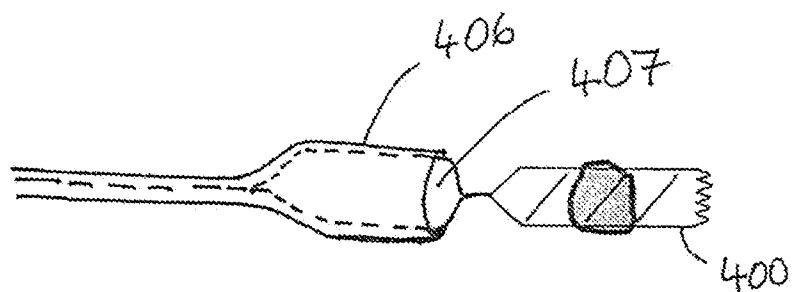


Figura 58

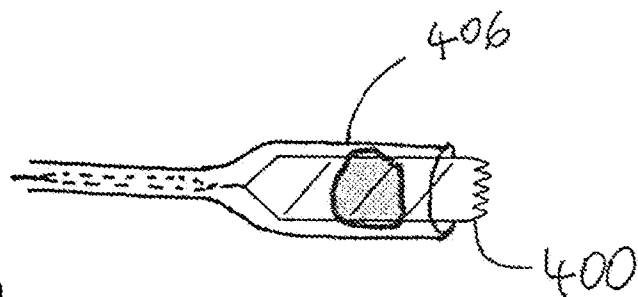


Figura 59

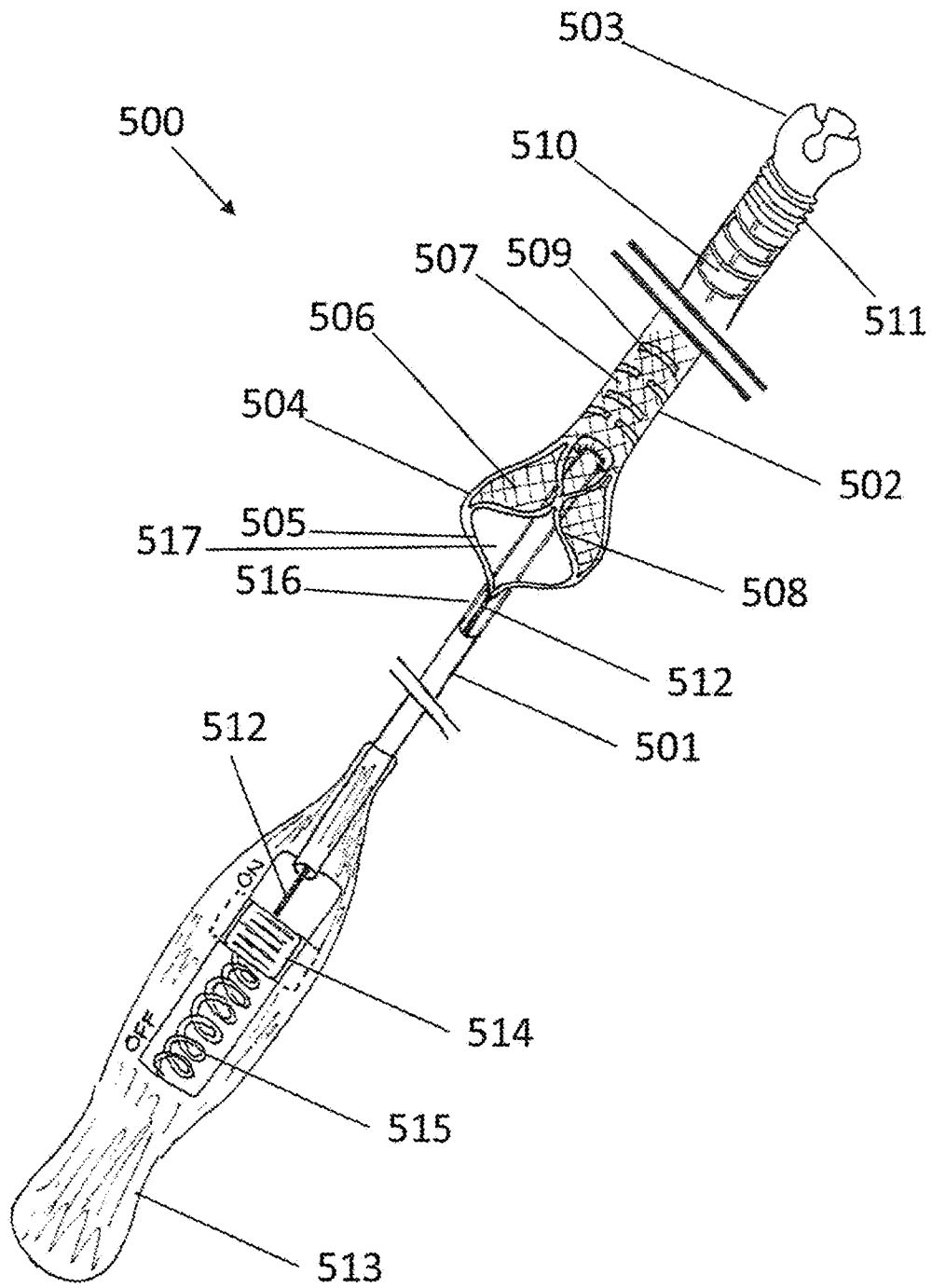


Figura 60

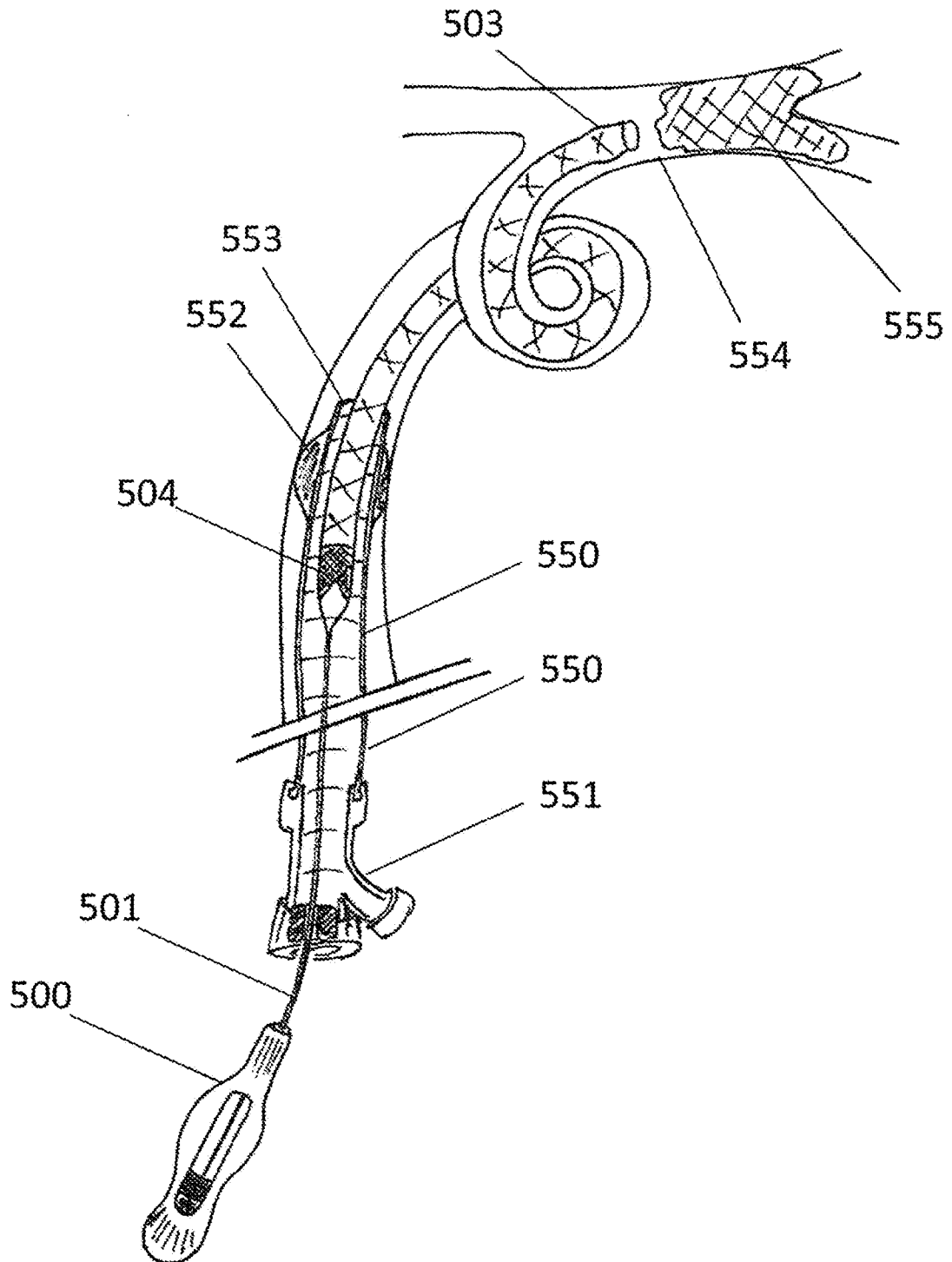


Figura 61a

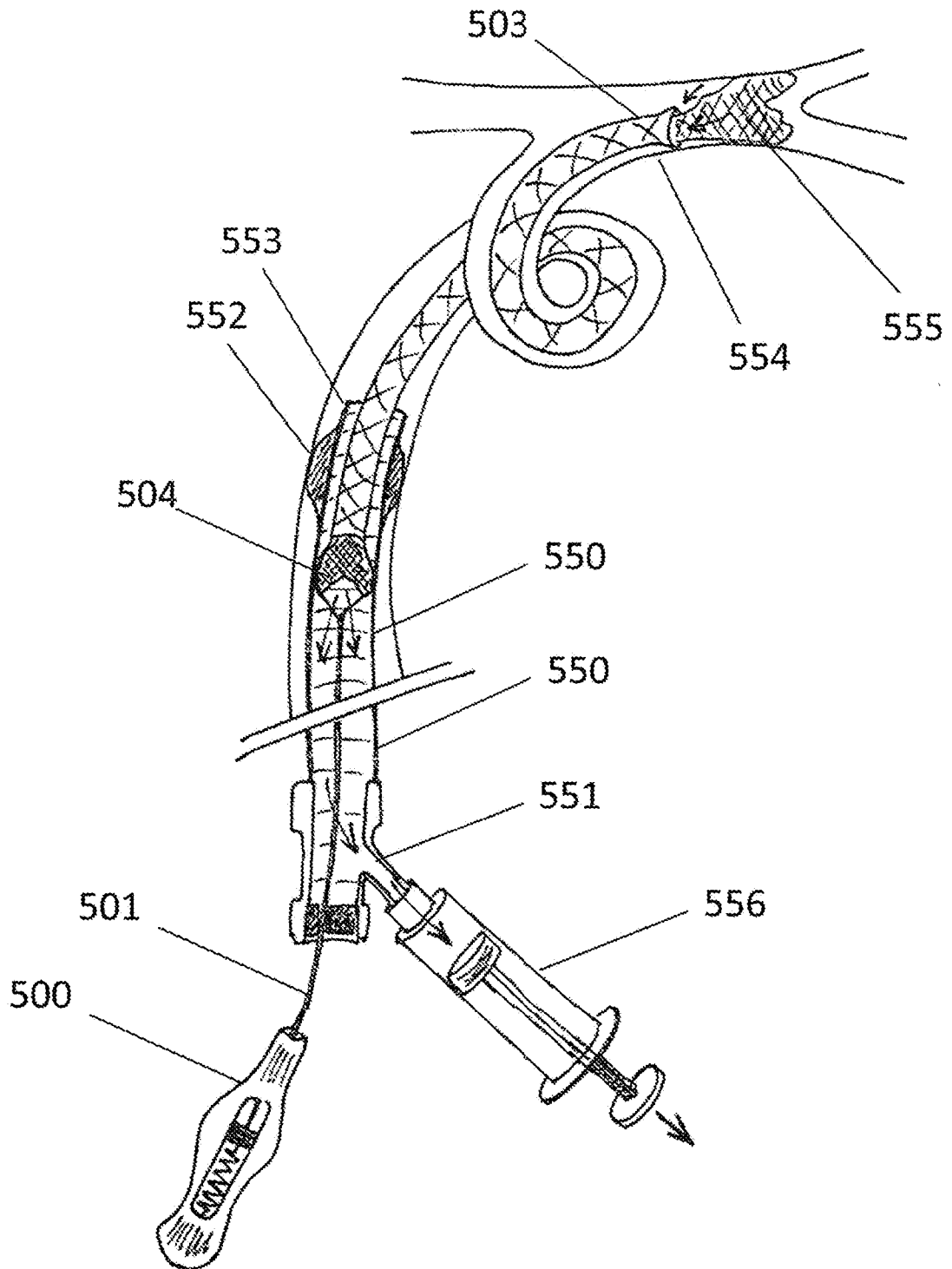


Figura 61b

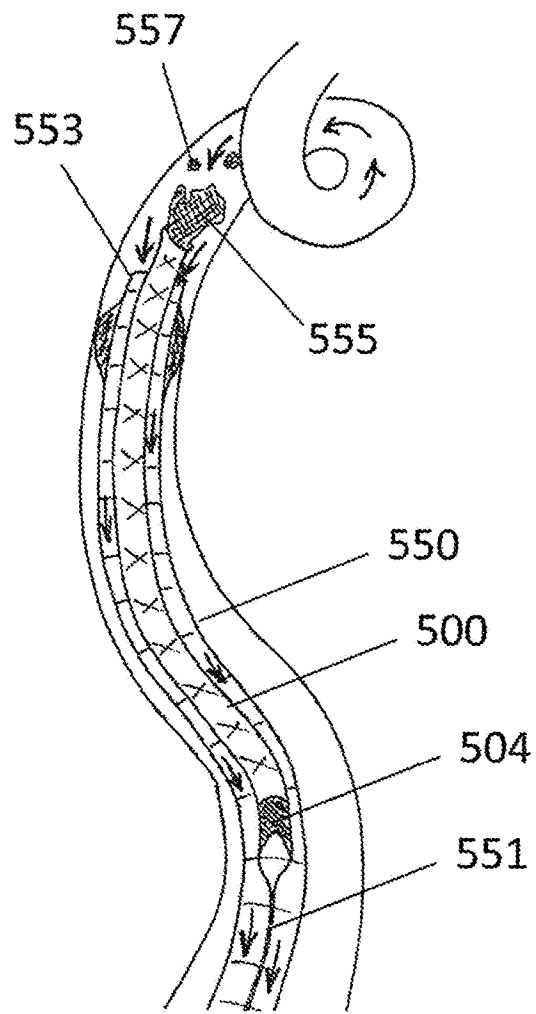


Figura 61c

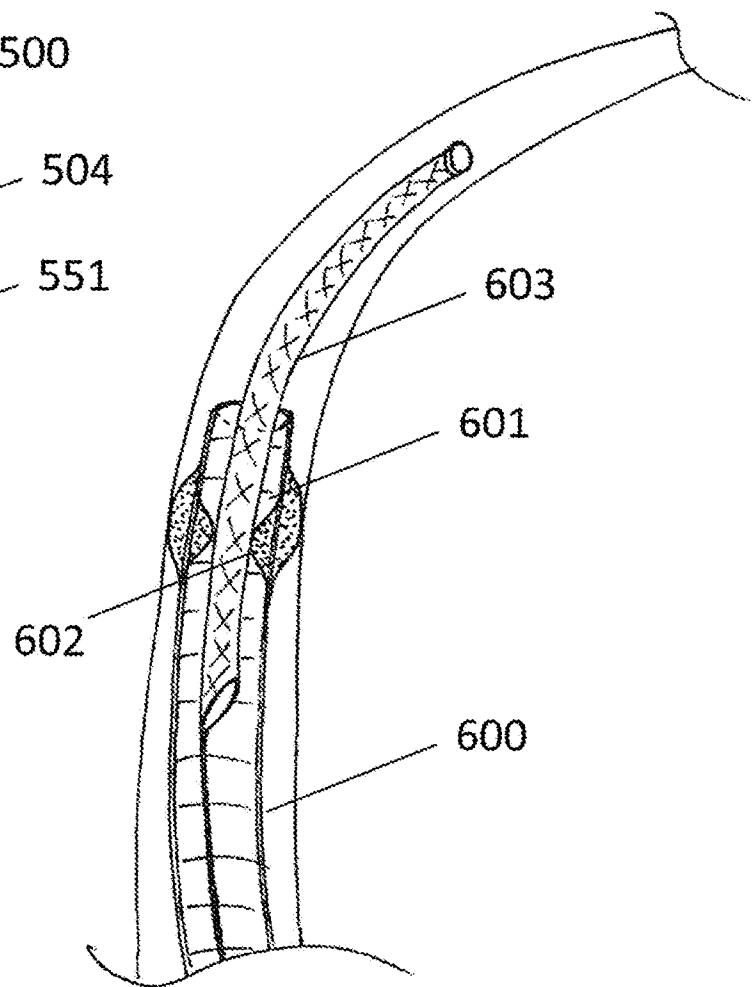


Figura 62

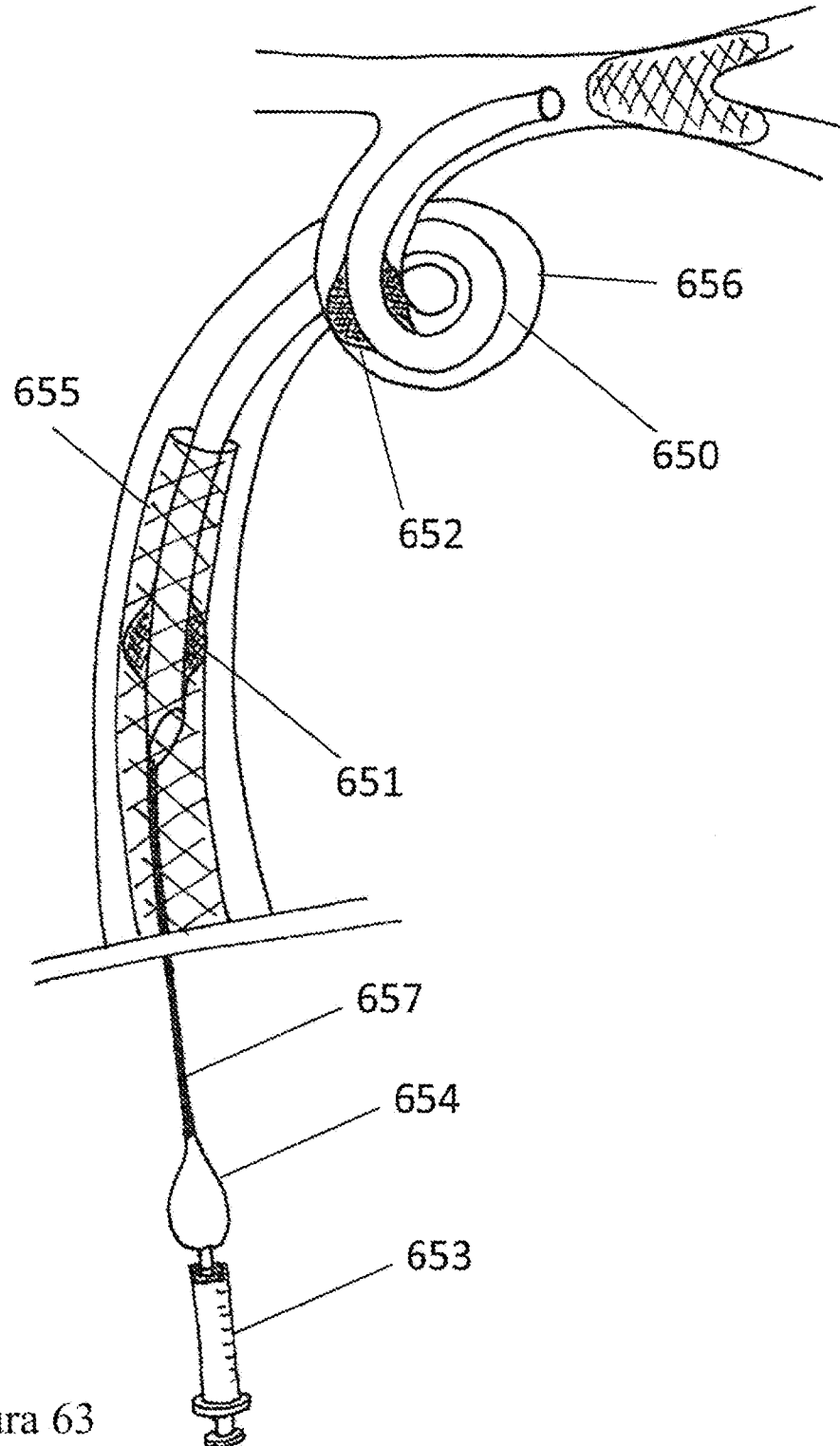


Figura 63

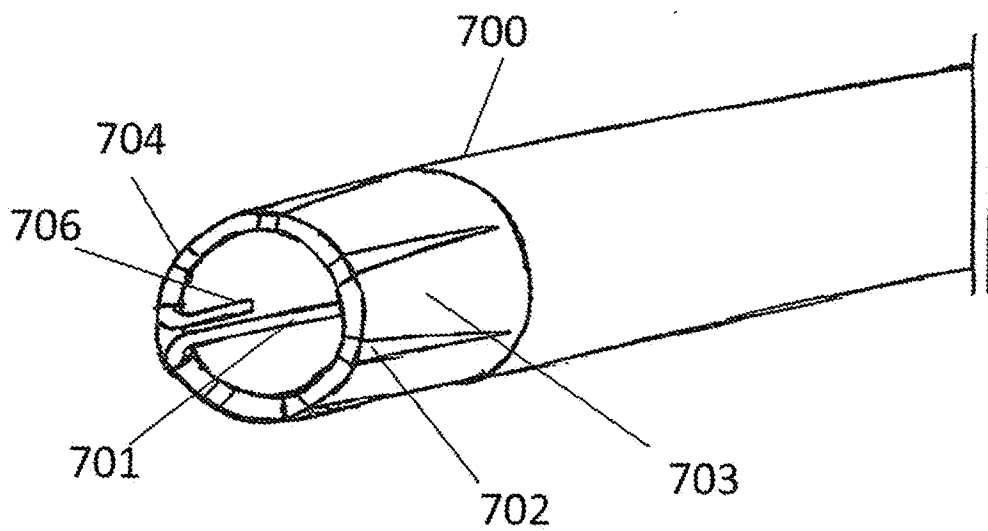


Figura 64a

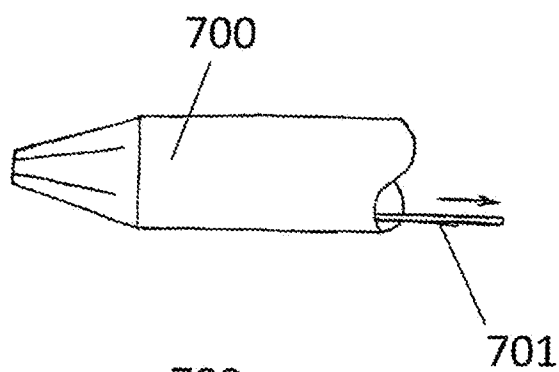


Figura 64b

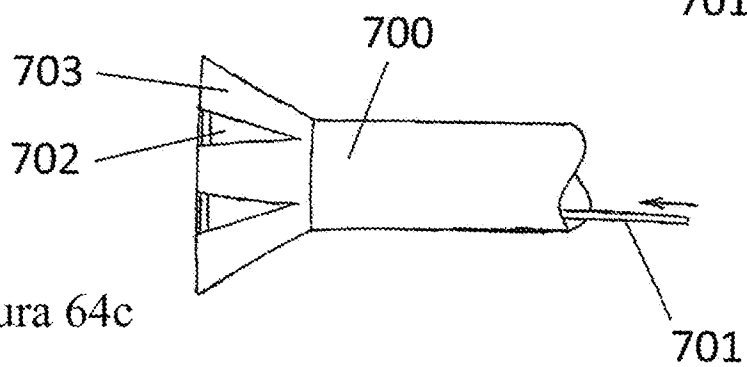


Figura 64c

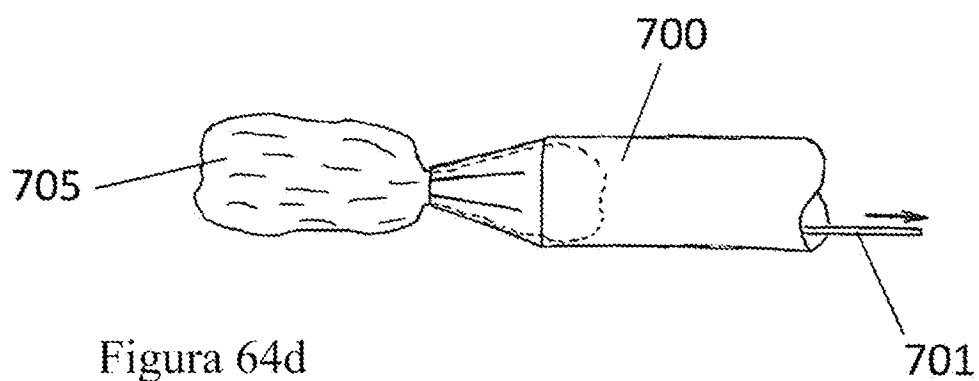


Figura 64d

