

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 635**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2007** **E 20209307 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3827841**

54 Título: **Sistema de purificación de líquido cefalorraquídeo**

30 Prioridad:

**09.10.2006 US 828745 P**

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

**09.10.2024**

73 Titular/es:

**NEUROFLUIDICS, INC. (100.0%)  
MDV-Mohr Davidow Ventures 3000 Sand Hill  
Road Building 3 Suite 290  
Menlo Park, California 94025, US**

72 Inventor/es:

**LAD, SHIVANAND P.;  
MOBLEY, WILLIAM C.;  
NIKOLICH, KAROLY y  
SAUL, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 981 635 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Sistema de purificación de líquido cefalorraquídeo

5 Campo de la invención

La invención concierne, en general, a dispositivos médicos y métodos. Más en particular, la presente invención se refiere a sistemas para la retirada de toxinas del líquido cefalorraquídeo (LCR). Más específicamente, los sistemas se pueden utilizar para diagnosticar y tratar trastornos que afecten al sistema nervioso central (SNC) midiendo y modificando la composición química del LCR.

Antecedentes de la invención

Otros profesionales han descrito dispositivos para el tratamiento y/o retirada del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente.

Por ejemplo, varios patentes divulgan diversos métodos para desviar o derivar el LCR del espacio donde se encuentra el LCR (ventrículos, columna vertebral) hacia otra parte del cuerpo (por ejemplo, abdomen, cavidad peritoneal). Véanse, por ejemplo, los documento 2,969,066; 3,889,687; 6,575,928 y 7,118,549. Otros han descrito la administración de sustancias terapéuticas en el espacio del LCR, pero no divulgan la retirada de LCR. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU n.º 5,531,673; 6,056,725; 6,594,880; 6,682,508 y 6,689,756. En general, las sustancias terapéuticas se administran localmente en el cerebro pero no en el espacio mayor del líquido cefalorraquídeo, que incluye el cerebro y la columna vertebral. Otros divulgan la retirada del LCR, pero, en general, no administran sustancias terapéuticas ni ningún otro fluido. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU n.º 3,889,687; 5,683,357; 5,405,316 y 7,252,659. El documento WO2004/043313 A2 divulga un sistema para acondicionar el LCR, que comprende un catéter que tiene una primera luz y una segunda luz, una bomba y un filtro.

Existen dispositivos que tienen dos catéteres, uno de flujo entrante y otro de flujo saliente, para administrar las sustancias terapéuticas o el LCR sintético y eliminar el LCR endógeno, pero la colocación espacial tan cercana de los catéteres de flujo entrante y flujo saliente no permiten que el flujo del LCR atraviese el espacio de líquido cefalorraquídeo o que se produzca un intercambio de LCR total que proporcione acceso al volumen entero de LCR intracraneal e intravertebral. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU n.º 4,378,797; 4,904,237; 6,537,241 y 6,709,426.

Así mismo, las publicaciones que divulgan el intercambio de LCR describen la sustitución del LCR endógeno con fluido de sustitución de LCR sintético. Véase, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2003/0065309; y las publicaciones PCT n.º WO 01/154766 y WO 03/015710. De esta manera, la concentración de las especies tóxicas se puede diluir, pero no retirar. Existe la propuesta de tratar las sobredosis de fármacos o la retirada de células tumorales para limpiar los residuos antes de la implantación de un sistema de derivación ventriculoperitoneal. Un aparato de este tipo es antinatural, pues requiere enjuagar el sistema entero con una solución producida de forma artificial, en vez de eliminar las toxinas de interés del LCR endógeno del paciente, requiere administrar a un ritmo regular litros de fluido de sustitución instilado, tampoco está destinado o enfocado a la retirada de toxinas específicas de interés y solo es práctico en un entorno de cuidados intensivos donde pudieran instilarse litros de fluido. Véase, por ejemplo la publicación PCT n.º WO 01/54766.

Existen diversos dispositivos destinados a acceder al LCR o a abordar de forma indirecta el sistema nervioso; no obstante, no existe un sistema de purificación del LCR que permita la retirada directa, enfocada, lógica y específica de la enfermedad de uno o más compuestos objetivo o el uso de un catéter de luz doble o de varias luces que influya o controle el flujo de LCR, el mezclado y la eficiencia del retorno.

Es deseable proporcionar un método y un sistema para procesamiento y retirada de dicho uno o más compuestos objetivo del LCR de un paciente. Recientemente, se ha propuesto un tratamiento para el Alzheimer que se basa en la retirada del LCR mediante la desviación del fluido desde el cerebro (sistema ventricular) hasta otra parte del cuerpo del paciente (por ejemplo, cavidad abdominal/peritoneal) utilizando un sistema de derivación ventriculoperitoneal. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU n.º 5,980,480 y 7,025,742. Al drenar de forma continua el LCR a un índice reducido, el razonamiento es que la producción diaria de LCR nuevo que realiza el cuerpo diluiría la concentración de sustancias contaminantes que quedan en el LCR endógeno. Un sistema de este tipo presenta varias limitaciones inherentes. El índice al que se reduce la concentración de especies tóxicas está mediado por flujo pasivo, es muy lento, aborda solo una fracción (mililitros) del volumen de LCR total por hora, no está destinado o enfocado en la retirada de elementos específicos de interés y no previene la reabsorción de especies tóxicas en la circulación sistémica y, por tanto, que vuelvan al LCR. Véase, por ejemplo las patentes de EE. UU n.º 5,980,480; 6,264,625; 6,689,085.

La presente invención aborda esta y otras necesidades.

## Breve compendio de la invención

La presente invención proporciona sistemas para acondicionar fluido cefalorraquídeo (LCR).

5 En consecuencia, en un primer aspecto, la invención proporciona un sistema para acondicionar el líquido cefalorraquídeo, el sistema comprende:

(i) un catéter que tiene una primera luz con una primera vía de acceso y una segunda luz que tiene una segunda vía de acceso; y

10 (ii) una bomba conectable entre la luz primera y la luz segunda para inducir un flujo de líquido cefalorraquídeo entre ellas,

15 (iii) en donde las vías de acceso primera y segunda se espacian axialmente,

(iv) en donde la primera luz se configura para retirar un líquido cefalorraquídeo de un primer espacio de líquido cefalorraquídeo en un paciente;

20 (v) el sistema comprende además un filtro contenido dentro de dichas luces para retirar uno o más materiales del líquido cefalorraquídeo para formar un líquido cefalorraquídeo acondicionado;

(vi) en donde la segunda luz se configura para devolver el líquido cefalorraquídeo acondicionado a un segundo espacio de líquido cefalorraquídeo;

25 (vii) en donde el líquido cefalorraquídeo se extrae del paciente con un primer caudal y el líquido cefalorraquídeo acondicionado se devuelve al paciente con un segundo caudal que es sustancialmente el mismo que el primer caudal; y

30 (viii) en donde el sistema se adapta para permitir que las direcciones de flujo de retirada del líquido cefalorraquídeo y devolución del líquido cefalorraquídeo acondicionado se inviertan periódicamente.

## Definiciones

35 El término "paciente" se refiere a un animal. El mamífero puede ser un mamífero no humano, un primate no humano o un humano. En algunas realizaciones, el mamífero es un animal doméstico (por ejemplo, canino, felino, roedor, etc.), un mamífero de explotación (por ejemplo, bovino, ovino, equino, porcino) o un mamífero de laboratorio (roedor, rata, murino, lagomorfo, hámster).

40 El término "espacio de LCR" se refiere a cualquier volumen de líquido cefalorraquídeo que se halle en las áreas craneal o vertebral y que esté en contacto con cualquier componente del sistema nervioso, pero no dentro del tejido. El fluido intersticial es el que reside en el tejido.

45 Las expresiones "LCR de acondicionamiento" o "LCR acondicionado" se refieren, indistintamente, al LCR del que se han retirado parcial, casi o totalmente uno o más compuestos objetivo.

La expresión "que consiste esencialmente en" se refiere a los elementos citados en la reivindicación, así como a elementos insustanciales, y excluye los elementos que cambian materialmente la invención.

## Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 ilustra una sección transversal sagital a través del cerebro y la médula espinal e ilustra la ubicación del plexo coroideo y del flujo pasivo de LCR a través del SNC. El recuadro representa las granulaciones aracnoideas ubicadas a lo largo de los senos venosos principales, que son las ubicaciones fundamentales de reabsorción del LCR.

55 La Figura 2 proporciona una vista del sistema ventricular desde la A) superficie lateral, B) superficie anterior, C) superficie superior y D) estructura ventricular detallada.

La Figura 3 ilustra la anatomía ventricular del cerebro en una perspectiva tridimensional.

60 La Figura 4 representa las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea LCR. A) capilar fenestrado que permite el paso de agua y solutos; B) capilares cerebrales con uniones apretadas entre las células endoteliales, formando la barrera hematoencefálica (requiere transporte celular); C) células epiteliales del plexo coroideo de la barrera hematocefalorraquídea LCR que admite agua y solutos pero requiere transporte celular; D) las vellosidades aracnoideas permiten que pase flujo intenso unidireccional del LCR hacia los senos venosos principales.

- La Figura 5 ilustra la hipótesis oligomérica de las enfermedades neurodegenerativas. Se cree que el proceso de varias etapas es la base de varias afecciones neurológicas distintas. Las proteínas específicas de la enfermedad sufren una modificación bioquímica específica que las hace más propensas a unirse y formar intermediarios globulares (conocidos como oligómeros). Se cree que estos oligómeros son tóxicos y pueden continuar apilándose entre sí formando fotofibrillas y fibrillas. Después, las fibrillas se pueden aislar en una incorporación intracelular (por ejemplo, marañas tau) o un depósito extracelular (por ejemplo, placas A $\beta$ ) en el caso del Alzheimer.
- La Figura 6A ilustra un esquema de los planteamientos ventricular, vertebral y ventrículo-vertebral para acceder al espacio del LCR para devolver de forma eficaz el LCR acondicionado. La Figura 6B ilustra una realización de los accesos de la invención y a los dos ventrículos o solo a uno de ellos. La Figura 6C ilustra una realización del acceso vertebral de la invención.
- La Figura 7 ilustra un esquema de un sistema de una sola luz. Un sistema de una sola luz crea un remolino local (sombreado) con un mezclado reducido o acceso mínimo al LCR craneal.
- La Figura 8A ilustra un esquema de un sistema de dos luces de la invención. Un sistema de múltiples luces crea un flujo activo y dinámico con una mezcla eficiente que no está limitada por el volumen de presión, ya que el flujo entrante y el flujo saliente son relativamente iguales. Esto permite el procesamiento paralelo del LCR con una renovación máxima y proporciona acceso al espacio craneal y espinal y al volumen completo del LCR (la mezcla se representa mediante sombreado). La Figura 8B ilustra la gran diferencia en la depuración del LCR que se realiza con un sistema de varias luces, en el que el flujo entrante y el flujo saliente están sustancialmente aparte (línea D), adyacentes (línea C) en comparación con un sistema de una sola luz (línea B) y este en comparación con el flujo limitado por la difusión (línea A). La Figura 8C ilustra el efecto de la distancia de flujo entrante/flujo saliente del catéter sobre el índice de reprocesamiento del LCR acondicionado.
- Las Figuras 9A y 9B ilustran secciones transversales de catéteres de ejemplo de doble luz o de varias luces, respectivamente, para su uso en el espacio del LCR. Estos son únicamente dos ejemplos que se pueden concebir para conseguir uno de los objetivos finales de la invención, que es un método para proporcionar el mezclado y retorno eficientes del LCR.
- La Figura 10 ilustra dos catéteres con caminos de flujo saliente helicoidales que inducen el mezclado suplementario en diversos puntos de flujo saliente. La Figura 10A ilustra un solo camino de flujo saliente helicoidal por la última longitud (I) del catéter. La luz de flujo saliente recta se conecta al camino helicoidal. El catéter comprende una luz de flujo entrante central recta. La Figura 10B ilustra un catéter con dos caminos de flujo saliente helicoidales y un camino de flujo entrante central.
- La Figura 11A ilustra dos caminos de flujo saliente helicoidales que salen en diferentes puntos a lo largo del catéter. El catéter comprende un único camino de flujo entrante central. Como se describe en esta memoria, los caminos se pueden invertir, por ejemplo, con un mecanismo de bombeo. Por lo tanto, un catéter con un solo camino de flujo entrante y varios caminos de flujo saliente podría convertirse en un catéter con un solo camino de flujo saliente y varios caminos de flujo entrante. La Figura 11B ilustra cómo cambia la dirección del camino helicoidal a modo de otro método para crear un flujo dirigido.
- La Figura 12A ilustra dos catéteres unidos por un collarín doble. El collarín se fija a un catéter y se desliza sobre el otro, de modo que es ajustable la distancia "d" entre los dos extremos. En este caso, el catéter de flujo entrante forma una interfaz con la parte deslizante del collarín. La Figura 12B ilustra un catéter de dos luces que está rodeado por una cánula de paredes finas y de encaje hermético. La luz de flujo saliente del catéter interno tiene vías de acceso laterales de modo que, cuando se tira de la cánula, las vías de acceso o aberturas laterales adicionales quedan expuestas, aumentando así la distancia entre el flujo entrante y el flujo saliente.
- La Figura 13A ilustra un catéter de dos luces con orificios accesibles sobre una luz. La Figura 13B ilustra un sistema de dos catéteres que crea un catéter de doble luz. Como se muestra, el catéter de flujo saliente se crea con el espacio entre los catéteres interior y exterior.
- La Figura 14A ilustra un catéter de dos luces con vías de acceso laterales que están parcialmente superpuestas para su uso en el acceso subaracnoideo a ventricular. Los orificios rodeados por el parénquima quedarán sellados por este. Estos incluirán la parte superpuesta. La Figura 14B ilustra un primer plano de un extremo, que muestra un orificio superpuesto a la izquierda. La Figura 14C ilustra una sección intermedia que muestra los orificios superpuestos.
- La Figura 15A ilustra una sección de extremo. La Figura 15B ilustra un catéter que incorpora varios globos. Las luces de flujo entrante y flujo saliente se observan a cada lado de la base "sección en T". La luz de inflado de globo está por encima de la sección en T. Las tres vías de acceso de inflado de globo pueden observarse desde la parte superior a través de finas membranas que forman los globos. La Figura 15C ilustra una sección

transversal de un extremo que muestra las luces de flujo entrante e inflado de globo que se ven junto con una vía de acceso de inflado.

- La Figura 16A-C ilustra los globos inflados. Un catéter puede contener uno o varios globos. Los globos pueden ser esféricos o alargados. Los globos finos y alargados son convenientes para los espacios de la columna vertebral. La distancia entre los globos puede ser uniforme o con longitudes diferentes.

#### Descripción detallada

##### 1. Introducción

La presente invención proporciona sistemas para retirar, detectar, devolver y administrar compuestos de y/o a un espacio de líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente. La retirada y/o el suministro de compuestos específicos se puede adaptar a la patología de la enfermedad en cuestión. La retirada está destinada y es específica, por ejemplo, mediante el uso de umbrales de exclusión de tamaño específicos, anticuerpos frente a toxinas específicas y otras técnicas cromatográficas, así como el suministro y/o la retirada de sustancias terapéuticas objetivo. La invención halla su uso como plataforma de diagnóstico, terapéutica y de suministro de fármacos para una variedad de enfermedades que afectan al SNC accediendo al espacio de LCR.

Por primera vez, la presente invención ofrece una plataforma de tratamiento dirigida, enfocada y lógica para tratar varias enfermedades neurológicas degenerativas y, a menudo, mortales, para las que actualmente existen opciones de tratamiento limitadas e ineficaces. Las afecciones de ejemplo que pueden tratarse con los presentes sistemas y métodos de procesamiento del LCR incluyen, aunque sin limitación a esto: vasoespasmo cerebral, síndrome de Guillain-Barré, Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo en la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, cáncer que afecta al cerebro o la médula espinal, prionosis, encefalitis por varias causas, meningitis por varias causas, enfermedades secundarias a desequilibrios enzimáticos o metabólicos, guerra microbiana, etc. Por primera vez, la presente invención ofrece a los pacientes una tecnología disruptiva que modifica la enfermedad que se ocupa de la patogenia de la enfermedad conocida y mejora eficazmente los síntomas de una serie de afecciones neurológicas.

**LCR:** El líquido cefalorraquídeo (LCR) es producido principalmente por los plexos vasculares del SNC humano, denominados plexo coroideo en los ventrículos tercero y cuarto del cerebro (Figura 1). Este líquido que normalmente es claro y acuoso mantiene un gradiente entre este y el fluido intersticial del sistema nervioso. El agua y las sustancias solubles pueden intercambiarse libremente entre el LCR y el sistema nervioso. Así, en el LCR se pueden encontrar muchos neurotransmisores, péptidos y otras sustancias neuroactivas. El papel funcional de muchos de estos péptidos se está investigando en la actualidad. La concentración de diversas sustancias neuroactivas en el LCR es de gran interés, ya que representa una visión indirecta que se corresponde estrechamente con el fluido extracelular próximo a las neuronas del cerebro y la médula espinal. Así, el LCR tiene dos funciones principales: 1) al revestir el cerebro y la médula espinal, realiza una función protectora que proporciona flotabilidad e impide la tracción en los vasos y nervios después de golpes en el cráneo o columna vertebral; 2) incluso aún más importante, contribuye al mantenimiento de una composición constante del entorno neuronal. Véase, el documento de Blumenfeld, H. (2002). "Neuroanatomy through Clinical Cases." 951.

**Neuroanatomía/flujo:** En adultos sanos, el LCR se produce a un índice de aproximadamente 0,3 ml/min, 18 ml/hora o aproximadamente 432 ml/día. No obstante, el volumen total hallado en los ventrículos y en el espacio subaracnoideo es de aproximadamente 150 ml (Figura 2). Así, el volumen total del LCR da la vuelta al cuerpo varias veces (aproximadamente tres) al día. El líquido producido en los ventrículos laterales fluye a través del foramen intraventricular (de Monroe) y va hacia el interior del tercer ventrículo, y después atraviesa el acueducto cerebral estrecho y va hacia el interior del cuarto ventrículo (Figura 3). Desde allí, sale a través de la línea media en sentido posterior (foramen de Magendie) o en sentido lateral (foramen de Luschka) (Figura 2). Después, el LCR se esparce por toda la superficie del cerebro y la médula espinal, proporcionando un equilibrio constante de fluido extracelular a todas las neuronas del SNC. El LCR se drena por pequeñas protuberancias llamadas granulaciones aracnoideas, que sobresalen particularmente a lo largo de los sitios de drenaje venoso principales, como el seno sagital superior (Figura 1, recuadro). El fluido pasa desde el espacio subaracnoideo hacia los senos venosos gracias a un gradiente hidrostático. Cierta parte del LCR también se drena a través de otras rutas, como los vasos linfáticos a lo largo de los nervios craneales y vertebrales. Véase, el documento de Blumenfeld, H. (2002). "Neuroanatomy through Clinical Cases." 951.

**Barreras:** En la mayoría de los órganos, las sustancias de pequeño peso molecular pasan por la pared del capilar con relativa facilidad y, por tanto, su concentración es similar en el plasma que en el fluido intersticial (extracelular). La composición del fluido intersticial del SNC se diferencia del de la mayoría de los órganos por las propiedades selectivas de los capilares cerebrales, conocidos como barrera hematoencefálica (BHE). Esta barrera comprende uniones herméticas de gran extensión entre las células endoteliales, que impiden el paso de varias sustancias procedentes del plasma periférico (Figura 4). Igual que la BHE, el epitelio del plexo

coroideo representa una barrera adicional entre la sangre y el LCR, conocida como barrera hematocefalorraquídea LCR. Así, muchas sustancias que salen de los capilares del plexo coroideo no pueden entrar en el LCR. Para su funcionamiento normal, las neuronas dependen del control preciso de los iones y de los compuestos en su entorno extracelular. Véase, el documento de Blumenfeld, H. (2002). "Neuroanatomy through Clinical Cases." 951.

**Enfermedades neurológicas:** Las enfermedades que afectan al sistema nervioso están entre las más degenerativas y mortales afecciones médicas. Cada vez más se va comprendiendo la fisiopatología de un conjunto de patógenos endógenos y exógenos que se pueden encontrar en el LCR y que producen un efecto deletéreo directo o indirecto en el SNC. Esto representa una oportunidad de intervención y prevención o paliación del proceso de la enfermedad. Así mismo, el sistema se puede adaptar al proceso de la enfermedad individual de una manera lógica, dirigida y enfocada.

El concepto de que numerosos trastornos diferentes del cerebro y la médula espinal requieren una intervención terapéutica diferente y específica de la enfermedad se ha visto desafiado por el descubrimiento de que varios de los trastornos tienen mecanismos patológicos subyacentes en común. Esto proporciona la oportunidad de intervenir con una plataforma de dispositivo que aborde varias enfermedades distintas en función de unos pocos conceptos fundamentales que conllevan la purificación y modificación del LCR en función del tamaño, los componentes biológicos y la temperatura.

Ahora se entiende que varios "patógenos endógenos" (moléculas neurotóxicas liberadas desde el cerebro hacia el LCR) y "patógenos exógenos" (células y moléculas neurotóxicas procedentes de la circulación periférica que entran en el LCR) pueden perturbar el entorno normal del SNC y se cree que juegan un papel clave en varias enfermedades que afectan al sistema nervioso. Véanse los documentos de Caughey, B. y P. T. Lansbury (2003). Annu Rev Neurosci 26: 267-98.

Muchos trastornos neurodegenerativos se caracterizan por cúmulos de fibrillas de proteína y especies oligoméricas neurotóxicas e infiltraciones de tipos celulares inflamatorios patológicos (por ejemplo, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos) que están implicados en la degeneración progresiva del cerebro. Véanse los documentos de Caughey, B. y P. T. Lansbury (2003). Annu Rev Neurosci 26: 267-98 y Taylor, J. P., J. Hardy, et al. (2002). Science 296(5575): 1991-5. Véase, la Tabla 1 y la Figura 5. A pesar de las diferencias en la composición molecular de estas fibrillas de proteína, así como en las regiones del cerebro y los tipos de células que se ven afectados en cada trastorno, estas enfermedades comparten mecanismos patológicos similares y, por tanto, comparten mecanismos similares de tratamiento en cuanto al dispositivo médico utilizado.

Tabla 1

Trastorno	Prevalencia actual en EE.UU. (personas)	Depósito proteínico	Proteína anómala	Tratamiento médico actual	Coste/año actual en EE.UU. (miles de millones)
Enfermedad de Alzheimer (EA)	~ 4 millones ~ 22 millones hasta 2025	Placas seniles y marañas neurofibrilares	Oligómeros A $\beta$ ; oligómeros tau	Inhibidores de la acetilcolinesterasa	100 \$
Enfermedad de Parkinson (EP)	~ 1 millón	Cuerpos de Lewy	Oligómeros $\alpha$ -sinucleína	L-dopamina	25 \$
Esclerosis múltiple (EM)	~350,000	Placas de desmielinización	Anticuerpos antimielina	Interferón $\beta$	10 \$
Enfermedad de Huntington (EH)	~30,000	Inclusiones intraneuronales	Oligómeros de huntingtina	No existe	2,5 \$
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	~30,000	Inclusiones intraneuronales	SOD1 no soluble	Inhibidores de liberación de glutamato	1 \$

**Inmunoterapia:** Recientemente, llama más la atención del concepto inmunológico en el tratamiento de las

enfermedades conformacionales y se están aplicando planteamientos de inmunización para estimular la depuración, por ejemplo, en el Alzheimer (EA), de las placas cerebrales de proteína beta amiloide (A $\beta$ ). Estos incluyen técnicas de inmunización tanto pasivas como activas. Los planteamientos de inmunización activa emplean diversas rutas de administración, tipos de adyuvantes, el uso de epítopos modificados de A $\beta$  y/o conjugados inmunogénicos de A $\beta$ . Véase el documento de Morgan, D., D. M. Diamond, et al. (2000). *Nature* 408(6815): 982-5. Los planteamientos de inmunización pasiva incluyen anticuerpos monoclonales o fracciones específicas de anticuerpos (Fabs) dirigidas contra epítopos específicos de A $\beta$ . Véase el documento de Monsonego, A. and H. L. Weiner (2003). *Science* 302(5646): 834-8. La depuración de las placas como resultado de la inmunoterapia puede depender de varios mecanismos. Una teoría conlleva la interacción directa de anticuerpos o fragmentos Fab con los depósitos, lo que deriva en la disgregación y depuración mediada por microglíocitos. Una segunda teoría conlleva que los anticuerpos actúen como sumidero para el péptido A $\beta$ , eliminándolo del SNC y evitando la deposición de placas en el cerebro mediante la redistribución pasiva de los

oligómeros A $\beta$  solubles entre el cerebro, el LCR y el plasma por un gradiente de concentración. Véase el documento de Roberson, E. D. and L. Mucke (2006). *Science* 314(5800): 781-4. Existen datos significativos de estudios en animales que apoyan ambos mecanismos, existiendo una carga sustancialmente reducida de A $\beta$  en el modelo transgénico de ratón junto con una mejora en los fallos de memoria. Véase el documento de Janus, C., J. Pearson, et al. (2000). *Nature* 408(6815): 979-82. Las pruebas prometedoras de la inmunización

con A $\beta$  en ratones transgénicos que muestran la depuración de las placas de A $\beta$  y la mejora de las alteraciones cognitivas condujeron a ensayos clínicos en humanos. Por desgracia, los pacientes humanos inmunizados activamente con un inmunógeno de A $\beta$  desarrollaron signos de meningoencefalitis como consecuencia de la inmunoterapia activa. Véanse los documentos de Orgogozo, J. M., S. Gilman, et al. (2003). *Neurology* 61(1): 46-54; Bayer, A. J., R. Bullock, et al. (2005). *Neurology* 64(1): 94-101 y Gilman, S., M. Koller, et al. (2005). *Neurology* 64(9): 1553-62. Los pacientes humanos inmunizados de forma pasiva con anticuerpos contra la proteína A $\beta$  desarrollaron anticuerpos endógenos neutralizantes contra los anticuerpos anti-A $\beta$ , anulando el efecto terapéutico de la inmunoterapia pasiva y, así mismo, dando potencialmente como resultado un aumento perjudicial de la proteína A $\beta$ . Véanse el documento de Hock, C., U. Konietzko, et al. (2003). *Neuron* 38(4): 547-54; el documento de Nicoll, J. A., E. Barton, et al. (2006). *J Neuropathol Exp Neurol* 65(11): 1040-8; y el documento de Melnikova, I. (2007). *Nat Rev Drug Discov* 6(5): 341-2.

Los problemas principales con la inmunización activa y pasiva residen en las consecuencias proinflamatorias que suceden a la inmunización, que pueden derivar en la sobreactivación de la microglía. Además de las diversas vías inflamatorias que se cree que están involucradas en la EA, existen vías inflamatorias en particular que se activan específicamente después de la estimulación de la microglía, incluyendo la liberación de proteasas y citocinas y la activación de la explosión oxidativa que puede reagudizar la inflamación cerebral y la neurodegeneración relacionada con la EA en el proceso de eliminación de la A $\beta$ . Además de la inflamación, existe la preocupación de generar autoanticuerpos con tolerancia inmunitaria y la incapacidad de revertir el

tratamiento una vez administrado. Así mismo, para la redistribución de oligómeros A $\beta$  solubles por el cerebro (gradiente de concentración plasmática del LCR), se desconoce si la A $\beta$  se degrada en el plasma o es absorbida por órganos específicos. Para abordar estos problemas, es necesaria una terapia que impida que los anticuerpos entren en el SNC mientras siguen captando la proteína tóxica de interés.

El sistema de purificación del LCR descrito en la presente invención sirve como amplia plataforma tecnológica para el tratamiento de varias enfermedades que afectan al sistema nervioso. A continuación se proporcionan varios ejemplos, junto con la justificación detallada, de un número de enfermedades neurológicas para las que en la actualidad existen terapias limitadas o poco eficaces.

Sería deseable proporcionar métodos, sistemas, kits de procesamiento, purificación y/o modificación del LCR mejores y alternativos para una variedad de fines. La invención actual presenta varios beneficios y ventajas frente a los métodos descritos con anterioridad. En primer lugar, la retirada de sustancias en función del tamaño (como los eritrocitos y sus productos de descomposición en el vasoespasmo cerebral, linfocitos B y T en la EM, autoanticuerpos en el SGB). Con las mejoras recientes en nanotecnología y ultrafiltración, ahora es posible retirar sustancias en escala nanométrica en vez de en micrómetros, una mejora de casi 1000 veces en la filtración dirigida en comparación con los sistemas anteriores. Los métodos de filtración anteriores basados en el tamaño estaban limitados a filtros de 0,2 micrómetros, que permitían que la mayor parte de las moléculas tóxicas más pequeñas atravesaran directamente el filtro y volvieran al paciente.

En segundo lugar, con los recientes avances en inmunoterapia, la invención actual aplica inmunoterapia ex-vivo enfocada en la retirada de las moléculas patógenas del LCR que afectan directamente al SNC. Los anticuerpos proporcionan un nivel de especificidad sin precedentes en las moléculas que son demasiado pequeñas para retirar con los filtros de tamaño de hoy en día. Las aplicaciones de inmunoterapia in vivo se han encontrado con una serie de complicaciones graves que incluyen encefalitis y fallecimiento, como se ha descrito con anterioridad. Mediante la fijación del anticuerpo a una columna de inmunoafinidad, por ejemplo, utilizando un sistema de estreptavidina-biotina (la unión química más resistente que se conoce), el LCR se

procesa se procesa sobre el cartucho de anticuerpos y se puede lograr la captación de oligómeros y/o proteínas tóxicos sin riesgo de suministro sistémico de anticuerpos, encefalitis o fallecimiento. El uso de la separación biológica (incluyendo las proteínas A $\beta$  y tau en la EA, las alfa-sinucleínas en la EP, etc.) se puede aplicar de forma beneficiosa en varias enfermedades alterando el eje neuroinmune con el uso de un planteamiento de inmunoterapia ex-vivo con plataforma.

En tercer lugar, la modulación de la temperatura mediante hipotermia leve, moderada o grave ha demostrado tener efectos beneficiosos en términos de neuroprotección. El enfriamiento localizado del SNC sin efectos sistémicos en el corazón, hígado o riñones puede proporcionar una ventaja añadida en una serie de enfermedades que incluyen accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y traumatismo en la médula espinal. Estos objetivos se cumplen con la invención descrita a continuación.

## 2. Sistemas de la invención

El sistema de purificación del LCR incluye un catéter de varias luces que incorpora dos o más luces para el intercambio eficiente del LCR desde los espacios craneal y/o vertebral del LCR. El presente sistema crea una circulación dinámica con un mezclado significativo dentro del espacio craneal o vertebral del LCR. La presente invención permite el procesamiento de grandes volúmenes de LCR en un período de tiempo reducido al tiempo que afecta mínimamente a la presión y volumen endógenos intracraneal/intravertebral.

El esquema de purificación (o retirada de compuestos) se puede adaptar a una enfermedad en concreto o a un grupo de enfermedades en función de varias características, como el tamaño, afinidad, propiedades bioquímicas y/o temperatura, pero más específicamente, el esquema de purificación se basa en la difusión, exclusión por tamaño, inmunoterapia ex-vivo con anticuerpos inmovilizados o fragmentos de anticuerpos, sistemas hidrófobos/hidrófilos, aniónicos/catiónicos, de afinidad de unión alta/baja, quelantes, antibacterianos, antiviricos, anti-ADN/ARN/aminoácido, enzimáticos, magnéticos o basados en nanopartículas. El sistema permite el flujo pasivo, pero también incluye un mecanismo de bombeo activo con un flujo transitorio o continuo, de modo que el flujo entrante y el flujo saliente son relativamente iguales entre sí. Así mismo, se incluyen varias medidas de seguridad (incluyendo, pero no limitándose a un sensor de presión, detector de velocidad, detector de burbujas, pH, temperatura, equilibrio osmótico, presión sanguínea, sensor de presión transmembrana) que garantizan la seguridad del paciente. También hay disponibles sensores de presión que registran/mantienen/ajustan de forma continua las presiones intracraneal y/o intravertebral. El control programable de las válvulas de escape de admisión, salida y desagüe es una característica adicional que ya se ha contemplado. El sistema es ajustable con un amplio abanico de parámetros biológicos y flujos. Así mismo, se incluyen alarmas y una configuración automática de encendido/apagado que proporcionan señales inmediatas de atención e interrogación del sistema. Hay un volumen determinado de LCR por fuera del paciente en un momento determinado, que es menor que el que produce síntomas asociados a cefaleas por punción lumbar o por exceso de drenaje.

En consecuencia, los sistemas de purificación/condicionamiento del LCR proporcionan un diseño de catéter de dos luces/varias luces. Los estudios de flujo han indicado un catéter de dos luces o de varias luces con un flujo entrante y flujo saliente separados entre sí a una distancia apropiada sirve para crear y mantener una circulación dinámica y un mezclado/intercambio eficiente de LCR. Dadas las variaciones que ocurren normalmente en la anatomía de los pacientes, dicha distancia puede variar según el individuo. Por tanto, un sistema que permitiera la modificación de esta distancia in situ o antes de su aplicación (es decir, el implante) proporcionaría una mejora adicional en el rendimiento de este tipo de sistemas aplicados en toda la población. Las dinámicas de flujo creadas con un sistema de este tipo son muy distintas a las de un sistema de una sola luz o a las de un sistema en el que los puntos de flujo entrante y flujo saliente se ubican espacialmente cerca (Figura 7). Los estudios de tinción han demostrado claramente que el presente sistema, que incorpora catéteres con diseños de dos o más luces y con entradas y salidas separadas, permite un mayor retorno por minuto de LCR sin procesar o más eficacia mezclando mínimamente el LCR sin procesar y procesado, accediendo así a una parte significativamente mayor de todo el volumen de LCR en un período de tiempo menor (Figura 8A). El presente diseño de sistema tiene efectos drásticos en la fisiología y flujo del LCR. En el presente sistema de dos luces, la distancia de separación de los sitios de flujo entrante y flujo saliente determina la "columna de LCR" máxima que se puede procesar y depurar en un principio (Figura 8B). El sistema de catéter con dos o más luces, así como con varios orificios de flujo entrante y flujo saliente a lo largo de la longitud del catéter, no solo minimiza su taponamiento, sino que proporciona un retorno y acceso mucho mejores a la cisterna basal, ventricular, craneal, así como al LCR subaracnoideo vertebral, en comparación con el sistema descrito con anterioridad en alguna parte de la literatura. Esta mayor eficacia de retirada de compuestos de interés surge de un menor reprocesamiento del mismo fluido (Figura 8C).

Los sistemas simples de catéter de una sola luz producen únicamente un remolino local y un mezclado mínimo y, por tanto, la recirculación de gran parte del mismo LCR previamente procesado. Estos sistemas de una sola luz no generan un mezclado suficiente para extraer o hacer circular adecuadamente el líquido desde el espacio craneal de LCR craneal que nutre el cerebro. In vitro Los estudios in vitro indican que el índice de mezclado, la cantidad de LCR nuevo que ha dado la vuelta por minuto, así como el acceso proporcionado para que el



volumen de LCR craneal y vertebral dé la vuelta varias veces con el uso de la presente invención, da lugar a un sistema de procesamiento de LCR mucho más rápido, eficiente y viable que proporciona acceso a todo el sistema de LCR en comparación con el que es posible utilizando un sistema de una sola luz. La presente invención proporciona la capacidad de mover flujos paralelos de retirada y retorno en oposición a secuenciales. Así mismo, el catéter de varias luces también puede incorporar una distancia regulable entre las áreas de flujo entrante y flujo saliente, proporcionando libertad adicional para el mezclado y circulación del LCR (Figura 12).

El procesamiento paralelo o continuo de los flujos de retirada y retorno utilizando los sistemas de varias luces de la invención proporciona varias ventajas frente a los sistemas de una sola luz que requieren un procesamiento secuencial. En primer lugar, el procesamiento paralelo es más eficiente y requiere menos etapas que el procesamiento secuencial. Los sistemas de varias luces que proporcionan un procesamiento continuo y paralelo también pueden ser automáticos y mucho más apropiados para su implantación. Debido a que los sistemas de procesamiento paralelo y continuo pueden diseñarse para ser cerrados, se necesita menos intervención humana o manual y se consigue un mejor control de la esterilidad. Así mismo, el procesamiento continuo de flujo no tiene limitación de volumen de la cantidad procesada; puede trabajar con un amplio abanico de caudales e intercambios de volumen (Figura 9). La única limitación es el volumen de espacio muerto del conjunto de tubos, en particular, en sistemas parcialmente externos.

La forma de las luces también es un factor que se debe tener en cuenta. Los estudios han demostrado que las luces circulares simples son más propensas a taponarse y necesitan de irrigación reiterada y/o sustitución del catéter. Los sistemas de catéter de dos luces/varias luces descritos en esta memoria incluyen una pluralidad de diseños que incluyen, aunque sin limitación a esto, una combinación de tamaños y orientaciones variables de diseños circulares, ovalados, cuadrados, etc. para evitar que el catéter se tape. Una combinación de flujo transitorio y/o continuo facilita el mantenimiento de la ausencia de obstrucción de la luz y reduce significativamente el riesgo de taponamiento asociado a los sistemas actuales. El sistema de dos o varias luces también permite invertir el flujo y destaponarlo rápidamente haciendo que el flujo se invierta de forma intermitente con el sistema de bombeo. Un sistema de dos luces proporciona la ventaja adicional de permitir períodos de tiempo más prolongados en una dirección de flujo en particular, alejando de la entrada las sustancias taponadoras.

La parte distal del catéter puede construirse de modo que fomente la mezcla y el intercambio máximos del LCR retornado y sin acondicionar tras la devolución del LCR acondicionado. Los elementos que mejoran el mezclado pueden ser externos o internos al cuerpo del paciente. Un ejemplo es un diseño helicoidal o de doble hélice (es decir, Figura 10, con o sin fuelles, para crear la máxima alteración/turbulencia de flujo pasivo de LCR y una mezcla y un intercambio más completos del LCR endógeno por el procesado. Otros ejemplos incluyen el uso de chorros o dirigir el flujo saliente, de modo que se crean remolinos o turbulencias y, de ese modo, se mejora el mezclado (Figura 11).

El catéter puede contener varias geometrías distales que mejoran la mezcla y el intercambio de LCR. Un ejemplo es un diseño de catéter lumbar en T (es decir, Figuras 13 y 15) en el que ambas luces, la de flujo entrante y flujo saliente, se insertan como un solo catéter y la luz distal se pliega o se despliega utilizando un mecanismo de liberación, de modo que se maximiza la distancia entre los sitios de flujo entrante y flujo saliente y se hace contacto máximo con el área de superficie del espacio de LCR. Otro ejemplo es la adición de pequeñas aletas, una superficie no plana, partes con nervaduras o un pequeño sistema de globo (es decir, Figuras 15 y 16) en cualquier lugar a lo largo de la longitud de un catéter craneal o vertebral, que generen una mezcla e intercambio suplementarios del LCR endógeno y procesado. En las Figuras 10-16 se muestran ejemplos de diseños de catéter que fomentan las turbulencias de flujo y la mezcla.

Una parte del sistema de purificación se puede incorporar en el propio catéter diseñándolo con una membrana que permita la filtración pasiva del LCR endógeno y/o equilibrarlo con el LCR procesado.

En algunas realizaciones, el catéter incluye marcadores radiopacos para la localización y confirmación precisa de la ubicación de la punta de catéter en los espacios craneal o vertebral del LCR. Después, estos marcadores radiopacos se pueden visualizar utilizando rayos X simples o tomografía computarizada. Se pueden utilizar muchos otros métodos para confirmar el despliegue y la colocación precisos del catéter. Esto incluye el uso de un endoscopio para visualizar directamente la colocación del catéter craneal o vertebral. Este método puede ser especialmente útil en los pacientes con ventrículos craneales pequeños que contienen LCR o en pacientes con estenosis o escoliosis vertebral, donde el acceso lumbar es complicado.

Una de las mayores preocupaciones de cualquier dispositivo implantado es el riesgo de infección. El riesgo de infección en el LCR es importante e incluye meningitis, encefalitis e, incluso, la muerte. En la presente invención se pueden incorporar varias medidas de seguridad para minimizar y/o eliminar el posible riesgo de infección en el paciente. En primer lugar, el extremo proximal del catéter se puede tunelizar a una distancia variable del sitio de entrada para minimizar el riesgo de que ciertos organismos regresen desde el sitio de entrada de la superficie de la piel. En segundo lugar, el personal de enfermería puede realizar el cuidado meticuloso diario de limpiar el sitio de acceso del catéter o se puede enseñar al paciente cómo hacerlo. En tercer lugar,

inmediatamente antes de la colocación del catéter, así como durante el tiempo que el catéter permanece fijo durante el procesamiento del LCR e inmediatamente tras su retirada, se pueden administrar al paciente antibióticos para reducir adicionalmente el riesgo de infección. En cuarto lugar, el propio sistema de catéter se puede impregnar con un antibiótico específico de elección. En quinto lugar, se puede incorporar un metal específico que pueda producir una superficie cargada de forma transitoria, que se ha demostrado que impide el crecimiento bacteriano y la incidencia de infecciones del catéter en general. En sexto lugar, se puede administrar un antibiótico de elección en el LCR un tiempo determinado antes, durante o después del procesamiento de este, para así eliminar el riesgo de diseminación o infección bacteriana. Por último, se puede colocar un manguito de antibiótico en uno o más lugares a lo largo del sistema de catéter para reducir aún más cualquier riesgo de infección.

Otro problema de cualquier sistema de catéter es el riesgo de retorcimiento u obstrucción física. La presente invención incorpora varios sensores de seguridad para garantizar que el flujo entrante y el flujo saliente son en general relativamente iguales. No obstante, además, la incorporación de ciertas aleaciones con memoria de forma en los catéteres (por ejemplo, en una de las luces de la Figura 9B) para su uso en el espacio del LCR puede ser una estrategia adicional para impedir retorcimiento, mantener la forma y permitir el máximo acceso al espacio de LCR. Una aleación con memoria de forma es la de níquel-titanio, que normalmente se denomina nitinol. Por encima de su temperatura de transformación, esta es superelástica y puede soportar una gran cantidad de deformación. Por debajo de su temperatura de transformación, presenta un efecto de memoria de forma. Cuando se deforme, permanecerá con dicha forma hasta que se caliente por encima de su temperatura de transformación, en cuyo momento volverá a su forma original. El nitinol suele estar compuesto por un ~55 % en peso de níquel y la realización de pequeños cambios en su composición puede hacer que la temperatura de transición de la aleación cambie significativamente, lo que hace que sea apropiada para muchas aplicaciones en medicina. En algunas realizaciones, el catéter incorpora níquel-titanio en su fabricación. Un catéter de este tipo permitirá introducir fácilmente el catéter a través de las rutas de acceso craneal o vertebral debido a la naturaleza superelástica del nitinol, aunque una vez en el espacio del LCR, el catéter volverá a su estructura anterior debido a su memoria de forma. La función física del nitinol recuerda a los músculos biológicos; cuando se activa, se contrae. El movimiento de contracción se puede aplicar a cualquier tarea que requiera movimiento físico con velocidades cíclicas de bajas a moderadas. Su pequeño tamaño, peso ligero, facilidad de uso y funcionamiento silencioso le permiten incluso sustituir pequeños motores o solenoides. Un sistema de catéter de este tipo es ajustable internamente y que se adapte para acceder por áreas variables del espacio craneal o vertebral del LCR mientras minimiza el riesgo de retorcimiento y obstrucción del catéter será un rasgo adicional en la presente invención.

En algunas realizaciones, los sistemas incorporan un material conductor o elemento de intercambio de calor en una parte del sistema de catéter (por ejemplo, en una de las luces de la Figura 9B) que permitirá la alteración directa y rápida del espacio de LCR en aquellos trastornos que requieran un ajuste rápido de la temperatura. El efecto neuroprotector de la hipotermia profunda se reconoce desde hace mucho tiempo, pero el uso de la hipotermia para la terapia de lesiones neuronales se abandonó en su mayor parte debido a los problemas de gestión y a sus graves efectos secundarios, como arritmia cardíaca, escalofríos, infecciones y trastornos de coagulación. En la década pasada, se ha llegado a reconocer que la hipotermia leve (de 34 °C a 36 °C), moderada (de 34 °C a 28 °C) y grave (<28 °C) permiten la modulación terapéutica de la temperatura y pueden prevenir sustancialmente el daño cerebral provocado por isquemia en accidentes cerebrovasculares experimentales y otros daños neuronales. Después de una isquemia cerebral focal, la hipotermia reduce los volúmenes de infarto hasta un 90 % y se ha descubierto que tiene efectos beneficiosos muy significativos en pacientes que sufren de traumatismo craneoencefálico o traumatismo en la médula espinal. Por el contrario, se ha demostrado que la hipertermia tiene un efecto significativamente negativo en la histopatología y respuesta del SNC.

Un catéter de enfriamiento de temperatura ajustable, diseñado específicamente para el espacio de LCR craneal o vertebral, que se puede utilizar de manera independiente o junto con un sistema de refrigeración extracorporel descrito en la literatura anterior, proporciona un mecanismo adicional para enfriar de forma rápida y directa el SNC sin los efectos secundarios sistémicos que se observan en el corazón o la reacción en cadena de coagulación que se observa cuando se enfría todo el volumen sanguíneo. Un sistema de enfriamiento del LCR de este tipo tiene múltiples utilidades, incluyendo, pero sin limitarse a esto, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico (TCE), traumatismo en la médula espinal (TRM) y se puede utilizar de forma individual o junto con diversos esquemas de purificación/acondicionamiento comentados con anterioridad y en esta memoria. En el sistema de calentamiento/enfriamiento se pueden incorporar sensores de temperatura del LCR endógeno, así como del procesado, además de la temperatura corporal sistémica, para registrar/mantener/ajustar correctamente la temperatura.

Los presentes sistemas permiten varias conexiones de flujo entrante y flujo saliente del LCR distintas para el procesamiento del LCR entre cualquier punto en el sistema de LCR, de modo que el flujo entrante y el flujo saliente totales sean relativamente iguales. La ubicación espacial de las vías de flujo entrante y flujo saliente son suficientemente distantes como para permitir que el LCR fluya a través de una mayor parte de todo el espacio del LCR. Los catéteres craneales o vertebrales a medida se pueden introducir a través de varias rutas,

incluyendo, pero sin limitación a esto: inserción ventricular individual, inserción ventricular doble, inserción vertebral de nivel único, inserción vertebral de nivel doble o múltiple y ventrículo-vertebral. En algunos ejemplos, que no forman parte de la presente invención, un primer catéter se inserta en el ventrículo cerebral o en la espina cervical, y un segundo catéter se inserta en la espina lumbar. Adicionalmente, cualquiera de los sistemas anteriores podría diseñarse para intercambiar el LCR de cualquiera de los dos puntos dentro del espacio subaracnoideo. Un ejemplo es un catéter ventricular con sitios de entrada/salida que se comunican con el espacio subaracnoideo que recubre la parénquima cerebral adyacente.

Los presentes sistemas permiten el movimiento activo de una gran cantidad de volumen de LCR a lo largo del tiempo y no requieren la retirada o desvío de LCR del cuerpo humano. Debido a los sitios de entrada y salida variantes en el catéter a medida, el sistema permite la producción de flujo de LCR activo, además del flujo pasivo habitual. El movimiento activo del LCR se puede producir de varias maneras, incluyendo, pero sin limitarse a bombas motorizadas para la extracción y retorno activos del LCR. Además, el sistema de bomba puede tener una variedad de mecanismos que faciliten el requisito de que el flujo entrante y el flujo saliente sean relativamente iguales. Ejemplos de bombas adecuadas incluyen rotatorias, accionadas por jeringa, volumétricas, peristálticas, de pistón, neumáticas, de fuelle, electromagnéticas, magnetoestrictivas, hidráulicas y similares. Las bombas pueden ser un aparato individual con funcionalidad bidireccional o dos bombas unidireccionales que estén en comunicación entre sí. Existen varios mecanismos de bombeo para alcanzar la meta deseada de creación de flujo de LCR activo, además del pasivo habitual. La bomba puede estar externa o interna al cuerpo del paciente. En la técnica se conocen las bombas internas o implantables (por ejemplo, bombas de tornillo de Arquímedes).

En algunas realizaciones, los sistemas proporcionan un sistema de acondicionamiento personalizable basado en el proceso de la enfermedad específica que se está abordando. La retirada de determinados compuestos se puede realizar en función de la exclusión por tamaño, anticuerpos específicos, interacciones hidrófobas/hidrófilas, intercambiadores aniónicos-catiónicos, compuestos con afinidad de unión alta-baja, antibacteriana, antivírica, anti-ADN/ARN, basada en inmunoterapia, inmunomodulatoria, digestión enzimática, etc. Además de la variedad de planteamientos de filtración neuroquímica, se pueden emplear otros sistemas de filtración basados en la electromecánica que incluyen filtración por radiofrecuencia, electromagnética, por ondas acústicas, piezoeléctrica, electrostática, por fuerza atómica y por ultrasonidos. Se pueden añadir otras características al sistema de filtrado que incluyen una fuerza centrífuga diferencial que ayuda a la rápida separación de los elementos de interés, por ejemplo, ultrafiltrados, proteínas, células, etc.

En algunas realizaciones, se puede emplear un esquema basado en cartucho para cambiar o combinar rápidamente con el esquema basado en purificación anteriormente comentado. Por ejemplo, se concibe un sistema que combina los planteamientos de tamaño, anticuerpos y carga con uno o varios cartuchos para la purificación, de modo que cuando llegue el momento de sustitución del filtro de purificación, el anticuerpo, etc., se pueda realizar en un sistema fácil de utilizar y de intercambio rápido. El sistema de acondicionamiento o los cartuchos cromatográficos (por ejemplo, interacción bioespecífica, intercambiadores iónicos, exclusión por tamaño) pueden estar por fuera o en el interior del cuerpo del paciente. Según la invención, los cartuchos de acondicionamiento o filtros se contienen en el interior de una o más luces de los catéteres de varias luces. En algunas realizaciones, la luz de los catéteres, o sus secciones, se recubren (por ejemplo, mediante unión covalente o no covalente) por fracciones cromatográficas (por ejemplo, fracciones de captura bioespecífica, que incluyen anticuerpos y ácidos nucleicos, intercambiadores catiónicos o aniónicos, fracciones hidrófobas y otros).

En algunas realizaciones, los sistemas incluyen sensores para la monitorización y/o muestreo intermitente o continuo de los niveles de LCR de compuestos específicos o parámetros de interés. Por ejemplo, en el vasoespasma cerebral, se podrían muestrear y cuantificar en serie los niveles de eritrocitos, hemoglobina, endotelina u otras moléculas y disponer de una indicación de cuánto LCR ha depurado el sistema. De igual manera, en el Alzheimer, se podrían medir los niveles de moléculas A $\beta$ , tau u otras moléculas y disponer de una indicación de producción o retirada de elementos específicos de interés. Se pueden utilizar sensores para registrar/mantener/ajustar de forma no invasiva los niveles de compuestos específicos en el LCR.

### 3. Métodos de uso

#### a. Métodos para acondicionar el líquido cefalorraquídeo

Esta sección describe métodos para acondicionar el líquido cefalorraquídeo en un paciente usando los sistemas de la invención. Los catéteres craneales o espinales se colocan utilizando puntos de referencia anatómicos apropiados que conocen los expertos en la técnica, de modo que dicho catéter personalizado esté en contacto con el espacio de interés del LCR. El catéter craneal se coloca en puntos y trayectorias específicos de modo que uno entre al espacio ventricular del LCR o al espacio subaracnoideo craneal que recubre el parénquima cerebral. En el caso de un catéter espinal, se coloca una cánula en cualquier punto a lo largo del canal espinal (a menudo lumbar) y proporciona un conducto para colocar dicho catéter espinal personalizado en el espacio del LCR. En particular, se puede insertar un catéter espinal de múltiples luces entre las vértebras

lumbares de un paciente, por ejemplo, usando una cánula de aguja para hacer avanzar el catéter. En algunos ejemplos, se inserta un catéter sacro en la región sacra por encima de S1. En algunos ejemplos, se inserta un catéter lumbar en la región lumbar por encima de L5, L4, L3, L2 o L1. En otros ejemplos, se inserta un catéter espinal entre las vértebras torácicas o cervicales. Para la entrada tanto espinal como craneal, el paciente puede estar en decúbito supino, sentado o en cualquier ángulo entre 0° y 90°.

El LCR se retira del espacio del LCR craneal o espinal, se pasa a través de un sistema de acondicionamiento específico de la enfermedad y se devuelve a una ubicación diferente en el espacio del LCR craneal o espinal. El LCR se retira mediante una combinación de flujo pasivo natural pero aumentándolo con un mecanismo de bombeo para producir una dinámica de flujo activo del LCR. El volumen de LCR fuera del cuerpo en un momento dado es menor que el que produciría un dolor de cabeza espinal o síntomas de drenaje excesivo (aproximadamente 40 ml). Las ubicaciones del catéter pueden variar, pero incluyen catéteres de una sola o de múltiples luces o una combinación de catéteres colocados mediante inserción ventricular única, inserción ventricular doble, inserción espinal de un solo nivel, inserción espinal de dos/multinivel y ventrículo-espinal.

Una ejemplificación incluye el uso de una inserción espinal de un solo nivel que se inserta en el espacio lumbar y se alimenta cranealmente de manera que la punta del catéter esté en la región cervical. En este ejemplo, el flujo entrante de LCR puede ser desde la parte cervical y el flujo saliente desde la parte lumbar y/o en cualquier lugar a lo largo del catéter de múltiples luces, dependiendo del número y la ubicación de las vías de acceso de flujo saliente a lo largo de la luz de flujo saliente. En otro ejemplo, el flujo entrante puede tener lugar en la región lumbar y el flujo saliente en las regiones cervical, subaracnoidea o ventricular. En otro ejemplo, las vías de acceso tanto de flujo entrante como de flujo saliente están en el espacio ventricular, por ejemplo, con una vía de acceso en un primer ventrículo y una segunda vía de acceso en un segundo ventrículo. En otro ejemplo, las vías de acceso de flujo entrante y flujo saliente se ubican en lados diferentes del mismo ventrículo.

Los caudales pueden variarse y estar limitados por el diferencial de presión colocado en las paredes del catéter, pero generalmente pueden estar en el intervalo de 0,04 ml/min a 30 ml/min, por ejemplo, aproximadamente 5 a 20 ml/min, por ejemplo, aproximadamente 0,5, 1, 2, 5, 8, 10, 12, 15, 20 ml/min.

El LCR luego se acondiciona usando una variedad de mecanismos como se ha descrito anteriormente y generalmente incluyen mecanismos mediados por tamaño, bioespecíficos y/o temperatura. Al realizar la etapa de acondicionamiento, el LCR retirado o extraído se pone en contacto con uno o más sustratos que comprenden sustancias de selección cromatográficas, electroquímicas o electromecánicas.

Los métodos proporcionan un esquema de acondicionamiento personalizable basado en el proceso de enfermedad específico que se aborda y los compuestos objetivo que se retiran del LCR. Dependiendo de uno o más compuestos objetivo a retirar (por ejemplo, proteínas, péptidos oligoméricos, aminoácidos, ácidos nucleicos, bacterias, etc.), el LCR se puede poner en contacto con uno o más sustratos que comprenden filtración por exclusión de tamaño, Interacciones hidrófobo-hidrófilo, intercambiadores aniónico-catiónicos, compuestos con afinidad de unión alta-baja, interacciones antibacterianas, antivirales, bioespecíficas que incluyen hibridación de ácidos nucleicos e inmunofinidad (p. ej., anticuerpos o proteínas que no se unen a anticuerpos), digestión enzimática o una combinación de los mismos. Los anticuerpos pueden ser moléculas de inmunoglobulina completas o fragmentos de las mismas (por ejemplo, FAb, regiones variables de cadena sencilla (scFv), regiones variables). También encuentran utilidad las moléculas que no se unen a anticuerpos, por ejemplo, basadas en andamios de dominio A. Además de la variedad de planteamientos cromatográficos, también encuentran uso sistemas de filtración basados en bases electromecánicas, incluyendo radiofrecuencia, electromagnética, ondas acústicas, piezoeléctrica, electrostática, fuerza atómica y filtración ultrasónica. El LCR también se puede someter a fuerza centrífuga diferencial que ayuda a la rápida separación de los elementos de interés, por ejemplo, ultrafiltrados, proteínas, células, etc.

En algunos ejemplos, el LCR se pone en contacto con múltiples sustratos, por ejemplo, combinando criterios de selección basados en tamaño, bioespecíficos y carga. La etapa de acondicionamiento puede realizarse externa o interna al cuerpo del paciente. En algunos ejemplos, los sustratos de acondicionamiento se contienen en el interior de una o más luces de los catéteres de varias luces. En algunos ejemplos, la luz de los catéteres, o sus secciones, se recubren (es decir, mediante unión covalente o no covalente) por fracciones cromatográficas (por ejemplo, fracciones de captura bioespecífica, que incluyen anticuerpos y ácidos nucleicos, intercambiadores catiónicos o aniónicos, fracciones hidrófobas y otros).

El concepto de inmunoterapia ex vivo (es decir, inmunofinidad) utilizando el LCR es en sí mismo un componente novedoso y ampliamente aplicable de la presente invención. Ahora se comprenden mejor una serie de afecciones que afectan al sistema nervioso y una característica común es una alteración en el eje neuroinmune o puntos débiles en la barrera hematoencefálica que permiten que las células B, las células T y las respuestas inmunes humorales y mediadas por células. En ambos casos, la arquitectura neuronal normal es víctima de una amplia gama de componentes neuroinflamatorios y proteínas reactivas del estrés oxidativo. La presente invención permite la retirada pretendida de células y proteínas inflamatorias y la retirada y/o neutralización de proteínas del estrés oxidativo.

Con respecto a la inmunoterapia, los tratamientos actuales de inmunoterapia activa y pasiva conllevan un riesgo significativo de encefalitis o inflamación neuronal generalizada. Al aprovechar los componentes de inmunoterapia en un planteamiento de inmunoafinidad inmovilizada, se puede acercar el LCR al anticuerpo y

5 prevenir cualquier riesgo de generar una respuesta inmune generalizada contra uno mismo. Además, esto elimina el riesgo de autoanticuerpos contra inmunoterapias administradas sistémicamente, que podrían tener efectos devastadores y una alta mortalidad en un subconjunto de pacientes. El esquema basado en cartuchos permitiría una sustitución más rápida del planteamiento de acondicionamiento.

10 Los métodos contemplan la reutilización o recarga periódica del componente de filtración/procesamiento del sistema. Por ejemplo, en el planteamiento de inmunoterapia ex vivo, se puede usar un eluyente específico para liberar los oligómeros o proteínas capturados y regenerar los sitios de unión al antígeno activo en los anticuerpos. Además, este compuesto eluido representa una proteína humana purificada que se puede usar entonces como sustancia "neurofarmacéutica". Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, los componentes

15 A $\beta$  o Tau purificados pueden luego liberarse y usarse para una variedad de otros estudios comerciales o de investigación que involucran la actividad estructura-función de compuestos específicos de la enfermedad en enfermedades humanas. Además, se contempla la capacidad de recolectar automática o periódicamente LCR o subcomponentes específicos y almacenar/congelar creando un banco de LCR para procesos patológicos específicos.

20 El LCR endógeno condicionado luego se devuelve a un espacio de LCR en una ubicación diferente de la que se extrajo. La segunda ubicación o vía de acceso distal para flujo saliente o flujo saliente está en una ubicación suficientemente diferente de la primera ubicación o vía de acceso proximal para flujo entrante o flujo entrante para crear una mezcla del LCR condicionado y no condicionado a través de la mayor parte del espacio del

25 LCR. Por ejemplo, se puede mezclar al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % del LCR acondicionado y no acondicionado en el espacio de LCR. Las vías de acceso de flujo entrante y flujo saliente normalmente pueden estar en por lo menos dos vértebras de separación, por ejemplo, si ambas vías de acceso están en el área de la columna. En otros ejemplos, una de las vías de acceso de flujo entrante o flujo saliente puede estar en la columna (por ejemplo, sacro, lumbar, torácico o cervical) y la otra vía de acceso de flujo

30 entrante o flujo saliente puede estar en el espacio subaracnoideo o ventricular. En algunos ejemplos, las vías de acceso tanto de flujo entrante como de flujo saliente están en el espacio ventricular, por ejemplo, donde la vía de acceso de flujo entrante está en un primer ventrículo y la vía de acceso de flujo saliente está en un segundo ventrículo (ejemplo de doble ventrículo). Dependiendo del diseño del sistema, la distancia cuantitativa entre las vías de acceso de flujo entrante y flujo saliente puede ser al menos aproximadamente 4 cm, por

35 ejemplo, al menos aproximadamente 5 cm, 8 cm, 10 cm, 12 cm, 15 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 50 cm o 60 cm, o más, dependiendo de la longitud de la columna de cada paciente individual.

Como se ha analizado anteriormente y en esta memoria, una o más geometrías diferentes en la parte distal de la luz de flujo saliente del catéter facilitan la mezcla de turbulencia al devolver el LCR acondicionado. Por

40 ejemplo, la parte distal de la luz de flujo saliente puede configurarse para que tenga una conformación helicoidal simple o doble, contenga múltiples vías de acceso de flujo saliente (es decir, orificios laterales o respiraderos), tenga superficies texturizadas que induzcan turbulencia (por ejemplo, protuberancias, nervaduras, etc.), tienen globos, fuelles, aletas o turbinas. También resulta útil una configuración de catéter en T. El caudal también se puede aumentar en la parte distal de la luz de flujo saliente, por ejemplo, mediante inyección o chorro a alta

45 presión.

Las etapas de retirada o retirada y las etapas de retorno se pueden realizar simultáneamente, para procesamiento en paralelo. Esto permite un sistema cerrado y un procesamiento o acondicionamiento continuo del LCR, cuyas ventajas se describen en esta memoria. En general, las tasas de flujo entrante y flujo saliente

50 pueden ser iguales o sustancialmente iguales. El flujo activo se puede mantener usando una bomba, como se ha analizado anteriormente para los sistemas. El caudal activo puede ser uniforme o discontinuo, según sea necesario. Además, la dirección del camino de flujo del LCR se puede invertir, periódicamente, de forma intermitente o durante toda la duración de un tratamiento, de modo que la vía de acceso de flujo entrante se convierta en la vía de acceso de flujo saliente y la vía de acceso de flujo saliente se convierta en la vía de

55 acceso de flujo entrante.

Además de la retirada de toxinas específicas del LCR, los presentes métodos contemplan el suministro de sustancias terapéuticas en el ciclo de retorno. Es decir, después de que un volumen determinado pasa a través del esquema de purificación específico de interés, se puede administrar una sustancia o fármaco farmacológico

60 específico directamente al SNC y evitar la barrera hematoencefálica. Esto brinda la oportunidad de administrar productos farmacéuticos específicos al SNC sin los numerosos efectos secundarios sistémicos asociados con la administración oral o intravenosa. Uno de los desafíos del suministro de fármacos a través del LCR es diseñar el fármaco para que penetre en el parénquima del cerebro y la médula espinal. Se puede imaginar una variedad de formas que incluyen ajustar la hidrofiliidad o usar planteamiento basados en liposomas junto con

65 el sistema descrito en esta memoria. Así, por primera vez, el sistema descrito en esta memoria permite la retirada combinada de toxinas específicas, así como el suministro de sustancias terapéuticas específicas al

SNC.

Los presentes métodos también contemplan la infusión de líquido LCR artificial en el sistema, si es necesario, en cualquier momento. La purificación combinada del LCR con la devolución de LCR artificial con las medidas de seguridad físicas y químicas adecuadas, además del LCR purificado, es sólo una posibilidad. El sistema también se puede cebar con una solución de LCR artificial fisiológicamente compatible.

b. Métodos para paliar las condiciones de la enfermedad

i. Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por acumulaciones anómalas de placas amiloides y marañas neurofibrilares. Se cree que la formación de placas amiloides se debe al fallo de depuración de la proteína beta amiloide (A $\beta$ ). La APP (proteína precursora amiloide) genera diversas formas de A $\beta$ -amiloide a través del procesamiento enzimático. Véase el documento de Blennow, K., M. J. de Leon, et al. (2006). *Lancet* 368(9533): 387-403. Los oligómeros difundibles de la A $\beta$  (de las placas) inhiben la potenciación a largo plazo, causan daño en la membrana, alteran la fluidez de la membrana y actúan como toxinas formadoras de poros. Véanse los documentos de Caughey, B. y P. T. Lansbury (2003). *Annu Rev Neurosci* 26: 267-98; y Glabe, C. G. (2006). *Neurobiol Aging* 27(4): 570-5. En la EA, las proteínas tau también se acumulan, produciendo la degeneración de los axones y dendritas neuronales y produciendo marañas neurofibrilares. La acumulación de proteínas tau deriva en estrés oxidativo celular, que puede ser un factor causante de la neurodegeneración inducida por tau. Véase el documento de Dias-Santagata, D., T. A. Fulga, et al. (2007). *J Clin Invest* 117(1): 236-45. Específicamente, las especies de oxígeno altamente reactivas oxidizan los lípidos, las proteínas y el ADN, lo que deriva en daño tisular y muerte celular. Estos marcadores de los lípidos y proteínas oxidizados se acumulan en regiones que se ven particularmente afectadas en enfermedades neurodegenerativas. Estos marcadores del daño oxidativo se han detectado en el tejido cerebral de pacientes con EA y otros trastornos degenerativos. Véase el documento de Koo, E. H., P. T. Lansbury, Jr., et al. (1999). *Proc Natl Acad Sci USA* 96(18): 9989-90. La lesión por radicales libres también parece ser un mediador fisiopatológico fundamental del daño tisular en enfermedades humanas, que incluyen accidente cerebrovascular isquémico agudo, esclerosis lateral amiotrófica, Parkinson y EA. Véase el documento de Taylor, J. P., J. Hardy, et al. (2002). *Science* 296(5575): 1991-5. Las terapias actuales para la EA son solo efectivas de forma marginal, ya que pueden no reducir el índice de neurodegeneración y tienen efectos secundarios significativos y, en el mejor de los casos, algunas son provisionales (estrategias de inmunización).

En cambio, el procesamiento en el LCR de las proteínas amiloides y tau y la neutralización de las especies oxidativas reactivas, entre otras, es un tratamiento sintomático y modificador de la enfermedad por su capacidad para reducir, limitar y prevenir la formación de placas y marañas, así como para contrarrestar la neuroinflamación. Tiene la capacidad de abordar el proceso de la enfermedad desde varias perspectivas diferentes en función de la comprensión actual de la patogenia de la enfermedad. También puede ser más seguro debido a su riesgo leve de daño en el hígado y de inflamación cerebral, en comparación con las pautas inmunoterapéuticas y farmacológicas actuales, respectivamente.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas del Alzheimer al reducir o eliminar la presencia de proteínas beta amiloides y/o tau en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos una de las proteínas patológicas, incluidas las A $\beta$  y tau, y los mediadores de la inflamación (es decir, citocinas, incluidas el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, interferón  $\gamma$ , etc.) del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retiran las proteínas A $\beta$  o tau y/o los mediadores de la inflamación mediante el uso de una columna de inmunoafinidad o una columna de exclusión por tamaño, o con ambas.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR en sentido craneal, hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos una de las proteínas A $\beta$  y tau o mediadores de la inflamación del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través de la otra de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## ii. Enfermedad de Parkinson (EP)

La enfermedad de Parkinson (EP) la provoca la pérdida de neuronas pigmentadas que contienen dopamina en la sustancia negra. La lesión por radicales libres y la formación de fibrillas alfa sinucleínas y oligómeros (es decir, péptidos) están involucrados en la patogenia de la EP. Véase el documento de Steece-Collier, K., E. Maries, et al. (2002). Proc Natl Acad Sci USA 99(22): 13972-4. Los tratamientos actuales (terapia de sustitución de la dopamina con inhibidores L-dopa, catecol-orto-metil-transferasa (COMT), amantadina y fármacos colinérgicos para aliviar los síntomas, cirugía con estimulación cerebral profunda) no tienen un efecto que dure demasiado, no abordan la causa de la enfermedad y pueden tener efectos secundarios debilitantes, como las discinesias. Véase el documento de Dunnett, S. B. and A. Bjorklund (1999). Nature 399(6738 Suppl): A32-9; el documento de Dawson, T. M. y V. L. Dawson (2003). Science 302(5646): 819-22; y el documento de DeKosky, S. T. y K. Marek (2003). Science 302(5646): 830-4. Existe la necesidad de disponer de un tratamiento que frene la degeneración al retirar los radicales libres y las especies neurotóxicas. Véase el documento de Shoulson, I. (1998). Science 282(5391): 1072-4. La filtración del LCR satisface esa necesidad médica insatisfecha y puede representar un mecanismo de modificación de la enfermedad para los nuevos tratamientos de la EP.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas del Parkinson al reducir o eliminar la presencia de fibrillas alfa sinucleínas y/u oligómeros en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos uno de proteínas alfa sinucleínas y mediadores de la inflamación del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retiran las fibrillas alfa sinucleínas y los oligómeros mediante el uso de una columna de inmunoafinidad o una columna de exclusión por tamaño, o con ambas.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas del Parkinson introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR en sentido craneal, hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos una de las proteínas alfa sinucleínas y mediadores de la inflamación del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento del Parkinson.

## iii. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA)/enfermedad de Lou Gehrig es una enfermedad de las neuronas motoras invariablemente mortal, que avanza muy rápido y que ataca a las células nerviosas responsables de controlar los músculos voluntarios. Véase el documento de Rowland, L. P. (1995). Proc Natl Acad Sci USA 92(5): 1251-3. Tanto las neuronas motoras superiores como las neuronas motoras inferiores se degeneran o mueren, haciendo que dejen de enviarse mensajes a los músculos. Los pacientes con ELA presentan niveles más elevados de glutamato en el suero y el líquido cefalorraquídeo. Los estudios de laboratorio han demostrado que las neuronas empiezan a morir cuando quedan expuestas durante largos períodos de tiempo a cantidades excesivas de glutamato. Véase el documento de Rowland, L. P. (1995). Proc Natl Acad Sci USA 92(5): 1251-3. En pacientes con ELA se hallaron mayores niveles de proteína neurofilamento en el LCR, así como mayores niveles de anticuerpos contra el gangliósido GM1, el gangliósido AGM1 y los sulfátidos en un 20 % 15 %, 8 % del LCR de los pacientes con ELA, respectivamente. Véase el documento de Valentine, J. S. y P. J. Hart (2003). Proc Natl Acad Sci USA 100(7): 3617-22; y el documento de Banci, L., I. Bertini, et al. (2007). Proc Natl Acad Sci USA 104(27): 11263-7. Así, los anticuerpos pueden estar involucrados en la ELA porque alteran la función de las neuronas motoras, interfiriendo en la transmisión de señales entre el cerebro y los músculos. También es probable que estén involucradas en la ELA las lesiones por radicales libres. Se descubrió que un marcador de estrés oxidativo y peroxidación lipídica, 4-hidroxinonenal (HNE), era elevado en el LCR de los pacientes con ELA esporádica. Los tratamientos clínicos actuales para la ELA (Riluzol) que reducen la cantidad de glutamato que se libera, no invierten el daño que ya está hecho en las neuronas motoras y provoca efectos secundarios como hepatotoxicidad. En la ELA, la purificación del LCR reduciría los niveles excesivamente altos de glutamato en LCR y las especies oxidativas, prolongando así la vida de las neuronas motoras sin efectos secundarios graves, como daño hepático, y eliminaría los anticuerpos antiinmunes y las especies oxidativas reactivas del LCR.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) al reducir o eliminar la presencia de uno o más de: superóxido dismutasa-1 insoluble (SOD1), glutamato, proteína neurofilamento y anticuerpos gangliósido anti-GM1 en el LCR, con el uso de los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos uno del superóxido dismutasa-1 insoluble (SOD1), glutamato, proteína

neurofilamento y anticuerpos gangliósido anti-GM1 u otros mediadores de la inflamación del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retira el superóxido dismutasa-1 insoluble (SOD1), el glutamato, la proteína neurofilamento, los anticuerpos gangliósido anti-GM1 u otros mediadores de la inflamación mediante el uso de una o más de: una columna de inmutafinidad, una columna de exclusión por tamaño, una columna de intercambio aniónico, una columna de intercambio catiónico y una columna de proteína A o proteína G.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos uno del superóxido dismutasa-1 insoluble (SOD1), glutamato, proteína neurofilamento, anticuerpos gangliósido anti-GM1 u otros mediadores de la inflamación del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

#### iv. Vasoespasmo cerebral

El vasoespasmo cerebral es un estrechamiento del calibre de los vasos cerebrales que depende del tiempo, probablemente debido a la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo (después de la rotura de una aneurisma cerebral, una hemorragia subaracnoidea (HSA), traumatismo craneal, meningitis bacteriana, tras cirugía en la región selar/paraselar, etc.). Véase el documento de Macdonald, R. L., R. M. Pluta, et al. (2007). Nat Clin Pract Neurol 3(5): 256-63. Es necesaria la hemólisis para que se desarrolle el vasoespasmo y se cree que la oxihemoglobina es una de las muchas sustancias vasoactivas liberadas. En toda la duración del vasoespasmo, se mantienen los niveles elevados de oxihemoglobina en el LCR. En cambio, la mayor parte de las otras sustancias vasoactivas liberadas tras la lisis del coágulo se depura rápidamente del LCR. Véase el documento de Macdonald, R. L., R. M. Pluta, et al. (2007). Nat Clin Pract Neurol 3(5): 256-63. En pacientes con vasoespasmo, la endotelina del LCR se mantuvo o aumentó por encima de los niveles medidos antes de la cirugía. Este aumento coincidió con la aparición de vasoespasmo, documentado por ecografía Doppler transcraneal y síntomas clínicos. En los pacientes con HSA que no desarrollaron vasoespasmo, la concentración de endotelina en el LCR se redujo con el tiempo. Véase el documento de Macdonald, R. L., R. M. Pluta, et al. (2007). Nat Clin Pract Neurol 3(5): 256-63. Las terapias actuales (bloqueadores de los canales de calcio, terapia hemodilución, hipervolémica, hipertensiva (terapia triple H)) no son eficaces para prevenir el vasoespasmo. Es más probable que la filtración de LCR sea terapéutica con la retirada precoz y directa de los coágulos sanguíneos, glóbulos rojos, plaquetas y reacciones en cadena aguas abajo que involucran a la hemoglobina y la endotelina, que derivan en vasoespasmo.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de vasoespasmo cerebral al reducir o eliminar la presencia de una o más de: células sanguíneas (por ejemplo, eritrocitos), hemoglobina, oxihemoglobina, endotelina u otros mediadores de la inflamación en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos una de las células sanguíneas, hemoglobina, oxihemoglobina, endotelina o mediadores de la inflamación del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retira la oxihemoglobina y endotelina utilizando una o más de: una columna de inmutafinidad, una columna de exclusión por tamaño, una columna de intercambio aniónico y una columna de intercambio catiónico.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de vasoespasmo cerebral introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos una de las células sanguíneas, hemoglobina, oxihemoglobina, endotelina u otros mediadores de la inflamación del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento del vasoespasmo.



## v. Encefalitis

La encefalitis es la inflamación del cerebro debido a múltiples causas: VHS (virus del herpes simple), enfermedad de Lyme, sífilis, infección bacteriana, etc. Los bebés de menos de 1 año y los adultos de más de 55 tienen mayor riesgo de fallecer por encefalitis. Véase el documento de Vernino, S., M. Geschwind, et al. (2007). *Neurologist* 13(3): 140-7. Las terapias actuales (corticosteroides para reducir el hinchamiento cerebral y los AINE para reducir la fiebre) no se dirigen a la causa de la encefalitis. Los niveles de TNF- $\alpha$  (refleja la actividad biológica del TNF  $\alpha$ , un mediador principal de la inflamación) fueron significativamente más elevados en el LCR y en el suero del bebé con encefalitis aguda que en los sujetos de control. Véase el documento de Vernino, S., M. Geschwind, et al. (2007). *Neurologist* 13(3): 140-7. Los niveles de IgG aumentaron en la encefalitis por herpes simple. Véase el documento de Vernino, S., M. Geschwind, et al. (2007). *Neurologist* 13(3): 140-7. El procesamiento del LCR podría restablecer los niveles de TNF  $\alpha$  y de IgG a niveles fisiológicos, reducir la inflamación y ayudar a eliminar virus, parásitos, priones, hongos y bacterias. Otras aplicaciones incluyen el tratamiento de las víctimas de guerras microbiológicas (carbunco, botulismo, ricina, saxitoxina, etc.) eliminando directamente la toxina de interés para que no ataque al SNC.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la encefalitis al reducir o eliminar la presencia de uno o más de: el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la IgG en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos uno del TNF- $\alpha$  y la IgG u otros mediadores de la inflamación del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retira el TNF- $\alpha$  y la IgG utilizando una o más de: una columna de inmunoafinidad, una columna de exclusión por tamaño, una columna de intercambio aniónico, una columna de intercambio catiónico y una columna de proteína A o proteína G.

En otra realización, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la encefalitis introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos uno del TNF- $\alpha$  y la IgG u otros mediadores de la inflamación del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento de la encefalitis.

## vi. Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se divide en dos subtipos principales: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) y neuropatía axonal motora aguda (AMAN). Véanse el documento de Parkhill, J., B. W. Wren, et al. (2000). *Nature* 403(6770): 665-8; y el documento de Yuki, N., K. Susuki, et al. (2004). *Proc Natl Acad Sci USA* 101(31): 11404-9. En Europa y América del Norte, el SGB suele estar provocado por PDIA con infiltración linfocítica prominente de los nervios periféricos y la invasión por macrófagos de la vaina de mielina y las células de Schwann. El complemento activado hallado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Guillain-Barré y esclerosis múltiple (EM) puede contribuir a la desmielinización. Véanse el documento de Parkhill, J., B. W. Wren, et al. (2000). *Nature* 403(6770): 665-8; y el documento de Yuki, N., K. Susuki, et al. (2004). *Proc Natl Acad Sci USA* 101(31): 11404-9. El tratamiento del SGB se subdivide en el tratamiento sintomático de los pacientes gravemente paralizados que requieren cuidados intensivos y respiración asistida y una terapia específica de la enfermedad para reducir el daño nervioso. Los tratamientos inmunomoduladores como la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa están indicados en pacientes que no pueden caminar de forma independiente. Los resultados de los ensayos internacionales aleatorizados han demostrado una eficacia equivalente de ambos tratamientos, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa, pero no de los corticosteroides. Véase el documento de McKhann, G. M., J. W. Griffin, et al. (1988). *Ann Neurol* 23(4): 347-53; y Kuwabara, S., M. Mori, et al. (2001). *Muscle Nerve* 24(1): 54-8. La filtración repetida del LCR puede retirar las células patológicamente, las inmunoglobulinas y los polipéptidos relevantes. Las observaciones en 12 pacientes graves con Guillain-Barré tratados con filtración de LCR indicaron que es un procedimiento seguro y efectivo. Las terapias de filtración de LCR e intercambio de plasma fueron, al menos, igual de eficaces y un paciente grave que no respondió al intercambio de plasma se recuperó completamente con la filtración del LCR. Véase el documento de Wollinsky, K. H., P. J. Hulser, et al. (2001). *Neurology* 57(5): 774-80. La filtración del LCR (pruebas in vitro) retiró eficazmente las células y los mediadores de la inflamación (por ejemplo, C5a, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón- $\gamma$ , IgG, endotoxinas y células). Véase el documento de Wollinsky, K. H., P. J. Hulser, et al. (2001). *Neurology* 57(5): 774-80. Así, los estudios demostraron que la filtración del LCR es al menos tan efectiva como la plasmaféresis y que reduce, limita y previene el daño en los nervios mediante la retirada de los linfocitos, macrófagos, proteínas complementarias y otras sustancias inflamatorias.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas del síndrome de Guillain-Barré (SGB) al reducir o eliminar la presencia de uno o más de: células y mediadores de la

inflamación seleccionados del grupo que consiste en C5a, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$ , IgG, y endotoxinas en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos uno de las células y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en C5a, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$ , IgG, y endotoxinas en el LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retiran las células y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en C5a, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$ , IgG utilizando una o más de: una columna de inmunoafinidad, una columna de exclusión por tamaño, una columna de intercambio aniónico, una columna de intercambio catiónico y una columna de proteína A o proteína G.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas del síndrome de Guillain-Barré (SGB) introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos uno de las células y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en C5a, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$ , IgG, y endotoxinas del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comenta ejemplos adicionales para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré.

#### vii. Esclerosis múltiple (EM)

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más común en humanos y su causa es desconocida. No obstante, se acepta ampliamente como una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T autorreactivos con especificidad por los antígenos de mielina. Véase el documento de Noseworthy, J. H. (1999). *Nature* 399(6738 Suppl): A40-7. El sello distintivo patológico de la enfermedad son las placas de EM, áreas de desmielinización de sustancia blanca que normalmente van acompañadas de infiltrados inflamatorios compuestos por linfocitos T, algunos linfocitos B y células del plasma, macrófagos activados o microglíocitos. La IgG y los complementos se localizan principalmente en la periferia de las placas. Los clones de linfocitos B se acumulan en el LCR de los pacientes con EM y de los pacientes con otros trastornos neurológicos. Se detectaron anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina en el LCR de siete de los pacientes con EM, en comparación con dos con otras enfermedades neurológicas: y uno con cefalea tensional. Véase el documento de Hohlfeld, R. and H. Wekerle (2004). *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 Suppl 2: 14599-606. Se pueden hallar números elevados de linfocitos T cooperadores CD4+ en el LCR durante en reagudizaciones prematuras. La osteopontina aumenta en el plasma de los pacientes antes y durante las recaídas y se descubrió que inducía recaídas autoinmunitarias de empeoramiento y la progresión grave de las enfermedades desmielinizantes. Véase el documento de Hohlfeld, R. and H. Wekerle (2004). *Proc Natl Acad Sci USA* 101 Suppl 2: 14599-606. Las terapias actuales son limitadas y, a menudo, poco eficaces e incluyen inmunosupresión global mediada por esteroides, terapia con interferón beta, tratamientos con anticuerpos monoclonales y fragmentos péptidos similares a las proteínas de mielina. La purificación del LCR tendría la ventaja de reducir las poblaciones celulares y aliviaría los efectos de la reagudización de la EM mediante lo siguiente: 1) la retirada de los linfocitos T CD4+ y CD8+, 2) la reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias y 3) la reducción de la producción de anticuerpos autorreactivos con linfocitos B. El agotamiento de estas poblaciones de células autorreactivas también puede reducir la recurrencia de la EM, limitar el daño permanente causado por la inflamación observada en la reagudización y prevenir las lesiones que marcan la progresión de la enfermedad. Limitando esta reducción del LCR, los presentes sistemas y métodos abordan estos problemas sin muchas de las complicaciones asociadas al tratamiento con esteroides o a la inmunosupresión sistémica.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la esclerosis múltiple (EM) al reducir o eliminar la presencia de una o más de: linfocitos T, linfocitos B, anticuerpos anti-mielina y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$  en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos uno de: linfocitos T, linfocitos B, anticuerpos anti-mielina y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$  del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retiran los linfocitos T, linfocitos B, anticuerpos anti-mielina y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$  utilizando una o más de: una columna de inmunoafinidad, una columna de exclusión por tamaño, una columna de intercambio aniónico, una columna de intercambio catiónico y una columna de proteína A o proteína G.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de la esclerosis múltiple (EM) introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos uno de: linfocitos T, linfocitos B, anticuerpos anti-mielina y mediadores de la inflamación seleccionados del grupo que consiste en TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón  $\gamma$  y del LCR extraído, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM).

#### viii. Accidente cerebrovascular

Un accidente cerebrovascular se produce cuando un coágulo de sangre bloquea una arteria o cuando se rompe un vaso sanguíneo, interrumpiendo el flujo sanguíneo en un área del cerebro; después, las células cerebrales empiezan a morir y se produce el daño cerebral. Las lesiones por radicales libres están implicadas en la patogenia del accidente cerebrovascular. La enolasa del LCR se elevó en pacientes con ataques isquémicos transitorios y en pacientes con accidentes cerebrovasculares completos. Véase el documento de McCulloch, J. and D. Dewar (2001). Proc Natl Acad Sci USA 98(20): 10989-91. La enolasa elevada en el líquido cefalorraquídeo siempre se ha asociado a un pronóstico deficiente. La endotelina 1 (ET-1), un péptido vasoactivo endógeno muy potente, ejerce un efecto vasoconstrictor sostenido en los vasos cerebrales. Véanse el documento de Mascia, L., L. Fedorko, et al. (2001). Stroke 32(5): 1185-90; y el documento de Kessler, I. M., Y. G. Pacheco, et al. (2005). Surg Neurol 64 Suppl 1: S1:2-5; discussion S1:5. La elevación de la ET-1 en el plasma se informó de 1 a 3 días después del accidente cerebrovascular. La concentración LCR promedio de la ET-1 en el LCR de los pacientes con accidente cerebrovascular fue de 16,06 $\pm$ 4,9 pg/ml, en comparación con los 5,51 $\pm$ 1,47 pg/ml del grupo control (P<0,001). Véanse el documento de Mascia, L., L. Fedorko, et al. (2001). Stroke 32(5): 1185-90; y el documento de Kessler, I. M., Y. G. Pacheco, et al. (2005). Surg Neurol 64 Suppl 1: S1:2-5; discussion S1:5. El tratamiento actual de los accidentes cerebrovasculares es ineficaz e incluye el tratamiento de los síntomas (cirugía, atención hospitalaria y rehabilitación) o comporta riesgo de hemorragia cerebral (angioplastia cerebral y uso del activador tisular del plasminógeno (tPA) para disolver el coágulo grave en el vaso). Análogamente, el traumatismo craneoencefálico (TCE) o el traumatismo en la médula espinal (TRM) se produce cuando un traumatismo repentino afecta al cerebro o a la médula espinal después de caídas, accidentes en vehículos a motor, atracos, etc. El tratamiento actual del TCE y del TRM se enfoca en aumentar la independencia en el día a día y en la rehabilitación (es decir, terapia individual). Se cree que la hipotermia moderada limita el deterioro de los procesos metabólicos que pueden reagudizar la lesión. El proceso del LCR permitiría, no solo la retirada de componentes neuroinflamatorios como la enolasa, la ET-1 y los radicales libres, sino que también proporciona el enfriamiento selectivo del SNC, que se espera que sea más rápido y más efectivo que el enfriamiento sistémico y que está limitado por los escalofríos y el peligro de arritmias cardíacas graves que produce.

En consecuencia, los presentes métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de un accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico (TCE), traumatismo en la médula espinal (TRM) al reducir o eliminar la presencia de una o más de: la endotelina y la enolasa u otros mediadores de la inflamación en el LCR utilizando los sistemas descritos en esta memoria. Los métodos comprenden retirar LCR del paciente, como se ha descrito en esta memoria; retirar al menos una de la endotelina y la enolasa del LCR y devolver el LCR endógeno al paciente, en donde las etapas de retirada y devolución se llevan a cabo simultáneamente durante al menos una parte del tratamiento. En algunos ejemplos, del LCR se retira la endotelina y enolasa otros mediadores inflamatorios utilizando una o más de: una columna de inmunoafinidad, una columna de exclusión por tamaño, una columna de intercambio aniónico, una columna de intercambio catiónico y una columna de proteína A o proteína G. En algunas realizaciones, el LCR retirado se enfría por debajo de temperaturas fisiológicas.

En otro ejemplo, los métodos proporcionan la paliación o reducción de los síntomas de un accidente cerebrovascular, TCI, TRM introduciendo un aparato de catéter a través de un sitio de acceso vertebral en un espacio vertebral de LCR de un paciente; hacer avanzar el aparato de catéter a través del espacio vertebral de LCR en sentido craneal, hacia el cerebro, de modo que una vía de acceso distal y una vía de acceso proximal del aparato de catéter queden dispuestas en el interior del espacio de LCR y separadas una distancia preseleccionada o ajustadas a una distancia apropiada; extraer el LCR a través de una de dichas vías de acceso; retirar al menos una de la endotelina y la enolasa u otros mediadores de la inflamación del LCR extraído y/o enfriando el LCR a diferentes grados, acondicionando así el LCR; y devolver el LCR acondicionado a través del otro de dichas vías de acceso.

Anteriormente y en esta memoria se comentan ejemplos adicionales para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares.

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en esta memoria tienen fines únicamente ilustrativos y que a los expertos en la técnica se les plantearán diversas modificaciones o cambios en vista de los mismos, que podrán incluirse en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

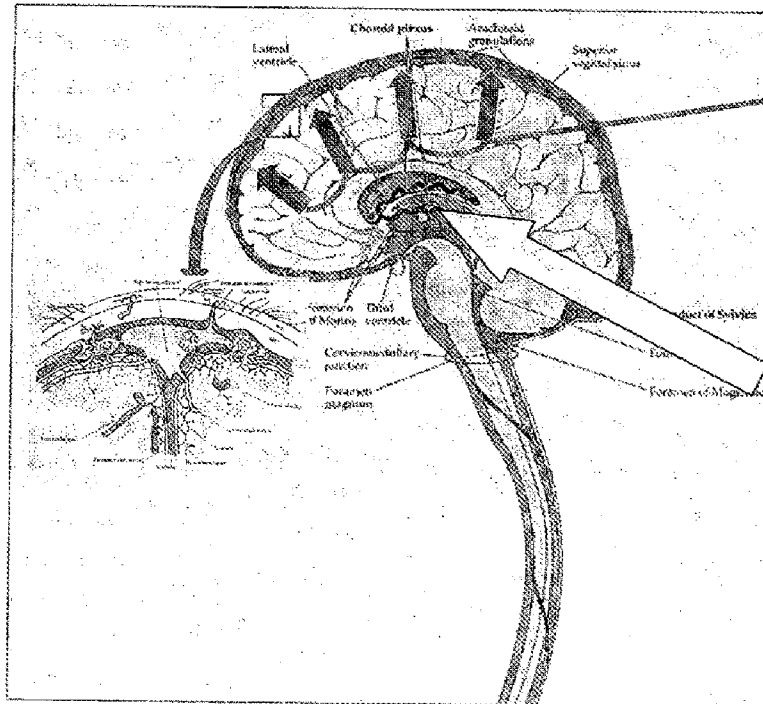
1. Un sistema para acondicionar el líquido cefalorraquídeo, comprendiendo el sistema:
  - 5 (i) un catéter que tiene una primera luz con una primera vía de acceso y una segunda luz que tiene una segunda vía de acceso; y
  - (ii) una bomba conectable entre las luces primera y segunda para inducir un flujo de líquido cefalorraquídeo entre ellas, en donde
  - 10 (iii) las vías de acceso primera y segunda se espacian axialmente,
  - (iv) la primera luz se configura para retirar un líquido cefalorraquídeo de un primer espacio de líquido cefalorraquídeo en un paciente;
  - 15 (v) el sistema comprende además un filtro contenido dentro de dichas luces para retirar uno o más materiales del líquido cefalorraquídeo para formar un líquido cefalorraquídeo acondicionado;
  - (vi) la segunda luz se configura para devolver el líquido cefalorraquídeo acondicionado a un segundo espacio de líquido cefalorraquídeo;
  - 20 (vii) el líquido cefalorraquídeo se extrae del paciente con un primer caudal y el líquido cefalorraquídeo acondicionado se devuelve al paciente con un segundo caudal que es sustancialmente el mismo que el primer caudal; y
  - 25 (viii) el sistema se adapta para permitir que las direcciones de flujo de retirada del líquido cefalorraquídeo y devolución del líquido cefalorraquídeo acondicionado se inviertan periódicamente.
- 30 2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el primer caudal está en un intervalo de 0,04 ml/min a 30 ml/min.
3. El sistema de la reivindicación 2, en donde el volumen del líquido cefalorraquídeo retirado del paciente es de 40 ml o menos.
- 35 4. Un sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, configurado para retirar toxinas del líquido cefalorraquídeo bombeado a un espacio de líquido cefalorraquídeo cervical.
5. Un sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, configurado para retirar toxinas del líquido cefalorraquídeo bombeado a un ventrículo cerebroespinal.
- 40 6. El sistema de la reivindicación 1, en donde la inversión periódica de las direcciones del flujo se diseña para desalojar los desechos de la primera vía de acceso, de la segunda vía de acceso o de ambas.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde la retirada del líquido cefalorraquídeo y la devolución del líquido cefalorraquídeo acondicionado se realizan simultáneamente usando el catéter durante al menos una parte de
- 45 un tratamiento de acondicionamiento.
8. El sistema de la reivindicación 1, en donde el líquido cefalorraquídeo acondicionado se mezcla con el líquido cefalorraquídeo a medida que se devuelve el líquido cefalorraquídeo acondicionado al segundo espacio de líquido cefalorraquídeo y en donde la mezcla comprende inducir un flujo turbulento a medida que se devuelve
- 50 el líquido cefalorraquídeo acondicionado.
9. El sistema de la reivindicación 1, en donde el filtro se diseña para retirar sustancias relacionadas con la meningitis.
- 55 10. El sistema de la reivindicación 1, en donde el filtro se diseña para retirar patógenos relacionados con la meningitis.
11. El sistema de la reivindicación 1, en donde el filtro se diseña para retirar al menos una de las células sanguíneas, hemoglobina, oxihemoglobina, endotelina o mediadores inflamatorios del LCR.
- 60 12. El sistema de la reivindicación 1, en donde el filtro se diseña para retirar al menos una de las proteínas A $\beta$  o tau o mediadores inflamatorios del LCR.
13. El sistema de la reivindicación 1, en donde el filtro se diseña para retirar al menos una de las células y
- 65 mediadores inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en C5a, TNP- $\alpha$ , IL-2, IL-6, interferón- $\gamma$ , IgG y endotoxinas del LCR.

5

14. El sistema de la reivindicación 1 que incluye uno o más sensores para monitorización o muestreo intermitente o continuo del líquido cefalorraquídeo para niveles de uno o más compuestos específicos o parámetros de interés.

15. El sistema de la reivindicación 1, en donde se utilizan uno o más sensores para muestrear en serie y cuantificar niveles de un compuesto o molécula específica en el LCR, y usarse como una indicación de cuánto ha acondicionado el sistema el LCR.

*Figura 1*



**“Patógenos endógenos”:**

moléculas neurotóxicas liberadas del tejido cerebral en el LCR

**“Patógenos exógenos”:**

células [y moléculas neurotóxicas] desde la circulación periférica al LCR

## Figura 2

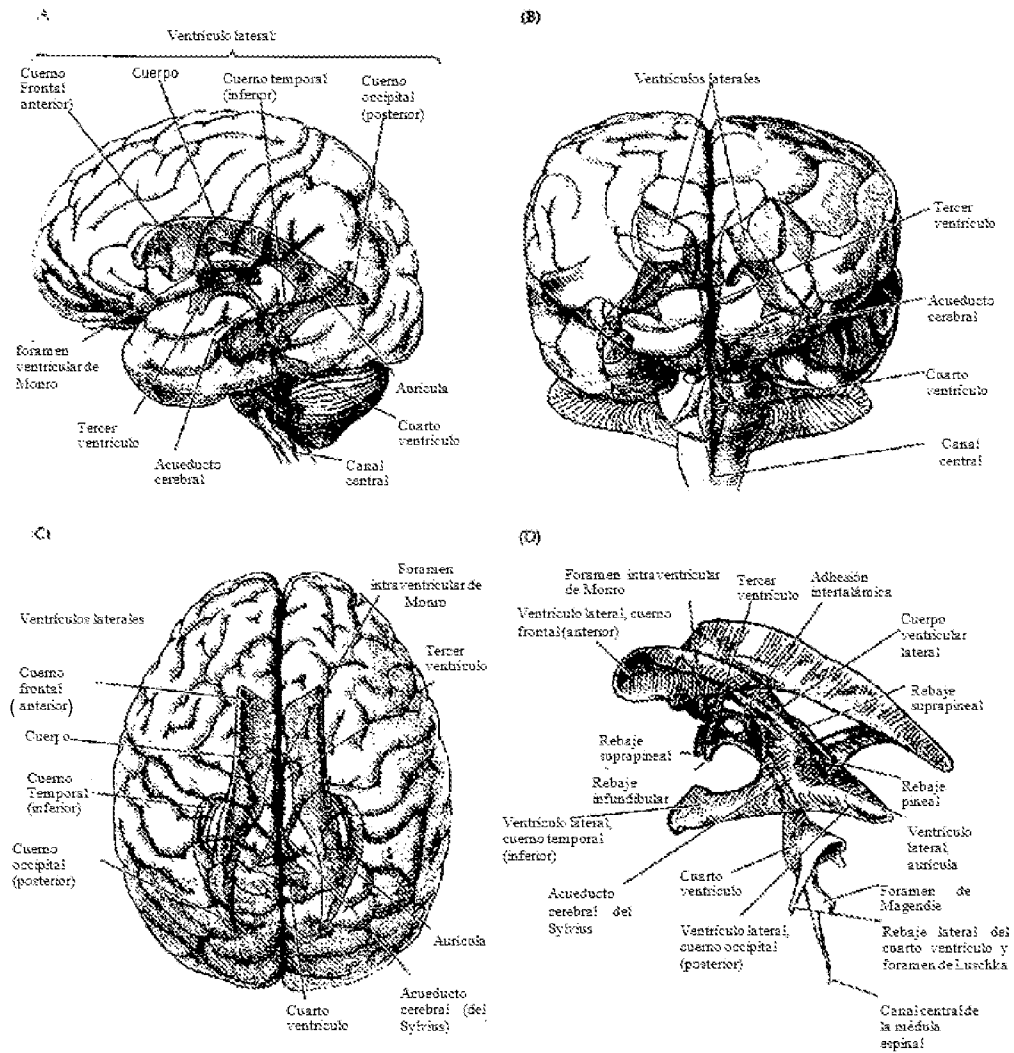
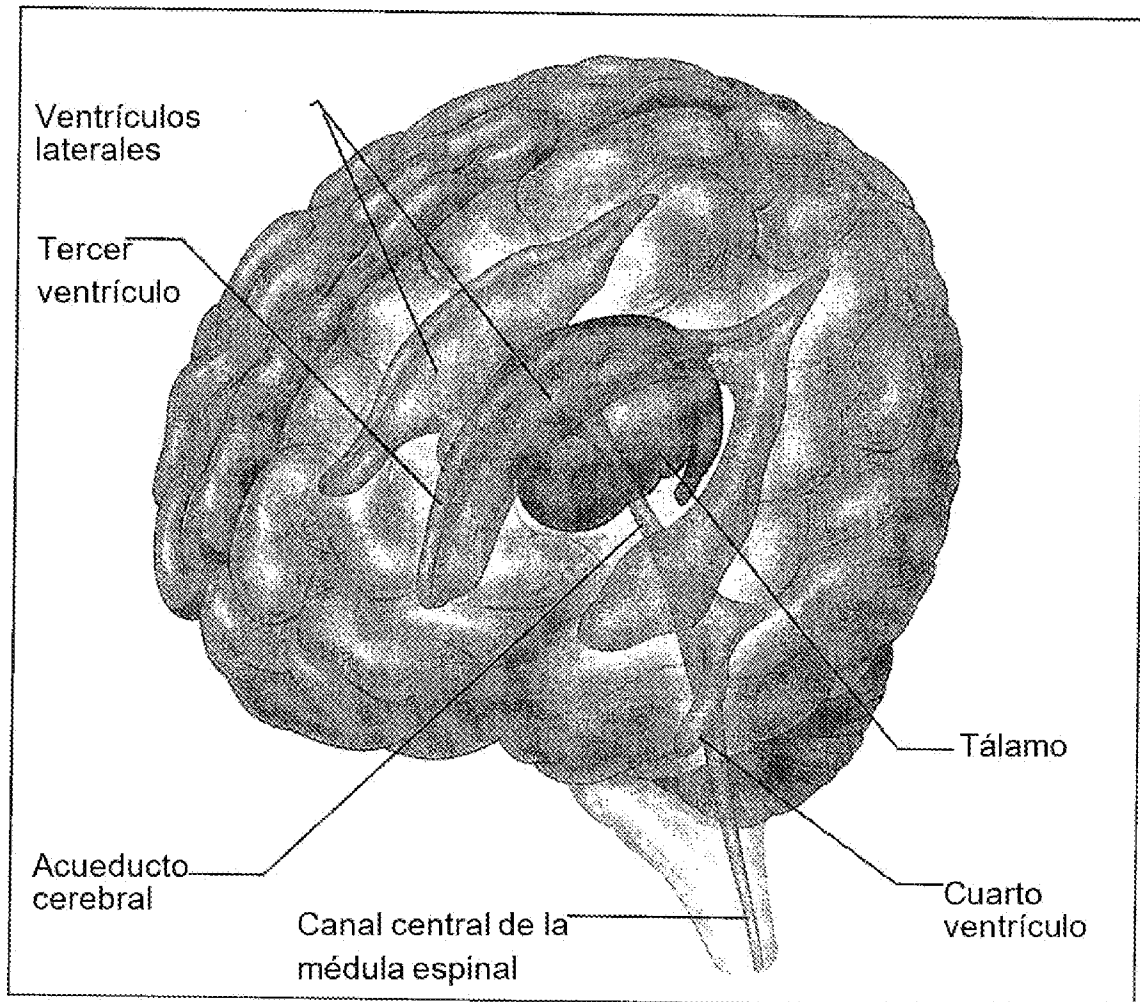


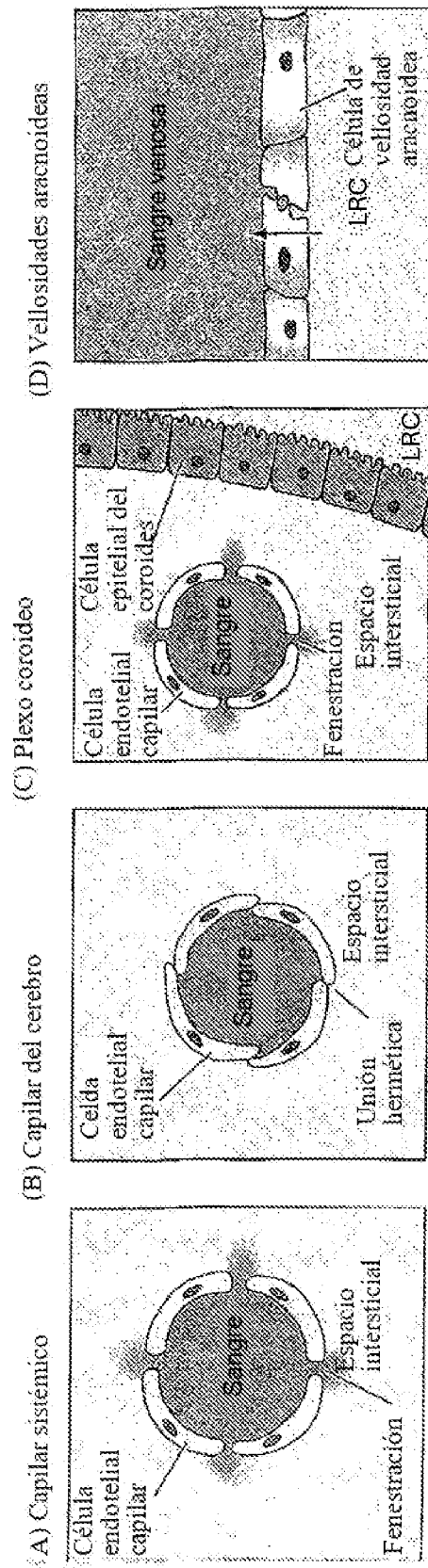
Figura 5.11 Ventriculos del cerebro  
(A) ventriculos vistos desde la superficie lateral del cerebro. (B) ventriculos vistos desde la superficie anterior del cerebro. (C) Ventriculos vistos desde la superficie superior del cerebro. (D) Detalles de la estructura ventricular.



*Figura 3*



*Figura 4*



**Figura 5**

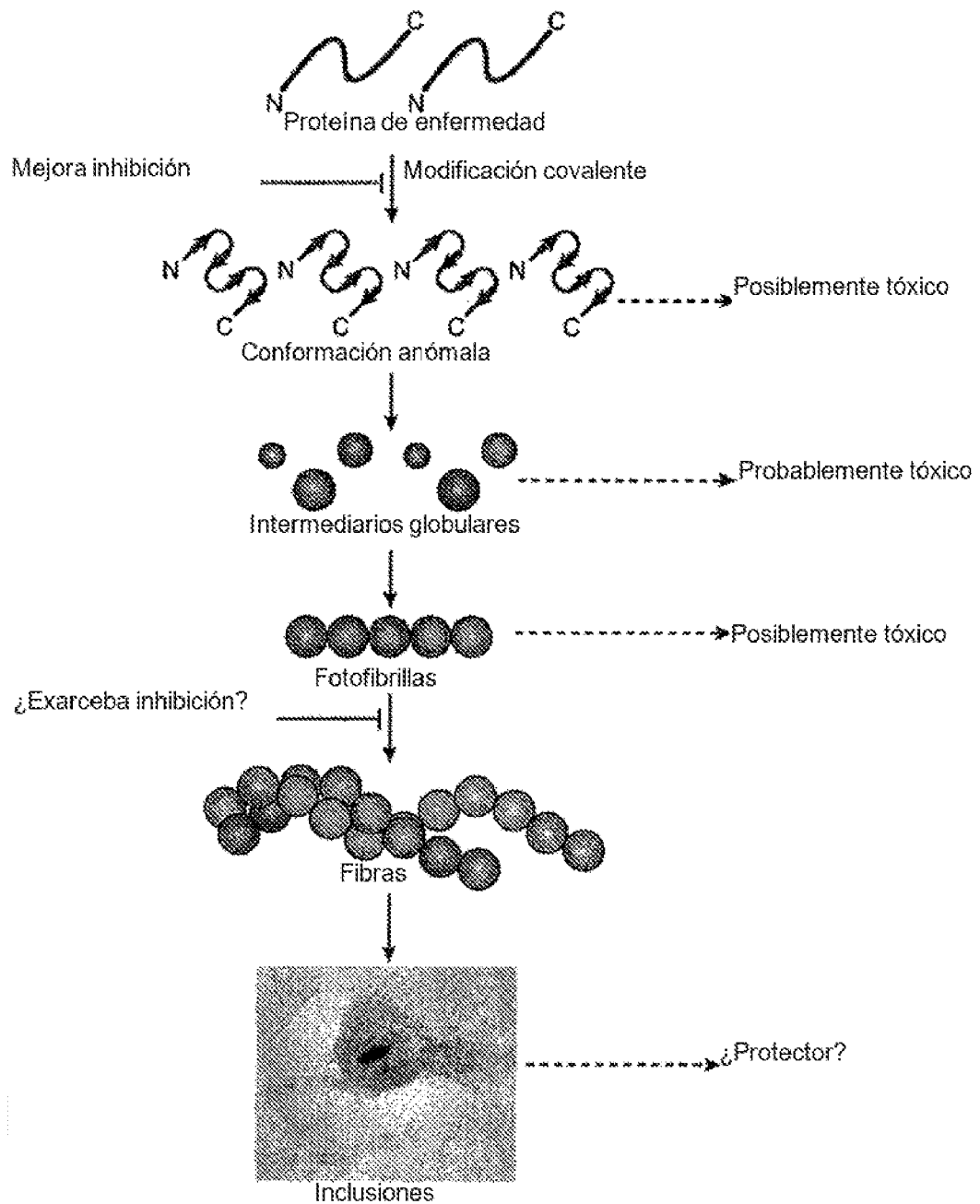
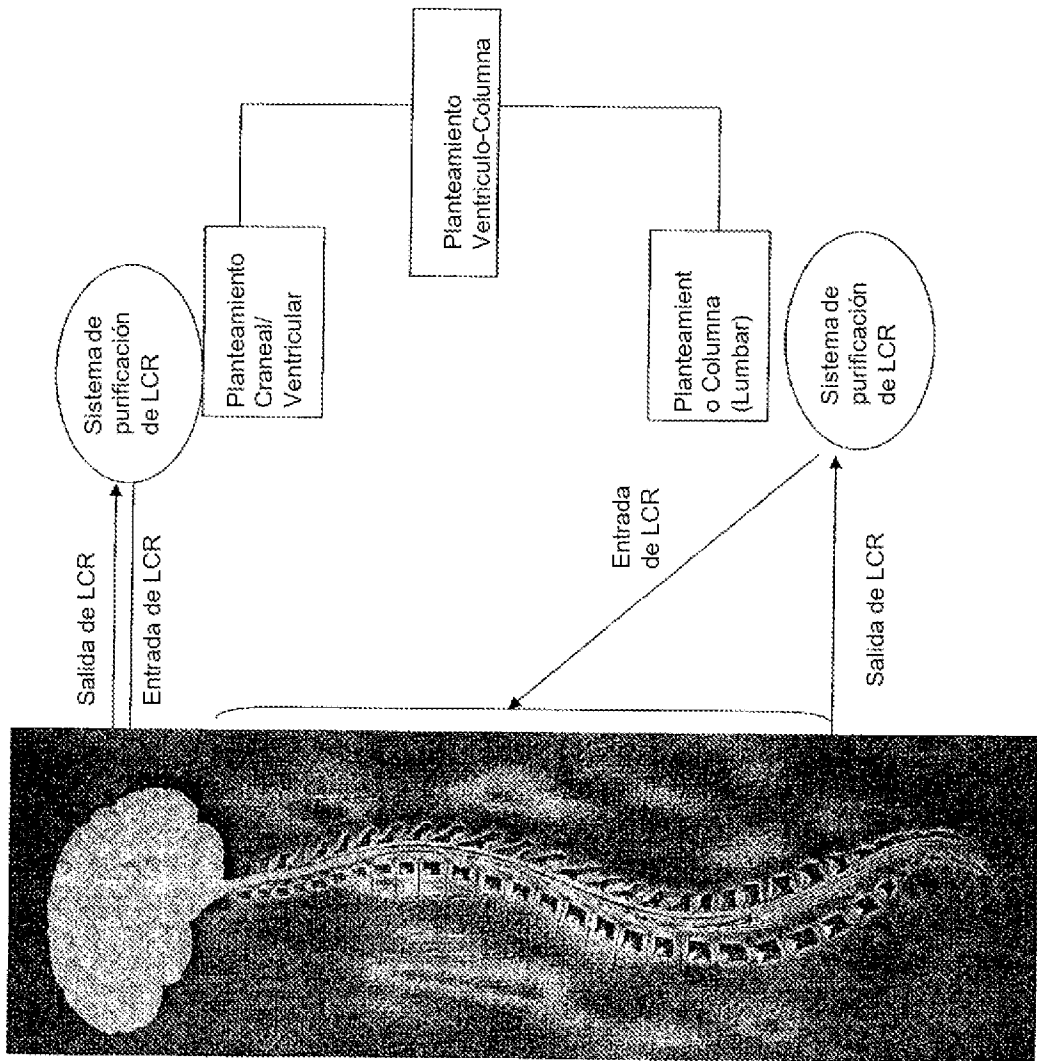
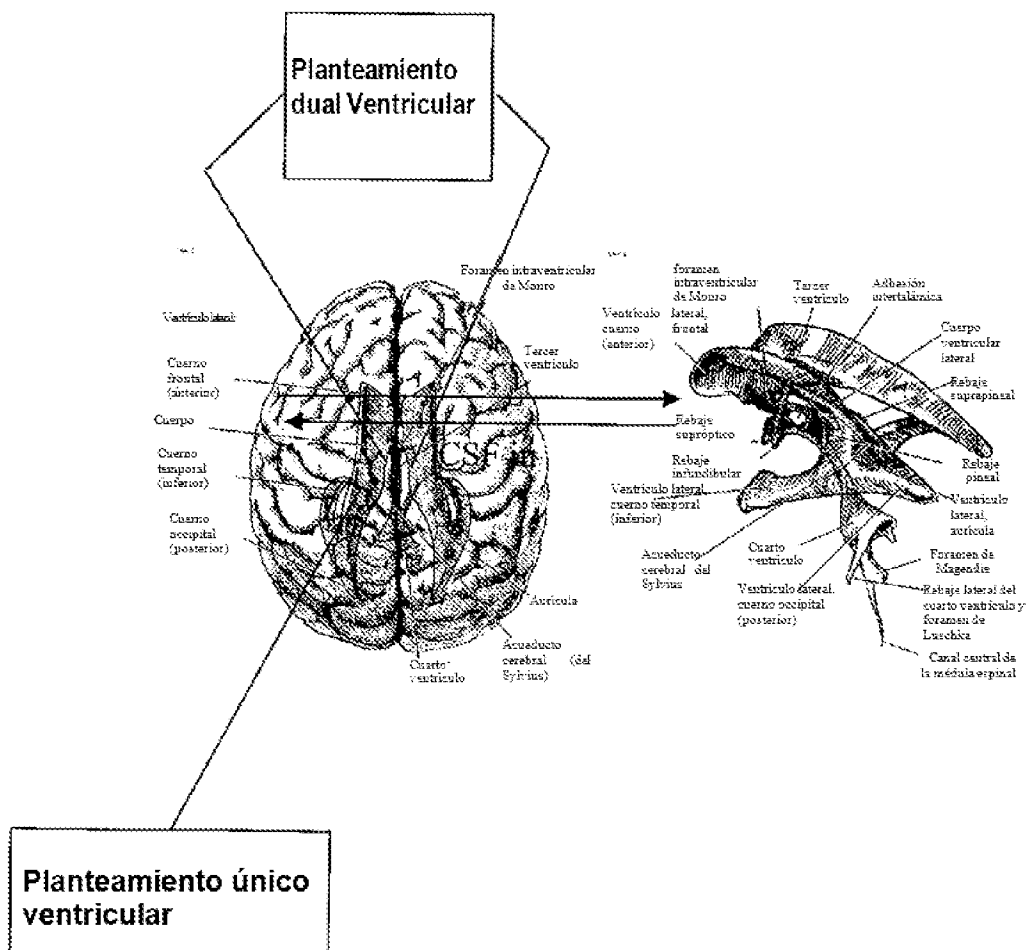


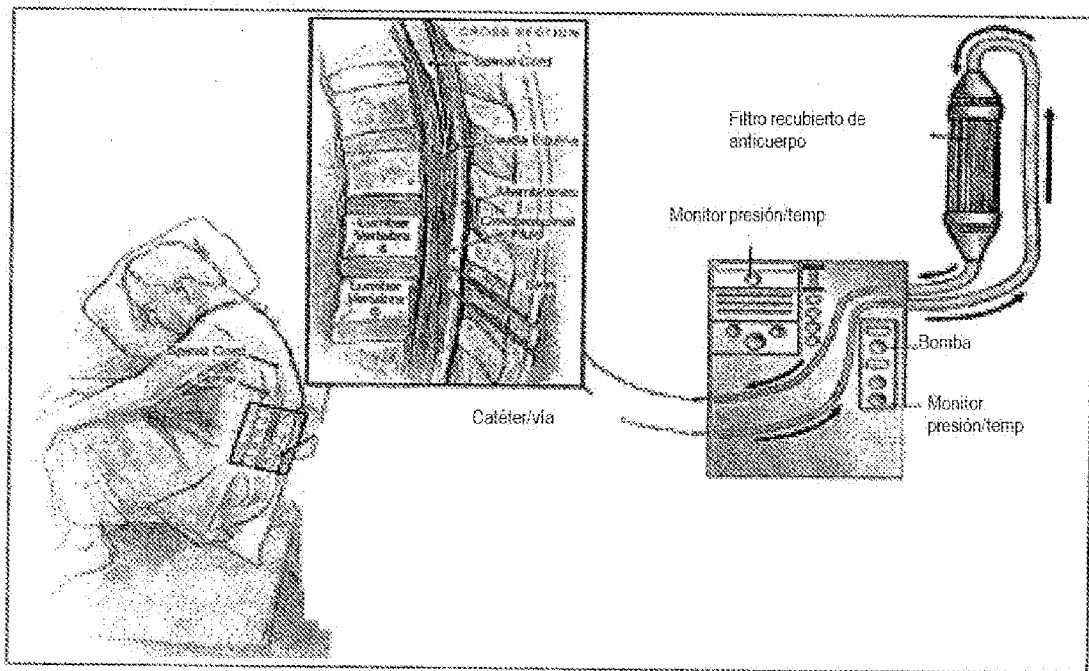
Figura 6A



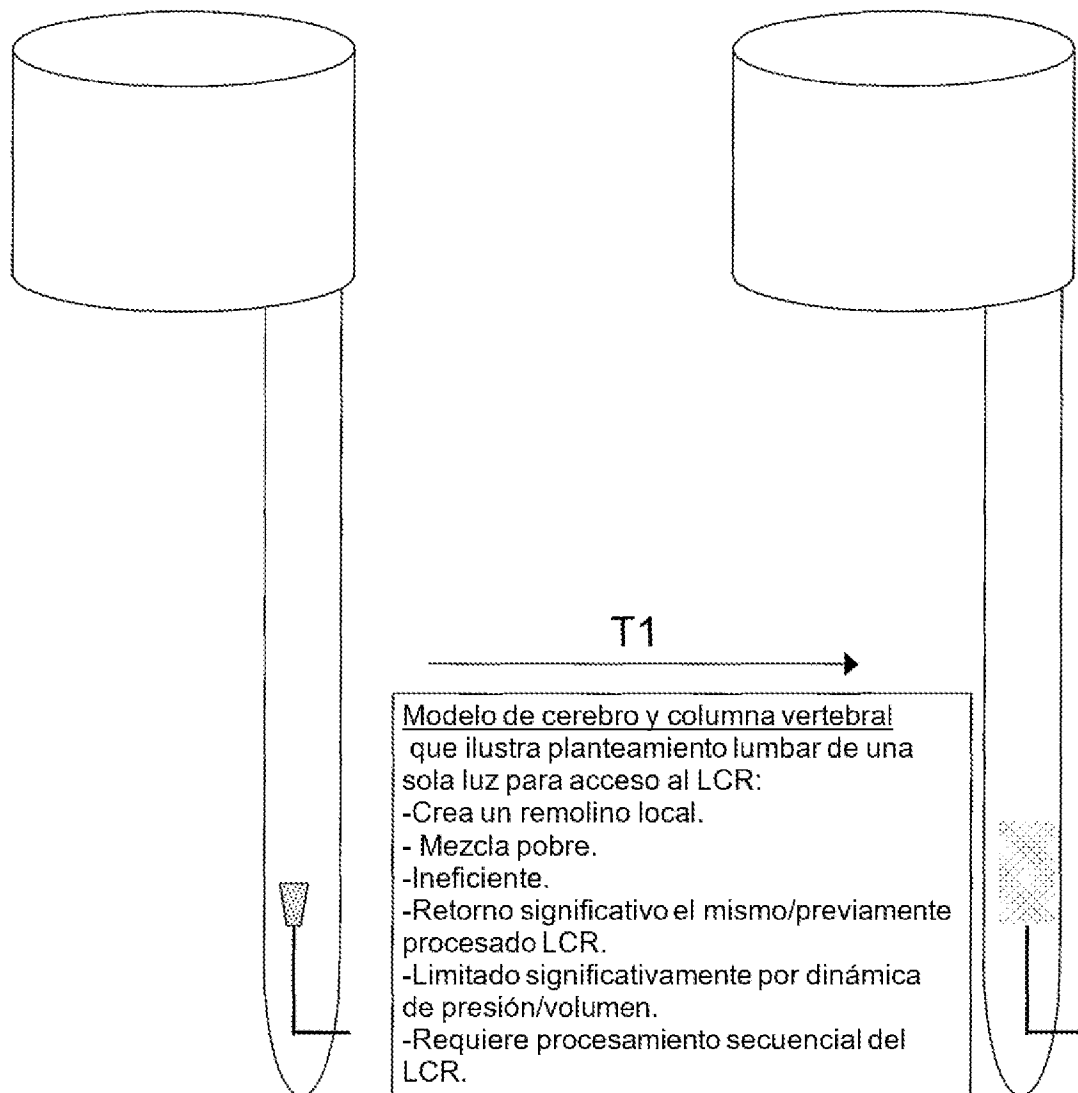
**Figura 6B**



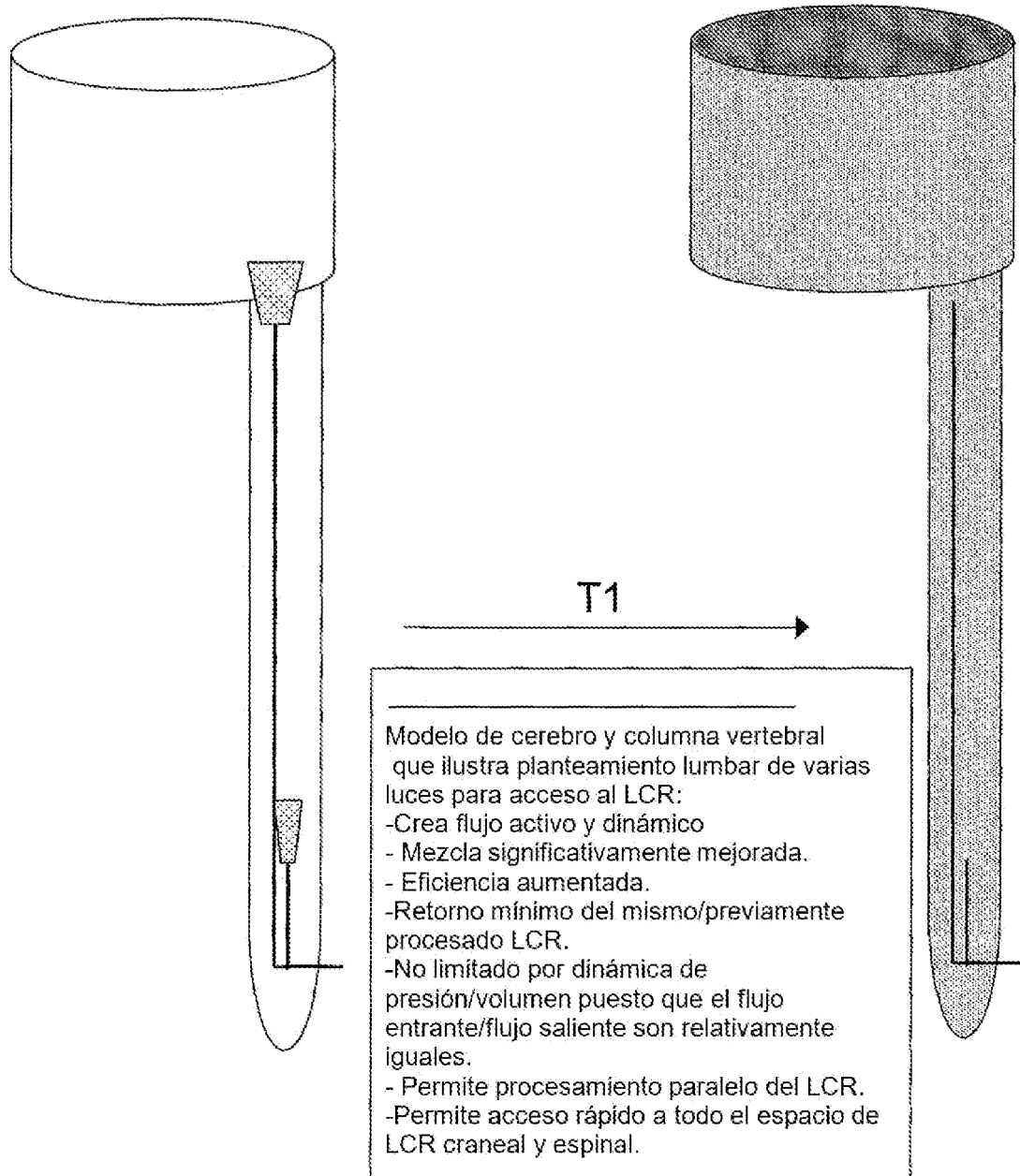
**Figura 6C**



*Figura 7*

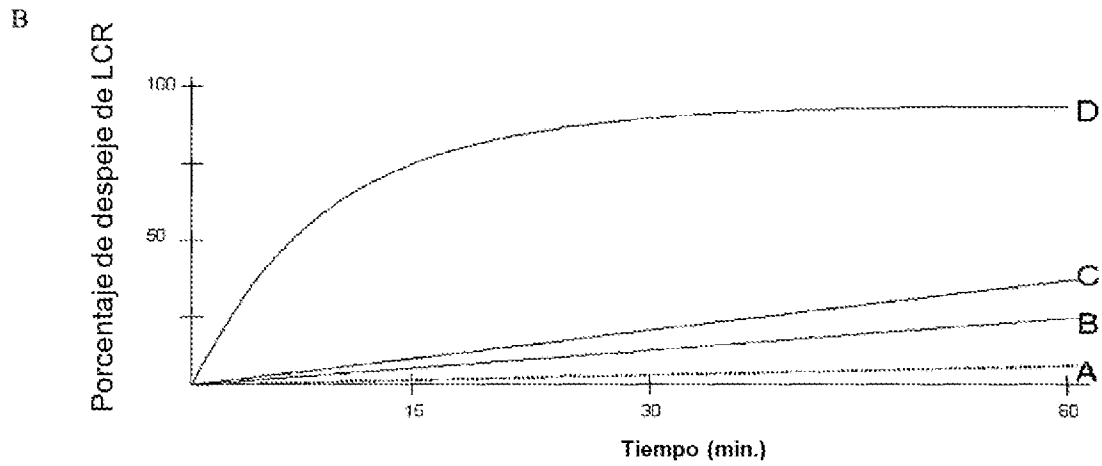


**Figura 8A**

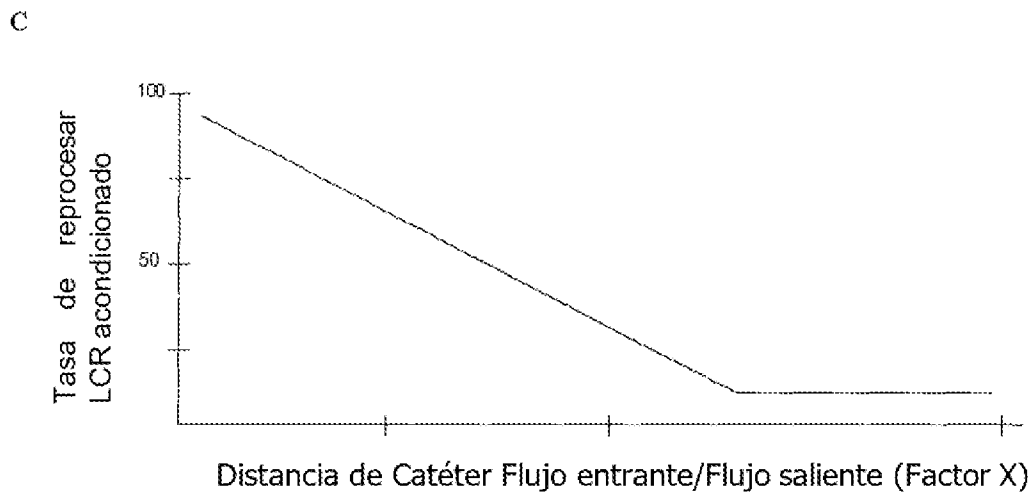




**Figura 8**



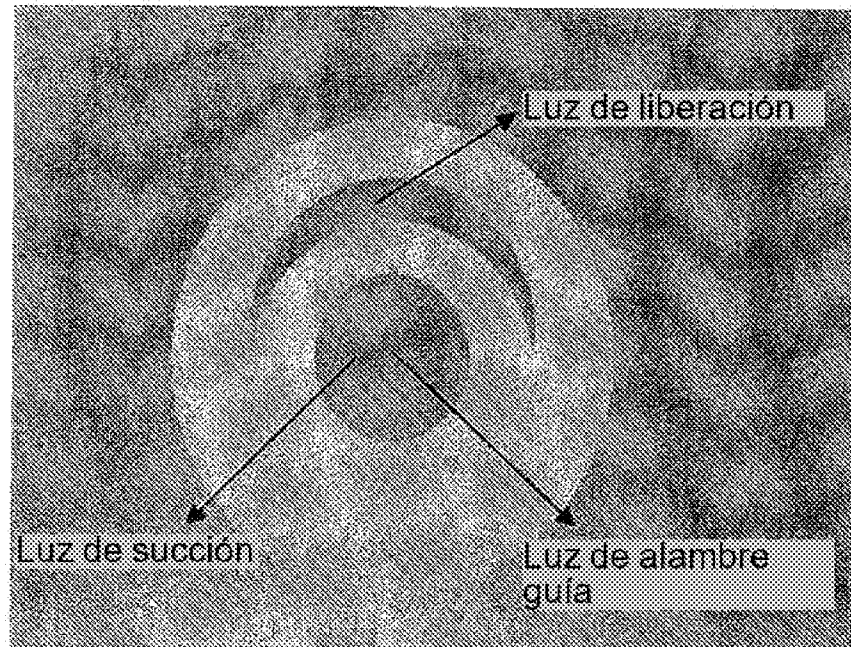
A = Difusión  
 B= Catéter de una luz  
 C= Catéter de varias luces con flujo entrante/flujo saliente directamente adyacentes  
 D= Catéter de varias luces con flujo entrante/flujo saliente suficiente para crear mezcla eficiente del LCR



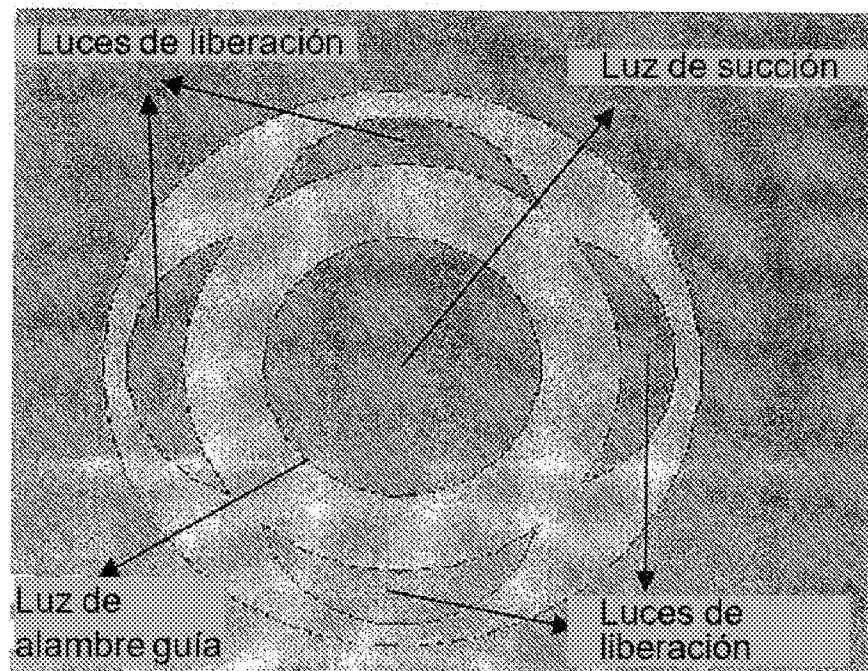
El Factor X se basa en un número de factores y se relaciona en gran medida con tamaño de separación en función de la distancia entre flujo entrante y flujo saliente, sin embargo también puede verse afectado por otros varios factores que incluye tamaño, dirección, caudal, temperatura, ángulo del paciente, gravedad, número de luces.

*Figura 9*

A

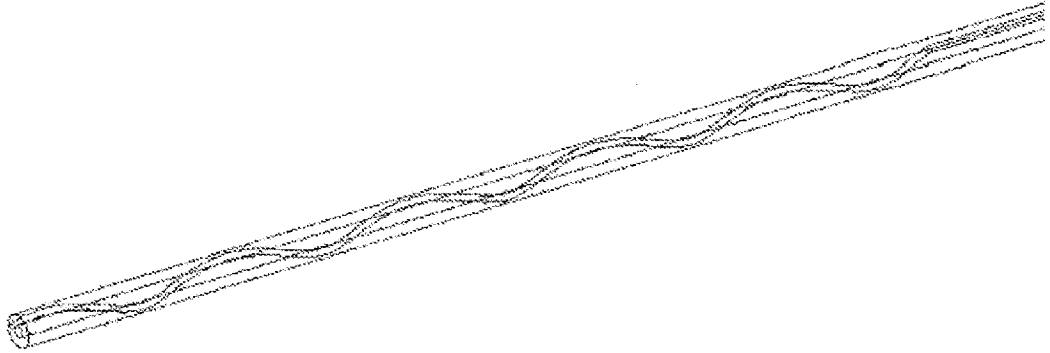


B

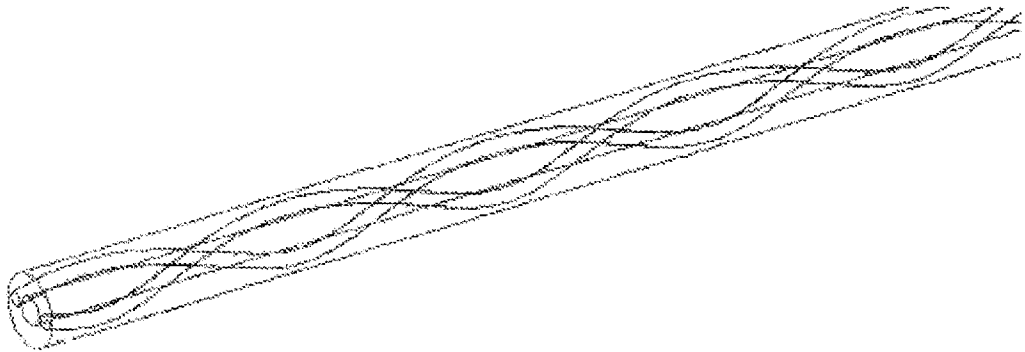


*Figura 10*

**A**

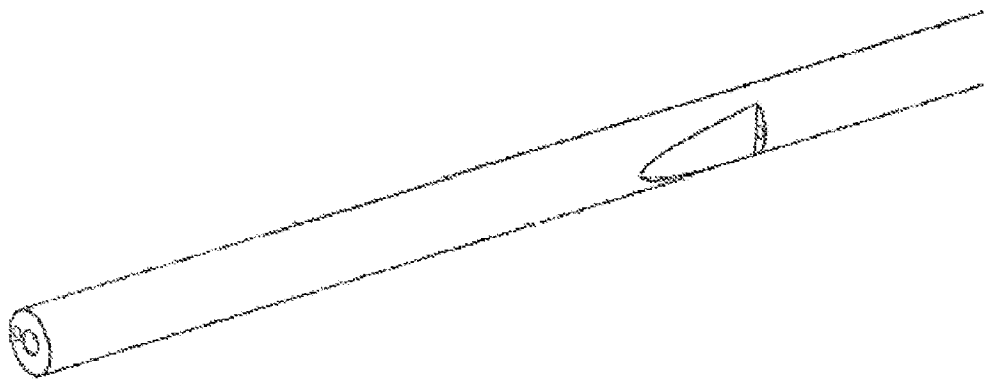


**B**

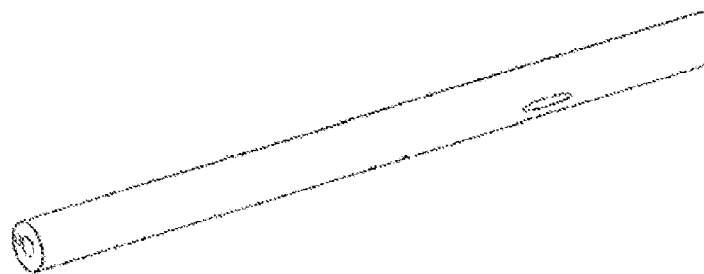


*Figura 11*

**A**

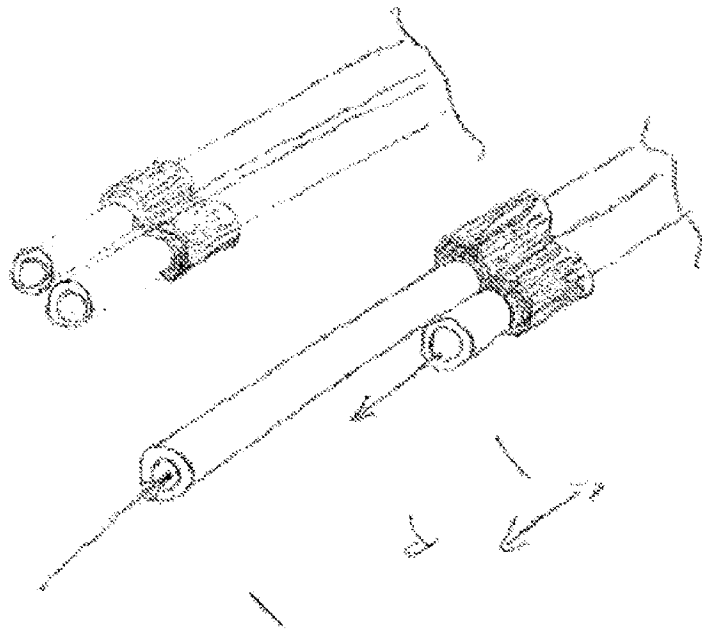


**B**



*Figura 12*

**A**

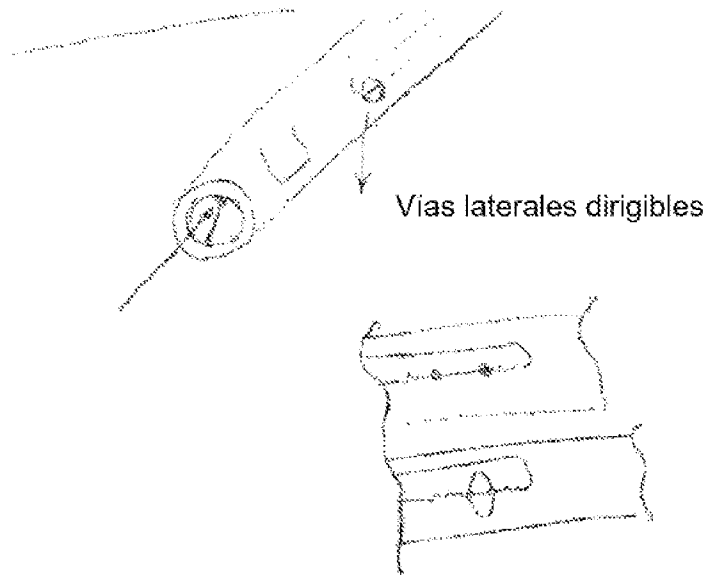


**B**

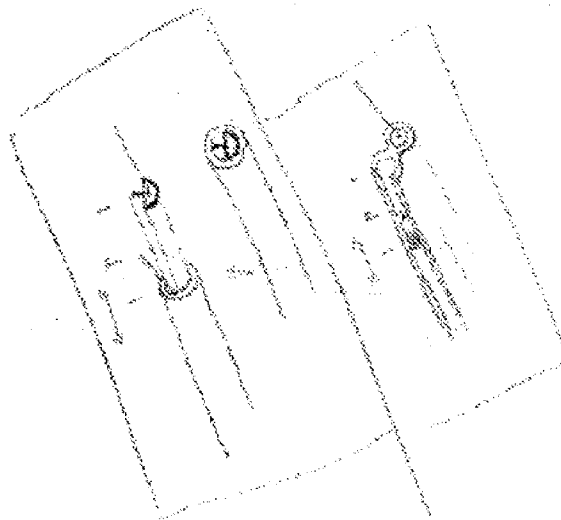


**Figura 13**

**A**

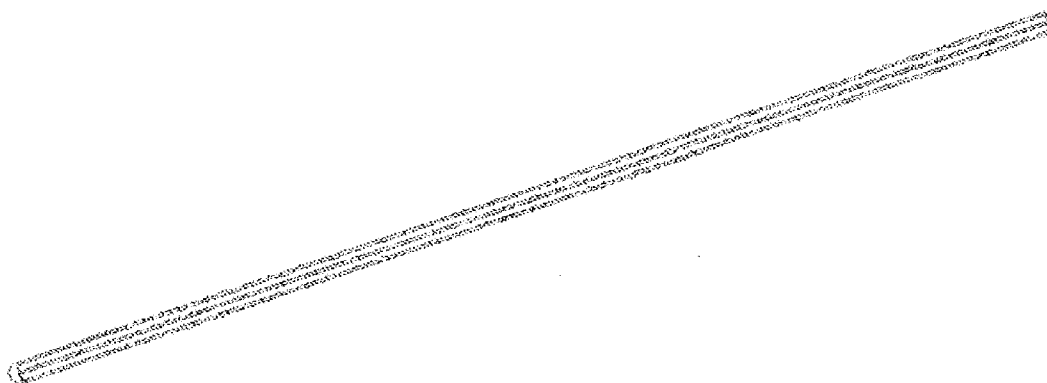


**B**

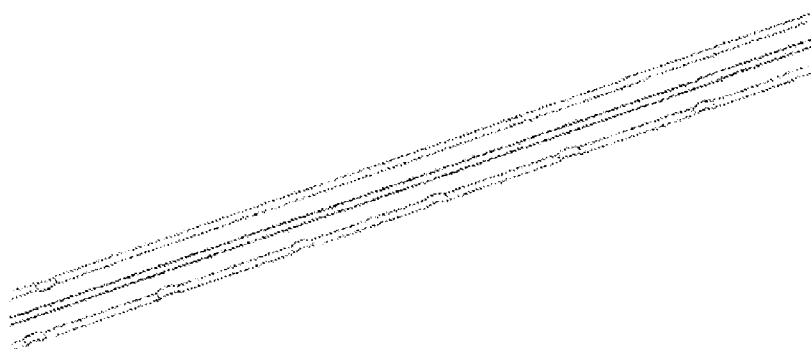


*Figura 14*

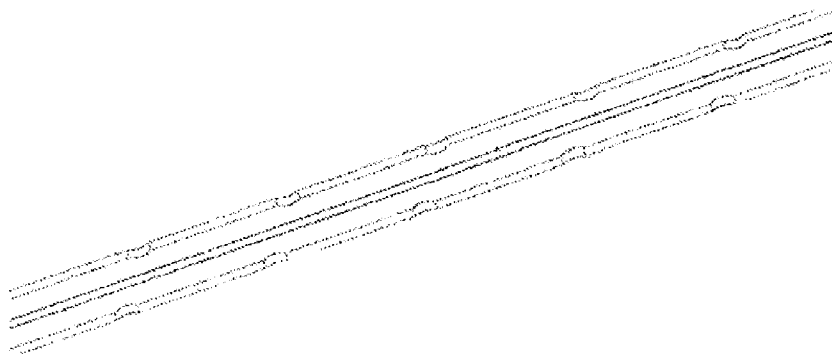
**A**



**B**

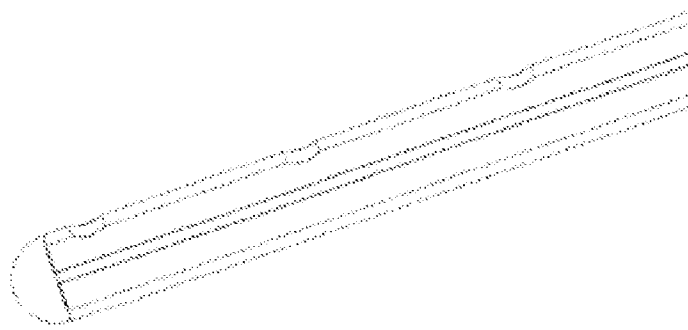


**C**

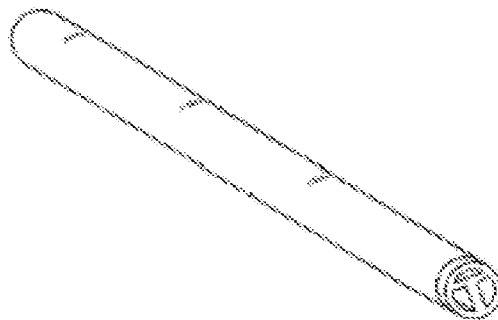


*Figura 15*

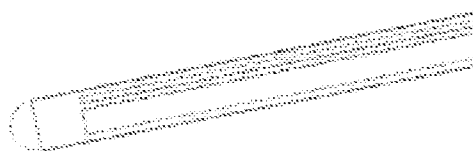
**A**



**B**



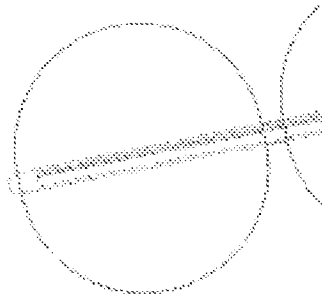
**C**



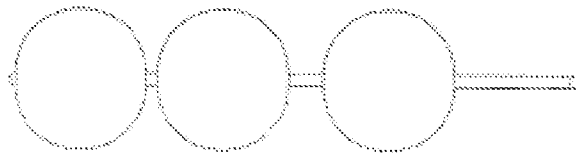


*Figura 16*

**A**



**B**



**C**

