

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 076**

51 Int. Cl.:

A61B 17/221 (2006.01)

A61F 2/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2019 PCT/EP2019/080993**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20099386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2019 E 19805581 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024 EP 3880090**

54 Título: **Sistema de trombectomía**

30 Prioridad:

13.11.2018 EP 18382800

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

25.11.2024

73 Titular/es:

ANACONDA BIOMED, S.L. (100.0%)

C/ Eivissa, 56

08192 Sant Quirze del Vallès (Barcelona), ES

72 Inventor/es:

ARAD HADAR, OFIR y

GALVE MURILLO, IÑAKI

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 989 076 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 trombectomía

Campo técnico

5 La presente invención está dirigida, en general, al campo de dispositivos médicos. En particular, la invención versa acerca de un sistema de trombectomía, que permite la eliminación de trombos a nivel vascular. La divulgación también versa sobre procedimientos de extracción de un trombo del sitio trombótico en un vaso sanguíneo de un paciente. En algunas realizaciones, el sistema de trombectomía incluye una combinación de un catéter de aspiración y un elemento de captura de coágulos.

Antecedentes de la invención

10 El ictus isquémico agudo es una causa principal de morbilidad y mortalidad, con una incidencia anual de 118 casos/100000 personas y una mortalidad de 29 casos por 100000 personas/año. Estos números sitúan al ictus isquémico como una de las causas principales de muerte en países desarrollados junto con enfermedades cardiovasculares y cáncer. Para evitar o reducir complicaciones relacionadas con esta enfermedad y para mejorar el pronóstico de pacientes con ictus isquémico, es necesario un diagnóstico clínico para establecer una estrategia apropiada de reperfusión en el periodo más corto de tiempo. Hasta el 2015, el tratamiento preferido para el ictus era el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA, por sus siglas en inglés) administrado de forma intravenosa 15 4,5 horas después del comienzo de los síntomas. Sin embargo, este fármaco presenta una ventana terapéutica estrecha y no siempre se recanaliza. En consecuencia, la terapia de recanalización intraarterial como la trombectomía mecánica es realizada por medio de diversos dispositivos (Merci®, Penumbra®, etc.). El objetivo es eliminar el trombo mediante aspiración, disrupción o captura/extracción, visto como una opción terapéutica para pacientes que no son 20 candidatos para el rtPA o en quienes el rtPA ha fracasado. Con el objeto de mejorar los resultados clínicos logrados con estos dispositivos, los recuperadores de stents parecen dar a esta técnica un uso más generalizado (Solitaire™, Trevo® y Revive).

25 El tratamiento endovascular del ictus se viene llevando a cabo desde la década de 1990. Su aumento en el número de pacientes tratados ha sido lento pero constante. El obstáculo principal para su uso más generalizado es la necesidad de un sistema médico coordinado a diferentes niveles para hacer posible que pacientes lleguen a un centro médico capaz de administrar estos tratamientos altamente complejos en menos de 6-8 horas del comienzo de los síntomas.

30 Las primeras estrategias para el tratamiento endovascular del ictus proporcionaban perfusión local de un agente fibrinolítico mediante un catéter directamente en el trombo para disolver coágulos de sangre. A partir de la década de 2000, apareció un dispositivo que parecía ser más eficaz que la fibrinólisis intraarterial. Era una espiral que se desplegaba en torno al trombo, facilitando su extracción (el sistema de recuperación (MERCIC®)).

A partir de 2006, se hizo popular un sistema nuevo. Se diseñó un catéter de gran calibre para avanzar hasta el trombo. El catéter se conectaba con una bomba de aspiración continua para aspirar el trombo (el sistema Penumbra®).

35 Este sistema ha evolucionado con el paso de los años, buscando obtener un catéter con un diámetro gradualmente creciente, capaz de navegar cerca del trombo.

40 En 2009, comenzó el uso de recuperadores de stents. Su uso consistía en atravesar el trombo con un microcatéter. A partir de ahí, se hacía avanzar la endoprótesis a través del microcatéter. Una vez que el extremo distal del microcatéter ha alcanzado la parte distal del trombo, la endoprótesis (recuperador de stents) es desenvainada, autoexpandiéndose a través del trombo y capturándolo. Se recomienda esperar unos minutos con la endoprótesis expandida para permitir el debido acoplamiento del trombo. El stent expandido es extraído, entonces, para arrastrar el trombo hacia el catéter y fuera del vaso sanguíneo. Esta última etapa puede realizarse mientras se aspira a través del catéter para intentar invertir el flujo sanguíneo en el vaso y para aumentar la probabilidad de recuperar el trombo. Además, cuando se usa un recuperador de stents, a menudo se usa un catéter guía con balón. Este catéter solamente avanza hasta la carótida 45 extracraneal (distante de los trombos ubicados en las arterias intracraneales).

50 Los recuperadores de stents han reemplazado completamente los dispositivos de primera generación descritos anteriormente debido a su gran eficacia y velocidad. Varias pruebas prospectivas aleatorizadas han demostrado recientemente la superioridad demostrada de la trombectomía mecánica asistida por recuperadores de stents con una trombólisis de activador tisular del plasminógeno intravenoso estándar (IV tPA, por sus siglas en inglés) con respecto a la terapia médica (IV tPA) sola para la revascularización de ictus isquémico agudo en pacientes que presentan una gran oclusión proximal del vaso.

Sin embargo, el uso de recuperadores de stents presenta diferentes retos aún no resueltos:

- Fragmentación del trombo. Los recuperadores de stents pueden inducir la fragmentación de coágulos causando la embolización distal en una zona nueva (vasos anteriormente no ocluidos). Los catéteres de aspiración actuales

tampoco superan esta limitación, dado que el diámetro de los catéteres de gran calibre a menudo es menor que la dimensión del coágulo.

- 5 - Tiempo prolongado de revascularización, dado que la fragmentación del coágulo requiere una recanalización de múltiples pasadas.
- Problemas de navegabilidad en vasos pequeños/tortuosos.
- 10 - La gran distancia que la mayoría de los coágulos deben ser arrastrados sin protección desde el sitio de oclusión hasta los catéteres guía con balón, en cuyo interior el trombo debe comprimirse, llevando de nuevo a la pérdida potencial del coágulo o al desprendimiento de fragmentos del mismo.
- 15 - Una vez el coágulo se ha sacado del sitio de oclusión, se restaura el flujo sanguíneo y se mueve contra el coágulo sin protección en la dirección opuesta del movimiento de recuperación, de forma que cualquier fragmento o incluso el propio coágulo, si se desprende, genere una oclusión nueva, denominada embolismo secundario.
- 20 - Además, los sistemas actuales para detener el flujo sanguíneo (principalmente catéteres con balón) deben ser colocados muy corriente arriba del trombo, no profundamente en la neurovasculatura en el sitio trombótico, lo que significa que la circulación está siendo restringida no solamente en la zona infartada sino en una zona más amplia del cerebro, llevando a un cese en el flujo sanguíneo en partes del cerebro no afectadas por el propio coágulo.

Además, a pesar de los avances en herramientas de revascularización para la oclusión de vasos grandes que se presentan como ictus isquémico agudo, un subconjunto significativo de coágulos sigue siendo recalcitrante a estrategias actuales. Las oclusiones que implican trombos ricos en fibrina son más difíciles de recanalizar, requiriendo, a menudo, un mayor número de pasadas con el dispositivo que los trombos con un mayor contenido de hematíes (Fennell VS, y otros, 2018). Por ejemplo, El trombo calcificado es más duro y más difícil de eliminar que un trombo cardiogénico más blando usando bien un recuperador de stents o bien un planteamiento de aspiración. Una lesión calcificada resiste el movimiento de retracción del stent. Los trombos calcificados también son difíciles de eliminar mediante procedimientos de aspiración, dado que tienen una consistencia más dura y tienden a estar densamente compactados en el vaso haciendo que sea difícil colocar la punta del catéter dentro del coágulo calcificado para mantener el vacío necesario para la aspiración.

Se conocen algunas solicitudes de patente en este campo. Por ejemplo, el documento US-A1-2018132876 divulga un sistema para eliminar un trombo de un vaso sanguíneo que incluye un recuperador de stents, un catéter configurado para recibir el recuperador de stents en una configuración colapsada, en el que el recuperador de stents es amovible con respecto al catéter, una vaina que tiene un cuerpo tubular y que define una abertura distal y una abertura proximal, y un alambre acoplado con el recuperador de stents para situar el recuperador de stents. El alambre se extiende a través de la abertura proximal y la abertura distal de la vaina. El recuperador de stents es amovible con respecto a la vaina, y la abertura distal de la vaina está dimensionada para permitir que se extraiga el recuperador de stents en la vaina sin comprimir sustancialmente el recuperador de stents.

El documento WO-A1-2015006782 divulga un dispositivo y un procedimiento para el tratamiento intravascular de un embolismo. El dispositivo comprende un dispositivo de tratamiento de coágulos que incluye un miembro de soporte configurado para extenderse a través de un catéter de administración y una pluralidad de miembros de acoplamiento a coágulos situados en torno a la circunferencia de una porción distal del miembro de soporte. Los miembros de acoplamiento a coágulos pueden estar configurados para penetrar material coagular a lo largo de un recorrido arqueado y macerar mecánicamente el coágulo y liberar partículas embólicas cuando se vuelven a envainar en el catéter de administración.

El documento US-A1-2017119408 divulga un dispositivo de eliminación de coágulos que comprende un miembro expansible de tratamiento que tiene una punta distal y un extremo proximal, un alambre de administración que tiene un extremo distal acoplado con el extremo proximal del miembro expansible de tratamiento, y un restrictor de flujo llevado a lo largo del alambre de administración en una ubicación que está separada y es proximal con respecto al miembro expansible de tratamiento. El restrictor de flujo tiene un cuerpo con una sección distal y una sección proximal, estando cubierta la sección distal y descubierta la sección proximal. El miembro expansible de tratamiento es amovible con respecto al restrictor de flujo, y puede ser retraído en la sección distal.

Descripción de la invención

Un problema que ha de ser solucionado por la presente invención es mejorar la eficacia de los dispositivos de captura de coágulos usados actualmente y, particularmente, los recuperadores de stents. Esto es particularmente interesante para la captura de coágulos duros tales como coágulos ricos en fibrina.

La presente invención según un primer aspecto proporciona un sistema de trombectomía como se define en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se enumeran realizaciones adicionales de la invención.

- El sistema de trombectomía propuesto comprende: un catéter de administración configurado para hacerlo avanzar a través de la vasculatura de un paciente hasta un sitio trombótico en un vaso sanguíneo; un catéter de aspiración adaptado para aplicar succión a un embudo expansible de aspiración que se extiende desde un extremo distal del catéter de aspiración, estando configurado el embudo de aspiración para estar dispuesto de manera amovible dentro del catéter de administración en una posición retraída en un estado comprimido (en la configuración de administración) y al menos parcialmente fuera del catéter de administración en una posición extendida y expandida (también denominada en esta descripción "configuración de despliegue"), comprendiendo el embudo de aspiración una cubierta no permeable, siendo mayor un diámetro de un extremo distal del embudo de aspiración en la posición extendida y expandida que en la posición retraída, estando configurado el embudo de aspiración para adaptar su forma y su longitud a una pared interna del vaso sanguíneo para que el embudo de aspiración reduzca el flujo sanguíneo a través del vaso sanguíneo y se alarga a medida que se estrecha para retener un trombo en el embudo de aspiración; un elemento de captura de coágulos configurado para poder capturar el trombo y para ser extraído al menos parcialmente con el trombo capturado en el embudo de aspiración; y un microcatéter adaptado para llevar el elemento de captura de coágulos hasta el sitio trombótico.
- Según la invención, particularmente, el elemento de captura de coágulos está dispuesto de manera amovible dentro del microcatéter en una posición retraída. Del mismo modo, el microcatéter está dispuesto de forma amovible dentro del catéter de aspiración. Además, los diferentes elementos del sistema de trombectomía pueden moverse conjuntamente o por separado. En una realización, la interconexión entre los elementos es a través de válvulas hemostáticas.
- En la solicitud de patente WO2016113047A1 se describe un dispositivo adecuado de trombectomía para su uso con los fines de la divulgación.
- En una realización particular, el catéter de administración, el embudo de aspiración, el microcatéter y el elemento de captura de coágulos están orientados en el mismo eje, están configurados coaxialmente y son amovibles entre sí de forma independiente.
- En una realización particular, el embudo de aspiración es autoexpansible.
- El sistema/aparato de trombectomía de la invención puede ser usado en la neurovasculatura o en la vasculatura periférica y es particularmente adecuado para navegar hasta la ubicación deseada y proporcionar una estanqueidad específica donde más falta hace, evitando, de ese modo, el desarrollo de trombos secundarios, por ejemplo. Su diseño permite la introducción de un dispositivo de recuperación que funciona como un movilizador de coágulos para eliminar un trombo arrastrándolo hasta la boca del embudo. El planteamiento de la invención consiste en guiar el dispositivo de trombectomía hasta una posición cercana al trombo y recuperarlo por medio de aspiración en combinación con una acción mecánica. El embudo de aspiración es un stent autoexpansible cubierto operado con el uso de un catéter (por ejemplo, un catéter guía) que permite su navegación y colocación. Además, el catéter está concebido para mantener el vacío desde su extremo proximal, donde se genera el vacío por medio de un interventor (por ejemplo, con una jeringa), hasta las inmediaciones del trombo en el extremo distal del catéter.
- Este embudo de aspiración cubierto puede estar en configuraciones retraída o extendida, siendo mayor el diámetro del embudo de aspiración en la configuración extendida que en la configuración retraída. Además, el embudo de aspiración está diseñado para no causar daños a la arteria intracraneal o periférica. Su diseño está concebido para ajustarse al diámetro de la arteria y, como resultado, restringir el flujo sanguíneo que es una de las características más importantes del sistema descrito para la prevención del embolismo distal. El embolismo distal es una complicación clínica normal cuando un recuperador de stents cruza un coágulo o durante el proceso de extracción.
- En una realización, el comportamiento de expansión del embudo de aspiración es debido al material de nitinol del que está formado, gracias a sus propiedades de memoria de forma y súper elasticidad. Memoria de forma se refiere a la capacidad de experimentar deformación y, luego, recuperar su forma original calentando el material por encima de su "temperatura de transformación". En combinación con la súper elasticidad, el nitinol presenta las características adecuadas para situarse en diferentes diámetros y geometrías del vaso.
- Además, se pueden resumir las ventajas del sistema de trombectomía como sigue: El embudo de aspiración, un stent autoexpansible (formado, por ejemplo, de nitinol) sellado con una película de material polimérico, tras ser desplegado se expande e imita las dimensiones del vaso sanguíneo. De manera ventajosa, la gran boca del embudo junto con el elemento de captura de coágulos es capaz de aspirar todo el trombo sin fragmentarlo y también da cabida al coágulo perfectamente durante el procedimiento de eliminación. También se evita la pérdida del coágulo debido a la gran distancia del sitio de oclusión hasta la salida y también debido al gran tamaño del coágulo (difícil de atrapar mediante el elemento de captura de coágulos). El sistema es capaz de restringir el flujo sanguíneo en el vaso y, como resultado, aumenta la potencia de aspiración del sistema y reduce complicaciones clínicas secundarias adicionales, principalmente el embolismo distal. Otra característica clave del sistema es que, dado que no se detiene el flujo a nivel de la carótida, sino directamente en el sitio trombótico, solamente se ve afectada una rama arterial particular, no todo el hemisferio, aumentando, de ese modo, la seguridad de todo el procedimiento. En resumen, el sistema de trombectomía de la invención ofrece una clara ventaja respecto a otros dispositivos comercializados o a punto de ser comercializados.

El elemento de captura de coágulos en la presente descripción es entendido como un dispositivo capaz de interactuar con el coágulo para capturarlo y recuperarlo de la corriente sanguínea. Esta definición incluye las siguientes categorías sin limitar la presente invención:

- 5 - Sistema de recuperación por espiral. Esta categoría incluye la primera generación de elementos de captura de coágulos como el sistema de recuperación Merci®, que es una punta de un catéter similar a un sacacorchos ahusada helicoidalmente. La segunda generación incorpora una bobina helicoidal a 90° con respecto al catéter proximal junto con filamentos añadidos. Y la tercera generación es un diseño híbrido de una espiral helicoidal filamentada no ahusada y no angulada para permitir una máxima retención del coágulo.
- 10 - El recuperador de stents, que, en esta descripción, es un dispositivo normalmente con una malla metálica que opera a través de un empujador metálico, capaz de capturar el coágulo recuperándolo dentro de sus tirantes. Ejemplos de recuperadores de stent incluyen los siguientes:
 - o Solitaire FR (Medtronic Neurovascular)
 - 15 o Trevo™ XP ProVue Retrieval System (Stryker)
 - o Embotrap (Neuravi)
 - o Revive PV (DePuy Synthes)
 - 20 o pReset (Phenox)
 - o Eric (Microvention)
 - 25 o MindFrame Capture LP System (Covidien)
 - o APERIO (Acandis GmbH)
 - o Catch (Balt Extrusion)
 - 30 o Tigertriever (Rapid Medical)
 - o Stream (Perflow Medical)
 - 35 o Jrecan
 - o Dispositivo de revascularización tridimensional (Penumbra)
 - o Neva (Vesalio)
 - 40 o Versi (Neurovasc Technologies)
 - Otros tipos de elementos de captura de coágulos incluyen:
 - o Golden Retriever (Amnis)
 - 45 o Triticum Medical
 - o Dispositivo de trombectomía ClotTrievery (Inari Medical)
 - o Dais-e (Mivi Neuroscience)
 - 50 o Navimax (Intratech Medical)
 - o ThromboWire (Capture Vascular Systems)

55 En una realización particular, el elemento de captura de coágulos es un dispositivo recuperador de stents. Más en particular, el dispositivo recuperador de stents tiene células cerradas y un andamio continuo como el dispositivo de revascularización Solitaire™ o Trevo Stentriever™.

El embudo de aspiración comprende un segmento que define un extremo distal y un extremo proximal y está formado por una malla de al menos dos conjuntos, iguales o diferentes, de filamentos (o alambres) helicoidales que giran respectivamente en direcciones opuestas y que están entrelazados. La malla comprende una primera sección tubular,

particularmente de un diámetro uniforme, y una segunda sección tubular, adyacente a la primera sección, que tiene un diámetro menor que el de la primera sección tubular.

La malla de la primera sección tiene filamentos helicoidales con un ángulo (β) de trenzado adaptado para proporcionar fuerzas radiales hacia fuera, es decir, mayores que en la segunda sección, de forma que la primera sección se ponga mejor en aposición, o solapada, contra la pared interna del vaso sanguíneo. La primera sección puede comprender bucles cerrados en el extremo distal configurados para actuar como un resorte, de forma que las fuerzas radiales en las porciones terminales primera y segunda de la primera sección sean mayores que en una porción intermedia de la primera sección. La forma recta de la primera sección del embudo de aspiración crea un espacio que acomodará el trombo una vez haya sido aspirado. La primera sección es adaptable a la geometría del vaso y su superficie externa solapa la pared interna del vaso sanguíneo. En particular, la segunda sección comprende dos subsecciones, una primera subsección y una segunda subsección. La primera subsección tiene una forma de cono (o forma de embudo) y comprende un ángulo (α) de trenzado que cambia en sus extremos proximal y distal para proporcionar fuerza radial para mantener la forma cónica y para reducir el flujo sanguíneo proximal durante la eliminación del trombo. La segunda subsección comprende un diámetro tubular uniforme configurado para proporcionar una conexión con el catéter de aspiración.

El embudo de aspiración puede producirse en distintos tamaños. En una realización, la primera sección es más larga que la segunda sección. En una realización, la primera sección comprende una longitud que varía entre 4 y 40 milímetros y un diámetro externo que varía entre 3,5 y 6 milímetros, y la segunda subsección comprende una longitud que varía entre 1 y 10 milímetros y un diámetro externo que varía entre 1 y 2 milímetros. Además, el ángulo (α) de trenzado de la primera subsección está comprendido entre 15 y 45 grados con respecto a un eje longitudinal del embudo de aspiración. Este ángulo favorece que haya más fuerza radial, deteniendo, de ese modo, el flujo, pero, al mismo tiempo de que haya un cierre estanco del vaso sanguíneo, también tiene que permitir que el embudo de aspiración sea comprimido.

En otra realización, la cubierta no permeable del embudo de aspiración comprende un polímero, por ejemplo, silicona o poliuretano.

Los filamentos helicoidales de la malla pueden estar fabricados de un metal, una aleación de metales o un material compuesto que incluye, entre otros, Nitinol o Nitinol/platino, o también Niti#1-DFT® (tubo relleno estirado), con un porcentaje de platino desde un 10% hasta un 40%; en particular con un 20% de platino (Niti#1-DFT®-20% Pt). Los filamentos helicoidales están adaptados para llegar a estar alineados más longitudinalmente a medida que se alarga y se estrecha el embudo de aspiración.

Los filamentos helicoidales, en una realización comprenden un número que varía entre 12 y 48 filamentos, y, en particular, entre 18 y 24 filamentos. En este caso, los filamentos tienen una sección transversal comprendida en un intervalo entre 40 y 60 μm , y en particular 50 μm , y el ángulo (β) de trenzado de los filamentos con respecto al eje longitudinal del embudo de aspiración está comprendido entre 50 y 65 grados para la primera sección, y entre 15 y 50 para la segunda subsección.

El embudo de aspiración también puede incluir o tener unido al mismo uno o más sensores para proporcionar información del mismo. Por ejemplo, uno o más sensores de iluminación que pueden proporcionar información de si el embudo de aspiración se encuentra en la posición retraída en el interior del catéter de administración o en la posición extendida y expandida. El o los sensores pueden proporcionar alternativamente, o adicionalmente, información de si el embudo de aspiración se encuentra bien extendido y expandido, de si el trombo está dentro o fuera, acerca de la composición del trombo, o acerca de la posición del embudo con respecto al vaso sanguíneo. De forma alternativa, el o los sensores pueden incluir un sensor piezoeléctrico que proporciona información acerca de las fuerzas radiales en cada una de las distintas secciones o subsecciones del embudo de aspiración. De forma alternativa, el o los sensores pueden proporcionar información para diferenciar entre una obstrucción por coágulo y una enfermedad aterosclerótica intracraneal.

De forma ventajosa, el embudo de aspiración también puede comprender al menos un marcador radiopaco en su extremo distal y/o en otro u otros puntos estratégicos de la malla que permitan a un médico conocer la ubicación precisa del embudo de aspiración mientras se usa fluoroscopia.

Otro aspecto de la divulgación versa sobre un procedimiento de extracción de un trombo de un sitio trombótico en un vaso sanguíneo de un paciente, comprendiendo el procedimiento:

hacer avanzar un catéter de administración a través de la vasculatura hacia el sitio trombótico;

situar un extremo distal del catéter de administración proximal al trombo en el vaso sanguíneo;

hacer avanzar un catéter de aspiración dentro del catéter de administración, extendiéndose un embudo de aspiración de forma distal desde el catéter de aspiración;

ES 2 989 076 T3

- mover entre sí el catéter de aspiración y el catéter de administración para situar el embudo de aspiración fuera del catéter de administración proximal al trombo;
- 5 expandir el embudo de aspiración hasta hacer contacto con paredes internas del vaso sanguíneo, reduciendo, de ese modo, el flujo sanguíneo por el embudo de aspiración;
- hacer avanzar un elemento de captura de coágulos de manera distal a través del embudo de aspiración hacia el trombo;
- 10 desplegar el elemento de captura de coágulos para capturar el coágulo;
- mover el elemento de captura de coágulos y el trombo de forma proximal hacia el embudo de aspiración;
- 15 aplicar succión a través del catéter de aspiración al embudo de aspiración para aspirar el trombo al menos parcialmente en el embudo de aspiración; y
- mover el embudo de aspiración y el trombo de manera proximal dentro de la vasculatura, adaptando el embudo de aspiración su forma y longitud a un vaso sanguíneo circundante alargándose a medida que se estrecha para retener el trombo dentro del embudo de aspiración.
- 20 Se debería hacer notar que las etapas del procedimiento propuesto pueden realizarse en cualquier orden. En particular, la etapa de aplicar succión puede realizarse bien antes o bien después de la etapa de mover el embudo de aspiración y el trombo de manera proximal dentro de la vasculatura.
- Opcionalmente, el procedimiento también puede comprender avanzar un microcatéter dentro del catéter de aspiración, estando dispuesto el elemento de captura de coágulos dentro del microcatéter. Además, el procedimiento también puede comprender mover entre sí el microcatéter y el dispositivo de captura de coágulos para situar el dispositivo de captura de coágulos fuera del microcatéter; y expandir el dispositivo de captura de coágulos.
- 25 En una realización, la expansión del dispositivo de captura de coágulos comprende permitir que el dispositivo de captura de coágulos se autoexpanda.
- En una realización, avanzar un microcatéter comprende avanzar un extremo distal del microcatéter a través del trombo.
- 30 Opcionalmente, el procedimiento también puede comprender mover el dispositivo de captura de coágulos de manera proximal al menos parcialmente en el embudo de aspiración.
- En una realización, expandir el embudo de aspiración comprende permitir que el embudo de aspiración se autoexpanda.
- 35 En una realización, el embudo de aspiración comprende una malla de al menos dos conjuntos de filamentos helicoidales trenzados entre sí girando respectivamente en direcciones opuestas, comprendiendo el procedimiento, además, mover los dos conjuntos de filamentos helicoidales a una posición alineada más longitudinalmente a medida que el embudo de aspiración se alarga y se estrecha.
- Otro aspecto de la divulgación versa sobre un procedimiento de extracción de un trombo de un sitio trombótico en un vaso sanguíneo de un paciente, comprendiendo el procedimiento:
- 40 hacer avanzar un elemento de captura de coágulos distalmente a través de la vasculatura hacia el sitio trombótico; y, en particular, el elemento de captura de coágulos es autoexpandido hacia el sitio trombótico;
- hacer avanzar un catéter de administración a través de la vasculatura hacia el sitio trombótico;
- 45 situar un extremo distal del catéter de administración proximal al trombo en el vaso sanguíneo;
- hacer avanzar un catéter de aspiración dentro del catéter de administración, extendiendo un embudo de aspiración de forma distal desde el catéter de aspiración;
- 50 mover entre sí el catéter de aspiración y el catéter de administración para situar el embudo de aspiración fuera del catéter de administración proximal al trombo;
- expandir el embudo de aspiración hasta hacer contacto con paredes internas del vaso sanguíneo, reduciendo, de ese modo, el flujo sanguíneo por el embudo de aspiración;
- 55 mover el elemento de captura de coágulos y el trombo de manera proximal hacia el embudo de aspiración;

aplicar succión a través del catéter de aspiración al embudo de aspiración para aspirar el trombo al menos parcialmente en el embudo de aspiración; y

5 mover el embudo de aspiración y el trombo de manera proximal dentro de la vasculatura, adaptando el embudo de aspiración su forma y su longitud a un vaso sanguíneo circundante alargándose a medida que se estrecha para retener el trombo dentro del embudo de aspiración.

Haciendo avanzar el elemento de captura de coágulos de manera distal a través de la vasculatura hacia el sitio trombótico, el elemento de captura de coágulos es usado como un elemento de anclaje, por lo tanto, se permite la capacidad de ser empujado/navegabilidad del catéter de administración.

10 Breve descripción de los dibujos

A partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones se entenderán más plenamente las anteriores y otras ventajas y características, con referencia a las figuras adjuntas, que deben ser consideradas de una forma ilustrativa y no limitante, en las que:

15 La Fig. 1 ilustra de manera esquemática las diferentes secciones incluidas en el embudo de aspiración para la extracción del trombo de un vaso sanguíneo, según una realización de la presente invención.

La Fig. 2 ilustra la malla incluida en las diferentes secciones tubulares del embudo de aspiración que tienen una densidad de malla menor en la primera sección que en la segunda sección.

20 La Fig. 3 ilustra de manera esquemática algunas de las especificaciones principales del embudo de aspiración.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra una curva de presión ideal en función del diámetro del embudo de aspiración.

25 La Fig. 5 es un esquema del sistema de trombectomía propuesto.

Las Figuras 6-13 muestran las etapas de un procedimiento de extracción de un trombo de un sitio trombótico en un vaso sanguíneo de un paciente usando el sistema de trombectomía de la invención.

30 La Fig. 14 muestra el sistema modelo de cerebrovasculatura.

La Fig. 15 muestra la tasa de revascularización después de una única pasada en diferentes modelos usando coágulos blandos ricos en hematíes.

35 La Fig. 16 muestra la tasa de revascularización después de la tercera pasada en diferentes modelos usando coágulos blandos ricos en hematíes.

La Fig. 17 muestra la tasa de revascularización después de una única pasada en diferentes modelos usando coágulos ricos en fibrina.

40 La Fig. 18 muestra la tasa de revascularización después de la tercera pasada en diferentes modelos usando coágulos ricos en fibrina.

45 La Fig. 19 muestra una comparación de tasas de recanalización después de la 1ª pasada y de la 3ª pasada en la combinación de los grupos ANA + RS y CBG + RS del estudio in vitro (el Ejemplo 1, con un tamaño de muestra de 50) y el estudio in vivo (Ejemplo 2). El incremento absoluto de la tasa de recanalización con ANA+RS en comparación con CGB+RS fue similar en ambos modelos de estudio.

La Fig. 20 es un diagrama que ilustra un sistema automatizado de trombectomía (ANCD) según una realización de la presente invención.

50 Descripción detallada de realizaciones particulares

55 Las Figuras 1 y 2 muestran realizaciones particulares del embudo 1 de aspiración incluido en el sistema/aparato de trombectomía (o ANCD) propuesto para la extracción de un trombo de un vaso sanguíneo. El embudo 1 de aspiración incluye un segmento 10 que es autoexpansible y define un extremo distal 11 y un extremo proximal 12 y puede adaptar su forma a un vaso sanguíneo circundante desde una posición retraída en un estado comprimido, por ejemplo en el interior del portador, tal como un catéter 3 de administración, hasta una posición extendida/expandida, una vez sale del catéter 3 de administración, para ser puesto en oposición contra la pared interna de un vaso sanguíneo para recibir y retener un trombo (TROM).

Según se muestra en la Fig. 2, el segmento 10 comprende una malla 13 que tiene dos conjuntos de filamentos helicoidales que giran, respectivamente, en direcciones opuestas y que están entrelazados. En una realización, la

mallas 13 puede seguir una estructura de tipo diamante o una estructura normal. La densidad de la malla 13 define la elasticidad del segmento 10. Como se detalla en la Tabla 1, el ángulo de malla (o ángulo (β) de trenzado) con respecto a una dirección longitudinal puede ser variable.

5 Los filamentos helicoidales pueden estar fabricados de un metal (incluyendo aleaciones de metales), de polímeros, de un material compuesto que incluye Nitinol o Nitinol/platino, o también DFT® (tubo relleno estirado), entre otros materiales que tienen propiedades mecánicas adecuadas.

Como puede verse en las Figuras 1 y 2, la malla 13 define dos secciones tubulares diferenciadas, una primera sección 20 y una segunda sección 30. En particular, la segunda sección 30 comprende dos subsecciones, una primera subsección 31 y una segunda subsección 32.

10 Como puede verse en la Fig. 2, en esta realización particular, la porción extrema de la primera sección 20 en el extremo distal 11 comprende bucles cerrados 23 que facilitan la expansión del segmento 10 una vez que sale del catéter 3 de administración citado. Además, estos bucles cerrados 23 actúan como un resorte o punto de fijación al limitar el movimiento entre los filamentos helicoidales y aumentando, por lo tanto, la fuerza radial hacia fuera. Los bucles cerrados 23 también proporcionan un extremo distal liso para reducir un posible daño al vaso y mejorar la navegabilidad del embudo 1 de aspiración por el interior del vaso sanguíneo. El resto de la primera sección 20 crea el espacio que dará cabida al trombo (TROM) una vez ha sido aspirado. La primera sección 20 es adaptable a la geometría del vaso y, debido a su configuración (por ejemplo, diámetro y ángulo β de trenzado), proporciona fuerzas radiales hacia fuera mayores que en la segunda sección 30, de forma que el segmento 10 esté mejor puesto en aposición contra la pared interna del vaso. Las fuerzas radiales en las porciones extremas de la primera sección 20 son particularmente mayores que en una porción intermedia de la misma, por ejemplo, debido a la acción elástica de los bucles cerrados 23. De forma alternativa, las fuerzas radiales en la primera sección 20 podrían estar distribuidas uniformemente a lo largo de toda su generatriz.

25 La primera subsección 31 (o porción de la segunda sección 30 adyacente a la primera sección 20) tiene forma de cono o forma de embudo. Debido a su forma, esta subsección 31 tiene características que le permiten soportar la presión arterial sin colapsarse. En la realización ilustrada, los cambios en el ángulo (α) de trenzado en los extremos proximal y distal de la subsección 31 proporcionan una resistencia radial para mantener la forma cónica. El cambio en el ángulo (α) de trenzado en el extremo distal de la subsección 31 también funciona con los bucles cerrados 23 para mantener la primera sección 20 en una posición abierta y crear el espacio para el trombo (TROM). La cubierta sobre la subsección 31 detiene el flujo sanguíneo durante la captura y la eliminación del trombo (TROM) y protege al trombo capturado (TROM) durante la retirada del segmento 10 hacia el catéter 3 de administración. Esta subsección 31 es también la transición desde el mayor diámetro de la sección 20 hasta la subsección 32 de menor diámetro para su conexión con un catéter 2 de aspiración (véase la Fig. 5), o alternativamente con un hipotubo.

35 La segunda subsección 32 (o porción de la segunda sección 30 adyacente al extremo proximal 12) tiene un diámetro uniforme tubular y proporciona la conexión con el catéter 2 de aspiración. En algunas realizaciones, el catéter 2 de aspiración es un catéter trenzado con funda de PTFE cubierto por una camisa externa. La trenza y la funda del catéter de aspiración se extienden distalmente desde la camisa externa. Se puede colocar una capa de material polimérico en torno a la trenza y a la funda saliente, y se puede colocar un mandril dentro de la trenza y la funda. A partir de entonces, se puede colocar la segunda subsección 32 del segmento 10 sobre esta sección polimérica, y se puede colocar otra capa de polímero sobre la malla de la subsección 32. Esta capa externa de material polimérico es entonces fundida, de manera que el polímero fluya a través de las células de la malla 13, se retira el mandril, y se deja una superficie lisa sobre todo el catéter 2 de aspiración. Este planteamiento de unión añade estructura y rigidez a la sección de unión del catéter 2 de aspiración, por lo que debería ser tan corta como sea posible sin poner en riesgo la integridad de la unión del segmento 10 al catéter 2 de aspiración.

45 Como comprenderán los expertos, pueden utilizarse otras técnicas de conexión del segmento 10 a un catéter 2 de aspiración. Por ejemplo, en otras realizaciones, si el catéter 2 de aspiración es un hipotubo metálico, la malla 13 de la subsección 32 es soldada a una junta de Nitinol. Esta junta es soldada directamente al hipotubo. De forma alternativa, se puede encolar una junta de acero inoxidable a la malla 13 de la subsección 32. Entonces, se suelda la junta de acero inoxidable al hipotubo. Otra opción es engarzar directamente el segmento 10 sobre una junta perforada, de forma que el filamento pase a través de los agujeros.

50 Cuando el segmento 10 está comprimido en el interior del catéter 3 de administración, el segmento 10 se alarga para mover los filamentos helicoidales hacia una alineación longitudinal, de manera que se reduzca el efecto elástico y se facilite el movimiento del segmento 10 en el interior del catéter 3 de administración, reduciendo los efectos del rozamiento y aumentando la capacidad de ser empujado. La capacidad del segmento 10 de ser empujado en el interior del catéter 3 de administración está relacionada con la navegabilidad del segmento 10 por el interior de las arterias.

55 El ángulo (β) de la malla o de trenzado permite que la malla 13 se adapte a una curva del vaso sanguíneo, evitando la torsión y creando un espacio libre en el interior de la malla para una succión sin obstrucciones.

Con referencia ahora a la Fig. 3, en la misma se ilustran algunas de las especificaciones principales del embudo 1 de aspiración según una realización. La Tabla 1 indica las especificaciones principales del embudo 1 de aspiración. La Tabla 2 indica el procedimiento de medición utilizado para calcular tales parámetros.

Tabla 1. Especificaciones principales del embudo de aspiración

		Ejemplo	Intervalo	Ref. a grande	Ref. a pequeño
Parámetros de la forma	DE sec 20 [mm]	6	3,5-6	5,2	4,1 aprox.
	DE sec 32 [mm]	DE del catéter	1-2	1,65	1,65
	L sec 20 [mm]	15	4-40	9	4-8
	α sec 31[°]	45	15-45	31	20
	L sec 32 [mm]	2	1-10	3,5	3
Parámetros del trenzado	DE alambre [μ m]	50	40-60	51	51-58
	Número de alambres	48	24-48	48	24-36
	β sec 20 [°]	60	50-65	55	65
	β sec 32 [°]	20	15-50	45	45

5 La Tabla 1 muestra los parámetros para realizaciones particulares. En una realización, los parámetros del embudo 1 de aspiración son tal como se indica en la Tabla 1 para un vaso sanguíneo grande ("Ref. a grande") con un diámetro, por ejemplo, de 4,5 mm, tal como la parte final de la carótida o del sifón carotídeo. En otra realización, los parámetros del embudo 1 de aspiración son tal como se indica en la Tabla 1 para un vaso sanguíneo pequeño ("Ref. a pequeño") con un diámetro de, por ejemplo, 2,5 mm, tal como la arteria carótida interna (ACI) o la arteria cerebral media (ACM).

10 Tabla 2. Procedimientos de medición utilizados para calcular los distintos parámetros.

Parámetro	Procedimiento de medición
DE sec 20 [mm]	Se mide el mandril en el que se engarza el dispositivo propuesto. Es una pieza maciza con la misma forma que el stent. Se determina el diámetro final midiendo el diámetro de la pieza maciza y añadiendo 4 veces el diámetro de los filamentos/alambres helicoidales.
DE sec 32 [mm]	Ídem
L sec 20 [mm]	Ídem
α sec 31[°]	Ídem
L sec 32 [mm]	Una vez se ha engarzado el dispositivo propuesto, es colocado en una herramienta que determina dónde debería cortarse la longitud sobrante.
DE alambre [μ m]	Es medido con un instrumento de medición precisa.
Número de alambres	Alternativa 1: contar el número de bucles distales y multiplicando por 2 Alternativa 2: contar el número de bobinas utilizadas para el engarce
β sec 20 [°]	Alternativa 1: medir el número de cruces de cable en una longitud dada medida en la dirección axial. Alternativa 2: si el mandril está fabricado con surcos, de forma que durante el engarce se inserten los alambres en su interior y se mejore la fabricación, medir simplemente que el mandril ha sido fabricado con los parámetros apropiados.
β sec 32 [°]	Ídem

Según se ha mencionado, el embudo 1 de aspiración puede encontrarse en dos configuraciones: en una forma retraída (o estado comprimido) en el interior del catéter 3 de administración mientras se aproxima al sitio trombótico, y en una forma extendida y expandida (desplegada) cuando no hay interacción con el catéter 3 de administración o el vaso sanguíneo. Los parámetros especificados en la presente memoria están relacionados con el embudo 1 de aspiración en su forma natural (relajada); es decir, la posición extendida y expandida (desplegada).

15 El segmento 10 puede incluir marcadores radiopacos fabricados de platino, tungsteno, derivados de bario, oro, iridio, entre otros, en su extremo distal 11 y/o en otros puntos estratégicos en la malla 13, que permiten a un médico conocer la ubicación precisa del embudo 1 de aspiración mientras se usa fluoroscopia. El material radiopaco puede ser depositado sobre los filamentos helicoidales una vez fabricados (si el embudo 1 de aspiración tiene un revestimiento, el material también puede ser dispersado sobre la superficie del revestimiento). Posibilidades alternativas para conferir radiopacidad al segmento 10 son el uso de filamentos helicoidales de distinto material y calidad de opacidad (por ejemplo, Nitinol y platino). En una realización particular, se utilizan alambres de Nitinol con un alma de platino. Asimismo, el catéter 3 de administración también puede incluir marcadores radiopacos.

25 Además, el segmento 10 puede tener un revestimiento, que únicamente cubre, por ejemplo, la primera sección 20 o que cubre todo el segmento 10. En las realizaciones de las Figuras 1 y 2, aunque no se ve, el revestimiento va desde los bucles cerrados 23 hasta la subsección 32. En una realización, se aplica el revestimiento en torno a la unión del segmento 10 a un catéter 2 de aspiración sumergiendo el segmento 10 en un polímero líquido, permitiendo, entonces, que se solidifique el polímero. Opcionalmente, se puede disponer un mandril en el interior de la malla 13 del segmento

10 cuando es sumergida en el material polimérico de revestimiento. De forma alternativa, el material de revestimiento puede ser pulverizado sobre la malla 13. En otras realizaciones alternativas, el revestimiento puede ser aplicado antes de fijar el segmento 10 a un catéter 2 de aspiración. En tales realizaciones, el revestimiento no alcanza el extremo proximal 12 de la subsección 32, pero hay un espacio sin revestir entre los filamentos helicoidales, dejándolos libres para permitir el montaje con el catéter 2 de aspiración.

5 El revestimiento previene daños a las arterias, evitando un contacto directo con los filamentos helicoidales. Además, el revestimiento proporciona un compartimento estanco, de forma que el trombo (TROM) pueda ser aspirado y protegido durante su eliminación. En una realización, para aplicar el revestimiento, se une la malla 13 al catéter 3 de administración y luego se aplica el revestimiento.

10 También se puede aplicar un esmalte interior o exterior al revestimiento para mejorar sus propiedades. Al aplicar un revestimiento hidrófilo o hidrófobo a la superficie exterior del segmento 10, la superficie exterior puede ser desplazada más fácilmente al interior del portador y a través del vaso sanguíneo reduciendo el coeficiente de rozamiento. De la misma forma, al aplicar un tratamiento en la superficie interior del segmento 10 se puede lograr un efecto de adhesión que retiene el trombo (TROM) una vez se encuentra en el interior.

15 El revestimiento está fabricado de un material elástico. En una realización particular, el revestimiento del embudo 1 de aspiración es silicona. De forma alternativa, se pueden utilizar poliuretanos u otros tipos de materiales plásticos. También se puede emplear una mezcla de poliuretano y de silicona.

20 Para lograr el doble comportamiento del revestimiento (resbaladizo en la superficie exterior del segmento 10 y pegajoso o áspero en el interior), el revestimiento puede ser tratado mediante la adición de un material, como se ha explicado, o puede tener constitutivamente tales características por la estructura de la propia malla.

El revestimiento puede incluir agujeros para evitar el colapso del segmento 10. Tales agujeros pueden formarse perforando el revestimiento después de que se haya aplicado el revestimiento.

25 Las dimensiones del segmento 10 dependen de las dimensiones del vaso sanguíneo en el que será utilizado para capturar un trombo (TROM). Las dimensiones de las subsecciones del segmento 10 y los ángulos de trenzado de la malla ayudan a que el segmento 10 proporcione una fuerza radialmente hacia fuera reducida cuando es comprimido en el catéter 3 de administración y suficiente fuerza hacia fuera cuando se expande para evitar el colapso por la presión arterial. La Fig. 4 ilustra una posible curva de trabajo de una realización del segmento 10. El eje Y define la presión del dispositivo (mmHg) mientras que el eje X define el diámetro de las arterias (mm). La línea discontinua horizontal marca el límite de la presión arterial. En algunas realizaciones, el intervalo de diámetros de las arterias en las que puede utilizarse el embudo 1 de aspiración de la presente invención es de 2 a 5 mm. El segmento 10 está diseñado de forma que pueda expandirse sin ser bloqueado por la arteria, actuando en un intervalo estándar de 2 a 5 mm y de forma que pueda soportar una presión arterial superior a 200 mmHg. Según se muestra en la Fig. 4, esta realización particular no está diseñada para ser comprimida hasta un diámetro inferior a 2 mm. La compresión del segmento 10 en el interior del catéter 3 de administración puede tener como resultado fuerzas radialmente hacia fuera suficientemente elevadas para inhibir el avance del embudo 1 de aspiración dentro del portador.

35 Algunas realizaciones de la invención pueden ser automatizadas para su uso en entornos tradicionales (hospitales) y no tradicionales (residencias de ancianos, residencias con atención personalizada), que pueden permitir un mayor despliegue y uso del ANCD y acelerar la eliminación de un trombo (TROM), mejorando significativamente, de ese modo, los resultados de pacientes, dado que se puede recuperar el flujo (por ejemplo, a zonas críticas del cerebro) en tiempos mucho más breves. En el documento WO2016/113047 se ilustra un dispositivo automatizado tal.

40 En uso del ANCD, se hace que el segmento 10 y el catéter 2 de aspiración con el que está unido avancen a través del catéter 3 de administración hasta un sitio trombótico en el interior de un vaso sanguíneo del paciente. Durante el avance en el catéter 3 de administración, el segmento 10 se encuentra en una configuración de administración, en la que los conjuntos primero y segundo de filamentos helicoidales forman un primer ángulo que los oriente distalmente entre sí. Cuando el segmento 10 emerge del catéter 3 de administración, comienza a autoexpandirse hasta una configuración de despliegue. En realizaciones en las que la malla 13 forma bucles cerrados en el extremo distal del segmento 10, la acción elástica de los bucles cerrados de los filamentos helicoidales ayuda a la primera sección 20 a expandirse en aposición con el vaso sanguíneo próximo al sitio trombótico. En la configuración de despliegue, los conjuntos primero y segundo de filamentos helicoidales forman un segundo ángulo orientado distalmente menor que el primer ángulo (es decir, los filamentos están menos alineados longitudinalmente en la configuración de despliegue de lo que lo estaban en la configuración de administración). La subsección 31 también se autoexpande hasta una forma cónica o de embudo. El extremo distal de la subsección 31 ayuda a soportar el extremo proximal de la sección 20 en su configuración de despliegue.

55 El revestimiento en el exterior de la subsección 31 y de la sección 20 reduce el flujo sanguíneo al sitio trombótico. Los agujeros opcionales a través del revestimiento permiten que una pequeña cantidad de sangre pase a través del embudo 1 de aspiración para evitar el colapso de la subsección 31 provocada por la presión arterial y también por la diferencia de presión entre la presión arterial (externamente) y el vacío aplicado (internamente). Una vez que se ha reducido el flujo sanguíneo, se puede aplicar una succión a través del catéter 2 a los espacios interiores de la

subsección 31 y de la sección 20 para aspirar el trombo (TROM) hacia el interior de la sección 20. El embudo 1 de aspiración que captura el trombo (TROM) puede ser retirado, entonces, del paciente. En la configuración de captura (es decir, cuando el trombo (TROM) se encuentra en el interior), los conjuntos primero y segundo de filamentos forman un tercer ángulo orientado distalmente menor que el primer ángulo orientado distalmente (es decir, los filamentos se vuelven más alineados longitudinalmente) dado que el embudo 1 de aspiración adopta una forma más larga y de menor diámetro.

Con referencia a la Fig. 5, se ilustra en la misma un esquema de una configuración expandida del ANCD propuesto, que en esta realización particular incluye un embudo 1 de aspiración, un catéter 2 de aspiración conectado con el embudo 1 de aspiración, un catéter 3 de administración; un elemento 4 de captura de coágulos y un microcatéter 5. El detalle A muestra un esquema de un catéter 7 de aspiración de punta expansible que comprende el embudo 1 de aspiración y el catéter 2 de aspiración.

Las Figuras 6-13 muestran las etapas de un procedimiento de extracción de un trombo (TROM) de un sitio trombótico en un vaso sanguíneo de un paciente usando el ANCD de la invención. En primer lugar, se hace que el catéter 3 de administración que contiene el catéter 7 de aspiración de punta expansible avance sobre un alambre guía 6 y el microcatéter 5 hasta la carótida interna (Fig. 6). Una vez el catéter 3 de administración alcanza su posición es retirado para desplegar la boca del catéter 7 de aspiración de punta expansible (Figuras 7-8). El embudo 1 de aspiración se autoexpande hasta el diámetro del vaso y se detiene el flujo arterial (es decir, bloqueado o parcialmente reducido) (Fig. 8). Una vez se abre la boca del embudo 1 de aspiración, se hace que el microcatéter 5 avance hasta el trombo (TROM) (Fig. 9). Entonces, el microcatéter 5 es retirado para desplegar el elemento 4 de captura de coágulos, capturando el coágulo (Fig. 10). El elemento 4 de captura de coágulos arrastra el coágulo hasta la boca del embudo 1 de aspiración mientras se aplica succión al catéter 2 de aspiración por medio de una jeringa para aspirar el coágulo (Fig. 11). Por último, se acopla el coágulo en el embudo 1 de aspiración (Fig. 12) y se retira el sistema (Fig. 13).

A continuación, se detallan algunos ejemplos experimentales particulares. Se debería hacer notar que, en los siguientes ejemplos experimentales, la combinación del catéter 3 de administración y el catéter de aspiración de punta expansible serán denominados como dispositivo ANA. Por lo tanto, el ANCD propuesto está constituido por el dispositivo ANA, el elemento 4 de captura de coágulos y el microcatéter 5.

EJEMPLO 1: Ensayo in vitro

1. Objetivos del estudio

Este estudio tenía como objetivo evaluar el rendimiento del dispositivo ANA (es decir, el dispositivo de catéter constituido por el catéter 3 de administración y el catéter 7 de aspiración de punta expansible) incluido en el ANCD. El catéter 7 de aspiración de punta expansible fue construido usando un stent trenzado de DFT (Nitinol/platino) cubierto con silicona, como se define a continuación. Los rendimientos fueron evaluados en un modelo de simulación 3D in vitro, un modelo cerebrovascular de la circulación intracraneal que simula la carótida y el flujo sanguíneo cerebral fisiológico, la presión, y la anatomía del vaso que incluye un análogo de coágulo oclusivo ex vivo.

Tabla 3

ANA 5,2*9 mm prototipo 2018		
Parámetros de la forma	DE sec 20 [mm]	5,2
	DE sec 32 [mm]	1,65
	L sec 20 [mm]	9
	α sec 31[°]	31
	L sec 32 [mm]	3,5
Parámetros del trenzado	DE alambre [μ m]	51
	Número de alambres	48
	β sec 20 [°]	55
	β sec 32 [°]	45

Específicamente, este estudio tenía como objetivo evaluar la eficacia del dispositivo ANA en combinación con el elemento 4 de captura de coágulos, tal como un recuperador de stents (RS), en términos de la tasa de revascularización y de la tasa de embolización del coágulo.

2. Materiales y procedimientos

2.1 Muestras

Los dispositivos ANA usados en el estudio fueron los siguientes (Tabla 4):

Catéter de embudo	Modelo de embudo	Referencia de embudo	Catéter de administración
Grupo 10/Muestra 8	5,2*9 mm	ZA00583-03	Administración en espiral (nueva)/grupo 10/muestra 8
Lote 945034 Muestra 10	5,2*9 mm	ZA00599-10	Administración en espiral (nueva)/grupo 10/muestra 8
Muestra 2-eficacia IVT	5,2*9 mm	ZA00600-02	Muestra 3-Compatibilidad IVT ANA
Muestra 5-eficacia IVT	5,2*9 mm	ZA00600-05	Muestra 3-Compatibilidad IVT ANA
Muestra 5-eficacia IVT	5,2*9 mm	ZA00601-06	Muestra 3 - eficacia IVT
Muestra 3-IVT. Eficacia IVT SAB	5,2*9 mm	ZA00615-03	Muestra 4 - Compatibilidad IVT
Grupo 10/Muestra 8	5,2*9 mm	ZA00599-02	Muestra 4 - Compatibilidad IVT

Los dispositivos comercializados se muestran a continuación (Tabla 5):

Tipo de dispositivo		Nombre	Empresa
Dispositivos de trombectomía	Recuperadores de stents	Solitaire 4-6x20 mm	Medtronic
Catéteres de guía neurovasculares	Catéter guía	Neuronmax 088	Penumbra Inc
	Microcatéter	Rebar	Covidien
	Catéteres de acceso distal (CAD)	Navien	Covidien
	Catéteres guía con balón (CGB)	Cello	Covidien

2.2. Metodología

El estudio se llevó a cabo en las la instalación de animales del Institut de Recerca de Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona (España).

- 5 En el modelo de oclusión cerebrovascular (incluyendo un análogo de coágulo) se simuló la trombectomía mecánica con el dispositivo ANA en combinación con los recuperadores de stents (Solitaire), y dispositivos comercializados (Solitaire con un catéter de acceso distal —“de tipo Solumbra”—, y Solitaire con un catéter guía con balón). Además, también se evaluó el rendimiento del dispositivo ANA, incluyendo la navegabilidad y la compatibilidad con diferentes recuperadores de stents en presencia y ausencia de coágulos.

- 10 Los procedimientos fueron seguidos por fluoroscopia de resolución baja y asistidos por técnicos expertos.

El sistema modelo de cerebrovasculatura está compuesto por una réplica vascular humana y un bucle de flujo de circulación simulada fisiológicamente relevante, como se describe a continuación.

Réplica vascular

Como réplica vascular se usó un modelo tridimensional in vitro de la circulación intracraneal.

- 15 Se usaron dos modelos de réplica vascular:

1. Modelo vascular del Jacobs Institute: Este modelo fue diseñado en función de la anatomía vascular del paciente usando la formación de imágenes por TC-A (50 pacientes) y entonces se imprimió en una impresora 3D (Jacobs Institute). El modelo se asemeja estrechamente a la circulación intracraneal humana en términos de curvatura, diámetro, y longitud, y consta del segmento de la arteria carótida interna y de ramas de la arteria cerebral media (segmentos M1-M4), segmentos bilaterales A1 de la arteria cerebral anterior conectados con una única arteria cerebral anterior, y una única arteria de comunicación posterior (lado derecho), permitiendo, de ese modo, una circulación casi completa del círculo de Willis. Además, también se incluye una vasculatura de acceso representativa que comprime el arco aórtico y la arteria carótida común y la carótida interna cervical. Los niveles de tortuosidad de las diferentes secciones de la réplica vascular son moderados-severos, con un índice de tortuosidad media de 4,752 y 2,332 para la vasculatura intracraneal y de acceso, respectivamente, creando un modelo completo con un índice de tortuosidad de 7,084.

2. Modelo vascular UMASS (Facultad de medicina de la universidad de Massachusetts, por sus siglas en inglés): Se seleccionó una réplica vascular de todo el círculo de Willis con un sifón de ACI severo en términos de curvatura, diámetro, y longitud en función de datos de angiogramas de resonancia magnética de 20 pacientes y fue construido usando un proceso de fabricación de lotes pequeños. Se selecciona un sifón de ACI con tortuosidad severa para ofrecer tortuosidad que plantea un reto al acceso endovascular. Durante el procesamiento posterior de imágenes, se modifica la reconstrucción 3D de la vasculatura para volver a unir las divisiones M2 y A2, teniendo como resultado una única salida de cada zona vascular.

- 35 Se usaron dos réplicas vasculares con diferente grado de tortuosidad:

(1) Modelo vascular moderado: las diferentes secciones de la réplica vascular mostraron un índice de tortuosidad de 5,831 y 0,047 para la vasculatura intracraneal y de acceso, respectivamente, creando un modelo completo con un índice de tortuosidad de 5,878.

- 5 (2) Modelo vascular severo: las secciones diferentes de la réplica vascular mostraron un índice de tortuosidad de 7,067 y 7,067 para la vasculatura intracraneal y de acceso, respectivamente, creando un modelo completo con un índice de tortuosidad de 7,233.

Bucle de flujo de circulación simulada

- 10 El modelo se conectó con una bomba peristáltica. Se hizo circular una disolución salina a 37°C a través del modelo usando una bomba peristáltica. El caudal de entrada a todo el modelo neurovascular se fijó a 370-450 ml/min, valores basados en caudales fisiológicos. La presión también fue regulada a 180 mmHg, que está en el intervalo superior de la presión sanguínea clínicamente representativa. Los sensores de flujo y presión se situaron en la entrada del circuito, después de la salida de la bomba peristáltica, mientras que un segundo sensor de presión situado después de la réplica vascular calcula la presión diferencial. Un termómetro mide la temperatura del fluido en la zona central. Los dispositivos intravasculares fueron maniobrados bajo el guiado fluoroscópico y se obtuvieron imágenes angiográficas del vaso con medios de contraste para identificar la debida ubicación del vaso diana.

2.3. Análogos de coágulo

- 20 Para la evaluación de la eficacia en la recuperación de coágulos (tasas de revascularización y embolización), se usaron coágulos blandos ricos en hematíes y coágulos ricos en fibrina para generar oclusiones de la arteria cerebral media (ACM, M1).

En el VHIR se fabricaron coágulos de sangre porcina. Se crearon coágulos blandos ricos en hematíes y coágulos ricos en fibrina según Mokin y otros 2016 y Duffy y otros 2017, respectivamente:

- 25 - Coágulo blando rico en hematíes: se mezclaron 4 ml de sangre porcina no anticoagulada con 32 mg de fibrinógeno procedente de plasma bovino (F8630, Sigma-Aldrich) y 1 unidad de trombina procedente de plasma bovino (T4648, Sigma-Aldrich) durante al menos 3 min. La mezcla fue incubada a temperatura ambiente durante al menos 60 min.
- 30 - Coágulo rico en fibrina: Se anticoaguló sangre porcina usando una disolución de citrato de sodio (3,2%) inmediatamente después de su extracción. Los constituyentes de la sangre completa fueron subsiguientemente separados usando centrifugación (600g, 15 min, 4°C) y el plasma extraído se mezcló con hematíes (RBC, por sus siglas en inglés) en una proporción de 9:1. La coagulación se inició por la adición de cloruro de calcio (2,06%) y se dejó madurar el material coagulado durante 60 min a 37°C. Los coágulos resultantes constaban de aproximadamente 100% fibrina.

El coágulo (5 × 5 × 7 mm) fue inyectado en el bucle de flujo para formar una oclusión ACM. Antes de iniciar la trombectomía, se requirió una oclusión completa con TICI 0.

35 2.4. Procedimiento

Se situó un catéter guía Neuron Max 088 (Penumbra) en la ACI cervical y administró el alambre guía que, entonces, se hará que avance suavemente a través del vaso diana.

El procedimiento de trombectomía (procedimiento de recuperación del coágulo):

- 40 - Dispositivos de trombectomía comercializados: Se condujo un microcatéter sobre el alambre cruzando el coágulo oclusivo. Se retiró el alambre guía seguido por el despliegue del recuperador de stents (Solitarie) para la trombectomía mecánica. Durante la retracción del recuperador, se aplicó aspiración continua durante la recuperación con la asistencia de una jeringa de 60 ml.
- 45 - ANA en combinación con recuperadores de stents: Se combinó el ANA con el recuperador de stents para recuperar el coágulo: con el embudo 1 con stent desplegado proximal a la oclusión, se condujo el microcatéter 5 con el recuperador de stents (Solitaire) en el a través del catéter 2 de aspiración y el embudo 1 con stent desplegado sobre el alambre hasta alcanzar y atravesar el coágulo. El recuperador de stents fue desplegado para capturar el coágulo mientras se aplicó aspiración continua por medio del ANA, el recuperador de stents fue arrastrado hasta que todo el coágulo fue colocado de forma segura en el interior del embudo 1 con stent y ambos dispositivos fueron finalmente recuperados en conjunto. En procedimientos específicos no se aplicó aspiración.

50 2.5. Metodología de evaluación

(1) Evaluación de la eficacia:

REVASCULARIZACIÓN: El flujo se evaluó siguiendo los puntos temporales del procedimiento después de toda la ejecución del procedimiento. Se consideró que TICI 2b y 3 eran revascularización exitosa (1). Se consideró que TICI 0, 1 y 2a son revascularización no exitosa (0). Puntos temporales:

- 5 • Colocación del precoágulo (como referencia del modelo vascular)
- Pretratamiento (referencia de isquemia, punto de inicio clínico)
- Pasada 1 posttrombectomía (“revascularización de primera pasada”)
- 10 • Pasada 2 Posttrombectomía (en su caso)
- Pasada 3 posttrombectomía (en su caso)

Los criterios principales de valoración considerados en la evaluación de eficacia fueron:

- 15 • Tasa de revascularización después de la primera pasada (TICI 2b-3)
- Tasa de revascularización después de 3 pasadas (TICI 2b-3)

EVENTOS EMBÓLICOS (ENT/EDT). Se evaluó el flujo después de los puntos temporales del procedimiento después de la ejecución de todo el procedimiento. Se evalúan la zona distal (EDT, por sus siglas en inglés) y la zona nueva de émbolos (ENT, por sus siglas en inglés). La puntuación EDT de 0 y la puntuación ENT de 0 son indicativas de ausencia de eventos embólicos. La puntuación EDT de 1 y la puntuación ENT de 1 son indicativas de un evento embólico. Puntos temporales:

- 25 • Colocación del precoágulo (como referencia del modelo vascular)
- Pretratamiento (referencia de isquemia, punto de inicio clínico)
- Pasada 1 posttrombectomía (“revascularización de primera pasada”)
- Pasada 2 Posttrombectomía (en su caso)
- 30 • Pasada 3 posttrombectomía (en su caso).

Los criterios de valoración considerados en la evaluación de eficacia fueron:

- EDT y ENT después de la primera pasada (TICI 2b-3)
- EDT y ENT después de 3 pasadas (TICI 2b-3)

35 (2) Evaluación de navegabilidad:

La navegabilidad fue evaluada después del primer intento. Se usaron los siguientes criterios de valoración para evaluar la navegabilidad:

- Tiempo de navegación [s]: el tiempo requerido para alcanzar el vaso diana
- 40 • Navegabilidad/flexibilidad: proporción entre el tiempo de navegación y la puntuación “la capacidad del dispositivo de ser empujado al vaso diana. Control proximal del dispositivo”

2.6. Diseño experimental

La Tabla 6 muestra los experimentos que se llevaron a cabo para alcanzar cada grupo y cada condición para diferentes evaluaciones. El número máximo de intentos de trombectomía (pasadas) estuvo limitado a 3.

45 Tabla 6. Diseño experimental

EFICACIA DE DISPOSITIVOS COMERCIALIZADOS			
CRITERIOS DE VALORACIÓN			
1ª Pasada de revascularización	3ª Pasada de revascularización	Embolización distal (EDT)	Embolización de zona nueva (EDT)

DISPOSITIVOS	TAMAÑO DE MUESTRA	MODELO VASCULAR	COÁGULO	
			tipo	ubicación
Solitaire + CGB	10	Jacobs	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	10	Jacobs	Rico en fibrina	ACM-M1
	5	UMASS moderado	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	5	UMASS moderado	Rico en fibrina	ACM-M1
	5	UMASS severo	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	5	UMASS severo	Rico en fibrina	ACM-M1
Solitaire + CAD	5	Jacobs	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	5	Jacobs	Rico en fibrina	ACM-M1
	5	UMASS moderado	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	5	UMASS moderado	Rico en fibrina	ACM-M1
	5	UMASS severo	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	5	UMASS severo	Rico en fibrina	ACM-M1

EFICACIA DE ANA COMBINADO CON RECUPERADORES DE STENTS

CRITERIOS DE VALORACIÓN			
1ª Pasada de revascularización	3ª Pasada de revascularización	Embolización distal (EDT)	Embolización de zona nueva (EDT)

DISPOSITIVOS	TAMAÑO DE MUESTRA	MODELO VASCULAR	COÁGULO	
			tipo	ubicación
ANA + Solitaire	7	Jacobs	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	7	Jacobs	Rico en fibrina	ACM-M1
	5	UMASS moderado	Blando rico en hematíes	ACM-M1
	5	UMASS moderado	Rico en fibrina	ACM-M1

DISPOSITIVOS	ASPIRACIÓN	TAMAÑO DE MUESTRA	MODELO VASCULAR	COÁGULO	
				tipo	ubicación
ANA + RECUPERADOR DE STENTS	Sí	17	Jacobs	Blando rico en hematíes	ACM-M1
		16	Jacobs	Rico en fibrina	ACM-M1
		5	UMASS moderado	Blando rico en hematíes	ACM-M1
		5	UMASS moderado	Rico en fibrina	ACM-M1

2.8. Análisis de datos

5 Se expresaron los valores de revascularización y embolización como un porcentaje; se calculó la media por grupo.

Se analizaron cuantitativamente las puntuaciones del rendimiento. También se calcularon la media y la DT por grupo.

Los datos de integridad fueron evaluados de forma cuantitativa.

Los análisis estadísticos de los valores de revascularización, embolización y navegabilidad se realizaron con Excel. Se aplicó la prueba t para comparar medias de dos grupos, un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

10

3. Resultados (expresados en %)

Tabla 7 (intrac = intracerebral)

Modelos cerebrovasculares				ANA + Solitaire			CGB + Solitaire			CAD + Solitaire			
Modelo	Índice de tortuosidad (IT)		IT Global	Tipo de coágulo	n	1ª Pasada	3ª Pasada	n	1ª Pasada	3ª Pasada	n	1ª Pasada	3ª Pasada
	Acceso Jacobs Tortuoso	Acceso			2,3	7,08	Blando rico en hematíes	10	100	100	10	100	100
Intrac		4,75	Rico en fibrina	15	87		100	14	29	29	13	77	85

Modelos cerebrovasculares				ANA + Solitaire			CGB + Solitaire			CAD + Solitaire			
Modelo	Índice de tortuosidad (IT)		IT Global	Tipo de coágulo	n	1ª Pasada	3ª Pasada	n	1ª Pasada	3ª Pasada	n	1ª Pasada	3ª Pasada
Tortuosidad UMASS moderado	Acceso	0,05	5,88	Blando rico en hematíes	10	100	100	10	80	80	10	90	100
	Intrac	5,83		Rico en fibrina	15	93	100	15	67	93	16	75	88
Tortuosidad UMASS severo	Acceso	0,17	7,23	Blando rico en hematíes	5	100	100	5	100	100	5	100	100
	Intrac	7,07		Rico en fibrina	5	100	100	5	60	80	6	100	100

Con los coágulos blandos ricos en hematíes, los resultados de combinar ANA con Solitaire fueron mejores o iguales que combinar Solitaire con un catéter guía con balón (CGB) o un catéter de acceso distal (CAD) (Fig. 15). Se observaron resultados similares en la primera pasada y en la tercera pasada en los tres modelos (Fig. 16).

5 Con los coágulos ricos en fibrina, los resultados de combinar ANA con Solitaire fueron siempre mejores que combinar Solitaire con un catéter guía con balón (CGB) o un catéter de acceso distal (CAD) (Fig. 17). Se observaron resultados similares en la primera pasada y en la tercera pasada en los tres modelos (Fig. 18).

Con los otros recuperadores de stents se observaron resultados similares (datos no mostrados).

4. Conclusiones

10 ANA en combinación con el recuperador de stents mostró tasas de recanalización significativamente mejores en un número más pequeño de pasadas en comparación con otras combinaciones de dispositivos usados comúnmente tales como CGB o CAD en combinación con un recuperador de stents especialmente con coágulos ricos en fibrina.

Extrapolando estos resultados a la práctica clínica, sería mejor tratar ictus isquémico agudo en una gran oclusión del vaso y una discrepancia clínica directamente con ANA combinado con un recuperador de stents. Esta combinación evitaría la necesidad de usar una terapia de rescate.

15 EJEMPLO 2: Ensayo in vivo: Evaluación crónica de rendimiento y seguridad del ANA en combinación con un elemento de captura de coágulos (por ejemplo, un recuperador de stents (RS)) en un modelo de coágulo porcino.

1. Introducción y objetivos

20 El tratamiento endovascular (EVT, por sus siglas en inglés) es reconocido como el tratamiento más eficaz para ictus por oclusión en vasos grandes (LVO, por sus siglas en inglés). Se ha demostrado que el mayor grado de recanalización en el tiempo más breve con el número mínimo de intentos se correlaciona con resultados clínicos mejorados. Aunque es sumamente eficaz, se ha documentado el fracaso de alcanzar la recanalización completa en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados. Para mejorar los resultados del paciente, se están desarrollando diferentes dispositivos y combinaciones para aumentar la tasa de recanalización completa en la primera pasada. El desarrollo de tales dispositivos incluye el ensayo preclínico en modelos fantasma que simulan la anatomía cerebrovascular humana, y modelos animales en los que se puede evaluar una lesión del vaso relacionada con el dispositivo. Cada modelo de simulación tiene sus propias características y, por lo tanto, se recomienda que cualquier dispositivo nuevo o combinación demuestre su eficacia y seguridad en diferentes condiciones antes de la evaluación final en un primer estudio en seres humanos.

30 El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad preclínica del ANCD, junto con dispositivos adjuntos, en un modelo porcino 3 y 30 días después de 3 pasadas, y específicamente confirma que el uso del embudo autoexpansible 1 no está relacionado con una lesión vascular mayor en comparación con dispositivos comúnmente usados. El diseño del estudio fue como sigue:

35 - Evaluación de rendimiento agudo en el día 0 con respecto a la eficacia en la revascularización del vaso (recuperación del coágulo).

- Evaluación angiográfica e histológica después de 3 y 30 días para evaluar la respuesta local y final del tejido del órgano.

2. Procedimientos

El dispositivo ANA en este caso incluye el catéter 3 de administración y el catéter 7 de aspiración de punta expansible.

40 El catéter 7 de aspiración de punta expansible está constituido por polímeros altamente flexibles en una estructura metálica trenzada. Está previsto para restringir localmente el flujo sanguíneo durante la intervención. Incluye el embudo autoexpansible 1 que, cuando está desvainado, puede expandirse hasta el diámetro del vaso sanguíneo, adaptándose a su forma, restringiendo, de ese modo, el flujo sanguíneo. El catéter 7 de aspiración de punta expansible

puede proporcionar una aspiración eficaz que sirve como un mecanismo complementario cuando se combina con dispositivos de recuperación. El embudo 1 de aspiración está diseñado para tener suficiente flexibilidad para adaptarse a la tortuosidad neurovascular. El embudo 1 de aspiración está constituido por una trenza radiopaca y una película polimérica.

- 5 El catéter 3 de administración es el catéter más externo del dispositivo ANA, que navega hasta alcanzar el vaso diana. Tiene un revestimiento hidrófilo para reducir el rozamiento durante su uso y un marcador radiopaco en el extremo distal para una visualización angiográfica. Los materiales usados permiten una flexibilidad mejorada en la punta y suficiente rigidez y la capacidad de la porción proximal de ser empujada.

Modelo Animal

- 10 Todos los animales fueron mantenidos en cuarentena y alojados en CBSET (Lexington, Massachusetts, EE. UU.), donde se llevó a cabo el estudio, unas instalaciones acreditadas por la American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care, en condiciones que cumplieron o superaron los requisitos definidos en las directrices del Departamento de Agricultura de Estados Unidos. Se llevaron a cabo prácticas veterinarias estándar durante la cuarentena, incluyendo exploraciones físicas y una patología clínica para determinar el estado de salud antes de la asignación al estudio. Se ofreció diariamente una dieta nutricionalmente equilibrada apropiada para la especie a todos
15 los animales con agua ad libitum.

- Se utilizaron once cerdos en este estudio (cerdos castrados o cerdas Yorkshire, con un peso de 39-50 kg). Se escogió el modelo porcino como la especie experimental para este estudio debido a que el tamaño y la anatomía del sistema vascular es clínicamente relevante para el fin de someter a ensayo dispositivos médicos basados en catéter para el
20 tratamiento de enfermedades vasculares. Además, el porcino es un modelo animal establecido para estudios vasculares y generalmente aceptado como un estándar científico.

- Los animales fueron anestesiados, intubados y cateterizados IV para la administración de líquidos IV de apoyo y medicaciones. Los procedimientos quirúrgicos fueron llevados a cabo en condiciones asépticas. Se monitorizaron los parámetros fisiológicos durante todos los procedimientos. Se accedió a la arteria femoral mediante una técnica de
25 inserción quirúrgica. Se hizo avanzar una vaina de introducción 9F en la arteria y se administró heparina (150 U/kg, IV) para prolongar el tiempo de coagulación activada (TCA) hasta aproximadamente 200-350 segundos. Los niveles de TCA fueron monitorizados cada 45 minutos durante todos los procedimientos, y se administró heparina adicional según fuera necesario para mantener el TCA diana. Bajo guiado fluoroscópico, se hizo avanzar un catéter guía Mach
30 1™ 8F (CGC: Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) a través de la vaina sobre un alambre guía al interior de la aorta descendente y hasta las arterias diana. Se obtuvieron imágenes angiográficas de los vasos con medios de contraste para identificar una ubicación adecuada para el sitio de tratamiento. Se llevaron a cabo angiogramas durante todo el procedimiento: de referencia, tras cada pasada y antes de la necropsia. Los parámetros evaluados por angiografía (cualitativos y cuantitativos) fueron: anatomía del vaso, sitio diana, monitorización del dispositivo, lesión-estado del vaso, vasospasmo y flujo sanguíneo (escala mTICI).

- 35 Se sometieron a ensayo dos estrategias de recanalización diferentes según las instrucciones de uso (IDU) para las intervenciones de los vasos diana:

- 1- CGB+RS: catéter guía con balón (CGB: catéter guía con balón FlowGate2™ 8Fr (95 cm); de Stryker Neurovascular, Fremont, California) + recuperador de stents (RS: Solitaire™ 2 4×40 mm; Medtronic Neurovascular),
40 y

2- ANA+RS.

Se tomaron como dianas las arterias cervical y lingual. Estas arterias abarcan el intervalo de diámetros entre 2,2 y 5 mm para el ANA y RS, y 2,7 a 5 mm para el CGB, lo que representa el tamaño de los vasos diana en la cerebrovasculatura (arteria carótida interna (ACI), arteria cerebral media (ACM)).

- 45 Se distribuyeron los dispositivos ANA+RS y CGB+RS entre los vasos diana para garantizar que se efectuaba una evaluación en todos los lechos vasculares en cada momento. No fue requerida la aleatorización de animales para este estudio, dado que cada animal contaba con evaluaciones de ambos dispositivos ANA+RS y CGB+RS.

- Para estudiar los dispositivos en una simulación clínica en el peor caso posible, en todos los casos se evaluaron tres pasadas en cada grupo de estudio (el número máximo de despliegues y retracciones permisibles para el dispositivo ANA y el recuperador de stents Solitaire como en IDU). También se evaluó mediante angiografía la potencial lesión vascular provocada por los dispositivos (perforación, disección, trombosis) y el vasospasmo durante el procedimiento.
50

Preparación y administración de coágulos

- Se administraron en vasos de tratamiento diana —arterias cervical y lingual— coágulos firmes (ricos en fibrina) y blandos, previamente generados con sangre autóloga (24-48h). La consistencia de los vasos y coágulos fueron
55 seleccionados aleatoriamente para garantizar la distribución uniforme de dispositivos de ensayo y control. Los

coágulos firmes se prepararon usando muestras (50 ml) de sangre completa recogidas en tubos estándar, centrifugados y extrayendo la capa de suero más 10% de la capa inferior de hematíes incluyendo la capa leucoplaquetaria. Esta disolución extraída fue mezclada e incubada durante dos horas. Se incubó sangre porcina (hasta 30 ml) a temperatura ambiente durante dos horas para generar los coágulos blandos. En ambos casos, el componente sólido fue almacenado a 4°C en recipientes llenos de contraste hasta el momento del procedimiento. Los coágulos fueron cortados a un tamaño apropiado para el vaso diana antes de la administración. Se introdujeron coágulos en la región diana a través del catéter guía 8F por medio de un Luer a medida para minimizar el cizallamiento o la fragmentación. Se realizó una angiografía de seguimiento para confirmar la oclusión del vaso (TICI 0). Se permitió que los coágulos se estabilizaran en el vaso antes del tratamiento durante 5-10 minutos antes de la trombectomía.

10 Procedimientos de trombectomía

El procedimiento de trombectomía mecánica fue realizado con el dispositivo ANA o CGB en combinación con el RS para la evaluación de la capacidad de recuperación de coágulos. Se evaluaron el flujo TICI (escala mTICI) y el vasoespasmó después de la administración del coágulo y después de cada intento de trombectomía.

15 Se maniobraron dispositivos intravasculares bajo guiado fluoroscópico y se obtuvieron imágenes angiográficas de los vasos para identificar la ubicación apropiada del dispositivo.

20 En todas las intervenciones, se hizo avanzar un microcatéter 5 (Rebar 18, Medtronic Neurovascular) sobre un microalambre guía de 0,36 mm (Synchro; Stryker) al aspecto proximal del coágulo de oclusión. En la intervención 1, se infló el CGB para detener el flujo antes de que se realizara la trombectomía con el RS, según las IDU y la práctica habitual; se aplicó aspiración a través del CGB mientras que se sacaba el RS, con el microcatéter 5 en su lugar. En la intervención 2, se hizo avanzar el catéter 3 de administración cerca del aspecto proximal del coágulo y se desplegó el embudo 1 de aspiración proximal al coágulo creando una detención local del flujo. El microcatéter 5 fue avanzado, entonces, a través del coágulo y se desplegó el RS según la práctica habitual. En este punto, el microcatéter 5 fue extraído completamente para aumentar la fuerza de aspiración a través del catéter 7 de aspiración de punta expansible. Entonces, se sacó el RS lentamente hasta que su extremo proximal estaba fuera del embudo 1 de aspiración, se inició la aspiración, y se sacaron el ANA + RS conjuntamente de manera progresiva.

25 En todas las intervenciones, se llevó a cabo una aspiración durante el procedimiento de trombectomía con una jeringa de 60 cm³ (VacLok; Merit Medical) conectada con una válvula de tres vías bien a través del CGB (intervención 1) o bien a través del catéter 7 de aspiración de punta expansible (intervención 2). Para cada coágulo, se repitieron los intentos de recanalización con la misma estrategia en 2 pasadas adicionales (última pasada). Se realizó un angiograma después de cada pasada para evaluar la recanalización (flujo TICI) y el vasoespasmó. Se calcularon las tasas de recanalización (TICI 3) teniendo en consideración los datos TICI de las pasadas primera y tercera.

30 En la siguiente Tabla 8 se resume el diseño de estudio resultante:

Tabla 8. Diseño de estudio: Dispositivos de ensayo (ANA, CGB FlowGate y Solitaire), número y ubicación de vasos, número de animales implicados y evaluaciones de puntos temporales.

Dispositivo de ensayo/control	Número de vasos/Esquema de tratamiento	Número de animales	Puntos temporales	
ANA + Solitaire	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=3	n=6	5	Día 3
	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=3			
CGB FlowGate + Solitaire	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=3	n=6		
	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=3			
ANA + Solitaire	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=3	n=7	6	Día 30±2
	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=4			
CGB FlowGate + Solitaire	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=4	n=7		
	Arterias cervical o lingual, coágulo blando n=3			

35 Histopatología

Los animales fueron eutanasiados tras 3 y 30 días y sometidos a una necropsia exhaustiva. Los vasos tratados fueron diseccionados y los tejidos/órganos relevantes fueron recogidos, fijados en FTN (formol tamponado neutro) al 10% y embebidos en parafina y tincionados con H&E (hematoxilina y eosina) y la tinción Verhoeff para una evaluación

5 histomorfológica. Cada vaso tratado fue recortado para producir al menos seis secciones transversales (2 proximales, 2 medias y 2 distales) en la zona putativa de tratamiento. Las secciones proximal y media se encontraban en el sitio de despliegue del dispositivo de ensayo o control, la sección distal fue tomada en la región del recuperador de coágulos/stents (Solitaire). Para tratamientos linguales, se tomaron las secciones de vaso tratado de las secciones de lengua en rebanadas de pan de molde y pueden incluir un parénquima circundante. Adicionalmente, se obtuvieron secciones distales no tratadas del vaso a menos de aproximadamente 5 mm del extremo distal de la zona tratada putativa.

10 Se utilizó microscopía óptica para determinar una puntuación histomorfológica de parámetros que reflejaba el grado y el alcance de la respuesta o el proceso de reparación del anfitrión al tratamiento en vasos diana. Los marcadores histomorfolométricos incluyeron: lesión vascular, lesión vascular por compresión mural, inflamación, endotelización, fibrina luminal/deposición de trombos, formación de neoíntima y fibrosis adventicia. También se examinaron las secciones histológicas de los vasos para detectar otros cambios microscópicos incluyendo hemorragia, necrosis y tipo y cantidades relativas de infiltrados de células inflamatorias. Se evaluaron secciones de tejidos corriente abajo representativos en busca de cualquier efecto adverso asociado con el tratamiento, incluyendo trombosis, necrosis, inflamación y presencia de material embólico. Se calcularon valores de puntuación para cada sección y nivel y se documentaron como una media general de cada vaso, clasificando desde 0 (ninguna lesión) hasta 3 (máximo grado posible de lesión) en todos los marcadores excepto la endotelización, que se clasificó desde 0 (ausencia de cubierta endotelial) hasta 4 (cubierta endotelial completa). El patólogo no estaba al tanto de la matriz de tratamientos en el momento de la lectura de las patologías.

20 **Análisis estadístico**

Se obtuvo un análisis estadístico de frecuencia, y se realizaron comparaciones usando el paquete estadístico SPSS 17,0 (SPSS, Inc.). La significación estadística para las diferencias entre grupos fue evaluada por el ensayo exacto χ^2 de Pearson o Fisher para variables categóricas y la prueba t de Student y el análisis de la variancia para variables continuas. Cuando era indicado, se usaron ensayos Mann-Whitney U- y Spearman. Se consideró significativo un valor de probabilidad de <0,05 para todos los ensayos.

3. Resultados

Resultados angiográficos

Se realizaron un total de 26 intervenciones de trombectomía en 11 animales (CGB+RS: 13 intervenciones, ANA+RS: 13 intervenciones).

30 En la Tabla 9 se muestran los resultados del estudio usando el dispositivo ANA y el CGB FlowGate, ambos junto con un dispositivo Solitaire, donde se muestran las tasas de revascularización después de las pasadas primera y tercera con coágulos blandos y firmes.

Tabla 9. Tasas de recanalización en las pasadas primera y tercera usando ANA+RS y CGB+RS.

Modelo in vivo	ANA+RS			CGB+RS		
Tipo de coágulo	n	1ª Pasada	3ª Pasada	n	1ª Pasada	3ª Pasada
Coágulo blando	6	67%	100%	7	29%	86%
Coágulo firme	7	71%	100%	6	67%	67%
total	13	69%	100%	13	46%	77%

35 Con coágulos blandos, los resultados de combinar ANA con Solitaire siempre fueron mejores que combinar Solitaire con un catéter guía con balón (CGB), tanto en la primera pasada como en la tercera.

Con coágulos firmes, los resultados de combinar ANA con Solitaire siempre fueron mejores que combinar Solitaire con un catéter guía con balón (CGB), tanto en la primera pasada como en la tercera.

40 Después de la 1ª pasada, las tasas de recanalización (TICI 3) fueron ANA+RS: 69% y CGB+RS: 46%. Con pasadas adicionales, las tasas de recanalización aumentaron en ambos grupos de tratamiento: ANA+RS: 100% frente a CGB+RS: 77%. El número medio de pasadas para lograr una recanalización completa tendió a ser más bajo con ANA+RS (1,4) que con CGB+RS (1,9).

45 El dispositivo ANA tuvo un desempeño similar al control FlowGate con respecto a la compatibilidad entre componentes de dispositivo y dispositivos auxiliares, capacidad del catéter de ser empujado a través de la anatomía, radiopacidad del catéter, e integridad del dispositivo después del uso. El ANA fue ligeramente mejor con respecto a la navegación o el seguimiento a través del vaso y la flexibilidad, en comparación con el CGB FlowGate.

Se observó una embolización distal por angiografía y se confirmó en el día 3 en el grupo CGB+RS, mientras no se observó ningún evento tromboembólico distal en el grupo ANA+RS.

La angiografía mostró que se produjeron tres disecciones durante las intervenciones: una en el grupo ANA+RS y dos en el grupo CGB+RS, ninguna de ellas estaba relacionada con los dispositivos ANA o Solitaire según se observaron inmediatamente después de la cateterización de las arterias diana bien con el catéter guía o bien el CGB. La segunda disección en el grupo CGB+RS fue leve y no asociada con complicaciones adicionales.

- 5 En cuanto a las oclusiones, se observó un total de siete después de 3 o 30 días. Dos detectadas después de 30 días (una para ANA+RS y una para CGB+RS), fueron subsiguientes a disecciones severas. Tres (una para ANA+RS después de 3 días, y dos para CGB+RS después de 3 y 30 días, respectivamente), fueron consideradas complicaciones procedimentales inherentes. Las últimas dos oclusiones observadas en la angiografía de 3 días (dos para CGB+RS) estuvieron relacionadas con la no recuperación del coágulo después del final del procedimiento (hasta tres pasadas). No se observó ninguna perforación del vaso en ningún grupo. El vasoespasmo fue una observación común en grados variables en ambos grupos. Esta es una observación común en el modelo porcino dado que los cerdos son propensos al vasoespasmo.

Resultados histológicos

- 15 Se evaluó histológicamente un total de 24 vasos (2 de los 26 vasos fueron descartados debido a disecciones severas) y tejidos corriente abajo relacionados. Los marcadores histomorfológicos de lesión vascular mural estaban ausentes hasta el mínimo y fueron comparables en los grupos ANA+RS y CGB+RS en 3 días y 30 días. En general, todos los marcadores incluyendo lesión vascular, inflamación por compresión vascular mural, trombo, o hemorragia, y otros, estaban ausentes hasta el mínimo, mostrando puntuaciones inferiores o en torno a 1 en ambos grupos y puntos temporales. La cobertura endotelial fue mínima a los 3 días (ANA+RS: $1,78 \pm 1,22$, CGB+RS: $2,03 \pm 1,20$; $p=NS$), y aumentó con el paso del tiempo para ser casi completamente circunferencial para el día 30 en ambos grupos (ANA+RS: $3,77 \pm 0,23$, CGB+RS: $3,50 \pm 1,07$; $p=NS$).

- 25 Por lo tanto, la lesión del vaso estuvo ausente hasta el mínimo, y fue comparable tanto para el grupo ANA+RS como para el CGB+RS a los 3 días y 30 días, dado que no se encontraron diferencias estadísticas. Otros descubrimientos de inflamación, trombosis, embolización y necrosis en tejidos corriente abajo a la arteria cervical (músculo braquiocefálico) y la arteria lingual (lengua) también estaban ausentes hasta el mínimo en ambos grupos y puntos temporales, siendo la mayoría de puntuaciones 0 y por debajo de 1.

4. Conclusiones

- 30 El presente estudio en un modelo de coágulo porcino muestra que el dispositivo ANA en combinación con el Solitaire™ 2 tiene un perfil de seguridad comparable con el catéter guía con balón combinado con el mismo recuperador de stents. Además, el perfil de eficacia observado es paralelo al descubrimiento logrado en estudios preclínicos anteriores usando fantasmas impresos en 3D (Ejemplo 1), a pesar de las diferencias en tortuosidad del vaso y en el entorno experimental.

- 35 Los descubrimientos en el análisis histopatológico confirman que el dispositivo ANA no ejerce un impacto deletéreo en las paredes arteriales con descubrimientos mínimos comparables con el grupo CGB+RS. Para caracterizar el perfil de seguridad en situaciones que imitan casos humanos reales, se seleccionaron arterias diana que tuvieran 2,2-5 mm. Estos diámetros son más pequeños que los segmentos arteriales donde se suelen situar catéteres guía y CGB. Esta puede ser la razón de las pocas disecciones y oclusiones arteriales que se observaron después de las manipulaciones del catéter guía/CGB antes del despliegue del ANA/RS.

- 40 El diseño innovador del embudo 1 de aspiración, componente trenzado autoexpansible que se adapta al vaso, encajado en la pared, que se combina con la aspiración y consecuente vacío local, intuitivamente sugeriría el riesgo de daños significativos al vaso, mayores que los dispositivos intravasculares convencionales usados en la neurotrombectomía rutinaria. Pero según los presentes resultados, el diseño del embudo 1 de aspiración y todo el dispositivo ANA es atraumático a la vasculatura, debido principalmente a la fuerza radial equilibrada del embudo 1 de aspiración, suficiente para adaptarse al vaso y permitir la aspiración, pero no excesivamente alto para dañar la pared del vaso, junto con la cubierta de silicona lisa el embudo 1 de aspiración. Además, la superficie de los catéteres y la punta son lisas con un revestimiento resbaladizo para facilitar la navegación y evitar el trauma al vaso. El perfil de seguridad favorable en vasos tratados es demostrado por la evaluación histopatológica y de angiografía que muestran claramente que la lesión del vaso provocada por el dispositivo ANA en combinación con el RS no es relevante y es similar al CGB+RS, dado que las puntuaciones de los marcadores histomorfológicos están ausentes hasta el mínimo, no se producen perforaciones, mientras que los casos de disecciones no estaban relacionados con el dispositivo ANA ni asociados con el procedimiento (CGB o catéter guía).

- 55 De forma destacable, el dispositivo ANA en combinación con el recuperador de stents logró tasas elevadas de recanalización completa en un número bajo de pasadas; por lo tanto, el ANCD propuesto presenta un perfil de eficacia mejorado que el producto comercial actual. Las tasas de eficacia observadas están en línea con las tasas de recanalización logradas en el Ejemplo 1 (modelo in vitro). Además, el hecho de que la combinación de CGB+RS mostró resultados de recanalización similares en ambos modelos y en pacientes reales podría indicar que los resultados de estudios clínicos humanos con ANCD estarán en línea con los presentes resultados obtenidos en modelos preclínicos.

Las recientes publicaciones han señalado que no solamente un mayor grado de recanalización está asociado con un mejor resultado, sino también que el logro del mismo grado de recanalización en menos pasadas, idealmente en una única pasada, también es un predictor de un resultado mejorado a largo plazo. Estas publicaciones también señalan que los dispositivos y combinaciones de trombectomía actualmente autorizados y ampliamente usados son capaces de lograr tasas de recanalización completa en una primera pasada que oscilan entre 40-50%. Los dispositivos novedosos tales como el ANCD propuesto, con perfiles de eficacia mejorados capaces de aumentar la tasa de éxito de las pasadas primera y final probablemente llevarán a un resultado mejorado a corto y largo plazo en pacientes de ictus sometidos a EVT.

El dispositivo ANA, y consecuentemente el ANCD, está diseñado para inducir una detención del flujo local en combinación con una ingestión completa del coágulo en el embudo 1 de aspiración que evita la fragmentación y la embolización distal. Estas características están soportadas por las observaciones preclínicas tanto en fantasmas impresos en el modelo in vitro (Ejemplo 1) como en este estudio animal usando coágulos blandos y firmes. Estos resultados prometedores no pudieron usarse como predictores de tasas de éxito similares en los primeros estudios humanos, pero probablemente representen la mejor evidencia preclínica que puede lograrse en esta etapa. Además, los resultados observados en este estudio muestran un perfil de seguridad ANA+RS similar a la combinación comúnmente usada CGB+RS.

Se llevó a cabo el estudio documentado siguiendo buenas prácticas de laboratorio en unas instalaciones independientes y los resultados se obtuvieron directamente del informe regulador oficial.

Las conclusiones pueden resumirse como sigue:

1. Los resultados preclínicos en el modelo porcino de coágulos soportan la elevada eficacia del ANA+RS sin provocar una lesión clínicamente significativa del vaso potencialmente relacionada con el componente novedoso de embudo.
2. El perfil de eficacia en este estudio in vivo fue similar a los modelos fantasmas in vitro (Ejemplo 1, Fig. 19), reforzando que el dispositivo ANA es altamente eficaz en la trombectomía mecánica cuando se combina con recuperadores de stents manteniendo un perfil de seguridad similar al de los dispositivos usados comúnmente.
3. Este estudio demostró que el ANCD tuvo un mejor desempeño que el catéter guía con balón FlowGate™ con respecto a la manipulación, colocación y capacidad de ser empujado y de seguimiento.
4. No hubo problemas de salud o clínicos asociados con los tratamientos y todos los animales sobrevivieron a su punto final planificado. El patólogo informó que el dispositivo ANA cuando se usaba junto con el dispositivo de revascularización Solitaire™ 2 tenía respuestas tisulares comparables al control del dispositivo de catéter guía con balón FlowGate™ usado junto con el dispositivo de revascularización Solitaire™ 2 a los 3 días y a los 30 días.

EJEMPLO 3: Prueba clínica humana: Estudio prospectivo, de un solo brazo multicentro, para evaluar la seguridad y el rendimiento del dispositivo ANA, en combinación con un elemento de captura de coágulos (por ejemplo, un recuperador de stents (RS)) en pacientes con ictus isquémico agudo.

El primer paciente de la siguiente prueba clínica se inscribió el pasado 21 de septiembre y sigue en curso en la actualidad.

1. Introducción y objetivos

Como se ha explicado anteriormente, el dispositivo ANA es un catéter de acceso distal diseñado para ayudar en procedimientos neurovasculares facilitando la inserción y el guiado de otros dispositivos (es decir, dispositivos de recuperación y catéteres intravasculares) y restringiendo el flujo sanguíneo en la posición diana. En este ejemplo particular, el dispositivo ANA es un dispositivo intravascular estéril, de un único uso, desechable constituido por dos catéteres coaxiales (catéter 3 de administración y el catéter 7 de aspiración de punta expansible) constituidos por secciones de rigidez variable. El catéter 7 de aspiración de punta expansible comprende una trenza radiopaca de nitinol (embudo 1 autoexpansible), cubierta por un revestimiento continuo de silicona que, cuando está desplegado, proporciona una restricción local y temporal del flujo. El catéter 3 de administración tiene un revestimiento hidrófilo para reducir el rozamiento durante el uso y un marcador radiopaco en el extremo distal. Ambos catéteres 1, 7 tienen conexiones Luer-Lok en su extremo proximal.

El estudio propuesto ha sido diseñado para recoger pruebas clínicas prospectivas para comparar el dispositivo ANA con dispositivos similares usados para guiar y soportar los recuperadores de stents durante procedimientos de neurotrombectomía. El protocolo ha sido diseñado para replicar la población de pacientes inscritos en estudios anteriores de dispositivos similares. El criterio de valoración primario es la capacidad del dispositivo ANA de facilitar el despliegue del recuperador de stents y la neurotrombectomía en la circulación anterior, con una reperusión exitosa definida como el logro de una trombólisis modificada en una puntuación de infarto cerebral (mTICI) $\geq 2b$ en el vaso diana con ≤ 3 pasadas del dispositivo ANA sin el uso de terapia de rescate. El seguimiento a las 24 h, día 5 (+/- 12 h) o el alta, lo que llegue primero, y a los 90 días, permite la documentación del resultado clínico del procedimiento de neurotrombectomía en conjunto y de otras complicaciones, haciendo uso del dispositivo ANA para el acceso distal. El

estudio ha sido realizado según el estándar ISO 14155 (investigación clínica de dispositivos médicos para sujetos humanos: Buenas prácticas clínicas).

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y el rendimiento del sistema de catéter ANA que ha de ser usado como una herramienta y para facilitar la colocación del recuperador de stents Solitaire y para proporcionar una restricción temporal del flujo sanguíneo en pacientes con ictus sometidos a neurotrombectomía para una oclusión aguda de un vaso grande (LVO), presentando (al laboratorio de formación de imágenes neuronales) antes de 8 h del inicio del síntoma (último momento en el que el sujeto se encontraba en buen estado).

2. Procedimientos

Criterios de valoración primarios:

10 El rendimiento ha sido evaluado como la capacidad del dispositivo ANA de facilitar el despliegue del recuperador de stents y de realizar la neurotrombectomía en la circulación anterior, con una reperfusión exitosa definida como el logro de una trombólisis modificada en una puntuación de infarto cerebral (mTICI) $\geq 2b$ en el vaso diana con ≤ 3 pasadas del dispositivo ANA sin el uso de terapia de rescate.

15 La seguridad ha sido evaluada como la incidencia de todos los efectos adversos del dispositivo hasta 90 días después del procedimiento, incluyendo hemorragia intracerebral sintomática (sICH, por sus siglas en inglés), en las 24 h (-8/+12 h) después del procedimiento.

Criterios de valoración secundarios:

Los criterios de valoración secundarios de rendimiento para este estudio son como sigue:

20 - La capacidad del dispositivo ANA de alcanzar la oclusión en el vaso grande permitiendo la navegación y el despliegue del recuperador de stents para intentar la neurotrombectomía y, como mínimo, pasando el bulbo de la arteria carótida interna en la circulación cerebral anterior.

25 - Tiempo del procedimiento, definido como el tiempo desde la punción hasta el logro de mTICI $\geq 2b$ con ≤ 3 pasadas o, si no se obtiene, hasta el angiograma final.

- Tiempo de tratamiento, definido como el tiempo puerta-aguja hasta el primer angiograma de referencia y hasta el logro de mTICI $\geq 2b$ con ≤ 3 pasadas o, si no se obtiene, hasta el angiograma final.

30 - Estado neurológico en el día 5 (+/- 12 h) o el alta, lo que llegue primero, y a los 90 días (+/- 14 días), determinado por la puntuación NIHSS.

- Puntuación de la escala Rankin modificada (mRS, por sus siglas en inglés) al día 5 (+/- 12 h) o el alta, lo que llegue primero, y a los 90 días.

Los criterios de valoración secundarios de seguridad para este estudio son como sigue:

35 - Evaluación de hemorragia intracerebral (ICH, por sus siglas en inglés); cualquier ICH sintomática o asintomática a las 24 h (-8/+12 h), evaluada mediante formación de imágenes por resonancia magnética (IRM)/tomografía computarizada (TC). La ICH se define como cualquier sangre extravascular en el cerebro o dentro del cráneo. La ICH se considera sintomática si está asociada con el deterioro clínico (empeoramiento de puntuación de la escala de ictus de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. [NIHSS, por sus siglas en inglés] de ≥ 4 puntos) o que lleva a la muerte y está identificada como la causa predominante del deterioro neurológico, como decidió un comité independiente de eventos clínicos.

40 - La incidencia de sujetos con un deterioro neurológico de ≥ 4 puntos en NIHSS a las 24 h (-8/+12 h), evaluado por un investigador independiente (es decir, no implicado en el reconocimiento del paciente o el procedimiento de trombectomía).

45 - La aparición de embolización en una zona no implicada anteriormente en el angiograma cerebral.

50 - Tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento en el día 5 (+/- 12 h) o el alta, lo que llegue primero.

- La aparición de complicaciones procedimentales: perforación arterial, disección arterial y vasoespasmos en el vaso diana y embolización en una zona vascular no implicada anteriormente.

55 - La aparición de infarto en una zona vascular no implicada anteriormente, evaluado a partir de la formación de imágenes (IRM/TC) a las 24 h después del procedimiento.

Sitios del estudio y tamaño de muestra de población:

El estudio ha sido realizado hasta cinco (5) centros de gran volumen de tratamiento integral del ictus (disponibles 24 h/7 días) en la Unión Europea. Actualmente, los sitios propuestos están en España, pero más adelante podrían añadirse otros países europeos. Los centros de ictus implicados son Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital de Bellvitge, Hospital Clinic, Hospital Vall d'Hebron, Hospital las Cruces de Bilbao.

5 La población se ha basado en pacientes con ictus isquémico agudo (AIS, por sus siglas en inglés), ictus que es atribuible a una oclusión de una arteria grande en la neurovasculatura, tal como la arteria carótida interna, segmentos M1 o M2 de la arteria cerebral media, y que son o bien inadecuados para la alteplasa IV (activador plasminógeno de tipo tisular [t-PA]) o bien que han recibido terapia t-PA IV sin suficiente recanalización, pero se encuentran en el plazo de 8 h desde el inicio de los síntomas (última vez que se encontró bien) a la punción de la ingle en el laboratorio de cateterización. Se estableció que se inscribieran ciento veinticinco (125) sujetos consecutivos indicados para el tratamiento con un dispositivo ANA en combinación con el recuperador de stents Solitaire. Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes están descritos en detalle en el protocolo de prueba clínica.

10 Se estima que el estudio supondrá aproximadamente 5 a 6 pacientes/meses/centros o 25 a 30 pacientes al mes; de ahí, una duración de 5-6 meses, para inscribir 125 sujetos. Cada paciente dedicará una duración de participación de 90 días +/- 2 semanas. Como análisis, cuando el paciente 35 está en el día 5 (+/- 12 h) o el alta, que incluye los criterios de valoración primarios de rendimiento y secundarios tempranos, se realiza un análisis provisional y se prepara un informe de estudio provisional.

Se ha definido la siguiente población de estudio con el fin del análisis estadístico:

20 - Población inscrita: definida como todos los sujetos que han dado su consentimiento informado a participar en el estudio.

- Intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés): definido como todos los sujetos inscritos en el estudio que asistieron al procedimiento.

25 - Intención de tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés): definida como todos los sujetos del conjunto de análisis ITT, con la exclusión de sujetos preincludidos. Un sujeto preincludido se define por el primer sujeto de cada investigador.

Procedimientos y evaluaciones del estudio:

30 La siguiente Tabla 10 muestra el programa de evaluaciones registradas durante la referencia, durante el procedimiento, y las evaluaciones que deberían completarse a las 24 h después del procedimiento, en el día 5 (+/- 12 h) o el alta (lo que llegue primero, dependiendo de qué punto temporal llegue primero) y en la visita de seguimiento en la consulta a los 90 días.

Tabla 10: Programa de evaluaciones

Evento	Reconocimiento/Referencia	Procedimiento	24 h después del procedimiento	Día 5 +/- 12h / el alta (lo que llegue antes)	Día 90 +/- 14 días
Criterios de adecuación (inclusión/exclusión)	X				
Consentimiento informado	X				
Historial demográfico/médico	X				
Examen físico (presión sanguínea, ritmo cardíaco)	X				
Evaluaciones de laboratorio de referencia	X				
Prueba de embarazo (en su caso)	X				
Electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG)	X				
Escala Rankin modificada (mRS)	X			X	X
Escala de ictus de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS)	X		X	X	X

Evento	Reconocimiento/Referencia	Procedimiento	24 h después del procedimiento	Día 5 +/- 12h / el alta (lo que llegue antes)	Día 90 +/- 14 días
Formación de imágenes neuronales (IRM/TC)	X		X		
Angiograma		X			
Trombectomía mecánica		X			
Eventos adversos	X	X	X	X	X
Medicaciones concomitantes	X	X	X	X	X

Todos los pacientes de trombectomía presentados en los sitios de estudio participantes después del inicio del estudio han recibido un seguimiento anónimo en un registro de reconocimiento de pacientes, para cualquier paciente no incluido en el estudio; la razón para la no inclusión ha sido documentada en el registro de reconocimiento.

Metodología del análisis:

- 5 Los análisis estadísticos se realizan usando SAS System®, versión 9.4 o posterior, y se escribe un plan de análisis estadístico completo antes de realizar el análisis: se da una descripción completa de todas las variables derivadas usadas en el informe, así como las tablas estadísticas y listados que han de ser generados.

Todos los análisis estadísticos son realizados en bases de datos seguras siguiendo clarificaciones de datos resueltas debido a procesos de gestión de datos.

- 10 Un conjunto de análisis primario para la documentación estadística es la población ITT, sin que haya plan alguno sin sustitución de datos ausentes en el análisis estadístico para proporcionar resultados imparciales. Sin embargo, se realizan dos análisis de sensibilidad con respecto a los valores ausentes para el criterio de valoración primario de rendimiento. El primero imputa fallos en vez de un valor ausente, en un planteamiento conservador. El segundo usa el reparto de éxito/fallo documentado en un valor no ausente para imputar los valores ausentes con el mismo reparto.
- 15 En ambos análisis de sensibilidad, se presenta el mismo ensayo estadístico. Además, se documentan los criterios de valoración primarios en la población mITT.

- A excepción del criterio de valoración primario de rendimiento, no se realizó ninguna prueba estadística para ningún parámetro en el estudio y solamente se proporciona un análisis descriptivo para describir completamente los parámetros registrados. El criterio de valoración primario de rendimiento es analizado usando una prueba binomial como se indica en el protocolo de estudio (sección 15.1). La heterogeneidad de resultados en el criterio de valoración primario se evalúa comparando el porcentaje de éxitos entre sitios usando una prueba bilateral de ji cuadrado en el nivel 5%. Además, se proporciona el mismo análisis agrupando sitios de las mismas ciudades. Estos análisis son realizados solamente en la población ITT.

- 25 Cuando el sujeto 35 está en el día 5 (+/- 12 h) o se le da el alta, que incluye los criterios de valoración primarios de rendimiento y secundarios tempranos, se realiza un análisis provisional y se prepara un informe de estudio provisional.

Se resumen variables continuas usando estadísticas cuantitativas estándar: número de observaciones no ausentes, media, desviación típica, mediana, cuartiles e intervalo (valores observados mínimo y máximo). También se especifica el número de observaciones ausentes.

- 30 Se resumen variables categóricas usando estadísticas clásicas de frecuencia: número de observaciones no ausentes y porcentajes por categorías. Los porcentajes se calculan en función del número de observaciones no ausentes. También se especifica el número de observaciones ausentes.

Cuando sea aplicable, se calculan intervalos bilaterales asintótico o de confianza exacta (CI, por sus siglas en inglés) para distribuciones binomiales al nivel 95% (CI no ajustado 95%).

- 35 Los criterios de valoración primarios y criterios de valoración secundarios tempranos se evalúan para las poblaciones tanto ITT como mITT. Otros criterios de valoración secundarios se evalúan solamente en la población ITT.

Se resumen los datos AE usando estadísticas descriptivas: número total de eventos y número de sujetos con al menos una de las categorías respectivas AE, ADE, SAE, SADE y deficiencias del dispositivo. Se presenta la severidad y la relación causal.

- 40 Ahora, con referencia a la Fig. 20, esta figura representa otro ejemplo del sistema propuesto 600 de trombectomía (o ANCD) que permite su maniobrabilidad automatizada a través de un sistema vascular. Según este ejemplo particular, un dispositivo automatizado proximal 601 proporciona un sistema de guiado para desplegar el ANCD 600. Además, un dispositivo 602 de formación de imágenes puede detectar los marcadores radiopacos incluidos en el segmento 10,

5 y también en el catéter 3 de administración, y puede usarse un canal 603 de comunicaciones para proporcionar un medio para transportar la imagen a un módulo 604 de control. El módulo 604 de control está programado o configurado para permitir el guiado del despliegue del ANCD 600 y el almacenamiento de datos en un dispositivo 605 de almacenamiento de datos. El módulo 604 de control puede ser un controlador lógico programable, un ordenador, o similar. En esta realización particular, el módulo 604 de control es guiado por un controlador 606 asistido por ordenador. El canal 603 de comunicaciones puede ser Ethernet, Wi-Fi, Bluetooth, o similar. El módulo 604 de control está programado para guiar a un médico o a un técnico que opera el ANCD 600 que permite que el ANCD 600 sea usado en entornos no hospitalarios, tales como residencias de la tercera edad o instalaciones de cuidado asistencial.

10 Permitiendo que el ANCD 600 se use "in situ" se reduce en gran medida el tiempo requerido para realizar la trombectomía mejorando significativamente los resultados del paciente. El control también puede ser por medio de un controlador tal como los usados en otros dispositivos médicos actuales. En otra realización, el sistema puede ser controlado manualmente.

15 Aunque en lo que antecede se ha ilustrado y descrito con referencia a ciertas realizaciones específicas, no se prevé, sin embargo, que la presente invención esté limitada a los detalles mostrados. Más bien, pueden realizarse diversas modificaciones en los detalles dentro del alcance de las reivindicaciones.

El alcance de la presente invención está definido en el siguiente conjunto de reivindicaciones.

Referencias citadas

20 Fennell VS, y otros "What to do about fibrin rich 'tough clots'? Comparing the Solitaire stent retriever with a novel geometric clot extractor in an in vitro stroke model", J NeuroIntervent Surg 2018;0:1-4. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013507

25 Duffy S, Farrell M, McArdle K, Thornton J, Vale D, Rainsford E, Morris L, Liebeskind DS, MacCarthy E, Gilvarry M. Novel methodology to replicate clot analogs with diverse composition in acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg. Mayo de 2017;9(5):486-491. Mokin M, Setlur Nagesh SV, Ionita CN, Mocco J, Siddiqui AH. Stent retriever thrombectomy with the Cover accessory device versus proximal protection with a balloon guide catheter: in vitro stroke model comparison. J Neurointerv Surg. Abril de 2016;8(4):413-7.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de trombectomía, que comprende:
 - un catéter (3) de administración configurado para avanzar a través de la vasculatura de un paciente a un sitio trombótico en un vaso sanguíneo;
 - un catéter (2) de aspiración adaptado para aplicar succión a un embudo expansible (1) de aspiración que se extiende desde un extremo distal del catéter de aspiración, comprendiendo el embudo (2) de aspiración una primera sección (20) y una segunda sección (30) adyacente a la primera sección (20), proporcionando la segunda sección (30) una reducción de diámetro, estando configurado el embudo (1) de aspiración para estar dispuesto de manera amovible dentro del catéter (3) de administración en una posición retraída en un estado comprimido y al menos parcialmente fuera del catéter (3) de administración en una posición extendida y expandida, siendo mayor el diámetro de un extremo distal (11) del embudo (1) de aspiración en la posición extendida y expandida que en la posición retraída;
 - un elemento (4) de captura de coágulos configurado para capturar un trombo y para ser extraído al menos parcialmente con el trombo capturado en el embudo (1) de aspiración; y
 - un microcatéter (5) adaptado para llevar el elemento (4) de captura de coágulos hasta el sitio trombótico, en el que
 - el embudo (1) de aspiración está formado por una malla (13) de al menos dos conjuntos de filamentos helicoidales que giran respectivamente en direcciones opuestas y que están entrelazados, teniendo la malla (13) de la primera sección (20) filamentos helicoidales con un ángulo de trenzado configurado para proporcionar fuerzas radiales hacia fuera mayores que en la segunda sección (30);
 - en el que el embudo (1) de aspiración comprende una cubierta no permeable;
 - en el que el embudo (1) de aspiración está configurado para adaptar su forma y su longitud a una pared interna del vaso sanguíneo, de forma que la primera sección (20) del embudo (1) de aspiración se ponga en aposición contra la pared interna del vaso sanguíneo para reducir el flujo sanguíneo a través del vaso sanguíneo, y de forma que el embudo (1) de aspiración se alargue a medida que se estrecha para retener el trombo en el embudo (1) de aspiración; en el que el elemento (4) de captura de coágulos está configurado para estar dispuesto de manera amovible en el microcatéter (5) en una posición retraída, y
 - en el que el microcatéter (5) está configurado para estar dispuesto de manera amovible en el catéter (2) de aspiración.
2. El sistema de trombectomía según la reivindicación 1, en el que el catéter (3) de administración, el embudo (1) de aspiración, el microcatéter (5) y el elemento (4) de captura de coágulos están orientados en un mismo eje, están configurados coaxialmente y son amovibles entre sí.
3. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el embudo (1) de aspiración es autoexpansible.
4. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el elemento (4) de captura de coágulos es un dispositivo recuperador de stents.
5. El sistema de trombectomía según la reivindicación 4, en el que el dispositivo recuperador de stents tiene células cerradas y un andamio continuo.
6. El sistema de trombectomía según la reivindicación 1, en el que:
 - la primera sección (20) comprende bucles cerrados (23) en el extremo distal (11) configurados para actuar como un resorte, de forma que las fuerzas radiales en las porciones terminales primera y segunda de la primera sección (20) sean mayores que en una porción intermedia de la misma.
7. El sistema de trombectomía según la reivindicación 1 o 6, en el que la segunda sección (30) está constituida por dos subsecciones, una primera subsección (31) que tiene una forma con una reducción gradual del diámetro configurado para abrir y crear un espacio para el trombo, y una segunda subsección (32) de un diámetro tubular uniforme configurado para proporcionar una conexión con el catéter (2) de aspiración.
8. El sistema de trombectomía según la reivindicación 7, en el que dicha forma de la primera subsección (31) tiene forma de cono.
9. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que los dos conjuntos de filamentos helicoidales están adaptados para llegar a estar más alineados longitudinalmente a medida que se alarga y se estrecha el embudo (1) de aspiración.

10. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que los filamentos helicoidales de la malla (13) están fabricados de un metal, una aleación metálica o un material compuesto que incluye nitinol o nitinol/platino.
- 5 11. El sistema de trombectomía según la reivindicación 10, en el que los filamentos helicoidales de la malla (13) están fabricados de un material compuesto que comprende nitinol/platino con un porcentaje de platino entre 10% y 40%.
12. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que:
- los filamentos helicoidales comprenden un número que varía entre 24 y 48, teniendo dichos filamentos una sección transversal comprendida en un intervalo entre 40 y 60 μm ; y
- 10 el ángulo de los filamentos helicoidales con respecto a un eje longitudinal del embudo (1) de aspiración está comprendido entre 50 y 65 grados para la primera sección (20), y entre 15 y 50 para la segunda subsección (32).
13. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en el que:
- la primera sección (20) comprende una longitud que varía entre 4 y 40 milímetros y la segunda subsección (32) comprende una longitud que varía entre 1 y 10 milímetros;
- 15 la primera sección (20) comprende un diámetro externo que varía entre 3,5 y 6 milímetros y la segunda subsección (32) comprende un diámetro externo que varía entre 1 y 2 milímetros; y
- 20 la forma de la primera subsección (31) comprende una generatriz con un ángulo comprendido entre 15 y 45 grados con respecto a un eje longitudinal del embudo (1) de aspiración.
14. El sistema de trombectomía según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la cubierta comprende un polímero que incluye silicona o poliuretano.

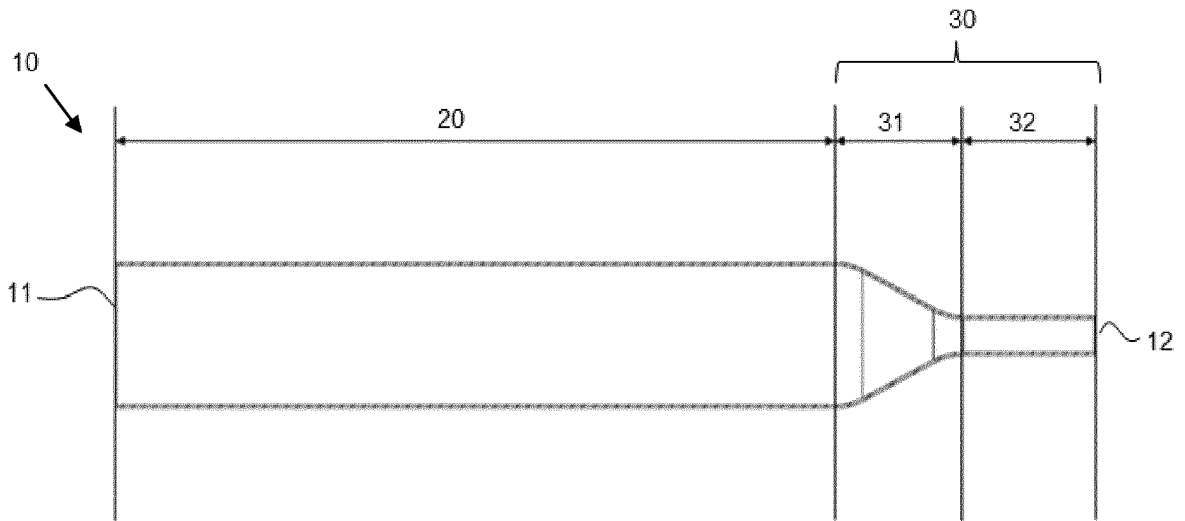


Fig. 1

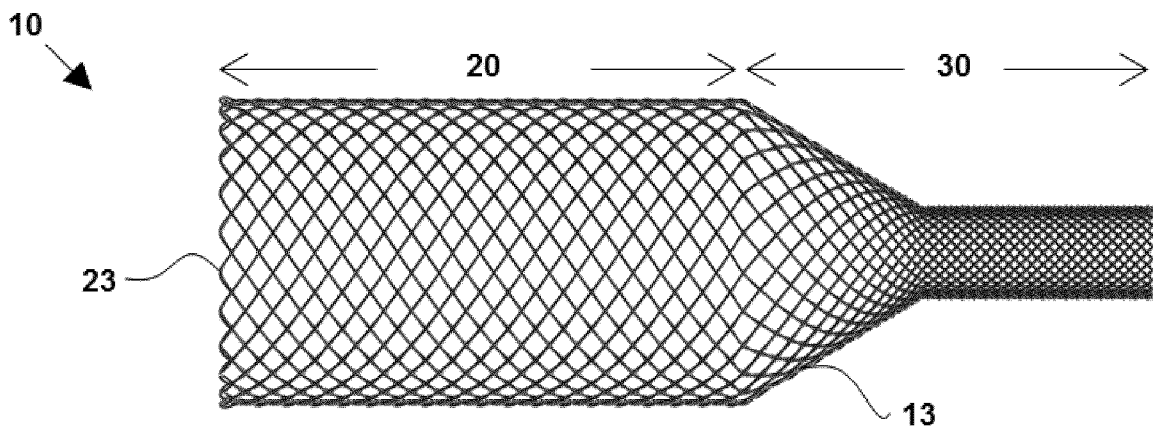


Fig. 2

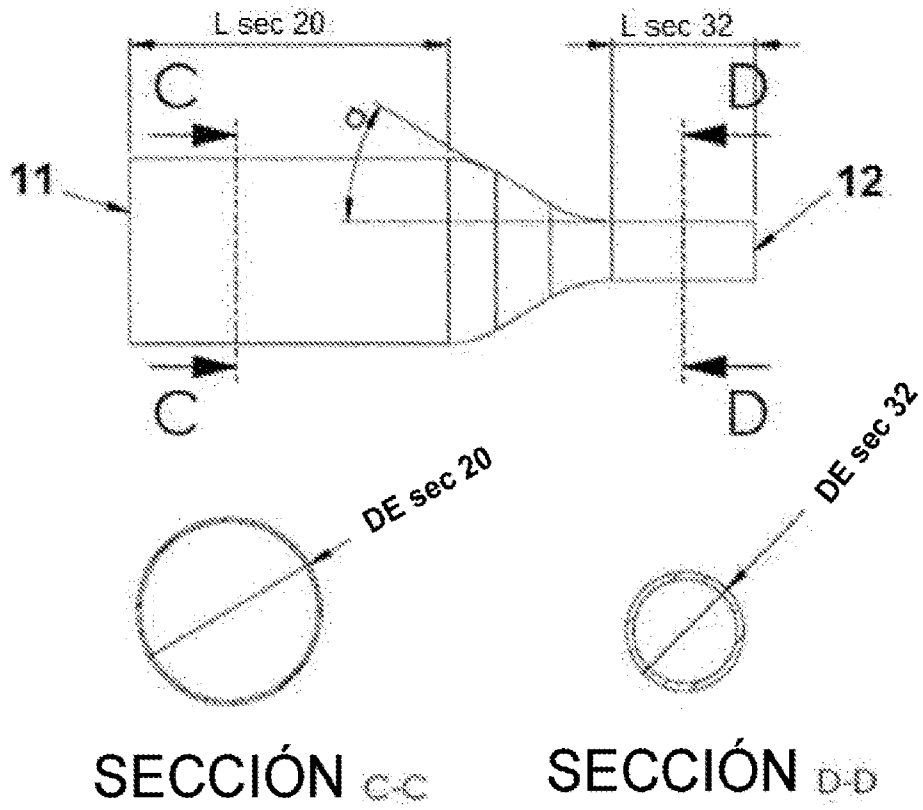


Fig. 3

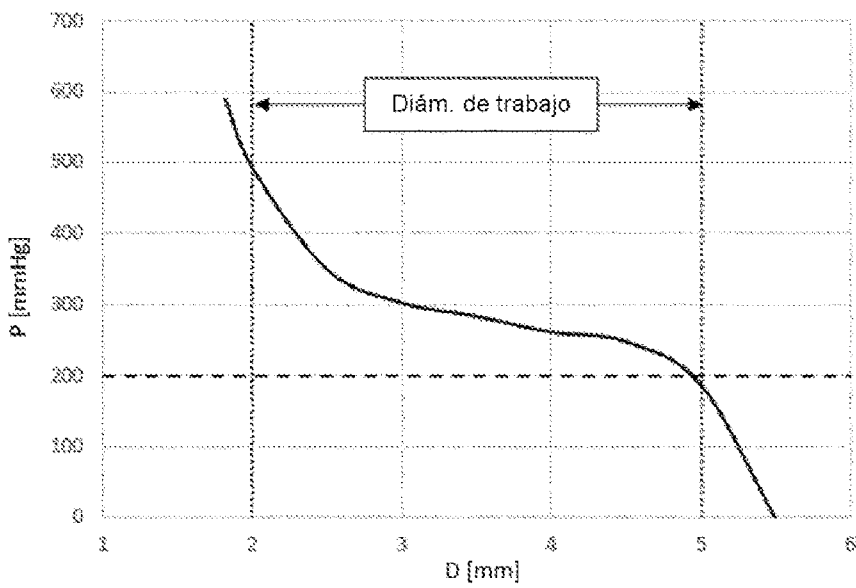


Fig. 4

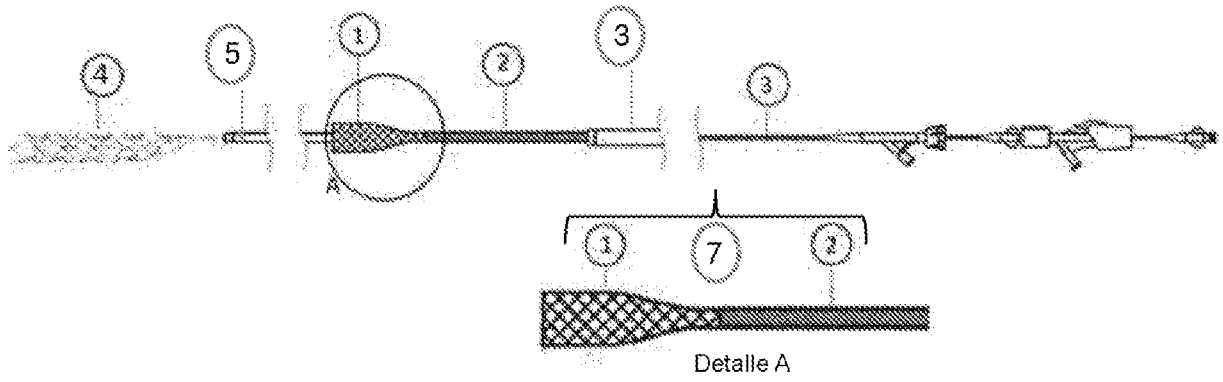


Fig. 5

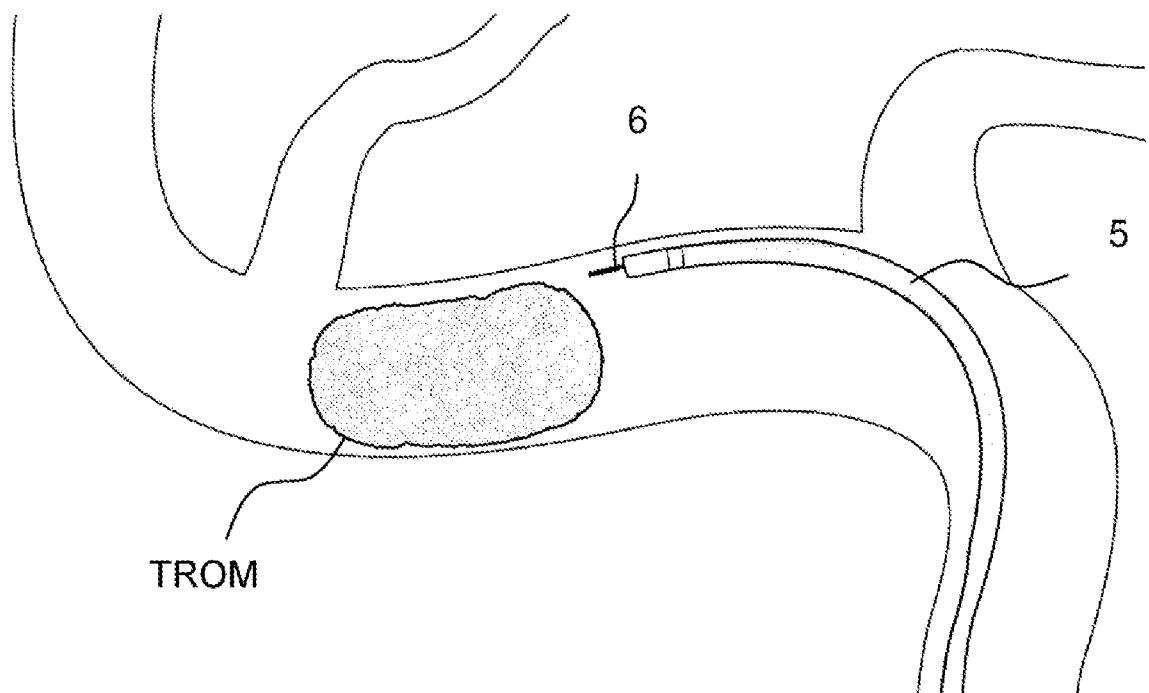


Fig. 6

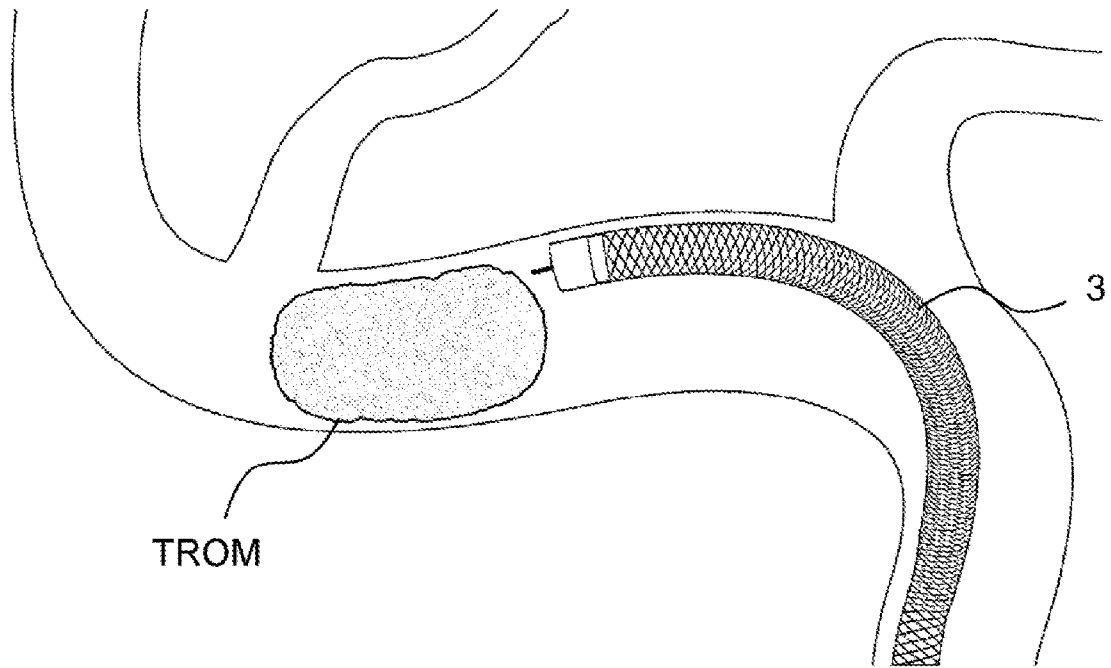


Fig. 7

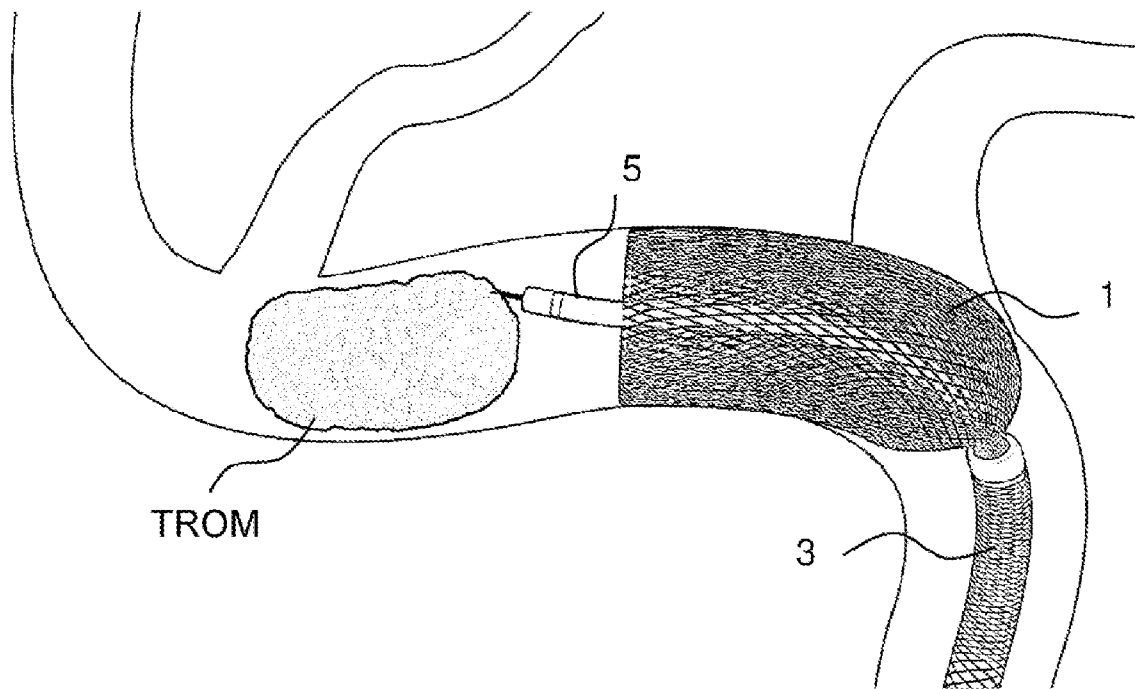


Fig. 8

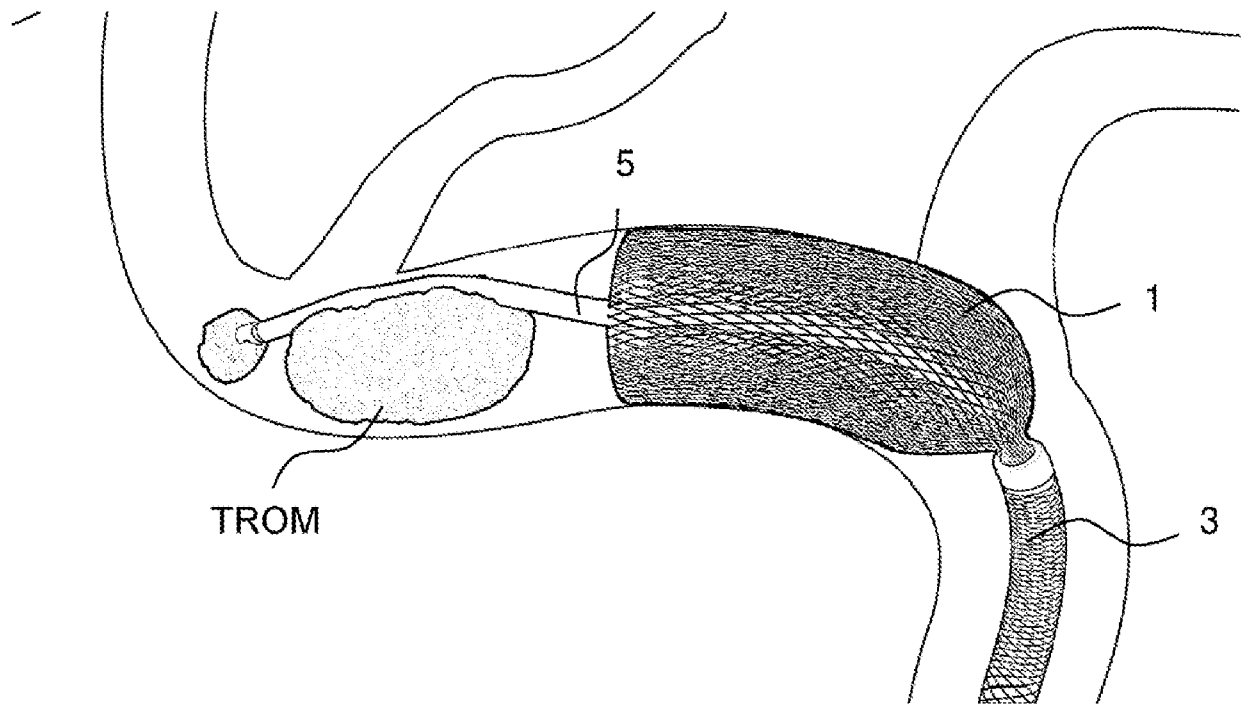


Fig. 9

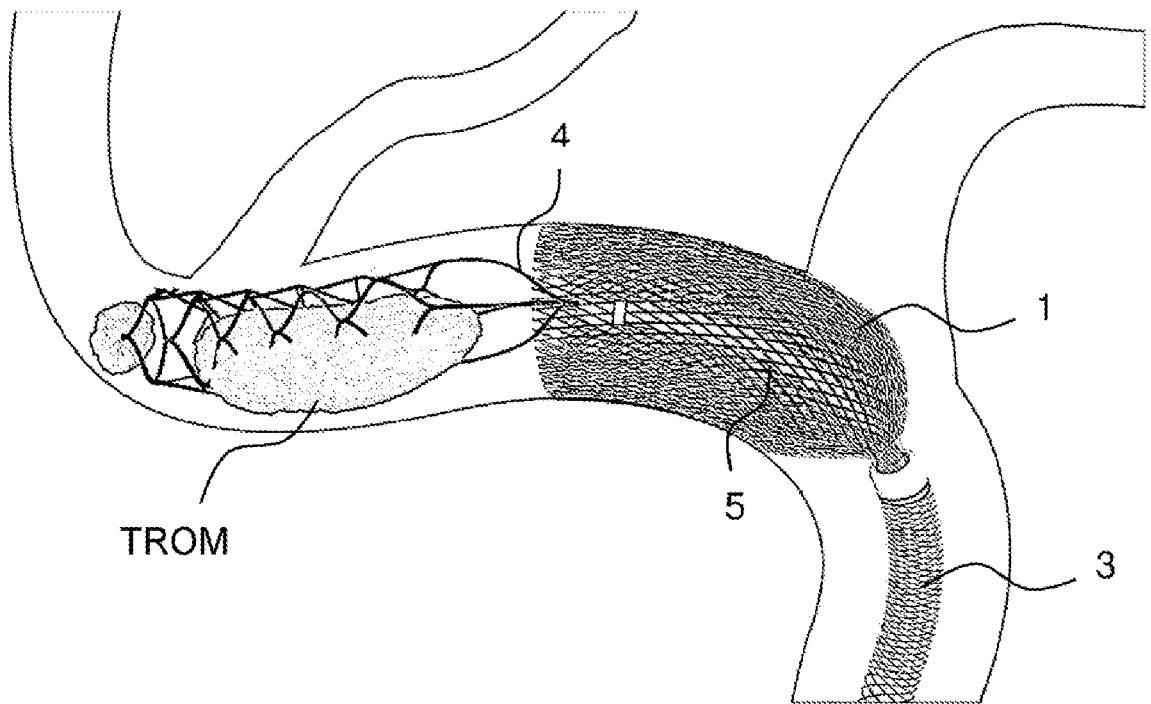


Fig. 10

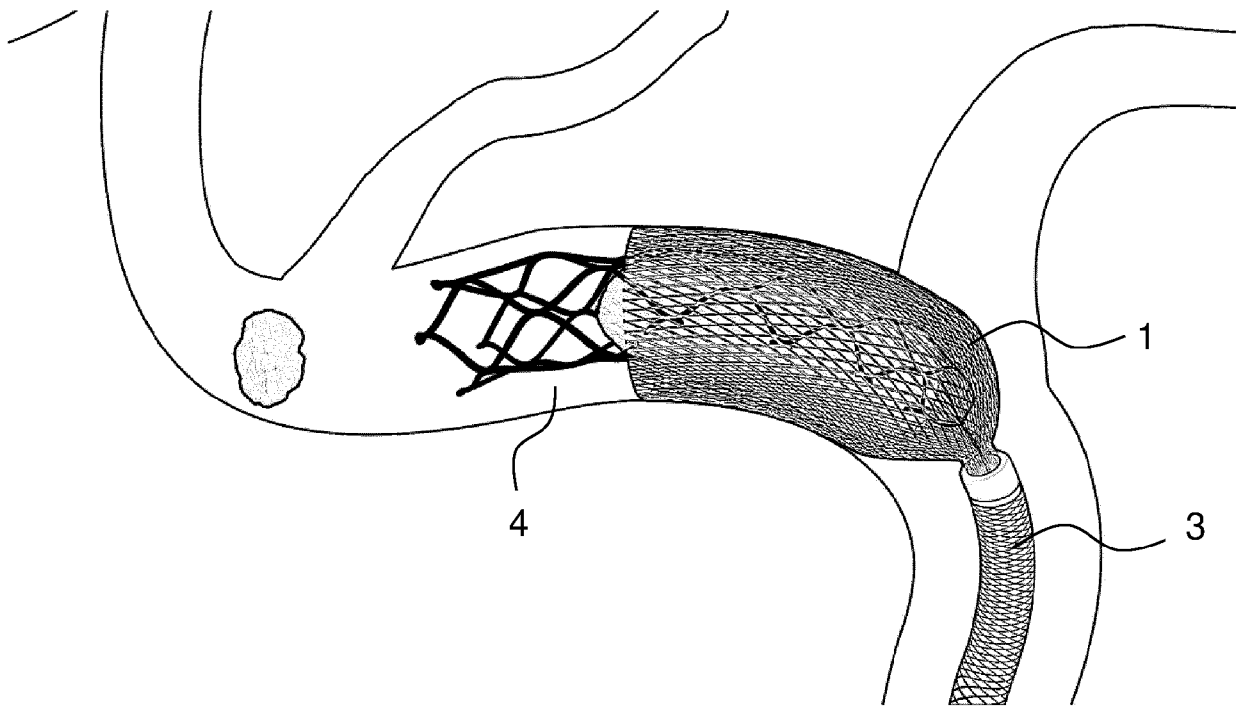


Fig. 11

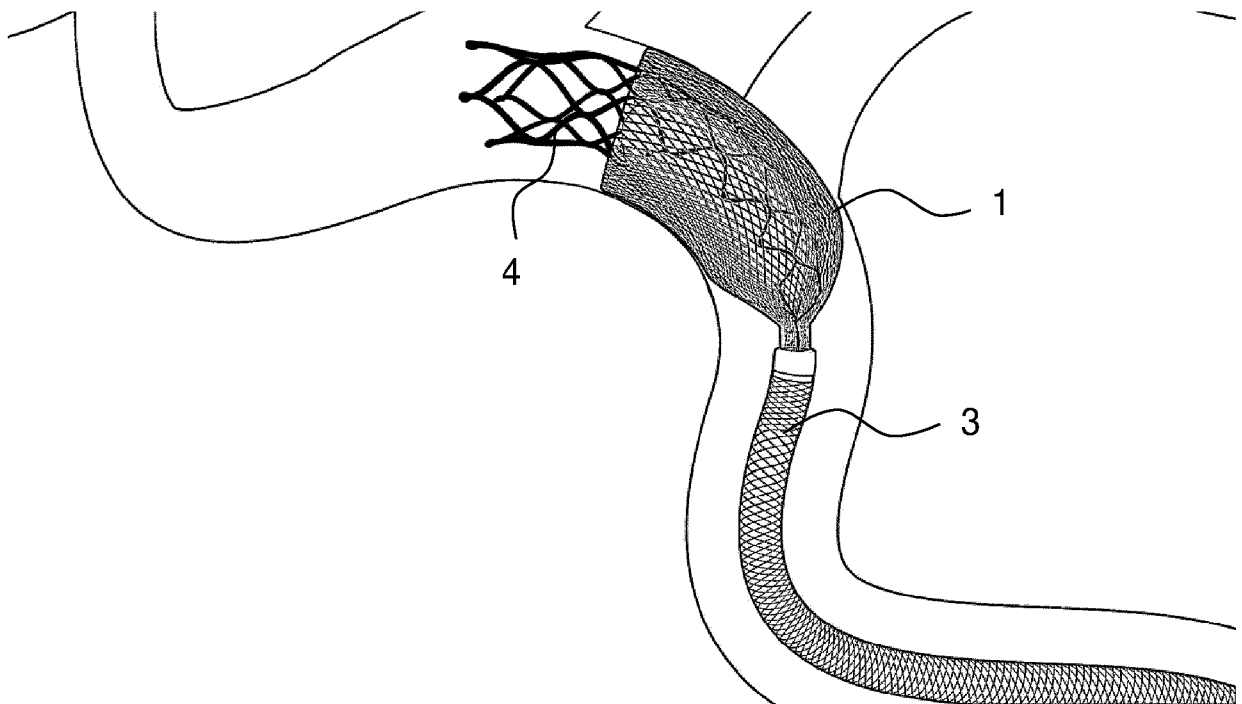


Fig. 12

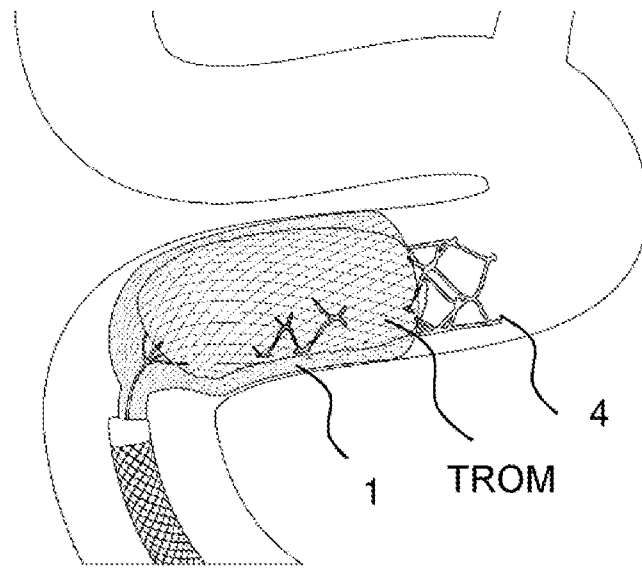


Fig. 13

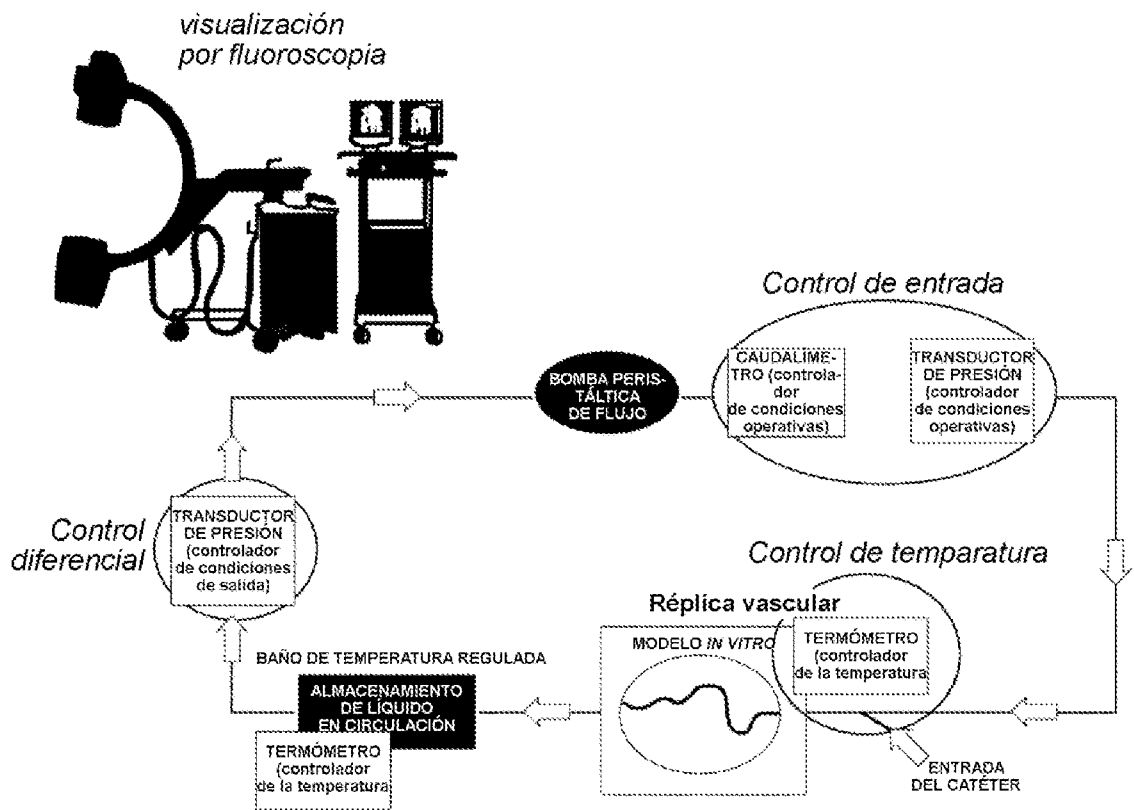


Fig. 14

1ª pasada: Coágulo blando rico en hematíes

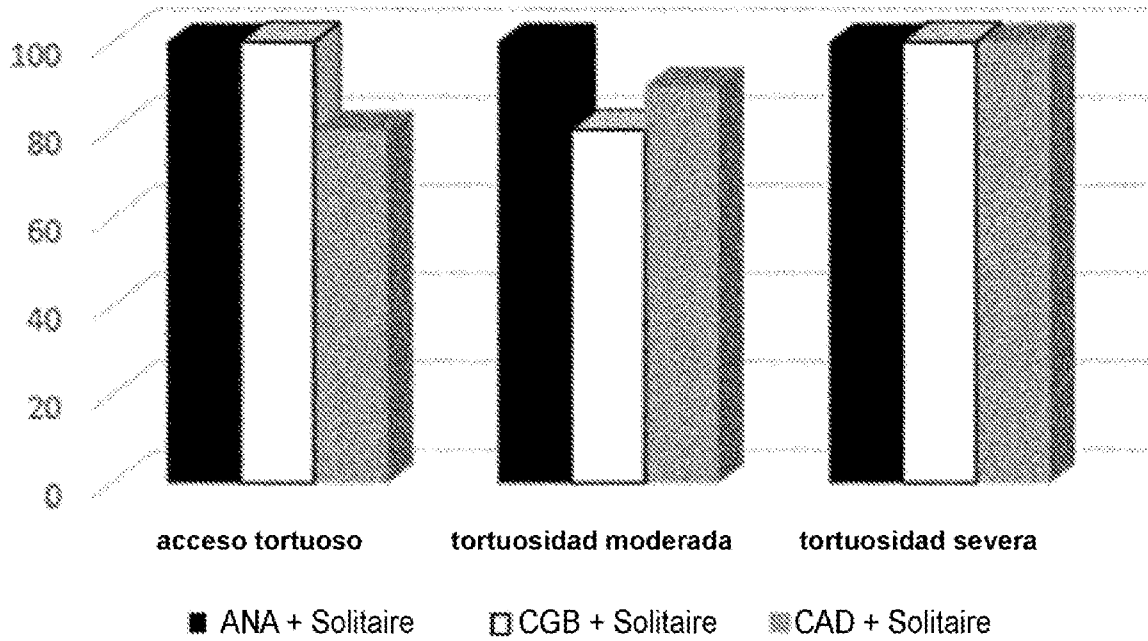


Fig. 15

3ª pasada: Coágulo blando rico en hematíes

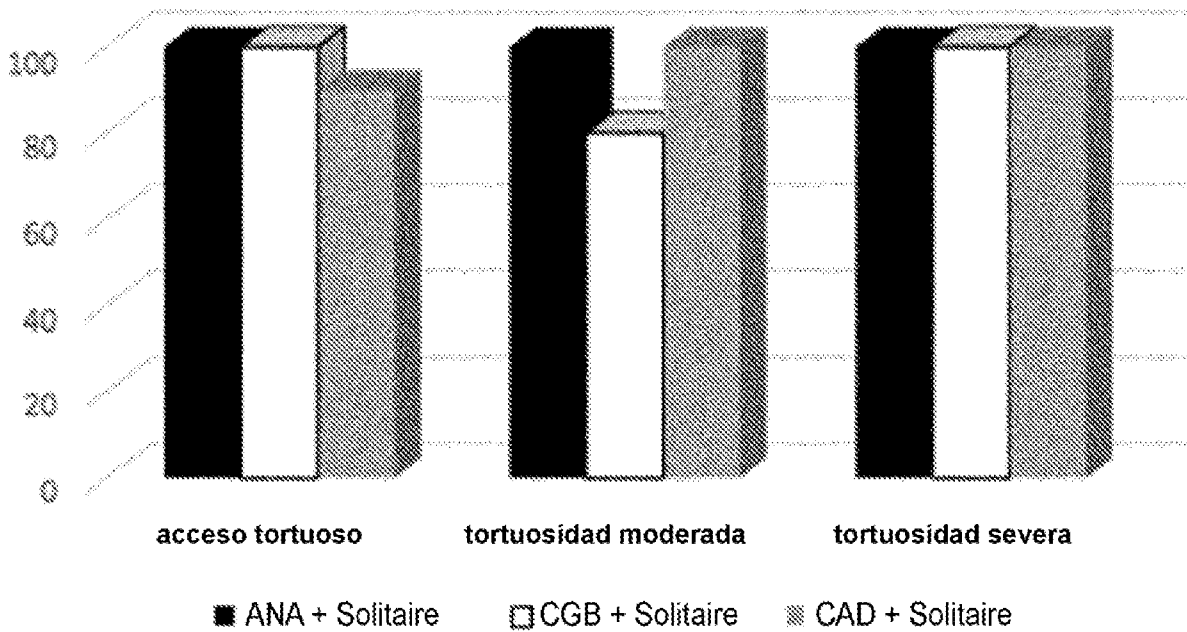


Fig. 16

1ª pasada: Coágulo rico en fibrina

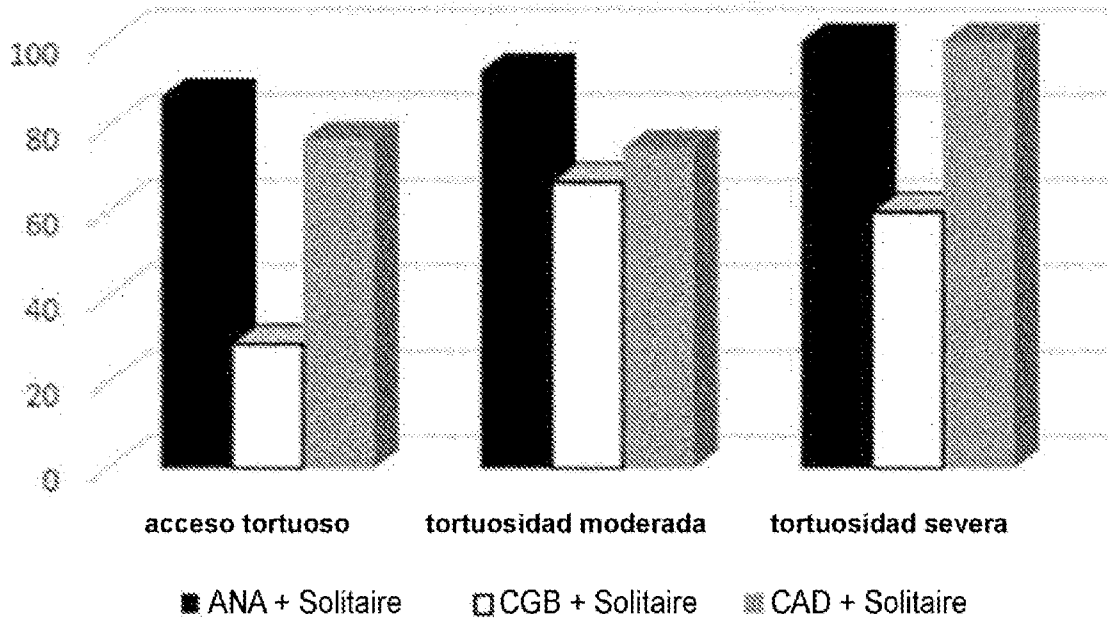


Fig. 17

3ª pasada: Coágulo rico en fibrina

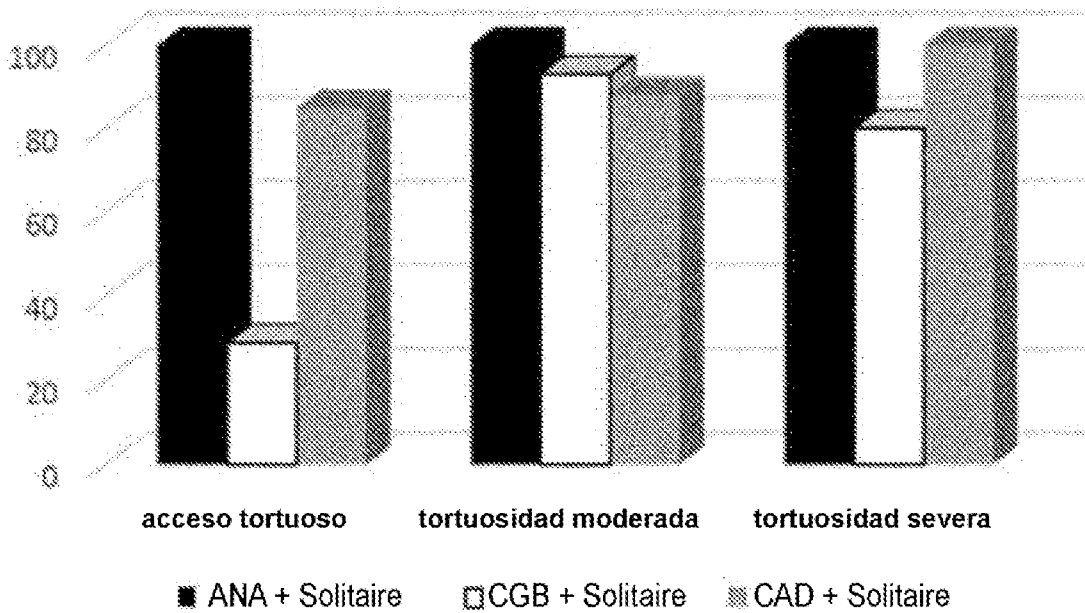


Fig. 18

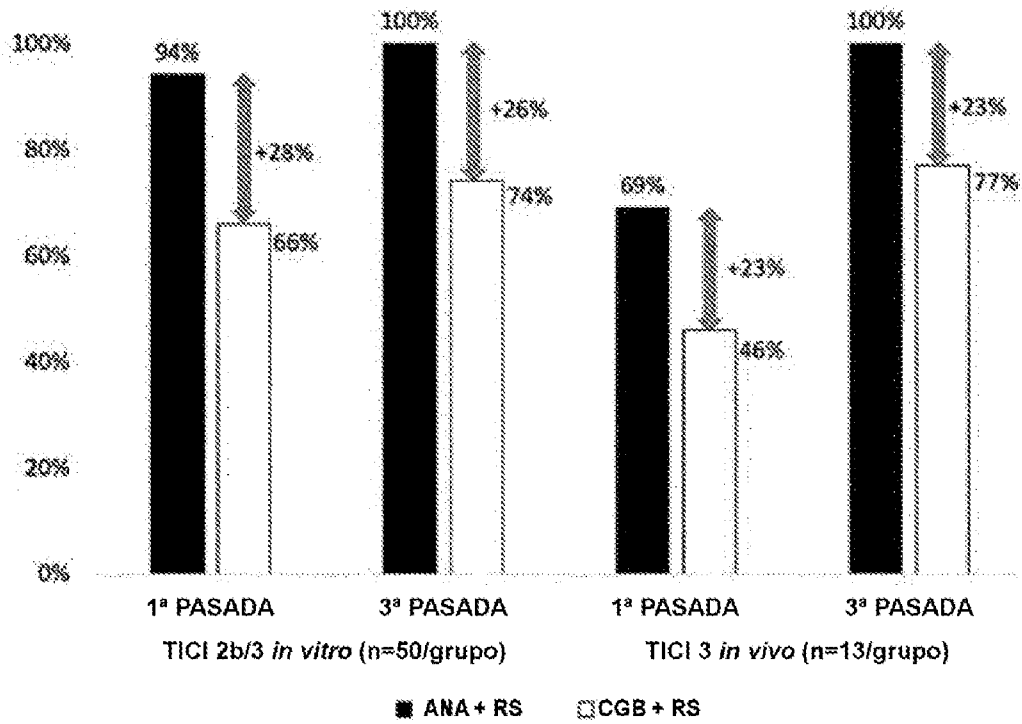


Fig. 19

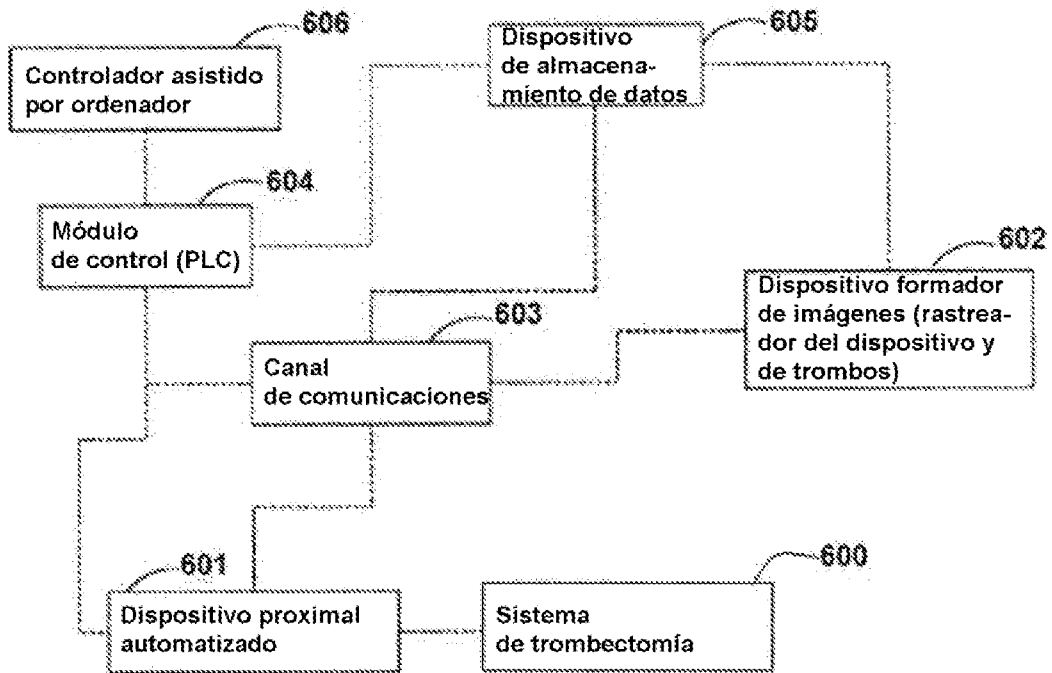


Fig. 20