

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 040**

51 Int. Cl.:

A61M 1/00 (2006.01)

A61M 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2017 PCT/AU2017/050266**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018 WO18053574**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2017 E 17851976 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3515520**

54 Título: **Dispositivos y métodos para la hiperperfusión vascular del espacio extravascular**

30 Prioridad:

22.09.2016 AU 2016903834
22.09.2016 AU 2016903836
05.12.2016 AU 2016904991
08.12.2016 AU 2016905067
08.12.2016 AU 2016905068

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2024

73 Titular/es:

ALL VASCULAR PTY LIMITED (100.0%)
Suite 13 Level 1 130-134 Pacific Highway
Greenwich, New South Wales 2065, AU

72 Inventor/es:

LANE, RODNEY JAMES;
HUCKSON, MATTHEW JAMES;
KYUNG, CHRIS;
LANE, DAVID MICHAEL;
KHIN, NYAN YE y
MURPHY, SCOTT RYAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 979 040 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos y métodos para la hiperperfusión vascular del espacio extravascular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a mejoras en el aislamiento vascular de órganos y segmentos de los mismos y, en particular, a dispositivos de acceso vascular mejorados, utilizables en el contexto del aislamiento vascular de espacios extravasculares humanos en órganos y segmentos de los mismos, para mejorar el suministro y la actividad de agentes terapéuticos, tales como agentes quimioterapéuticos y células madre, a esos espacios extravasculares. La presente invención se refiere a dispositivos para engancharse con espacios vasculares y segmentos de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 En muchas circunstancias se requiere compromiso y acceso arterial o venoso durante períodos prolongados para una variedad de terapias y tratamientos médicos. Por lo general, esto implica la canulación en una arteria o vena. La interfaz entre la vena o arteria y la cánula requiere presión para suministrar materiales o recibir sangre y minimizar la capacidad de que la sangre se estanque alrededor de la interfaz, lo que conduce a la trombosis.

15 Cuando no se extrae sangre o no se suministran sustancias a la vena o arteria, se debe taponar el lumen entre la cánula y la vena o arteria para evitar que la sangre se escape. Normalmente, el extremo de la cánula y/o tapón incluye bordes o salientes o rebajes que se extienden dentro de la vena o arteria o que dan como resultado un área de espacio muerto en la cánula. Los salientes y los rebajes presentan una formación que potencialmente permite que la sangre se acumule y se estanque dando lugar a condiciones en las que puede ocurrir la trombosis. El espacio muerto también da lugar a un área donde la sangre puede acumularse y estancarse, presentando también una situación en la que
20 puede ocurrir trombosis. El espacio muerto también puede presentar un área donde se acumula gas dando lugar al riesgo de que se forme una embolia gaseosa.

Los dispositivos de acceso utilizados en dichos tratamientos o terapias normalmente comprenden una cánula con un extremo conectado al sistema circulatorio de un paciente y puertos adaptadores en el otro extremo conectados a una bomba de flujo sanguíneo u otro dispositivo de inyección. Cuando no está en uso, el sistema de aislamiento se ha
25 basado en un émbolo que se puede deslizar dentro de la cavidad de la cánula para cerrar el acceso a la cavidad y así evitar la comunicación fluida entre el sistema circulatorio y cualquiera de los puertos del dispositivo de acceso. Estos dispositivos de acceso pueden denominarse dispositivos de acceso de un solo lumen.

La patente US No. 7,766,853 y la patente US No. 8,419,672 describen dichos dispositivos de acceso para sistemas de aislamiento de acceso remoto. Los dispositivos y sistemas de acceso relacionados se describen en la patente US
30 No. 9,078,982. La patente US No. 6,699,231 divulga métodos y aparatos para la perfusión de estructuras tisulares aisladas. El aislamiento se efectúa posicionando catéteres endovascularmente que tienen balones de oclusión dentro de las arterias u otros vasos sanguíneos que suministran sangre al órgano. De manera similar, el flujo sanguíneo desde el órgano de regreso al sistema circulatorio del paciente se bloquea posicionando endovascularmente uno o más catéteres que llevan miembros de oclusión dentro de las venas u otros vasos sanguíneos que salen del órgano.
35 Luego, el agente terapéutico puede perfundirse a través del órgano de forma anterógrada o retrógrada utilizando los catéteres posicionados endovascularmente mientras se mantiene el aislamiento. La solicitud de patente US No. 2014/207060 divulga un sistema para perfundir un sitio localizado dentro de un cuerpo que incluye un ensamblaje de catéter que tiene una línea de acceso venoso que está adaptada para suministrar perfusión al sitio localizado, una línea de drenaje venosa o arterial adaptada para drenar perfusión desde el sitio localizado, y un dispositivo de oclusión
40 adaptado para impedir parte o sustancialmente todo el flujo sanguíneo fisiológico entre el sitio localizado y la circulación sistémica del cuerpo durante y en el curso de la perfusión y el drenaje del perfundido hacia y desde el sitio localizado. El sistema puede incluir un circuito sanguíneo asociado con el ensamblaje de catéter para facilitar el acondicionamiento de la sangre para su uso como perfusión, en el curso de una perfusión controlada y/o drenaje de sangre no tratada, tratada o tratada inactivada hacia y desde el sitio ubicado.

45 Cuando un acceso venoso o arterial, tal como una cánula, se conecta al vaso sanguíneo de un paciente en un ángulo perpendicular, la punta de un émbolo se puede deslizar a través de la cavidad o lumen de la cánula hasta que alcanza la ubicación donde el extremo proximal de la cánula está conectado a la pared del vaso. De este modo, el émbolo puede, después del uso de la cánula, impedir completamente el llenado de sangre del paciente en el lumen de la cánula, evitando así la estasis de fluido que de otro modo podría causar trombosis. Sin embargo, cuando se conecta
50 una cánula al vaso sanguíneo del paciente en un ángulo no perpendicular, la forma cilíndrica convencional de la punta del émbolo no es capaz de impedir el llenado de una pequeña cantidad de sangre en una parte inferior (llamada "el espacio muerto") del lumen de la cánula a menos que la punta se deslice más a través del lumen de la cánula y una parte frontal de la punta sobresalga hacia el interior del lumen del vaso. Dicho espacio muerto dentro de la parte inferior del lumen de la cánula o si el espacio muerto está ocupado por la punta del émbolo, tal saliente de la parte frontal de
55 la punta hacia el lumen del vaso puede ser responsable de alteraciones hemodinámicas, incluida la estasis de fluidos, dentro del sistema circulatorio del paciente que podrían provocar eventos trombóticos.

Cuando un dispositivo de acceso de un solo lumen del tipo descrito en estas patentes, tal como una cánula, se conecta al vaso sanguíneo de un paciente en un ángulo perpendicular, la punta de un émbolo se puede deslizar a través de la

cavidad o lumen de la cánula hasta que alcanza la ubicación donde el extremo proximal de la cánula está conectado a la pared del vaso. De este modo, el émbolo puede, después del uso de la cánula, impedir completamente el llenado de sangre del paciente en el lumen de la cánula, evitando así la estasis de fluido que de otro modo podría causar trombosis. Sin embargo, cuando se conecta una cánula con un extremo proximal apropiadamente biselado al vaso sanguíneo del paciente en un ángulo no perpendicular, la forma cilíndrica convencional de la punta del émbolo no es capaz de impedir el llenado de una pequeña cantidad de sangre en una parte inferior (llamada "el espacio muerto") del lumen de la cánula a menos que la punta se deslice más a través del lumen de la cánula y una parte frontal de la punta sobresalga hacia el interior del lumen del vaso. Un espacio muerto de este tipo en la parte inferior del lumen de la cánula o, si el espacio muerto está ocupado por la punta del émbolo, un saliente de la parte frontal de la punta en el lumen del vaso, puede ser responsable de alteraciones hemodinámicas, incluida la estasis de fluidos, dentro del sistema circulatorio del paciente, que podría provocar eventos trombóticos.

Además, se conocen dispositivos de acceso con tapas de tratamiento de acceso múltiple, como se muestra en la figura 51 de la patente US No. 9,078,982 del presente inventor. Sin embargo, aquellos dispositivos de acceso con tapas de tratamiento de acceso múltiple tienen puertos de acceso que son tales que solo se puede recibir un catéter a través de un puerto de acceso seleccionado y luego a través del lumen del dispositivo de acceso, y por lo tanto cada uno de dichos dispositivos sólo puede facilitar un flujo de salida desde el sistema circulatorio a una bomba de flujo sanguíneo o un flujo de entrada desde una bomba de flujo sanguíneo en el sistema circulatorio, pero no ambas. Es decir, esos dispositivos de acceso con tapas de tratamiento de acceso múltiple no pueden facilitar dos o más catéteres de flujo de entrada y flujo de salida al mismo tiempo porque el lumen de esos dispositivos no puede recibir dos o más catéteres. Además, esas tapas de tratamiento de acceso múltiple no permiten dirigir un catéter a posiciones específicas con el uso de la tapa de tratamiento de acceso múltiple.

Las infusiones arteriales o venosas de agentes farmacéuticos u otros agentes terapéuticos son una práctica estándar para la quimioterapia en el tratamiento de neoplasias, para la terapia génica y para la terapia con células madre. El efecto sobre el tejido objetivo disminuye como resultado de la dilución del agente terapéutico por el flujo normal de sangre y/o la desintoxicación del agente terapéutico por la sangre. Para contrarrestar estos efectos, se han desarrollado técnicas de "detener el flujo", generalmente obstruyendo el flujo de entrada y el flujo de salida del tejido objetivo.

Existen técnicas estándar, por ejemplo, para el tratamiento quimioterapéutico de la neoplasia en la pelvis, en los que la aorta y la vena cava inferior están obstruidas, se aplican torniquetes en las piernas y luego se infunde al segmento aislado un agente quimioterapéutico durante un corto período de tiempo dentro del tiempo de isquemia de la pelvis. Un enfoque alternativo es retirar la sangre que contiene el agente quimioterapéutico y utilizar diversos filtros extracorpóreos para neutralizar el agente antes de la recirculación sistémica. La finalidad en esa situación es minimizar los efectos secundarios tóxicos cuando la sangre que contiene el agente quimioterapéutico se libera a la circulación sistémica. Este tipo de enfoque se puede realizar operativamente en el hígado mediante la canulación de la vena porta y la arteria hepática del hígado, usando bombas para recircular el agente y usando un filtro extracorpóreo para minimizar los efectos sistémicos. Esto se llama "infusión hepática aislada".

Se han descrito sistemas de aislamiento de acceso remoto para hiperperfusión regional para aumentar el flujo sanguíneo a un espacio intravascular (véase la patente US No. 9,078,982). Generalmente, la hiperperfusión ocurre cuando una cantidad superior a la normal de fluido o células pasa a través de un espacio. Dichos sistemas de aislamiento requieren un puerto de flujo de entrada, un puerto de flujo de salida, un balón de aislamiento y una bomba para controlar el flujo sanguíneo al órgano objetivo. Las presiones creadas son hasta 4 veces las presiones arteriales medias normales con un aumento de hasta 8 veces el flujo normal. Una finalidad de la hiperperfusión en la patente US No. 9,078,982 es retirar los síntomas de una extremidad isquémica, a corto plazo para prevenir la amputación y, a largo plazo, para producir un aumento en la tensión de corte para hacer crecer nuevos vasos sanguíneos.

El efecto inevitable de hiperperfundir agentes terapéuticos regionalmente a un espacio intravascular deseado es que los agentes luego se moverán al espacio intersticial desde donde pueden ingresar no sólo al área objetivo sino también a los canales linfáticos y ganglios linfáticos de drenaje. El enfoque tiene ramificaciones importantes en el tratamiento de la neoplasia, ya que muchas células malignas invaden los canales linfáticos, migran a los ganglios linfáticos, se multiplican y luego embolizar a través del conducto torácico antes de pasar al sistema vascular desde donde se propagan sistémicamente. Los ganglios linfáticos afectados son muy difíciles de tratar debido a su pequeño tamaño. La recurrencia del tumor a menudo surge de tumores residuales en los ganglios linfáticos y entre las células linfáticas. Otros problemas relacionados con el tratamiento de la neoplasia surgen de células malignas que residen en pequeños números en tejido relativamente isquémico, de modo que el tratamiento sistémico tendrá un efecto disminuido. También se sabe que algunos tumores inducen una presión intersticial más alta, en parte debido a una pseudocápsula circundante relacionada con la compresión de la estructura normal o efectos inflamatorios secundarios. También hay algunas células malignas que no se multiplican, por lo que los agentes terapéuticos que afectan principalmente a la división celular tendrán poco o ningún efecto sobre dichas células.

Los dispositivos de acceso utilizados en tales sistemas de aislamiento de acceso remoto para hiperperfusión regional a un área objetivo y para terapias o tratamientos donde se requiere compromiso arterial o venoso durante períodos prolongados incluyen cánulas, catéteres (y especialmente sistemas de catéter con balón), balones, émbolos, puertos adaptadores y otros dispositivos necesarios para estas terapias o tratamientos.

Los sistemas de aislamiento de acceso remoto en el pasado han podido proporcionar acceso intermitente o agudo al sistema circulatorio de un paciente con el fin de hiperperfusión a las extremidades isquémicas. Los dispositivos de acceso utilizados en dichos sistemas normalmente comprenden una cánula con un extremo conectado al sistema circulatorio de un paciente y puertos adaptadores en el otro extremo conectados a una bomba de flujo sanguíneo. Cuando no está en uso, el sistema de aislamiento se ha basado en un émbolo que se puede deslizar dentro de la cavidad de la cánula para cerrar el acceso a la cavidad y así evitar la comunicación fluida entre el sistema circulatorio y cualquiera de los puertos del dispositivo de acceso. Estos dispositivos de acceso pueden denominarse dispositivos de acceso de un solo lumen.

La patente US No. 7,766,853 y la patente US No. 8,419,672 describen dichos dispositivos de acceso para sistemas de aislamiento de acceso remoto. Los dispositivos y sistemas de acceso relacionados se describen en la patente US No. 9,078,982.

Cuando un dispositivo de acceso de un solo lumen del tipo descrito en estas patentes, tal como una cánula, se conecta al vaso sanguíneo de un paciente en un ángulo perpendicular, la punta de un émbolo se puede deslizar a través de la cavidad o lumen de la cánula hasta que alcanza la ubicación donde el extremo proximal de la cánula está conectado a la pared del vaso. De este modo, el émbolo puede, después del uso de la cánula, impedir completamente el llenado de sangre del paciente en el lumen de la cánula, evitando así la estasis de fluido que de otro modo podría causar trombosis. Sin embargo, cuando se conecta una cánula con un extremo proximal apropiadamente biselado al vaso sanguíneo del paciente en un ángulo no perpendicular, la forma cilíndrica convencional de la punta del émbolo no es capaz de impedir el llenado de una pequeña cantidad de sangre en una parte inferior (llamada "el espacio muerto") del lumen de la cánula a menos que la punta se deslice más a través del lumen de la cánula y una parte frontal de la punta sobresalga hacia el interior del lumen del vaso. Dicho espacio muerto se encuentra dentro de la parte inferior del lumen de la cánula o, si el espacio muerto está ocupado por la punta del émbolo, tal saliente de la parte frontal de la punta hacia el lumen del vaso puede ser responsable de alteraciones hemodinámicas, incluida la estasis de fluidos, dentro del sistema circulatorio del paciente que podrían provocar eventos trombóticos.

Además, se conocen dispositivos de acceso con tapas de tratamiento de acceso múltiple, como se muestra en la figura 51 de la patente US No. 9,078,982 del presente inventor. Sin embargo, aquellos dispositivos de acceso con tapas de tratamiento de acceso múltiple tienen puertos de acceso que son tales que solo se puede recibir un catéter a través de un puerto de acceso seleccionado y luego a través del lumen del dispositivo de acceso, y por lo tanto cada uno de dichos dispositivos sólo puede facilitar un flujo de salida desde el sistema circulatorio a una bomba de flujo sanguíneo o un flujo de entrada desde una bomba de flujo sanguíneo en el sistema circulatorio, pero no ambas. Es decir, esos dispositivos de acceso con tapas de tratamiento de acceso múltiple no pueden facilitar dos o más catéteres de flujo de entrada y flujo de salida al mismo tiempo porque el lumen de esos dispositivos no puede recibir dos o más catéteres.

El presente inventor ha descubierto que existen varias formas en las que el aislamiento vascular puede mejorar el suministro de agentes terapéuticos a órganos humanos y segmentos de los mismos, tales como tumores, y mejorar así la actividad terapéutica.

En primer lugar, se puede producir un efecto de mejora de la masa mediante el suministro del agente a un área objetivo específicamente aislada para aumentar la concentración del agente en una masa confinada de tejido en esa área. Este efecto se basa en la masa tumoral relativa y se denomina "objetivo de masa". El grado de mejora depende de la masa del tejido objetivo en comparación con la masa total del cuerpo. Por ejemplo, un cáncer de cabeza de páncreas normalmente puede pesar 35 g en su presentación clínica. En un hombre de 70 kg, la ventaja terapéutica del objetivo de masa se aproxima a 2000 veces la del suministro intravenoso sistémico.

Un segundo efecto potenciador del aislamiento vascular se denomina "prolongación del tiempo de exposición" e implica evitar el lavado o la dilución del agente controlando el flujo de entrada y el flujo de salida durante un período de tiempo específicamente dentro del tiempo isquémico del órgano relevante. Se trata de un efecto de tiempo que multiplica el efecto de masa mencionado en primer lugar. En lenguaje farmacocinético esto se conoce como "área bajo la curva", que se deriva de un gráfico donde la concentración del agente se representa en función del tiempo.

Un tercer efecto potenciador del aislamiento vascular es la capacidad de neutralizar el agente, tal como administrando un antídoto antes de revertir el aislamiento. Esto se denomina "neutralización de la quimioterapia activa residual". Para evitar cualquier efecto sistémico, es posible invertir el flujo a través del órgano aislado o segmento del mismo y extraer el agente residual y desecharlo antes de que haya abandonado el órgano. Esto se denomina concentración residual del agente y se puede medir evaluando la concentración del agente en el volumen desechado.

Un cuarto efecto potenciador del aislamiento vascular es el control del gradiente de presión osmolar en el área objetivo aislada, controlando en consecuencia la presión oncótica. Aunque los dispositivos de acceso permiten el control del flujo de entrada arterial y el flujo de salida venosa, puede resultar una terapia aún más dirigida mediante la sustitución de las proteínas plasmáticas intravasculares con soluciones hipoosmolares que contienen los agentes terapéuticos. Una solución hipoosmolar crea un gradiente de presión osmolar que controla el movimiento de los agentes terapéuticos desde el espacio intravascular al espacio extravascular, y especialmente al espacio intersticial que rodea las células tumorales. El espacio intersticial contiene los sustratos metabólicos requeridos por las células tumorales y es drenado por el sistema linfático. Por lo tanto, no sólo se pueden atacar específicamente las células tumorales de

esta manera, sino que también se pueden atacar los canales linfáticos y los ganglios linfáticos que drenan de las células tumorales.

El control del gradiente de presión osmolar puede incluir controlar la presión oncótica. El control de la presión oncótica permite el retiro total o parcial de la proteína intravascular.

- 5 Una forma adicional en la que el aislamiento vascular puede mejorar la actividad terapéutica es controlar selectivamente el flujo de salida venoso de un órgano, mientras se controla simultáneamente el flujo de entrada arterial.

Aún otra forma en la que el aislamiento vascular puede mejorar la actividad terapéutica es aumentar la presión de flujo de salida venosa por encima de la presión arterial media típica (MAP) y presión capilar media (MCP) tanto como sea posible, permitiendo una fuerza hidráulica aumentada para la inyección hasta e incluyendo la presión vascular de modo que esta fuerza hidráulica pueda dirigirse lateralmente. Esto se puede medir con instrumentos conectados al sistema de infusión.

En el pasado ha habido una variedad de fístulas externas normalmente para procedimientos de hemodiálisis. Las derivaciones originales fueron descritas por Quentin Scribner, Allen Brown y Thomas Shunts. Puede haber anastomosis directas a la arteria de entrada del donante y a la vena receptora (Thomas y Allen Brown). En algunos casos se utilizaron conexiones endoluminales sin anastomosis y con ligadura de los vasos distales (Quentin Scribner). Para acceder a la circulación sistémica, se sujetaron temporalmente los lados arterio y venoso y se retiró el dispositivo de interconexión. Este dispositivo era comúnmente un tubo conector endoluminal simple con posibilidad de fácil desconexión. Hay problemas claros de seguridad. Este sistema estaba siendo conectado al sistema terapéutico o de diagnóstico. El mejor ejemplo es la hemodiálisis renal.

20 Cuando se han utilizado fístulas externas, son comunes tasas de flujo elevadas. Las altas tasas de flujo pueden contribuir a la insuficiencia cardíaca congestiva debido a las altas tasas de flujo que se manifiestan como edema periférico, letargo, dificultad para respirar y dolor en el pecho. También puede causar el síndrome de "robo" periférico donde la alta tasa de flujo causa isquemia en las regiones distales de la fístula. El flujo alto también puede causar hipertensión venosa.

25 Resumen de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo de acceso vascular para proporcionar un acceso vascular prolongado para la infusión de agentes terapéuticos y/o para la inserción de uno o más dispositivos endovasculares, como se establece en la reivindicación 1 adjunta.

La eliminación del espacio muerto minimiza el riesgo de trombosis.

30 Preferiblemente, el extremo biselado de la cánula y el extremo biselado del émbolo tienen el mismo ángulo biselado.

Preferiblemente, la cánula incluye una pared interior perfilada para corresponder coincidentemente con una pared exterior del vástago del émbolo.

35 Preferiblemente, la pared interior de la cánula está perfilada de modo que el émbolo no puede girar debido a la correspondencia coincidente con la pared exterior del vástago del émbolo. Preferiblemente, una o más proyecciones de la pared exterior del vástago del émbolo están dispuestas para recibirse en rebajes en la pared interior de la cánula.

Preferiblemente, la correspondencia coincidente de la pared interior de la cánula y la pared exterior del émbolo está dispuesta de manera que el extremo biselado de la cánula sea paralelo y alineado con el extremo biselado del émbolo cuando el émbolo está completamente insertado en la cánula.

40 Preferiblemente, el extremo biselado de la cánula está configurado como un extremo de injerto configurado y dispuesto para engancharse y conectarse con el vaso sanguíneo a través de un injerto vascular.

Preferiblemente, la cánula incluye un ensamblaje conector distal al extremo del injerto dispuesto para conectarse a un dispositivo de suministro médico.

Preferiblemente, el ensamblaje conector está dispuesto para conectarse con una porción del cuerpo de la cánula.

Breve descripción de los dibujos

45 Sin perjuicio de cualquier otra realización que pueda caer dentro del alcance de la presente invención, ahora se describirá una realización de la presente invención, sólo a modo de ejemplo, con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de un balón de oclusión arterial para controlar el flujo arterial en la región de la pelvis;

- La figura 2 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de un balón de oclusión vascular para el control de la vascularización;
- 5 La figura 3 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de balón de oclusión vascular de un sistema de catéter de balón único que proporciona control del flujo sanguíneo vascular colateral para uso en el aislamiento vascular de la mama derecha;
- La figura 4 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de un sistema de catéter de múltiples balones que proporciona control del flujo sanguíneo arterial colateral para su uso en el aislamiento vascular de la mama derecha con superselección del flujo de entrada arterial;
- 10 La figura 5 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de sistemas de catéter de balón para el control del flujo vascular al hígado;
- La figura 6 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de sistemas de catéter de balón que proporciona control del flujo sanguíneo arterial colateral para uso en hiperperfusión del hígado;
- 15 La figura 7 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento del balón de oclusión vascular para el tratamiento de la región craneal;
- La figura 8 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de un balón de oclusión arterial para controlar el flujo vascular hacia las extremidades inferiores;
- La figura 9 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de un balón de oclusión arterial para controlar el flujo vascular hacia las extremidades inferiores;
- 20 La figura 10 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de tres balones separados en sistemas de catéter que proporcionan control del flujo vascular al páncreas;
- La figura 11 es una representación esquemática de un balón intraluminal controlado por presión y un extremo distal conector de un sistema de árbol de catéter multicanal para uso en el duodeno para el aislamiento vascular de un tumor en el páncreas;
- 25 La figura 11 A es una vista lateral del balón de compresión de la figura 11;
- La figura 12 es una representación esquemática de una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de un sistema de catéter de tres balones separados, y que proporciona control del flujo sanguíneo arterial colateral para uso en hiperperfusión del hígado;
- La figura 13 es una representación esquemática del aislamiento vascular del lóbulo superior del pulmón;
- 30 La figura 14 es una vista lateral en sección de un dispositivo de acceso de un solo lumen de la técnica anterior;
- La figura 15 es una vista lateral en sección de una cánula de otro dispositivo de acceso a un solo lumen de la técnica anterior que muestra la punta de un vástago de émbolo del dispositivo que sobresale de la cánula hacia el interior del lumen de un vaso sanguíneo de un paciente;
- 35 La figura 16 es una vista lateral en sección similar a la de la figura 15, pero mostrando la punta del vástago del émbolo del dispositivo que ya no sobresale dentro del lumen del vaso sino que se retrae dentro del lumen de la cánula para crear un espacio muerto dentro del lumen de la cánula;
- La figura 17 es una vista lateral de una cánula de un dispositivo de acceso de un solo lumen de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 18 es una vista extrema en sección a través de B-B de la cánula de la figura 17;
- 40 La figura 19 es una vista lateral de un vástago de émbolo que tiene una punta biselada para usar con la cánula mostrada en las figuras 17 y 18 del dispositivo de acceso de un solo lumen;
- La figura 20 es una vista extrema en sección a través de A-A del vástago del émbolo de la figura 19;
- La figura 21 es una vista lateral del dispositivo de acceso a un lumen único formado por la cánula de las figuras 17 y 18 y el vástago del émbolo de las figuras 19 y 20, con el dispositivo de acceso de lumen único conectado al vaso sanguíneo de un paciente y sin mostrar ningún saliente o espacio muerto resultante;
- 45 La figura 21 A es una vista lateral de una cánula alternativa a la cánula de la figura 17;
- La figura 22 es una vista lateral en sección (longitudinalmente) de la cánula de la figura 17;

La figura 23 es una vista ampliada de la parte B seccionada de la cánula como se muestra en la figura 22;

La figura 24 es una vista ampliada de la parte C seccionada de la cánula como se muestra en la figura 22;

La figura 25 es una vista en perspectiva de un adaptador multipuerto conectado, para su uso, con una cánula de un dispositivo de acceso de un solo lumen;

5 La figura 25A es una vista en perspectiva de un adaptador multipuerto;

La figura 26 es una vista despiezada del adaptador multipuerto mostrado en la figura 25 junto a la cánula;

La figura 27 es una vista lateral del adaptador multipuerto interconectado y la cánula de la figura 25 que se muestran conectados al sistema circulatorio de un paciente y que muestra una disposición de posicionamiento de balón de oclusión de tres sistemas de catéter de balón separados que pasan todos a través del lumen de la cánula hacia el sistema circulatorio para controlar el flujo vascular hacia o desde un órgano;

10 La figura 28 es una vista en perspectiva de un adaptador multipuerto conectado, para su uso, con una cánula implantable de un dispositivo de acceso de un solo lumen;

La figura 29 es una vista despiezada del adaptador multipuerto mostrado en la figura 28 junto a un extremo distal de la cánula implantable;

15 La figura 30 es una vista lateral del adaptador multipuerto interconectado y la cánula de la figura 28 que se muestran conectados al sistema circulatorio de un paciente y que muestra una disposición de posicionamiento de balón de oclusión de tres sistemas de catéter de balón separados que pasan todos a través del lumen de la cánula hacia el sistema circulatorio para proporcionar aislamiento vascular de un órgano;

La figura 31 es una vista lateral de un dispositivo para fístula externa;

20 La figura 32 es una vista lateral de un dispositivo de fístula externo;

La figura 33 es una vista lateral de un puerto utilizado en el dispositivo para fístula externa de la figura 32;

La figura 34 es una vista lateral de un dispositivo conector de fístula externo;

la figura 35 es una vista lateral del dispositivo conector de fístula externo de la figura 34 canulado;

La figura 36 es una vista lateral de una conexión de catéter multipuerto y un émbolo;

25 La figura 37 es una vista lateral de un dispositivo de fístula externo; y

La figura 38 es una vista lateral de un dispositivo de fístula externo.

Descripción detallada de la invención

En términos generales, con referencia a las figuras 1 a 13, se muestran un sistema y dispositivos para mejorar el suministro de sustancias terapéuticas para el tratamiento terapéutico en el espacio extravascular, es decir, el espacio intersticial, donde se encuentran las células o lesiones objetivo, específicamente hiperperfundiendo el espacio intersticial isquémico. La hiperperfusión se define como hacer que una cantidad por encima a la normal de fluido (o células) pase a través de un espacio. El efecto inevitable de la hiperperfusión de agentes terapéuticos en el espacio intersticial es hiperperfundir tanto el objetivo como los canales linfáticos y los ganglios linfáticos de drenaje. El concepto tiene ramificaciones importantes en el tratamiento de la neoplasia, ya que muchas de las células malignas invaden los vasos linfáticos, migran a los ganglios linfáticos, se multiplican y luego embolizar a través del conducto torácico y luego al sistema venoso y, por lo tanto, se diseminan sistémicamente. La afectación de los ganglios linfáticos es muy difícil de tratar debido al pequeño tamaño de los ganglios linfáticos. La recurrencia del tumor a menudo se relaciona con un tumor residual en los ganglios linfáticos y las células linfáticas. Otros problemas relacionados con el tratamiento de neoplasia se relacionan con células malignas que residen en pequeños números en tejido relativamente isquémico de modo que el tratamiento sistémico ha disminuido enormemente la capacidad de penetración y, por tanto, el efecto. También se sabe que algunos tumores tienen una presión intersticial más alta inducida en parte debido a una pseudocápsula circundante relacionada con la compresión de la estructura normal o efectos inflamatorios secundarios. También hay algunas células malignas que no se multiplican y muchos agentes terapéuticos tienen su principal efecto en la división celular. Las leyes fisiológicas que gobiernan los flujos de fluidos a través de la membrana capilar se describen en la ecuación de Starling.

La ecuación de Starling dice lo siguiente:

$$J_v = K_f([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$$

donde:

J_v es el flujo neto de fluido transvascular en centímetros cúbicos por segundo;

$[P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i]$ es la fuerza de accionamiento neta:

P_c es la presión hidrostática capilar;

P_i es la presión hidrostática del tejido intersticial:

5 π_c es la presión oncótica del coloide capilar;

π_i es la presión oncótica coloide del tejido intersticial:

K_f es el coeficiente de filtración capilar y una constante de proporcionalidad; y

σ es el coeficiente de reflexión de la proteína capilar

10 El coeficiente de reflexión es un coeficiente de corrección que refleja la variabilidad del gradiente de presión oncótica. Normalmente el coeficiente de reflexión es menor que 1.

Los siguientes son valores aproximados para las variables en la ecuación tanto para arteriolas como para vénulas en el cuerpo:

Ubicación	P_c (mmHg)	P_i (mmHg)	$\sigma\pi_c$ (mmHg)	$\sigma\pi_i$ (mmHg)
extremo arteriolar del capilar	+35	-2	+28	+0.1
extremo venular del capilar	+15	-2	+28	+3

15 Suponiendo que la fuerza de accionamiento neta disminuye linealmente, entonces hay una fuerza de accionamiento neta media hacia afuera del capilar en su conjunto, lo que también da como resultado que salga más fluido del capilar que el que reingrese. El sistema linfático drena este exceso.

Cambios en las variables con hiperperfusión del espacio intersticial

20 Los siguientes ejemplos de dispositivos y métodos reducen la presión capilar por debajo de la "presión de cierre crítica". Cuando comienza la infusión, los capilares se vuelven a abrir y reciben el sustrato infundido. Se cierran nuevamente cuando se detiene la infusión minimizando la dilución por glóbulos rojos y plasma. Normalmente, la presión de cierre crítica es de 20 mHg.

Los ejemplos que permiten un mejor lavado accionado por la presión y la hiperperfusión del espacio intersticial afectan las siguientes variables:

25 (a) Reducción de la P_c ya que el gradiente de presión desde la arteriolar a las vénulas es normalmente alto y la capacitancia venosa es varias veces la capacitancia arteriolar; La reducción de la presión de perfusión es esencial para evitar un rápido lavado de la sustancia terapéutica.

(b) Aumentar el gradiente oncótico para eliminar el lavado de glóbulos rojos, plasma y proteínas del espacio intersticial.

30 (c) Elevación de la presión de perfusión terapéutica (P_p) mediante el catéter de infusión. A menudo, la P_p es mayor que la P_c original y, de manera óptima, la P_p es mayor que la P_c , de modo que el agente terapéutico máximo atraviesa la membrana basal hacia el espacio intersticial.

35 (d) Reducción de TT_c como albumen intravascular es importante porque el gradiente oncótico al diluirlo con solución salina provoca un flujo neto de salida desde el espacio intravascular al extravascular. Esto se ve aumentado por el menor peso molecular de muchos agentes terapéuticos que cruzan pasivamente desde el espacio intravascular al extravascular y, por lo tanto, ayudan a la terapia. Muchos agentes terapéuticos activos se unen a la albúmina, lo que disminuye su eficacia. Por ejemplo, el oxaliplatino se une en un 70% de forma rápida e irreversible a la albúmina. Los dispositivos descritos son capaces de diluir la albúmina con la reducción de la presión oncótica y por tanto mejorar la hiperperfusión intersticial.

40 (e) Los dispositivos también permiten aumentar el coeficiente de filtración (K_f) al inducir isquemia. La disminución de los glóbulos rojos intravasculares conduce a una disminución en el suministro de oxígeno al endotelio capilar, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad capilar y un aumento neto del flujo de salida. La isquemia local induce

vasodilatación que aumenta el área de la sección transversal local y, por lo tanto, aumenta el flujo total de salida y facilita el flujo extravascular.

Estos dispositivos de ejemplo, al menos en parte, buscan:

1. reducir, igualar o invertir el gradiente P_c , P_v ;
- 5 2. aumentar el gradiente oncótico de salida diluyendo o retirando la albúmina intravascular y las proteínas plasmáticas;
3. optimizar la actividad terapéutica minimizando la unión covalente;
4. crear isquemia aumentando el flujo de salida a través de las membranas endoteliales;
5. aumentar el área de la sección transversal mediante vasodilatación inducida por isquemia;
6. inducir el cierre crítico de los capilares;
- 10 7. aumentar la presión de flujo de salida venosa tanto como sea posible; y
8. infundir el agente terapéutico hasta la v clave, pero sin excederla, para que no haya escape de la terapia a la circulación sistémica.

En el lado venoso, los dispositivos permiten diversos grados de obstrucción y dependiendo del sitio de tratamiento pueden ser balones endovasculares que ocluyen el flujo de salida, presión positiva al final de la espiración (PEEP) o extravascular en un dispositivo de oclusión que puede inflarse o desinflarse transcutáneamente para controlar el flujo hacia afuera.

Los efectos de controlar el flujo intravascular a extravascular:

- (a) Suministrar agentes terapéuticos al espacio intersticial donde residen células tumorales en pequeños números; o a los centros necróticos de tumores a lo largo de un gradiente oncótico.
- 20 (b) Tener mayor capacidad para penetrar la pseudocápsula siguiendo un gradiente oncótico.
- (c) El fluido atraviesa los vasos linfáticos y suministra tratamiento a los ganglios linfáticos.
- (d) Repetir el suministro de agentes a lo largo del tiempo puede tener como objetivo a células que no se están dividiendo en un ciclo de tratamiento particular.

La presión de cierre crítica se puede utilizar como válvula; normalmente a 20 mmHg. Con un puerto de flujo de entrada a un espacio extravascular ocluido, se puede confiar en que la presión de cierre crítica operará como una válvula. Una vez que se ha producido el lavado del espacio extravascular y se completa el suministro del agente terapéutico, el sistema capilar permanece cerrado, por lo que se puede esperar una dilución mínima del área con sangre normal. La diferencia de presión entre la hiperperfusión y el espacio intravascular y extravascular es extrema. La hiperperfusión intravascular requiere presiones mayores que las que normalmente produce el corazón. Se asocia con la dilatación de los vasos distales un aumento de la tensión pura y una disminución del flujo venoso. El flujo gaseoso desde los glóbulos rojos hacia y desde las células es inmediato, es decir, tiene un tiempo de difusión extremadamente pequeño e independiente de la presión osmótica y del plasma.

En muchos tumores, el flujo de entrada vascular es tortuoso, de diámetro irregular y puede terminar a ciegas. Hay un flujo y una presión reducidos y una mayor resistencia, lo que resulta en una reducción del suministro de quimioterapia. La presión de flujo de entrada capilar puede caer a 5 mmHg. En estas circunstancias, la hiperperfusión conduce a una mayor presión de flujo de entrada neta y a un aumento de la MAP y la MCP, creando así una mayor presión de flujo de entrada neta y un mayor suministro de sustancias terapéuticas. La hiperperfusión también se aplica al sistema linfático, generando un mayor aumento del flujo linfático relacionado con las altas presiones intersticiales. El flujo aumentado que contiene sustancias terapéuticas se suministra tanto a los vasos linfáticos como a los ganglios.

El posible tratamiento que implica el aislamiento vascular de órganos o regiones anatómicas del cuerpo humano incluye, entre otros, el hígado, el páncreas, los órganos pélvicos, las extremidades inferiores, la región craneal, etc. En diversas realizaciones de la presente invención, se insertan múltiples sistemas de canulación que emplean balones 24 y catéteres 22 en la vasculatura del paciente usando técnicas de canulación y posteriormente se posicionan en las arterias y/o venas que suministran sangre al área objetivo. Luego se inflan los balones de estos sistemas de catéter con balón, cortando u ocluyendo el flujo de entrada arterial o venosa al área objetivo y estableciendo una zona aislada de flujo de entrada de sangre significativamente reducida. Esta zona aislada permite la infusión de agentes terapéuticos en el área objetivo mientras minimiza la exposición sistémica. El aislamiento vascular se puede mejorar aún más mediante el uso de un dispositivo de acceso separado para ubicar sistemas de catéter con balón adicionales en las venas para ocluir el flujo de salida venoso del área o lesión objetivo, o mediante el uso de presión espiratoria final positiva (PEEP).

Con la zona de aislamiento establecida, está dentro del alcance de la presente invención proporcionar infusión al área objetivo con el flujo de sangre dentro del vaso sanguíneo o contra el flujo de sangre.

5 En términos generales, la presente invención proporciona un ensamblaje 20 de posicionamiento de balón de oclusión de vasos sanguíneos para aislar una región dentro del cuerpo. La disposición de posicionamiento del balón de oclusión de vasos sanguíneos incluye un dispositivo 41 de acceso dispuesto para engancharse, perforar y proporcionar acceso a un vaso sanguíneo, una pluralidad de líneas 22 de catéter y balones 24 de catéter ubicados alrededor de las líneas 22 de catéter que están dispuestos para inflarse dentro de un vaso sanguíneo para controlar el flujo de sangre. Las líneas 22 de catéter y los balones 24 están dispuestos alrededor de la región dentro del cuerpo para aislarla del flujo sanguíneo.

10 Los ejemplos prevén medir la presión dentro de los vasos 23 sanguíneos y controlar el flujo y la presión en secciones del vaso 23 sanguíneo.

15 La figura 1 ilustra una disposición 20 de posicionamiento de balón de oclusión de vasos sanguíneos de acuerdo con una realización de la presente invención utilizada en el área de la pelvis desde la aorta 81. Esto puede incluir, entre otros, tener como objetivo la vejiga, el recto sigmoideo, la próstata, el canal anal, la vagina, el cuello uterino, el útero, el ovario, el linfoma citoma y los tumores sacros. Normalmente, esta región incluye un número de vasos 23 sanguíneos. En la disposición de la figura 1, la disposición 20 de posicionamiento del balón incluye un dispositivo 41 de acceso para perforar y proporcionar acceso a los vasos 23 sanguíneos, una pluralidad de líneas 22 de catéter y balones 24 de catéter alrededor de las líneas 22 de catéter que están dispuestos para inflarse dentro de un vaso sanguíneo para controlar el flujo de sangre a un sitio objetivo. En la realización de la figura 1, el sitio objetivo es un tumor 11. Las líneas 22 de catéter y los balones 24 se insertan en los vasos sanguíneos a través del dispositivo 41 de acceso y se disponen en los vasos 23 sanguíneos alrededor del tumor 11 para aislarlo del flujo sanguíneo.

20 Normalmente, el órgano/región objetivo en el área de la pelvis tiene un suministro de sangre bilateral que requiere control del flujo sanguíneo a través de ambos vasos sanguíneos que lo suministran. Esto puede requerir un sistema de co-riel con dos líneas 22 de catéter con balones 24 separados. Esto permite que las dos líneas 22 de catéter coloquen balones 24 en ambos vasos de suministro de sangre. Por ejemplo, cuando el tumor 11 es carcinoma de próstata, se utiliza un balón en el origen del sistema ilíaco interno que incluye las divisiones anterior y posterior con un catéter súper selectivo que va hacia la arteria vesical inferior, que es la arteria óptima deseada para infundir.

25 La figura 2 ilustra el uso de la disposición 20 de posicionamiento del balón utilizada en los vasos 23 sanguíneos de la vena cava 46 inferior. La disposición 20 de posicionamiento del balón de oclusión de vasos sanguíneos incluye un dispositivo 41 de acceso para perforar y proporcionar acceso a los vasos 23 sanguíneos, una pluralidad de líneas 22 de catéter y balones 24 de catéter alrededor de las líneas 22 de catéter que están dispuestos para inflarse dentro de una vena para controlar el flujo de sangre a un sitio objetivo. En la realización de la figura 2, el sitio objetivo es un tumor 11. Las líneas 22 de catéter y los balones 24 están dispuestos en vasos 23 sanguíneos alrededor del tumor 11 dentro del cuerpo para aislarlo del flujo sanguíneo.

30 Con respecto a las figuras 1 y 2, cuando se requieren infusiones bilaterales, el dispositivo 41 de acceso se puede utilizar desde el lado contralateral o ipsilateral individualmente.

La figura 3 muestra un ejemplo de un balón 24 de control del flujo sanguíneo para minimizar el flujo venoso colateral y optimizar la infusión de agentes quimioterapéuticos en la mama derecha.

35 La figura 4 muestra un ejemplo de una pluralidad de balones 24 de flujo sanguíneo que se utilizan para minimizar el flujo arterial colateral y optimizar aún más la infusión de agentes quimioterapéuticos en la mama derecha.

40 Los balones 24 cooperan para permitir la infusión arterial selectiva de quimioterapéuticos u otros agentes terapéuticos en un área objetivo a través de un canal 116 de infusión a través del catéter 22 y el balón 24 en la arteria 118 torácica lateral. El balón 114 de control del flujo sanguíneo colateral minimiza el flujo arterial colateral al área objetivo mediante la obstrucción de los vasos distales a la arteria 120 innominada, la arteria 124 torácica interna, la arteria 126 torácica superior y el tronco 128 tirocervical. La arteria 122 carótida común alimenta la arteria 120 innominada.

45 En un ejemplo, se pueden inyectar partículas irradiadas en la región del cuerpo que se va a aislar en la descripción anterior en el momento de la infusión arterial o en un momento posterior. La región del cuerpo puede tener algo de flujo sanguíneo en el momento en que se inyectan las partículas irradiadas.

50 Con referencia específica a la figura 3, el balón 24 de control del flujo sanguíneo colateral minimiza el flujo venoso colateral desde el área objetivo mediante la obstrucción de los vasos proximales a la vena 130 innominada, la vena 134 torácica interna, la vena 136 pectoral y la vena 138 torácica lateral. De esta manera, hay obstrucción del sistema arterial axilar y subclavio hacia la mama derecha (como se muestra en la figura 4), y hay obstrucción del sistema venoso axilar y subclavio de la mama derecha (como se muestra en la figura 3). La vena 132 yugular interna se une a la vena 141 subclavia derecha. La obstrucción del flujo de salida venoso principal de la mama derecha aumenta la presión venosa en el área objetivo, optimizando así el efecto de los agentes quimioterapéuticos sobre la lesión.

55

La figura 3 también muestra un árbol 140 que contiene alambre guía separado y canales de inflado (no mostrados) que conducen al balón 24 a través de la vena basilica y luego a la vena 141 subclavia derecha, y un extremo 142 del árbol 140.

5 La figura 4 también muestra un árbol 143 que contiene alambre guía separado y canales de inflado (no mostrados) que conducen al balón 24 a través de la arteria braquial o puntos de acceso alternativos como los entiende el destinatario experto, y luego la arteria axilar. También se muestra un árbol 145 que contiene alambre guía separado y canales de inflado que conducen al balón 24, también a través de la arteria braquial y luego la arteria 144 axilar, y un extremo 146 del árbol 145.

10 Con referencia a la figura 4, está dentro del alcance de la presente invención que se infundan otras arterias, por ejemplo la arteria torácica interna.

15 La figura 5 muestra una disposición 20 de posicionamiento de balón de oclusión arterial de un sistema de catéter con balón para el aislamiento vascular del hígado 21. Se insertan tres balones 24 de catéter en líneas 22 de catéter en los vasos 23 sanguíneos que suministran sangre hacia y desde el hígado 21. Los balones 24 se colocan en un número de las arterias mesentérica superior 25, la arteria 43 gastroduodenal, la arteria 23 hepática común o propia y la arteria 42 esplénica. 46 es la vena cava inferior y 44 es el eje celíaco.

20 La figura 6 muestra un ejemplo de aislamiento vascular del hígado 21 para tratar un tumor 11 mediante el posicionamiento de un balón 24 de oclusión inflado en la arteria 23 hepática y mediante un microcatéter 3 que está ubicado a través de un canal de alambre guía central del balón 24 de oclusión y se extiende hasta una abertura dentro de la arteria 23 hepática. El microcatéter 3 está formado de manera que se encaja dentro de los vasos que irrigan el tumor 11 y, al forzar las paredes del microcatéter 3 contra las paredes de los vasos que irrigan el tumor, obstruye el flujo a través de las arterias colaterales. La umbra o sombra de flujo es densa debido a la doble obstrucción que minimiza el flujo hacia el tumor 11. Las colaterales del portal también están obstruidas por balones 24 que son intravasculares o exovasculares que rodean el eje 44 celíaco, la arteria 25 mesentérica superior y los vasos mesentéricos inferiores, respectivamente. El resultado es un flujo arterial bajo en los intestinos 35 con un flujo secundario bajo a través de la vena 69 porta que disminuye aún más el flujo hacia el tumor 11. En una realización, este flujo se puede disminuir aún más inflando un manguito 26 implantable alrededor de la vena 69 porta. Este método de aislamiento vascular también aumenta el efecto isquémico, induciendo así necrosis central en el tumor 11 que tiene un borde 5 de crecimiento. El flujo de fluido intersticial en los linfáticos 4 procedente del tumor 11 aumenta aumentando la presión en las venas 73 hepáticas y la vena cava inferior (IVC) 46 mediante el control de las presiones espiratorias finales positivas (PEEP). El flujo de salida del tumor 11 se puede controlar variando la PEEP. Alternativamente, se pueden posicionar tres catéteres 22 con balón 24 separados para ocluir las tres venas 73 hepáticas, respectivamente.

35 Los balones en las arterias celíaca, gástrica, mesentérica superior e inferior, uno o más en combinación cuando se ocluyen producirán una disminución en el flujo venoso portal. Existe una respuesta fisiológica definida como respuesta tampón de la arteria hepática (HABR). Esto da como resultado un aumento sustancial en el flujo de la arteria hepática mediado por el óxido nítrico, la adrenalina y otras sustancias humerales locales. En el suministro de sustancias terapéuticas, células madre, nanopartículas, quimioterapia o partículas radiactivas, puede resultar eficaz para activar el HABR.

Existen formas de restricción alternativas a un manguito inflable para restringir el flujo, tal como un torniquete o de otro tipo.

40 La figura 7 muestra un ejemplo aplicado al aislamiento vascular y arterial de la región 39 craneal. Esto puede incluir tumores 37 del cerebro o carcinoma de lengua, laringe, faringe, piel espacial y glándulas submandibulares.

45 En un ejemplo, el sitio de origen de la terapia es un dispositivo 41 de acceso en el origen de la arteria 74 carótida externa o puede ser desde cualquiera o ambas ingles o brazos. El dispositivo de acceso puede implantarse unilateral o bilateralmente. El dispositivo 41 de acceso se implanta bilateralmente para estructuras que reciben suministro de sangre cerca de la línea media. Para el flujo de entrada, el eje principal se superselecciona en el área objetivo y se controla con sistemas de oclusión de balón 24 endovascular o extravascular en los catéteres 22 como se describió anteriormente. En algunas situaciones, el sistema de oclusión está relacionado con el excelente flujo colateral de los sistemas de balón 24 proximal y distal (se requieren sistemas de co-riel para reducir las presiones que corresponden a las presiones de cierre críticas que son 20 mmHg a nivel precapilar).

50 Para el control colateral, es posible que sea necesario canular otras ramas de la carótida 74 externa dependiendo del aspecto radiológico y de las presiones obtenidas después de ocluir el eje principal. Es posible que sea necesario controlar otras ramas vecinas de la carótida externa, incluidas las ramas de los vasos subclavios, tales como los troncos costocervical y tirocervical.

55 El control del flujo de salida se logra mediante maniobras posturales (tales como moverse a la posición de Trendelenburg), presiones positivas y espiratorias y catéteres oclusivos en la vena 75 yugular interna, la vena yugular anterior o facial común que pueden involucrar sistemas de oclusión de vasos externos o endovasculares.

La oclusión interna de la vena yugular interna se logra con un catéter 22 con balón 24 como se describió anteriormente. La oclusión externa se logra con un dispositivo 78 de oclusión extravascular que aplica presión al exterior de una vena a través de una línea 79 de inflación.

5 **[00119]** La oclusión externa con el dispositivo 78 de oclusión extravascular se aplica al mismo vaso sanguíneo al que se aplica el dispositivo de acceso, en el mismo lado. El hecho de que el dispositivo 78 de oclusión esté ilustrado en el lado contralateral en la figura 7 indica que se usa bilateralmente.

10 Las presiones venosas se monitorizan continuamente. Una vez que se controla los vasos, las proteínas plasmáticas y la sangre se eliminan por lavado del segmento objetivo y se reemplazan con agentes terapéuticos que contienen solución salina. Con el restablecimiento del flujo, primero se puede desinflar el flujo de entrada arterial colateral y del eje principal y el control del flujo de salida venoso continúa durante 5 a 20 minutos para minimizar la recirculación sistémica. Una vez eliminadas las proteínas plasmáticas, la acción de los anticuerpos del paciente se reduce o elimina considerablemente. Con la eliminación o reducción de la acción de los anticuerpos del paciente en el segmento objetivo, las posibilidades de una respuesta inmune en el segmento objetivo se reducen o retiran en gran medida.

15 Existen varias limitaciones en el tratamiento del suministro de agentes terapéuticos al parénquima del cerebro. La barrera hematoencefálica (BBB) impide que más del 95% de las sustancias terapéuticas atraviesen el endotelio. Las moléculas de menos de 500 Dalton suelen poder cruzarse. El problema es que las uniones herméticas entre las células endoteliales no permiten el libre movimiento a través de esta barrera. El siguiente problema estaba relacionado con los propios tumores, ya que tienden a ser difusos en lugar de centrarse en una masa específica. En cuanto al flujo de fluido, esto se asocia con un aumento de la presión intracraneal que puede inducir síntomas asociados con el síndrome de hipertensión intracraneal. El siguiente problema se refiere a la isquemia cerebral relativa, especialmente en el caso de infusiones focales. Lo mejor sería realizar el tratamiento de aislamiento con anestesia local para modular el tiempo de infusión. El último problema es el buen flujo colateral en algunas partes del cerebro, lo que dificulta la producción de gradientes oncóticos, ya que existe dificultad para eliminar las proteínas plasmáticas oncóticamente activas en los segmentos infundidos. El último problema se relaciona con la dificultad de aumentar la presión de flujo de salida de modo que haya un movimiento neto desde el espacio intravascular al extravascular.

20 Para el aislamiento cerebral segmentario, el establecimiento del control del flujo de entrada se realiza mediante acceso arterial a través de la arteria 74 carótida externa de la ingle o las arterias del brazo. El flujo colateral se minimiza mediante el uso de una colateral, por lo que se utiliza un sistema de co-riel en el que un balón está proximal en el vaso más grande y el segundo más cerca de la lesión, generalmente en el mismo vaso, y la infusión avanza por el canal central o del alambre guía. La hipertensión cerebral de flujo de salida puede mejorarse mediante Trendelenburg u obstrucción específica de la vena yugular interna, ya sea de forma endovascular, con sistemas de balón oclusivo o con un sistema de oclusión extravascular implantado alrededor de la vena yugular interna en el cuello. Este sistema se puede activar y desactivar por vía transcutánea.

30 Las proteínas plasmáticas y la sangre se eliminan por lavado del segmento y se reemplazan por la terapia activa. Esto puede mejorarse mediante el uso de una solución portadora hipertónica para reducir las células endoteliales y, por lo tanto, aumentar el tamaño de los poros endoteliales. Otra posibilidad es utilizar otra sustancia portadora, especialmente si se trata de agentes lipófilos que atraviesan más fácilmente la barrera hematoencefálica.

35 Las figuras 8 y 9 ilustran métodos y dispositivos para el aislamiento vascular aplicado a las extremidades inferiores. La figura 8 ilustra el aislamiento arterial y la figura 9 ilustra el aislamiento venoso. El sitio de origen de los catéteres endoluminales puede ser en la extremidad contralateral en los vasos femorales comunes o auxiliares o incluso braquiales o mediante una fístula arteriovenosa. Si los sistemas linfáticos hacen que sea necesario tratarlos, los sistemas de control pueden posicionarse proximales a los ganglios linfáticos, es decir, los sistemas ilíacos. En algunas situaciones se pueden utilizar sistemas oclusivos extravasculares implantables.

40 El destinatario experto reconocerá fácilmente que los métodos y dispositivos para el aislamiento vascular ilustrados en las figuras 8 y 9 se aplican fácilmente a las extremidades superiores.

45 El destinatario experto entenderá que el sitio de origen de la terapia es un dispositivo 41 de acceso en el origen de la arteria 81 femoral común o puede ser desde cualquiera o ambas ingles o brazos.

50 El control individual de los vasos profundos o los sistemas ilíacos internos o co-riel se logra mediante el uso de balones 24 sobre una línea 22 de catéter como se describió anteriormente para aislar el tumor 11. En la realización de la figura 8 se coloca un balón 24 en la arteria 83 femoral superficial. En una realización, esto se monitoriza mediante la transducción de presión adecuada. En la realización de la figura 9 se coloca un balón 24 en la vena femoral superficial. El control del flujo de salida puede mejorarse mediante el posicionamiento Trendelenburg inverso. En algunos casos pueden ser apropiados balones endovasculares ya sea ipsilaterales o contralaterales o torniquetes 42 y también se puede agregar presión positiva y espiratoria. Cualquiera o todos los mecanismos anteriores pueden usarse para controlar el flujo de salida. El retiro de material oncótico activo del plasma y la sangre y su sustitución por sustancias terapéuticas en solución biocompatible, la reanudación de la circulación normal puede retrasarse retirando la obstrucción del flujo de salida varios minutos después del sistema de control del flujo de entrada. El control de los vasos profundos se puede lograr de forma ipsilateral o contralateral.

La figura 10 muestra una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de tres posiciones separadas del balón 24 de la disposición 20 de posicionamiento de balón para el aislamiento vascular del páncreas 53 a través de la arteria 193 pancreaticoduodenal anterosuperior, es la arteria 191 pancreaticoduodenal anteroinferior y la arteria 95 pancreaticoduodenal posterior superior. También se muestran la arteria 97 pancreaticoduodenal posteroinferior, la arteria 194 mesentérica superior, la arteria 192 gastroduodenal, la arteria 94 hepática propia y el eje 44 celíaco.

La figura 11 muestra un ejemplo de un balón 230 compresivo mucoso inflado posicionado en el duodeno 231 usado en un ejemplo de la disposición 20 de posicionamiento del balón. También se muestra la arteria 232 duodenal pancreática superior, su rama 234 posterior y su rama 236 anterior. También se muestran las arterias 238 gastroduodenales y las ramas 240 pancreáticas de la rama 236 anterior de la arteria 232 duodenal pancreática superior.

Tanto la rama 234 posterior como la rama 236 anterior se comunican con las ramas 242 duodenales pancreáticas posterior e inferior que normalmente surgen del vaso 244 mesentérico superior. Los balones 24 están posicionados en el origen 252 esplénico, la arteria 232 duodenal pancreática superior y el vaso 244 mesentérico superior, respectivamente. Se muestra un tumor 254 pancreático en la cabeza del páncreas 256. El balón 230 compresivo mucoso inflado atraviesa las cuatro porciones del duodeno 231.

Como el páncreas 256 está ahora aislado, puede producirse la infusión de un agente quimioterapéutico para tratar el área objetivo (o tumor).

El balón de infusión exterior del balón 230 mucoso puede llenarse con agua helada. El agua helada tiene el efecto de comprimir los vasos sanguíneos del duodeno y tiene un efecto secundario de prolongar el tiempo de isquemia minimizando los efectos de la hipoxia, es decir, el "tiempo de isquemia fría" es más largo que el "tiempo de isquemia caliente". La temperatura fría también produce vasoconstricción de los pequeños vasos sanguíneos del duodeno y esto también protege contra la infusión de fármacos citotóxicos. Sin embargo, los vasos sanguíneos en el tumor 254 tienen poco o ningún tono vasomotor debido a la ausencia de músculo liso y nervios dentro de las paredes del vaso. Como hay un efecto de calentamiento continuo desde la estructura circundante (aunque minimizado debido al menor suministro de sangre), para mantener la temperatura fría requerida del balón 230, se requiere una infusión continua de fluido con temperatura controlada para permitir la constancia de la temperatura duodenal ambiental. Variar la PEEP puede aumentar la presión venosa en el hígado y el sistema portal para minimizar la fuga del agente quimioterapéutico a la circulación sistémica. De manera similar, la obstrucción directa con balón de las venas hepáticas puede aumentar la presión venosa.

Como los vasos tumorales no reaccionan al frío como lo hacen otros tejidos, el uso de agua helada permite tener como objetivo al tumor evitando al mismo tiempo el suministro de sustancias terapéuticas al duodeno debido a la respuesta de los tejidos mucosos al agua helada.

La figura 11A ilustra el balón 230 mucoso con mayor detalle. Un catéter 192 multicanal pasa a través del balón 230 mucoso. El balón 230 mucoso incluye un balón 194 de inflado interior, adaptado para ser presurizado, y un balón 196 de infusión exterior adaptado para contener o transferir agentes vasoconstrictores o fluido frío al tejido circundante a través de puertos 198 de elución. Se inyecta fluido con temperatura controlada en el balón 194 interior a través de la abertura 214 en un canal del catéter 192 y se inyecta fluido de inflado (tal como aire) en el balón 194 interior a través de la abertura 216 en un segundo canal del catéter 192 para inflar y mantener la presión en el balón 194 interior. Se inyectan sustancias terapéuticas en el espacio entre el balón 194 de inflado interior y el balón 196 de infusión exterior a través de la abertura 224 en un tercer canal del multicatéter 192. Las sustancias terapéuticas se transfieren a través de puertos 198 de elución al tejido circundante y la temperatura fría ayuda a dirigirse a tejido tal como tejido tumoral.

La figura 12 muestra una disposición de posicionamiento de balón de oclusión arterial de tres sistemas 75, 76, 77 de catéter de balón separados para minimizar el flujo sanguíneo colateral y optimizar la hiperperfusión en el hígado. El balón 78 del sistema 75, que es un balón blando y maleable, tiene un lumen 79. El balón 78 se extiende longitudinalmente más allá del eje 80 celíaco hacia la aorta 81 y también se extiende hacia la abertura de la arteria 82 gástrica izquierda, la arteria 83 esplénica y los otros vasos colaterales de la arteria 84 hepática común, tales como la arteria 85 gástrica derecha y la arteria 86 gastroepiploica derecha y muchos vasos pequeños. El balón 87 del sistema 76 está posicionado en la arteria 88 hepática izquierda y el balón 89 del sistema 77 está posicionado en la arteria 90 hepática derecha. Los dos catéteres 91, 92 separados para cada balón 87, 89 son capaces de pasar a través del diámetro interno del lumen 79 proporcionado por el catéter 93 más ancho para el balón 78.

La disposición de posicionamiento del balón mostrada en la figura 12 permite el suministro óptimo de agentes terapéuticos mediante el control del flujo de entrada desde la arteria 84 hepática común y desde los vasos colaterales. El balón 78, cuando está inflado, tiene al menos 5 cm de largo pero puede tener hasta 40 cm de largo para ocluir tantos vasos colaterales como sea posible. Es maleable para amoldarse al vaso nativo (es decir, la arteria 84 hepática común) y sobresalir parcialmente hacia las aberturas de los vasos colaterales. El lumen 79, que también define el canal central del alambre guía, tiene un diámetro mayor que los canales del alambre guía de la técnica anterior. Como resultado, el lumen 79 puede actuar como una funda estabilizadora. Esto permitirá que el balón 78 y otros balones similares se utilicen para el aislamiento y la oclusión de vasos que se ramifican muy agudamente desde los vasos principales.

Un método común para insertar sistemas de catéter con balón en vasos con ángulo agudo implica que inicialmente se inserte un alambre guía en el vaso y luego se inserte un sistema de catéter con balón sobre el alambre guía hasta la posición deseada. Sin embargo, cuando se retira el alambre guía para permitir el inflado del balón y la posterior infusión de agentes terapéuticos, el balón desinflado puede deslizarse fuera del vaso. Este problema puede evitarse mediante el uso del balón 78 colateral largo mostrado en la figura 12 en el que el lumen 79 actúa como una funda estabilizadora, incluso cuando el balón está desinflado. Luego se puede retirar el alambre guía y luego se pueden insertar sistemas de balones colaterales adicionales a través del lumen del balón colateral largo. Alternativamente, se puede retirar el alambre guía después de inflar el balón colateral largo. En ese caso, debido a que el balón 78 es bastante maleable y sobresale parcialmente hacia las aberturas de los vasos colaterales, produce mayores fuerzas de resistencia por fricción de modo que, cuando se retira el alambre guía, el balón inflado no se desliza fuera del vaso.

El lumen o canal de alambre guía central de la mayoría de los sistemas de catéter con balón de la técnica anterior tiene un diámetro de 0.889 mm o 0.965 mm (0.035 pulgadas o 0.038 pulgadas). Sin embargo, el sistema 75 de catéter con balón que emplea el balón 78 es capaz de permitir que dos sistemas de catéter de infusión con balón separados pasen a través de su lumen, cada uno de los cuales tiene un diámetro mínimo de 0.991 mm (0.039 pulgadas).

La disposición de posicionamiento del balón mostrada en la figura 13 ilustra un mecanismo de aislamiento e infusión del lóbulo superior derecho de los pulmones 100. Se muestran la rama 101 principal y la vena 102 pulmonar. El destinatario experto reconocerá fácilmente que cualquier parte o la totalidad de cualquiera de los pulmones puede aislarse de manera similar.

La falta de ventilación de un pulmón o segmento conduce a atelectasia o colapso de ese pulmón o segmento. La vasoconstricción de las arterias pulmonares se produce fisiológicamente para desviar la sangre a los segmentos aireados. El flujo sanguíneo de los tumores no responde tanto a la vasoconstricción relacionada con su naturaleza primitiva, de ahí el grado de actividad de las células vasculares en comparación con el tejido normal para fines de infusión selectiva. Parte del suministro de sangre puede provenir de las arterias braquiales, que están menos afectadas. En relación con la atelectasia, la presión venosa pulmonar aumenta, lo que puede verse favorecido por la PEEP.

En consecuencia, el tratamiento para la neoplasia pulmonar primaria o secundaria en el pulmón 100 superior derecho es:

- (a) inducción de atelectasia mediante no ventilación mediante oclusión del bronquio con balón;
- (b) introducción de catéteres 624 de superselección con balón 24 de oclusión de la arteria 103 pulmonar en el segmento 104 apical y el segmento 106 anterior desde el acceso venoso periférico;
- (c) lavado de material oncológico activo desde los vasos de suministro al lóbulo o segmento pulmonar aislado;
- (d) aplicación de PEEP; y
- (e) infundir terapia activa hasta una presión venosa pulmonar proyectada.

Los pulmones pesan aproximadamente 450 g (derecha) y 400 g (izquierda); el derecho tiene 3 lóbulos. Ventaja de la relación de masa proyectada en un paciente de 75 kg que tiene aproximadamente 600 veces un lóbulo. Se puede realizar el colapso de todo el pulmón mientras se infunde solo una parte segmentaria afectada según lo requiera la distribución anatómica de los tumores.

Además de las aplicaciones analizadas anteriormente, la disposición de posicionamiento del balón también se puede utilizar en las siguientes aplicaciones.

Lesiones de cabeza y cuello

Esto puede incluir tumores de la nariz, faringe y laringe, lengua, suelo de la boca, senos paranasales, glándulas submandibulares y áreas malignas de la piel y las membranas mucosas. El sitio habitual de origen de la terapia es un puerto de acceso múltiple en el origen de la carótida externa o puede ser desde una o ambas ingles o brazos. El dispositivo de acceso se implanta bilateralmente para las estructuras que reciben suministro de sangre cerca de la línea media. El flujo de entrada, el eje principal se superselecciona en el área objetivo y se controla con sistemas de oclusión con balón endovascular o extravascular y, en algunas situaciones relacionadas con el excelente flujo colateral, con sistemas de balón proximal y distal (se requieren sistemas de co-riel para reducir las presiones que corresponden a las presiones de cierre críticas que son 20 mmHg a nivel precapilar).

Es posible que sea necesario canular otras ramas de la carótida externa dependiendo del aspecto radiológico y de las presiones obtenidas después de ocluir el eje principal. Es posible que sea necesario controlar otras ramas vecinas de la carótida externa, incluidas las ramas de los vasos subclavios, tales como los troncos costocervical y tirocervical.

El control de flujo de salida

5 Esto se logra mediante maniobras posturales tal como Trendelenberg, presiones positivas y espiratorias y catéteres oclusivos en la vena yugular interna, la vena yugular anterior o facial común que pueden involucrar sistemas de oclusión de vasos externos o endovasculares. Las presiones venosas se monitorizan continuamente. Una vez que se controla los vasos, las proteínas plasmáticas y la sangre se eliminan por lavado del segmento objetivo y se reemplazan con agentes terapéuticos que contienen solución salina. Con el restablecimiento del flujo, primero se puede desinflar el flujo de entrada arterial colateral y del eje principal y el control del flujo de salida venoso continúa durante 5 a 20 minutos para minimizar la recirculación sistémica.

Aislamiento vascular y manipulación oncónica de lesiones en la pelvis

10 Esto puede incluir lesiones en la vejiga, recto, vagina, canal anal, próstata, útero, cuello uterino, vasos linfáticos y otras lesiones primarias o secundarias. El sitio de origen de los catéteres son los sistemas de acceso vascular ubicados en una u otra o ambas ingles, pudiendo incluir los sistemas femoral común, femoral superficial y de igual manera el sistema de acceso venoso ubicado en la vena femoral común, femoral superficial, externa e ilíaca. En ocasiones se requiere el control de la vena safena mayor. El flujo de entrada real se puede controlar en dos niveles con una superselección del órgano objetivo, por ejemplo, la arteria vesical inferior para lesiones de próstata con otro balón que controla el origen del sistema ilíaco interno. Como estos órganos reciben flujo sanguíneo bilateralmente, se puede lograr un control sincrónico del eje principal contralateral con superselección guiando catéteres colocados retrógrados sobre la bifurcación de la aorta. Las presiones monitorizadas son las presiones finales superseleccionadas transducidas en ambos lados individualmente y luego juntas y de manera similar las presiones colaterales nuevamente medidas unilateralmente y luego bilateralmente. Estas mediciones determinaron la necesidad de un control de flujo contralateral simultáneo. En algunos casos, puede ser necesaria la embolización de vasos colaterales importantes para obtener reducciones adecuadas de la presión de flujo de entrada.

Control de flujo de salida

25 El control del flujo de salida se logra mediante la oclusión simultánea de la vena, vena o venas ilíacas internas, externas o seleccionadas. La elevación de la presión de flujo de salida venoso se puede lograr mediante maniobras posturales (cabeza arriba) y además de la presión positiva y espiratoria (PEEP).

Manipulación oncónica

La sangre se extrae del órgano aislado que se va a tratar y se reemplaza con el quimioterapéutico adecuado u otra forma de tratamiento en solución hipooncónica. Para maximizar la retención, las presiones venosas permanecen elevadas por todos los medios durante 5 a 20 minutos después de la reanudación del flujo arterial normal.

30 Métodos de aislamiento y control del flujo de fluido al páncreas

35 El flujo de entrada arterial del eje principal se controla mediante catéteres y balones en el hígado común con superselección del gastroduodenal o pancreaticoduodenal superior. Otras lesiones en el páncreas pueden requerir que los vasos esplénicos o el magna pancreático sean el sistema de control del eje principal y, ocasionalmente, se requiere una superselección del pancreaticoduodenal inferior. El control colateral se realiza mediante sistemas de balones que controlan los vasos gástricos, gastroepiploicos, hepáticos y la arteria esplénica, según el sitio del tumor objetivo.

Obstrucción venosa

40 Esto se obtiene mediante presión positiva y espiratoria (PEEP), así como mediante un dispositivo oclusivo extravascular que rodea la vena porta o, en algunos casos, la vena esplénica. Las venas hepáticas también pueden requerir control mediante balones. Este grado de oclusión se controla transcutáneamente, radiológicamente. Después del aislamiento vascular, las proteínas plasmáticas y la sangre se eliminan por lavado del segmento aislado y se reemplazan con solución salina que contiene el agente quimioterapéutico. Es obligatoria la monitorización de las colaterales así como de las presiones axiales principales y radiológicamente la colocación de los catéteres adecuados. La medición fuera de línea de la actividad y los niveles quimioterapéuticos también es útil para el manejo y, en algunos casos, se puede evitar un método de protección de la mucosa circundante mediante el uso de infusiones frías en el estómago y el duodeno y en la primera parte del duodeno, lo que provoca una vasoconstricción reactiva y un flujo sanguíneo mínimo.

En aislamiento vascular y manipulación del flujo de lesiones en la mama

Control de flujo de entrada

50 El sistema de acceso se implanta en cualquiera de los brazos en los vasos braquiales o en la ingle. Para las lesiones mediales, la mamaria interna se superselecciona, se ocluye y se prepara para la infusión. En las lesiones laterales el vaso torácico lateral está superseleccionado. En algunos casos raros, los pectorales medial y lateral se pueden aislar con 2 balones proximales y distales a sus orígenes. Los vasos colaterales, los otros vasos que no están superseleccionados, es decir, los vasos mamarios internos, pectorales medial y lateral, tronco tirocervical, tronco

costocervical y torácicos laterales, se han ocluido según sea necesario según el sitio de la lesión. Uno o dos balones suelen ser suficientes para ocluir todo el flujo de entrada colateral con una reducción adecuada de la presión.

Flujo de salida

5 Las cánulas de flujo de salida se originan en el braquial y ocluyen todos los afluentes de los vasos subclavios y axilares. Por lo tanto, la vena torácica lateral, las venas pectorales medial y lateral, las venas de los troncos tirocervical y costocervical y la vena mamaria interna se ocluyen simultáneamente. Cualquier presión venosa y arterial se monitoriza tanto en el eje principal como en las presiones colaterales. Luego se ocluyen los sistemas arteriales, se lavan las proteínas plasmáticas y luego se inflan los balones de flujo de salida y el segmento cerrado se reemplaza por solución salina que contiene los agentes terapéuticos.

10 Reconstitución

La liberación de los balones colaterales primero es el balón axial principal y luego le siguen los sistemas oclusivos de flujo de salida venosa que se desinflan entre 5 y 20 minutos después de una reconstitución arterial para minimizar la entrada de la terapia a la circulación sistémica.

Extremidad superior

15 El sitio de origen del sistema de acceso de catéteres/balones depende del sitio de la lesión original y del drenaje linfático asociado y, en algunos casos, puede originarse en las ingles. En proximal, el sistema de control del flujo de entrada se coloca en el lado proximal, es decir, el lado cardíaco de la lesión. Esto puede incluir una doble inclusión del eje principal o el uso de una fístula para controlar el flujo de entrada a la lesión.

Control de flujo colateral

20 Esto puede implicar balones proximales y distales en la oclusión selectiva del eje principal de los vasos humerales radiales, interroseos cubitales o circunflejos dependiendo del sitio de la lesión y del resultado de los registros de transducción de presión.

Control de flujo de salida

25 Presión positiva y espiratoria, postura y balones colocados en el lado cardíaco de la lesión así como control de los afluentes adecuados al eje principal de retorno venoso. Estos vasos pueden ser los vasos auxiliares braquiales o los subclavios. Reemplazo de la sangre con soluciones biocompatibles que contengan la terapia adecuada. Al reanudarse la circulación, el flujo de salida venoso puede desinflarse varios minutos después del sistema de control del flujo de entrada para minimizar la recirculación de agentes terapéuticos activos en áreas no deseadas.

30 Las cánulas, catéteres y balones del ejemplo anterior se pueden insertar en el cuerpo a través de un punto de acceso a los vasos sanguíneos de flujo de entrada y flujo de salida según sea necesario. Esto reduce el número de puntos de acceso necesarios, lo que facilita el uso extendido del ejemplo en el cuerpo y reduce los puntos de inyección.

Aislado un espacio extravascular de la manera analizada anteriormente y dirigiendo sustancias terapéuticas a espacios objetivo mientras se minimizan las posibilidades de que las sustancias terapéuticas fluyan fuera del espacio objetivo, el ejemplo anterior permite una mayor frecuencia de tratamiento terapéutico.

35 En términos generales, con referencia a las figuras 17 a 24, una realización de la presente invención se refiere a un dispositivo de acceso a vasos sanguíneos con un extremo biselado para eliminar la creación de espacio muerto cuando la cánula se inserta en un vaso sanguíneo.

40 Las figuras 1, 15 y 16 muestran dispositivos de acceso de un solo lumen de la técnica anterior. El dispositivo 410 de acceso mostrado en la figura 14 tiene una cánula 411 con puertos 412 adaptadores, y la cánula 411 está conectada al vaso 413 sanguíneo del paciente en un ángulo perpendicular (90°). De esta manera, una punta 414 de un vástago de un émbolo 415 dentro de la cánula 411 se puede deslizar lo suficiente hacia un extremo proximal de la cánula para que la punta 414 alcance un punto donde el extremo proximal de la cánula está al nivel de la pared del vaso sanguíneo, impidiendo así el llenado de sangre del paciente en la cavidad o lumen 416 de la cánula. Como consecuencia, no hay espacio muerto entre la punta 414 del émbolo y el vaso 413 sanguíneo cuando la cánula 411 está conectada al vaso del paciente en un ángulo perpendicular.

45 Sin embargo, como se muestra en las figuras 15 y 16, cuando una cánula 417 está conectada al vaso del paciente en un ángulo no perpendicular (digamos 30°), la forma cilíndrica regular de la punta 414 del émbolo puede crear un saliente 418 en el lumen del vaso (véase figura 15) o, si la punta 414 se retrae dentro de la cánula para eliminar el saliente, se crea entonces un espacio 419 muerto dentro del lumen de la cánula que se llenará con una pequeña cantidad de sangre (véase figura 16). Tanto el saliente 418 como el espacio 419 muerto pueden causar o contribuir a alteraciones hemodinámicas o turbulencias dentro del sistema circulatorio del paciente que pueden dar como resultado eventos trombóticos. La cantidad de espacio muerto o saliente, cuando esté presente, variará de acuerdo con el sitio de acceso remoto, por ejemplo, vasos axilares, femorales, ilíacos o yugulares.

El émbolo 420 mostrado en las figuras 19 y 20, que se utiliza con la cánula 421 de la presente invención mostrada en las figuras 17 y 18 para formar el dispositivo de acceso de un solo lumen, evita este problema al tener una punta 422 biselada o un extremo proximal configurado de manera que el ángulo formado entre el plano del bisel de la punta 422 y el eje longitudinal del émbolo 420 es idéntico al ángulo formado entre el eje longitudinal de la cánula 421, a través del cual viaja el vástago del émbolo, y la pared del vaso del paciente conectado por la cánula 421. El émbolo 420 actúa para detener el flujo de sangre hacia arriba por la cánula 421. El flujo de sangre hacia arriba por la cánula 421 puede provocar una trombosis.

En una realización, el émbolo 420 puede incluir un lumen interno (no mostrado) que recorre toda su longitud. El lumen interno se puede taponar con un segundo émbolo. El segundo émbolo se puede retirar para permitir el suministro de material a través del lumen interno.

Como se muestra en las figuras 17 y 21, la cánula 421 tiene un extremo 423 de injerto proximal que tiene el mismo ángulo biselado que el de la punta 422 del émbolo y una porción 432 de cuerpo dentro de la cual se asienta el vástago 424 del émbolo. Cuando el vástago 424 del émbolo se desliza hacia abajo por la porción 432 de cuerpo de la cánula 421, el plano del bisel de la punta 422 del émbolo será paralelo a la pared 428 del vaso del paciente, evitando espacios muertos y reduciendo así la probabilidad de eventos trombóticos.

En una realización, la cánula 421 incluye manguitos de dacrón a lo largo de su longitud dispuestos para anclar la cánula 421 dentro del cuerpo.

Como se muestra en las vistas extremas en sección de la figura 18 y la figura 20, las paredes 425 internas de la porción 432 de cuerpo de la cánula 421 están contorneadas para corresponderse de manera coincidente con el contorno de las paredes 426 externas del vástago 420 del émbolo, permitiendo así que el vástago 424 del émbolo, durante su paso a través de la cánula 421, sea guiado de tal manera que las superficies biseladas de los extremos o puntas 122, 123 proximales del vástago del émbolo y la cánula estén correctamente alineadas. Cuando la cánula 421 está conectada al vaso sanguíneo de un paciente en un ángulo no perpendicular, y el vástago 424 del émbolo se desliza hacia abajo por la cavidad 427 de la cánula 421, la alineación proporcionada por las correspondientes paredes 425, 426 contorneadas mencionadas anteriormente asegura que la superficie biselada de la punta 422 del émbolo será paralela y alineada con la pared 428 del vaso para evitar cualquier espacio muerto dentro del lumen 427 de la cánula 421 o cualquier saliente en el lumen del vaso. Esta característica evitará alteraciones hemodinámicas que podrían provocar eventos trombóticos, y esto permitirá que el dispositivo de acceso se utilice durante un período de implantación más prolongado sin reducir su seguridad.

La figura 22 muestra una vista en sección longitudinal de la cánula 421; mientras que la figura 23 muestra en detalle en sección cómo un ensamblaje 429 de conector interconecta una porción 430 de extremo de injerto proximal de la cánula 421 a una porción 431 de extremo adyacente de un cuerpo 432 principal de la cánula 421. La figura 24 muestra en detalle en sección cómo un ensamblaje de conector 433 está conectado a una porción 434 de extremo distal del cuerpo 432 principal de la cánula 421. El ensamblaje 433 conector permite la conexión a un dispositivo de suministro médico tal como un adaptador multipuerto, una bomba, un suministro de fármacos, un suministro de radiación o cualquier otro.

Con referencia a la figura 21A, se muestra una alternativa al uso de la cánula 421 con un vástago 424 del émbolo. En lugar de ello, se utiliza un segundo vástago 420A de émbolo para detener el flujo de sangre hacia arriba por el lumen de la cánula 421. El segundo vástago 420A de émbolo incluye un pasaje 422A a lo largo de su longitud. El pasaje 422A incluye una válvula 423A unidireccional para permitir la inyección de material en la cánula 421 mientras se detiene el flujo de fluido y partículas hacia el pasaje 422A desde la cánula 421.

El dispositivo de acceso a vasos sanguíneos con un extremo biselado de las figuras 14 a 24 proporciona un dispositivo de acceso para los catéteres 22 y los balones 24 para el aislamiento y tratamiento terapéutico de una región del cuerpo u órgano discutido anteriormente.

En términos generales, con referencia a las figuras 25 a 30, un ejemplo se refiere a un dispositivo adaptador multipuerto para facilitar la inserción de múltiples catéteres en un único lumen de cánula.

El adaptador 235 multipuerto mostrado en las figuras 25 a 27 tiene un puerto 236 extremo unitario que está adaptado para conectarse al ensamblaje 233 conector en la porción 234 extrema distal de la cánula 421 de las figuras 17 a 24. El adaptador 235 tiene una porción 237 ramificada que diverge en tres tubos, a cada uno de los cuales está conectado de manera liberable un ítem de tubería 238, 239, 240 externa que tiene respectivos puertos 241, 242, 243 exteriores que están diseñados para adaptarse a otros dispositivos médicos con un conector médico macho luer lock del tipo descrito en el documento US 5,047,021. El destinatario experto reconocerá que se pueden utilizar medios de conexión alternativos para conectar los puertos 241, 242, 243 exteriores a otros dispositivos médicos. Dichos dispositivos médicos pueden ser válvulas hemostáticas (véase US 5,195,980; EP 0875262; US 6,22,1057), llaves de paso médicas de tres vías (véase US 7,914,495) y jeringas (véase US 8,652,109). El adaptador 235 también puede recibir catéteres 44 y balones 45 de tres sistemas de catéter con balón que pasan todos a través del lumen de la cánula 421 y que se usan en sistemas de aislamiento vascular y para permitir una comunicación mejorada y reforzada con el sistema circulatorio del paciente.

Como se muestra en el ejemplo de la figura 25A, se muestra un adaptador 225 multipuerto. El adaptador 225 multipuerto incluye cuatro tubos 541, 542, 543, 544 que son flexibles y sirven para actuar como guía para la colocación de catéteres colocados a través de los diferentes tubos. Los tubos 541, 542, 543, 544 flexibles permiten una dirección independiente para la colocación de los catéteres a través del puerto 545 de conexión del alimentador donde el movimiento de un tubo flexible solo afecta a un catéter sin impactar a otros catéteres. Los tubos 541, 542, 543, 544 tienen sus extremos distales conectados a los puertos 546, 547, 548, 549 exteriores.

En otro ejemplo, el adaptador multipuerto incluye más de tres tubos. En aún otro ejemplo, la pluralidad de tubos del adaptador multipuerto están ubicados dentro de un cuerpo unitario para fijar la ubicación de los tubos entre sí.

El destinatario experto reconocerá que se puede utilizar un mecanismo de conexión alternativo a un cierre luer macho.

Los sistemas de aislamiento vascular introducidos en el sistema circulatorio del paciente se usan luego para controlar o incluso ocluir el flujo sanguíneo a través de los vasos 246 hacia y/o desde un órgano o un segmento del mismo. El adaptador 235 sirve como componente extracorpóreo del dispositivo de acceso. Cuando se alimentan una pluralidad de cánulas 44 más pequeñas a través del adaptador 235 multipuerto dentro de la cánula 221, cada una de las cánulas 44 más pequeñas puede dirigirse a diferentes posiciones para ocluir o controlar el flujo sanguíneo.

Las figuras 28 a 30 muestran la cánula 421 implantable de las figuras 17 a 24 conectada en su extremo distal al puerto 236 extremo unitario de un adaptador 247 multipuerto que es similar en estructura y función al mostrado en las figuras 25 a 27. La figura 30 muestra la cánula 421 conectada directamente a la pared 228 de la arteria o vena de un paciente. El adaptador 247 multipuerto también diverge para formar una pluralidad de puertos externos provistos de conexiones herméticas a fluidos/gases estándar ISO adecuadas para aplicaciones vasculares. Tres catéteres 244 y balones 245 pasan a través del lumen de la cánula 421 implantable a través de los puertos exteriores del adaptador 247 multipuerto, y los balones 245 ocluyen el flujo sanguíneo a través de los vasos 246.

La función del adaptador 235, 247 multipuerto de facilitar la inserción de dispositivos adicionales a través del lumen de la cánula 421 implantable permite múltiples dispositivos endovasculares, tales como catéteres y balones (en lo sucesivo denominados "catéteres de balón", que se introducirán simultáneamente en la vasculatura del paciente a través de la cánula implantable. Estos dispositivos endovasculares se pueden usar entonces simultáneamente para administrar tratamientos de diversas maneras.

Un ejemplo de un posible tratamiento implica el aislamiento vascular de órganos o regiones anatómicas del cuerpo humano, incluidos, entre otros, el hígado, el páncreas o los órganos pélvicos. En este ejemplo, se insertan múltiples sistemas de canulación que emplean balones y catéteres en la vasculatura del paciente usando la cánula 421 implantable y el adaptador 235, 247 multipuerto y posteriormente se posicionan en las arterias que suministran sangre al área o lesión objetivo. Luego se inflan los balones de estos sistemas de catéter con balón, cortando u ocluyendo el flujo de entrada arterial al área objetivo y estableciendo una zona aislada de flujo de entrada de sangre significativamente reducida. Esta zona aislada permite la infusión de agentes terapéuticos en el área objetivo mientras minimiza la exposición sistémica. El aislamiento vascular se puede mejorar aún más mediante el uso de un dispositivo de acceso separado para ubicar sistemas de catéter con balón adicionales en las venas para ocluir el flujo de salida venoso del área o lesión objetivo, o mediante el uso de presión espiratoria final positiva (PEEP).

Con referencia a las figuras 31 a 35, se muestran los dispositivos 300, 315, 320 de fístula vascular externa. Estos dispositivos 300, 315, 320 de fístula permiten el acceso estéril repetido al lado arterial y venoso de la circulación sin interrupción del flujo de sangre a través de los dispositivos 300, 315, 320 de fístula. Además, el conector se puede retirar y sustituir tras el control arterial y venoso. El dispositivo permite tomar muestras de sangre sin necesidad de punción venosa separada. Esta capacidad mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y que requieren una gran cantidad de pruebas para observar en particular los efectos hematológicos de la quimioterapia. El dispositivo permite la inserción de un catéter para una infusión intraarterial o intravenosa remota continua para el suministro de quimioterapia, células madre, nanopartículas o antibióticos. El sistema también puede tener un bucle de catéter dentro de sí mismo, por ejemplo, para el reconocimiento en tiempo real del tipo de célula. Se inserta un catéter en el lado arterial de los dispositivos 300, 315, 320 de fístula y este atraviesa un dispositivo que reconoce inmediatamente el tipo de célula en tiempo real y luego suministra la sangre al sistema venoso sin interrupción del flujo de la fístula. Un sistema similar es la extracción a través de la parte venosa de los dispositivos 300, 315, 320 de fístula y la inserción a través de una bomba en el sistema arterial; esto se conoce como recirculación remota en bucle cerrado. Esto es apropiado en algunas formas de quimioterapia, particularmente si se requiere desintoxicación. El dispositivo también es apropiado para angiografías diagnósticas repetitivas mediante la inserción de un catéter en el lado venoso arterial según sea necesario. La construcción del dispositivo aborda cuestiones de seguridad con posibilidades esencialmente mínimas de dislocación espontánea y manipulación.

En las fístulas, en el pasado el sistema venoso podía sufrir hiperplasia de la íntima con reducción gradual del flujo y eventual inclusión. Esto puede tratarse o no con una angioplastia u operación adecuada. En estas circunstancias, el dispositivo 300, 315, 320 de fístula es compatible con el tubo vascular arterial y venoso y por lo tanto permite que el acceso continúe taponando el tubo con un émbolo, es decir, si es necesario, el dispositivo de acceso puede retirarse y reemplazarse por émbolos en uno o ambos tubos de acceso.

Alternativamente, un dispositivo intraarterial único anterior se puede convertir en un dispositivo 300, 315, 320 de fístula si se requiere el acceso al otro lado de la circulación.

Con referencia a la figura 31, se muestra un dispositivo 300 de fístula externo. El dispositivo 301 de fístula externo incluye un dispositivo 307 puente diseñado para conectarse a la cánula 303 arterial y la cánula 305 venosa. El dispositivo 307 puente actúa para proporcionar un pasaje 310 entre la cánula 303 arterial y la cánula 305 venosa para permitir que la sangre fluya a través de él. El dispositivo 307 puente incluye medios 309 de enganche para fijar el dispositivo 307 puente a las cánulas 303, 305 arterial y venosa. Los medios 309 de enganche pueden tener la forma de una rosca de tornillo, una abrazadera, un ajuste a presión o de otro modo y ser comprendido por el destinatario experto. El pasaje 210 del dispositivo 307 puente se engancha de manera sellada con los pasajes de las cánulas 303, 305 arterial y venosa en el punto 311 de enganche. El punto 311 de enganche incluye un sello para detener la fuga de sangre que pasa hacia o desde el dispositivo puente.

Un portal 301 de acceso está ubicado en el dispositivo 307 puente para proporcionar acceso a las cánulas 303, 305 arterial y venosa. El portal 301 de acceso alimenta directamente el pasaje 210 permitiendo que los catéteres sean alimentados en uno o ambos del lado arterial o venoso de la conexión de la fístula. Esta disposición permite el cateterismo repetido a través del portal de acceso sin necesidad de comprometer la conexión entre las cánulas arterial y venosa.

Con referencia a la figura 32, se muestra un dispositivo 315 de fístula externo alternativo conectado a la cánula 303 arterial y a la cánula 305 venosa. Al igual que con la realización de la figura 31, se usa un dispositivo 313 puente con un pasaje 310 para conectar las cánulas 303, 305 arterial y venosa entre sí. Los dispositivos 319 de conexión fijan de forma sellada el dispositivo 313 puente a las cánulas 303, 305 arterial y venosa. El dispositivo puente incluye tanto un portal 317 de acceso lateral arterial como un portal 318 de acceso lateral venoso. El portal 317 de acceso arterial se usa para insertar catéteres a través de la cánula 303 arterial en una arteria. El portal 318 de acceso venoso se usa para insertar un catéter a través de la cánula 305 venosa en una vena. Los sellos en la parte de arriba del portal 317 de acceso arterial y del portal 318 de acceso venoso permiten el cateterismo repetido a través del dispositivo puente sin necesidad de punzar arterias o venas.

La figura 33 ilustra el portal 317 de acceso arterial de la figura 32. Se inserta un catéter a través del sello 323 a través del pasaje 321 en la cánula 303 arterial.

La figura 34 ilustra un dispositivo 320 de fístula externo alternativo. Al igual que con las realizaciones anteriores, los medios 327 de conexión fijan el dispositivo 320 de fístula externo a las cánulas 303, 305 arterial y venosa. El portal 322 de acceso arterial incluye un sello y está dispuesto para recibir un catéter para su inserción en una arteria. El portal 324 de acceso venoso incluye un sello y está dispuesto para recibir un catéter para su inserción en una vena. Los medios de conexión pueden tener la forma de un tornillo roscado, una abrazadera, un sujetador o cualquier otra forma, tal como lo entiende el destinatario experto. Los portales 322, 324 de acceso arterial y venoso están dispuestos para uso repetido de modo que los catéteres puedan insertarse y retirarse fácilmente. En un ejemplo, los portales 322, 324 T de acceso arterial y venoso incluyen una membrana perforable.

En un ejemplo, el dispositivo de fístula externo es flexible.

Con referencia a la figura 35, el dispositivo 320 de fístula externo alternativo de la figura 34 se muestra con catéteres insertados en una arteria y vena a través de los portales 322, 324 de acceso arterial y venoso.

La figura 36 ilustra un escenario en el que el dispositivo 320 de fístula externo alternativo se ha retirado de la conexión entre las cánulas 303, 305 arterial y venosa que conducen a la arteria 333 y la vena 335. Se coloca un émbolo 337 a través del medio 327 de conexión dentro de la cánula 305 venosa para taponar la sangre venosa. El adaptador 35 multipuerto está conectado a la cánula 303 arterial para permitir la inserción de catéteres 44 y balones 45. Esto permite la oclusión de arterias y el aislamiento de órganos para usar el método discutido anteriormente para el tratamiento terapéutico.

Con referencia a las figuras 37 y 38, se ilustra un dispositivo 350 de fístula externo. El dispositivo de fístula externo incluye un tubo 351 interno.

En el ejemplo de la figura 37, un primer dispositivo 353 de constricción se engancha a la carcasa 354 exterior del dispositivo 350 de fístula externo. Un elemento 355 de control de constricción pasa al interior del dispositivo de fístula externo y se engancha al tubo 351 interno. El dispositivo de constricción aplica fuerza al tubo interior y constriñe una porción 356 de diámetro reducido del tubo 351 interno. El dispositivo 353 de constricción puede aplicar constricción de lado a lado del tubo 351 interno. Alternativamente, el dispositivo 353 de constricción puede aplicar constricción circunferencial al tubo interno. El dispositivo 353 de constricción se puede aplicar con un tornillo, medios hidráulicos, neumáticos o de otro modo, como lo entiende el destinatario experto.

En el ejemplo de la figura 38, a elementos similares a los presentes en la figura 38 se les ha asignado la misma numeración. Un segundo dispositivo 357 de constricción se coloca alrededor de la carcasa 354 exterior del dispositivo 350 de fístula externo. El segundo dispositivo 357 de constricción constriñe tanto la carcasa 354 exterior como el tubo 351 interno en la región 359 estrecha del dispositivo 350 de fístula externo. La constricción puede ser de lado a lado

o circunferencial y está controlada por el elemento 361 de control que es un tornillo, un medio hidráulico, neumático o de otro modo, como lo entiende el destinatario experto.

Para ambos ejemplos de las figuras 38 y 39, el tubo 351 interno estrecho permite el control de la tasa de fluido a través de la fístula.

5 Alteraciones y modificaciones de las realizaciones

Se considera que las modificaciones y variaciones tales como las que resultarían evidentes para el destinatario experto en la técnica entran dentro del alcance de la presente invención. El alcance de la presente invención no debe limitarse a ninguna de las realizaciones específicas descritas en este documento. Estas realizaciones están destinadas únicamente a fines de ejemplificación. Los dispositivos funcionalmente equivalentes están claramente dentro del alcance de la invención como se describe en este documento.

La referencia a descripciones posicionales, tales como inferior y superior, deben tomarse en el contexto de las realizaciones representadas en las figuras, y no deben considerarse como limitantes de la invención a la interpretación literal la expresión sino más bien como lo entendería el destinatario experto.

A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la expresión "comprende" o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende" implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros indicado pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de acceso vascular para proporcionar acceso vascular prolongado para infusión de agentes terapéuticos y/o para inserción de uno o más dispositivos endovasculares, que comprende:
- 5 una cánula (421) biselada que incluye un extremo de cánula biselado dispuesto para engancharse con un vaso (413) sanguíneo en un ángulo para la conexión al vaso sanguíneo de modo que un lumen (427) de la cánula esté conectado en comunicación fluida con el vaso (413) sanguíneo; y
- un émbolo (420) retirable configurado para insertarse en el lumen (427) de la cánula (421) y dispuesto para bloquear y sellar el lumen (427) de la cánula;
- 10 en donde el émbolo retirable incluye un extremo (422) biselado que está dispuesto para eliminar el espacio (419) muerto dentro del extremo de la cánula cuando el émbolo (420) está completamente insertado en la cánula (421) para bloquear y sellar el lumen (427) de la cánula; y
- en donde el extremo (422) biselado del émbolo (420) retirable está dispuesto de manera que no sobresalga dentro del vaso (413) sanguíneo cuando el émbolo está completamente insertado en el lumen (427) de la cánula para bloquear y sellar la cánula.
- 15 2. El dispositivo de acceso vascular de la reivindicación 1, en donde el extremo biselado de la cánula y el extremo (422) biselado del émbolo tienen el mismo ángulo biselado.
3. El dispositivo de acceso vascular de la reivindicación 1, en donde una pared (425) interior de la cánula (421) que define el lumen (427) está perfilada para corresponder de forma coincidente con una pared (426) exterior del émbolo (420).
- 20 4. El dispositivo de acceso vascular de la reivindicación 3, en donde la pared (425) interior de la cánula está perfilada de modo que el émbolo (420) no puede girar debido a la correspondencia coincidente con la pared (426) exterior del émbolo.
5. El dispositivo de acceso vascular de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde una o más proyecciones de la pared (426) exterior del émbolo (420) están dispuestas para recibirse en rebajes correspondientes en la pared (425) interior de la cánula (421).
- 25 6. El dispositivo de acceso vascular de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la correspondencia coincidente de la pared (425) interior de la cánula y la pared (426) exterior del émbolo está dispuesta de manera que el extremo biselado de la cánula esté paralelo y alineado con el extremo (422) biselado del émbolo cuando el émbolo (420) está completamente insertado en la cánula (421).
- 30 7. El dispositivo de acceso vascular de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el extremo biselado de la cánula está configurado como un extremo (423) de injerto configurado y dispuesto para engancharse y conectarse con el vaso (413) sanguíneo a través de un injerto vascular.
8. El dispositivo de acceso vascular de la reivindicación 7, en donde la cánula (421) incluye un ensamblaje (429; 433) conector distal al extremo (423) de injerto dispuesto para conectarse a un dispositivo de suministro médico.
- 35 9. El dispositivo de acceso vascular de la reivindicación 8, en donde el ensamblaje (429; 433) conector está dispuesto para conectarse con una porción (432) de cuerpo de la cánula (421).

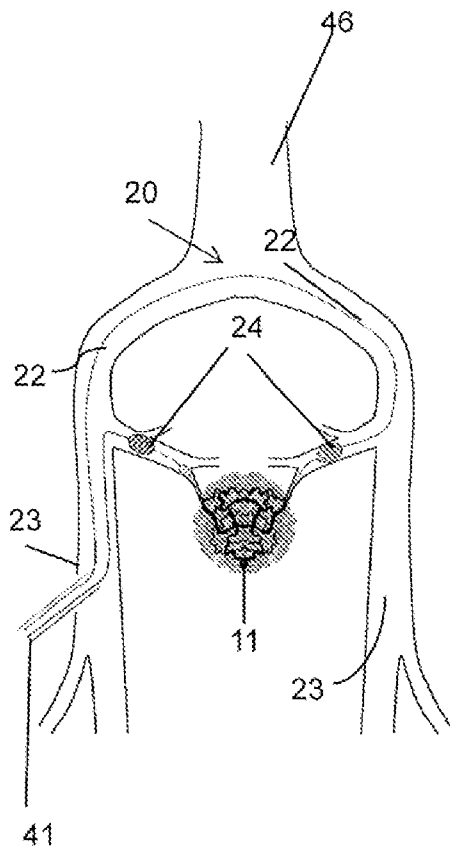


Figura 2

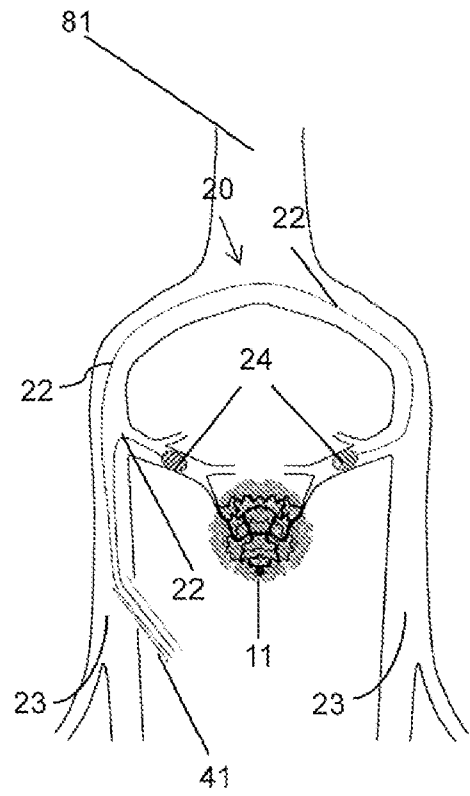


Figura 1

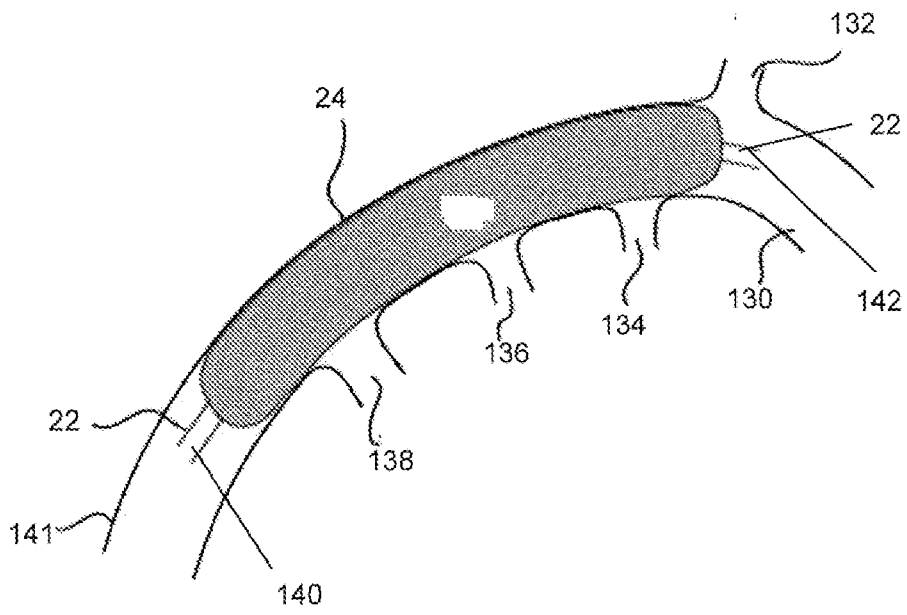


Figura 3

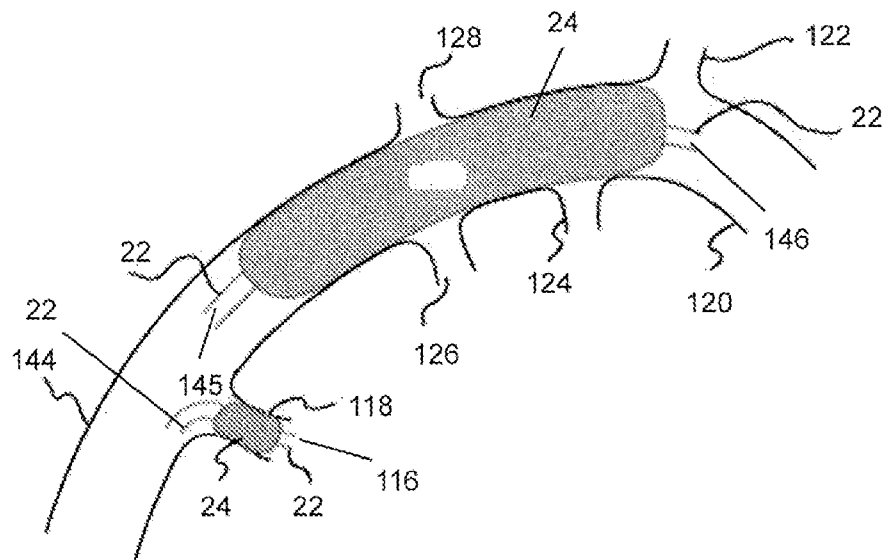


Figura 4

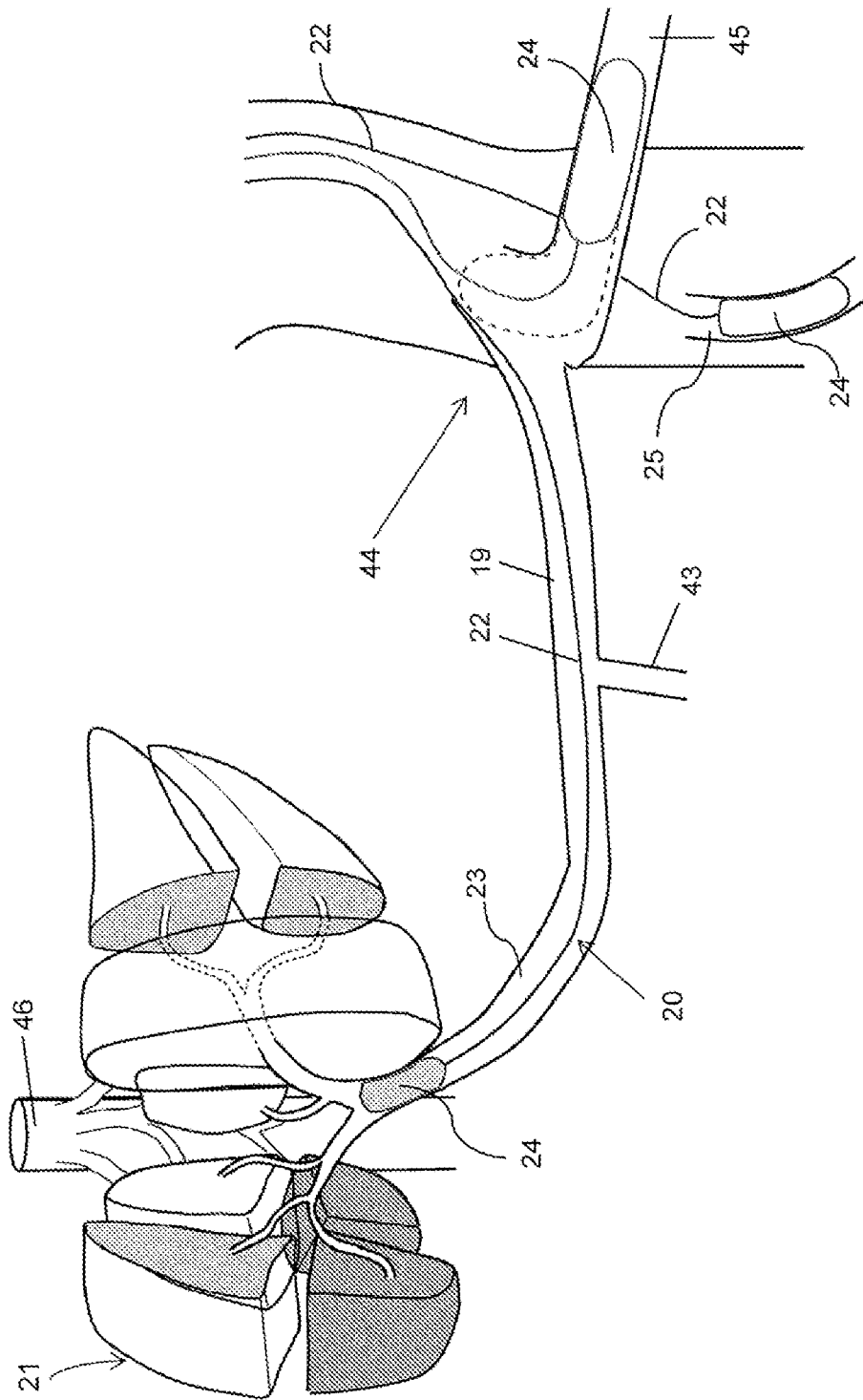


Figura 5

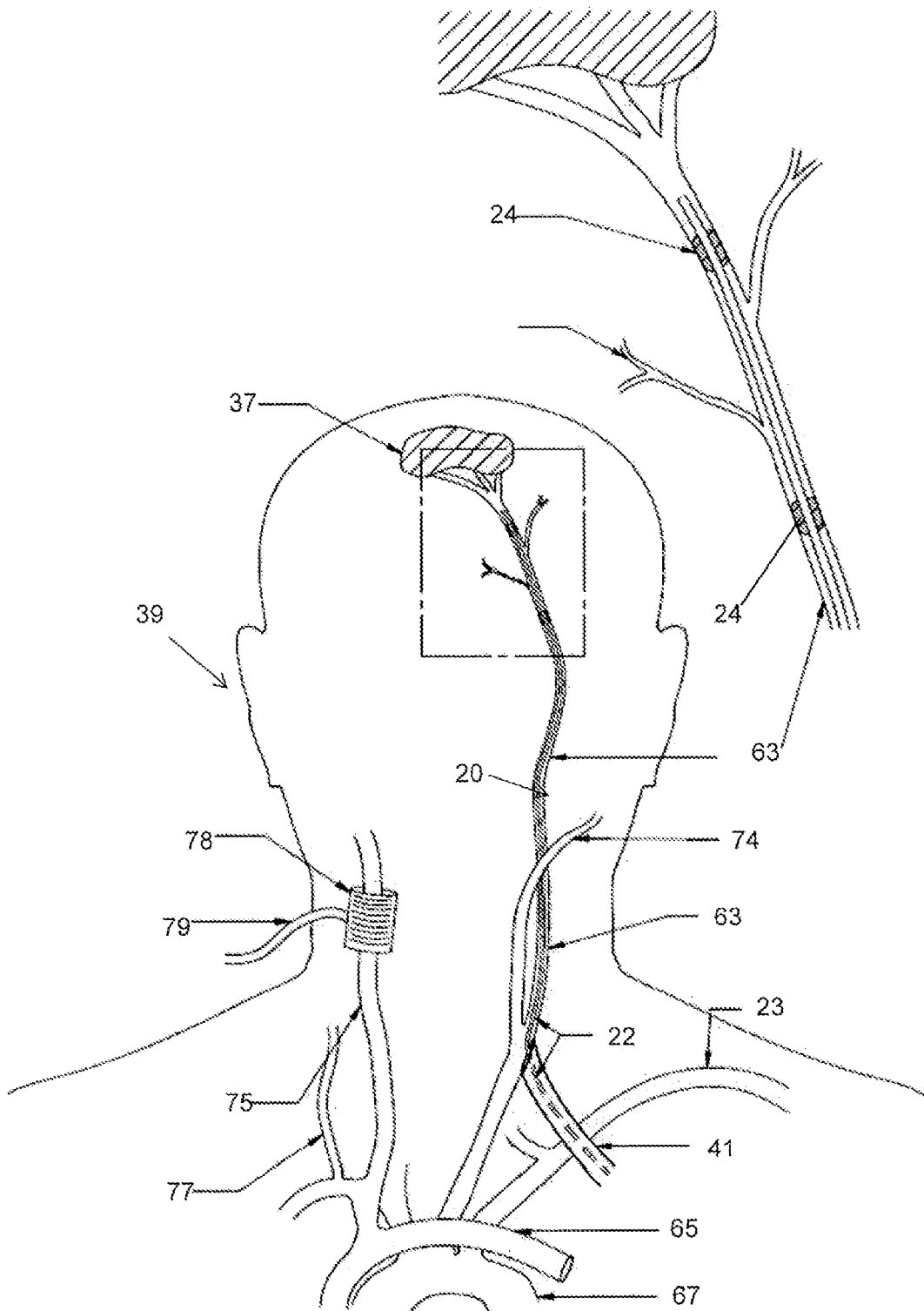


Figura 7

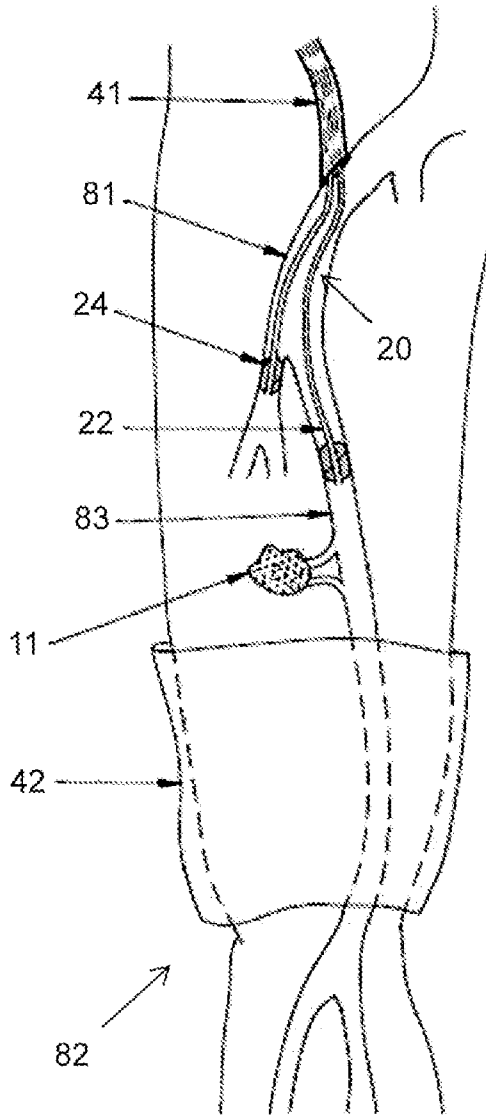


Figura 8

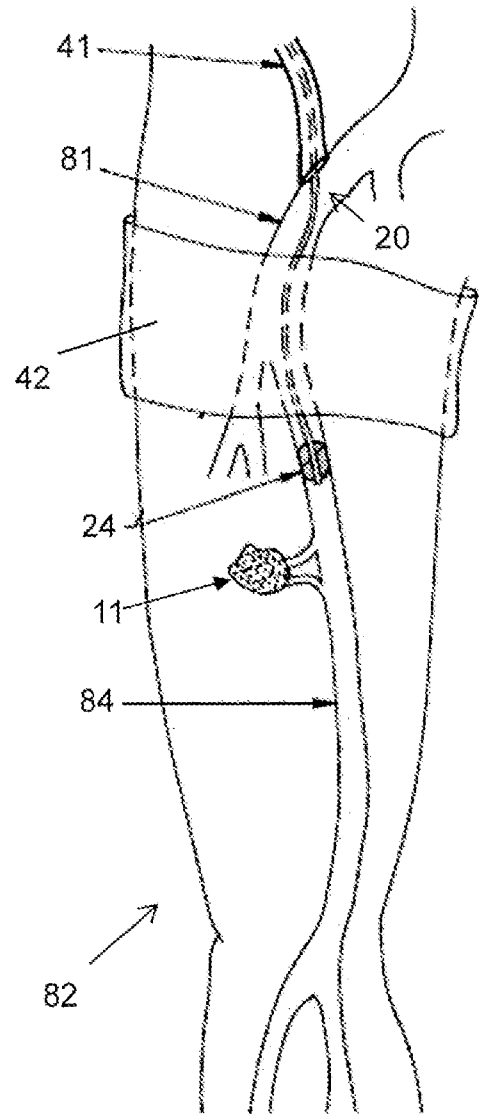


Figura 9

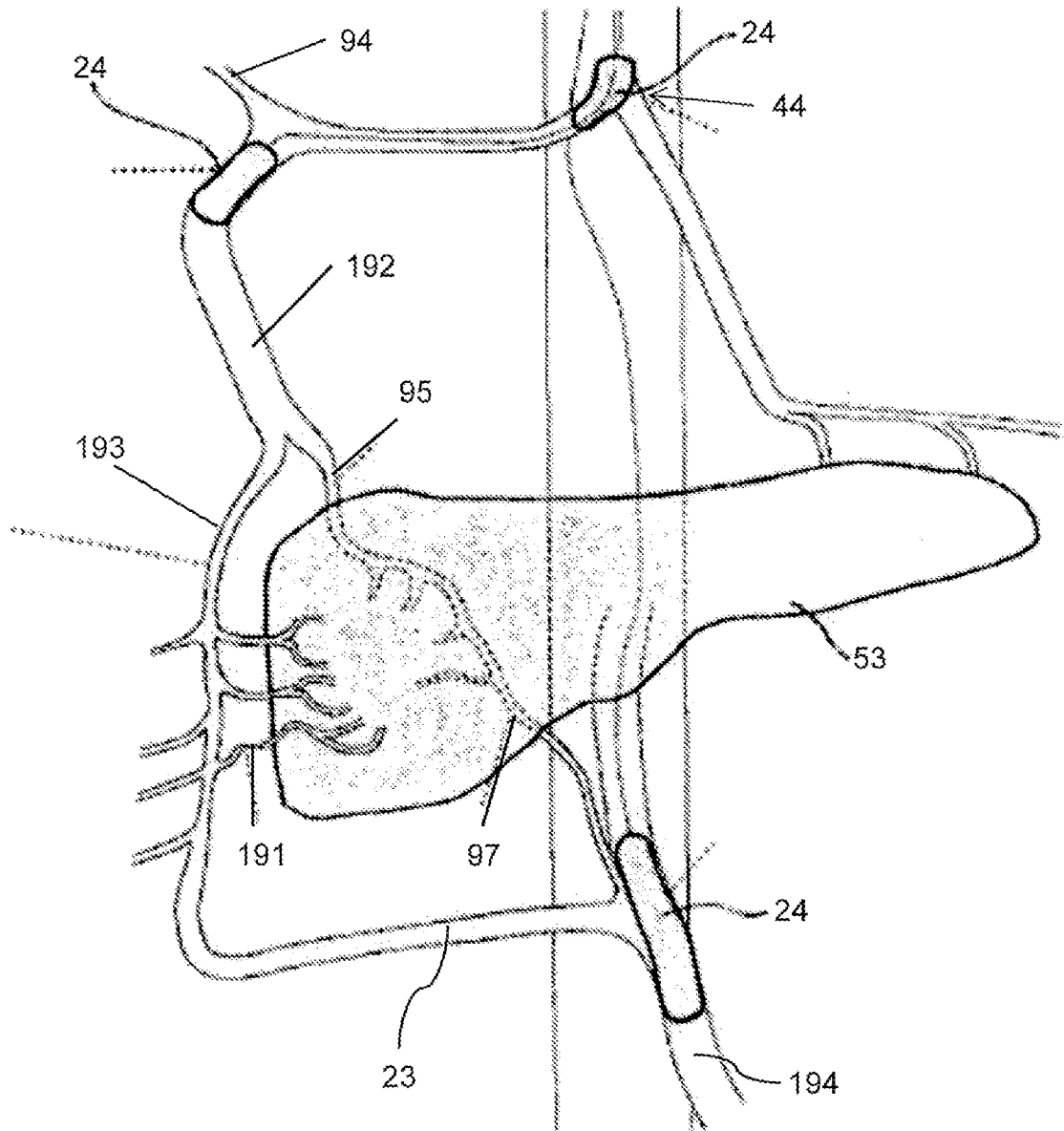


Figura 10

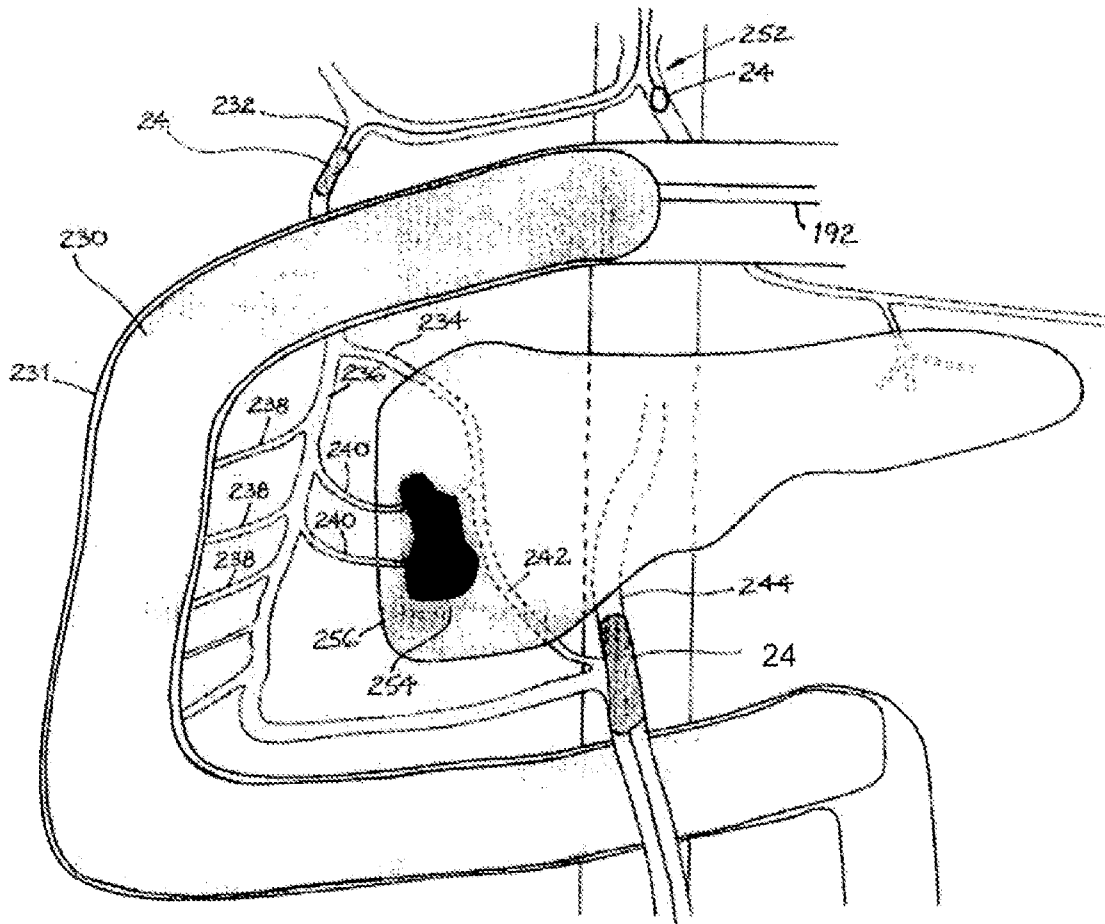


Figura 11

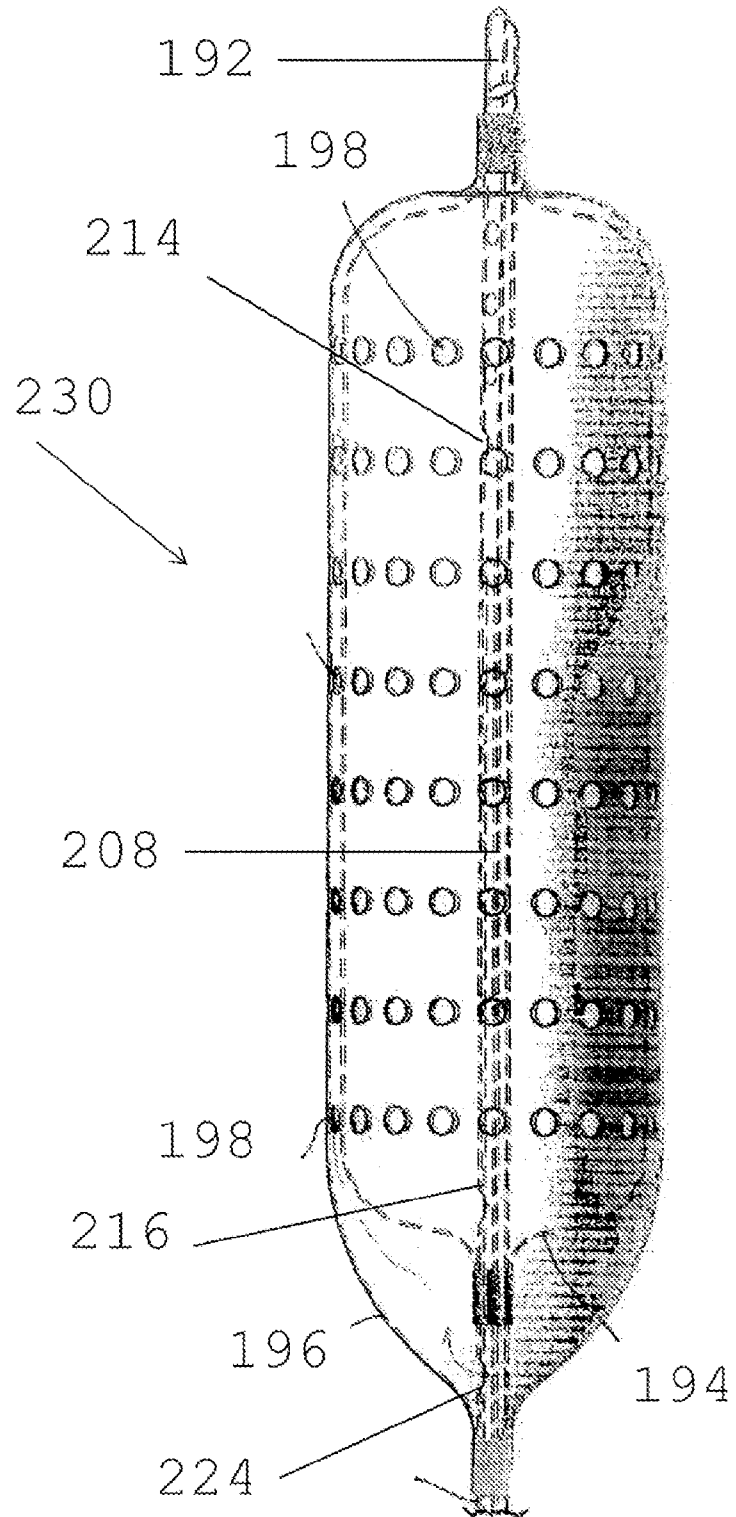


Figura 11A

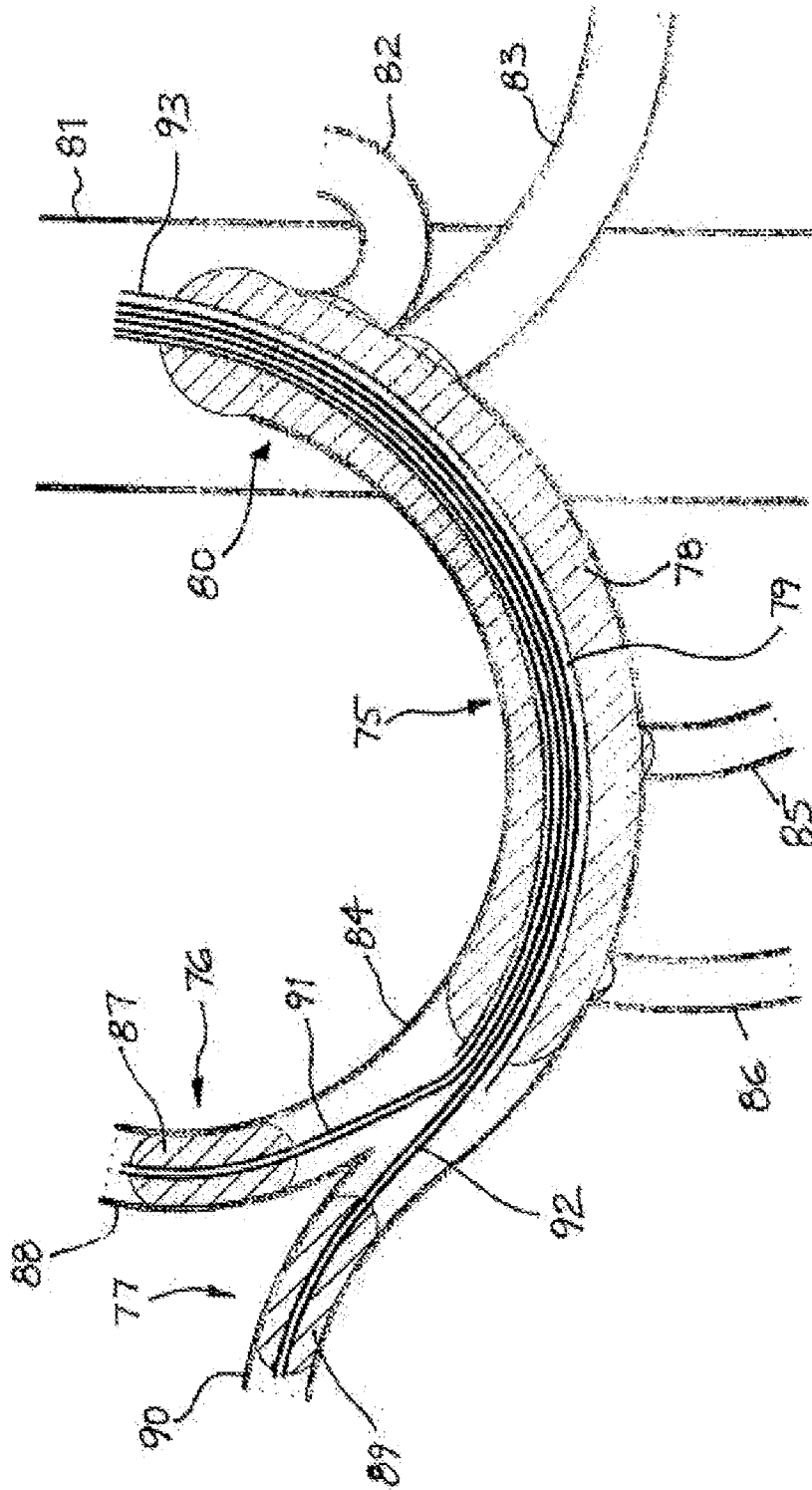


Figura 12

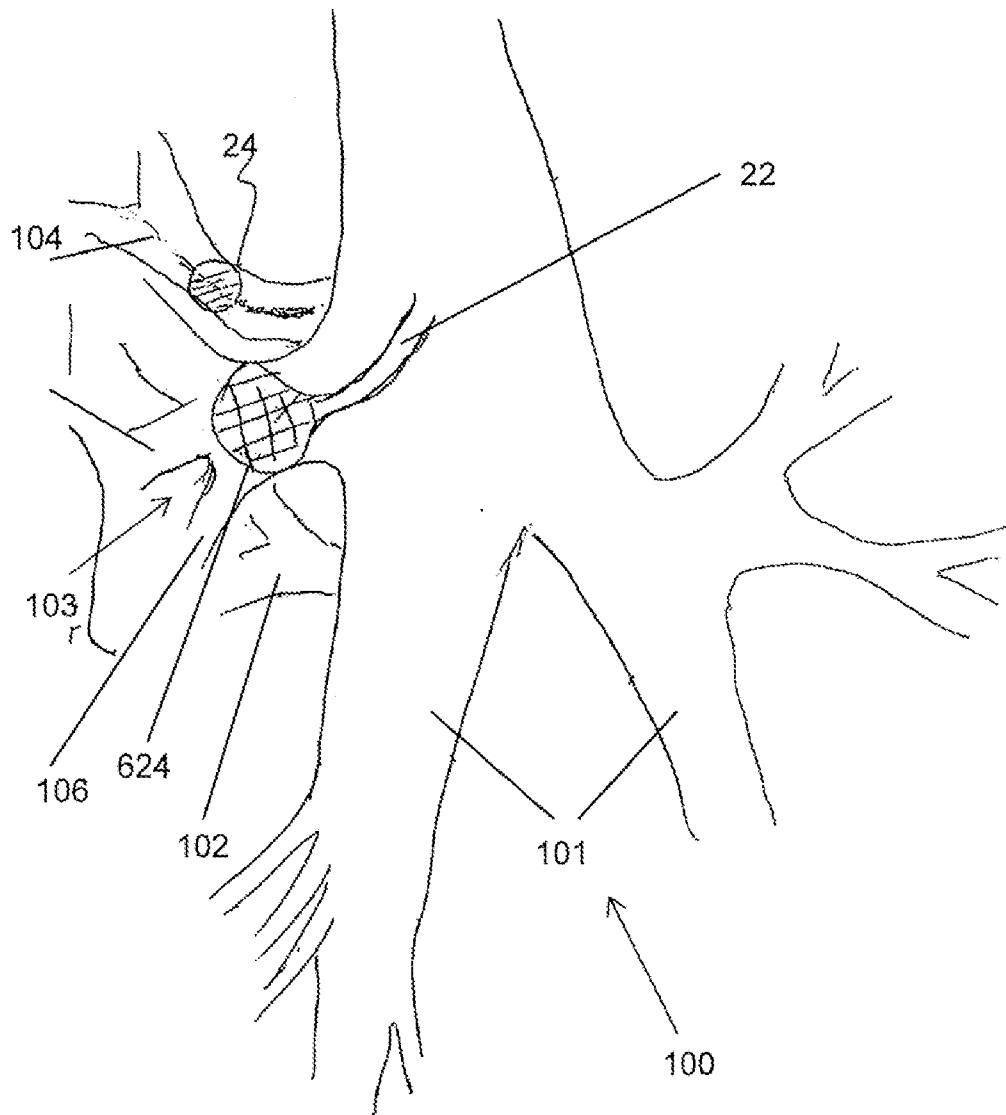


Figura 13

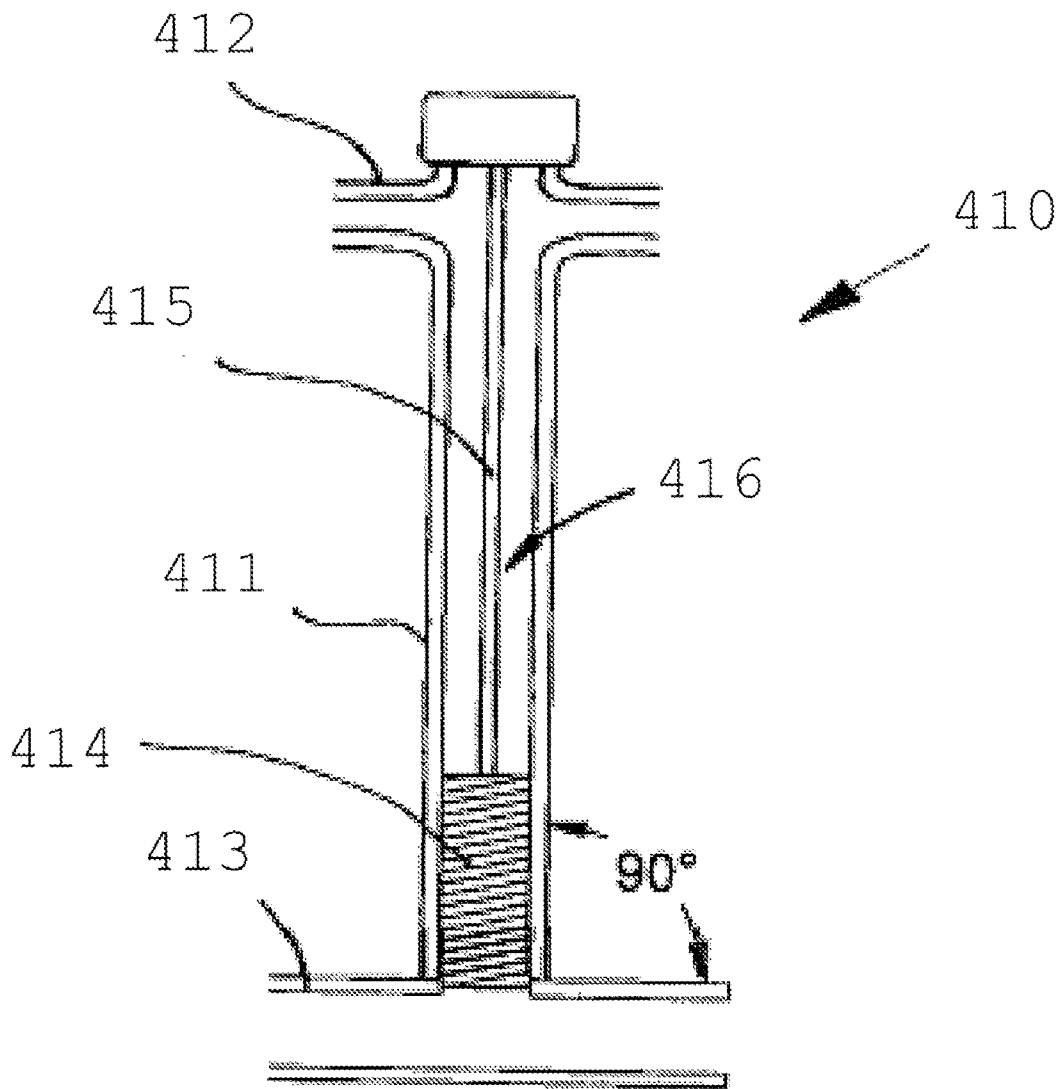


Figura 14

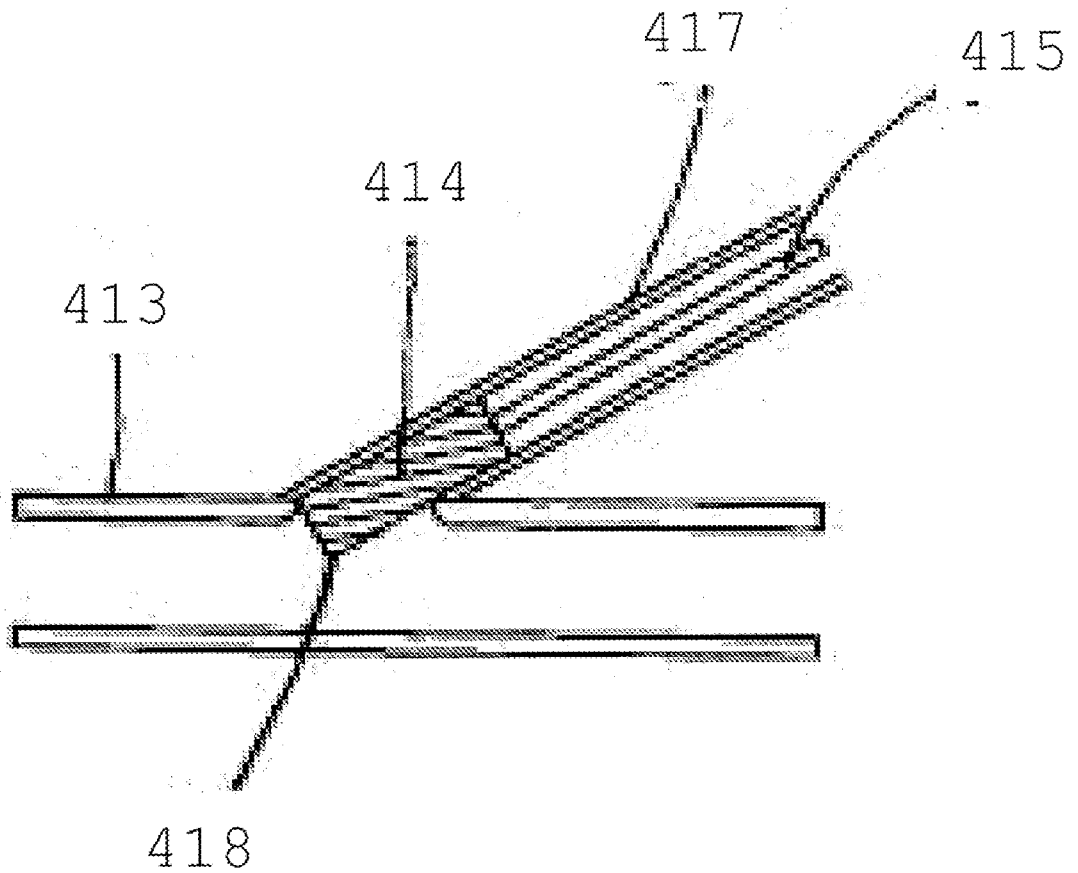


Figura 15

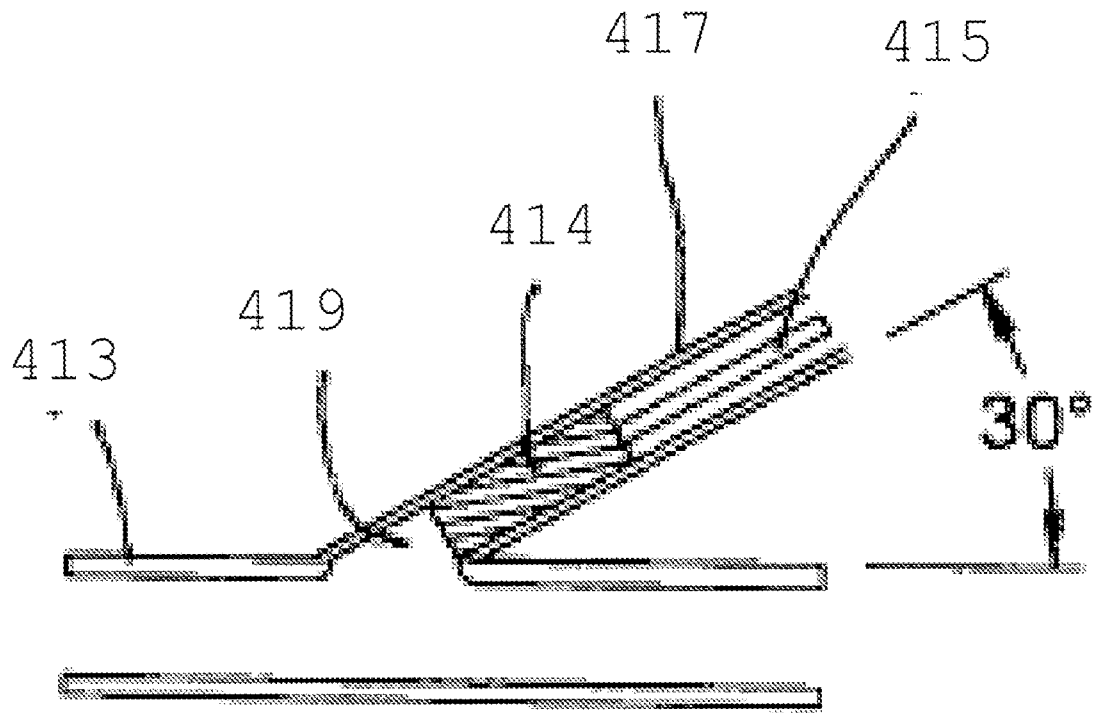


Figura 16

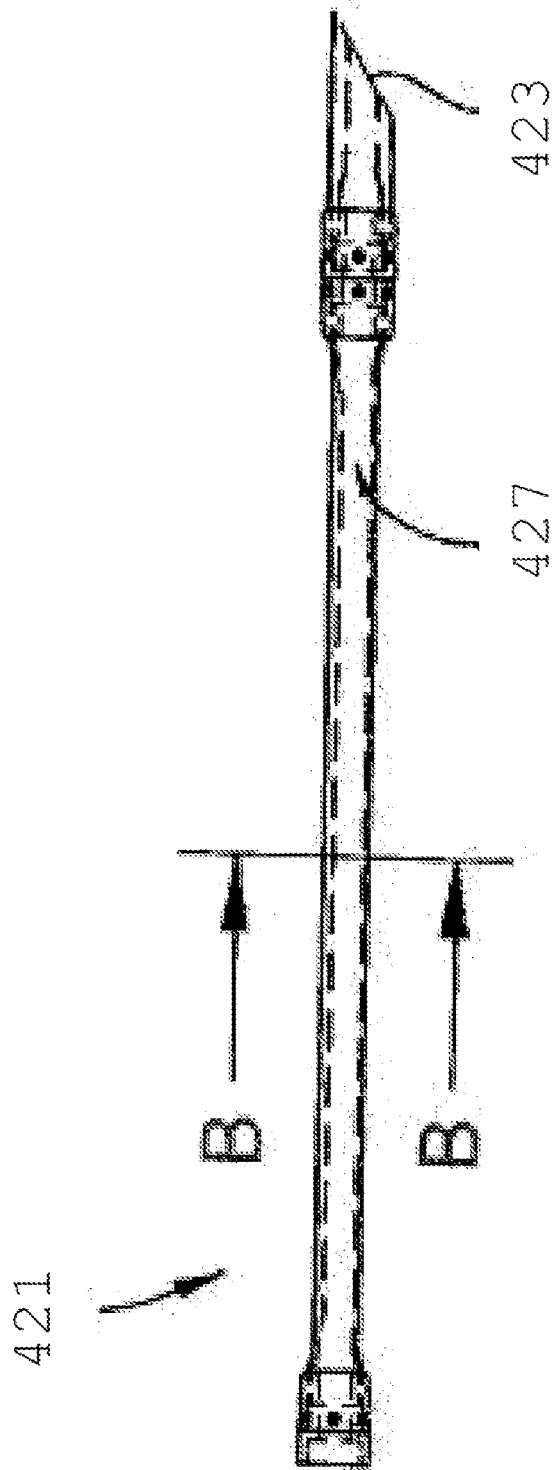


Figura 17

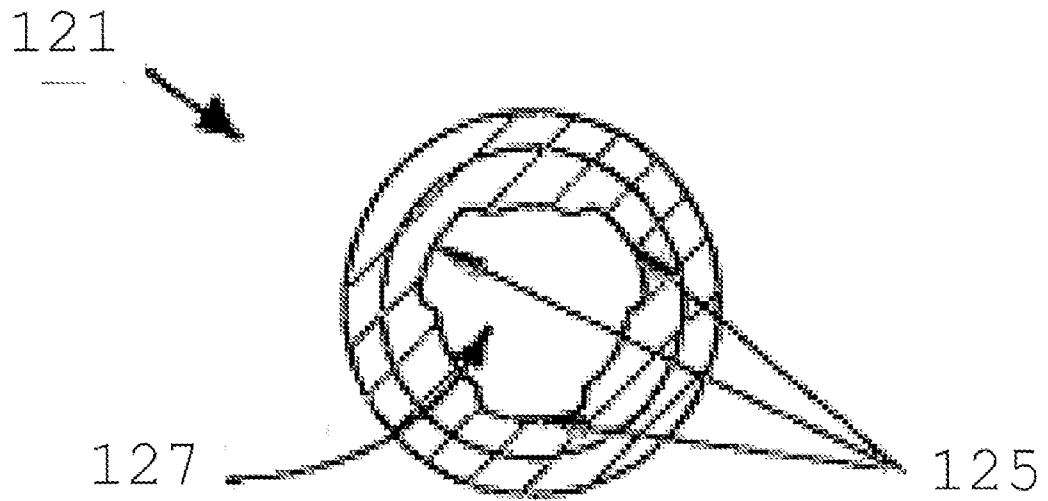


Figura 18

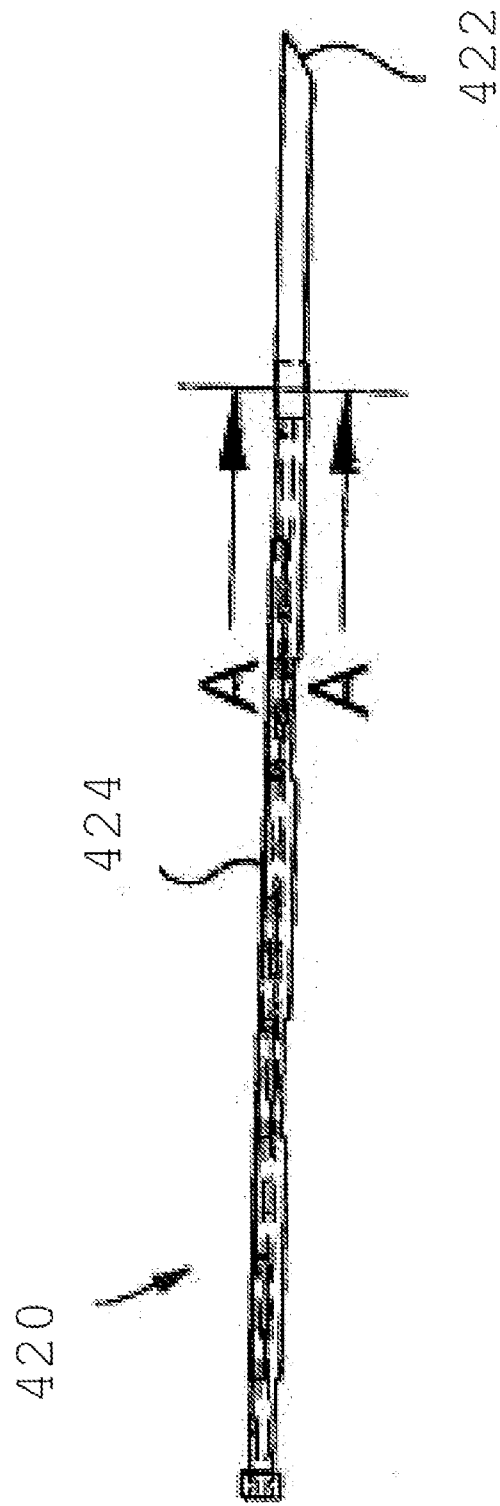


Figura 19

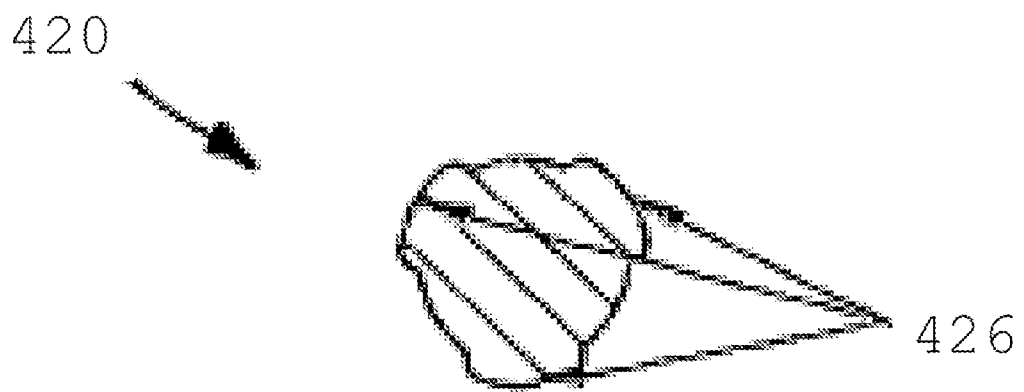


Figura 20

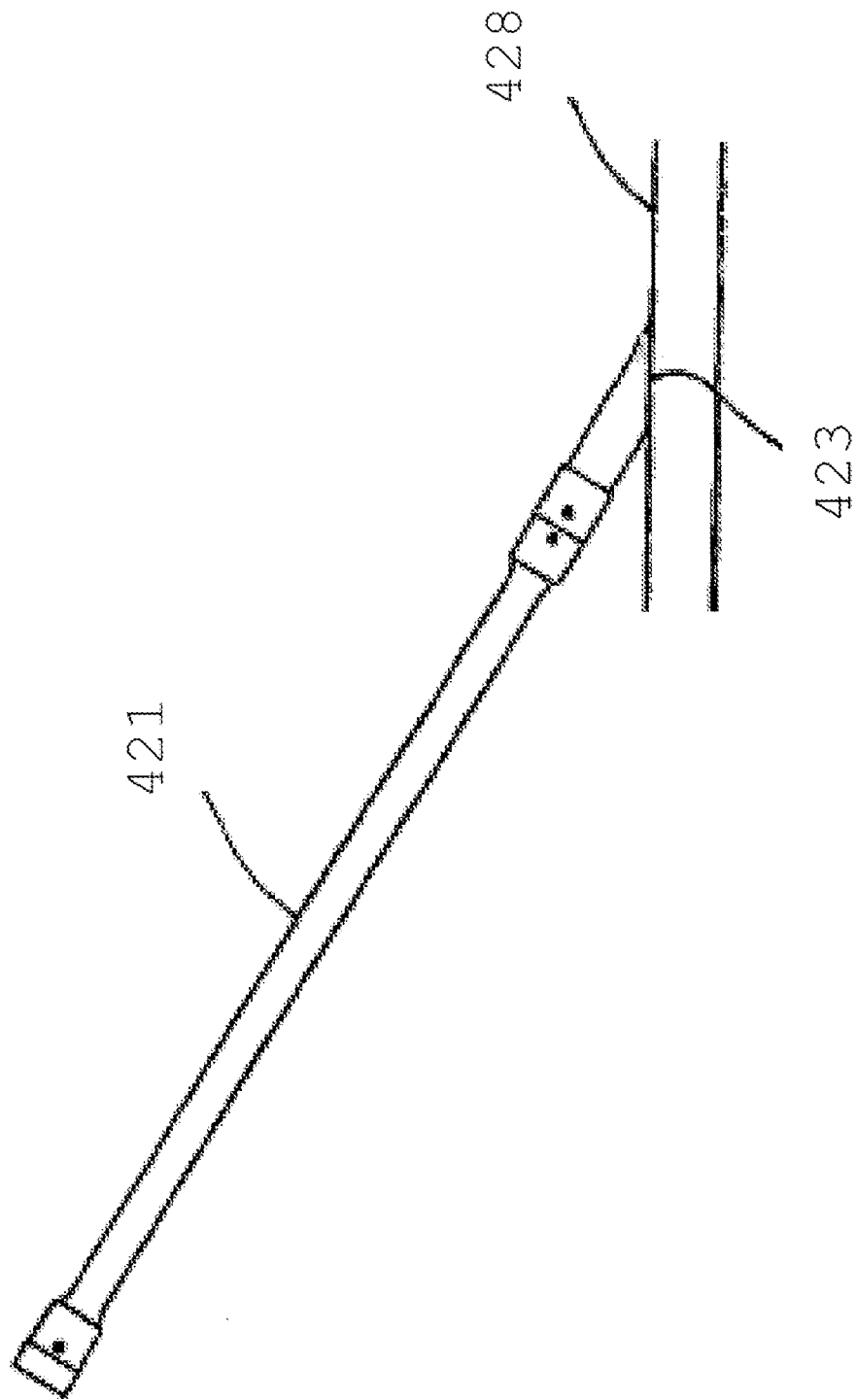


Figura 21

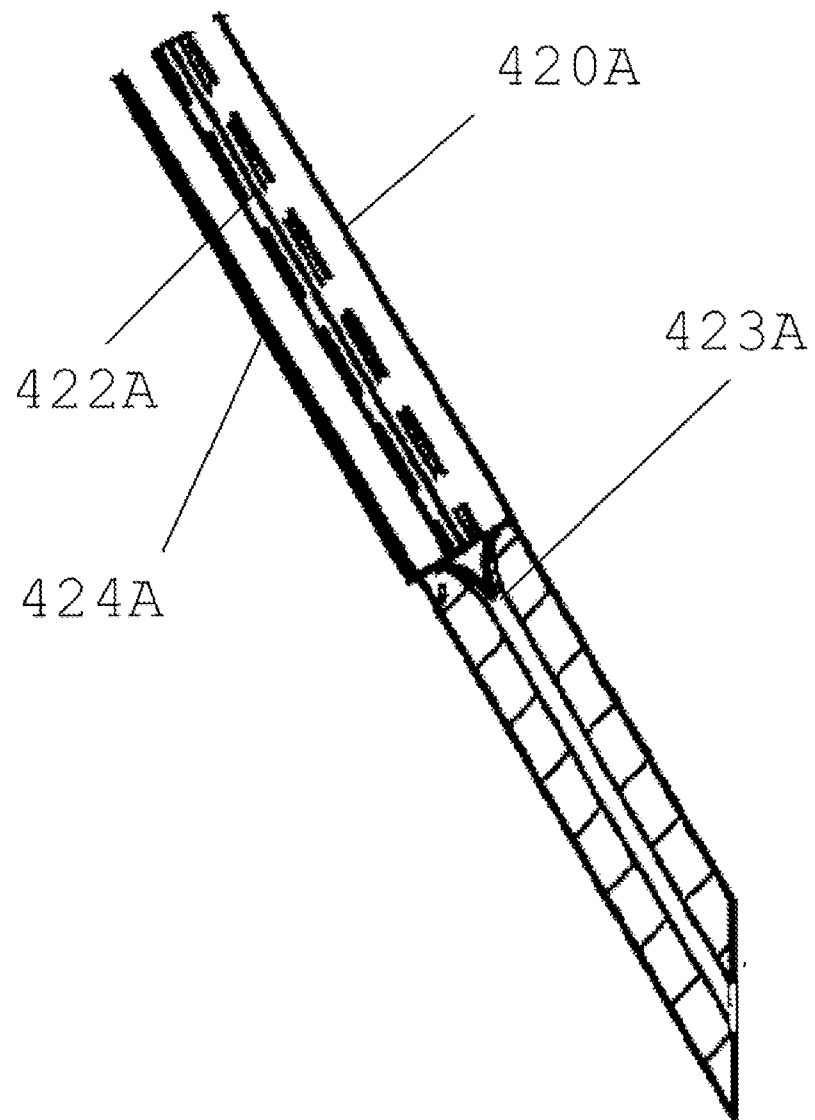


Figura 21A

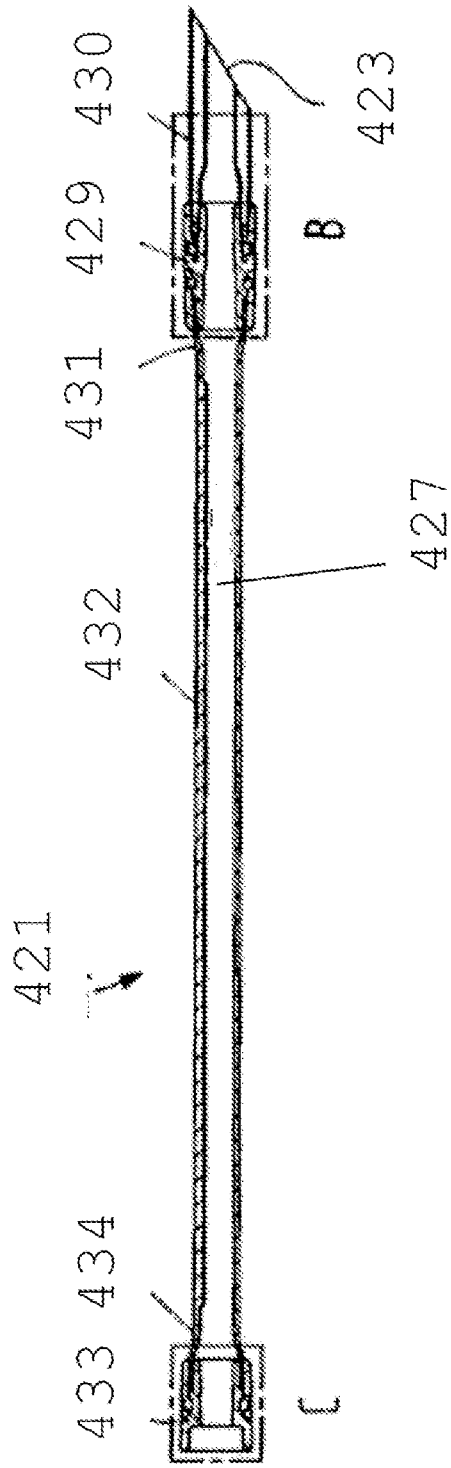


Figura 22

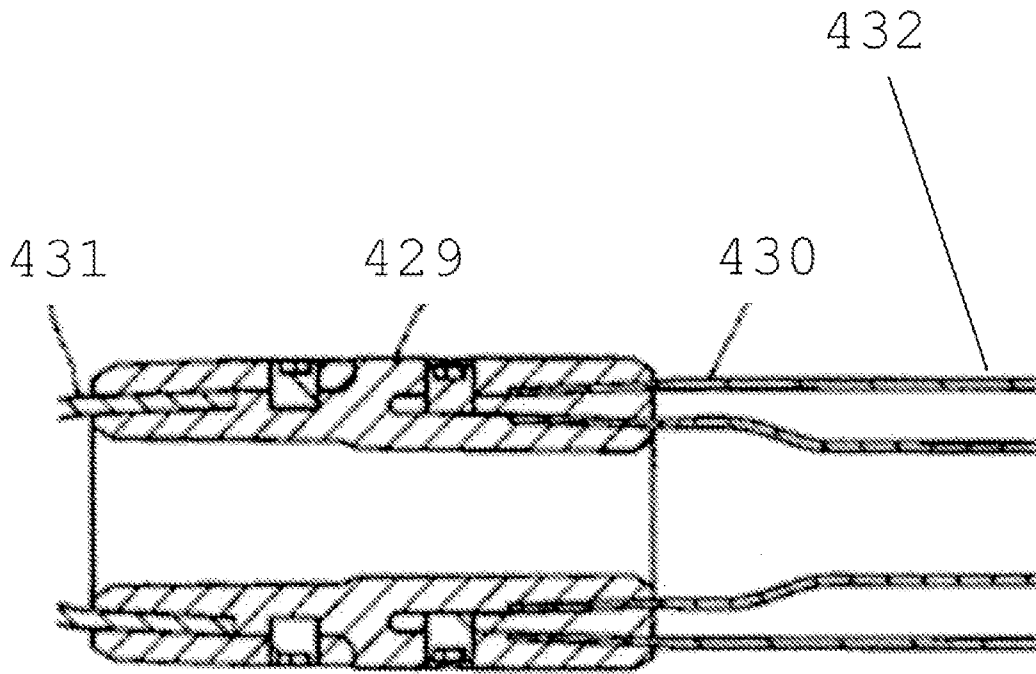


Figura 23

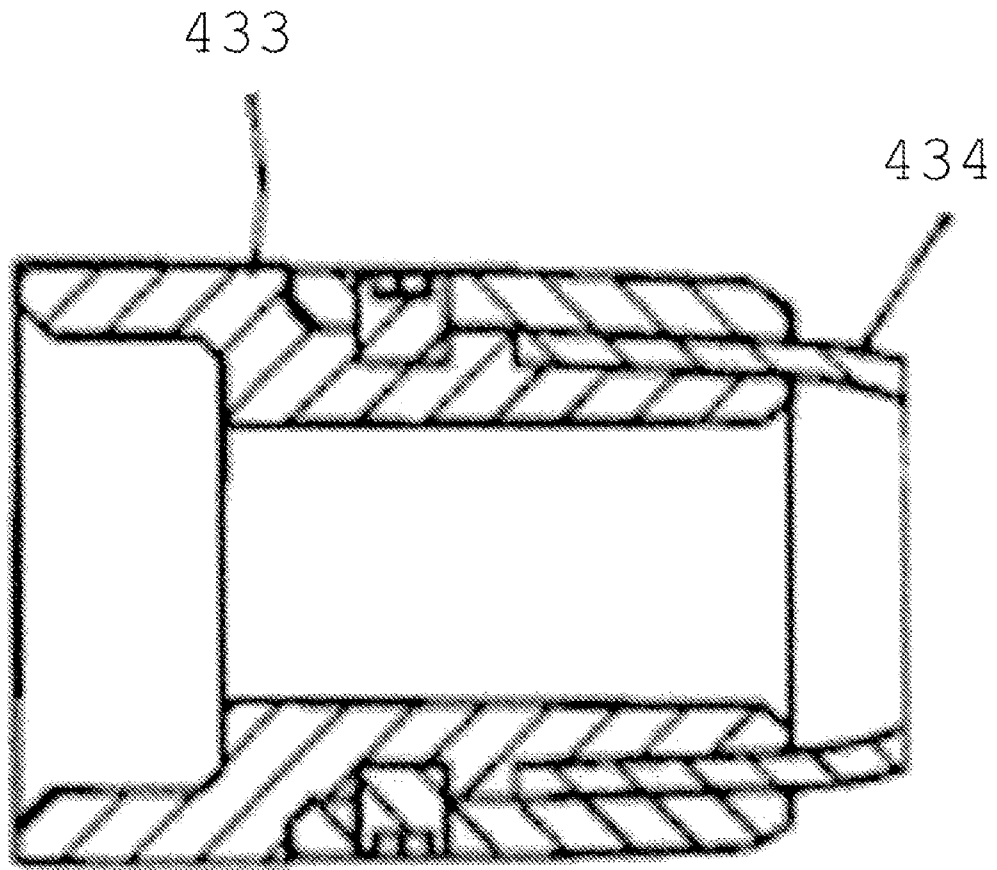


Figura 24

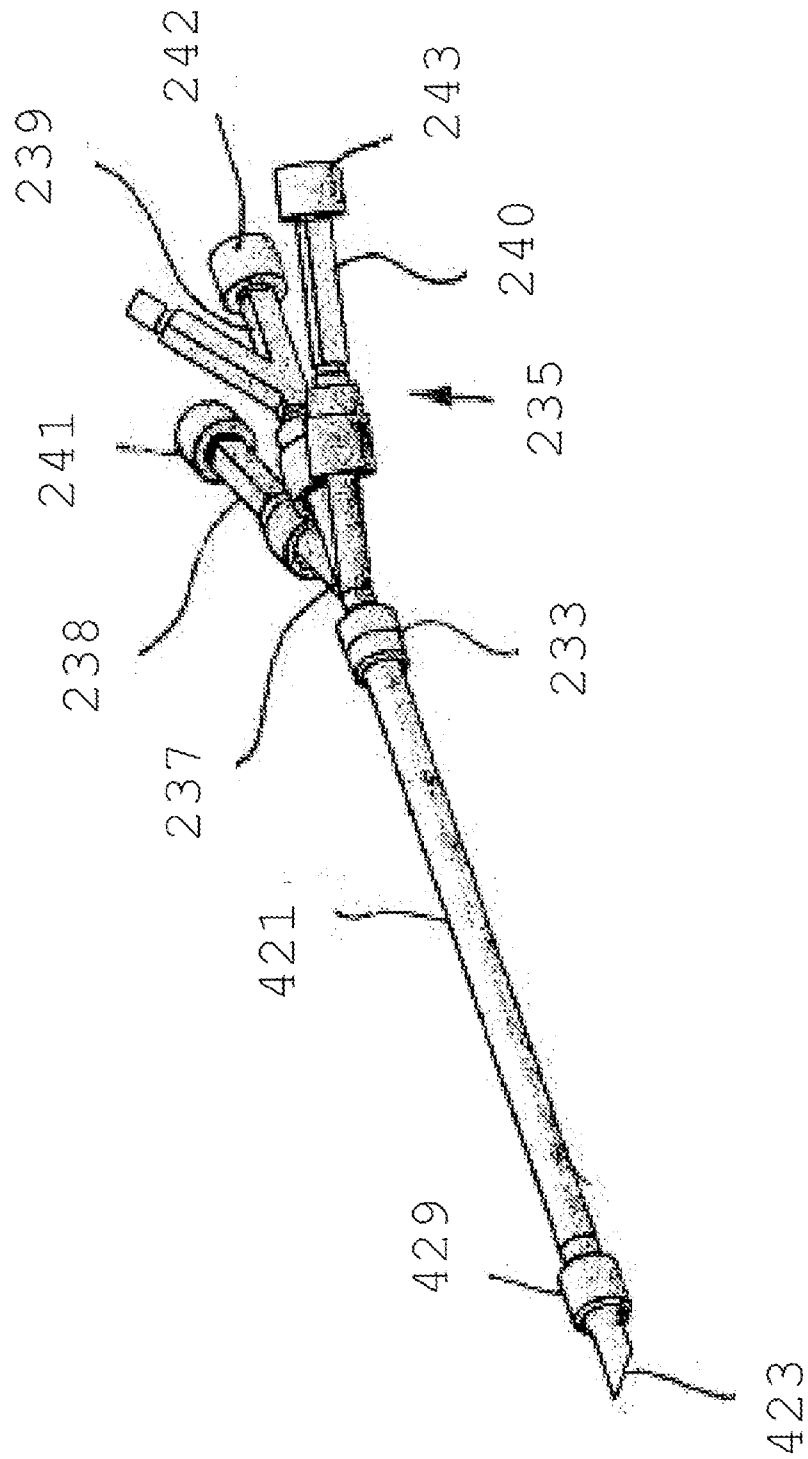


Figura 25

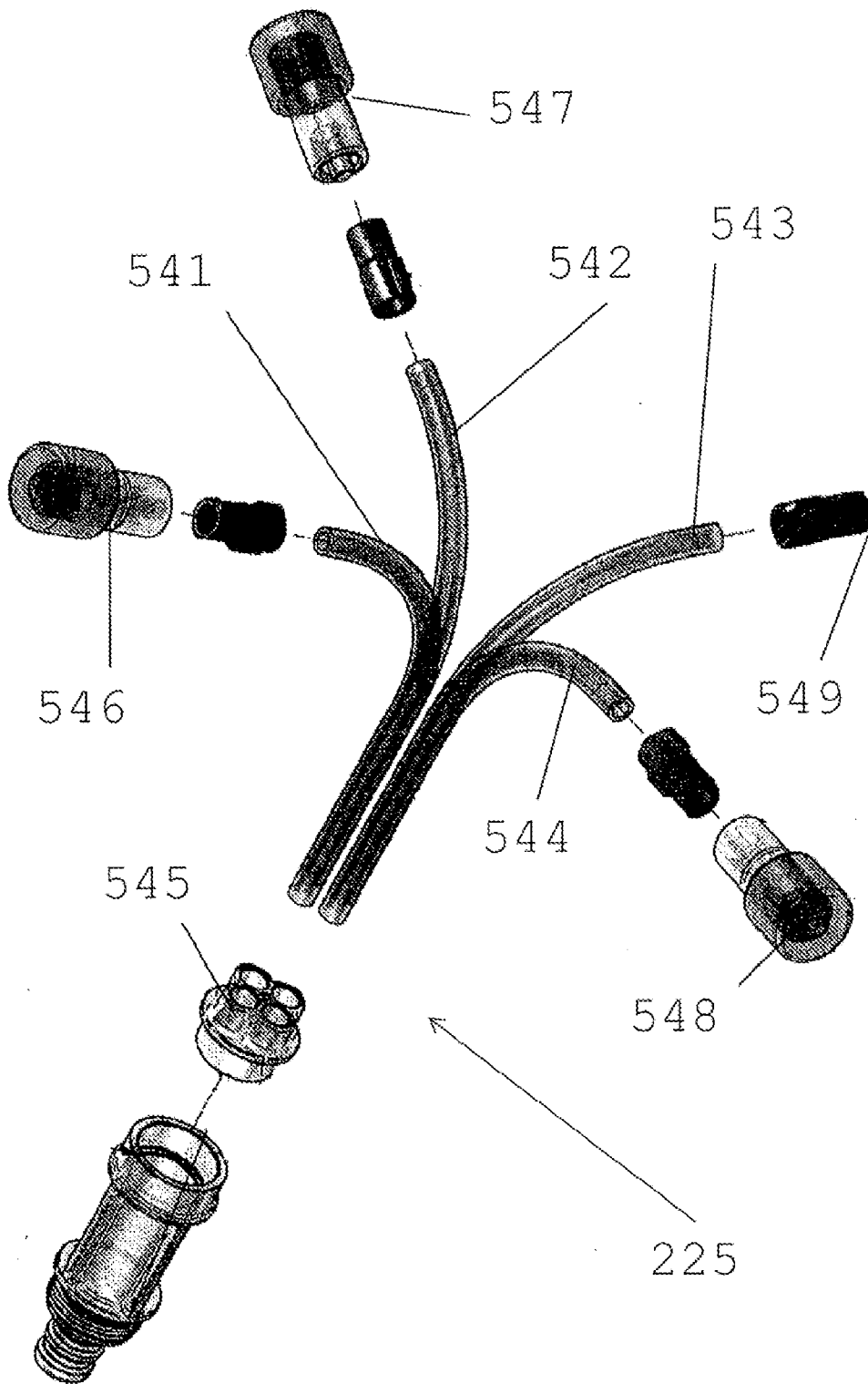


Figura 25A

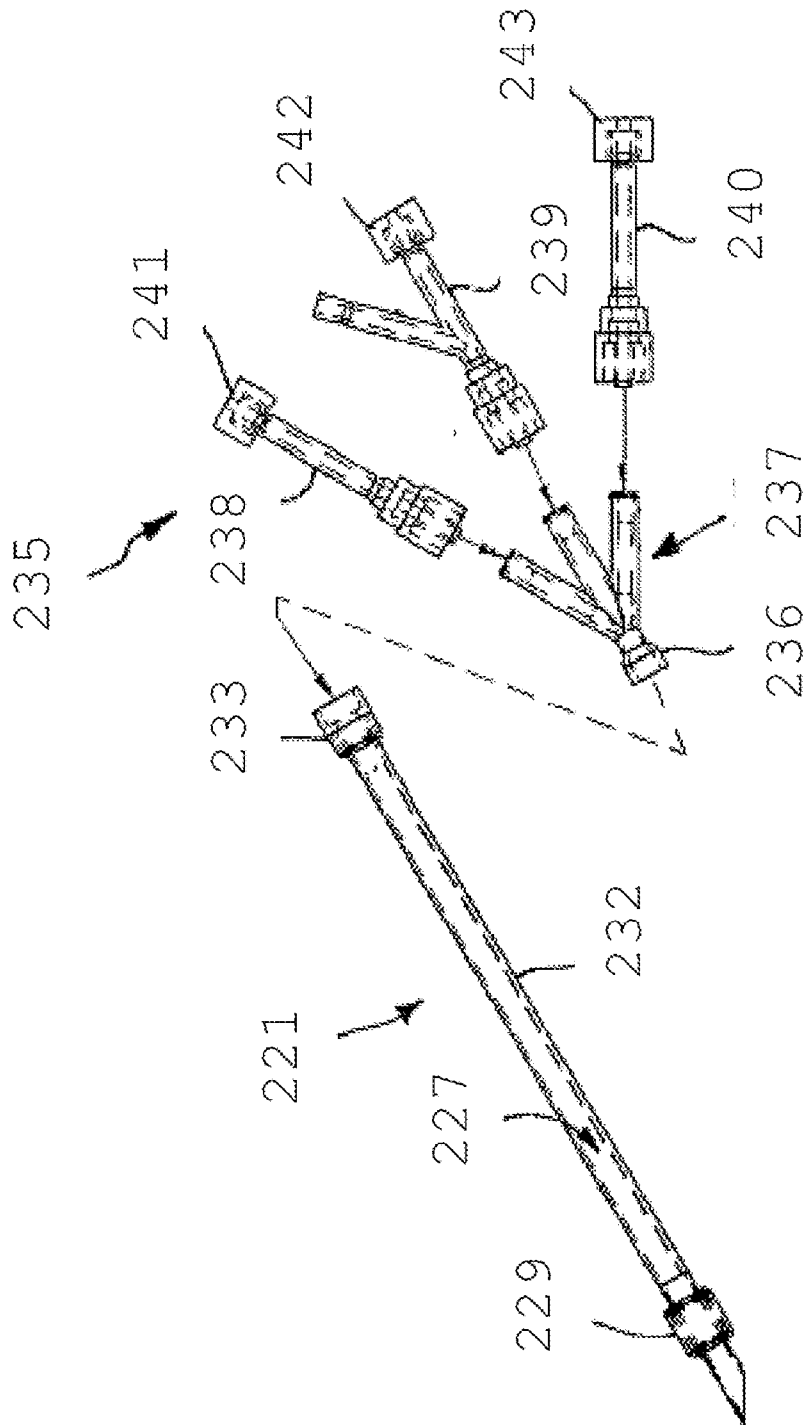


Figura 26

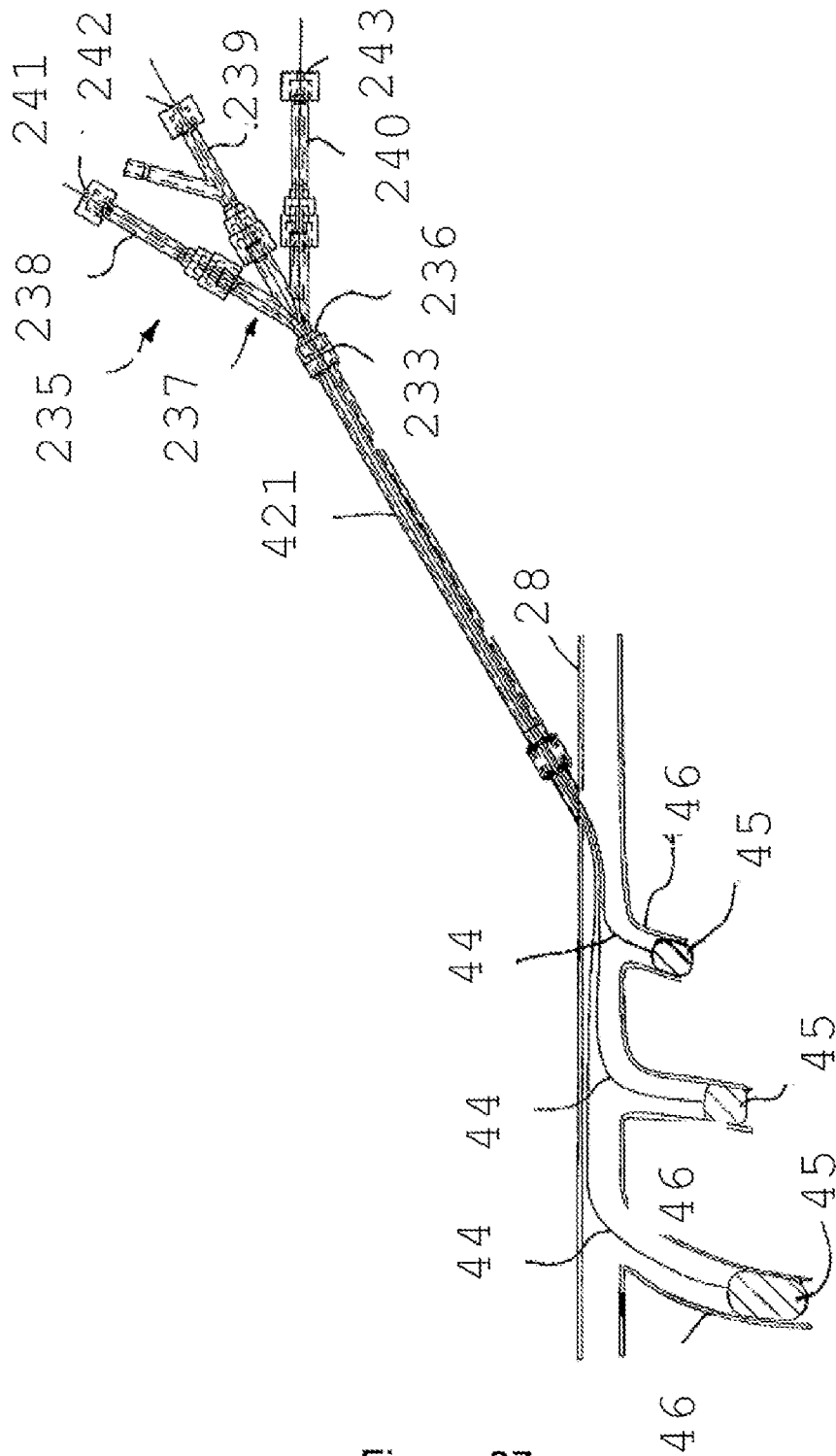


Figura 27

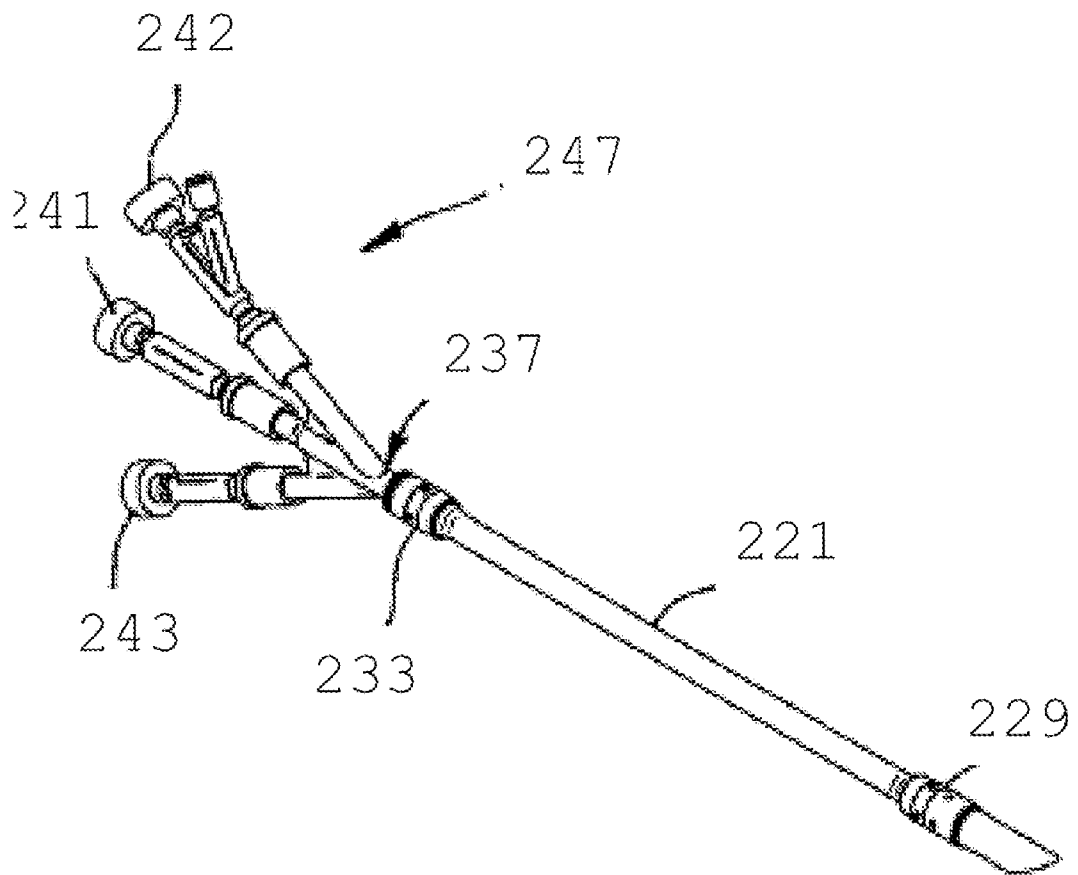


Figura 28

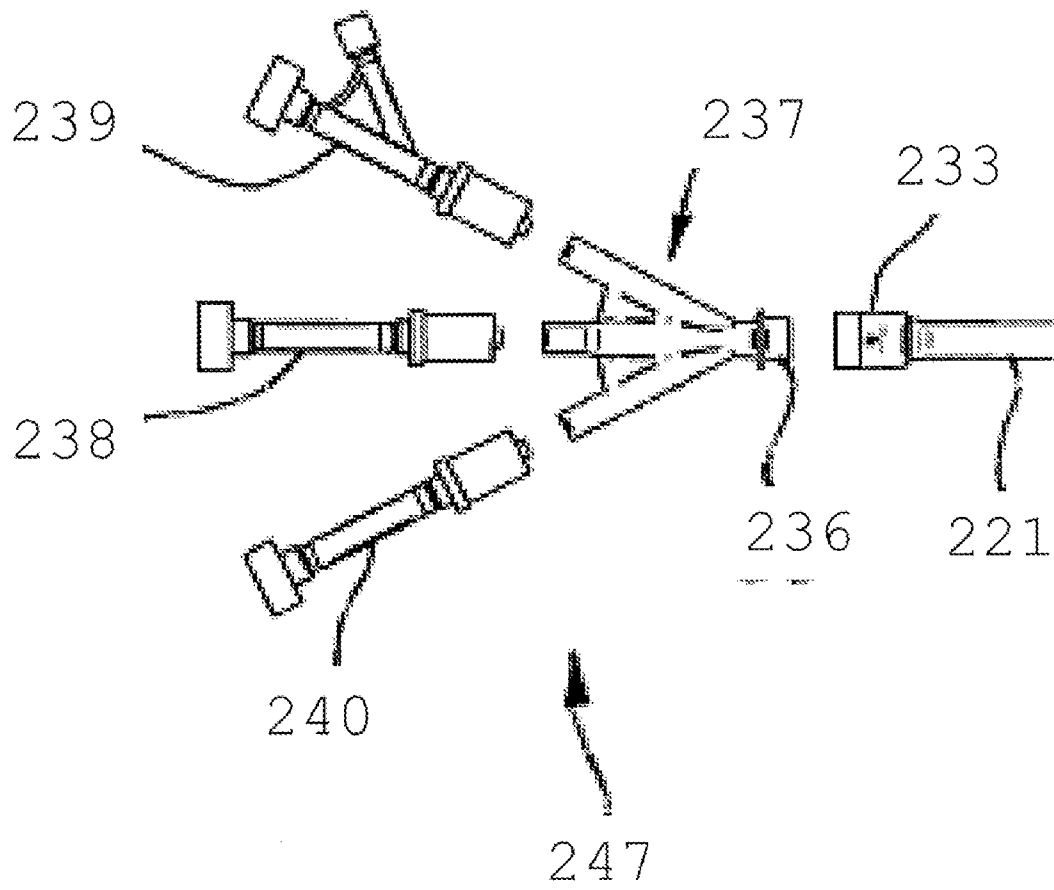


Figura 29

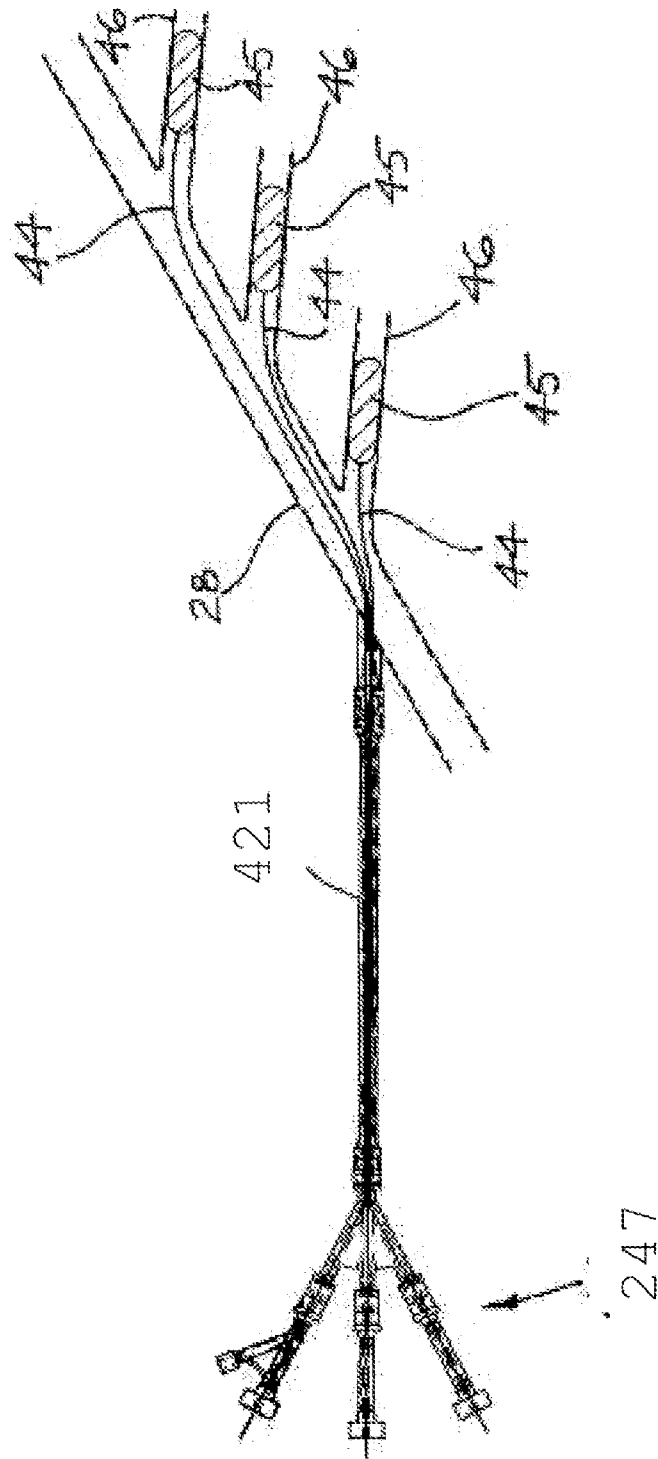


Figura 30

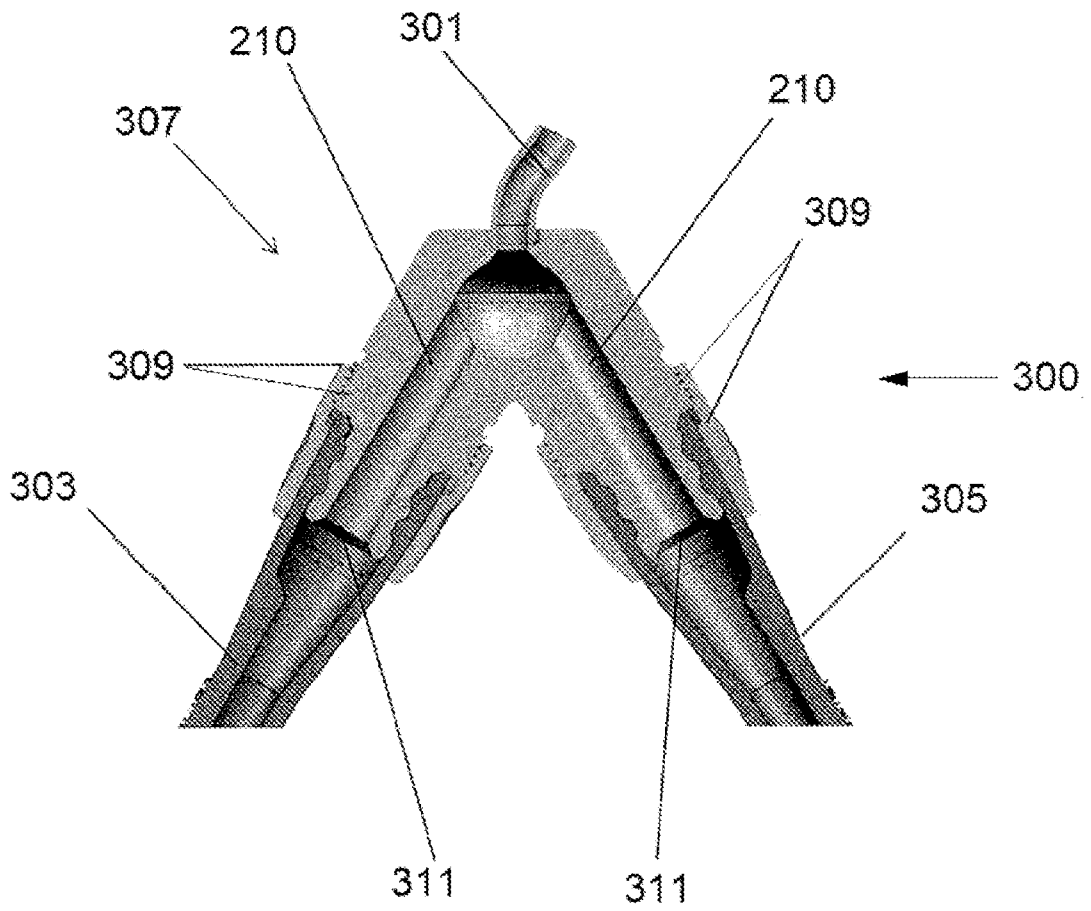


Figura 31

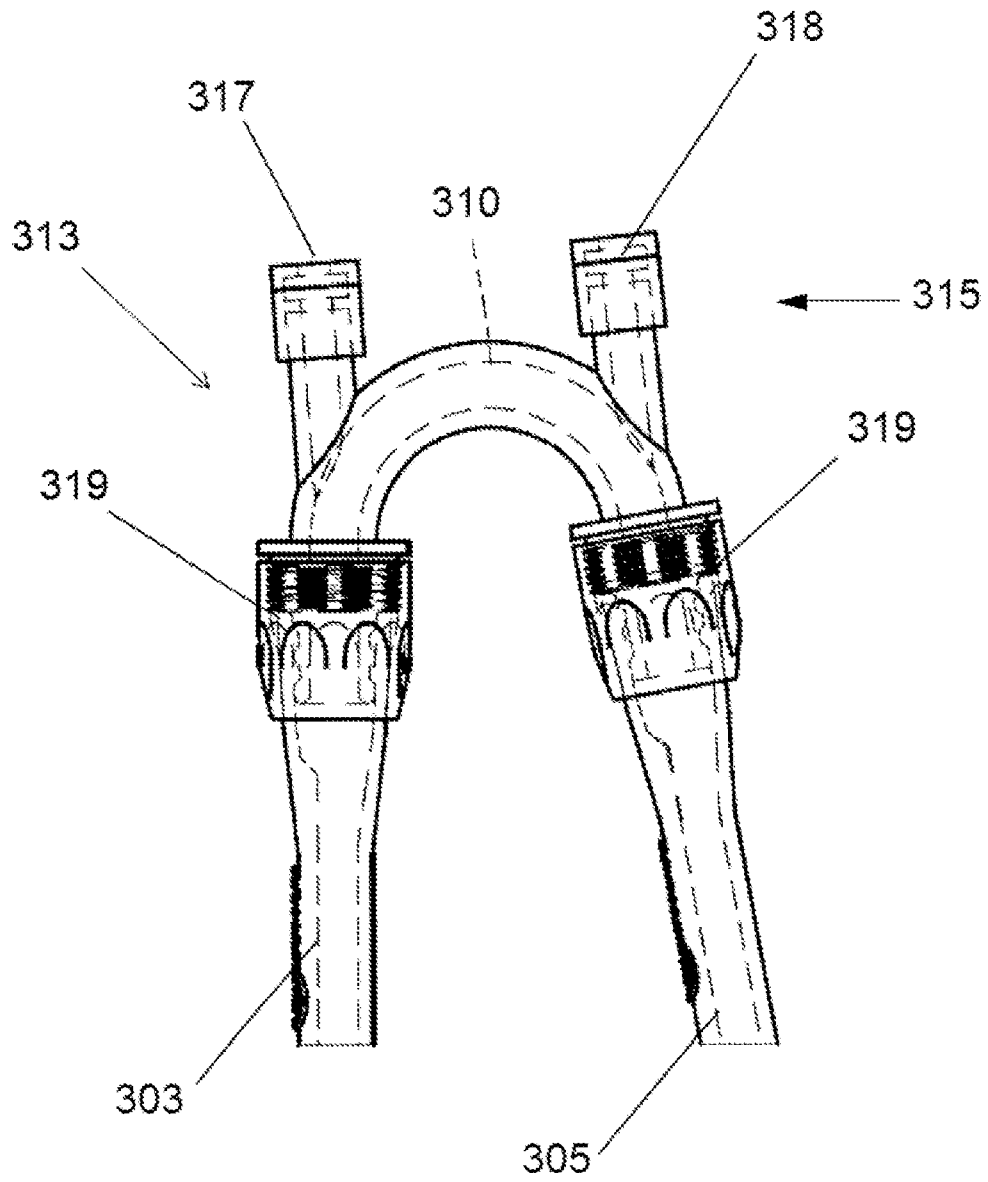


Figura 32

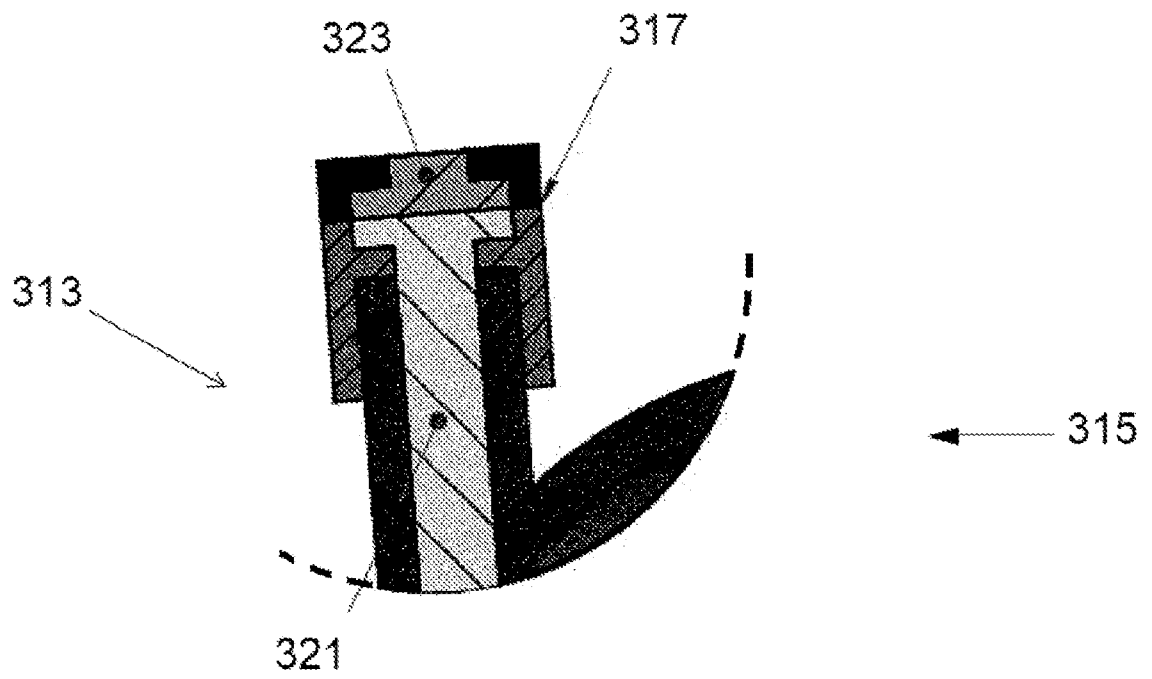


Figura 33

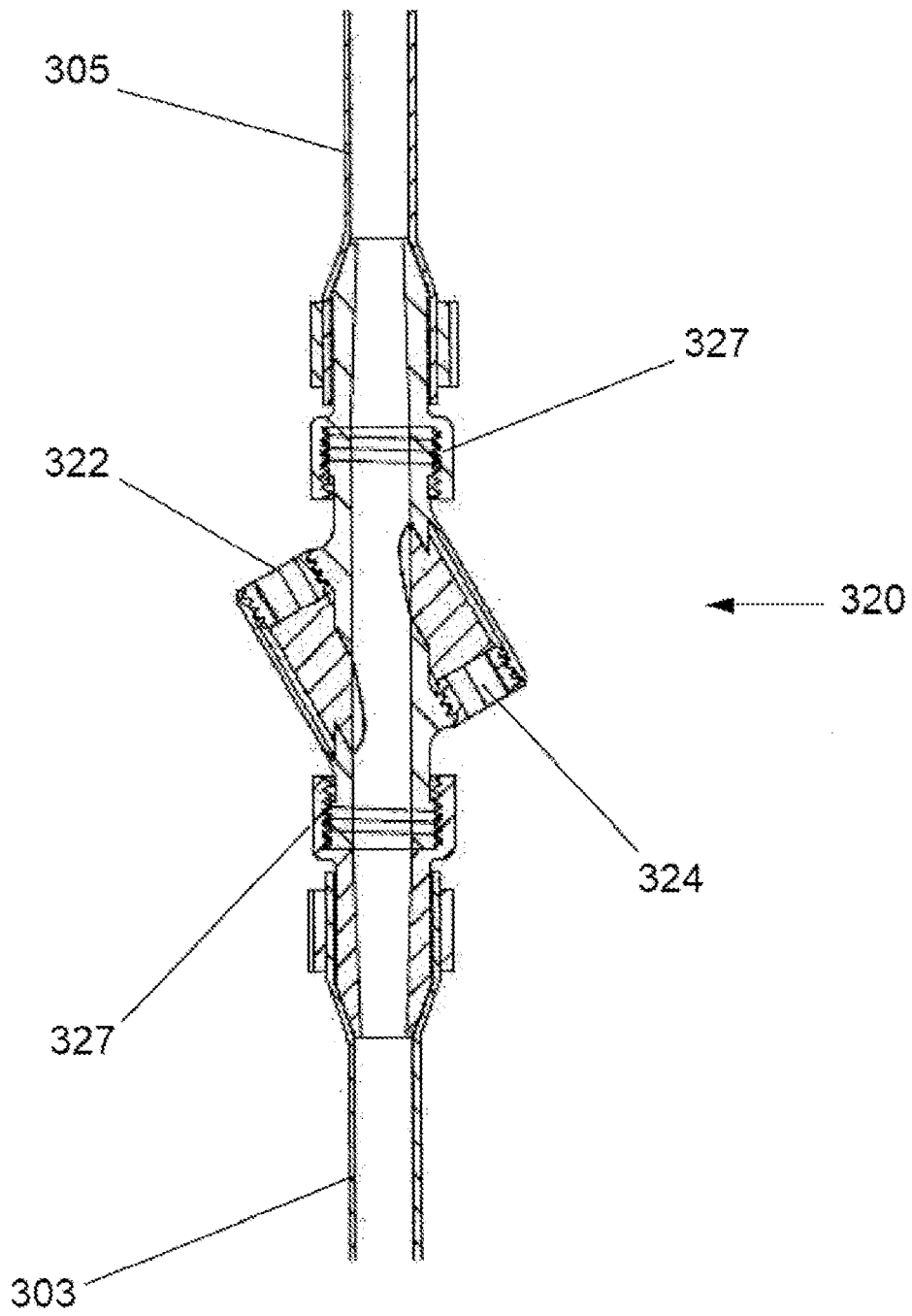


Figura 34

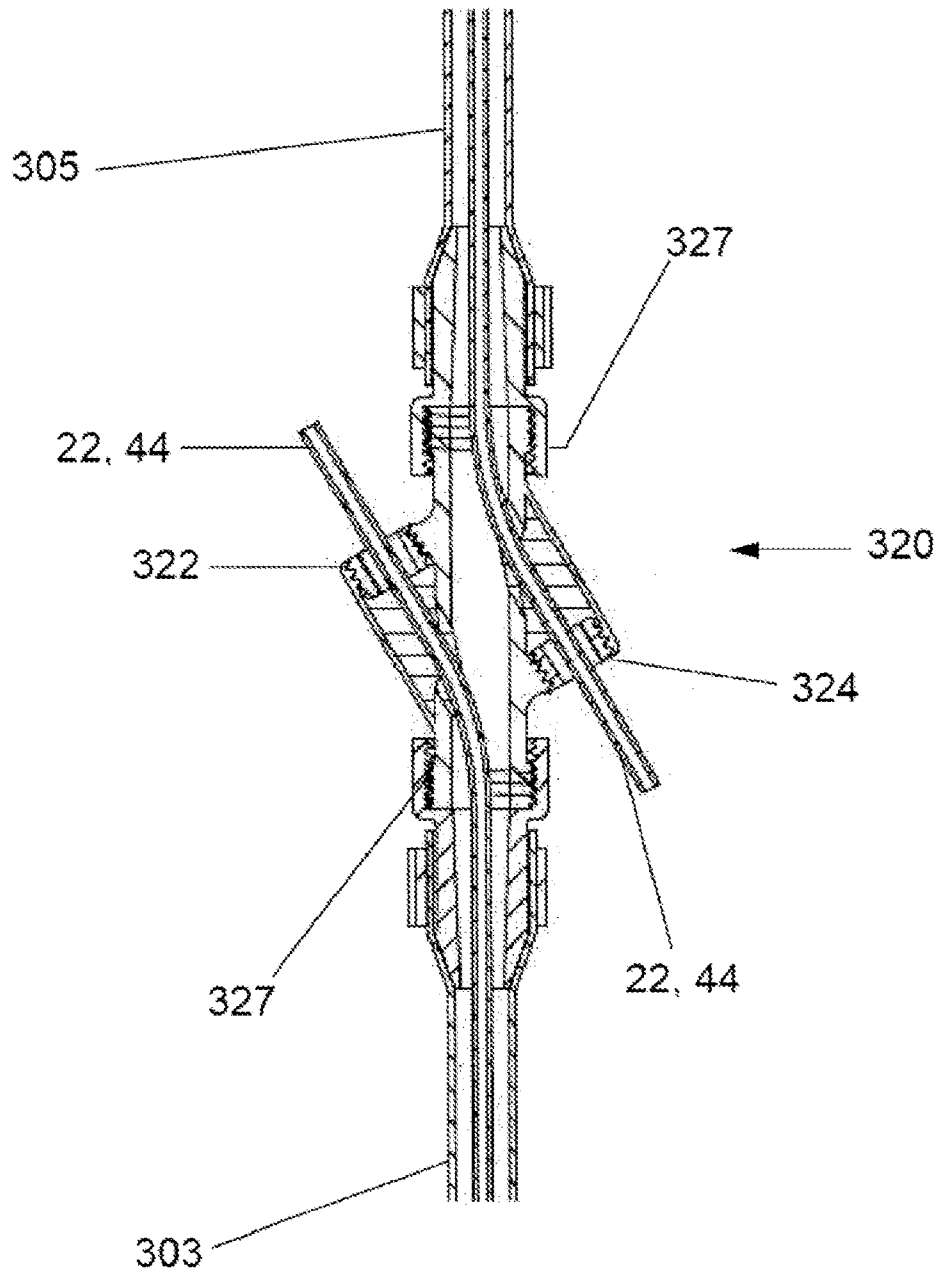


Figura 35

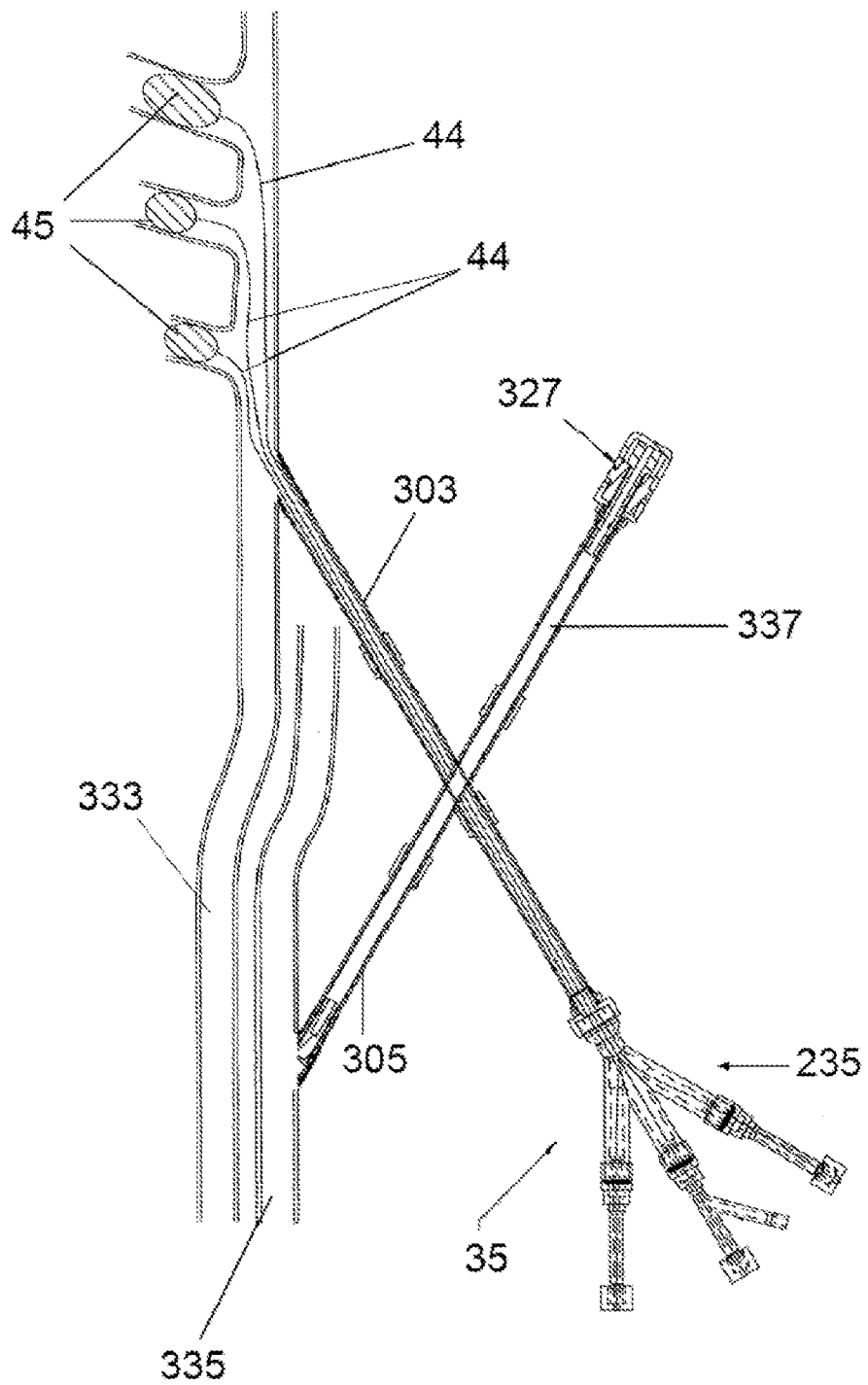


Figura 36

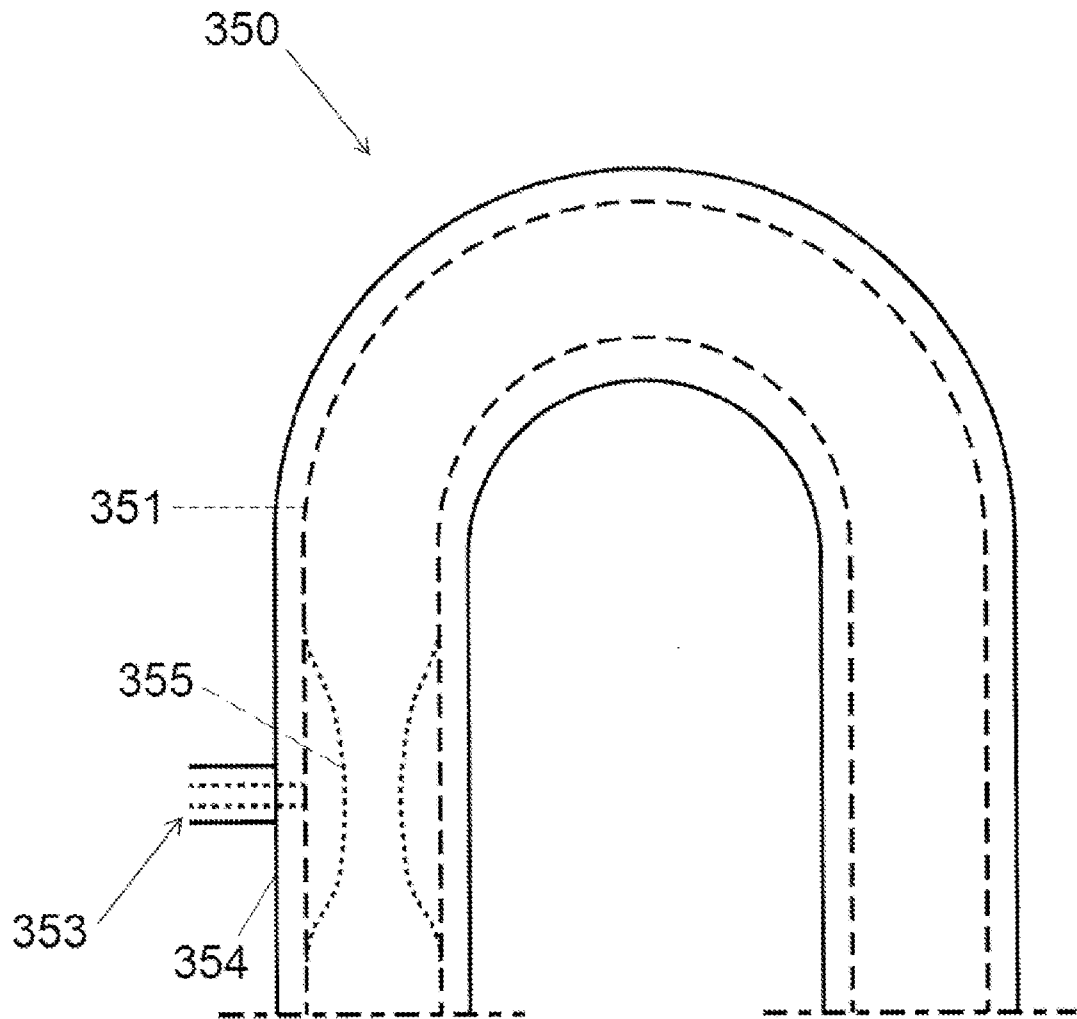


Figura 37

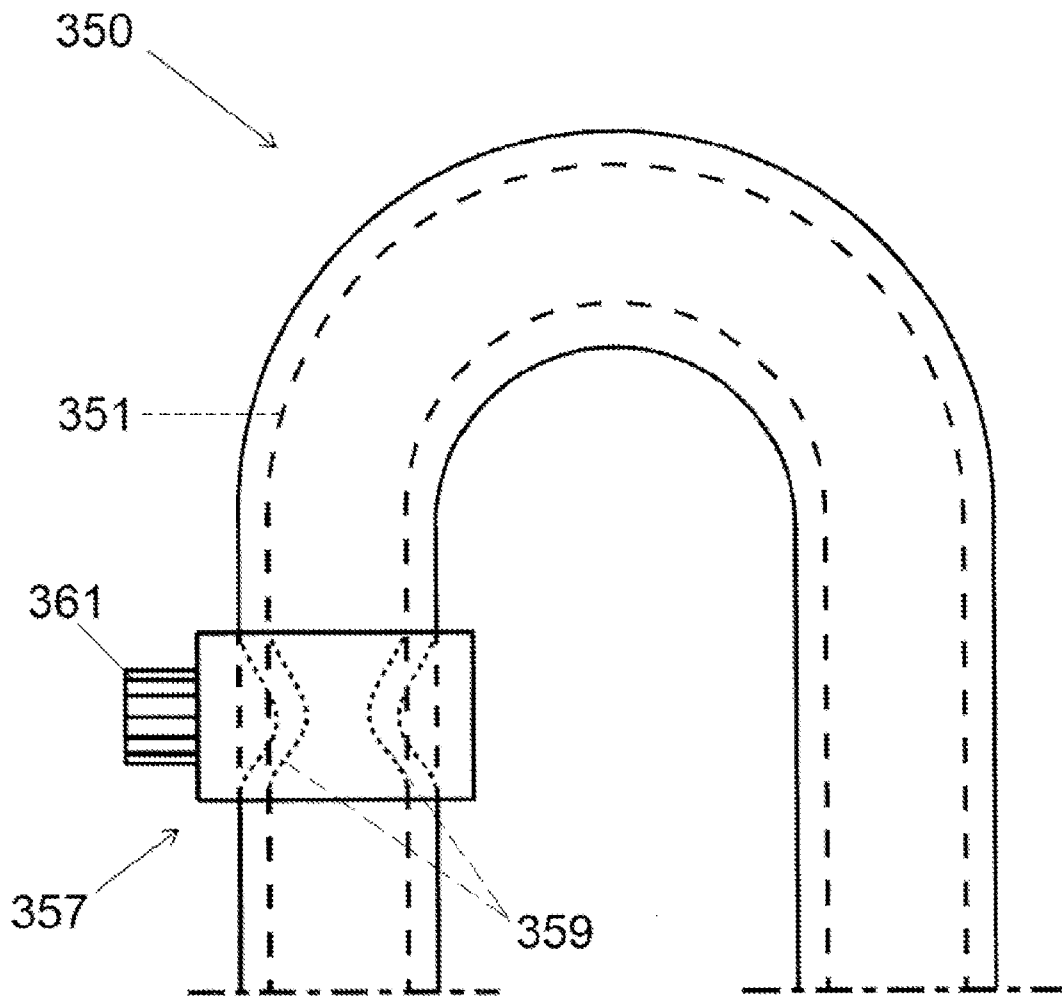


Figura 38