

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 017**

51 Int. Cl.:
A61F 6/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10156384 .9**
96 Fecha de presentación: **28.01.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **2191797**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54 Título: **APARATO PARA LA OCLUSIÓN DE LAS TROMPAS DE FALOPIO.**

30 Prioridad:
01.02.1999 US 241790

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2012

73 Titular/es:
**ADIANA, INC.
SUITE A, 2684 MIDDLEFIELD ROAD
REDWOOD CITY, CA 94063, US**

72 Inventor/es:
**Harrington, Douglas C.;
Carr-Brendel, Victoria E. y
Bowman, Brett S.**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

ES 2 372 017 T3

DESCRIPCIÓN

Aparato para la oclusión de las trompas de Falopio

Campo de las invenciones

La presente invención se refiere a un aparato o dispositivo conforme al preámbulo de la reivindicación 1. De acuerdo con ello, la presente invención hace referencia a un aparato para cerrar de forma permanente los vasos corporales como la unión útero-tubárica, el istmo uterino y las trompas de Falopio o trompas uterinas. En particular, el dispositivo conforme a esta invención permite realizar un procedimiento quirúrgico relativamente simple para esterilizar mujeres, que incluso se puede realizar en la consulta del médico

Fundamento de las invenciones

Se conoce un dispositivo del tipo mencionado al principio, por ejemplo en US 5 095 917 A.

A menudo se desea o es necesario por cuestiones médicas cerrar de forma permanente las trompas de Falopio de las mujeres. Los procedimientos propuestos en la actualidad para ocluir las trompas de Falopio y llevar a cabo un proceso de esterilización incluyen la ligadura quirúrgica, la oclusión mediante la inserción de un cuerpo extraño, y la oclusión por cicatrización como respuesta a una herida grave.

Un método para esterilizar mujeres es la ligadura de trompas, un procedimiento quirúrgico en el que las trompas de Falopio se atan y se cortan, o bien se pinzan o se unen por medio de instrumentos que se introducen en la cavidad pélvica a través de una incisión en la pared del abdomen. Si esto se hace por vía endoscópica, la cavidad pélvica debe ser inflada por vía neumática usando un gas inerte. La ligadura de trompas que se realiza con una laparotomía requiere una incisión quirúrgica en el abdomen de 6 a 12 centímetros de longitud con anestesia general. Normalmente, cuando las trompas de Falopio se pinzan o se unen por fuera, se deben pinzar o unir en dos o tres puntos distintos para asegurarse de que las trompas quedan bien cerradas.

Se han propuesto diversas técnicas quirúrgicas. Cohen y cols. Method for Tubal Electroligation, patente americana 5.556.396 (17 septiembre 1996) informa sobre un método para la ligadura de trompas, en el cual existe un electrodo que se activa eléctricamente junto a una trompa de Falopio. El electrodo se introduce hasta la trompa de Falopio y se activa o estimula eléctricamente con el fin de dañar térmicamente la trompa de Falopio, causando una cicatrización de la trompa de Falopio de manera que la ocluye de forma permanente. En otra técnica, se inyecta en el útero y en las trompas de Falopio un agente esclerosante (quinacrina) para crear un cierre permanente de las trompas de Falopio.

Se han propuesto varios tapones para ocluir las trompas de Falopio o bien la unión útero-tubárica. Una técnica incluye la inyección por vía transcervical de una composición elastomérica que cura como la silicona en las trompas de Falopio en una cantidad suficiente para llenar la parte del oviducto adyacente al útero. Se deja solidificar la composición elastomérica con el fin de bloquear la trompa de forma no quirúrgica. Erb, Method and Apparatus for No-Surgical Reversible Sterilization of females, patente americana 3.805.767 (23 abril 1974). Otros han propuesto la colocación de un alambre o cable oclusivo dentro de las trompas de Falopio con el fin de ocluir las. Ton, Endoluminal Coil Delivery System Having A Mechanical Release Mechanism, patente americana 5.601.1600 (11 feb. 1997), propone la colocación de un alambre desechable Guglielmi (utilizado normalmente para la oclusión vascular) al fondo de la trompa de Falopio, pasado el istmo. El alambre se colocará en las trompas de Falopio con un catéter que se extiende desde el útero hasta las trompas.

Varias referencias sugieren que la trompa de Falopio se debería dañar hasta el punto de cicatrización para mantener las trompas cerradas o para aumentar la retención de un tapón. Por ejemplo, Vancaillie, Transuterine Sterilization Apparatus and Method, patente americana 5.095.917 (17 marzo 1992), nos muestra un método para crear un tejido cicatrizado en la trompa de Falopio, que incluye la aplicación de unos agentes químicos de cicatrización (clorhidrato de tetraciclina) o bien la aplicación de una corriente de elevada frecuencia a las trompas de Falopio. El objetivo es provocar una reacción inflamatoria inmediata, que incluya un edema, la llegada de leucocitos, la proliferación de fibroblastos y tejido conectivo, y la llegada de macrófagos, y también desencadenar el proceso de cicatrización que conduzca a la formación del tejido cicatrizado en el área dañada. Lessen, Surgical Method and Electrode Therefor, patente americana 3.858.586 (7 enero 1975) demuestra la cicatrización de las trompas de Falopio aplicando energía RF, sin la posterior colocación de un tapón, siguiendo la teoría de que la cicatrización resultante sería suficiente para sellar las trompas de Falopio. Tanto el tipo de lesión que se utiliza para iniciar una lesión en el ostium/istmo/trompa de Falopio como la naturaleza del material del tapón dictan el tipo de respuesta de la cicatrización. Si se usa una potencia elevada para crear la lesión, la respuesta biológica del cuerpo será una respuesta inflamatoria típica y conducirá a la creación de tejido cicatricial.

Si el material del tapón tiene una arquitectura, química y/o tamaño de poro (materiales blandos, no porosos, por ejemplo) que induce a la respuesta de un cuerpo extraño al material, esto estimulará la formación del tejido cicatricial y de una cápsula fibrosa que rodee el tapón. La respuesta del cuerpo extraño consiste básicamente en la atracción

de fibroblastos a la zona (lo que incluye la insinuación de fibroblastos en el material del tapón, si es posible) y la formación resultante de una matriz conectiva con pocas estructuras vasculares. Un dispositivo para la esterilización que comprende dicho material poroso se ha descrito en la US-A-4 606 336. La respuesta del cuerpo extraño también se ha descrito como la formación de una "cicatriz". Las células que comprenden esta respuesta al cuerpo extraño se

5 pueden diferenciar en miofibroblastos, capaces de contraerse alrededor del material y hacer que el material se rompa o fracture, o bien que se desplace el implante en la trompa de Falopio. La combinación de las contracciones miofibroblásticas, el movimiento peristáltico de la trompa, las contracciones de la trompa, y el epitelio ciliado crean una fuerza combinada capaz de expulsar el material de la trompa.

10 Si se introduce el tapón en una trompa de Falopio sin el trastorno concomitante del revestimiento celular epitelial, se produce la expulsión del tapón. El revestimiento epitelial de la trompa de Falopio funciona para proteger las capas subyacentes de la infiltración e infección por las sustancias externas y los agentes infecciosos. Del mismo modo, pocas células atravesarán el revestimiento epitelial para entrar en el lumen de la trompa de Falopio, donde se encuentra el tapón. Por consiguiente, implantar un tapón en una trompa intacta da lugar a una mínima, si existe

15 alguna, infiltración en el material del tapón. En lugar de ello, es probable que un tapón de poro grande no infiltrado pueda llegar a ser un receptáculo para los residuos necróticos dentro de la trompa de Falopio. Esto podría dar lugar a una mayor contaminación e infección de la matriz del tapón. Además, la falta de crecimiento interno produciría menor anclaje de la matriz del tapón, por lo que se podrían desencadenar las fuerzas de expulsión presentes dentro de la trompa de Falopio y expulsar el tapón. Por consiguiente, no se desea la retención de una capa epitelial intacta

20 y la capa celular epitelial debe ser destrozada o deteriorada para eliminar la barrera física a las células infiltrantes. Tras haber ocurrido esto, se puede colocar un material poroso en la zona desalojada y a ello sigue la cicatrización de la herida. Implantar materiales porosos en una trompa de Falopio que tiene un revestimiento epitelial intacto no permite el crecimiento hacia dentro del material, ya que parte de la función de revestimiento de las células epiteliales actúa como barrera física de los agentes infecciosos y del infiltrado celular.

25 Nuestra anterior solicitud de patente de Harrington y cols., Method and Apparatus for tubal occlusion, U.S. App. 09/063, 119, (registrada el 20 de mayo de 1998) (Finalmente publicada como US-A-5 954 715) ilustra un método de bloqueo de las trompas de Falopio colocando un tapón en el ostium del útero que conduce a las trompas de Falopio. Una configuración ejemplar discutida en nuestra solicitud anterior consistía en la aplicación de calor para dañar el

30 tejido del ostium y la colocación de un tapón en el ostium que se fijaba al ostium por inflamación del ostium debido a la lesión térmica. El tapón propuesto comprendía un material espumado que permitía el crecimiento interno de tejido en el tapón.

Resumen

35 El método y los dispositivos descritos a continuación permiten la oclusión de las trompas de Falopio de una mujer. El método implica la lesión térmica del revestimiento de la unión útero-tubárica con una energía relativamente baja, seguida de la colocación de un tapón de espuma reticulado. La potencia aplicada al revestimiento de la unión útero-tubárica del ostium se ha limitado para evitar la lesión térmica al tejido interno de la zona, pero daña realmente el

40 tejido superficial. La colocación del tapón que tiene la flexibilidad, arquitectura y tamaño de poro adecuadas en la unión útero-tubárica ligeramente dañada estimula el crecimiento del tejido de cicatrización en el tapón. El tejido que crece en el tapón se vasculariza hasta un grado normal, y aparece en una sección transversal como un "organoide". El crecimiento de tejido vascularizado sano en el tapón impide o retrasa la formación de tejido cicatricial alrededor del tapón. Esto minimiza la probabilidad de eyección del tapón, y reduce también la probabilidad de que el nuevo

45 crecimiento esperado de tejido epitelial en la zona dañada de la unión útero-tubárica continúe hasta el punto en el que se produzca la fistulación de la oclusión. La presente invención proporciona un dispositivo para ocluir la vía ovárica de una mujer tal como se define en la reivindicación 1. Otras configuraciones del dispositivo de la presente invención se han descrito en las reivindicaciones dependientes.

50 En otra configuración, el tapón consta de una espuma que tiene una flexibilidad y arquitectura adecuadas, y un tamaño de poro de espuma relativamente pequeño que no estimula el crecimiento del tejido vascularizado. Este tapón se implanta en la unión útero-tubárica ligeramente dañada y estimula la formación de una cápsula vascularizada alrededor del tapón. La presencia de esta cápsula vascularizada limita la respuesta del paciente al cuerpo extraño, de manera que la cápsula no se contrae alrededor del tapón. No se produce un crecimiento

55 sustancial aunque los macrófagos probablemente se infiltrarán en el tapón.

También existe un catéter diseñado para cortar la capa epitelial de la unión útero-tubárica, y un método de uso del catéter para formar una larga lesión en la unión útero-tubárica.

60 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una visión parcial del sistema reproductor femenino

La figura 2 es una sección transversal de la unión útero-tubárica del sistema reproductor femenino.

65 Las figuras 3 y 3a ilustran el método anterior de oclusión de las trompas de Falopio usando un tapón de oclusión.

Las figuras 4 y 4a son secciones transversales de la unión útero-tubárica del sistema reproductor femenino con un tapón de organoides in situ

- 5 Las figuras 4b y 4c ilustran la respuesta límite del tejido dañado con los tapones de organoides in situ

La figura 5 es un dibujo del dispositivo usado para suministrar energía RF y de un tapón de oclusión para la unión útero-tubárica.

- 10 Las figuras 5a y 5b muestran las secciones transversales del dispositivo ilustrado en la figura 5.

Las figuras 6 y 6a son visiones microscópicas del material del tapón usado en el procedimiento de esterilización

Las figuras 7 y 8 son visiones microscópicas del material del tapón usado en el procedimiento de esterilización.

- 15 Las figuras 9 y 9a ilustran la composición del tapón después de su colocación y de una cicatrización parcial.

La figura 10 ilustra la composición del tapón después de su colocación y de una cicatrización parcial.

- 20 Descripción detallada de las invenciones

La figura 1 muestra algunos de los elementos principales del sistema reproductor femenino. El útero 2 es un órgano de la pelvis femenina que tiene la forma de una pera. Consiste en una capa muscular gruesa, el miometrio 3, una
25 cavidad que tiene un revestimiento mucosal interno de grosor variable llamado endometrio 4, y una cavidad que se conoce como la cavidad uterina 5. El cuello del útero 6 define el canal o conducto cervical 7 que es una abertura inferior a la vagina 8. La trompa de Falopio (o ampolla) 9 es un órgano hueco que conecta el útero al ovario 10. El ovario 15 es el órgano que produce uno o más huevos durante cada ciclo de una vida reproductora. En el sistema reproductor femenino, existe un útero, dos trompas de Falopio y dos ovarios (en condiciones normales). El lugar
30 donde se conectan la trompa de Falopio y el útero se llama la unión útero-tubárica 11. Es una sección de forma tubular de aproximadamente 10 mm de longitud. Su diámetro interior en la posición de reposo es inferior a 1 mm, pero cuando gas o líquidos son empujados a través del útero y de las trompas, el diámetro de la unión útero-tubárica se puede extender hasta 2 mm. La unión útero-tubárica aporta una transición entre el útero y la trompa de Falopio, y la zona de transición desde la cámara del útero hasta el lumen de la unión útero-tubárica se conoce como el ostium (marcada con el número 12). La zona de transición entre el ostium y el istmo 13 de la trompa de Falopio se conoce
35 como parte intersticial (marcada con el número 14). El ostium, la unión útero-tubárica, la parte intersticial, el istmo y la trompa de Falopio son parte de un recorrido que parte de los ovarios hasta el útero, y se hace referencia a este camino como a la trompa uterina. Para mayor claridad introduciremos el término camino ovárico para referirnos a toda la vía de paso a través de la cual el óvulo pasa al desplazarse desde los ovarios a la cavidad uterina.

- 40 La figura 2 muestra la unión útero-tubárica 11, que incluye el ostium 12, el istmo 13 y la parte intersticial 14. La sección transversal muestra las capas de tejido que forman la unión útero-tubárica. El lumen 20 pasa a través de la trompa de Falopio, y este lumen es revestido de una capa de tejido mucosal que consta de epitelio 21 y lámina propia 23. Dentro de la trompa de Falopio, se conoce esta capa de tejido mucosal como endosalpinx, y lleva el número de referencia 22. La capa de tejido bajo la capa epitelial es la lámina propia, con el número 23. La lámina
45 propia está rodeada de una capa de músculo circular 24 que está rodeado de una capa de músculo longitudinal 25. La capa de músculo longitudinal puede estar rodeada de una segunda capa de músculo circular. La primera capa de músculo circular 24 contiene típicamente unas 10-14 capas de células musculares. Un aspecto del nuevo método de tratamiento es el grado de lesión de cada una de estas capas antes de introducirse un tapón de oclusión.

- 50 La figura 3 muestra un tapón implantado 30 situado conforme a varios métodos antiguos dentro del istmo 13 de la trompa de Falopio. (Los tapones también se han propuesto para su implantación dentro de las trompas de Falopio, y en el ostium 12. Sinnreich, Fallopian Tube Obturating Device. La patente americana.3.918.431 (11 nov 1975) muestra un tapón para una esterilización temporal). La capa epitelial 21 se deja intacta, y es continua sobre el lumen del ostium/istmo/trompa de Falopio en la zona ocluida por el tapón. Algunos han sugerido que la capa epitelial 21 y/o
55 el endosalpinx 22 crecerán por la cara distal y proximal 31d y 31 p (caras longitudinales) del tapón. En el justo momento, la capa epitelial recanalizará la trompa y formará un tejido cicatrizado sobre el tapón, dando lugar a la formación de una fístula alrededor del tapón en una serie de pacientes tratados. Zeluff, patente americana 4.606.336 sugiere el uso de anillo de espuma (no en el lumen) sobre el ostium, que depende del crecimiento de fibroblastos en el anillo para sellarlo al ostium. Sin embargo, este dispositivo se encuentra sujeto a la respuesta al cuerpo extraño uterino, que conduce a una hemorragia uterina anormal, a unas contracciones del miometrio y de las trompas y a una expulsión prematura.

- La figura 3a ilustra la lesión en cada capa de la trompa de Falopio que se produce cuando se utilizan métodos del modelo anterior que sugieren la escisión de las trompas de Falopio seguida de la colocación de un tapón (los
65 métodos del modelo anterior no sugieren la escisión en la unión útero-tubárica). Cuando se utiliza energía RF, ésta se aplica en unas cantidades suficientes para dañar todo el grosor de la trompa, lo que incluye la capa muscular

circular 24 y la capa muscular longitudinal 25. Esto conduce a una “respuesta estándar al cuerpo extraño”, que es un término entendido entre los científicos, que incluye una inflamación, una encapsulación y la formación de una cicatriz eventual. El tejido de la cicatriz 32 se forma en el tejido herido (lo que da lugar a un cambio fundamental en la arquitectura tubárica) y se puede formar también dentro del tapón si su crecimiento es posible. Si se deja el tapón en la trompa de Falopio, se puede formar una cápsula fibrótica avascular 33 alrededor del tapón para proteger el anfitrión del tapón. Por consiguiente, el tapón está rodeado de un tejido cicatricial y de una cápsula fibrótica tal como se indica en la figura 3a. El proceso biológico de la respuesta al cuerpo extraño funcionará entonces para expulsar el tapón. El cuerpo puede tender a desarrollar células del epitelio/endosalpinx en el lugar del tejido cicatricial, creando por ello una fístula alrededor del tapón, que podría dar lugar al paso del esperma y a la fertilización del óvulo. El huevo fertilizado puede no ser capaz de atravesar la fístula hacia el útero, lo que luego atraparía el huevo en la trompa y resultaría en un embarazo ectópico.

La figura 4 muestra el grado de lesión deseado en cada capa de la unión útero-tubárica, y la interacción deseada entre el tejido y el tapón de espuma que se inserta para generar una oclusión de la trompa de Falopio. El tapón de espuma 34 se inserta en el lugar indicado para la oclusión, que en esta ilustración es la unión útero-tubárica. El tapón se coloca en su sitio una vez el punto de referencia ha sido tratado tras aplicar la energía térmica. La energía térmica se administra en unos niveles bien por debajo del nivel requerido para causar una quemadura seria (y la concomitante respuesta inflamatoria), pero suficientes para provocar la necrosis térmica de la capa epitelial 21 y de la lamina propia 23. La zona de la muerte térmica (necrosis) aparece con el número 35, y se extiende durante aproximadamente 4 a 10 milímetros. La lesión de la capa muscular circular 24 es aceptable, pero no se desea que se dañe la capa muscular longitudinal 25. Esto conduce a un colapso mínimo de la unión útero-tubárica alrededor del tapón. El cuerpo responde con una “respuesta de cicatrización” normal. El término “respuesta de cicatrización” es un término que se entiende como que incluye actividades biológicas: (1) llegada de leucocitos, neutrófilos, monocitos, y su transformación en macrófagos y la agregación en células gigantes, y la llegada de células de fibroblastos (que se conocen en conjunto como células inflamatorias) y (2) la creación de una matriz extracelular y la deposición de proteínas, y (3) la formación de granulación y tejido conectivo en el lugar de la herida.

La respuesta de la cicatrización puede continuar hasta completarse en la zona circundante intacta, e implica además la reorganización del tejido de granulación en el tejido especializado y funcional correspondiente al tejido dañado original (en armonía con la arquitectura del tejido original), y la formación de tejido cicatrizado (distinto de la arquitectura original del tejido). La respuesta del tejido que rodea inmediatamente el tapón depende de la composición, del tamaño de poro y de la arquitectura del tapón. Para tapones blandos, la respuesta tiene lugar tal como se ha comentado antes en relación a las figuras 3 y 3a. Para los tapones descritos antes, el estado a corto y largo plazo del tejido que rodea el tapón y/o que crece en el tapón depende del tamaño del poro y de la arquitectura del tapón. En el caso de un tamaño de poro grande respecto al tamaño celular, del orden de 40 a 200 micras, y de una arquitectura específica, el cuerpo se curará formando un tejido vascularizado dentro de los poros de la espuma. Las células inflamatorias entrarán en los poros de la espuma, atraerán otras células, formarán una matriz extracelular y un tejido conjuntivo, y darán lugar a un tejido de granulación dentro de los poros de la espuma. La cicatrización posterior incluye el crecimiento de estructuras vasculares como arteriolas, capilares y vasos linfáticos en el tejido conjuntivo que queda en los poros de la espuma. Debido a la arquitectura y al tamaño de poro de la espuma, el tejido de granulación se mantiene como tejido de granulación de forma indefinida. Por consiguiente, el gran tapón de poro en su forma final dentro del cuerpo comprende numerosos filamentos de superestructura de espuma que forman una red de poros de comunicación, con tejido de granulación dentro de los poros. El tapón comprende también numerosos vasos sanguíneos formados dentro del tejido de granulación, de manera que el tejido junto con el material original del tapón se puede describir como tejido orgánico vascularizado. El tejido vascularizado se vasculariza tal como es lo habitual de otros órganos naturales del organismo.

Si el tamaño de poro del tapón es pequeño en comparación con el tamaño celular, del orden de 1-20 micras, no se forma tejido de granulación vascularizado en los intersticios del tapón. La posterior cicatrización incluye la formación de una cápsula de cuerpo extraño muy vascularizada y la intrusión de algunos macrófagos en los poros del tapón, sin la intrusión de otras células o tejido asociado a las últimas etapas de la cicatrización (como la matriz extracelular, el tejido de granulación y los vasos sanguíneos). En lugar de ello, el cuerpo formará una cápsula vascularizada con los vasos sanguíneos más próximos al tapón, adyacente y en unos 10µm de espuma. A esto se hace referencia como una respuesta alterada al cuerpo extraño.

La figura 4a muestra la situación del tapón y de la vía ovárica después de que el proceso de cicatrización haya tenido lugar hasta el punto permitido por la continua presencia del tapón. Las diversas capas del punto de referencia se han cicatrizado para formar un tejido de granulación alrededor del tapón y por toda la zona dañada. La colocación del tapón directamente en la superficie interna dañada ha hecho que el tejido rodee el tapón e impida que aparezca epitelio alrededor de las superficies longitudinales del tapón. El epitelio 26 ha crecido para cubrir las capas distal y proximal del tapón con el fin de formar capas distales y proximales de tejido sobre el tapón. La capa de músculo longitudinal no dañada y la capa de músculo circular remanente se mantienen en un estado pre-dañado. Tras un periodo de tiempo, una red de vasos sanguíneos se organiza dentro del tejido de granulación, y se forma una matriz de tejido conjuntivo en el tejido de granulación. La figura 4b muestra el estado del tapón de poro grande y de la vía ovárica después de que haya tenido lugar el proceso de cicatrización hasta el punto permitido por la continuada presencia del tapón. Se han cicatrizado las diversas capas de la zona o punto de referencia y se ha formado un

tejido de granulación alrededor del tapón y por toda la zona dañada. La colocación del tapón directamente en la superficie interna dañada ha hecho que el tejido rodee el tapón y ha estimulado la penetración de tejido de cicatrización en el tapón (y por tanto inhibe la formación de epitelio alrededor de las superficies longitudinales del tapón). Muchos vasos sanguíneos **36** han entrado o se han formado en los poros grandes. La entrada previa de tejido de cicatrización, que incluye numerosos macrófagos **37**, ha inhibido la aparición de una cápsula fibrosa alrededor del tapón y una intrusión epitelial entre el tapón y la pared dañada de la vía ovárica. Parece que el cuerpo reconoce el tapón como un órgano, y acepta las reacciones al cuerpo extraño. La figura 4c ilustra la situación de un tapón de poro pequeño y una vía ovárica después de que haya tenido lugar el proceso de cicatrización hasta el punto permitido por la continuada presencia del tapón. Las diversas capas del punto de referencia se han cicatrizado para formar un tejido de granulación alrededor del tapón y por toda la zona dañada. La colocación del tapón directamente en la superficie interna dañada ha hecho que el tejido rodee el tapón e impida que aparezca epitelio alrededor de las superficies longitudinales del tapón. Los macrófagos esparcidos **37** han entrado en los poros pequeños, y se ha formado una cápsula de cuerpo extraño alterada vascularizada **38** alrededor del tapón. La cápsula de cuerpo extraño vascularizada incluye numerosos vasos sanguíneos, y se inhibe el avance progresivo de la respuesta del cuerpo extraño. El epitelio ha crecido para cubrir las caras distal y proximal del tapón para formar con el fin de formar capas distal y proximal del tejido sobre el tapón.

Por tanto, dependiendo del tamaño del poro de la espuma del tapón, el tapón se puede infiltrar con tejido de granulación vascularizado (para tapones con tamaños de poro del orden de 40-200 micras) o bien infiltrar con macrófagos esparcidos y rodeados de una cápsula vascularizada de tejido conjuntivo (para tapones con tamaños de poro pequeños del orden de 1-20 micras). En cualquier caso, el crecimiento del epitelio entre el tapón y la zona dañada de la vía ovárica se ve inhibido y se inhibe también la formación de una cápsula fibrosa avascular de cuerpo extraño por el desplazamiento de toda la estructura

El tapón es preferiblemente de un material con un tamaño de poro, una química y una arquitectura que facilitan el crecimiento celular en el material (tapones de poro grande) o que permiten la infiltración de macrófagos pero inhiben el crecimiento celular (tapones de poro pequeño). Respecto a los tapones de poro grande, la naturaleza del crecimiento deseado es muy distinta de la reacción estándar al cuerpo extraño. La diferencia principal es un tipo de crecimiento que consiste en una variedad de vasos sanguíneos, matriz conjuntiva y células, macrófagos y otras células. Respecto a los tapones de tamaño pequeño, la naturaleza de la cápsula de cuerpo extraño se ve alterada, con el fin de incluir numerosos vasos sanguíneos. Estas estructuras se pueden describir como "organoides", pues existen como una parte del órgano. Estamos investigando dos tipos de materiales con una arquitectura específica y un tamaño de poro entre 40 y 200 micras, y aquellos materiales con arquitecturas específicas y microporosos (1-20 micras). El crecimiento de la cicatrización se podría clasificar de forma histológica para los materiales de poro pequeño, con un aspecto parecido al tejido de una "respuesta alterada al cuerpo extraño", y para los materiales de poro más grande, con un aspecto y contenido similar al de la "dermis".

El tapón puede ser de ePTFE (conocido también como teflón expandido o bien politetrafluoretileno expandido), silicona porosa, copolímero acrílico, acetato de celulosa, polietileno y polietileno de alta densidad (HDPE), PE, poliéster y titanio sinterizado, micro-estriado o moldeado y platino. Las poliamidas texturizadas o las polimidas, la hidroxiapatita y los hidrogeles son también materiales muy apropiados. Preferiblemente, estos materiales se forman en un tapón (una esfera, cilindro o bien otra masa ocluyente) de material espumado. Los tamaños de poro preferibles para la espuma oscilan entre dos márgenes muy claros ya mencionados, es decir, un tamaño de poro de 1-20 micras y un tamaño de poro de 40-200 micras (40-120 micras es todavía mejor). La espuma se forma preferiblemente como una espuma reticulada, lo que significa que los poros se comunican unos con otros, antes que mantenerse como huecos aislados dentro del material. El tapón puede tener un centro sólido rodeado de espuma o de un material poroso que tenga una red reticulada de poros.

La espuma de silicona se forma fácilmente en los tapones de espuma siguiendo el procedimiento indicado en Seare, Method of Making A porous Device, patente americana 5.605.693 (25 de febrero, 1997). La silicona no curada (MED 4860 suministrada por Nusil Technology Corp es adecuada) se inyecta lentamente en un molde envasado con gránulos y va llenando los vacíos entre todos los gránulos. La silicona se somete a un proceso de curado o vulcanización y las partículas se disuelven en un disolvente apropiado (agua, donde se utiliza sal o azúcar) para formar el tapón de espuma reticulado. El tapón de espuma tiene un valor en el durómetro entre 20-100 Shore A, preferiblemente unos 60 Shore A.

Las figuras 6 y 6a ilustran los dos ejemplos de tapón de espuma de poro grande. La espuma es una matriz de bloques angulares de silicona **45** (solamente unos pocos llevan el número de referencia) que se forman juntos para crear una red de poros comunicantes **46** con tamaños que corresponden al tamaño de los gránulos que se han utilizado para hacer los negativos. Los poros se comunican con los poros que los rodean para formar una espuma reticulada. El tamaño del poro del poro de espuma grande que se puede ver en las figuras 6 y 6a es del orden de 40-200 micras (μ), el tamaño del poro de la espuma en la figura 6a es más pequeño que el tamaño del poro de la figura 6. La estructura de la espuma de poro pequeño parece esencialmente la misma que la de la figura 6, a excepción de que los tamaños de los poros oscilan entre 1 y 20 micras.

El tapón se puede fabricar a partir de ePTFE, con los procesos usados en general para formar ePTFE. Empezando

con una varilla de PTFE, la varilla se estira para expandir el PTFE con el fin de formar el sistema de nódulos y fibrilos característico del ePTFE. El tamaño de poro (es decir la distancia entre nódulos) y el número y el tamaño de fibrilos que conectan los nódulos se controla estirando las varillas de PTFE a una velocidad y temperatura controlada. (Los tapones también se pueden fabricar a partir de láminas de PTFE, que se estiran hasta el grado necesario para crear la porosidad deseada, luego se cortan y moldean. Los tapones también pueden estar formados por finas láminas de ePTFE que se utilizarán para revestir o envolver una varilla sólida de PTFE). El proceso da lugar a un material que se muestra en la figura 7 que tiene una microestructura caracterizada por unos nódulos 47 alargados interconectados por fibrilos 48 que circulan entre los nódulos y que en general se extienden perpendicularmente a la dimensión alargada de los nódulos. El tamaño del poro, tal como se mide entre los nódulos, se sitúa entre 40 y 200 micras para espuma de poro grande y entre 1 y 10 micras para espuma de poro pequeño.

El tapón también puede estar formado por copolímero acrílico (como tetrafluoretileno y hexafluorpropileno) tal como se muestra en la figura 8. El copolímero acrílico está formado por una masa de fibras interconectadas 49, que en la superficie externa de la espuma son como varillas que se extienden hacia fuera 50. El tamaño del poro se mide por la distancia entre las varillas y es preferiblemente de 1 a 10 micras.

El catéter de suministro desarrollado para administrar los tapones y aplicar el sistema de lesión deseado se muestra en la figura 5. La figura 5 muestra una configuración en la cual la fuente de energía es la energía RF. El catéter incluye un cuerpo de catéter 51 con un segmento hiriente 52 que comprende una extensión tubular corta, montada sobre la punta distal 53 del catéter. La punta distal del cuerpo del catéter se extiende sobre el extremo proximal de la extensión tubular durante el uso. Se alinean cuatro electrodos 54, 55, 56 y 57 a lo largo de la superficie exterior del segmento 52. Existen uno o más sensores de temperatura 58 montados sobre el segmento hiriente (se puede montar un único sensor de temperatura en el centro del segmento hiriente, entre los electrodos conectados a tierra). La punta distal y el segmento tienen una longitud de unos 55 mil en diámetro exterior. El segmento hiriente en la configuración RF es de unos 6 a 8 mm y los electrodos son electrodos circulares de 0,94-1,27 mm (0,037 a 0,050 pulgadas) de ancho (medidos a lo largo del eje longitudinal del catéter) y envueltos alrededor del catéter. En el cuerpo del catéter se almacenan uno o más tapones de espuma 34 y se encuentran alojados en el segmento hiriente. Al colocar los electrodos con los electrodos calientes 54 y 57 en los extremos distal y proximal del segmento hiriente, con los electrodos de base 55 y 56 situados entre los electrodos calientes, se puede producir una lesión larga y poco profunda en el recorrido ovárico cuando los electrodos son activados de forma apropiada. El modelo opuesto o contrario de los electrodos conectados a tierra situados en los extremos distal y proximal del segmento hiriente con electrodos activados entre los electrodos conectados a tierra también se podrá utilizar para crear la lesión estrecha y alargada deseada.

Los tapones se pueden comprimir para ajustarse en el lumen 59 en el segmento hiriente del catéter. Se dispone de una varilla de sujeción 60 dentro del cuerpo del catéter 51, fijada longitudinalmente al cuerpo del catéter en cualquier punto distal al segmento hiriente (se puede fijar pegando o sellando un segmento proximal de la varilla de sujeción a la pared interior del cuerpo del catéter) lo que permite el retroceso adecuado del segmento hiriente para liberar el tapón. Un cable 61 se ata al extremo proximal del segmento por la fijación de la protuberancia 62 al extremo distal del cable. El cable tensor se extiende distalmente desde el segmento hiriente al extremo proximal del cuerpo del catéter. La figura 5a muestra la sección transversal del dispositivo a lo largo de la sección 5a, mostrando más claramente las posiciones relativas de la protuberancia del cable 62 fijado a la pared interior del segmento 52, que propiamente se dispone dentro de la punta distal 53 del cuerpo del catéter 51 y también se dispone a lo largo de la varilla de sujeción 60. La figura 5b muestra la sección transversal del dispositivo a lo largo de la sección transversal 5b, mostrando claramente la posición de la varilla 60 dentro del cuerpo del catéter 51. El cable 61 se puede manipular manualmente desde el extremo proximal del catéter para estirar el segmento proximalmente dentro del catéter. La varilla 60 mantiene el tapón (o tapones) en posición dentro de la vía ovárica mientras que se estira el segmento en dirección proximal, expulsando los tapones por la punta distal del catéter sin desplazarlos con respecto al segmento hiriente de la vía ovárica, después de una colocación inicial (y también sin mover el cuerpo del catéter respecto al paciente). Los cables eléctricos que suministran la energía RF a los electrodos pueden atravesar el lumen del cuerpo del catéter o se pueden alojar dentro del cuerpo del catéter, y un conector eléctrico 63 se dispone en el extremo proximal del catéter para conectar los cables del catéter al suministro energético RF. Los cables eléctricos también se pueden incorporar al cable tensor, de forma que las conexiones eléctricas al suministro energético RF se dispongan en el extremo proximal del cable tensor. Se pueden emplear otros mecanismos hirientes, como elementos de resistencia calefactores, microondas, radiación láser directa, elementos calentados por láser, ultrasonidos, abrasión piezoeléctrica, hipotermia, crioterapia, ablación química, y abrasión mecánica y física.

En la práctica, el catéter se inserta en el útero por vía transcervical, y la punta distal del catéter se introduce en las trompas de Falopio hasta que el segmento hiriente se encuentra colocado en el lugar deseado alrededor de la vía ovárica (la unión útero-tubárica es nuestro lugar preferido para la herida y la colocación del tapón). Los cirujanos pueden controlar la posición con un endoscopio o histeroscopio y/o la posición dentro de la vía se puede confirmar con fluoroscopia. (Naturalmente, la colocación del catéter se puede realizar a ciegas, usando solamente una autorregulación táctil). Una vez situado el elemento hiriente, se crea la herida apropiada aplicando la energía correspondiente para destruir la capa epitelial/endosalpinx en la zona de la colocación del tapón, con el fin de evitar reacciones no deseadas de tipo fisiológico. El objetivo es necrosar por completo el epitelio/endosalpinx, y para

conseguir este objetivo, el cirujano aplica una fuerza suficiente para necrosar por completo el epitelio/endosalpinx, y la lamina propia, mientras que limita la energía hiriente para evitar dañar la capa del músculo longitudinal. La lesión de la capa del músculo circular debería ser insustancial, pero se puede tolerar. Tras herir la vía ovárica, se retira el segmento estirando el cable de tracción en sentido proximal mientras se mantiene el catéter en su sitio. Esto expulsa el tapón sin necesidad de un desplazamiento relativo entre el tapón y la herida una vez el cirujano ha colocado el catéter.

Si se utiliza energía RF como mecanismo hiriente, hemos calculado que la energía de 0,1 a 5 vatios durante 5 a 60 segundos causa una necrosis térmica de la capa epitelial, sin dañar la capa del músculo longitudinal y sin inducir una respuesta inflamatoria aguda. Preferiblemente, la temperatura en el tejido se controla con unos sensores de temperatura montados sobre el segmento hiriente del catéter, y se aplica energía para mantener la temperatura del tejido del orden de 40 a 80°C durante un periodo de 5 a 60 segundos. Desde el punto de vista experimental, hemos calculado que manteniendo una temperatura de unos 70°C durante 7 segundos todo funciona bien. Es decir, si se mantiene una temperatura entre 52 y 58°C durante 40-60 segundos todo funciona bien. El calentamiento se puede realizar en dos etapas, calentando ligeramente a 70-80°C (5 a 10 segundos) y luego calentando a 40-60°C durante otros 30 a 60 segundos.

Las figuras 9 y 9a son fotografías de un implante real con la espuma de poro grande. La figura 9 muestra la sección transversal de una parte de la vía ovárica que se pliega, que incluye una visión del tapón de poro grande con respecto al tejido de la vía ovárica que lo rodea, varias semanas después de la implantación así como de una parte no dañada de la vía ovárica. La base de espuma de silicona del tapón en esta foto es la masa irregular de color gris blanquecino, que aparece con el número 45. El tejido que crece 64 alrededor del tejido de la vía ovárica herido 65 y el tejido ovárico no dañado 66 se han teñido para ayudar a identificar las estructuras presentes. El tejido de la vía ovárica visible en la figura 9 incluye la lámina propia 67 dañada y cicatrizada, las capas de músculo dañadas y cicatrizadas 68, y las únicas capas de músculo longitudinales no dañadas 69 (las capas circulares y longitudinales que no se distinguen claramente en la fotografía, y se encuentran en la zona indicada por el número 70). La capa epitelial/endosalpinx no está presente, ya que ha sido destruida por el proceso hiriente (aunque la capa epitelial 71 se puede ver en el tejido no herido 66). Otras estructuras que son visibles incluyen la serosa 72, los pliegues 73 de la vía ovárica en el tejido no dañado 66. Los detalles del tejido cicatrizado 64 en el tapón son bien visibles en la ampliación de la figura 9a, que corresponde a una ampliación de la zona 74 de la figura 9. Se pueden ver gránulos individuales de silicona 45 en la base de espuma de silicona 45. Dentro de los poros 46, el tejido cicatrizado ha avanzado por dentro del tejido de granulación y las típicas células mononucleares 75, los macrófagos 37 y varios vasos sanguíneos 36 (que contienen células endoteliales visibles en la pared del vaso sanguíneo y glóbulos rojos visibles 82 en el lumen del vaso sanguíneo) son también visibles. La matriz extracelular 76 llena una gran parte del volumen de los poros.

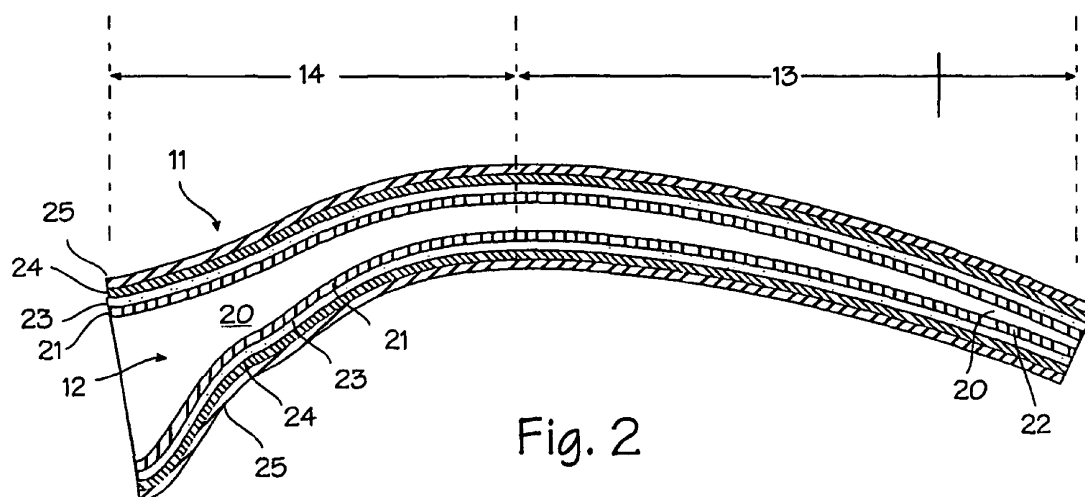
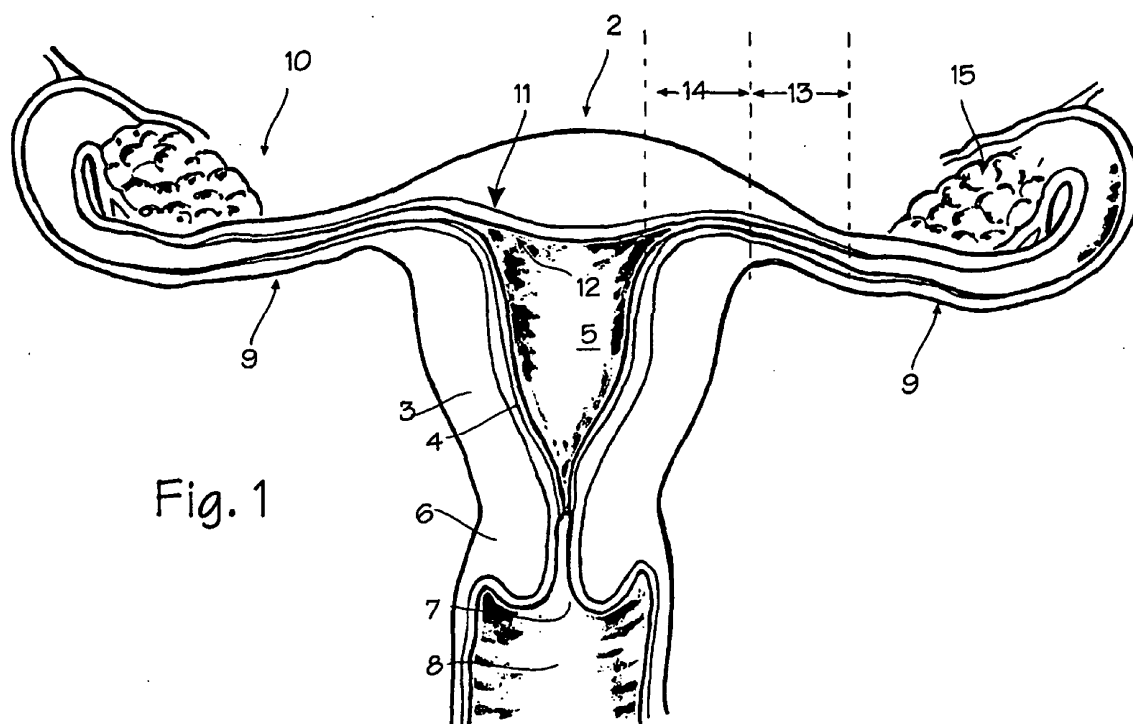
La formación de cápsulas fibróticas vascularizadas se muestra en la figura 10, que es una fotografía de un tapón que comprende una membrana bilaminar 77 que consta de ePTFE de poro pequeño, ePTFE de membrana lisa y el tejido que rodea la vía ovárica. El tapón tiene en realidad dos lados. Un lado de poro pequeño 78 con ePTFE de un tamaño de poro de 5 micras a la derecha, y un lado básicamente liso 79 con ePTFE de un tamaño de poro de 0,45 micras a la izquierda. La figura 10 muestra la sección transversal de este tapón bilateral con respecto al tejido de la vía ovárica que lo rodea, varias semanas después del implante. En la figura 10, la lamina propia 67, la capa del músculo circular dañada y cicatrizada 68 y el músculo longitudinal no dañado 69 no son visibles alrededor del tapón en esta imagen o visión cerrada. En el lateral de poro pequeño del tapón se ha desarrollado una cápsula de cuerpo extraño vascularizada 38. Los vasos sanguíneos 81 formados en la cápsula del cuerpo extraño alterada vascularizada 38 se ven acercándose mucho al tapón (se pueden ver glóbulos rojos 82 dentro de los vasos sanguíneos). Otras estructuras que son visibles incluyen la matriz extracelular 76, los macrófagos esparcidos 37, los leucocitos mononucleares 75 y las células gigantes 83. En el lado plano del tapón, se puede ver la cápsula fibrótica avascular 33 característica de la respuesta del cuerpo extraño. La cápsula fibrótica avascular se compone totalmente de matriz extracelular 76 y de células de fibroblastos 84 esparcidos por la matriz extracelular. No se han formado vasos sanguíneos en la cápsula fibrótica avascular, una señal clara de que el lado liso del tapón ha sido aislado por la respuesta al cuerpo extraño. (Los espacios blancos 85 son meramente separaciones entre varias estructuras creadas cuando el tejido que rodea el tapón se separaba para histología).

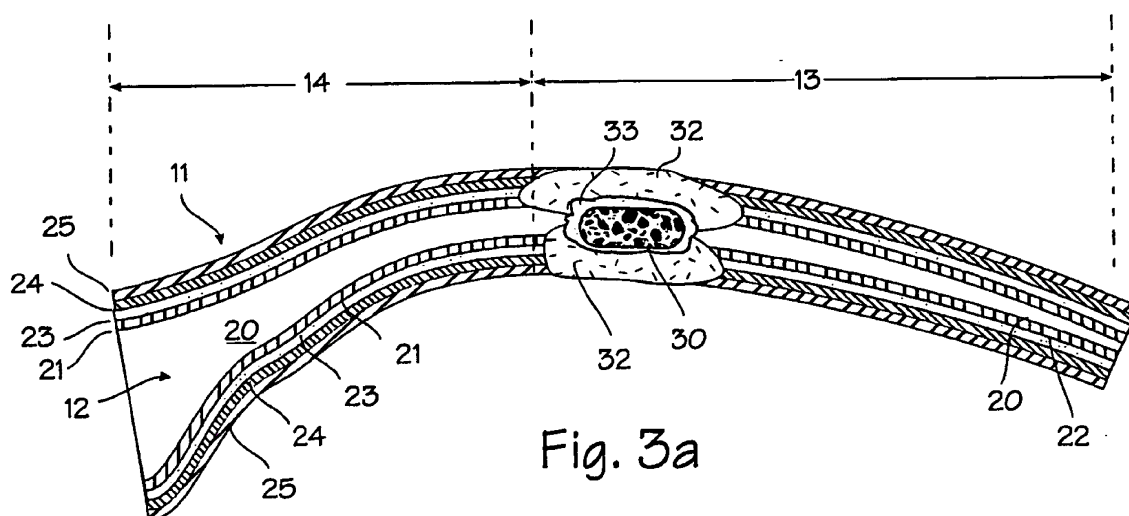
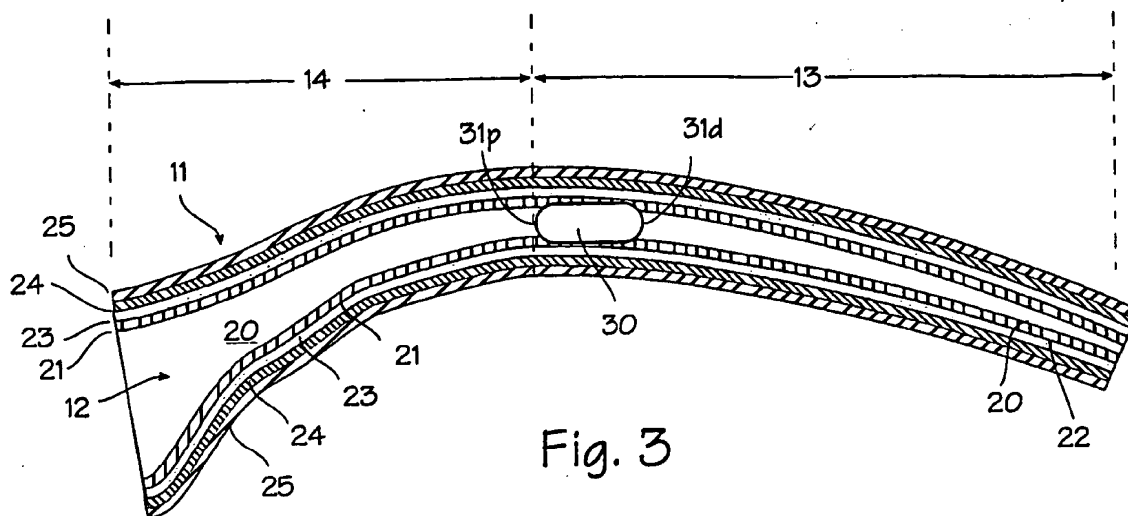
Mientras que se han descrito las configuraciones preferidas de los dispositivos y métodos en lo que se refiere al entorno o condiciones donde se han desarrollado, son meramente ilustrativas de los principios de las invenciones. Se ha contemplado que se pueden desarrollar materiales adicionales a utilizar en las invenciones descritas, y que se puede desarrollar un medio adicional para dañar la vía ovárica que se utilizará con las invenciones descritas. También se pueden imaginar otras configuraciones sin alejarse de la invención y del objetivo de las reivindicaciones adjuntas.

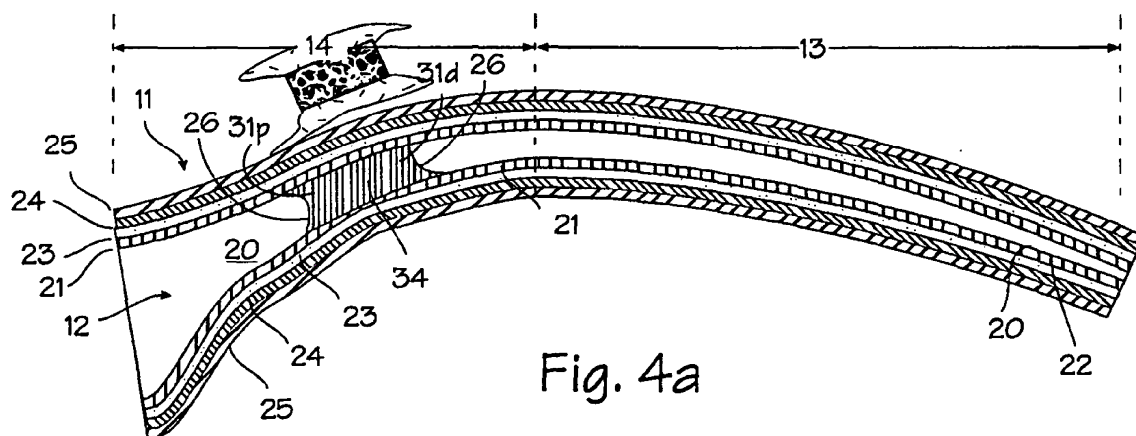
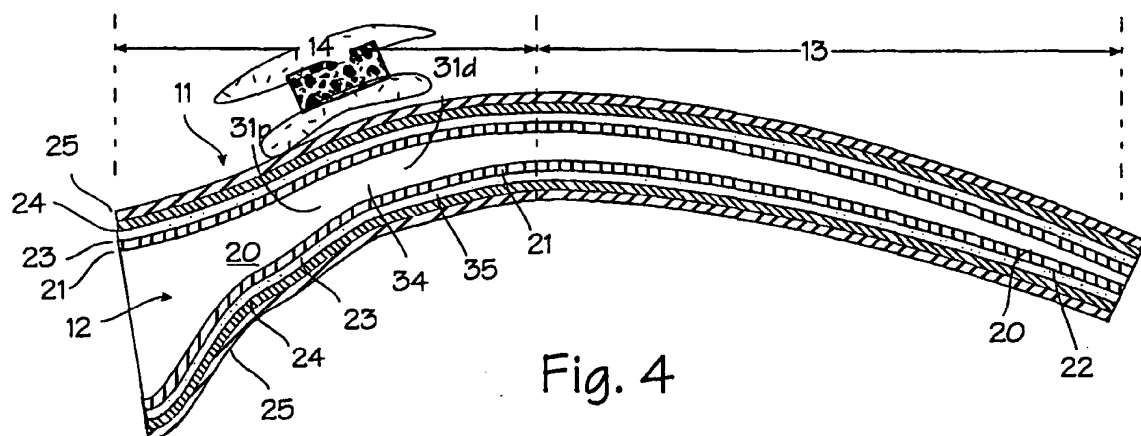
REIVINDICACIONES

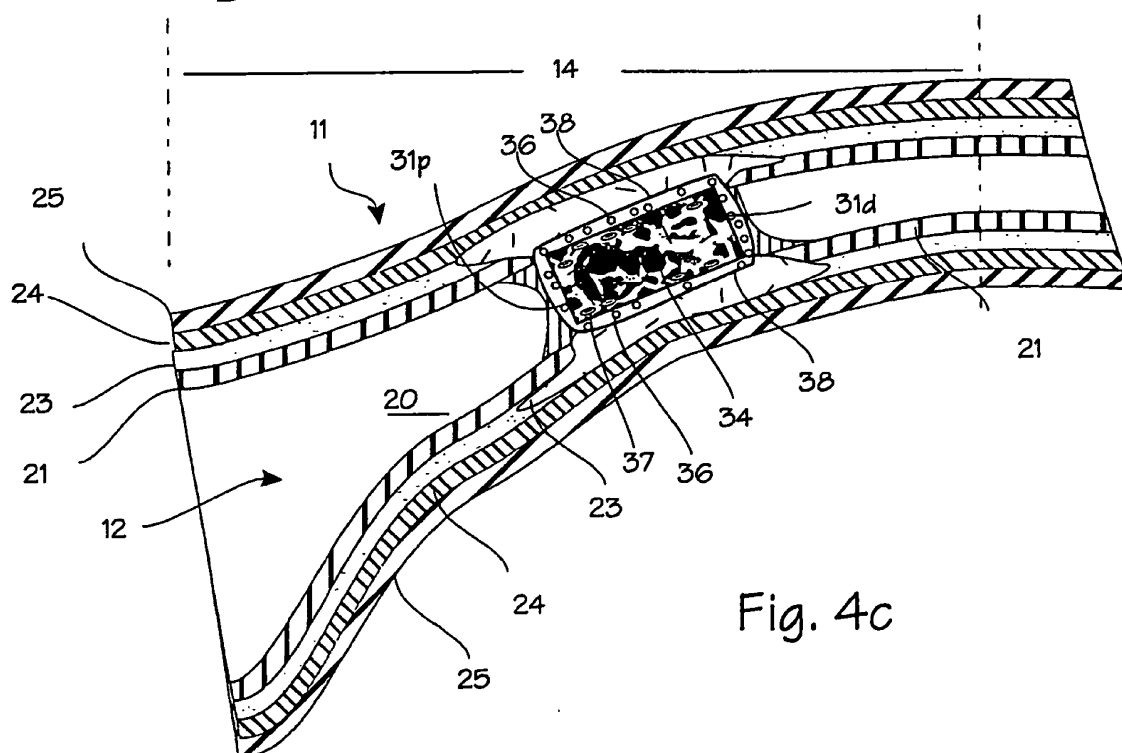
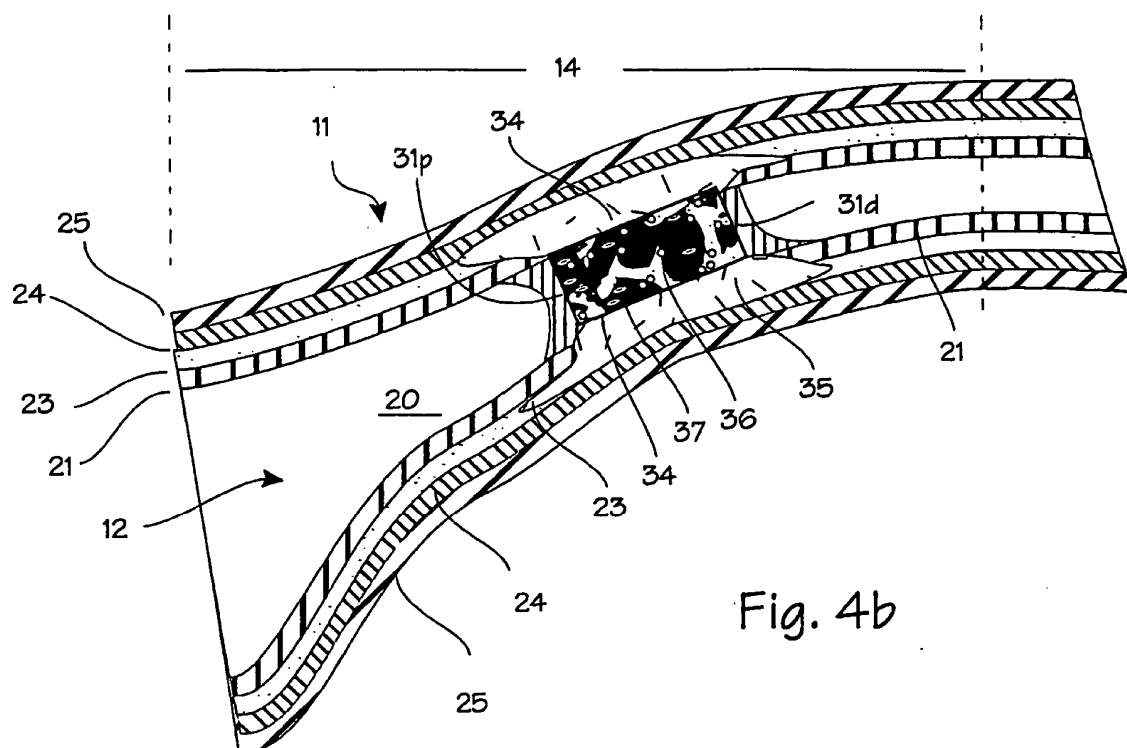
1. Un dispositivo para ocluir la vía ovárica de una mujer que comprende:

- 5 un cuerpo de catéter (51) que tiene un extremo distal (53) y un extremo proximal; un segmento hiriente(52); y al menos un tapón (34) que se encuentra dentro del segmento hiriente (52) y con un tamaño y dimensiones para ser implantado en un lugar de referencia en la vía ovárica que va desde los varios hasta el útero de un cuerpo de mujer; una varilla de sujeción (60) dispuesta en el cuerpo del catéter (51) y que se extiende por el interior del segmento hiriente (52) adyacente al tapón (34); de forma que un elemento hiriente está dispuesto en el segmento hiriente(52);
10 **que se caracteriza por**
el segmento hiriente (52) que se extiende distalmente desde el extremo distal (53) del cuerpo del catéter (51) y se desplaza con respecto al cuerpo del catéter (51) entre una posición extendida y una posición retraída; cada uno de los tapones (34) que define numerosos poros interconectados con un tamaño para estimular al menos un crecimiento del tejido vascularizado y de la cápsula vascularizada;
15 la varilla de sujeción que se adapta para prevenir el movimiento del tapón (34) con respecto al lugar de referencia durante el movimiento proximal del segmento hiriente(52) desde la posición extendida hacia la posición retraída; donde el dispositivo funciona de manera que el movimiento proximal del segmento hiriente (52) desde la posición extendida hacia la posición retraída dispone de al menos un tapón en el lugar de referencia sin mover ni requerir el movimiento del cuerpo del catéter (51) con respecto al cuerpo de la mujer.
20
2. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el elemento hiriente comprende una configuración de electrodos RF.
3. El dispositivo de la reivindicación 2, donde la configuración de electrodos RF comprende cuatro electrodos (54, 55, 56, 57) espaciados lateralmente con respecto uno del otro a lo largo del eje longitudinal del segmento hiriente (52).
25
4. El dispositivo de la reivindicación 3, donde los electrodos (54, 55, 56, 57) son electrodos en forma de anillo, dispuestos en circunferencia en la superficie exterior del segmento hiriente(52).
- 30 5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde la configuración de electrodos RF se adapta para suministrar 0,1 a 5 vatios de energía RF al lugar de referencia durante 5 a 60 segundos.
6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde la configuración de electrodos RF se adapta para suministrar energía RF al lugar de referencia mientras se mantienen las temperaturas del tejido en el lugar de referencia entre 40-80°C durante un periodo de tiempo de 5 a 60 segundos.
35
7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además al menos un sensor de temperatura (58) dispuesto en el segmento hiriente y adaptado para controlar las temperaturas en el lugar de referencia.
40
8. El dispositivo de la reivindicación 1, donde los poros tienen un tamaño entre 1-20 micras para estimular el crecimiento de la cápsula del tejido vascularizado alrededor del tapón (34), o bien entre 40 y 200 micras, para estimular el crecimiento del tejido vascularizado dentro de los poros.
- 45 9. El dispositivo de las reivindicaciones 1 ó 8, donde el tapón (34) es un tapón de espuma o un tapón de espuma reticulada.
10. El dispositivo de la reivindicación 1, 8 ó 9, donde el tapón (34) consta de un material inerte desde el punto de vista biológico, de larga duración.
50
11. El dispositivo de las reivindicaciones 1,8,9 ó 10, donde el tapón (34) consta de silicona, politetrafluoretileno (eP-TFE) o bien copolímero acrílico.
12. El dispositivo de la reivindicación 11, donde el tapón (34) tiene un valor durómetro de 20-100 Shore A.
55
13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el tapón (34) consta además de un núcleo sólido no poroso.
14. Un sistema para ocluir la vía ovárica de un cuerpo de mujer que comprende:
60 un dispositivo de oclusión conforme a la reivindicación 1, el elemento hiriente que incluye una configuración de electrodos RF; al menos un tapón (34) que es al menos un tapón de espuma, donde cada tapón (34) comprende un material inerte y tolerable, desde el punto de vista biológico, de larga duración; el dispositivo de oclusión que consta además de un suministro energético para suministrar potencia a la configuración de electrodos RF.
- 65 15. El sistema de la reivindicación 14, que comprende además un endoscopio o histeroscopio para ver la colocación precisa del dispositivo de oclusión dentro de la vía ovárica.









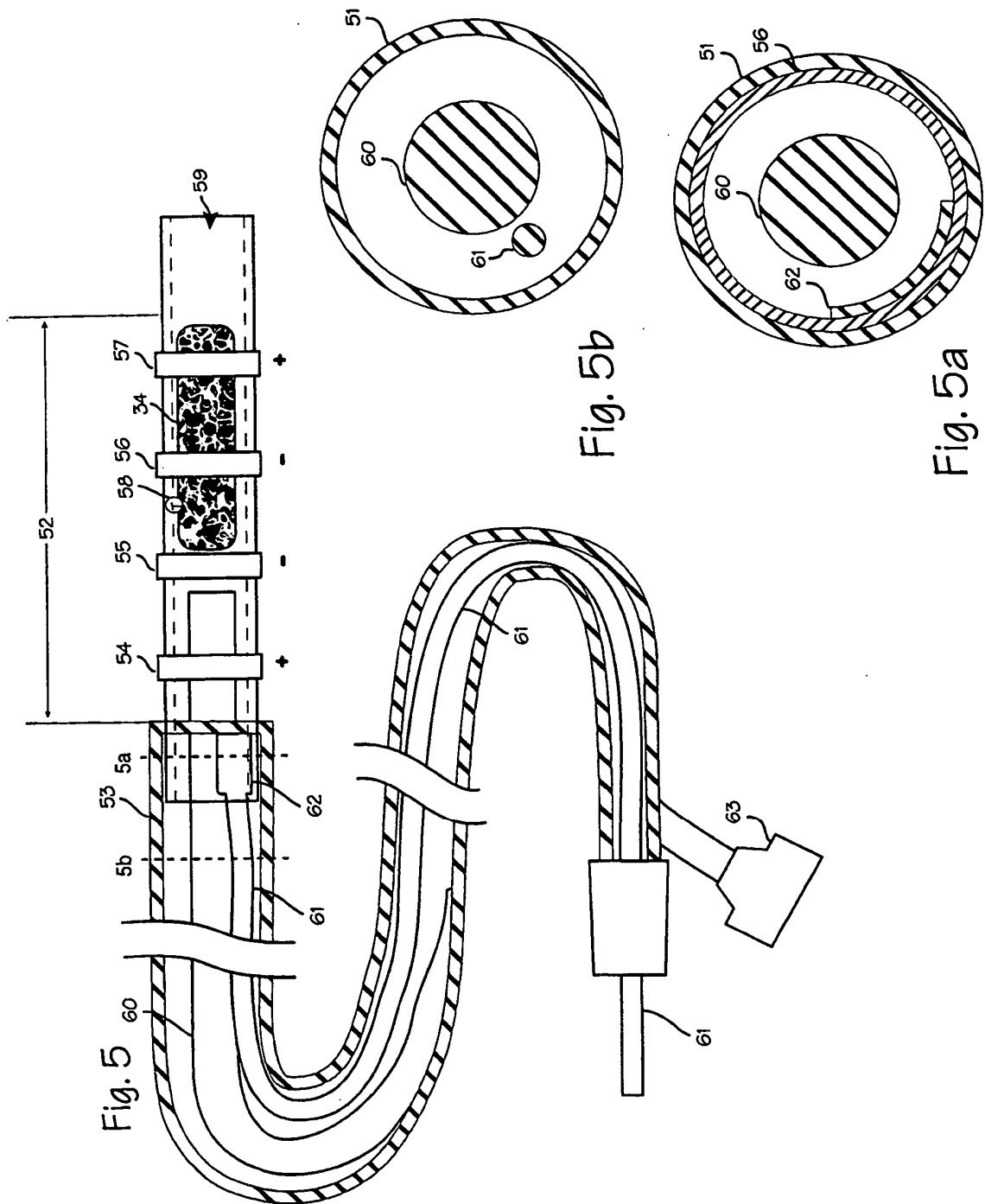




Fig. 6

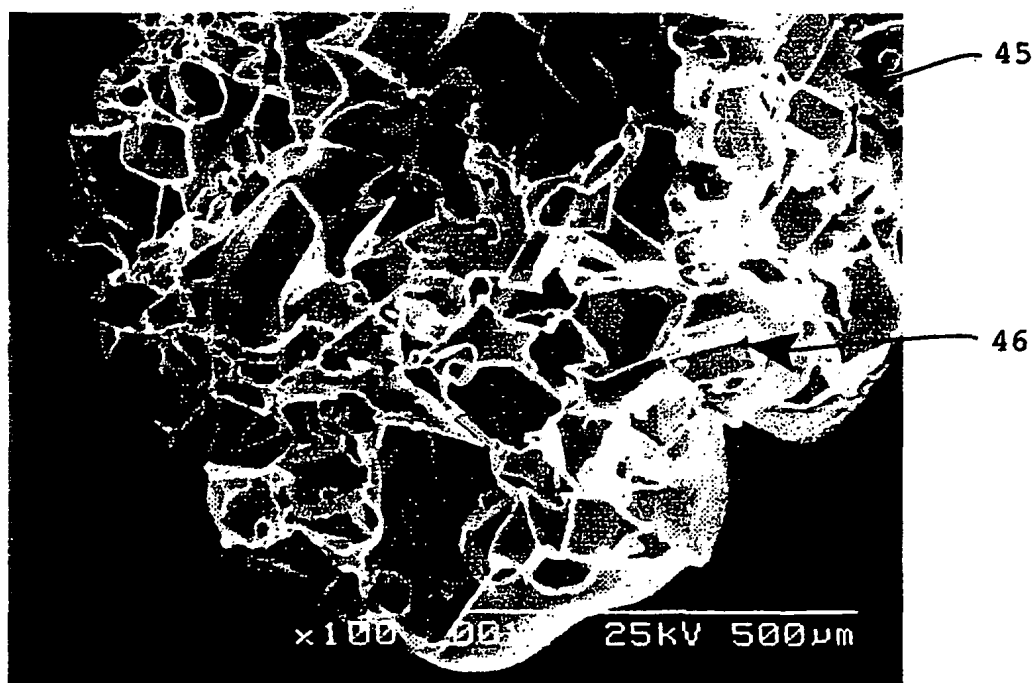


Fig. 6a

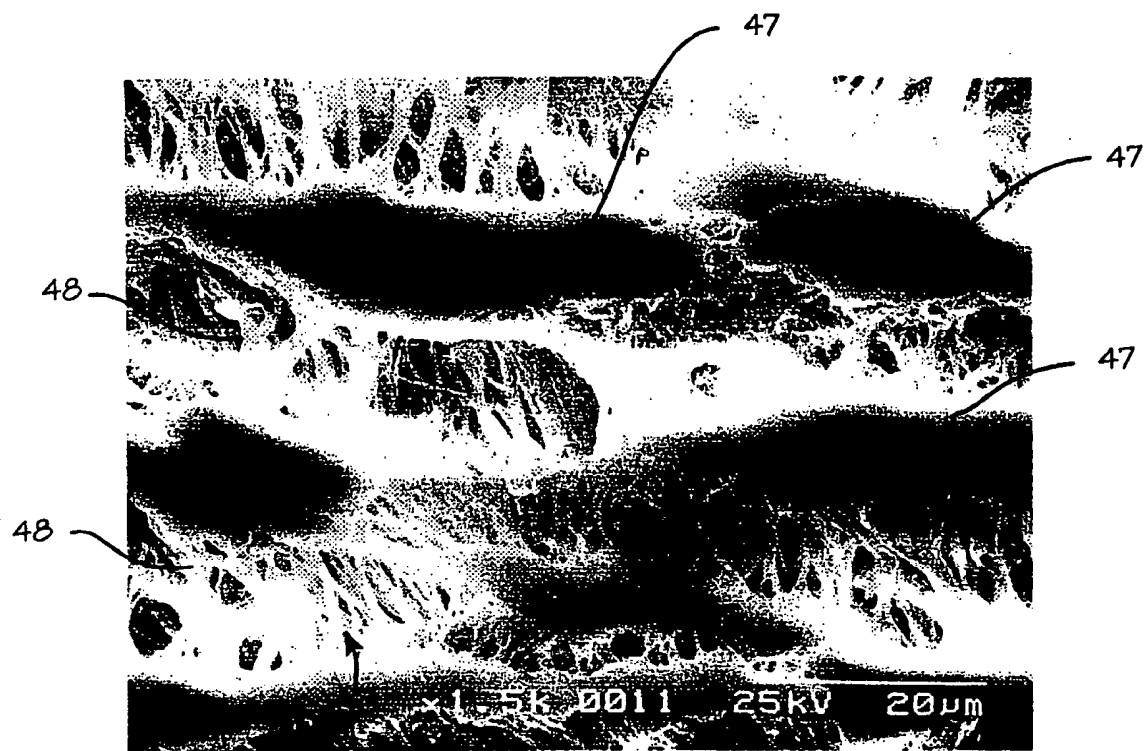


Fig. 7

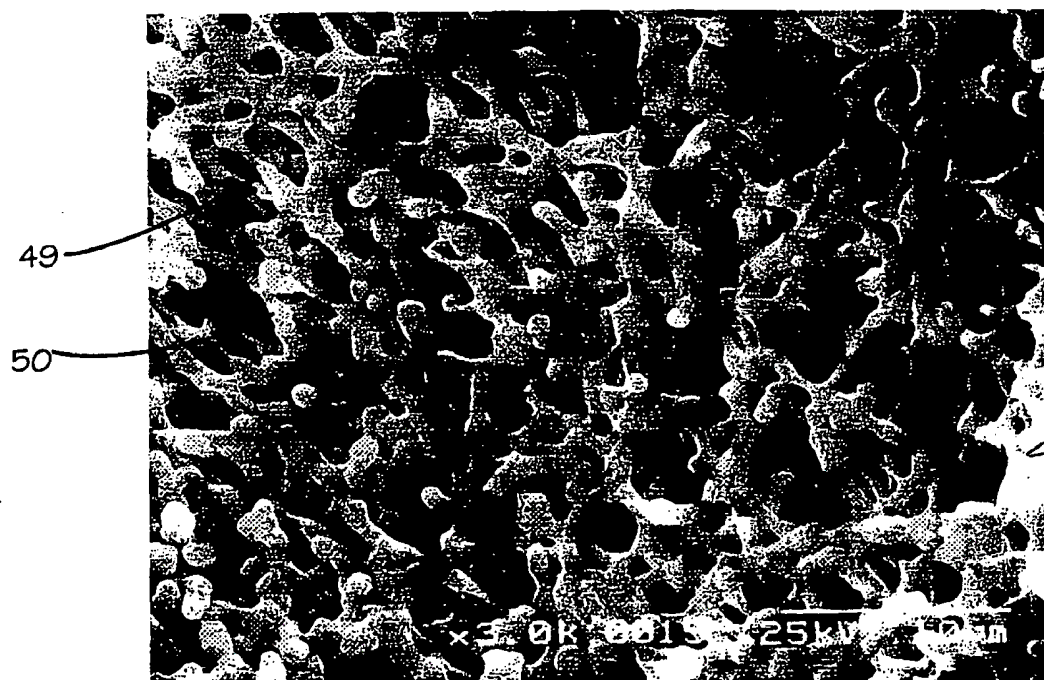


Fig. 8

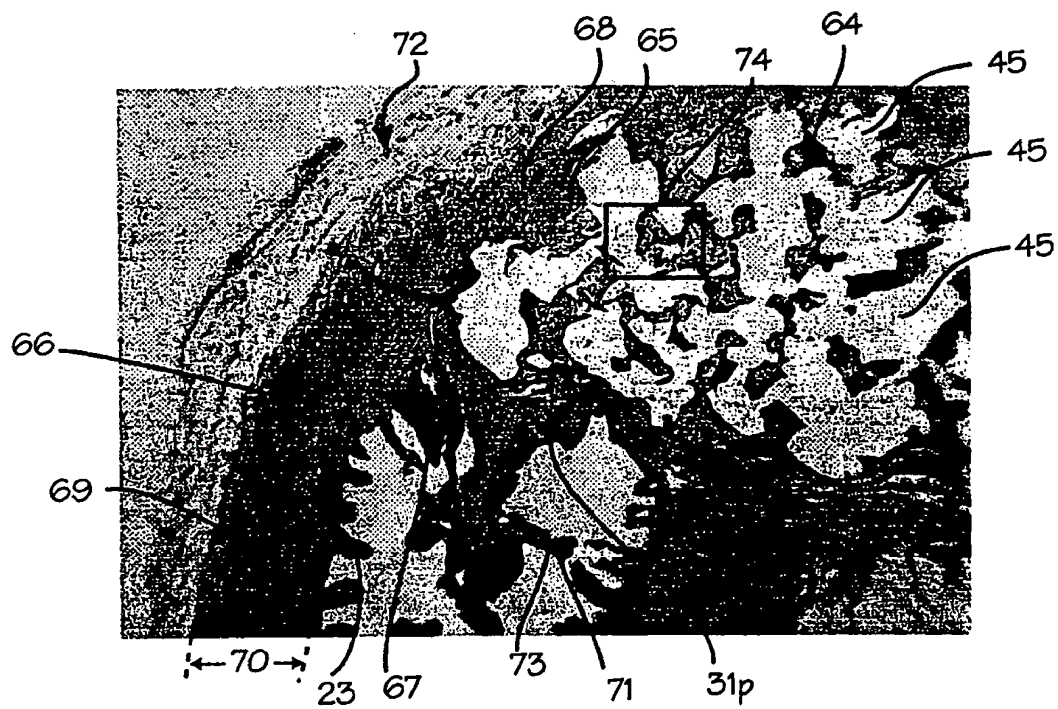


Fig. 9

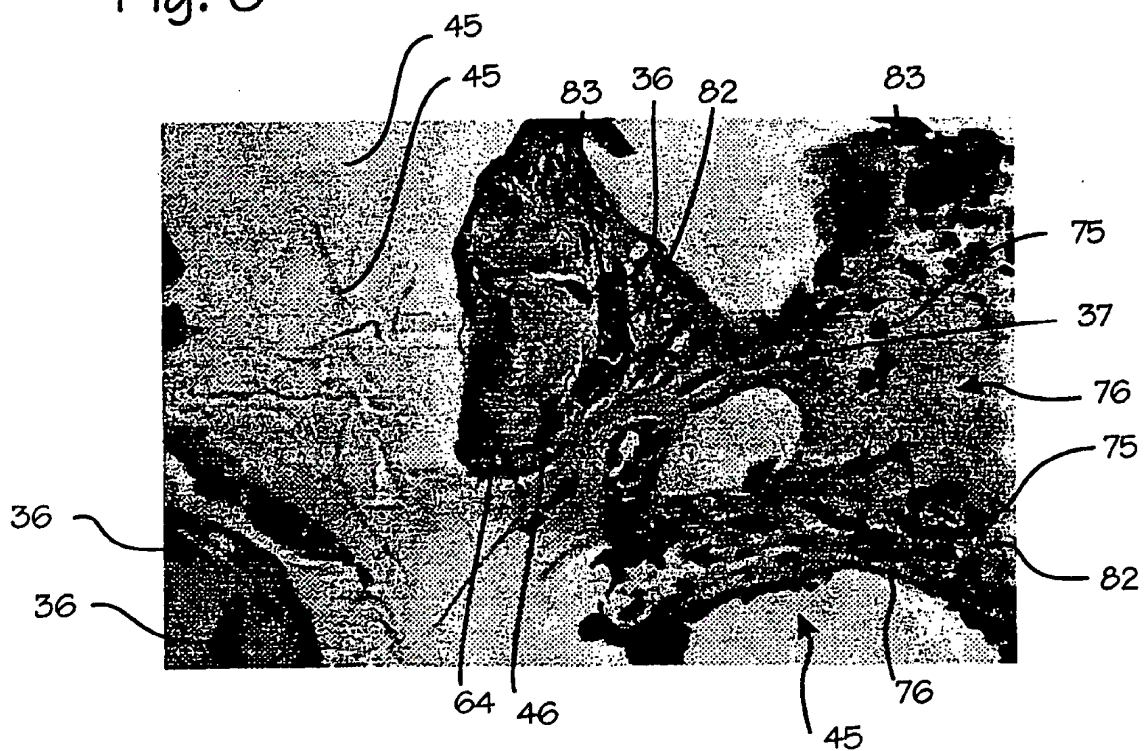


Fig. 9a

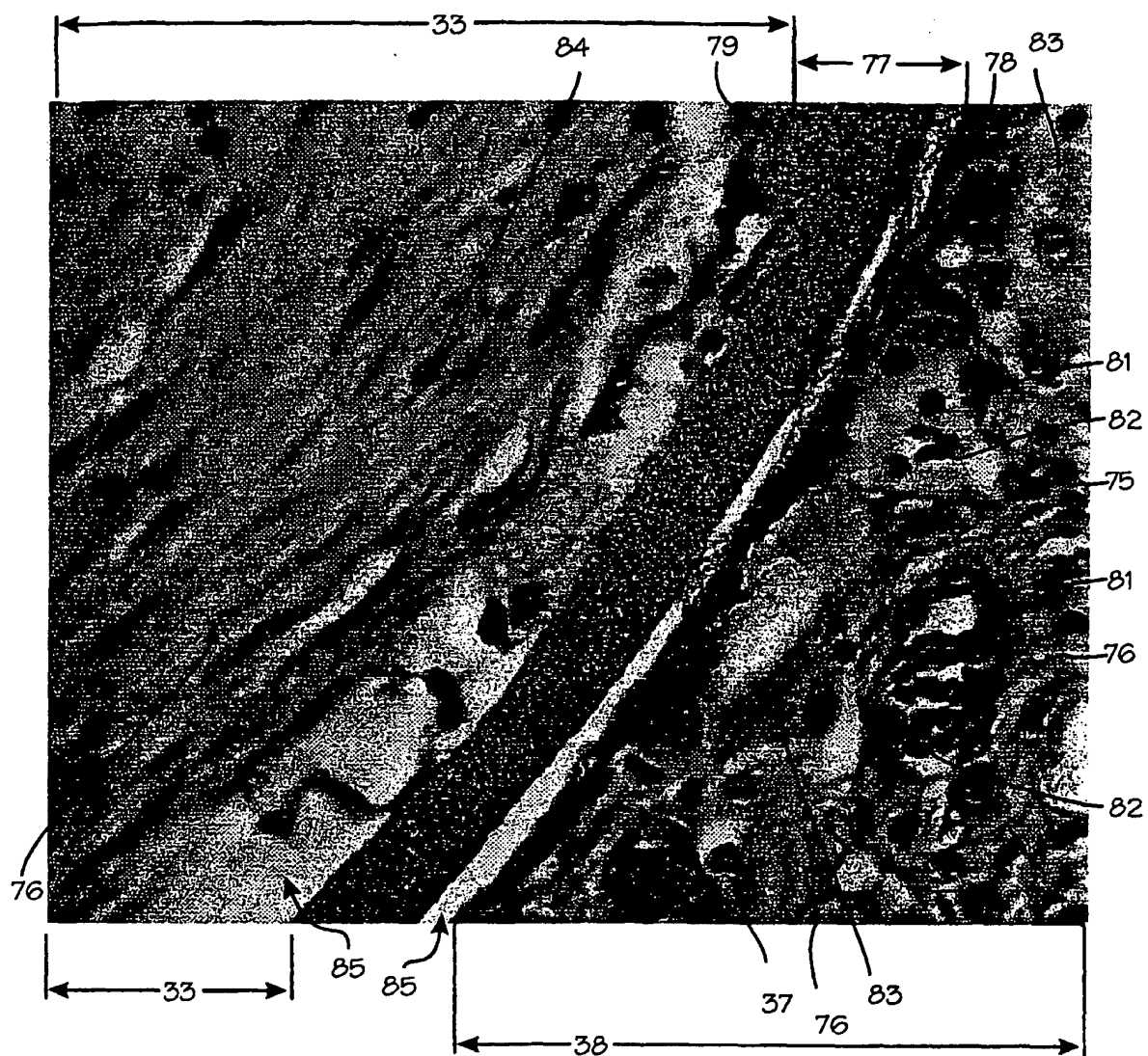


Fig. 10