

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 137**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0215 (2006.01)
A61B 5/01 (2006.01)
B81B 7/02 (2006.01)
G01F 1/66 (2006.01)
G01F 1/68 (2006.01)
G01L 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012** **PCT/IB2012/055893**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013** **WO13061281**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012** **E 12843246 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.05.2021** **EP 2770904**

54 Título: **Aparato y sistema para medir un gradiente de presión arterial**

30 Prioridad:

28.10.2011 US 201161552778 P
28.10.2011 US 201161552787 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.12.2021

73 Titular/es:

HEMOCATH LTD. (100.0%)
101 Charles St. East, Suite 2104
Toronto ON M4Y 0A9, CA

72 Inventor/es:

CARON, ERIC;
BILODEAU, LUC y
PAQUETTE, MICHEL

74 Agente/Representante:

BALLESTER INTELLECTUAL PROPERTY S.L.P.U

ES 2 883 137 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

Aparato y sistema para medir un gradiente de presión arterial

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

- 5 [0001] La presente aplicación reivindica la prioridad desde United States provisional patent application no. 61/552,778 titulada "Apparatus, system and methods for measuring a blood pressure gradient", presentada el 28 de octubre de 2011 y desde United States provisional patent application no. 61/552,787 titulada "Fluid temperature and flow sensor apparatus and system for cardiovascular and other medical applications", presentada el 28 de octubre de 2011.

CAMPO TÉCNICO

- 10 [0002] La presente invención hace referencia a un aparato y a un sistema para medir gradientes de presión fluidos y, en particular, hace referencia a una medición de gradientes de presión arterial y flujo dentro del corazón o vasos sanguíneos, incluyendo una medición de gradientes de presión arterial transvalvular.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- 15 [0003] En animales vertebrados, el corazón es un órgano hueco y musculoso que tiene cuatro cavidades de bombeo: las aurículas izquierda y derecha y los ventrículos izquierdo y derecho, estando cada uno provisto con su propia válvula de sentido único. Así, hay cuatro válvulas cardíacas: la válvula mitral y la válvula tricúspide, que se llaman válvulas auriculoventriculares, y la válvula pulmonar y la válvula aórtica, que se llaman válvulas ventrículo arteriales. En un ciclo de contracción cardíaca, se abre una válvula para permitir que la sangre fluya de un lado a otro y después se cierra para evitar el reflujo en la otra dirección. Así, en la fase diastólica, se abren las válvulas auriculoventriculares para permitir el relleno de los ventrículos mientras las válvulas ventrículo arteriales permanecen cerradas. Por el contrario, en la fase
- 20 sistólica (contracción ventricular) del ciclo cardíaco, se cierran las válvulas mitral y tricúspide, mientras que se abren las válvulas pulmonar y aórtica para permitir la eyección de sangre aguas abajo de los ventrículos.

- [0004] Una enfermedad o disfunción valvular cardíaca puede, en casos graves, limitar considerablemente las actividades diarias y acortar la vida de los pacientes. El procedimiento principal es la intervención de reparación o sustitución de válvula. En más del 20 por ciento de las intervenciones cardíacas, la enfermedad valvular cardíaca representa la razón principal para un tipo de operación cardíaca conocida como intervención "a corazón abierto". Estas operaciones están asociadas a morbilidad y mortalidad significativas de acuerdo con múltiples factores de riesgo relacionados con la edad. Se han propuesto nuevos procedimientos mínimamente invasivos para mejorar el éxito total. Ellos implican introducir en el cuerpo una válvula hecha con tejido animal utilizando catéteres y colocarla dentro de la válvula enferma original. Sin embargo, ambas técnicas de reparación y sustitución de válvula siguen siendo particularmente caras y están asociadas a importantes riesgos para los pacientes.
- 30

[0005] Por lo tanto, es importante poder cuantificar precisamente la gravedad de la enfermedad de la válvula, identificar el diagnóstico correcto y proporcionar los tratamientos adecuados a los pacientes. Además, tras un procedimiento de válvula cardíaca, también es fundamental evaluar y monitorizar el rendimiento fisiológico de la válvula nueva o reparada.

- 35 [0006] Las patologías de la válvula cardíaca pueden incluir un defecto de cierre o apertura de una válvula, o una combinación de estas dos disfunciones. Epidemiológicamente, un defecto en la apertura de la válvula aórtica sigue siendo una de las anomalías más frecuentes. Las tres causas habituales de estenosis de la válvula aórtica siguen siendo, por orden de importancia: degeneración calcificada de la válvula atribuible a la edad, pero ciertamente acentuada por hipertensión; una anomalía congénita llamada válvula aórtica bicúspide, en la que la válvula solo posee dos de las tres cúspides (una cúspide también puede llamarse hoja o folíolo); y fiebre reumática aguda (una infección bacteriana particular a una edad temprana, con un posterior exceso de cicatrices).
- 40

- [0007] Un diagnóstico de estenosis de la válvula aórtica depende, primero y más importante, de la aparición de los síntomas en el paciente, concretamente, disnea y dolor de pecho al hacer esfuerzo, así como pérdida de conocimiento. El diagnóstico se realiza a través de la exploración física del paciente que revela un soplo sistólico característico en la auscultación, y un aumento del pulso más lento de lo normal. A continuación, una ecografía transtorácica puede confirmar la impresión clínica, p. ej., midiendo un engrosamiento anormal de las capas de las válvulas cardíacas, la presencia de calcificaciones, así como la restricción de movimiento de la válvula de apertura (Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Autores: Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann y Douglas P. Zipes, páginas 267-268). El efecto Doppler puede utilizarse para medir la velocidad de sangre que atraviesa la válvula. Este tipo de exploración (escaneo bidimensional y Doppler) permite la evaluación de la velocidad máxima del flujo sanguíneo transvalvular, el área de superficie de la válvula aórtica y el área de superficie del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). Por lo tanto,
- 45 una estenosis aórtica grave se define mediante:
- 50

- a) velocidad de flujo máxima de $>4,5$ m/sec;
- b) un gradiente de presión arterial transvalvular medio de >50 mmHg;
- c) una proporción de la superficie de (TSVI)/válvula aórtica X TVI (Intervalo Tiempo Velocidad) de $<0,25$; o

d) un área de superficie valvular estimada de $<0,75 \text{ cm}^2$ (Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Autores: Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann y Douglas P. Zipes, página 269).

5 **[0008]** Aunque la ecocardiografía sigue siendo el método utilizado con más frecuencia para la confirmación del diagnóstico, está limitada por la ecogenicidad del paciente, las calcificaciones valvulares y las calcificaciones subvalvulares, así como la presencia de una patología concomitante de la válvula mitral. Los resultados de la ecocardiografía también dependen fuertemente del operador. Por consiguiente, sería preferible tener un método de diagnóstico que dependa de una medición *in situ* del gradiente de presión transvalvular, hecha directamente mediante cateterismo cardíaco en el interior del corazón, en la región de la válvula afectada y regiones que la rodean.

10 **[0009]** Las mediciones *in situ* de presión o flujo pueden hacerse dentro del cuerpo humano, mediante técnicas mínimamente invasivas, utilizando un catéter sensor de presión o un cable de guía especial equipado con un sensor de presión integrado (véase, por ejemplo, Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention, Autores: Donald S. Baim y William Grossman, páginas 647-653).

15 **[0010]** Tradicionalmente, esta medición de una diferencia de presión transvalvular, o gradiente de presión, se hace mediante dos catéteres sensores de presión colocados aguas arriba y aguas abajo, respectivamente, de la válvula de interés, p.ej., la válvula aórtica. Para hacer esto, el enfoque transeptal utiliza una aguja de Brockenbrough y un catéter tipo Mullins para permitir el acceso, mediante la vena femoral, hasta la aurícula izquierda, perforando el tabique interauricular, después atravesando la válvula mitral, para colocar la punta del catéter en la cavidad ventricular izquierda. Se introduce un segundo catéter a través de la arteria femoral común, para colocarlo en la aorta ascendente, justo encima de la cúspide de la válvula aórtica. Así se pueden obtener mediciones simultáneas de la presión aguas arriba y aguas

20 abajo de la válvula aórtica.

[0011] Una alternativa a este método implica colocar un primer catéter arterial a través de la válvula aórtica en el ventrículo izquierdo y, después, introducir un segundo catéter arterial y colocarlo por encima de la válvula aórtica en la aorta ascendente. Sin embargo, en esta técnica hay una exageración del gradiente de presión transvalvular porque uno de los catéteres descansa a través de la válvula.

25 **[0012]** En otro método, también se puede medir simplemente el gradiente transvalvular con solo un catéter arterial, mediante un método "*pull back*", es decir, insertando el catéter, cruzando la válvula hasta el ventrículo y una vez realizada la medición de la presión ventricular, retirando rápidamente desde el ventrículo izquierdo hasta la aorta ascendente, y, posteriormente, midiendo la presión aórtica. Esta última técnica es claramente menos de fiar, porque, en primer lugar, las mediciones de la presión aórtica y ventricular no son simultáneas y, en segundo lugar, la retirada del catéter incluye

30 normalmente una arritmia cardíaca transitoria benigna, lo cual distorsiona las curvas de presión.

[0013] Una variante del último enfoque se citó en un estudio experimental (Feasibility of a Pressure Wire and Single Arterial Puncture for Assessing Aortic Valve Area in Patients with Aortic Stenosis, J.H. Bae *et al.*, J. Invasive Cardiol., 2006 August, 18(8), pp. 359-62). Se utilizó un cable sensor de presión, insertado a través de un catéter guía, para medir la presión en el ventrículo izquierdo utilizando el cable sensor de presión, mientras se medía simultáneamente la presión en

35 la aorta utilizando un catéter de guía. En la práctica, la técnica se utiliza con poca frecuencia. En primer lugar, no es ideal utilizar diferentes tipos de dispositivos para comparar las dos presiones. También, en la práctica, el cable sensor de presión descrito se utiliza para medir presiones dentro de pequeños vasos sanguíneos, como las arterias coronarias, y es, por tanto, de pequeño diámetro y muy flexible. Por lo tanto, también débil y frágil para colocarlo de manera fiable para la medición de la presión dentro del corazón, donde los flujos de sangre más altos y turbulencias significativas en el flujo

40 tienden a causar un movimiento del sensor en el extremo del cable.

[0014] Para calcular el flujo cardíaco, se suelen utilizar la termodilución mediante un catéter Swan-Ganz o el método de Fick (Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention, Autores: Donald S. Baim y William Grossman, páginas 150-156).

45 **[0015]** Además de diagnosticar una enfermedad de válvula cardíaca, las mediciones de un gradiente de presión arterial en los vasos sanguíneos puede utilizarse para diagnosticar y tratar pacientes con una enfermedad vascular de múltiples sitios. Para cuantificar la gravedad de la lesión en un vaso sanguíneo difusamente afectado, las mediciones de la presión están hechas en varios puntos a lo largo del vaso sanguíneo. Actualmente, esto se hace retirando un cable de guía equipado con un sensor de presión a lo largo de una longitud del vaso sanguíneo desde una posición distal a una proximal muy lentamente durante una hiperemia inducida máxima en estado estacionario. Este diagnóstico muestra el punto y la

50 gravedad de las lesiones, pero la precisión está comprometida por la naturaleza secuencial de los datos.

[0016] En vista de las limitaciones, como la precisión limitada, del aparato y de las técnicas anteriormente mencionados, hay una necesidad de sistemas, aparatos y métodos mejorados o alternativos, de operación para medir y monitorizar directamente el gradiente de presión arterial en tiempo real, de manera más precisa y fiable de lo que ahora es posible, utilizando técnicas mínimamente invasivas.

55 **[0017]** Un catéter sensor de presión es efectivamente un catéter lleno de fluido: una presión en el extremo distal, colocado en la región de interés, se mide mediante la monitorización de la presión del fluido en el catéter en el extremo proximal. Un catéter sensor de presión para la detección de la presión dentro del corazón tiene normalmente un diámetro externo

de 6 a 8 French (0,078" a 0,104"), para mantener la rigidez y robustez suficiente. Normalmente, se puede hacer un cable de guía de detección de presión equipado con un sensor de presión eléctrico con un diámetro más pequeño. Esto es beneficioso para aplicaciones como las mediciones de presión transvalvular o para mediciones en vasos sanguíneos pequeños como las arterias coronarias.

5 **[0018]** Un tipo de cable de guía equipado con un sensor disponible comercialmente, PressureWire Certus de St. Jude Medical, utiliza un dispositivo de Sistemas microelectromecánicos (MEMS) que incluye un piezoresistor y diafragma, p. ej., como se describe en U.S. Patent Nos. 5,343,514 y 6,615,667 to Smith (Radi Medical Systems AB) titulado "Combined flow, pressure and temperature sensor". La deformación del diafragma, causada por un cambio de presión, se lee utilizando valores de resistencia. Otros sistemas similares que utilizan tecnologías MEMS monitorizan el valor de
10 capacitancia entre una placa fija y el diafragma para evaluar la deformación del diafragma debido a los cambios de presión.

[0019] Como se explica anteriormente, los cables guía de detección de presión individuales disponibles pueden medir la presión en un solo punto a la vez, y para medir un gradiente de presión, el sensor del cable de guía debe moverse a través de la región de interés, como a través de una válvula cardíaca, u otra región vascular, para medir la presión secuencialmente en varios puntos diferentes.

15 **[0020]** Un problema con los cables de guía equipados con sensores basados en señales eléctricas es que deben proporcionarse conexiones eléctricas largas y múltiples a cada sensor. La longitud de un cable de guía puede ser de más de 1 metro. El uso de componentes microelectrónicos y cables eléctricos largos, particularmente cuando se utilizan en condiciones biológicas húmedas, tiende a causar problemas de fiabilidad con la medición de pequeñas señales eléctricas, p. ej., por capacitancias parásitas, ruido e interferencia electromagnética (EMI), y limita la habilidad para integrar múltiples
20 sensores eléctricos dentro de un cable de guía para medir el gradiente de presión y el flujo. Además, puede haber riesgos significativos involucrados con el uso de componentes microelectrónicos y conexiones eléctricas *in vivo*, particularmente en la región del corazón, en la que la actividad eléctrica puede interrumpir el funcionamiento normal del corazón.

[0021] La deriva electrónica de los sensores MEMS integrados en los cables de guía sigue siendo una limitación. Por ejemplo, en un estudio, se declaró que las presiones medidas descendieron > 5 mmHg/hora, debido a la deriva, por lo tanto creó una sobreestimación del gradiente de presión (Coronary Pressure, Autores: Nico Pijls y Bernard de Bruyne, páginas 125-127).
25

[0022] Adicionalmente, el cable de guía se fabrica para proporcionar la flexibilidad y las características de torsión necesarias para permitir orientarse y posicionarse al cable de guía. Así, el cable de guía normalmente incluye componentes de torsión orientables comprendiendo un cable central (cable de núcleo) o mandril, y una bobina externa, p.ej., una bobina metálica fina en espiral, y una punta en forma de J (premoldeada o moldeada manualmente).
30

[0023] Un cable de guía utilizado para cardiología normalmente puede tener un calibre de entre 0,89 mm (0,035") y 0,25 mm (0,010") para la introducción en los vasos sanguíneos pequeños. Nota: el calibre de un catéter también se podrá especificar en unidades French: 1 French = diámetro de 0,333 mm (0,013"). Se apreciará que hay un límite en el número de cables eléctricos, sensores y componentes de dirección que pueden encajar físicamente dentro del diámetro requerido
35 del cable de guía. Aunque se pudieran insertar cables de guía más grandes, tenderían a interferir con el funcionamiento normal de una válvula cardíaca y a distorsionar las mediciones, por lo que es deseable que el cable de guía tenga un calibre tan pequeño como sea posible. Esto presenta una cantidad de retos al proporcionar un cable de guía con más de un sensor eléctrico.

[0024] Además, los sensores MEMS, junto con las largas conexiones eléctricas, aumentan notablemente la complejidad de los procesos de ensamblaje de cables de guía que utilizan sensores eléctricos y, por tanto, aumentan notablemente sus costes de fabricación. Normalmente, los cables de guía para uso médico se fabrican para ser desechables (es decir, solo para un único uso) y son notablemente caros.
40

[0025] Para proporcionar una capacidad multisensor con una sola conexión eléctrica, U.S. Patent No. 6,615,667 divulga un único sensor MEMS combinado de flujo, presión y temperatura, pero de nuevo, la presión solo puede medirse en un punto.
45

[0026] Para evitar por completo la necesidad de conexiones eléctricas con cable, también se conocen los sensores ópticos de presión, los cuales están acoplados ópticamente a la unidad de control mediante fibras ópticas. Sin embargo, otro reto para las aplicaciones médicas, como se describe anteriormente, es que para medir los gradientes de presión, se necesitan sensores de presión que tengan la sensibilidad suficiente para detectar unas pequeñas diferencias de presión de manera fiable dentro de la región de interés. Algunos sensores ópticos disponibles son demasiado grandes para permitir que los múltiples sensores se acomoden en un dispositivo con un calibre pequeño, y/o no tenga la sensibilidad suficiente.
50

[0027] U.S. Patent No. 4,735,212 to Cohen (Cordis Corporation) titulada "Multiple site fiber-optic pressure transducer" y U.S. Patent No. 4,543,961 to Brown (Cordis Corporation) titulada "Data transmission system" divulgan los primeros diseños para integrar varios transductores o sensores de presión miniaturizados dispuestos en un dispositivo de fibra única relativamente grande, es decir, 1,5 mm (0,060"). Estos diseños son muy complejos y parecerían un reto para fabricar de manera constante. Más notablemente, los elementos del sensor serán sensibles a las tensiones cuando la fibra se doble o tuerza, así será difícil discriminar las tensiones de la fibra de las lecturas de presión reales. Así, aunque pudieran
55

fabricarse con diámetros lo suficientemente pequeños, estas configuraciones y similares no estarían disponibles para el uso intravascular o intravalvular, las cuales necesitan la torsión de la fibra en la región de los sensores.

[0028] Otro tipo conocido de sensor óptico de presión de punto único es un dispositivo de sistemas microoptomecánicos (MOMS) que comprende una cavidad óptica Fabry-Perot donde uno de los dos espejos es un diafragma. Una luz de baja coherencia se envía a la cavidad mediante una fibra óptica. Los movimientos del diafragma se miden desde cambios espectrales de la luz reflejada. Sensores de presión miniaturizados de este tipo se describen, por ejemplo, en U.S. Patent No. 6,684,657 to Donlagic *et al.* (Fiso Technologies Tnc.) titulado "Single Piece Fabry-Perot Optical Sensor and Method of Manufacturing the Same", y también en U.S. Patent No. 7,689,071 to Belleville *et al.* (Opsens Inc.) titulado "Fiber-optic pressure sensor for catheter use". El uso de este tipo de sensor para su uso en aplicaciones cardiovasculares es relativamente reciente. Otros sistemas que utilizan fibras ópticas para la medición intravascular de la presión arterial se conocen en los documentos WO 2011/048509 A1 y US 2010/234698 A1.

[0029] En resumen, los aparatos de cable de guía existentes, que utilizan varios tipos de sensores, están disponibles para las mediciones de presión de punto único, por ejemplo, de St. Jude Medical y Volcano Corporation. Sin embargo, el aparato no se conoce ni está disponible actualmente para que los cardiólogos midan directamente *in situ* los gradientes de presión arterial de manera simple y rápida, concretamente los gradientes de presión transvalvular, donde se necesita un catéter con un diámetro de 0,89 mm (0,035") y preferiblemente 0,46 mm (0,018") o menos para minimizar la alteración de la actividad normal de la válvula cardíaca y la sobreestimación del gradiente transvalvular. También sería deseable permitir las mediciones de para determinar simultáneamente la salida cardíaca y el área valvular.

[0030] Así, hay una necesidad de sistemas, aparatos y métodos mejorados o alternativos para la medición y monitorización directa de la presión arterial, gradientes de presión y/o flujo dentro del sistema cardíaco y vascular y, en particular, para la medición de gradientes de la presión transvalvular y la velocidad de flujo.

SUMARIO

[0031] La presente invención busca mitigar una o más desventajas de los sistemas, aparatos y métodos conocidos. La presente invención se define mediante la reivindicación independiente 1 adjunta. Las formas de realización preferidas están definidas en las reivindicaciones dependientes.

[0032] Los aspectos de la invención proporcionan así un aparato y un sistema para medir un gradiente de presión fluido, como un gradiente de presión arterial, utilizando un conjunto multisensor, que puede tomar la forma de un microcatéter o guía orientable, por ejemplo. Preferiblemente, los microsensors ópticos múltiples permiten medir la presión en múltiples puntos simultáneamente y, opcionalmente, pueden proporcionarse uno u otros más sensores para medir la velocidad de flujo u otros parámetros como a temperatura.

[0033] Así, un primer aspecto proporciona un aparato para medir un gradiente de presión fluido comprendiendo: un conjunto multisensor que se extiende desde un extremo proximal a una porción de extremo distal, la porción de extremo distal comprendiendo medios sensores comprendiendo una pluralidad de sensores ópticos para medir la presión en una pluralidad de puntos a lo largo de la longitud de la porción de extremo distal; un acoplamiento óptico entre cada una de la pluralidad de sensores ópticos y una entrada/salida óptica en el extremo proximal; una capa de revestimiento que se extiende sobre el conjunto multisensor y proporciona una abertura adyacente en cada sensor óptico; y la porción de extremo distal del mismo teniendo un diámetro adecuado para la introducción intravascular o intraluminal a través de un microcatéter.

[0034] Los sensores ópticos comprenden preferiblemente sensores de presión de sistemas microoptomecánicos (MOMS), y comprenden más preferiblemente sensores MOMS Fabry-Perot.

[0035] Los sensores ópticos están acoplados ópticamente a una entrada/salida óptica en un extremo proximal del microcatéter o cable de guía mediante fibras ópticas, u otras guías de luz flexibles. El acoplamiento óptico comprende preferiblemente una pluralidad de fibras ópticas, y cada sensor óptico de presión está acoplado ópticamente a la entrada/salida mediante una respectiva de la pluralidad de fibras ópticas. Los medios sensores pueden comprender opcionalmente un sensor de flujo, el cual es preferiblemente un sensor de flujo óptico, pero también puede ser un sensor de flujo eléctrico u otro tipo de sensor de flujo apropiado.

[0036] Cuando el sensor de flujo comprende un sensor de flujo óptico, por ejemplo, un sensor de flujo óptico por termoconvección, el acoplamiento óptico además comprende una fibra óptica que acopla el sensor de flujo óptico a la entrada/salida óptica. Así, el aparato comprende medios sensores comprendiendo una disposición de una pluralidad de sensores ópticos y una pluralidad de fibras ópticas, cada fibra acopla al menos un sensor óptico de presión o a un sensor de flujo óptico a la entrada/salida óptica del extremo proximal.

[0037] El sensor de flujo puede comprender un sensor de flujo eléctrico y el conjunto multisensor además comprende conexiones eléctricas que acoplan el sensor de flujo eléctrico a una entrada/salida eléctrica del extremo proximal. El sensor de flujo puede comprender un sensor de flujo por termoconvección de resistencia/óhmico o, alternativamente, un sensor de flujo de efecto Doppler.

[0038] La capa de revestimiento puede, por ejemplo, comprender un tubo de polímero en forma de un microcatéter alrededor de los medios sensores y la pluralidad de fibras ópticas, extendiéndose el microcatéter desde el extremo proximal hasta una punta en el extremo distal y teniendo el microcatéter una abertura en la porción de extremo distal adyacente a cada sensor.

[0039] La capa de revestimiento o microcatéter comprende, por ejemplo, un tubo de polímero, que puede ser poliimida o PTFE, por ejemplo, u otro material flexible, biocompatible o hemocompatible adecuado con propiedades mecánicas adecuadas. En algunas formas de realización, la capa de recubrimiento comprende un tubo multicapa. Preferiblemente, el diámetro exterior del tubo de polímero que rodea al menos dicha longitud de la porción de extremo distal tiene un diámetro de 0,89 mm (0,035") o menos. Más preferiblemente, el diámetro es 0,46 mm (0,018") o menos. Así, la capa externa, o recubrimiento, rodea y protege el conjunto multisensor a lo largo de la longitud de las fibras ópticas y comprende una abertura adyacente en cada sensor de presión, es decir, para permitir el contacto del fluido circundante con cada sensor para la medición de la presión. También se puede proporcionar una cubierta protectora externa alrededor de la porción de extremo proximal.

[0040] Preferiblemente, las dimensiones de los componentes del conjunto multisensor provistas para el aparato, donde la porción de extremo distal tiene un diámetro exterior de 0,89 mm (0,035") o menos, y más preferiblemente de 0,46 mm (0,018") o menos.

[0041] Así, en una forma de realización, apropiada para la medición de gradientes de presión transvalvular, el aparato comprende una pluralidad de sensores provistos a lo largo de una longitud de la porción de extremo distal, por ejemplo, cuatro o más sensores ópticos de presión dispuestos en intervalos a lo largo de una longitud de 4 cm a 7 cm de la porción de extremo distal, cerca de la punta distal. La longitud total del aparato multisensor puede ser de 1 m a 2 m, normalmente de 1,5 m a 1,8 m.

[0042] En aparatos para aplicaciones médicas, es deseable que el conjunto multisensor esté dentro de una envoltura o una capa exterior/cubierta que se extienda a lo largo de su longitud. Una capa de revestimiento flexible adecuada protege los componentes ópticos, mientras permite que el aparato se introduzca de manera intraluminal o intravascular y/o se rellene o se enjuague con fluido, como una solución salina.

[0043] En algunas formas de realización, el aparato comprende además componentes de torsión orientables, p. ej., un mandril que se extiende axialmente a lo largo de la longitud del conjunto multisensor y una capa externa comprendiendo una bobina, es decir, una bobina de cable fino similar a un cable de guía convencional. La última puede tener un diámetro externo a lo largo de la longitud de la porción de extremo distal de <0,89 mm y preferiblemente 0,46 mm o menos, y opcionalmente puede comprender una punta en forma de J. Así, el aparato multisensor toma la forma de un cable de guía orientable, con la bobina actuando como la capa cubierta, rodeando los sensores y sus conexiones de fibra óptica al conector de entrada/salida. La bobina proporciona aberturas cerca de cada sensor para permitir el contacto con el fluido durante las mediciones de presión en un fluido circundante.

[0044] Los medios ópticos de entrada/salida pueden comprender parte de un conector óptico en el extremo proximal para el acoplamiento del aparato multisensor a un sistema de control, es decir, para proporcionar un acoplamiento óptico para cada sensor óptico, y opcionalmente el conector proporciona una conexión eléctrica para un sensor eléctrico, si se necesita. Los medios de entrada/salida además pueden prepararse para una conectividad inalámbrica con el sistema de control.

[0045] En una forma de realización de un aparato para la medición del gradiente de presión arterial transvalvular o intraarterial y la velocidad de flujo, los medios de detección comprenden una pluralidad de al menos cuatro sensores ópticos de presión y un sensor de flujo óptico dispuesto a lo largo de una longitud de la porción de extremo distal que coincide con unas dimensiones de la región transvalvular o intraarterial de interés; y cada sensor está acoplado ópticamente a los medios de entrada/salida en el extremo proximal mediante una fibra óptica individual respectiva, teniendo cada uno de los sensores y fibras ópticas diámetros exteriores que se acomodan en un catéter o en el cable de guía teniendo un diámetro exterior de <0,89 mm y preferiblemente 0,46 mm o menos.

[0046] En otra forma de realización de un aparato para la medición del gradiente de presión arterial transvalvular o intraarterial y la velocidad de flujo, los medios de detección comprenden una pluralidad de al menos cuatro sensores ópticos de presión y un sensor de flujo eléctrico, dispuesto a lo largo de una longitud de la porción de extremo distal que coincide con una dimensión de la región transvalvular o intraarterial de interés; cada sensor óptico de presión está acoplado ópticamente a los medios de entrada/salida en el extremo proximal mediante una fibra óptica individual respectiva, y el sensor de flujo eléctrico está provisto con un par de conexiones eléctricas; teniendo cada uno de los sensores, fibras ópticas y las conexiones eléctricas un diámetro exterior que se acomoda en el catéter o en el cable de guía teniendo un diámetro exterior de <0,89 mm y preferiblemente 0,46 mm o menos.

[0047] Así, por ejemplo, un aparato multisensor con un calibre pequeño para uso intravascular puede comprender, p. ej., dos, cuatro o quizás ocho sensores de presión dispuestos en el extremo distal para la detección de la presión en una pluralidad de puntos simultáneamente, junto con un sensor de flujo para medir la velocidad de flujo.

- [0048] En una forma de realización, un cable multisensor con un calibre pequeño comprende cuatro sensores ópticos de presión dispuestos a lo largo de una longitud, p. ej., 4 cm a 7 cm, en el extremo distal del cable, lo que permite la colocación de dos sensores a cada lado de la válvula cardíaca, para permitir una medición directa del gradiente de presión transvalvular, con una alteración mínima a la función de la válvula.
- 5 [0049] En algunas formas de realización, una pluralidad de sensores ópticos de presión se pueden combinar con un sensor de flujo eléctrico, p. ej., se puede utilizar un sensor de flujo por termoconvección óhmica convencional, así solo se necesita un par de cables eléctricos. Opcionalmente, se pueden incluir otros tipos de sensores adicionales, como un sensor de temperatura.
- 10 [0050] El cable multisensor puede estar provisto en un microcatéter y tener una punta recta para permitir que pase fácilmente a través de una válvula cardíaca y para que pueda ser introducido a través de un catéter de soporte o catéter guía convencionales, que puede estar ya colocado para otros procedimientos cardíacos. Opcionalmente, el cable multisensor puede comprender elementos de torsión orientables, como una disposición convencional de un mandril y una bobina y, opcionalmente, una punta en forma de J para permitir que el cable multisensor se introduzca, se tuerza y se oriente como un cable de guía convencional.
- 15 [0051] Además, otro aspecto de la invención proporciona un sistema de control para un aparato de cable multisensor, donde el sistema de control comprende unos medios de fuente de luz y unos medios de detección para acoplarlo a cada uno de los sensores ópticos. El sistema de control comprende opcionalmente conexiones eléctricas para un sensor eléctrico.
- 20 [0052] El sistema además puede comprender medios de procesamiento, comprendiendo *hardware* y/o *software*, para procesar los datos ópticos indicativos de los valores de gradiente de presión y/o datos ópticos o eléctricos indicativos de los valores de velocidad de flujo, y los datos de presión y flujo derivados de ello.
- [0053] En una forma de realización, un sistema para medir un gradiente de presión arterial intravascular o transvalvular comprende además medios de procesamiento, p. ej., *hardware* y/o *software*, para la visualización gráfica de datos que representan un gradiente de presión arterial y/o datos de velocidad de flujo para uno o más intervalos de tiempo, y durante uno o más ciclos cardíacos.
- 25 [0054] Otro aspecto proporciona un conjunto multisensor para un aparato para medir el gradiente de presión fluido, extendiéndose el conjunto multisensor desde un extremo proximal hasta una porción de extremo distal, y comprendiendo: una disposición de sensores comprendiendo una pluralidad de sensores ópticos para medir la presión, estando los sensores colocados a lo largo de una longitud de la porción de extremo distal para medir simultáneamente la presión en una pluralidad correspondiente de puntos a lo largo de dicha longitud; una pluralidad de fibras ópticas, estando cada fibra acoplada en un extremo proximal a una entrada/salida óptica en el extremo proximal del conjunto y estando cada fibra acoplada ópticamente en un extremo proximal a uno individual de la pluralidad de sensores ópticos; y teniendo la porción de extremo distal un diámetro adecuado para la introducción intraluminal a través de un microcatéter.
- 30 [0055] Además, un aspecto proporciona un método para medir un gradiente de presión arterial transvalvular comprendiendo: proporcionar un cable multisensor; introducir y avanzar la porción de extremo distal del cable multisensor en el corazón y a través de la válvula para ser monitorizado; colocar medios de detección de presión para colocar uno o más sensores de presión en puntos aguas arriba de la válvula y otros sensores en ubicaciones aguas abajo de la válvula para ser monitorizados; y activar los sensores y obtener datos simultáneamente de cada sector para obtener un gradiente de presión arterial durante uno o más intervalos de tiempo.
- 35 [0056] También se proporciona un método para medir un gradiente de presión arterial intraarterial u otro intravascular comprendiendo: proporcionar un cable multisensor; introducir y avanzar la porción de extremo distal del cable multisensor en la región arterial u otra vascular para ser monitorizada; colocar los medios de detección de presión para colocar los sensores de presión en puntos a lo largo de la longitud de la región para ser monitorizada; y activar los sensores y obtener datos simultáneamente de cada sensor para obtener un gradiente de presión arterial durante uno o más intervalos de tiempo.
- 40 [0057] El método además puede comprender simultáneamente la obtención de datos de velocidad de flujo y puede comprender la recopilación de datos del gradiente de presión arterial y la velocidad de flujo en uno o más ciclos cardíacos y la visualización gráfica de los datos de uno o más sensores. Así, un aparato multisensor integrado de calibre pequeño o "cable multisensor", p. ej., en la forma de un microcatéter o cable de guía orientable, está provisto para permitir la medición directa de un diferencial de presión arterial o un gradiente de presión arterial, es decir, la comparación en tiempo real de mediciones de presión arterial directas en varios puntos simultáneamente, dentro de los ventrículos, arterias y/o venas del corazón durante una intervención intravascular mínimamente invasiva. En particular, un cable multisensor que tiene un diámetro de 0,89 mm o menos, y preferiblemente 0,46 mm o menos, posibilita las mediciones de gradiente de presión transvalvular con una alteración mínima o insignificante de la función de la válvula cardíaca.
- 45 [0058] Además, el cable multisensor permite la medición de datos para proporcionar una medición indirecta de un gasto cardíaco de sangre y, como una consecuencia, una estimación de la superficie de obstrucción cardíaca, es decir, el área valvular.
- 55

[0059] Por lo tanto, un cable multisensor de acuerdo con las formas de realización de la invención provisto para métodos novedosos para la medición directa y precisa de un gradiente de presión transvalvular *in situ* para cualquiera de las cuatro válvulas cardíacas. Ventajosamente, estos métodos posibilitan mejoras para las técnicas de medición cardiovascular existentes, es decir, la comparación en tiempo real de las mediciones de presión arterial directas simultáneamente en varios puntos, p. ej., aguas arriba, cruzando y aguas abajo de la válvula cardíaca, para cada una de las cuatro válvulas cardíacas, durante procedimientos cardiovasculares mínimamente invasivos (intravasculares percutáneos).

[0060] Dichos métodos proporcionan mediciones que permiten a los cardiólogos cuantificar más detalladamente los parámetros o datos indicativos de la gravedad de enfermedad valvular, como la estenosis estructural de la válvula y, después, identificar rápidamente el diagnóstico y proporcionar los tratamientos adecuados a los pacientes. Además, tras un procedimiento de válvula cardíaca, como la valvuloplastia o sustitución de la válvula, los clínicos pueden evaluar o monitorizar el rendimiento fisiológico de la válvula cardíaca nueva o reparada.

[0061] Un aparato comprendiendo un conjunto multisensor, un cable o cable de guía multisensor, un sistema de acuerdo con las formas de realización de la invención también pueden utilizarse directamente para medir y monitorizar un gradiente de presión arterial dentro de los vasos sanguíneos, en tiempo real, utilizando técnicas mínimamente invasivas.

[0062] También se apreciará que los aparatos, sistemas y métodos que utilizan el conjunto multisensor tienen aplicaciones particulares para el sistema cardiovascular; un sistema de cable multisensor similar también puede tener aplicaciones en otros sistemas del cuerpo, es decir, para medir directamente un gradiente de presión fluido o un flujo en otros fluidos biológicos, para ambos sujetos humanos y animales, durante un procedimiento mínimamente invasivo y/o para evaluar dispositivos médicos prostéticos.

[0063] Así, los aparatos, los sistemas y los métodos están provistos para mitigar los problemas con métodos y aparatos conocidos para la medición de gradientes de presión, y en particular proporcionar una medición directa de gradientes de presión intravascular o transvalvular y flujo.

[0064] Los anteriores y otros objetos, características, aspectos y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos de las formas de realización de la invención, cuya descripción es solo a modo de ejemplo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0065] En los dibujos, los elementos idénticos o correspondientes en las diferentes Figuras tienen la misma referencia numérica.

La **Figura 1** representa esquemáticamente una vista en sección transversal longitudinal de un aparato que comprende un conjunto multisensor que comprende una pluralidad de sensores de acuerdo con una primera forma de realización de la presente invención;

La **Figura 2** representa esquemáticamente una vista en sección transversal longitudinal ampliada mostrando detalles de la porción de extremo distal del cable multisensor representado en la **Figura 1**;

Las **Figuras 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F y 3G** muestran vistas en sección transversal axial ampliadas del cable multisensor representado en las **Figuras 1 y 2** tomadas a través de planos A-A, B-B, C-C, D-D, E-E, F-F y G-G, respectivamente;

La **Figura 4** representa esquemáticamente un sistema de acuerdo con la primera forma de realización, comprendiendo un cable multisensor acoplado a un sistema de control que incluye una interfaz de usuario;

La **Figura 5** representa esquemáticamente una vista en sección transversal longitudinal de un aparato que comprende un conjunto de cables multisensor de acuerdo con una segunda forma de realización de la presente invención, con elementos integrados para guiar (es decir, torcer y dirigir) el cable multisensor;

La **Figura 6** representa esquemáticamente una vista en sección transversal longitudinal ampliada de la porción de extremo distal del cable multisensor representado en la **Figura 5**;

Las **Figuras 7A, 7B y 7C** muestran vistas en sección transversal axial ampliadas del cable multisensor representadas en la **Figura 6** tomada a través de planos A-A, B-B y C-C, respectivamente;

La **Figura 8** muestra un esquema de corazón humano que representa la colocación del cable multisensor de la **Figura 1** durante un método, de acuerdo con la primera forma de realización, para medir el gradiente de presión arterial a través de la válvula cardíaca aórtica;

Las **Figuras 9, 10 y 11** muestran los esquemas correspondientes de un corazón humano que representan la colocación del cable multisensor durante los métodos, de acuerdo con otras formas de realización, para medir el gradiente de presión arterial a través de las válvulas mitral, tricúspide y pulmonar, respectivamente;

La **Figura 12** muestra un gráfico, conocido como diagrama de Wiggers, que muestra las curvas de flujo sanguíneo cardíaco y de presión durante un ciclo cardíaco para un corazón sano;

Las **Figuras 13A, 13B y 13C** muestran esquemas simplificados que representan la válvula cardíaca aórtica y el ventrículo izquierdo durante la medición de un gradiente de presión transvalvular a través de la válvula aórtica en un corazón sano, mientras la válvula cardíaca se abre;

Las **Figuras 14A, 14B y 14C** muestran esquemas simplificados similares que representan la válvula cardíaca aórtica y el ventrículo izquierdo, en los que las zonas sombreadas representan estenosis, durante la medición de un gradiente de presión transvalvular a través de la válvula aórtica utilizando un cable multisensor de acuerdo con una forma de realización de la invención;

La **Figura 15** muestra un gráfico que muestra las variaciones típicas de las curvas de flujo sanguíneo o de presión debidas a la estenosis cardíaca;

Las **Figuras 16A y 16** muestran ejemplos de curvas de presión, medidas en varios ciclos, a través de válvulas cardíacas bioprostéticas, de dos diámetros diferentes, en un modelo de corazón mecánico, utilizando un cable multisensor de acuerdo con una primera forma de realización;

La **Figura 16C** muestra un gráfico de la diferencia de presión positiva entre la presión ventricular y la presión aórtica P1 (ventrículo) a P4 (aorta) durante varios ciclos cardíacos para cada uno de los dos tipos de válvulas probadas; y

La **Figura 17** representa esquemáticamente la colocación de un cable multisensor, en forma de microcatéter o cable de guía, dentro de un vaso sanguíneo para las mediciones de presión mediante un método de acuerdo con una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[0066]

La **Figura 1** representa una vista en sección transversal longitudinal de un aparato **100** de acuerdo con una forma de realización de la invención, en la forma de un cable multisensor, para medir la presión arterial, los gradientes de presión y la velocidad de flujo, mostrando la estructura interna y los componentes. El cable multisensor **100** tiene una longitud y diámetro adecuados para un uso intravascular, p. ej., mediante la introducción en el sujeto a través de un catéter de soporte de vía estrecha utilizando un procedimiento mínimamente invasivo, como se describirá detalladamente a continuación. Cerca de la punta **33**, una porción de extremo distal **101** de un conjunto multisensor comprende los medios de detección de presión y de flujo, el cual, en esta forma de realización, comprende una disposición de una pluralidad de cuatro sensores ópticos de presión **10** y un sensor de flujo óptico **20**. Cada sensor está acoplado mediante una fibra óptica individual respectiva **11** a un conector óptico de entrada/salida **112** al extremo proximal **102**, para el acoplamiento del cable multisensor **100** a un sistema de control (véase la

Figura 4). Se proporciona una capa externa o capa de recubrimiento **30**, comprendiendo un tubo de una única capa o multicapa, que forma un recubrimiento o revestimiento para el conjunto multisensor. En esta forma de realización, la capa **30** comprende un microcatéter (p. ej., un tubo flexible de polímero) que tiene un lumen **106** que rodea el haz de fibras ópticas **11** y se extiende a la punta redondeada **33** en el extremo distal. La punta **33** es ventajosamente una punta suave y flexible, como se representa esquemáticamente, para facilitar la inserción. En el extremo proximal **102** del cable multisensor, también se proporciona una cubierta o funda protectora más gruesa **32** alrededor de la capa **30**. En una porción de extremo distal, las aberturas **12** están provistas en el tubo **30**, adyacente a cada uno de los sensores **10**.

Los marcadores radiopacos **14** también están provistos en varios puntos a lo largo de la longitud de la porción distal **101** para ayudar en la localización de los sensores durante las mediciones. Aunque la estructura del conjunto multisensor se muestra en sección transversal a lo largo de su longitud desde el conector **112** hasta la punta distal **33**, por sencillez, la estructura interna del conector **112** no se muestra. Se apreciará que las fibras ópticas **11** se extienden a través del conector hasta las entradas/salidas ópticas **113** del conector, como es convencional.

[0067] Como se muestra en la Figura 1, el cable multisensor **100** comprende opcionalmente, en el extremo proximal, un buje **103** que proporciona un conector en forma de Y para un brazo lateral **104** con un puerto **105** que da acceso al lumen, es decir, la cavidad o espacio, **106**. Dicho puerto se proporciona convencionalmente en un catéter o cable de guía para enjuagar o rellenar el lumen con un fluido. El lumen **106** se extiende alrededor de las fibras ópticas **11** a lo largo de la longitud del tubo de polímero **30** a las aberturas **12**, cerca de cada uno de los sensores **10**, en el extremo distal del cable multisensor. En uso, el puerto **105** en el brazo lateral proporciona la capacidad para enjuagar y rellenar el lumen **106** con fluido, p. ej., solución salina normal, la cual ayuda a evitar o eliminar cualquier burbuja de aire, particularmente aquellas que pueden quedarse atrapadas en la región de los sensores **10** cerca de aberturas **12**, donde las burbujas pueden interferir con las mediciones de presión en el fluido circundante.

[0068] La **Figura 2** muestra una vista en sección transversal longitudinal ampliada de la porción de extremo distal **101** del cable multisensor **100** representado en la **Figura 1**. Como se representa, el cable multisensor **100** es capaz de medir la presión arterial en varios puntos simultáneamente, en este caso cuatro puntos, utilizando los cuatro sensores de presión a base de fibra **10** dispuestos a lo largo de la longitud **41** de la porción de extremo distal del cable multisensor. Por ejemplo, como se muestra, los sensores están dispuestos en intervalos equitativos a lo largo de una longitud de la porción de extremo distal **101**, cuya longitud se determina por la dimensión de la región del corazón o vascular que hay que monitorizar. Preferiblemente, el cable multisensor **100** también debería ser capaz de medir la velocidad de flujo sanguíneo, ya que la restricción de la cualificación del flujo sanguíneo está relacionada con la diferencia de presión y la velocidad de flujo sanguíneo. Por lo tanto, incluye un sensor de flujo de fibra óptica integral **20** en una posición adecuada en la porción de extremo distal **101** para medir la velocidad de flujo sanguíneo.

[0069] Las **Figuras 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F y 3G** muestran vistas en sección transversal axial ampliadas del cable multisensor **100** tomada a través de planos A-A, B-B, C-C, D-D, E-E, F-F y G-G, respectivamente, de la **Figura 1**, representando la ubicación de las fibras ópticas **11**, sensores de presión **10** y sensor de flujo de fibra óptica **20** dentro del lumen **106** del tubo de polímero **30**. El tubo de polímero **30** normalmente es un tubo flexible comprendiendo una o más capas de materiales poliméricos, como poliimida o politetrafluoroetileno (PTFE), u otros materiales biocompatibles o hemocompatibles adecuados que tengan las propiedades mecánicas deseadas y que permitan que el cable multisensor se introduzca y se deslice fácilmente a través del catéter de soporte o guía. Los marcadores radiopacos **14** en el extremo distal permiten al operador localizar la posición de los sensores de cable multisensor **100** dentro de las regiones vasculares o dentro del corazón utilizando un sistema convencional de imágenes médicas, como una fluoroscopia. Las aberturas **12** en el tubo de polímero **30** permiten que los sensores **10** y **20** se expongan para las mediciones de presión y flujo en el fluido circundante, p. ej., sangre intravascular.

[0070] Como se representa esquemáticamente, cada sensor **10** puede tener un diámetro ligeramente mayor al de la fibra óptica a la que está acoplado. Sin embargo, cada uno de los sensores ópticos de presión **10** es un microsensor, preferiblemente basado en tecnologías MOMS y, más preferiblemente, comprenden una cavidad óptica Fabry-Perot, donde uno de los dos espejos es un diafragma. La luz de baja coherencia se envía a la cavidad desde el controlador a través de un conector de entrada/salida **112** mediante la fibra óptica **11**. Los movimientos del diafragma, debidos a los cambios de presión, se miden a partir de los cambios espectrales detectados en la luz reflejada recibida de vuelta en el detector. Dichos sensores se describen, por ejemplo, en U.S. Patents Nos. 7,684,657 y 7,689,071.

[0071] Los sensores ópticos de presión de este tipo, que pueden estar acoplados ópticamente a un sistema de control, p. ej., mediante fibras ópticas u otras guías de luz flexibles, son sustancialmente inmunes a las condiciones húmedas y a las interferencias parásitas electromagnéticas y ruido involucrado con largos cables eléctricos necesitando conexiones eléctricas integradas en los cables de guía. Además, los sensores ópticos de presión **10** pueden fabricarse con dimensiones más pequeñas, p. ej., con un diámetro exterior de 250 μm o menos, en comparación con los sensores MEMS. Cada sensor óptico de presión necesita un acoplamiento mediante una sola única fibra óptica en vez de múltiples cables necesarios para sensores MEMS. Los sensores ópticos no son susceptibles a la deriva electrónica que se ha informado por algunos sensores MEMS. Por lo tanto, estos sensores ópticos de presión permiten la integración de un conjunto de múltiples sensores de presión **10** dentro de los cables multisensor **100** teniendo un diámetro exterior de 0,89 mm (0,035 pulgadas) o menos y, preferiblemente, un diámetro exterior en el extremo distal de 0,46 mm (0,018 pulgadas) o menos.

[0072] Como se representa en la **Figura 1**, el sensor de flujo **20** también comprende un sensor óptico, el cual comprende ventajosamente un novedoso sensor de flujo por termoconvección acoplado ópticamente, de un tipo que se describe con más detalle en U.S. provisional patent application no. 61/552,787 copendiente mencionada anteriormente. Preferiblemente, este microsensor de flujo preferiblemente tiene un diámetro similar al de la fibra óptica **11**, es decir, 125 μm , a la que está acoplada. Pueden utilizarse alternativamente otros microsensores de flujo adecuados, p. ej., un sensor de flujo basado en el efecto Doppler o en resistencias sensibles a la temperatura.

[0073] Así, en un ejemplo de forma de realización, el diámetro exterior de un cable multisensor **100** sería de 0,53 mm (0,021 pulgadas) a lo largo de las secciones **B-B** y **C-C** y 0,46 mm (0,018 pulgadas) a lo largo de las secciones **D-D**, **E-E** y **F-F** (véase la **Figura 2** y las **Figuras 3A a 3F**). Esto es, el cable multisensor tiene que acomodar las cinco fibras **11** y **21** en la sección transversal B-B, pero se estrecha ligeramente hacia la sección transversal F-F donde solo se extiende una fibra y un sensor. El rango de medición de los sensores de presión **10** serían normalmente de -300 mmHg a +300 mmHg con una precisión de ± 2 mmHg. El diámetro exterior de las fibras ópticas **11** y los sensores de presión **10** sería de 0,125 mm (0,005 pulgadas) y 0,260 mm (0,010 pulgadas), respectivamente. Como se representa en la **Figura 1**, los sensores de presión **10** están situados normalmente dentro de una distancia **41** de 4 a 7 centímetros (1,57 a 2,76 pulgadas) desde la punta **33** hasta el extremo distal del cable multisensor **100**.

[0074] En esta forma de realización, cada sensor de presión **10** está acoplado ópticamente a una fibra óptica **11**, p. ej., mediante unión adhesiva u otro método de unión adecuado. Si es necesario, puede proporcionarse una longitud del tubo protector, p. ej., de poliimida, alrededor del sensor óptico y una longitud corta, p. ej., unos pocos mm, en el extremo de la fibra óptica, para proteger la región unida y/o proporcionar refuerzo mecánico. Utilizando un alineamiento manual o automático adecuado, el haz de fibras individuales está alineado para que los sensores estén dispuestos para proporcionar el espacio necesario entre cada sensor. El diámetro exterior total de los sensores de presión **10** protegidos por el tubo sería sobre 0,30 mm (0,012 pulgadas). Un cable multisensor **100** estaría provisto típicamente de una punta

distal redondeada **33**, la cual puede ser una punta en forma de J suave y flexible. La distancia desde la punta distal **33** del cable multisensor **100** hasta el extremo distal de la cubierta **32** sería normalmente sobre 1,6 m (63 pulgadas).

[0075] Como se representa en la **Figura 4**, un sistema de cable multisensor comprende el aparato de cable multisensor **100** y un controlador de sistema **150**. El controlador de sistema **150** tiene un panel frontal de la interfaz de usuario **152** y una interfaz gráfica de usuario **151** para visualizar simultáneamente, en tiempo real, diagramas que muestran los datos de medición de los sensores de presión **10** en cada punto y del sensor de flujo de fibra óptica **20**. La interfaz de usuario incluye controles **154** en el panel frontal **152** y/o como parte de una pantalla táctil **151**. El cable multisensor **100** está conectado al sistema de interfaz de usuario **150** mediante el conector de entrada/salida de cable multisensor **112** y del puerto de entrada/salida de la interfaz de usuario **153**.

[0076] El sistema de control **150** incluye un procesador, con un *hardware* y *software* adecuados para controlar el sistema y obtener datos indicativos de presión, flujo y cualquier otro parámetro medido desde los sensores **10** y **20**, y visualizar o almacenar datos en un formato deseado. También incluye una fuente de luz, por la que se envía la luz a cada sensor óptico de presión **10** mediante su respectiva fibra **11**, y un sistema de detección para detectar cambios en la luz reflejada desde los sensores Fabry-Perot, que son indicativos de valores de presión. De manera similar, la luz se envía aguas abajo de la respectiva fibra **21** al sensor de flujo **20**, y los cambios en la luz recibida de vuelta en el detector son indicativos de cambios térmicos que dependen de la velocidad de flujo. Si se necesita, el controlador **150** puede incluir una fuente de luz de mayor intensidad y un detector separados para el sensor de flujo óptico **20**. Si se utilizan otros sensores eléctricos o periféricos, el controlador incluye las conexiones eléctricas y la electrónica adecuadas. El sistema de control **150** puede ser una unidad independiente, una unidad de control óptico que se ejecuta desde un ordenador o una parte de un sistema integrado con otros equipos utilizados para los procedimientos de cardiología.

[0077] Los métodos para la medición y monitorización de los gradientes de presión transvalvular y el flujo para cada válvula cardíaca y para la evaluación o monitorización de otros vasos sanguíneos, se describirán detalladamente en las siguientes secciones.

[0078] Sin embargo, el uso de cable óptico multisensor **100** en forma de un microcatéter se describirá primero muy brevemente, para introducir una segunda forma de realización en la que el cable multisensor toma la forma de un cable de guía.

[0079] En resumen, en el uso del cable multisensor óptico **100** en forma de un microcatéter, para la medición de gradientes de presión arterial intravascular o transvalvular y de flujo, un cardiólogo introduciría un catéter guía/de soporte para permitir que el cable óptico multisensor se introduzca rápidamente en la región de interés. Puede que ya se haya colocado un catéter guía para otros procedimientos cardíacos. Si no, esto supondría, convencionalmente, primero la introducción de un cable de guía convencional, que puede torcerse utilizando técnicas establecidas para otros procedimientos intravasculares o cardíacos. Dicho cable de guía normalmente incluye una punta en forma de J y tiene características de flexibilidad y de torsión adecuadas para permitir que se oriente y se guíe para colocar el tipo en la región de interés, p. ej., cerca de la válvula cardíaca o región estenosada. Después, se introduce el catéter de soporte/guía sobre el cable de guía. Entonces, se retira el cable de guía para permitir una posterior introducción del cable óptico multisensor a través del catéter de soporte y en la región de interés para las mediciones del gradiente de presión y del flujo. Los marcadores radiopacos en el cable multisensor o en el microcatéter permiten monitorizar la localización del cable multisensor y sus sensores, mientras se coloca en una región de interés, p. ej., en los vasos sanguíneos o en el corazón.

[0080] Una vez que el conjunto de sensores está colocado adecuadamente y el cable multisensor está acoplado al sistema de control, los sensores están activados para recoger datos de presión y/o velocidad de flujo simultáneamente desde cada sensor, por ejemplo, durante uno o más intervalos de tiempo en un ciclo cardíaco, o durante varios ciclos. Alternativamente, mientras los sensores están activados, los datos de gradiente de presión pueden obtenerse de manera simple y rápida desde una posición y, después, el conjunto de sensores puede moverse a una posición diferente para otra medición y explorar la región de interés, mientras proporciona información instantánea del gradiente de presión y el flujo cardíaco. En algunas situaciones, puede ser deseable activar los sensores antes de colocar el cable multisensor para ayudar a encontrar la región de interés, p. ej., una región de máxima restricción.

[0081] Si un catéter guía/de soporte ya no está en su lugar para otros procedimientos, es deseable tener un cable multisensor autoguiado.

[0082] Así, un cable multisensor **120**, de acuerdo con una segunda forma de realización de la presente invención, se representa en las **Figuras 5, 6 y 7**, y toma la forma de un cable de guía, comprendiendo elementos de torsión orientables integrados para guiar el cable multisensor, es decir, un mandril, una bobina y una punta en forma de J, similares a aquellos utilizados en un cable de guía convencional. Haciendo referencia a la **Figura 5**, todos los componentes que son similares a aquellos del cable multisensor **100** mostrados en las **Figuras 1 a 4** se muestran con las mismas referencias numéricas.

[0083] Así, el cable multisensor **120** de la segunda forma de realización difiere de la primera forma de realización en que comprende un cable central (es decir, un cable de núcleo) o mandril **31**, y una capa de bobina externa **35**, es decir, en lugar del tubo de polímero **30** del cable sensor **100**, la capa externa está provista de una bobina de cable fino **35** hecha de aleación de metal. Se proporciona una cubierta protectora **32** en el extremo proximal. La bobina **35**, junto con el mandril **31**, proporciona las características orientables y de torsión del cable multisensor **120** para ser capaz de moldearse o

doblarse para atravesar las regiones vasculares de la misma manera que un cable de guía convencional. El mandril, la bobina y la punta distal en forma de J **33** permiten que el cable multisensor sea orientable utilizando un dispositivo de torque convencional **13** montado en el eje proximal.

[0084] Como se muestra en la vista en sección transversal longitudinal ampliada en la **Figura 6**, en el extremo distal **121**, el cable multisensor **120** comprende cuatro sensores ópticos de presión **10** similares a aquellas formas de realización descritas anteriormente. En lugar de un sensor de flujo óptico, integra un sensor de flujo **25** en forma de una resistencia sensible a la temperatura, es decir, un sensor de termoconvección resistivo, o termistor como se utiliza en el catéter de Swann-Ganz. Para un sensor de flujo eléctrico de este tipo, se proporciona un par de cables eléctricos **23** dentro de la bobina **35** para conectar el sensor de flujo sanguíneo **25** al sistema de interfaz de usuario **150** mediante un conector de cable multisensor **112**. Las **Figuras 7A, 7B y 7C** son vistas en sección transversal axial ampliadas del cable multisensor **120**, tomadas de los planos A-A, B-B y C-C, respectivamente, representando la ubicación de las fibras ópticas **11**, el mandril **31**, los cables eléctricos **23** y los sensores de presión **10** en la bobina **35**.

[0085] El cable multisensor **120** tiene preferiblemente un diámetro exterior similar al del cable multisensor **100**, es decir, un diámetro exterior de 0,89 mm o menos y preferiblemente 0,46 mm o menos cerca del extremo distal.

[0086] Como el cable multisensor **120** es orientable, puede introducirse rápidamente para las mediciones de gradiente de presión y de flujo, sin necesidad de introducir primero un catéter guía. La medición de gradientes de presión puede hacerse mientras avanza el cable de guía.

[0087] En un cable multisensor **130** de acuerdo con otra forma de realización (no representada), en lugar de una forma de realización con todos los sensores ópticos descrita con referencia a las **Figuras 1 a 4**, el sensor de flujo óptico **20** en su lugar puede comprender un sensor convencional de termoconvección resistivo **25**, similar al utilizado en la segunda forma de realización, el cual está acoplado a un conector eléctrico del sistema de control mediante un par de cables eléctricos **23** en lugar de fibras ópticas **21**.

[0088] Además, en otra forma de realización (no representada), se puede proveer un aparato similar al que se muestra en la **Figura 5**, pero utilizando un sensor de flujo óptico. Esto proporciona una implementación de cable multisensor totalmente óptico y elimina la necesidad de una conexión eléctrica.

[0089] Mientras se describen y se representan varias formas de realización, a modo de ejemplo, comprendiendo cuatro sensores ópticos de micropresión y un sensor de flujo óptico, se apreciará que se pueden proveer otras formas de realización con números y tipos de sensores de presión y flujo diferentes. Sin embargo, se necesitan al menos dos sensores de presión para medir una presión diferencial y, preferiblemente, estén provistos cuatro o más sensores de presión para la medir los gradientes de presión, p. ej., dos a cada lado de una válvula cardíaca o región vascular de interés. El espaciado de los sensores a lo largo de la porción distal del cable multisensor puede seleccionarse para la colocación de los sensores en puntos adecuados, pero normalmente para aplicaciones cardíacas, pueden colocarse para la medición de un gradiente a lo largo de una longitud de alrededor de 4 cm a 7 cm, p. ej., con cuatro sensores espaciados equitativamente. Para mediciones simultáneas de flujo también se necesita al menos un sensor de flujo. Ventajosamente, los sensores ópticos de presión eliminan la necesidad de múltiples conexiones eléctricas largas y problemas asociados de fiabilidad, problemas de ruido electromagnético y de interferencia. Los marcadores radiopacos pueden estar provistos en los sensores o en intervalos a lo largo del cable multisensor, según sea conveniente, pero pueden estar provistos alternativamente otros marcadores adecuados para utilizarse con otras modalidades de imagen. Si se necesita, se proporciona un puerto para rellenar o enjuagar el lumen del aparato, p. ej., un buje con un puerto de brazo lateral mostrado en la **Figura 1**, otra disposición convencional.

[0090] Aunque puede ser deseable proporcionar un mayor número de sensores, p. ej., ocho o más, el número estará limitado por el diámetro máximo permisible del cable multisensor y el tamaño de los sensores y fibras ópticas, y puede depender de otros factores como la flexibilidad o firmeza necesitadas del cable multisensor. Mientras se describen los sensores de presión MOMS Fabry-Perot, en formas de realización alternativas, se pueden utilizar otros sensores ópticos de presión en miniatura adecuados. Opcionalmente, pueden proporcionarse otros sensores, como un sensor de temperatura o un sensor combinado de flujo y temperatura.

[0091] Si el cable multisensor no incluye un sensor de flujo integral, la velocidad de flujo cardíaco puede medirse alternativamente de manera convencional mediante un catéter Swan-Ganz separado, mediante una ecografía Doppler, mediante un sensor de flujo de efecto Doppler, o mediante el método de Fick.

[0092] Aunque se muestre solo un conector óptico **112** para la entrada/salida de cada una de las cinco fibras ópticas **11**, en otras formas de realización, se puede proporcionar un conector o una disposición de acoplamiento alternativo. Un conector de cable multisensor **112** y el puerto de la interfaz de usuario **153** puede comprender varios conectores de fibra óptica individuales, en lugar de un solo conector multifibra. Además, en otras formas de realización, se pueden acoplar múltiples sensores **10** y **20**, mediante un acoplador óptico multipuerto en algún punto a lo largo del cable multisensor, a una fibra individual, con multiplexación de señales de múltiples sensores. El conector **112** puede incluir opcionalmente un circuito que permite la comunicación inalámbrica de señales de control y datos entre el cable multisensor **100** y el

controlador de sistema **150** y la interfaz de usuario **151**. Opcionalmente, se pueden proporcionar uno o más conectores eléctricos para dispositivos periféricos o para sensores eléctricos adicionales o alternativos.

[0093] También se apreciará que para aplicaciones médicas o veterinarias, el cable multisensor debe fabricarse con materiales biocompatibles adecuados y proporcionarse en forma de envasado estéril adecuado. Normalmente, el conjunto de cable multisensor se proporciona para un único uso y es desechable. Así, las consideraciones de coste y ambientales pueden ser importantes a la hora de seleccionar los componentes y materiales adecuados.

MEDICIÓN DEL GRADIENTE DE PRESIÓN TRANSVALVULAR A TRAVÉS DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS AÓRTICA, MITRAL, TRICÚSPIDE Y PULMONAR.

[0094] Un método, de acuerdo con una primera forma de realización, para medir y monitorizar el gradiente de presión arterial a través de la válvula aórtica **211**, es decir, el gradiente de presión transvalvular aórtico, en un corazón humano **200** utilizando un cable multisensor **100** de acuerdo con una forma de realización, como se describe con referencia a las **Figuras 1 a 4**, se describe a continuación con referencia a la **Figura 8**. Primero, se inserta un cable de guía convencional en una arteria periférica, como la femoral o carótida, utilizando técnicas conocidas, y se avanza a través de la aorta ascendente **210**. Entonces, se desliza un catéter de soporte **160** sobre el cable de guía. Después, el operador avanza y coloca el catéter de soporte **160** cerca de la válvula aórtica **211**, utilizando dispositivos de visualización como marcadores radiopacos en su extremo distal. Entonces, el operador reemplaza el cable de guía mediante el cable multisensor **100** en el lumen del catéter de soporte **160**. El operador avanza y coloca el extremo distal del cable multisensor **100** en el ventrículo izquierdo **212** utilizando dispositivos de visualización como marcadores radiopacos **14** en su extremo distal. Una vez que el cable multisensor **100** está colocado adecuadamente, el sistema mide el gradiente de presión transvalvular de la válvula aórtica **211**. Como se representa esquemáticamente en la **Figura 8**, tres sensores de presión **10** están colocados en el ventrículo izquierdo **212** y un sensor de presión está colocado en la aorta **160** justo aguas abajo de la válvula aórtica **211**, para permitir mediciones simultáneas de presión en los cuatro puntos aguas arriba y aguas abajo de la válvula. Se pueden tomar una serie de mediciones durante varios ciclos cardíacos. Aunque no se represente en la **Figura 8**, un sensor de flujo **20** también se puede proporcionar para mediciones simultáneas de flujo. Los resultados de las mediciones pueden visualizarse gráficamente, p. ej., como un diagrama en la interfaz gráfica de usuario **151** del controlador de sistema **150** (véase la **Figura 4**) que muestra el gradiente de presión y el flujo. El sistema de control puede proporcionar múltiples mediciones para hacer media en varios ciclos, y/o puede proporcionar la visualización de variaciones ciclo a ciclo. Si es adecuado, el cable multisensor puede estar colocado alternativamente, p. ej., para realizar las mediciones simultáneamente en cuatro puntos diferentes, por ejemplo, con dos sensores de presión colocados a cada lado, es decir, aguas arriba y aguas abajo, de la válvula aórtica **213**, respectivamente. Así, el operador puede obtener la medición del gradiente de presión transvalvular de manera rápida y sencilla. Las mediciones pueden hacerse, por ejemplo, antes o después de los procedimientos de sustitución o reparación de válvula.

[0095] Un método, de acuerdo con la segunda forma de realización, para medir y monitorizar el gradiente de presión arterial a lo largo de la válvula mitral **213**, es decir, el gradiente de presión transvalvular mitral, en un corazón humano **200**, se describe a continuación y se representa mediante la **Figura 9**. Primero, se inserta una guía en una vena periférica grande, como la vena cava inferior **220**, utilizando técnicas conocidas, y se avanza a través de una vena ascendente **220** a la aurícula derecha **221**. Entonces, se desliza el catéter de soporte **160** sobre el cable de guía. Después, el operador avanza el catéter de soporte **160** a la aurícula derecha **221** y entonces cruza el tabique para colocar el catéter de soporte **160** en la aurícula izquierda **214** cerca de la válvula mitral **213**, utilizando técnicas conocidas. Entonces, el operador reemplaza el cable de guía mediante un cable multisensor **100** en el lumen del catéter de soporte **160**. El operador avanza y coloca el extremo distal del cable multisensor **100** en el ventrículo izquierdo **212**, utilizando dispositivos de visualización como marcadores radiopacos **14** en su extremo distal. Una vez que el cable multisensor **100** está colocado adecuadamente, el sistema mide y muestra el gradiente de presión transvalvular de la válvula mitral **213**.

[0096] Un método, de acuerdo con la tercera forma de realización, para medir y monitorizar el gradiente de presión arterial a lo largo de la válvula tricúspide **222**, es decir, el gradiente de presión transvalvular tricúspide, en un corazón humano **200**, se describe a continuación y se representa mediante la **Figura 10**. Primero, se inserta una guía en una vena periférica grande, como la vena cava inferior **220**, utilizando técnicas conocidas, y se avanza a través de una vena ascendente **220** a la aurícula derecha **221**. Entonces, se desliza el catéter de soporte **160** sobre el cable de guía. Después, el operador avanza y coloca el catéter de soporte **160** cerca de la válvula tricúspide **222**, utilizando dispositivos de visualización como marcadores radiopacos en su extremo distal. Entonces, el operador reemplaza el cable de guía mediante un cable multisensor **100** en el lumen del catéter de soporte **160**. El operador avanza y coloca el extremo distal del cable multisensor **100** en el ventrículo derecho **223** utilizando dispositivos de visualización como marcadores radiopacos **14** en su extremo distal. Una vez que el cable multisensor **100** está colocado adecuadamente, el sistema mide y muestra el gradiente de presión transvalvular de la válvula tricúspide **222**.

[0097] De manera similar, en una cuarta forma de realización, un método para medir y monitorizar el gradiente de presión arterial a lo largo de la válvula pulmonar **224** (es decir, el gradiente de presión transvalvular pulmonar) en un corazón humano **200** se describe a continuación y se representa mediante la **Figura 11**. El operador avanza y coloca el extremo distal del cable multisensor **100** en el ventrículo derecho **223** utilizando dispositivos de visualización como marcadores radiopacos **14** en su extremo distal como se describe anteriormente. Entonces, el operador además avanza el catéter de soporte **160** cerca de la válvula pulmonar **224**. Después, el operador además avanza y coloca el extremo distal del cable

multisensor **100** en la arteria pulmonar **225**. Una vez que el cable multisensor **100** está colocado adecuadamente, el sistema mide y muestra el gradiente de presión transvalvular de la válvula pulmonar **224**.

[0098] La función del corazón es mover la sangre desoxigenada desde las venas hasta los pulmones y la sangre oxigenada desde los pulmones hasta el cuerpo mediante las arterias. El lado derecho del corazón recoge la sangre desoxigenada en la aurícula derecha **221** desde las venas periféricas grandes, como la vena cava inferior **220**. La sangre se mueve desde la aurícula derecha **221** a través de la válvula tricúspide **222** hasta el ventrículo derecho **223**. El ventrículo derecho **223** bombea la sangre desoxigenada a los pulmones mediante la arteria pulmonar **225**. Mientras, el lado izquierdo del corazón recoge la sangre oxigenada de los pulmones en la aurícula izquierda **214**. La sangre se mueve desde la aurícula izquierda **214** a través de la válvula bicúspide **213** hasta el ventrículo izquierdo **212**. Entonces, el ventrículo izquierdo **212** bombea la sangre oxigenada por el cuerpo mediante la aorta **210**.

[0099] A lo largo del ciclo cardíaco, la presión arterial aumenta y disminuye en la raíz aórtica **210** y en el ventrículo izquierdo **212**, por ejemplo, como se representa mediante las curvas de presión **330** y **340**, respectivamente, en la **Figura 12**, que muestra las curvas típicas de un corazón sano. El ciclo cardíaco se coordina mediante una serie de impulsos eléctricos **310** que se producen mediante células cardíacas especializadas. La sístole ventricular **301** es el periodo de tiempo en el que los músculos del corazón (miocardio) de los ventrículos derecho **223** e izquierdo **212** casi se contraen simultáneamente para enviar la sangre a través del sistema circulatorio, disminuyendo abruptamente el volumen de sangre dentro de los ventrículos **320**. La diástole ventricular **302** es el periodo de tiempo en el que los ventrículos **320** se relajan tras la contracción, preparándose para rellenarse con la sangre que circula. Durante la diástole ventricular **302**, la presión en el ventrículo izquierdo **340** cae a un valor mínimo y el volumen de sangre dentro del ventrículo **320** aumenta.

[0100] Las **Figuras 13** y **14** son esquemas simplificados de la válvula cardíaca aórtica **211** y ventrículo izquierdo **212**, representando el concepto de gradiente de presión transvalvular aórtico medido mediante el cable multisensor **100** utilizando el método de la primera forma de realización descrita anteriormente, para un corazón sano y para un corazón con estenosis **231**, **232** y **233**. En este ejemplo particular, el gradiente de presión transvalvular aórtico es la presión arterial medida mediante sensores en los puntos P1, P2, P3 y P4 dentro del ventrículo izquierdo **212** y la raíz aórtica **210**.

[0101] El corazón izquierdo sin lesiones, representado en la **Figura 13**, generaría curvas de presión aórtica y ventricular similares a las curvas **330** y **340**, respectivamente, en la **Figura 12**. Sin embargo, el corazón representado en la **Figura 14** tiene múltiples puntos de posibles obstrucciones **213**, **232** y **233** del flujo **230** sanguíneo. En algunos casos, el operador del cable multisensor **100** podría querer medir la presión sanguínea en varios puntos, P4 y P3, dentro de la raíz de la aorta **210** para evaluar una estenosis aórtica supraválvular **231** (más conocida como una membrana congénita anómala situada en la raíz aórtica).

[0102] Los datos hemodinámicos cardíacos recogidos del corazón de un paciente permiten a un clínico evaluar la importancia fisiológica de las lesiones de estenosis. Las curvas de presión aórtica y ventricular del corazón de un paciente están comparadas con las curvas de presión esperadas. La **Figura 15** representa las típicas diferencias entre las curvas de presión aórtica **330** y ventricular **340** debido a las obstrucciones intracardíacas. Algunas de esas variaciones incluyen la diferencia máxima **305** y la diferencia pico a pico **306** entre las curvas **330** y **340**. El área **307** entre la curva de presión aórtica **330** y la curva de presión ventricular **340** también se utiliza para evaluar la importancia fisiológica de las lesiones de estenosis. La diferencia entre la amplitud **303**, **304** de las curvas de presión aórtica **330** y ventricular **340** también es información clave para el clínico.

[0103] Las referencias bibliográficas médicas relacionadas con el cateterismo y las hemodinámicas cardíacas proporcionan diferentes variaciones posibles de las curvas de presión aórtica **330** y la ventricular **340** junto con las causas posibles para identificar el diagnóstico médico adecuado. Por ejemplo, las curvas hemodinámicas cardíacas, como se muestran en la **Figura 15**, junto con el análisis de las curvas, se proporcionan en las páginas 647 a 653 del libro referenciado Grossman's possible cardiac catheterization, angiography, and intervention de Donald S. Baim y William Grossman.

[0104] El prototipo de cables multisensor **100** basado en la primera forma de realización, como se representa esquemáticamente en la **Figura 1**, se montó y se probó. El conjunto multisensor se fabricó comprendiendo cuatro sensores de presión Fiso FOP-M260, estando cada sensor **10** unido a una fibra óptica individual **11**, y el conjunto multisensor envuelto en un tubo de polímero de tres capas de 0,76 mm (0,028") de diámetro exterior, con aberturas **12** cerca de cada sensor **10**. Cada sensor tiene un diámetro exterior (OD) de 0,260 mm). Cada sensor se unió a una fibra óptica de 0,125 mm de OD. Los cuatro sensores y sus respectivas fibras ópticas se montaron para proporcionar un espacio de 2 cm entre los sensores de presión a lo largo de una longitud del extremo distal del cable multisensor cerca de la punta distal. Durante las pruebas *in-vitro* en laboratorio iniciales, los prototipos demostraron proporcionar mediciones precisas en tiempo real del gradiente de presión en columnas de agua estáticas. Los sensores se calibraron para medir un rango de presión de -300 mmHg a 300 mmHg, con una precisión de ± 2 mmHg.

[0105] Posteriormente, el prototipo de cable multisensor comprendiendo 4 sensores de presión se probó en un sistema duplicador de impulso de activación simple (Vivitro Systems), que es un modelo de corazón que simula las presiones del pulso cardíaco y los flujos que se encuentran en el ventrículo izquierdo y en la aorta de un sistema cardíaco humano. El sistema duplicador se equipó con válvulas bioprostéticas, que eran de la variedad pericárdica de tres hojas (Perimount 2900 de Carpentier - Edwards). Se utilizaron válvulas de dos diámetros diferentes en las pruebas: 29 mm, que simula una

válvula sana normal, y 19 mm, que simula una válvula con un área valvular aórtica reducida. El cable multisensor se insertó a través de la apertura de la válvula para que un sensor de presión P1 se colocara en la cavidad ventricular y otro sensor de presión P4 se colocara en la cavidad aórtica. Las **Figuras 16A y 16B** muestran las curvas **330, 340** que representan las lecturas de la presión de los sensores de presión P4 (aorta) **330** y P1 (ventrículo) **340**, para las válvulas de 29 y 19 mm, respectivamente. Un experto en la materia observará que la diferencia de presión entre las presiones P1 y P4, para el ventrículo y la aorta, respectivamente, para la válvula de 19 mm de diámetro durante la fase sistólica es mayor que la de la válvula de 29 mm, e indica un área valvular reducida.

[0106] Para la comparación de las curvas hemodinámicas del manual mostradas en las **Figuras 12 y 15**, con las curvas de medición experimentales mostradas en las **Figuras 16A y 16B**, las trazas de presión correspondientes han sido etiquetadas con los mismos números de referencia, es decir, en cada Figura se muestra una traza de presión aórtica **330** y la traza de presión ventricular **340**. En cada uno de los gráficos mostrados en las Figuras **16A y 16B**, la tercera curva **345** representa la curva de presión para otro sensor P2 colocado a 2 cm del P1 (ventrículo). La curva para el otro sensor P3 no se muestra.

[0107] La **Figura 16C** muestra otro gráfico de datos del mismo experimento. Esta figura muestra la diferencia de presión entre P1 (ventrículo) menos P4 (aorta) medida mediante dos sensores de presión colocados en el ventrículo y en la aorta, respectivamente, para cada una de las dos válvulas de diferente diámetro. Las mediciones de presión diferencial mostradas en la **Figura 16C** enfatizan el rendimiento reducido, probado por el gran pico de diferencia de presión transvalvular, para la válvula de 19 mm de diámetro (curva **350**) relativa a la válvula de 29 mm (curva **360**).

[0108] Es evidente a partir de estos resultados preliminares que el cable multisensor comprendiendo una pluralidad de sensores ópticos de presión proporciona la medición óptica de gradientes de presión en un rango de presión apropiado y con una sensibilidad, precisión y resolución apropiadas para la medición *in vivo* de gradientes de presión sanguínea y para la obtención de datos de las curvas de presión aórtica y ventricular. Estos resultados iniciales demuestran, antes de las pruebas *in vivo* y los ensayos preclínicos, que el cable multisensor es efectivo para la medición de curvas de presión aórtica y ventricular para evaluar el funcionamiento de las válvulas cardíacas bioprostéticas en un modelo de corazón.

[0109] En resumen, un aparato y un sistema de acuerdo con las formas de realización de la invención se describen para la simplificación de la medición del gradiente de presión transvalvular para cada una de las cuatro válvulas cardíacas. En particular, utilizando múltiples sensores miniaturizados, es posible medir, simultáneamente, la presión de una parte, o la otra, de una válvula disfuncional mientras la atraviesa con un microcatéter de un diámetro de 0,89 mm (0,035") o menos, comprendiendo una pluralidad, p. ej., de cuatro microsensores de presión. Por consiguiente, uno o varios sensores pueden estar colocados en un lado u otro de la válvula, permitiendo así una medición instantánea, p. ej., en la región de obstrucción máxima. El pequeño tamaño físico del dispositivo reduce la interferencia con el funcionamiento de la válvula cuando pasa a través o se inserta a través de una válvula, p. ej., proporciona menos interferencia con el movimiento de la válvula y/o menos perturbación del gradiente de presión transvalvular. Además, permite realizar mediciones que permiten determinar si la estenosis está estrictamente asociada con la válvula o no, a una estenosis subvalvular (p. ej., estenosis subaórtica hipertrófica) o estenosis supravalvular. Por ejemplo, la gravedad de la estenosis aórtica se define clásicamente mediante un gradiente de presión medio de >50 mmHg o una superficie valvular de <0.75 cm².

[0110] En particular, los medios sensores pueden comprender una pluralidad de sensores de presión, o un conjunto de sensores, en una región distal, o en el extremo distal, de un cable de guía, que se inserta, por ejemplo, dentro de un lumen de una arteria, o una cavidad del corazón. Ventajosamente, los medios sensores de presión comprenden sensores ópticos acoplados a fibras ópticas de calibre fino que pueden introducirse en el cuerpo con un cable de guía, a través de un catéter. Así, las señales indicativas de presión pueden detectarse ópticamente y eliminar la necesidad de conexiones eléctricas a lo largo del cable de guía, a menos que se incluyan otros tipos de sensores eléctricos. Opcionalmente, el aparato puede comprender además medios de detección de temperatura u otros sensores de otros tipos. Por ejemplo, también pueden incluirse uno o más sensores eléctricos para permitir la medición de parámetros relacionados, p. ej., mediciones de temperatura y/o flujo medidas por medios de detección resistivos, por ejemplo.

[0111] Para mediciones de gradiente de presión, se apreciará que, idealmente, los datos se recogen simultáneamente desde cada una de la pluralidad de sensores de presión, y opcionalmente con datos simultáneos de otros sensores, p. ej., un sensor de flujo. Sin embargo, se apreciará que el sistema también se puede configurar para permitir la recogida y/o visualización selectiva de datos, según sea necesario, de uno o más sensores de presión, sensores de flujo, sensores de temperatura u otros sensores según sea conveniente, y para permitir la visualización gráfica de datos en uno o más ciclos cardíacos u otros intervalos de tiempo.

[0112] Así, los aparatos de acuerdo con las formas de realización de la invención proporcionan a un especialista médico un dispositivo que permite las mediciones simultáneas de presión en varios puntos en la región de interés. Se proporcionan múltiples sensores de presión para la medición de un gradiente de presión en tiempo real. Por ejemplo, un cable multisensor o cable de guía equipado con una pluralidad de sensores de presión podría evaluar la diferencia de presión aguas arriba y aguas abajo de una válvula cardíaca. La degradación de la válvula cardíaca podría evaluarse con base en la diferencia de presión medida. Hay otros varios ejemplos donde la medición simultánea de presión en varios puntos sería ventajosa sobre un único punto de medición. Por ejemplo, dichos dispositivos podrían evaluar la obstrucción de las arterias del corazón, la obstrucción de la vía urinaria, el engrosamiento de la pared del corazón (hipertrofia ventricular),

por ejemplo. Ventajosamente, el cable multisensor permite que se realicen las mediciones que permiten determinar el gasto cardíaco y el área valvular simultáneamente, y de más forma simple y segura en comparación con aparatos y técnicas existentes.

[0113] La longitud y el diámetro del cable multisensor puede seleccionarse dependiendo de la aplicación para la que se mide la presión, flujo o temperatura. Por ejemplo, en aplicaciones cardiovasculares, como las mediciones transvalvulares, los sensores pueden estar dispuestos, p. ej., espaciados equitativamente, a lo largo de una longitud de normalmente 4 cm a 7 cm de la porción de extremo distal del cable sensor, dependiendo del tamaño del corazón o la región en la que se tomen las mediciones. Se pueden desear otras disposiciones de los sensores dependiendo de las dimensiones de la región en la que se hagan las mediciones.

[0114] En las formas de realización descritas anteriormente, la pluralidad de sensores ópticos de presión en un conjunto multisensor están dispuestos en ubicaciones a lo largo de la porción de extremo distal, para conocer sus posiciones relativas, es decir, determinadas por sus espacios a lo largo de la longitud de la porción de extremo distal. Aunque la porción distal es suficientemente flexible para la introducción intravascular, se limita el movimiento relativo de la pluralidad de sensores. Así, cuando se recopilan datos simultáneamente a partir de los sensores, hay una mayor certeza en la ubicación relativa de cada uno de los sensores en la región de interés contra las mediciones secuenciales en diferentes ubicaciones utilizando un único cable de guía de sensores. Esto es particularmente útil para medir presiones y flujos con el corazón, donde los flujos más altos y la turbulencia tiende a causar un movimiento excesivo de los sensores individuales ubicados en el extremo del cable sensor. Mientras las formas de realización descritas anteriormente se centran en la medición y monitorización de los gradientes de presión arterial transvalvular y el flujo, se apreciará que el aparato y los métodos del cable multisensor pueden adaptarse o modificarse para medir gradientes de presión y el flujo en los vasos sanguíneos. Cuando un cable multisensor se utiliza para otras aplicaciones, su diámetro exterior puede tener que reducirse a 0,36 mm (0.014") o menos. La disposición de los sensores, p. ej., su número, ubicación y espaciado, y la precisión y rango de medición de la presión de los sensores de presión también pueden tener que adaptarse para cumplir los requisitos específicos de la aplicación médica.

[0115] Por ejemplo, el aparato puede estar proporcionado comprendiendo una pluralidad de sensores ópticos de presión en forma de un cable multisensor que puede introducirse en un vaso sanguíneo a través de un microcatéter o como un cable de guía orientable equipado con multisensor. Dicho aparato puede estar configurado para medir la presión simultáneamente en varios puntos a lo largo de una longitud de una porción distal del cable de guía como se muestra esquemáticamente en la **Figura 17**. La **Figura 17** muestra un esquema simplificado de un vaso sanguíneo, como una arteria **401**, con múltiples estenosis **431**, que son restricciones del flujo sanguíneo **430**. La presión arterial se mide mediante un cable multisensor **100** en cuatro puntos diferentes P1, P2, P3 y P4 simultáneamente en el vaso sanguíneo.

[0116] También se apreciará que las formas de realización del sistema de cable multisensor, el aparato y los métodos también puedan tener aplicaciones para medir presiones, gradientes y flujos de fluido en otros sistemas del cuerpo, como el tracto urinario, tracto biliar o sistema venoso, de sujetos animales o humanos.

[0117] En alguna formas de realización, los microsensors totalmente ópticos para la medición de la presión y el flujo se utilizan para evitar totalmente la necesidad de conexiones técnicas, lo cual que reduce los problemas de ruido e interferencia electromagnéticos y fiabilidad de la señal. En otras formas de realización, se pueden combinar los sensores ópticos de presión y uno o más sensores eléctricos, p. ej., de flujo o temperatura.

[0118] Se apreciará que en el contexto de esta descripción, el término "cable" en "cable multisensor" o "cable de guía multisensor" pretende referirse al aparato teniendo un diámetro pequeño y una forma alargada similar a los cables y cables de guía de sensores individuales convencionales, como los utilizados en los procedimientos de cateterismo cardíaco: es decir, el término "cable" no pretende limitarse a un cable metálico convencional y en un sentido más general abarca un elemento en forma de un filamento, hilo, cable u otro elemento largo, fino (es decir, de pequeño diámetro), para describir convenientemente la forma de un aparato multisensor. Como se describe anteriormente, en algunas formas de realización, el cable multisensor comprende un conjunto de una pluralidad de sensores ópticos de presión, que están acoplados ópticamente mediante guías de luz flexibles, como fibras ópticas, a la entrada/salida óptica del extremo proximal del aparato, sin componentes eléctricos. Estos componentes pueden estar integrados con los componentes convencionales de cable de guía orientable. En algunas formas de realización, se puede incluir un sensor eléctrico con conexiones de cableado eléctrico convencional (es decir, utilizando cables metálicos conductores convencionales). En algunas formas de realización, el aparato sensor puede hacer referencia alternativamente a un dispositivo multisensor, un cable de diagnóstico multisensor o un cable de guía multisensor, por ejemplo.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

[0119] Los sistemas y aparatos de acuerdo con las formas de realización de la invención están provistos para simplificar la medición de gradientes de presión o diferencias de presión, y/o de flujo, particularmente un gradiente de presión transvalvular. Dichas mediciones permiten que se determinen los parámetros cardíacos clave utilizando un procedimiento mínimamente invasivo mejorado. El cardiólogo tiene una herramienta para medir y monitorizar con mayor rapidez, sencillez y fiabilidad los gradientes de presión transvalvular, por ejemplo, antes y después de los procedimientos de reparación o sustitución de la válvula.

[0120] Será más evidente que el sistema y aparato también estén provistos para la medición de gradientes de presión para investigación, pruebas y evaluación del funcionamiento de corazones artificiales, válvulas cardíacas protésicas y otros dispositivos sintéticos para uso médico.

5 **[0121]** En particular, utilizando un dispositivo multisensor que tiene un diámetro de 0,89 mm (0,035") o menos, comprendiendo, por ejemplo, cuatro sensores de presión y un sensor de flujo, el cardiólogo puede medir, simultáneamente, la presión en varios puntos de un lado a otro de la válvula disfuncional mientras los sensores del dispositivo multisensor están colocados a través de la válvula. Por ejemplo, si se conoce el diámetro de la aorta, el uso de un cable multisensor capaz de medir simultáneamente un gradiente de presión y de flujo permite la evaluación del gasto cardíaco y, como una consecuencia, la estimación de, por ejemplo, el área de la válvula o el área del lumen.

10 **[0122]** Uno o varios sensores se pueden ubicar a cada lado de la válvula, permitiendo la medición instantánea de un gradiente de presión y de flujo, p. ej., en la región de obstrucción máxima. La miniaturización de un dispositivo multisensor, por ejemplo, teniendo una porción distal de 0,46 mm (0,018") de diámetro o menos, significa que la presencia del dispositivo a través de la válvula tiene un efecto mínimo o insignificante en el movimiento de la válvula y que tiene repercusiones mínimas o insignificantes en la medición del gradiente de presión transvalvular. Por ejemplo, esto permite
15 a los cardiólogos determinar rápidamente si la estenosis está estrictamente asociada con la válvula o no, o a una obstrucción subvalvular, p. ej., estenosis subaórtica hipertrófica.

[0123] Un cable o cable de guía multisensor y un sistema de acuerdo con las formas de realización de la invención también puede utilizarse para obtener la medición de presión que puede utilizarse para evaluar, además de la gravedad de la estenosis en una válvula cardíaca, evaluar la gravedad de la estenosis de regiones circundantes de la válvula, conocidas
20 como estenosis subvalvulares y supravalvulares. Dicha evaluación permitiría al clínico determinar si la estenosis de la válvula es el gran impedimento para el flujo sanguíneo y garantizar una reparación o sustitución de la válvula.

[0124] A pesar de que las formas de realización de la invención se han descrito y representado detalladamente, debe entenderse claramente que la misma es solo a modo de representación y ejemplo y no debe tomarse a modo de limitación, estando el alcance de la presente invención limitado solo mediante las reivindicaciones adjuntas.

25

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para medir un gradiente de presión arterial intravascular, incluyendo un gradiente de presión arterial transvalvular para una válvula cardíaca, utilizando una técnica mínimamente invasiva, que comprende:

un conjunto multisensor (100/120) contenido dentro de una capa de revestimiento tubular (30/35),

5 la capa de revestimiento tubular extendiéndose desde un extremo proximal (102) hasta una porción de un extremo distal (101), y un extremo distal, más allá de la porción de extremo distal, comprendiendo una punta distal flexible (33);

el conjunto multisensor comprendiendo:

una pluralidad de fibras ópticas (11) y una pluralidad de sensores ópticos (10),

10 teniendo cada fibra óptica un extremo proximal y un extremo distal.

estando cada sensor óptico individual de la pluralidad de sensores ópticos unido y acoplado ópticamente al extremo distal de una fibra óptica individual respectiva de la pluralidad de fibras ópticas;

15 estando la pluralidad de fibras ópticas unidas como un haz estando los extremos distales de la pluralidad de fibras ópticas colocados para formar una disposición de sensores donde dicha pluralidad de sensores ópticos tiene ubicaciones de sensores espaciadas longitudinalmente entre sí;

20 el conjunto multisensor (100/120) extendiéndose dentro de la capa de revestimiento tubular desde el extremo proximal hasta la porción de extremo distal, comprendiendo la disposición de sensores dicha pluralidad de sensores ópticos (10) situados dentro de la porción de extremo distal de la capa de revestimiento tubular para medir la presión en ubicaciones de sensores respectivas espaciadas a lo largo de una longitud (41) de la porción de extremo distal; y

estando el extremo proximal de cada una de la pluralidad de fibras ópticas acoplado ópticamente a una entrada/salida óptica (113) en el extremo proximal (102) para la conexión a un sistema de control;

una abertura en la capa de revestimiento tubular adyacente a cada sensor óptico;

25 teniendo la porción de extremo distal un diámetro adecuado para una introducción intravascular o

intraluminal a través de un catéter guía;

donde:

a) la capa de revestimiento tubular comprende un microcatéter (30) que tiene un lumen (106), y dicho conjunto multisensor se extiende a través del lumen del microcatéter desde el extremo proximal hasta la porción de extremo distal; o

30 b) la capa de revestimiento tubular comprende una bobina (35) de un cable de guía orientable que tiene componentes de torsión orientables que comprende la bobina y un cable de núcleo (31), dicho conjunto multisensor extendiéndose a través de la bobina desde el extremo proximal hasta la porción de extremo distal, y el cable de núcleo extendiéndose a través de la bobina desde el extremo proximal, a través de dicho haz de fibras ópticas, hasta el extremo distal de la bobina.

35 2. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, donde los sensores ópticos comprenden sensores de presión de sistemas microoptomecánicos (MOMS).

3. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 2, donde los sensores MOMS comprenden sensores MOMS Fabry-Perot.

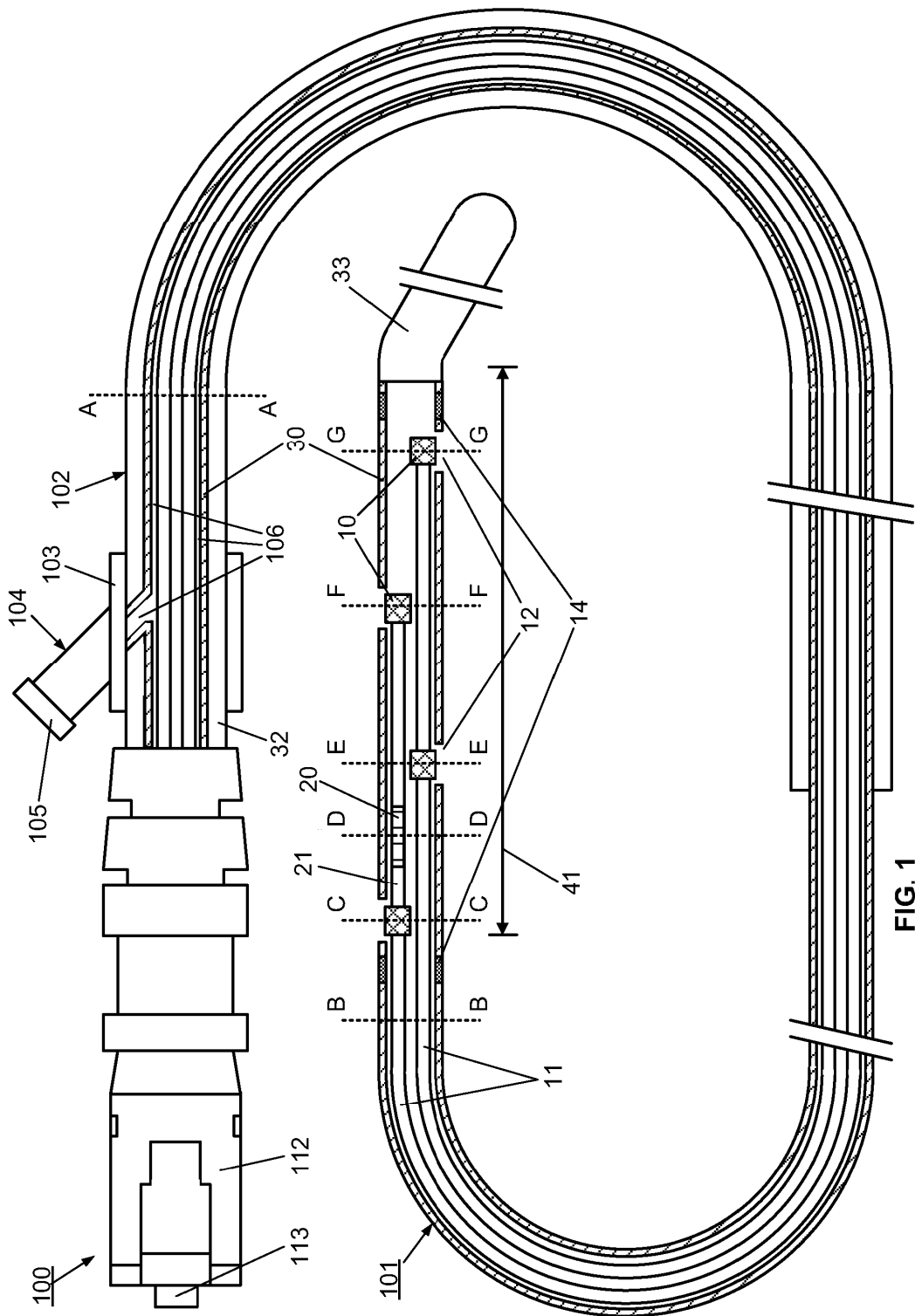
4. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la disposición de sensores comprende además un sensor de flujo y/o un sensor de temperatura.

40 5. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 4, donde el sensor de flujo comprende un sensor de flujo óptico y el acoplamiento óptico además comprende una fibra óptica que acopla el sensor de flujo óptico a la entrada/salida óptica.

6. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 5, donde el sensor de flujo óptico comprende un sensor de flujo óptico por termoconvección.

45 7. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 4, donde el sensor de flujo comprende un sensor de flujo eléctrico y el conjunto multisensor además comprende conexiones eléctricas que acoplan el sensor de flujo eléctrico a una entrada/salida eléctrica en el extremo proximal.

8. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la porción de extremo distal tiene un diámetro de 0,89 mm o menos.
9. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la pluralidad de sensores está dispuesta a lo largo de una longitud de 4 cm a 7 cm de la porción de extremo distal.
- 5 10. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el conjunto multisensor que comprende dicha pluralidad de fibras ópticas y sensores ópticos está montado alrededor del cable de núcleo (31) de dicho cable de guía orientable.
- 10 11. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde para medir un gradiente de presión arterial transvalvular para una válvula cardíaca, la pluralidad de sensores ópticos comprenden sensores de presión MOMS Fabry-Perot y dichas ubicaciones de sensores están espaciadas longitudinalmente a lo largo de dicha longitud de la porción de extremo distal, coincidiendo dicha longitud con una dimensión de la región transvalvular de interés para proporcionar una o más de:
- 15 a) colocación de al menos un sensor de presión en la aorta aguas abajo de la válvula aórtica y colocación de al menos un sensor de presión en el ventrículo izquierdo, aguas arriba de la válvula aórtica para la medición de un gradiente de presión arterial transvalvular de la válvula aórtica;
- b) colocación de al menos un sensor de presión en la aurícula izquierda aguas arriba de la válvula mitral y colocación de al menos un sensor de presión en el ventrículo izquierdo, aguas abajo de la válvula mitral para la medición de un gradiente de presión arterial transvalvular de la válvula mitral;
- 20 c) colocación de al menos un sensor de presión en la aurícula derecha aguas arriba de la válvula tricúspide y colocación de al menos un sensor de presión en el ventrículo derecho, aguas abajo de la válvula tricúspide, para la medición de un gradiente de presión arterial transvalvular de la válvula tricúspide; y
- d) colocación de al menos un sensor de presión en el ventrículo derecho aguas arriba de la válvula pulmonar y colocación de al menos un sensor de presión en la arteria pulmonar, aguas abajo de la válvula pulmonar para la medición de un gradiente de presión arterial transvalvular de la válvula pulmonar.
- 25 12. El aparato de la reivindicación 11, en forma de un cable de guía orientable que comprende dicha bobina (35) y dicho cable de núcleo (31), y donde la punta distal flexible permite la introducción de la porción de extremo distal a través de una válvula cardíaca, y donde la bobina y el cable de núcleo proporcionan flexibilidad a la porción de extremo distal que contiene la pluralidad de sensores ópticos para introducirse en una cavidad del corazón y a través de la válvula cardíaca, y firmeza para limitar el movimiento de la pluralidad de sensores en regiones de flujo sanguíneo turbulento dentro del
- 30 corazón.
13. Un sistema que comprende un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un sistema de control para controlar dicho aparato, donde el sistema de control comprende un medio de fuente de luz y un medio de detección para acoplar, a través de dichas fibras ópticas, a cada uno de los sensores ópticos, y comprende opcionalmente conexiones eléctricas para un sensor eléctrico; el sistema de control además comprendiendo uno o más de:
- 35 medios de procesamiento de *hardware* y/o *software* configurados para procesar datos ópticos de los sensores ópticos indicativos de valores de gradiente de presión, y datos ópticos o eléctricos de un sensor de flujo indicativos de valores de la velocidad de flujo;
- 40 medios de procesamiento de *hardware* y/o *software* configurados para la visualización gráfica de un gradiente de presión arterial y opcionalmente, datos de velocidad de flujo, para uno o más intervalos de tiempo, y durante uno o más ciclos cardíacos.



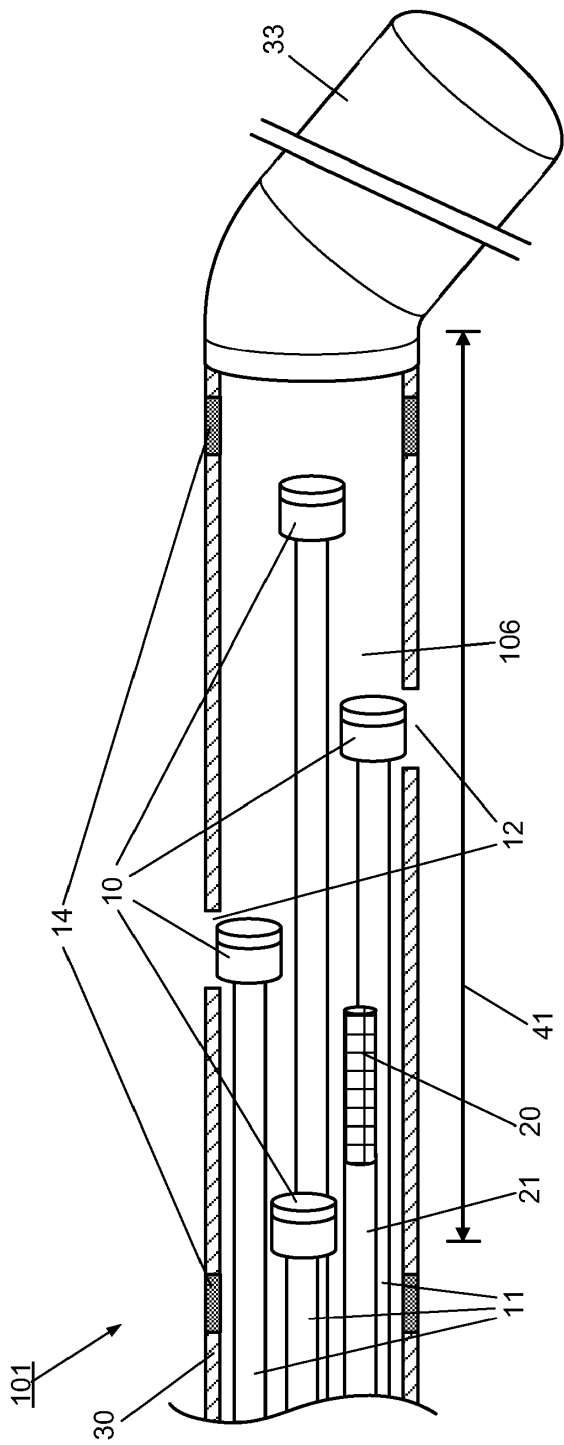


FIG. 2

VISTA EN CORTE A-A DE LA FIG. 1

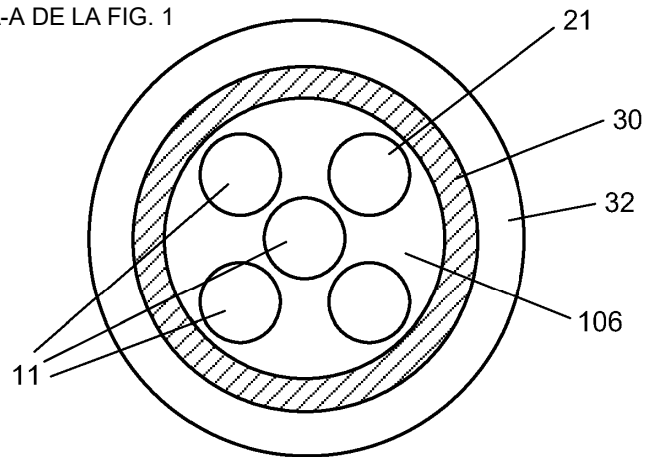


FIG. 3A

VISTA EN CORTE B-B DE LA FIG. 1

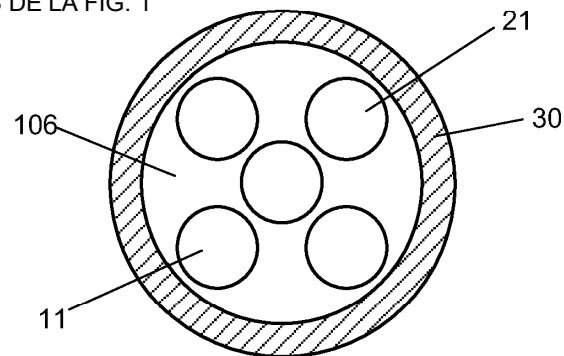


FIG. 3B

VISTA EN CORTE C-C DE LA FIG. 1

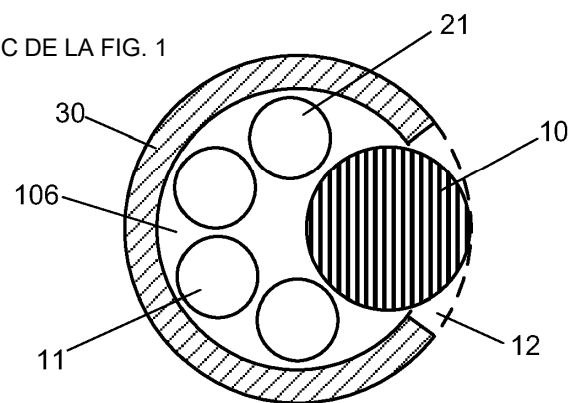


FIG. 3C

VISTA EN CORTE D-D DE LA FIG. 1

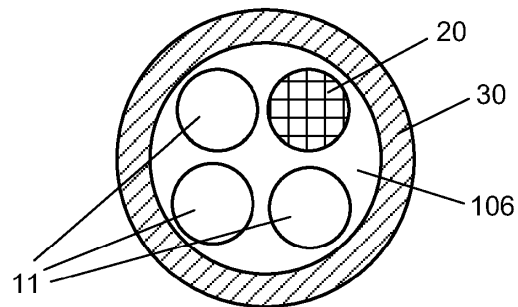


FIG. 3D

VISTA EN CORTE E-E DE LA FIG. 1

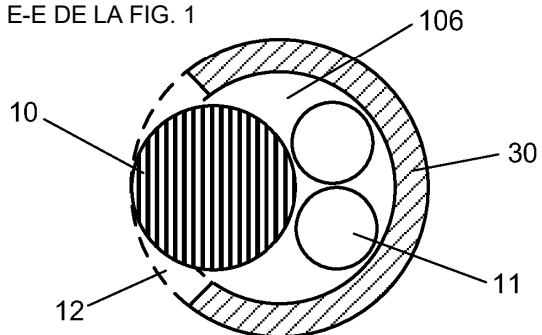


FIG. 3E

VISTA EN CORTE F-F DE LA FIG. 1

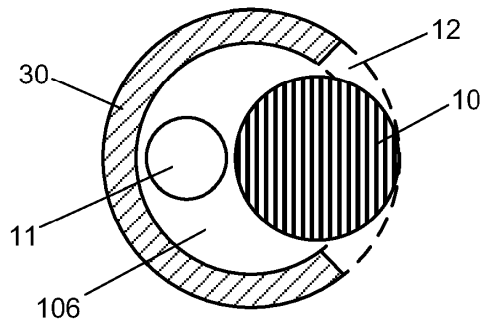


FIG. 3F

VISTA EN CORTE G-G DE LA FIG. 1

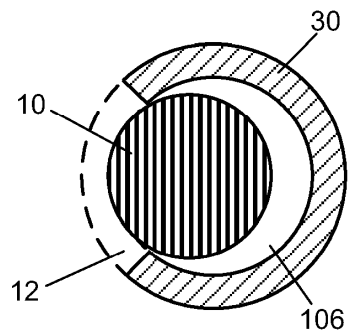


FIG. 3G

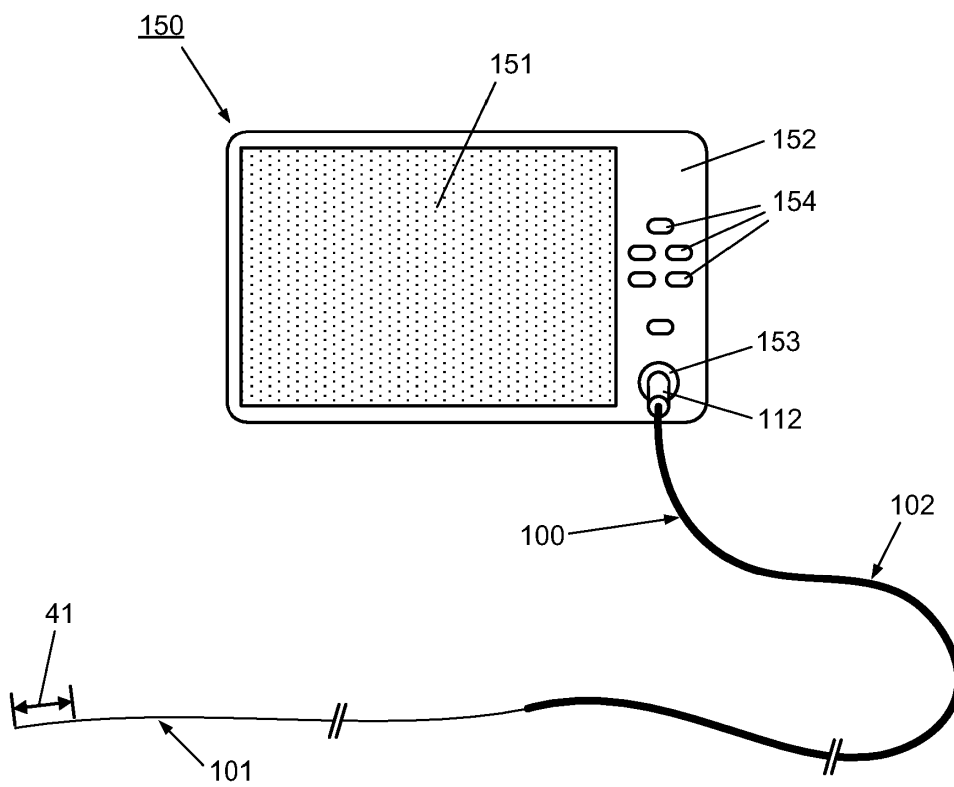


FIG. 4

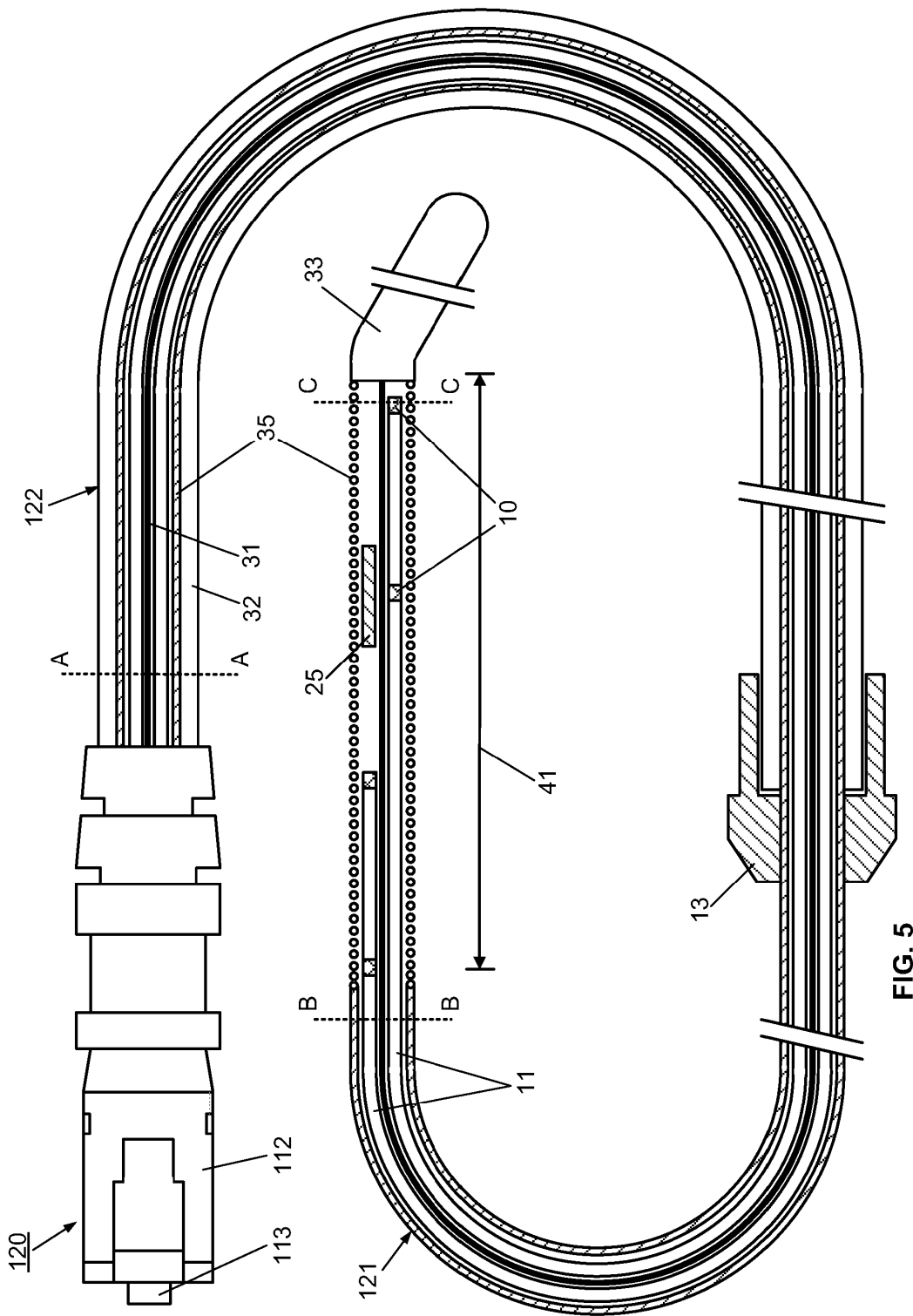
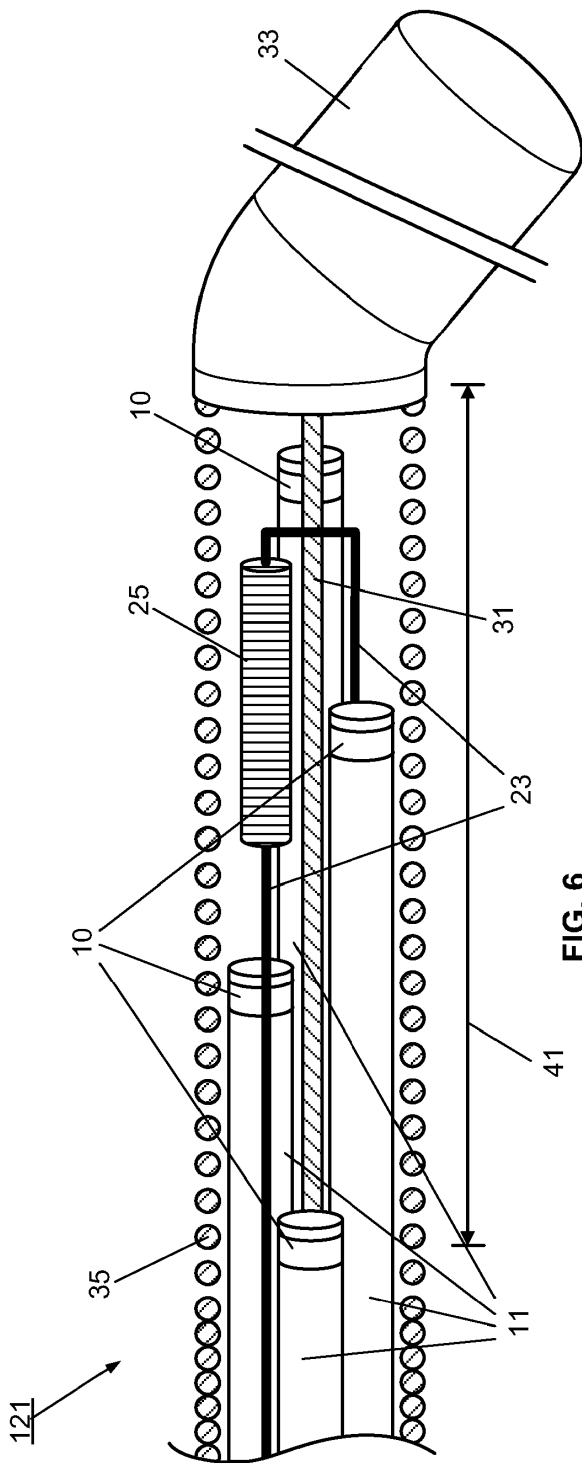


FIG. 5



VISTA EN CORTE A-A DE LA FIG. 5

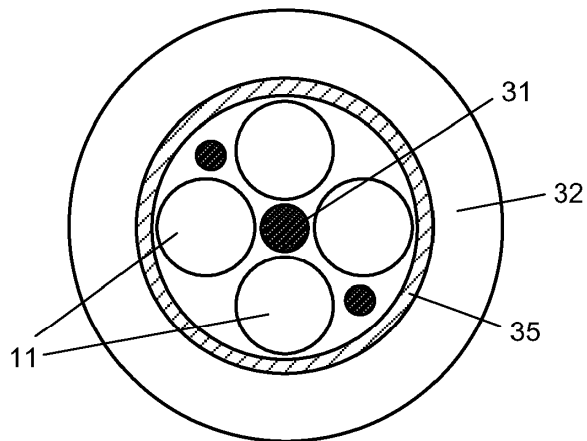


FIG. 7A

VISTA EN CORTE B-B DE LA FIG. 5

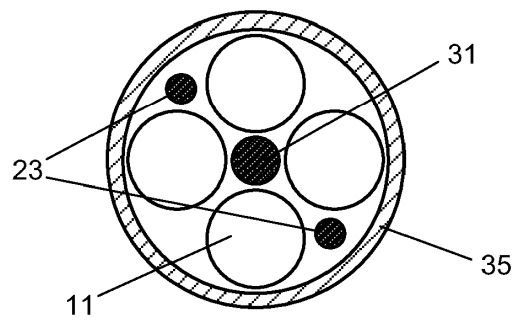


FIG. 7B

VISTA EN CORTE C-C DE LA FIG. 5

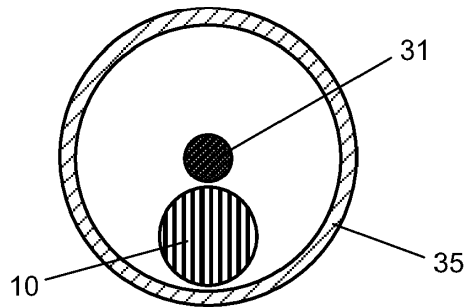
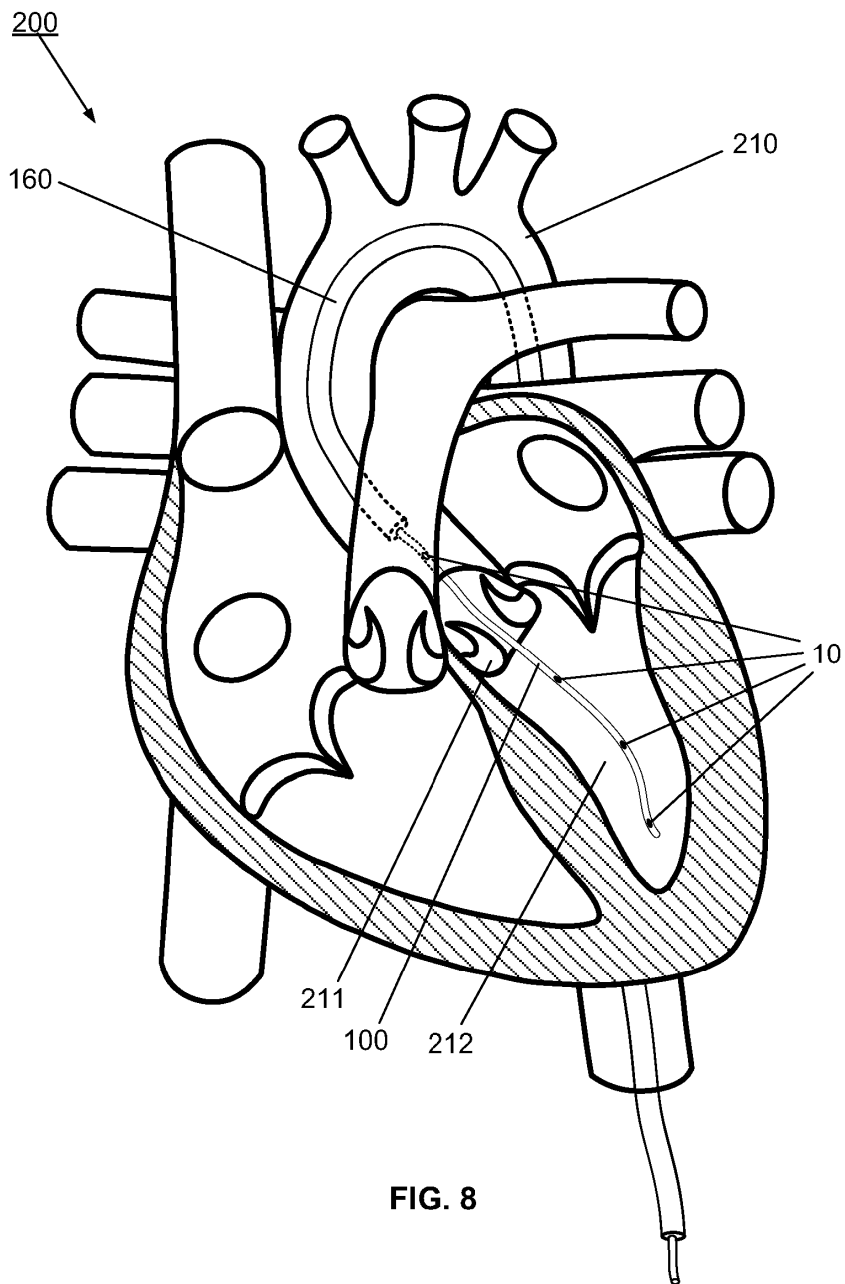


FIG. 7C



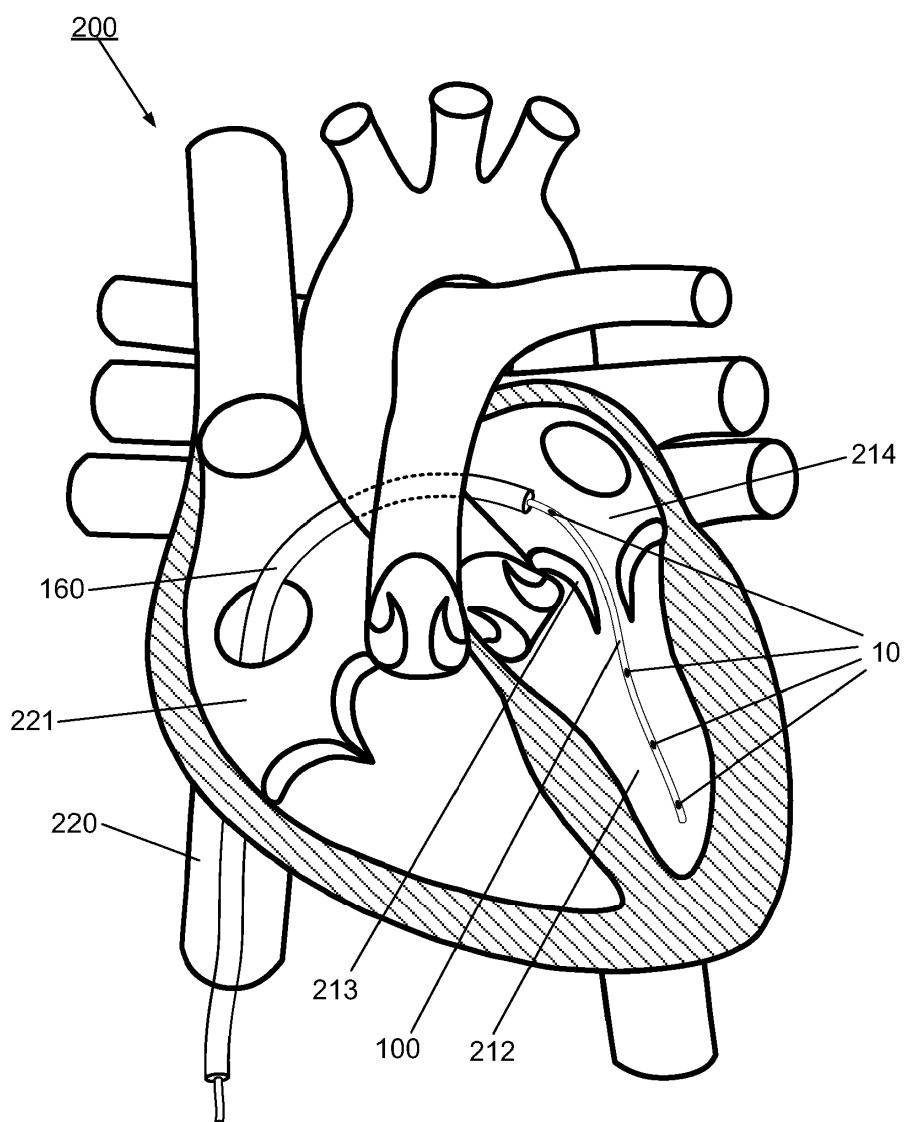


FIG. 9

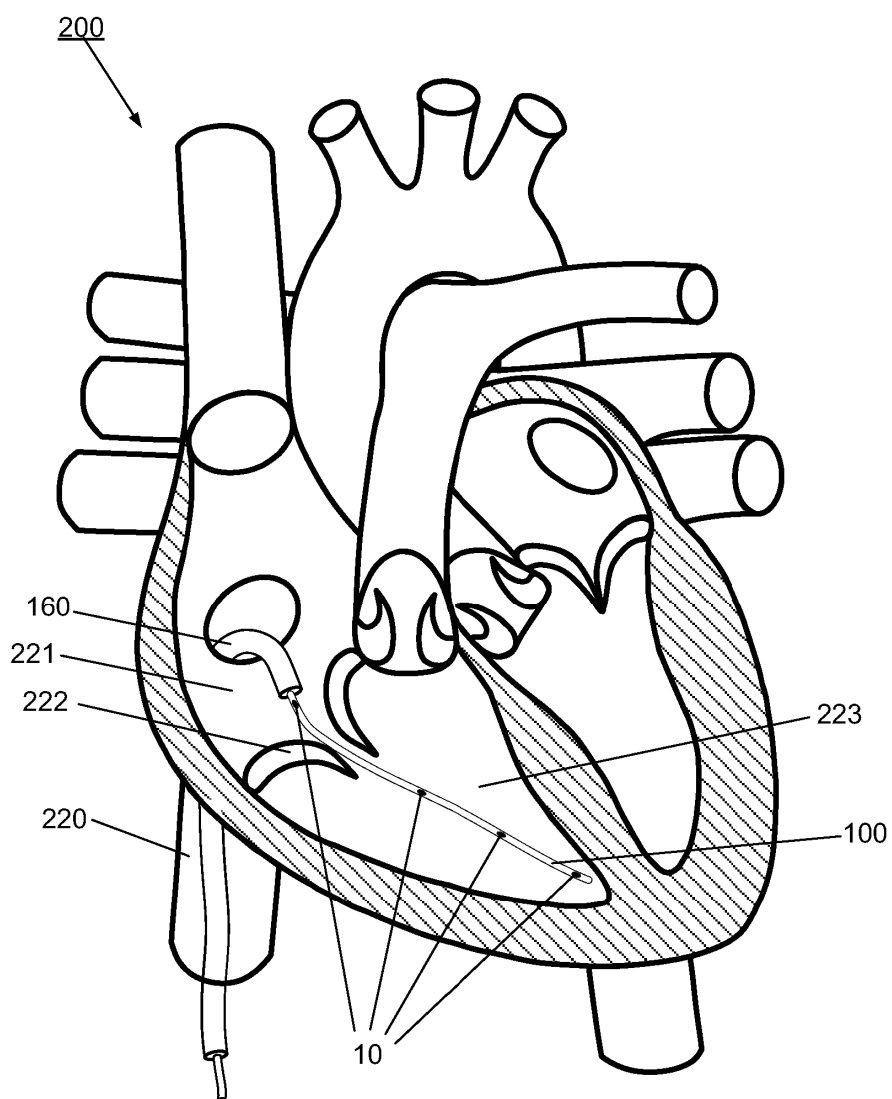


FIG. 10

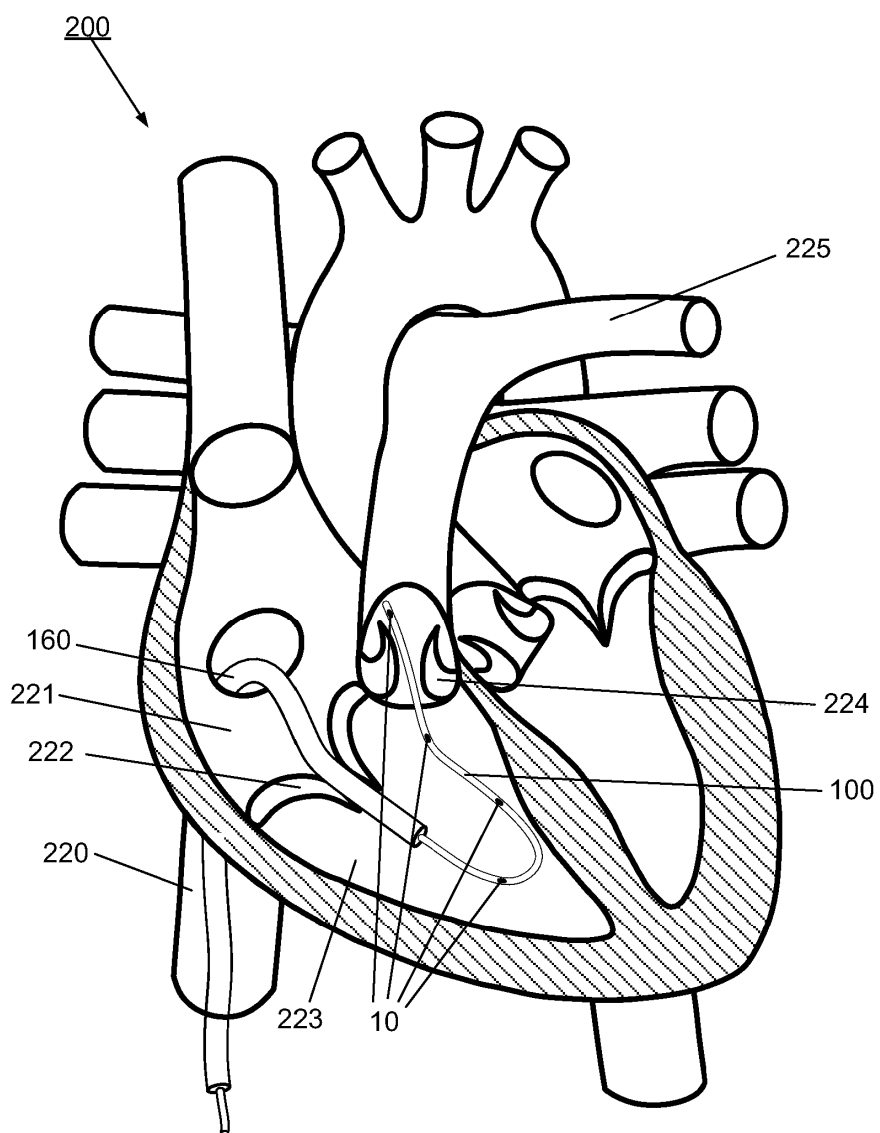


FIG. 11

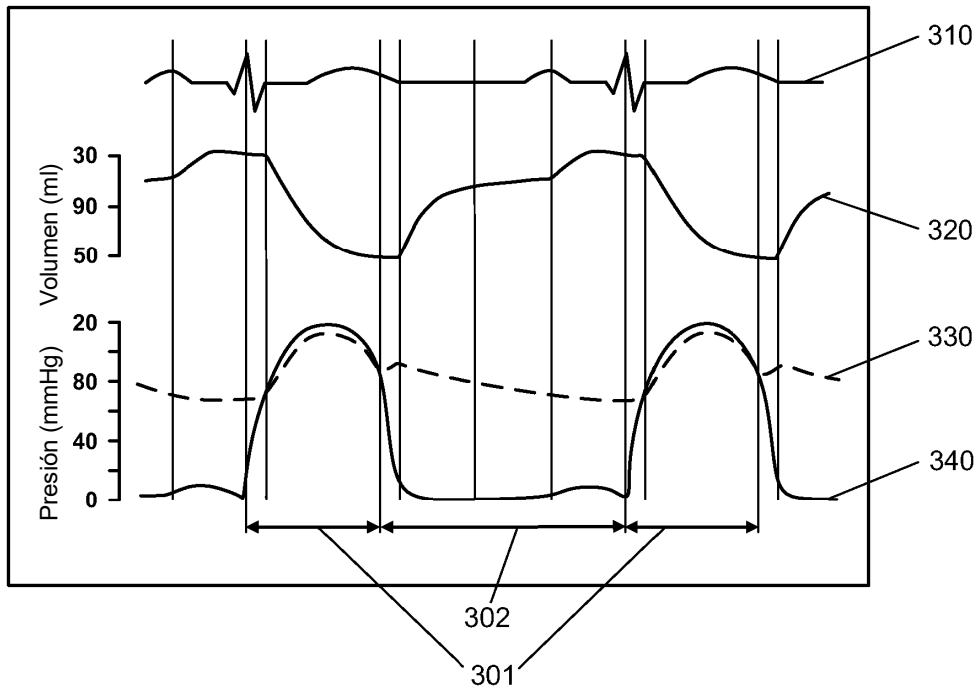
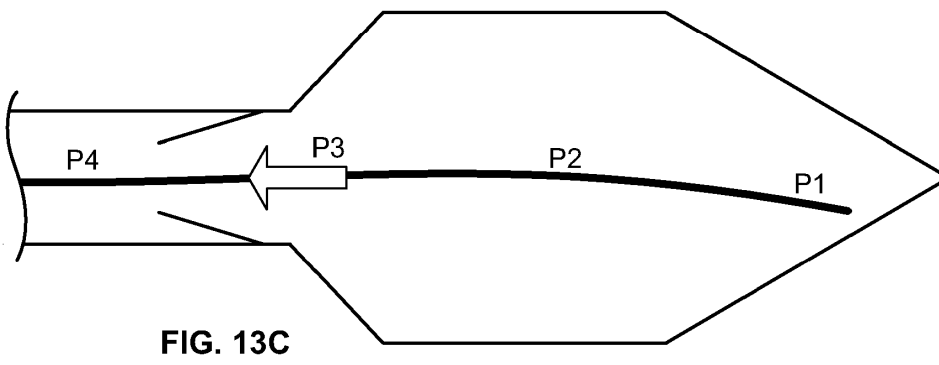
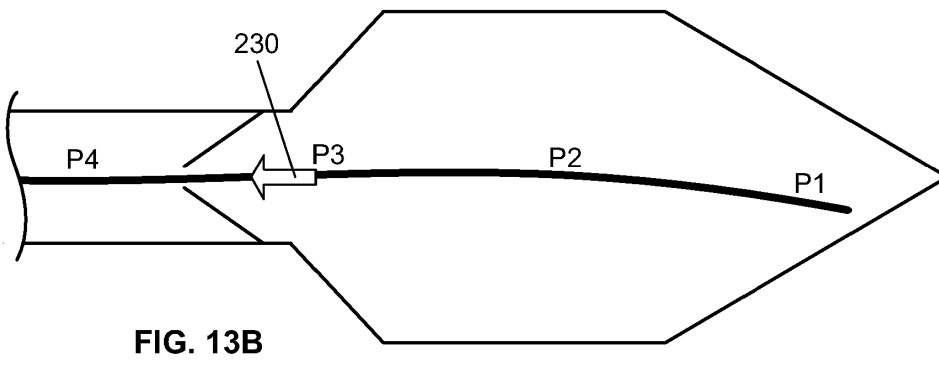
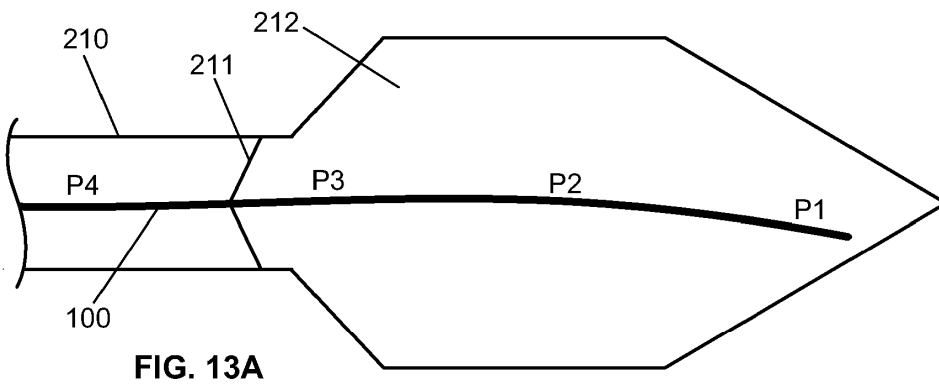
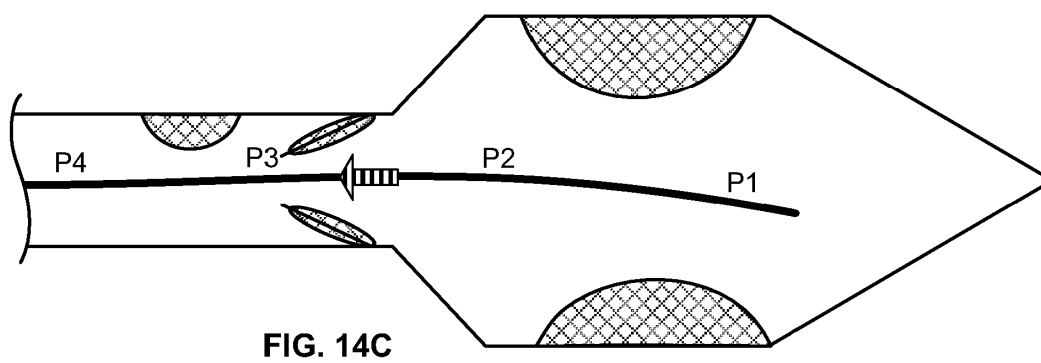
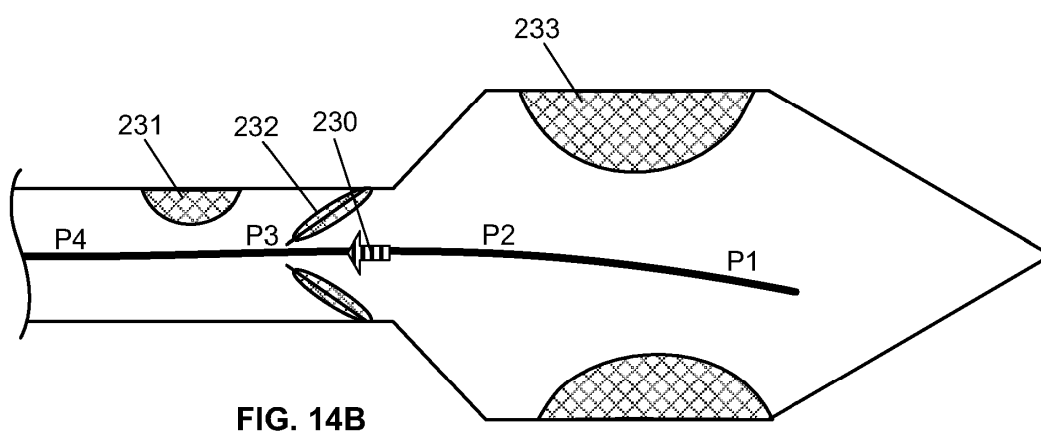
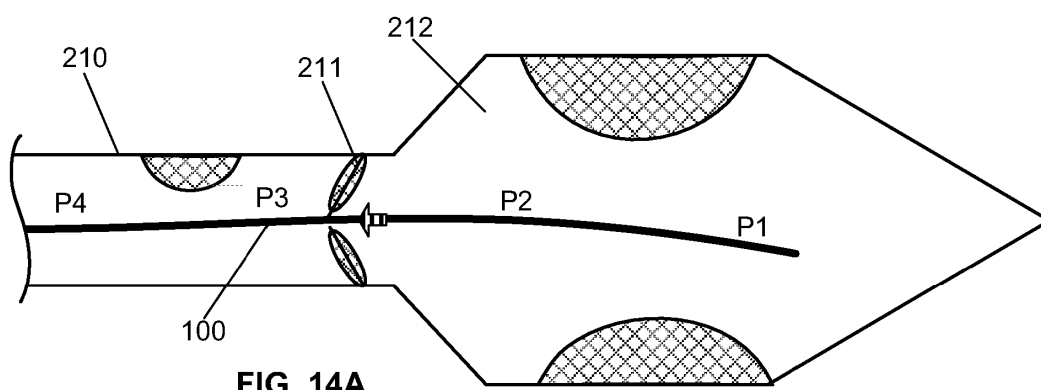


FIG. 12





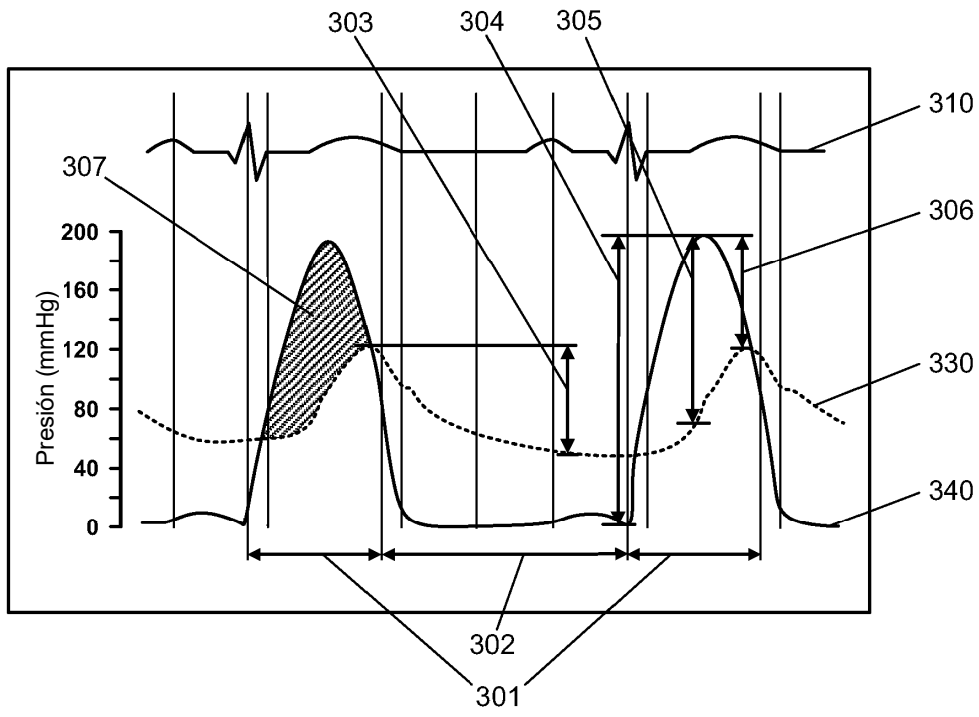


FIG. 15

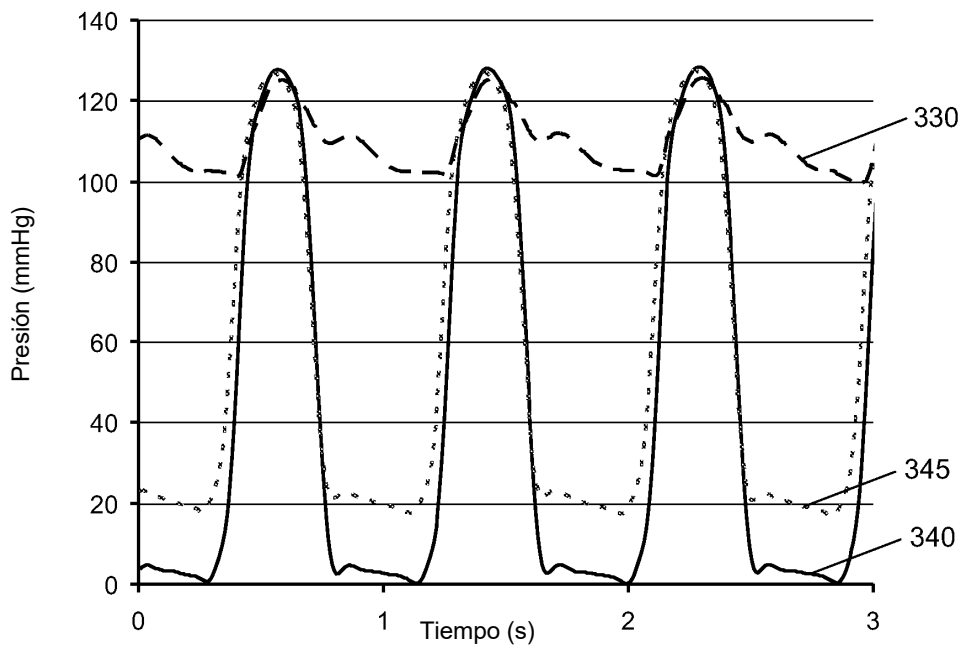


FIG. 16A

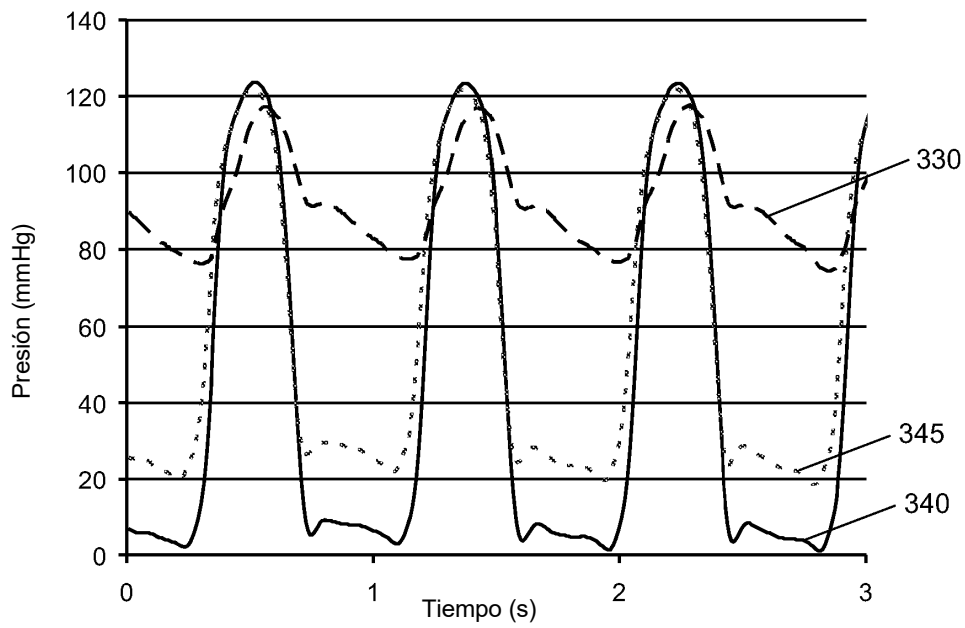


FIG. 16B

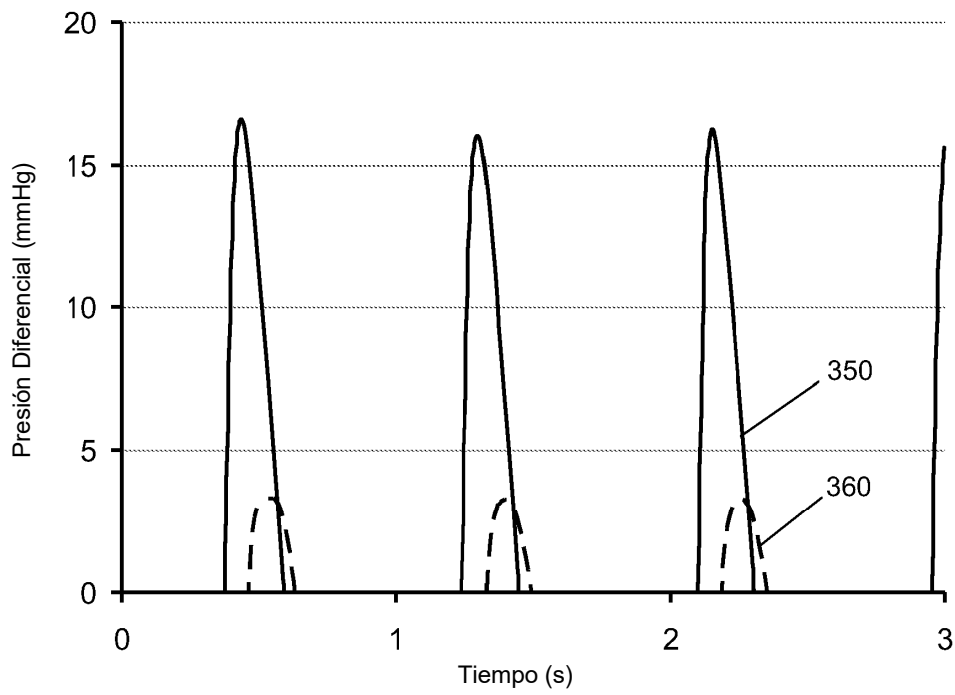


FIG. 16C

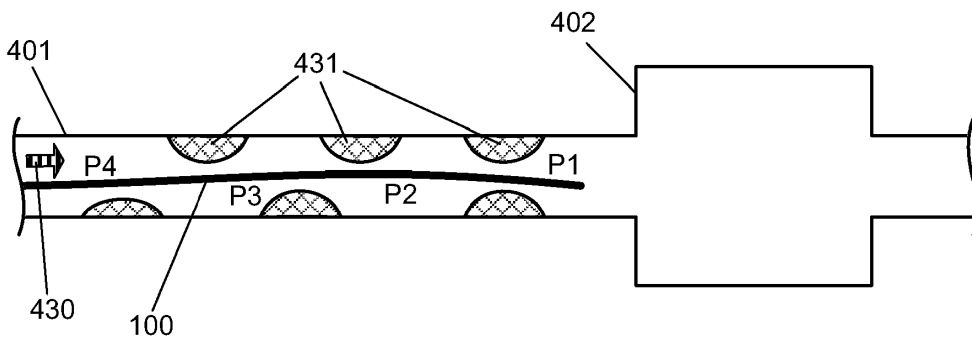


FIG. 17