



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 296 754**

(51) Int. Cl.:

A61B 18/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01937402 .4**

(86) Fecha de presentación : **16.05.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1335677**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

(54) Título: **Sistema para el tratamiento de tejido anómalo en el esófago humano.**

(30) Prioridad: **16.11.2000 WO PCT/US00/31561**

(73) Titular/es: **BARRX Medical, Inc.**
1334 Bordeaux Drive
Sunnyvale, California 94089, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(72) Inventor/es: **Ganz, Robert, A.;**
Stern, Roger A. y
Zelickson, Brian D.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

ES 2 296 754 T3

DESCRIPCIÓN

Sistema para el tratamiento de tejido anómalo en el esófago humano.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema para el tratamiento del epitelio anómalo en el esófago.

Antecedentes de la invención

10 Dos de las funciones más importantes del esófago humano son el transporte de los alimentos ingeridos al estómago y la prevención del flujo retrógrado de los contenidos gastrointestinales. El flujo retrógrado se evita en gran parte mediante un esfínter en la parte inferior del esófago que normalmente permanece cerrado y que separa funcionalmente el estómago del esófago. En particular, el esfínter esofágico inferior permanece cerrado hasta que la activación neuronal provoca su relajación, permitiendo que los alimentos pasen al estómago desde el esófago. Algunas patologías que incluyen la hernia de hiato y la pérdida de tono del esfínter pueden provocar una relajación inadecuada o una disfunción del esfínter. Varios tipos de alimentos y otras actividades pueden asimismo causar la relajación del esfínter como las comidas grasas, el tabaco y las bebidas que contienen xantina. Algunos fármacos o productos farmacéuticos también pueden provocar la relajación de este esfínter esofágico inferior, así como los traumatismos localizados u otros problemas como trastornos neuromusculares.

15 20 Las personas con problemas persistentes o con una relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior pueden desarrollar una patología conocida como enfermedad de reflujo gastroesofágico, que se manifiesta con síntomas clásicos de acidez y regurgitación del contenido gástrico e intestinal. Tal y como se sugiere anteriormente, el agente causante de dichos problemas puede variar. Los pacientes que presentan formas severas de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, cualquiera que sea la causa, pueden a veces desarrollar daños secundarios en el esófago debido a la interacción de los contenidos gástricos o intestinales con las células del esófago que no están concebidas para dicha interacción.

25 30 El tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, causada por una disfunción del esfínter esofágico inferior, no es el objetivo de la presente solicitud de patente, centrándose la invención en el tratamiento del daño secundario en el tejido esofágico, particularmente una patología conocida como esófago de Barrett.

35 40 El esófago está constituido por 3 capas de tejido; una capa interna de mucosa recubierta con células epiteliales escamosas, una capa intermedia submucosa y una capa externa de músculo. Cuando tiene lugar el reflujo gastroesofágico, las células epiteliales escamosas internas están expuestas al ácido gástrico, junto con ácidos biliares intestinales y enzimas. Dicha exposición es tolerada, pero en algunos casos puede conducir al deterioro y a la alteración de las células escamosas, provocando que éstas se conviertan en células epiteliales columnares especializadas y más alargadas. Este cambio metaplásico del epitelio mucoso de las células escamosas a células columnares se denomina esófago de Barrett, llamado así en honor al cirujano británico que descubrió originariamente esta patología.

45 El esófago de Barrett presenta consecuencias clínicas importantes ya que las células columnares de Barrett pueden, en algunos pacientes, resultar displásicas y progresar a continuación hacia cierto tipo de cáncer de esófago mortal. La presencia del esófago de Barrett es el principal factor de riesgo para el desarrollo del adenocarcinoma de esófago.

50 Por consiguiente, el interés debe centrarse en la identificación y la eliminación de este epitelio columnar anómalo de Barrett para mitigar unas implicaciones más severas para el paciente. Los ejemplos de los esfuerzos para identificar debidamente el epitelio de Barrett o más generalmente, el esófago de Barrett, han incluido técnicas de visualización convencionales conocidas por los expertos en la materia. Aunque algunas técnicas se han desarrollado para caracterizar y distinguir dichas células epiteliales, como se da a conocer en la patente US nº 5.524.622 y en la patente US nº 5.888.743, todavía no se ha presentado una manera segura y eficaz para extraer con precisión los crecimientos no deseados de esta naturaleza de partes del esófago para mitigar el riesgo de una transformación maligna.

55 60 Se han descrito dispositivos y procedimientos para el tratamiento de tejido corporal anómalo mediante la aplicación de varias formas de energía a dicho tejido, e incluyen, tratamiento por láser, ablación por radiofrecuencia, ablación ultrasónica, terapia fotodinámica utilizando fármacos fotosensibilizantes, coagulación del plasma con argón, crioterapia y rayos-x. Todos estos procedimientos y dispositivos son, sin embargo, defectuosos, ya que no permiten el control de la profundidad de penetración de los medios energéticos. Esto resulta un problema ya que la aplicación de energía de manera incontrolada puede penetrar con una profundidad excesiva en la pared del esófago, más allá de las capas de mucosa o submucosa, a la muscular externa, provocando potencialmente la perforación del esófago, la constrección o la hemorragia. Además, la mayoría de estos procedimientos y dispositivos sólo tratan una pequeña parte del epitelio anómalo, convirtiendo el tratamiento de la enfermedad de Barret en muy largo, tedioso y costoso.

65 Por ejemplo, la solicitud de patente internacional número PCT/US/00/08612 describe un procedimiento y un aparato para el tratamiento de estructuras corporales que implican unas características no deseadas u otros trastornos. En una forma de realización de esa invención, se describe un dispositivo de tratamiento y un procedimiento para el tratamiento de una parte de la superficie mucosa del esófago utilizando la aplicación de energía u otros medios. El dispositivo y el procedimiento para el tratamiento de la esofagia describen el tratamiento de un arco limitado del te-

ES 2 296 754 T3

jido esofágico de una sola vez y no proporciona la aplicación de energía para efectuar la ablación del tejido a una profundidad controlada.

- El documento WO 99/35987 describe un aparato para el tratamiento del esfínter. El aparato incluye un soporte 5 con una parte agitable, que presenta en la parte distal dos elementos que se pueden expandir de forma contigua o superpuesta. Uno o ambos de los elementos expandibles son porosos o presentan perforaciones para permitir que los medios en expansión, en la forma de un electrolito, mojen de forma controlada la superficie del elemento y aumenten la transferencia de energía.
- 10 El documento WO 01/35846 describe un sistema de ablación con catéter y un procedimiento para su utilización. El sistema y el procedimiento se presentan para acceder endoscópicamente a partes del esófago humano que han experimentado un crecimiento no deseado del epitelio columnar. El sistema de ablación con catéter y el procedimiento incluye una profundidad controlada de la ablación y la utilización tanto de espectros de radiofrecuencia, como radiación ultravioleta no ionizante, fluido caliente o radiación de microondas, que también se puede acompañar con agentes 15 sensibilizadores mejorados.

Por lo tanto, existe la necesidad de un dispositivo y un procedimiento para el tratamiento del tejido anómalo del esófago a poca profundidad controlada y de manera segura de la ablación, restringiendo el tratamiento a la mucosa y a la submucosa, evitando la capa muscular, a través de la aplicación uniforme de energía al tejido que se va a someter 20 a la ablación, por la totalidad de la circunferencia del lumen interno del esófago.

Sumario de la invención

25 Los aspectos de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Se proporciona un sistema de ablación con catéter para acceder endoscópicamente a partes del esófago humano que ha experimentado un crecimiento no deseado del epitelio columnar.

30 El sistema de ablación con catéter y el procedimiento puede incluir una profundidad controlada de la ablación y la utilización tanto de espectros de radiofrecuencia como radiación ultravioleta no ionizante, ultrasonidos, fluidos calientes o radiación de microondas, luz colimada o no colimada o energía luminosa coherente o no coherente u otro tipo de energía luminosa, que también puede ir acompañada de agentes sensibilizadores mejorados. Una forma de realización de la invención puede considerar la aplicación uniforme de energía por toda la circunferencia del lumen 35 interno del esófago para la ablación de las células en la parte mucosa y superior de las capas submucosas del esófago evitando al mismo tiempo la penetración en la capa muscular, también denominada capa muscular externa.

Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 es una vista esquemática de las partes de un tracto digestivo superior humano.

La Figura 2 es una vista esquemática de un dispositivo de la invención, ampliada, dentro de un esófago.

45 La Figura 3 es una vista esquemática de un dispositivo de la invención.

La Figura 4 es una vista con mayor detalle del dispositivo de la Figura 3.

50 La Figura 5 es una vista del dispositivo de la invención.

La Figura 6 representa los patrones de electrodos del dispositivo de la Figura 3.

La Figura 7 representa los patrones de electrodos que se pueden utilizar en un dispositivo de la invención.

55 La Figura 8 es una vista esquemática de otra forma de realización de un dispositivo de la invención.

La Figura 9 muestra una vista superior y una vista inferior de un patrón de electrodo del dispositivo de la Figura 8.

60 Descripción detallada de la invención

Es conocido que algunos trastornos pueden causar el flujo retrógrado de contenidos gástricos o intestinales del estómago 10 al esófago 15, como se representa en la Figura 1. Este flujo se muestra mediante flechas A y B en la Figura 1. Aunque las causas de estos problemas son variadas, este flujo retrógrado puede ocasionar trastornos secundarios, como el esófago de Barrett, que requieren un tratamiento independiente y bastante distinto a los tratamientos apropiados para el trastorno primario - como los trastornos del esfínter esofágico inferior 18. El esófago de Barrett es un trastorno inflamatorio en el que los ácidos del estómago, los ácidos biliares y las enzimas regurgitan desde el estómago y el duodeno y penetran en el esófago inferior dañando la mucosa esofágica. En efecto, cuando este tipo de

ES 2 296 754 T3

flujo retrógrado se da con la frecuencia suficiente, puede causar daño a las células epiteliales esofágicas 20. En algunos casos el daño puede provocar la alteración de las células escamosas, provocando que éstas cambien a células especializadas epiteliales columnares más alargadas. Este cambio metaplásico del epitelio mucoso de células escamosas a células columnares se denomina esófago de Barrett. Está comprobado que aunque algunas de las células columnares 5 pueden ser benignas, otras pueden provocar un adenocarcinoma.

Por lo tanto, se ha de centrar la atención en la identificación y la eliminación de este epitelio columnar para mitigar unas implicaciones más severas para el paciente. Los ejemplos de esfuerzos para identificar debidamente esos crecimientos, denominados epitelios de Barrett o más generalmente esófago de Barrett, han incluido técnicas de 10 visualización convencionales conocidas por los expertos en la materia. Aunque se han desarrollado algunas técnicas para caracterizar y distinguir dichas células epiteliales deben presentarse todavía unos medios seguros y eficaces para una eliminación precisa de los crecimientos no deseados y de tejido anómalo de esta naturaleza en partes del esófago para mitigar el riesgo de una transformación maligna.

15 Los medios para conseguir dicha eliminación de crecimientos y tejidos según la presente invención incluyen la utilización de energía, como la energía por radiofrecuencia, a niveles adecuados para conseguir la ablación a nivel tisular de mucosa o submucosa. Esta ablación está concebida para eliminar los crecimientos columnares 30 de las partes del esófago 15 que se hayan así afectadas. El término “ablación” tal como se utiliza en la presente memoria significa daño térmico del tejido que provoca necrosis tisular.

20 En una forma de realización, tal como se muestra en la Figura 2, está previsto un mango flexible alargado 41 para la inserción en el cuerpo de una de las varias maneras seleccionadas por el proveedor médico. El mango se dispone, preferentemente, endoscópicamente, por ejemplo, a través del esófago, o se puede colocar quirúrgicamente, o mediante otros medios. Cuando se utiliza un endoscopio el mango flexible se puede insertar en el lumen del endoscopio o 25 el mango se puede colocar en el exterior del endoscopio. De forma alternativa, se puede utilizar un endoscopio para visualizar el camino que el mango debería seguir durante la colocación y después tras la extracción del endoscopio el mango se podría insertar en el esófago. Los medios de distribución de energía están previstos en un extremo distal 45 del mango flexible para proporcionar la energía apropiada para la ablación en la medida que se desee. Los medios de distribución de energía son alimentados por medios de alimentación configurados para alimentar los medios de distribución de energía a niveles apropiados para la ablación de tejido a una profundidad de ablación predeterminada. Se 30 ha reconocido que la energía de un tipo preferido incluye energía de radiofrecuencia, energía de microondas, energía ultrasónica o energía luminosa, incluyendo sin limitación, ultravioleta, visible, infrarroja, colimada o no colimada, coherente o no coherente u otros tipos de energía luminosa, la energía luminosa posiblemente utilizada en combinación con agentes sensibilizadores mejorados. También se ha reconocido que otra forma de realización de la presente 35 invención puede utilizar fluido caliente como medios de energía de la ablación.

En una forma de realización, el mango flexible comprende un cable que contiene un grupo de conductores eléctricos rodeados por una capa eléctrica aislante y comprende unos medios de distribución de energía radiante localizados en su extremo distal. En una forma de la invención un dispositivo de posicionamiento y dilatación alrededor del extremo 40 distal del instrumento presenta un tamaño suficiente para contactar y expandir las paredes de la cavidad corporal en la que se dispone (por ejemplo, el esófago) tanto en la parte frontal de los medios de distribución así como en los lados de los medios de distribución. Por ejemplo, la cabeza distal del instrumento se puede sostener a una distancia controlada, o en contacto directo con la pared del esófago mediante un balón expandible 52 para así regular y controlar la cantidad 45 de energía transferida al tejido que comprende la pared del esófago. El balón está preferentemente unido a una parte del mango flexible en un punto espaciado de los medios del cabezal distal.

El balón dilatable o expandible se puede utilizar como el vehículo para el suministro de la energía de ablación. Una característica crítica de esta forma de realización incluye unos medios por los que se transfiere la energía desde la parte de la cabeza distal de la invención a la membrana que comprende el balón. Por ejemplo, un tipo de distribución de energía que puede resultar adecuado y se incorpora en su totalidad a la presente memoria se presenta en la 50 patente US nº 5.713.942, en la que se conecta un balón expandible a una fuente de potencia, que proporciona potencia por radiofrecuencia que presenta las características deseadas para calentar selectivamente el tejido diana a una temperatura deseada. El balón 52 de la presente invención se puede construir a partir de un elastómero electroconductor tal como una mezcla de polímero, elastómero y partículas electroconductoras, o puede comprender una vesícula no extensible que presenta una forma y un tamaño en su forma completamente extendida que se extenderá de un modo apropiado sobre tejido con el que va estar en contacto. En otra forma de realización, se puede formar un elemento electroconductor a partir de un elastómero eléctricamente aislado en el que un material electroconductor como el cobre se deposita sobre la superficie y un patrón de electrodo se graba en el material y después el electroconductor se une a la superficie exterior del balón. En una forma de realización, el elemento electroconductor, por ejemplo, el balón 52, 55 presenta una configuración expandible en la forma para ajustarse a las dimensiones del lumen interno expandible (no colapsado) del trácto esofágico inferior humano. Además, dicho elemento electroconductor puede estar constituido por un conjunto de zonas de segmentos de electrodos 58 que presenta unos medios termistores o similares asociados a cada segmento de electrodos mediante el cual se monitoriza y se controla la temperatura de cada uno de entre un conjunto de segmentos mediante una configuración de retroalimentación. En otra forma de realización, es posible que 60 el elemento electroconductor pueda presentar unos medios para permitir la transmisión de energía de microondas al lugar de la ablación. Incluso en otra forma de realización, el balón dilatador o expandible puede presentar unos medios para transportar o transmitir un fluido que se puede calentar en una o más partes del elemento de modo que la energía térmica del fluido que se puede calentar se pueda utilizar como fuente de energía de la ablación.

ES 2 296 754 T3

Un dispositivo de la invención, como el que se representa en la Figura 2, comprende unos medios de control dirigible y direccional y un sensor de sonda para medir con precisión la profundidad de la ablación, y las formas de realización alternativas adecuadas de manera que si no se desea colocar los elementos electroconductores en la membrana que forma el balón expandible sea todavía posible utilizar el balón para controlar la colocación y localización 5 mientras se mantienen los medios de liberación de energía en una localización dentro del volumen del balón expandible, como una distribución distal de energía principal con un diseño convencional.

Tal como se representa en las Figuras 4, 5 y 8, en una forma de realización preferida, la liberación de energía o 10 los medios de distribución se pueden disponer de manera que la energía se aplica uniformemente a la circunferencia del lumen interno del esófago en el que se desea realizar la ablación. En esta forma de realización, esto se consigue posicionando los medios de liberación de energía en la circunferencia exterior del balón expandible. Un experto en la materia podría posicionar los medios de liberación de energía utilizados con las otras fuentes de energía con respeto al elemento expandible de manera que la energía se aplica uniformemente en la circunferencia del lumen interno del esófago. Una manera de asegurar que la energía se aplique uniformemente en la circunferencia del lumen interno del 15 esófago, sería incluir con el dispositivo un elemento de vacío o de succión para "atraer" la pared del esófago contra la circunferencia exterior del elemento expandible. Este elemento de succión se puede utilizar sólo para "atraer" la pared del esófago al contacto con los medios de distribución de energía transportados en el catéter o mango flexible sin la utilización de un elemento expandible o conjuntamente con el elemento expandible para asegurar que la pared está en contacto con los medios de distribución de energía transportados en el exterior del elemento expandible.

20 Tal como se describe a continuación, la fuente de potencia puede ser controlada manualmente por el usuario y es adaptada para permitir que el usuario seleccione el tiempo de tratamiento y el ajuste de potencia adecuados para obtener una profundidad controlada de la ablación o puede estar conectado a un controlador (no se muestra), que puede ser un controlador digital o analógico para la utilización con la fuente RF, o un ordenador con software. Cuando se 25 utiliza un controlador por ordenador éste puede incluir una CPU conectada a través de un bus del sistema. El sistema puede incluir un teclado, una disquetera, u otros sistemas de memoria de almacenaje permanente, un dispositivo y otros periféricos conocidos en la técnica. También se pueden conectar al bus una memoria de programa y una memoria de datos.

30 La profundidad de la ablación obtenida con el sistema de la invención se controla preferentemente mediante la selección por parte del usuario de los parámetros apropiados para el tratamiento tal como se describen a continuación en la presente memoria. También se puede utilizar un sensor en el sistema de la invención para monitorizar y determinar la profundidad de la ablación.

35 El sistema dado a conocer en la presente memoria se puede utilizar como un método de procedimiento para el tratamiento del esófago de Barrett. Este puede incluir la detección y el diagnóstico del epitelio columnar no deseado en el esófago. Después de determinar que la parte o partes del esófago que presentan este tejido no deseado deberían someterse parcialmente a ablación, se prepara al paciente de manera apropiada según la forma de realización del dispositivo que se va a utilizar. Después, el médico prepara al paciente del modo apropiado e inserta, mediante acceso 40 y control endoscópico, el dispositivo de ablación mostrado y tratado en la presente memoria a través de la boca del paciente. Tal como se ha tratado anteriormente, el dispositivo de ablación se puede insertar a través de un canal del endoscopio, localizado en el exterior y a lo largo del lado del endoscopio, o se puede insertar a través de la boca del paciente en la localización deseada en el esófago sin un endoscopio después de que se haya utilizado un endoscopio para identificar la localización adecuada y el trayecto para insertar el dispositivo. El dispositivo se puede insertar con 45 un endoscopio y una vez que se ha insertado, se realizarán más posicionamientos de las partes del dispositivo hasta que se identifiquen una localización y visualización adecuadas en el sitio de la ablación en el esófago. Los médicos realizan la selección y activación del conjunto completo de electrodos de la circunferencia o el(s) cuadrante(s) apropiado(s) o la(s) parte(es)/el(los) segmento(s) en el catéter de ablación, incluyendo los ajustes de potencia y tiempo adecuadas según la profundidad de ablación deseada. Pueden resultar necesarias otras configuraciones si se requiere una ablación 50 posterior en localizaciones distintas y/o profundidades distintas en el esófago del paciente.

Después del tratamiento de ablación para eliminar el epitelio de Barrett, se puede tratar al paciente con terapia de supresión de ácidos, que se ha demostrado que mejora el crecimiento del epitelio normal durante el proceso de recuperación.

55 55 El tratamiento de ablación mediante energía luminosa también se puede acompañar de unos agentes sensibilizadores mejorados, tales como los derivados de la hematoporfirina como Photofrin® (porfimerol de sodio, marca registrada por Johnson & Johnson Corporation, New Brunswick, NJ).

60 El sistema descrito en la presente memoria se puede utilizar como un método de procedimiento para el tratamiento de la displasia o el tejido canceroso en el esófago. Después de determinar que la parte o partes del esófago que presentan tejido no deseado deberían someterse parcialmente o por completo a ablación, se prepara al paciente de manera adecuada según la forma de realización del dispositivo que se va a utilizar y se proporciona un tratamiento tal como se ha descrito anteriormente.

65 Todavía en otro procedimiento de la invención, el médico puede determinar primero la longitud de la parte del esófago que requiere la ablación mediante la observación visual a través de un endoscopio y puede a continuación seleccionar un catéter de ablación de entre un conjunto de catéteres de ablación de la invención, presentando cada

ES 2 296 754 T3

catéter unas longitudes distintas de los medios de liberación de energía asociados al elemento expandible. Por ejemplo, si el médico determina que 1 centímetro de longitud de la superficie esofágica requiere la ablación, podría seleccionarse para la ablación un catéter de ablación de 1 centímetro de longitud de un electrodo u otros medios de distribución de energía que aplicarán energía a una longitud de 1 centímetro. La longitud del electrodo u otros medios de distribución de energía asociados con el balón pueden variar en longitud de 1 a 10 cm.

Todavía en otra forma de realización, se puede proporcionar un conjunto de catéteres de ablación en los que los medios de distribución de energía están asociados con el balón en los que el diámetro del balón en su expansión está comprendido entre 12 mm y 35 mm. En dicho procedimiento, el médico seleccionará un catéter de ablación que presente un diámetro que cuando se expanda provocará que el esófago se estire y la mucosa sea menos gruesa reduciendo, de este modo, el flujo sanguíneo en el lugar de la ablación. El esófago presenta normalmente un grosor de 5 a 6 mm, con el procedimiento de la invención el esófago se estira y se estiliza de modo que manera que se ocluye el flujo de sangre a través de la vasculatura esofágica. Se cree que al reducir el flujo sanguíneo en la zona de ablación, el calor generado por la energía radiante se dispersa menos fácilmente a las otras zonas del esófago centrando de este modo la energía en el lugar de la ablación.

Unos medios que un médico puede utilizar para determinar el diámetro adecuado del catéter de ablación que va a utilizar en un paciente determinado, sería utilizar en una primera etapa un balón altamente distensible conectado a unos medios detectores de presión. El balón se puede insertar en el esófago y se puede disponer en el lugar deseado de la ablación y se infla hasta que se obtiene una lectura de presión adecuada. El diámetro del balón inflado se puede determinar y se puede seleccionar un dispositivo de ablación de la invención que presenta un balón que puede expandirse hasta dicho diámetro para su uso en el tratamiento. Es bien conocido que el esófago se puede expandir hasta una presión de 60-120 lbs/pulgada cuadrada. Resulta deseable expandir el elemento electroconductor expandible como un balón lo suficientemente para que su oclusión de la vasculatura de la submucosa, incluso los vasos arteriales, capilares o venosos. La presión que debe ejercerse para llevarlo a cabo debe ser por lo tanto superior a la presión ejercida por dichos vasos. Alternativamente, el médico puede determinar el diámetro de ablación apropiado que se va a utilizar mediante observación visual utilizando un endoscopio.

El funcionamiento y la utilización del dispositivo de la invención se describen a continuación. El dispositivo utilizado se representa esquemáticamente en las Figuras 3, 4 y 5. Tal como se representa en la Figura 5, el mango flexible alargado 41 se conecta a un conector eléctrico multi-clavija 94, que se conecta a la fuente de potencia e incluye un conector luer macho 96 para la conexión a una fuente fluida útil para la expansión del elemento expandible. El mango flexible alargado presenta un electrodo 98 envuelto alrededor de la circunferencia. El elemento expandible del dispositivo que se muestra en la Figuras 3 y 4, un balón, comprende además tres patrones de electrodos diferentes, cuyos patrones están representados con mayor detalle en la Figura 6. Normalmente, sólo se puede utilizar un patrón de electrodo en un dispositivo de la presente invención, como en el dispositivo preferido que se representa en la Figura 8 y se describe a continuación. En el dispositivo de las Figuras 3 y 4, el mango flexible alargado 41 comprende seis anillos bipolares 62 con 2 mm de separación en un extremo del mango (un patrón de electrodo), adyacente a los anillos bipolares se encuentra una sección de seis tiras o rectángulos monopolares 65 con 1 mm de separación (un segundo patrón de electrodo), y otro patrón de electrodos de dedo entrelazados axiales bipolares 68 se dispone al otro extremo del mango (un tercer patrón de electrodo). En dicho dispositivo, el espacio nulo 70 se dispone entre la última de las tiras monopolares y los electrodos bipolares axiales. El catéter utilizado en el estudio se preparó utilizando una lámina plana de poliimida de aproximadamente 1 mil (0,001") de grosor recubierto con cobre. Los patrones de electrodo deseados se graban entonces con cobre. Dichos dispositivo se adapta para el uso de energía de radiofrecuencia.

Los patrones de los electrodos de la invención dependiendo de la longitud del sitio que se va a someter a ablación, la profundidad de la mucosa y submucosa del lugar del sitio de la ablación y otros factores. Otros patrones de electrodos posibles que se pueden utilizar con el dispositivo de la invención incluyen, sin limitación, los patrones que se representan en la Figura 7 como 80, 84, 88 y 92, respectivamente. El patrón 80 es el patrón de los electrodos de dedo interlazados axiales bipolares con 0,3 mm de separación. El patrón 84 incluye unas tiras bipolares con 0,3 mm de separación. El patrón 88 incluye los anillos bipolares con 0,3 mm de separación. El patrón 92 es un electrodo con un patrón de electrodos ondulantes con 0,2548 mm de separación.

En los ejemplos de utilización del dispositivo descrito en la presente memoria, los electrodos se unieron a la superficie exterior de un balón de dilatación esofágico 72 que presenta un diámetro de 18 mm. El dispositivo se adaptó para el uso de radiofrecuencia mediante la unión de cables 74 tal como se muestra en la Figura 4 a los electrodos para conectarlos a la fuente de potencia.

Se desinfló el balón y se insertó el catéter en el esófago tal como se describe a continuación. Además de las series de tres patrones de electrodos diferentes, se aplicaron diversos factores de energía diferentes al esófago de un cerdo normal inmaduro (aproximadamente 25 Kg.). Inicialmente, se pasó un endoscopio en el estómago del sujeto. El dispositivo de la invención se colocó en el esófago distal utilizando una guía endoscópica. El balón se infló para presionar los electrodos contra la mucosa esofágica. No hubo ninguna indicación de que la dilatación del balón tuviera unos efectos adversos para el esófago.

Una vez se colocaron el balón y los electrodos se llevaron a cabo las aplicaciones del primer conjunto de radiofrecuencia ("RF"). Tras la evaluación endoscópica de las zonas tratadas, se retiró el dispositivo proximalmente. La colocación del dispositivo se evaluó endoscópicamente para asegurar un espacio de tejido normal entre la zona de la

ES 2 296 754 T3

primera aplicación y la segunda aplicación, asegurando dicho espacio la identificación de las dos zonas de tratamiento durante las evaluaciones postproceso. El proceso se repitió una tercera vez utilizando un proceso similar al de la segunda aplicación. Durante el tratamiento, se monitorizó la impedancia del tejido como un indicador del progreso del tratamiento, una impedancia alta es indicativa de desecación. Por consiguiente, el médico puede determinar mediante la monitorización la impedancia del tejido cuando se ha producido una ablación suficiente.

Los parámetros y las observaciones de tratamiento del primer conjunto de aplicaciones RF se presentan en la Tabla 1. El efecto del tratamiento se evaluó endoscópicamente. Las zonas del esófago tratado (los “patrones de tratamiento”) se aprecian con claridad como tiras blancas. Las zonas no tratadas presentan un color rojo/rosa normal.

10

TABLA 1

15

Conjunto de tratamiento 1: Parámetros y observaciones

20

Localización y configuración del dispositivo	Protocolo de tratamiento	Impedancia observada	
		Inicial (Ohms)	Terminal (Ohms)
Distal// Bipolar	25 vatios @ 30 s + 40 vatios @ 30 s	33	258
Tira monopolar 1	25 vatios @ 30 s	125	Apagado a los 29 s ²
Tira 2	25 vatios @ 30 s	107	Apagado a los 20 s
Tira 3	25 vatios @ 30 s	125	Apagado a los 25 s
Tira 4	25 vatios @ 30 s	105	Apagado a los 22 s
Tira 5	25 vatios @ 30 s	125	Completo a los 30 s
Tira 6	25 vatios @ 30 s	90	Apagado a los 19 s
Proximal // Bipolar	25 vatios @ 30 s + 40 vatios @ 30 s	No hay datos	No cambia el valor de referencia

25

Llave del transformador = 50

30

El apagado se produce frecuentemente a 300 ohms.

35

“Completo” indica que el tratamiento progresó durante la totalidad del intervalo programado sin un caso de terminación automática.

45

Tal como se puede apreciar en la tabla, una vez la impedancia observada en el sitio de la ablación alcanza los 300 ohms el generador de radiofrecuencia corta la señal.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 296 754 T3

Los parámetros y las observaciones del tratamiento del segundo conjunto de aplicaciones RF realizados a nivel medio en el esófago se presentan en la Tabla 2. Como anteriormente el efecto del tratamiento se evaluó endoscópicamente. Los patrones de tratamiento se aprecian claramente.

5

TABLA 2

10

Conjunto de tratamiento 2: Parámetros y observaciones

15

20

25

30

35

Localización y configuración del dispositivo	Protocolo de tratamiento	Impedancia observada	
		Inicial (Ohms) ⁴	Terminal (Ohms)
Distal// Bipolar	25 vatios @ 60 s	30	121 (salta a los 30 s)
Tira monopolar 1	20 vatios @ 60 s	112	103 Completo a los 60 s ⁵
Tira 2	20 vatios @ 60 s	108	300 Apagado a los 25 s
Tira 3	20 vatios @ 60 s	109	301 Apagado a los 31 s
Tira 4	20 vatios @ 60 s	108	300 Apagado a los 27 s
Tira 5	20 vatios @ 60 s	115	301 Apagado a los 42 s
Tira 6	20 vatios @ 60 s	109	301 Apagado a los 24 s
Proximal // Bipolar	40 vatios @ 60 s	32	37

Llave del transformador = 50

"Completo" indica que el tratamiento progresó durante todo el intervalo programado sin un evento de terminación automática.

40

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 296 754 T3

Los parámetros y las observaciones de tratamiento del tercer conjunto de aplicaciones RF se presentan en la Tabla 3. El efecto del tratamiento se evaluó endoscópicamente. Los patrones de tratamiento se aprecian claramente como tiras blancas comparadas con las de color rojo/rosa normal.

5

TABLA 3

Conjunto de tratamiento 3: Parámetros y observaciones

		Impedancia observada	
		Inicial (Ohms) ⁶	Terminal (Ohms)
10	Localización y configuración del dispositivo	Protocolo de tratamiento	
15	Distal// Bipolar	25 vatios @ 120 seg.	67 168 (Aumenta a los 108 seg.)
20	Tira monopolar 1	15 vatios @ 90 seg.	104 283 Completo a los 90 seg. ⁸
25	Tira 2	15 vatios @ 90 seg.	110 301 Apagado a los 37 seg.
30	Tira 3	15 vatios @ 90 seg.	115 300 Apagado a los 43 seg.
35	Tira 4	15 vatios @ 90 seg.	105 287 Completo a los 90 seg.
40	Tira 5	15 vatios @ 90 seg.	104 281 Completo a los 90 seg.
45	Tira 6	15 vatios @ 90 seg.	105 289 (disminuye los 38 seg.)
50	Proximal // Bipolar	40 vatios @ 120 s	87 105

Llave del transformador bipolar = 3; monopolar = 50

El tratamiento monopolar frecuentemente produce una disminución drástica de los "vatos" leídos a la mitad y al final de la duración del tratamiento. La disminución fue desde 15 (configuración inicial) a 3 ó 4 vatios al final del ciclo de tratamiento.

"Completo" indica que el tratamiento progresó durante todo el intervalo programado sin un caso de terminación automática.

La llave del transformador del tratamiento se cambió para los tratamientos bipolares de 50 a 35. Hay que destacar la observación en relación a que hacia el final de los tratamientos monopulares, la salida de vatios como se describe en el generador disminuyó desde una configuración de 15 vatios a una lectura de 3 a 4 vatios. El aumento en la impedancia observada en el estudio puede resultar útil como un punto final para el control de la energía de RF en el lugar de ablación.

La energía de RF se puede aplicar a los elementos electroconductores de diferentes maneras. En una forma de realización, se aplica en un modo bipolar a los anillos bipolares a través de la activación simultánea de los anillos alternativos. En otra forma de realización, se aplica a los anillos bipolares a través de la activación secuencial de los pares de anillos. En otra forma de realización, la energía RF se puede aplicar de un modo monopolar a través de la activación secuencial de unas tiras monopulares individuales o de la activación simultánea de las tiras monopulares.

Tras el tratamiento del esófago del cerdo como se ha descrito anteriormente utilizando radiofrecuencia, el esófago se extirpó y se fijó con formalina normal tamponada al 10 por ciento (NBF). Se observaron tres zonas de lesión diferentes que corresponden a los tres lugares de tratamiento y el esófago se dividió en tres secciones que se aproximaron a las tres zonas de tratamiento. Cada segmento se cortó en unas secciones transversales compactas seriadas de 4 a 5 mm. Las secciones seleccionadas de cada segmento de tratamiento se fotografiaron y las fotografías de los segmentos de tratamiento representativos se ensamblaron de lado para comparar los patrones de electrodo de catéter similares entre los tres regímenes de los tres tratamientos. Se realizaron las siguientes observaciones. Casi todos los segmentos tratados mostraron necrosis de la mucosa. Se apreciaron cambios en las capas submucosa, muscular y adventicia, que generalmente se manifiestan debido a la decoloración del tejido que sugiere una hemorragia dentro del tejido. Finalmente, comparando el tejido con la morfología esofágica normal, la mayoría de los segmentos tratados estaban dilatados con paredes delgadas. De este modo, todos los patrones de electrodos y los parámetros de tratamiento dieron como resultado la ablación de la capa de mucosa del esófago.

ES 2 296 754 T3

El esófago tratado se seccionó en 44 secciones y cada sección se etiquetó o bien como región de tratamiento o región adyacente a la región de tratamiento. Cada sección se procesó para un examen histológico y se tiñó con H&E y se revisó dos veces. Se calcularon y se anotaron los parámetros siguientes:

- 5 a. Porcentaje de escaras en el epitelio:

Escara se definió como una separación de uno o más capas del epitelio cuando se visualiza a 100x aumentos.

- 10 b. Epitelio: porcentaje de muerte celular:

Las capas basales de epitelio se revisaron a 400 x aumentos. La determinación de “muerte celular” se basa en los criterios siguientes:

- 15 Condensación del material nuclear.

Pérdida de perfil nuclear bien definido.

Pérdida del detalle celular bien definido.

- 20 c. Lámina propia//mucosa muscular//submucosa:

Porcentaje de muerte:

25 La muerte celular se basó principalmente en la condensación del material nuclear.

- d. Muscular/adventicia

30 Igual que la anterior.

La tabla siguiente resume el porcentaje de escaras, el porcentaje de muerte en la mucosa y submucosa y el porcentaje de muerte en la muscular tal como se determinó en el estudio descrito anteriormente.

(Tabla pasa a página siguiente)

35

45

50

55

60

65

ES 2 296 754 T3

TABLA 4

Número de sección	Localización de la sección	Porcentaje de escaras	Muerte celular // mucosa & submucosa	Porcentaje muerte // muscular
1	Espaciador distal	0	0	0
2	distal // Anillo bipolar	0	0	0
3	distal // Anillo bipolar	33	100	75
4	distal // Anillo bipolar	100	100	50
5	distal // Tira monopolar	100	100	75
6	distal // Tira monopolar	100	100	75
7	distal // Tira nula	100	100	50
8	distal // Tira nula	100	100	75
9	Distal // bipolar axial	50	95	50
10	Distal // bipolar axial	75	90	25
11	Distal // bipolar axial	50	95	50
12	Distal // bipolar axial	50	75	25
13	Distal // bipolar axial	50	100	25
14	Distal <>espaciador medio	0	0	0
15	Distal <>espaciador medio	0	0	0
16	Distal <>espaciador medio	0	0	0
17	Distal <>espaciador medio	0	0	0
18	Distal <>espaciador medio	5	5	5
19	Tmt medio // anillo bipolar	75	100	25
20	Tmt medio // anillo bipolar	60	100	25
21	Tmt medio // anillo bipolar	90	100	25
22	Tmt medio // tira monopolar	60	75	25
23	Tmt medio // tira nula	65	95	10
24	Tmt medio // tira nula	75	100	10
25	Tmt medio // axial bipolar	65	95	10
26	Tmt medio // axial bipolar	35	25	25
27	Tmt medio // axial bipolar	25	25	10
28	Tmt medio // axial bipolar	30	50	25
29	Tmt medio // espaciador proximal	65	25	50
30	Anillo proximal // bipolar	50	75	50
31	Anillo proximal // bipolar	25	75	25
32	Anillo proximal // bipolar	50	80	25
33	Anillo proximal // bipolar	75	75	50
34	Tira proximal // monopolar	90	50	50
35	Tira proximal // monopolar	100	99	75
36	Tira proximal // monopolar	100	100	75
37	Tira proximal // nula	90	95	75
38	Proximal // axial bipolar	50	25	50
39	Proximal // axial bipolar	90	50	50
40	Proximal // axial bipolar	100	75	75
41	Proximal // axial bipolar	90	90	50
42	Espaciador proximal	0	0	0
43	Espaciador proximal	0	0	0
44	Espaciador proximal	0	0	0

60

Una forma de realización particularmente preferida de un dispositivo de la invención se representa en la Figura 8. Dicho dispositivo comprende un catéter de balón de electrodo esofágico 110 que comprende dos conjuntos de electrodos, 112 y 114, respectivamente, fijados al exterior de un balón de 18,25 mm de diámetro x 40 mm de largo 130 que está montado en un catéter de 3 pies de largo 160. Un electrodo 112 se alinea con el borde 116 que se cruza con la región más estrecha dispuesta en el extremo distal del balón 132 mientras que el otro 114 se alinea con el borde proximal más estrecho que se cruza dispuesto en el extremo proximal del balón 134.

65

ES 2 296 754 T3

La Figura 9 representa un vista inferior 150 y una vista superior 152 de los conjuntos de electrodos. Cada conjunto comprende 20 unas barras paralelas, 0,25 de ancho x 60-65 mm de longitud, separadas por unos espacios de 0,3 mm. Cuando se adhiere al balón, las barras del circuito forman 20 unos anillos continuos completos alrededor de la circunferencia. El conjunto de electrodos es grabado a partir de una lámina constituida por cobre a ambos lados de un sustrato de poliimida. Un extremo de cada barra de cobre presente un pequeño orificio chapado 154, que permite que las señales pasen a través de dichas barras desde 1 de 2 bloques de empalmes de cobre 156 y 158, respectivamente, en la parte posterior del laminado. Un bloque de empalmes 156 se conecta a todos las barras numeradas pares, mientras que el otro 158 se conecta a las barras numeradas impares.

Tal como se representa en la Figura 8, cada bloque de empalmes es cableado entonces a una red 5 34 AWG de cables 136. El cableado es externo al balón, con unos cables de circuito distal fijados por debajo del circuito proximal. Al encontrar el mango del catéter, estos 4 haces son soldados a continuación a unos haces de 3 cables tipo litz. Un haz actúa como conductor común para ambos circuitos mientras que los otros 2 haces son cableados individualmente a cada uno de los dos circuitos. Los cables tipo litz están rodeados por un tubo termorretráctil a lo largo de todo el mango del catéter. Al salir del extremo proximal del catéter, cada uno de los haces 138 se aísla individualmente con el tubo termoretráctil antes de la terminación en un tapón de miniconector 140.

El conector-y 142 del extremo proximal del catéter comprende los orificios de acceso tanto para el lumen interior 144 como el lumen de inflado 146. El lumen interior comprende la longitud total del catéter de balón y termina con una punta de lumen flexible 148 en el extremo distal del balón.

Para el suministro del dispositivo, el balón se dobla y se coloca en una funda (no representada). Durante el despliegue, dicha funda se retrae a lo largo del mango para exponer el electrodo del balón.

El dispositivo representado en la Figura 8 está destinado a su utilización en un procedimiento de energía de radiofrecuencia descrito en la presente memoria. Preferentemente, los conjuntos de electrodos se activan con aproximadamente 40 vatios de potencia de radiofrecuencia durante el tiempo necesario para suministrar de 200 a 600 julios de energía al tejido. Debido a que la zona de tratamiento total de 1 centímetro de largo del conjunto de electrodo envuelto alrededor de un balón de 18,25 milímetros de diámetro es de aproximadamente 5,7 centímetros cuadrados, esto corresponde a aproximadamente 35 a 105 julios por centímetro cuadrado de la zona esofágica. Para un dispositivo que utiliza un conjunto de electrodos de longitud diferente o un balón de diámetro diferente, los ajustes de potencia y energía deseados deben ser regulados según sea necesario para suministrar la misma potencia y energía por unidad de zona. Dichos cambios se pueden llevar a cabo o bien automáticamente o desde una entrada de usuario a la fuente de potencia de radiofrecuencia. Si se desean diferentes profundidades de tratamiento, se puede modificar la geometría del electrodo para crear una región de tratamiento o bien más profunda o más superficial. Haciendo que los anillos de electrodos bipolares resultan más estrechos y disponiéndolos a una mayor proximidad entre sí se reducirá la profundidad del tratamiento. Haciendo que los anillos de electrodos bipolares resulten más anchos y colocándolos más separados entre sí aumentará la profundidad del tratamiento. Los anchos y colocaciones no uniformes se pueden explotar para conseguir varios efectos de tratamiento. Tal como se ha descrito, en un procedimiento de la invención que utiliza un dispositivo de la invención en el que la energía de radiofrecuencia se aplica al tejido que se va a someter a ablación, la profundidad de la ablación se puede controlar mediante la selección adecuada de los ajustes de tratamiento. Para el dispositivo de la Figura 8, en el que el conjunto de electrodos que presenta una longitud de aproximadamente 1 centímetro y un diámetro de aproximadamente 18 mm, resulta deseable proporcionar potencia en el intervalo de 20-60 vatios durante un periodo de tiempo de entre 5 y 20 segundos.

Con el fin de asegurar un buen contacto entre la pared esofágica y el conjunto de electrodo, se puede aplicar una ligera succión a través del tubo del lumen para reducir la presión de aire en el esófago distal al balón y simultáneamente se puede aplicar una ligera succión a la parte del esófago proximal al balón. Dicha succión puede hacer que la parte de la pared esofágica distendida por el balón sea empujada hacia el conjunto de electrodo dispuesto en el balón.

Se pueden introducir varias modificaciones en los parámetros de tratamiento mencionados anteriormente en los conjuntos de electrodo para optimizar la ablación del tejido anómalo. Para obtener unas lesiones más superficiales que las obtenidas en el estudio mencionado anteriormente la energía de RF aplicada se puede aumentar mientras se reduce el tiempo de tratamiento. Asimismo, los patrones de electrodo se pueden modificar tal como se representa en la Figura 7 para mejorar la regularidad y la superficialidad de las lesiones resultantes. El sistema y el procedimiento de la invención pueden modificarse asimismo para incorporar la retroalimentación de la temperatura, la retroalimentación de la resistencia y/o la multiplexación de los canales de electrodos.

Aunque se ha descrito una forma de realización preferida de la presente invención, se apreciará que se pueden introducir cambios, adaptaciones y modificaciones en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la ablación de tejido mucoso anómalo de un esófago humano, que comprende:

- 5 a) un catéter de balón que comprende un balón inflable (130) dispuesto en el extremo distal de un catéter (160);
- 10 b) unos medios de distribución de energía que comprenden dos conjuntos de electrodos cableados individualmente (112, 114) dispuestos alrededor de una circunferencia de longitud predeterminada del balón que puede distribuir energía de radiofrecuencia, comprendiendo cada conjunto de electrodos unos anillos bipolares; y
- 15 c) unos medios de alimentación configurados para alimentar los medios de distribución de energía de manera que la energía se aplica al tejido a unos niveles adecuados para la ablación del tejido a una profundidad predeterminada de ablación.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios son adaptados para activar los conjuntos de electrodos (112, 114) con aproximadamente 40 vatios de potencia de radiofrecuencia durante un periodo de tiempo necesario para suministrar de 200 a 600 julios de energía al tejido.

20 3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que los medios de alimentación son adaptados para activar los conjuntos de electrodos (112, 114) con aproximadamente 40 vatios de potencia de radiofrecuencia durante un periodo de tiempo necesario para suministrar de aproximadamente 35 a 105 julios por centímetro cuadrado de la zona esofágica.

25 4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada conjunto de electrodos (112, 114) es grabado a partir de un laminado constituido por cobre a ambos lados de un sustrato poliimida.

30 5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo comprende un elemento de vacío o de succión para atraer la pared esofágica hacia la circunferencia exterior del balón (130).

35 6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la profundidad de la ablación se puede controlar mediante la selección de los ajustes de tratamiento.

40 7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de alimentación se adaptan para permitir al usuario seleccionar un tiempo de tratamiento y un ajuste de potencia adecuados para obtener una profundidad de ablación controlada.

45 8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de alimentación se configuran para proporcionar una cantidad predeterminada de energía a los medios de distribución de energía durante un periodo de tiempo predeterminado suficiente para proporcionar a los medios de distribución de energía la potencia suficiente para aplicar el nivel de energía adecuado al tejido para alcanzar una profundidad de ablación que no se extiende más allá de la capa de submucosa del esófago.

50 9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que los medios de alimentación comprenden además un controlador.

10. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que el controlador comprende un ordenador y un software.

55 11. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los anillos bipolares se separan entre sí no más de 2 mm.

55

60

65

Fig. 1

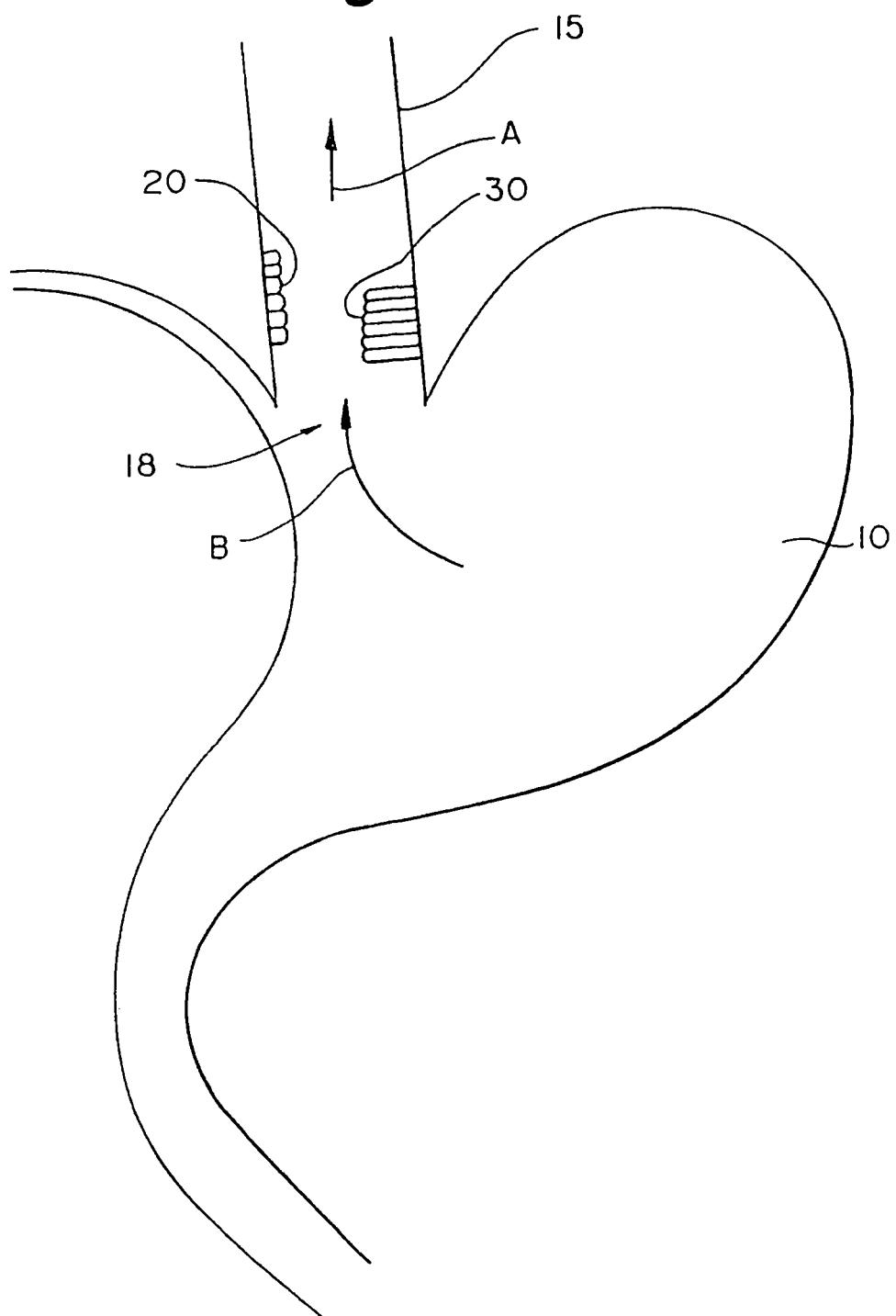


Fig. 2

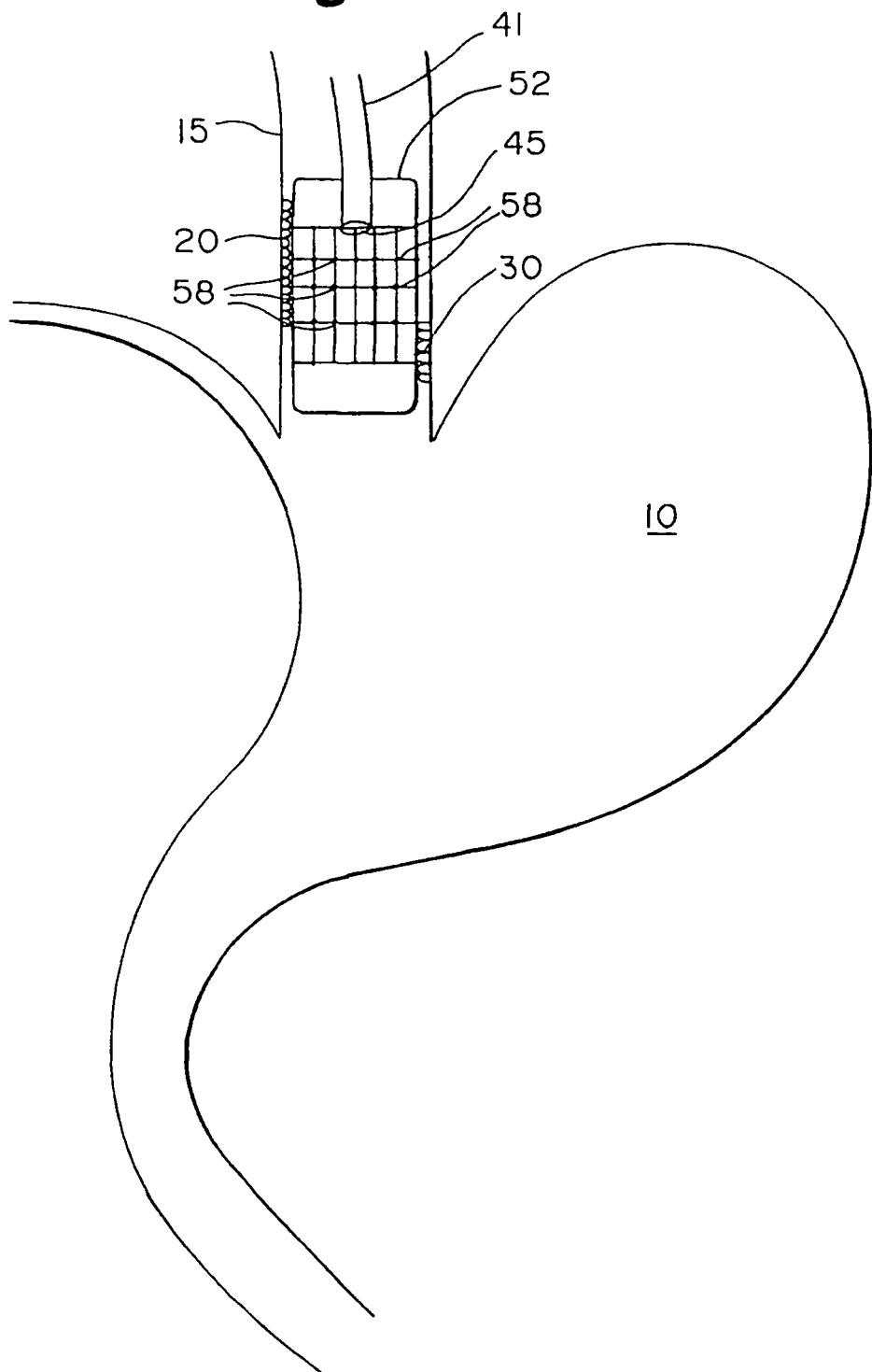


Fig. 3

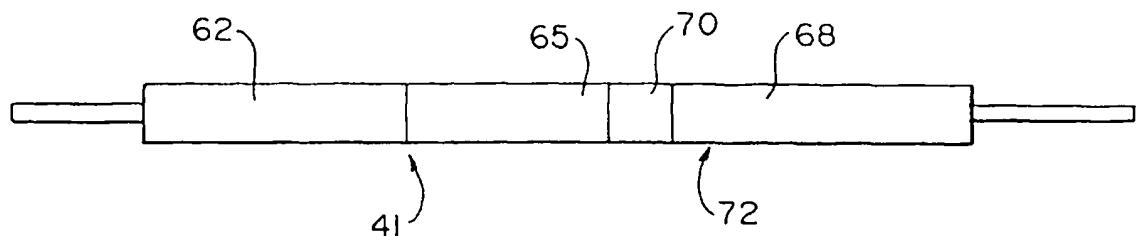


Fig. 4

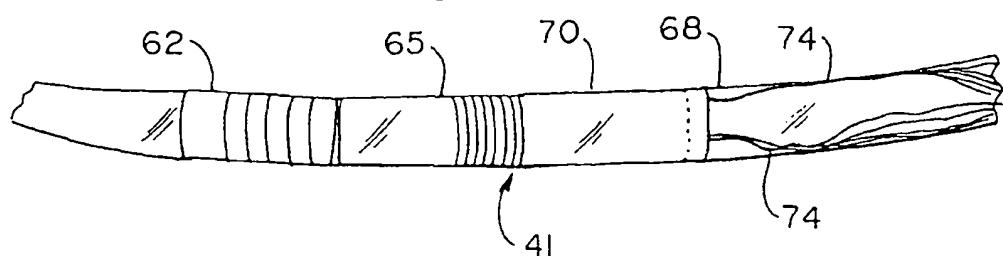


Fig. 5

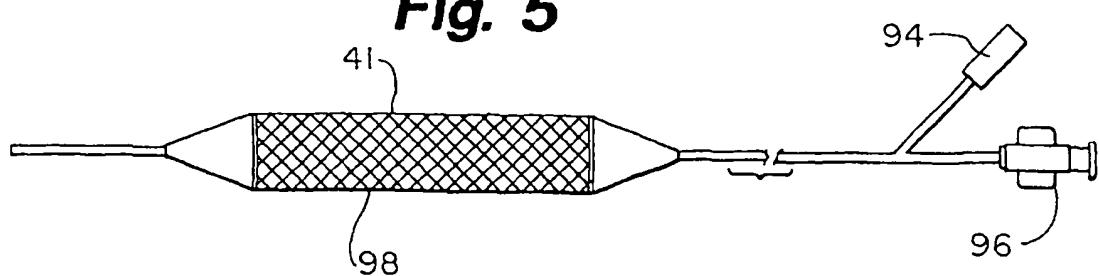


Fig. 6a

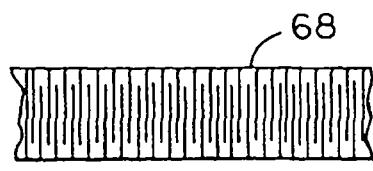


Fig. 6b

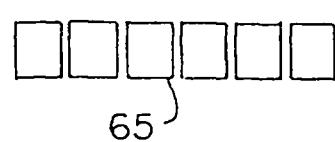


Fig. 6c

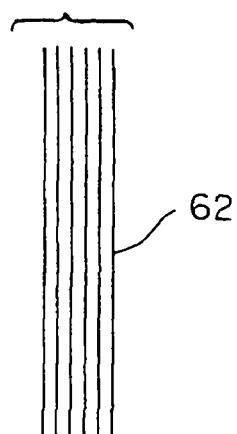


Fig. 7a

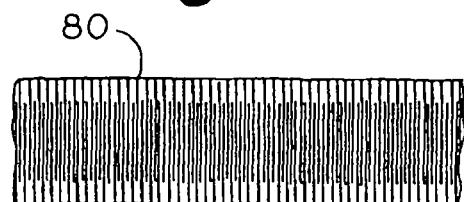


Fig. 7b



Fig. 7d

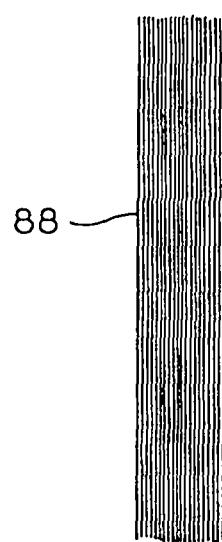


Fig. 7c



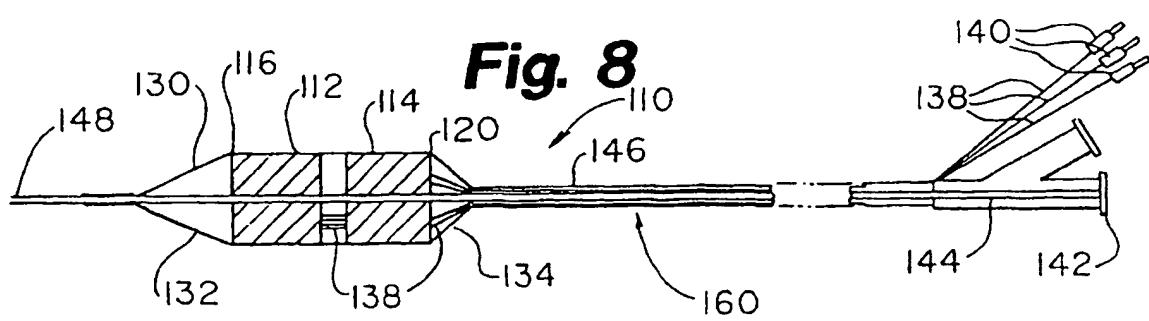


Fig. 9

