

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 818**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61M 29/00 (2006.01)

A61M 25/10 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2019** **PCT/EP2019/054902**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019** **WO19166513**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2019** **E 19707385 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3758779**

54 Título: **Catéter de reperfusión de presión controlada**

30 Prioridad:

01.03.2018 EP 18159564

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

30.08.2024

73 Titular/es:

CEREBRIA LIMITED (100.0%)
Finsgate 5-7 Cranwood Street
London EC1V 9EE, GB

72 Inventor/es:

ÖZER, MEHMET ALI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 977 818 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

Catéter de reperusión de presión controlada

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo catéter para la liberación controlada de flujo sanguíneo en una arteria ocluida. El catéter es especialmente útil en el tratamiento de pacientes que sufren infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) provocado por la oclusión súbita de una arteria coronaria epicárdica. Aunque el nuevo catéter puede ser útil en el tratamiento de vasos sanguíneos ocluidos en otras partes del cuerpo, como los vasos que irrigan el cerebro. La presente invención también divulga un sistema que comprende el catéter de la invención. También se divulga un método de tratamiento no reivindicado de cualquier arteria ocluida que irrigue un área severamente isquémica.

Antecedentes de la invención

US 5 516 336 divulga un catéter de dilatación del tipo perfusión que puede intercambiarse rápidamente por otro catéter sin necesidad de cables de intercambio ni cables de extensión de guía.

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) provocado por la oclusión súbita de una arteria coronaria epicárdica puede considerarse una de las patologías potencialmente mortales más importantes en el campo de la cardiología clínica. La reapertura a tiempo de una arteria coronaria epicárdica ocluida mediante una intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) está ampliamente aceptada como la modalidad de tratamiento más eficaz para los pacientes que presentan un STEMI agudo. Sin embargo, la reapertura satisfactoria de la arteria ocluida relacionada con el infarto mediante ICPP no detiene inmediatamente la lesión microvascular progresiva en el territorio miocárdico subtendido. Esta naturaleza sostenida de lesión microvascular que conduce a una mala perfusión miocárdica progresiva, aumenta la dimensión final del infarto de miocardio y afecta negativamente a la estructura y la función cardíacas y, por tanto, a la evolución del paciente. A pesar del éxito de la ICPP, la mortalidad (15 %) y especialmente la morbilidad post-MI (insuficiencia cardíaca) siguen siendo significativas a 1 año. Casi la mitad de todas las nuevas insuficiencias cardíacas en pacientes menores de 75 años están vinculadas a un STEMI.

Obviamente, el restablecimiento a tiempo de la permeabilidad epicárdica completa y sostenida mediante ICPP es el paso más crítico para preservar el miocardio isquémico de un infarto inminente. Sin embargo, el rápido restablecimiento del flujo coronario mediante la reapertura mecánica de la arteria ocluida relacionada con el infarto utilizando las técnicas actuales de intervención terapéutica angiográfica (ICPP) puede, paradójicamente, inducir una lesión microvascular coronaria y contribuir sustancialmente a la magnitud de la pérdida de cardiomiocitos en el área miocárdica en riesgo. Esta decepcionante evolución se ha atribuido en parte a los posibles efectos perjudiciales de la propia reperusión, es decir, "lesión por reperusión", que se cree que causa una mayor propagación de pérdida de cardiomiocitos en el territorio miocárdico subtendido. La lesión por reperusión es un fenómeno complejo que presenta diversos aspectos que es preciso aclarar y solucionar; la lesión microvascular relacionada con la reperusión como uno de estos aspectos, también requiere una nueva comprensión y enfoque para lograr un nuevo y mejor resultado terapéutico.

Tras la reapertura satisfactoria de la arteria coronaria epicárdica mediante ICPP, la obstrucción microvascular (intraluminal) (se cree que está causada principalmente por la tromboembolización distal debida a la manipulación/liberación del trombo fresco epicárdico durante la ICPP), la trombosis in situ y la compresión extravascular de la microcirculación por edema miocárdico y hemorragia intramiocárdica (HIM) pueden contribuir a la lesión microvascular y limitar el flujo de reperusión en el territorio miocárdico subtendido.

En concreto, los ensayos de trombectomía manual a gran escala, cuyo objetivo era reducir el riesgo de tromboembolización distal mediante la aspiración del trombo intraluminal fresco causante de la oclusión coronaria, con el fin de prevenir la obstrucción microvascular durante la ICPP, fracasaron repetidamente ya que no mostraron beneficio clínico alguno a pesar de que sí lograban extraer con éxito el material trombótico responsable de la oclusión aguda del lumen de la arteria coronaria. Por tanto, de momento, cualquier intervención terapéutica destinada a prevenir la obstrucción microvascular mediante la reducción del riesgo de embolización distal durante el procedimiento de ICPP no parece arrojar ningún beneficio clínico.

Es necesario dilucidar métodos, como la infusión local adyuvante selectiva de fibrinolíticos, para disolver los trombos microvasculares in situ que puedan desarrollarse durante la oclusión coronaria aguda.

Por otra parte, la compresión externa de la microcirculación por el edema miocárdico y la HIM desarrollada en el miocardio circundante tras la reperusión puede contribuir sustancialmente a la lesión microvascular post-ICPP y a una mala perfusión miocárdica. Casi todos los pacientes sometidos a reperusión mediante ICPP desarrollaron edema en diferentes intensidades. Además, se registró que aproximadamente el 50 % de los pacientes sometidos a ICPP presentaban HIM.

Durante la oclusión total de una arteria coronaria epicárdica, en función de la duración y gravedad de la isquemia, el aumento de la permeabilidad capilar inducida por hipoxia y la interrupción dan lugar a una fuga microvascular, que es el sustrato anatómico central subyacente al edema de miocardio y a la hemorragia que se producen tras el establecimiento de la reperusión. Simultáneamente, durante la oclusión epicárdica, debido tanto a la demanda miocárdica severamente aumentada (respuesta vasodilatadora adaptativa) como en parte al episodio isquémico (disminución de la función

contráctil), se supone que los esfínteres arteriolas, que regulan el flujo sanguíneo miocárdico, pierden su función vasoconstrictora reguladora. Por tanto, los segmentos microvasculares subtendidos se ven privados de la protección de las arteriolas de resistencia reguladoras de la presión en el momento en que se reinicia bruscamente la reperfusión mediante la ICPP. Tras la reperfusión establecida rápidamente por la ICPP, antes de que se restablezca la autorregulación coronaria, la microcirculación permeable y desprotegida queda expuesta a una explosión de presión debido al aumento brusco de la presión hidrostática capilar, que causa edema miocárdico intersticial y hemorragia intramiocárdica (HIM). Por consiguiente, la exposición súbita de esta microcirculación distal desprotegida y permeable a una presión intracoronaria distal extremadamente alta por la reperfusión brusca conseguida por la implantación inmediata de un stent (ICPP) puede generar un efecto similar al barotrauma en el área relacionada con el infarto. Así pues, el aumento incontrolado y repentino de la presión intracoronaria distal por una ICPP satisfactoria, antes de que se recupere la función autorreguladora coronaria en los territorios miocárdicos reperfundidos, puede favorecer el edema miocárdico grave y la HIM, que parecen ser los principales factores determinantes de las lesiones microvasculares tras una ICPP.

Se sabe que tras la reapertura de la arteria coronaria epicárdica ocluida, tras el flujo hiperémico inicial, el flujo sanguíneo miocárdico en el área de riesgo disminuye de forma rápida y progresiva y se estabiliza aproximadamente a los 30 minutos. Este hallazgo implica que, a pesar del episodio isquémico inicial, la autorregulación coronaria en el territorio miocárdico reperfundido se recupera y controla el flujo sanguíneo miocárdico. No obstante, esta recuperación de los esfínteres prearteriolas disfuncionales requiere cierto tiempo una vez se ha conseguido la reperfusión. En consecuencia, el restablecimiento completo de la presión de perfusión distal a la arteria relacionada con el infarto mediante la colocación inmediata de un stent (ICPP) no consigue inducir una respuesta autorreguladora adaptativa inmediata (vasoconstricción compensatoria) en las arteriolas del territorio microvascular relacionado, lo que resulta en un aumento inapropiado de la presión en la microcirculación ya dañada que provoca edema y HIM.

La intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) rutinaria comprende la implantación directa de un stent o va precedida de una angioplastia con balón. Aunque éste es el método más beneficioso para salvar el tejido miocárdico, también tiene las consecuencias que se han mencionado anteriormente que limitan su eficacia. Hasta el momento, todas las estrategias de intervención mecánica complementarias (dispositivos de trombectomía mecánica y manual, dispositivos de protección distal y proximal o stents recubiertos de malla) implementadas para limitar la obstrucción microvascular relacionada con la reperfusión mediante la reducción del riesgo de embolización distal en el contexto de una ICPP han fracasado repetidamente con respecto a demostrar beneficio clínico alguno. Además, las intervenciones farmacológicas complementarias, principalmente la administración intracoronaria de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa y agentes vasoactivos, han demostrado ser ineficaces para limitar la lesión microvascular durante la ICPP.

Las intervenciones coronarias percutáneas primarias (ICPP) rutinarias para abordar el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) incluyen la implantación de un stent ya sea directamente o después de una angioplastia con balón. En algunos casos aunque limitados, puede realizarse una trombectomía manual antes de implantar el stent. Desde un punto de vista crítico, tras la eliminación brusca y completa de la oclusión epicárdica mediante la implantación de un stent después de una angioplastia con balón o una trombectomía que da lugar a la igualación de las presiones intracoronarias proximal y distal en la arteria relacionada con el infarto, la microcirculación subtendida queda expuesta a presión alta e incontrolada. La ICPP mediante los dispositivos y métodos actuales conduce a una rápida reflexión de la presión arterial en la microvasculatura desprotegida (abierta) y frágil. Esta consecuencia de la ICPP rutinaria exagera sustancialmente el edema y no pocas veces la HIM, y ambos factores pueden contribuir al daño microvascular por compresión externa. Durante la ICPP, la angioplastia, incluso con un balón pequeño, o la trombectomía por sí sola pueden dar lugar a una reperfusión a alta presión incontrolada, brusca y completa que puede provocar una explosión de la presión incontrolada en un lecho capilar ya lesionado. Así pues, usando las técnicas convencionales, no puede garantizarse el flujo y la presión distal a lo largo del procedimiento de una ICPP.

Resumiendo, aunque en la actualidad la ICPP realizada con los dispositivos y métodos convencionales es la modalidad de tratamiento más efectiva para reducir la lesión isquémica en pacientes con STEMI, no previene, sino que por el contrario aumenta la lesión microvascular, por lo que necesita mejorarse.

La hemorragia intracerebral y/o el edema desarrollados inmediatamente después de la colocación de un stent en una estenosis carotídea de alto grado, es decir, el síndrome de hiperperfusión mayoritariamente mortal, comparten muy probablemente el mismo mecanismo con la HIM y la formación de edema. Con el fin de mantener el flujo sanguíneo cerebral durante el periodo de hipoperfusión de larga duración, la autorregulación cerebral dilata al máximo las arteriolas distales a la arteria carótida severamente estenosada. Junto con esta respuesta vasodilatadora adaptativa, la función autorreguladora de los esfínteres arteriolas está alterada en este tejido cerebral severamente isquémico. Por tanto, la disfunción arteriolar cerebral en el territorio microcirculatorio subtendido da lugar a una respuesta vasoconstrictora insuficiente al aumento repentino de la presión intravascular restablecido bruscamente por la colocación de stents en las arterias carótidas casi ocluidas. Consecuentemente, por un mecanismo similar al de los pacientes con STEMI, el aumento repentino de la presión hidrostática intracapilar altera las estrechas uniones de las células endoteliales capilares y provoca hemorragia intracerebral. Estos antecedentes comunes sugieren claramente el papel fundamental de la reapertura brusca de una arteria ocluida en el desarrollo de una hemorragia y/o edema en el territorio microvascular subtendido.

En US2005/222532 A1 se divulga una cánula venosa para el uso conjunto en exámenes, tratamientos y cirugía cardiovascular. La cánula venosa está configurada para el drenaje en dos fases de sangre venosa sin oxígeno desde una ubicación venosa central a través de un punto de inserción venosa periférico, como una vena femoral.

En US5542925 A se divulga un catéter de dilatación en el que se han previsto una pluralidad de puertos de perfusión oblongos en el eje del catéter para proporcionar un flujo de perfusión de sangre a través de la sección distal del catéter. Los puertos de perfusión oblongos se proporcionan tanto a nivel proximal como distal al balón de dilatación inflable.

5 En WO2013/184782 A2 se divulga un sistema de monitorización multipresión para terapia celular o de otro tipo que incluye un primer catéter que tiene un primer lumen para aceptar un dispositivo de tratamiento, un segundo lumen para inflar un balón, un sensor de presión para monitorizar la presión del fluido dentro del primer lumen y un limitador de flujo como una válvula hemostática para limitar el intercambio de fluidos dentro y fuera del primer lumen mientras los dispositivos de tratamiento están presentes o se intercambian en el primer lumen.

10 En US5046503 A se divulga un aparato de medición de flujo con catéter de autoperfusión para angioplastia que incluye un catéter de balón que tiene un lumen de autoperfusión (26) incorporado en el mismo y que está acústicamente en comunicación con un sistema de medición de velocidad de flujo (20).

Objetos de la presente invención

El objeto primario de la presente invención es eliminar los inconvenientes expuestos en los antecedentes de la invención.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de catéter que permite la reperusión controlada y gradual en el territorio microvascular irrigado por un vaso alimentador grande para evitar el aumento brusco de la presión hidrostática intravascular distal y en consecuencia capilar durante la fase de reperusión inicial (hiperemia reactiva).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de catéter que permite la liberación controlada del flujo sanguíneo de forma que la presión de reperusión en las arteriolas se puede controlar hasta que puedan restablecerse sus funciones vasoconstrictoras protectoras.

20 Otro objeto es proporcionar un sistema de catéter que limita la lesión microvascular, disminuye la fuga de los capilares y, en consecuencia, reduce la hemorragia intersticial y/o la formación de edema.

Otros objetos de la presente invención se harán evidentes a partir de las ilustraciones y la descripción que acompañan a esta especificación.

Resumen de la invención

25 Con el fin de lograr los objetos de la invención, la presente invención propone un catéter para la reperusión controlada en una arteria ocluida. El catéter consta de un catéter de perfusión tubular que tiene un extremo proximal y un extremo distal y un lumen definido entre dichos extremos proximal y distal. El catéter tiene un dilatador que está dimensionado y conformado para moverse telescópicamente en el lumen de dicho catéter de perfusión. En particular, el catéter de perfusión tubular tiene al menos un puerto de perfusión que está formado en la envoltura del catéter de perfusión tubular y que establece la comunicación fluida entre el extremo proximal y el lumen del catéter de perfusión. El al menos un puerto de perfusión está totalmente bloqueado por el dilatador cuando el dilatador está totalmente insertado en el lumen del catéter de perfusión. El al menos un puerto de perfusión se extiende en la dirección longitudinal del catéter de perfusión de manera que, en uso, la retirada total o parcial del dilatador fuera del lumen del catéter de perfusión permite el flujo controlado de sangre a través de dicho puerto de perfusión y fuera del extremo distal del catéter de perfusión tubular.

35 El puerto de perfusión puede estar formado por una pluralidad de orificios de perfusión espaciados entre sí en la dirección longitudinal del catéter tubular de perfusión. Alternativamente, el puerto de perfusión puede estar formado por una o más hendiduras que se extienden paralelas a la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular.

40 El catéter de reperusión puede comprender un balón inflable envuelto alrededor de la periferia exterior del catéter de perfusión cerca de su extremo distal. Puede haber canal del globo conformado en la envoltura del canal de perfusión para inflar o desinflar el balón.

El dilatador puede tener una abertura que conecta sus extremos proximal y distal y que aloja un cable guía. El área de la sección transversal de la abertura puede ser al menos un 25 % mayor que el área de la sección transversal del cable guía, de forma que un medio inyectable puede ser transportado alrededor del cable guía desde el extremo proximal del dilatador hasta su extremo distal.

45 El catéter puede incluir un sensor de presión dispuesto en el extremo distal del catéter de perfusión, de forma que la presión del flujo sanguíneo a través del extremo distal del catéter de perfusión tubular se pueda monitorizar en tiempo real. Del mismo modo, el catéter puede incluir un sensor Doppler dispuesto en el extremo distal del catéter de perfusión, de manera que se pueda monitorizar la velocidad del flujo sanguíneo a través del extremo distal del catéter de perfusión tubular.

50 En otro aspecto, el dilatador o el catéter de perfusión, o ambos, pueden tener marcadores de localización para indicar la posición longitudinal del dilatador dentro del lumen del catéter de perfusión. El dilatador puede tener una punta cónica en su extremo distal para facilitar la penetración en un vaso ocluido/severamente estenosado. El catéter puede comprender un catéter guía para alojar el catéter de perfusión y los componentes.

El catéter puede incluir una línea de sensor de presión para transportar los datos obtenidos del sensor de presión. Del mismo modo, el catéter puede incluir una línea de sensor Doppler para transportar los datos obtenidos del sensor Doppler.

En otro aspecto, el dilatador puede tener una abertura que conecta sus extremos proximal y distal y que aloja un cable guía. El área de la sección transversal de la abertura es al menos un 25 % mayor que el área de la sección transversal del cable guía, de forma que un medio inyectable puede ser transportado alrededor del cable guía desde el extremo proximal del dilatador hasta su extremo distal. El medio inyectable puede ser uno o más agentes terapéuticos en forma líquida que necesiten infundirse a través del extremo distal del dilatador.

En otro aspecto, el dilatador puede tener uno o más salientes flexibles que encajan en cavidades formadas en el catéter de perfusión, de manera que el dilatador puede fijarse de forma desmontable en una pluralidad de posiciones localizadas en la dirección longitudinal del catéter de perfusión. Asimismo, los salientes pueden estar formados en el catéter de perfusión y no en el dilatador, en cuyo caso las cavidades pueden estar formadas en el dilatador.

La presente invención también divulga un sistema que comprende el catéter de la reivindicación 1, un microcontrolador para recibir y procesar los datos en tiempo real del sensor de presión y/o del sensor Doppler y una pantalla para visualizar los datos recibidos.

La presente divulgación también incluye un método no reivindicado para tratar un vaso sanguíneo ocluido, dicho método comprende los pasos de:

- penetrar un cable guía a través de la oclusión
- avance/penetración de un dilatador sobre el cable guía a través de la oclusión
- hacer avanzar un catéter de perfusión tubular a través de la oclusión, de forma que el dilatador quede alojado en el lumen del catéter de perfusión
- opcionalmente, inflar un balón dentro de la estenosis del vaso sanguíneo ocluido
- desplazar el dilatador longitudinalmente dentro del lumen del catéter de perfusión tubular para que se establezca la reperfundición controlada a través de los orificios de perfusión espaciados entre sí en la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular.

Breve descripción de las ilustraciones

Las ilustraciones acompañantes se aportan únicamente con el propósito de ejemplificar el sistema de catéter propuesto por la presente invención, cuyas ventajas sobre la técnica anterior se han detallado anteriormente y que se explicarán en detalle más adelante.

La Fig. 1 muestra una vista en perspectiva de un catéter según la presente invención,

La Fig. 2 muestra una vista lateral del catéter de la Fig. 1,

La Fig. 3A muestra una vista bidimensional de una arteria sin presencia de oclusión,

La Fig. 3B muestra el segmento ocluido de la arteria,

La Fig. 3C muestra el cable guía del catéter pasando a través de la lesión de origen mostrada en la Fig. 3B,

La Fig. 3D muestra el dilatador del catéter avanzando a través del segmento ocluido de la arteria,

La Fig. 3E muestra el catéter de perfusión moviéndose distalmente al segmento ocluido sobre el dilatador,

La Fig. 3F muestra el catéter en un estado en el que el balón se infla en la estenosis,

La Fig. 3G muestra el catéter en un estado en el que el dilatador se ha retirado hacia la parte proximal de los orificios de perfusión y la sangre fluye primero hacia el lumen del catéter de perfusión y después hacia la parte distal de la arteria ocluida,

La Fig. 3H es una vista en primer plano del detalle A de la Fig. 3G,

La Fig. 4a muestra una vista en perspectiva de un catéter según la presente invención,

La Fig. 4b muestra una vista en perspectiva de una realización diferente del catéter según la presente invención,

La Fig. 5 representa el lado del catéter de la Fig. 4 donde se muestran las líneas seccionales,

La Fig. 6A muestra una vista en sección transversal A-A de la Fig. 5,

La Fig. 6B muestra una vista en sección transversal F-F de la Fig. 5,

La Fig. 6C muestra una vista en sección transversal C-C de la Fig. 5,

La Fig. 6D muestra una vista en sección transversal D-D de la Fig. 5,

La Fig. 6E muestra una vista en sección transversal E-E de la Fig. 5,

5 La Fig. 7 muestra la vista despiezada del catéter según la presente invención,

Descripción detallada de la invención

El dispositivo propuesto tiene por objetivo limitar la lesión microvascular. En particular, esta invención incluye un nuevo conjunto de dispositivos que permiten la aplicación de un nuevo método no reivindicado para limitar con éxito la lesión microvascular relacionada con la reperfusión, evitando principalmente el aumento incontrolado/repentino de la presión en el territorio microvascular reperfundido. Hasta la fecha de la solicitud, no se dispone de dispositivos que limiten las lesiones microvasculares que se producen en ciertas situaciones como en los procedimientos terapéuticos angiográficos invasivos que se realizan para reabrir arterias coronarias agudamente ocluidas o para abrir arterias carótidas severamente estenóticas. Con el uso de este dispositivo propuesto, un sistema de catéter que comprende perfusión especializada, piezas sensoras opcionales y una consola de control, se podrá monitorizar y controlar la reperfusión y se puede prevenir la formación de edema y hemorragia después de abrir los vasos ocluidos o severamente estenóticos que irrigan los sistemas de órganos relacionados (corazón o cerebro) mediante intervenciones angiográficas terapéuticas tales como la reperfusión mediante la implantación de stents. Esta técnica permitirá la retroalimentación del operador en tiempo real para la toma de decisiones terapéuticas y crear de esta forma un sistema factible para procedimientos quirúrgicos.

En adelante, se describirán en detalle las realizaciones preferidas de la presente invención con referencia a las ilustraciones acompañantes. La tabla de números de referencia empleada en las ilustraciones acompañantes es la siguiente:

- 10 catéter
 - 11 catéter guía
 - 12 catéter de perfusión
 - 25 13 dilatador
 - 14 balón
 - 15 cable guía
 - 16 puerto de perfusión
 - 16a orificio de perfusión
 - 30 16b hendidura de perfusión
 - 17 canal del balón
 - 18 línea de sensor Doppler
 - 19 línea de sensor de presión
 - 20 sensor de presión
 - 35 21 sensor Doppler
 - 22 marcador de localización
 - 23 punta cónica
 - 24 extremo proximal
 - 25 extremo distal
 - 40 26 lumen del catéter de perfusión
 - 27 lumen del catéter guía
 - 28 lumen del dilatador
- S: segmento ocluido/estenosado

El dispositivo basado en un catéter según la presente invención permite la reperfusión gradual, controlada y a baja presión y hace posible evaluar, monitorizar y cuantificar el efecto del tratamiento durante el procedimiento de intervención terapéutica y guiar la terapia en tiempo real.

Con el fin de lograr los objetivos de la invención, la presente invención propone un catéter de reperfusión (10) para la reperfusión controlada en una arteria ocluida, dicho catéter (10) comprende un catéter de perfusión tubular (12) que tiene un extremo proximal (24) y un extremo distal (25) y un lumen (26) definido entre dichos extremos proximal y distal (24,25), y un dilatador (13) que está dimensionado y conformado para moverse telescópicamente en el lumen (26) de dicho catéter de perfusión (12). Distintivamente, el catéter de perfusión tubular (12) tiene al menos un puerto de perfusión (16) que está formado en la envoltura del catéter de perfusión tubular (12) que establece una comunicación fluida entre el extremo proximal (24) y el lumen (26) del catéter de perfusión (12). El referido al menos un puerto de perfusión (16) está totalmente bloqueado por el dilatador (13) cuando dicho dilatador está totalmente insertado en el lumen (26) del catéter de perfusión (12). El referido al menos un puerto de perfusión (16) se extiende en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12) de manera que, en uso, la retirada total o parcial del dilatador (13) fuera del lumen (26) del catéter de perfusión (12) permite el flujo controlado de sangre a través de dicho puerto de perfusión (16) y fuera del extremo distal (25) del catéter de perfusión tubular (12).

La Fig. 3A ilustra una vista bidimensional de una arteria sin presencia de infarto. Sin embargo, la Fig. 3B muestra un segmento ocluido de una arteria. Según el método terapéutico descrito, el nuevo catéter (10) se inserta en la arteria ocluida como se muestra en la Fig. 3C. El cable guía (15) se empuja hacia delante en la dirección de la estenosis y pasa a través de la lesión de origen, como se ilustra en la Fig. 3C. Después, el dilatador (13) se empuja hacia delante en dirección de la estenosis y atraviesa la lesión de origen como se muestra en la Fig. 3D. Mientras pasa a través de la oclusión (S), el dilatador (13) es guiado por el cable guía (15) que penetró en la oclusión (S) en el paso anterior. El dilatador tiene una punta cónica (23) en su extremo distal para facilitar su movimiento en la dirección longitudinal del dilatador (12).

El siguiente paso del tratamiento consiste en hacer avanzar el catéter de perfusión (12) a través de la lesión de origen, como se ilustra en la Fig. 3E. Mientras penetra a través de la estenosis, el catéter de perfusión (12) es guiado por el dilatador (13). Una vez que el catéter de perfusión (12) penetra completamente a través de la estenosis, el extremo distal (25) del lumen (26) del catéter de perfusión (12) se sitúa aguas abajo de la estenosis (S), mientras que los orificios de perfusión (16a) se mantienen aguas arriba de la estenosis (S), es decir, cerca del extremo proximal del catéter de perfusión (12). Como se ilustra en la Fig. 3E, la presión sanguínea en la parte proximal de la oclusión (S) se denomina P_a y se obtiene del catéter guía (11), mientras que la presión sanguínea en la parte distal de la oclusión se obtiene del sensor de presión (20) ubicado en el extremo distal del catéter y se denomina P_d . En este punto del tratamiento, P_a es sustancialmente mayor que P_d , ya que la estenosis bloquea el flujo en la arteria.

Con referencia a la Fig. 3E, si la presión sanguínea aguas abajo de la estenosis se encuentra cerca de la presión sanguínea aguas arriba de la estenosis, es decir, $P_d \sim P_a$, esto significaría que se ha iniciado una reperfusión a alta presión de forma no intencionada. La reperfusión completa o a alta presión puede producirse de forma no intencionada con sólo introducir el sistema en la arteria relacionada con el infarto recién ocluida si hay algún flujo anterógrado pericatóter. En este caso, el balón (14) montado en el catéter de perfusión (12) se infla, como se muestra en la Fig. 3F, para evitar el barotrauma mediado por la reperfusión microvascular. El balón (14) se puede inflar aplicando un fluido presurizado (como un agente de contraste diluido) a través del canal del balón (17) dispuesto en el extremo proximal del catéter de perfusión (12). El canal del balón (17) se extiende entre el extremo proximal (24) del catéter de perfusión (12) y el balón (14). El balón (14) está dispuesto cerca del extremo distal (25) del catéter de perfusión (12). Una vez inflado el balón (14), la presión (P_d) aguas abajo de la estenosis se reduce sustancialmente. Como en el caso de la implantación inmediata de un stent, la presión aguas abajo sería casi igual a la presión aguas arriba considerablemente alta, el paciente sufriría una lesión microvascular que provocaría una mala perfusión miocárdica progresiva.

En el siguiente paso del tratamiento, se inicia la reperfusión distal tirando del dilatador (13) hacia el extremo proximal (24) del catéter de perfusión (12). Esta maniobra abre uno o más de la pluralidad de orificios de perfusión (16a) proximales al balón inflado (14) e inicia un flujo controlado a través del extremo distal (25) del catéter de perfusión (12). El flujo sanguíneo anterógrado entra en el lumen (26) del catéter de perfusión (12) a través de la pluralidad de orificios de perfusión (16a) dispuestos proximalmente al balón (14). El término flujo sanguíneo anterógrado se utiliza para referirse al flujo aguas arriba de la oclusión/estenosis. El flujo de entrada pasa a través del lumen del catéter (26) y abandona el catéter de perfusión (12) desde el extremo distal (25). En este caso, la perfusión distal es totalmente controlable y ajustable ya que el operador puede decidir la cantidad de flujo de entrada ajustando el dilatador y la orientación de los orificios de perfusión y, por tanto, la presión sanguínea P_d aguas abajo. Cuanto más se desplace el dilatador (13) hacia el extremo proximal del catéter de perfusión (12), más filas de orificios de perfusión (16a) estarán desbloqueados por el dilatador (13). El dilatador (13) está dimensionado y conformado para rellenar el lumen (26) del catéter de perfusión (12). Una vez que el dilatador (13) se retira hacia el extremo proximal (24) del catéter de perfusión (12), la pluralidad de filas de orificios de perfusión (16a) formados en la envoltura del catéter de perfusión (12) entra en comunicación sanguínea con el lumen (26) del catéter de perfusión (12). Como las filas de orificios de perfusión (16a) están separadas entre sí en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12), cuanto más se desplace el dilatador hacia el extremo proximal (24) del catéter, mayor será el número de orificios de perfusión (16a) que conectarán el flujo sanguíneo aguas arriba con el lumen (26) y, por tanto, con el extremo distal (25) del catéter de perfusión (12). Las flechas que se muestran en líneas discontinuas en la Fig. 3G representan la trayectoria del flujo sanguíneo aguas arriba primero en el lumen (26) y después aguas abajo de la oclusión.

El vaso distal y el lecho microvascular reciben este flujo generando una presión de llenado. Dado que el flujo anterógrado está totalmente limitado al sistema del catéter (10), la presión de perfusión distal (Pd) está determinada por la magnitud del flujo sanguíneo que entra en el catéter de perfusión (12) desde la pluralidad de los orificios de perfusión (16a). El avance o retroceso del dilatador (13) dentro del catéter de perfusión (12) hace que los orificios de perfusión (16a) se abran o se cierren parcial o totalmente. Como se muestra en la Fig. 3G, el dilatador (13) se mueve completamente hacia atrás hacia el extremo proximal (24) del catéter (12) y en la Fig. 3F, que es una vista en primer plano del detalle A de la Fig. 3G, todas las filas de la pluralidad de los orificios de perfusión (16a) están desbloqueados, lo que resulta en la entrada total de flujo aguas arriba en el lumen (26) del catéter de perfusión (12). El flujo distal determinado por el número de orificios de perfusión abiertos (16a), ajustable cambiando la orientación del orificio del dilatador del dilatador-perfusión, generará por consiguiente una presión distal (Pd) que llenará los vasos distales y la microcirculación. Usando este enfoque se puede prevenir el aumento incontrolado o involuntario de la presión distal. Esto por sí solo previene o al menos limita el daño microvascular aguas abajo de la estenosis.

El sistema de catéter propuesto proporcionará un control de la presión y el flujo más allá de la lesión de origen en la fase de reperfusión temprana durante los procedimientos de ICP y de implantación de stents (CAS) en la arteria carótida. La perfusión a baja presión totalmente controlada que se consigue con este dispositivo basado en catéter (10) dará tiempo suficiente a las arteriolas reguladoras de la presión hasta que se recupere su respuesta vasoconstrictora adaptativa. Entretanto, el catéter de perfusión (12) proporcionará un flujo sostenido y fiable a la microcirculación distal a presiones controladas. Esto permitirá al operador seguir al paciente hasta el momento en que la función autorreguladora de las arteriolas en el área de reperfusión se recupere y proteja el lecho capilar distal del efecto perjudicial de las presiones inadecuadamente altas que se establecen rápidamente. Los inventores han visualizado que el tiempo de recuperación es de unos 30 minutos. A partir de entonces, la igualación de la presión de perfusión distal a la presión intravascular proximal a través de la eliminación total de la oclusión mediante la implantación de un stent (restauración completa de la reperfusión) puede ser posible de forma segura. Así pues, este enfoque puede limitar sustancialmente la formación de edema y hemorragia en el tejido reperfundido.

Como se muestra en la Fig. 4a, el puerto de perfusión (16) puede estar formado por una pluralidad de orificios de perfusión (16a) que están espaciados entre sí en la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular (12). Alternativamente, el puerto de perfusión (16) puede estar formado por una o más hendiduras (16b) que se extienden paralelas a la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular (12), como se representa en la Fig. 4b. Para facilitar la comprensión, se supondrá que el puerto de perfusión (16) está formado por una pluralidad de orificios de perfusión (16a) en el resto de este texto.

El catéter (10) según la presente invención se ilustra representado con tres orificios de perfusión (16a) como puede verse en la Fig. 4a. Aunque se ha demostrado que estos orificios de perfusión (16a) están convenientemente alineados en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12), los orificios de perfusión (16a) pueden estar distribuidos alrededor de la periferia del catéter de perfusión (12) y pueden estar conformados en una pluralidad de filas. Esto último significa que puede haber una pluralidad de orificios de perfusión (16a) exactamente en la misma posición longitudinal del catéter de perfusión (12). El tamaño de los orificios se puede seleccionar en función del número de orificios (16a) en cada una de las posiciones longitudinales del catéter de perfusión. Los orificios de perfusión dispuestos más cerca del extremo distal del catéter de perfusión (12) pueden tener un tamaño menor en comparación con los orificios (16a) dispuestos más alejados del extremo distal para permitir al operador realizar un ajuste fino de la presión aguas abajo (Pd).

La Fig. 5 representa una vista lateral del catéter (10) según la presente invención donde se muestran las líneas seccionales. Las Figs. 6A a 6E muestran las vistas en sección transversal marcadas en la Fig. 5, en las que el dilatador (13) estaba completamente insertado en el catéter de perfusión (12) y todos los orificios de perfusión (16a) estaban bloqueados. Como se muestra en la Fig. 6C, habrá un pequeño espacio entre el dilatador (13) y el catéter de perfusión (12) para que el dilatador (13) se mueva de forma suave y telescópicamente en el lumen (26) del catéter de perfusión (12). El catéter (10) también puede comprender un catéter guía (11) que tiene un lumen (27) para alojar el catéter de perfusión (12) y otros componentes contenidos en su lumen (26).

El catéter de reperfusión (10) puede comprender un balón inflable (14) envuelto alrededor de la periferia exterior del catéter de perfusión (12) cerca de su extremo distal. La reperfusión controlada no obstante se establecería en ausencia del balón inflable (14). Pero el balón (14) puede ser útil para eliminar la reperfusión no deseada que podría iniciarse debido a la intervención vascular. Como se ilustra en la Fig. 7, la envoltura del catéter de perfusión puede tener un canal del balón (17) para inflar o desinflar el balón (14).

Como se muestra en la Fig. 7, el dilatador (13) o el catéter de perfusión (12) o ambos pueden tener unas marcas (22) que indican la posición longitudinal del dilatador (13) con respecto al lumen (26) del catéter de perfusión (12). Usando estas marcas, el operador podrá comprender y ajustar fácilmente la posición del dilatador (13) y, por consiguiente, la presión distal Pd aguas abajo de la estenosis. El dilatador (13) tiene un lumen central (28) para alojar el cable guía (15). Como se muestra en la Fig. 7, el lumen (28) se extiende completamente desde el extremo proximal hasta el extremo distal del dilatador (13). El tamaño del lumen (28) deberá ser suficiente para alojar el cable guía (15) y permitir su movimiento telescópico.

En otro aspecto más, el dilatador (13) puede tener uno o más salientes flexibles (no mostrados) que encajan o se acoplan en cavidades correspondientes formadas en el catéter de perfusión (12) de manera que el dilatador (13) puede fijarse de

forma desmontable en una pluralidad de posiciones localizadas en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12). Asimismo, los salientes pueden estar formados en el catéter de perfusión (12) y no en el dilatador (13), en cuyo caso las cavidades pueden estar formadas en el dilatador (13). Los salientes pueden tener la forma de dientes u orejetas flexibles (no mostrados) que liberarían un ajuste a presión sólo tras ejercer cierta cantidad de fuerza de empuje o tracción aplicada por el operador en la dirección longitudinal.

El catéter (10) puede comprender un canal adicional (no mostrado) para mezclar agentes terapéuticos en el flujo sanguíneo a través del extremo distal (25) del dilatador (13). Los agentes terapéuticos que se añaden al flujo sanguíneo aguas abajo de la estenosis pueden contener material de infusión fibrinolítico destinado a disolver trombos microvasculares in situ u otro agente deseado. El canal adicional para transportar los agentes terapéuticos al extremo distal (25) puede estar ubicado dentro de la envoltura del dilatador (13). Preferiblemente, el área de la sección transversal del lumen (28) es al menos un 25 % mayor que el área de la sección transversal del cable guía (15) para que los agentes deseados puedan ser transportados alrededor del cable guía (15) desde el extremo proximal del dilatador (13) hasta su extremo distal. Preferiblemente, el extremo proximal del dilatador puede conectarse a una jeringa convencional para la inyección de agentes terapéuticos.

Como se muestra en la Fig. 7, el catéter (10) puede incluir un sensor de presión (20) dispuesto en el extremo distal del catéter de perfusión (12), de forma que la presión del flujo sanguíneo a través del extremo distal (25) del catéter de perfusión tubular (12) se pueda monitorizar en tiempo real. Alternativamente o en combinación, el catéter (10) puede comprender un sensor Doppler (21) dispuesto en el extremo distal del catéter de perfusión (12) para monitorizar la velocidad del flujo sanguíneo a través del extremo distal (25) del catéter de perfusión tubular (12). Los datos de presión recibidos del sensor de presión (20) o del sensor Doppler (21) pueden transmitirse al extremo proximal (24) del catéter (10) a través de la línea del sensor de presión (19) y a través de la línea del sensor Doppler (18) ubicada, por ejemplo, en la envoltura del catéter de perfusión (12).

La presente invención también divulga un sistema que comprende un catéter (10), cuyas características se divulgan en la reivindicación 1 anexa, el sistema comprende además un sensor de presión (20) y/o un sensor Doppler (21), un microcontrolador (no mostrado) para recibir y procesar los datos recibidos de uno o más sensores y una pantalla para visualizar los datos recibidos. De este modo, el operador podría, fácilmente y en tiempo real, controlar la presión y la velocidad del flujo sanguíneo aguas abajo de la oclusión/estenosis, estimar la resistencia microvascular y adaptar el flujo según fuera necesario.

También se describe un método no reivindicado para tratar un vaso sanguíneo ocluido, dicho método comprende los pasos de:

- penetrar un cable guía a través de la oclusión
- avance/penetración de un dilatador sobre el cable guía a través de la oclusión
- hacer avanzar un catéter de perfusión tubular a través de la oclusión, de forma que el dilatador quede alojado en el lumen del catéter de perfusión
- opcionalmente, inflar un balón dentro de la estenosis del vaso sanguíneo ocluido
- desplazar el dilatador longitudinalmente dentro del lumen del catéter de perfusión tubular para que se establezca la reperusión controlada a través de los orificios de perfusión espaciados entre sí en la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular.

El método es particularmente útil para limitar el daño microvascular que se produce durante la reperusión de una arteria ocluida. Utilizando el catéter y el sistema inventados de la presente invención, las intervenciones que modulan y controlan la reperusión inicial serán particularmente interesantes para limitar la aparición y la magnitud de edemas y hemorragias (HIM). Ventajosamente, la presión controlada o la reperusión gradual de la oclusión epicárdica, por ej., con el objetivo de evitar un aumento brusco de las presiones hidrostáticas intracoronarias distales y, en consecuencia capilares durante la fase temprana de reperusión, dando tiempo a los esfínteres arteriolas hasta que se recupere su respuesta vasoconstrictora autorreguladora, lo que puede ayudar a limitar la fuga de los capilares y, por tanto, se puede reducir sustancialmente la formación de edemas y la aparición de hemorragias (HIM).

REIVINDICACIONES

1. Un catéter de reperfusión (10) para la reperfusión controlada en una arteria ocluida, dicho catéter (10) comprende: • un catéter de perfusión tubular (12) con un extremo proximal (24) y un extremo distal (25) y un lumen (26) definido entre dichos extremos proximal y distal (24, 25), • un dilatador (13) que está dimensionado y conformado para moverse telescópicamente en el lumen (26) de dicho catéter de perfusión (12), donde el catéter de perfusión tubular (12) tiene al menos un puerto de perfusión (16) que está formado en la envoltura del catéter de perfusión tubular (12) y que, en uso, permite que el flujo sanguíneo anterógrado entre en el lumen (26) del catéter de perfusión (12), caracterizado porque: el al menos un puerto de perfusión (16) está totalmente bloqueado por el dilatador (13) cuando dicho dilatador (13) está totalmente insertado en el lumen (26) del catéter de perfusión (12), donde el antedicho al menos un puerto de perfusión (16) se extiende en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12) de manera que, en uso, la retirada total o parcial del dilatador (13) fuera del lumen (26) del catéter de perfusión (12) permite el flujo controlado de sangre a través de dicho puerto de perfusión (16) y fuera del extremo distal (25) del catéter de perfusión tubular (12).
2. El catéter de reperfusión según se establece en la reivindicación 1, donde el antedicho al menos un puerto de perfusión (16) comprende un orificio de perfusión (16a).
3. El catéter de reperfusión según se establece en cualquier reivindicación anterior, donde dicho puerto de perfusión (16) que se extiende en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12) está formado por una pluralidad de orificios de perfusión (16a) que están espaciados entre sí en la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular (12).
4. El catéter de reperfusión según se establece en la reivindicación 3, donde: los orificios de perfusión (16a) están distribuidos alrededor de la periferia del catéter de perfusión (12), preferiblemente formados en una pluralidad de filas; y/o los orificios de perfusión (16a) ubicados más cerca del extremo distal del catéter de perfusión (12) tienen un tamaño menor en comparación con los orificios (16a) ubicados más alejados del extremo distal.
5. El catéter de reperfusión según se establece en la reivindicación 1, donde dicho puerto de perfusión (16) está formado por una o más hendiduras (16b) que se extienden paralelas a la dirección longitudinal del catéter de perfusión tubular (12).
6. El catéter de reperfusión según se establece en cualquier reivindicación anterior, donde el catéter de reperfusión (10) comprende un balón inflable (14) envuelto alrededor de la periferia exterior del catéter de perfusión (12) cerca de su extremo distal.
7. El catéter de reperfusión según se establece en la reivindicación 6, donde el catéter de reperfusión (10) comprende un canal del balón (17) para inflar o desinflar el balón (14).
8. El catéter de reperfusión según se establece en cualquier reivindicación anterior, donde el dilatador (13) tiene un lumen (28) que conecta sus extremos proximal y distal y aloja un cable guía (15).
9. El catéter de reperfusión según se establece en la reivindicación 8, donde un área de la sección transversal del lumen (28) es al menos un 25 % mayor que un área de la sección transversal del cable guía (15), para que se pueda transportar un medio inyectable alrededor del cable guía (15) desde el extremo proximal del dilatador (13) hasta su extremo distal.
10. El catéter de reperfusión según se establece en cualquier reivindicación anterior, donde el catéter de reperfusión (10) comprende: un sensor de presión (20) dispuesto en el extremo distal del catéter de perfusión (12) de manera que la presión del flujo sanguíneo a través del extremo distal (25) del catéter de perfusión tubular (12) puede ser monitorizada en tiempo real; y/o un sensor Doppler (21) dispuesto en el extremo distal del catéter de perfusión (12) para que se pueda controlar la velocidad del flujo sanguíneo a través del extremo distal (25) del catéter de perfusión tubular (12).
11. El catéter de reperfusión según se establece en cualquier reivindicación anterior, donde dicho dilatador (13) y/o dicho catéter de reperfusión (12) tienen marcadores de localización (22) para indicar la posición longitudinal del dilatador (13) dentro del lumen (26) del catéter de perfusión (12).
12. El catéter de reperfusión según la reivindicación 10, donde el catéter de reperfusión (10) comprende: una línea de sensor de presión (19) para transportar los datos obtenidos del sensor de presión (20); y/o una línea de sensor Doppler (19) para transportar los datos obtenidos del sensor Doppler (20).
13. El catéter de reperfusión según se establece en cualquier reivindicación anterior, donde el dilatador (13) tiene uno o más salientes flexibles que encajan en cavidades formadas en el catéter de perfusión (12) de manera que el dilatador (13) puede fijarse de forma desmontable en una pluralidad de posiciones localizadas en la dirección longitudinal del catéter de perfusión (12).
14. Un sistema que comprende el catéter de reperfusión (10) de la reivindicación 1, un sensor de presión (20) y/o un sensor Doppler (21), un microcontrolador para recibir y procesar los datos recibidos de uno o más sensores y una pantalla para visualizar los datos recibidos.

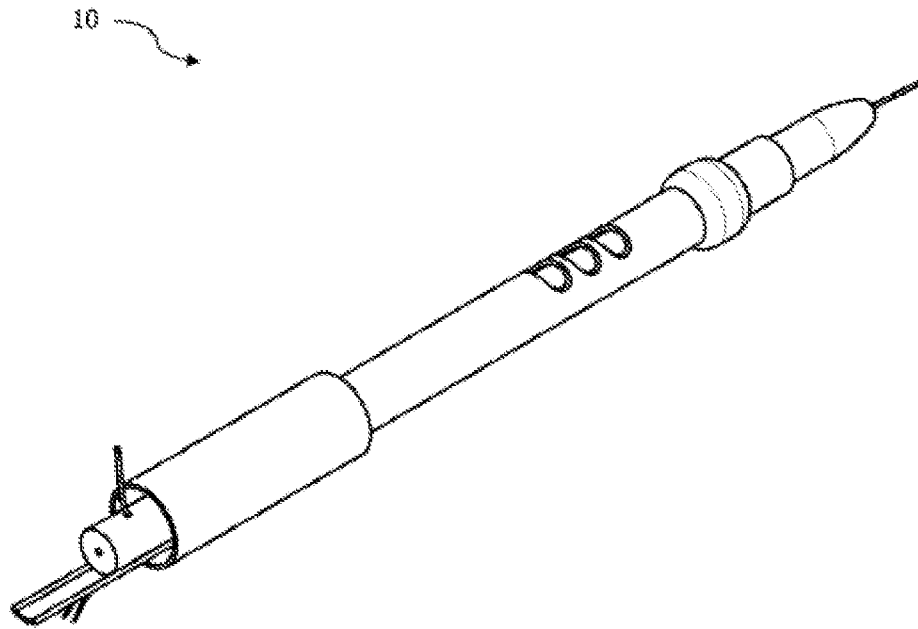


Fig. 1

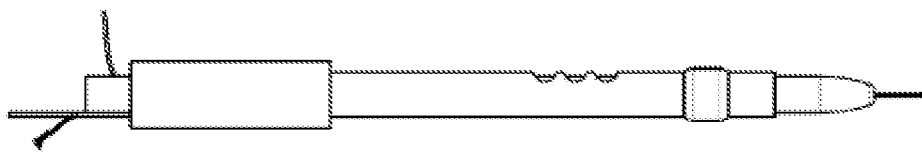


Fig. 2

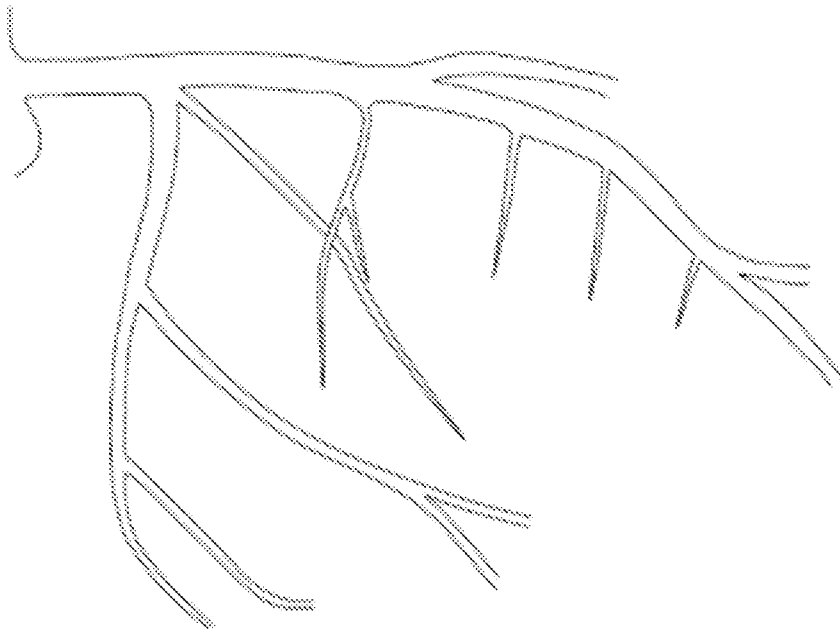


Fig. 3A

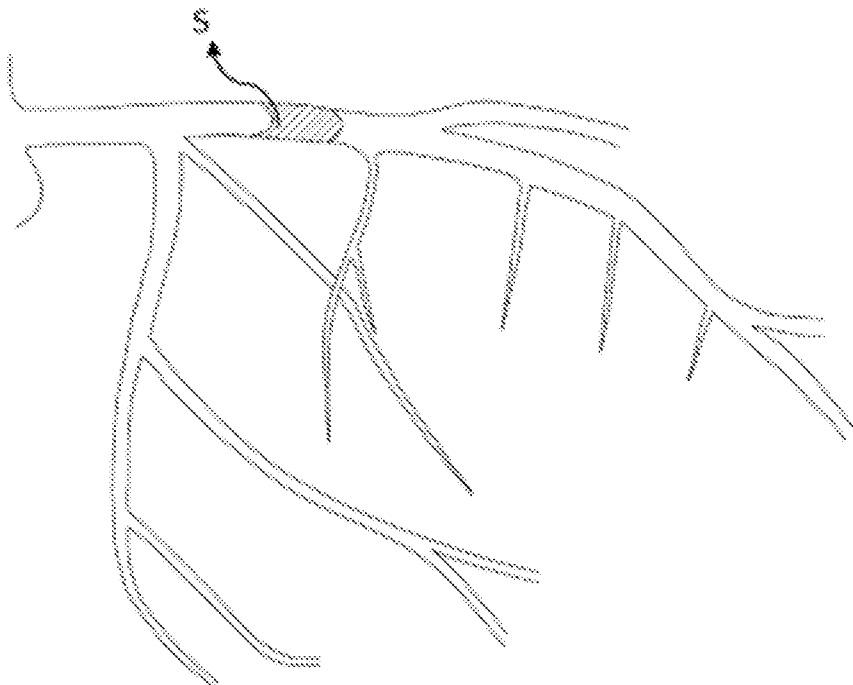


Fig. 3B

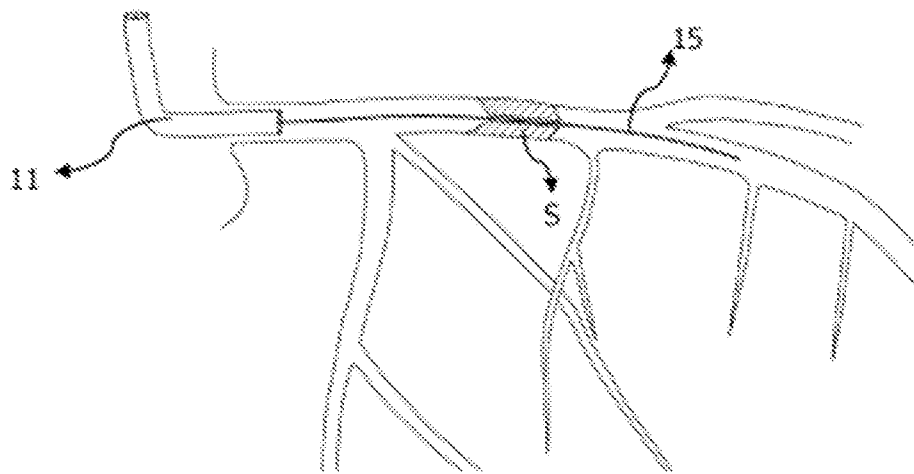


Fig. 3C

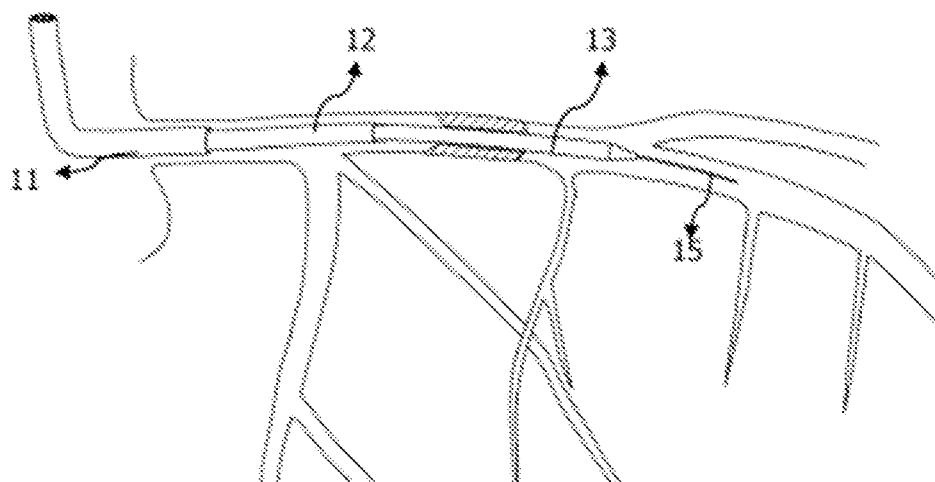


Fig. 3D

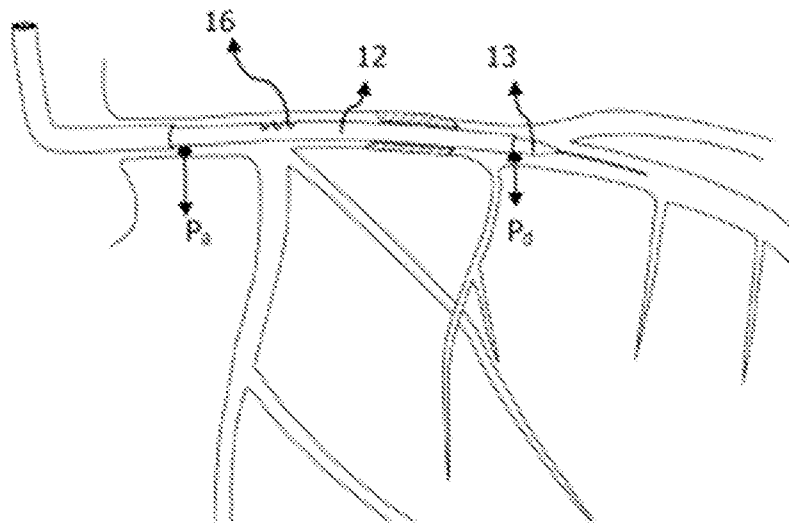


Fig. 3E

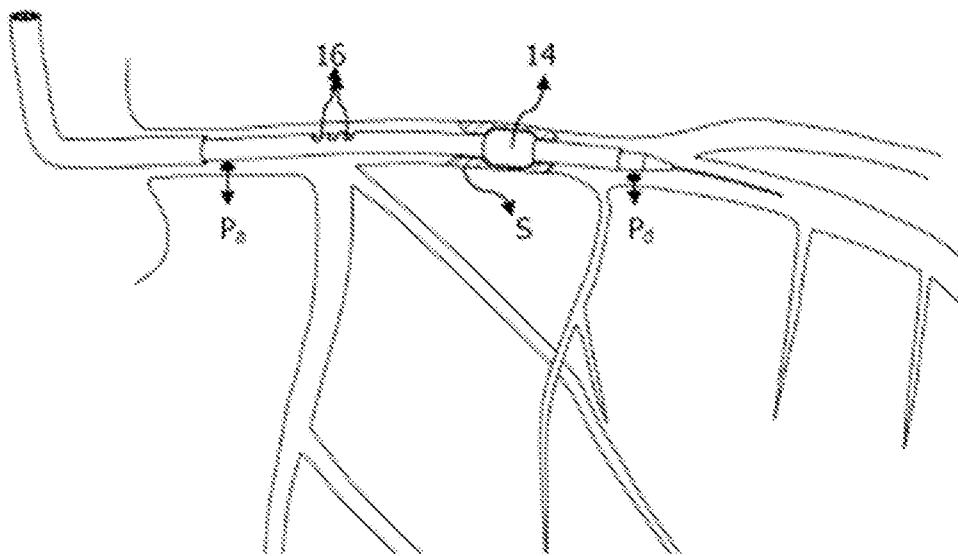


Fig. 3F

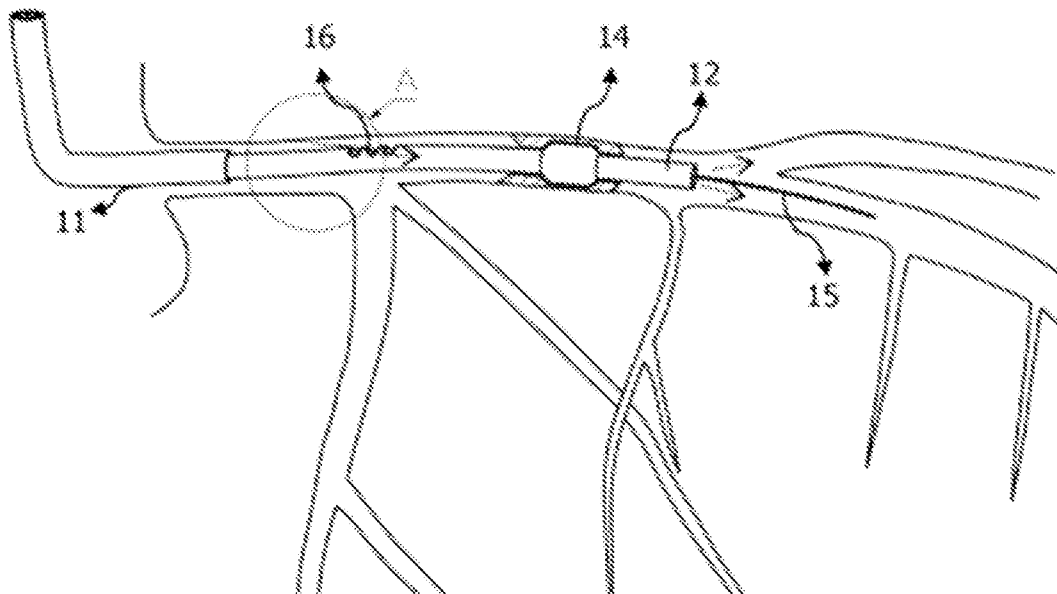


Fig. 3G

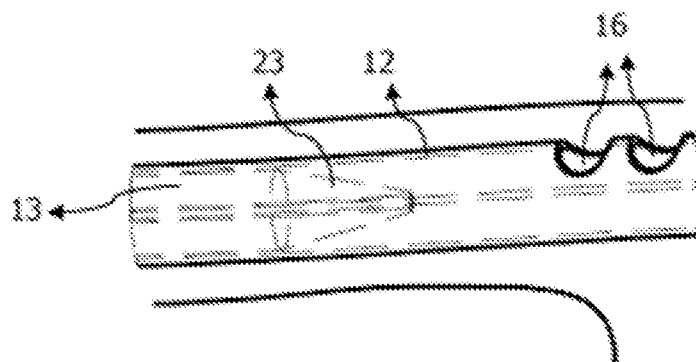


Fig. 3H

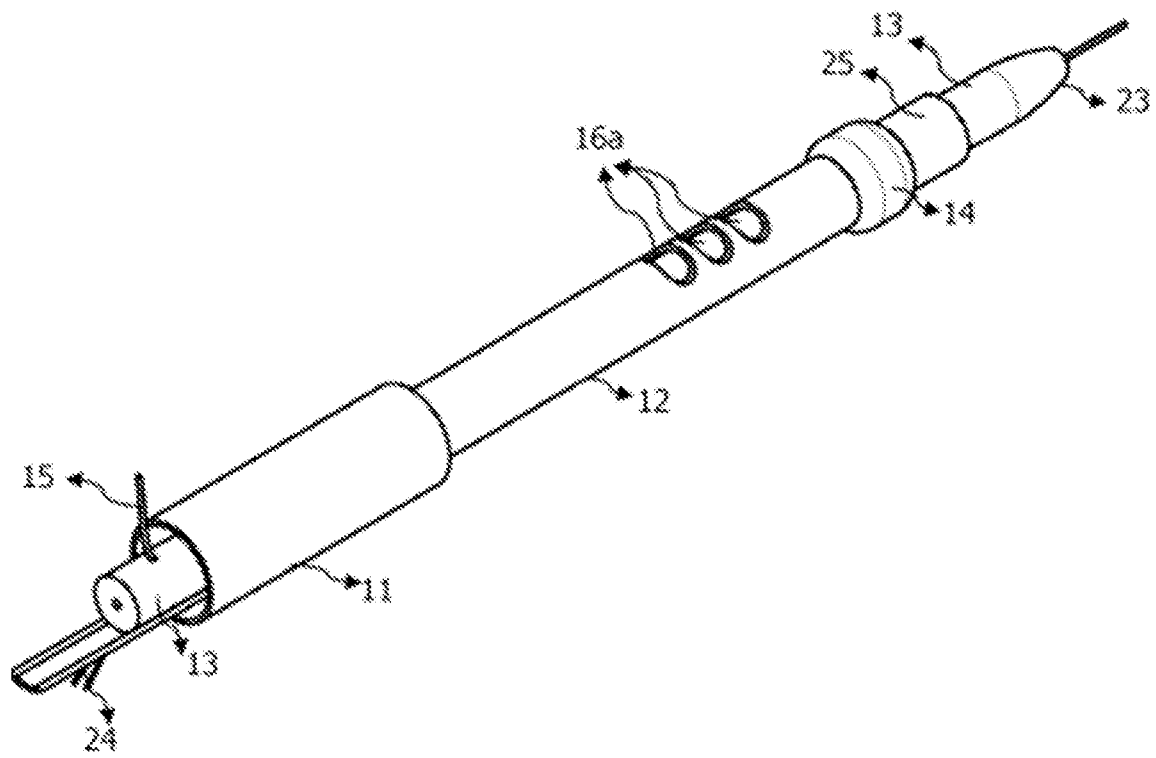


Fig. 4a

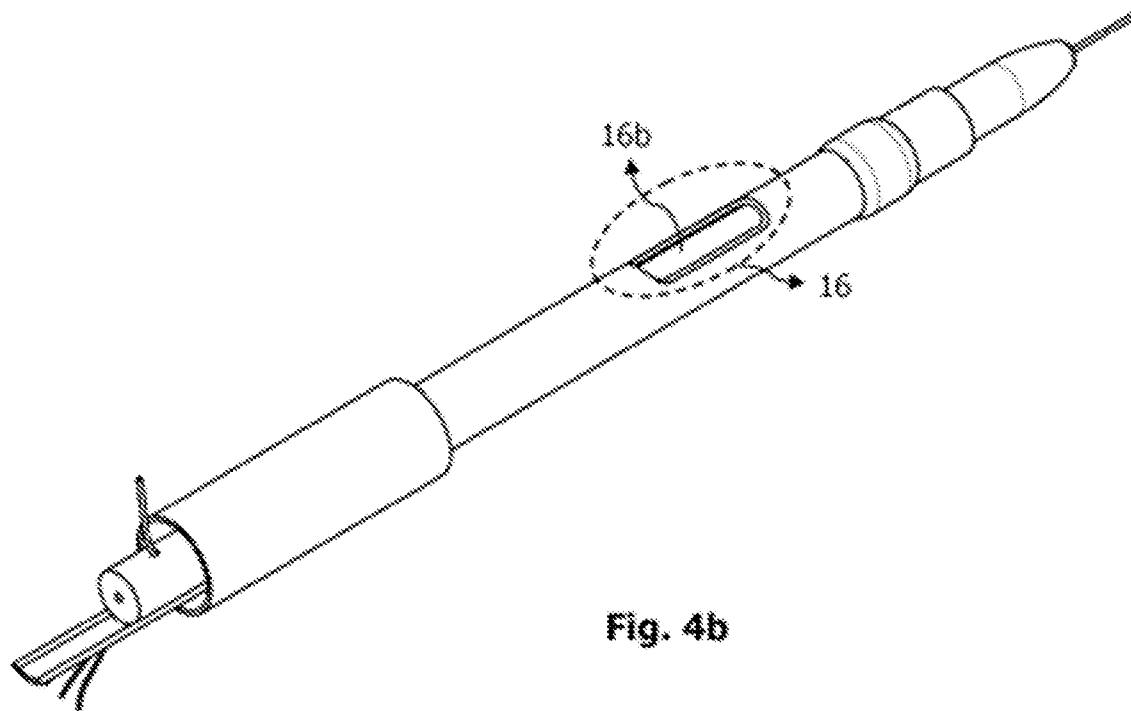


Fig. 4b

Fig. 5

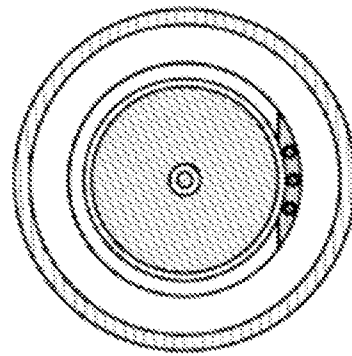
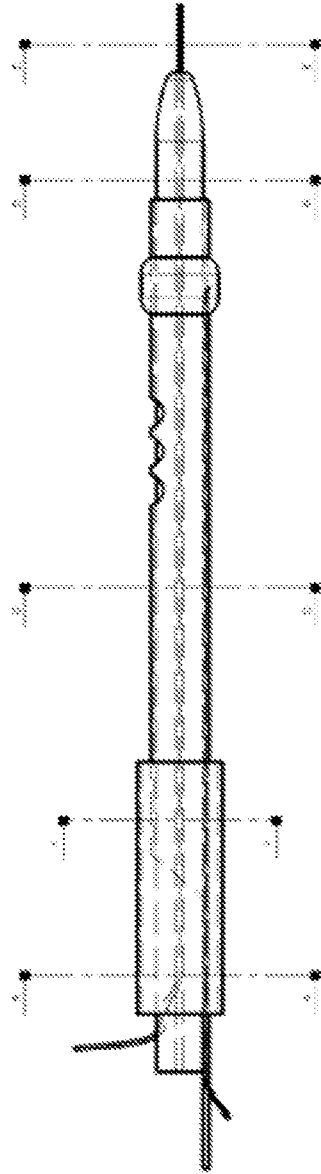


Fig. 6A

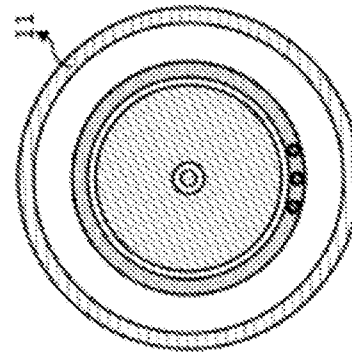


Fig. 6B

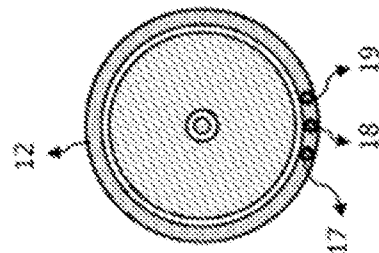


Fig. 6C

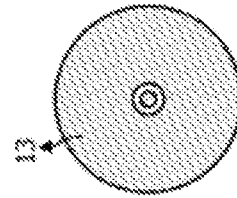


Fig. 6D



Fig. 6E

