

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 050**

51 Int. Cl.:

A61B 17/22 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 5/168 (2006.01)

A61M 5/172 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2019** **PCT/US2019/021426**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019** **WO19173758**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2019** **E 19716024 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 3761892**

54 Título: **Sistema para diagnosticar y tratar obstrucciones microvasculares**

30 Prioridad:

09.03.2018 US 201862640932 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2024

73 Titular/es:

CORFLOW THERAPEUTICS AG (100.0%)
Neuhofstrasse 5A
6340 Baar, CH

72 Inventor/es:

SCHWARTZ, ROBERT S.;
HOEM, JON HELGE y
ROTHMAN, MARTIN T.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 992 050 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

Sistema para diagnosticar y tratar obstrucciones microvasculares

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional N° de serie 62/640,932 (US 201862640932 P), presentada el 9 de marzo de 2018.

10 CAMPO TÉCNICO

Dispositivos para el diagnóstico y tratamiento de la obstrucción microvascular (OMV) y otras enfermedades disfuncionales de la microvasculatura de muchos órganos, incluido el corazón.

15 ANTECEDENTES

El ataque cardíaco o STEMI ('STEMI' definido como infarto agudo de miocardio del segmento ST, ECG agudo) es causado por una oclusión repentina de una arteria coronaria epicárdica, típicamente por un coágulo rico en fibrina y plaquetas, con placa embólica y desechos asociados. Los signos electrocardiográficos del infarto agudo de miocardio transmural (ataque cardíaco) son la elevación del segmento ST (STEMI) en múltiples derivaciones anatómicas. La elevación del segmento ST es un signo distintivo de oclusión o estrechamiento grave de la arteria coronaria, que causa lesión isquémica del miocardio y muerte celular. La oclusión de grandes vasos a menudo se asocia con oclusión por estenosis de vasos pequeños (denominada oclusión microvascular o OMV) por colapso hemodinámico y coágulo con desechos embólicos. La OMV es un predictor independiente de eventos adversos tardíos, sin tratamiento exitoso hasta la fecha.

La cardiología intervencionista es experta en abrir arterias coronarias epicárdicas severamente estrechadas u ocluidas en el laboratorio de cateterismo cardíaco utilizando catéteres, alambres guía, balones y stents. Sin embargo, la obstrucción microvascular no se puede diagnosticar ni tratar en el laboratorio de cateterismo. Es importante destacar que la OMV no se puede tratar incluso si se puede diagnosticar con precisión.

La recuperación del músculo cardíaco (salvar el músculo de la muerte debido a isquemia/falta de sangre y oxígeno) es una preocupación fundamental para garantizar buenos resultados a largo plazo en pacientes que sufren STEMI. Un componente clave de un buen resultado a largo plazo implica minimizar el tiempo entre la oclusión de la arteria coronaria (en casa o fuera del hospital) y la apertura de la arteria ocluida en el laboratorio de cateterismo. Los cardiólogos intervencionistas pueden reducir el tiempo de oclusión arterial implementando sistemas médicos de emergencia optimizados y eficientes cuyo objetivo es llevar a los pacientes con STEMI al laboratorio de cateterismo lo antes posible, evitando complicaciones a largo plazo con STEMI. Las complicaciones resultantes de STEMI y OMV incluyen insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, arritmias, aneurismas, rotura ventricular y muchas otras complicaciones graves. Estas complicaciones pueden acortar notablemente la vida e imponer graves limitaciones a la calidad de vida.

La terapia intervencionista moderna para el infarto agudo de miocardio ha madurado con el tiempo con resultados clínicos impresionantes. Las tasas de muerte por ataques cardíacos/STEMI a 30 días han disminuido de más del 30% a menos del 5%, lo que se logra reperfundiendo el corazón con sangre lo antes posible después de la oclusión de la arteria coronaria. Este objetivo se logra optimizando los sistemas de atención clínica para abrir las arterias coronarias en el laboratorio de cateterismo lo más rápido posible después del inicio del ataque cardíaco. Los procedimientos de emergencia, incluida la colocación de stent y la angioplastia con balón, son indiscutiblemente necesarios para mejorar los resultados clínicos tempranos y tardíos del tratamiento del ataque cardíaco agudo.

Sin embargo, aún quedan desafíos importantes para tratar a los pacientes con STEMI y reducir las complicaciones a largo plazo. Estos problemas incluyen insuficiencia cardíaca (función cardíaca deficiente y agrandamiento cardíaco), rotura cardíaca/ventricular, dolor/angina de pecho isquémico persistente, aneurisma y coágulo del ventrículo izquierdo y arritmias malignas.

La insuficiencia cardíaca tardía complica entre el 25% y el 50% de los STEMI y consiste en una función ventricular izquierda deficiente y miocardio dañado. La insuficiencia cardíaca empeora a medida que el corazón se remodela en forma y tamaño con pérdida funcional asociada. Casi la mitad de todas las nuevas insuficiencias cardíacas en pacientes menores de 75 años están relacionadas con STEMI.

Muchos años de investigación sobre la terapia STEMI muestran que abrir la arteria coronaria epicárdica/grande es insuficiente para salvar el músculo cardíaco y optimizar los resultados a largo plazo para los pacientes. Una razón muy común para los malos resultados tardíos después de un ataque cardíaco es la obstrucción microvascular (OMV). La OMV es una oclusión o limitación grave del flujo en los microvasos cardíacos internos. Estos microvasos son impermeables a la colocación de stents y a la terapia trombolítica convencional debido a su tamaño y número. Por lo tanto, a pesar de las arterias coronarias epicárdicas ampliamente permeables, la OMV residual obstruye el flujo

sanguíneo hacia el corazón, provocando isquemia y muerte celular y provocando daño grave a largo plazo al músculo cardíaco.

Por tanto, la OMV sigue siendo una frontera crítica en cardiología. Los microvasos cardíacos comprenden pequeñas arterias, arteriolas, capilares y vénulas que con frecuencia colapsan y se llenan de células, coágulos y desechos (plaquetas, fibrina y material de placa embólica) durante el STEMI. Con demasiada frecuencia, los microvasos obstruidos (OMV) no se resuelven incluso después de la colocación del stent y tienen graves implicaciones de pronóstico negativo a largo plazo.

La OMV es muy común en pacientes con STEMI, aunque la colocación de stent y la angioplastia con balón tienen éxito en la apertura de las arterias coronarias epicárdicas. La OMV ocurre en más de la mitad de todos los pacientes con STEMI, incluso con un buen flujo sanguíneo a través de las arterias epicárdicas abiertas y los stents recién colocados.

La extensión de la OMV es clave para la gravedad del daño miocárdico y el resultado del paciente. La mejor imagen de la OMV se obtiene mediante imagen por resonancia magnética (RMI) cardíaca, que mide la ubicación, extensión y gravedad de la OMV. Sin embargo, la IRM no se puede realizar de manera urgente ni durante un procedimiento de cateterismo cardíaco, ya que requiere que los pacientes estén en un área de imágenes separada y dentro de un escáner de IRM grande y separado.

Las características importantes de OMV se pueden resumir mediante lo siguiente:

1. La OMV y la disfunción microvascular en STEMI son la principal causa de complicaciones importantes tempranas y tardías después de un ataque cardíaco.

2. La angiografía "sin reflujo" o "bajo reflujo" es causada por la OMV y se debe a la obstrucción de los microvasos dentro del corazón. La OMV en casos graves se caracteriza fluoroscópicamente por un contraste radiográfico muy lento que llena las arterias coronarias epicárdicas, como se visualiza durante el tratamiento coronario en el laboratorio de cateterismo. Sin embargo, el relleno de contraste radiográfico solo puede diagnosticar los casos graves sin reflujo y, por tanto, no puede detectar la mayoría de los pacientes con OMV.

3. La OMV causa lesión de las células del miocardio y muerte por isquemia/falta prolongada de oxígeno, sangre y nutrientes metabólicos clave tal como la glucosa. El análisis microscópico de la OMV muestra microvasos colapsados con glóbulos rojos, coágulos de plaquetas y fibrina, células miocárdicas muertas, células inflamatorias, muerte celular de miocitos y muerte de células endoteliales a lo largo de los capilares intramiocárdicos obstruidos.

4. La OMV estudiada en profundidad muestra arteriolas y capilares cardíacos completamente ocluidos por trombos ricos en plaquetas y fibrina, agregados de plaquetas y neutrófilos, células sanguíneas moribundas y desechos embólicos.

5. Cuando la OMV complica el STEMI/infarto de miocardio agudo, se produce un daño cardíaco/miocárdico mucho mayor y se produce una función ventricular deficiente en forma temprana.

6. La OMV es muy común. Se produce en:

- a. 53% de todos los STEMI y NSTEMI independientemente del flujo epicárdico

- b. 90% de los STEMI transmurales grandes

- c. 40 % de los IM con flujo visualizado mediante rayos X TIMI III (normal)

- d. la OMV es el marcador de pronóstico más potente después de controlar el tamaño del infarto

7. Los pacientes con obstrucción microvascular tienen más eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) tardíos que aquellos sin OMV (45% frente a 9%)

8. La OMV es el mejor predictor de resultados adversos cardiovasculares agudos y crónicos.

9. La OMV se convierte de forma aguda en una cicatriz fibrosa tardía y provoca una función cardíaca deficiente.

La OMV no se puede diagnosticar en un laboratorio de cateterismo. Además, no se dispone de terapias eficaces. Muchas posibles terapias anteriores resultaron esencialmente ineficaces y, en algunos casos, peligrosas.

Una complicación importante del infarto de miocardio es la muerte celular o la isquemia. El infarto de miocardio puede causar una isquemia breve pero profunda, que es reversible ("aturdimiento"); isquemia crónica que ocurre cuando las células del miocardio están vivas pero sin suficiente oxígeno o nutrientes para contraerse normalmente ("hibernación"); o necrosis e infarto por isquemia prolongada. Por lo general, se propaga como una onda, comenzando en el endocardio y atravesando la pared del miocardio. Cada uno de estos eventos se puede caracterizar mediante imágenes y pruebas no invasivas, como métodos nucleares, ecográficos y PET. Sin embargo, la IRM cardíaca proporciona una prueba excepcionalmente buena. El uso de contraste de gadolinio puede visualizar la obstrucción microvascular.

El infarto de miocardio (IM) que resulta en obstrucción microvascular (OMV) tiene un profundo impacto clínico. Si bien la oclusión de la arteria coronaria epicárdica es bien conocida, se ha planteado la hipótesis de que también se produce una obstrucción microscópica/microvascular por tromboplaquetas y fibrina de la microvasculatura. Los estudios histopatológicos muestran una agregación limitada de fibrina y plaquetas tanto en casos humanos como en modelos animales. La obstrucción microvascular también se produce debido a glóbulos rojos, glóbulos blancos y agregados de plaquetas de fibrina que no son visibles al microscopio óptico, pero que solo pueden verse mediante inmunotinciones y EM/SEM/TEM. Hasta la fecha, la agregación de plaquetas heterotópica es posible pero no está probada.

Existe una necesidad en la técnica de aparatos que puedan diagnosticar y tratar la obstrucción microvascular (OMV) y la necrosis/infarto de tejido durante un procedimiento de cateterismo coronario. También existe una necesidad de aparatos que permitan el diagnóstico de problemas en tiempo real, permitan decisiones de tratamiento y/o permitan una estimación en tiempo real del tamaño del infarto y la eficacia del tratamiento en curso.

El documento US 2017/189654 A1 divulga el tratamiento de la OMV introduciendo un inyectado en los vasos sanguíneos afectados por la OMV a velocidades de flujo precisas, mientras se bloquea el flujo retrógrado, de modo que el bombeo natural del corazón ayuda a forzar el inyectado hacia los microvasos afectados. La monitorización de la presión distal de un balón de oclusión se utiliza para determinar la eficacia del tratamiento y la salud del corazón.

El documento WO 2017/160270 A1 divulga un método para administrar un agente terapéutico y/o de diagnóstico al tejido que incluye los pasos de insertar un catéter en una cavidad corporal, teniendo el catéter un balón proximal y un balón distal, inflar los balones proximal y distal para crear una cámara entre los balones proximal y distal, administrar el agente terapéutico y/o de diagnóstico a la cámara, medir la presión del fluido en la cámara, medir al menos una característica dinámica de fluidos de un sujeto y ajustar la administración del agente terapéutico y/o de diagnóstico basado al menos en parte en la presión volumétrica medida en la cámara y la al menos una característica dinámica de fluidos del sujeto.

El documento US 2017/290598 A1 divulga un sistema para aspirar trombos y administrar un agente que incluye un catéter de aspiración que tiene un lumen de suministro que tiene un extremo proximal, un extremo distal y una pared, y un lumen de aspiración que tiene un extremo proximal, un extremo distal abierto, y una superficie de pared interior adyacente al extremo distal abierto, y al menos un orificio en o adyacente al extremo distal del lumen de suministro, en comunicación fluida con el lumen de aspiración y ubicado proximalmente al extremo distal abierto del lumen de aspiración, en donde el al menos un orificio está configurado para crear un patrón de pulverización que se hace incidir en la superficie de la pared interior del lumen de aspiración de manera que el patrón de pulverización al incidir en la superficie de la pared interior hace que se transforme en al menos un flujo sustancialmente orientado distalmente capaz de salir por el extremo distal abierto del lumen de aspiración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente divulgación se ilustra a modo de ejemplo y sin limitación en las figuras de los dibujos adjuntos, en los que referencias similares indican elementos similares y en los que:

la FIG. 1 ilustra un ejemplo de un sistema computarizado modular de diagnóstico e infusión para vasculatura coronaria y otros vasos humanos/animales; de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

las FIG. 2A-2B ilustran un ejemplo de un catéter de infusión que tiene un balón de oclusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 3A ilustra un ejemplo de una porción central de un catéter de infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 3B ilustra un ejemplo de una porción distal de un catéter de infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 3C ilustra un ejemplo de una porción distal de un catéter de infusión que tiene una cámara de presión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 3D ilustra una sección transversal de ejemplo de una porción distal de un catéter de infusión que tiene una cámara de presión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

las FIG. 4A-4B ilustran un gráfico de una secuencia de infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 5A ilustra una porción distal de un catéter de infusión que incluye paletas o aletas hemodinámicas para impulsar el centrado de la porción distal del catéter en el vaso u órgano en el que se mide el flujo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 5B ilustra una porción distal de un catéter de infusión que incluye orificios para que la infusión se administre en el vaso u órgano en el que se mide el flujo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 5C ilustra una porción distal de un catéter de infusión que incluye paletas o aletas hemodinámicas para impulsar el centrado de la porción distal del catéter en el vaso u órgano en el que se mide el flujo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

las FIG. 6A-6D ilustran un catéter de infusión con infusión coaxial y lúmenes de alambre guía, alambres guía, orificios de infusión y la capacidad de dirigir la infusión anterógrada y retrógrada, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

las FIG. 7A-7E ilustran un catéter de infusión con lúmenes coaxiales de infusión y alambre guía, sensor de presión, electrodo de ECG intracoronario integrado y orificios de infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto;

la FIG. 8 muestra un diagrama de bloques de circuito abierto de un sistema para administrar el pulso preparatorio y los siguientes pulsos/infusiones de acuerdo con una realización de la presente materia objeto; y

la FIG. 9 muestra un diagrama de bloques de circuito cerrado de un sistema para administrar el pulso preparatorio y los siguientes pulsos/infusiones de acuerdo con una realización de la presente materia objeto.

RESUMEN

La invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto. Se incluyen sistemas y aparatos que están configurados para diagnosticar y tratar obstrucciones microvasculares (OMV). En diversas realizaciones, el sistema y el aparato permiten el diagnóstico y tratamiento en tiempo real utilizando métodos de cateterismo invasivos. Se proporcionan sistemas y aparatos para métodos para el tratamiento de obstrucción microvascular en un órgano usando una infusión de flujo definido a un sitio, y medición de presión de la superposición resultante de fluidos infundidos y nativos, no perteneciendo los métodos como tales a la invención. Estos métodos incluyen aplicar un primer pulso de fluido a presiones y/o flujos elevados definidos para abrir microvasos, y luego aplicar un flujo definido de infusión a presiones/flujos definidos, que normalmente (pero no necesariamente) son más bajos que la presión elevada para tratar la obstrucción microvascular y para reducir, evitar o eliminar la isquemia y la necrosis del tejido orgánico. La presente divulgación también proporciona diversos diseños de catéter para administrar infusiones, fármacos y/u otros fluidos y medicamentos mientras que al mismo tiempo proporciona un flujo/presión controlable al vaso u órgano bajo diagnóstico y tratamiento. Se proporcionan aparatos de administración de circuito abierto y cerrado que pueden proporcionar diagnóstico y tratamiento personalizados de tejidos ajustando variables tales como la presión del inyectado, el flujo, la concentración, la oxigenación, la mezcla de flujo sanguíneo nativo para infundir, entre otras cosas. El sistema también es programable para proporcionar retroalimentación para controlar el flujo, la presión, el ECG intracoronario y/u otras variables. El sistema también es programable para sincronizarse con el ritmo cardíaco del paciente para diferentes opciones de diagnóstico y terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente materia objeto incluye dispositivos y sistemas para técnicas únicas para medir la resistencia microvascular dinámica (dMVR) para diagnosticar y abordar la obstrucción microvascular (OMV) y la necrosis/infarto tisular.

La FIG. 1 ilustra un ejemplo de un sistema de infusión y diagnóstico computarizado modular 100 (en adelante "sistema de infusión") para vasculatura y órganos coronarios y otros órganos humanos/animales; de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. El sistema de infusión 100 puede ser un sistema modular listo para uso clínico y puede configurarse en forma de consola móvil. El sistema de infusión 100 puede permitir la medición y el diagnóstico directos de OMV y otras anomalías microvasculares mediante:

- presión y flujo de las arterias coronarias en tiempo real;

- parámetros de presión/tiempo de resistencia;
- Presión en Cascada o Cúfia Coronaria o Presión Residual de la Arteria Coronaria;
- electrocardiografía intracoronaria (ECG); y/o
- mediciones de reserva fraccionaria de flujo (FFR) en las arterias epicárdicas.

El sistema de infusión 100 puede permitir la terapia OMV mediante:

- infusión de agente(s) aprobado(s);
- infusión dirigida, controlada y de bajo flujo; y/o
- monitorización continua de los parámetros de diagnóstico.

La FIG. 2A ilustra un ejemplo de un catéter de infusión 200 que tiene un balón de oclusión 206, marcadores de balón 208 y 210 y un puerto de infusión 202 en comunicación fluida con un lumen de infusión 212 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. Se proporciona un lumen de alambre guía 204 de manera que el catéter de infusión pueda deslizarse a lo largo de un alambre guía hasta una posición deseada.

La FIG. 2B ilustra un ejemplo de un catéter de infusión 250 que tiene un balón de oclusión 206 colocado sobre un alambre guía de medición de presión 0,014" (0,03556 cm) 201 en una forma de intercambio rápido (RX), de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. En el ejemplo mostrado, el catéter 250 puede deslizarse sobre un alambre guía 201 a través del lumen de alambre guía 204. El puerto de infusión 202 puede administrar fluidos a través del lumen de infusión 212 mientras que el alambre guía 201 está dispuesto en el lumen 204.

La FIG. 3A ilustra un ejemplo de una porción central de un catéter de infusión 310, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. La porción central muestra una sección transversal con un lumen de infusión 312 que rodea un lumen de alambre guía 311. Se entiende que en diversas realizaciones, el lumen de infusión puede estar al lado o puede estar en una trayectoria no lineal alrededor del lumen de alambre guía. Otras configuraciones son posibles. Un aspecto es proporcionar un área de sección transversal pequeña para permitir que el catéter se introduzca en vasos más pequeños para terapia.

La FIG. 3B ilustra un ejemplo de una porción distal de un catéter de infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. En esta realización, el alambre guía 301 sale de la porción distal del catéter y puede usarse para colocar el catéter en la ubicación anatómica adecuada. En realizaciones en las que el alambre guía también proporciona detección de presión, el alambre guía se puede colocar fuera o dentro del lumen de catéter para proporcionar diversas detecciones de presión en el extremo distal del catéter *in situ*.

La FIG. 3C ilustra un ejemplo de una porción distal de un catéter de infusión que tiene una cámara de presión 306, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. La cámara de presión está diseñada para proporcionar una región de medición de presión estable en el segmento arterial distal. Es un componente integral del dispositivo que sostiene el alambre guía 301 y permite la medición de la presión en ubicaciones diferentes a las cercanas o distales a la punta del catéter.

La FIG. 3D ilustra una sección transversal de ejemplo de una porción distal de un catéter de infusión que tiene una cámara de presión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. En diversas realizaciones, los poros o hendiduras o ranuras 323 proporcionados por el diseño, proporcionan tanto una mejor dispersión de la infusión en el extremo distal del catéter como también una medición de la presión más precisa. Dichos poros, hendiduras o ranuras 323 también pueden tener un patrón para proporcionar un patrón de flujo de infusión deseado para una terapia particular. En diversas realizaciones, se pueden usar diferentes configuraciones de lumen, tales como los lúmenes 321 y 322, que se pueden usar para lúmenes de alambre guía, lúmenes de infusión u otras aplicaciones de lumen y puerto.

La FIG. 5A ilustra una porción distal de un catéter de infusión 510 que incluye paletas o aletas hemodinámicas 509 para facilitar el centrado de la porción distal del catéter en el vaso u órgano en el que se mide el flujo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. Las fuerzas hidrodinámicas son simétricas y facilitan el centrado del extremo distal del catéter dentro de un campo de flujo.

La FIG. 5B ilustra una porción distal de un catéter de infusión 520 que incluye orificios para que la infusión 523 se administre en el vaso u órgano en el que se mide el flujo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. En diversas realizaciones, el extremo frontal del catéter tiene una disminución progresiva 505 de modo que la transición del alambre guía 501 al diámetro del catéter es más gradual.

La FIG. 5C ilustra una porción distal de un catéter de infusión 530 que incluye chorros para que la infusión se administre de manera segura en el vaso u órgano en el que se mide el flujo, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. La figura demuestra que se pueden dirigir los chorros para proporcionar una colisión del flujo de infusión 536 si se desea para un beneficio terapéutico particular, y su multiplicidad creará un flujo más lento y por lo tanto una velocidad de chorro más baja para hacer que la disección del vaso sea menos probable. Los chorros pueden ser chorros retrógrados 533 o anterógrados 534, en diversas combinaciones. En diversas realizaciones, el extremo frontal del catéter tiene una disminución progresiva 535 de modo que la transición del alambre guía 501 al diámetro del catéter es más gradual.

Las FIG. 6A-6D ilustran un catéter de infusión 610 con un lumen de infusión coaxial 612 y un lumen de alambre guía 611, alambres guía, orificios de infusión 623 y una tapa 613. El diseño puede dirigir la infusión anterógrada 634 y retrógrada 633, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia. Los flujos resultantes se pueden combinar para proporcionar una zona de alto flujo 636.

Las FIG. 7A-7E ilustran un catéter de infusión con lúmenes coaxiales de infusión y alambre guía, sensor de presión, electrodo ECG intracoronario integrado y orificios de infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto. La FIG. 7A muestra un diseño 710 que tiene un lumen central 711 rodeado por un lumen de infusión 712 en una configuración coaxial. En diversas realizaciones, el lumen central puede emplearse para recibir un alambre guía 701. En diversas realizaciones, el alambre guía puede detectar presión con un sensor 719. Aunque el ejemplo de la FIG. 7A es coaxial, se entiende que los lúmenes pueden configurarse de manera diferente, tal como uno al lado del otro. Por lo tanto, son posibles variaciones en la sección transversal y las dimensiones sin salirse del alcance de la presente materia objeto. La FIG. 7C muestra una porción del lumen de alambre guía de un catéter en el que se puede usar un alambre guía sensor de presión 701 para desplegar el catéter. El alambre guía se puede retraer para realizar la detección de presión. En diversas realizaciones, el lumen de alambre guía puede incluir puertos de presión para facilitar la detección de la presión de infusión. La detección de la presión de infusión se puede realizar con diferentes configuraciones de detección, tales como un transductor de presión 719 en o cerca del extremo distal del catéter 720, en o cerca del extremo proximal del catéter y/o en otras ubicaciones a lo largo del catéter. En diversas realizaciones, el lumen de alambre guía o el alambre guía se pueden usar para la detección o medición ECG intracoronario. La FIG. 7D muestra una porción de un catéter de infusión que incluye un lumen de infusión y un lumen de alambre guía con un alambre guía que se extiende desde el lumen de alambre guía. La FIG. 7E muestra una porción de un catéter de infusión 740 con un electrodo ECG 741 para detectar señales ECG. En diversas realizaciones, el electrodo ECG está integrado en el catéter para obtener señales ECG intracoronarias. En diversas realizaciones, los diversos aspectos de detección del catéter de infusión se pueden combinar para proporcionar diversas funciones de detección mediante el mismo catéter de infusión. Por ejemplo, el catéter puede incluir tanto detección de presión como detección de ECG, entre otras cosas. Por lo tanto, la presente materia objeto se demuestra mediante estas realizaciones, pero no se limita a las combinaciones particulares mostradas.

Los catéteres de infusión como se muestran en las FIG. 2-3 y 5-7 se pueden usar en sistemas/dispositivos descritos en el presente documento para ocluir de forma controlable un vaso deseado, infundir los fluidos deseados y medir la presión dentro del vaso en tiempo real y distal al balón de oclusión. Los catéteres de infusión como se muestran en las FIG. 2-3 y 5-7 pueden incluir: un catéter compatible con vaina guía 6F, un balón de oclusión compatible de 5x10 mm y se puede recibir sobre un alambre guía de presión de 0,014" (0,03556 cm). Los catéteres de infusión como se muestran en las FIG. 2-3 pueden incluir un rango de infusión de amplio flujo, por ejemplo, 5-50 ml/min y puede incluir infusión de flujo axial.

En algunas realizaciones, el catéter se puede insertar en un vaso miocárdico que suministra sangre al miocardio de un paciente. En algunas realizaciones, el vaso miocárdico o los vasos cercanos pueden incluir o no OMV o pueden incluir o no infarto de miocardio. El catéter puede bloquear de forma controlable el flujo sanguíneo anterógrado dentro del vaso miocárdico alrededor del catéter inflando un balón. En algunas realizaciones, el vaso miocárdico puede incluir un stent y el catéter puede bloquear el flujo sanguíneo anterógrado desde dentro del stent, inflando un balón.

Las FIG. 4A-4B ilustran un gráfico 400 de un algoritmo de oclusión e infusión, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente materia objeto pero que como tal no pertenecen a la invención. En diversas realizaciones, el algoritmo de infusión se genera mediante un sistema de infusión computarizado modular 100, tal como se muestra en la FIG. 1. El sistema de infusión 100 puede realizar un diagnóstico del vaso.

El sistema proporciona un flujo inicial o pulso de presión, un "pulso preparatorio" 402 que puede incluir infusión a un flujo o presión mayor y de duración temporal variable para inflar, abrir o de otro modo limpiar canales de la microvasculatura que tiene desechos obstructivos y ha colapsado. Posteriormente, el sistema proporciona pulsos de amplitudes de pulso (404, 406, 410, etc.) similares o posiblemente más pequeñas para proporcionar infusión terapéutica al vaso u órgano, como se describe en el presente documento.

Las presiones, el número de pasos, los pulsos y los tiempos de infusión se pueden variar dentro del alcance de la presente divulgación.

En la FIG. 4B, se muestra un ejemplo de una respuesta de presión, en la que la línea 420 es la presión en cascada (WP), que es la presión inicial del tejido bajo tratamiento. Las curvas 422 y 424 muestran la variación en la presión aplicada y la presión aplicada con el flujo sanguíneo debido a la aplicación de los pulsos en la FIG. 4A. El flujo mejora a lo largo de los pulsos terapéuticos aplicados.

La FIG. 8 muestra un diagrama de bloques de circuito abierto 800 para la administración del pulso preparatorio y los siguientes pulsos/infusiones de acuerdo con una realización de la presente materia objeto. En la configuración de circuito abierto, los pulsos de flujo o presión se infunden en parámetros fijos o predeterminados. En diversas realizaciones, el controlador de bomba 810 recibe entradas (por ejemplo, 801, 803) para realizar el control algorítmico de la bomba y la infusión o infusiones administradas (por ejemplo, 811, 812 y/o 813 de la FIG. 8). Las infusiones se administran al lumen de infusión del catéter de infusión 830. En diversas realizaciones, el sistema puede controlar la administración de la infusión, incluido el tipo, presión, flujo, dosis, temperatura y otros parámetros de la infusión. En diversas realizaciones, el sistema puede controlar la presión y el inflado de uno o más balones de oclusión. En diversas realizaciones, el sistema puede controlar múltiples aspectos del sistema, tales como parámetros de infusión y de balón, entre otras cosas.

La FIG. 9 muestra un diagrama de bloques de circuito cerrado 900 para la administración del pulso preparatorio y los siguientes pulsos/infusiones de acuerdo con una realización de la presente materia objeto. En esta configuración, la presión, los flujos, los volúmenes o las velocidades de infusión pueden regularse en tiempo real o de acuerdo con parámetros del vaso medidos/detectados, incluidos el flujo, la anatomía, la presión, la resistencia, el ECG intracoronario o mediciones fisiológicas similares. En diversas realizaciones, el controlador de bomba 910 recibe entradas (por ejemplo, 901, 903, etc.) de un operador y entradas de una o más señales de retroalimentación (950, 925, 915) detectadas por uno o más sensores (por ejemplo, 930, 941, etc.) para realizar un control algorítmico de circuito cerrado de la bomba y la infusión o infusiones (por ejemplo, 909, 912 y/o 913 de la FIG. 9) administradas. Las infusiones se administran al lumen de infusión del catéter de infusión 930. Tal diseño permite la retroalimentación de las señales detectadas para ayudar al controlador a proporcionar una infusión controlada algorítmicamente. Dichos sensores pueden modificar la infusión basándose en el estado fisiológico y/o parámetros medidos. Algunos de los parámetros detectados incluyen, entre otros, presión, flujo, impedancia, ciclo cardíaco, etc. En diversas realizaciones, el sistema puede usar los parámetros medidos para controlar la administración de infusión, incluido el tipo, presión, flujo, dosis, temperatura y otros parámetros de la infusión. En diversas realizaciones, el sistema puede utilizar los parámetros medidos para controlar la presión y el inflado de uno o más balones de oclusión. En diversas realizaciones, el sistema puede utilizar los parámetros medidos para controlar múltiples aspectos del sistema, tales como los parámetros de infusión y de balón, entre otras cosas.

Terapia basada en la restauración del flujo microvascular

En el curso de la investigación del IM y la OMV, se ha observado que la obstrucción de la arteria coronaria epicárdica provoca una pérdida aguda y profunda de la presión distal, incluidos y especialmente los capilares intramio cardíacos. La presión intramural en el ventrículo en contracción es cíclica con sístole-diástole. Por lo tanto, es probable que los capilares se cierren total o parcialmente y se abran durante más tiempo de lo que ocurre en el caso de un flujo sanguíneo normal y una presión sanguínea normal en las arterias coronarias epicárdicas que alimentan la microvasculatura. Esto se demuestra mediante mediciones de la velocidad del flujo epicárdico y en la evaluación histológica del infarto agudo de miocardio, que muestra capilares demasiado pequeños para acomodar glóbulos rojos o glóbulos blancos (por ejemplo, menos de 10 μm de diámetro de microvasculatura) y con elementos trombóticos intercalados como plaquetas o fibrina. Estas observaciones sugieren fuertemente que la oclusión de la arteria coronaria epicárdica causa hipotensión de la microvasculatura, creando condiciones para un colapso dinámico catastrófico y una obstrucción parcial o completa de la microvasculatura.

Un método para modelar el colapso de la microvasculatura es realizar un análisis hidrodinámico de la microvasculatura en el tejido contráctil del miocardio. La ley de Laplace gobierna la presión necesaria para mantener un capilar abierto:

$$T = P \times R,$$

Donde T es la tensión en la pared del vaso sanguíneo (por ejemplo, unidades de $\text{kg}/(\text{s}^2)$, P es la presión a través de la pared del vaso (por ejemplo, kPa) y R es el radio del vaso sanguíneo (por ejemplo, mm). A partir de la ecuación de Laplace, se puede observar que a medida que el radio se vuelve muy pequeño, la presión requerida para abrir un capilar cerrado es muy grande. Además, la ecuación de Poiseuille proporciona una forma de modelar la resistencia al flujo: **Resistencia de recipiente (V_R) es proporcional a (viscosidad de sangre x longitud de vaso)/ R^4 .**

Por lo tanto, suponiendo que la viscosidad de la sangre es relativamente constante, la resistencia vascular es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso. A medida que el radio del vaso se reduce a la mitad, la resistencia vascular original V_{RO} aumenta dieciséis veces: $V_R = V_{RO}/(0,5^4) = V_{RO}/(0,0625) = 16 V_{RO}$.

Por lo tanto, la restauración de la presión sanguínea y del flujo sanguíneo mediante intervenciones como la colocación de stents en las arterias coronarias no suministra suficiente presión para abrir un lecho capilar cerrado, lo que da como

resultado que los capilares permanezcan parcial o completamente cerrados con compresión/relajación periódica continua durante el ciclo cardíaco. Estas alteraciones fisiológicas de la función capilar normal son componentes clave de la obstrucción microvascular, oclusión capilar crónica (con flujo lento, como lo demuestran las imágenes de IRM que muestran un realce muy tardío con gadolinio en los sitios infartados).

La presente materia objeto proporciona un mecanismo, que como tal no pertenece a la invención, para abrir no solo las arterias coronarias epicárdicas, sino también revertir la oclusión capilar debido a la baja presión y también para mitigar los trombos, los espasmos microvasculares y otras causas de bajo flujo o nulo en los capilares que resulta en la muerte de las células del miocardio. Por lo tanto, la presente materia objeto aborda las complicaciones crónicas del IM y la isquemia resultante, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, aneurismas ventriculares, rotura del miocardio, mal pronóstico, eventos clínicos recurrentes y una multiplicidad de complicaciones cardíacas negativas graves. Se entiende además que la presente materia objeto se puede aplicar a otras enfermedades, tales como enfermedad vascular periférica (extremidades), accidente cerebrovascular (cerebro), insuficiencia renal (riñón) y enfermedades que afectan el flujo sanguíneo a otras partes del cuerpo.

TERAPÉUTICA

Varios componentes terapéuticos de esta aplicación incluyen la mitigación fisiológica y biofísica del compromiso microvascular que incluye estenosis, obstrucción, inflamación, lesión por reperusión y mal funcionamiento crónico. En diversas realizaciones, la adición sistémica de agentes quimioterapéuticos infundidos localmente a través de un catéter de arteria coronaria se puede seguir durante períodos de tiempo más prolongados por vías tales como por vía intravenosa. En diversas realizaciones, la infusión coronaria directa de fármaco se convierte en una infusión sistémica. Se describen varias clases de fármacos que incluyen, entre otros, agentes antiplaquetarios, inhibidores de trombina agudos y crónicos (tanto directos como indirectos) y vasodilatadores que incluyen donantes de óxido nítrico y estimuladores de la óxido nítrico sintasa.

Por ejemplo, en diversas realizaciones, hay agentes antiplaquetarios en forma de agentes antiagregantes tales como inhibidores directos de trombina (hirudina y sus análogos moleculares; inhibidores del receptor plaquetario - inhibidores de GP IIb/IIIa; inhibidores del factor X; heparina de bajo peso molecular e inhibidores de fibrina y fibrinolíticos de fibrina) disponibles para el uso.

Los fármacos vasodilatadores se pueden utilizar para la microvasculatura vasodilatadora en tiempo real a medida que se infunde un agente terapéutico lítico, que tiene propiedades terapéuticas y de diagnóstico. Algunos ejemplos incluyen nitroglicerina (TNG), dopamina en dosis bajas, adenosina, acetilcolina, papaverina, hidralazina, bloqueadores de los canales de calcio y otros.

DISPOSITIVOS PARA INFUSIÓN TERAPÉUTICA

La presente materia objeto proporciona diversos catéteres de infusión para terapia. Un catéter está adaptado para recibir un alambre guía que puede tener una capacidad de detección de presión, para administrar la punta distal del catéter a un sitio y para administrar infusión desde el extremo proximal del catéter al extremo distal del catéter a través de un lumen. En diversas realizaciones, la infusión se administra mediante un lumen de infusión. El catéter incluye un lumen de alambre guía para recibir un alambre guía estándar o sensor de presión.

En determinadas realizaciones, el catéter incluye una multiplicidad de lúmenes. En realizaciones que incluyen un lumen de infusión y un lumen de alambre guía, el lumen de infusión y el lumen de alambre guía pueden estar separados y orientados para ser adyacentes entre sí o coaxiales entre sí. El lumen de infusión se puede utilizar para la administración de fármacos o para la administración de infusión para infusión diagnóstica o terapéutica, o combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones, el catéter incluye un lumen para monitorizar la presión, ya sea directamente o mediante un cable sensor de presión. En diversas realizaciones, el lumen para monitorizar la presión puede recibir un alambre guía sensor de presión. En diversas realizaciones, el catéter incluye lúmenes dedicados para la administración de infusión y detección de presión. En diversas realizaciones, el catéter incluye lúmenes dedicados para administrar la infusión, detectar la presión y acomodar el alambre guía. En diversas realizaciones, el catéter incluye lúmenes dedicados para la administración de infusión, administración de fármaco y detección de presión. En diversas realizaciones, el catéter incluye lúmenes dedicados para la administración de infusión, administración de fármaco, detección de presión y para acomodar el alambre guía. El lumen de infusión puede tener orificios, ranuras o, de otro modo, poder difundir el flujo (diagnóstico o terapéutico) para una inyección más segura en los vasos sanguíneos.

En diversas realizaciones, el catéter incluye paletas o aletas adaptadas para alejar el catéter de las paredes del vaso en el que reside para proporcionar una medición de presión más segura y consistente. En diversas realizaciones, las paletas o aletas están adaptadas para centrar el catéter dentro del vaso en el que reside. En diversas realizaciones, las paletas o aletas incluyen cualidades hidrodinámicas adaptadas para impulsar el catéter lejos de las paredes del vaso y/o para centrar el catéter en el vaso.

En diversas realizaciones, diseño de eje, paletas o aletas con impacto hidrodinámico en la superficie del catéter se pueden colocar distalmente para igualar el flujo hidrodinámico alrededor del catéter y forzar un catéter hacia los vapores centrales del flujo sanguíneo a través del principio de Bernoulli.

- 5 Estas paletas también pueden dirigir sangre a una cámara abierta en el extremo distal del catéter para facilitar la medición precisa de la presión en la arteria o estructura vascular circundante.

10 En diversas realizaciones del catéter, al menos una parte del extremo distal del catéter se hace más flexible. En diversas realizaciones, la flexibilidad se mejora mediante un cambio en el durómetro del material del catéter, o un patrón de cortes o ambos. En diversas realizaciones, los cortes se realizan para formar espirales u otros patrones para la difusión del flujo (evitar los chorros, para una inyección más segura). En diversas realizaciones, los patrones son círculos, patrones irregulares, todos ellos hechos típicamente mediante láser u otros métodos de micromecanizado. Se puede crear rigidez diferencial mediante estos patrones, o mediante otros métodos tales como orificios en una multiplicidad de patrones, cambiando el tamaño y la densidad para permitir que el segmento de punta tenga flexibilidad diferencial en un patrón beneficioso para el seguimiento pero también para admitir sangre en la cámara de presión distal.

20 En diversas realizaciones, una pluralidad de microorificios con tamaño, forma y densidad cambiantes permiten variaciones en la adaptabilidad de la punta del catéter o del componente proximal.

25 En diversas realizaciones, un orificio o lumen distal para la inserción y salida del alambre guía a través de la punta distal del catéter permite utilizar un alambre guía de presión para colocar el catéter usando métodos de intervención estándar, incluida una configuración de "intercambio rápido". Cuando se logra la colocación adecuada, la guía de presión se puede tirar hacia atrás para facilitar el modo de detección de presión. El cable se retira a una cámara dentro del cuerpo del catéter que garantiza una exposición total a la presión arterial a través de cortes, orificios o ranuras, porque la sangre u otros fluidos (tales como los de diagnóstico y/o infusiones) combinados proporcionan una medición precisa de la presión.

30 En diversas realizaciones, el sistema permite medir el ECG intracoronario ya sea a través del alambre guía, del alambre guía de presión o de un electrodo ubicado en el extremo distal del catéter.

35 En diversas realizaciones, el patrón de orificios diferencial puede variar longitudinalmente no solo para alterar la adaptabilidad sino también para alterar la resistencia al flujo de infusiones. En esta configuración se puede conseguir una salida diferencial del flujo longitudinalmente hacia abajo por el catéter. En diversas realizaciones, se puede lograr una salida igual de flujo usando orificios, espirales y sus patrones, que se hacen variar sistemáticamente para disminuir o aumentar la resistencia en función de la dirección longitudinal a lo largo del eje del catéter. En diversas realizaciones, los patrones de orificios, cortes y espirales tienen la multifunción de controlar la salida relativa de fluido a diversas presiones y alterar la conformidad de la punta distal para facilitar la dirección y el seguimiento del catéter a través de un alambre guía que puede ser un alambre de presión para permitir la detección de presión distal.

40 Una punta distal del catéter también puede incluir una multiplicidad de orificios, cortes, cuñas, espirales u otras aberturas. En diversas realizaciones, los patrones de abertura están achaflanados o inclinados para forzar o impulsar la sangre hacia la cámara cerrada resultante.

45 Se proporcionan diseños de catéter adicionales.

PERFILES DE INFUSIÓN DE FÁRMACOS E INFUSIONES LOCALES

50 Los infartos de miocardio agudos, semiagudos y crónicos son el resultado de oclusión de microvasos, obstrucción microvascular y colapso microvascular catastrófico, todo lo cual puede causar obstrucción intraluminal por trombos, células, materiales proteicos e hipotensión miocárdica local relativa, que a su vez disminuye el tamaño de los capilares y previene flujo sanguíneo normal creando isquemia y necrosis severas. En diversas realizaciones de la presente materia, la terapia, que como tal no pertenece a la invención, implica protocolos de infusión y el agente local que se infunde.

55 Diversas realizaciones de la presente materia proporcionan perfiles de infusión controlados para tratar el colapso microvascular resultante de la hipertensión. Se ha descubierto que los microvasos se pueden abrir mucho mejor utilizando un flujo continuo procedente de una bomba externa que utilizando la presión sanguínea periódica suministrada a las arterias a través del corazón.

60 Por ejemplo, una bomba externa permite la aplicación continua de presión en lugar de variar cíclicamente la presión sistólica-diastólica como se suministra típicamente a través de la contracción cardíaca natural. Esto se puede demostrar calculando integrales de presión-tiempo (y usando presión equivalente rms) que muestran que la presión continua sobre la microvasculatura para abrir inicialmente y mantener la apertura es mucho mejor para mantener el flujo hacia el tejido de interés. En algunos cálculos, la mejora del flujo es mayor en un factor de 10 o más para presiones comparables por bomba.

Otro beneficio terapéutico de una bomba externa es que la presión de la bomba se puede insertar en valores suprafsiológicos. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente materia, se crean presiones de bomba elevadas mediante infusión de flujo continuo o cíclico. La infusión en la microvasculatura distal crea una contrapresión mediante la ley de Ohm aplicada a la hidrodinámica, $P = Q \times V_R$, o la presión es igual al flujo multiplicado por la resistencia microvascular, V_R .

En diversas aplicaciones de la presente materia, la infusión de flujo se puede colocar en un sistema de circuito cerrado para lograr un control de presión preciso, regular y continuo en "tiempo real". Las presiones intravasculares marcadamente elevadas no tienen los efectos negativos que generan las presiones cardíacas a través del suministro del ventrículo izquierdo o derecho. Por ejemplo, los valores de presión altos (como 200 mmHg o más) que genera el ventrículo izquierdo en la hipertensión ejercen un estrés y tensión excesivos en la pared del miocardio y, por lo tanto, una presión de cierre intensa sobre la microvasculatura durante la sístole. Además, estas presiones muy altas someterán a todo el cuerpo a la hipertensión, que incluso de forma aguda puede tener consecuencias clínicas profundamente negativas. Por lo tanto, es muy difícil considerar el aumento de la presión intravascular miocárdica local para abrir los capilares hemodinámicamente cerrados mediante la inducción de hipertensión.

Por el contrario, se puede conseguir el suministro de una presión local sustancialmente elevada mediante catéter. En diversas realizaciones de la presente materia objeto, el vaso proximal se bloquea mediante un balón, protegiendo así al cuerpo de la hipertensión local.

En diversas realizaciones adicionales, la oclusión con balón no es esencial. Un caudal controlado variará la resistencia microvascular a la presión y se puede ajustar para establecer el flujo a la microvasculatura a un nivel considerado terapéutico, independientemente de si se incluye o no un fármaco con la infusión.

La presión de infusión a velocidades de infusión variables es una medida directa de la resistencia microvascular y es un diagnóstico de la función o disfunción de las estructuras microvasculares locales.

Específicamente, la presión elevada suministrada por la bomba se utilizará para la apertura inicial de los capilares cerrados hidrostáticamente como un "pulso preparatorio" que se utiliza para preparar los microvasos para aceptar mejor las soluciones terapéuticas. A medida que estos capilares se abren, se visualizará una caída mensurable en la presión de infusión distal que refleja una disminución de la resistencia hidrodinámica. Este cambio o caída de presión se puede medir en tiempo real y usarse como retroalimentación para el operador cuando se produce la apertura hidrostática. La caída de presión también se puede medir y aplicar a un programa de control de circuito cerrado que ajusta la presión de infusión para obtener los resultados deseados. Por ejemplo, el controlador puede ajustarse para mantener un flujo de infusión constante. El controlador puede ajustarse para maximizar la velocidad de administración de un fármaco a la microvasculatura. El controlador también se puede utilizar para generar una forma de onda de presión pulsada para obtener una medida dinámica de OMV.

La infusión de un fármaco que contiene infusión puede eliminar las células agregadas y congestionadas. Dicha terapia puede afectar a las plaquetas, los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y la materia proteica que se encuentran en la microvasculatura obstruida durante un evento isquémico.

Secuencias de pulsos de infusión

En diversas realizaciones de la presente materia que emplean bombas de infusión, la infusión controlada administrada tiene una multiplicidad de efectos y se puede aplicar en secuencias de flujo/presión y/o pulso distintas, acopladas y temporalmente relacionadas. Las secuencias de pulsos pueden controlarse manualmente o mediante sistemas de control automatizados que pueden incluir un mecanismo de retroalimentación para estabilizar y crear patrones de flujo precisos mediante la bomba. La seguridad de la infusión se mejora mediante retroalimentación y control de circuito cerrado. Por ejemplo, si el flujo crea presiones demasiado altas, el flujo de la bomba se puede cerrar, disminuir o limitar de otro modo de acuerdo con los principios de los sistemas y la teoría del control. En diversas realizaciones, además de la visualización de la presión, la resistencia y el flujo en tiempo real, se puede activar una alarma visual o verbal para alertar al operador de condiciones de sobrepresión o baja presión.

En diversas realizaciones de la presente materia objeto, el perfil de infusión se puede separar en componentes. Por ejemplo, en diversos enfoques, la secuencia de pulsos puede incluir un "pulso preparatorio" y "pulsos de seguimiento" o infusiones de flujo.

El "pulso preparatorio"

Un "pulso preparatorio" que prepara los microvasos para aceptar el flujo, los abre o los extiende y, al mismo tiempo, administra el fármaco. El pulso preparatorio es un paso de preparación para abrir la microvasculatura estenosada u ocluida y, en algunos casos, comenzar la administración del fármaco. El pulso preparatorio puede ser, por ejemplo, de alto flujo o presión diseñado para abrir microvasos ocluidos hidrostáticamente. La infusión para esto puede ser un líquido simple tal como solución de Ringer lactato, otras soluciones cristaloides que contienen concentraciones

beneficiosas de sodio, cloruro, potasio, glucosa, lactato y similares, pueden ser además una solución que contenga fármaco.

5 En diversas realizaciones, la duración de este pulso preparatorio puede guiarse por la retroalimentación de las mediciones de presión distal local y la observación en tiempo real de la resistencia, el flujo o la función cardíaca del miocardio (presiones y medidas de la función ventricular o ECG intracoronario). En diversas realizaciones, la duración del pulso preparatorio puede limitarse o interrumpirse cuando la presión o la resistencia calculada cae a un cierto valor predeterminado, o un valor porcentual relativo de la presión o resistencia inicial.

10 El pulso preparatorio puede ser de alta presión, lo cual es más seguro que la "hipertensión", ya que no es generado por el propio ventrículo y no genera una presión intramiocárdica elevada que cierre los microvasos en los síndromes clínicos de presión elevada.

15 En diversas realizaciones, el pulso preparatorio se puede cronometrar para la diástole utilizando el complejo electrocardiográfico QRS, o mediante una medición de la presión distal que es cíclica, o cualquier otro medio para determinar una presión más baja en el componente intramural de la pared ventricular. Además, las contracciones cíclicas naturales del miocardio y las pulsaciones de los microvasos proporcionan en sí mismas una agitación potencialmente útil de soluciones diagnósticas/terapéuticas.

20 En diversas realizaciones, el pulso preparatorio se guía a través de retroalimentación que sigue un aumento en la presión distal que se satura en un valor dado, lo que indica que los capilares en la microvasculatura se han llenado completamente y no pueden aceptar más flujo sin un aumento de presión en un patrón fijo.

Pulsos de seguimiento o infusiones de flujo

25 Después del pulso preparatorio, se realiza una infusión de flujo posterior para maximizar la administración del fármaco a los vasos ocluidos de la microvasculatura en comparación con los microvasos permeables o parcialmente permeables. En diversas realizaciones, los pulsos de seguimiento o la infusión de flujo es una infusión de flujo controlado con monitorización de la presión distal por motivos de seguridad y eficacia. Si la presión distal medida aumenta a niveles inseguros, el flujo se puede reducir o interrumpir de forma automática y controlable mediante un algoritmo ajustado por computadora. En diversas realizaciones, el flujo se puede reducir o interrumpir de forma controlable mediante un sistema basado en operador controlado manualmente que proporciona una señal al operador.

35 En diversas realizaciones, durante la fase de infusión, se pueden emplear presiones bajas con el fin de generar ventajosamente un aumento pronunciado en la resistencia microvascular a presiones bajas. Los estudios muestran una relación logarítmica natural entre el flujo miocárdico (Q) y la resistencia (R), con fuertes aumentos de resistencia a medida que disminuye la velocidad. En diversas realizaciones, esta estrategia de infusión de bajo flujo y baja presión puede igualar más la resistencia de la microvasculatura obstruida y la microvasculatura permeable (debido a la infusión de baja presión y bajo flujo). Esto a su vez iguala estas dos resistencias paralelas (microvasculatura obstruida/no obstruida), que proporciona así proporcional y absolutamente más flujo a los microvasos ocluidos o parcialmente ocluidos. Las secuencias de preparación e impulsos pueden encadenarse y repetirse a lo largo del tiempo.

40 En diversas realizaciones de la presente materia, la oclusión proximal con balón es parte de estas secuencias de infusión preparatoria y terapéutica. A medida que el vaso proximal está ocluido, prácticamente todo el flujo de la bomba se dirige hacia los vasos distales.

45 En diversas realizaciones de la presente materia objeto, la oclusión parcial del balón se logra monitorizando la presión distal. Los valores de presión que se encuentran entre la presión residual coronaria (PCR) y la presión sistólica indicarán una oclusión parcial del balón y pueden usarse para mantener, en un circuito de retroalimentación, el vaso en un estado parcialmente ocluido. Los estudios de modelado experimental y teórico demuestran que la relación flujo-infusión constituye un sistema lineal. Debido a que el sistema es lineal, la superposición de flujos (flujo de la bomba y flujo de la arteria coronaria nativa) es una modalidad viable. Una ventaja de este enfoque es que el vaso se perfunde con una mezcla de infusión más sangre nativa anterógrada (oxigenada) y, por lo tanto, dichas secuencias de pulso se pueden realizar durante tiempos muy prolongados sin riesgo de isquemia miocárdica distal. La superposición lineal de flujos en un sistema lineal permite una medición precisa de la resistencia microvascular distal mediante la presión de infusión requerida mediante una bomba, en paralelo con el flujo sanguíneo anterógrado nativo.

50 En diversas realizaciones, la superposición de flujo dual o superior (por ejemplo, 3X, 4X o más) como se describe también, permite la medición del flujo nativo. En este enfoque, el flujo incremental suministrado por la bomba se agrega al flujo nativo para proporcionar un aumento de presión incremental. La linealidad permite la medición de la resistencia distal, que es igual a la presión incremental dividida por el flujo controlado incremental conocido (de la bomba). Esta resistencia conocida luego se puede utilizar para calcular el flujo nativo.

55 Por ejemplo, mientras el flujo de la bomba sigue funcionando, el flujo total es la suma de los flujos nativos más los de la bomba. Si se conoce la resistencia, los flujos se pueden calcular individualmente. Cuando se interrumpe el flujo de la bomba y se conocen la resistencia y la presión residual, el flujo nativo se puede calcular de manera similar.

La superposición de flujo proporciona opciones de medición adicionales. Por ejemplo, el flujo de la arteria coronaria se puede medir usando métodos tales como los siguientes. En diversas realizaciones, se coloca un catéter en posición, se coloca un alambre de presión y se comienza la infusión de flujo. La presión incremental dividida por el flujo insertado conocido es igual a la resistencia. En consecuencia, se calcula el flujo total y el flujo nativo se resta del flujo total menos el flujo.

Reserva de flujo fraccionaria

Otra medición que se puede lograr usando la superposición de flujo descrita en el presente documento incluye la medición de la reserva fraccionaria de flujo (FFR), un parámetro para determinar la gravedad de la estenosis en una arteria coronaria epicárdica. Un método para medir la FFR, que como tal no pertenece a la invención, se obtiene mediante combinaciones de los siguientes pasos. Se coloca un catéter de infusión de flujo proximal a la estenosis. La presión aórtica se mide mediante un catéter guía o mediante un alambre guía de presión separado que mide la presión proximal a la estenosis. Un alambre guía con sensor de presión se utiliza para cruzar la estenosis. Se inicia el flujo incremental mediante una bomba a través del catéter de infusión. Se obtiene una medición de presión incremental con un flujo conocido de la bomba. La resistencia a la estenosis se calcula como la caída de presión a través de la estenosis dividida por el flujo coronario conocido, que puede calcularse como el flujo total menos el flujo inyectado.

Resistencia miocárdica absoluta

En diversas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento, pero que como tales no pertenecen a la invención, proporcionan un enfoque para medir la resistencia vascular miocárdica dinámica (dMVR) absoluta. La MVR se denomina "dinámica" ya que la resistencia varía con diferentes velocidades de infusión de flujo y aumenta exponencialmente con valores de flujo bajos. Esto indica que la microcirculación colapsa exponencialmente cuando el flujo disminuye a cero. Un cálculo que utiliza flujo y presión distal conocidos puede proporcionar la resistencia miocárdica absoluta ($\text{Resistencia} = \text{Presión}/\text{Flujo}$) en cada velocidad de flujo. El enfoque proporcionado en el presente documento permite mediciones simultáneas de FFR de resistencia microvascular distal y estenosis.

Flujo colateral absoluto de la arteria coronaria

En diversas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento, pero que como tales no pertenecen a la invención, permiten un enfoque para medir el flujo colateral absoluto de la arteria coronaria. En diversas realizaciones de la presente materia objeto, el flujo colateral de la arteria coronaria se mide mediante:

1. Colocar una arteria coronaria de oclusión con balón proximal con infusión de flujo controlado distal a través de un catéter de infusión y detección de presión, como se describió anteriormente;
2. Proporcionar una infusión de flujo incremental con un cambio de presión incremental produce resistencia miocárdica distal;
3. El balón permanece inflado y el flujo de la bomba se detiene; y
4. Se mide la presión residual con la oclusión del balón. La presión residual coronaria conocida dividida por la resistencia distal es igual al flujo colateral en términos absolutos ($\text{mmHg}/\text{flujo (ml)}$).

Estas técnicas se pueden utilizar para el flujo de otros órganos tales como, entre otros, cerebro, pulmón, riñón, órganos viscerales y extremidades distales.

Circuito de retroalimentación al flujo de la bomba controlado por presión distal

En diversas realizaciones, el sistema de infusión de flujo controlado puede funcionar en función de circuito abierto o de circuito cerrado. En una función de circuito abierto, el flujo de infusión se establece en un valor dado o valores predeterminados y la presión distal se mide en una configuración de circuito abierto.

En una configuración de retroalimentación, se utiliza una señal de entrada para controlar la bomba y gobernar el flujo. Una señal de salida útil para la retroalimentación es la resistencia periférica medida por la presión distal al balón. Existen múltiples aplicaciones para la señal de retroalimentación. Por ejemplo, se puede crear un servocircuito de modo que sea posible un control estricto de la presión y, por tanto, de la resistencia, manteniendo constante la presión distal mediante cambios de flujo.

En diversas realizaciones, el sistema de retroalimentación proporciona un importante mecanismo de seguridad. Por ejemplo, la prevención de la sobrepresurización debida a una mayor resistencia o un flujo elevado basado en la bomba se puede evitar limitando la presión máxima obtenible. Esta presión normalmente será una presión fisiológica física tal como 90 mmHg o cualquier valor impuesto por el usuario. El límite de presión medido se puede configurar de antemano y/o cambiar dinámicamente dentro de un procedimiento.

En diversas realizaciones, el sistema de retroalimentación se utiliza para probar la integridad del mecanismo del tono vascular del músculo de endotelio liso. La autorregulación es un mecanismo fisiológico natural que mantiene el flujo cardíaco en un valor deseado obtenido mediante múltiples señales de entrada fisiológicas. La integridad del sistema de autorregulación se puede comprobar con métodos descritos en el presente documento, pero que como tales no pertenecen a la invención y su utilización en el laboratorio clínico se implementa estableciendo valores fijos de flujo de alto nivel y observando la respuesta vascular a este flujo de alto nivel. Específicamente, la microvasculatura se contrae progresivamente a medida que intenta limitar el flujo. Al hacerlo, el cuerpo aumenta la resistencia, lo que se manifiesta como una línea de presión creciente con el tiempo. Este experimento se ha realizado y ha sido verificado y documentado en modelos animales. Este circuito de control de retroalimentación hace posible varios métodos para mediciones fisiológicas complejas (no disponibles actualmente), incluidos, entre otros, los siguientes.

Autorregulación

En realizaciones en las que la salida de presión se controla para que sea relativamente constante, la señal de entrada para mantener un flujo constante, es decir, la retroalimentación en el circuito de control, es una representación precisa de la resistencia y se puede utilizar como una medida de autorregulación dinámica. En diversas realizaciones, dichas mediciones se pueden realizar en tiempo real. Los componentes de la autorregulación incluyen la detección del flujo mediante cizallamiento endotelial, la retroalimentación al músculo liso de la pared arterial y el suministro de sangre a la arteria coronaria.

Viabilidad

En diversas realizaciones, la viabilidad miocárdica se mide en relación con la magnitud de la presión fásica que resulta de la contracción miocárdica de los capilares coronarios intramiocárdicos. En diversas realizaciones, se puede usar la determinación de la presión fásica para determinar la viabilidad del miocardio, ya sea de novo o mediante una infusión de fármacos tales como dopamina, dobutamina, epinefrina u otros agentes farmacológicos inotrópicos que estimularán una mayor contractilidad del miocardio. Esto se refleja en el aumento de las señales de resistencia fásica y el aumento de la resistencia fásica. Las pruebas de estrés para determinar la viabilidad se interpretan según la falta de respuesta o un nivel gradual de respuesta a la constricción miocárdica capilar de forma mecánica. Las pulsaciones de presión más grandes o aumentadas indican una contracción más potente de forma fija y medible.

Aturdimiento o hibernación del miocardio y diferenciación de la muerte celular permanente

Isquemia transitoria que "sacude" fisiológicamente el músculo cardíaco para que no se contraiga y, por lo tanto, hay una resistencia microvascular miocárdica fásica reducida o ausente. La respuesta al fármaco sugiere viabilidad a medida que la resistencia fásica aumenta con la infusión del fármaco. Por el contrario, la falta de respuesta a la infusión del fármaco sugiere poca o ninguna viabilidad. De manera similar, el miocardio en hibernación puede detectarse cuando los agentes que aumentan la contractilidad aumentan o no aumentan la resistencia microvascular.

Filtro de burbujas

En diversas realizaciones del presente sistema de retroalimentación controlada se incorpora un filtro de burbujas en la porción proximal del sistema de infusión. Comprende una cámara que incluye una entrada seguida de un paso a través de una pantalla de un material muy hidrófobo.

Sistema de control de servocircuito

Diversas realizaciones del presente sistema de retroalimentación controlada incluyen un modo de circuito cerrado mediante el cual la presión en el músculo distal posterior a la oclusión del balón se devuelve al sistema de bomba-computadora por seguridad. Por ejemplo, un umbral de seguridad de flujo predeterminado puede establecerse manualmente o puede establecerse y determinarse automáticamente mediante la presión sanguínea sistémica en el momento o antes de la oclusión del vaso. Por dar otro ejemplo, el método que como tal no pertenece a la invención está adaptado para asegurar que la presión distal generada por el flujo nunca será excesiva. Las presiones excesivas pueden ser claramente perjudiciales para la microvasculatura y la vasculatura epicárdica distal. Por dar otro ejemplo, al utilizar un límite medido o establecido, la bomba que dirige el flujo nunca puede alcanzar un valor que sea potencialmente dañino o peligroso, ya que el valor nunca excede el de magnitud fisiológica. Una persona experta en la técnica entendería que el sistema de circuito cerrado proporciona otras ventajas de seguridad, y las que se indican en el presente documento no pretenden ser exclusivas ni exhaustivas.

Inflado y desinflado del balón durante la infusión

En diversas realizaciones, el inflado y desinflado del balón de oclusión coronaria se automatiza mediante un algoritmo y se controla por computadora. Esto permite que el sistema controle el inflado y desinflado del balón como parte de secuencias terapéuticas o diagnósticas y los parámetros asociados, como presiones y concentraciones de infusión, permite la reoxigenación y fomenta la perfusión a largo plazo. La resistencia se puede ajustar de baja a alta mediante

el ajuste del inflado del balón. El sistema permite el cálculo intermitente de los valores de presión y los tiempos de relajación después de la oclusión del balón. También permite controlar el flujo y la oxigenación. El protocolo del presente sistema puede automatizarse durante períodos de tiempo relativamente largos. El sistema actual puede mantener el flujo de un fármaco en concentraciones más bajas y puede establecer y ajustar mezclas y proporciones. Se prevé que el sistema pueda cambiar de forma adaptativa estos ajustes según sea necesario para cualquier requisito de terapia determinado.

DIAGNÓSTICO

La presente materia objeto se puede realizar usando un balón de oclusión, un balón de oclusión con niveles de inflado variables para modificar el grado de oclusión, o sin un balón de oclusión (o un balón de oclusión desinflado). La presión distal resultante detectada como la superposición del flujo inyectado y la presión ambiental se registra y se utiliza como parte de un algoritmo de control adaptado para ajustar variables tales como una o más de:

- velocidad de infusión y perfil de los líquidos cristaloides (isotónicos o no) que se administran;
- velocidad de transfusión de sangre o productos sanguíneos entregados;
- velocidad de infusión y perfil de los fármacos que se administran; y/o
- cantidad de oclusión proporcionada por el dispositivo de oclusión.

La cantidad de oclusión puede variar desde una oclusión total hasta una oclusión parcial y prácticamente ninguna oclusión por parte del dispositivo insertado en el vaso sanguíneo u órgano. El momento de las infusiones también puede adaptarse a los niveles de oclusión y a la actividad cardíaca. Se podrán aplicar otras variables sin salirse del alcance de la presente materia objeto.

Formas de onda y flujo

La presente materia objeto incluye un sistema programable que puede proporcionar una infusión de flujo constante, combinado con control de oclusión entre estados de administración total, parcial y prácticamente sin oclusión para ajustar y controlar de manera controlable uno o más de: concentración de fluidos administrados, concentración local de fluidos administrados y nativos, velocidad de flujo de sangre que pasa por el dispositivo oclusivo (por ejemplo, un balón u otro dispositivo de oclusión), suministro o reabastecimiento de sangre al vaso u órgano bajo terapia, terapia de reperfusión, mediciones de resistencia microvascular (que pueden obtenerse simultáneamente con otros aspectos de control), administración de bolo o infusión, terapia de isquemia para proporcionar infusión local a largo plazo para reducir o evitar la isquemia. En diversas realizaciones, estos aspectos de control pueden proporcionarse simultánea o en serie en varias combinaciones y según sea necesario. Se pueden realizar otros controles, incluyendo la modulación de los niveles de oxigenación de los fluidos infundidos o de la sangre local al extremo distal del sitio del dispositivo del catéter, terapias celulares y otros, ya sea de forma individual, en serie o en paralelo, y en diversas combinaciones.

En diversas realizaciones, el sistema puede utilizar la inserción de formas de onda conocidas, incluido el flujo constante, como método para diferenciar los cambios de resistencia nativos de la determinación del flujo insertado de los cambios de resistencia. Por ejemplo, el flujo hacia la microvasculatura que resulta de la vasculatura colateral es cíclica en la naturaleza. Al insertar una forma de onda de flujo constante, se conoce el cambio en presión/voltaje debido al flujo insertado en comparación con el "flujo nativo" que se origina desde el propio corazón. Este método utilizará potencialmente otras formas de onda además del flujo constante y permitirá interrogar las características de resistencia distal.

La "forma de onda de presión residual coronaria" se origina en la función cardíaca interna y se relaciona con el flujo microvascular. En ausencia total de flujo arterial coronario directo anterógrado, este flujo debe provenir de vasos colaterales. Por lo tanto, detectar el impulso de presión contra el flujo colateral, que se manifiesta como "presión de flujo cero" o "presión residual coronaria", en realidad es flujo colateral. Este es, por lo tanto, un método para evaluar directamente el estado del flujo colateral. Es importante destacar que se cree que el flujo colateral es dinámico, que cambia con las condiciones cardiovasculares, y no se fija en el tiempo. El conocimiento de este flujo será de gran utilidad clínica y de isquemia, y para comprender la obstrucción microvascular.

La utilización de un parámetro que consiste en la presión oclusiva/en cuña distal de la arteria coronaria en relación con la presión sistémica u otras presiones dentro del corazón será útil para evaluar la obstrucción macrovascular. La relación, por ejemplo, entre la presión coronaria sistémica no obstruida y la presión obstruida/en cuña es una evaluación directa de una combinación de obstrucción microvascular y flujo colateral.

Para abordar la obstrucción microvascular, en diversas realizaciones, la determinación de la eficacia terapéutica está indicada al menos en parte por el curso temporal de la eficacia a través del flujo distal a través de la "esponja y masa maciza" que comprende la microvasculatura. En diversas realizaciones, el sistema determina el "frente de onda de la obstrucción microvascular".

En diversas realizaciones, el sistema aplica agitación del flujo y presión para mejorar la lisis del coágulo microvascular mediante el arranque y la parada de la bomba junto con el inflado y desinflado del balón. Estos fenómenos físicos ayudarán a que el fármaco sea accesible para lisar el trombo microvascular.

En diversas realizaciones, dIMR o el diferencial dP/dQ es la pendiente instantánea o el flujo instantáneo a través de la arteria coronaria o la microvasculatura. Esta resistencia se mide directamente como la contrapresión en una situación de flujo cero de la arteria coronaria epicárdica. En el caso de que la resistencia microvascular sea una función lineal de la presión y el flujo, P/Q es eficaz y mide la resistencia directamente. Por el contrario, la expresión diferencial dP/dQ es más generalizable ya que mide cambios diferenciales en la resistencia en tiempo real.

La utilización de la presente materia es aplicable al diagnóstico y terapia del riñón, cerebro (por ejemplo, tratamiento o prevención de accidente cerebrovascular) u otros tejidos neurológicos (nervios periféricos, médula espinal), vasculatura periférica, otras vísceras abdominales, incluido el intestino (intestino grueso o delgado), páncreas, hígado, bazo.

La presente materia objeto también se utiliza para determinar el estado de función endotelial de cualquier arteria o vena. En diversas aplicaciones, la presente materia objeto se puede utilizar para diagnosticar y/o tratar cambios en el tamaño de macro o microvasos y cambios de flujo posteriores en relación con estímulos tales como hipoxia, cambio de electrolitos, inyección de fármacos como acetilcolina u otros vasodilatadores dependientes del endotelio.

La presente materia objeto también es útil para la detección y cuantificación de la autorregulación de tejido biológico específico que regula el flujo óptimo hacia y desde ese órgano como ocurre en el corazón, el cerebro, los riñones, los músculos y otros. La infusión de flujo directamente en estos órganos y las formas cuantitativas permiten la cuantificación de la respuesta vascular del órgano a ese flujo. Se trata, por tanto, de una cuantificación directa del estado intacto de autorregulación y de su magnitud.

La presente materia objeto también está disponible para diagnóstico y/o terapia usando electrocardiografía intracardiaca, colocando un cable monopolar, bipolar o multipolar dentro de un alambre guía para medir el estado de lesión del miocardio como complemento para determinar la eficacia de la infusión de flujo para lisar el coágulo microvascular.

La presente materia objeto también está disponible para la mitigación del daño por reperfusión mediante propiedades químicas o físicas (frío, calor, etc.). La presente materia objeto también está disponible para inyección de líticos que normalmente se administran por vía intravenosa directamente en una arteria coronaria para obtener un control exquisito de la concentración y mejorar notablemente la concentración para una mejor eficacia.

La presente materia puede proporcionar una infusión "algorítmica", que incluye, por ejemplo, intercalar períodos de descanso, cambios de amplitudes y tiempos para mejorar la infusión y la capacidad lítica.

La presente materia objeto prevé, entre otras cosas, "cerrar el circuito" según la teoría y el análisis de sistemas, utilizando diagnósticos en tiempo real junto con la terapéutica para comprender la eficacia del progreso y juzgar la finalización del procedimiento.

Circuito de retroalimentación al flujo de la bomba controlado por presión distal

En diversas realizaciones, el sistema de infusión de flujo controlado puede funcionar en función de circuito abierto o de circuito cerrado. En una función de circuito abierto, el flujo de infusión se establece en un valor dado o valores predeterminados y la presión distal se mide en una configuración de circuito abierto.

En una configuración de retroalimentación, se utiliza una señal de entrada para controlar la bomba y el flujo de gobierno. Una señal de salida es la resistencia periférica medida por la presión distal al balón. Existen múltiples aplicaciones para la señal de retroalimentación. Por ejemplo, se puede crear un servocircuito de modo que sea posible un control rígido de la presión y, por tanto, de la resistencia, manteniendo constante la presión distal mediante cambios de flujo.

En diversas realizaciones, el sistema de retroalimentación proporciona un importante mecanismo de seguridad. Por ejemplo, la prevención de la sobrepresurización debido a una mayor resistencia o un flujo elevado de la bomba se puede evitar poniendo un límite al sistema en la presión máxima obtenible. Esta presión normalmente será una presión fisiológica física tal como 90 mmHg o cualquier valor impuesto por el usuario. La tapa de presión medida se puede utilizar luego para un diagnóstico adicional y para determinar la eficacia terapéutica.

En diversas realizaciones, el sistema de retroalimentación se utiliza para probar la integridad del mecanismo del tono vascular del músculo de endotelio liso. La autorregulación es un mecanismo que mantiene el flujo cardíaco en un valor deseado obtenido mediante múltiples señales de entrada fisiológicas. La integridad del sistema de autorregulación se puede comprobar y utilizar en el laboratorio de fisiología clínica colocando un flujo fijo de alto nivel y observando la

respuesta vascular a este flujo de alto nivel. Específicamente, la microvasculatura se contrae progresivamente en un intento de limitar el flujo y, al hacerlo, aumenta la resistencia. Esto a su vez se manifiesta como una presión creciente con el tiempo. Este experimento se ha realizado y se ha documentado varias veces en el modelo animal. Este circuito de control de retroalimentación hace posible varios métodos para mediciones fisiológicas complejas (no disponibles actualmente), incluidos, entre otros, los siguientes.

Autorregulación

En realizaciones en las que la salida de presión se controla para que sea relativamente constante, la señal de entrada se usa para mantener un flujo constante como en un amplificador operacional de retroalimentación de entrada inversora, la retroalimentación en el circuito de control es una representación precisa de la resistencia y se puede usar como medida de autorregulación dinámica. En diversas realizaciones, dichas mediciones se pueden realizar en tiempo real. Los componentes de la autorregulación incluyen la detección del flujo mediante cizallamiento endotelial, la retroalimentación al músculo liso de la pared arterial y el suministro de sangre a la arteria coronaria.

Viabilidad

En diversas realizaciones, que como tales no pertenecen a la invención, la viabilidad miocárdica se mide en relación con la magnitud de la presión fásica resultante de la contracción miocárdica de los capilares de las arterias coronarias miocárdicas. En diversas realizaciones, para probar la viabilidad del miocardio durante la infusión, se puede agregar un fármaco de prueba tal como dopamina, dobutamina, epinefrina u otros agentes farmacológicos inotrópicos que estimularán una mayor contractilidad del miocardio. Esto se refleja en el aumento de las señales de resistencia fásica. Las pruebas de estrés para determinar la viabilidad se interpretan según la falta de respuesta o un nivel gradual de respuesta a la constricción miocárdica capilar de forma mecánica. Las pulsaciones de presión más grandes o aumentadas indican una contracción más potente de forma fija y medible.

Aturdimiento o hibernación del miocardio y diferenciación de la muerte celular permanente

El miocardio aturdido o en hibernación está vivo, con células miocárdicas viables que NO se contraen en absoluto o son hipocontráctiles debido a una isquemia miocárdica transitoria o isquemia en tiempo real y falta de energía miocárdica para contraerse. Como los estudios de viabilidad se han llevado a cabo anteriormente utilizando un agente inotrópico, el miocardio aturdido o en hibernación todavía está vivo y puede recuperarse dadas las circunstancias apropiadas de normalización de electrolitos y glucosa para obtener energía fisiológica. Una respuesta viable al fármaco sugiere células vivas y potencialmente funcionales a medida que crece la resistencia fásica con la infusión del fármaco. Por el contrario, la falta de respuesta a la infusión de fármacos sugiere poca o ninguna viabilidad.

Nuevo filtro de burbujas de aire y gas

En diversas realizaciones del presente sistema de retroalimentación controlada se incorpora un filtro de burbujas en la porción proximal del sistema de infusión. Comprende una cámara que incluye una entrada seguida de un paso a través de una pantalla de un material muy hidrófobo. En diversas realizaciones, se fabrican filtros de burbujas especializados para este dispositivo. Estos filtros de burbujas tienen una fina pantalla de polímero hidrofóbico y se colocan en una cápsula que está en línea con el flujo de la bomba. La hidrofobicidad no permitirá que las burbujas atraviesen la pantalla. Con este método se pueden obtener flujos elevados y se mantiene la seguridad contra las burbujas.

Válvula y conectores

Válvulas y conectores fabricados en "formación de bloque" de modo que un solo enchufe pueda conectar todos los flujos a la fuente anterógrada adecuada. Los dispositivos están indexados para que encajen en una determinada dirección y garantizar conexiones adecuadas y sólidas.

Diversas realizaciones del presente sistema de retroalimentación controlada incluyen un modo de circuito cerrado mediante el cual la presión en el músculo distal posterior a la oclusión del balón se devuelve al sistema de bomba-computadora por seguridad. Por ejemplo, un umbral de seguridad de flujo predeterminado puede establecerse manualmente o puede establecerse y determinarse automáticamente mediante la presión sanguínea sistémica en el momento o antes de la oclusión del vaso. Por dar otro ejemplo, el método, que como tal no pertenece a la invención, está adaptado para asegurar que la presión distal generada por el flujo nunca será excesiva. Las presiones excesivas pueden ser claramente perjudiciales para la vasculatura micro y epicárdica distal. Por dar otro ejemplo, al utilizar un límite medido o establecido, la bomba que dirige el flujo nunca puede establecer un valor que sea potencialmente dañino o peligroso, ya que el valor nunca excede el de magnitud fisiológica. Una persona experta en la técnica entendería que el sistema de circuito cerrado proporciona otras ventajas de seguridad, y las que se indican en el presente documento no pretenden ser exclusivas ni exhaustivas.

Caracterización de la resistencia microvascular nativa: Representación matemática de la resistencia microvascular

Las investigaciones han demostrado los beneficios de modelar la resistencia microvascular en el momento y durante la terapia, así como antes de la terapia, para establecer un estado microvascular inicial. La resistencia microvascular no es un número único; es variable y depende de la velocidad de flujo, MVR (Q). La investigación muestra que esta característica se modela muy bien en una aproximación de forma cerrada utilizando una función de logaritmo natural inverso con 2 constantes α y β :

$$\text{MVR (Q)} = -\alpha \times \ln(Q) + \beta$$

La ecuación de forma cerrada es útil para medir la función cuantitativamente, se puede utilizar en tiempo real y las constantes son un método simple para determinar el estado de la resistencia miocárdica distal a un balón coronario o catéter de inyección en cualquier momento. Por lo tanto, es un método para 1) determinar la necesidad de terapia y 2) observar los efectos terapéuticos en tiempo real y 3) determinar cuándo se puede suspender la terapia.

La determinación de las 2 constantes se realiza mediante una infusión de función escalonada a velocidades que varían desde 0,1 ml/min hasta 50 o más ml/min, y realizando métodos de ajuste de curvas no lineales a la respuesta de resistencia de la función escalonada de flujo resultante.

Inflado y desinflado del balón durante la infusión

En diversas realizaciones, el inflado y desinflado del balón se automatiza mediante un algoritmo y se controla por computadora. Eso permite que el sistema controle el inflado y desinflado del balón a medida que cambia otros parámetros, tales como las presiones de infusión, las concentraciones, permite la reoxigenación y fomenta la perfusión a largo plazo. La resistencia se puede ajustar de baja a alta mediante el ajuste del inflado del balón. El sistema permite el cálculo intermitente de Tau, o caída de presión después de la oclusión del balón de la arteria coronaria. También permite controlar el flujo y la oxigenación. El protocolo del presente sistema puede automatizarse durante períodos de tiempo relativamente largos. El sistema actual puede mantener el flujo de un fármaco en concentraciones más bajas y puede establecer y ajustar mezclas y proporciones. Se prevé que el sistema pueda cambiar de forma adaptativa estos ajustes según sea necesario para cualquier requisito de terapia determinado.

En diversas realizaciones, el control del balón de oclusión se automatiza utilizando un algoritmo para inflar y desinflar alternativamente el balón en momentos estratégicos. Por ejemplo, durante la infusión de un fármaco, un algoritmo mantendrá la infusión del fármaco a un nivel específico; y el balón de oclusión se inflará y desinflará de forma alternante rítmicamente. El momento de esta inflación-desinflación será tal que durante la desinflación fluirá suficiente sangre proximal hacia el vaso distal para mantener el corazón apropiadamente oxigenado y provisto de los electrolitos apropiados.

La inflación-deflación también agitará la solución del fármaco y permitirá una mejor entrada en los microcanales lentos u ocluidos. Se observa que el flujo lento aumentará la resistencia microvascular y combinará más perfectamente los flujos entre canales abiertos y cerrados. Al ejecutar una serie de flujos graduales que aumentan y disminuyen progresivamente, se puede obtener evidencia de esta coincidencia y una mejor administración del fármaco, la solución de este punto de equilibrio es una función de resistencias paralelas mediante un algoritmo. Estos algoritmos de infusión de forma escalonada se pueden realizar en tiempo real, de forma continua y ajustarse para optimizar el flujo hacia el canal cerrado, ya que estos canales cerrados reducen su resistencia y permiten un flujo adicional de fármaco.

La alternancia de inflado y desinflado del balón causa cambios en las presiones de infusión

En diversas realizaciones, el inflado y desinflado alternados del balón provoca cambios en las presiones de infusión y puede cambiar la concentración del fármaco. En diversas realizaciones, el sistema permite simultáneamente la reoxigenación entre ciclos de oclusión. En diversas realizaciones, el sistema permite una perfusión a muy largo plazo. El vaso continúa perfundido y al mismo tiempo recibe fármaco para el alivio terapéutico de la obstrucción microvascular.

En diversas realizaciones, el inflado de cada balón permite un cálculo de caída de presión de Tau repetitivo y casi constante. En diversas realizaciones y aplicaciones, esta es una medida secundaria y confirmatoria de la resistencia microvascular, útil para determinar la eficacia del fármaco para mejorar el flujo. En diversas realizaciones y aplicaciones, el proceso también mantiene el flujo del fármaco en concentraciones más bajas. También puede establecer una mezcla y una proporción y puede cambiarlas instantáneamente durante la infusión.

Algunos aspectos de la presente materia objeto incluyen uno o más de los siguientes ejemplos:

En diversas realizaciones, la materia objeto proporciona un sistema para administrar una infusión de flujo controlado que comprende: un alambre guía; un catéter transvascular percutáneo que incluye un balón de oclusión cerca de un extremo distal del catéter, incluyendo el catéter un lumen configurado para infundir una infusión en una ubicación en o cerca del extremo distal, incluyendo el catéter un lumen de alambre guía adaptado para recibir el alambre guía; una

bomba en comunicación con el catéter; una pluralidad de infusiones en comunicación con la bomba; y un controlador computarizado configurado para comunicarse con la bomba y configurado para acoplarse al catéter, estando el controlador adaptado para ejecutar instrucciones que permiten la administración programable de pulsos de uno o más de la pluralidad de infusiones al catéter. En diversos ejemplos, el sistema incluye además que el alambre guía incluye un sensor de presión, y el sensor de presión está configurado para medir la presión. En diversos ejemplos, el sistema incluye además que el catéter incluye un sensor de presión del catéter, y el sensor de presión del catéter está configurado para medir la presión. En diversos ejemplos, el sistema incluye además el controlador adaptado para recibir mediciones de presión desde el sensor de presión. En diversos ejemplos, el sistema incluye además el controlador adaptado para recibir mediciones de presión desde el sensor de presión del catéter. En diversos ejemplos, el sistema incluye además que el controlador esté configurado para ajustar la administración de una o más de la pluralidad de infusiones en función de una o más de las mediciones de presión.

En diversos ejemplos, el sistema incluye además que el catéter incluya poros en una pared exterior del catéter cerca del extremo distal del catéter. En diversos ejemplos, el sistema incluye además una tapa para el catéter. En diversos ejemplos, el sistema incluye además que el catéter incluya una cámara de detección de presión dispuesta cerca del extremo distal del catéter. En diversos ejemplos, el catéter del sistema incluye chorros, tales como chorros anterógrados, chorros retrógrados o chorros tanto anterógrados como retrógrados.

En diversos ejemplos, el sistema incluye además que el catéter tenga un extremo distal ahusado.

En diversos ejemplos, el sistema incluye además que la bomba reciba al menos una señal de uno o más sensores dispuestos cerca del extremo distal del catéter.

En diversos ejemplos, el sistema incluye además un controlador configurado para recibir al menos una señal de uno o más sensores dispuestos cerca del extremo distal del catéter.

En cualquiera de los ejemplos anteriores del sistema, además el controlador está configurado para: realizar una o más mediciones de la presión sanguínea después de que la infusión se infunde a un vaso a través del catéter a una velocidad de flujo de infusión; y realizar un cálculo de la resistencia microvascular dinámica en uno o más cálculos de la resistencia microvascular en diferentes momentos durante un período de tiempo, calculándose la resistencia microvascular dividiendo el valor de medición de la presión por un valor de caudal volumétrico de infusión y sobre múltiples velocidades de flujo volumétrico y valores de presión medidos. En los ejemplos anteriores, la resistencia microvascular dinámica se ajusta para la presión de cuña coronaria. En los ejemplos anteriores, el sistema de la reivindicación 17, en el que se utiliza cualquier valor de la presión de cuña coronaria para el ajuste: medio, sistólico, diastólico o cualquier parámetro dependiente del tiempo de la presión de cuña coronaria.

En diversos ejemplos, la presente materia objeto proporciona aparatos para infusión de flujo controlado y respuesta de medición de presión de la superposición resultante de fluidos infundidos y nativos.

Los aspectos del método y los ejemplos descritos en el presente documento pueden implementarse en máquina o por computadora al menos en parte. Algunos ejemplos pueden incluir un medio legible por computadora o un medio legible por máquina codificado con instrucciones operables para configurar un dispositivo electrónico para realizar métodos como se describen en los ejemplos anteriores. Una implementación de tales métodos puede incluir código, tal como microcódigo, código en lenguaje ensamblador, un código de lenguaje de nivel superior o similares. Dicho código puede incluir instrucciones legibles por computadora para realizar diversos métodos. El código puede formar partes de productos de programas informáticos. Además, en un ejemplo, el código puede almacenarse de forma tangible en uno o más medios tangibles legibles por computadora volátiles, no transitorios o no volátiles, tal como durante la ejecución o en otros momentos. Ejemplos de estos medios tangibles legibles por computadora pueden incluir, entre otros, discos duros, discos magnéticos extraíbles, discos ópticos extraíbles (por ejemplo, discos compactos y discos de vídeo digitales), casetes magnéticos, tarjetas o dispositivos de memoria, memorias de acceso aleatorio (RAM), memorias de solo lectura (ROM) y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para administrar una infusión de flujo controlado que comprende:
un alambre guía (201, 301, 501, 701);
5 un catéter transvascular percutáneo (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) que tiene un extremo distal, un lumen de infusión (212, 312, 322, 612, 712) y un balón de oclusión (206) dispuesto cerca del extremo distal, incluyendo el catéter un lumen de alambre guía (204, 311, 611) adaptado para recibir el alambre guía (201, 301, 501, 701);
una bomba (820, 920) en comunicación fluida con el catéter;
10 una pluralidad de infusiones (811, 812, 813, 909, 912, 913) en comunicación fluida con la bomba (820, 920); y
un controlador computarizado (810, 910) acoplado a la bomba (820, 920), el controlador computarizado (810, 910) está programado para ejecutar instrucciones para accionar la bomba (820, 920) para administrar un pulso preparatorio (402) de una primera infusión (811, 909) a una primera velocidad de flujo y durante un primer intervalo, y al finalizar el pulso preparatorio (402), para accionar la bomba (820, 920) para administrar un pulso terapéutico (404, 406, 410) de una segunda infusión (812, 912) a una segunda velocidad de flujo y durante un segundo intervalo,
15 en donde la primera velocidad de flujo es mayor que la segunda velocidad de flujo y el primer intervalo es mayor que el segundo intervalo.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el alambre guía (201, 301, 501, 701) tiene un sensor de presión
20 configurado para medir la presión.
3. El sistema de la reivindicación 1, en el que el catéter (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) incluye un sensor de presión de catéter (719), y el sensor de presión de catéter (719) está configurado para medir la presión.
- 25 4. El sistema de la reivindicación 2, en el que el controlador computarizado (810, 910) está adaptado para recibir mediciones de presión desde el sensor de presión.
5. El sistema de la reivindicación 3, en el que el controlador computarizado (810, 910) está adaptado para recibir mediciones de presión desde el sensor de presión de catéter (719).
30
6. El sistema de una de las reivindicaciones anteriores, en el que el controlador computarizado (810, 910) está configurado para ajustar la administración de una o más de la pluralidad de infusiones (811, 812, 813, 909, 912, 913) basándose en una o más de las mediciones de presión.
- 35 7. El sistema de una de las reivindicaciones anteriores en el que el catéter (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) incluye chorros (533, 534).
8. El sistema de una de las reivindicaciones anteriores en el que el catéter (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) incluye chorros anterógrados (534), chorros retrógrados (533), o chorros tanto anterógrados como retrógrados (534, 533).
40
9. El sistema de una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catéter (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) tiene un extremo distal cónico (505, 535).
- 45 10. El sistema de una de las reivindicaciones 3 o 5-9 cuando depende de 3, en el que el catéter (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) incluye un segundo sensor y el controlador computarizado (810, 910) está adaptado para recibir señales desde el segundo sensor.
- 50 11. El sistema de la reivindicación 10, donde el segundo sensor está configurado para medir presión, flujo, impedancia o ciclo cardíaco.
12. El sistema de una de las reivindicaciones anteriores donde el controlador computarizado (810, 910) está configurado para:
realizar una o más mediciones de la presión arterial una vez que la infusión (811, 812, 813, 909, 912, 913) se infunde
55 en un vaso a través del catéter (200, 250, 310, 510, 520, 530, 610, 720, 740, 830, 930) a una velocidad de flujo de infusión; y
realizar un cálculo de la resistencia microvascular dinámica en diferentes momentos durante un período de tiempo, calculándose la resistencia microvascular dividiendo el valor de medición de presión por un valor de velocidad de flujo volumétrico de infusión y entre múltiples velocidades de flujo volumétrico y valores de presión medidos.
60
13. El sistema de la reivindicación 12, en el que el controlador computarizado (810, 910) está configurado además para determinar el cambio en un nivel de una OMV durante el período de tiempo basándose en al menos una medición de resistencia microvascular dinámica realizada en los diferentes momentos.
- 65 14. El sistema de la reivindicación 12, en el que la resistencia microvascular dinámica se ajusta para la presión de cuña coronaria.

15. El sistema de la reivindicación 14, en el que un valor de la presión de cuña coronaria usado para el ajuste es un parámetro medio, sistólico, diastólico o cualquier parámetro dependiente del tiempo de la presión de cuña coronaria.

100

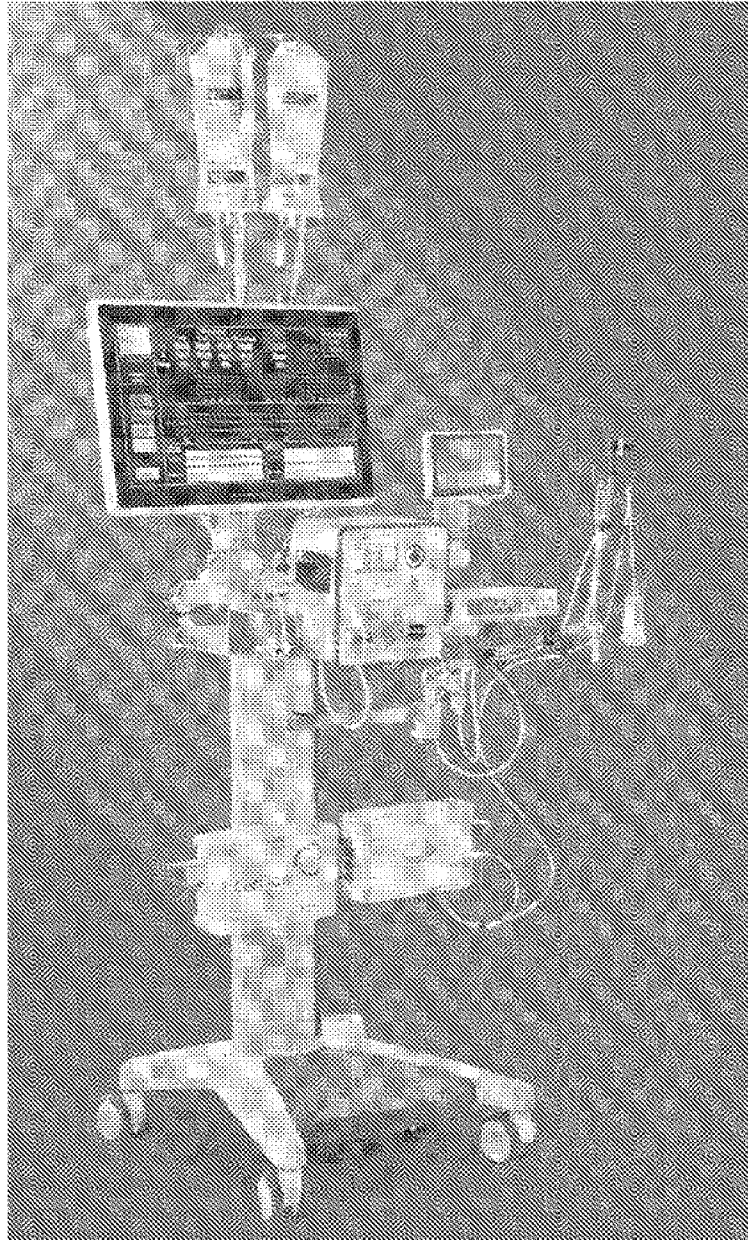


Fig. 1

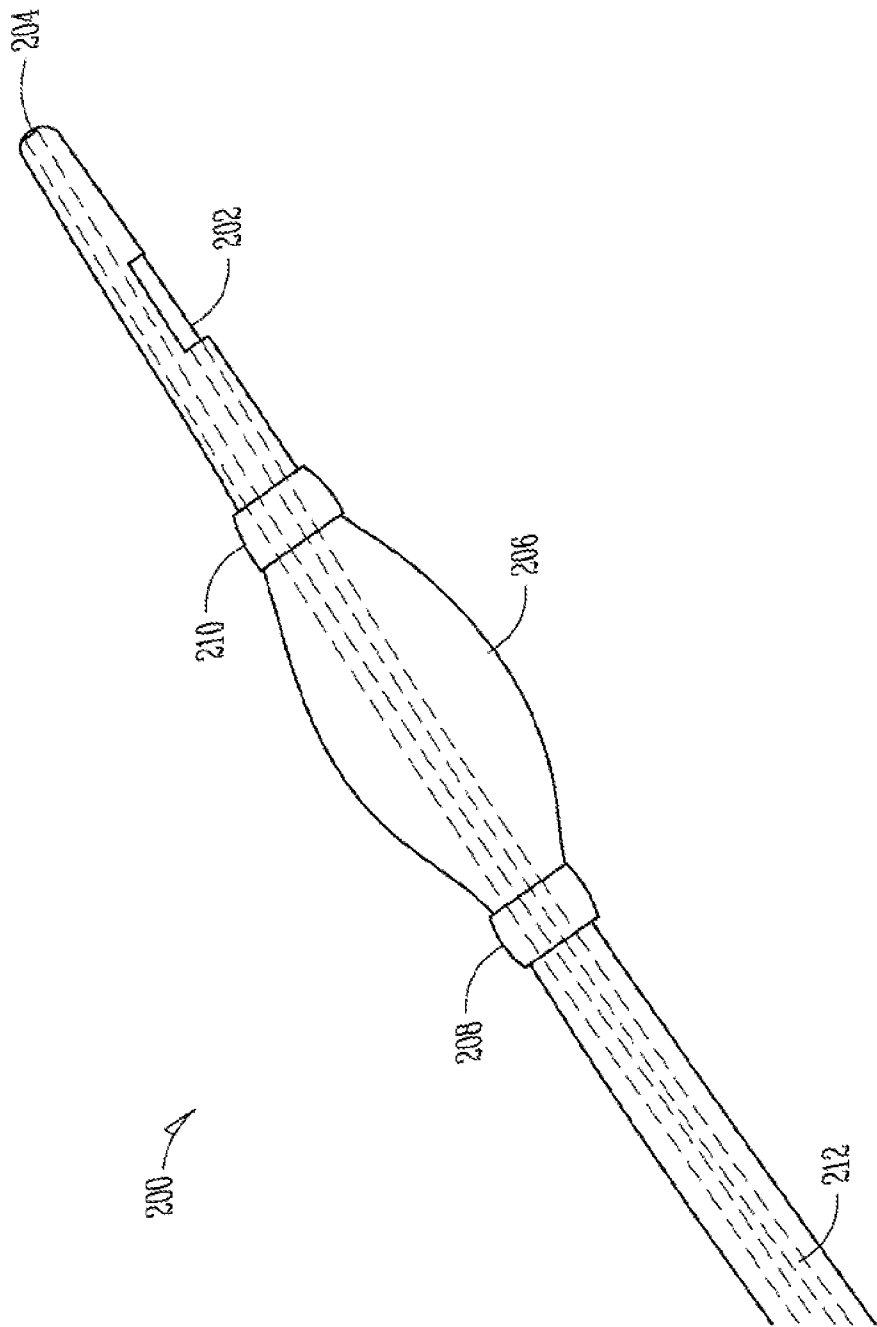
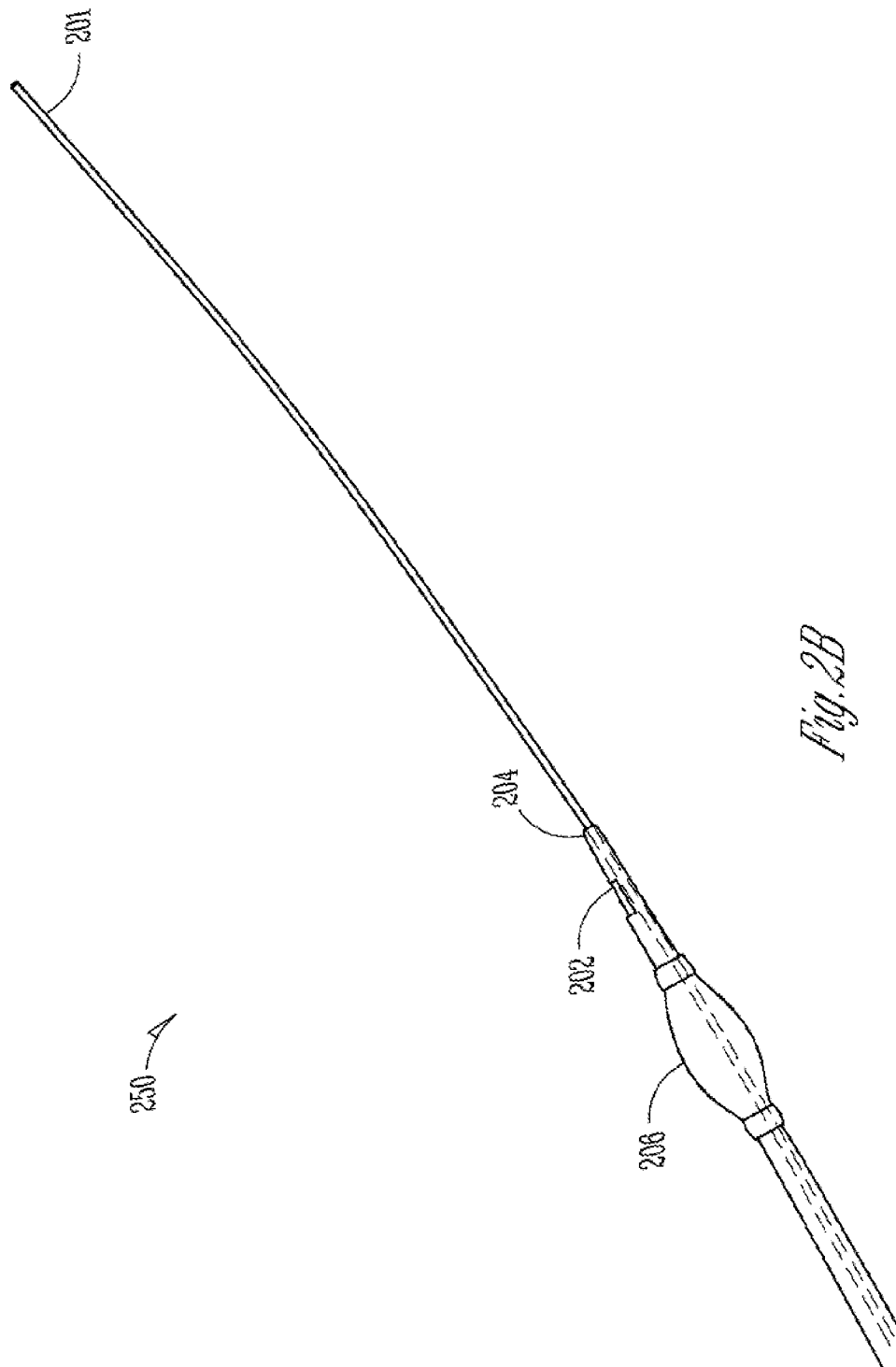
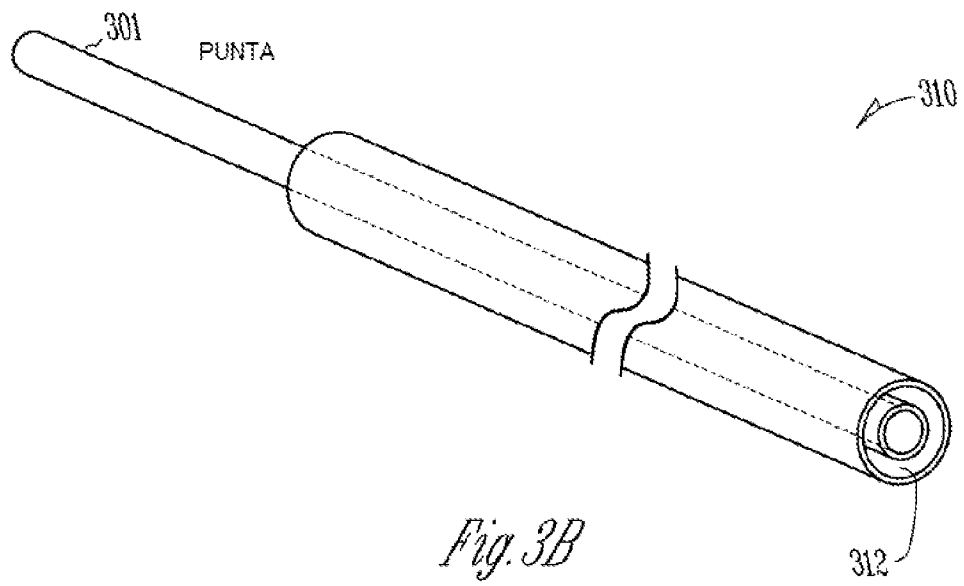
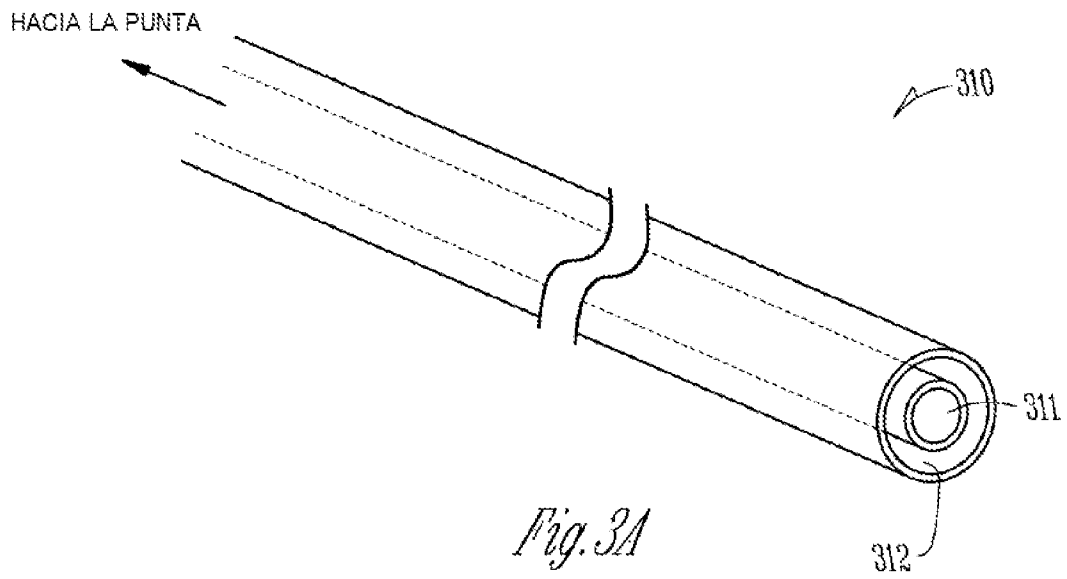


Fig. 2A





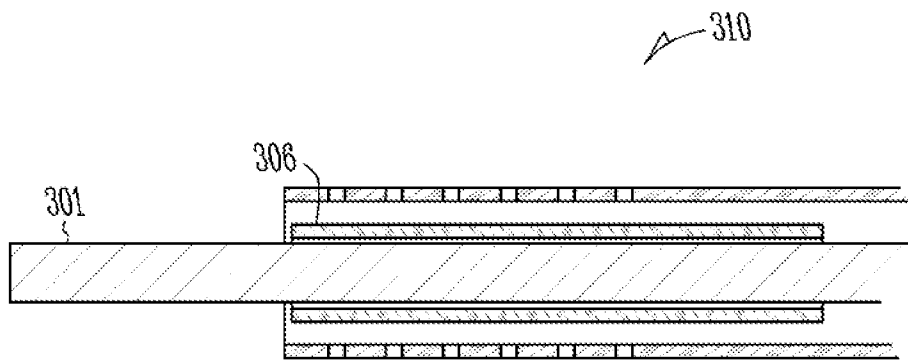


Fig. 3C

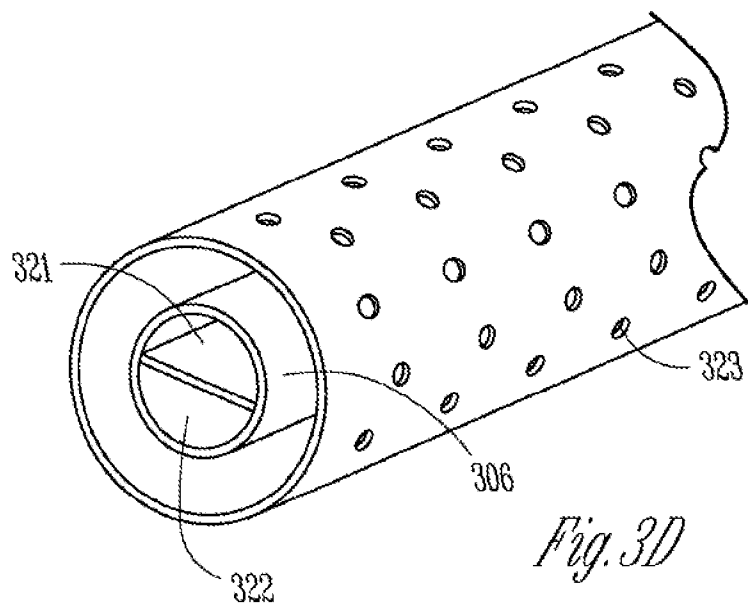


Fig. 3D

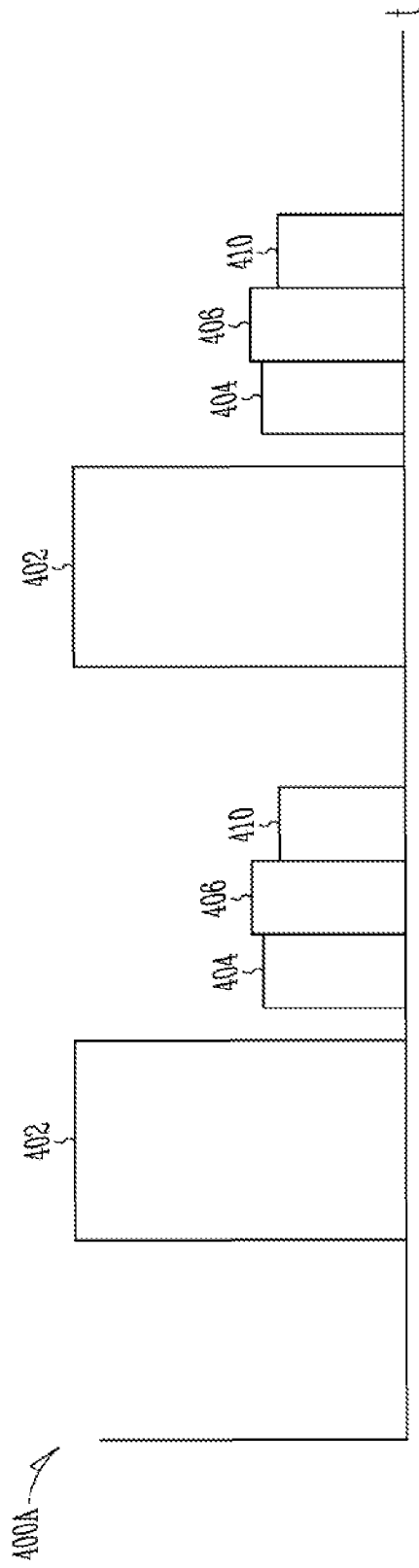


Fig. 4A

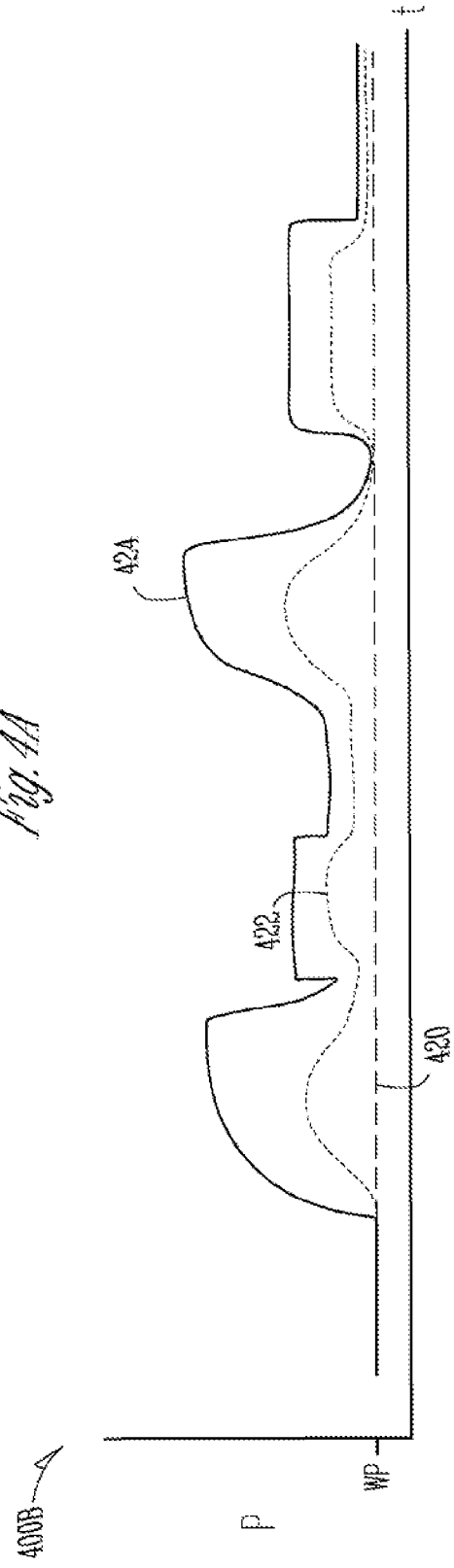


Fig. 4B

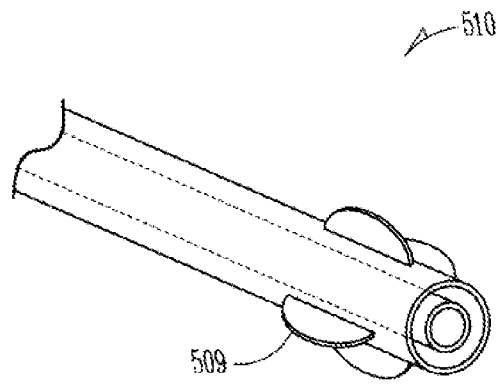


Fig. 5A

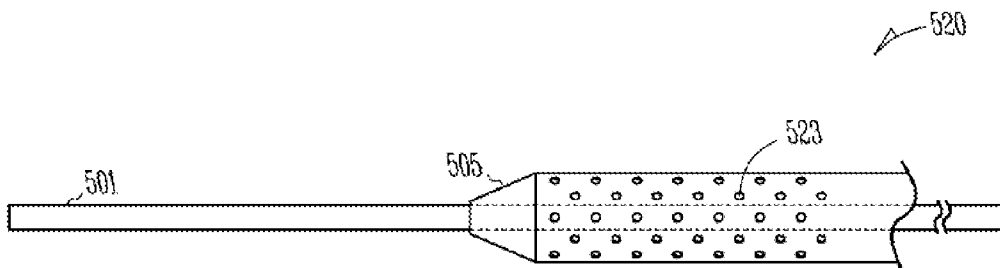


Fig. 5B

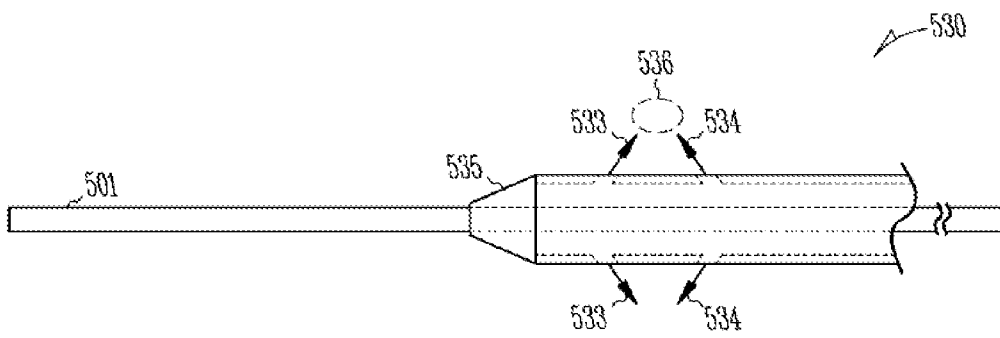
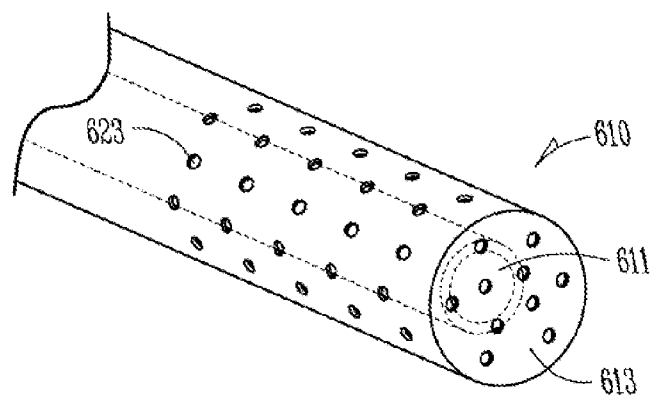
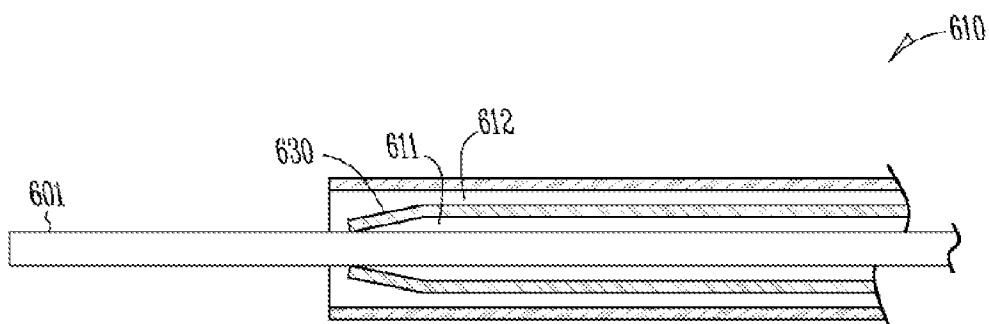
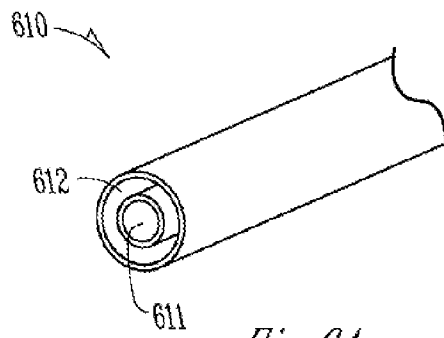


Fig. 5C



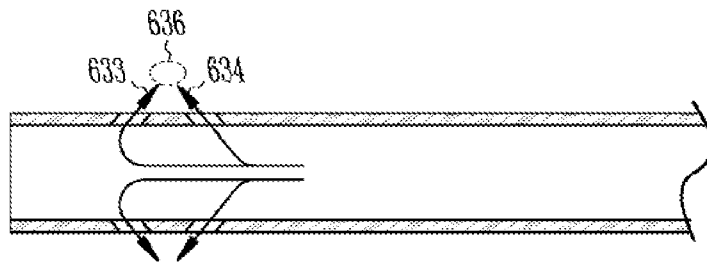


Fig. 6D

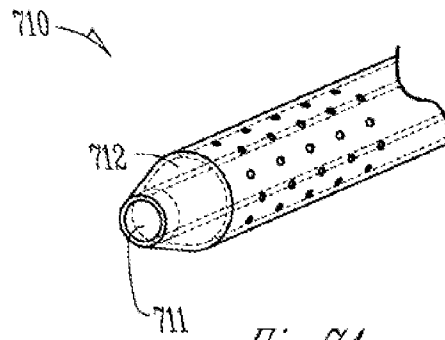


Fig. 7A

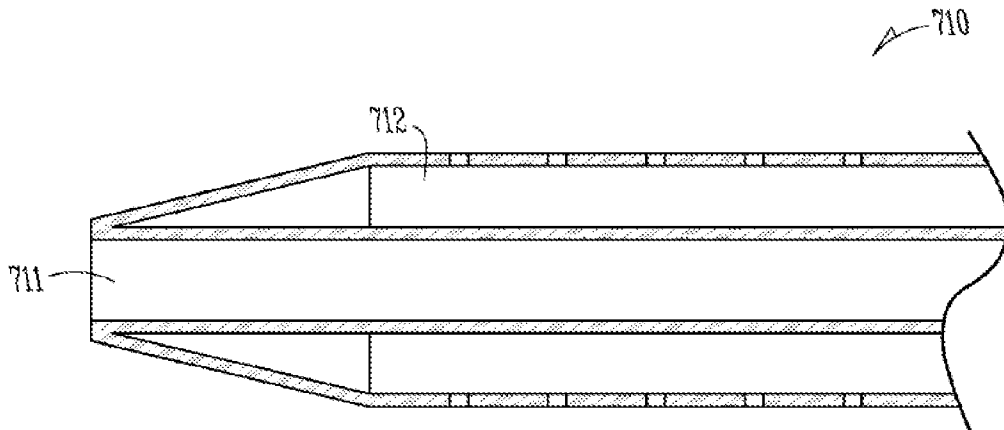


Fig. 7B

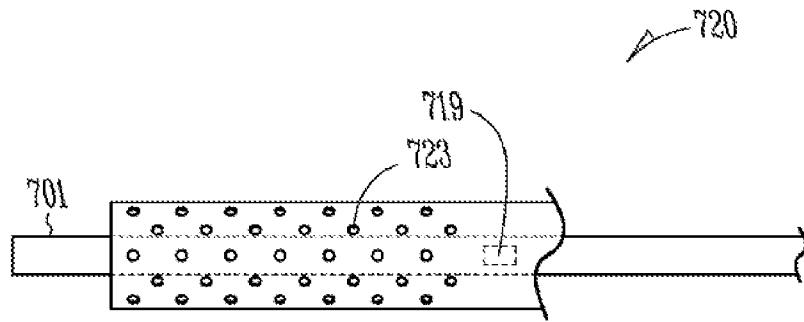


Fig. 7C

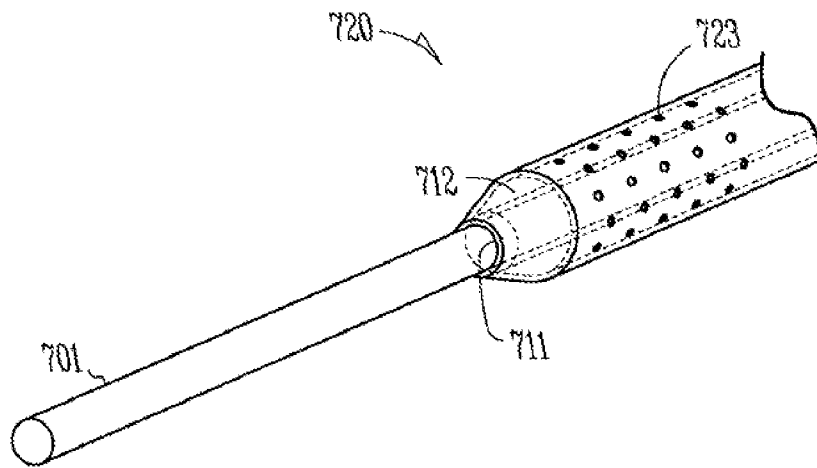


Fig. 7D

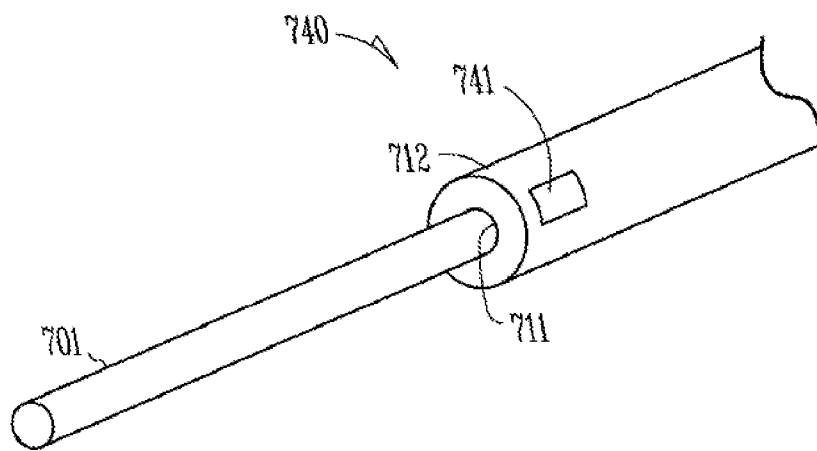


Fig. 7E

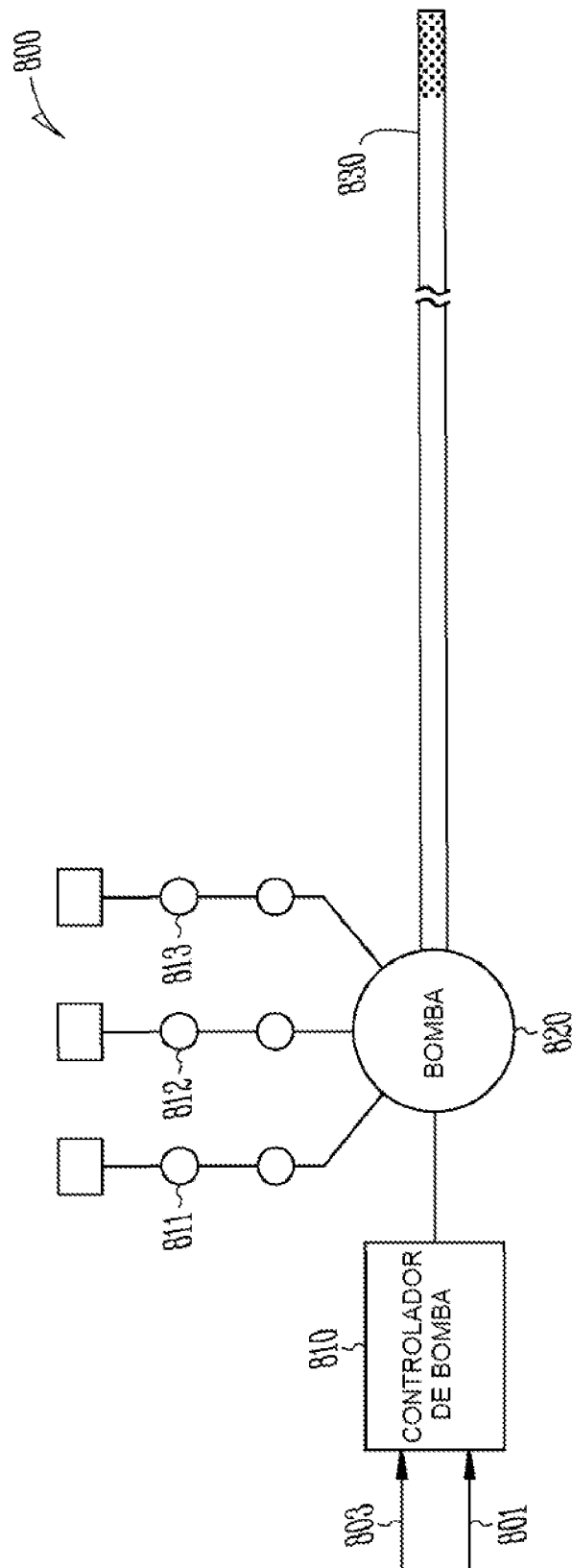
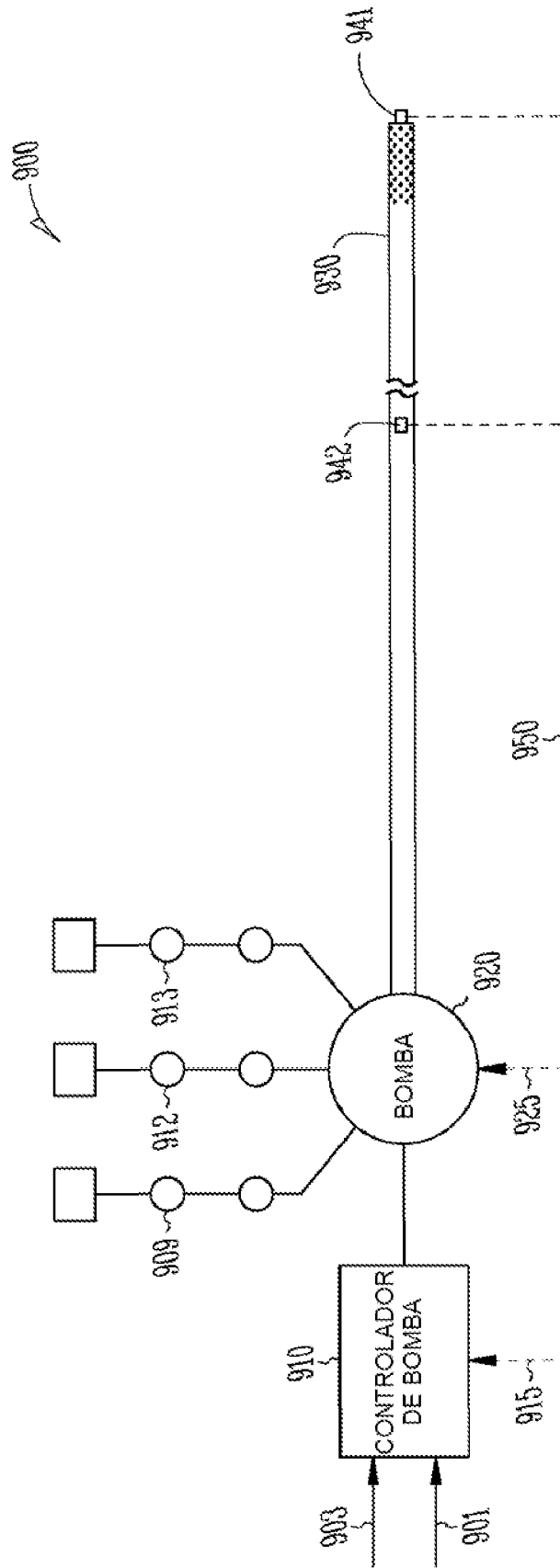


Fig. 8



6.034