

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 336**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006 E 06788794 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1920258**

54 Título: **Métodos que afectan a marcadores en pacientes que tienen una enfermedad vascular**

30 Prioridad:

27.07.2005 US 190049

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

03.03.2014

73 Titular/es:

**COVIDIEN LP (100.0%)
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048 , US**

72 Inventor/es:

SIMPSON, JOHN, B.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 336 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

Métodos que afectan a marcadores en pacientes que tienen una enfermedad vascular

Ámbito técnico

La presente invención está relacionada con un método ex vivo para monitorizar el éxito de una aterectomía.

5 **Antecedentes de la técnica**

La acumulación de tejido ateromatoso en las paredes interiores de los pasos internos vasculares, particularmente los pasos internos arteriales del sistema vascular periférico y coronario, tiene como resultado una situación conocida como enfermedad vascular. Una enfermedad vascular se produce de forma natural como resultado del envejecimiento, pero también puede verse agravada por factores tales como una dieta deficiente, hipertensión, herencia, lesiones vasculares y similares. Los depósitos vasculares ateromatosos y otros restringen el flujo sanguíneo y pueden ocasionar isquemia que, en los casos graves, puede tener como resultado un infarto de miocardio.

El tejido ateromatoso puede tener unas propiedades sumamente variables, con algunos depósitos que son relativamente blandos, algunos fibrosos y algunos calcificados y algunos una combinación de blandos, fibrosos y calcificados. Los depósitos calcificados se conocen con frecuencia como placa. Un tipo especial de placa se denomina placa vulnerable, que tiene un alto contenido en lípidos y también algo de tejido blando o fibroso. La placa vulnerable tiene la propensión a romperse y ocasionar infartos cardíacos u otros infartos con poca o ninguna advertencia.

Una enfermedad vascular y un estado relacionado, reestenosis (que es el relleno del sistema vascular con tejido ateromatoso después de una retirada inicial) pueden tratarse de diversas maneras, incluidos los fármacos, la cirugía de baipás, y una gran variedad de planteamientos basados en catéter que se basan en la citorreducción intravascular o la retirada del tejido ateromatoso u otro que ocluye un vaso sanguíneo. Con el uso de instrumentos y procedimientos más antiguos de aterectomía, el objetivo era meramente retirar suficiente tejido para abrir una oclusión, es decir limpiar suficiente tejido del paso interno de modo que el flujo sanguíneo se reanudara, por lo menos durante un tiempo. Los dispositivos más nuevos pueden retirar más tejido.

En la técnica existe la necesidad de métodos adicionales para el tratamiento de los pacientes que tienen una enfermedad vascular. Más particularmente, en la técnica existe la necesidad de métodos que monitoricen y tengan como resultado una mejora de la composición química de la sangre y la fisiología de los pacientes.

Descripción de la invención

La invención proporciona un método ex vivo para monitorizar el éxito de una aterectomía, la aterectomía comprende la retirada de tejido vascular enfermo de un paso interno vascular de un paciente, en donde el método comprende probar una muestra obtenida de un paciente antes de la aterectomía y probar una muestra obtenida del paciente tras la aterectomía para conocer el nivel de un marcador, en donde una disminución del nivel de un marcador seleccionado de proteína reactiva C (CRP), PDGF, receptor PDGF, FGF y VEGF, VCAM-1 y la IL-6 indica el éxito de la aterectomía.

Breve descripción de los dibujos

TABLA. 1 es una lista con ejemplos de marcadores que se pueden determinar como ácidos nucleicos (ARNm o ADNc) o como proteínas. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Introducción

Un descubrimiento del presente inventor es que la retirada de tejido vascular en un procedimiento de aterectomía mejora la salud general del paciente, incluida la fisiología, la química sanguínea y/o los marcadores de la enfermedad. Tales efectos globales pueden utilizarse para monitorizar el éxito de la aterectomía, así como para monitorizar la futura progresión de la enfermedad y planificar tratamientos futuros.

Modulación de la presencia o ausencia de un marcador

Si se retira suficiente tejido vascular del paciente, el nivel (incluida su presencia o ausencia) del marcador se modula (es decir, el nivel del marcador en el paciente aumenta o disminuye). Tanto un aumento de un marcador beneficioso como una disminución de un marcador perjudicial indican una mejora del paciente como resultado del procedimiento de aterectomía tras la retirada de suficiente tejido vascular del paciente.

Un paciente que se va a tratar, generalmente tendrá algún tipo de enfermedad vascular, o una enfermedad asociada a una enfermedad vascular, en la que la situación tiene como resultado una acumulación de material en el sistema vascular del paciente. La enfermedad vascular tiene como resultado la acumulación de material en los pasos internos vasculares. El material acumulado se denomina tejido vascular.

En el paciente se puede determinar un marcador. El marcador se puede encontrar en la sangre, linfa, suero, lágrimas, saliva, orina, heces, esputo o en los tejidos del paciente. El tejido puede ser tejido vascular o tejido no vascular. El marcador se selecciona para su asociación con la enfermedad vascular o con algún aspecto de la enfermedad. De este modo, el marcador puede expresarse y presentarse en los pacientes sanos, y como característica estar ausente en los pacientes que tienen una enfermedad vascular. Como alternativa, el marcador puede estar ausente en pacientes sanos y tener un nivel elevado en los pacientes que tienen una enfermedad vascular. Los marcadores típicamente se expresan diferencialmente o se encuentran en pacientes sanos frente a los que tienen una enfermedad vascular. Para determinar el nivel (incluida la presencia o ausencia) de un marcador en particular, se pueden utilizar ensayos estándar para ese marcador. Dado que el marcador puede estar presente, por ejemplo, en el tejido vascular, tejido no vascular, la sangre o la linfa, el ensayo para el marcador puede hacerse a medida del origen del marcador. El ensayo para determinar el marcador se hará a medida de la naturaleza del marcador, p. ej., una célula, una proteína, un polipéptido, un producto expresión de ADN, un ARN, u otro marcador. Pueden utilizarse ensayos estándar conocidos en la técnica para identificar cualquiera de los marcadores para la enfermedad vascular.

- 5
- 10
- 15 El marcador se define en la reivindicación 1.

El tejido vascular puede retirarse del cuerpo mediante un procedimiento de aterectomía, utilizando dispositivos tales como los descritos en esta memoria. Puede utilizarse cualquier dispositivo de aterectomía, siempre que el dispositivo sea capaz de retirar suficiente tejido vascular para efectuar un cambio en el marcador que representa un cambio en la fisiología o química corporal del paciente.

- 20
- 25
- 30
- El tejido vascular retirado puede ser cualquier tejido que se encuentre en el sistema vascular, incluidos los tejidos como, por ejemplo, placa arterial, placa vulnerable, tejido inflamado, tejido arterial, tejido calcificado, tejido trombótico, tejido rico en lípidos, tejido celular espumoso, tejido rico en macrófagos, tejido hipocelular, tejido fibrótico, tejido hiper celular y tejido enfermo. El tejido vascular puede ser blando y fibroso, calcificado y lípido. Los componentes específicos del tejido vascular de un paciente típicamente varían de un paciente a otro y pueden indicar la gravedad relativa del estado del paciente. Por ejemplo, la placa o tejido vascular calcificado puede restringir gravemente el flujo y debe retirarse. La placa vulnerable contiene lípidos y otros componentes de la pared de los vasos, y puede ser responsable de los infartos cardíacos que se producen en los pacientes asintomáticos de otro modo. Cuando sea posible, la placa vulnerable debe retirarse. El tejido retirado de la pared del vaso puede comprender también tejido inflamado.
- El tejido vascular se puede retirar de cualquier parte del sistema vascular del paciente que sea accesible utilizando un dispositivo de aterectomía. De este modo, el tejido vascular puede retirarse de, por ejemplo, un vaso, tal como un vaso sanguíneo, una arteria periférica, una arteria coronaria y una arteria carótida.

- 35
- En general, debe identificarse que el vaso de destino tiene tejido vascular antes del procedimiento de aterectomía (por ejemplo, mediante una técnica de visualización, tal como una ecografía). El tejido vascular se retira luego de los vasos de destino con un catéter o una herramienta capaces de retirar cantidades suficientes de tejido vascular.

- 40
- Una cantidad suficiente de tejido es la cantidad que es una parte terapéuticamente importante del tejido vascular suficiente para modular el nivel del marcador. El nivel modulado podría ser, por ejemplo, el nivel en el que se consideraría como un intervalo saludable, o cerca del nivel que es un intervalo saludable. Lo que constituye una cantidad suficiente de tejido puede variar de un paciente a otro, pero puede estimarse. Particularmente, a partir de un estudio de una población se puede determinar una cantidad suficiente de tejido. Por ejemplo, cuando se determina que la retirada de dos gramos o más de tejido vascular es suficiente en la mayoría de los miembros de la población para modular los niveles de los marcadores para acercarse al intervalo normal de un adulto sano, la retirada de dos gramos o más de tejido se considera suficiente. En algunos pacientes, sin embargo, la retirada de menos podría ser suficiente. En otros pacientes, podría ser necesario más.

- 45
- 50
- El nivel de un marcador beneficioso aumenta como resultado de la retirada de suficiente tejido vascular, y el nivel de un marcador perjudicial disminuye como resultado de la retirada de tejido vascular. Cabe señalar que la cantidad de cambio en el nivel del marcador (hacia arriba o hacia abajo) es una cantidad significativa. Típicamente, el cambio es suficiente para indicar que la química corporal del paciente ha sido alterada para mejor, por lo menos según representa el cambio en el nivel del marcador. Un cambio significativo en el nivel del marcador devuelve el nivel del marcador en el intervalo de lo que sería una persona sana, o por lo menos substancialmente más cerca de ese intervalo de lo que era antes.

- 55
- El proceso para medir o determinar los marcadores antes de la retirada de tejido vascular, puede repetirse opcionalmente en otra prueba del nivel de marcador tras la retirada de tejido vascular. Incluso si se considera que se ha retirado tanto tejido vascular que se efectuaría una modulación de un nivel de marcador en el paciente, se puede hacer una segunda prueba del nivel de marcador después de la retirada de tejido. Esta segunda prueba puede indicar si se debe repetir el proceso de retirada del tejido vascular, y se puede utilizar para monitorizar enfermedades y/o acumulación de tejido vascular. La monitorización post-procedimiento se puede utilizar para determinar los tratamientos para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca u otros resultados negativos de una enfermedad vascular aguda y moderada. Los cambios en la fisiología o la química de la sangre del paciente puede medirse

mediante observación de la modulación de la presencia, ausencia o el nivel de un marcador en la sangre, los tejidos o la linfa del paciente o mediante un cambio que efectúa una modificación del propio marcador (p. ej., un cambio conformacional en el marcador).

5 La cantidad de tejido retirado por el método puede ser cualquier cantidad, pero típicamente es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg. Típicamente la cantidad de tejido es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 2000 mg. En un procedimiento típico se retira de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg de tejido. El tejido retirado opcionalmente puede probarse y/o archivar.

15 Después de la retirada de tejido vascular, se puede hacer la medición de un nivel de marcador de interés para determinar que sin duda se ha retirado suficiente tejido, particularmente tejido que comprende placa aterosclerótica. La medición de confirmación debe hacerse de la misma manera que se ha hecho la primera medición de referencia (antes del procedimiento de retirada) con el fin de establecer una comparación válida. Si se determina que en el primer procedimiento no se ha retirado suficiente placa, se puede retirar más tejido vascular y se puede medir de nuevo el nivel del marcador. Lo que constituye una modulación suficiente en el nivel del marcador dependerá de varios factores, incluyendo, aunque sin quedar limitados a ellos, la naturaleza del propio marcador, el intervalo normal para ese marcador en una población de individuos, y el nivel del marcador en el paciente enfermo antes de la retirada de tejido. Generalmente, al retirar una parte terapéuticamente significativa de tejido vascular de un paciente se tiene como resultado la suficiente modulación del nivel de marcador, es decir, un aumento o disminución significativos del nivel de marcador o un cambio en la presencia o ausencia del marcador, particularmente cuando el marcador de interés está estrechamente asociado con la salud vascular y/o cardíaca global. Para algunos marcadores, la modulación deseada será una disminución del nivel de marcador en el paciente. Para otros marcadores, será un aumento en el nivel de marcador. En algunos casos, debido al tiempo transcurrido entre la retirada de tejido vascular y la respuesta del cuerpo de ese cambio, puede llevar más de un par de horas o un día o unos pocos días el determinar que el marcador o su nivel ha sido efectivamente modulado o modificado en respuesta a la retirada del tejido vascular. Generalmente, sin embargo, un día o unos pocos días será suficiente tiempo de espera antes de medir el nivel de marcador para determinar que se ha retirado una parte suficiente o terapéuticamente significativa de tejido vascular. En la mayoría de los casos, la segunda medición del marcador o su nivel puede hacerse dentro del plazo de una semana después de la retirada de tejido vascular.

35 La modulación del nivel de un marcador incluye un cambio cuantitativo en la cantidad del marcador, así como un cambio de presencia a ausencia o de ausencia a presencia. El nivel de marcador se puede medir una segunda o más veces después de que se ha retirado el tejido vascular, con el fin de confirmar si se ha retirado suficiente tejido vascular. La modulación de destino deseada puede ser, por ejemplo, la modulación del nivel del marcador a la que sería normal que individuos sanos no mostrarán síntomas de enfermedad vascular. La medición se puede realizar inmediatamente después de la retirada de tejido vascular, o algún otro periodo de tiempo a partir de ese momento, tal como en menos de un minuto, en menos de una hora, en el plazo de un día, en el plazo de una semana, en el plazo de un mes, en el plazo de tres meses, en el plazo de seis meses, en el plazo de nueve meses, en el plazo de un año, en el plazo de dos años, en el plazo de tres años, en el plazo de cuatro años, en el plazo de cinco años, o en el plazo de diez años. Este período de tiempo puede preseleccionarse como parte de un protocolo global de tratamiento y seguimiento.

45 El marcador seleccionado para la observación y la modulación puede ser cualquier marcador, ya sea a partir de linfa de sangre o tejido o cualquier otra parte del cuerpo que tiene una relación con significado con la monitorización y el tratamiento de una persona que tiene una enfermedad vascular. El marcador para la inflamación puede comprender proteína C reactiva (PCR). Algunos marcadores específicos que pueden ser el destino de modulación o de modificación, aunque no de la invención, se muestran en la Fig. 1.

Catéteres de aterectomía

50 La modulación de la presencia o ausencia de un marcador se puede conseguir utilizando un catéter de aterectomía que retira tejido de un paso interno vascular de un paciente. Un catéter de aterectomía se introduce percutáneamente en un paciente y el catéter se dirige a un lugar en el paso interno vascular que contiene el tejido. A menudo la ubicación del tejido para la retirada puede identificarse con una técnica de visualización, tal como ecografía. La retirada de suficiente tejido vascular puede implicar el uso de un catéter capaz de retirar grandes cantidades de tejido del sistema vascular, en una o varias pasadas en el lugar de oclusión total o parcial del sistema vascular. Los elementos de ese tipo de dispositivos de aterectomía pueden incluir, por ejemplo, una cortadora rotatoria, una cámara de recogida, una ventana de corte, y lo que pueda hacer avanzar al catéter a través del material en un lugar mientras se corta y se recoge el tejido. La retirada de suficiente tejido vascular de un paciente, típicamente requerirá acceder y retirar tejido de más de un sitio en el paciente. El segundo y subsiguientes lugares pueden estar en el mismo paso interno que la retirada de la primera alícuota de tejido, o puede estar en un paso interno diferente. Qué tejido y de qué parte del paciente se retira, tenderá a ser una determinación específica del paciente, que dependerá de dónde está ubicado el tejido vascular del paciente, y de cuánto hay. A continuación

se indican más detalles sobre algunos catéteres de aterectomía que son capaces de retirar suficiente tejido vascular de los pasos internos de pacientes que tienen una enfermedad vascular.

Los métodos que modulan la presencia o ausencia de un marcador pueden implicar la introducción de un catéter percutáneo en el paciente y dirigir el catéter a un lugar en un paso interno vascular que contiene el tejido. Luego se retira suficiente tejido vascular de dicho paciente para modular la presencia o ausencia del marcador. La retirada de suficiente tejido vascular puede comprender las siguientes etapas: proporcionar un catéter que tiene una cortadora rotatoria, una cámara de recogida y una ventana de corte, la cortadora rotatoria es movable entre una posición de almacenamiento y una posición de exposición, por lo menos una parte de la cortadora rotatoria queda expuesta a través de la ventana de corte cuando se mueve a la posición de exposición; exponer la cortadora mediante el movimiento de la cortadora a la posición de exposición; hacer avanzar el catéter para mover la cortadora rotatoria a través del material en un lugar en el paso interno del cuerpo, la cortadora rotatoria permanece en la posición de exposición de modo que la cortadora y la ventana mantienen su orientación entre sí cuando se hace avanzar el catéter a través del material, el material cortado por la cortadora rotatoria comprende tejido vascular y se dirige a través de la ventana de corte y a la cámara de recogida a medida que se hace avanzar el catéter a través del material, y retirar el material de la cámara de recogida.

La técnica puede comprender antes de retirar el material de la cámara de recogida, mover la cuchilla a la posición de almacenamiento, volver a colocar el catéter en un segundo lugar, exponer la cortadora mediante el movimiento de la cortadora a la posición de exposición, hacer avanzar el catéter para mover la cortadora rotatoria a través del material en el segundo lugar, la cortadora rotatoria permanece en la posición de exposición de modo que la cortadora y la ventana mantienen su orientación entre sí cuando se hace avanzar el catéter a través del material, el material cortado por la cortadora rotatoria se dirige a través de la ventana de corte y a la cámara de recogida a medida que se hace avanzar el catéter a través del material.

Los catéteres y los métodos se diseñan para la citorreducción de un ateroma y otros materiales oclusivos de pasos internos de un cuerpo enfermo y en particular de arterias coronarias, lesiones de novo y lesiones por reestenosis en stent. Los catéteres y los métodos, sin embargo, también son adecuados para el tratamiento de la estenosis de pasos internos del cuerpo y estados hiperplásicos y neoplásicos en otros pasos internos del cuerpo, tal como el uréter, el conducto biliar, las vías respiratorias, el conducto pancreático, el conducto linfático, y similares. El crecimiento de células neoplásicas, a menudo se produce como resultado de un tumor que rodea y penetra en un paso interno del cuerpo. La citorreducción de este tipo de material puede de este modo ser beneficiosa para mantener la no obstrucción del paso interno del cuerpo y puede alterar la química y la fisiología del cuerpo como indica una modulación de presencia o ausencia de un marcador en el paciente. Mientras que el resto de la exposición se dirige a la citorreducción y a pasar a través de material oclusivo trombótico o ateromatoso en el sistema vascular, se apreciará que los sistemas y los métodos de la presente invención pueden utilizarse para retirar material oclusivo, estenótico, o hiperplásico de diversos pasos internos del cuerpo.

El aparato generalmente comprenderá unos catéteres que tienen unos cuerpos de catéter adaptados para la introducción intraluminal en el paso interno de destino del cuerpo. Las dimensiones y otras características físicas de los cuerpos de catéter variarán significativamente dependiendo del paso interno del cuerpo al que se va a acceder. En el caso ejemplar de catéteres de aterectomía destinados a la introducción intravascular, las partes proximales de cuerpos de catéter típicamente serán muy flexibles y adecuadas para la introducción por un alambre de guía a un lugar de destino en el sistema vascular. En particular, los catéteres pueden estar destinados a una introducción "sobre el alambre" cuando el alambre de guía se extiende completamente a través del cuerpo de catéter o a una introducción de "intercambio rápido" en la que el canal de alambre de guía sólo se extiende a través de una parte distal del cuerpo de catéter. En otros casos, puede que sea posible proporcionar una extremidad de alambre de guía o extremidad de bobina integral o fija en la parte distal del catéter o incluso prescindir del alambre de guía por completo. Para mayor comodidad con la ilustración, los alambres de guía no se mostrarán en todas las realizaciones, pero debe apreciarse que pueden incorporarse en cualquiera de estas realizaciones.

Los cuerpos de catéter destinados a una introducción intravascular típicamente tienen una longitud en el intervalo de 50 cm a 200 cm y un diámetro exterior en el intervalo de 1 French a 12 French (0,33 mm: 1 French), usualmente de 3 French a 9 French. En el caso de catéteres coronarios, la longitud está típicamente en el intervalo de 125 cm a 200 cm, el diámetro es preferiblemente inferior a 8 French, más preferiblemente inferior a 7 French, y lo más preferiblemente en el intervalo de 2 French a 7 French. Los cuerpos de catéter típicamente se compondrán de un polímero orgánico que se fabrica con técnicas convencionales de extrusión. Unos polímeros adecuados incluyen poli(cloruro de vinilo), poliuretanos, poliésteres, politetrafluoroetileno (PTFE), cauchos de silicona, cauchos naturales, y similares. Opcionalmente, el cuerpo de catéter puede reforzarse con malla, alambre helicoidal, bobinas, filamentos axiales o similares, con el fin de aumentar la resistencia rotatoria, la resistencia de columna, la tenacidad, la capacidad de empuje y similares. Unos cuerpos de catéter adecuados pueden formarse por extrusión, proporcionando uno o más canales cuando se desee. El diámetro de catéter puede modificarse por contracción y expansión térmicas utilizando técnicas convencionales. De este modo, los catéteres resultantes serán adecuados para la introducción en el sistema vascular, a menudo las arterias coronarias, mediante técnicas convencionales.

La parte distal de los catéteres pueden tener una gran variedad de formas y estructuras. En muchas realizaciones, una parte distal del catéter es más rígida que una parte proximal, pero en otras realizaciones la parte distal puede

ser tan flexible como la parte proximal. Un aspecto proporciona unos catéteres que tienen una parte distal con una reducida longitud rígida. La reducida longitud rígida puede permitir que los catéteres accedan y traten vasos sinuosos y pasos internos de pequeño diámetro del cuerpo. En la mayoría de realizaciones, una parte distal rígida o alojamiento del cuerpo de catéter tendrá un diámetro que generalmente coincide con la parte proximal del cuerpo de catéter, sin embargo, en otras realizaciones, la parte distal puede ser mayor o menor que la parte flexible del catéter.

Una parte distal rígida de un cuerpo de catéter puede formarse a partir de materiales que son rígidos o que tienen muy poca flexibilidad, tal como los metales, plásticos duros, materiales compuestos, NiTi, acero con un revestimiento, tal como nitruro de titanio, tántalo, ME-92®, diamantes o similares. La mayoría de las veces, el extremo distal del cuerpo de catéter se formará a partir de acero inoxidable o platino/iridio. La longitud de la parte distal rígida puede variar ampliamente, típicamente en el intervalo de 5 mm a 35 mm, más usualmente de 10 mm a 25 mm, y preferiblemente entre 6 mm y 8 mm. En contraste, los catéteres convencionales típicamente tienen una longitud rígida de aproximadamente 16 mm.

Las ventanas de abertura lateral típicamente tendrán una longitud de aproximadamente 2 mm. En otras realizaciones, sin embargo, la ventana de corte de abertura lateral puede ser mayor o menor, pero debe ser lo bastante grande como para permitir que la cortadora sobresalga una distancia predeterminada que sea suficiente para la citorreducción de material que hay en el paso interno del cuerpo.

Los catéteres pueden incluir una extremidad distal atraumática flexible acoplada a la parte distal rígida del catéter. Por ejemplo, una extremidad distal integrada puede aumentar la seguridad del catéter al retirar la unión entre la extremidad distal y el cuerpo de catéter. La extremidad integral puede proporcionar un diámetro interior más suave para facilitar el movimiento tisular en una cámara de recogida en la extremidad. Durante la fabricación, la transición desde el alojamiento a la extremidad distal flexible puede finalizar con un laminado de polímero sobre el alojamiento de material. Usualmente no se necesita soldadura, apriete ondulado o unión atornillada.

La extremidad distal atraumática permite el avance del catéter distalmente a través del vaso sanguíneo u otro paso interno del cuerpo al tiempo que se reducen los daños causados por el catéter en el paso interno del cuerpo. Típicamente, la extremidad distal tendrá un canal de alambre de guía para permitir que el catéter sea guiado a la lesión de destino sobre el alambre de guía. En algunos ejemplos de configuraciones, la extremidad distal atraumática comprende una bobina. En algunas configuraciones, la extremidad distal tiene un extremo distal como redondeado. El cuerpo de catéter puede ser tubular y tener una abertura circular que mira hacia delante que se comunica con la extremidad atraumática. Dentro de la extremidad distal puede alojarse una cámara de recogida para almacenar material retirado del paso interno del cuerpo. La combinación del extremo distal rígido y la extremidad distal flexible es de aproximadamente 30 mm.

Una cortadora rotatoria u otro conjunto de citorreducción de tejido pueden disponerse en la parte distal del catéter para cortar el material que está adyacente o que es recibido en la ventana de corte. En un ejemplo de realización, la cortadora se dispone de manera móvil en la parte distal del cuerpo de catéter y es móvil a través de la ventana de abertura lateral. Una cuchilla de corte u otro elemento rectos o aserrados pueden formarse integralmente a lo largo de una orilla proximal o distal de la ventana de corte para ayudar a cortar el material del paso interno del cuerpo. En una realización particular, la cortadora tiene un diámetro de aproximadamente 1,14 mm. Debe apreciarse, sin embargo, que el diámetro de la cortadora depende en primer lugar del diámetro de la parte distal del cuerpo de catéter.

En unos ejemplos de realizaciones, la activación de un dispositivo de entrada puede desviar una parte distal del catéter con respecto a la parte proximal del catéter. La deflexión angular de la parte distal puede servir a uno o más propósitos en diversas realizaciones. Generalmente, por ejemplo, la deflexión de la parte distal aumenta el "diámetro" efectivo del catéter y hace que el conjunto de citorreducción sea instado contra el material en un paso interno, tal como la placa de ateroma. En otras realizaciones, la desviación de la parte distal puede actuar para exponer un conjunto de citorreducción a través de una ventana para contactar con el material de un paso interno. En algunas realizaciones, por ejemplo, la activación del dispositivo de entrada mueve el conjunto de citorreducción por una rampa o leva de modo que se hace que una parte de la parte distal rígida y la extremidad flexible caigan fuera del recorrido del conjunto de citorreducción, con el fin de exponer el conjunto de citorreducción a través de la ventana. En algunas realizaciones, la deflexión puede instar a una parte del catéter al material en un paso interno y exponer un conjunto de citorreducción tisular.

El movimiento de un conjunto de citorreducción de tejido puede causar la deflexión de una parte del catéter o esa deflexión del catéter puede causar el movimiento o la exposición de un conjunto de citorreducción de tejido, en diversas realizaciones. En otras realizaciones, la deflexión de una parte del catéter y el movimiento del conjunto de citorreducción de tejido pueden ser sucesos causalmente desconectados. Se contempla cualquier combinación adecuada de deflexión, que se exponga un conjunto de citorreducción y similares. Para llevar a cabo la deflexión, exposición y/o similares, puede utilizarse un solo dispositivo de entrada, de modo que el usuario puede, por ejemplo, desviar una parte de un catéter y exponer un conjunto de citorreducción de tejido utilizando un único dispositivo de entrada que funciona con una sola mano. En otras realizaciones, la rotación de un conjunto de citorreducción de tejido también se puede activar con el mismo dispositivo individual de entrada. En otras realizaciones, se pueden utilizar múltiples dispositivos de entrada.

5 Algunas realizaciones ayudan además a instar el conjunto de citorreducción al contacto con tejido de destino mediante la inclusión de una parte proximal del cuerpo de catéter que tiene una parte rígida, con forma o deformable que mejora el contacto con el tejido vascular. Por ejemplo, algunas realizaciones incluyen una parte proximal con una curvatura que insta al conjunto de citorreducción hacia un lado del paso interno que se va a someter a citorreducción. En otras realizaciones, un lado de la parte proximal es menos rígido que el otro lado. De este modo, cuando se coloca tensión en el catéter en sentido proximal (como al tirar proximalmente del conjunto de citorreducción para el uso), un lado de la parte proximal se desploma más que el otro, lo que provoca que el cuerpo de catéter se doble y que el conjunto de citorreducción se mueva hacia un lado del paso interno para someterse a citorreducción.

10 En unos ejemplos de realizaciones, el conjunto de citorreducción comprende una cortadora rotatoria que es movable fuera de la ventana. Al mover la cortadora afuera de la ventana de corte más allá de un diámetro exterior de la parte distal del catéter, la cortadora es capaz de contactar y cortar el material que no se invagina en la ventana de corte. En una configuración específica, la cortadora rotatoria se puede mover sobre la leva dentro de la parte rígida, o distal, del cuerpo de catéter de modo que la orilla cortante se salga por la ventana. Al salir la cortadora rotatoria por la ventana de corte y hacer avanzar distalmente todo el cuerpo de catéter, puede retirarse una gran cantidad de material oclusivo. En consecuencia, la cantidad de material que se puede retirar no está limitada por el tamaño de la ventana de corte.

15 Ciertas realizaciones proporcionan unos métodos para la escisión in vivo y la retirada de material de la pared interior de uno o más pasos internos que es de mayor calidad y cantidad que los dispositivos o métodos anteriores. El material retirado se adapta por lo tanto mejor para el uso en diversos métodos de prueba. Particularmente, los métodos proporcionan material suficiente o mejor calidad y cantidad para su uso en una o más pruebas de un único procedimiento de lumenectomía (*lumenectomy*) transluminal percutánea. Además, el material típicamente mantiene la estructura que poseía el material in vivo. Esto permite la capacidad de llevar a cabo ciertas pruebas, como histología, citopatología y otras pruebas que han sido difíciles de llevar a cabo utilizando dispositivos y métodos anteriores.

20 En una realización, el método para la escisión y la prueba de material desde un paso interno de cuerpo comprende las etapas de proporcionar un catéter que tiene una cortadora rotatoria, una cámara de recogida y una ventana de corte, la cortadora rotatoria es movable entre una posición de almacenamiento y una posición de exposición, por lo menos una parte de la cortadora rotatoria se expone a través de la ventana de corte cuando se mueve a la posición de exposición. Se hace avanzar el catéter a través del paso interno del cuerpo para mover o aplanar con la cortadora rotatoria a través del material en un primer lado en el paso interno del cuerpo, la cortadora rotatoria permanece en la posición de exposición de modo que la cortadora y la ventana mantengan su orientación entre sí al hacer avanzar el catéter y aplanar el material. La acción de aplanado de la presente invención proporciona una retirada substancialmente consistente y uniforme de tejido a través del paso interno del cuerpo. La hebra contigua de material cortado por la cortadora rotatoria se dirige a través de la ventana de corte y a la cámara de recogida a medida que el catéter avanza a través del material. El material se puede retirar luego de la cámara de recogida y se puede realizar una o más pruebas en por lo menos una parte del material retirado desde la cámara de recogida.

30 El material extirpado del paso interno del cuerpo puede variar en longitud y dependerá de la configuración del catéter, el tipo de material retirado, el paso interno del cuerpo, y similares. Sin embargo, en ciertas realizaciones, el material será en forma de hebras que tienen una profundidad y una anchura muy congruentes de cortes de tejidos. El material típicamente es más largo que la longitud de la ventana de corte (pero puede ser más corto), y típicamente tiene una longitud de unos 2,0 mm o más, y a veces entre aproximadamente 0,5 cm y aproximadamente 10 cm o más de longitud. Ventajosamente, la acción de aplanamiento del catéter proporciona una estructura de tejido material que refleja la estructura real del tejido in vivo, y proporciona información sobre las partes más grandes del estado de la enfermedad del paso interno del cuerpo.

35 En otra realización, el método puede comprender además i) mover la cortadora a la posición de almacenamiento, ii) volver a colocar el catéter en un segundo lugar, iii) exponer la cortadora mediante el movimiento de la cortadora a la posición de exposición, y iv) hacer avanzar el catéter para mover la cortadora rotatoria a través del material en el segundo lugar, la cortadora rotatoria permanece en la posición de exposición de modo que la cortadora y la ventana mantienen su orientación entre sí cuando se hace avanzar el catéter a través del material, el material cortado por la cortadora rotatoria se dirige a través de la ventana de corte y a la cámara de recogida a medida que se hace avanzar el catéter a través del material. El primer y el segundo lugar pueden estar en el mismo o en diferente paso interno del cuerpo.

40 Otra realización para retirar material de la ubicación vascular comprende las etapas de proporcionar un catéter que tiene un cuerpo, una abertura que conduce a una cámara de recogida, y una cortadora, la cortadora es movable entre una posición de almacenamiento y una posición de exposición, la cortadora queda por lo menos parcialmente expuesta al moverse desde la posición de almacenamiento a la posición de exposición. El catéter se introduce luego de manera percutánea y se hace avanzar de manera transluminal a través del sistema vascular de un paciente con la cortadora en la posición de almacenamiento, el catéter se introduce en la ubicación vascular en la que se va a retirar material. La cortadora se expone luego al mover la cortadora a la posición de exposición y se hace rotar la cortadora. Luego se hace avanzar el catéter después de la etapa de exposición y durante la etapa de rotación, en

donde la cortadora rotatoria y la abertura avanzan juntas de modo que el material cortado por la cortadora rotatoria se dirige a través de la abertura y a la cámara de recogida a medida que avanza el catéter. Con posterioridad a la escisión de material el catéter se retira de la ubicación vascular y se extrae el material recogido en la cámara de recogida y puede llevarse a cabo una o más pruebas en por lo menos una parte del material retirado de la cámara de recogida.

El material retirado de la cámara de recogida, o una parte del mismo, se pueden colocar en un agente conservante, un fijador de tejido y/o un agente de preparación adecuado para una prueba deseada antes de realizar pruebas en el material. El material retirado del paciente por este método típicamente es por lo menos una o más tira(s) de material que mantiene la estructura del material in vivo. La cantidad de material retirado por el método puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg. Típicamente la cantidad de material es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 2000 mg. En un procedimiento típico se retira de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg de material y queda disponible para realizar pruebas o para su almacenamiento. Una realización preferida permite la recogida de una o más tiras de material de la superficie interior del paso interno que son de mayor tamaño que la mayor dimensión de la ventana de corte. En un ejemplo particular, el material puede comprender tejido de placa. El material puede recogerse de un único lugar o por lo menos de un lugar adicional en el mismo o en diferente paso interno del cuerpo.

Como se describe con detalle más adelante, en algunas situaciones es preferible proporcionar una orilla cortante aserrada, mientras que en otras situaciones puede ser preferible proporcionar una orilla cortante lisa. Opcionalmente, la orilla cortante de una o de ambas hojas pueden ser endurecidas, p. ej., mediante la aplicación de un revestimiento. Un material de revestimiento preferido es un material a base de cromo, disponible en ME-92, Inc., que puede aplicarse según las instrucciones del fabricante. En ciertas realizaciones, la cortadora incluye una orilla cortante de carburo de tungsteno. Otras hojas cortantes móviles axialmente o rotatorias se describen en los números de patente de EE.UU. 5.674.232; 5.242.460; 5.312.425; 5.431.673 y 4.771.774. En algunas realizaciones, una cortadora rotatoria incluye una orilla biselada para la retirada de material de un paso interno del cuerpo mientras se evitan lesiones al paso interno. En otras realizaciones, un conjunto de citorreducción de tejido puede incluir características alternativas o adicionales para la citorreducción de un paso interno. Por ejemplo, el conjunto de citorreducción puede incluir, pero no se limita a, un dispositivo de radiofrecuencia, un dispositivo de abrasión, un dispositivo de corte láser y/o similares.

Los catéteres pueden incluir un sistema de entrega de un carril para ayudar en la colocación de la cortadora en el lugar de destino. Por ejemplo, la extremidad del catéter puede incluir un paso o pasos internos que tienen un tamaño que permite recibir un alambre de guía convencional (típicamente de 0,3556 mm (0,014") de diámetro) o cualquier otro alambre de guía adecuado (p. ej., con diámetros de entre 0,4572 mm (0,018") y 0,8128 mm (0,032")) y la parte proximal flexible del cuerpo de catéter puede incluir un paso interno corto (p. ej., de aproximadamente 12 centímetros de longitud). Ese tipo de configuración mueve el alambre de guía afuera de la parte rígida para no interferir con el conjunto de citorreducción.

En otras realizaciones, sin embargo, el paso interno del alambre de guía puede disponerse dentro o fuera de la parte proximal flexible del cuerpo de catéter y discurrir por una mayor o menor longitud, y de hecho puede discurrir por toda la longitud de la parte flexible del cuerpo de catéter. El alambre de guía se puede disponer dentro del paso interno sobre la parte flexible del cuerpo de catéter y salir del paso interno en un punto proximal a la parte rígida del catéter. El alambre de guía puede entrar luego en una abertura proximal en el paso interno de extremidad y salir por una abertura distal en el paso interno de extremidad. En algunas realizaciones, el catéter tiene un paso interno de alambre de guía distal en su extremidad distal flexible y un paso interno de alambre de guía proximal sobre su cuerpo flexible. Por ejemplo, en algunas realizaciones el paso interno distal puede tener una longitud de entre aproximadamente 2,0 cm y aproximadamente 3,0 cm y el paso interno proximal puede tener una longitud de entre aproximadamente 10 cm y aproximadamente 14 cm. En incluso unas realizaciones adicionales, un paso interno de alambre de guía de extremidad distal puede configurarse para ser telescópico dentro de un paso interno de alambre de guía proximal, o viceversa. Un paso interno de alambre de guía telescópico puede mejorar las prestaciones del catéter al evitar que un alambre de guía se exponga dentro de un paso interno del cuerpo.

Puede utilizarse cualquiera de una amplia variedad de marcadores radiopacos convencionales, dispositivos de obtención de imágenes y/o transductores. En unos ejemplos de realizaciones, los catéteres de la presente invención puede incluir una parte distal radiopaca y/o unos marcadores radiopacos dispuestos en una parte distal del cuerpo de catéter, tal como proximal y distal de la ventana de corte, sobre la leva o rampa, para permitir al usuario realizar el seguimiento de la posición de la cortadora, o similar. Los catéteres también serán particularmente útiles con transductores ultrasónicos, tales como un IVUS (ultrasonido intravascular), de un tipo que puede implementarse linealmente dentro del catéter o circularmente sobre el conjunto de citorreducción. Una implementación lineal permitirá ver a través de una longitud discreta de eje de catéter, preferiblemente al lado del punto de corte, usualmente una longitud en el intervalo de 1 a 30 mm, preferiblemente de 2 mm a 10 mm. Unas distribuciones en

fase implementadas circularmente pueden subtender un arco de visión en el intervalo de 5° a 360°, usualmente de 180° a 360°. Para transductores de obtención de imágenes ubicados en hojas de corte dentro de un alojamiento o un segundo elemento de corte, el campo de obtención de imágenes se limitará generalmente a las dimensiones de la abertura. Sin embargo, en algunos casos, puede ser posible fabricar todo o una parte de la hoja de corte/alojamiento de un material translúcido a los ultrasonidos. Una descripción más completa de catéteres de obtención de imágenes se describen más completamente en las solicitudes de patente de EE.UU. n° de serie 09/378.224, presentada el 19 de agosto de 1999, y titulada "Atherectomy Catheter with Aligned Imager", ahora patente de EE.UU. n° 6.299.622 B1. Además de una distribución de transductores de ultrasonidos, los dispositivos de obtención de imágenes de la presente invención pueden comprender unos dispositivos de tomografía óptica de coherencia, tal como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.491.524, así como en los documentos Science 254: 1178-1181 de Huang et al. (1991); Heart 77: 397-403 de Brezinski et al. (1997); y Circulation 93: 1206-1213 de Brezinski et al (1996).

Kits

También se describe un kit que comprende un catéter para retirar tejido vascular de un paso interno vascular de un paciente, un dispositivo para retirar una muestra corporal, tal como sangre, linfa, sudor, lágrimas, orina, esputo, heces, o tejido no vascular del paciente, y un recipiente para ambos. El dispositivo para retirar tejido vascular puede ser, por ejemplo, un dispositivo de aterectomía de Foxhollow Technologies o dispositivos similares que retiren tejido vascular. El dispositivo para retirar la sangre, linfa u otra muestra corporal del paciente puede ser, p. ej., una aguja y una jeringa para extraer sangre o linfa, u otro dispositivo típico de recogida y/o retirada, incluido un tubo de ensayo, frasco, portaobjetos, medio de captura de antígenos o anticuerpos en fase sólida. Un catéter u otro dispositivo percutáneo pueden retirar el tejido no vascular, tal como tejido adiposo o proliferante, por ejemplo. El recipiente para sostener el dispositivo de retirada de tejido y el dispositivo para retirar sangre o linfa del paciente para análisis con marcador puede ser una caja u otro recipiente adecuado con la capacidad de cerrar los elementos juntos para embalaje, transporte y almacenamiento. El kit puede comprender además un dispositivo para medir un marcador en la sangre, linfa, o tejido vascular o no vascular retirados, tal como un dispositivo capaz de analizar pequeñas cantidades de fluido o tejido en busca de marcadores. Dichos dispositivos incluyen varillas de inmersión, placas multipocillo, portaobjetos, etc.

También se describe un kit que tiene un dispositivo (tal como un catéter) para retirar tejido vascular del paso interno vascular de un paciente, y un dispositivo para medir un marcador de un paciente, y un recipiente para estos dos dispositivos. El dispositivo para medir el marcador puede ser, por ejemplo, uno que proporciona el contacto entre una pequeña cantidad de sangre, linfa o tejido y un dispositivo para hacer un análisis del marcador. Los procedimientos para analizar los marcadores son estándares en la técnica.

Métodos para modular un camino

Un método para modular un camino de sucesos moleculares en un paciente que tiene una enfermedad vascular puede efectuarse identificando en primer lugar un suceso representativo en el camino, tal como, por ejemplo, la unión de dos moléculas, la presencia o ausencia de un marcador molecular, el aumento de expresión de ARN, el aumento de expresión de ADN, inflamación, infección, desarrollo de enfermedad vascular (evidenciada, por ejemplo, por un síntoma en el paciente que indica una enfermedad vascular, tal como, p. ej., disminución del flujo sanguíneo al corazón o a través del sistema vascular), actividad transcripcional, uniones de lingados, señalización celular, proliferación tisular en un paso interno vascular, o la alteración de la química del cuerpo (como se pone en evidencia, p. ej., por un cambio de los marcadores en el paciente, o un cambio en otros indicios de la fisiología cambiada en el paciente, tal como la presión sanguínea, temperatura, resistencia, dolor u otros indicios). Un valor de referencia para el suceso representativo se determina antes del procedimiento de aterectomía. La naturaleza del valor de referencia dependerá del suceso representativo, de modo que cada suceso tendrá su propio valor característico, y una o más maneras para determinar ese valor con ensayos estándar, o dispositivos de medición. Los valores se seleccionarán de un valor determinado a partir de una población de individuos sanos que no tienen una apreciable enfermedad vascular, y también de un valor para el caso específico del paciente que tiene una enfermedad vascular, antes del tratamiento por retirada de tejido vascular. Después del tratamiento para retirar el tejido vascular, el valor del suceso puede medirse otra vez, para compararlo con un valor de referencia. El valor de referencia será ese valor en el paciente, que tiene una enfermedad vascular, tomado antes de la retirada de tejido. El valor de referencia puede compararse con los valores de una población de pacientes sanos normales con el fin de establecer un estado relativo en el paciente que está siendo tratado.

Métodos para modificar un marcador

Un método para modificar un marcador en un paciente que tiene una enfermedad vascular puede conseguirse mediante la identificación del marcador y luego la retirada de suficiente tejido vascular para efectuar una modificación del marcador. Aquí, la modificación no es del nivel del marcador, sino del carácter del marcador. Por ejemplo, la modificación puede ser un cambio conformacional, un cambio estructural, la adición de una fracción (p. ej., un grupo acetilo, un grupo fosfato, un grupo metilo), la pérdida de una fracción, un cambio en la actividad del marcador, el aumento de actividad de uniones, o una disminución de la actividad de uniones. Se contempla cualquier modificación posible en cualquier marcador, por ejemplo un cambio en la modificación post-traslación de

una proteína expresada, o un cambio en la actividad celular y otros conocidos posibles cambios en moléculas marcadoras de todos los tipos. Los marcadores que se modifican pueden ser, por ejemplo, cualquiera de los marcadores enumerados o mencionados en esta memoria. La modificación del marcador puede confirmarse después de la retirada del tejido vascular, retirando, p. ej., sangre, linfa o tejido (vascular o no vascular) para poner a prueba la modificación de marcador. Las pruebas para la modificación de marcador pueden realizarse por medios estándar, según sea apropiado para la modificación particular, en todos los casos.

La importancia de modificar un marcador puede ser que al cambiar el carácter de un marcador, su actividad también se cambia, y cuando la meta es el tratamiento para una enfermedad vascular, un cambio en la actividad de un marcador puede representar una mejora del estado general del paciente.

10 **Periodos de tiempo para la segunda prueba del marcador**

El método puede comprender también la medición de un nivel del marcador, o el carácter del marcador, después de un período de tiempo predeterminado después de la retirada de tejido vascular con el fin de determinar si se debe retirar más tejido para mantener un objetivo de nivel o de carácter de un marcador. Esta etapa es distinta de medir el nivel o carácter del marcador justo después de la retirada del tejido con el fin de determinar que se ha retirado suficiente tejido para efectuar una modulación en el marcador. La medición del nivel o carácter del marcador una segunda vez y, opcionalmente, más veces después de la retirada de tejido vascular proporciona la oportunidad de mantener los niveles y características del marcador de un paciente dentro del objetivo de intervalo. De este modo, en un período de tiempo predeterminado (p. ej., un período de tiempo predeterminado tal como aproximadamente 1 minuto, 1 hora, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 1 día, 1 semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años o 10 años) se mide de nuevo el nivel o el carácter del marcador, y si se ha alejado del objetivo de intervalo, se retira más tejido vascular con el fin de llevar los niveles o características del marcador al intervalo normal para el paciente. El proceso puede repetirse como parte de un tratamiento en curso del paciente.

Marcadores

Particularmente, una gran ventaja es reducir los niveles de marcadores de inflamación en pacientes que tienen una enfermedad vascular. Los marcadores que disminuyen después de un procedimiento que comprende la retirada de tejido vascular serían esos marcadores cuyo aumento indica una enfermedad y los marcadores que aumentan después de la retirada de tejido vascular son esos marcadores que son más frecuentes (o frecuentes a niveles superiores) en los pacientes que no tienen una enfermedad vascular (o los pacientes que tienen una enfermedad vascular leve) en comparación con los pacientes enfermos. De este modo, si bien los marcadores de los pacientes que tienen una enfermedad vascular pueden reducirse mediante un procedimiento que comprende la retirada de tejido vascular, (es decir particularmente los marcadores de la inflamación), muchos marcadores pueden modularse (es decir, aumentarse o disminuirse) en función de la naturaleza del marcador y lo que el marcador indica acerca del estado del paciente.

El marcador puede ser, por ejemplo, un marcador de inflamación, conocido como proteína C reactiva (PCR).

La TABLA 1 proporciona marcadores que se pueden medir, pero que no son parte de la invención. Unos marcadores que también pueden utilizarse para la invención incluyen las siguientes proteínas o marcadores polipéptidos o sus correspondientes moléculas de ácidos nucleicos de codificación (algunas de las cuales ya se han mencionado): proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6), factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de PDGF, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Esta lista no pretende ser exhaustiva, sino más bien un ejemplo de la monitorización en curso o repetida como se ha descrito anteriormente que puede realizarse con el paciente con cualquiera de estos marcadores.

Puede medirse más de un marcador, si es apropiado y útil para entender el estado del paciente. Por ejemplo, puede medirse un marcador de inflamación y un marcador que indica otro aspecto de una afección vascular, o, por ejemplo, pueden medirse dos marcadores de inflamación. Cada marcador puede evaluarse por separado para su modulación en respuesta a la retirada de tejido vascular. Se pueden medir dos, varios o una pluralidad de marcadores para proporcionar información útil para determinar el estado del paciente después de la retirada del tejido vascular, y también para monitorizar el paciente para determinar el tratamiento en el futuro, por ejemplo, para determinar cuándo sería apropiado un segundo o ulterior procedimiento para retirar más tejido vascular. El marcador puede ser un anticuerpo específico para un antígeno de interés.

En ciertas realizaciones de la presente invención el tejido vascular recogido del paso interno vascular puede ser analizado por métodos estándar bien conocidos en busca de la presencia de ADN, ARN o marcadores de proteínas que comprende toda una serie de posibles marcadores tisulares. Algunos ejemplos de marcadores tisulares que se pueden analizar a partir del tejido vascular retirado del paciente comprenden, por ejemplo, promotores de proliferación del músculo liso, tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y receptor PDGF, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), interleucina 6 (IL-6), quimioquinas y receptores de quimioquinas, marcadores de inflamación (proteína C reactiva), interleuquinas, interleuquina 6 (IL-6), factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). El análisis del tejido

5 extirpado por alguna de las pruebas anteriormente mencionadas se puede utilizar para el diagnóstico del estado de un paciente, el diseño de una directiva o protocolo sobre el tratamiento para un sujeto, monitorizar el progreso de un régimen de tratamiento, o si se comparan las pruebas de varios individuos, la información puede utilizarse en un análisis multi-paciente, tal como un estudio de la población con una enfermedad vascular. Cualquiera de los marcadores tisulares enumerados en esta memoria se puede encontrar también en la circulación sanguínea o linfa siempre que haya una manera de medir el nivel del marcador particular para cualquier forma correspondiente que se encuentre en la circulación sanguínea o linfa del paciente.

EJEMPLO

EJEMPLO 1:

10 Se selecciona un paciente para un procedimiento de aterectomía porque por imágenes ecográficas se identifica que algunas regiones de su sistema vascular periférico contienen posible tejido aterosclerótico. Se preparan unos catéteres para entrar en el sistema vascular periférico. Se extrae una parte alícuota de la sangre del paciente y se hacen mediciones en busca de presencia del marcador inflamatorio PCR, el marcador LPPA2, LDL oxidada, lípidos, selectina y lipopolisacárido (LPS). Las mediciones de cada marcador se registran. Luego el paciente se somete a un
15 procedimiento de aterectomía durante el que se retiran aproximadamente 200 gramos en total de tejido de ateroma del sistema vascular de ambas piernas. También se analiza el tejido en sí y se comprueba que contiene placa, tejido fibroso, lípidos, algo de placa vulnerable y tejido inflamado. El tejido se analiza luego en cuanto a marcadores, incluido ADN, ARN y marcadores de proteínas para PDGF, receptor de PDGF, FGF, VEGF, VCAM-1, e IL-6. La sangre se extrae del paciente en el plazo de una hora desde el procedimiento de aterectomía y 3 días después del
20 procedimiento y se le hace la prueba de alícuotas de los marcadores que se probaron originalmente antes de la aterectomía. En una comparación con las mediciones originales, el nivel circulante de PCR se devuelve a un intervalo de una persona no tenga una grave situación aterosclerótica. Los demás marcadores circulantes también se redujeron. Se determinó que se había retirado suficiente tejido vascular del paciente, con el fin de efectuar una mejora en la química de la sangre y en la fisiología cardíaca del paciente mediante la interpretación de los
25 marcadores que se probaron. Se recomienda que los marcadores del paciente sean probados en el plazo de 1 año desde la operación, y que si los marcadores devuelven su nivel original pre-quirúrgico, se consideraría al paciente para otro procedimiento de aterectomía para reducirlos a niveles saludables.

Aunque la invención anterior se ha descrito con detalle en aras de una claridad de entendimiento, será evidente que se pueden poner en práctica ciertas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

30 TABLA 1

AA775616	osteopontina
AA682386	receptor 1 de lipoproteína de baja densidad oxidada (tipo lectina)
AA969504	interferón, gamma
AA102526	interleucina 8
BU631490	inhibidor tisular de metaloproteínasa 2
NM_002356	sustrato de proteína quinasa C rica en alanina miristoilada
NM_000930	activador de plasminógeno, tejido
NM_002117	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, C
AI129421	interleucina 18 (factor inductor de interferón-gamma)
W51794	metaloproteínasa de la matriz 3 (estromelisinina 1, progelatinasa)
AA143201	metaloproteínasa de la matriz 1 (colagenasa intersticial)
N94616	laminina, alfa 4
NM_021999	proteína de membrana integral 2B
NM_000584	interleucina 8
NM_002510	glicoproteína (transmembrana) nmb
N53447	proteína de membrana integral 2A
NM_002659	activador de plasminógeno, receptor de uroquinasa

ES 2 445 336 T3

AL133111	proteína 5 de unión a dominio SH3 (asociada a BTK)
NM_147780	catepsina B
W46577	molécula específica 1 de células endoteliales
AA857496	metaloproteinasa de matriz 10 (estromelisin 2)
NM_005502	casete de unión a ATP, subfamilia A (ABC1), miembro 1
AI342012	receptor 1 neutralizante (scavenger) de macrófagos
AA490846	integrina, alfa 4 (antígeno CD49D, subunidad alfa 4 de receptor VLA-4)
AA454999	proteína hipotética FLJ 10111
AK093984	proteína hipotética MGC5618
AA666269	integrina, beta 3 (glicoproteína plaquetaria IIIa, antígeno CD61)
NM_005625	proteína de unión a sindecan (sinténina)
BC014989	fosfolípido escramblasa 3
AI279830	proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora (inhibidor) 16B
AA936768	interleucina 1, alfa
NM_001920	decorina
AK055130	calmodulina 2 (fosforilasa quinasa, delta)
NM_016497	proteína ribosomal mitocondrial L51
AA451863	antígeno CD4 (p55)
NM_058197	inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina
R10284	receptor de motilidad mediado por hialuronano (RHAMM)
AI309439	integrina, alfa M (receptor del componente de complemento 3, alfa)
AI334914	integrina alfa 2b
AF001893	neoplasia endocrina múltiple I
N36136	endomucina-2
AW772163	proteína hipotética FLJ20401
NM_001964	respuesta temprana de crecimiento 1
AA454668	prostaglandina-endoperóxido-sintasa 1
NM_004530	metaloproteinasa de la matriz 2
AK027663	estaniocalcina 2
AA057204	receptor de interleucina 2, beta
NM_001444	proteína 5 de unión a ácidos grasos (asociada a psoriasis)
AA873792	citoquina inducible pequeña A5 (RANTES)
interleucina 1, alfa	
NM_000600	interleucina 6 (interferón, beta 2)
N98591	interleucina 6 (interferón, beta 2)

ES 2 445 336 T3

AA156031	metalotioneína 2A
NM_001235	inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado H
BF131637	metalotioneína 2A
NM_006216	inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado E
NM_001552	proteína 4 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina
NM_004530	metaloproteinasa de la matriz 2
NM_000088	colágeno, tipo I, alfa 1
NM_023009	proteína similar a MARCKS
NM_003670	dominio que contiene hélice-bucle-hélice básico, clase B, 2
T80495	secuencia de mRNA de Hs. clon 24707
NM_002993	resto de quimioquina C-X-C, proteína quimiotáctica de granulocito 2
NM_006756	factor de elongación de transcripción (SII), 1
AI983239	ADNc de Hs. FLJ32163 fis, clon PLACE6000371
NM_005110	glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa 2
NM_000584	interleucina 8
AK092836	ADNc de Homo sapiens FLJ35517 fis, clon SPLEN2000698 NM_000104 citocromo P450, subfamilia I (inducible por dioxinas), péptido NM_004966 ribonucleoproteína F heterogénea nuclear
AK025599	manosidasa, alfa, clase 1A, miembro 1
NM_002923	regulador 2 de la señalización de la proteína G, 24kDa
AW005755	factor inhibidor de migración de macrófagos
AA873792	citoquina inducible pequeña A5 (RANTES)
U72621	gen adenoma pleiomórfico similar a 1
NM_000358	factor de crecimiento transformante, beta inducido, 68kDa
AK054688	ADNc de Homo sapiens FLJ30126 fis, clon BRACE1000114
BC007583	Homo sapiens, clon MGC:15572 IMAGEN:3140342
NM_000089	colágeno, tipo I, alfa 2
NM_004404	células precursoras neurales expresadas, desarrollo regulado 5
NM_078467	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A (p21, Cip1)
U97105	ARNm de Homo sapiens N2A3, cds completo
AI356451	antígeno CD19
BF732465	inhibidor tisular de metaloproteinasa 2
NM_001554	inductor angiogénico, rico en cisteína, 61
BQ890604	ARNm de URB de Homo sapiens, cds completo
NM_002631	fosfogluconato deshidrogenasa
N94503	proteína plasmática A asociada al embarazo
NM_001710	factor B, properdina

interleucina 8

N98591	interleucina 6 (interferón, beta 2)
A936768	interleucina 1, alfa
BM803108	ESTs
NM_000600	interleucina 6 (interferón, beta 2)
AI359876	EST
AA156031	metalotioneína 2A
BF131637	metalotioneína 2A
NM_003670	dominio de hélice-bucle-hélice básico, clase B, 2
NM_001235	inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado H
NM_004530	metaloproteinasa de la matriz 2
NM_002982	proteína quimiotáctica monocitaria 1
NM_002631	fosfogluconato deshidrogenasa
NM_078467	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A (p21, Cip1)
NM_152862	complejo de proteína relacionada con actina 2/3, subunidad 2
NM_002923	regulador 2 de la señalización de la proteína G, 24kDa
AI983239	ADNc de Hs. FLJ32163 fis, clon PLACE6000371
NM_005415	familia de portador de soluto 20, miembro 1
AW772163	proteína hipotética FLJ20401
R21535	ADNc de Hs. FLJ11724 fis, clon HEMBA1005331
NM_005110	glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa 2
AK092836	ADNc FLJ35517 fis, clon SPLEN2000698
NM_006216	inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado E

interleucina 6 (interferón, beta 2)

N98591	interleucina 6 (interferón, beta 2)
NM_005746	factor que aumenta la colonia de células pre-B
NM_002852	gen relacionado con pentaxina, inducido rápidamente por IL-1beta
N92901	proteína 4 de unión a ácidos grasos, adipocito
NM_005110	glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa 2
AK094728	ADNc FLJ37409 fis, similar al COMPLEMENTO C3
NM_004000	quitinasa 3 similar a 2
NM_002923	regulador 2 de la señalización de la proteína G, 24kDa
T80495	secuencia mARN de Hs. Clon 24707
AA936768	interleucina 1, alfa
NM_145791	glutatión S-transferasa 1 microsomal

ES 2 445 336 T3

NM_006169 nicotinamida N-metiltransferasa
AW007736 UDP-glucosa ceramida glucosiltransferasa
NM_005420 sulfotransferasa, preferencia de estrógeno
NM_003670 dominio que contiene hélice-bucle-hélice básico, clase B, 2
AA425102 proteína quimiotáctica monocitaria 1
NM_003254 inhibidor tisular de metaloproteínasa 1
BF131637 metalotioneína 2A
NM_000104 citocromo P450, subfamilia I (inducible por dioxinas)
NM_001733 componente del complemento 1, subcomponente r
NM_032849 proteína hipotética FLJ14834
M_005328 hialuronano sintasa 2
NM_002009 factor de crecimiento fibroblástico 7 (factor de crecimiento de queratinocitos)
NM_002615 inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado F
NM_002658 activador de plasminógeno, uroquinasa
NM_033439 proteína relacionada con DVS27
AA381343 interleucina 6 (interferón, beta 2)
AW780123 proteína ribosomal S26
M14219 núcleo de proteoglicano (PG40) sulfato de condroitina/dermatán
AF495759 ARNm desconocido de Homo sapiens
NM_001679 ATPasa, transportadora de Na⁺/K⁺, polipéptido beta 3
NM_001029 proteína ribosomal S26
NM_002074 proteína de unión a nucleótido de guanina, polipéptido beta 1
NM_001552 proteína 4 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina
AF208043 interferón, proteína inducible por gamma 16
AI268937 proteína quimiotáctica monocitaria 2
AA040170 proteína quimiotáctica monocitaria 3
AW131311 EST
NM_005415 familia de portador de soluto 20 (transportador de fosfato), miembro 1
NM_006988 una similar a la disintegrina y la metaloproteasa (tipo reprotisina)
NM_006307 proteína que contiene repetición sushi, cromosoma X
NM_000584 interleucina 8
D31887 Proteína KIAA0062
NM_002229 proto-oncogén jun B
NM_002982 proteína quimiotáctica monocitaria 1
inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado F
A094728 ADNc de Homo sapiens FLJ37409 fis, clon-BRAMY2028516

ES 2 445 336 T3

NM_001552	proteína 4 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina
N92901	proteína 4 de unión a ácidos grasos, adipocito
N98591	interleucina 6 (interferón, beta 2)
NM_000104	citocromo P450, subfamilia I (inducible por dioxinas)
NM_006756	factor de elongación de transcripción (SII), 1
NM_000600	interleucina 6 (interferón, beta 2)
AF506819	ARNm de URB de Homo sapiens, cds completo
NM_145791	glutación S-transferasa 1 microsomal
N39161	antígeno CD36 (receptor de trombospondina)
M14219	proteína núcleo de proteoglicano condroitin sulfato humano
NM_031476	proteína hipotética DKFZp434B044
NM_000186	factor H 1 (complemento)
NM_003254	inhibidor tisular de metaloproteinasa 1
N98591	interleucina 6 (interferón, beta 2)
AJ318805	ESTs, débilmente similar a l proteína hipotética FLJ20378
A284954	receptor del factor 1 estimulante de colonias
NM_002923	regulador 2 de la señalización de la G, 24kDa
NM_001920	decorina
BI830199	probablemente ortólogos de Urb de ratón
AA451863	antígeno CD4 (p55)
AA464526	interleucina 1, receptor tipo I
AW192258	homólogo Sprouty 4 (Drosophila)
N68859	molécula de adhesión intercelular 1 (CD54)
BC007552	ARNm de Homo sapiens, clon MGC: 15473 IMAGEN:2967168
NM_001733	componente del complemento 1, subcomponente r
NM_006288	antígeno de superficie celular Thy-1
NM_000201	molécula de adhesión intercelular 1 (CD54)
R22412	molécula de adhesión celular endotelial/plaquetas (antígeno CD31)
NM_013417	isoleucina-ARNt sintetasa
NM_004000	quitinasa 3 similar a 2
R70506	proteína 2 unida a receptor del factor de crecimiento
NM_030781	miembro 12 de la subfamilia de colectina
NM_001710	factor B; properdina
NM_006216	inhibidor de proteinasa de serina (o cisteína), clado E
NM_005110	glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa 2
AF506819	ARNm de URB de Homo sapiens, cds completo

ES 2 445 336 T3

NM_002074 proteína de unión a nucleótido de guanina, polipéptido beta 1
H26022 fractalquina, subfamilia D de citoquina inducible (Cys-X3-Cys)
AK092836 ADNc de Homo sapiens FLJ35517 fis, clon SPLEN2000698
BQ890604 ARNm de URB de Homo sapiens, cds completo
AA057204 interleucina 2, receptor, beta
AI524093 miosina, polipéptido pesado 11, músculo liso
AI655374 factor 1 derivado de células estromales

REIVINDICACIONES

1. Un método ex vivo para monitorizar el éxito de una aterectomía, la aterectomía comprende la retirada de tejido vascular enfermo de un paso interno vascular de un paciente, en donde el método comprende probar una muestra obtenida de un paciente antes de la aterectomía y probar una muestra obtenida del paciente tras la aterectomía para conocer el nivel de un marcador, en donde una disminución del nivel de un marcador seleccionado de proteína reactiva C (CRP), PDGF, receptor PDGF, FGF y VEGF, VCAM-1 y la IL-6 indica el éxito de la aterectomía.
2. Un método según la reivindicación 1, en donde el tejido vascular enfermo comprende tejido seleccionado de placa arterial, placa vulnerable, tejido inflamado, tejido arterial, tejido calcificado, tejido trombótico, tejido rico en lípidos, tejido celular espumoso, tejido rico en macrófagos, tejido hipocelular, tejido fibrótico y tejido hiper celular.
3. Un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el tejido vascular enfermo se retira de un vaso seleccionado de una arteria periférica, una arteria coronaria y una arteria carótida.
4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha primera y dicha segunda muestra se seleccionan de linfa, saliva, esputo, orina, heces, sangre, sudor y lágrimas, y preferiblemente sangre.
5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el marcador es PCR.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el marcador se selecciona de PDGF, receptor PDGF, FGF, VEGF, VCAM-I, e IL-6.
7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el segundo nivel se determina entre 12 horas y 14 días después de la retirada de dicho tejido vascular enfermo de dicho paciente.
8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el segundo nivel se determina entre 6 meses y 2 años después de la retirada de dicho tejido vascular enfermo de dicho paciente.
9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el segundo nivel se determina entre 1 año y 5 años de dicha retirada.