

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 268**

51 Int. Cl.:

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/027 (2006.01)

A61B 5/0215 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011 E 11713017 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2544585**

54 Título: **Procedimiento y aparato para la medición de una restricción al flujo de un fluido en un vaso**

30 Prioridad:

10.03.2010 GB 201003964

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

25.04.2014

73 Titular/es:

**IMPERIAL INNOVATIONS LIMITED (100.0%)
52 Princes Gate, Exhibition Road
London SW7 2PG, GB**

72 Inventor/es:

**DAVIES, JUSTIN y
MAYET, JAMIL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 457 268 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

Procedimiento y aparato para la medición de una restricción al flujo de un fluido en un vaso

La presente invención se refiere a procedimientos y aparatos para determinar la extensión de una restricción localizada al flujo de fluidos en un vaso como un tubo o conducto. La invención tiene aplicación particular, aunque no exclusiva, en la medida de una estenosis en un vaso sanguíneo y es especialmente útil para determinar la magnitud de una estenosis coronaria en el sistema coronario humano o animal.

N. Hadjiloizou y col.: "Differences in cardiac microcirculatory wave patterns between the proximal left mainstem and proximal right coronary artery", Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol., 295 (18 de julio de 2008) pp. H1198-H1205, doi: 10.1152/ajpheart.00510.2008 se refiere a un estudio de las diferencias en las pautas de la onda cardiaca en la microcirculación entre la corriente principal proximal izquierda y la arteria coronaria proximal derecha. Los datos de presión, flujo y electrocardiogramas se tomaron durante 60 s. Las señales de presión y velocidad de flujo se promediaron conjuntamente para la totalidad del periodo de registro de 60 s. Se divulgan las ecuaciones que relacionan los cambios en la presión y la velocidad, que proporcionan cambios de presión debido a las ondas que se originan en ubicaciones proximales (aórticas) y distales (microcirculatorias). Se divulga una ecuación para calcular la velocidad de la onda local mediante el uso simultáneo de mediciones de presión y Doppler. Las intensidades de onda se calculan mediante el uso de la velocidad de la onda local y los correspondientes cambios en la presión. Las mediciones se realizaron tanto en la corriente principal izquierda como en la arteria coronaria derecha, y se compararon las intensidades de onda.

La reserva fraccional de flujo (FFR) es una técnica frecuentemente aplicada en el laboratorio de cateterización coronaria para evaluar una estenosis coronaria y si una prótesis endovascular se ha desplegado de manera adecuada. La FFR se define como la presión posterior (o distal respecto) a una estenosis comparada con la presión delante (o proximal respecto) de la estenosis. El resultado es un índice, es decir, un número absoluto. Un índice FFR de 0,5 indica que una estenosis dada ocasiona una caída de un 50% en la presión sanguínea en la estenosis. De manera más general, una FFR indica la relación entre el flujo de fluido máximo a lo largo del vaso en presencia de una restricción o constricción en el vaso comparado con el flujo máximo se aparecería en ausencia de dicha restricción o constricción.

El uso de la FFR ha aumentado rápidamente en los últimos años ya que los estudios han demostrado las limitaciones de la evaluación visual de la estenosis y el daño que se puede derivar de una angioplastia inadecuada. Esto se suele llevar a cabo midiendo la caída de presión promedio en ambos lados de una estenosis coronaria en condiciones de hiperemia máxima. Sin embargo, en determinadas circunstancias, por ejemplo, después de un infarto agudo de miocardio, puede resultar no fiable. Esto puede conducir a decisiones clínicas inadecuadas.

Aunque la presión en la mayoría del lecho vascular procede de una única entrada (es decir, el extremo aórtico del vaso), la presión en la arteria coronaria procede de las contribuciones tanto proximal (extremo aórtico) como distal (extremo de la microcirculación) en proporciones aproximadamente iguales. La presión distal se determina mediante dos factores:

- (1) Resistencia intrínseca (o 'pasiva') mediante la autorregulación de la microcirculación coronaria
- (2) Resistencia extrínseca (o 'activa') mediante la compresión de los vasos pequeños de la microcirculación que se extienden a través del miocardio.

La evaluación actual de la FFR intenta reducir esta presión distal tanto como sea posible mediante la administración de vasodilatadores como la adenosina para conseguir una hiperemia 'máxima'. Sin embargo, aunque la administración de vasodilatadores reduce la resistencia pasiva de la microcirculación no puede suprimir la presión microcirculatoria de origen distal que procede de la compresión de los vasos pequeños que se extienden a través del miocardio en contracción.

Así, es inherente de la FFR una pequeña inexactitud porque no es posible eliminar el componente de resistencia activa. Además, la FFR se puede volver más imprecisa en procesos patológicos cuando se ve afectada la regulación de resistencia intrínseca o extrínseca. Entre los ejemplos de disfunción en la resistencia pasiva se incluyen diabetes mellitus, síndrome coronario agudo, después del infarto de miocardio y miocardio en hibernación. Los ejemplos de disfunción en la resistencia activa incluyen el caso donde una arteria tiene un segmento hipocinético o acinético.

Se ha publicado mucha bibliografía que detalla estos errores, que pueden explicar por qué la estrecha relación entre los ultrasonidos intravasculares (IVUS) y la FFR en los laboratorios de investigación fuertemente regulados frecuentemente no se encuentra en el escenario clínico.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento y aparato mejorados y/o alternativos para medir la extensión de una restricción localizada al flujo de fluidos en un vaso tal como un tubo o conducto. Es un objeto adicional de la invención proporcionar dicho procedimiento y aparato para su uso en la medición de la estenosis de un vaso sanguíneo y especialmente, aunque no de forma exclusiva, para determinar la magnitud o los efectos de una estenosis coronaria en el sistema coronario humano o animal.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar una medida de la constricción en un vaso que transporta un medio fluido, comprendiendo el procedimiento las etapas de: a) tomar una sucesión de primeras medidas de presión P_1 y una sucesión de las correspondientes primeras medidas de velocidad U_1 en una primera localización del vaso, estando la primera localización en un primer lado de la región objetivo; b) tomar una sucesión de segundas medidas de presión P_2 y una sucesión de las correspondientes segundas medidas de velocidad U_2 en una segunda localización del vaso, estando la segunda localización en un segundo lado de la región objetivo; c) para cada localización, determinar la velocidad de onda c en el medio fluido como una función del cuadrado de la presión dP dividida por el cuadrado del correspondiente cambio en la velocidad dU ; d) para la primera localización, determinar un cambio de presión hacia delante dP_{1+} en función del sumatorio de los cambios en la presión dP_1 y de los cambios en la velocidad dU_1 ; e) para la segunda ubicación, determinar un cambio de presión hacia delante dP_{2+} en función del sumatorio de los cambios en la presión dP_2 y el cambio en la velocidad dU_2 ; f) determinar una reserva de flujo independiente hacia delante indicativa de la pérdida de carga a través de la sección objetivo en función del cociente de dP_{2+} / dP_{1+} .

El primer lado de la región objetivo puede estar corriente arriba de la región objetivo y el segundo lado puede estar corriente abajo de la región objetivo. La velocidad de la onda se puede determinar en cada ubicación de acuerdo con la ecuación $c = (1 / \rho) \sqrt{(\Sigma dP^2 / \Sigma dU^2)}$, donde ρ es la densidad específica del medio fluido del vaso. Las etapas d) y e) pueden comprender determinar los cambios en la presión delantera dP_{1+} y dP_{2+} de acuerdo con las ecuaciones: $dP_{1+} = (dP_1 + \rho c dU_1) / 2$ y $dP_{2+} = (dP_2 + \rho c dU_2) / 2$. La etapa f) puede incluir integrar o sumar múltiples valores de dP_{1+} y dP_{2+} para obtener los valores de la presión delantera P_{1+} y P_{2+} y determinar la reserva de flujo independiente hacia delante en función del cociente P_{2+} / P_{1+} . El procedimiento se puede aplicar a un vaso en el que existe una fuente de presión oscilante en cualquiera de los lados de la región objetivo, tal como un vaso en el sistema circulatorio cardíaco humano o animal. La sucesión en las mediciones de presión primera y segunda y la sucesión en las mediciones de velocidad primera y segunda se pueden tomar durante un ciclo cardíaco completo del cuerpo humano o animal. Las correspondientes mediciones en la presión y la velocidad se pueden tomar simultáneamente.

La presente invención también proporciona un aparato para determinar una medición de una restricción en un vaso que transporta un medio fluido, comprendiendo el aparato: i) un sensor de presión y un sensor de velocidad para tomar una sucesión de mediciones de presión y velocidad en el vaso en al menos una primera ubicación corriente arriba de una región objetivo y una segunda ubicación corriente abajo de la región objetivo; ii) un módulo de procesamiento adaptado para recibir una sucesión de primeras mediciones de presión P_1 y una sucesión de correspondientes primeras mediciones de velocidad U_1 adquiridas en la primera ubicación en el interior del vaso; recibir una sucesión de segundas mediciones de presión P_2 y una sucesión de correspondientes segundas mediciones de velocidad U_2 adquiridas en la segunda ubicación en el interior del vaso; para cada ubicación, determinar la velocidad de onda c en el medio fluido en función del cuadrado del cambio en la presión dP dividido por el cuadrado del correspondiente cambio en la velocidad dU ; para la primera ubicación, determinar un cambio en la presión delantera dP_{1+} como una función de la suma en el cambio de presión dP_1 y el cambio en la velocidad dU_1 ; y para la segunda ubicación, determinar un cambio en la presión delantera dP_{2+} como una función de la suma en el cambio de presión dP_2 y el cambio en la velocidad dU_2 ; y determinar la reserva de flujo independiente hacia delante que indica la caída de presión a través de la región objetivo en función del cociente dP_{2+} / dP_{1+} .

El módulo de procesamiento se puede adaptar para determinar la velocidad de onda c en cada ubicación de acuerdo con la ecuación $c = (1 / \rho) \sqrt{(\Sigma dP^2 / \Sigma dU^2)}$, donde ρ es la densidad específica del medio fluido del vaso. El módulo de procesamiento se puede adaptar adicionalmente para determinar dichos cambios en la presión delantera dP_{1+} y dP_{2+} de acuerdo con las ecuaciones: $dP_{1+} = (dP_1 + \rho c dU_1) / 2$ y $dP_{2+} = (dP_2 + \rho c dU_2) / 2$. El módulo de procesamiento se puede adaptar adicionalmente para integrar o sumar múltiples valores de dP_{1+} y dP_{2+} para obtener los valores de la presión delantera P_{1+} y P_{2+} y determinar la reserva de flujo independiente hacia delante en función del cociente P_{2+} / P_{1+} . El aparato puede incluir medios para realizar un seguimiento del ritmo cardíaco y para controlar dicho sensor de presión y dicho sensor de velocidad para recopilar dicha sucesión de mediciones de presión y dicha sucesión de mediciones de la velocidad durante un ciclo cardíaco completo.

Se describirán a continuación realizaciones de la presente invención por medio de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de un vaso que transporta un medio fluido donde el vaso tiene una constricción que ocasiona una caída de presión.

La Figura 2 muestra un diagrama de flujo de una técnica para medir la reserva de flujo por presión delantera adecuada para el análisis de una estenosis u otra restricción de flujo en un vaso;

La Figura 3 muestra un diagrama esquemático de un aparato adecuado para implementar el procedimiento de la Figura 2;

La Figura 4 ilustra las diferencias en el cociente entre las ondas de origen proximal y las ondas de origen distal en un ventrículo normal y en un ventrículo gravemente hipocinético;

La Figura 5 es una ilustración esquemática de la caída en la reserva fraccional de flujo al aumentar la estenosis coronaria en el funcionamiento del ventrículo izquierdo normal y en el teóricamente afectada negativamente que demuestra que, en un ventrículo izquierdo normalmente contráctil, la reserva fraccional de flujo disminuye al aumentar la estenosis coronaria (línea continua), mientras que el modelo de ventrículo izquierdo (línea

punteada), la reserva fraccional de flujo disminuye en una cantidad mucho más reducida; y

La Figura 6 muestra un conjunto de gráficos que ilustran la descomposición de la presión total medida en sus componentes de desplazamiento hacia delante y hacia atrás, en función del tiempo.

5 Se ha descrito recientemente cómo se pueden separar los componentes aórtico y microcirculatorio de una onda de presión en el interior de la arteria coronaria, Véase J E Davies y col.: Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy; Circulation, 11 de abril de 2006;113(14):1768-78 y J E Davies y col.: Use of simultaneous pressure and velocity measurements to estimate arterial wave speed at a single site in humans; Am J Physiol Heart Circ Physiol febrero de 2006; 290(2):H878-H885.

10 Los presentes inventores han reconocido que es posible evaluar la gravedad de una estenosis sin necesidad de tener en cuenta (o de eliminar) el componente de la presión distal, mediante el uso de la técnica de la reserva de flujo por presión delantera descrita en el presente documento. La reserva de flujo por presión delantera supera las limitaciones de la FFR convencional separando los componentes proximal y distal (o 'hacia delante' y 'hacia atrás') de la forma de onda de la presión. El componente de la presión posterior se puede eliminar. La evaluación de la estenosis coronaria se simplifica, convirtiéndose en algo muy similar a la evaluación de la estenosis aórtica, en la que solo existe una única fuente de presión (es decir, el ventrículo izquierdo).

20 La separación de la presión coronaria presenta varias ventajas. En primer lugar, no requiere la administración de adenosina para vasodilatar la microcirculación coronaria, En segundo lugar, probablemente sea independiente del funcionamiento del ventrículo izquierdo, lo que hace que sea de aplicación en síndromes coronarios agudos, post infarto de miocardio y miocardio en hibernación, donde la FFR convencional está contraindicada como técnica de evaluación.

A efectos prácticos, se puede determinar la presión independiente midiendo de manera simultánea la presión (P) y la velocidad de flujo (U), y calcular la presión que se origina en el extremo delantero (por ejemplo, aórtico), P₊, (Ecuación 1) y la presión que se origina en el extremo posterior (por ejemplo, microcirculatorio), P₋ (Ecuación 2).

25
$$P_+ = \sum (1/2) (dP + \rho c dU) \quad \text{(Ecuación 1)}$$

$$P_- = \sum (1/2) (dP + \rho c dU) \quad \text{(Ecuación 2)}$$

30 dP representa un cambio medido en la presión; dU representa un cambio medido en la velocidad; c es la velocidad de la onda; y ρ es la densidad del medio fluido, por ejemplo, la sangre. La gravedad de la estenosis coronaria se puede determinar de acuerdo con una ecuación que es similar a la de la FFR convencional. En la FFR convencional, la medición de la estenosis (es decir, la relación FFR definida anteriormente) se determina mediante:

$$\text{FFR convencional} = (\text{presión distal}) / (\text{presión proximal}) \quad \text{(Ecuación 3)}$$

La medida de la FFR puede expresarse de manera alternativa en términos de la reserva de flujo por presión delantera, es decir, sin los efectos de la presión posterior que se origina en el extremo de la microcirculación.

$$\text{Reserva de flujo de la presión delantera} = (P_+ \text{ distal}) / (P_- \text{ proximal}) \quad \text{(Ecuación 4)}$$

35 La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de un vaso 10 para transportar un medio fluido 11 en una dirección axial 12 a lo largo del vaso. El vaso 10 puede ser un tubo o una conducción y en un contexto importante puede comprender una parte de un vaso en el sistema coronario humano o animal. Una constricción 15 en el vaso 10 ilustra una región objetivo 15 para la que se desea realizar una medición del efecto que tiene dicha constricción al flujo de fluido para la totalidad del vaso. En un contexto, la constricción 15 puede ser una estenosis en la arteria coronaria, y se necesita determinar una medida de la caída en la presión del fluido a través de la constricción para determinar un índice de flujo máximo a través del vaso comparado con el flujo máximo que existiría sin la constricción. Las regiones 5 y 6 representan ubicaciones primera y segunda en las que se van a realizar las mediciones de presión y velocidad de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación. La primera ubicación 5 se encuentra en un primer lado de la región objetivo 15 y la segunda ubicación 6 está en un segundo lado de la región objetivo 15. La primera ubicación 5 podría estar en el lado proximal o aórtico de una estenosis coronaria (o de otro tipo) y la segunda ubicación 6 podría estar en el lado distal o microcirculatorio de la estenosis coronaria (o de otro tipo). Se prefiere que la distancia entre la primera ubicación (el lado proximal o aórtico) y la estenosis sea como mínimo de 1,5 veces el diámetro del vaso en la parte del vaso que no tiene restricciones.

50 La Figura 2 muestra un procedimiento 20 ilustrativo para determinar una medida de la restricción 15 en el vaso 10. Una sucesión de primeras mediciones de presión P₁ y una sucesión de correspondientes primeras mediciones de velocidad U₁ se adquieren en la primera ubicación 5 (etapa 21). Una sucesión de segundas mediciones de presión P₂ y una sucesión de correspondientes segundas mediciones de velocidad U₂ se adquieren en la segunda ubicación 6 (etapa 22). Cada medición de la presión y su correspondiente medición de la velocidad se adquieren preferentemente de manera sustancialmente simultánea.

La velocidad de onda c en cada una de las ubicaciones primera 5 y segunda 6 se determina como función del cuadrado del cambio en la presión dP dividido por el cuadrado del correspondiente cambio en la velocidad dU (etapa 23). El cambio en la presión dP se determina preferentemente a partir de una pareja de la sucesión de primeras mediciones de presión P_1 y, en correspondencia, de una pareja de la sucesión de segundas mediciones de presión P_2 . El cambio en la velocidad dU se determina preferentemente a partir de una pareja de la sucesión de primeras mediciones de velocidad U_1 y, en correspondencia, de una pareja de la sucesión de segundas mediciones de velocidad U_2 . Más preferentemente, una sucesión de primeras mediciones de presión y la correspondiente sucesión de primeras mediciones de velocidad se adquieren durante un periodo de tiempo para generar múltiples mediciones dP y dU que se pueden agregar para mejorar la relación entre la señal y el ruido. La velocidad de la onda se puede calcular para una sucesión de parejas de mediciones de presión y velocidad que se suman, y de donde se extrae la raíz cuadrada de la suma. De este modo, la velocidad de onda c se puede determinar para una sucesión de tiempos de medición en cada una de las ubicaciones primera 5, y segunda 6, de acuerdo con la fórmula:

$$c = (1/\rho) \sqrt{(\sum dP^2 / \sum dU^2)} \quad \text{(Ecuación 5)}$$

donde ρ es la densidad específica del medio fluido del vaso. En un contexto preferido, el medio fluido es sangre con una densidad de 1050 kg/m^3 .

El cambio en la presión delantera dP_+ se determina a continuación como una función de la suma en el cambio de presión dP y el correspondiente cambio (simultáneo) en la velocidad dU ; Más preferentemente, el cambio en la presión delantera dP_+ en la primera ubicación se determina de acuerdo con la ecuación:

$$dP_+ = \sqrt{(dP_1 + \rho c dU_1)^2} / 2 \quad \text{(Ecuación 6)}$$

y el cambio en la presión delantera dP_+ en la segunda ubicación se determina de acuerdo con la ecuación:

$$dP_+ = \sqrt{(dP_2 + \rho c dU_2)^2} / 2 \quad \text{(Ecuación 7)}$$

como se muestra en las etapas 24 y 25.

Los valores de dP_+ preferentemente se suman o se integran para la totalidad de las mediciones sucesivas para obtener un valor de la presión delantera P_+ en la primera ubicación (etapa 26). Los valores de dP_+ preferentemente también se suman o se integran para la totalidad de las mediciones sucesivas para obtener un valor de la presión delantera P_+ en la segunda ubicación (etapa 27).

La reserva de flujo de las presiones delanteras se determina a continuación en función del cociente P_+/P_+ (o, si se utiliza la medición de un solo cambio en la presión, dP_+/dP_+). Si la primera ubicación 5 comprende el lado proximal o aórtico de la estenosis y la segunda ubicación 6 comprende el lado distal o microcirculatorio de la estenosis, entonces la reserva de flujo por presión delantera, $FPFR_{\text{delantera}} = P_{\text{distal}}^+ / P_{\text{proximal}}^+$. De esta manera, en una disposición preferida, la primera ubicación 5 está corriente arriba de la región objetivo 15 la segunda ubicación 6 está en corriente abajo de la región objetivo 15 (suponiendo un flujo positivo continuado).

En el contexto de la medición de una estenosis coronaria, las sucesiones en las mediciones de presión y velocidad se llevan a cabo preferentemente durante al menos un ciclo cardiaco completo y preferentemente durante un numero entero de ciclos cardiacos. Los valores promedio y máximo de P_+ y P_+ se puede utilizar en el cálculo de $FPFR$ para derivar un valor de $FPFR_{\text{prom.}}$ y $FPFR_{\text{máx.}}$. Los valores de dP_+ y dP_+ utilizados para obtener un valor de presión delantera P_+ y un valor de presión delantera P_+ se pueden tomar en partes seleccionadas de uno o más ciclos cardiacos o, como se ha indicado anteriormente, en uno o más ciclos cardiacos completos. Preferentemente, se utilizan un mínimo de cinco o diez mediciones de dP_+ y dP_+ en cada ciclo cardiaco.

Aparato

El aparato adecuado para llevar a cabo los procedimientos descritos anteriormente se muestra de manera general en la Figura 3.

Se utiliza un dispositivo sensor de presión 30 para generar las señales indicativas de la presión instantánea en la ubicación 5 o 6 del vaso 10. Estas señales de presión se transmiten a un convertidor analógico-digital 31 adecuado para generar una serie de mediciones de presión en función del tiempo de adquisición en la ubicación seleccionada, por ejemplo, la sucesión de primeras mediciones de presión P_1 y la sucesión de segundas mediciones de presión P_2 . De igual forma, se utiliza un dispositivo sensor de velocidad 32 para generar las señales indicativas de la velocidad instantánea del fluido en sustancialmente las mismas ubicaciones 5 o 6 seleccionadas para el dispositivo sensor de presión 30. Estas señales de velocidad del fluido se transmiten a un convertidor analógico-digital 33 adecuado para generar una serie de mediciones de velocidad del fluido en función del tiempo de adquisición en la ubicación seleccionada, por ejemplo, la sucesión de primeras mediciones de velocidad U_1 y la sucesión de segundas mediciones de velocidad U_2 . Las correspondientes mediciones de presión y velocidad se adquieren preferentemente en sustancialmente los mismos tiempos.

El dispositivo sensor de presión 30 puede ser cualquier transductor u otro dispositivo adecuado capaz de proporcionar una medición directa o indirecta de la presión en una ubicación seleccionada del vaso 10. El dispositivo sensor de presión puede ser un transductor de presión in situ situado en el interior del fluido del vaso 10 en la ubicación seleccionada 5, 6 o puede ser un sensor activo o pasivo situado de manera remota utilizando cualquier radiación que se pueda detectar procedente del flujo del fluido, o del vaso que lo confina, que se pueda utilizar para determinar la presión, ya sea de tipo acústico, electromagnético, magnético o de otro tipo. Por ejemplo, en las arterias coronarias y en la aorta, como sensores in situ se pueden utilizar PrimeWire™, FloWire™ y ComboWire™ XT de Volcano Corporation.

El dispositivo sensor de velocidad 32 puede ser, análogamente, cualquier transductor u otro dispositivo adecuado capaz de proporcionar una medición directa o indirecta de la velocidad del fluido en una ubicación seleccionada del vaso 10. El dispositivo sensor de la velocidad 32 puede ser un transductor de presión in situ situado en el interior del fluido del vaso 10 en la ubicación seleccionada 5, 6 o puede ser un sensor activo o pasivo situado de manera remota utilizando cualquier radiación que se pueda detectar procedente del flujo del fluido que se pueda utilizar para determinar la velocidad del fluido, ya sea de tipo acústico, electromagnético, magnético o de otro tipo, tal como técnicas de ultrasonido Doppler. En las arterias coronarias y en la aorta, se pueden utilizar como sensores los productos PrimeWire™, FloWire™ y ComboWire™ XT de Volcano Corporation anteriormente citados. Está previsto que expresión 'radiación que se pueda detectar procedente del flujo del fluido' abarque cualquier radiación activa o reflejada, o reemisión de energía desde el propio fluido o de cualesquiera agentes o marcadores transportados por el fluido.

Se puede utilizar el mismo dispositivo sensor de presión 30 para obtener la sucesión de primeras medidas de presión P_1 en la primera ubicación 5 y la sucesión de segundas medidas de presión P_2 en la segunda ubicación 6, a tiempos diferentes. De igual forma, se puede utilizar el mismo dispositivo sensor de velocidad 32 para obtener la sucesión de primeras medidas de velocidad U_1 en la primera ubicación 5 y la sucesión de segundas medidas de velocidad U_2 en la segunda ubicación 6, a tiempos diferentes. Alternativamente, se pueden configurar sensores combinados, como el sensor ComboWire™, para tomar mediciones simultáneamente en ambas ubicaciones primera y segunda. El sensor ComboWire™ es un alambre guía orientable con un transductor de presión montado cerca de la punta, y un transductor de ultrasonidos montado en la punta. Se puede utilizar para medir simultáneamente la presión y la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos, incluyendo los vasos tanto coronarios como periféricos.

Los datos procedentes de los convertidores análogos-digitales 31, 33 se envían a un módulo 35 de registro de datos, preferentemente implementado en un ordenador 34. El ordenador 34 incluye un módulo 36 independiente para el análisis de la reserva de flujo por presión para implementar los algoritmos descritos en el presente documento.

Un primer módulo de procesamiento 37 (módulo de análisis de la velocidad de la onda) determina las velocidades de la onda en las ubicaciones primera y segunda, preferentemente de acuerdo con la ecuación proporcionada anteriormente para c (ecuación 5). Un segundo módulo de procesamiento 38 (módulo de análisis de presión) determina los cambios en la presión delantera en la primera ubicación, preferentemente de acuerdo con la expresión proporcionada anteriormente para dP_{1+} (ecuación 6). El segundo módulo de procesamiento 38 también determina los cambios en la presión delantera en la segunda ubicación, preferentemente de acuerdo con la expresión proporcionada anteriormente para dP_{2+} (ecuación 7). La velocidad de onda c se puede determinar muestreando la presión y la velocidad del fluido en uno o más ciclos cardiacos completos en la ubicación seleccionada y promediando para dichos ciclos.

El ordenador 34 incluye preferentemente un módulo 39 de computación adicional para integrar o sumar los cambios en la presión delantera en las ubicaciones primera y segunda de acuerdo con las etapas 26 y 27 de la Figura 2, y para determinar la reserva de flujo por presión delantera $FPFR_{delante}$ preferentemente de acuerdo con la etapa 28 de la Figura 2.

$FPFR_{delante}$ proporciona una medida de la gravedad de la estenosis coronaria. La medición producida de esta manera, es decir, usando únicamente ondas de presión que se desplazan hacia delante (de origen aórtico), se ve sustancialmente menos afectada o nada afectada por la variación regional en la contractibilidad del miocardio o la desregulación autónoma de la microcirculación coronaria. El procesamiento de datos del ordenador 34 se puede llevar a cabo en cualquier aparato adecuado, tal como un sistema informático programado o en una consola de medición con hardware/software realizada por el usuario para mediciones de presión y velocidad de flujo. Se entenderá que la distribución de las funciones informáticas en el hardware y en el software se gestionará de forma diferente a los módulos de análisis ilustrativos mostrados en la Figura 3, y se pueden implementar en cualquier combinación adecuada de hardware y software.

En el apéndice 1 se proporciona una discusión del significado clínico del uso de la separación de presiones delantera y posterior independientes en la evaluación de la estenosis coronaria.

Aunque las técnicas de la invención se han descrito principalmente vinculadas al análisis de estenosis u otras constricciones en el sistema coronario, las técnicas descritas también se pueden aplicar a otros sistemas tales como

el sistema circulatorio renal o cualquier otro sistema donde el flujo de fluido tras una constricción está controlado por ondas de presión que se desplazan hacia delante y hacia atrás.

Otras realizaciones están, de manera intencionada, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

APÉNDICE 1

5 Esta nueva técnica de la reserva de flujo por presión delantera tiene varias ventajas terapéuticas clave comparada con la FFR convencional.

1. evaluación de la estenosis coronaria inmediatamente después de un infarto de miocardio agudo.
2. evaluación de la estenosis coronaria en los 5 días posteriores al síndrome coronario agudo
3. evaluación de la estenosis coronaria en pacientes con anomalías regionales de la pared motora.
- 10 4. evaluación de la estenosis coronaria en sujetos con patología microcirculatoria
5. necesidad de renunciar a la administración de adenosina.

Estas ventajas pueden aumentar significativamente el número de pacientes adecuados para la evaluación de tipo FFR y tienen un impacto positivo sobre el número total de casos de revascularización coronaria realizados. Actualmente, en el Reino Unido, aproximadamente el 30% de la carga de casos proceden de admisiones en urgencias de pacientes con infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo. En esta población, FFR está contraindicado y se ha encontrado que en los mejores casos es inconsistente y que frecuentemente es no fiable.

La reserva de flujo por presión delantera supera o mitiga estas limitaciones al separar los componentes proximal y distal de la forma de onda de la presión. Puesto que la reserva de flujo por presión delantera puede eliminar la presión posterior del componente de presión delantera, elimina la necesidad de administrar vasodilatadores potentes como la adenosina.

Tiene varias ventajas específicas.

1. Supera las limitaciones de la intolerancia a la adenosina (asma, EPOC, etc.).
2. Supera las limitaciones de la resistencia a la adenosina.
3. Evita la inserción de una vaina venosa secundaria central.
- 25 4. Reduce el tiempo de cada caso en su conjunto.

A partir de los datos piloto, los investigadores han encontrado importantes diferencias en el cociente entre las ondas de origen proximal y distal en el ventrículo normal y en el ventrículo gravemente hipocinético. En algunos casos, se observa una reducción superior al 80% en el cociente proximal/distal en la arteria subtendida hacia terreno gravemente hipocinético cuando se compara con una arteria subtendida hacia el miocardio que se contrae con normalidad. Esto se muestra en la figura 4. Se registraron la presión y la velocidad de flujo usando cables intraarteriales en la arteria descendente anterior izquierda y se calculó la intensidad de la onda en cada arteria. En el ventrículo con la función conservada, el cociente proximal/distal fue aproximadamente 1, mientras que en la arteria subtendida hacia un segmento con una función gravemente hipocinética, este cociente está fuertemente aumentado. Esto sugiere que el funcionamiento regional del miocardio afecta diferencialmente a la presión que se origina de manera proximal y distal.

La reserva fraccional de flujo (FFR) supone que la presión coronaria se origina únicamente en el extremo proximal (aórtico) de la arteria, y que las fuerzas aplicadas sobre los vasos coronarios intraparietales por la presión transmitida en la cavidad y el miocardio en contracción no contribuyen a la presión en la arteria coronaria. Los inventores han demostrado que este no es el caso, sino en su lugar, la presión coronaria está compuesta en aproximadamente un 50% por componentes que se desplazan hacia delante (origen aórtico) y un 50% por componentes que se desplazan hacia atrás (véase la Figura 4, gráfico de la izquierda). Se cree que en sujetos con variación regional en la contractibilidad del miocardio: (i) la presión que se desplaza hacia atrás está muy reducida (como se muestra en el gráfico a la derecha de la Figura 4), y (ii) que no es posible determinar si una disminución en la FFR se debe a una estenosis coronaria hemodinámicamente significativa o a una variación regional en la contractibilidad del miocardio. El uso de componentes de presión separados como se describe en esta solicitud de patente permite cuantificar la significancia hemodinámica de la estenosis coronaria independientemente de la variación regional en la contractibilidad del miocardio. Esta técnica se puede adoptar de forma rutinaria en la práctica clínica, y niega la necesidad de administrar adenosina intravenosa de manera rutinaria.

La reserva fraccional de flujo (FFR) se utiliza cada vez más en el laboratorio de cateterización coronaria para evaluar la significancia fisiológica de una estenosis coronaria^{1,2,3,4} y si una prótesis endovascular se ha desplegado⁵ de manera adecuada. Esta técnica está basada en la premisa simple de que cuanto mayor sea la estenosis mayor será la caída de presión entre la aorta y corriente abajo de la estenosis.

FFR se basa en la suposición de que los cambios de presión proceden solamente del extremo aórtico de la arteria coronaria. Sin embargo, varios estudios, incluyendo el de los inventores, han demostrado claramente que la presión de la arteria coronaria se ve afectada por los cambios de presión en ambos extremos del vaso⁶⁻⁹. Probablemente, los modelos más ampliamente aceptados de flujo en la arteria coronaria son los modelos de bomba intramiocardial⁶ y de

elastancia variable con el tiempo⁹. Ambos predicen la existencia de un flujo sanguíneo coronario retrógrado durante la sístole como resultado del aumento en la presión intramiocárdica y de la contracción del miocardio que ocasiona la compresión de los vasos pequeños⁶ de la microcirculación. Dicho flujo retrógrado se ha confirmado por mediciones en perros in vivo usando videomicroscopía con sonda de aguja¹⁰ y sonda de flujo Doppler¹¹. Esto indica la presencia de un importante gradiente de presión dirigido hacia atrás durante la sístole. El trabajo de los inventores⁸ ha caracterizado este gradiente de presión posterior como una onda que se desplaza hacia atrás observada en las arterias coronarias humanas en la sístole temprana debido a la compresión de la microvasculatura coronaria. Durante la diástole, existe la correspondiente 'succión' de sangre el interior de la microvasculatura coronaria como resultado de la descompresión de los vasos intraparietales que acompañan la relajación del miocardio. Recientemente, los autores demostraron que esta onda de succión posterior estaba deprimida en caso de hipertrofia del ventrículo izquierdo⁸. Por tanto, puede existir un pequeño componente de presión que se desplaza hacia atrás en otras circunstancias que afectan negativamente el comportamiento lusitrópico de la región del miocardio a la que llega una arteria coronaria concreta. La existencia de gradientes de presión generados por el miocardio en contracción y relajación afectará de manera significativa a las mediciones de FFR, quizás en un 50% o más (Figura 5).

Las limitaciones de la suposición de un gradiente de presión unidireccional implícitas en el cálculo de FFR (es decir, que no existe una contribución significativa del desplazamiento hacia atrás) se reconocen como una fuente de error potencial en patología microvascular y disfunción del ventrículo izquierdo^{2,12,13}. Sin embargo, hasta hace poco, no había forma de enfrentarse al problema, es decir, la ausencia de una técnica para separar la forma de onda de la presión en sus componentes de desplazamiento hacia delante y hacia atrás en sujetos humanos.

Los inventores han desarrollado recientemente una nueva técnica (la técnica del punto único) que, junto con el análisis de intensidad de la onda, permite que la presión coronaria se separe en sus componentes delantero y posterior sobre la base de registros simultáneos de la presión y la velocidad de flujo¹⁴ (Figura 6). Dichas mediciones son actualmente bastante factibles usando cables combinados de presión flujo comercialmente disponibles diseñados para uso intracoronario (Combiwire, Volcano), y niegan la necesidad de administrar adenosina. Mediante el uso de esta técnica in vivo en estudios con seres humanos, los autores han identificado las ondas responsables del flujo sanguíneo coronario, y han separado la forma de onda de presión coronaria en sus componentes⁸ de desplazamiento hacia adelante (origen aórtico) y hacia atrás (origen en la microcirculación).

Estos estudios han demostrado que el componente de presión que se desplaza hacia atrás en las coronarias humanas es de la misma magnitud que el componente de presión principal que se desplaza hacia adelante. Puesto que la presión coronaria es meramente el resultado de los componentes de la presión que se desplazan hacia atrás¹⁴ tanto como de los componentes que se desplazan hacia delante, si el interés se centra en la propagación de la presión hacia delante será más apropiado medir FFR usando el componente aislado de la presión que se desplaza hacia adelante. De este modo, eliminando el componente de presión que se desplaza hacia atrás, se puede eliminar la influencia de la variación regional de la función del ventrículo izquierdo, de la disfunción microvascular y de la presión de la aurícula derecha permitiendo una evaluación más precisa de la relevancia hemodinámica de una estenosis.

La Figura 6 muestra un conjunto de gráficos que ilustran la descomposición de la presión total medida en sus componentes de desplazamiento hacia delante y hacia atrás en función del tiempo. Los inventores realizan la medición simultánea de la presión y la velocidad de flujo en la arteria circunfleja de un hombre de 47 años de edad. El análisis de intensidad de la onda se aplicó para separar la presión coronaria en sus componentes de desplazamiento hacia delante y hacia atrás. La presión delantera parece diferente de la presión aórtica debido a la importante falta de correspondencia en la impedancia entre la arteria coronaria y la aorta. En este tipo de sitios, la onda que se desplaza hacia atrás se vuelve a reflejar a la coronaria en forma de una onda de expansión (o succión) que reduce la presión.

Listado de referencias.

- (1) Dawkins KD, Gershlick T, de BM y col. Percutaneous coronary intervention: recommendations for good practice and training. *Heart* 2005 December; 91 Suppl 6:vi1-27.
- (2) Blows LJ, Redwood SR. The pressure wire in practice. *Heart* 2007 April; 93(4):419-22.
- (3) Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, de BB, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993 April; 87(4):1354-67.
- (4) Pijls NH, de BB, Peels K y col. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary- artery stenoses. *N Engl J Med* 1996 June 27;334(26):1703-8.
- (5) Pijls NH, Klauss V, Siebert U y col. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002 June 25; 105(25):2950-4.
- (6) Spaan JA, Breuls NP, Laird JD. Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res* 1981 September; 49(3):584-93.
- (7) Gregg DE, Sabiston DC. Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957 January; 15(1): 14-20.
- (8) Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP y col. Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave

- responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2006 April 11; 113 (14):1768-78.
- 5 (9) Krams R, Sipkema P, Westerhof N. Varying elastance concept may explain coronary systolic flow impediment. *Am J Physiol* 1989 November; 257(5 Pt 2):H1471-H1479.
- (10) Hiramatsu O, Goto M, Yada T y col. In vivo observations of the intramural arterioles and venules in beating canine hearts. *J Physiol* 1998 June 1; 509 (Pt 2):619-28.
- 10 (11) Chilian WM, Marcus ML. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res* 1982 June; 50(6):775-81.
- (12) Siebes M, Chamuleau SA, Meuwissen M, Piek JJ, Spaan JA. Influence of hemodynamic conditions on fractional flow reserve: parametric analysis of underlying model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 October; 283(4):H1462- H1470.
- 15 (13) Coronary flow is not that simple! Spaan JA. *Heart*. 2009 May; 95(9):761-2
- (14) Davies JE, Hadjiloizou N, Francis DP, Hughes AD, Parker KH, Mayet J. The role of the coronary microcirculation in determining blood flow. *Artery Research* 1[S1], S31-S32. 2006. Ref Type: Resumen
- (15) Kim RJ, Wu E, Rafael A y col. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000 November 16;343(20):1445-53.
- 20 (16) Perera D, Biggart S, Postema P y col. Right atrial pressure: can it be ignored when calculating fractional flow reserve and collateral flow index? *J Am Coll Cardiol* 2004 November 16; 44(10):2089-91.
- (17) Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP y col. Use of simultaneous pressure and velocity measurements to estimate arterial wave speed at a single site in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* febrero de 2006; 290(2):H878-H885.
- 25 (18) Parker KH, Jones CJ, Dawson JR, Gibson DG. What stops the flow of blood from the heart? *Heart Vessels* 1988; 4(4):241-5.
- (19) Davies JE, Parker KH, Francis DP, Hughes AD, Mayet J. What is the role of the aorta in directing coronary blood flow? *Heart* 2008 December; 94(12):1545-7.
- 30 (20) Hadjiloizou N, Davies JE, Malik IS y col. Differences in cardiac microcirculatory wave patterns between the proximal left mainstem and proximal right coronary artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 September; 295 (3):H1198-H1205.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento (20) de determinación de una medida de la constricción (15) en un vaso (10) que transporta un medio fluido (11), comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - a) tomar (21) una sucesión de primeras mediciones de presión P_1 y una sucesión de correspondientes primeras mediciones de velocidad U_1 en una primera ubicación (5) en el interior del vaso (10), estando la primera ubicación (5) en un primer lado de una región objetivo (16);
 - b) tomar (22) una sucesión de segundas mediciones de presión P_2 y una sucesión de correspondientes segundas mediciones de velocidad U_2 en una segunda ubicación (6) en el interior del vaso (10), estando la segunda ubicación (6) en un segundo lado de una región objetivo (16);
 - c) para cada ubicación, determinar (23) la velocidad de onda c en el medio fluido (11) en función del cuadrado de un cambio en la presión dP dividido por el cuadrado del correspondiente cambio en la velocidad dU ;
 - d) para la primera ubicación (5), determinar (24) un cambio en la presión delantera dP_{1+} como una función de la suma del cambio de presión dP_1 y el cambio en la velocidad dU_1 ;
 - e) para la segunda ubicación (6), determinar (25) un cambio en la presión delantera dP_{2+} como una función de la suma del cambio de presión dP_2 y el cambio en la velocidad dU_2 ;
 - f) determinar (28) la reserva de flujo independiente hacia delante que indica la caída de presión a través de la región objetivo (16) en función del cociente dP_{2+} / dP_{1+} .
2. El procedimiento de reivindicación 1, en el que el primer lado de la región objetivo (16) está corriente arriba de la región objetivo y el segundo lado está corriente abajo de la región objetivo.
3. El procedimiento de reivindicación 1 en el que la etapa c) comprende determinar (23) la velocidad de onda c en cada ubicación de acuerdo con la ecuación $c = (1 / \rho) \sqrt{(\Sigma dP^2 / \Sigma dU^2)}$, donde ρ es la densidad específica del medio fluido (11) en el vaso (10).
4. El procedimiento de reivindicación 1, en el que las etapas d) y e) comprenden determinar (24, 25) dichos cambios en la presión delantera dP_{1+} y dP_{2+} de acuerdo con las ecuaciones: $dP_{1+} = (dP_1 + \rho c dU_1) / 2$ y $dP_{2+} = (dP_2 + \rho c dU_2) / 2$.
5. El procedimiento de reivindicación 1, en el que la etapa f) incluye integrar (26, 27), o sumar múltiples valores de dP_{1+} y dP_{2+} para obtener los valores de la presión delantera P_{1+} y P_{2+} y determinar (28) la reserva de flujo independiente hacia delante en función del cociente P_{2+} / P_{1+} .
6. El procedimiento de la reivindicación 1, aplicado a un vaso (10) en el que existe una fuente de presión oscilante en cualquiera de los lados de la región objetivo (16).
7. El procedimiento de la reivindicación 6, aplicado a un vaso (10) en el sistema circulatorio cardiaco humano o animal.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la sucesión en las mediciones de presión primera y segunda y la sucesión en las mediciones de velocidad primera y segunda se pueden tomar (21,22) durante al menos un ciclo cardiaco completo.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las correspondientes mediciones en la presión y la velocidad se pueden tomar simultáneamente.
10. Aparato para determinar una medida de la constricción (15) en un vaso (10) que transporta un medio fluido (11), comprendiendo el aparato:
 - un sensor de presión (30) y un sensor de velocidad (32) para tomar (21, 22) una sucesión de mediciones de presión y velocidad en el vaso (10) en al menos una primera ubicación (5) corriente arriba de una región objetivo (16) y una segunda ubicación (6) corriente abajo de la región objetivo (16);
 - un módulo de procesamiento (35, 36) adaptado para:
 - recibir una sucesión de primeras mediciones de presión P_1 y una sucesión de correspondientes primeras mediciones de velocidad U_1 tomadas en la primera ubicación (5) en el interior del vaso (10);
 - recibir una sucesión de segundas mediciones de presión P_2 y una sucesión de correspondientes segundas mediciones de velocidad U_2 tomadas en la segunda ubicación (6) en el interior del vaso (10);
 - para cada ubicación, determinar la velocidad de onda c (23) en el medio fluido (11) en función del cuadrado de un cambio en la presión dP dividido por el cuadrado del correspondiente cambio en la velocidad dU ;
 - para la primera ubicación (5), determinar (24) un cambio en la presión delantera dP_{1+} como una función de la suma del cambio de presión dP_1 y el cambio de velocidad dU_1 ; y
 - para la segunda ubicación (6), determinar (25) un cambio en la presión delantera dP_{2+} como una función de la suma del cambio de presión dP_2 y el cambio de velocidad dU_2 ; y
 - determinar (28) la reserva de flujo independiente hacia delante que indica la caída de presión a través de la región objetivo (16) en función del cociente dP_{2+} / dP_{1+} .

11. El aparato de la reivindicación 10 en el que el módulo de procesamiento (36) está adaptado adicionalmente para determinar (23) la velocidad de onda c en cada ubicación de acuerdo con la ecuación $c = (1 / \rho) \sqrt{(\Sigma dP^2 / \Sigma dU^2)}$, donde ρ es la densidad específica del medio fluido (11) en el vaso (10).
- 5 12. El aparato de la reivindicación 10, en el que el módulo de procesamiento (36) está adaptado adicionalmente para determinar (24, 25) dichos cambios en la presión delantera dP_{1+} y dP_{2+} de acuerdo con las ecuaciones: $dP_{1+} = (dP_1 + \rho c dU_1) / 2$ y $dP_{2+} = (dP_2 + \rho c dU_2) / 2$.
- 10 13. El aparato de la reivindicación 10 en el que el módulo de procesamiento (36) está adaptado adicionalmente para integrar (26, 27), o sumar múltiples valores de dP_{1+} y dP_{2+} para obtener los valores de la presión delantera P_{1+} y P_{2+} y determinar (28) la reserva de flujo independiente hacia delante en función del cociente P_{2+} / P_{1+} .
14. El aparato de la reivindicación 10, que incluye además medios para realizar un seguimiento del ritmo cardíaco y para controlar dicho sensor de presión y dicho sensor de velocidad para recopilar dicha sucesión de mediciones de presión y dicha sucesión de mediciones de la velocidad durante un ciclo cardíaco completo.

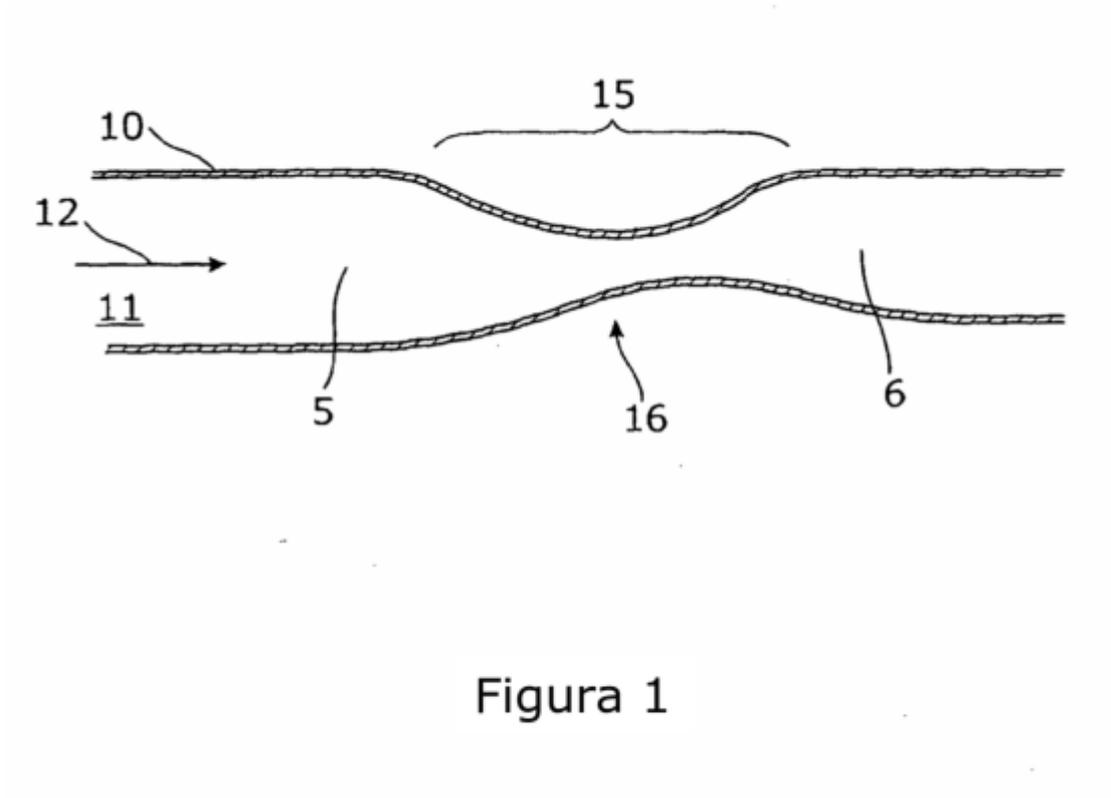


Figura 1

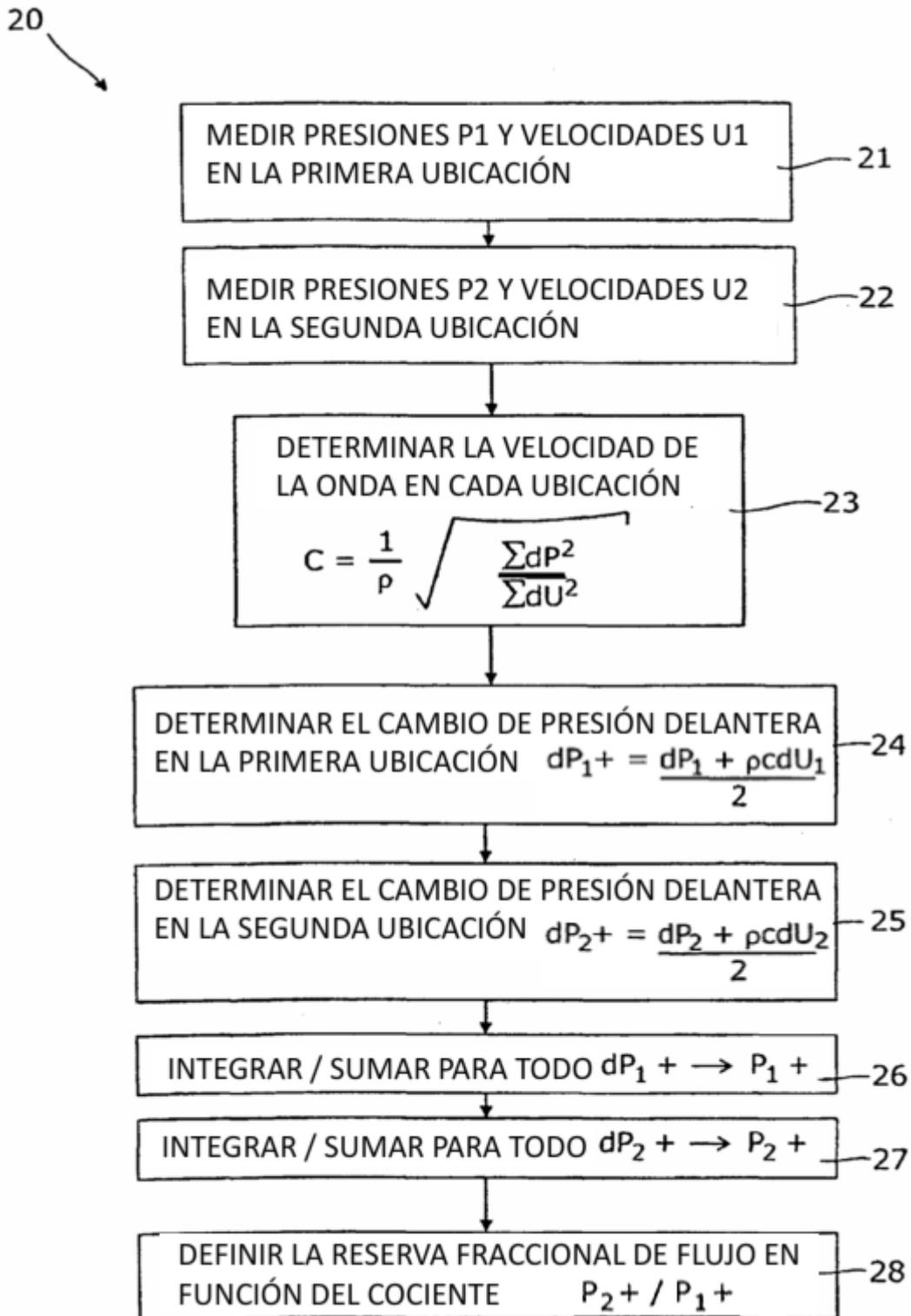


Figura 2

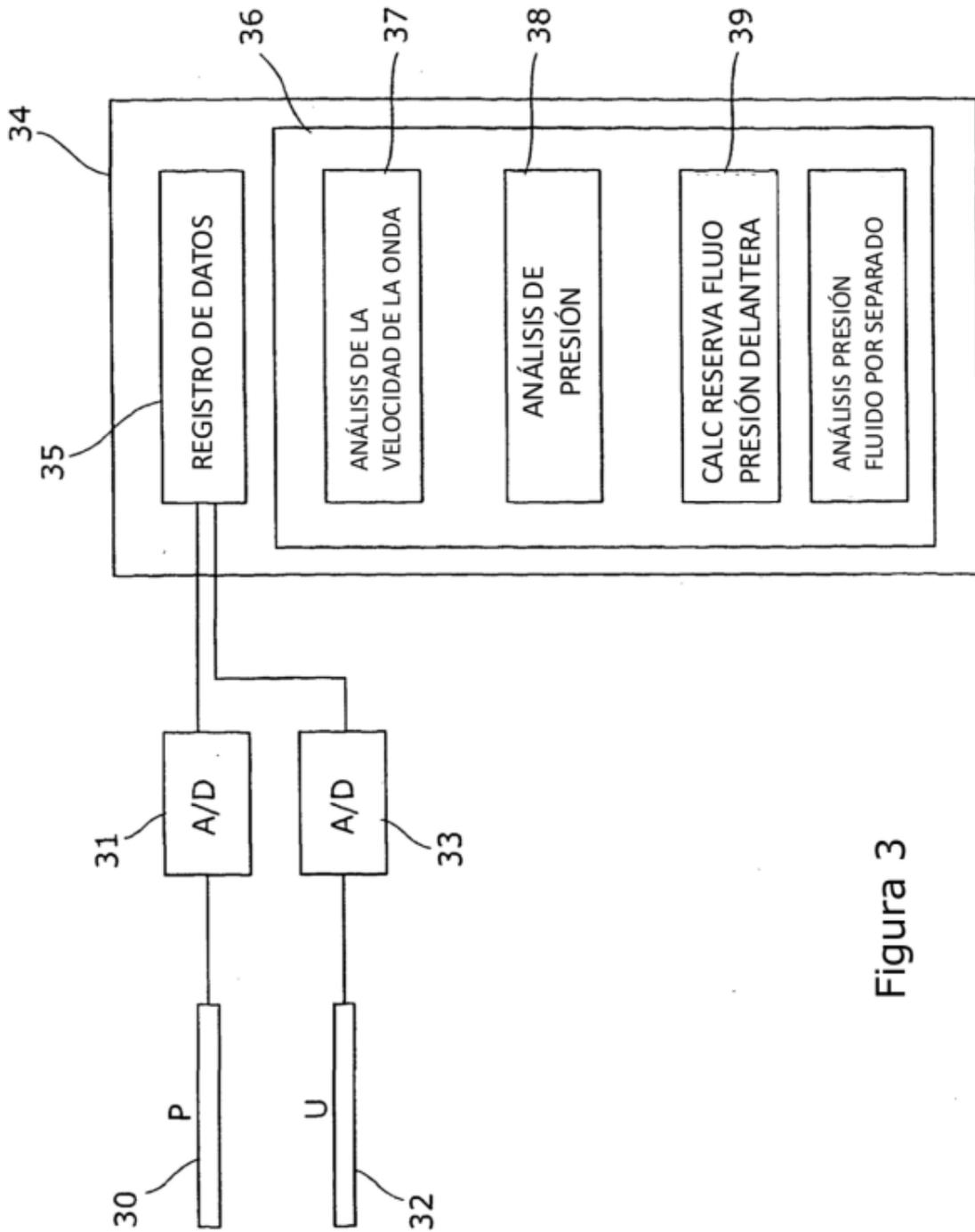


Figura 3

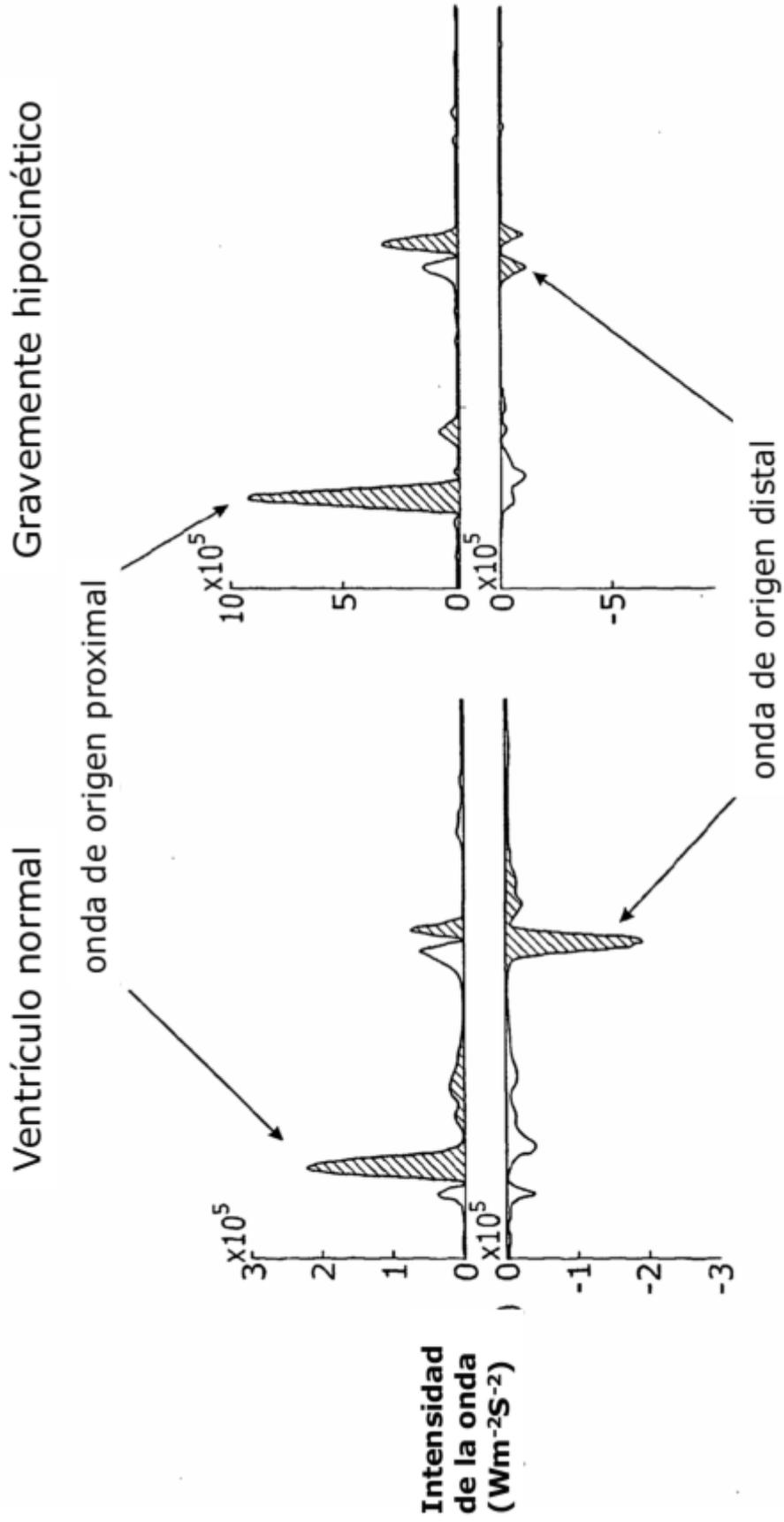


Figura 4

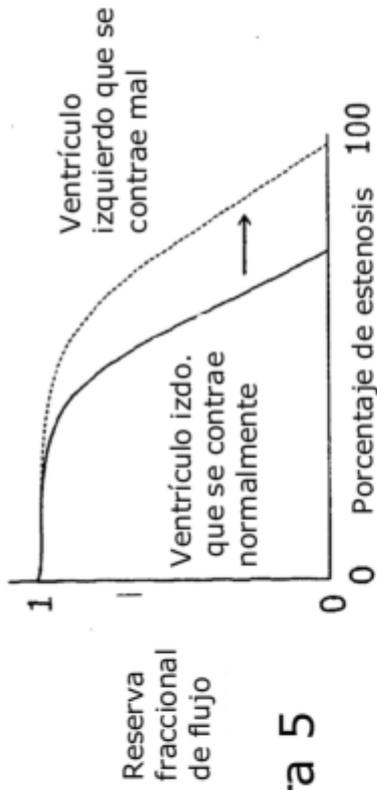


Figura 5

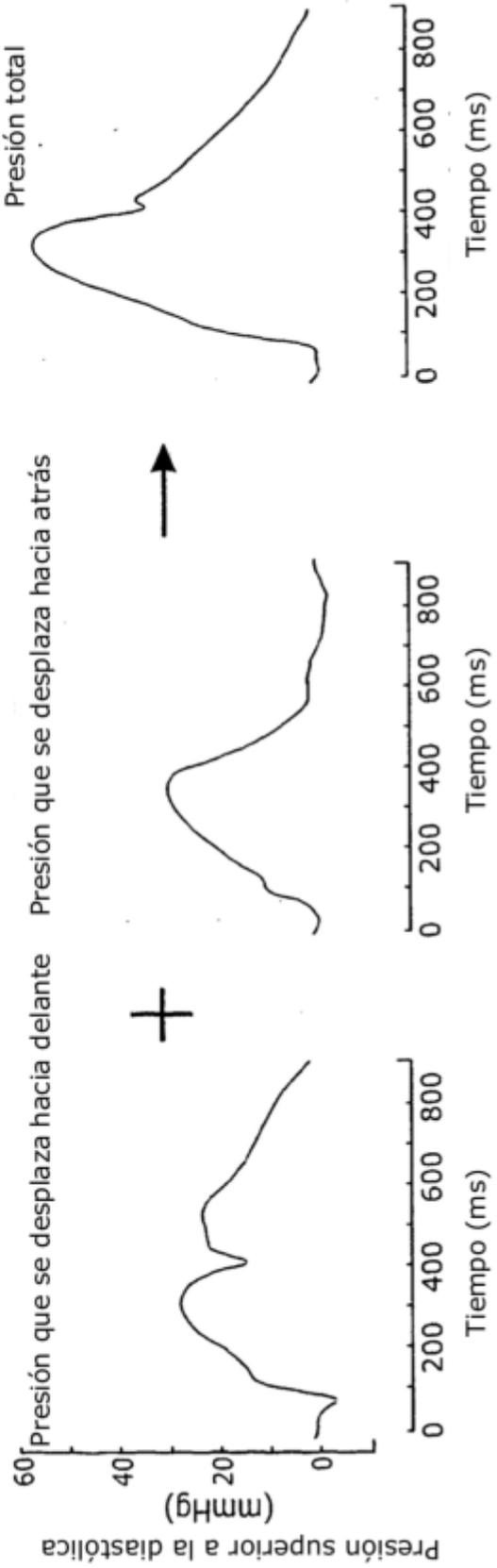


Figura 6