

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 764**

51 Int. Cl.:

A61M 27/00 (2006.01)

A61B 5/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2010 PCT/EP2010/054334**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010 WO10112555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10713167 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2414023**

54 Título: **Determinación de configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia**

30 Prioridad:

31.03.2009 US 211546 P
30.03.2010 US 798227

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2017

73 Titular/es:

LIKVOR AB (100.0%)
P.O. Box 7967
907 19 Umeå, SE

72 Inventor/es:

SUNDSTRÖM, NINA;
EKLUND, ANDERS y
MALM, JAN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 641 764 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

Determinación de configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere al uso de un método mejorado de determinación de optimización de las configuraciones y la función posoperatoria de derivaciones usadas en pacientes con hidrocefalia. Los métodos y dispositivos actuales con relación a la derivación no permiten el ajuste en tiempo real de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo del paciente específico *in vivo*. Habitualmente, las derivaciones se realizan con configuraciones convencionales que pueden ajustarse tras la evaluación clínica del paciente. La invención actual permite un método en tiempo real para ajustar las configuraciones de derivación según los parámetros de presión y flujo del paciente específico *in vivo*, para la cirugía de derivación inicial o para una revisión de la derivación. Usando este nuevo método, se optimizará al paciente en lo que se refiere a las configuraciones de derivación en tiempo real, según la información de presión y flujo del líquido cefalorraquídeo medidos del paciente.

20 **Descripción de la técnica relacionada**

La hidrocefalia es un estado que afecta a personas que no pueden regular de manera apropiada la circulación de su líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) producido por el sistema ventricular normalmente se absorbe por el sistema venoso. En una persona que padece hidrocefalia, el líquido cefalorraquídeo no se absorbe de esta manera, sino que en cambio se acumula en los ventrículos (espacios libres) del cerebro del paciente. La hidrocefalia de presión normal (HPN) se refiere a un estado de tamaño ventricular agrandado patológicamente con presiones normales en punción lumbar. Si se deja sin tratar, un volumen creciente de líquido puede elevar la presión intracraneal del paciente y puede conducir a estados médicos graves tales como compresión del tejido cerebral y flujo sanguíneo alterado al cerebro.

30 La primera descripción de hidrocefalia se ha atribuido a Hipócrates (466-377 a. C.), que señaló síntomas tales como cefalea, vómitos y alteración visual. Claudio Galeno de Pérgamo (130-200 d. C.) y médicos árabes medievales también describieron la hidrocefalia, que creían que se debía a una acumulación de agua extracerebral.

35 La cirugía para reducir la acumulación de líquido en el sistema de líquido cefalorraquídeo la realizó por primera vez Le Cat en 1744, pero no fue hasta finales del siglo diecinueve, en que se obtuvieron el conocimiento patofisiológico y las condiciones asépticas suficientes, cuando estas intervenciones quirúrgicas se introdujeron verdaderamente para tratar la hidrocefalia. En los años 1960, la silicona y la invención de válvulas artificiales condujeron a un avance terapéutico. Con el desarrollo de un sistema de derivación implantable para desviar el líquido en exceso, la hidrocefalia pasó de ser una enfermedad mortal a poder curarse (Aschoff A, *et al.* Neurosurg Rev 22:67-93; descripción 94-5, 1999).

40 En 1965, Hakim y Adams describieron la categoría recién descubierta de pacientes que también se beneficiaban de la cirugía de derivación y que tenían una presión de líquido cefalorraquídeo normal y se beneficiaban de la cirugía de derivación (Hakim S y Adams RD. J Neurol Sci 2:307-27, 1965). El síndrome se denominó hidrocefalia de presión normal (HPN), y desde entonces se ha realizado un exhaustivo trabajo para encontrar y desarrollar nuevos métodos para identificar a aquellos pacientes con HPN que mejorarán a partir de la cirugía de implantación de derivación. Actualmente, la derivación ventricular es una de las intervenciones neuroquirúrgicas realizadas más comúnmente, incluyendo para hidrocefalia comunicante y no comunicante, así como para malformación de derivación. La incidencia anual de operaciones varía entre clínicas regionales desde 2,3 hasta 6,3 por 100.000 habitantes (Tisell M, *et al.* Acta Neurol Scand. Agosto de 2005;112(2):72-5.)

45 La derivación ha cambiado espectacularmente el pronóstico de las personas con hidrocefalia, beneficiándose muchas de ellas de esperanzas de vida normales y recuperando su inteligencia de nivel inicial. Sin embargo, el uso de derivaciones ha creado problemas únicos de dependencia de derivación, siendo las revisiones frecuentes de la derivación la norma para los pacientes más hidrocefálicos. Las complicaciones de la derivación suponen una cantidad importante de todos los esfuerzos de los neurocirujanos.

50 La cirugía de implantación de derivación de LCR implica establecer una ruta adicional para el flujo de LCR con el fin de circunvalar una obstrucción de las rutas naturales. La derivación se coloca para permitir que el LCR se drene de los ventrículos cerebrales y los espacios subaracnoideos a otro sitio de absorción, tal como la aurícula derecha del corazón o la cavidad peritoneal, a través de un sistema de pequeños tubos conocidos como catéteres. Puede insertarse un dispositivo de regulación (conocido como válvula) en la ruta de los catéteres con el fin de regular el flujo del LCR, dependiendo de la presión. Este drenaje permite que se evacue el LCR en exceso dentro del cerebro y de ese modo que se reduzca la presión dentro del cráneo.

55 Se conocen bien los mecanismos de válvula que drenan de manera continua el LCR, ya que son mecanismos de

válvula que controlan y/o ajustan la presión de apertura y/o la tasa de drenaje del LCR del paciente. Sin embargo, estudios disponibles actualmente sobre la determinación de cuál debe ser la presión de apertura óptima de una derivación para hidrocefalia no son concluyentes. Las versiones iniciales de la derivación de LCR eran derivaciones de presión fija. El fabricante fija la presión de apertura de estas derivaciones, con tres niveles para elegir desde una
 5 válvula de presión baja, de presión media o de presión alta. Un ejemplo de tales válvulas son las válvulas convencionales de Hakim.

Actualmente, en algunos hospitales el procedimiento convencional es comenzar con una válvula de presión de
 10 apertura alta y luego ajustar hacia presiones inferiores si puede esperarse mejora adicional. En otros hospitales se invierte el procedimiento. Así, la presión de apertura inicial elegida es baja y luego se aumenta si el paciente experimenta problemas tales como mareos u otros signos de drenaje en exceso a lo largo del tiempo. La cuestión de con qué configuración de derivación empezar se examinó en un estudio holandés prospectivo en 1998, que comparó desenlaces con derivación de presión baja frente a alta en 96 pacientes. La mayor parte de las diferencias en el desenlace entre estos dos grupos fueron estadísticamente irrelevantes, aunque los autores aconsejaron que los
 15 pacientes con hidrocefalia de presión normal se trataran con una derivación de presión baja, (Boon AJ *et al.* J Neurosurg. Marzo de 1998,88(3):490-5).

Cuando se introdujo la válvula de derivación ajustable, tales como las válvulas programables de Codham Hakim (CHP) ajustables, surgió la posibilidad de ajustar y adaptar de manera no invasiva la presión de apertura de la
 20 válvula. Se analizó una comparación retrospectiva de válvulas de derivación programables (CHP) frente a válvulas de Hakim (H) convencionales en 407 pacientes, para aclarar si las válvulas CHP eran ventajosas en comparación con las válvulas H, (Ringel F *et al.* Surg Neurol. Enero de 2005,63(1):36-41.). La comparación se realizó con respecto a las complicaciones de derivaciones relacionadas con la válvula y revisiones de derivaciones quirúrgicas. La ventaja que suponían las válvulas programables de Codham Hakim no se tradujo en hallazgos clínicamente
 25 significativos, aunque la incidencia de hematomas e higromas subdurales no traumáticos fue superior en el grupo de CHP. Por tanto, los autores sugieren que todavía está justificado implantar válvulas de Hakim convencionales en pacientes adultos con hidrocefalia.

Los estudios mencionados anteriormente, tanto sobre válvulas fijas como ajustables, muestran que existe la
 30 necesidad de poder adaptar la presión de apertura de una válvula a las necesidades clínicas de un paciente que requiere cirugía por hidrocefalia. Uno de los principales problemas en la elección de válvulas es que no hay modo de saber cuál será la presión de apertura real de una derivación una vez que se inserta en un paciente. Este es el motivo por el cual el fin de la invención en el presente documento es usar un examen dinámico de LCR posoperatorio para determinar el estado dinámico del LCR del paciente y la derivación de LCR conjuntamente.
 35 Aunque las conformaciones *in vitro* de dos derivaciones sean las mismas, las presiones de apertura *in vivo* resultantes variarán y dependerán de los estados individuales fluctuantes de los pacientes, tales como presión abdominal y conformidad diferentes. Mediante mediciones y análisis específicos, puede determinarse la presión de apertura de derivación *in vivo* resultante real y luego ajustarse según un protocolo específico para optimizar la función de la derivación. Esto puede llevarse a cabo usando el dispositivo patentado anteriormente para determinar
 40 la hidrodinámica del sistema de líquido cefalorraquídeo, (documento WO 2006/091164).

La idea de la invención (documento WO 2006/091164) es usar la máquina, que genera o proporciona sistemáticamente información de presión y flujo, para determinar con una estimación de incertidumbre, los
 45 parámetros hidrodinámicos de un paciente con el fin de confirmar el diagnóstico de hidrocefalia. El protocolo puede basarse en varios niveles de presión-flujo que se crean por velocidades de flujo constantes, velocidades de flujo que se varían según un patrón específico, que genera un patrón de fluctuación de presión, o el ajuste del flujo a la vez que se mantienen niveles de presión predeterminados. La máquina puede usar intervalos de tiempo predeterminados para cada nivel de presión-flujo y avanzar automáticamente al siguiente nivel cuando se ha
 50 recogido suficiente tiempo acumulado con datos aceptados.

También es posible usar métodos analíticos de señal en tiempo real, tales como intervalos de confianza de una
 55 distribución, con el fin de estimar la exactitud o precisión en la presión y el flujo determinados en cada nivel y usar esta información para controlar de manera adaptativa cuándo continuará el examen al siguiente nivel de presión-flujo. La infusión se aplica con variación cíclica en la velocidad de flujo según un patrón predeterminado, que se superpone en uno o más niveles de flujo básicos, y por tanto, los datos de respuesta de presión se analizan partiendo de o basándose en un modelo hidrodinámico, con por ejemplo métodos de caracterización de modelo adaptativo, de manera que los valores y la exactitud en los valores estimados para la resistencia de flujo de salida
 60 del paciente, la presión en reposo y la conformidad se actualizan de manera continua, tras lo cual el método avanza automáticamente al siguiente nivel de flujo básico cuando se ha obtenido exactitud o precisión suficiente en un nivel.

Por tanto, según la invención en el presente documento, la información dinámica en cuanto a la presión del LCR del
 65 paciente también puede reunirse e interpretarse como próxima al nivel inicial del paciente, o presión en reposo, cuando se usa el sistema descrito en el WO 2006/091164 o un sistema similar para medir la presión dinámica del LCR. La ventaja que ofrece esto es que tal información dinámica, determinada según la invención en el presente documento, puede servir como parte de un nuevo método para la configuración en tiempo real de la presión de la derivación, en contraposición a obtener un cuadro clínico estático del paciente e implantar una derivación que puede

no ser óptima, aunque sea ajustable. Esto proporcionaría una atención de mayor calidad para el paciente, y reduciría el coste de la atención sanitaria relacionada.

Una patente relacionada, el documento JP11299742A, puede ofrecer información similar en cuanto a la presión del LCR en comparación con el documento WO 2006/091164. Sin embargo, a diferencia de la invención en el presente documento, esta patente se basa en valores de resistencia contra la absorción de LCR en lugar de mediciones de presión continuas, y no ofrece ningún método de medir de manera dinámica valores de presión de apertura de derivación *in vivo*. El método es manual y no tiene conexiones de seguridad entre la bomba y la medición de presión y por tanto se considera que es técnicamente difícil de llevar a cabo así como en cuanto a su análisis final. Los inconvenientes son que la precisión de una determinación basándose en dos puntos así como la determinación de un parámetro dinámico en un tiempo corto tal como de 5 a 10 minutos es baja y no se registran incertidumbres estadísticas.

Otro método para configurar derivaciones programables lo describen Miyake *et al* (Neurol Med Chir (Tokio) 48, 427-432, 2008). Se usa la altura y el índice de biomasa del paciente para estimar la presión hidrostática y la presión intraabdominal dando una configuración de derivación inicial. Otra técnica común usada para evaluar clínicamente y guiar conformaciones es la prueba de punción lumbar. Se trata de una prueba relativamente común que puede realizarse como un procedimiento en consulta. Usando punción lumbar, se retiran de 30 a 50 ml de LCR con documentación de la marcha y la función cognitiva del paciente antes y de 30 a 60 minutos tras el procedimiento. Esto se denomina en ocasiones la prueba de Fisher. Los parámetros comunes medidos antes y después de la retirada de LCR incluyen medidas de la velocidad de la marcha, la longitud del paso, el tiempo de reacción y pruebas de la memoria verbal y la atención visual.

Sin embargo, a diferencia de la invención en el presente documento, esas técnicas no miden la presión del LCR en reposo, y no permiten que se determine la presión de apertura de derivación resultante *in vivo*.

La técnica relacionada incluye además las publicaciones siguientes: El documento DE19654990A1 describe un implante para el drenaje controlado de líquido cefalorraquídeo. El documento US20060020239A1 se refiere a un dispositivo implantable para detectar el flujo de LCR a través de una derivación ventricular implantable. El documento US20020052563A1 se refiere a un dispositivo y un método para medir y comunicar parámetros del cerebro. El documento EP2090330A1 describe un sensor combinado de presión y flujo integrado en un sistema de derivación. El documento US20040049105A1 se refiere a sistemas y métodos para investigar la presión intracraneal. El documento EP2008683 A1 da a conocer un método de determinación de configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia, que comprende usar una característica fisiológica del paciente.

Sumario de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un método mejorado y más exacto para la determinación de una configuración optimizada de la presión de apertura del LCR de una derivación implantable, para la colocación inicial de la derivación o revisión de cirugía de la derivación. El método de la invención se define en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones dependientes. Cuando se realiza un examen dinámico de LCR posoperatorio con análisis complementarios, puede determinarse ahora la verdadera función de la derivación en el entorno en el que se pretende que funcione. Normalmente, los parámetros de la derivación sólo se determinan en pruebas de laboratorio convencionales, pero estas no pueden tener en cuenta las diferencias inferidas por pacientes individuales y sus fluctuaciones naturales de presión. Al evaluar la función de la derivación *in vivo*, puede determinarse la presión de apertura óptima y de ese modo guiar la configuración de una derivación implantable.

Durante un examen dinámico de LCR posoperatorio, se regula la presión intracraneal a varios niveles diferentes, y se calcula el flujo necesario para mantener esos niveles. Esto da como resultado un diagrama de presión/flujo, y la pendiente de la curva corresponde a la conductancia de flujo de salida combinada del paciente y la derivación de LCR. El punto de intersección de la recta de regresión y el eje x corresponde a la presión de apertura de la derivación.

Para ilustrar cómo pueden usarse los resultados de un examen dinámico de LCR posoperatorio para la optimización de la presión de apertura de derivación, se incluyen dos diagramas de diferentes exámenes posoperatorios en las figuras en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico del flujo (microlitros) frente a la presión intracraneal, PIC (kPa). Este paciente tiene una presión en reposo de 0,9 kPa, pero la presión de apertura de la derivación es de 2,0 kPa, por tanto la derivación no se abre en la vida diaria normal del paciente. Es necesario ajustar la presión de apertura de la derivación para que sea igual a la presión en reposo del paciente con el fin de optimizar la eficacia.

La figura 2 es un gráfico del flujo (microlitros) frente a la presión intracraneal, PIC (kPa). Este paciente tiene una presión en reposo de 1,3 kPa, pero la presión de apertura de la derivación es de 0,7 kPa. Por tanto, es probable que

la derivación produzca un flujo excesivo de LCR en la vida diaria del paciente, con síntomas relacionados de drenaje en exceso para el paciente. Es necesario ajustar la presión de apertura de la derivación para que sea igual a la presión en reposo del paciente con el fin de optimizar la eficacia.

5 La figura 3 es un dibujo esquemático de un dispositivo, por ejemplo un modelo denominado CELDA™, que puede usarse para realizar el método de la invención en el presente documento. El dispositivo comprende una bomba 1 de manguera para la infusión de LCR artificial desde un recipiente 2. Dicho LCR artificial se alimenta mediante la bomba 1 desde dicho recipiente 2 a través de mangueras 3 de bomba y transductores 4 de presión para el registro continuo de la presión intracraneal en un objeto 5 de contacto para definir o establecer de manera lumbar, a través del conducto vertebral, contactos de líquido dobles con el sistema de LCR. El dispositivo comprende además un ordenador 12 con software para la recogida y el análisis informatizados así como para controlar la velocidad de la bomba. Además, el sistema realiza una prueba de calibración por medio de un tubo 6 de subida ubicado verticalmente, integrado en el sistema de manguera. La bomba está controlada internamente por los componentes 7 electrónicos/hardware. El equipo también incluye llaves 11 de paso y un láser 9 lineal suspendido horizontalmente, que genera una línea horizontal en un nivel con el nivel de los transductores.

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas de la misma

20 La invención en el presente documento describe un nuevo método para usar un examen dinámico de LCR posoperatorio para determinar el estado dinámico del LCR del paciente y el estado dinámico de la derivación de LCR conjuntamente. El estado dinámico del LCR puede determinarse usando el instrumento proporcionado en la divulgación de la patente WO 2006/091164 (figura 3). Puede aplicarse un nuevo método durante la colocación o el reajuste de diversas derivaciones en el mercado con el fin de determinar la elección y la configuración de derivación optimizadas, lo que es más seguro para el paciente y con una indicación mejorada de alteraciones en un paciente con hidrocefalia. Más particularmente, la invención en el presente documento se refiere a un método de determinación de configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia, que comprende usar datos de presión y flujo de un paciente específico obtenidos a partir de un examen dinámico del líquido cefalorraquídeo (LCR) del paciente específico, en el que las configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia se determinan calculando la diferencia de presión encontrada entre la presión de apertura de derivación *in vivo* y la presión en reposo, P_{rest} , óptima mediante el uso de una unidad de cálculo que forma parte del software de un ordenador (12), en el que dicha diferencia se usa para determinar el ajuste para una presión de apertura de derivación.

35 El dispositivo, por ejemplo un instrumento CELDA™, para llevar a cabo el método según la invención para medir las propiedades hidrodinámicas del sistema de LCR, se muestra en la figura 3. El dispositivo comprende una bomba 1 peristáltica para la infusión de LCR artificial desde un recipiente 2, por ejemplo una botella o bolsa del mismo. El LCR artificial se alimenta mediante la bomba 1 desde el recipiente 2 a través de tubos 3 de bomba y transductores 4 de presión para el registro continuo de la presión intracraneal en un objeto 5 de contacto para definir o establecer de manera lumbar, a través del conducto vertebral, contactos de líquido dobles con el sistema de LCR. El objeto 5 de contacto consiste en dos agujas o en una aguja o catéter con luz doble. El LCR artificial o un líquido similar tal como se conoce en la técnica se bombea por medio de la bomba 1 a través de un paso dentro o fuera del sistema de LCR. Por medio de los transductores 4 de presión normalizados se mide la presión a través de ambos pasos.

45 En la realización que tiene dos agujas, se usan preferiblemente agujas que según la invención tienen varios orificios adicionales perforados en los lados en la punta de las agujas. De este modo, se obtiene un mejor contacto con el sistema de LCR y se evita la obstrucción de las agujas de la bomba cuando se extrae tejido blando en el conducto vertebral hacia la aguja cuando se bombea líquido fuera del sistema.

50 La ventaja con la realización alternativa con la nueva aguja de luz doble y el catéter de luz doble es que el dispositivo sólo necesita tener un paso de entrada. En cuanto a la solución con el catéter de luz doble, la investigación o el examen puede llevarse a cabo incluso en una cama normal de hospital. Las agujas requieren una cama especial con un orificio en la parte posterior a través del cual pueden insertarse las agujas en el conducto vertebral.

55 La solución de catéter y la función de medición de presión del equipo también hacen posible, una vez terminada la prueba de infusión y sin ninguna nueva operación quirúrgica, llevar a cabo otras pruebas predictivas para la investigación de la hidrocefalia, por ejemplo una medición a largo plazo o una denominada prueba de punción, tal como se describió anteriormente.

60 El dispositivo para su uso según la invención comprende además un ordenador 12 con software para la recogida y el análisis informatizados así como para controlar la velocidad de la bomba. Una unidad de cálculo, que forma parte del software del ordenador, está controlada por el software para usar el método adaptativo que en cada nivel de presión-flujo considera el tiempo de medida y las fluctuaciones del paciente en las señales fisiológicas para calcular, en tiempo real, cuando es suficiente la relación entre el tiempo medido y la exactitud medida en la presión y el flujo en el nivel real. Cuando la relación entre el tiempo medido y la exactitud medida en el nivel real es suficiente, el software está diseñado y constituye un medio para iniciar el siguiente nivel de presión-flujo según un protocolo determinado, por ejemplo usando un instrumento CELDA™ y software (figura 3) (Likvor AB, Tvistevägen 47, 907 19,

Umea, Suecia). Además, el software está diseñado para el análisis en tiempo real, es decir constituye un medio para el análisis en tiempo real para, a partir de la información de presión-flujo a partir del examen, determinar y dar cuenta de los parámetros hidrodinámicos del paciente con una estimación de incertidumbre.

5 La unidad de cálculo también puede estar diseñada para estimar la exactitud en la presión y el flujo determinados en cada nivel de presión-flujo en tiempo real por medio de métodos analíticos de señal tal como se definió anteriormente, y por medio de esta información controlar de manera adaptativa cuándo continuar al siguiente nivel, o llevar a cabo una medición durante un intervalo de tiempo predeterminado en cada nivel de presión-flujo.

10 La bomba 1 se controla para aplicar infusión con variación cíclica en la velocidad de flujo según un patrón dado, que se superpone en uno o más niveles de flujo básicos, y la unidad de cálculo está diseñada adicionalmente para analizar los datos de respuesta de presión que emanan del modelo hidrodinámico de manera que se actualizan de manera continua los valores y la exactitud de los valores estimados para la resistencia de flujo de salida, la presión en reposo y la conformidad del paciente, tras lo cual el software inicia automáticamente el siguiente nivel de flujo básico cuando se ha alcanzado una exactitud suficiente en un nivel.

15 El software está diseñado adicionalmente para eliminar directamente, tal como se definió anteriormente, intervalos medidos con variaciones de señal dependiendo de circunstancias conocidas, errores observados por un sistema de seguridad incorporado o incidentes registrados por el operario. El software también está diseñado para calcular y presentar una estimación estadística final de la precisión resultante en los parámetros determinados.

20 Se evitan las rutinas de calibración avanzadas y que requieren mucho tiempo del sistema anterior usando un conjunto de tubos normalizados con el tubo 3 de bomba, cuya variación estadística de un conjunto de tubos a otro se comprueba cuidadosamente. Además, se lleva a cabo una prueba de calibración combinada sencilla de los transductores 4 de presión así como del sistema 1, 3 de bomba antes de cada examen. El aparato para la prueba de calibración consiste en un tubo 6 de subida ubicado verticalmente, integrado en el sistema de tubos, que se llena automáticamente por la bomba 1 hasta un volumen predeterminado. El aumento de presión debido a la altura aumentada de la columna se registra por los transductores 4 de presión y se controla automáticamente en vista de patrones de desviación dados. De esta manera, se comprueba la exactitud en la medición del flujo así como en la medición de presión en un procedimiento automatizado.

25 El tipo de investigación o examen invasivo tal como se proporciona en el procedimiento en el presente documento es muy exigente con la evaluación de la seguridad del paciente. Se usa una infusión activa para regular o controlar la presión intracraneal, pero si la presión se vuelve demasiado alta o demasiado baja, el paciente se coloca en un estado potencialmente mortal. El equipo de infusión existente para este tipo de mediciones no contiene rutinas de seguridad incorporadas, sino que deja toda la responsabilidad al operario. La presente invención incluye una pluralidad de nuevas soluciones técnicas para eliminar la generación de presiones perjudiciales debidas a defectos en el hardware y el software del equipo.

30 Un peligro potencial de todas las técnicas automatizadas excepto la invención es si el software no funciona apropiadamente y genera una señal de control que no está relacionada con la presión real. Esto se resuelve en la invención por medio de una señal de conmutación entre los componentes 7 electrónicos/hardware y el ordenador/software 12 del dispositivo que controla que el software funcione apropiadamente. Si la señal de conmutación no se envía de manera continua, el hardware 7 detiene la bomba 1.

35 El control para asegurarse de que la presión intracraneal está dentro del intervalo permitido se realiza internamente por los componentes electrónicos/hardware 7, que de otro modo detiene la bomba 1 y envía un mensaje de error al ordenador/software 12. El control para asegurarse de que la presión intracraneal está dentro del intervalo permitido se realiza alternativamente por el software, por lo que la bomba 1 se detiene a presiones perjudiciales y se presenta un mensaje de error. El control para asegurarse de que la medición de presión está intacta se realiza comparando la presión de los dos pasos de líquido y controlando que hay pulsaciones relacionadas con el ciclo cardiaco en la señal de presión. Debido a desviaciones, la bomba 1 se detiene.

40 Cuando se mide una presión fisiológica a través de tubos de líquido, es importante compensar los errores estáticos generados debido a las columnas hidrostáticas en los tubos. Esta compensación puede realizarse en la invención localizando y limpiando los transductores 4 de presión en el nivel cero del paciente (para la presión intracraneal esto significa en el conducto auditivo). Con el fin de facilitar esta localización de nivel, todo el aparato, incluyendo los transductores 4, se monta en un poste 8 elevado eléctricamente. El equipo también incluye un láser 9 lineal suspendido horizontalmente que genera una línea horizontal en un nivel con el nivel de los transductores. De este modo, el operario puede compensar fácilmente cualquier parte hidrostática guiando el poste 8 de manera que la línea esté ubicada en el conducto auditivo del paciente.

45 En una realización se usa un conjunto de tubos normalizados esterilizados, que incluye un tubo 3 de bomba que está adaptado a la bomba 1 peristáltica, dos transductores 4 de presión desechables, llaves 11 de paso y tubos del recipiente 2 de LCR para el paciente. Todo se monta sobre una lámina de plástico para el montaje fácil en el poste 9.

Al realizar un examen dinámico de LCR que utiliza varios niveles de presión o velocidades de flujo de infusión diferentes, la presión de apertura de la derivación *in vivo* puede determinarse como la intersección de la curva de presión/flujo y el eje de presión. La presión de apertura *in vivo* de la derivación está compuesta por la presión de apertura de derivación *in vitro* además de las fluctuaciones de presión abdominal, conformidad y fisiológicas del paciente. Las fluctuaciones de presión abdominal, conformidad y fisiológicas pueden combinarse en una cantidad que en este caso se denomina $P_{resistiva}$, y puede variar significativamente entre pacientes. Por tanto, no puede predecirse de antemano la presión de apertura *in vivo* de cada paciente individual pero debe medirse.

La presión de conducción a través de la derivación de LCR es la presión diferencial entre la presión intracraneal (PIC), la $P_{resistiva}$ y la presión de apertura de derivación *in vitro* ($P_{apertura}$). Es decir

$$P_{conducción} = PIC - P_{resistiva} - P_{apertura}$$

y por tanto

$$\text{Flujo a través de la derivación} = P_{conducción} / R_{derivación}$$

donde $R_{derivación}$ es la resistencia de la derivación de LCR. El LCR fluirá a través de la derivación si y sólo si $P_{conducción}$ es mayor que la presión de apertura de derivación *in vivo*. Por tanto, la situación más óptima para el paciente es si la derivación está abierta a la presión en reposo óptima del paciente, P_{reposo} , y por encima, pero no por debajo. Para reafirmar que este es el caso, la presión de apertura de derivación debe ajustarse a la cantidad de etapas necesarias para compensar la diferencia de presión encontrada entre la presión de apertura de derivación *in vivo* y P_{reposo} durante el examen dinámico de LCR, que es lo mismo que configurar la presión de apertura de derivación *in vitro* para que sea igual a $P_{conducción}$. Este problema se resuelve con esta invención única, puesto que el ajuste necesario se deduce del examen, usando por ejemplo un instrumento CELDA™ y la derivación puede ajustarse en consecuencia.

En las figuras 1 y 2 se representan dos situaciones diferentes. En el primer caso, el paciente tiene una presión en reposo que es menor que la presión de apertura de la derivación, mientras que en el segundo caso, representado en la figura 2, la presión en reposo del paciente es mayor que la presión de apertura de la derivación. En ambos casos, es necesario ajustar la derivación con el fin de optimizar la eficacia del sistema.

El fin de los ejemplos siguientes no se limita a, pero puede usarse para, comprobar cómo puede realizarse el método de la invención con diferentes tipos y fabricación de derivaciones por ejemplo con un instrumento CELDA™.

EJEMPLO 1: Uso del sistema de válvulas programables CODMAN® HAKIM®

El sistema de válvulas programables CODMAN® HAKIM® (Codman Inc., 325 Paramount Drive, Raynham, MA 0276, EE.UU.) permite que los cirujanos seleccionen previamente una de las 18 configuraciones de presión diferentes entre 30 mm y 200 mm de H₂O. Dada la naturaleza ajustable de esta derivación, puede usarse conjuntamente e *in vivo* con el método inventado de determinación de configuraciones de derivación optimizadas en el presente documento. Los cirujanos cambian la presión de apertura de la válvula a través del uso de un campo magnético codificado aplicado externamente. La válvula contiene un mecanismo de bola y resorte que se asienta sobre una leva espiral rotatoria que contiene un motor paso a paso. Cuando el cirujano aplica un campo magnético específico al motor paso a paso, la leva gira ligeramente, aumentando o disminuyendo la tensión en el resorte y la bola, lo que cambia la presión de apertura de la válvula.

Para un paciente, se configuró la presión de apertura de derivación *in vitro* a 1,5 kPa (kilopascal), y se determinó durante el examen dinámico de LCR posoperatorio usando un instrumento CELDA™ (Likvor AB, Tvistevagen 47, 907 19, Umea, Suecia) que la presión en reposo del paciente era de 1,5 kPa y la presión de apertura de derivación *in vivo* era de 1,9 kPa. Esto indica que la presión abdominal, la conformidad y otros factores influyentes constituyen una presión resistiva ($P_{resistiva}$) correspondiente a 0,4 kPa. Por tanto, como resultado del examen dinámico de LCR, si la presión en reposo era la misma que la presión en reposo óptima, la presión de apertura de derivación debería disminuirse a 0,4 kPa para garantizar que la derivación estaba funcionando correctamente, y no "con escasa derivación", en la vida diaria del paciente. Para un paciente con una presión en reposo óptima x kPa menor que la presión en reposo medida, la derivación debería haber disminuido a 0,4 + x kPa.

La presión resistiva no puede medirse explícitamente puesto que depende de varios parámetros fisiológicos diferentes, y por tanto el único modo de determinar implícitamente la influencia entre pacientes sobre la presión de apertura de derivación, es usando un examen dinámico de LCR.

EJEMPLO 2: Uso de válvulas de presión ajustables SOPHY®

Sophysa USA, Inc. (303 S Main Street, Crown Point, EN 46307, EE.UU.) fue pionera en válvulas ajustables lanzando la primera válvula de presión ajustable en 1985. Se implantaron más de 55.000 válvulas de presión ajustables

SOPHY® en pacientes en todo el mundo entre 1985 y 2003. Las válvulas de presión ajustables SOPHY® proporcionan un intervalo de 8 configuraciones de presión, desde 30 mm hasta 200 mm de H₂O. La válvula de presión ajustable SOPHY® también usa un diseño de bola y resorte. El resorte está unido a un rotor magnético cuya posición puede alterarse de manera no invasiva usando un imán de ajuste. Dada la naturaleza ajustable de esta derivación, puede usarse conjuntamente e *in vivo* con el método inventado de determinación de configuraciones de derivación optimizadas en el presente documento.

Para un paciente, se configuró la presión de apertura de derivación *in vitro* a 1 kPa, y se determinó durante el examen dinámico de LCR posoperatorio que la presión en reposo del paciente era de 2 kPa y la presión de apertura de derivación *in vivo* era de 1,3 kPa. Esto indica que la presión abdominal, la conformidad y otros factores influyentes constituyen una presión resistiva ($P_{\text{resistiva}}$) correspondiente a 0,3 kPa. Por tanto, como resultado del examen dinámico de LCR, si la presión en reposo era la misma que la presión en reposo óptima, la presión de apertura de derivación debería aumentarse a 0,7 kPa para garantizar que la derivación estaba funcionando correctamente, y no con exceso de derivación, en la vida diaria del paciente. Para un paciente con una presión en reposo óptima x kPa mayor que la presión en reposo medida, la derivación debería haber aumentado a $0,7 + x$ kPa.

EJEMPLO 3: Uso de STRATA-SHUNT®

La válvula PS Medical Strata (Medtronic Inc., 710 Medtronic Pkwy, Minneapolis, MN 55432, EE.UU.) es una válvula de control de flujo ajustable en la que el cuidador puede cambiar las propiedades de resistencia de la válvula de manera no invasiva. Está diseñada para minimizar el drenaje en exceso de líquido cefalorraquídeo (LCR) y mantener la presión intraventricular (PIV) dentro de un intervalo fisiológico normal, independientemente de la posición del paciente. El mecanismo de cámara Delta cerrado normalmente se abre en respuesta a la presión ventricular positiva. Al trabajar con la válvula de bola y resorte, este mecanismo minimiza el drenaje en exceso utilizando el principio del efecto hidrodinámico. Dada la naturaleza ajustable de esta derivación, puede usarse conjuntamente e *in vivo* con el método inventado de determinación de configuraciones de derivación optimizadas en el presente documento.

Para un paciente, se configuró la presión de apertura de derivación *in vitro* a 2 kPa, y se determinó durante el examen dinámico de LCR posoperatorio, usando el instrumento CELDA™, que la presión en reposo del paciente era de 1,5 kPa y la presión de apertura de derivación *in vivo* era de 2,1 kPa. Esto indica que la presión abdominal, la conformidad y otros factores influyentes constituyen una presión resistiva ($P_{\text{resistiva}}$) correspondiente a 0,1 kPa. Por tanto, como resultado del examen dinámico de LCR, si la presión en reposo era la misma que la presión en reposo óptima, la presión de apertura de derivación debería disminuirse a 0,6 kPa para garantizar que la derivación estaba funcionando correctamente, y no con escasa derivación, en la vida diaria del paciente. Para un paciente con una presión en reposo óptima x kPa mayor que la presión en reposo medida, la derivación debería haber disminuido a $0,6 - x$ kPa.

Ejemplo 4: Uso de PROGAV®

La válvula PROGAV® es una válvula dependiente de la posición (Mietke GMBH, Ulanenweg 2, D-14469 Potsdam, Alemania). La presión de apertura de la válvula varía continuamente con la posición del cuerpo del paciente. Para adaptar la válvula PROGAV® al paciente individual, se selecciona una presión de apertura para la posición en decúbito supino y una para la posición erguida. La presión de apertura para la posición en decúbito supino se define exclusivamente por la válvula ajustable. La unidad gravitacional no influye en la presión de apertura en esta posición del cuerpo. La presión de apertura puede configurarse a un valor de entre 0 y 20 cm de H₂O, dependiendo de la presentación e indicación clínicas. Dada la naturaleza ajustable de esta derivación, puede usarse conjuntamente e *in vivo* con el método inventado de determinación de configuraciones de derivación optimizadas en el presente documento.

Para un paciente, se configuró la presión de apertura de derivación *in vitro* a 0,4 kPa, y se determinó durante el examen dinámico de LCR posoperatorio, usando el instrumento CELDA™, que la presión en reposo del paciente era de 0,9 kPa y la presión de apertura de derivación *in vivo* era de 0,6 kPa. Esto indica que la presión abdominal, la conformidad y otros factores influyentes constituyen una presión resistiva ($P_{\text{resistiva}}$) correspondiente a 0,4 kPa. Por tanto, como resultado del examen dinámico de LCR, si la presión en reposo era la misma que la presión en reposo óptima, la presión de apertura de derivación debería aumentarse a 0,3 kPa para garantizar que la derivación estaba funcionando correctamente, y no con exceso de derivación, en la vida diaria del paciente. Para un paciente con una presión en reposo óptima x kPa menor que la presión en reposo, la derivación debería haberse aumentado a $0,3 - x$ kPa.

Ejemplo 5: Presión en reposo en estudio clínico

Se realizó un estudio para determinar si la presión de apertura de derivación *in vivo* es la misma que la presión en reposo. El estudio contiene 20 pacientes. En el examen dinámico de LCR posoperatorio, se determina la presión en reposo del paciente. Tras finalizar el estudio, se ajustan todas las derivaciones según los procedimientos médicos recomendados.

- 5 La hipótesis del estudio es que si la presión de apertura de derivación *in vivo* es la misma que la presión en reposo del paciente, se optimizará la relación entre la mejora clínica máxima y los efectos secundarios mínimos. Los pacientes se han tratado previamente mediante cirugía de derivación según los criterios de selección usados actualmente. Estos pacientes se han examinado antes de la cirugía mediante un examen dinámico de LCR, así como se les ha realizado una evaluación clínica. Aproximadamente tres meses tras la cirugía, se registra la mejora del paciente y se realiza otro examen dinámico de LCR para garantizar que la derivación de LCR está funcionando apropiadamente.
- 10 En el examen dinámico de LCR posoperatorio, se determina la presión en reposo del paciente. Al aumentar la presión intracraneal del paciente en varios niveles diferentes, se determina la conductancia de flujo de salida del paciente conjuntamente con la derivación como la pendiente de la curva de presión y flujo resultante. También puede calcularse a partir de esta curva de presión-flujo, a qué presión se abre inicialmente la derivación, una presión denominada la presión de apertura de la derivación. Por tanto, la mitad de la población del estudio, seleccionada aleatoriamente, se someterá a ajustes de la presión de apertura de derivación tras los resultados de su examen
- 15 dinámico de LCR posoperatorio. En la otra mitad no se ajustarán las derivaciones. Entonces se realizará una segunda estimación de mejora para todo el grupo y a partir de esto puede evaluarse si la mejora en el grupo con ajuste es significativamente mayor que la mejora en el grupo sin ajuste. Tras terminar el estudio pueden ajustarse todas las derivaciones en el modo recomendado por el médico.
- 20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método de determinación de configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia, que comprende usar datos de presión y flujo de un paciente específico obtenidos a partir de un examen dinámico del líquido cefalorraquídeo (LCR) del paciente específico, en el que las configuraciones de derivación optimizadas para hidrocefalia se determinan calculando la diferencia de presión encontrada entre la presión de apertura de derivación *in vivo* y la presión en reposo, P_{rest} , óptima mediante el uso de una unidad de cálculo que forma parte del software de un ordenador (12), en el que dicha diferencia se usa para determinar el ajuste para una presión de apertura de derivación.

10
2. Método según la reivindicación 1, en el que se usan mediciones de presión continuas obtenidas a partir del examen dinámico de LCR, incluyendo mediciones de fluctuaciones de presión en reposo, presión de apertura de derivación *in vivo*, presión abdominal, conformidad y fisiológicas del paciente específico.

15
3. Método según la reivindicación 1, en el que se usa la presión de apertura de derivación *in vivo* resultante real obtenida a partir de un examen dinámico de LCR del paciente específico, en el que la presión de apertura de derivación *in vivo* está compuesta por la presión de apertura de derivación *in vitro* además de las fluctuaciones de presión abdominal, conformidad y fisiológicas del paciente.

20
4. Método según la reivindicación 1, en el que los datos obtenidos a partir de un examen dinámico de LCR del paciente específico se usan en un diagrama de presión/flujo en el que la pendiente de la curva en el diagrama corresponde a la conductancia de flujo de salida combinada del paciente y la derivación de líquido cefalorraquídeo, y el punto de intersección de la recta de regresión y el eje x de la curva corresponde a la presión de apertura *in vivo* de la derivación.

25
5. Método según la reivindicación 1, en el que los datos de presión y flujo del paciente específico se obtienen a partir del examen dinámico de LCR realizado con un dispositivo que usa intervalos de tiempo predeterminados para cada nivel de presión - flujo y continúa automáticamente al siguiente nivel cuando se ha recogido suficiente tiempo acumulado con datos aceptados.

30

FIGURA 1

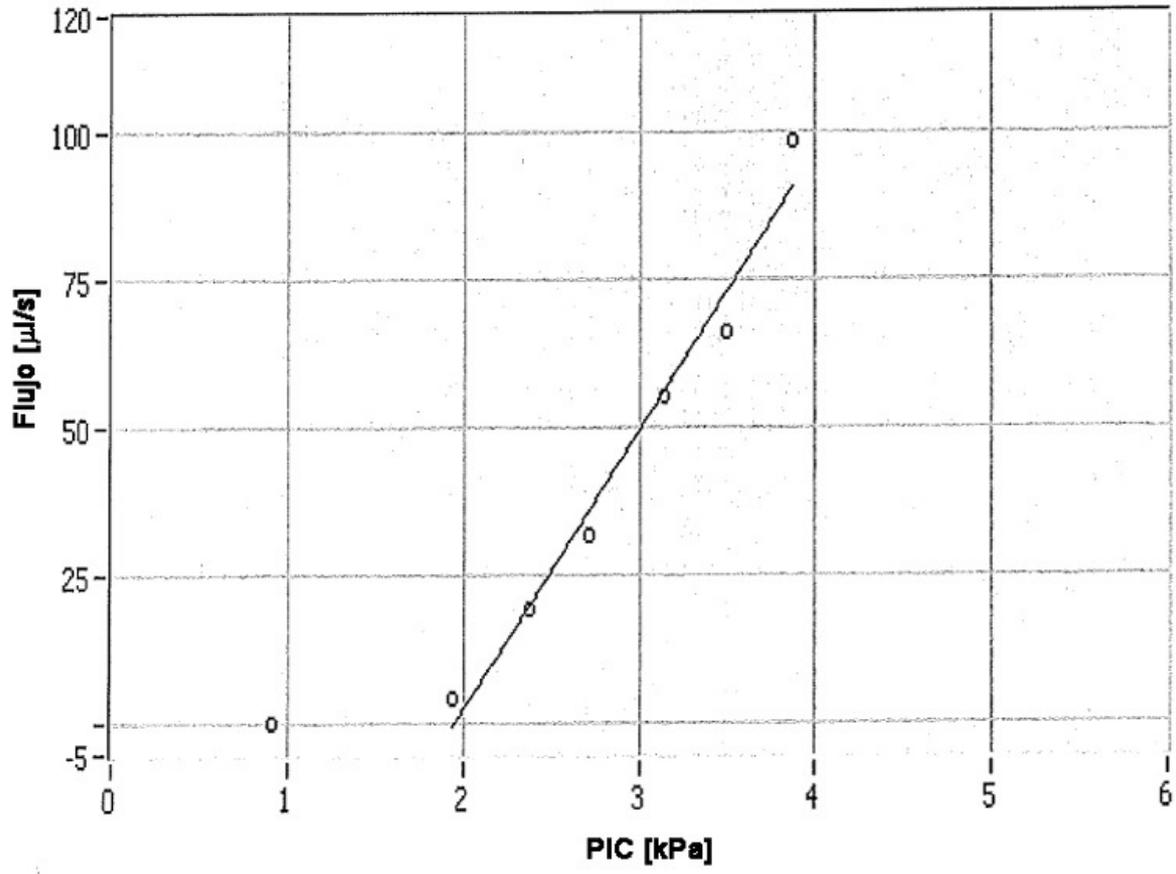


FIGURA 2

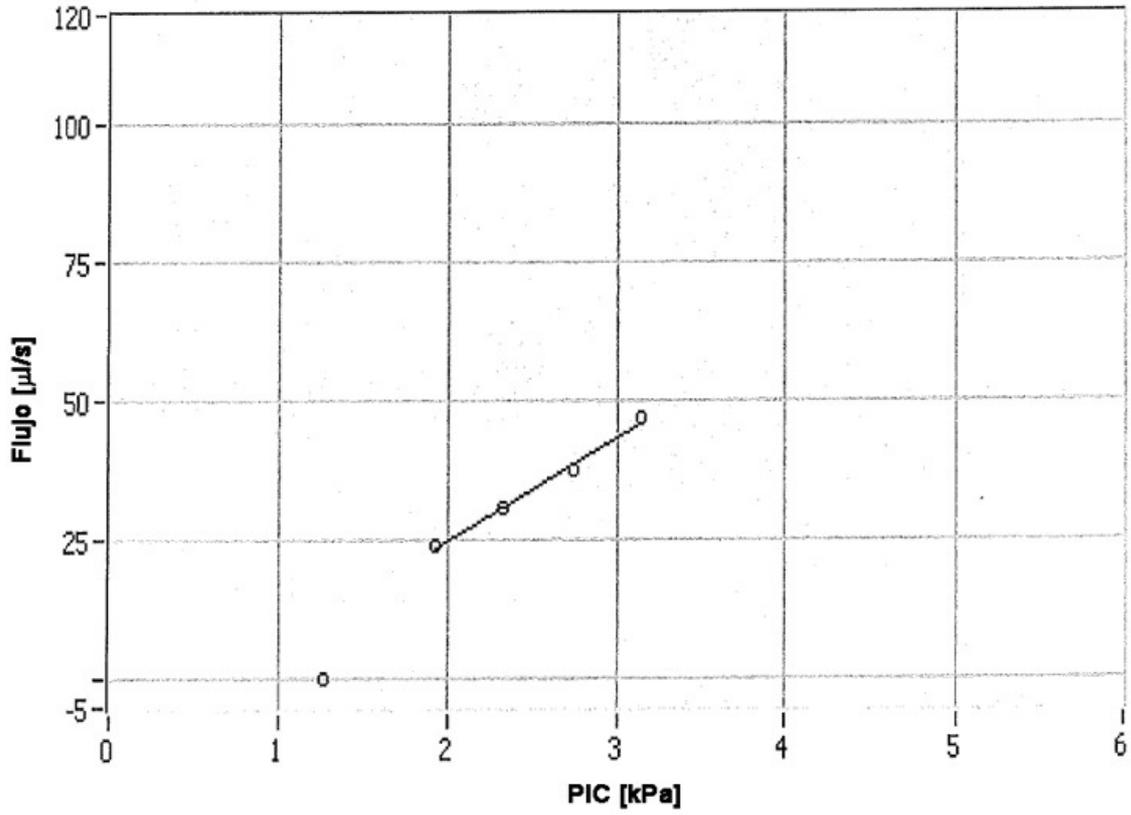


FIGURA 3

