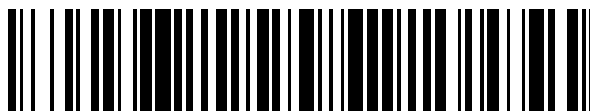


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 868**

51 Int. Cl.:

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| <b>A61B 1/06</b>   | (2006.01) |
| <b>A61B 1/00</b>   | (2006.01) |
| <b>A61B 5/00</b>   | (2006.01) |
| <b>A61B 1/05</b>   | (2006.01) |
| <b>A61B 18/00</b>  | (2006.01) |
| <b>A61B 18/02</b>  | (2006.01) |
| <b>A61B 18/14</b>  | (2006.01) |
| <b>A61B 1/04</b>   | (2006.01) |
| <b>A61B 5/145</b>  | (2006.01) |
| <b>A61B 5/1459</b> | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2012 PCT/US2012/056771**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13044182**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2012 E 12834435 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2757933**

54 Título: **Sistemas para visualizar el tejido ablacionado**

30 Prioridad:

**22.09.2011 US 201161537798 P**

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

**21.10.2019**

73 Titular/es:

**THE GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY  
(50.0%)  
Rice Hall, Suite 601 2121 I Street, NW  
Washington, DC 20052, US y  
460MEDICAL, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AMIRANA, OMAR;  
ARMSTRONG, KENNETH C.;  
KAY, MATTHEW W.;  
MERCADER, MARCO A.;  
RANSBURY, TERRANCE J. y  
SARVAZYAN, NARINE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 727 868 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**

Sistemas para visualizar el tejido ablacionado

**Campo**

Las formas de realización en la presente memoria hacen referencia a métodos y sistemas para la ablación y visualización de tejido.

**Antecedentes**

5 Las formas de realización de ejemplo están dirigidas a las técnicas utilizadas durante el tratamiento de la fibrilación auricular (FA). La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común, que actualmente afecta a dos millones de estadounidenses. La fibrilación auricular se asocia con un aumento de la mortalidad, la morbilidad y el deterioro de la calidad de vida, y es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular. El riesgo sustancial de por vida de desarrollar fibrilación auricular enfatiza la carga de salud pública de la enfermedad, que sólo en los Estados Unidos asciende a un coste anual de tratamiento que excede los 7 billones de dólares.

10 Se sabe que el 85 por ciento de los episodios en pacientes con fibrilación auricular se desencadenan por la actividad eléctrica focal que se origina dentro de las mangas musculares que se extienden dentro de las venas pulmonares (VP). La fibrilación auricular también se puede desencadenar por la actividad focal dentro de la vena cava superior u otras estructuras auriculares. Estos desencadenantes focales pueden causar taquicardia auricular que es impulsada por la actividad eléctrica reentrante y los rotores, que luego se pueden fragmentar en una multitud de ondas eléctricas que son características de la fibrilación auricular. La fibrilación auricular prolongada puede causar alteraciones funcionales en los canales iónicos de la membrana, así como alteraciones en la expresión del canal iónico. Estos cambios perpetúan aún más la fibrilación auricular.

15 La ablación por radiofrecuencia (RF) es una terapia efectiva para tratar las alteraciones del ritmo auricular y ventricular. Cerca de 100.000 procedimientos de ablación por RF se realizan anualmente en los Estados Unidos para tratar arritmias cardíacas. La ablación por radiofrecuencia se dirige a los elementos clave de las vías de reentrada y/o los sitios ectópicos anormales sin dañar cantidades significativas de miocardio y vasos coronarios adyacentes sanos. Las ablaciones también se realizan con sistemas de crioablación y ablación guiada por láser.

20 Para realizar un procedimiento de ablación por radiofrecuencia, se introduce un catéter en el corazón y se guía la punta dentro de las aurículas. Se realiza una punción transeptal para permitir pasarse de la aurícula derecha a la aurícula izquierda, donde se realiza el eje fundamental de la ablación. El catéter emite a continuación un pulso de electricidad de RF de alta energía que daña los tejidos auriculares y forma tejido cicatricial que bloquea las señales anormales. El tratamiento de ablación por RF más común para la fibrilación auricular consiste en colocar lesiones por ablación de forma circular alrededor del ostium de cada vena pulmonar. Las lesiones aíslan eléctricamente las venas pulmonares para impedir que los desencadenantes focales entren en la aurícula izquierda. Las lesiones por RF también se pueden colocar de forma epicárdica durante una cirugía mínimamente invasiva o a corazón abierto.

25 La extensión de las lesiones por ablación por RF no es simplemente una función de la energía de RF administrada, sino que depende de muchos factores, que incluyen el contacto entre la punta del catéter y el tejido, el grosor del miocardio, el grado de flujo sanguíneo y la presencia de grasa. Actualmente utilizamos sustitutos para determinar la anatomía conocidos como sistemas de mapeo 3D (CARTO y NAVEX), los sustitutos pueden desafinar por 1 o 2 cm. Los sistemas actuales de mapeo electro-anatómico mapean principalmente la ubicación física de la punta del catéter, pero no la extensión de la lesión celular causada por las ablaciones. Por lo tanto, a partir de hoy, las lesiones por ablación por radiofrecuencia se crean sin información sobre el estado fisiológico del tejido afectado. Esto es problemático considerando que los espacios de tejido excitable entre las lesiones por ablación se relacionan directamente con las recurrencias de arritmias. La supervisión de las lesiones tisulares producidas por ablación en tiempo real sigue siendo una limitación importante de los enfoques de ablación actuales.

30 Para resolver el problema de las lesiones incompletas, se han propuesto dos estrategias principales. La primera es mejorar los dispositivos de ablación, lo que incluye el desarrollo de catéteres multipolares y lineales, tecnologías basadas en globos que utilizan láseres y ultrasonidos focalizados de alta intensidad, así como catéteres de RF equipados con sensores de presión.

35 La segunda estrategia es visualizar las lesiones por ablación por RF durante el procedimiento de ablación. Dicha visualización se puede basar en cambios agudos en las propiedades químicas y/o físicas del tejido dañado. Específicamente, las actuales propuestas de visualización requieren la utilización de un tinte e incluyen la captación de imágenes por resonancia magnética (IRM), la tomografía de coherencia (TC) y la espectroscopia.

40 Todas estas estrategias utilizan sustitutos para predecir las áreas de los espacios y ninguna tiene una técnica de visualización directa en tiempo real como la que hemos diseñado. A pesar de toda la tecnología actual, las reconexiones de las venas pulmonares ocurren en el 94% de los pacientes después del primer procedimiento. Las

recurrencias de la fibrilación auricular después de los procedimientos de ablación son entre el 80 y el 90% de las veces debido a la reconexión de las venas pulmonares en los sitios de los espacios.

5 El documento US 2007/083217 A1 describe un aparato para captar imágenes de una estructura corporal dentro de una cavidad corporal que incluye un catéter que incluye extremos proximal y distal, un elemento de captación de imágenes en el extremo distal, y una extensión que se extiende distalmente desde el extremo distal para entrar en contacto con una superficie de una cavidad corporal en la que se introduce el catéter.

El documento US 2002/123666 A1 describe un dispositivo fuente de luz para endoscopios capaz de evitar que una cara final incidente de una guía de luz genere calor debido a la luz infrarroja emitida por una fuente de luz, y capaz de irradiar suficiente luz ultravioleta y luz visible.

**Resumen**

10 La presente invención es según se reivindica en las reivindicaciones adjuntas. En la presente memoria se describen los sistemas para visualizar el tejido ablacionado.

15 De acuerdo con algunos aspectos ilustrados en la presente memoria, se proporciona un sistema para captar imágenes de tejido que incluye un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo, estando configurada la cubierta óptica para colocar dentro del globo una fuente de luz para iluminar un tejido fuera del globo y una cámara para la captación de imágenes del tejido iluminado.

20 De acuerdo con algunos aspectos ilustrados en la presente memoria, se proporciona un sistema para captar imágenes de tejido que incluye un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo; una fuente de luz dentro del globo, estando soportada la fuente de luz por la cubierta óptica y estando configurada para excitar la forma nativa reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido o la nicotinamida adenina dinucleótido de hidrógeno (NADH) en un tejido; y una cámara dentro del globo, estando soportada la cámara por la cubierta óptica y estando configurada para captar imágenes del tejido iluminado mediante la fuente de luz.

25 De acuerdo con algunos aspectos ilustrados en la presente memoria, se proporciona un sistema para captar imágenes de tejido que incluye un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un puerto de irrigación para desplazar la sangre con un líquido alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter, estando configurada la cubierta óptica para soportar una fuente de luz de diodos emisores de luz para iluminar el tejido y un dispositivo de visualización que incluye varios sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica para captar imágenes del tejido iluminado.

30 De acuerdo con algunos aspectos ilustrados en la presente memoria, se proporciona un sistema para captar imágenes de tejido que incluye una vaina para infundir un líquido capaz de desplazar la sangre y transmitir la luz; un catéter dispuesto dentro de la vaina, teniendo el catéter un extremo distal y un extremo proximal; una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter, estando configurada la cubierta óptica para soportar una fuente de luz de diodos emisores de luz para iluminar el tejido y un dispositivo de visualización que incluye varios sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica para captar imágenes del tejido iluminado.

35 De acuerdo con algunos aspectos ilustrados en la presente memoria, se proporciona un método para captar imágenes de tejido que incluye hacer avanzar un catéter en un tejido que comprende un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo para colocar una fuente de luz y una cámara dentro del globo; ablacionar el tejido; iluminar con la fuente de luz un área de tejido que incluye el tejido tratado por ablación y rodear el tejido para excitar la NADH en el área de tejido; captar imágenes con un dispositivo de captación de imágenes del área de tejido para detectar la fluorescencia de la NADH del área de tejido; y producir una visualización del tejido captado e iluminado, ilustrando la visualización el tejido ablacionado con menos fluorescencia que el tejido no ablacionado.

**Breve descripción de los dibujos**

45 Las formas de realización descritas en este momento se explicarán adicionalmente con referencia a los dibujos adjuntos, en donde estructuras semejantes se denominan mediante números de referencia semejantes a lo largo de las varias vistas. Los dibujos mostrados no están necesariamente a escala, sino que en general se hace hincapié en ilustrar los principios de las formas de realización descritas en este momento.

La FIG. 1A es un diagrama de bloques de un sistema de ejemplo de acuerdo con la presente descripción.

50 La FIG. 1B ilustra una forma de realización de un catéter para utilizar en un sistema de ejemplo de acuerdo con la presente descripción;

La FIG. 1C ilustra un extremo distal de una forma de realización de un catéter para utilizar en un sistema de ejemplo de acuerdo con la presente descripción;

- La FIG. 1D ilustra un extremo proximal de una forma de realización de un catéter para utilizar en un sistema de ejemplo de acuerdo con la presente descripción;
- La FIG. 2A es un diagrama de bloques de un sistema de ejemplo de acuerdo con la presente descripción;
- 5 La FIG. 2B ilustra una forma de realización de una caja filtro para utilizar en relación con el sistema de ejemplo mostrado en la FIG. 2A;
- La FIG. 3 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo de acuerdo con la presente descripción;
- La FIG. 4A ilustra una sonda de ablación por RF en la posición de administrar una lesión sobre la superficie epicárdica;
- La FIG. 4B ilustra la apariencia visual de una lesión típica después de un protocolo de ablación por RF estándar realizado en un corazón de rata sin sangre;
- 10 La FIG. 4C ilustra la apariencia de dos lesiones por ablación por RF distintas en un corazón sin sangre, según se describe mediante la captación de imágenes de la fNADH;
- La FIG. 4D ilustra la apariencia de las mismas dos lesiones por ablación por RF después de la tinción por TTC con tinte TTC vital (tejido blanco - necrótico, rojo - viable);
- 15 La FIG. 4E ilustra el corte transversal a través del corazón tintado por TTC que muestra la profundidad de dos lesiones colocadas en superficies epicárdicas opuestas utilizando dos ajustes de potencia diferentes;
- La FIG. 5A ilustra la estabilidad de la lesión a lo largo del tiempo, según se observa en el canal sensible a la fNADH;
- La FIG. 5B ilustra una imagen de lesión por ablación por radiofrecuencia en la superficie epicárdica de un corazón de rata ablacionado 2 meses después de la cirugía de supervivencia, según se observa en el canal sensible a la fNADH;
- 20 Las FIG. 6A, FIG. 6B y FIG. 6C ilustran la comparación entre los tamaños de las lesiones por RF según se ven en el canal sensible a la fNADH y después de la tinción por TTC;
- Las FIG. 7A, FIG. 7B y FIG. 7C ilustran la ocurrencia de reentrada entre dos lesiones por RF en base a datos de captación de imágenes duales de la actividad eléctrica epicárdica utilizando tinte sensible al voltaje y fNADH. La formación de reentrada ocurre a medida que las ondas eléctricas se propagan a través de un estrecho istmo entre dos lesiones por RF;
- 25 Las FIG. 8A, FIG. 8B, FIG. 8C y FIG. 8D ilustran los perfiles de fNADH y la actividad eléctrica a través del istmo entre dos lesiones por RF;
- Las FIG. 9A, FIG. 9B, FIG. 9C y FIG. 9D ilustran la retención de RH237 dentro de las áreas de ablación;
- Las FIG. 10A, FIG. 10B, FIG. 11C y FIG. 11D ilustran la retención de RH237 después del procedimiento de ablación por RF en comparación con la fluorescencia de la NADH. Las FIG. 10B y 10C muestran ablaciones por RF hechas en corazones de rata, la FIG. 10D - en un corazón de conejo;
- 30 Las FIG. 11A-11D ilustran la visualización de lesiones por ablación por RF en animales a pecho abierto perfundido con sangre. Según se muestra en la FIG. 11D, la lesión ablacionada se identifica por la falta de fluorescencia que le da al tejido una apariencia oscura (parte central de la figura), mientras que el tejido isquémico o lesionado se vuelve más brillante, según se ilustra en la apariencia tipo halo;
- 35 La FIG. 12 es una imagen de una lesión por ablación en la superficie endocárdica de tejido auricular izquierdo canino perfundido con sangre cerca de las venas pulmonares;
- La FIG. 13 es una imagen de una lesión por ablación en la superficie epicárdica de un corazón de rata sin sangre después de la crioablación;
- 40 La FIG. 14 ilustra la lesión de la fNADH en el hígado perfundido con sangre que ha sido ablacionado de forma perspicaz mediante ablación por radiofrecuencia; y
- La FIG. 15 es una imagen 2D a la derecha de un catéter estándar y una reconstrucción en 3D integrada en un sistema de mapeo 3D. Se puede utilizar un sistema y un programa informático para convertir la imagen 2D adquirida de la fluorescencia de la NADH en una imagen 3D superpuesta a la anatomía de la aurícula según se muestra.
- La FIG. 16 es una vista de una forma de realización del conjunto del catéter de globo de la presente descripción.
- 45 La FIG. 17 es una vista de una forma de realización del conjunto del catéter de globo de la actual descripción con el globo escondido.

La FIG. 18 es una vista de una forma de realización de la cubierta óptica insertada en una forma de realización del catéter de la presente descripción.

Las FIG. 19, FIG. 20 y FIG. 21 ilustran varias formas de realización no limitantes de una cubierta óptica de la presente descripción.

- 5 Aunque los dibujos identificados anteriormente describen formas de realización descritas en este momento, también se contemplan otras formas de realización, según se señaló en la descripción. Esta descripción presenta formas de realización ilustrativas por medio de la representación y no de la limitación. Otras numerosas modificaciones y formas de realización que caen dentro del alcance y espíritu de los principios de las formas de realización descritas en este momento pueden ser ideadas por aquellos expertos en la técnica.

**Descripción detallada**

- 10 Las formas de realización de ejemplo de la presente descripción se dirigen a los sistemas de visualización de lesiones por ablación por RF durante un procedimiento de ablación. También se proporcionan sistemas para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA).

- 15 Se proporcionan sistemas y catéteres para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA). Se captan imágenes de la fluorescencia de la NADH endógena (fNADH) en el tejido cardíaco para identificar áreas ablacionadas y no ablacionadas utilizando un catéter guiado con globo equipado con una fuente de iluminación UV y fibra con capacidad de UV, una cámara con capacidad de fluorescencia o un haz de imágenes y un filtro de paso de banda óptico para detectar la fluorescencia de la NADH. Los espacios entre las áreas ablacionadas se pueden identificar utilizando la captación de imágenes de la fNADH y los espacios entonces se pueden ablacionar. La captación de imágenes se puede realizar durante el procedimiento de ablación y no requiere productos químicos adicionales, tales como agentes de contraste, trazadores o tintes.
- 20

- En algunas formas de realización, los sistemas de la presente descripción se pueden utilizar para iluminar el tejido utilizando luz ultravioleta y se pueden captar imágenes de la fluorescencia de la NADH endógena (fNADH) se pueden captar imágenes para identificar las áreas ablacionadas y no ablacionadas. La provisión de luz ultravioleta y la captación de imágenes de la fNADH del tejido se pueden lograr utilizando, por ejemplo, una guía de ondas de fibra óptica de excitación/emisión de UV dual ubicada en la punta del catéter. Los métodos y sistemas de la presente descripción no requieren la adición de tintes y colorantes. Además, los métodos y sistemas de la presente descripción permiten la captación de imágenes durante el procedimiento de ablación con el fin de no requerir un procedimiento de ablación invasivo adicional después del procedimiento inicial. La utilización de los sistemas de la presente descripción da como resultado tener un área completamente oscura en los sitios de ablación completa debido a la falta de fluorescencia, lo que puede mejorar la capacidad de detectar las áreas ablacionadas al proporcionar un marcado contraste con el tejido sano e incluso más contraste en la zona fronteriza entre el tejido ablacionado y el tejido sano. Esta área fronteriza es el tejido edematoso e isquémico en el que la fluorescencia de la NADH se vuelve de color blanco brillante en la captación de imágenes. La zona fronteriza crea una apariencia de halo alrededor del tejido central ablacionado.
- 25
- 30

- 35 De acuerdo con las formas de realización de ejemplo de la presente descripción, se captan imágenes del tejido ablacionado y del tejido que rodea al tejido ablacionado utilizando la fluorescencia de la NADH endógena (fNADH) utilizando iluminación de luz ultravioleta de baja intensidad. La NADH es una coenzima que está presente dentro de las células intactas y es particularmente abundante en las células del músculo cardíaco. Una vez que la NADH es liberada de las mitocondrias de las células dañadas y/o convertida a su forma NAD<sup>+</sup> oxidada, la fNADH de los cardiomiocitos disminuye notablemente. Esto describe la lesión muscular inducida por ablación para resaltar los espacios que indican lesiones epicárdicas incompletas.
- 40

- Las ablaciones se realizan actualmente sin información significativa en tiempo real sobre la fisiología del tejido ablacionado. El aislamiento eléctrico de las fuentes focales es el único indicador de la eficiencia de la ablación. Existen dos limitaciones principales para este enfoque. La primera es que la extensión de las lesiones no se puede medir durante el procedimiento. La segunda es que no se puede determinar la causa específica del aislamiento eléctrico. Por ejemplo, el aislamiento eléctrico puede ser el resultado de un daño al músculo cardíaco, pero también de cambios funcionales en las células lesionadas reversiblemente, así como por edema temporal. En el caso del edema, puede disminuir después de unas pocas semanas, restaurando probablemente la conducción eléctrica anormal. La captación de imágenes de la fNADH de la presente descripción describe una lesión irreversible del músculo cardíaco sin agentes de contraste, trazadores o tintes. Las lesiones examinadas a través de la captación de imágenes de la fNADH se observan inmediatamente después de suministrar energía de RF y son estables durante varias horas. Por lo tanto, la visualización se puede hacer de forma concordante con la ablación o después de que se hayan colocado múltiples lesiones.
- 45
- 50

- No hay contradicción entre el aumento de la fluorescencia de la NADH durante la lesión isquémica utilizada en la presente descripción al contrario que en una disminución del daño térmico debido a las siguientes razones. Alrededor del treinta por ciento del volumen de cardiomiocitos está compuesto de mitocondrias, que contienen una gran cantidad de NADH. Por consiguiente, los cambios en el nivel de fNADH de los miocitos se pueden medir con relativa facilidad.
- 55

5 Cuando el sarcolema y las membranas mitocondriales son interrumpidas por el calor, la NADH se pierde y los niveles de fNADH caen inmediatamente. Durante la hipoxia y/o la isquemia, se preserva la integridad celular, pero se reduce la disponibilidad de oxígeno. El oxígeno sirve como un aceptador final de electrones en la cadena de electrones mitocondrial y su disminución conduce a la acumulación de NADH. Por lo tanto, la isquemia causa un aumento en la fNADH de una manera dependiente del tiempo. Por ejemplo, si la perfusión coronaria se interrumpe temporalmente durante la ablación, se pueden observar parches de tejido isquémico o lesionado con niveles elevados de fNADH adyacentes a las lesiones circulares más oscuras de la fNADH después de la ablación, que se pueden observar en la FIG. 4C.

10 La supervisión de la fNADH endógena se puede realizar sin necesidad de trazadores o agentes de contraste adicionales. Debido a que los cambios en la fluorescencia reflejan cambios bioquímicos agudos, las lesiones se observan casi inmediatamente. Aunque las modalidades de captación de imágenes como la IRM, la TC de brazo en C y la ecocardiografía de contraste son herramientas excelentes para detectar los parámetros resultantes de los cambios biofísicos inducidos por calor, se requieren agentes de contraste para visualizar los cambios en tiempo real. Además, mientras que la IRM y la TC de brazo en C proporcionan una alta resolución espacial, la visualización de la necrosis celular puede tardar hasta 30 minutos. La ecocardiografía es más rápida, pero adolece de baja resolución espacial y campo de visión limitado. También se han explorado otras modalidades basadas en cambios en el tejido físico, incluyendo la alteración de la elasticidad, la impedancia o la absorción del tejido. Aunque dichas estrategias proporcionan información en tiempo real y pueden predecir el tamaño y la profundidad de la lesión, también requieren un procesamiento de datos significativo y no proporcionan una visualización directa de la región ablacionada. Se debe observar, sin embargo, que estos métodos de captación de imágenes bien conocidos se pueden utilizar en combinación con los métodos de la presente descripción.

15 Hoy en día, la mayoría de los procedimientos de ablación son endocárdicos, pero aproximadamente del 10 al 20% se podrían aplicar al epicardio. Con frecuencia se observan sustratos epicárdicos para la TV, incluyendo >20% de las TV postinfarto y >30% de las TV de cardiomiopatía no isquémica, particularmente para la enfermedad de Chagas. La ablación de estos sustratos epicárdicos puede utilizar un acceso percutáneo que implica la colocación subxifoidea de vainas en un espacio pericárdico intacto y cerrado. La captación de imágenes de la fNADH es particularmente útil para estos procedimientos. Los endoscopios convencionales equipados con ópticas compatibles con los rayos UV y dispositivos de captura de imágenes sensibles a la luz serían adecuados para este fin. La insuflación de aire a través del endoscopio se podría utilizar para expandir el espacio pericárdico para la visualización adecuada de los sitios de ablación. En un entorno clínico, la insuflación con dióxido de carbono en lugar de aire probablemente reduciría el riesgo de embolización por aire. La captación de imágenes de la fNADH también se podría utilizar para los procedimientos endocárdicos si la sangre se desplaza utilizando globos inflables en la parte delantera de un endoscopio.

20 Los sistemas de la presente descripción permiten al usuario supervisar el daño miocárdico mientras se realiza una ablación. Al hacerlo, los electrofisiólogos cardíacos clínicos pueden ser capaces de acortar el tiempo y mejorar la eficiencia de la ablación, minimizar la lesión tisular innecesaria que puede causar complicaciones posteriores a la ablación y disminuir la recurrencia de arritmias posterior a la ablación y la necesidad de ablaciones de seguimiento. La captación de imágenes de la fNADH también puede ser útil para los estudios mecánicos de la lesión tisular cerca de los sitios de ablación y para la evaluación de los fármacos que pueden alterar la propagación eléctrica entre los espacios entre las lesiones.

25 La utilización de la captación de imágenes de la fNADH permite visualizar las lesiones por ablación y los espacios entre las lesiones en los corazones de ratas y conejos, tanto sin sangre como perfundidos con sangre. Se pueden captar imágenes de los potenciales de acción óptica y la fluorescencia de la NADH endógena para estudiar los cambios en la actividad eléctrica y la viabilidad de los tejidos alrededor de las lesiones por ablación. La captación de imágenes de la fNADH se puede lograr durante los procedimientos de ablación utilizando una guía de ondas de excitación/emisión de fibra óptica dual situada en la punta de un catéter. Un sistema de guía de ondas de este tipo podría interactuar con un sistema de mapeo en 3D para proporcionar un mapa detallado de la viabilidad del músculo cardíaco cerca del catéter.

30 La FIG. 1A es un diagrama de bloques de un sistema de ejemplo de acuerdo con la presente descripción. El sistema incluye un catéter inflable de globo 105 acoplado a un equipo externo 125. En algunas formas de realización, el catéter 105 incluye un dispositivo de ablación 110, un dispositivo de iluminación 115 y un dispositivo de captación de imágenes 120. En algunas formas de realización, el dispositivo de iluminación 115 y el dispositivo de captación de imágenes 120 pueden utilizar una guía de ondas de fibra óptica para pasar la luz hacia y desde el tejido tratado.

35 Los sistemas de la presente descripción se utilizan en relación con los procedimientos de ablación para supervisar en tiempo real cuándo se ha conseguido la ablación completa del tejido deseado. La ablación es un proceso que utiliza energía, calor o frío extremo (crio) para destruir o dañar el tejido (ablación). Por ejemplo, la ablación por RF se basa en el calor generado por la corriente alterna de alta frecuencia para ablacionar el tejido. La crioablación se utiliza en una diversidad de aplicaciones clínicas utilizando tubos o agujas huecas (criosondas) a través de las cuales circulan líquidos refrigerados, conductores térmicamente, para destruir el tejido mediante la congelación del tejido. Los sistemas y métodos de la presente descripción se pueden utilizar en relación con varios tipos de ablación de tejidos,

5 incluyendo, pero no limitados a, ablación por RF, crioablación, ablación por energía acústica, ablación por energía electromagnética, ablación por energía de microondas, ablación por ultrasonidos, ablación química, ablación por láser, ablación térmica, ablación eléctrica u otros tipos de ablación por energía térmica o no térmica. Para ese fin, en algunas formas de realización, el dispositivo de ablación 110 se puede hacer avanzar en un tejido con necesidad de ablación para ablacionar el tejido. En algunas formas de realización, el dispositivo de ablación 110 tiene una fuente de energía seleccionada del grupo que consta de energía de radiofrecuencia, energía de microondas, energía eléctrica, energía electromagnética, crioenergía, energía láser, energía de ultrasonidos, energía acústica, energía química y energía térmica.

10 El equipo externo 125 incluye una fuente de luz 130, que proporciona luz ultravioleta al dispositivo de iluminación 115, una cámara 135 y una pantalla 140. En algunas formas de realización, la cámara 135 puede ser una cámara CCD que tiene una alta eficiencia cuántica para longitudes de onda correspondientes a la fluorescencia de la NADH (es decir, 80% de eficiencia cuántica a 460nm), tal como una cámara Andor Ixon DV860. En algunas formas de realización, la cámara 135 se puede equipar con un filtro 135 de 460/25nm (es decir, un filtro para dejar pasar la luz ultravioleta al tiempo que bloquea la luz fuera del espectro ultravioleta).

15 En referencia a la FIG. 1B, en algunas formas de realización, el catéter 105 es un catéter multilumen que tiene un extremo proximal 220 y un extremo distal 221. El catéter 105 incluye un globo 222 dispuesto alrededor del extremo distal 221 del catéter 105. El globo 222 se puede fabricar de un material transparente a los rayos UV, tal como, por ejemplo, un fluoropolímero transparente a los rayos UV. En algunas formas de realización, el globo 222 puede tener un espesor de 50  $\mu\text{m}$  y un índice de refracción de 1,31. El globo 222 puede ser o bien un globo compatible o bien un globo no compatible.

20 El globo 222 puede ser redondo, plano, cilíndrico, ovalado, rectangular u otra forma dependiendo de la anatomía a tratar utilizando el catéter 105. El globo 222 puede desplazar la sangre en el sitio de la captación de imágenes por fluorescencia para permitir una visión ópticamente despejada. Dado que la sangre posee propiedades fluorescentes debido principalmente a la hemoglobina, la captación de imágenes a través de este medio saturaría la vía de emisión. El globo se puede inflar con un gas o un líquido. Por ejemplo, se puede utilizar para inflar el globo el dióxido de carbono, que tiene un bajo índice de refracción de aproximadamente 1,00045. Además, en el caso de una ruptura del globo in vivo, la exposición al  $\text{CO}_2$  en el corto plazo no supondría ningún peligro mortal inmediato debido a la abundante presión parcial del gas  $\text{N}_2$ . Los líquidos adecuados incluyen, pero no están limitados a, el agua, la solución salina, la sangre u otro líquido similar. El catéter 105 puede incluir un lumen de inflado/desinflado 225 para inflar y desinflar el globo 222. En algunas formas de realización se pueden proporcionar dos lúmenes diferentes para inflar y desinflar el globo 222.

25 Además del lumen de inflado/desinflado 225, el catéter 105 puede incluir además un lumen de ablación 223 para hacer avanzar un dispositivo de ablación 110, un lumen de captación de imágenes 224 para hacer avanzar un dispositivo de captación de imágenes 120 y un lumen de iluminación 226 para hacer avanzar un dispositivo de iluminación 115. Por supuesto, se debe entender que el catéter 105 puede incluir lúmenes adicionales o que algunos lúmenes pueden servir para múltiples funciones. Por ejemplo, en algunas formas de realización, se puede emplear un solo haz de fibra óptica para pasar la luz desde una fuente de luz 130 hacia el tejido para iluminar el tejido y para pasar la luz reflejada por el tejido hacia una cámara 135.

30 En referencia a la FIG. 1C, se ilustra una forma de realización de la punta distal 221 del catéter 105 sin el globo 222. El lumen de ablación 223 permite pasar un dispositivo de ablación 110 hasta o más allá del extremo distal 221 del catéter 105 para la ablación del tejido deseado. El lumen de inflado/desinflado 225 permite al usuario inflar y desinflar el globo 222 para ayudar en la captación de imágenes por fluorescencia. El lumen de captación de imágenes 224 permite hacer avanzar un dispositivo de captación de imágenes 120 dentro del globo para captar imágenes del tejido ablacionado, el cual se puede iluminar mediante un dispositivo de iluminación 105 avanzado a través del lumen de iluminación 226. Por supuesto, se debe entender que, en la medida en que se desee, la posición de los distintos lúmenes 223-226 puede variar entre sí.

35 En referencia a la FIG. 1D, se ilustra una forma de realización de la punta proximal 220. En algunas formas de realización, se puede proporcionar un puerto de ablación 233 en comunicación con el lumen de ablación 223 para introducir un dispositivo de ablación 110 dentro del catéter 105. Se puede proporcionar otro puerto 235 en comunicación con el lumen de inflado 225a y el lumen de desinflado 225b para operar el globo 222. En algunas formas de realización, el extremo proximal 220 incluye una salida 237 en comunicación con el lumen de captación de imágenes 224 y el lumen de iluminación 226 para introducir un dispositivo de captación de imágenes 120 y un dispositivo de iluminación 110 dentro del catéter 105. El catéter 105 también se puede dotar de un conector 240 para conectar el catéter 105 a uno o más equipos externos 125.

40 Con referencia de nuevo a la FIG. 1A, el equipo externo 125 puede incluir una cámara 135. En algunas formas de realización, la cámara 135 puede ser una cámara CCD (dispositivo de acoplamiento de carga). En algunas formas de realización, la cámara 135 se puede seleccionar de modo que sea capaz de recoger tantos fotones como sea posible y que contribuya con un mínimo de ruido a la imagen. Por lo general, para la captación de imágenes de células vivas por fluorescencia, las cámaras CCD deben tener una eficiencia cuántica a aproximadamente 460 nm de al menos entre el 50-70%, lo que indica que no se tendrán en cuenta el 30-50% de los fotones. En algunas formas de realización,

la cámara 135 tiene una eficiencia cuántica a 460 de aproximadamente el 90%. La cámara 135 puede tener una frecuencia de muestreo de 80 KHz. En algunas formas de realización, la cámara 135 puede tener un ruido de lectura de  $8 e^-$  (electrones) o menos. En algunas formas de realización, la cámara 135 tiene un ruido de lectura mínimo de  $3 e^-$ .

5 El equipo externo 125 puede incluir además una fuente de luz 130, tal como un emisor LED de UV. La fuente de luz se utiliza para iluminar el tejido a través de un dispositivo de captación de imágenes 120, que puede comprender una guía de luz de fibra óptica y se puede hacer avanzar a través del lumen de captación de imágenes 224 hasta la punta distal 221 del catéter 105 para capturar imágenes del tejido. En algunas formas de realización, la guía de luz de fibra óptica puede actuar como un dispositivo de iluminación 115 para pasar la luz con longitud de onda de excitación desde una fuente de luz 130 hasta el tejido para iluminar el tejido a visualizar. La guía de luz de fibra óptica también puede actuar para pasar de vuelta a la cámara 135 la luz reflejada por el tejido. En algunas formas de realización, se pueden utilizar redes de fibra óptica diferentes para la iluminación y la captación de imágenes, es decir, en algunas formas de realización un dispositivo de iluminación 115 puede ser independiente del dispositivo de captación de imágenes 120. En algunas formas de realización, se puede utilizar un fibroscopio como un dispositivo de captación de imágenes, un dispositivo de iluminación o ambos.

Una vez que las imágenes del tejido iluminado son capturadas por la CCD, estas imágenes se pueden transmitir a una pantalla 140 para ser mostradas al usuario en tiempo real. Las imágenes se pueden analizar utilizando software para obtener detalles en tiempo real (por ejemplo, la intensidad o la energía radiada en un sitio específico de la imagen) para ayudar al usuario a determinar si es necesaria o deseable una intervención adicional.

20 En referencia a la FIG. 2A, en algunas formas de realización, el sistema de la presente descripción puede incluir una caja filtro 145 colocada entre el sistema de catéter 105 y el equipo externo 125, tal como la cámara 135 y la fuente de luz 130. La caja filtro 145 puede incluir un espejo dicroico 146 para reflejar la luz de la fuente de luz 130 a propagar mediante el dispositivo de iluminación 115. El espejo dicroico 146 se puede colocar con un ángulo de incidencia de  $45^\circ$  con respecto a la luz, creando una banda de detención de la luz reflejada y una banda de paso de la luz transmitida. La luz de la fuente de luz 130 se refleja  $90^\circ$  en la dirección de la muestra. Al mismo tiempo, en la misma orientación, la luz que se emana desde la muestra pasa a través del espejo. En algunas formas de realización, se puede utilizar un espejo dicroico de paso largo con una longitud de onda de corte de 425 nm (50%) ya que tiene una banda de reflexión aproximada de más del 80% entre 355 nm y 410 nm y una banda de transmisión de más del 90% entre 440 nm y 700 nm. Por supuesto, se debe entender que se pueden utilizar otros dispositivos ópticos para pasar la luz hacia y desde el tejido a visualizar.

La caja filtro 145 también puede incluir un filtro de emisiones 147 para filtrar la luz que pueda contribuir como algún tipo de ruido o característica no deseada. En algunas formas de realización, en base a la fluorescencia de la NADH, el filtro 147 puede ser de una longitud de onda central de 460 nm con un ancho de banda de 50 nm (es decir,  $460 \pm 25$  nm). La caja filtro 145 puede incluir además un filtro de excitación para la selección de la longitud de onda de excitación de la luz de la fuente de luz 130.

40 En referencia a la FIG. 2B, una forma de realización de la caja filtro 145 incluye un puerto de cámara 400 con un filtro de emisión 401 sostenido en un soporte de filtro 402 colocado delante del puerto de cámara 400. La caja filtro 145 incluye además un filtro de excitación 403 sostenido en un soporte de filtro 404, que se puede colocar ya sea en un puerto de la fuente de luz o ya sea en un puerto del catéter. El filtro de excitación 403 se coloca en el puerto 405 del catéter. Un espejo dicroico 405 se inserta en una ranura para espejos 406 y se coloca con un ángulo de aproximadamente 45 grados con respecto a un puerto para unir la fuente de luz 130 a la caja filtro 145.

En referencia a la FIG. 3, se ilustra el funcionamiento de los sistemas de la presente descripción. Inicialmente, el catéter 105 se inserta en el área afectada por la fibrilación auricular, tal como la vena pulmonar o la unión de la aurícula izquierda (etapa 150). La sangre se extrae del campo visual. Para la ablación por fibrilación auricular se utilizaría un globo transparente que rodee la guía de ondas de fibra óptica para desplazar la sangre en la vena pulmonar/unión auricular izquierda. La zona afectada se ilumina con luz ultravioleta desde la fuente 130 y el dispositivo de iluminación 115 (etapa 155) y el tejido de la zona iluminada se ablaiona utilizando el dispositivo de ablación 110 (etapa 160). Se puede emplear bien la ablación por radiofrecuencia punto a punto o bien la crioablación o bien el láser o bien otros procedimientos de ablación conocidos utilizando los sistemas de la presente descripción. La ablación se realiza introduciendo la punta a través del lumen central del catéter. Después del procedimiento, la punta de ablación se puede retraer.

Se captan imágenes del área iluminada mediante la combinación del dispositivo de captación de imágenes 120 y la cámara 135 (etapa 165). Los métodos de la presente descripción se basan en la captación de imágenes de la emisión de fluorescencia de la NADH, que es una forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>). La NAD<sup>+</sup> es una coenzima que desempeña papeles importantes en las reacciones redox metabólicas aeróbicas de todas las células vivas. Actúa como un agente oxidante aceptando electrones del ciclo del ácido cítrico (ciclo del ácido tricarboxílico), que ocurre en la mitocondria. Por este proceso, la NAD<sup>+</sup> se reduce por tanto a NADH. La NADH y la NAD<sup>+</sup> son más abundantes en la unidad respiratoria de la célula, las mitocondrias, pero también están presentes en



el citoplasma. La NADH es un donador de electrones y protones en las mitocondrias para regular el metabolismo de la célula y para participar en muchos procesos biológicos, incluyendo la reparación y transcripción del ADN.

5 Mediante la medición de la fluorescencia de los tejidos inducida por los rayos UV, es posible determinar el estado bioquímico de los tejidos. Se ha estudiado la fluorescencia de la NADH para su utilización en la supervisión de las actividades metabólicas celulares y la muerte celular. Varios estudios in vitro e in vivo investigaron la posibilidad de utilizar la intensidad de la fluorescencia de la NADH como un biomarcador intrínseco de la supervisión de la muerte celular (ya sea apoptosis o necrosis). Una vez que la NADH se libera de las mitocondrias de las células dañadas o se convierte a su forma oxidada (NAD<sup>+</sup>), su fluorescencia disminuye notablemente, lo que la hace de este modo muy útil en la diferenciación de un tejido sano de un tejido dañado. La NADH se puede acumular en la célula durante los estados isquémicos cuando el oxígeno no está disponible, aumentando la intensidad fluorescente. Sin embargo, la presencia de la NADH desaparece por completo en el caso de una célula muerta. La siguiente tabla resume los diferentes estados de intensidad relativa debidos a la fluorescencia de la NADH:

| Estado celular                                     | Presencia de NADH          | Cambios relativos de la intensidad autofluorescente |
|--|----------------------------|---|
| Metabólicamente activo                             | Normal                     | referencia  |
| Metabólicamente activo pero deteriorado (Isquemia) | Aumentado hasta la hipoxia | Incrementado  |
| Metabólicamente inactivo (necrótico)               | Ninguno                    | Atenuación total                                    |

15 Aunque tanto la NAD<sup>+</sup> como la NADH absorben la luz UV con bastante facilidad, la NADH es autofluorescente en respuesta a la excitación UV, mientras que la NAD<sup>+</sup> no lo es. La NADH tiene un pico de excitación UV de aproximadamente 350-360 nm y un pico de emisión de aproximadamente 460 nm. En algunas formas de realización, los métodos de la presente descripción pueden emplear longitudes de onda de excitación entre aproximadamente 335 hasta aproximadamente 380 nm. Con la instrumentación adecuada, es posible por lo tanto captar imágenes de las longitudes de onda de emisión como una medida en tiempo real de la hipoxia, así como del tejido necrótico dentro de una región de interés. Además, se puede realizar una métrica relativa con una representación en escala de grises proporcional a la fluorescencia de la NADH.

20 Bajo condiciones hipóxicas, los niveles de oxígeno disminuyen. La señal de emisión posterior de la fNADH puede aumentar en intensidad, lo que indica un exceso de la NADH mitocondrial. Si no se controla la hipoxia, la atenuación total de la señal se producirá en última instancia cuando las células afectadas, junto con sus mitocondrias, mueran. Se puede utilizar un alto contraste en los niveles de NADH para identificar el perímetro del tejido ablacionado dañado terminal.

30 Para iniciar la captación de imágenes por fluorescencia, el operador puede desplegar el globo, que se instala alrededor de la parte distal del catéter. A continuación, la NADH se excita mediante la luz UV de la fuente de luz 130. En algunas formas de realización con una caja filtro, la luz de excitación de la fuente de luz golpea primero el espejo dicromático (o divisor de haz dicróico) colocado dentro de la caja filtro 145. Entonces la luz de excitación se refleja mediante el espejo dicromático hacia la muestra a través de la fibra óptica. En algunas formas de realización, el espejo se puede colocar con un ángulo de 45° con relación a la luz de excitación y la luz de excitación se puede reflejar 90°. En algunas formas de realización, los métodos de la presente descripción pueden emplear longitudes de onda de excitación entre aproximadamente 335 hasta aproximadamente 380 nm.

35 La NADH en la muestra de tejido absorbe las longitudes de onda de excitación de la luz y emite longitudes de onda de luz más largas. La luz emitida se puede recoger y volver a pasar a través del espejo dicromático 146. Por lo tanto, este espejo 146 se puede diseñar para reflejar las longitudes de onda de excitación, pero transmitir las longitudes de onda de emisión. La reflexión de las longitudes de onda de excitación no es del 100%, por lo que una pequeña cantidad de esta luz pasa a través del espejo dicromático 146. Asimismo, podría pasar luz adicional con una longitud de onda diferente, y por lo tanto se puede emplear un filtro de emisión en relación con la cámara 135. El filtro de emisión se puede seleccionar para las longitudes de onda de emisión de luz esperadas del fluoróforo, tal como la NADH.

40 Una vez filtrada la luz, la luz se puede recoger mediante la cámara 135, y se puede producir una visualización del área iluminada captada en la pantalla 140 (etapa 170), que se utiliza para identificar el tejido ablacionado y no ablacionado en el área captada utilizando la fluorescencia de la NADH (etapa 175). El proceso se repite a continuación volviendo a la etapa de ablación, si es necesario para ablacionar tejido adicional. Se debe reconocer que, aunque la FIG. 3 ilustra las etapas realizándose de forma secuencial, muchas de las etapas se realizarán simultánea o casi simultáneamente. Por lo tanto, por ejemplo, la ablación, la captación de imágenes y la visualización pueden ocurrir al mismo tiempo y la identificación del tejido ablacionado y no ablacionado puede ocurrir mientras se ablaciona el tejido.

50 Los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para una diversidad de procedimientos terapéuticos. Los procedimientos de ejemplo en los cuales se pueden utilizar los métodos, sistemas y

dispositivos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, procedimientos diagnósticos y terapéuticos en el corazón, procedimientos para tratar arritmias, tales como, por ejemplo, la arritmias supraventriculares y las arritmias ventriculares, procedimientos para tratar la fibrilación auricular y procedimientos para el mapeo y la ablación de las venas pulmonares. El tejido ablacionado puede ser músculo cardíaco, pero los métodos descritos en la presente memoria deben tener el mismo efecto sobre el músculo esquelético, el hígado, el riñón y otros tejidos con presencia significativa de mitocondrias ricas en NADH.

En referencia a la FIG. 16, un catéter 1601 para utilizar en relación con los sistemas y métodos de la presente descripción incluye uno o más lúmenes que se extienden a través del mismo y un globo expandible 1603 dispuesto alrededor del extremo distal del catéter 1601. En algunas formas de realización, el globo 1603 se puede unir en su punta proximal 1604 al extremo distal del cuerpo del catéter 1601 y se puede unir en su punta distal 1605 a una punta de catéter 1606, que se puede conectar al catéter 1601 mediante un tubo o lumen según se describe a continuación. El globo 1603 se puede fabricar de un material ópticamente transparente y se puede utilizar para mover la sangre fuera del camino para los componentes ópticos durante la captación de imágenes por fluorescencia. El globo 1603 se puede fabricar con muchos materiales y formas diferentes que se ajusten mejor a varias estructuras anatómicas. Los globos se pueden construir de un material blando, tal como la silicona, y ser compatibles con la anatomía. Alternativamente, el globo se puede construir de un material más fuerte, tal como el poliuretano y ser menos compatible. Según se ilustra en la FIG. 16, el globo 1603 puede tener una forma cónica diseñada para la inserción dentro del ostium de las venas pulmonares. Otras formas de naturaleza más circular se pueden adecuar mejor para visualizar otras vistas anatómicas cardíacas para la terapia de ablación, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, las vías accesorias, los sitios de la pared ventricular, las vistas de la pared auricular o las vistas nodales auriculoventriculares.

El catéter 1601 se puede utilizar para la ablación de tejidos, incluyendo, pero no limitado a, la ablación por RF, la crioablación, la ablación por energía acústica, la ablación por energía electromagnética, la ablación por energía de microondas, la ablación por ultrasonidos, la ablación química, la ablación por láser, la ablación térmica, la ablación eléctrica u otros tipos de ablación por energía térmica o no térmica. Para ese fin, en algunas formas de realización, el catéter 1601 se puede hacer avanzar hasta un tejido que necesite ser ablacionado y un elemento de ablación capaz de realizar uno o más métodos de ablación se puede pasar a través del catéter 1601 para ablacionar el tejido. En algunas formas de realización, el elemento de ablación tiene una fuente de energía seleccionada a partir del grupo que consta de energía de radiofrecuencia, energía de microondas, energía eléctrica, energía electromagnética, crioenergía, energía láser, energía de ultrasonidos, energía acústica, energía química y energía térmica.

En algunas formas de realización, la punta del catéter 1606 se puede configurar para que actúe como un electrodo, ya sea con fines de diagnóstico, tales como la detección de electrogramas o ya sea con fines terapéuticos, tales como para emitir energía de ablación. En algunas formas de realización donde se requiere energía de ablación del catéter, la punta 1606 del catéter 1601 podría servir como un electrodo de ablación o elemento de ablación. En las formas de realización donde se implementa la energía de RF, el cableado para acoplar la punta a la fuente de energía de RF (externa al catéter) se puede pasar a través de un lumen del catéter 1601. La punta 1606 puede incluir un puerto 1607 en comunicación con uno o más lúmenes del catéter 1601. De esta manera, un cable guía u otros instrumentos quirúrgicos, tales como, por ejemplo, un electrodo de RF, se pueden hacer avanzar fuera del catéter 1601 más allá de la punta 1606. La punta 1606 se puede fabricar de cualquier material biocompatible. En algunas formas de realización, si la punta se configura para actuar como un electrodo, la punta 1606 se puede fabricar de metal, incluyendo, pero no limitado a, platino, iridio platinado, acero inoxidable o titanio. La punta 1606 también se puede fabricar de un plástico biocompatible, incluyendo, pero no limitado a, silicona, peek, poliuretano.

En referencia a la FIG. 17, en algunas formas de realización, la punta del catéter 1606 se puede conectar al cuerpo principal del catéter 1601 mediante un tubo de cable guía 1700 que se extienda más allá de la punta distal del cuerpo principal del catéter 1601. El tubo de cable guía 1700 puede incluir uno o más lúmenes en comunicación con uno o más lúmenes del catéter 1601 para hacer avanzar un cable guía, un elemento de ablación u otros instrumentos quirúrgicos más allá de la punta distal del catéter 1601. Los lúmenes interiores del tubo de cable guía 1700 también pueden estar en comunicación con el puerto 1607 de la punta del catéter 1606 para hacer avanzar los instrumentos quirúrgicos a través del tubo de cable guía 1700 hacia o más allá de la punta del catéter 1606.

En algunas formas de realización, el tubo de cable guía 1700 puede actuar para proporcionar soporte estructural al globo 1603, especialmente cuando el globo 1603 se encuentra en un estado desinflado durante el avance del catéter 1601 hacia el sitio de tratamiento. En algunas formas de realización, el tubo de cable guía 1700 puede ser semirígido para proporcionar soporte estructural al globo 1603. En algunas formas de realización, el tubo de cable guía 1700 puede ser un lumen integral del catéter 1601. En algunas formas de realización, el tubo de guía 1700 está separado del catéter 1601 y se puede extraer insertado dentro de la punta distal del catéter 1601. En algunas formas de realización, el tubo de cable guía 1700 se puede deslizar dispuesto dentro del catéter 1601, de modo que el tubo de cable guía 1700 se pueda mover en relación con el catéter 1601 para ajustar la forma del globo 1603 para ayudar en el avance o extracción del catéter 1601 del cuerpo del paciente. Por ejemplo, el tubo de cable guía 1700 se puede hacer avanzar para estirar un globo plegado para facilitar la extracción del cuerpo del paciente. En un estado de este tipo, el globo se comportaría mejor y tendría menos probabilidades de quedar atrapado en una vaina introductora al

ser extraído. El tubo de cable guía se puede fabricar de cualquier material. En algunas formas de realización, el tubo de cable guía 1700 se puede fabricar a partir de un material con memoria de forma, tal como el nitinol.

En referencia a la FIG. 17 en combinación con la FIG. 16, el catéter 1601 puede incluir una superficie del cuello deprimida 1701 donde el extremo proximal 1604 del globo 1603 se puede unir al catéter 1601 sin aumentar el diámetro exterior del dispositivo combinado.

En referencia a la FIG. 18, se puede disponer una cubierta óptica 1803 en el extremo distal del catéter 1601 para colocar los elementos ópticos, tales como una cámara 1804 y una fuente de luz 1805, dentro del globo 1603. La cubierta óptica 1803 permite colocar la cámara 1804 y la fuente de luz 1805 dentro del globo, eliminando por lo tanto la necesidad de una fuente de luz externa. Además, al colocar las fuentes de luz dentro del globo, se pueden lograr ángulos de iluminación más amplios que cuando se utiliza un haz de fibras. Según se muestra en la FIG. 18, la cubierta óptica 1803 se puede extender desde el catéter dentro del globo de tal manera que la fuente de luz y la cámara estén completamente contenidas dentro del globo para asegurar que el catéter no interfiera con el campo de visión de la fuente de luz o la cámara. Según se muestra en la FIG. 18, la fuente de luz y la cámara son internas al globo y no se extienden fuera del globo. En algunas formas de realización, la cubierta 1803 puede colocar los elementos ópticos con una relación fija entre sí. En algunas formas de realización, la cámara 1804 y la fuente de luz 1805 están al mismo nivel entre sí, de modo que ninguno de los dos componentes "bloquea" la función del otro. El hecho de estar al mismo nivel garantiza que la cámara 1804 no bloqueará la iluminación ni la fuente de luz 1805 aparecerá en la imagen de la cámara. En algunas formas de realización, la posición de los componentes se puede alterar para evitar la interferencia de un componente óptico con el otro.

La cámara 1804 puede ser cualquier sensor de imagen que pueda convertir una imagen óptica en una señal electrónica. En algunas formas de realización, la cámara es un sensor de imagen CMOS en miniatura con una lente y con o sin filtro para elegir una longitud de onda específica o un conjunto de longitudes de onda para registrar. En algunas formas de realización, la cámara es una cámara CCD u otros sensores de imagen que puedan convertir una imagen óptica en una señal electrónica. La cámara puede transmitir su señal a través de cables al procesador de imágenes externo y al terminal de vídeo para que el médico la vea. En algunas formas de realización, la cámara puede tener capacidades de comunicación inalámbrica para la comunicación con dispositivos externos. La fuente de luz 1805 puede ser un diodo emisor de luz (LED) de longitud de onda adecuada. En algunas formas de realización, el LED tendrá una longitud de onda en el rango UV para provocar la fluorescencia de la NADH. En algunas formas de realización, son posibles diferentes longitudes de onda, incluyendo la luz blanca para la iluminación multicolor, eligiendo el LED de la longitud de onda apropiada. A modo de ejemplo no limitante, los LED adecuados para aplicaciones UV incluirían aquellos con longitudes de onda de 300 nm a 400 nm, mientras que los LED adecuados para aplicaciones de luz visible o blanca incluirían aquellos con rangos de temperatura de color de 2000K a 8000K.

Según se muestra en la FIG. 18, la cubierta 1803 se puede insertar dentro del extremo distal del catéter 1601. En algunas formas de realización, el diámetro exterior de la cubierta 1803 puede ser más pequeño que el diámetro interior del catéter 1601, de tal modo que se puede formar un espacio 1802 entre la pared interior del catéter 1601 y la cubierta 1803. En algunas formas de realización, el globo 1603 se puede desinflar o inflar a través del espacio 1802. Por supuesto, se debe entender que se puede proporcionar un lumen separado para operar el globo 1603.

En algunas formas de realización, debido a que el diámetro exterior de la cubierta óptica 1803 es más pequeño que el diámetro interior del catéter 1601, la cubierta 1803 se puede mover con relación al catéter 1601. En algunas formas de realización, la cubierta 1803 se puede girar libremente con relación al catéter 1601 y, por tanto, al globo 1603. En algunas formas de realización, la cubierta óptica 1803 se puede trasladar longitudinalmente y con relación al catéter de globo 1601 para obtener un punto de vista deseado para la cámara o la posición de iluminación para la fuente de luz. Se puede proporcionar un bloqueo para bloquear la cubierta óptica 1803 en la posición deseada.

La FIG. 19 es una vista de la cubierta 1803 fuera del catéter 1601, que muestra un haz de cables 1901 para la cámara 1804 y un haz de cables 1902 para la fuente de luz 1805. Estos haces de cables pueden recorrer la totalidad de la longitud del catéter hacia atrás hasta el mango (no mostrado) donde se pueden hacer conexiones eléctricas con el resto del sistema de captación de imágenes, tal como una fuente de alimentación o una pantalla. Sin embargo, se debe observar que, en algunas formas de realización, la cámara puede tener capacidades de comunicación inalámbrica para la comunicación inalámbrica con dispositivos externos.

La cubierta 1803 también incluye un canal 1904 para aceptar un tubo de cable guía 1700 para facilitar la comunicación entre el tubo de cable guía 1700 y el catéter 1601.

Los catéteres de la presente descripción se pueden utilizar en procedimientos mínimamente invasivos, así como en procedimientos quirúrgicos convencionales, es decir, procedimientos abiertos. En algunas formas de realización, los catéteres de la presente descripción se pueden configurar para el acceso endovascular. En algunas formas de realización, los catéteres de la presente descripción se pueden configurar para el acceso no endovascular. En algunas formas de realización, los sistemas de la presente descripción pueden ser sistemas quirúrgicos o dispositivos utilizados o bien en procedimientos quirúrgicos a través de una incisión abierta o bien a través de la introducción percutánea dentro del tejido, en lugar de a través de una vía endovascular. En algunas formas de realización, los sistemas y dispositivos de la presente descripción pueden ser bien portátiles o bien una parte de un sistema controlado

robóticamente. En algunas formas de realización, los sistemas o dispositivos de la presente descripción se pueden configurar para manipularse mediante un sistema robótico.

En algunas formas de realización, el tamaño de los componentes se puede variar dependiendo del procedimiento particular. En algunas formas de realización, la rigidez de los catéteres de la presente descripción se puede variar dependiendo del tipo de procedimiento, de la anatomía a tratar o de ambos. En algunas formas de realización, la rigidez se puede variar seleccionando componentes más rígidos para el catéter 1601, el tubo de cable guía 1700 o ambos.

En referencia a la FIG. 20, en algunas formas de realización, una cubierta óptica 2002 puede incluir múltiples canales 2003, 2004 para alojar múltiples tubos de cable guía, si se requiere más rigidez. Se debe observar que, en varias formas de realización, algunos o todos los tubos de cable guía pueden incluir lúmenes internos en comunicación con los lúmenes internos del catéter 1601 y el puerto 1607 de la punta del catéter 1606 para pasar instrumentos quirúrgicos a través de dichos tubos de cable guía. En algunas formas de realización, algunos o todos los tubos de cable guía se pueden proporcionar simplemente para actuar como soporte estructural y, por lo tanto, pueden no incluir lúmenes internos.

La FIG. 21 ilustra una forma de realización de una cubierta óptica 2100 configurada para soportar múltiples fuentes de luz 2101 y 2102, que pueden emitir luz de diferentes longitudes de onda. Tener diferentes fuentes de longitud de onda permite diferentes funcionalidades dentro de un único catéter o instrumento. En algunas formas de realización, la fuente de luz 2101 se puede seleccionar para emitir luz UV para captar imágenes de fluorescencia, mientras que la fuente de luz 2102 se puede seleccionar para emitir luz blanca para permitir al usuario ver y navegar por los puntos de referencia anatómicos. Agrupados juntos, el usuario puede utilizar el mismo catéter tanto para navegar hasta el sitio de ablación para ablacionar el tejido como para a continuación visualizar el tejido ablacionado. En algunas formas de realización, se pueden emplear múltiples fuentes de la misma longitud de onda. En algunas formas de realización, la cubierta óptica 2100 se puede configurar para soportar dos, tres, cuatro o más fuentes de luz.

Se debe observar que, aunque la cubierta óptica 1803 se ilustra y describe como que soporta una fuente de luz y una cámara, en algunas formas de realización, la cubierta se puede configurar para soportar uno o más haces de fibras ópticas en comunicación con una cámara externa y una fuente de luz externa.

Los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para una diversidad de procedimientos terapéuticos. Los procedimientos de ejemplo en los cuales se pueden utilizar los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, para procedimientos diagnósticos y terapéuticos en el corazón, procedimientos para tratar arritmias, tales como, por ejemplo, las arritmias supraventriculares y las arritmias ventriculares, procedimientos para tratar la fibrilación auricular y procedimientos de mapeo y la ablación de las venas pulmonares.

Los métodos descritos en este momento se pueden utilizar con protocolos de mapeo bidimensionales (2D) a tridimensionales (3D). Varias imágenes 2D se pueden superponer sobre una imagen de reconstrucción del tejido u órganos 3D, incluyendo el corazón. Muchos procedimientos de arritmia incluyen la utilización de imágenes tridimensionales reconstruidas de la anatomía específica del paciente durante el procedimiento. Utilizando una diversidad de modalidades de captación de imágenes que incluyen la tomografía computarizada (TC), la captación de imágenes por resonancia magnética (IRM), los ultrasonidos y el mapeo electroanatómico utilizando sistemas tales como NAVX y CARTO. En todos los casos, las imágenes o superficies anatómicas tridimensionales presentan la anatomía específica del paciente para ayudar a identificar las áreas de tejido a tratar. En todos los casos, la capacidad de visualizar la ubicación precisa donde se forman las lesiones y las ubicaciones precisas donde faltan las lesiones, por ejemplo, los "espacios" o roturas en el conjunto de lesiones, guiaría el procedimiento para optimizar el resultado terapéutico. El mapeo de la imagen 2D a imagen 3D permite que el sistema superponga, registre espacialmente y/o mapee la textura de imágenes individuales o múltiples de tejido (que pueden indicar presencia o ausencia de lesiones) con la anatomía específica del paciente en un entorno virtual tridimensional, que se puede girar e interactivo.

En algunas formas de realización, los sistemas y métodos de la presente descripción permiten el registro y/o superposición de las imágenes producidas por el sistema sobre la anatomía específica del paciente, según se observa utilizando otras modalidades de captación de imágenes tales como una imagen de IRM, una imagen de tomografía computarizada (TC), una imagen de ultrasonidos y reconstrucciones tridimensionales de la misma. En algunas formas de realización, los sistemas y métodos de la presente descripción pueden incluir además el registro y/o superposición de las imágenes producidas por el sistema sobre la anatomía específica del paciente, según se observa utilizando otros sistemas de mapeo electroanatómico, reconstrucción anatómica y navegación tales como NAVX y CARTO. El registro y la superposición se pueden realizar durante el procedimiento en tiempo real. El mapeo de texturas de las imágenes de la NADH sobre superficies endocárdicas reconstruidas permite la visualización del sitio de tratamiento. Por ejemplo, múltiples instantáneas de la NADH de las lesiones podrían crear una imagen panorámica completa de la totalidad de la abertura de la vena pulmonar o múltiples venas pulmonares. Colocar los sensores en la punta del catéter podría proporcionar información que permitirá combinar las imágenes de la NADH para crear una imagen de reconstrucción en 3D.

Aunque los métodos y sistemas de la presente descripción fueron descritos en relación con un catéter de globo, los métodos y sistemas de la presente descripción también pueden utilizar catéteres sin globo. Se pueden utilizar otros medios para desplazar la sangre durante la captación de imágenes por fluorescencia. Por ejemplo, el catéter de la presente descripción se puede dotar de un puerto de irrigación a través del cual se pueda administrar un líquido a la punta distal del catéter para desplazar la sangre lejos del tejido a captar. En algunas formas de realización, el catéter se puede introducir a través de una vaina que puede infundir un líquido claro capaz de desplazar la sangre y transmitir luz. Por supuesto, se debe entender que, en algunas formas de realización, los medios para el desplazamiento de la sangre se pueden combinar. Por lo tanto, por ejemplo, un catéter de globo según se describió anteriormente se puede dotar de un puerto de irrigación adicional para ayudar en el desplazamiento de la sangre mediante el globo.

A continuación, se ofrecen ejemplos de utilización de los sistemas y métodos de la presente descripción. Estos ejemplos son meramente representativos y no se deben utilizar para limitar el alcance de la presente descripción. Existe una gran variedad de diseños alternativos para los métodos y dispositivos descritos en la presente memoria. Por lo tanto, los ejemplos seleccionados se utilizan principalmente para demostrar los principios de los dispositivos y métodos descritos en la presente memoria.

## 15 Ejemplos

### Procedimientos experimentales

Se realizaron experimentos utilizando corazones de animales para comparar la efectividad de la captación de imágenes utilizando el registro de la NADH de la presente descripción en comparación con la tinción con cloruro de trifeniltetrazolio (TTC). Según se describirá con más detalle a continuación, la captación de imágenes utilizando el registro de la NADH se realizó tan bien como con la tinción por TTC. Es importante destacar que se realizó en tejido vivo, no se requirió ningún tiempo de procesamiento adicional ni la utilización de un tinte para lograr el mismo rendimiento.

### Procedimientos con animales

Se realizaron experimentos ex vivo utilizando corazones de una rata (200-300g Sprague-Dawley, n=8) y conejo (2,5-3,5 Kg New Zealand White, n=3) ablacionados y sin sangre. Los animales se heparinizaron y anestesiaron utilizando procedimientos estándar. Luego se ablacionaron los corazones, se canuló la aorta y se perfundió con Langendorff a presión constante (50 mmHg) con una solución de tiroides oxigenada y tamponada a temperatura ambiente. Los corazones se colocaron en la parte superior de una almohadilla con conexión a tierra y se sumergieron en una solución de tiroides a 37 °C durante la ablación.

Se realizaron experimentos in situ (n=3) utilizando ratas anestesiadas con el pecho abierto (200-300 g Sprague-Dawley). Después de una inyección IP de Telazol (40 mg/kg) se afeitó el pelo del pecho y la espalda, se inmovilizó al animal en una plataforma caliente y se colocó una almohadilla de ablación debajo del animal. Inmediatamente después de abrir la cavidad torácica, se realizaron las ablaciones a medida que se captaron las imágenes de la superficie epicárdica expuesta. Todos los procedimientos de anestesia y eutanasia cumplieron con los protocolos aprobados por el comité institucional de cuidado y utilización de animales.

### Protocolos de ablación y registros de la NADH

La energía de radiofrecuencia se administró utilizando un catéter blazer no refrigerado con una punta de 4mm (EP Technologies, Boston Scientific Corporation). Las temperaturas de la punta oscilaron entre 50 y 70 °C. El catéter se colocó perpendicularmente a la superficie epicárdica. Las duraciones de la ablación variaron de 15 a 60 segundos con una potencia máxima de 50W. La superficie epicárdica se iluminó con luz UV (350/25 nm) utilizando una lámpara de mercurio de 100 vatios (Zeiss HBO100 W/2). Para registrar la fluorescencia epicárdica de la NADH, la luz emitida se filtró (460/25 nm) y captó utilizando una cámara CCD (Andor Ixon DV860) que tiene alta eficiencia cuántica para longitudes de onda correspondientes a la fluorescencia de la NADH (80% QE a 460 nm).

### Experimentos de mapeo óptico

Los corazones se tiñeron con el tinte RH237 potenciométrico (solución 10 µM, Molecular Probes) y se agregó blebbistatina al perfusato (10 µM concentración final) para reducir el artefacto de movimiento. Se utilizó un sistema de mapeo óptico dual compuesto por dos cámaras CCD (Andor IXON DV860s) equipadas con un adaptador de puerto dual (Andor CSU Adapter Dual Cam) y un espejo dicróico (610nm) para captar imágenes de la fluorescencia epicárdica del RH237 (250-500 fps) y de la NADH (2 fps) desde el mismo campo de visión. Para registrar los potenciales de acción óptica, el epicardio se iluminó con dos diodos emisores de luz (LumiLEDs, 530/35nm). La fluorescencia resultante del RH237 se filtró en paso largo a 680nm. La fluorescencia de la NADH se registró con la otra cámara CCD según se describió anteriormente.

La fluorescencia del RH237 se procesó para restar la fluorescencia del fondo de cada imagen y se normalizaron las señales para cada píxel. Se suavizaron las señales de fluorescencia del RH237 utilizando un filtro temporal medio (3 de ancho de muestra). Se generaron mapas isocronales de los tiempos de activación para mostrar la propagación del

frente de onda. Se calculó la amplitud media de los potenciales de acción óptica en cada píxel para revelar los cambios espaciales en la cantidad de tejido eléctricamente activo.

#### Tinción por TTC

5 La tinción vital con cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) es un procedimiento estándar para evaluar la necrosis aguda. Inmediatamente después de que el protocolo de captación de imágenes se completase, el tejido se perfundió retrogradamente a través de las coronarias con un 1,0% de TTC en solución de tioroides. A continuación, se sumergió el corazón en la solución de TTC durante 8 minutos adicionales. El tejido metabólicamente activo apareció carmesí. El tejido necrótico apareció blanco.

#### Resultados experimentales

10 Las FIG. 4A, FIG. 4B, FIG. 4C, FIG. 4D y FIG. 4E ilustran lesiones por ablación por RF en corazones de ratas ablacionados sin sangre. El primer conjunto de experimentos se llevó a cabo en corazones ablacionados de ratas sanas de ambos sexos. Los corazones fueron retrogrado-perfundidos con solución de tioroides. El epicardio de 8 corazones se ablacionó y captó. Se colocaron dos lesiones por ablación una al lado de la otra en 4 de los corazones. En la FIG. 4A se ilustra un ejemplo de sonda de ablación por RF en la posición para administrar una lesión en la superficie epicárdica, y en la FIG. 4B se ilustra la apariencia visual de una lesión típica después de un protocolo de ablación por RFA estándar. Según se ilustra en la FIG. 4B, las ablaciones causaron cambios inmediatos en la apariencia visual de la superficie epicárdica como un área distinta de tejido pálido. La palidez corresponde a la desnaturalización de la mioglobina a temperaturas superiores a 60 °C. A continuación, el corazón se colocó en un sistema de perfusión a presión constante y se captaron imágenes utilizando tanto un sistema de cámara CCD simple como doble. La FIG. 4C ilustra la apariencia de dos lesiones por ablación por RF distintas, según se describe mediante la captación de imágenes de la fNADH, donde el tejido parcialmente isquémico aparece como blanco manchado. Según se ilustra en la FIG. 4C, las imágenes de la fNADH revelaron que las áreas de ablación aparecían marcadamente oscuras en comparación con el miocardio no ablacionado circundante.

25 Después de la captación de imágenes, los corazones se tiñeron con tinte vital TTC, que se ilustra en la FIG. 4D, y se cortaron transmuralmente para examinar las lesiones por ablación, que se ilustran en la FIG. 4E. Según se ilustra en la FIG. 4D después de la tinción por TTC, el tejido metabólicamente activo aparece rojo y el tejido dañado irreversiblemente aparece blanco. La FIG. 4E ilustra el corte transversal a través del corazón para mostrar la profundidad de dos lesiones colocadas en superficies epicárdicas opuestas utilizando dos ajustes de potencia diferentes.

30 Extensión espacial y estabilidad temporal de las lesiones por ablación por RF.

La FIG. 5A y la FIG. 5B ilustran la estabilidad de la lesión a lo largo del tiempo. Específicamente, la fila superior muestra instantáneas de la fNADH en diferentes momentos (2-120 minutos) después de la ablación por RF. El cuadro blanco en la imagen superior izquierda indica el área en primer plano utilizada en las tres instantáneas inferiores, que ilustran un primer plano del borde de la lesión en tres puntos de tiempo intermedios (5, 10 y 30 minutos).

35 Según se muestra en la FIG. 5A y la FIG. 5B, los niveles de fNADH en el tejido ablacionado no volvieron a sus valores previos a la ablación y el tamaño de las lesiones no cambió significativamente durante el transcurso de los experimentos (aproximadamente 2 horas). Según se ilustra mediante las tres instantáneas de primeros planos inferiores en la FIG. 5A y la FIG. 5B, las áreas en las imágenes de la fNADH que correspondían a las lesiones se volvieron homogéneamente oscuras con el tiempo.

40 Según se ilustra en la FIG. 6A, la FIG. 6B y la FIG. 6C, el tamaño de las lesiones medido a partir de las imágenes de la fNADH era idéntico al tamaño de las áreas que se tiñeron en negativo para TTC. Específicamente, las FIG. 6A y 6B ilustran el tamaño de las lesiones por RF según se observa en el canal sensible a la fNADH y después de la tinción por TTC. En la FIG. 6A, las instantáneas de las tres lesiones en la superficie del corazón de conejo ilustran respectivamente la imagen de la NADH en bruto, la imagen de la NADH invertida (es decir, la escala LUT de las imágenes de la fNADH en bruto se invirtió para mostrar las lesiones en blanco), la imagen TTC en bruto y la imagen TTC en blanco y negro (es decir, en escala de grises). Las tres gráficas de la FIG. 6B respectivamente corresponden al perfil de intensidad a través de cada lesión a, b y c identificadas en las instantáneas de la FIG. 6A. Según se ilustra mediante el gráfico de barras de la FIG. 6C, los anchos de las lesiones no eran significativamente diferentes cuando se examinaron utilizando la tinción con fNADH y TTC.

50 La tinción por TTC es un método común para determinar la viabilidad de los tejidos. Se basa en la capacidad de las enzimas deshidrogenasa y NADH para reaccionar con las sales de tetrazolio para formar un pigmento formazán. Dado que ambos métodos se basan en la presencia de la NADH activa, la medición del tamaño de la lesión es similar para los dos métodos. Por lo tanto, según se ilustra mediante las gráficas de la FIG. 6B, la captación de imágenes en vivo de la fluorescencia de la NADH proporciona una estimación del área de tejido TTC positivo con una precisión superior al 95%. Desde una perspectiva clínica, la estabilidad de las lesiones por ablación por RF, según se observa en las imágenes de la fNADH, sugiere que la captación de imágenes de la NADH basada en rayos UV se puede adquirir

después de haber realizado múltiples ablaciones por RF, ya que la apariencia de la lesión permanece estable durante varias horas.

Identificar espacios funcionales entre las lesiones por ablación por RF

5 La FIG. 7 A, la FIG. 7B y la FIG. 7C ilustran la captación de imágenes dual de la actividad eléctrica epicárdica y la fNADH de la propagación a través del estrecho istmo entre dos lesiones por RF. Según se describió anteriormente, las lesiones incompletas pueden ser incluso más peligrosas si sirven como rutas anatómicas para el reingreso y los istmos interlesión tan pequeños como 1 mm pueden llevar a una conducción recurrente. Para estudiar la propagación a través de los frentes de onda de los istmos interlesión, se analizaron los frentes de actividad entre dos lesiones por RF situadas muy cerca. Se colocó un electrodo de estimulación bipolar en el epicardio por encima de las lesiones y se aplicó corriente al doble del umbral diastólico (2,5 mA). Las ondas de estimulación causaban circuitos de reentrada espontáneos alrededor de las lesiones cuando estaba presente un istmo funcional. Un ejemplo de esta actividad se ilustra en las instantáneas secuenciales de la FIG. 7C. Las tres instantáneas en la FIG. 7A ilustran respectivamente una imagen del tejido de la fNADH con dos lesiones, un mapa isocrónico de la actividad eléctrica de uno de los circuitos reentrantes registrado utilizando el tinte RH237 sensible al voltaje y la superposición del mapa isocronal en la imagen de la fNADH. La FIG. 7B ilustra la pseudo traza de ECG reconstruida promediando los potenciales de acción óptica de todos los píxeles en un cuadro individual, que corresponde a la secuencia mostrada en la FIG. 7C. La FIG. 7C ilustra instantáneas secuenciales de la secuencia del RH237 procesada que ilustran la propagación de latidos de estimulación y el reingreso alrededor de las lesiones.

20 Para crear los mapas isocronales y revelar los frentes de onda de propagación (según se ilustra en la FIG. 7A, la FIG. 7B y la FIG. 7C), se normalizaron los potenciales de acción óptica para mostrar los frentes de onda de propagación de una manera todo o nada. Esto es útil para ilustrar la propagación, pero puede ser engañoso porque oscurece las verdaderas amplitudes del potencial de acción óptica. Para representar mejor las amplitudes del potencial de acción óptica real, la señal del RH237 en cada píxel se escaló como porcentaje de la amplitud del potencial de acción óptica máxima para todos los píxeles.

25 La FIG. 8A, la FIG. 8B, la FIG. 8C y la FIG. 8D ilustran la actividad eléctrica y de la fNADH a través del istmo entre dos lesiones por RF. Específicamente, la FIG. 8A ilustra una representación x-t de las amplitudes de cinco potenciales de acción secuenciales a lo largo de la línea negra en la imagen del RH237 adyacente. En la FIG. 8A el eje x es la distancia entre las dos lesiones y el eje y representa el tiempo con los potenciales de acción indicados por los asteriscos de la derecha. La FIG. 8B ilustra el gráfico superpuesto en el perfil de intensidad de interlesión para la fNADH con el perfil de la amplitud del potencial de acción. Los dos perfiles tenían un coeficiente de correlación de  $r = 0,95$ ,  $P < 0,05$ . El perfil de interlesión de la amplitud del potencial de acción óptica se ilustra en la FIG. 8C como un gráfico x-t para seis latidos secuenciales, siendo el eje x la distancia entre los centros de las dos lesiones. En la FIG. 8D el espacio se identifica mediante la fNADH que le da una apariencia luminosa mientras que la lesión ablacionada se identifica por la falta de fluorescencia que le da al tejido una apariencia oscura. A continuación, se comparó el perfil de interlesión de la amplitud potencial de acción con el perfil de interlesión de la intensidad de la fNADH. Los dos estaban altamente correlacionados ( $r = 0,95$ ). Estos hallazgos sugieren que la pérdida de fNADH puede servir como un marcador directo de la disminución del estado funcional del tejido cerca del sitio de ablación.

La falta de fNADH indica daño muscular y no daño a los principales vasos coronarios.

40 Las abundantes mitocondrias que contienen NADH hacen que los miocitos cardíacos sean particularmente adecuados para la captación de imágenes de la fNADH. La fNADH reducida en el sitio de las lesiones por ablación por RF indica la pérdida de la integridad de la membrana del miocito, ya que las membranas celulares y mitocondriales son rápidamente dañadas por el estrés térmico. En particular, la necrosis de las células del músculo cardíaco dentro el lugar de la ablación no significa necesariamente que se haya destruido la integridad de todas las estructuras subyacentes, tales como los vasos coronarios. En los experimentos no se observó una interrupción de la estructura de los vasos coronarios mayores. Esto se debe a que, si los vasos se interrumpieran, entonces el tejido aguas abajo de los vasos dañados se volvería isquémico, provocando que la fNADH aumente. Sin embargo, según se ilustra en la FIG. 6A, los niveles de fNADH cerca de las lesiones no cambiaron significativamente antes y después de la ablación. Los parches de tejido más blanco que se observan ocasionalmente cerca del sitio de la ablación ocurrieron antes del evento de la ablación por RF, posiblemente como resultado de una baja perfusión transitoria que causó temporalmente isquemia local. Otra evidencia de estructura coronaria intacta fue la homogeneidad de la tinción por TTC posterior a la ablación: cualquier daño importante a los vasos se habría indicado como áreas de tejido no teñido fuera de la lesión de ablación por RF. Sin embargo, la totalidad de las 13 lesiones por ablación por RT realizadas durante el experimento e identificadas con TTC se localizaron estrictamente en el sitio de la lesión por RF. Finalmente, según se ilustra en la FIG. 4B, la observación de vasos intactos en la superficie epicárdica no indicó daño severo a los vasos principales en los sitios de ablación.

Calentamiento conductor vs. calentamiento resistivo directo

La FIG. 9A, la FIG. 9B, la FIG. 9C y la FIG. 9D ilustran la retención del RH237 dentro del área de ablación. Específicamente, las FIG. 9A-9C ilustran tres instantáneas secuenciales de bolo de corazón de rata teñido con RH237. Según se ilustra en las FIG. 9A-9C, la fluorescencia del RH237 disminuye con el tiempo, resaltando las lesiones como

áreas que retienen el tinte. La FIG. 9D ilustra la intensidad de la tinción del RH237 adquirida desde las cuatro regiones de interés (ROI) identificadas en la FIG. 9A. Los puntos sólidos, que tienden a disminuir con el tiempo, corresponden a las ROI en las áreas no ablacionadas y los puntos abiertos, que permanecen estables con el tiempo, corresponden a las ROI en el área de la lesión.

5 Según se ilustra en la FIG. 10A, la FIG. 10B, la FIG. 10C y la FIG. 108D, durante el mapeo óptico la tasa de lavado del RH237 fue menor dentro de las lesiones por ablación que en el tejido normal, lo que dio como resultado un alto contraste entre las lesiones y el tejido normal en las imágenes de RH237 en bruto. La FIG. 10A, la FIG. 10B, la FIG. 10C y la FIG. 108D ilustran la retención del RH237 después del procedimiento de ablación por RF comparado con la fluorescencia de la NADH y la apariencia visual del epicardio. La FIG. 10A es una representación esquemática de la formación de lesiones por catéter de RF. Las figuras 10B y 10C ilustran dos corazones de rata diferentes que muestran una lesión en una imagen de la fNADH (la imagen del lado izquierdo) y la imagen del RH237 correspondiente (la imagen del lado derecho).

15 Las barras de escala debajo de estas imágenes corresponden a 5 mm. La FIG. 10D ilustra un corazón de conejo con tres ablaciones por RF según aparece en las imágenes de la fNADH y del RH237 y las imágenes de tinción por TTC, con las barras de escala debajo de estas imágenes que corresponden a 5 mm. Se debe observar que un borde pardusco dentro del canal TTC blanco coincide con el área de retención del RH237. Es importante destacar que, según se puede ver mediante una comparación de las imágenes de la fNADH y del RH237 en la FIG. 10B y la FIG. 10C, el diámetro de las áreas brillantes del RH237 (correspondientes a una lesión) era significativamente menor que el área de la lesión indicada por la fNADH. El tamaño de la lesión en las imágenes del RH237 correspondía a la estructura anular interna que a menudo se observa tanto en las imágenes de la fNADH como del TTC, tal como las ilustradas en la FIG. 6A.

25 La explicación más plausible para las áreas brillantes del RH237 es el daño agudo a los capilares epicárdicos que ocurre en el sitio de calentamiento resistivo directo inmediatamente debajo del electrodo de RF. Esto entonces reduce el lavado del tinte RH237, según se puede ver en las FIG. 10B y 10C. La corriente de RF calienta el tejido a través de calentamiento resistivo de un borde estrecho de tejido que está en contacto directo con el electrodo de ablación. El calentamiento más profundo del tejido es un resultado de la conducción pasiva de calor desde este pequeño volumen anular. Para una lesión miocárdica irreversible se requieren temperaturas superiores a 50°C; a temperaturas superiores a 100°C, la ebullición se produce en el contacto entre el electrodo y el tejido, formando un coágulo (es decir, los anillos marrones de la FIG. 6A). La comparación directa entre dos modos de captación de imágenes de las lesiones (fNADH y RH237) puede permitir distinguir el calentamiento resistivo directo de la transferencia de calor conductiva a las capas más profundas del tejido.

Lesiones por RF en corazones de ratas perfundidos con sangre

35 La FIG. 11A, la FIG. 11B, la FIG. 11C y la FIG. 11 ilustran una visualización de lesiones por ablación por RF en animales con el pecho abierto perfundido con sangre. Específicamente, la FIG. 11A es una imagen de campo brillante con el tórax abierto de un corazón de rata con lesión epicárdica por ablación por RF, y la FIG. 11B ilustra el mismo corazón según se observa utilizando la fNADH. Según se ilustra en la FIG. 11C, sumergir el corazón ablacionado anteriormente en sangre añadida externamente oscureció por completo las señales de la fNADH.

40 La sangre es un medio ópticamente denso y, dentro de la banda de luz visible, interfiere con la evaluación espectroscópica de las propiedades de los tejidos. Por lo tanto, un tema crítico fue mostrar la factibilidad de la captación de imágenes basada en la fNADH en animales perfundidos con sangre. Esto se realizó colocando lesiones en el epicardio inmediatamente después de abrir el pecho del animal y adquiriendo imágenes de la fNADH de la misma manera que en los experimentos con el corazón ablacionado. Según se ilustra en la FIG. 11B, los vasos sanguíneos principales aparecieron como pistas oscuras dentro de estas imágenes, pero la lesión por ablación por RF se reveló de forma clara, lo cual indicaba que el músculo cardiaco rico en mitocondrias provee suficiente fNADH para revelar el tejido circundante no ablacionado. Según se ilustra en la FIG. 11C, la totalidad del campo se oscureció cuando se sumergió en sangre la superficie epicárdica del mismo corazón. Según se ilustra en la FIG. 11D, las lesiones por ablación por RF se revelaron dentro de las imágenes de la fNADH cuando la sangre se desplazó de la superficie epicárdica utilizando una lámina de cloruro de polivinilideno transparente.

50 La FIG. 12 ilustra una lesión por ablación obtenida del tejido auricular izquierdo de un perro en el momento de la cirugía a corazón abierto. El tejido se sitúa cerca del área de los procedimientos de aislamiento de las venas pulmonares de fibrilación auricular. La aurícula izquierda se abrió quirúrgicamente y la sangre había sido extraída del campo. El animal estaba en bypass en ese momento para permitir la perfusión normal del tejido auricular.

55 La FIG. 13 es una imagen de una lesión por ablación en la superficie epicárdica del corazón de rata después de la crioablación. Esta imagen se obtuvo de un corazón de rata ablacionado sin sangre. La crioablación se realizó utilizando nitrógeno líquido en la punta de un catéter de punta metálica.

La FIG. 14 ilustra el tejido de rata perfundido del hígado que ha sido ablacionado de forma perspicaz mediante ablación por radiofrecuencia. Esto se realizó para ilustrar cómo se ven las lesiones por ablación en la superficie de otros órganos.



La FIG. 15 es una imagen en 2D a la derecha de un catéter estándar y la reconstrucción en 3D integrada en el sistema de mapeo 3D. Se puede utilizar un sistema y un programa informáticos para convertir la imagen 2D adquirida de la fluorescencia de la NADH en una imagen 3D superpuesta sobre la anatomía de la aurícula según se muestra.

5 En algunas formas de realización, se proporciona un método para adquirir una imagen en tiempo real del tejido del músculo cardíaco endocárdico ablacionado y de los espacios no ablacionados en la vena pulmonar y en la unión auricular izquierda, que comprende inflar un globo inflable compatible con líquido transparente para desplazar la sangre circundante para permitir la visualización de la fluorescencia de la NADH; iluminar con una luz ultravioleta para excitar a la NADH mitocondrial de la vena pulmonar y del tejido auricular izquierdo utilizando fibra con capacidad para UV; detectar la fluorescencia de la NADH de la vena pulmonar iluminada y del tejido auricular izquierdo utilizando un haz de captación de imágenes ópticas; crear una imagen de fluorescencia con una cámara de fluorescencia filtrando la fluorescencia de la NADH detectada con un filtro pasa banda de 460 nm; en donde la imagen de fluorescencia detectada muestra la fisiología de la lesión ablacionada que tiene una apariencia oscura debido a la falta de fluorescencia, los espacios que tienen una apariencia luminosa debido a la fluorescencia normal y cualquier tejido isquémico o lesionado que tenga una apariencia de tipo halo más brillante que rodee la lesión ablacionada.

15 En algunas formas de realización, se proporciona un método para adquirir una imagen en tiempo real del tejido del músculo cardíaco endocárdico ablacionado y de los espacios no ablacionados en la vena pulmonar y en la unión auricular izquierda, que comprende inflar un globo inflable compatible con líquido transparente para desplazar la sangre circundante para permitir la visualización de la fluorescencia de la NADH; iluminar con luz ultravioleta para excitar la NADH mitocondrial de la vena pulmonar y el tejido auricular izquierdo utilizando fibra con capacidad para UV; detectar la fluorescencia de la NADH de la vena pulmonar iluminada y del tejido auricular izquierdo utilizando una cámara CMOS; crear una imagen de fluorescencia con una cámara de fluorescencia filtrando la fluorescencia de la NADH detectada con un filtro pasa banda de 460 nm; en donde la imagen de fluorescencia detectada muestra la fisiología de la lesión ablacionada que tiene una apariencia oscura debido a la falta de fluorescencia, los espacios que tienen una apariencia luminosa debido a la fluorescencia normal y cualquier tejido isquémico o lesionado que tenga una apariencia de tipo halo más brillante que rodee la lesión ablacionada.

En algunas formas de realización, se proporciona un método para producir visualizaciones de lesiones ablacionadas en el área de la vena pulmonar y proporcionar información adicional acerca de la fisiología, comprendiendo el método las etapas de iluminar, utilizando una fuente de luz ultravioleta, tejido que incluye tejido ablacionado y tejido no ablacionado alrededor del tejido ablacionado; captar imágenes del tejido iluminado; y producir una visualización del tejido captado e iluminado, en donde la visualización ilustra el tejido ablacionado como si tuviese menos fluorescencia que el área no ablacionada alrededor del tejido ablacionado. En algunas formas de realización, la pantalla puede ilustrar áreas de alta fluorescencia rodeadas por un área de baja fluorescencia o falta de fluorescencia. En algunas formas de realización, las áreas ilustradas de alta fluorescencia rodeadas por el área de fluorescencia más baja indican que las áreas de alta fluorescencia no están ablacionadas. En algunas formas de realización, la fluorescencia es causada por la NADH en el tejido iluminado. En algunas formas de realización, la iluminación, la captación de imágenes y la producción se realizan mientras que una radiofrecuencia, crioablación o catéter láser se utiliza para ablacionar el tejido. En algunas formas de realización, la iluminación y la captación de imágenes se realizan utilizando una guía de ondas de fibra óptica acoplada a una punta del catéter de lumen, la guía de ondas de fibra óptica administra luz ultravioleta desde la fuente de luz ultravioleta al tejido iluminado. En algunas formas de realización, el tejido es tejido cardíaco. En algunas formas de realización, la captación de imágenes del tejido iluminado se realiza sin adición de químicos al tejido iluminado.

En algunas formas de realización, se proporciona un método para tratar la fibrilación auricular (FA), comprendiendo el método las etapas de ablacionar una parte del tejido auricular; iluminar el tejido utilizando una fuente de luz ultravioleta; captar imágenes del tejido iluminado utilizando una cámara fluorescente y un filtro para permitir la visualización de la fluorescencia; producir una visualización del tejido captado e iluminado; identificar espacios entre el tejido ablacionado en base a la visualización del tejido iluminado captado; en donde el tejido ablacionado se identifica por la falta de fluorescencia que le da al tejido una apariencia oscura y en donde los espacios que constituyen el tejido no ablacionado se identifican mediante la fluorescencia que les da una apariencia luminosa y ablacionando los espacios de tejido no ablacionado identificados entre el tejido ablacionado. En algunas formas de realización, la pantalla ilustra el tejido ablacionado como si tuviera menos fluorescencia que los espacios.

En algunas formas de realización, un sistema para captar imágenes del tejido incluye un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un globo inflable colocado sobre el extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo, estando configurada la cubierta óptica para colocar dentro del globo una fuente de luz para iluminar un tejido fuera del globo y una cámara para captar imágenes del tejido iluminado.

En algunas formas de realización, un sistema para captar imágenes de tejido incluye un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo; una fuente de luz dentro del globo, estando soportada la fuente de luz por la cubierta óptica y estando configurada para excitar la forma nativa reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido o la nicotinamida adenina dinucleótido de hidrógeno (NADH) en un tejido; y una

cámara dentro del globo, estando soportada la cámara por la cubierta óptica y estando configurada para visualizar el tejido iluminado mediante la fuente de luz.

5 En algunas formas de realización, un sistema para captar imágenes del tejido incluye un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un puerto de irrigación para desplazar la sangre con un líquido alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter, estando configurada la cubierta óptica para soportar una fuente de luz de diodos emisores de luz para iluminar el tejido y un dispositivo de visualización que incluye varios sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica para captar imágenes del tejido iluminado.

10 En algunas formas de realización, un sistema para captar imágenes del tejido incluye una vaina para infundir un líquido capaz de desplazar la sangre y transmitir luz; un catéter dispuesto dentro de la vaina, teniendo el catéter un extremo distal y un extremo proximal; una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter, estando configurada la cubierta óptica para soportar una fuente de luz de diodos emisores de luz para iluminar el tejido y un dispositivo de visualización que incluye varios sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica para captar imágenes del tejido iluminado.

15 En algunas formas de realización, un método para captar imágenes del tejido incluye hacer avanzar hasta un tejido un catéter que comprende un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo para colocar una fuente de luz y una cámara dentro del globo; ablacionar el tejido; iluminar con la fuente de luz un área de tejido que incluye el tejido tratado por ablación y el tejido circundante para excitar la NADH en el área de tejido; captar imágenes con un dispositivo de  
20 captación de imágenes del área de tejido para detectar la fluorescencia de la NADH del área de tejido; y producir una visualización del tejido captado e iluminado, ilustrando la visualización el tejido ablacionado como que tiene menos fluorescencia que el tejido no ablacionado.

25 La descripción anterior se ha descrito meramente para ilustrar varias formas de realización no limitantes de la presente descripción y no pretende ser limitante. Puesto que a los expertos en la técnica se les pueden ocurrir modificaciones de las formas de realización descritas incorporando el espíritu y la esencia de la descripción, las formas de realización descritas en este momento se deben interpretar como que incluyen la totalidad del alcance dentro de las reivindicaciones adjuntas.

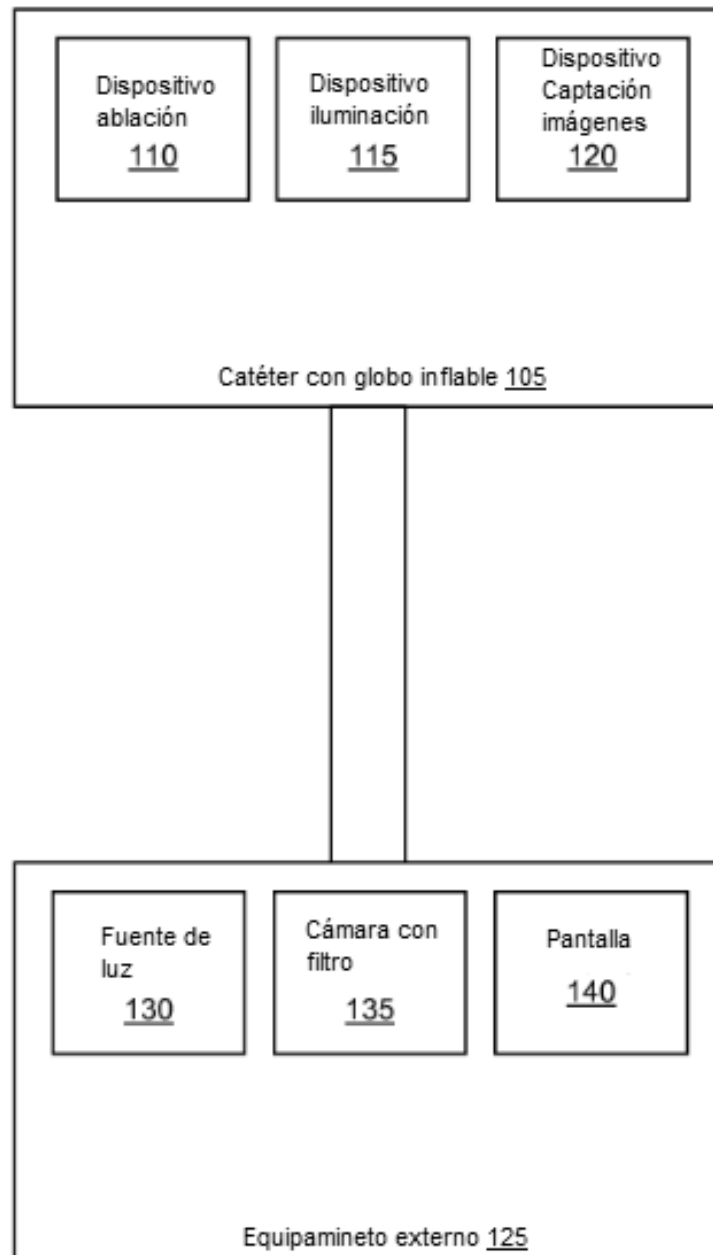
**Declaraciones de la invención**

- A. Un sistema para captar imágenes de tejido que comprende: un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo, estando configurada la cubierta óptica para colocar dentro del globo una fuente de luz para iluminar un tejido fuera del globo y una cámara para captar imágenes del tejido iluminado.
- 5 B. El sistema de la declaración A que comprende además un elemento de ablación que tiene una fuente de energía seleccionada del grupo que consta de energía de radiofrecuencia, energía de microondas, energía eléctrica, energía electromagnética, crienergía, energía láser, energía de ultrasonidos, energía acústica, energía química y energía térmica.
- C. El sistema de la declaración A, en donde la fuente de luz es un diodo emisor de luz UV (LED).
- 10 D. El sistema de la declaración A, en donde la cámara incluye sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica.
- E. El sistema de la declaración A, en donde el sistema se controla de forma robótica.
- F. El sistema de la declaración A, en donde la caja óptica se dimensiona para formar un espacio entre una superficie exterior de la caja óptica y una pared interior del catéter.
- 15 G. El sistema de la declaración F, en donde el espacio está en comunicación fluida con el catéter y el globo para operar el globo.
- H. El sistema de la declaración A, en donde la cubierta óptica gira en relación con el globo.
- I. El sistema de la declaración A que comprende además un tubo de soporte que se extiende más allá de la punta distal del catéter para proporcionar un soporte estructural para el globo.
- 20 J. El sistema de la declaración I que comprende además una punta alrededor de un extremo distal del tubo de soporte, estando configurada la punta para actuar como elemento de ablación.
- K. El sistema de la declaración I, en donde el tubo de soporte incluye un lumen interno en comunicación con un lumen interno del catéter para pasar un elemento de ablación distalmente del globo.
- L. El sistema de la declaración A, en donde el catéter se configura para un acceso endovascular del tejido.
- 25 M. El sistema de la declaración A, en donde el catéter se configura para una introducción en incisión abierta o una introducción percutánea en el tejido.
- N. El sistema de la declaración A, en donde la fuente de luz se configura para excitar la forma nativa reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) en el tejido.
- 30 O. El sistema de la declaración A, que comprende además una primera fuente de luz y una segunda fuente de luz capaz de generar luz de una longitud de onda diferente a la de la primera fuente de luz.
- P. El sistema de la declaración A, que comprende además un sistema de visualización conectado a la cámara para generar una imagen del tejido iluminado en base a la fluorescencia de la NADH detectada.
- Q. El sistema de la declaración N, en donde la cámara y el sistema de visualización están en una comunicación inalámbrica.
- 35 R. El sistema de la declaración A, en donde el sistema se utiliza en un corazón durante procedimientos diagnósticos y terapéuticos para arritmias, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, fibrilación auricular, mapeo y ablación de venas pulmonares.
- 40 S. Un sistema para captar imágenes de tejido que comprende: un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo; una fuente de luz dentro del globo, estando soportada la fuente de luz por la cubierta óptica y estando configurada para excitar la NADH en un tejido; y una cámara dentro del globo, estando soportada la cámara por la cubierta óptica y estando configurada para captar imágenes del tejido iluminado por la fuente de luz.
- 45 T. El sistema de la declaración S, en donde la cubierta óptica se configura para girar la cámara y la fuente de luz en relación con el globo.
- U. El sistema de la declaración S, en donde la cámara se configura para detectar la fluorescencia de la NADH de los tejidos iluminados por la fuente de luz.

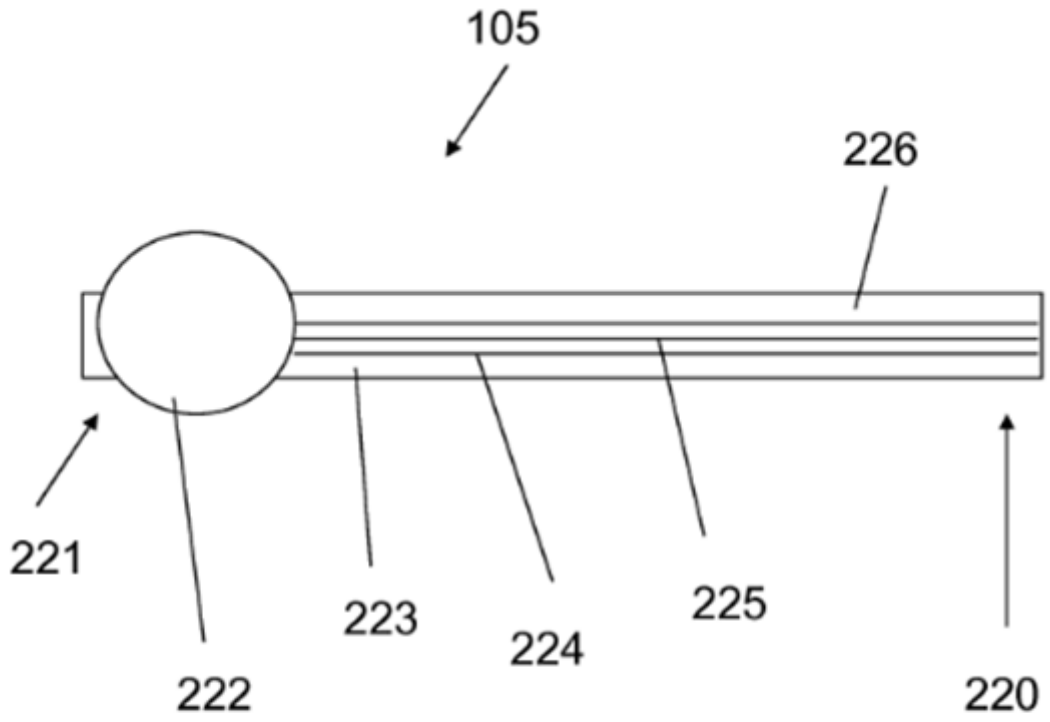
- V. El sistema de la declaración S, que comprende una segunda fuente de luz para proporcionar luz blanca.
- W. Un sistema para captar imágenes de tejido que comprende: un catéter que tiene un extremo distal y un extremo proximal; un puerto de irrigación para desplazar la sangre con un líquido alrededor del extremo distal del catéter; y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter, estando configurada la cubierta óptica para soportar una fuente de luz de diodos emisores de luz para iluminar el tejido y un dispositivo de visualización que incluye varios sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica para captar imágenes del tejido iluminado.
- 5
- X. Un sistema para captar imágenes del tejido que comprende: una vaina para infundir un líquido capaz de desplazar la sangre y transmitir la luz; un catéter dispuesto dentro de la vaina, teniendo el catéter un extremo distal y un extremo proximal; una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter, estando configurada la cubierta óptica para soportar una fuente de luz de diodos emisores de luz para iluminar el tejido y un dispositivo de visualización que incluye varios sensores de imagen que convierten una imagen óptica en una señal electrónica para captar imágenes del tejido iluminado.
- 10
- Y. Un método para captar imágenes de tejido que comprende: hacer avanzar hasta un tejido, un catéter que comprende un globo inflable dispuesto alrededor del extremo distal del catéter y una cubierta óptica que se extiende desde el extremo distal del catéter dentro del globo para colocar una fuente de luz y una cámara dentro del globo; ablacionar el tejido; iluminar con la fuente de luz un área de tejido que incluye el tejido tratado por ablación y el tejido circundante para excitar la NADH en el área de tejido; captar imágenes con un dispositivo de captación de imágenes del área de tejido para detectar la fluorescencia de la NADH del área de tejido; y producir una visualización del tejido captado e iluminado, ilustrando la visualización que el tejido ablacionado tiene menos fluorescencia que el tejido no ablacionado.
- 15
- 20
- Z. El método de la declaración Y, en donde el tejido es un tejido del músculo cardíaco.
- AA. El método de la declaración Y, que comprende además distinguir entre el tejido ablacionado que tiene una apariencia oscura y el tejido lesionado que tiene una apariencia más clara.
- 25
- AB. El método de la declaración Y que comprende además la ablación del tejido lesionado adicional identificado distinguiendo entre el tejido ablacionado y el tejido lesionado en base a la cantidad de fluorescencia.
- AC El método de la declaración Y, que comprende además distinguir entre el tejido que ya no es conductor de la electricidad y el tejido que sigue siendo conductor de la electricidad.
- AD El método de la declaración Y, que comprende además distinguir entre el tejido ablacionado, el tejido edematoso y el tejido no ablacionado.
- 30
- AE El método de la declaración Y, que comprende además realizar el registro y superposición de las imágenes producidas por el sistema en la anatomía de un paciente, según se observa utilizando modalidades de captación de imágenes tales como una imagen de resonancia magnética, una imagen de tomografía computarizada (TC), una imagen de ultrasonidos y reconstrucciones tridimensionales de la misma.
- 35
- AF El método de la declaración Y, que comprende además el registro y la superposición de las imágenes producidas por el sistema de la anatomía de un paciente, según se observa utilizando el mapeo electroanatómico, la reconstrucción anatómica y los sistemas de navegación.
- AG El método de la declaración AE, que comprende además realizar el registro y la superposición durante el procedimiento.

**REIVINDICACIONES**

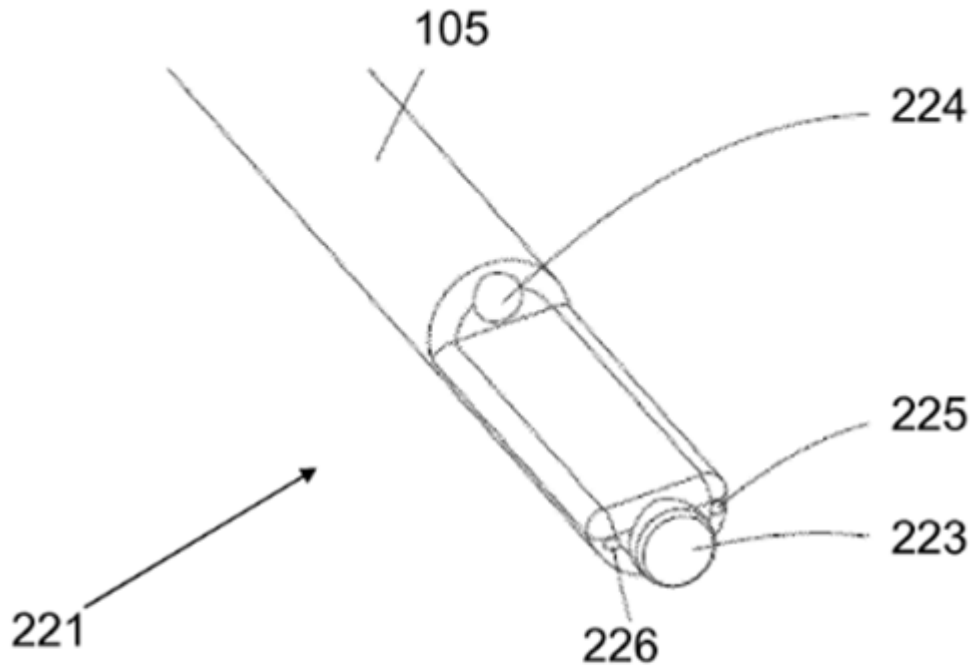
1. Un sistema para la captación de imágenes de tejido que comprende:  
un catéter (105) con un extremo distal (221) y un extremo proximal (220);  
un elemento de ablación (110) dispuesto en el extremo distal del catéter, estando el elemento de ablación conectado a una fuente de energía seleccionada del grupo que consta de energía de radiofrecuencia, energía de microondas, energía eléctrica, energía electromagnética, crioenergía, energía láser, energía de ultrasonidos, energía acústica, energía química y energía térmica y configurado para ablacionar el tejido;  
una fuente de luz (130) situada fuera del catéter, estando configurada la fuente de luz para excitar la forma nativa reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) en el tejido ablacionado;  
un sensor de fluorescencia situado fuera del catéter; y  
un haz de fibra óptica que se conecta a la fuente de luz y al sensor de fluorescencia que se configura para pasar la luz de la fuente de luz al tejido ablacionado para excitar la NADH en el tejido ablacionado y para detectar la fluorescencia de la NADH del tejido ablacionado iluminado por la luz de la fuente de luz y para pasar la fluorescencia al sensor de fluorescencia de NADH para supervisar en tiempo real cuando se ha logrado la ablación completa del tejido deseado.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la fuente de luz es un diodo emisor de luz UV (LED).
3. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sensor de fluorescencia es una cámara (135).
4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema se controla de forma robótica.
5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el catéter se configura para un acceso endovascular del tejido.
6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el catéter se configura para una introducción en incisión abierta o una introducción percutánea en el tejido.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sensor de fluorescencia y el sistema de visualización (140) están en una comunicación inalámbrica.
8. El sistema de la reivindicación 1, en donde la fuente de luz comprende una primera fuente de luz y una segunda fuente de luz capaz de generar luz de una longitud de onda diferente a la de la primera fuente de luz.
9. El sistema de la reivindicación 1, que incluye además un sistema de visualización (140) conectado al sensor de fluorescencia para generar una imagen del tejido iluminado en base a la fluorescencia de la NADH detectada.
10. El sistema de la reivindicación 1 en donde la fuente de luz proporciona luz que tiene una longitud de onda entre 335 y 380 nm.
11. El sistema de reivindicación 1, en donde el sensor de fluorescencia se configura para recibir luz entre aproximadamente 435 nm y aproximadamente 485 nm para detectar la fluorescencia de la NADH del tejido iluminado.



**Figura 1A**

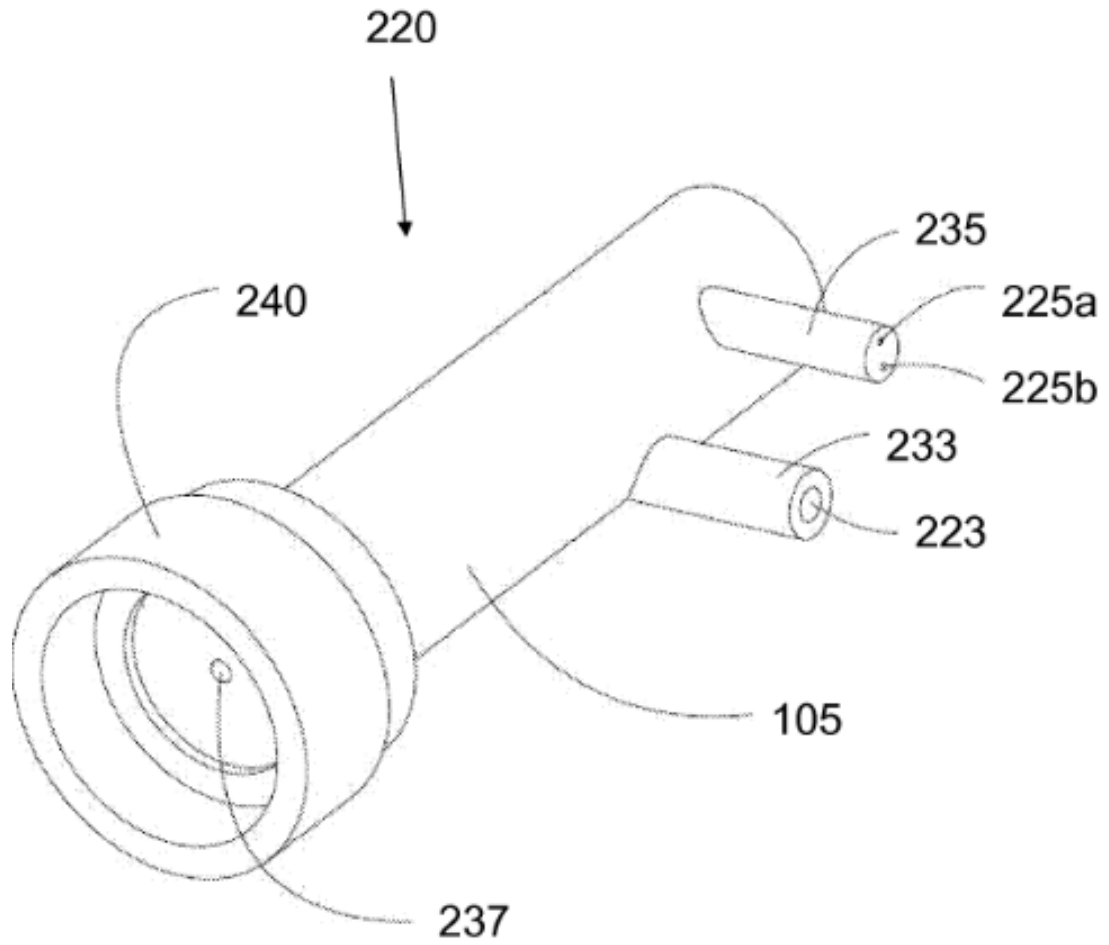


**Figura 1B**

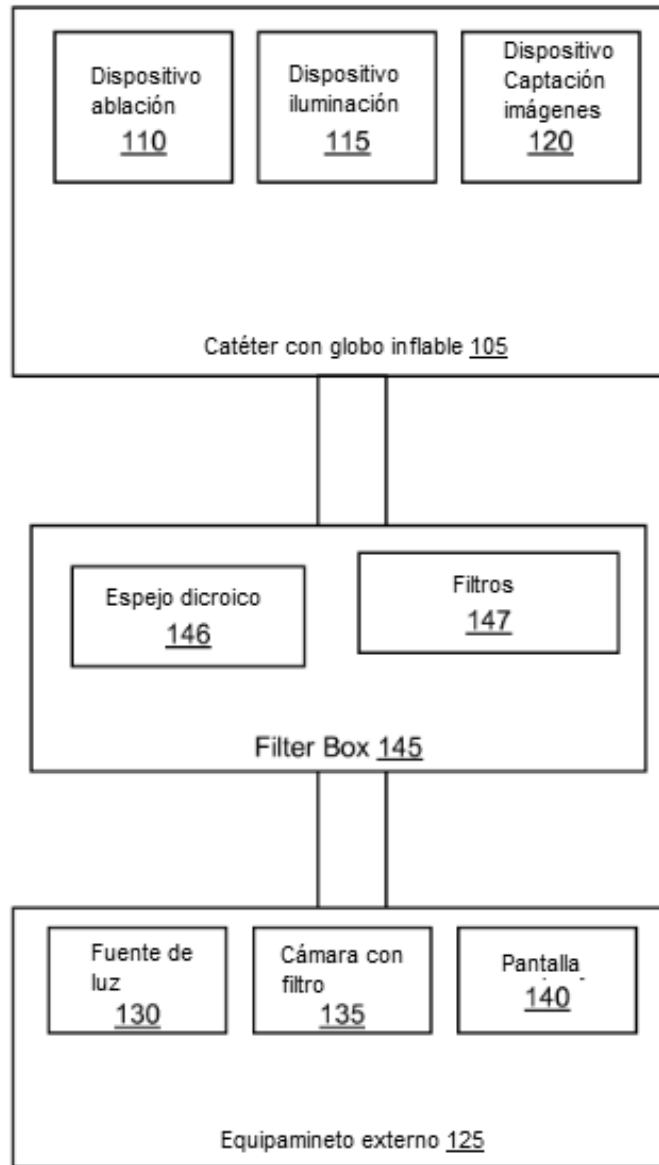


**Figura 1C**

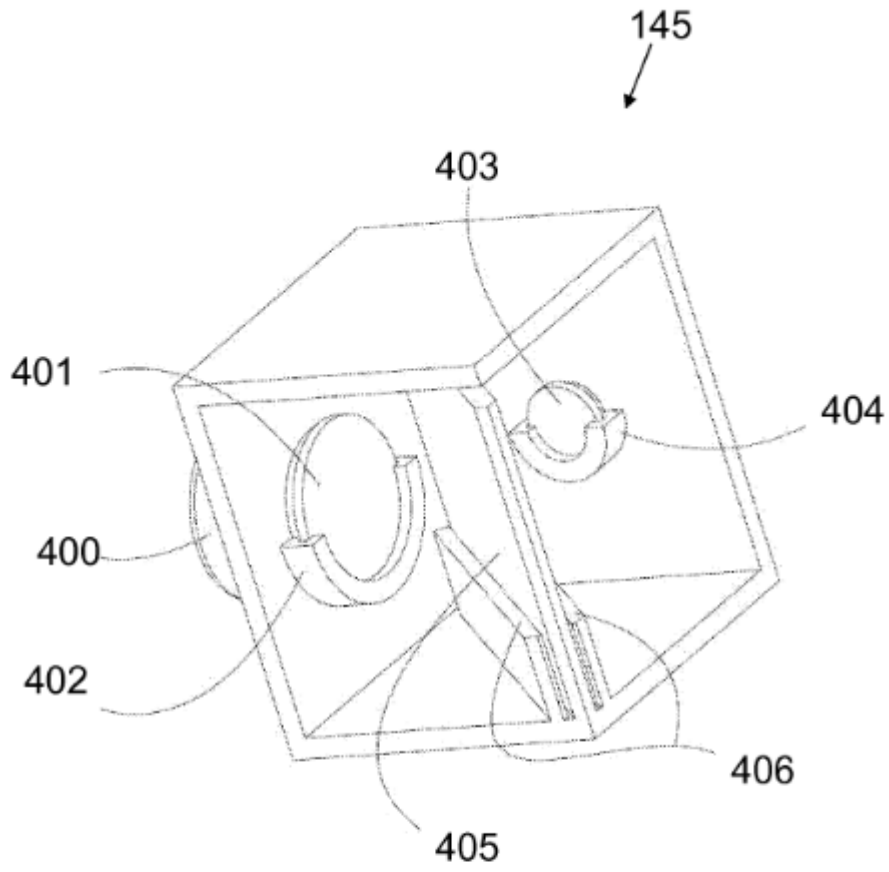




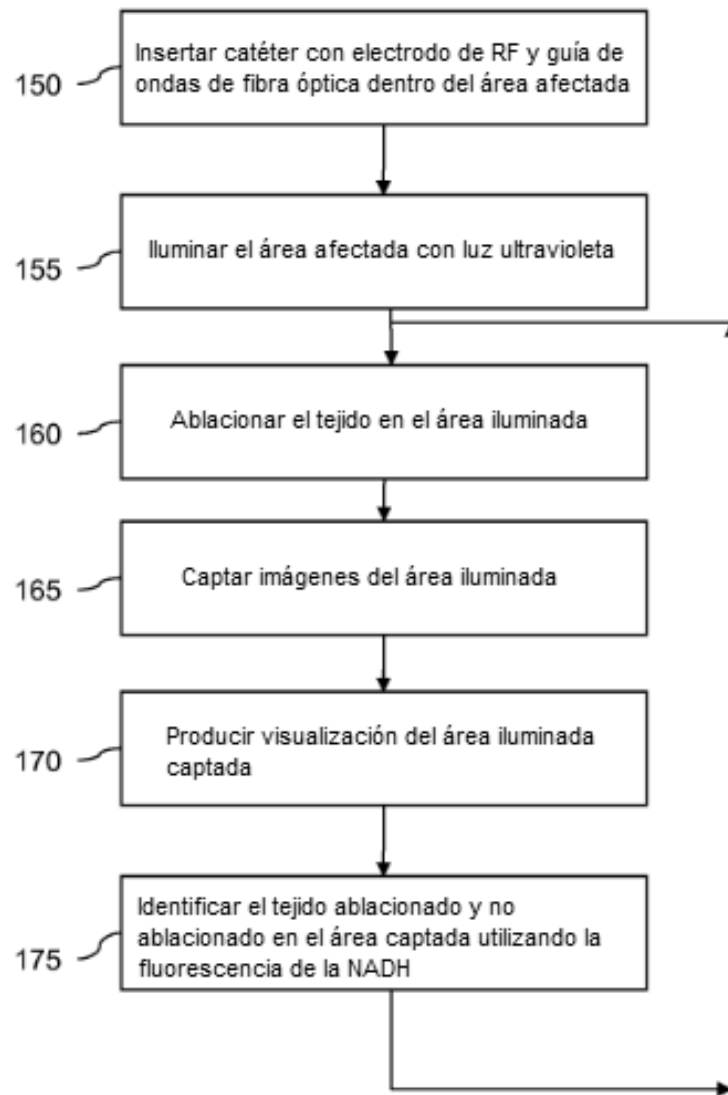
**Figura 1D**



**Figura 2A**



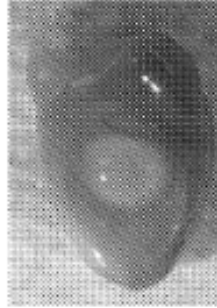
**Figura 2B**



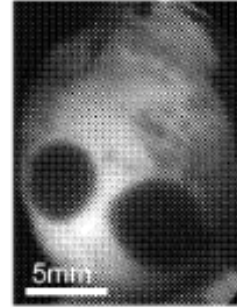
**Figura 3**



**Figura 4A**



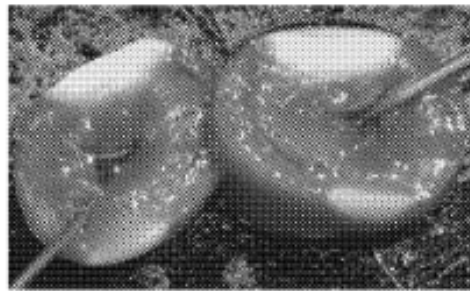
**Figura 4B**



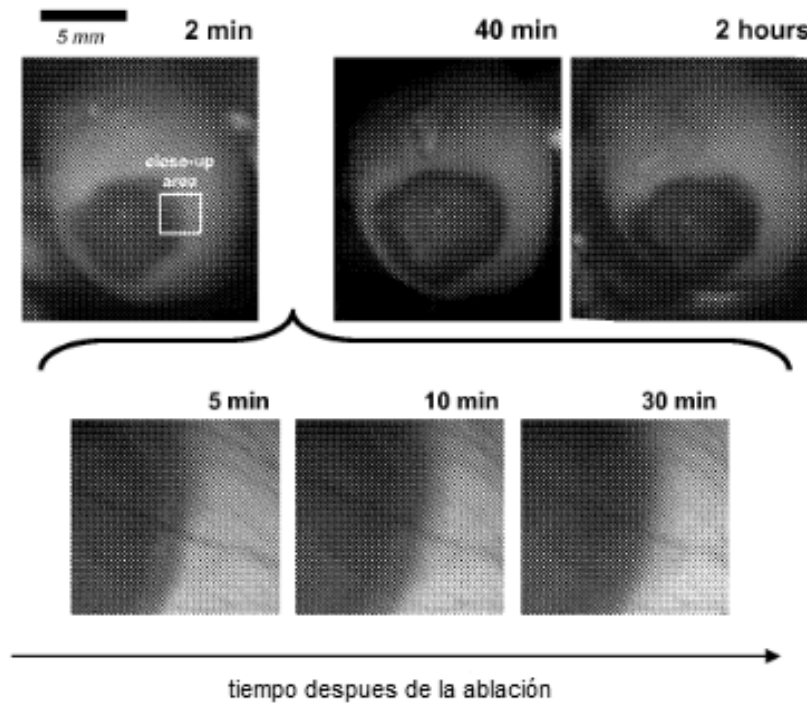
**Figura 4C**



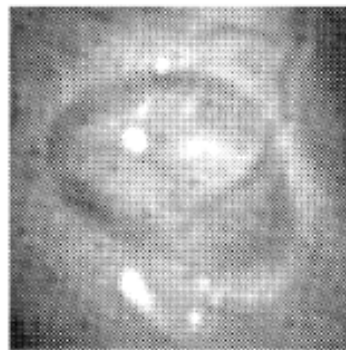
**Figura 4D**



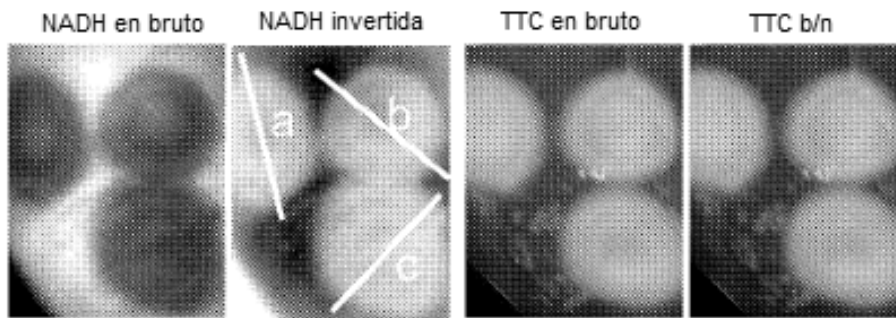
**Figura 4E**



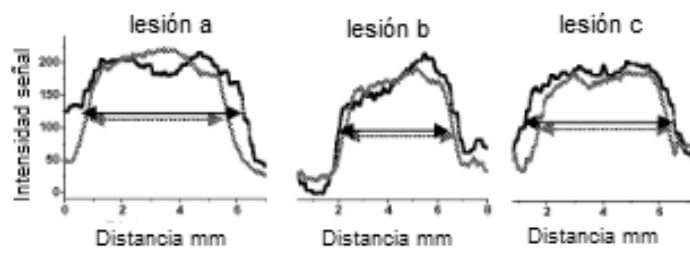
**Figura 5A**



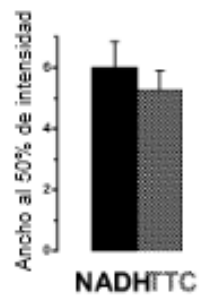
**Figura 5B**



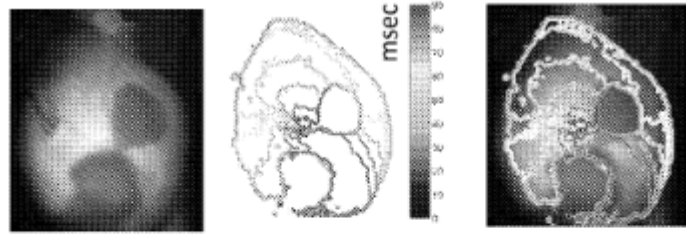
**Figura 6A**



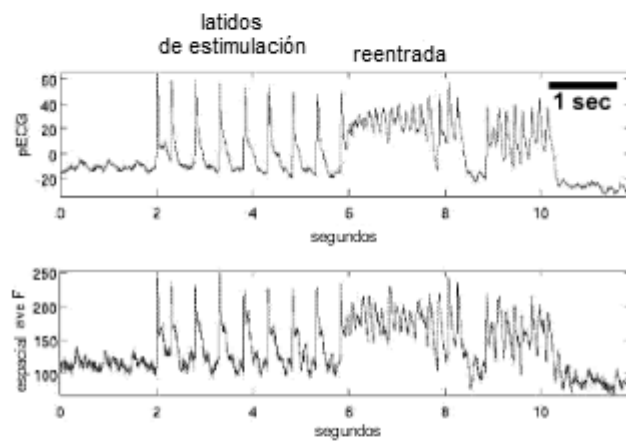
**Figure 6B**



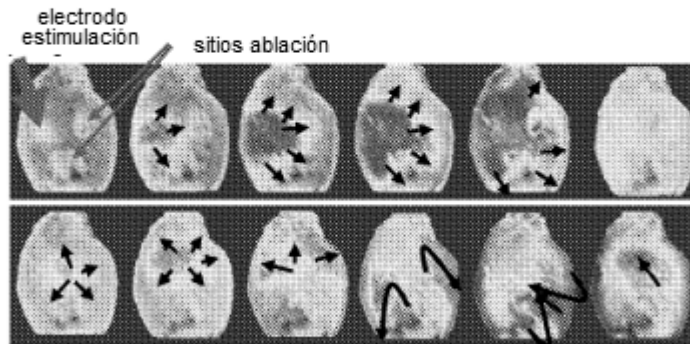
**Figura 6C**



**Figura 7A**

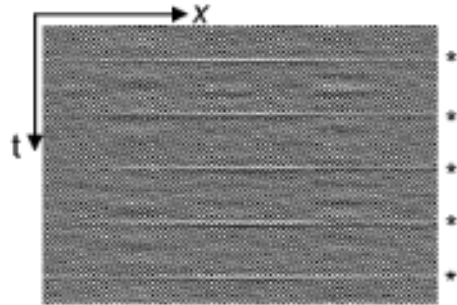


**Figura 7B**

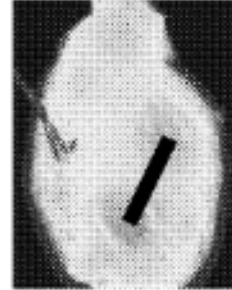


**Figura 7C**

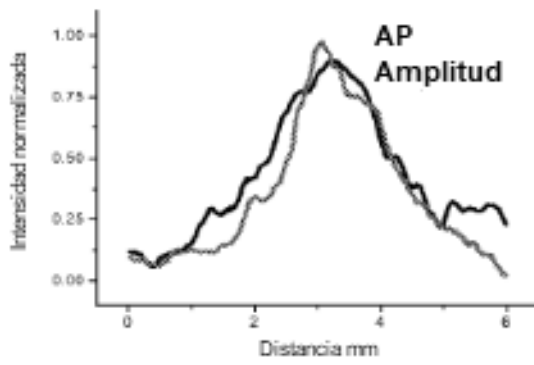




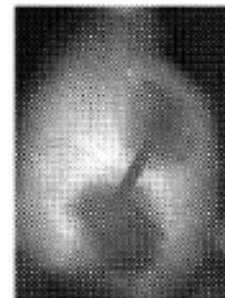
**Figura 8A**



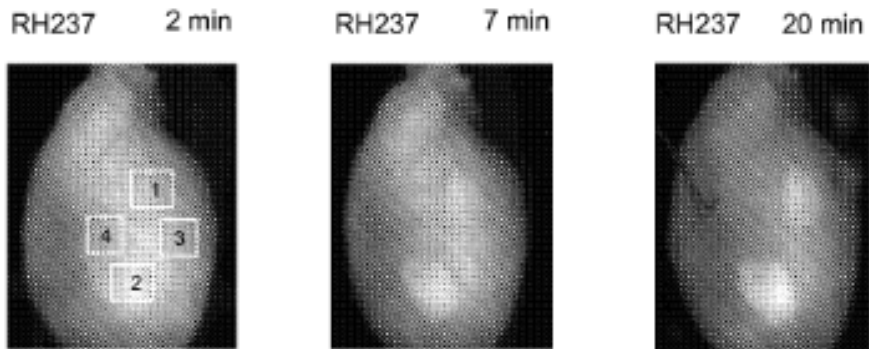
**Figura 8B**



**Figura 8C**



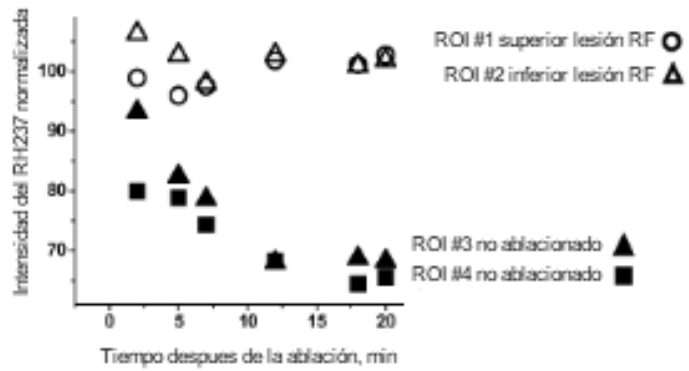
**Figura 8D**



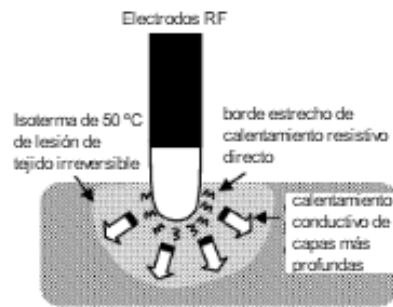
**Figura 9A**

**Figura 9B**

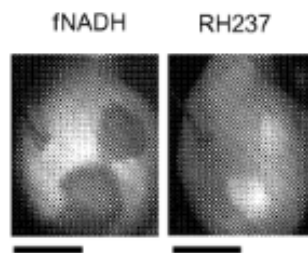
**Figura 9C**



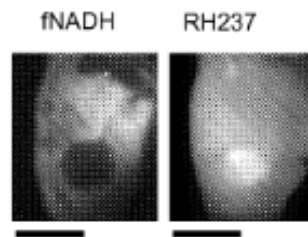
**Figura 9D**



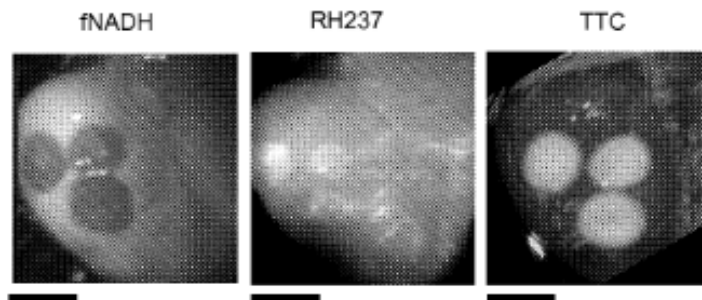
**Figura 10A**



**Figura 10B**



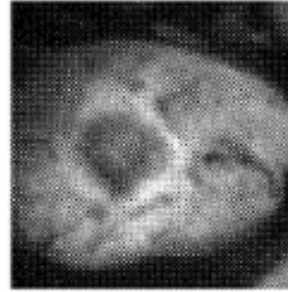
**Figura 10C**



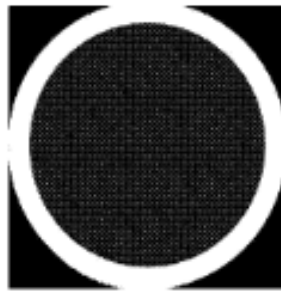
**Figura 10D**



**Figura 11A**

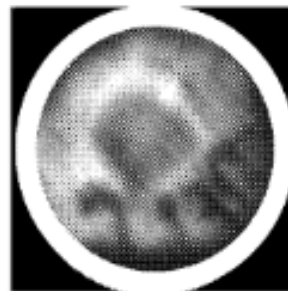


**Figura 11B**



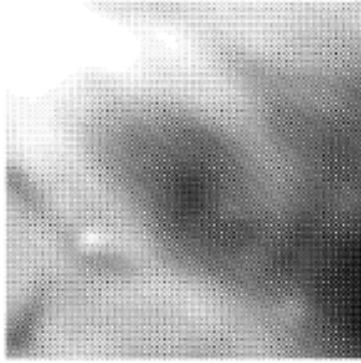
Sangre encima

**Figura 11C**

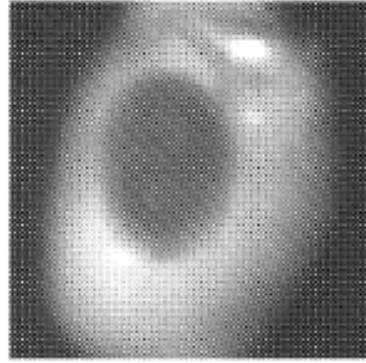


Sangre desplazada

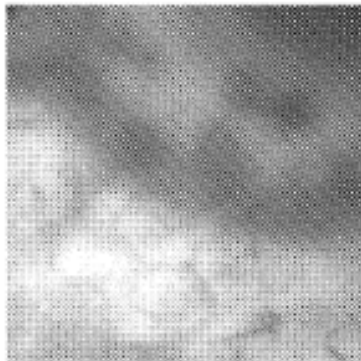
**Figura 11D**



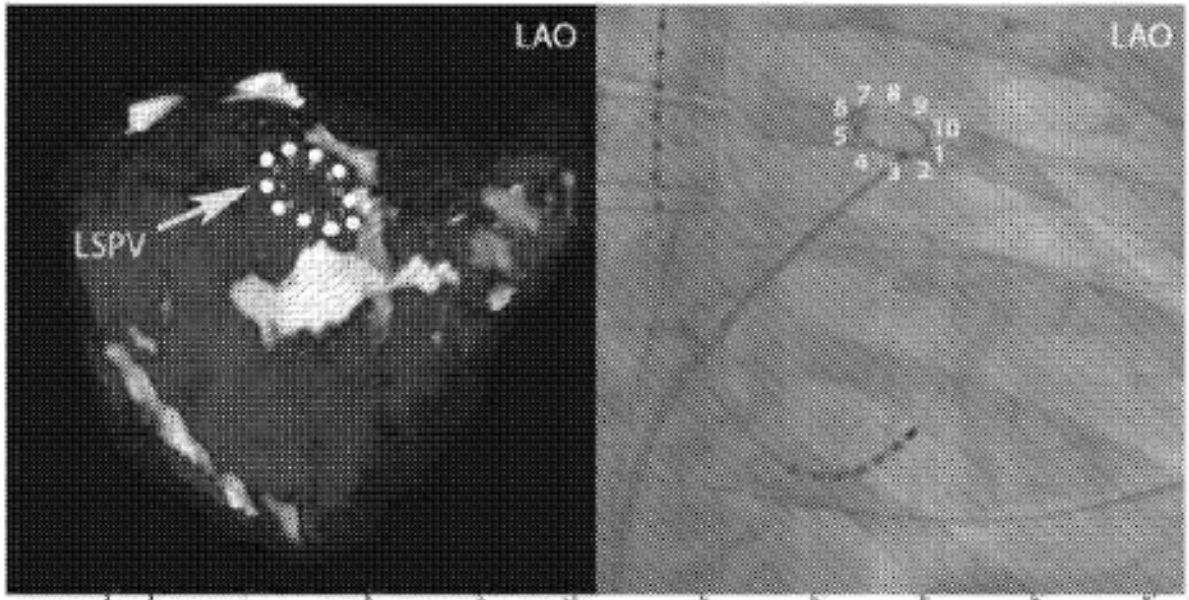
**Figura 12**



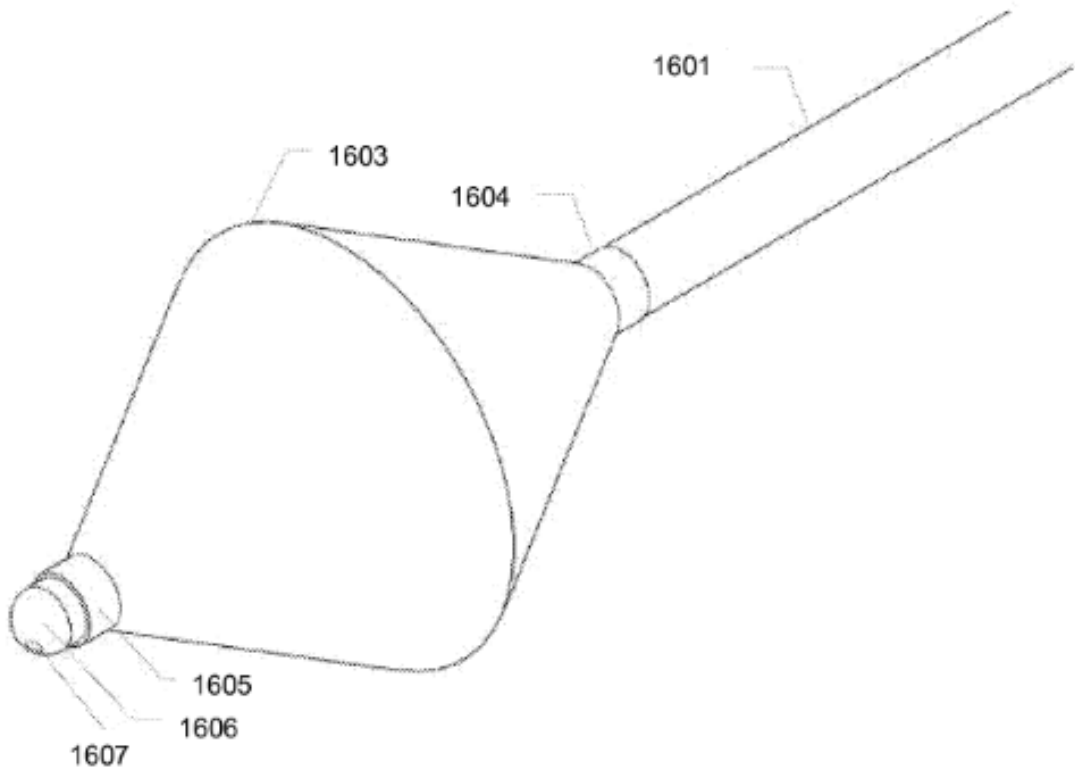
**Figura 13**



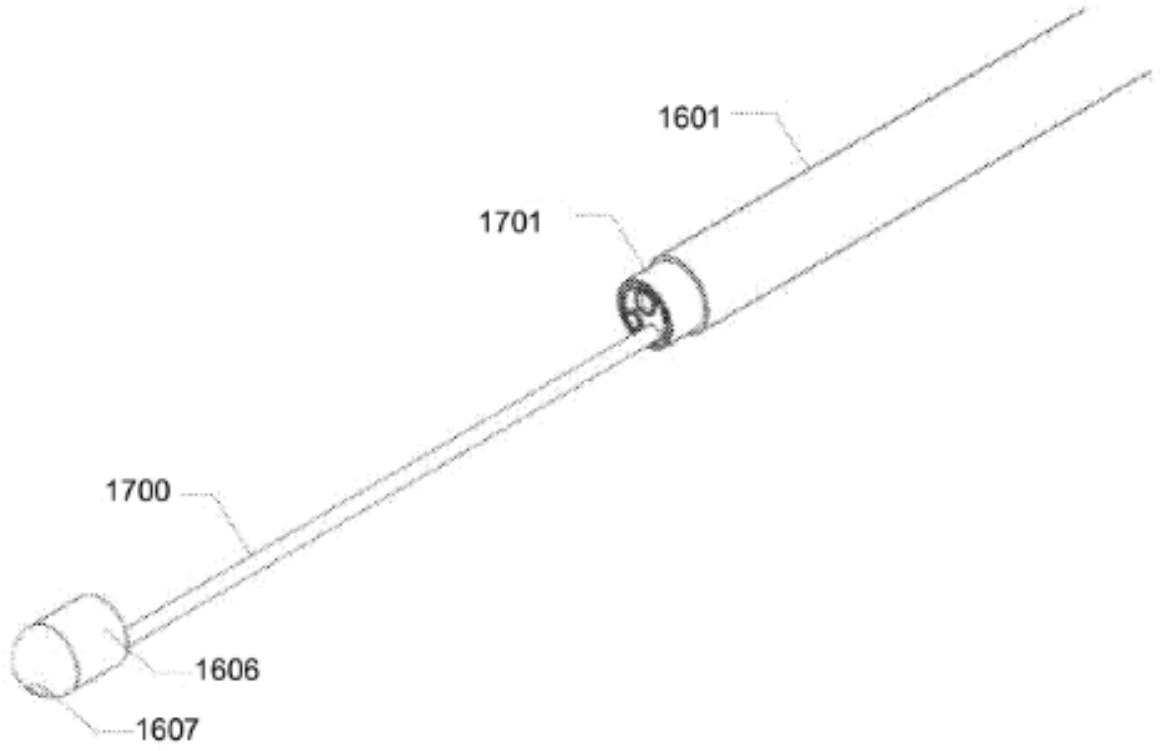
**Figura 14**



**Figura 15**

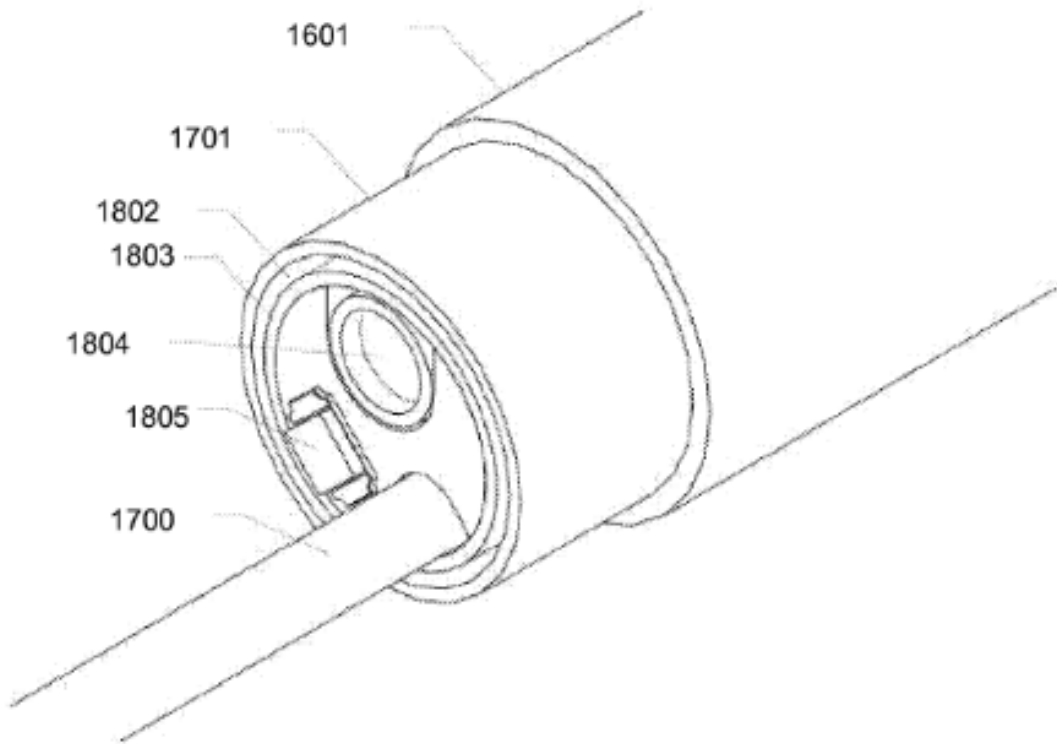


**Figura 16**

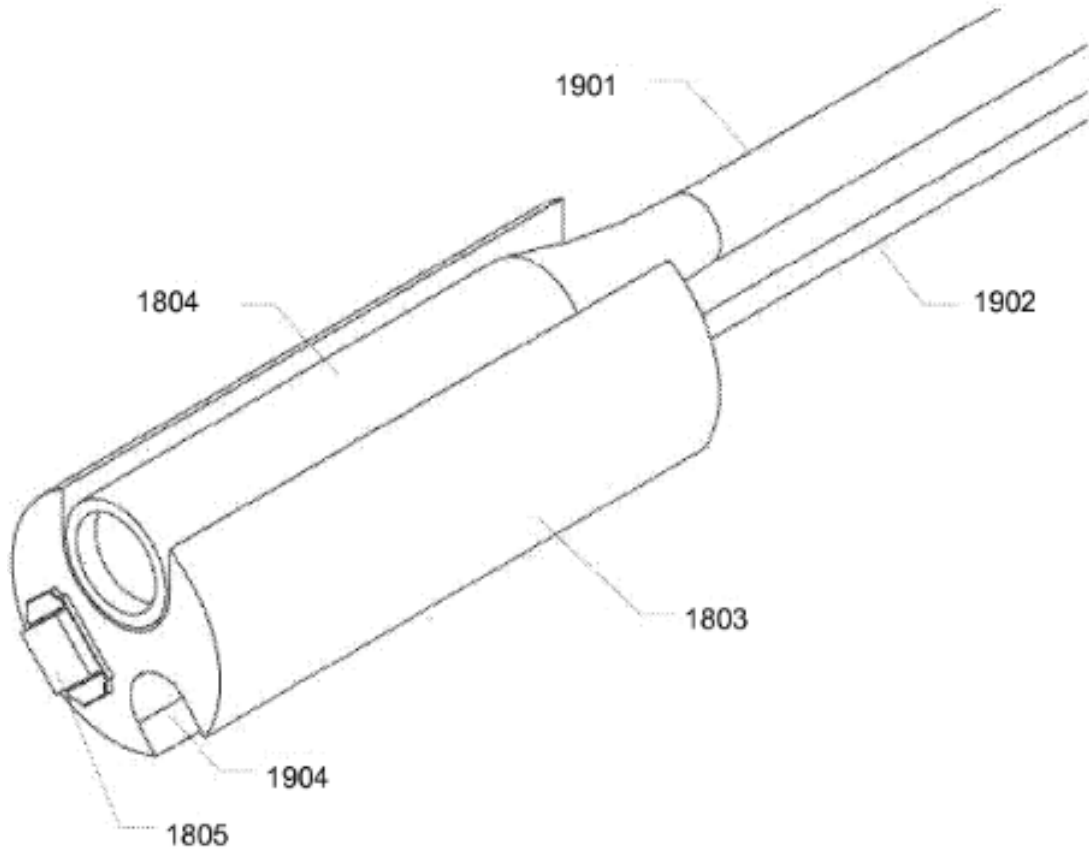


**Figura 17**

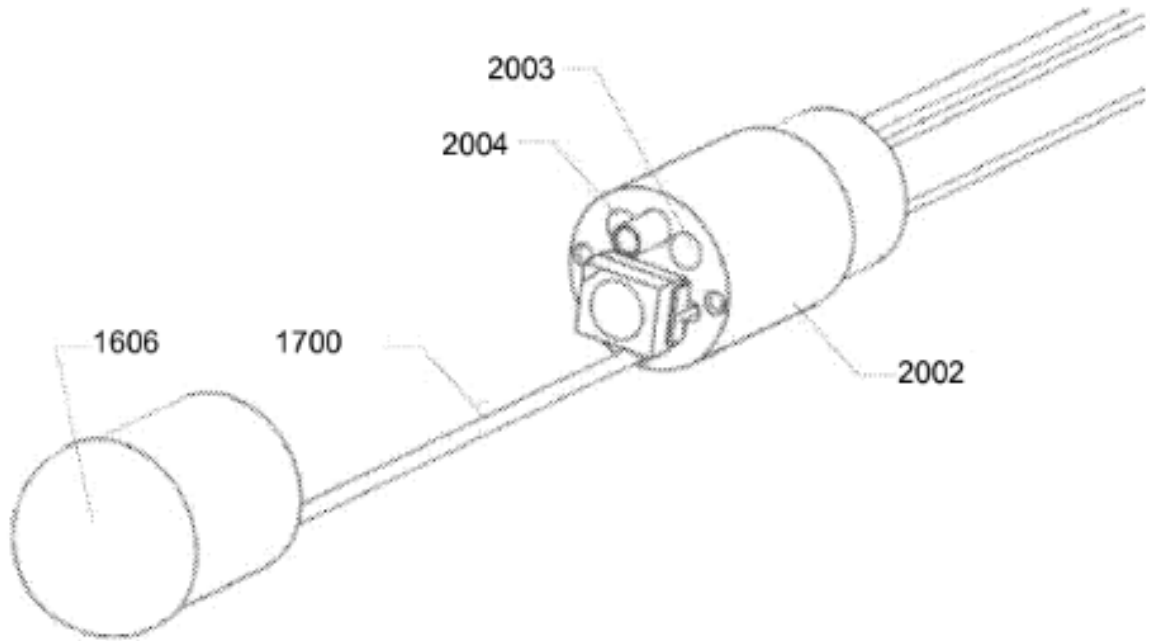




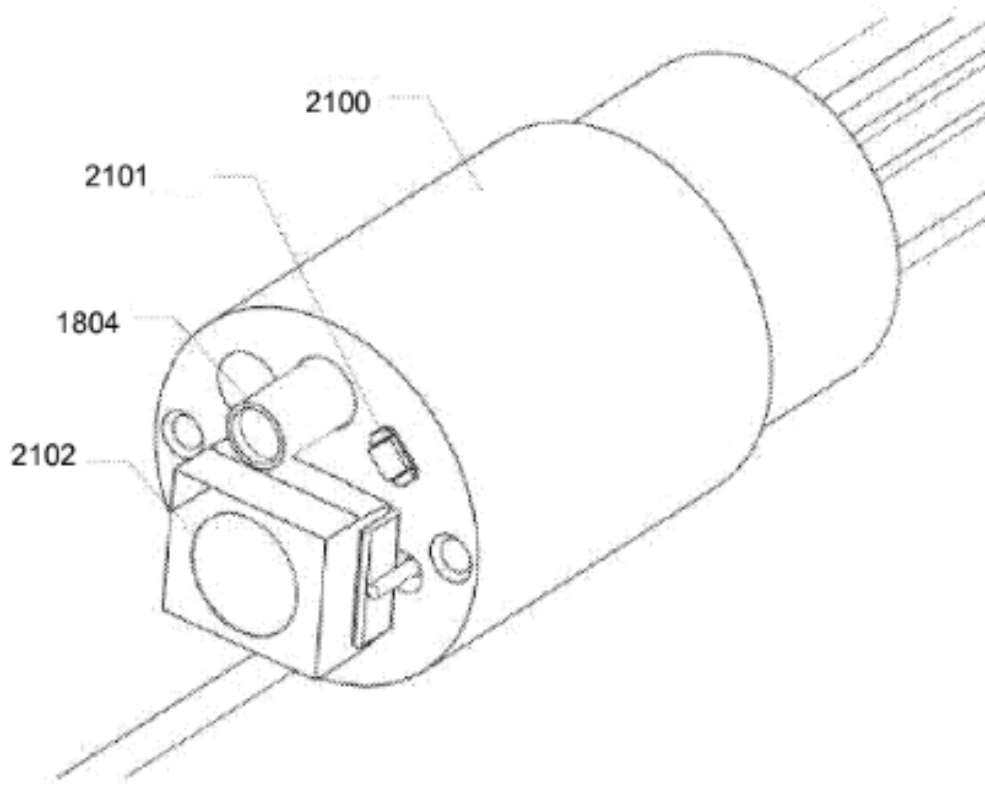
**Figura 18**



**Figura 19**



**Figura 20**



**Figura 21**