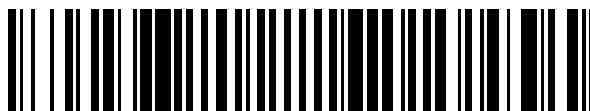


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 029**

51 Int. Cl.:

A61B 17/00 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

A61B 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2014 PCT/IB2014/001771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14188279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2014 E 14786260 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2999412**

54 Título: **Aparato para aplicar dispositivos para reducir la presión atrial izquierda**

30 Prioridad:

21.05.2013 US 201361825931 P

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

23.12.2020

73 Titular/es:

**V-WAVE LTD. (100.0%)
HaHadas 9 P.O. Box 119
30600 Or Akiva, IL**

72 Inventor/es:

**YACOBY, MENASHE;
HARARI, BOAZ y
NITZAN, YAACOV**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 800 029 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

Aparato para aplicar dispositivos para reducir la presión atrial izquierda

5 I. Campo de la Invención

Esta solicitud se refiere de forma general a dispositivos para reducir la presión atrial izquierda, especialmente en sujetos con patologías del corazón, tales como insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) o infarto de miocardio (MI), y a un aparato para aplicar dichos dispositivos.

10 II. Antecedentes de la Invención

La insuficiencia cardíaca es el estado fisiológico en donde el gasto cardíaco es insuficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo y los pulmones. La CHF se produce cuando el gasto cardíaco es relativamente reducido y el cuerpo se congestiona con fluido. Existen numerosas causas subyacentes posibles de CHF, incluyendo infarto de miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad valvular y miocarditis. La insuficiencia cardíaca crónica está asociada a la activación neurohormonal y alteraciones en el control autonómico. Aunque estos mecanismos neurohormonales compensatorios permiten obtener un apoyo valioso para el corazón en circunstancias fisiológicas normales, los mismos también tienen un papel fundamental en el desarrollo y la posterior progresión de CHF. Por ejemplo, uno de los principales mecanismos compensatorios del cuerpo para un flujo sanguíneo reducido en CHF consiste en aumentar la cantidad de sal y agua retenida por los riñones. Retener sal y agua, en vez de liberarlas a la orina, aumenta el volumen de sangre en el torrente sanguíneo y ayuda a mantener la presión sanguínea. No obstante, el mayor volumen de sangre también estira el músculo cardíaco, agrandando las cámaras cardíacas, especialmente los ventrículos. Con una cierta cantidad de estiramiento, las contracciones del corazón se debilitan y la insuficiencia cardíaca empeora. Otro mecanismo compensatorio es la vasoconstricción del sistema arterial. Este mecanismo, del mismo modo que la retención de agua aumenta la presión sanguínea para ayudar a mantener una perfusión adecuada.

En una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (EF) baja, las altas presiones en el corazón son provocadas por el intento del cuerpo de mantener las altas presiones necesarias para una perfusión periférica adecuada. No obstante, el corazón se debilita como resultado de las altas presiones, agravando el desorden. La presión en el atrio izquierdo puede superar 25 mm Hg, en cuyo estado los fluidos de la sangre que circula a través del sistema circulatorio pulmonar salen de los espacios intersticiales y pasan a los alveolos, provocando edema pulmonar y congestión de los pulmones.

La Tabla 1 es una lista de intervalos típicos de presión atrial derecha (RAP), presión ventricular derecha (RVP), presión atrial izquierda (LAP), presión ventricular izquierda (LVP), gasto cardíaco (CO) y volumen sistólico (SV) para un corazón normal y para un corazón que sufre CHF. Con un latido del corazón normal aproximadamente a 70 latidos/minuto, el volumen sistólico necesario para mantener un gasto cardíaco normal es de aproximadamente 60 a 100 milímetros. Cuando la carga previa, la carga posterior y la contractibilidad del corazón son normales, las presiones necesarias para conseguir un gasto cardíaco normal se representan en la Tabla 1. En un corazón que sufre CHF, los parámetros hemodinámicos cambian (tal como se muestra en la Tabla 1) para maximizar la perfusión periférica.

Tabla 1

Parámetro	Intervalo normal	Intervalo CHF
RPA (mm Hg)	2-6	6-15
RVP (mm Hg)	15-25	20-40
LAP (mm Hg)	6-12	15-30
LVP (mm Hg)	6-120	20-220
CO (litros/minuto)	4-8	2-6
SV (milímetros/latido)	60-100	30-80

La CHF se clasifica generalmente como insuficiencia cardíaca sistólica (SHF) o insuficiencia cardíaca diastólica (DHF). En la SHF, la acción de bombeo del corazón se reduce o debilita. Una medición clínica común es la fracción de eyección, que es una función de la sangre eyectada fuera del ventrículo izquierdo (volumen sistólico), dividida por el volumen máximo que permanece en el ventrículo izquierdo al final de la fase de diástole o de relajación. Una fracción de eyección normal es más grande que el 50%. La insuficiencia cardíaca sistólica tiene una fracción de eyección disminuida inferior al 50%. Un paciente con SHF puede tener normalmente un ventrículo izquierdo más grande debido a un fenómeno denominado remodelación cardíaca, que sucede secundariamente con respecto a las presiones ventriculares más grandes.

En una DHF, el corazón se contrae de forma general normalmente, con una fracción de eyección normal, aunque es más rígido, o menos amoldable, de lo que sería un corazón sano al relajarse y llenarse de sangre. La rigidez puede impedir que la sangre llene el corazón, y producir un atasco en los pulmones, lo que podría provocar hipertensión venosa pulmonar y edema pulmonar. La DHF es más común en pacientes mayores de 75 años, especialmente en

mujeres con presión sanguínea alta.

Ambas variantes de CHF se han tratado usando aproximaciones farmacéuticas, que comprenden normalmente el uso de vasodilatadores para reducir la carga de trabajo del corazón disminuyendo la resistencia vascular sistémica, así como la diurética, lo que evita la acumulación de fluido y la formación de edemas, y reduce la presión de llenado cardíaca.

En casos más graves de CHF, se han usado dispositivos de asistencia tales como bombas mecánicas para reducir la carga en el corazón realizando la totalidad o parte de la función de bombeo llevada a cabo normalmente por el corazón. Con frecuencia, se usan dispositivos de asistencia ventriculares izquierdos crónicos (LVAD) y trasplante cardíaco como últimas medidas. No obstante, los dispositivos de asistencia de este tipo están previstos normalmente para mejorar la capacidad de bombeo del corazón, para aumentar el gasto cardíaco a niveles compatibles con la vida normal y para sustentar el paciente hasta que el corazón de un donante para trasplante está disponible. Estos dispositivos mecánicos permiten la propulsión de volúmenes significativos de sangre (litros/min), aunque están limitados por la necesidad de un suministro de energía, bombas relativamente grandes y el riesgo de hemólisis, formación de trombos e infección. También se han utilizado dispositivos de asistencia temporal, globos intraaórticos y dispositivos marcapasos.

Además del trasplante cardíaco, que es altamente invasivo y está limitado por la disponibilidad de corazones de donantes, también es posible usar aproximaciones quirúrgicas, tales como cardiomioplastia dinámica o ventriculectomía izquierda parcial de Batista en casos graves.

Se han desarrollado diversos dispositivos que usan stents o conductos para modificar la presión y la circulación sanguínea en el interior de un vaso determinado, o entre cámaras del corazón. Por ejemplo, La patente US 6.120.534, de Ruiz, se refiere a un stent endoluminal para regular la circulación de fluido a través de un vaso u órgano del cuerpo, por ejemplo, para regular la circulación sanguínea a través de la arteria pulmonar a efectos de tratar defectos cardíacos congénitos. El stent puede incluir una malla extensible con partes lobulares o cónicas unidas por una región estrechada, que limita la circulación a través del stent. La malla puede comprender tirantes longitudinales conectados mediante elementos de conexión sinusoidales o en forma de serpentina. Ruiz no menciona el tratamiento de CHF o la reducción de presión atrial izquierda.

La patente US 6.468.303, de Amplatz y col., describe un dispositivo médico deformable y un método correspondiente para la derivación en órganos y vasos seleccionados. Amplatz describe que el dispositivo puede ser adecuado para realizar una derivación de un defecto septal del corazón de un paciente, por ejemplo, creando una derivación en el septo atrial de un neonato con síndrome cardíaco izquierdo hipoplástico (HLHS). Amplatz describe que aumentar la mezcla de sangre venosa pulmonar y sistémica mejora la saturación de oxígeno. Amplatz describe que, dependiendo de la hemodinámica, el paso de derivación puede ser cerrado posteriormente mediante un dispositivo de oclusión. Amplatz no menciona el tratamiento de CHF o la reducción de presión atrial izquierda, y tampoco medios para regular el caudal de sangre a través del dispositivo.

La publicación de patente US 2005/0165344, de Dobak, III, describe un aparato para tratar insuficiencia cardíaca que incluye un conducto dispuesto en un orificio en el septo atrial del corazón para permitir la circulación del atrio izquierdo al atrio derecho. Dobak describe que la derivación de sangre reducirá las presiones atriales izquierdas, evitando de este modo edema pulmonar y disfunción ventricular izquierda progresiva, y reduciendo la LVEDP. Dobak describe que el conducto puede incluir un tubo auto extensible con tirantes de retención, tales como brazos metálicos que ejercen una ligera fuerza sobre el septo atrial en ambos lados y pinzan o retienen la válvula con respecto al septo, y un elemento de válvula de una vía, tal como un disco inclinable, un diseño de doble hoja o una válvula de charnela de tejido pericárdico animal fijo. No obstante, Dobak afirma que un diseño con válvulas puede no resultar óptimo debido al riesgo de estasis sanguínea y formación de trombos en la válvula, y que las válvulas también pueden dañar los componentes sanguíneos debido a efectos de flujo turbulento. Dobak no da ninguna orientación específica sobre cómo evitar tales problemas.

US 2011/0054515 describe un dispositivo para ocluir el apéndice atrial izquierdo de un paciente para bloquear el paso de coágulos sanguíneos fuera del corazón a la circulación sistémica. El dispositivo tiene un tapón conectado a un bastidor. Una membrana de oclusión está conectada a una parte del bastidor y la cubre. El tapón comprende unos radios que salen de un cubo central de tapón y que finalizan en un elemento de unión de tapón.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, sería deseable dar a conocer dispositivos para reducir la presión atrial izquierda y un aparato para aplicar dichos dispositivos en el septo atrial del corazón.

III. Sumario de la Invención

La presente invención supera los inconvenientes de los dispositivos previos conocidos, dando a conocer un aparato para aplicar un dispositivo para regular la presión sanguínea entre el atrio izquierdo y el atrio derecho de un paciente. El aparato puede incluir una o más patas de bloqueo, un anillo de liberación, un cordón de tracción, un muelle y un catéter. La una o más patas de bloqueo pueden tener una parte de gancho y pueden estar configuradas para moverse de una primera posición, en donde la una o más patas de bloqueo se extienden radialmente hacia

fuera, a una segunda posición, en donde la una o más patas de bloqueo se mueven radialmente hacia dentro para liberar el dispositivo. El cordón de tracción puede estar configurado para mover la una o más patas de bloqueo de la primera posición a la segunda posición. El catéter tiene un lumen y un eje central y la una o más patas de bloqueo y el cordón de tracción pueden estar dispuestos al menos parcialmente en el interior del lumen. La parte de gancho de al menos una de la una o más patas de bloqueo puede realizar una acción de enganche hacia fuera en alejamiento con respecto al eje central para permitir que las patas de bloqueo se unan al dispositivo en la superficie interior del dispositivo.

Al menos una de las patas de bloqueo puede incluir una parte de rampa dispuesta de forma proximal con respecto a la parte de gancho. El anillo de liberación puede estar conectado a la una o más patas de bloqueo y configurado para contactar con una sección interior de la parte de rampa en la primera posición y para contactar con una sección exterior de la parte de rampa en la segunda posición. El cordón de tracción puede estar conectado al anillo de liberación de modo que el accionamiento del cordón de tracción mueve el anillo de liberación de la primera posición, en donde la una o más patas de bloqueo se extienden radialmente hacia fuera, a la segunda posición, en donde la una o más patas de bloqueo se mueven radialmente hacia dentro para liberar el dispositivo.

El aparato puede incluir una funda y el catéter puede estar configurado para su disposición al menos parcial en el interior de la funda. El dispositivo puede estar configurado para su disposición en el interior de la funda en un estado contraído de aplicación. La una o más patas de bloqueo pueden estar configuradas para mover el dispositivo longitudinalmente hacia delante y longitudinalmente hacia atrás a través de la funda. Preferiblemente, el aparato está configurado para aplicar el dispositivo en un septo atrial del paciente.

Además, el aparato puede incluir un asa conectada al cordón de tracción y dispuesta en un extremo proximal del catéter, siendo accionado el cordón de tracción a través del asa. Es posible conectar una base de anillo de liberación al anillo de liberación y el cordón de tracción, y el cordón de tracción puede mover la base de anillo de liberación para mover el anillo de liberación de la primera posición a la segunda posición. Un muelle puede estar conectado a la base de anillo de liberación, y el muelle puede estar configurado para desviar el anillo de liberación hacia la primera posición. Además, el muelle puede estar configurado para limitar el desplazamiento del anillo de liberación al alcanzar una compresión total. El aparato también puede incluir un elemento anular dispuesto de forma proximal con respecto a la base de anillo de liberación y configurado para mantener el muelle entre la base de anillo de liberación y el elemento anular.

La una o más patas de bloqueo pueden incluir dos patas de bloqueo que comparten una parte de rampa común y una tercera pata de bloqueo que tiene una parte de rampa separada. El catéter puede incluir un extremo de catéter que tiene un lumen extremo que se extiende a través del mismo, y la una o más patas de bloqueo, el anillo de liberación y el cordón de tracción pueden estar dispuestos al menos parcialmente en el interior del lumen extremo.

A título de ejemplo, aunque no forma parte de la invención, se da a conocer un método de aplicación de un dispositivo en un sujeto con patología del corazón. El método puede incluir disponer un aparato de aplicación que comprende una o más patas de bloqueo con una parte de gancho y un catéter que tiene un lumen y un eje central, estando dispuestas al menos parcialmente la una o más patas de bloqueo en el interior del lumen y estando configurada la parte de gancho de la una o más patas de bloqueo para realizar una acción de enganche hacia fuera en alejamiento con respecto al eje central; conectar la parte de gancho al dispositivo; disponer el dispositivo a través de una punción a través de la fosa oval; y mover la una o más patas de bloqueo de una primera posición, en donde la una o más patas de bloqueo se extienden radialmente hacia fuera, a una segunda posición, en donde la una o más patas de bloqueo se mueven radialmente hacia dentro para desconectar la parte de gancho con respecto al dispositivo de modo que el dispositivo se une al septo atrial.

El método puede incluir insertar el dispositivo en una funda, retraer parcialmente la funda de modo que el dispositivo se une al lado izquierdo del septo atrial y luego retraer totalmente la funda de modo que el dispositivo se dispone parcialmente en el atrio derecho. El dispositivo puede tener una primera y segunda regiones extremas acampanadas y una región de cuello dispuesta entre las mismas y, opcionalmente, una válvula de tejido. La primera región extrema acampanada puede disponerse en el septo atrial y unirse al mismo, y la segunda región extrema acampanada puede disponerse en el septo atrial y flanquearlo.

La una o más patas de bloqueo pueden incluir una parte de rampa dispuesta de forma proximal con respecto a la parte de gancho y el aparato de aplicación comprende además un anillo de liberación conectado a la una o más patas de bloqueo. En una realización de este tipo, mover la una o más patas de bloqueo incluye además mover el anillo de liberación, a través de un cordón de tracción, de la primera posición, en donde el anillo de liberación contacta con una sección interior de la parte de rampa, a la segunda posición, en donde el anillo de liberación contacta con una sección exterior de la parte de rampa.

La disposición del dispositivo puede incluir disponer el dispositivo a través de la punción a través de la fosa oval, de modo que la región de cuello se dispone en la punción. El método puede incluir identificar la parte intermedia de la fosa oval del septo atrial ejerciendo presión con una aguja contra la fosa oval para tensar parcialmente la fosa oval y realizar una punción en la parte intermedia de la fosa oval con la aguja. La punción puede realizarse a través de la

parte intermedia de la fosa oval y el dispositivo puede desplegarse en alejamiento con respecto al limbo, la pared atrial y el borde entre la vena cava inferior y el seno coronario.

A título de ejemplo, aunque no forma parte de la invención, se da a conocer un método de aplicación de un dispositivo en un sujeto con patología del corazón. El método puede incluir disponer un aparato de aplicación que comprende una o más patas de bloqueo con una parte de gancho y un catéter que tiene un lumen y un eje central, estando dispuestas al menos parcialmente la una o más patas de bloqueo en el interior del lumen; conectar la parte de gancho al dispositivo; disponer el dispositivo a través de una punción a través de la fosa oval según un ángulo no perpendicular entre el eje central del catéter y una pared exterior del septo atrial; y mover la una o más patas de bloqueo de una primera posición, en donde la una o más patas de bloqueo se extienden radialmente hacia fuera, a una segunda posición, en donde la una o más patas de bloqueo se mueven radialmente hacia dentro para desconectar la parte de gancho con respecto al dispositivo de modo que el dispositivo se une al septo atrial.

A título de ejemplo, aunque no forma parte de la invención, también se dan a conocer dispositivos en forma de reloj de arena para reducir la presión atrial izquierda, y métodos de producción y uso de los mismos. Tal como se explica de forma más detallada en la presente memoria, dichas reducciones en la presión atrial izquierda permiten aumentar el gasto cardíaco, aliviar la congestión pulmonar y disminuir la presión arterial pulmonar, entre otras ventajas. Los dispositivos de la invención están configurados para su implante a través del septo atrial y, especialmente, a través de la parte intermedia de la fosa oval, en alejamiento con respecto al limbo circundante, la vena cava inferior (IVC) y la pared atrial. Los dispositivos están configurados para obtener una circulación sanguínea en un sentido del atrio izquierdo al atrio derecho cuando la presión en el atrio izquierdo supera la presión en el atrio derecho, descomprimiendo por lo tanto el atrio izquierdo. Esta disminución de la presión atrial izquierda puede desfasar una hemodinámica anormal asociada a CHF, por ejemplo, reducir la congestión, así como la ocurrencia de edema pulmonar cardiogénico agudo (ACPE), que es una manifestación severa de CHF en donde el fluido se fuga de los capilares pulmonares al intersticio y los alveolos del pulmón. De forma específica, la disminución de la presión atrial izquierda permite mejorar la función cardíaca:

- (1) Disminuyendo la presión de circulación pulmonar general, disminuyendo por lo tanto la poscarga en el corazón,
- (2) Aumentando el gasto cardíaco mediante la reducción de las dimensiones del ventrículo izquierdo al final de la sístole, y
- (3) Reduciendo la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVEDP) y la presión arterial pulmonar (PAP), lo que permite a su vez que el corazón funcione de manera más eficaz y aumente con el paso del tiempo el gasto cardíaco. Por ejemplo, es posible reducir el consumo de oxígeno del miocardio, creando un punto de funcionamiento más eficaz para el miocardio.

Tal como se describe de forma más detallada a continuación, los dispositivos descritos en la presente memoria comprenden un stent en forma de reloj de arena o "Diábolo" encapsulado con un material biocompatible, y opcionalmente fijado (por ejemplo, con suturas) a una válvula de tejido. El stent, que puede estar conformado en un material con memoria de forma, por ejemplo, un metal con memoria de forma, tal como NiTi, comprende una región de cuello dispuesta entre dos regiones extremas acampanadas. La válvula de tejido está conectada a una región extrema acampanada configurada para su implante en el atrio derecho. De forma específica, el dispositivo puede implantarse formando una punción a través del septo atrial, especialmente a través de la fosa oval, e insertando percutáneamente el dispositivo a través de la misma de modo que el cuello queda alojado en la punción, con el extremo acampanado al que está conectada la válvula de tejido unido al lado derecho del septo atrial y con el otro extremo acampanado flanqueando el lado izquierdo del septo atrial (p. ej., separado del lado izquierdo del septo atrial y sin contactar con el mismo). La disposición en la parte intermedia de la fosa oval es útil debido a que la unión del extremo acampanado derecho al septo atrial mejora la estabilidad de la válvula. La región de cuello y la región extrema acampanada para su disposición en el atrio izquierdo pueden estar cubiertas cada una por un polímero biocompatible, tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), poliuretano, DACRON (tereftalato de polietileno), silicona, uretano de policarbonato, o tejido pericárdico de una fuente equina, bovina o porcina, que se trata opcionalmente para favorecer una cantidad limitada de crecimiento interior de tejido, p. ej., un tejido epitelial o una capa neoíntima. La válvula de tejido está conectada al polímero biocompatible en la región extrema acampanada derecha, cerca de la región de cuello, y es preferiblemente una válvula tricúspide, bicúspide o de pico de pato configurada para permitir la circulación sanguínea del atrio izquierdo al atrio derecho cuando la presión en el atrio izquierdo supera la del atrio derecho, pero para evitar la circulación del atrio derecho al atrio izquierdo. En realizaciones preferidas, el dispositivo es eficaz para mantener el diferencial de presión entre el atrio izquierdo y el atrio derecho en 15 mm Hg o inferior.

En un aspecto de la presente invención, un dispositivo para regular la presión sanguínea entre el atrio izquierdo y el atrio derecho de un paciente comprende un stent en forma de reloj de arena que comprende un cuello y una primera y segunda regiones extremas acampanadas, con el cuello dispuesto entre la primera y segunda regiones extremas y configurado para su unión a la fosa oval del septo atrial del paciente; y opcionalmente una válvula de tejido de una vía conectada a la primera región extrema acampanada y configurada para realizar una derivación de sangre del atrio izquierdo al atrio derecho cuando la presión sanguínea en el atrio izquierdo supera la presión sanguínea en el atrio derecho. Según un aspecto de la invención, las partes móviles de la válvula están dispuestas en el atrio

derecho, unidas aunque separadas con respecto a la región de cuello.

El stent en forma de reloj de arena puede incluir un material con memoria de forma (p. ej., metal) recubierto con un polímero biocompatible desde una parte de la primera región extrema acampanada, a través de la región de cuello, y a través de la segunda región extrema acampanada, y la válvula de tejido puede extenderse entre la primera región extrema acampanada y el polímero biocompatible. Disponer la válvula de tejido en el lado del dispositivo a implantar en el atrio derecho (es decir, en la primera región extrema acampanada) puede evitar la formación de trombos y el recubrimiento interior de tejido, haciendo que la válvula de tejido, así como la región en donde la válvula de tejido está fijada (p. ej., con suturas) al polímero biocompatible, sea regada continuamente con sangre que circula a través del atrio derecho. En comparación, si la válvula de tejido se fijase (p. ej., con suturas) al polímero biocompatible en la región de cuello, la interfaz entre ambos elementos contactaría con el tejido de la fosa oval, lo que favorecería potencialmente un crecimiento interior excesivo de tejido, crearía fugas y provocaría inflamación. Además, el crecimiento interior de tejido en la región de cuello provocaría un escalón en la circulación sanguínea en la parte más estrecha del dispositivo, en donde la circulación es más rápida, lo que aumentaría las tensiones de cizalla y provocaría coagulación. En cambio, disponer la válvula de tejido totalmente en el interior del lado atrial derecho del dispositivo evita el contacto entre la válvula de tejido y el tejido del septo atrial y la fosa oval. Además, cualquier tejido con un crecimiento interior en la válvula no afectará sustancialmente la circulación sanguínea a través del dispositivo, ya que la válvula está dispuesta en una parte del dispositivo con un diámetro significativamente más grande que la región de cuello. Además, si el tejido biocompatible siguiese presente en las partes del bastidor dispuestas sobre la válvula de tejido, el mismo podría crear ubicaciones de estasis sanguínea entre las hojas de la válvula de tejido y el material biocompatible. Disponer la válvula totalmente en el lado atrial derecho y sin material biocompatible en el bastidor dispuesto superiormente permite un riego continuo de los lados externos de la válvula de tejido con sangre que circula en el atrio derecho.

Preferiblemente, el material biocompatible favorece un crecimiento interior de tejido limitado (o evita un exceso del mismo) en la válvula, incluyendo el crecimiento interior de tejido una capa endotelial o capa neointima que evita la trombogenicidad del dispositivo. La capa endotelial o neointima puede crecer hasta un espesor de 0,2 mm o inferior, a efectos de hacer que el material sea inerte y evitar hiperplasia.

El stent en forma de reloj de arena puede incluir una pluralidad de anillos sinusoidales conectados entre sí por tirantes que se extienden longitudinalmente. En algunas realizaciones, cuando la derivación se aplica a través del septo atrial del paciente, la primera región extrema acampanada sobresale de 5,5 a 7,5 mm en el interior del atrio derecho. La segunda región extrema acampanada puede sobresalir de 2,5 a 7 mm en el interior del atrio izquierdo. El cuello puede tener un diámetro de 4,5 a 5,5 mm. La primera región extrema acampanada puede tener un diámetro entre 9 y 13 mm, y la segunda región extrema acampanada puede tener un diámetro entre 8 y 15 mm. La primera y segunda regiones extremas acampanadas pueden ensancharse cada una de aproximadamente 50 a 120 grados. Por ejemplo, en una realización, la primera región extrema acampanada se ensancha aproximadamente 80 grados, es decir, la parte más inclinada de la superficie exterior de la primera región extrema acampanada forma un ángulo de aproximadamente 40 grados con respecto a un eje longitudinal central del dispositivo. La segunda región extrema acampanada puede ensancharse aproximadamente 30-70 grados, formando la parte más inclinada de la superficie exterior de la segunda región extrema acampanada un ángulo de aproximadamente 35 grados con respecto al eje longitudinal central del dispositivo. El segundo ensanchamiento puede tener una forma estrechada que empieza con un ángulo más amplio en el intervalo de aproximadamente 50-70 grados y que finaliza con un ángulo estrecho en el intervalo de aproximadamente 30-40 grados.

La entrada de la válvula de tejido puede estar dispuesta aproximadamente a 1-3 mm de una parte más estrecha de la región de cuello, y la salida de la válvula de tejido puede estar dispuesta aproximadamente a 5-8 mm de la parte más estrecha de la región de cuello. La válvula de tejido puede comprender una lámina de tejido que tiene una longitud aplanada de aproximadamente 10-16 mm, y la lámina de tejido puede doblarse y suturarse para definir dos o más hojas, cada una con una longitud de aproximadamente 5-8 mm. Por ejemplo, la lámina de tejido puede tener una longitud aplanada no superior a 18 mm, por ejemplo, una longitud de 10-16 mm, o 12-14 mm, o 14-18 mm, y puede doblarse y suturarse para definir dos o más hojas, cada una con una longitud de, por ejemplo, 9 mm o inferior, o 8 mm o inferior, o 7 mm o inferior, o 6 mm o inferior, o incluso 5 mm o inferior, p. ej., 5-8 mm. La lámina de tejido puede tener una altura aplanada no superior a 10 mm, por ejemplo, una altura de 2-10 mm, o 4-10 mm, o 4-8 mm, o 6-8 mm, o 4-6 mm. La lámina de tejido puede tener un área aplanada no superior a 150 mm cuadrados, por ejemplo, 60-150 mm cuadrados, o 80-120 mm cuadrados, o 100-140 mm cuadrados, o 60-100 mm cuadrados.

El stent en forma de reloj de arena puede estar configurado para cambiar entre un estado plegado adecuado para su aplicación percutánea y un estado extendido al desplegarse a través de la fosa oval del paciente. El stent puede tener una configuración de reloj de arena en el estado extendido. La configuración de reloj de arena puede ser asimétrica. El stent puede estar configurado para su implante a través de la parte intermedia de la fosa oval, en alejamiento con respecto al limbo circundante, la vena cava inferior y la pared atrial. El stent en forma de reloj de arena puede estar diseñado de modo que, cuando está plegado en el interior de una funda, el cuello del stent mantiene un diámetro más pequeño que el diámetro interior de la funda. La funda puede tener una punta estrechada con un diámetro reducido localmente en su punta. El cuello del stent está configurado para su posicionamiento automático en el interior de la punta de la funda cuando el stent se despliega parcialmente. De forma adicional,

cuando el stent se despliega parcialmente, es necesaria una fuerza relativamente elevada para desplazar adicionalmente el stent en el interior del atrio izquierdo. Dicha fuerza adicional permite confirmar al personal clínico que el stent se ha desplegado parcialmente, reduce la probabilidad de un despliegue total en el atrio izquierdo y reduce el riesgo de desplazamiento de émbolos en el interior del atrio izquierdo durante el despliegue total.

La válvula de tejido de una vía puede tener dos o más hojas, p. ej., puede tener un diseño tricúspide o bicúspide. La válvula de tejido de una vía puede comprender tejido pericárdico, que en una realización puede consistir principalmente en capas de tejido conectivo mesotelial y laxo, sustancialmente sin una capa fibrosa densa. Debe observarse que las dimensiones del dispositivo en forma de reloj de arena pueden ser significativamente más pequeñas que las de las válvulas aórticas de sustitución, que, por ejemplo, pueden tener un diámetro de 23 mm y requerir el uso de hojas de válvula más grandes y espesas para mantener las tensiones más grandes generadas por la combinación de presiones más altas y diámetros más grandes. En comparación, el dispositivo de la invención tiene unas dimensiones mucho más pequeñas, permitiendo el uso de tejido más delgado (p. ej., aproximadamente una tercera parte del espesor de tejido usado en una válvula aórtica de sustitución), por ejemplo, tejido pericárdico en donde la capa fibrosa densa externa está separada laminarmente y el tejido conectivo mesotelial y laxo se retiene.

En otro aspecto de la presente invención, un dispositivo para regular la presión sanguínea entre el atrio izquierdo y el atrio derecho de un paciente incluye un stent que comprende una región de cuello y una primera y segunda regiones extremas acampanadas, estando dispuesta la región de cuello entre la primera y segunda regiones extremas y configurada para su unión a la fosa oval del septo atrial de paciente; un material biocompatible dispuesto en el stent en el cuello y la segunda región extrema acampanada y una parte de la primera región extrema acampanada; y opcionalmente una válvula de tejido de una vía configurada para derivar sangre del atrio izquierdo al atrio derecho cuando la presión sanguínea en el atrio izquierdo supera la presión sanguínea en el atrio derecho, teniendo la válvula una salida conectada a la primera región extrema acampanada y una entrada conectada a un borde del material biocompatible, definiendo la válvula y el material biocompatible una funda continua que evita un crecimiento interior de tejido excesivo en el interior de la válvula y canaliza el flujo sanguíneo a través de la válvula. En una realización, el borde del material biocompatible está dispuesto aproximadamente a 1-3 mm, p. ej., 2 mm, de una parte más estrecha de la región de cuello.

A título de ejemplo, aunque no forma parte de la invención, un método de tratamiento de un sujeto con patología del corazón comprende: disponer un dispositivo que tiene una primera y segunda regiones extremas acampanadas y una región de cuello dispuesta entre las mismas, y una válvula de tejido conectada a la primera región extrema acampanada; desplegar el dispositivo a través de una punción a través de la fosa oval de sujeto, de modo que la región de cuello queda dispuesta en la punción, la primera región extrema acampanada queda dispuesta en el septo atrial y unida al mismo y la segunda región extrema acampanada queda dispuesta en el septo atrial y lo flanquea; y reducir la presión atrial izquierda y la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole derivando sangre del atrio izquierdo al atrio derecho a través del dispositivo cuando la presión atrial izquierda supera la presión atrial derecha.

Sujetos con diversas patologías del corazón pueden ser tratados con el dispositivo de la invención y beneficiarse del mismo. Por ejemplo, es posible tratar sujetos con infarto de miocardio, por ejemplo, desplegando el dispositivo durante un periodo inmediatamente posterior al infarto de miocardio, p. ej., dentro de seis meses después del infarto de miocardio, o dentro de dos semanas después del infarto de miocardio. Otras patologías del corazón que es posible tratar incluyen insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar. Reducir la presión atrial izquierda y la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole puede permitir obtener diversas ventajas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, aumentar el gasto cardíaco; disminuir la congestión pulmonar; disminuir la presión arterial pulmonar; aumentar la fracción de eyección; aumentar la fracción de acortamiento; y disminuir el diámetro interno del ventrículo izquierdo en la sístole. Es posible usar medios para medir dichos parámetros.

Dichos métodos pueden incluir identificar la parte intermedia de la fosa oval del septo atrial ejerciendo presión con una aguja contra la fosa oval para tensar parcialmente la fosa oval; y realizar una punción en la parte intermedia de la fosa oval con la aguja.

A título de ejemplo, aunque no forma parte de la invención, un método de producción de un dispositivo comprende: disponer un tubo de un metal con memoria de forma; extender el tubo en un mandril para definir una primera y segunda regiones extremas acampanadas y un cuello entre las mismas, y calentar el tubo extendido para establecer la forma; recubrir el cuello y la segunda región extrema acampanada, con un material biocompatible; disponer una válvula de tejido pericárdico animal con hojas fijadas en una posición cerrada normalmente; y fijar una entrada de la válvula a la primera región extrema acampanada y al polímero biocompatible en la región de cuello. El tubo puede ser cortado mediante láser y puede incluir una pluralidad de anillos sinusoidales conectados por tirantes que se extienden longitudinalmente, y la válvula puede estar unida con suturas a los tirantes y al material biocompatible para formar un paso para la sangre.

IV. Breve descripción de los dibujos

Las FIGURAS 1A-1D ilustran vistas en perspectiva de un dispositivo en forma de reloj de arena que tiene una válvula tricúspide, según algunas realizaciones de la presente invención.

La FIGURA 2A ilustra esquemáticamente una vista en planta del lado atrial derecho del septo atrial, incluyendo una ubicación para implantar un dispositivo en forma de reloj de arena a través de la parte intermedia de la fosa oval.

La FIGURA 2B ilustra esquemáticamente una vista en sección del dispositivo en forma de reloj de arena de las FIGURAS 1A-1D dispuesto en la fosa oval del septo atrial, según algunas realizaciones de la presente invención.

La FIGURA 3A es un diagrama de flujo de etapas en un método de producción de un dispositivo en forma de reloj de arena.

Las FIGURAS 3B-3E ilustran vistas en planta de láminas de material para usar en la preparación de válvulas de tejido, según algunas realizaciones de la presente invención.

La FIGURA 4 es un diagrama de flujo de etapas en un método de implante percutáneo de un dispositivo en forma de reloj de arena en una punción a través de la fosa oval.

Las FIGURAS 5A-5D ilustran esquemáticamente etapas realizadas durante el método de la FIGURA 4.

La FIGURA 6A es una imagen de un modelo dinámico de fluidos por ordenador de circulación a través de un dispositivo en forma de reloj de arena en la configuración abierta.

La FIGURA 6B es un gráfico que muestra la relación entre el diferencial de presión atrial izquierda-derecha y el caudal a través de la válvula para dispositivos en forma de reloj de arena con diferentes diámetros de válvula, según algunas realizaciones de la presente invención.

La FIGURA 7 es un diagrama de flujo de etapas en un método para determinar de manera no invasiva la presión atrial izquierda usando un dispositivo en forma de reloj de arena, y ajustar un plan de tratamiento basándose en ello.

Las FIGURAS 8A-8C ilustran vistas en perspectiva de un dispositivo en forma de reloj de arena alternativo, según algunas realizaciones de la presente invención.

La FIGURA 9 es una vista en perspectiva de un dispositivo en forma de reloj de arena alternativo adicional, según algunas realizaciones de la presente invención.

Las FIGURAS 10A-10D son gráficos que muestran, respectivamente, la presión atrial izquierda, la presión atrial derecha, la fracción de eyección y la presión arterial pulmonar en animales en los que se implantó un dispositivo en forma de reloj de arena ilustrativo, así como en animales de control, durante un estudio de doce semanas.

Las FIGURAS 11A-11B son imágenes fotográficas que muestran un dispositivo en forma de reloj de arena a continuación de un explante de un animal después de un implante durante 12 semanas.

La FIGURA 11C es una imagen microscópica de una sección de un dispositivo en forma de reloj de arena a continuación de su explante de un animal después de un implante durante 12 semanas.

Las FIGURAS 12A y 12B ilustran un aparato ilustrativo para aplicar dispositivos según la presente invención, estando el aparato ilustrativo en la posición de unión en la FIGURA 12A y en la posición de separación en la FIGURA 12B.

Las FIGURAS 13A y 13B ilustran, respectivamente, el extremo distal del aparato ilustrativo en la posición de unión mostrada en la FIGURA 12A y la posición de separación mostrada en la FIGURA 12B.

Las FIGURAS 14A a 14D ilustran los componentes interiores en el extremo distal del aparato ilustrativo, mostrando las FIGURAS 14A y 14C los componentes en la posición de unión y mostrando las FIGURAS 14B y 14D los componentes en la posición de separación.

La FIGURA 15A ilustra el extremo distal de un aparato de aplicación ilustrativo unido a un dispositivo ilustrativo, mostrado parcialmente, según la presente invención, y la FIGURA 15B ilustra el aparato de aplicación ilustrativo separado del dispositivo ilustrativo.

La FIGURA 16 es un diagrama de flujo de etapas en un método de implante percutáneo de un dispositivo en forma de reloj de arena en una punción a través de la fosa oval usando el aparato de aplicación ilustrativo.

Las FIGURAS 17A-17Q ilustran esquemáticamente etapas realizadas durante el método de la FIGURA 16.

V. Descripción detallada de la Invención

Las realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos que reducen la presión atrial izquierda y, por lo tanto, pueden ser útiles para tratar sujetos que sufren insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) u otros desórdenes asociados a una presión atrial izquierda elevada. De forma específica, el dispositivo de la invención incluye un stent en forma de reloj de arena o "diábolo", preferiblemente hecho de un metal con memoria de forma y, opcionalmente, una válvula biocompatible conectada al mismo. El stent está configurado para alojarse de forma segura en el septo atrial, preferiblemente, la fosa oval, y para permitir la circulación sanguínea del atrio izquierdo al atrio derecho, preferiblemente a través de la fosa oval, y la válvula puede ser utilizada para permitir el flujo sanguíneo en un sentido cuando la presión sanguínea en el atrio izquierdo supera la del derecho. Convenientemente, los dispositivos de la invención están configurados para reducir la presión sanguínea en el atrio izquierdo incluso cuando el diferencial de presión entre los mismos es relativamente bajo; para obtener una trayectoria de flujo suave con una gran abertura, evitando por lo tanto turbulencias y tensiones de cizalla elevadas que, de otro modo, favorecerían la formación de trombos; para sellarse de forma segura con un cierre de válvula rápido cuando las presiones atriales izquierda y derecha se igualan o la presión atrial derecha supera la presión atrial izquierda; y para ocupar un espacio de implante relativamente pequeño, a efectos de evitar un crecimiento excesivo de tejido y una respuesta inflamatoria.

En primer lugar, se describirá una primera realización preferida del dispositivo en forma de reloj de arena de la

invención y, a continuación, sin formar parte de la invención, se describirán métodos de producción, implante y uso del mismo. A continuación, se describirán las características de flujo hemodinámico de algunos dispositivos ilustrativos, así como un método, que no forma parte de la invención, para usar un dispositivo en forma de reloj de arena para determinar de manera no invasiva la presión atrial izquierda basándose en imágenes de sangre que circula a través del dispositivo implantado. A continuación, se describirán algunas realizaciones alternativas. Se describirá un ejemplo que describe un estudio realizado en diversos animales en los que se implantó un dispositivo ilustrativo, en comparación con un grupo de animales de control. También se describirá un aparato para aplicar los dispositivos de la presente invención.

Las FIGURAS 1A-1D ilustran vistas en perspectiva de una realización ilustrativa del dispositivo de la invención. En primer lugar, haciendo referencia a la FIGURA 1A, el dispositivo 100 incluye un stent 110 en forma de reloj de arena y una válvula 130 de tejido opcional, ilustrativamente, una válvula tricúspide que incluye tres hojas que actúan de manera coordinada. El dispositivo 100 tiene tres regiones generales: una primera región 102 extrema acampanada o en forma de embudo, una segunda región 106 extrema acampanada o en forma de embudo y una región 104 de cuello dispuesta entre la primera y segunda regiones extremas acampanadas. La región 104 de cuello está configurada para su alojamiento en una punción formada en el septo atrial, preferiblemente en la fosa oval, usando métodos descritos de forma más detallada a continuación. La primera región 102 extrema acampanada está configurada para su unión al lado derecho del septo atrial, y la segunda región 106 extrema acampanada está configurada para flaquear el lado izquierdo del septo atrial durante su implante. Las dimensiones y configuraciones específicas de la región 104 de cuello y la primera y segunda regiones 102, 106 extremas acampanadas pueden seleccionarse para evitar la formación de corrientes de remolino durante su implante, evitando por lo tanto la formación de trombos; para evitar el crecimiento interior de tejido en regiones seleccionadas; para favorecer el crecimiento interior de tejido en otras regiones seleccionadas; y para obtener un caudal deseable de flujo sanguíneo entre los atrios izquierdo y derecho.

El stent 110 en forma de reloj de arena está formado preferiblemente por un metal con memoria de forma, p. ej., NITINOL, o cualquier otro material adecuado conocido en la técnica. El stent 110 incluye una pluralidad de anillos sinusoidales 112-116 conectados entre sí por tirantes 111 que se extienden longitudinalmente. Los anillos 112-116 y tirantes 111 pueden tener una configuración unitaria, es decir, el stent 110 puede cortarse por láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. Tal como puede observarse en la FIGURA 1A, la región 104 de cuello y la segunda región 106 extrema acampanada están cubiertas por un material biocompatible 120, por ejemplo, una lámina de un polímero, tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), silicona, uretano de policarbonato, DACRON (tereftalato de polietileno) o poliuretano, o de un material natural, tal como tejido pericárdico, p. ej., de una fuente equina, bovina o porcina. De forma específica, la región que se extiende aproximadamente del anillo sinusoidal 113 al anillo sinusoidal 116 está cubierta con material biocompatible 120. Preferiblemente, el material 120 es generalmente liso para evitar la formación de trombos y, opcionalmente, puede estar impregnado con carbono para favorecer el crecimiento interior de tejido. Preferiblemente, partes del stent 110 asociadas a la primera región 102 extrema acampanada no están cubiertas con el material biocompatible, sino que permanecen como metal desnudo, a efectos de evitar la formación de regiones de flujo estancado en el atrio derecho y para obtener un flujo sanguíneo sustancialmente libre alrededor de las hojas 131, a efectos de evitar un crecimiento de tejido significativo en las hojas 131. Opcionalmente, las regiones de metal desnudo del stent 110, así como cualesquiera otras regiones del stent, pueden estar pulidas electrolíticamente o tratadas de otro modo para evitar la formación de trombos, usando cualquier método adecuado conocido en la técnica.

Un extremo de entrada de la válvula 130 de tejido está conectado al stent 110 en la primera región 102 extrema acampanada. En la realización ilustrada, la válvula 130 de tejido es una válvula tricúspide que incluye una primera, segunda y tercera hojas 131 que definen una abertura 132 de válvula. Otras realizaciones, ilustradas de forma más detallada a continuación, pueden incluir una válvula bicúspide o de pico de pato, u otra configuración de válvula adecuada. No obstante, se cree que las válvulas tricúspide permiten obtener una mejor coordinación de las hojas en comparación con otros tipos de válvula, de modo que incluso si la válvula de tejido aumenta su rigidez como resultado del crecimiento interior de tejido después del implante, puede seguir existiendo suficiente material de hoja para obtener una coordinación con las otras hojas y el cierre de la válvula. Preferiblemente, la válvula 130 de tejido se abre con una presión inferior a 1 mm Hg, se cierra con un gradiente de presión entre 0 y 0,5 mm Hg y permanece cerrada con contrapresiones relativamente altas, por ejemplo, con contrapresiones de al menos 40 mm Hg. La válvula 130 de tejido puede conformarse usando cualquier material biocompatible natural o sintético, incluyendo, aunque no de forma limitativa, tejido pericárdico, p. ej., tejido bobino, equino o porcino, o un polímero adecuado. El tejido pericárdico, y de forma específica el tejido pericárdico bovino, es preferible debido a su resistencia y durabilidad. Es posible reducir el espesor del tejido pericárdico para mejorar su adaptación, por ejemplo, tal como se describe de forma más detallada a continuación, y puede fijarse usando cualquier método adecuado, por ejemplo, usando glutaraldehído u otro fijador biocompatible.

Tal como se muestra en la FIGURA 1B, la válvula 130 de tejido está conectada, p. ej., suturada, a un primer, segundo y tercer tirantes 111', 111'' y 111''' que se extienden longitudinalmente en la región que se extiende entre un primer anillo sinusoidal 112 (más superior) y un segundo anillo sinusoidal 113. Haciendo referencia a las FIGURAS 1A y 1D, la válvula 130 de tejido también está conectada al borde superior de material biocompatible 120, en el anillo sinusoidal 113 o junto al mismo, por ejemplo, a lo largo de la línea 121, tal como puede observarse. De

este modo, la válvula 130 de tejido y el material biocompatible 120 forman conjuntamente un perfil liso para guiar el flujo sanguíneo del atrio izquierdo al atrio derecho, es decir, desde la segunda región 106 extrema acampanada, a través de la región 104 de cuello, y a través de la primera región 102 extrema acampanada. Según un aspecto de la invención, la entrada a la válvula 130 de tejido está fijada a la región 104 de cuello, de modo que las hojas 131 se extienden en el interior del atrio derecho. De esta manera, cualquier excentricidad que pueda surgir de la falta de redondez de la punción a través de la fosa oval durante el implante no se transferirá a los extremos libres de las hojas 131, reduciendo por lo tanto el riesgo de que cualquier excentricidad del stent en la región 104 de cuello pueda trastornar la coordinación adecuada de las hojas de la válvula.

Las FIGURAS 1A y 1B ilustran el dispositivo 100 cuando la válvula 130 de tejido está en una configuración abierta, en donde las hojas 131 están en una posición abierta para permitir la circulación, y la FIGURA 1C ilustra un dispositivo 100 cuando la válvula 130 de tejido está en una configuración cerrada, en donde las hojas 131 están en una posición cerrada para evitar la circulación. La válvula 130 de tejido está configurada para abrirse cuando la presión en la segunda región 106 extrema acampanada supera la de la primera región 102 extrema acampanada. No obstante, preferiblemente, la válvula 130 de tejido está configurada para cerrarse y, por lo tanto, evitar la circulación en la dirección opuesta, es decir, para evitar la circulación desde la primera región 102 extrema acampanada, a través de la región 104 de cuello y a través de la segunda región 104 extrema acampanada, cuando la presión en la primera región extrema acampanada supera la de la segunda. Entre otras cosas, se ha previsto que tal característica evite el paso de trombos del atrio derecho al atrio izquierdo, lo que podría provocar un ataque o la muerte. Además, permitir la circulación sanguínea con una oxigenación reducida de la derecha a la izquierda agravaría adicionalmente la CHF. Asimismo, la válvula 130 de tejido está configurada preferiblemente para cerrarse y, por lo tanto, evitar la circulación en cualquier dirección cuando las presiones en la primera y segunda regiones extremas acampanadas son aproximadamente iguales. Preferiblemente, la válvula 130 de tejido tiene unas dimensiones y unas características dinámicas seleccionadas para mantener un diferencial de presión entre los atrios izquierdo y derecho de 15 mm Hg o inferior.

Para conseguir dichos efectos de circulación, así como para reducir la complejidad de la fabricación del dispositivo, la válvula 130 de tejido es preferiblemente una válvula tricúspide, tal como se ilustra en las FIGURAS 1A-1D, aunque, de forma alternativa, puede ser una válvula bicúspide, por ejemplo, una válvula de pico de pato, o una válvula mitral, tal como se describirá más adelante haciendo referencia a las FIGURAS 8A-8C y 9. Por ejemplo, tal como se describe de forma más detallada a continuación haciendo referencia a las FIGURAS 3A-3E, la válvula 130 de tejido puede estar formada por una única pieza de tejido pericárdico animal adelgazado que se sutura a lo largo de al menos un borde para formar un tubo cónico u oval con extremo abierto, y que se fija a continuación tridimensionalmente para adoptar una posición normalmente cerrada. El extremo de entrada o inferior (más estrecho) del tubo puede conectarse, p. ej., suturarse, al material biocompatible 120 en el anillo sinusoidal 113 o junto al mismo, y los lados del tubo pueden suturarse opcionalmente a los tirantes 111', 111'' y 111''', tal como se ilustra en la FIGURA 1D (el tirante 111' no se muestra en la FIGURA 1D). En una realización, el extremo inferior del tubo se sutura al material biocompatible 120 a lo largo de una línea 121 sustancialmente recta dispuesta aproximadamente 2-3 mm a la derecha de la parte más estrecha de la región 104 de cuello. Sin pretender establecer ninguna teoría, se cree que una ubicación de este tipo de la línea 121 puede ser suficientemente grande para evitar que el tejido del septo atrial 210 crezca en la válvula 130 de tejido. En otra realización (no ilustrada), el extremo inferior de la válvula 130 de tejido se fija, p. ej., se sutura, al material biocompatible 120 a lo largo de una curva que sigue la forma del anillo 113 sinusoidal. En uso, el extremo de salida o superior (más ancho) del tubo puede abrirse y cerrarse basándose en el diferencial de presión entre los extremos de entrada y salida, es decir, entre los atrios izquierdo y derecho, durante su implante. Otras configuraciones de válvula adecuadas pueden incluir válvulas bicúspide, válvulas de pico de pato, válvulas de manguito (en forma de indicador de viento), válvulas de charnela y similares.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo 100 en forma de reloj de arena está configurado preferiblemente para su implante a través de la fosa oval del septo atrial, especialmente a través de la parte intermedia de la fosa oval. Tal como resulta conocido por los expertos en la técnica, la fosa oval es una parte de espesor reducido del septo atrial como consecuencia del desarrollo fetal del corazón, que está presente como una cavidad en el lado derecho del septo atrial y está rodeada por una parte más espesa del septo atrial. Aunque el propio septo atrial puede tener un espesor de varios milímetros y ser muscular, la fosa oval puede tener un espesor aproximado de solamente un milímetro y estar formada principalmente por tejido fibroso. De forma ventajosa, debido a que la fosa oval comprende principalmente tejido fibroso, no se prevé que esa región del septo atrial sufra una tensión o contracción significativas durante el ciclo cardíaco y, por lo tanto, no debería imponer tensiones radiales significativas en el stent 110 que podrían provocar grietas producidas por tensiones. Además, se espera que la composición de la fosa oval como tejido principalmente fibroso evite una endotelialización excesiva después del implante.

En algunas realizaciones de la presente invención, el dispositivo 100 en forma de reloj tiene una forma asimétrica para aprovechar las características naturales del septo atrial 210 junto a la fosa oval, y para obtener características de circulación adecuadas. La FIGURA 2A ilustra una vista en planta del lado atrial derecho del septo atrial 210, incluyendo una ubicación 201 de implante a través de la fosa oval 212. Preferiblemente, la ubicación 201 de implante está dispuesta a través de la parte intermedia de la fosa oval 212, de modo que el dispositivo puede ser

implantado a una distancia de separación del limbo 214 circundante, la vena 216 cava inferior (IVC) y la pared atrial 210. Por ejemplo, tal como se ilustra en la FIGURA 2B, la primera región 102 extrema acampanada está configurada para su implante en el atrio derecho 204 y puede estar estrechada para tener una forma más cilíndrica que la segunda región 106 extrema acampanada, que está configurada para su implante en el atrio izquierdo 202. La forma más cilíndrica de la primera región 102 extrema acampanada permite mejorar la apertura y el cierre de la válvula 130 de tejido, reduciendo al mismo tiempo el riesgo de que la válvula de tejido se desplace hacia el stent 110; permite aumentar la proporción de válvula 130 de tejido que se mueve durante cada ciclo de apertura-cierre y, por lo tanto, evita el crecimiento de tejido en la válvula; y permite reducir o evitar un contacto entre la primera región 102 extrema acampanada y el limbo 214 de la fosa oval 212, es decir, entre la primera región 102 extrema acampanada y el margen prominente de la fosa oval, fijando al mismo tiempo el dispositivo 100 a través del septo atrial 210. La forma más cilíndrica de la primera región 102 extrema acampanada también puede permitir reducir o evitar un contacto entre la primera región 102 extrema acampanada y la pared atrial derecha, así como el borde 218 que separa el seno coronario de la vena cava inferior (IVC) (mostrada en la FIGURA 2A, aunque no en la FIGURA 2B). De forma adicional, en algunas realizaciones, la primera región 102 extrema acampanada no se extiende sustancialmente más allá de la cavidad de la fosa oval en el atrio derecho y, por lo tanto, no limita sustancialmente la circulación sanguínea desde la IVC 216.

Según un aspecto de la invención, el dispositivo 100 está configurado preferiblemente para evitar imponer fuerzas mecánicas significativas en el septo atrial 210 o los atrios 202, 204, permitiendo que el septo se deforme naturalmente a medida que el corazón late. Por ejemplo, áreas musculares del septo 210 pueden cambiar aproximadamente el 20% entre la sístole y la diástole. Se cree que cualquier limitación mecánica significativa en el movimiento del septo atrial 210 en dichas áreas provocaría el desarrollo de fuerzas relativamente grandes que actúan sobre el septo y/o el tejido atrial en contacto con el dispositivo 100, lo que podría hacer que el tejido reaccione con una inflamación e hiperplasia y, posiblemente, haría que el dispositivo 100 pierda su capacidad de permanecer abierto en última instancia. No obstante, configurando el dispositivo 100 de modo que la región de cuello puede ser implantada total o principalmente en el tejido fibroso de la fosa oval 212, se espera que la forma de reloj de arena del dispositivo 100 sea suficientemente estable para su retención en el septo, reduciendo al mismo tiempo las cargas mecánicas en el tejido del septo atrial 210 circundante. Tal como se menciona en la presente memoria, el crecimiento interior de tejido desde el septo atrial 210 en las regiones 230 puede mejorar adicionalmente la unión del dispositivo 100 al septo.

Además, por ejemplo, tal como se ilustra en la FIGURA 2B, la región 104 de cuello del dispositivo 100 es significativamente más estrecha que las regiones 102, 106 extremas acampanadas, facilitando que el dispositivo 100 se "posicione automáticamente" en una punción a través del septo atrial 210, especialmente al implantarse a través de la fosa oval. En algunas realizaciones, la región 104 de cuello puede tener un diámetro adecuado para su implante en la fosa oval, p. ej., más pequeño que la fosa oval, y que también se selecciona para evitar una circulación sanguínea con un caudal que supera un umbral predeterminado. Por ejemplo, el diámetro más pequeño del cuello 104 puede ser entre aproximadamente 3 y 8 mm, p. ej., entre aproximadamente 5 mm y 7 mm, preferiblemente entre aproximadamente 5,5 mm y 6,5 mm. Por ejemplo, se cree que diámetros inferiores a aproximadamente 4,5 mm pueden en algunas circunstancias no permitir una circulación sanguínea suficiente a través del dispositivo para descomprimir el atrio izquierdo, y pueden reducir la capacidad de permanecer abierto a largo plazo del dispositivo 100, mientras que diámetros más grandes que aproximadamente 5,5 mm pueden permitir una circulación sanguínea excesiva. Por ejemplo, se cree que caudales superiores a 2 litros/minuto, o incluso superiores a 1,0 litros/minuto, provocarían potencialmente insuficiencia cardíaca derecha.

En algunas realizaciones, la longitud de la primera región 102 extrema acampanada también puede seleccionarse para sobresalir en el atrio derecho una distancia R entre la parte más estrecha de la región 104 de cuello y el extremo de la primera región acampanada 102 que puede ser aproximadamente de 5,0 a 9,0 mm, por ejemplo, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5 mm, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 mm, a efectos de no sobresalir significativamente sobre el limbo de la fosa oval 212. Preferiblemente, la segunda región 106 extrema acampanada no se une significativamente al lado izquierdo del septo atrial 210, y la distancia L puede ser entre 2,0 y 8,0 mm, por ejemplo, aproximadamente 4 a 7 mm, aproximadamente 6,0 mm. Se cree que configurar la primera y segunda regiones 102, 106 extremas acampanadas para extenderse la distancia más corta posible en los atrios derecho e izquierdo, respectivamente, manteniendo al mismo tiempo características y estabilización de circulación satisfactorias en el septo atrial 210, permite reducir el bloqueo de circulación de la vena cava inferior (IVC) en el atrio derecho y de las venas pulmonares en el atrio izquierdo. En una realización ilustrativa, la distancia R es aproximadamente 6,5 mm y la distancia L es aproximadamente 6,0 mm. En algunas realizaciones, las dimensiones generales del dispositivo 100 pueden tener una longitud de 8-20 mm (L+R, en la FIGURA 2B), p. ej., aproximadamente 10-15 mm, p. ej., aproximadamente 11-14 mm, p. ej., aproximadamente 12,5 mm.

Los diámetros de la primera y segunda regiones extremas acampanadas también pueden seleccionarse para estabilizar el dispositivo 100 en la punción a través del septo atrial 210, p. ej., en la punción a través de la fosa oval 212. Por ejemplo, la primera región 102 extrema acampanada puede tener un diámetro de 8-15 mm en su punto más ancho, p. ej., de aproximadamente 10-13 mm o aproximadamente 11,4 mm; y la segunda región 106 extrema acampanada puede tener un diámetro de 10-20 mm en su punto más ancho, p. ej., de aproximadamente 13-16 mm o aproximadamente 14,4 mm. El diámetro más grande de la primera región 102 extrema acampanada puede

seleccionarse para evitar cargar mecánicamente el limbo de la fosa oval 212, lo que podría provocar inflamación. El diámetro más grande de la segunda región 106 extrema acampanada puede seleccionarse para formar un ángulo suficiente entre la primera y segunda regiones 102, 106 extremas acampanadas para estabilizar el dispositivo 100 en el septo atrial, limitando al mismo tiempo la distancia que la segunda región 106 extrema acampanada sobresale en el atrio izquierdo (p. ej., evitando una interferencia con la circulación procedente de las venas pulmonares), y permitiendo obtener una circulación sanguínea suficiente desde el atrio izquierdo a través de la región 104 de cuello. En una realización, el ángulo entre la primera y segunda regiones extremas acampanadas es de aproximadamente 70-140 grados, p. ej., aproximadamente 90 a 130 grados, p. ej., aproximadamente 100 grados. Un ángulo de este tipo permite estabilizar el dispositivo 100 a través de la fosa oval, evitando al mismo tiempo un contacto excesivo entre el dispositivo y el septo atrial. Un contacto excesivo de este tipo podría causar inflamación debido a la extensión y la contracción del septo atrial durante el ciclo cardíaco, especialmente entre la diástole y la sístole. En una realización, la primera región acampanada se abre un ángulo de aproximadamente 80 grados, es decir, la parte más inclinada de la superficie exterior de la primera región extrema acampanada forma un ángulo de aproximadamente 40 grados con respecto a un eje longitudinal central del dispositivo. La segunda región extrema acampanada puede abrirse aproximadamente 30-70 grados, en donde la parte más inclinada de la superficie exterior de la segunda región extrema acampanada puede formar un ángulo de aproximadamente 35 grados con respecto al eje longitudinal central del dispositivo. La segunda forma acampanada puede tener una forma estrechada que empieza con un ángulo más amplio en el intervalo de aproximadamente 50-70 grados y un extremo con un ángulo estrecho en el intervalo de aproximadamente 30-40 grados.

La válvula 130 de tejido está configurada preferiblemente de modo que, al estar cerrada, las hojas 131 definen aproximadamente líneas rectas resultantes de la tensión ejercida por el stent 110 a través de la abertura 132 de la válvula, tal como se ilustra en la FIGURA 1C. De forma adicional, la transición entre la válvula 130 de tejido y el material biocompatible 120 es preferiblemente lisa, a efectos de reducir turbulencias y la posibilidad de estancamiento circulatorio, lo que aumentaría la coagulación y la posibilidad de bloqueo y excesivo crecimiento interior de tejido. A medida que se desarrollan diferenciales de presión a través de la válvula 130 de tejido (p. ej., entre los atrios izquierdo y derecho), la circulación sanguínea sigue preferiblemente un vector que es sustancialmente perpendicular con respecto a las fuerzas de tensión ejercidas por el stent 110 y, de este modo, el equilibrio de fuerzas se interrumpe y las hojas 131 empiezan a abrirse. Una vez las hojas se han abierto, la dirección de las fuerzas de tensión ejercidas por el stent 110 cambia, permitiendo obtener un equilibrio de fuerzas y un soporte de circulación continua. La posición de equilibrio para cada diferencial de presión se controla mediante la geometría de la válvula 130 de tejido y el comportamiento elástico del stent 110. Cuando se desarrolla un diferencial de presión negativo (presión atrial derecha más grande que la presión atrial izquierda), las hojas 131 de la válvula se coordinan para cerrar la válvula de tejido y evitar la circulación de la derecha a la izquierda.

Cuando el dispositivo 100 se implanta a través del septo atrial, tal como se ilustra en la FIGURA 2B, es posible regular las presiones atriales izquierdas en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). Por ejemplo, el dispositivo 100 permite reducir la presión en el atrio izquierdo aproximadamente 2-5 mm Hg inmediatamente a continuación del implante. Dicha reducción de presión puede resultar en un beneficio a largo plazo para el paciente, ya que a continuación se inicia un proceso mediante el que la presión atrial izquierda disminuida reduce el gradiente transpulmonar, lo que reduce la presión arterial pulmonar. No obstante, la presión atrial no aumenta significativamente, ya que el atrio derecho tiene una adaptabilidad relativamente alta. Además, los capilares pulmonares pueden autorregularse para aceptar un volumen sanguíneo elevado en caso necesario, sin un aumento de presión. Cuando la presión atrial izquierda es elevada, los capilares pulmonares se contraen para mantener el gradiente transpulmonar, aunque a medida que la presión atrial izquierda disminuye, y entra más sangre procedente del atrio derecho, se producen en realidad caudales más altos a presiones más bajas a través de la circulación pulmonar. Después de un periodo entre unas cuantas horas y una semana después del implante del dispositivo 100, se ha observado que la circulación pulmonar funciona a presiones más bajas, mientras que la circulación sistémica mantiene presiones más altas y, por lo tanto, una perfusión adecuada. Las presiones pulmonares más bajas resultantes, y la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole más baja (LVEDP), disminuyen la carga posterior funcionando a presiones más bajas, lo que resulta en una menor demanda de oxígeno y una menor resistencia a la circulación. Dichas pequeñas disminuciones en la carga posterior permiten disminuir considerablemente el gasto cardíaco (CO) en insuficiencia cardíaca, dando como resultado una mayor fracción de eyección (EF). Además, debido a la disminución en la carga posterior y en las presiones de la circulación pulmonar, la presión atrial derecha también disminuye con el paso del tiempo. Después de un infarto de miocardio, el efecto es incluso más pronunciado, ya que el periodo posterior al infarto es muy importante para la reestructuración del corazón. De forma específica, cuando el corazón se reestructura a presiones más bajas, el resultado es mejor.

Preferiblemente, en la región de contacto entre el dispositivo 100 y el septo atrial 210, existe un crecimiento de tejido limitado. El tejido conectivo del septo atrial 210 es material no vivo, de modo que no se produce sustancialmente ningún crecimiento de células entre el septo y el dispositivo 100. No obstante, el estancamiento local de la circulación puede resultar en una acumulación de células y un crecimiento de tejido limitados en donde el dispositivo 100 contacta con el septo atrial 210, por ejemplo, en las regiones indicadas como 230 en la FIGURA 2B. Dicho crecimiento de tejido en las regiones 230 permite fijar el dispositivo 210 a través del septo atrial 210. De forma adicional, dicho crecimiento de tejido puede hacer que la circulación entre la superficie externa del dispositivo 100 y el septo atrial 210 sea más suave y continua, reduciendo o evitando por lo tanto una acumulación de células y un

crecimiento de tejidos adicionales en las regiones 230. Tal como se ha mencionado anteriormente, la primera región 102 extrema acampanada del stent 110, p. ej., entre la línea a lo largo de la que la válvula 130 de tejido está conectada al material biocompatible 120 y el primer anillo sinusoidal 112, es preferiblemente metal desnudo. Se ha previsto que esta configuración evite la formación de puntos de estancamiento en la circulación sanguínea en el atrio derecho 204, lo que podría provocar el crecimiento de tejido en las superficies externas de las hojas 131 de la válvula 130 de tejido.

A continuación, se describirá un método 300 de producción del dispositivo 100 ilustrado en las FIGURAS 1A-1D y la FIGURA 2B, que no forma parte de la invención, haciendo referencia a las FIGURAS 3A-3E.

En primer lugar, se dispone un tubo de material con memoria de forma, p. ej., un metal con memoria de forma, tal como níquel titanio (NiTi), también conocido como NITINOL (etapa 301 de la FIGURA 3A). De forma alternativa, es posible usar otros materiales adecuados conocidos en la técnica de stents deformables para implante percutáneo, p. ej., otras aleaciones con memoria de forma, polímeros y similares. En una realización, el tubo tiene un espesor de 0,25 mm.

De este modo, el tubo se corta por láser para definir una pluralidad de anillos sinusoidales conectados por tirantes (etapa 302) que se extienden longitudinalmente. Por ejemplo, es posible definir los tirantes 111 y anillos sinusoidales 112-116 ilustrados en la FIGURA 1A usando corte por láser de un tubo individual de metal con memoria de forma y, por lo tanto, es posible formar una pieza integral con una estructura unitaria. De forma alternativa, los tirantes 111 y los anillos sinusoidales 112-116 pueden definirse por separado a partir de piezas diferentes de metal con memoria de forma y conectadas entre sí posteriormente.

Haciendo referencia nuevamente a la FIGURA 3A, el tubo cortado por láser se extiende a continuación en un mandril para definir una primera y segunda regiones extremas acampanadas y un cuello entre las mismas, p. ej., para definir una primera región extrema 102, una segunda región extrema 106 y una región 104 de cuello, tal como se ilustra en la FIGURA 1A; el tubo extendido puede calentarse a continuación para establecer la forma del stent 110 (etapa 303). En un ejemplo, el tubo está formado por NITINOL, se conforma usando un mandril de conformación y se dispone en un horno durante 11 minutos a 530°C para establecer la forma. Opcionalmente, el stent así definido también puede ser pulido electrolíticamente para reducir la trombogenicidad, o puede ser tratado de otra forma adecuada. Un pulido electrolítico de este tipo puede realizarse alternativamente en un instante diferente, p. ej., después de la conformación usando el mandril.

Tal como se muestra en la FIGURA 3A, el cuello y la segunda región extrema acampanada del stent pueden recubrirse a continuación con un material biocompatible (etapa 304). Ejemplos de materiales biocompatibles adecuados incluyen politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), poliuretano, DACRON (tereftalato de polietileno), silicona, uretano de policarbonato y tejido pericárdico animal, p. ej., de una fuente equina, bovina o porcina. En una realización, el stent está recubierto con el material biocompatible, que cubre la superficie interior del stent con una primera lámina de ePTFE y que cubre la superficie exterior del stent con una segunda lámina de ePTFE. La primera y segunda láminas pueden fijarse entre sí temporalmente en primer lugar para facilitar la disposición general, p. ej., usando un adhesivo, sutura o soldadura, y pueden fijarse entre sí a continuación de forma segura usando sinterización para formar un recubrimiento resistente, liso, sustancialmente continuo, que cubre las superficies interior y exterior del stent. A continuación, es posible retirar según se desee partes del recubrimiento de partes seleccionadas del stent, por ejemplo, usando corte por láser o corte mecánico. Por ejemplo, tal como se muestra en la FIGURA 1A, el material biocompatible 120 puede cubrir el stent 110 entre el anillo sinusoidal 113 y el anillo sinusoidal 116, es decir, puede cubrir la región 104 de cuello y la segunda región 106 extrema acampanada, pero puede retirarse entre el anillo sinusoidal 113 y el anillo sinusoidal 112, es decir, puede retirarse de la primera región 102 extrema acampanada (o no aplicarse en la misma).

El material biocompatible facilita la canalización de la sangre del atrio izquierdo al atrio derecho facilitando la formación de un gradiente de presión a través de la válvula 130 de tejido, así como formando un perfil hemodinámico sustancialmente liso en las superficies interior y exterior del dispositivo 100. De forma ventajosa, se ha previsto que esta configuración evite la formación de corrientes de remolino que podrían provocar la formación de émbolos, y facilite una unión suave del dispositivo al septo atrial, p. ej., a la fosa oval. El material biocompatible 120 está configurado preferiblemente para dirigir la circulación sanguínea desde el atrio izquierdo, a través de la región 104 de cuello, y hacia las hojas 131 de la válvula de tejido. El material biocompatible 120 también está configurado preferiblemente para evitar el crecimiento de tejido desde el septo atrial 210 y el tejido circundante en el dispositivo 100 y, especialmente, hacia las hojas 131 de la válvula de tejido. En algunas realizaciones, el material biocompatible 120 tiene una porosidad preseleccionada para permitir un crecimiento celular limitado en su superficie; las células que crecen en una superficie de este tipo son preferiblemente células endoteliales que están expuestas a la sangre y que evitan la coagulación de la sangre en el material biocompatible. Después de que dichas células han crecido en el material biocompatible 120, el material es preferiblemente sustancialmente inerte y, por lo tanto, no es rechazado por el cuerpo. Opcionalmente, el material biocompatible puede estar impregnado con un segundo material que facilita el crecimiento interior de tejido, p. ej., carbono. Dicha impregnación puede llevarse a cabo antes o después de aplicar el material biocompatible en el stent.

A continuación, tal como se muestra en la FIGURA 3A, una válvula que tiene dos o más hojas, tal como una válvula tricúspide, bicúspide o de pico de pato, o cualquier otra válvula adecuada, se conforma doblando y suturando una lámina de tejido pericárdico animal adelgazado, p. ej., de material equino, bovino o porcino (etapa 305). Las FIGURAS 3B-3E ilustran vistas en planta de láminas ilustrativas de tejido pericárdico animal que pueden ser utilizadas para conformar válvulas de tejido. De forma específica, la FIGURA 3B ilustra una lámina 310 de tejido aproximadamente semicircular para usar en la preparación de una válvula de tejido tricúspide. Aunque la lámina 310 puede tener cualesquiera dimensiones adecuadas, en la realización ilustrada, la lámina tiene una anchura de 10-16 mm y una longitud de 6-8 mm. Los bordes opuestos pueden formar un ángulo entre 0 y 70 grados entre sí, de modo que cuando la lámina se dobla y los bordes se fijan, p. ej., se suturan entre sí, la lámina 310 adopta una forma generalmente de embudo con aproximadamente el mismo ángulo que la primera región extrema acampanada a la que se fijará. La FIGURA 3C ilustra una realización similar a la de la FIGURA 3B, pero en donde la lámina 320 también incluye unas alas 321 que forman material de tejido adicional en regiones a lo largo de la línea de sutura que pueden quedar sometidas a altas tensiones, así como un contorno 322 superior curvado que forma una región extendida para obtener una coordinación entre las hojas cuando la válvula se cierra. Las alas pueden tener una longitud aproximada de 2-5 mm y extenderse 0,5-1,5 mm más allá de los bordes laterales de la lámina 320. La FIGURA 3D ilustra una realización similar a la de la FIGURA 3C, p. ej., que incluye unas alas 331 que pueden tener unas dimensiones similares a las alas 321, pero en donde la lámina 330 carece de un contorno superior curvado. En la FIGURA 3D se muestran unas suturas 332. La FIGURA 3E ilustra una lámina 340 de tejido adecuada para usar en la preparación de una válvula de tejido bicúspide, con una forma generalmente rectangular, por ejemplo, con una anchura de 14-15 mm y una longitud de 6,0-7,0 mm. Es posible usar otras dimensiones de manera adecuada. Por ejemplo, la lámina de tejido puede tener una longitud aplanada no más grande que 18 mm, por ejemplo, una longitud de 10-16 mm, o 12-14 mm, o 14-18 mm, y puede doblarse y suturarse para definir dos o más hojas, cada una con una longitud de, por ejemplo, 9 mm o más pequeña, o 8 mm o más pequeña, o 7 mm o más pequeña, o 6 mm o más pequeña, o incluso 5 mm o más pequeña, p. ej., 5-8 mm. La lámina de tejido puede tener una altura aplanada no más grande que 10 mm, por ejemplo, una altura de 2-10 mm, o 4-10 mm, o 4-8 mm, o 6-8 mm, o 4-6 mm. La lámina de tejido puede tener un área aplanada no superior a 150 mm cuadrados, por ejemplo, 60-150 mm cuadrados, o 80-120 mm cuadrados, o 100-140 mm cuadrados, o 60-100 mm cuadrados. En algunas realizaciones ilustrativas, la lámina de tejido puede tener una forma generalmente trapezoidal o de "abanico", de modo que cuando los bordes opuestos se unen y se suturan entre sí, la lámina tiene una forma general de "embudo", con una abertura ancha a lo largo de la salida o borde superior y una abertura estrecha a lo largo de la entrada o borde inferior. Debe observarse que, de forma alternativa, es posible usar otros métodos adecuados para fijar bordes opuestos de la lámina, p. ej., adhesivo, soldadura y similares.

El tejido puede tener un espesor, por ejemplo, entre 0,050 mm y 0,50 mm, por ejemplo, aproximadamente 0,10 mm y 0,20 mm. Normalmente, el tejido pericárdico bovino recolectado tiene un espesor entre aproximadamente 0,3 mm y 0,5 mm que, tal como resulta conocido en la técnica, es un espesor adecuado para aplicaciones de alta tensión, tales como la producción de válvulas aórticas. No obstante, para usar en el dispositivo de la presente invención, puede resultar preferible adelgazar el tejido pericárdico. Por ejemplo, las tensiones a las que quedan expuestas las hojas de la válvula en un dispositivo producido según la presente invención pueden ser una pequeña fracción (p. ej., una 1/25 parte) de las tensiones en una aplicación de válvula aórtica, debido al área superficial relativamente grande de las hojas y los gradientes de presión relativamente bajos a través del dispositivo. Por este motivo, es posible usar tejido pericárdico adelgazado, que permite la producción de una válvula más adaptable que puede estar fijada fácilmente en una posición normalmente cerrada, pero que se abre con gradientes de presión relativamente bajos. De forma adicional, se ha previsto que el uso de hojas más delgadas permita reducir el perfil general del dispositivo cuando el dispositivo está comprimido en el estado de aplicación contraído, permitiendo de este modo su uso en una mayor variedad de pacientes.

Por ejemplo, el tejido pericárdico recolectado incluye normalmente tres capas: la capa mesotelial lisa y delgada, el tejido conectivo laxo interior y el tejido fibroso denso exterior. El tejido pericárdico puede adelgazarse separando laminarmente y retirando el tejido fibroso denso, y usando una lámina de las capas conectivas mesoteliales y laxas restantes, que puede tener un espesor de 0,10 mm a 0,20 mm para producir la válvula de tejido. El tejido fibroso denso puede ser retirado mecánicamente, por ejemplo, usando un dermatomo, una herramienta de sujeción o manualmente, y las fibras restantes pueden cortarse.

El tejido pericárdico animal puede ser conformado tridimensionalmente a continuación en un mandril para definir una válvula de tejido con hojas de válvula que normalmente están en una posición cerrada, y que se fijan en dicha posición usando glutaraldehído u otra sustancia adecuada (etapa 306). Un exceso de glutaraldehído puede retirarse usando un tratamiento de anti-calcificación, por ejemplo, para evitar la formación de depósitos de calcio en la válvula de tejido.

La parte de salida o superior (más ancha) de la válvula de tejido puede fijarse a continuación, p. ej., suturarse, a la primera región extrema acampanada, y la parte de entrada o inferior (más estrecha) de la válvula de tejido puede fijarse, p. ej., suturarse, al polímero biocompatible en la región de cuello (etapa 307). Por ejemplo, tal como se ilustra en las FIGURAS 1A-1D, la parte inferior de la válvula 130 de tejido puede fijarse usando suturas al material biocompatible 120 en el anillo sinusoidal 113 o junto al mismo (por ejemplo, a lo largo de una línea 121 dispuesta aproximadamente 2-3 mm a la derecha de la parte más estrecha de la región 104 de cuello), y también puede

suturarse a unos tirantes alargados 111', 111'' y 111''' para definir una válvula tricúspide con hojas 131. A título de ejemplos, de forma alternativa, es posible usar otros métodos adecuados de fijación de la válvula de tejido al stent 110 y al material biocompatible 120. Preferiblemente, la válvula 130 de tejido se fija al dispositivo 100 de modo que, al implantarse, la válvula de tejido queda dispuesta sustancialmente sólo en el atrio derecho. Una configuración de este tipo permite facilitar el riego de las superficies externas de las hojas 131 con la sangre que entra en el atrio derecho. En comparación, se cree que, si las hojas 131 estuviesen dispuestas en el interior de la región 104 de cuello o la segunda región 106 extrema acampanada, las mismas podrían evitar la circulación sanguínea y/o perder gradualmente su capacidad de permanecer abiertas con el paso del tiempo, como consecuencia del crecimiento interior de tejido provocado por el estancamiento de la sangre alrededor de las hojas.

A continuación, se describirá un método 400 de uso del dispositivo 100 ilustrado en las FIGURAS 1A-1D para reducir la presión atrial izquierda en un sujeto, por ejemplo, una persona que tiene CHF, haciendo referencia a la FIGURA 4. Algunas de las etapas del método 400 pueden describirse de forma más detallada haciendo referencia a las FIGURAS 5A-5D.

En primer lugar, se dispone un dispositivo en forma de reloj de arena que tiene una pluralidad de anillos sinusoidales conectados por tirantes que se extienden longitudinalmente que definen una primera y segunda regiones extremas acampanadas y un cuello dispuesto entre las mismas, así como una válvula de tejido conectada a la primera región extrema acampanada (etapa 401). Un dispositivo de este tipo puede obtenerse, por ejemplo, usando el método 300 descrito anteriormente haciendo referencia a las FIGURAS 3A-3E.

A continuación, el dispositivo se pliega radialmente hasta un estado de aplicación contraído, y se carga en un tubo de carga (etapa 402). Por ejemplo, tal como se ilustra en las FIGURAS 5A-5B, el dispositivo 100 puede cargarse en un tubo 510 de carga usando un empujador 520 con un extremo 521 en forma de "estrella". El tubo 510 de carga incluye un extremo 511 de carga estrechado, que facilita la compresión radial del dispositivo 100 en el interior de un lumen 512 con un diámetro interno adecuado. Una vez el dispositivo 100 se ha cargado en el interior del lumen 512, el empujador 520 se retrae. Preferiblemente, el dispositivo 100 se carga en el tubo 510 de carga poco antes de su implante, a efectos de evitar comprimir innecesariamente el dispositivo 100 o reajustar la forma cerrada de las hojas 132, lo que podría interferir con el despliegue o el funcionamiento posteriores del dispositivo. En algunas realizaciones, el tubo 510 de carga tiene un diámetro de 16 F o más pequeño, o 14 F o más pequeño, o 10 F o más pequeño, o 6 F o más pequeño, p. ej., aproximadamente 5 F, y el dispositivo 100 tiene un diámetro de pliegue de 16 F o más pequeño, o 14 F o más pequeño, o 10 F o más pequeño, o 6 F o más pequeño, p. ej., aproximadamente 5 F. En una realización ilustrativa, el tubo de carga tiene un diámetro de 15 F y el dispositivo 100 tiene un diámetro de pliegue de 14 F.

Haciendo referencia nuevamente a la FIGURA 4, el dispositivo se implanta a continuación, identificando en primer lugar la fosa oval del septo del corazón, a través de la que se desplegará el dispositivo 100 (etapa 403). De forma específica, es posible introducir percutáneamente una aguja BROCKENBROUGH en el atrio derecho a través de la vasculatura venosa del sujeto, por ejemplo, a través de la arteria femoral. A continuación, con una visualización fluoroscópica o ecocardiográfica, se ejerce presión con la aguja contra la fosa oval, con una presión insuficiente para realizar una punción en la fosa oval. Tal como se ilustra en la FIGURA 5C, la presión de la aguja 530 provoca una "tensión" de la fosa oval 541, es decir, hace que la fosa oval se estire en el atrio izquierdo. Otras partes del septo atrial 540 son espesas y musculares y, de este modo, no se estiran en la misma medida que la fosa oval. Por lo tanto, visualizando la extensión de la tensión de las diferentes partes del septo atrial 540 debido a la presión de la aguja 530, es posible identificar la fosa oval 541 y, de forma específica, es posible localizar la parte central de la fosa oval 541.

Haciendo referencia nuevamente a la FIGURA 4, es posible realizar una punción en la fosa oval (especialmente en su región central) con la aguja BROCKENBROUGH, y es posible insertar un cable de guía a través de la punción haciendo pasar el cable de guía mediante la aguja y retirando a continuación la aguja (etapa 404, no ilustrado en la FIGURA 5). La punción a través de la fosa oval puede extenderse a continuación desplazando un dilatador por el cable de guía. De forma alternativa, es posible desplazar un dilatador por la aguja BROCKENBROUGH, sin que sea necesario un cable de guía. El dilatador se usa para dilatar adicionalmente la punción, y a continuación se desplaza una funda sobre el dilatador y a través de la fosa oval; el dilatador y el cable de guía o la aguja se retiran posteriormente (etapa 405, no ilustrado en la FIGURA 5). El tubo de carga, con el dispositivo 100 dispuesto en un estado de aplicación contraído en su interior, se desplaza a continuación en el interior de la funda (etapa 406, no ilustrado en la FIGURA 5).

A continuación, el dispositivo se extrae del tubo de carga y se dispone en el interior de la funda usando un empujador, y luego se extrae parcialmente de la funda, de modo que el segundo extremo acampanado del dispositivo sobresale fuera de la funda y en el interior del atrio izquierdo, y se extiende hasta su estado desplegado (etapa 407). Por ejemplo, tal como se ilustra en la FIGURA 5D, el empujador 550 puede usarse para extraer parcialmente el dispositivo 100 de la funda 512 y disponerlo en el interior del atrio izquierdo 502, lo que hace que la segunda región extrema acampanada se extienda en el atrio izquierdo. El empujador puede estar configurado de modo que el mismo no puede extraer el dispositivo 100 totalmente de la funda, sino que solamente puede extraer el lado del dispositivo que quedará dispuesto en el atrio izquierdo, es decir, la segunda región extrema acampanada.

Después de que el empujador extrae la segunda región extrema acampanada de la funda, el empujador puede bloquearse mecánicamente para evitar una extracción adicional del dispositivo. Por ejemplo, una región extendida puede estar dispuesta en el extremo del empujador de forma proximal al personal médico, apoyándose en la funda y evitando un desplazamiento adicional del empujador después de que la segunda región extrema acampanada se ha extraído de la funda. El dispositivo puede desplegarse a continuación de forma completa tirando hacia atrás de la funda, haciendo que la segunda región extrema acampanada del dispositivo se una al lado izquierdo del septo atrial. Dicha característica puede evitar un despliegue accidental de todo el dispositivo en el atrio izquierdo.

A continuación, la funda se retrae, haciendo que la segunda región extrema acampanada flanquee el lado izquierdo del septo atrial y el cuello del dispositivo para alojarse en la punción a través de la fosa oval, y permitiendo la extensión del primer extremo acampanado del dispositivo en el interior del atrio derecho (etapa 408, ver también la FIGURA 2B). Cualquier componente restante del sistema de aplicación puede retirarse posteriormente, p. ej., la funda y el tubo de carga (etapa 409). Una vez dispuesto en la fosa oval, el dispositivo deriva la sangre del atrio izquierdo al atrio derecho cuando la presión atrial izquierda supera la presión atrial derecha (etapa 410), facilitando por lo tanto el tratamiento y/o la mejora de los síntomas asociados a CHF.

Las características de rendimiento del dispositivo 100 se caracterizaron usando modelado dinámico de fluidos por ordenador. La FIGURA 6A es una imagen en sección de la circulación de fluido a través del dispositivo 100 en la configuración abierta, en donde la intensidad indica la velocidad del fluido a través del dispositivo. Tal como puede observarse en la FIGURA 6A, no existen sustancialmente puntos de estancamiento o turbulencia en la circulación sanguínea. Se calculó que las tensiones de cizalla máximas en el interior del dispositivo 100 fueron de aproximadamente 50-60 pascuales, significativamente más pequeñas que valores que podrían provocar la formación de trombos, por encima de 150 pascuales.

El rendimiento del dispositivo 100 también se caracterizó usando ensayos hemodinámicos. La FIGURA 6B es un gráfico del caudal a través del dispositivo 100 en función del diferencial de presión entre los atrios izquierdo y derecho, para dispositivos con diámetros interiores de 3,5 mm (trazo 610), 4,2 mm (trazo 620), 4,8 mm (trazo 630) y 5,2 mm (trazo 640). Con un diferencial de presión de 10 mm Hg, puede observarse que el caudal del dispositivo de 3,5 mm fue de 670 ml/minuto; el caudal del dispositivo de 4,2 mm fue de 1055 ml/minuto; el caudal del dispositivo de 4,8 mm fue de 1400 ml/minuto; y el caudal del dispositivo de 5,2 mm fue de 1860 ml/minuto. Basándose en estas mediciones, se cree que los dispositivos con diámetros interiores de 4,5 mm a 4,8 mm permiten obtener parámetros de circulación adecuados con el paso del tiempo al implantarse, ya que el crecimiento interior de tejido septal en los primeros 6 meses después del implante permite reducir el diámetro interior a aproximadamente 3,5 a 3,8 mm, reduciendo por lo tanto el caudal por debajo de aproximadamente 800 ml/minuto. En estado estable, un caudal de este tipo permite reducir la presión atrial izquierda 5 mm Hg, hasta aproximadamente 10-15 mm Hg, y permite reducir el diferencial de presión entre los atrios izquierdo y derecho a aproximadamente 4-6 mm Hg.

De forma adicional, el dispositivo 100 se sometió a un ensayo de desgaste y fatiga acelerados durante hasta 100 millones de ciclos para simular y predecir la durabilidad a fatiga, y se observó un rendimiento satisfactorio.

Los dispositivos y métodos descritos en la presente memoria pueden utilizarse para regular las presiones atriales izquierdas en pacientes que tienen diversos desórdenes, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), así como otros desórdenes, tales como foramen oval permeable (PFO) o defecto septal atrial (ASD). Los dispositivos y métodos también pueden utilizarse para reducir los síntomas y complicaciones asociados a dichos desórdenes, incluyendo el infarto de miocardio. Se cree que los pacientes en los que se aplica el dispositivo pueden beneficiarse de una mejor tolerancia al ejercicio, una menor incidencia de hospitalización debido a episodios agudos de insuficiencia cardíaca y tasas de mortalidad reducidas.

Los dispositivos y métodos descritos en la presente memoria también pueden utilizarse para determinar de forma no invasiva la presión en el atrio izquierdo y, por lo tanto, para determinar la eficacia del dispositivo y/o de cualquier medicamento administrado al paciente. De forma específica, haciendo referencia a la FIGURA 7, el método 700 incluye visualizar un dispositivo en forma de reloj de arena implantado, p. ej., el dispositivo 100 descrito anteriormente con respecto a las FIGURAS 1A-1D (etapa 701). Dicha visualización puede ser ultrasónica, p. ej., cardio ecográfica, o puede ser fluoroscópica. Usando dicha visualización, es posible medir la duración de tiempo de apertura de la válvula 130 de tejido (etapa 702). Basándose en la duración de tiempo medida, es posible calcular la circulación sanguínea a través de la válvula (etapa 703). La presión atrial izquierda puede calcularse a continuación basándose en la circulación calculada, por ejemplo, basándose en una curva como la mostrada en la FIGURA 6B (etapa 704). Basándose en la presión atrial izquierda calculada, es posible determinar la eficacia de la válvula y/o de cualquier medicamento (etapa 705). El personal médico puede ajustar el medicamento y/o puede prescribir un nuevo plan de tratamiento basándose en la eficacia determinada de la válvula y/o el medicamento.

A continuación, se describirán algunas realizaciones alternativas del dispositivo 100 descrito anteriormente haciendo referencia a las FIGURAS 1A-1D. De forma específica, es posible utilizar válvulas distintas a la válvula tricúspide 130 ilustrada anteriormente haciendo referencia a las FIGURAS 1A-1D con el dispositivo 100. Por ejemplo, el dispositivo 800 ilustrado en las FIGURAS 8A-8C incluye un stent 110 en forma de reloj de arena, que puede ser sustancialmente igual que el stent 110 descrito anteriormente, material biocompatible 120 y una válvula 830 de tejido

de pico de pato. Del mismo modo que el dispositivo 100, el dispositivo 800 tiene tres regiones generales: una primera región 102 extrema acampanada o en forma de embudo configurada para flanquear el lado derecho del septo atrial, una segunda región 106 extrema acampanada o en forma de embudo configurada para flanquear el lado izquierdo del septo atrial, y una región 104 de cuello dispuesta entre la primera y la segunda regiones extremas acampanadas y configurada para alojarse en una punción conformada en el septo atrial, preferiblemente en la fosa oval. El stent 110 incluye una pluralidad de anillos sinusoidales 112-116 conectados entre sí por unos tirantes 111 que se extienden longitudinalmente, que pueden cortarse por láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. La región 104 de cuello y la segunda región 106 extrema acampanada pueden estar cubiertas con el material biocompatible 120, p. ej., en la región que se extiende aproximadamente del anillo sinusoidal 113 al anillo sinusoidal 116.

La válvula 830 de tejido de pico de pato está conectada al stent 110 en la primera región 102 extrema acampanada. Preferiblemente, la válvula 830 de tejido se abre con una presión inferior a 1 mm Hg, se cierra con un gradiente de presión de 0 mm Hg y permanece cerrada con contrapresiones relativamente altas, por ejemplo, con contrapresiones de al menos 40 mm Hg. Del mismo modo que la válvula 130 de tejido, la válvula 830 de tejido puede conformarse usando cualquier material biocompatible natural o sintético, incluyendo, aunque no de forma limitativa, tejido pericárdico, p. ej., tejido pericárdico bovino, equino o porcino adelgazado y fijado. Tal como se muestra en la FIGURA 8B, la salida de la válvula 830 de tejido de pico de pato está conectada, p. ej., suturada, a un primer y segundo tirantes 111' y 111'' que se extienden longitudinalmente en la región que se extiende entre un primer anillo sinusoidal 112 (más superior) y un segundo anillo sinusoidal 113. Haciendo referencia nuevamente a la FIGURA 8A, la entrada a la válvula 830 de tejido también está conectada, p. ej., suturada, al borde superior del material biocompatible 120 a lo largo de la línea 121, en el anillo sinusoidal 113 o junto al mismo, a efectos de obtener un perfil liso.

Las FIGURAS 8A y 8B ilustran el dispositivo 800 cuando la válvula 830 de tejido de pico de pato está en una configuración abierta, en donde unas hojas 391 están en una posición abierta para permitir la circulación. La FIGURA 8C ilustra el dispositivo 800 cuando la válvula 830 de tejido está en una configuración cerrada, en donde las hojas 831 están en una posición cerrada para evitar la circulación, definiendo las mismas preferiblemente en dicha posición una línea sustancialmente recta. El dispositivo 800 está configurado preferiblemente para obtener características de circulación similares a las descritas anteriormente para el dispositivo 100.

Haciendo referencia en este caso a la FIGURA 9, se describe un dispositivo alternativo de la presente invención. El dispositivo 900 tiene una primera y segunda regiones 902, 906 extremas acampanadas, con una región 904 de cuello dispuesta entre las mismas. El dispositivo 900 incluye un stent 910 en forma de reloj de arena, material biocompatible 920 y una válvula 930 de tejido, y comprende además tres regiones generales, tal como se ha descrito en las realizaciones anteriores: una primera región 902 extrema acampanada o en forma de embudo configurada para flanquear el lado derecho del septo atrial, una segunda región 906 extrema acampanada o en forma de embudo configurada para flanquear el lado izquierdo del septo atrial, y una región 904 de cuello dispuesta entre la primera y segunda regiones extremas acampanadas y configurada para alojarse en una punción conformada en el septo atrial, preferiblemente en la fosa oval. Del mismo modo que los dispositivos descritos anteriormente, el stent 910 incluye una pluralidad de anillos sinusoidales 912 conectados entre sí por unos tirantes 911 que se extienden longitudinalmente, que pueden cortarse por láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. No obstante, en comparación con los dispositivos 100 y 800 descritos anteriormente, los anillos sinusoidales 912 no se extienden en la primera región 902 extrema acampanada. De hecho, el extremo de salida de la válvula 930 de tejido está conectado a unos tirantes 911' y 911'' que se extienden longitudinalmente. La región 904 de cuello y la segunda región 906 extrema acampanada pueden estar cubiertas con el material biocompatible 920.

La válvula 930 de tejido de pico de pato está conectada al stent 910 en la primera región 902 extrema acampanada. De forma específica, la salida de la válvula 930 de tejido está conectada, p. ej., suturada, al primer y segundo tirantes 911', 911'' que se extienden longitudinalmente en la región que se extiende entre el primer anillo sinusoidal 912 (más superior) y los extremos distales de los tirantes 911', 911''. El extremo de entrada de la válvula 930 de tejido también está conectado, p. ej., suturado, al borde superior del material biocompatible 920 en el anillo sinusoidal 912 (más superior) o junto al mismo, a efectos de obtener un perfil liso. El dispositivo 900 está configurado preferiblemente para obtener características de circulación similares a las descritas anteriormente para el dispositivo 100.

EJEMPLO

Un dispositivo ilustrativo 800 como el descrito anteriormente haciendo referencia a las FIGURAS 8A-8C se implantó en cuatro ovejas con insuficiencia cardíaca crónica inducida (V1-V4), mientras que en cuatro ovejas con insuficiencia cardíaca crónica inducida no se implantó el dispositivo, y se utilizaron como control (C1-C4). Un animal de control adicional fue sometido solamente a un protocolo de insuficiencia cardíaca parcial, y no se implantó en el mismo el dispositivo (S1).

Se indujo insuficiencia cardíaca crónica en los animales C1-C4 y V1-V4, que tenían una edad inferior a 1 año y pesaban entre 31,7 y 54,4 kg (70 y 120 libras), anestesiando en primer lugar los animales a través de un catéter venoso dispuesto en un vaso periférico, es decir, en la oreja. Se administró un opiato o un opiato sintético a los

animales (p. ej., morfina o butorfanol) intravenosamente, de 0,25 a 0,5 mg/kg, así como telazol, 0,3 mg/kg, a través del catéter venoso, y se anestesiaron mediante etomidato intravenoso. Se mantuvo la anestesia con un 1,5% de isoflurano suministrado en O₂ 100% a través de un tubo traqueal. Los animales se dispusieron en una mesa de un fluoroscopio en recumbencia lateral izquierda, y se insertó un tubo gástrico (aproximadamente 7F) en el rumen para funcionar como respiradero.

A continuación, se dispuso un introductor en el interior de la arteria carótida a través de una técnica de venodisección y de Seldinger modificada. Se desplazó un catéter Judkins izquierdo 4,5 F o 7 F a través del introductor en el interior de la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCxA) con un guiado fluoroscópico, y se inyectaron aproximadamente 60.000 microesferas de poliestireno con un diámetro de aproximadamente 90 µm en la LCxA para inducir una embolización y provocar un infarto de miocardio seguido de una insuficiencia cardíaca crónica. A continuación, se cerraron las incisiones arteriales y en la piel, y se administró a los animales aproximadamente 500 mg de cefalexina oralmente dos veces al día durante dos días, así como un opiato sintético según resultó necesario, de forma específica, buprenorfina administrada intramuscularmente, aproximadamente 0,03 a 0,05 mg/kg, una vez durante la recuperación y después de la anestesia. En los animales en los que se observó arritmia después de la inyección de microesferas o durante la misma también se administró lidocaína después de la embolización, aproximadamente 2 a 4 mg/kg por bolo intravenoso, seguido de una infusión constante de aproximadamente 20 a 80 µg/kg/minuto.

Este procedimiento se repitió una semana a continuación del primer procedimiento en los animales V1-V4 y C1-C4. Este modelo de insuficiencia cardíaca crónica inducida presenta un índice de mortalidad de aproximadamente el 100% en 12 semanas y, tal como se describe a continuación, cada uno de los animales de control murió antes del final del estudio de 12 semanas. El procedimiento se realizó una única vez en el animal S1 y, tal como se describe a continuación, este animal sobrevivió al estudio de 12 semanas, aunque su salud se deterioró con el curso del estudio.

El dispositivo 800 se implantó en cuatro animales V1-V4. Se implantaron unos catéteres llenos de fluido en los animales V1-V4 y C1-C4, aproximadamente siete días después del segundo procedimiento de embolización. Los catéteres llenos de fluido no se implantaron en el animal S1. El dispositivo implantado 800 tenía una longitud general de 15 mm (7 mm en el lado atrial izquierdo y 8 mm en el lado atrial derecho), un diámetro en el lado atrial izquierdo de 14 mm, un diámetro en el lado atrial derecho de 13 mm, un diámetro de cuello interior de 5,3 mm y un ángulo entre los lados atriales izquierdo y derecho del dispositivo de 70 grados. Los catéteres llenos de fluido se implantaron en la vena cava inferior (IVC), la vena cava superior (SVC), la arteria pulmonar y el atrio izquierdo a través de una mini toracotomía derecha, bajo anestesia, y se configuraron para medir saturaciones de oxígeno y presiones en la IVC, la arteria pulmonar, el atrio derecho y el atrio izquierdo. Después del implante y en todo el estudio, cada uno de los animales se trató diariamente con aspirina, Plavix y Clopidogrel. Se monitorizó periódicamente su ritmo cardíaco.

Se obtuvieron periódicamente dos ecocardiogramas bidimensionales en modo M del ventrículo izquierdo para documentar la fracción de eyección (EF), así como la fracción de acortamiento, con el siguiente cálculo: $100(EDD - ESD)/EDD$, en donde EDD es la dimensión al final de la diástole (diámetro a través del ventrículo al final de la diástole) y ESD es la dimensión al final de la sístole (diámetro a través del ventrículo al final de la sístole). Los estudios ecocardiográficos de los animales se realizaron mientras los mismos estaban conscientes o ligeramente bajo el efecto de butorfanol, limitados manualmente en la posición de decúbito derecha o izquierda, usando un sistema de ultrasonidos con un transductor de 3,5 a 5,0 MHz (Megas ES, unidad de ecocardiografía modelo 7038). Los ecocardiogramas se registraron para análisis posteriores. El área de fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAS), una medida de la función sistólica del ventrículo izquierdo, se midió desde la vista del eje corto al nivel de los músculos papilares. Se obtuvieron mediciones de las dimensiones del ventrículo izquierdo, del espesor de la pared posterior y del septo intraventricular, y se usaron como un índice de remodelación del ventrículo izquierdo. Los ejes mayor y menor del ventrículo izquierdo se midieron y se usaron para estimar la tensión de la pared circunferencial al final de la diástole del ventrículo izquierdo.

Las condiciones clínicas de los animales se evaluaron comparando diversos parámetros en un periodo de doce semanas, incluyendo la presión atrial izquierda, presión atrial derecha, presión arterial pulmonar y la fracción de eyección (EF). Se obtuvieron parámetros tales como las presiones atriales izquierda y derecha, dimensiones ventriculares izquierda y derecha y la función ventricular izquierda y derecha basándose en los datos recogidos. Los datos obtenidos durante el estudio se describen más adelante haciendo referencia a las FIGURAS 10A-10D y a las Tablas 2-15.

Durante el curso del estudio, se observó que la totalidad de los cuatro animales de control C1-C4 sufrió presión arterial pulmonar alta, presión atrial derecha alta y fracción de eyección baja, y estuvieron inmóviles. La totalidad de los cuatro animales de control murió durante el ensayo, C3 en la semana 1, C4 en la semana 3, C1 en la semana 6 y C2 en la semana 9. El animal S1 sobrevivió, pero su estado se deterioró con el curso del estudio.

En comparación, se observó que la totalidad de los animales V1-V4 en los que se había implantado el dispositivo mejoraron considerablemente sus condiciones hemodinámicas con el curso del estudio, y parecieron saludables y

energéticos, sin signos de congestión al final del estudio. Tal como se describe a continuación haciendo referencia a las FIGURAS 10A-10D, se observó que el dispositivo 800 reducía la presión atrial izquierda en los animales con el implante aproximadamente 5 mm Hg, con un aumento en el gasto cardíaco y una conservación de la presión atrial derecha y la presión arterial pulmonar. Se observó que los parámetros del ventrículo izquierdo mejoraron sustancialmente en los animales con el implante en comparación con los animales de control, y también se observó que las presiones del ventrículo derecho y arterial pulmonar eran normales en los animales con el implante.

Tres de los cuatro animales con el implante V1, V3 y V4 sobrevivieron al estudio de doce semanas. Uno de los animales con el implante, V2, murió en la semana 10 por una causa no relacionada con insuficiencia cardíaca. De forma específica, se diagnosticó arritmia como la causa de la muerte; se observó que el animal sufrió arritmia de base y había sido desfibrilado antes del implante. En todo el estudio, se observó que este animal presentó buenos datos hemodinámicos. Al final del estudio, se observó que los animales con el implante que sobrevivieron respondieron normalmente a dosis de dobutamina, indicando una mejora significativa en las condiciones de su insuficiencia cardíaca.

La FIGURA 10A es un gráfico de la presión atrial izquierda medida de los animales de control (C1-C4), y de los animales con el implante (V1-V4), conjuntamente con valores promedio de cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran datos del animal de control C3, ya que el animal murió en la primera semana del estudio. Se observó que la presión atrial izquierda promedio de los animales de control (M.C.) aumentó constantemente con el curso del estudio, de aproximadamente 14 mm Hg en la base a aproximadamente 27 mm Hg, cuando murió el último animal de control (C1). En comparación, se observó que la presión atrial izquierda promedio de los animales con el implante (M.V.) cayó de aproximadamente 15 mm Hg en la base a menos de 12 mm Hg en la semana uno, y permaneció por debajo de 14 mm Hg en todo el estudio.

La FIGURA 10B es un gráfico de la presión atrial derecha medida de los animales de control (C1-C4), y de los animales con el implante (V1-V4), conjuntamente con valores promedio de cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran datos del animal de control C3. En cuanto a la presión atrial izquierda, se observó que la presión atrial derecha promedio de los animales de control (M.C.) aumentó constantemente con el curso del estudio, de aproximadamente 5,5 mm Hg en la base a aproximadamente 12 mm Hg, cuando murió el último animal de control (C1). En comparación, se observó que la presión atrial derecha promedio de los animales con el implante (M.V.) permaneció relativamente constante en todo el estudio, aumentando de aproximadamente 6 mm Hg a aproximadamente 7 mm Hg durante las primeras dos semanas del estudio, y disminuyendo a continuación nuevamente a aproximadamente 6 mm Hg durante el resto del estudio.

La FIGURA 10C es un gráfico de la fracción de eyección medida de los animales de control (C1-C4), y de los animales con el implante (V1-V4), conjuntamente con valores promedio de cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran datos del animal de control C3. Se observó que la fracción de eyección promedio de los animales de control (M.C.) disminuyó constantemente con el curso del estudio de aproximadamente el 38% en la base a aproximadamente el 16%, cuando murió el último animal de control (C1). En comparación, se observó que la fracción de eyección promedio de los animales con el implante (M.V.) aumentó constantemente con el curso del estudio, de aproximadamente el 33% en la base a aproximadamente el 46% al final del estudio.

La FIGURA 10D es un gráfico de la presión arterial pulmonar medida de los animales de control (C1-C4), y de los animales con el implante (V1-V4), conjuntamente con valores promedio de cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran datos del animal de control C3. Se observó que la presión arterial pulmonar promedio de los animales de control (M.C.) varió significativamente con el curso del estudio, de aproximadamente 27 mm Hg durante la primera semana del estudio, a aproximadamente 45 mm Hg en la semana seis, y luego hasta 40 mm Hg en la semana ocho, y luego hasta aproximadamente 47 mm Hg en la semana nueve, cuando murió el último animal de control (C1). En comparación, se observó que la presión arterial pulmonar de los animales con el implante (M.V.) permaneció relativamente estable, aumentando de aproximadamente 22 mm Hg durante la semana uno, a aproximadamente 27 mm Hg durante las semanas cuatro a nueve, y luego volvió a aproximadamente 24 mm Hg en la semana doce, al final del estudio.

A título de explicación al final del estudio, se observó que tres de los cuatro dispositivos implantados estaban totalmente no obstruidos y funcionales. Por ejemplo, las FIGURAS 11A-11B son imágenes fotográficas del dispositivo 800 a título de explicación de uno de los animales con el implante, tomadas desde los lados atriales izquierdo y derecho, respectivamente. Se observó que un cuarto dispositivo estuvo no obstruido hasta la semana 11, usando mediciones de Fick y ecocardiografía. En una histopatología no se observó ninguna inflamación en la zona de las válvulas y se observó el crecimiento de una capa endotelial delgada. Por ejemplo, la FIGURA 11C es una imagen microscópica del dispositivo 800 a título de explicación de uno de los animales con el implante, que presenta aproximadamente 0,2 mm de tejido endotelial en el dispositivo en la región de cuello.

Las Tablas 2 a 15 presentan datos originales obtenidos de los animales de control C1-C4 y S1 y los animales con el implante V1-V4, al estar despiertos, durante el curso del estudio de 12 semanas, incluyendo la base inmediatamente antes del implante (Día 0, durante el que los animales se sedaron). Los valores promedio de los animales de control C1-C4 y S1 (M.C.), y luego los valores promedio de los animales con el implante V1-V4 (M.V.), con desviaciones

estándar, también se representan en las Tablas. Los datos ausentes indican la muerte del animal o la omisión en la obtención de datos. Los datos del animal C3 no se han mostrado, ya que el animal murió en la primera semana del estudio. No se recogió ningún dato de ningún animal en la semana 7 del estudio. Tal como se ha mencionado anteriormente, no se monitorizó la presión ni la saturación del animal S1, de modo que no se muestra ningún dato de dicho animal en ciertas mediciones.

La Tabla 2 presenta los resultados del estudio referentes a la presión atrial derecha (RAP, mm Hg). Tal como puede observarse en la Tabla 2, la RAP promedio de los animales de control (C1-C4) aumentó significativamente en el curso del estudio. Por ejemplo, el animal C1 experimentó un aumento de RAP hasta aproximadamente el 330% de la base antes de morir, C2 hasta aproximadamente el 110% de la base antes de morir, y C4 hasta aproximadamente el 340% de la base antes de morir. El aumento fue relativamente constante durante este periodo. En cambio, la RAP de los animales con el implante (V1-V4) empezó con un valor similar al de los animales de control, con un promedio de 6 ± 2 mm Hg en la base, pero esta condición no cambió significativamente durante el curso del estudio. De hecho, la RAP promedio de los animales con el implante permaneció dentro de aproximadamente 1-2 mm Hg del valor de base durante la totalidad del estudio (entre un máximo de 7 ± 1 y un mínimo de 5 ± 1). Por lo tanto, el dispositivo de la invención permite evitar aumentos en la presión atrial derecha en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca y, de hecho, permite mantener la presión atrial en el valor de base o cerca del mismo. Esto resulta especialmente de interés debido a que, tal como se describe en la presente memoria, el dispositivo permite descargar un volumen relativamente grande de sangre del atrio izquierdo al atrio derecho; no obstante, la adaptabilidad relativamente alta del atrio derecho evita que dicha descarga aumente significativamente la RAP.

Tabla 2: Presión atrial derecha (RAP, mm Hg)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	3,8	4,3	5,1	4,1	10,8	11,6	12,1	12,8	12,6			
C2	9,2	10,1	10,5	9,8	8,6	9,8	10,3					
C4	3,3	5,7	6,1	11,4								
S1												
V1	8,9	7,1	8,2	5,6	6,8	5,7	6,1	6,9	7,1	6,5	5,7	6,3
V2	7,4	6,1	6,7	5,5	5,6	6,0	6,4	7,0	6,5			
V3	8,0	7,7	7,7	7,6	6,7	6,0	5,5	5,8	5,4	6,7	7,2	5,7
V4	0,9	5,2	5,1	4,9	5,7	5,8	3,4	3,8	4,8	5,0	5,6	5,7
M.C.	5 ± 2	7 ± 2	7 ± 1	8 ± 2	10 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	13	13			
M.V.	6 ± 2	7 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 0	6 ± 0	5 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 0

La Tabla 3 presenta los resultados del estudio referentes a la presión atrial izquierda (LAP, mm Hg). Tal como puede observarse en la Tabla 3, la LAP promedio de los animales de control empezó con un valor similar en la base al de los animales con el implante, 14 ± 1 mm Hg para los primeros y 15 ± 2 mm Hg para los segundos. No obstante, la LAP de los animales de control aumentó significativamente con el curso del estudio. Por ejemplo, el animal C1 presentó una LAP de base de 10,6 mm Hg, y una LAP de 27,3 mm Hg en la semana 9 justo antes de morir, aproximadamente el 250% de la base. Los aumentos de la LAP de los otros animales de control fueron más pequeños, aunque significativamente más grandes que los de los animales con el implante. De hecho, en cada caso, la LAP de los animales con el implante disminuyó realmente de manera inmediata después del implante. Por ejemplo, la LAP del animal V1 disminuyó de 15,7 mm Hg en la base a 11,4 mm Hg durante una semana después del implante, aproximadamente el 73% de la base. La LAP promedio de los animales con el implante disminuyó de 15 ± 2 en la base hasta un mínimo de 11 ± 0 en la semana uno, y aumentó luego gradualmente hasta aproximadamente 13 ± 1 en la semana seis (aproximadamente el 87% de la base), permaneciendo en este valor el resto del estudio.

Tabla 3: Presión atrial izquierda (LAP, mm Hg)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	10,6	12,8	15,9	13,6	17,0	23,5	24,4	26,0	27,3			
C2	14,4	15,1	16,3	18,1	18,1	19,7	20,7					
C4	16,4	17,7	18,9	23,7								
S1												
V1	15,7	11,4	11,3	8,8	9,2	13,4	14,3	15,0	14,9	13,9	15,2	15,6
V2	19,8	11,7	11,7	12,1	12,3	13,0	14,7	14,2	14,0			
V3	14,3	12,1	12,4	12,7	12,0	11,5	11,6	11,8	11,9	12,4	13,0	12,3
V4	10,3	10,1	11,3	11,4	11,0	10,2	10,8	11,2	11,7	11,9	12,2	12,1
M.C.	14 ± 1	15 ± 1	17 ± 1	18 ± 3	18 ± 0	22 ± 2	23 ± 2	26	27			
M.V.	15 ± 2	11 ± 0	12 ± 0	11 ± 1	11 ± 1	12 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1

La Tabla 4 muestra en mayor detalle los resultados presentados en la Tabla 3, y presenta el cambio calculado en la

LAP (Δ LAP, %). Tal como puede observarse en la Tabla 4, cada uno de los animales de control C2 y C4 murió después de que su LAP aumentó aproximadamente el 44%, mientras que el animal de control C1 murió después de que su LAP aumentó aproximadamente el 158%. En comparación, cada uno de los animales con el implante V1, V2 y V3 experimentó disminuciones significativas de LAP inmediatamente después del implante, p. ej., aproximadamente el -27%, el -41% y el -15% con respecto a la base. La LAP del animal V4 permaneció cerca de la base después del implante. La LAP del animal V1 aumentó lentamente hasta la base con el curso del estudio; la LAP del animal V2 permaneció significativamente por debajo de la base antes de morir, pero aumentó en cierta medida; la LAP del animal V3 también permaneció por debajo de la base durante todo el estudio, pero aumentó en cierta medida; y la LAP del animal V4 fluctuó en cierta medida por encima de la base, pero permaneció dentro de aproximadamente el 18% de la base. Por lo tanto, puede observarse que el dispositivo de la invención permite evitar aumentos en la presión atrial izquierda en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca. De hecho, el dispositivo puede permitir disminuir realmente la presión atrial izquierda por debajo de la base en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca durante un periodo de tiempo inmediatamente posterior al implante, en algunas realizaciones, hasta un nivel de aproximadamente el 20% por debajo de la base. La presión atrial izquierda puede aumentar gradualmente a continuación hasta un nivel de base en un periodo de semanas o meses, a medida que el corazón se remodela y mejora su eficacia. Resulta importante observar que los animales de control murieron por edema pulmonar, relacionado con unas LAP que superan la "zona de peligro" de 25 mm Hg o superior, en donde se producen edemas.

Tabla 4: Cambio en presión atrial izquierda (Δ LAP, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1		+5	+51	+29	+61	+122	+131	+145	+158			
C2		+21	+14	+26	+26	+37	+44					
C4		+8	+15	+44								
S1												
V1		-27	-28	-44	-41	-15	-9	-4	-5	-11	-3	0
V2		-41	-41	-39	-38	-34	-26	-28	-29			
V3		-15	-13	-11	-16	-20	-19	-17	-16	-13	-9	-13
V4		-2	+10	+10	+7	-1	+5	+8	+13	+16	+18	+17
M.C.		+11 ± 4	+27 ± 10	+33 ± 5	+44 ± 14	+80 ± 42	+87 ± 35	+145	+158			
M.V.		-21 ± 8	-18 ± 11	-21 ± 13	-22 ± 11	-17 ± 7	-12 ± 7	-10 ± 8	-9 ± 9	-3 ± 9	+2 ± 8	+1 ± 9

La Tabla 5 presenta los resultados del estudio referentes a la presión arterial pulmonar (PAP, mm Hg). Tal como puede observarse en la Tabla 5, los animales de control experimentaron aumentos significativos en la PAP antes de morir, p. ej., aproximadamente el 230% de la base en el animal C1, el 217% de la base en el animal C2 y el 180% de la base en el animal C4. La PAP de los animales con el implante también aumentó con el curso del estudio, aunque en la mayor parte de casos significativamente menos que en los animales de control, p. ej., aproximadamente el 133% de la base en el animal V1, aproximadamente el 161% de la base en el animal V2, aproximadamente el 156% de la base en el animal V3 y aproximadamente el 169% en el animal V4. Por lo tanto, el dispositivo de la invención puede evitar aumentos en la presión arterial pulmonar en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca y que podrían producirse durante una insuficiencia cardíaca.

Tabla 5: Presión arterial pulmonar (PAP, mm Hg)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	20,8	27,9	28,5	27,9	28,0		41,7	40,2	48,0			
C2	22,3	25,8	29,7	26,9	32,0	42,5	48,4					
C4	20,1	28,4	31,2	36,1								
S1												
V1	18,6	21,2	20,7	27,1	30,2	28,4	29,0	29,8	29,2	27,1	26,3	24,8
V2	20,9	21,5	21,4	21,9	25,4	29,7	33,0	33,0	33,6			
V3	14,1	22,0	23,3	23,5	23,1	22,6	21,0	21,6	21,8	22,6	22,0	22,0
V4	14,0	24,1	24,2	24,1	26,8	22,0	23,4	24,3	24,2	24,7	25,0	23,6
M.C.	21 $\pm$ 1	27 $\pm$ 1	30 $\pm$ 1	30 $\pm$ 3	30 $\pm$ 2	43	45 $\pm$ 3	40	48			
M.V.	17 $\pm$ 2	22 $\pm$ 1	22 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	26 $\pm$ 1	26 $\pm$ 2	27 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	25 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	23 $\pm$ 1

La Tabla 6 presenta los resultados del estudio referentes a ritmos cardíacos (HR, latidos por minuto). Durante cada semana del estudio, excepto la semana uno, puede observarse que los ritmos cardíacos de los animales de control (C1-C4 y S1) fueron más altos que los de los animales con implantes. Por lo tanto, el dispositivo de la invención permite reducir el ritmo cardíaco en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca. En otras palabras, el dispositivo de la

invención permite mejorar la eficacia del sistema pulmonar y, por lo tanto, reducir la frecuencia a la que el corazón debe latir para satisfacer las exigencias de oxígeno del cuerpo.

Tabla 6: Ritmo cardíaco (HR, latidos por minuto)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1		131	147	127	127	117	123	127	143			
C2		146	192	165	138	156	149					
C4		135										
S1		143	131	124	123		125	125	130		133	131
V1		121	149	151	110	132	137	94	106	91		
V2		142	132	120	140	137	144	126	135			
V3		151	107	74	82	111	98	95	107	112	105	96
V4		187	159	118	130	139	101	72	112	122		102
M.C.		139 ±3	157 ±18	139 ±13	129 ±5	136 ±20	133 ±8	126 ±1	136 ±6		133	131
M.V.		150 ±4	137 ±1	116 ±16	115 ±3	130 ±6	120 ±12	97 ±11	115 ±7	108 ±9	105	99 ±2

La Tabla 7 presenta los resultados del estudio referentes a la saturación de oxígeno en la vena cava (VC_SO₂, %). Los animales de control y los animales con el implante presentaron niveles de VC_SO₂ similares durante todo el estudio, aunque en ambos grupos los niveles fueron más bajos que en la base. Se ha previsto que la saturación de oxígeno en la vena cava sea relativamente baja, ya que el vaso lleva sangre desoxigenada del cuerpo al corazón.

Tabla 7: Saturación de oxígeno en la vena cava (VC_SO₂, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	90	85	84	85	80	83	80	80	79			
C2		80	81	75	77	75	78					
C4		82	77	62								
S1												
V1	94	80	80	81	79	80	68	80	80	80	79	80
V2	98	78	78	70	81	78	73	79	79			
V3		75	74	75	74	71	75	74	79	67	74	78
V4		73	73	72	67	76	71	76	79	73	74	75
M.C.	90	82±1	81±2	74±6	79±1	79±4	79±1	80	79			
M.V.	96±1	76±2	76±2	75±2	75±3	76±2	72±1	77±2	79±0	73±4	76±2	78±1

La Tabla 8 presenta los resultados del estudio referentes a la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar (PA_SO₂, %). Los valores de PA_SO₂ de los animales con el implante son algo superiores a los de los animales de control (p. ej., aproximadamente el 5-10% más altos), indicando que el dispositivo 100 estuvo en un estado no obstruido y transfirió sangre del atrio izquierdo al atrio derecho. Se ha previsto que la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar sea relativamente baja, ya que el vaso lleva sangre desoxigenada del corazón a los pulmones.

Tabla 8: Saturación de oxígeno en la arteria pulmonar (PA_SO₂, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	84	81	76	78	71		76	75	73			
C2		64	77	67	70	69	70					
C4		78	76	57								
S1												
V1	91	81	83	82	81	85	82	83	84	83	80	80
V2	92	81	80	84	87	87	80	82	84			
V3		77	79	84	79	76	80	78	85	71	77	81
V4		76	80	84	75	78	76	83	83	78	77	77
M.C.	84	74±5	76±0	67±5	71±0	69	73±2	75	73			
M.V.	92±0	79±1	81±1	84±1	81±3	82±3	80±1	81±1	84±0	77±3	78±1	79±1

La Tabla 9 presenta la saturación de oxígeno en el atrio izquierdo (LA_SO₂, %). Los valores de LA_SO₂ de los animales con el implante son similares a los de los animales de control. Se considera que los animales con valores de LA_SO₂ inferiores al 94% tienen un gasto cardíaco bajo.

Tabla 9: Saturación de oxígeno en el atrio izquierdo (LA_SO₂, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	100	96	97	94	93	95	92	96	93			
C2		96	97	98	99	96	95					
C4		95	95	98								
S1												
V1	100	93	96	97	94	96	97	97	97	97	96	96
V2	100	97	97	96	92	96	87	95	97			
V3		96	93	97	96	93	97	96	96	94	96	96
V4		95	96	96	97	97	97	99	98	97	98	98
M.C.	100	96±0	96±1	97±1	96±2	96±1	94±1	96	93			
M.V.	100±0	95±1	96±1	97±0	95±1	96±1	95±3	97±1	97±0	96±1	97±1	97±1

- 5 La Tabla 10 presenta los resultados del estudio referentes al diámetro interno del ventrículo izquierdo en la diástole (LVIDd, cm), al que también es posible hacer referencia en la técnica como dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVEDD o LVDD). Puede observarse que el LVIDd de los animales de control (C1-C4 y S1) y con el implante (V1-V4) fue relativamente similar, y no varió significativamente durante las semanas 1-12 del estudio. Esto puede atribuirse a las presiones relativamente bajas durante el implante. Es previsible que, cuando el dispositivo 100 se implanta en un sujeto con LAP alta, el LVIDd disminuirá después del implante como resultado de la reducción significativa de la LAP.

Tabla 10: Diámetro interno del ventrículo izquierdo en la diástole (LVIDd, cm)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	4,6	5,4	5,0	5,1	5,4	5,3	4,8	4,8	4,8			
C2	4,0	4,1	4,4	4,4	4,0	4,0	3,8					
C4	4,2	5,7	5,7	5,5								
S1	4,3	4,7	4,9	5,0	4,7		5,0	5,0	5,0		4,4	5,0
V1	3,8	4,1	4,2	4,3	3,8	4,0	4,1	4,5	4,3	4,4	4,3	4,0
V2	5,3	4,5	4,5	5,4	5,0	4,9	5,0	4,9	5,0			
V3	5,4	6,3	6,2	5,9	6,0	5,6	5,5	6,0	6,2	6,3	5,9	5,6
V4	4,4	4,9	4,7	4,3	4,0	3,9	4,1	4,1	4,1	4,2	4,4	4,1
M.C.	4,3±,1	5,0±,4	5,0±,3	5,0±,2	4,7±,4	4,7±,7	4,5±,4	4,9±,1	4,9±,1		4,4	5,0
M.V.	4,7±,4	5,0±,5	4,9±,4	5,0±,4	4,7±,5	4,6±,4	4,7±,3	4,9±,4	4,9±,5	5,0±,7	4,9±,5	4,6±,5

- 15 La Tabla 11 presenta los resultados del estudio referentes al diámetro interno del ventrículo izquierdo en la sístole (LVIDs, cm), al que también es posible hacer referencia en la técnica como dimensión del ventrículo izquierdo al final de la sístole (LVESD o LVSD). Aunque el LVIDd descrito anteriormente haciendo referencia a la Tabla 10 era similar en ambos grupos de animales, en este caso, puede observarse que, en los animales de control, el LVIDs aumentó desde la base en la semana uno (p. ej., de un promedio de 3,5±2 en la base a 4,2±3 en la semana uno), y aumentó adicionalmente y/o permaneció elevado posteriormente. En comparación, el LVIDs de los animales con el implante aumentó ligeramente desde la base en la semana uno (p. ej., de un promedio de 4,0±2 en la base a 4,2±4 en la semana uno), aunque luego disminuyó de forma relativamente constante con el curso del estudio (p. ej., hasta 3,5±4 en la semana doce). Esta disminución refleja la remodelación del ventrículo izquierdo con el paso del tiempo resultante de la descarga de circulación sanguínea del atrio izquierdo al atrio derecho mediante el dispositivo de la invención.

Tabla 11: Diámetro interno del ventrículo izquierdo en la sístole (LVIDs, cm)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	3,8	4,7	4,4	4,5	4,9	4,9	4,4	4,4	4,4			
C2	3,0	3,3	3,8	3,8	3,5	3,7	3,6					
C4	3,5	4,8	5,0	5,1								
S1	3,6	4,1	4,3	4,4	4,2		4,5	4,6	4,6		4,7	4,7
V1	3,6	3,5	3,5	3,6	3,2	3,3	3,4	3,7	3,6	3,6	3,5	3,2
V2	4,7	3,8	3,7	3,8	4,0	3,9	3,9	3,9	4,0			
V3	4,6	5,3	5,2	4,9	4,9	4,6	4,5	4,9	5,0	5,0	4,7	4,4
V4	3,4	4,0	3,7	3,3	3,1	2,9	3,1	3,1	3,0	3,1	3,2	2,9
M.C.	3,5±,2	4,2±,3	4,3±,3	4,5±,3	4,2±,4	4,3±,6	4,2±,3	4,5±,1	4,5±,1		4,7	4,7
M.V.	4,0±,3	4,2±,4	4,0±,4	3,9±,4	3,8±,4	3,7±,4	3,7±,3	3,9±,4	3,9±,4	3,9±,6	3,8±,5	3,5±,4

La Tabla 12 muestra en mayor detalle los resultados de la Tabla 11, y presenta los cambios en el diámetro interno del ventrículo izquierdo en la sístole (Δ LVIDs, %). Tal como puede observarse en la Tabla 12, los animales de control experimentaron un aumento promedio del LVIDs de aproximadamente el 20-29% con el curso del estudio, mientras que los animales con el implante experimentaron una disminución promedio del LVIDs de aproximadamente el 0-9%. Por lo tanto, el dispositivo de la invención permite evitar aumentos en el diámetro interno del ventrículo izquierdo en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca y, de hecho, permite reducir el diámetro interno del ventrículo izquierdo en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca, en algunas realizaciones, hasta el 10%.

Tabla 12: Cambio en el diámetro interno del ventrículo izquierdo en la sístole (Δ LVIDs, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1		+23	+15	+18	+28	+28	+16	+16	+16			
C2		+11	+25	+27	+17	+23	+20					
C4		+37	+43	+46								
S1		+13	+17	+22	+17		+24	+26	+27		+29	+28
V1		-1	-2	+1	-11	-8	-6	+4	+1	+2	-2	-10
V2		-18	-21	-19	-14	-17	-17	-17	-14			
V3		+17	+13	+8	+7	+1	-2	+7	+10	+10	+2	-4
V4		+19	+9	-2	-9	-12	-7	-8	-9	-8	-6	-14
M.C.		+21 $\pm$ 6	+25 $\pm$ 6	+28 $\pm$ 6	+21 $\pm$ 4	25 $\pm$ 2	+20 $\pm$ 2	+21 $\pm$ 5	+22 $\pm$ 6		+29	+28
M.V.		+4 $\pm$ 9	+0 $\pm$ 8	-3 $\pm$ 6	-7 $\pm$ 5	-9 $\pm$ 4	-8 $\pm$ 3	-4 $\pm$ 6	-3 $\pm$ 5	+1 $\pm$ 5	-2 $\pm$ 2	-9 $\pm$ 3

La Tabla 13 presenta los resultados del estudio referentes a la fracción de eyección (EF, %). Puede observarse que la EF de los animales de control disminuye significativamente con el curso del estudio, mientras que la EF de los animales con el implante aumenta significativamente con el curso del estudio. Por ejemplo, puede observarse que, en los animales de control, C1 experimentó una disminución de la EF hasta aproximadamente el 45% de la base; C2 hasta aproximadamente el 28% de la base; C4 hasta aproximadamente el 47% de la base; y S1 hasta aproximadamente el 41% de la base. En comparación, en los animales con el implante, V1 experimentó un aumento de la EF hasta aproximadamente el 169% de la base; V2 también hasta aproximadamente el 169% de la base; V3 hasta aproximadamente el 129% de la base; y V4 hasta aproximadamente el 127% de la base. Por lo tanto, el dispositivo de la invención no solamente permite evitar disminuciones de la EF en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca, sino que permite aumentar significativamente la EF de dichos sujetos, por ejemplo, el 25-50%, o incluso el 25-70% o más.

Tabla 13: Fracción de eyección (EF, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	35,5	28,9	26,8	23,5	21,0	18,3	17,8	16,4	16,0			
C2	45,3	40,1	29,1	28,0	23,6	20,9	12,7					
C4	34,3	32,4	25,2	16,2								
S1	33,2	27,6	26,9	25,0	22,6		20,7	18,6	16,8		14,8	13,7
V1	24,5	27,3	36,1	36,6	35,9	36,0	35,7	35,7	35,6	37,7	37,8	41,4
V2	26,4	33,2	37,3	37,2	40,5	42,0	42,9	43,0	44,6			
V3	32,6	33,6	33,3	34,5	37,2	37,2	37,9	38,2	38,9	41,0	41,8	41,9
V4	45,3	45,7	46,0	47,5	47,9	47,8	47,9	49,7	52,7	53,2	55,5	57,5
M.C.	37,1 $\pm$ 2,8	32,3 $\pm$ 2,8	27,0 $\pm$ 8	23,2 $\pm$ 2,5	22,4 $\pm$ 7	19,6 $\pm$ 1,3	17,0 $\pm$ 2,3	17,5 $\pm$ 1,1	16,4 $\pm$ 4		14,8	13,7
M.V.	32,2 $\pm$ 4,7	34,9 $\pm$ 3,9	38,2 $\pm$ 2,7	39,0 $\pm$ 2,9	40,4 $\pm$ 2,7	40,8 $\pm$ 2,7	41,1 $\pm$ 2,7	41,6 $\pm$ 3,1	42,9 $\pm$ 3,7	44,0 $\pm$ 4,7	45,0 $\pm$ 5,4	46,9 $\pm$ 5,3

La Tabla 14 muestra en mayor detalle los resultados presentados en la Tabla 14, y presenta el cambio en la fracción de eyección. Tal como puede observarse en la Tabla 14, la EF de cada uno de los animales de control disminuyó significativamente con respecto a la base, p. ej., hasta el 72% en el animal C2, mientras que la EF de cada uno de los animales con el implante aumentó significativamente.

Tal como se ha mencionado anteriormente haciendo referencia a la Tabla 10, el diámetro interno de ventrículo izquierdo en la diástole (LVIDd) no cambió significativamente en los animales con el implante con el curso del estudio. Con la ausencia de dicha disminución de la LVIDd, es posible interpretar un aumento en la EF como un aumento en el gasto cardíaco. Por lo tanto, el dispositivo de la invención no solamente permite evitar disminuciones en el gasto cardíaco de sujetos que sufren insuficiencia cardíaca, sino que permite aumentar el gasto cardíaco de dichos sujetos significativamente.

Tabla 14: Cambio en la fracción de eyección (EF, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1		-18	-24	-34	-41	-48	-50	-54	-55			
C2		-11	-36	-38	-48	-54	-72					
C4		-6	-19	-53								
S1		-17	-27	-25	-32		-38	-44	-49		-55	-59
V1		11	+47	+49	+46	+47	+46	+45	+45	+54	+54	+69
V2		+26	+42	+41	+54	+59	+63	+63	+69			
V3		+3	+2	+6	+14	+14	+16	+17	+19	+26	+28	+29
V4		+1	+2	+5	+6	+6	+6	+10	+16	+18	+23	+27
M.C.		-13±3	-26±4	-37±6	-40±5	-51±3	-53±10	-49±5	-52±3		-55	-59
M.V.		+10±6	+23±2	+25±12	+30±12	+32±13	+33±13	+34±12	+38±12	+32±11	+35±10	+41±14

La Tabla 15 presenta los resultados del estudio referentes a la fracción de acortamiento (FS, %). De forma similar a la fracción de eyección descrita anteriormente haciendo referencia a las Tablas 13-14, en la Tabla 15 puede observarse que la FS de cada uno de los animales de control disminuye significativamente con el curso del estudio. Por ejemplo, el animal C1 experimentó una disminución de la FS hasta aproximadamente el 47% de la base antes de morir; el animal C2 hasta aproximadamente el 24% de la base; el animal C4 hasta aproximadamente el 46% de la base; y el animal S1 hasta aproximadamente el 39% de la base. En cambio, la FS de cada uno de los animales con el implante aumentó significativamente con el curso del estudio. Por ejemplo, el animal V1 experimentó un aumento de la FS hasta aproximadamente el 183% de la base; el animal V2 hasta aproximadamente el 166% de la base; el animal V3 hasta aproximadamente el 132% de la base; y el animal V4 hasta aproximadamente el 127% de la base. Por lo tanto, el dispositivo de la invención no solamente evita disminuciones en la fracción de acortamiento de sujetos que sufren insuficiencia cardíaca, sino que también permite aumentar significativamente la fracción de acortamiento, p. ej., aproximadamente el 25-85% de la base.

Tabla 15: Fracción de acortamiento (FS, %)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
C1	17,0	13,7	12,5	10,9	9,7	8,4	8,0	7,5	8,0			
C2	23,2	19,3	13,5	13,0	10,7	9,1	5,5					
C4	16,2	15,5	11,8	7,4								
S1	15,6	12,8	12,5	11,6	10,3		9,4	8,4	7,6		6,6	6,1
V1	10,9	12,6	17,1	17,5	16,9	16,9	16,9	17,0	16,9	18,1	17,6	20,0
V2	12,4	15,8	18,1	19,0	19,9	20,7	21,2	21,6	20,6			
V3	15,7	16,4	16,2	16,7	18,3	18,2	18,5	18,8	19,3	20,5	20,8	20,8
V4	22,4	22,6	22,9	23,7	23,7	23,6	23,8	24,9	26,7	27,1	28,8	28,4
M.C.	18,0 ±1,8	15,3 ±1,4	12,6 ±0,4	10,7 ±1,2	10,2 ±0,3	8,7 ±0,4	7,7 ±1,2	8,0 ±0,4	7,8 ±0,2		6,6	6,1
M.V.	15,3 ±2,5	16,8 ±2,1	18,6 ±1,5	19,2 ±1,6	19,7 ±1,5	19,8 ±1,5	20,1 ±1,5	20,6 ±1,7	20,9 ±2,1	21,9 ±2,7	22,4 ±3,3	23,1 ±2,7

Tal como ilustran los anteriores resultados, los dispositivos configurados e implantados según la presente invención permiten obtener tasas de mortalidad significativamente mejores en sujetos que sufren insuficiencia cardíaca. De

forma específica, los dispositivos permiten mejorar significativamente la fracción de eyección, la fracción de acortamiento y/o el gasto cardíaco en sujetos que, de otro modo, tendrían una función cardíaca significativamente disminuida como resultado de presiones atrial izquierda y ventricular izquierda excesivas. Por ejemplo, es posible clasificar los sujetos según el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA), como con insuficiencia cardíaca de Clase II (leve), con una ligera limitación de la actividad física y sintiéndose cómodos en reposo, pero con una fatiga, palpitación o disnea que resultan de una actividad física ordinaria; como con insuficiencia cardíaca de Clase III (moderada), con una limitación considerable de la actividad física, pudiendo sentirse cómodos en reposo y pudiendo experimentar fatiga, palpitación o disnea en una actividad por debajo de lo normal; o como con insuficiencia cardíaca de Clase IV (severa), con incapacidad de llevar a cabo ninguna actividad física sin incomodidad, presentando síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo y con una mayor incomodidad al ejercer cualquier actividad física. Los presentes dispositivos permiten aumentar significativamente el gasto cardíaco de dichos sujetos de clase III o IV, especialmente aquéllos con una fracción de eyección reducida, permitiéndoles realizar una actividad significativamente más física de lo que, de otro modo, podrían realizar. Los presentes dispositivos también permiten disminuir la presión arterial pulmonar en sujetos con insuficiencia cardíaca izquierda y, adicionalmente, permiten reducir o evitar la congestión pulmonar en pacientes con congestión pulmonar resultante de dicha insuficiencia cardíaca, por ejemplo, evitando episodios de edema pulmonar agudo. De hecho, tal como ilustra el ejemplo descrito anteriormente, el dispositivo de la invención permite reducir significativamente la LAP y la PAP con respecto a lo que, de otro modo, serían dichas presiones; dichas reducciones de presión no solamente pueden permitir obtener una mejora inmediata en lo que respecta a los síntomas agudos, sino que también pueden facilitar la remodelación cardíaca semanas después del implante, permitiendo obtener por lo tanto una mejor función cardíaca. En algunas realizaciones, los dispositivos pueden incluir medios para medir los diversos parámetros de interés, p. ej., medios tales como los descritos anteriormente haciendo referencia a las pruebas con animales.

Sistema de aplicación

Haciendo referencia a las FIGURAS 12A y 12B, se muestra un aparato 1200 para aplicar dispositivos según la invención y según la reivindicación independiente 1. En las reivindicaciones dependientes se definen realizaciones preferidas de la invención, p. ej., el dispositivo 100 de las FIGURAS 1A a 1D, el dispositivo 800 de las FIGURAS 8A a 8C, el dispositivo 900 de la FIGURA 9 y/o los dispositivos descritos en la publicación de patente US-2013/0030521, de Nitzan.

El aparato 1200 puede incluir un extremo distal 1202, un catéter 1204 y un extremo proximal 1206 que tiene un asa 1208. El extremo distal 1202 comprende componentes adecuados para conectar el aparato 1200 a dispositivos de la presente invención, tal como se describe de forma detallada a continuación. El catéter 1204 comprende un vástago de tubo biocompatible con un tamaño adecuado, p. ej., 14 Fr., y con una longitud adecuada, p. ej., aproximadamente 75-100 cm y, preferiblemente, 85 cm. El extremo proximal 1206 comprende el asa 1208, que está configurada para su manipulación, p. ej., con la mano de una persona, para el paso de los componentes en el extremo distal 1202 de una posición de unión, mostrada en la FIGURA 12A, a una posición de separación, mostrada en la FIGURA 12B. El asa 1208 puede ser manipulada, por ejemplo, moviendo unas sujeciones 1210 para los dedos proximalmente de una posición de bloqueo, mostrada en la FIGURA 12A, a una posición de desbloqueo, mostrada en la FIGURA 12B. Además, el asa 1208 puede ser manipulada moviendo las sujeciones 1210 para los dedos distalmente de la posición de bloqueo a la posición de desbloqueo para el paso de los componentes en el extremo distal 1202 de la posición de separación a la posición de unión a efectos de cargar los dispositivos de la presente invención.

Las FIGURAS 13A y 13B ilustran el extremo distal 1202 en la posición de unión de la FIGURA 12A y la posición de separación de la FIGURA 12B, respectivamente. En el extremo distal 1202, el aparato 1200 puede incluir unas patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo con unas partes 1218, 1220 y 1222 de gancho, respectivamente. Las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo comprenden un material biocompatible, tal como un metal o polímero biocompatible, y están dispuestas longitudinal y radialmente para fijar firmemente los dispositivos de la presente invención para su aplicación. Las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho se extienden hacia fuera desde el extremo distal de las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo, respectivamente, y están configuradas para encajar de forma segura entre los tirantes y los anillos de los dispositivos de la presente invención. Preferiblemente, las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho realizan una acción de enganche hacia fuera en alejamiento con respecto al eje central 1223 del catéter 1204 en las posiciones de unión y de separación, tal como se muestra en las FIGURAS 12A y 12B. El eje central 1223 está centrado con respecto al catéter 1204 según una sección longitudinal y transversal. Al estar orientadas hacia fuera desde el eje central 1223, las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho pueden unirse a la superficie interior del dispositivo, p. ej., dentro de un lumen de una derivación. En una realización, las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho realizan una acción de enganche de forma generalmente perpendicular en alejamiento con respecto al eje central 1223 desde una perspectiva radial. Tal como resultará fácilmente comprensible por parte de una persona con conocimientos ordinarios en la técnica, aunque se han ilustrado tres patas de bloqueo, es posible usar más o menos patas de bloqueo sin apartarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, es posible usar una, dos, cuatro, cinco, seis o más patas de bloqueo. El catéter 1204 puede incluir un extremo 1224 de catéter que puede tener un diámetro más grande que el resto del vástago del catéter 1204. El extremo 1224 de catéter comprende un material biocompatible, tal como un metal o polímero biocompatible, y puede ser un material igual o diferente al del resto del vástago del catéter 1204. Los componentes en el extremo distal 1202, tales como las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo, pueden estar dispuestos al menos parcialmente en el interior del extremo 1224 de catéter.

Haciendo referencia en este caso a las FIGURAS 14A a 14D, se ilustran los componentes interiores en el extremo distal 1202 del aparato 1200. Las FIGURAS 14A y 14B ilustran respectivamente el extremo distal 1202 en la posición de unión de las FIGURAS 12A y 13A y en la posición de separación de las FIGURAS 12B y 13B. Tal como se muestra en la FIGURA 14A, el catéter 1204 y el extremo 1224 de catéter comprenden unos lúmenes 1226 y 1228, respectivamente, para alojar los componentes interiores. Las patas 1212 y 1214 de bloqueo comparten una parte 1230 de rampa común con una sección interior 1232 y una sección exterior 1234, mientras que la pata 1216 de bloqueo tiene una parte 1236 de rampa separada con una sección interior 1238 y una sección exterior 1240. Las secciones interiores 1232 y 1238 están inclinadas para su disposición más cercana al eje central del catéter 1204 y al extremo 1224 de catéter con respecto a las posiciones de las secciones exteriores 1234 y 1240. Las patas de bloqueo también pueden incluir unos salientes o protuberancias. Por ejemplo, la pata 1216 de bloqueo incluye a título de ejemplo una protuberancia 1242 proximal con respecto a la parte 1236 de rampa y un saliente 1244 entre la parte 1222 de gancho y la parte 1236 de rampa. La protuberancia 1242 está configurada para contactar con la superficie distal de un elemento anular 1248 para mantener una disposición adecuada de la pata 1216 de bloqueo. El saliente 1244 está conformado para evitar que un anillo 1246 de liberación se mueva demasiado distalmente.

El anillo 1246 de liberación está conectado a las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo. Por ejemplo, las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo pueden estar dispuestas parcialmente en el interior del anillo 1246 de liberación tal como se muestra en las FIGURAS 14A a 14D. El anillo 1246 de liberación es móvil en el interior del extremo 1224 de catéter. El anillo 1246 de liberación puede estar dispuesto en una primera posición, p. ej., una posición de unión, en donde el anillo 1246 de liberación contacta con las secciones interiores 1232 y 1238 de las partes 1230 y 1236 de rampa, de modo que las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo se extienden radialmente hacia fuera tal como se muestra en las FIGURAS 14A y 14C. El anillo 1246 de liberación puede moverse a una segunda posición, p. ej., una posición de separación, en donde el anillo 1246 de liberación contacta con las secciones exteriores 1234 y 1240 de las partes 1230 y 1236 de rampa, de modo que las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo se mueven radialmente hacia dentro, tal como se muestra en las FIGURAS 14B y 14D. En una realización, el anillo 1246 de liberación está configurado para moverse de la segunda posición a la primera posición, para cargar un dispositivo de la presente invención, y para moverse de la primera posición a la segunda posición, para liberar el dispositivo.

El elemento anular 1248 puede estar dispuesto parcialmente en el extremo proximal del extremo 1224 de catéter y configurado para conectar el extremo 1224 de catéter al catéter 1204 a través de un mecanismo de conexión adecuado, p. ej., unos dientes 1250 o nervaduras. El elemento anular 1248 incluye un lumen 1252 dimensionado para alojar un cordón 1254 de tracción a través del mismo.

El cordón 1254 de tracción está conectado al anillo 1246 de liberación y el accionamiento del cordón 1254 de liberación mueve el anillo 1246 de liberación de la primera posición mostrada en la FIGURA 14A a la segunda posición mostrada en la FIGURA 14B, y viceversa. En una realización preferida, el cordón 1254 de tracción está conectado al asa 1208, de modo que el cordón 1254 de tracción es accionado moviendo las sujeciones 1210 para los dedos de una posición bloqueada mostrada en la FIGURA 12A a una posición desbloqueada mostrada en la FIGURA 12B, y viceversa.

El cordón 1254 de tracción puede estar conectado al anillo 1246 de liberación a través de una base 1256 de anillo de liberación. En esta realización, la base 1256 de anillo de liberación está conectada directamente al anillo 1246 de liberación y el cordón 1254 de tracción, de modo que el accionamiento del cordón 1254 de tracción mueve la base 1256 de anillo de liberación para mover el anillo 1246 de liberación de la primera posición a la segunda posición, y viceversa.

Un muelle 1258 puede estar conectado a la superficie proximal de la base 1256 de anillo de liberación y la superficie distal del elemento anular 1248, de modo que la base 1256 de anillo de liberación y el elemento anular 1248 mantienen el muelle 1258 entre los mismos. El muelle 1258 está configurado para desviar el anillo 1246 de liberación hacia una posición específica, tal como hacia la primera posición, tal como se muestra en la FIGURA 14A.

Las FIGURAS 14A y 14C ilustran los componentes en el extremo distal 1202 en una posición de unión, omitiéndose en la FIGURA 14C el extremo 1224 de catéter a efectos de claridad. Cuando el cordón 1254 de tracción se acciona, p. ej., a través del asa 1208, el anillo 1246 de liberación se mueve, p. ej., a través de la base 1256 de anillo de liberación, de la posición de unión a la posición de separación de las FIGURAS 14B y 14D, omitiéndose en la FIGURA 14D el extremo 1224 de catéter a efectos de claridad. El anillo 1246 de liberación se desliza a lo largo de las partes 1230 y 1236 de rampa de las secciones interiores 1232 y 1238 a las secciones exteriores 1234 y 1240, de modo que las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo se mueven de una posición extendida radialmente hacia fuera a una posición colocada radialmente hacia dentro. Cuando el anillo 1246 de liberación se mueve de la posición de unión a la posición de separación, el muelle 1258 se comprime, y cuando el anillo 1246 de liberación se mueve de la posición de separación a la posición de unión el muelle 1258 se descomprime.

La FIGURA 15A ilustra los componentes en el extremo distal 1202 del aparato 1200 unidos a un dispositivo ilustrativo de la presente invención, y la FIGURA 15B ilustra los componentes separados del dispositivo ilustrativo. El dispositivo 1500 incluye unos anillos 1502 y unos tirantes 1504 y puede estar configurado de manera similar al dispositivo 100 de las FIGURAS 1A a 1D, al dispositivo 800 de las FIGURAS 8A a 8C, al dispositivo 900 de la

FIGURA 9 y/o a los dispositivos descritos en la publicación de patente US 2013/0030521, de Nitzan. Tal como se muestra en la FIGURA 15A, las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo están dimensionadas, conformadas, inclinadas y separadas entre sí para su unión al dispositivo 1500 en unas aberturas entre los anillos 1502 y los tirantes 1504 cuando el dispositivo 1500 está en un estado contraído de aplicación. Las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho también están dimensionadas, conformadas e inclinadas para encajar entre los anillos 1502 y los tirantes 1504, y las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho realizan una acción de enganche hacia fuera en alejamiento con respecto al eje central en el extremo distal del aparato de aplicación, de modo que las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho quedan dispuestas en el lumen del dispositivo 1500 en la posición de separación de la FIGURA 15B y se unen a la superficie interior del dispositivo 1500. Tal como se muestra en la FIGURA 15B, las patas 1212, 1214 y 1216 de bloqueo están configuradas para moverse radialmente hacia dentro una distancia suficiente para desconectar las partes 1218, 1220 y 1222 de gancho del dispositivo 1500 en la posición de separación, liberando de este modo el dispositivo 1500 para su implante.

A continuación, se describirá un método ilustrativo 1600 de aplicación del dispositivo 100 ilustrado en las FIGURAS 1A-1D para reducir la presión atrial izquierda en un sujeto, por ejemplo, una persona con CHF, usando el aparato 1200 ilustrado en las FIGURAS 12A-12B, haciendo referencia a la FIGURA 16. Algunas de las etapas del método 1600 pueden observarse en mayor detalle haciendo referencia a las FIGURAS 17A-17Q.

En primer lugar, se disponen un dispositivo y un aparato para aplicar el dispositivo (etapa 1601). El dispositivo puede ser un dispositivo en forma de reloj de arena con una pluralidad de anillos sinusoidales conectados por tirantes que se extienden longitudinalmente que definen una primera y segunda regiones extremas acampanadas y un cuello dispuesto entre las mismas, así como una válvula de tejido opcional conectada a la primera región extrema acampanada. Un dispositivo de este tipo puede producirse, por ejemplo, usando el método 300 descrito anteriormente haciendo referencia a las FIGURAS 3A-3E. El aparato de aplicación puede ser el aparato 1200 ilustrado en las FIGURAS 12A-12B.

De este modo, el dispositivo se pliega radialmente hasta un estado contraído de aplicación y se conecta al aparato de aplicación (etapa 1602). Por ejemplo, tal como se ilustra en las FIGURAS 17A-17C, el dispositivo 100 puede cargarse en un tubo 1700 de carga disponiendo en primer lugar el dispositivo 100 en el interior de un extremo 1702 de diámetro ancho del tubo 1700 de carga, tal como se muestra en la FIGURA 17A. A continuación, usando una herramienta 1702 de carga, el dispositivo 100 se pliega en el interior del tubo 1700 de carga. Una herramienta 1704 de carga incluye un extremo 1706 de pata delgada que tiene dos patas delgadas y un extremo 1708 de pata ancha que tiene dos patas anchas. Es posible empujar el dispositivo 100 en el interior del tubo 1700 de carga en primer lugar por el extremo 1708 de pata ancha, tal como se ilustra en la FIGURA 17B, y luego empujarlo adicionalmente en el interior del tubo 1700 de carga por el extremo 1706 de pata delgada, tal como se ilustra en la FIGURA 17C.

En la FIGURA 17D, el dispositivo 100 se dispone en el interior de un extremo 1710 de diámetro delgado del tubo 1700 de carga. El extremo 1710 de diámetro delgado tiene un diámetro interno adecuado para contraer el dispositivo, p. ej., aproximadamente 14 Fr. El tubo 1700 de carga incluye una sección estrechada 1712 entre el extremo 1702 de diámetro ancho y el extremo 1710 de diámetro delgado. La sección estrechada 1712 facilita la compresión radial del dispositivo 100 en el interior del extremo 1710 de diámetro delgado. El tubo 1700 de carga se conecta a un cartucho 1714 de carga a través de una sección 1716 de conexión que tiene un mecanismo de conexión adecuado, p. ej., roscas o nervaduras. El cartucho 1714 de carga puede ser transparente y tiene un diámetro interno adecuado, p. ej., aproximadamente 14 Fr.

Haciendo referencia a la FIGURA 17E, el dispositivo 100 es empujado en el interior del cartucho 1714 de carga usando un empujador 1718. El empujador 1718 tiene un diámetro adecuado, p. ej., aproximadamente 14 Fr., y puede tener un extremo en forma de "estrella" (no mostrado). El cartucho 1714 de carga se desconecta del tubo 1700 de carga y se conecta a una sección 1720 de válvula de hemostasia, que puede ser una válvula Tuohy Borst, tal como se muestra en la FIGURA 17F. La sección 1720 de válvula incluye un mando 1722 y un conector 1724 en Y. El extremo distal 1202 del aparato 1200 se inserta a través del mando 1722 de la sección 1720 de válvula. El mando 1722 y el conector 1724 en Y se ajustan para permitir el movimiento del aparato 1200, manteniendo al mismo tiempo un precinto para evitar fugas de fluido, p. ej., fugas de aire o fugas de sangre. Las etapas mostradas en las FIGURAS 17A-17F pueden llevarse a cabo mientras el dispositivo 100 está sumergido en un anticoagulante, tal como una solución salina heparinizada.

Las FIGURAS 17G y 17H ilustran la conexión del dispositivo 100 al aparato 1200 por el extremo distal 1202. El extremo distal 1202 se desplaza en el interior del cartucho 1714 de carga hacia el dispositivo 100. Los componentes del extremo distal 1202 pueden disponerse en la posición de separación, tal como se muestra en la FIGURA 17G. Por ejemplo, el anillo de liberación en el extremo distal 1202 puede contactar con una sección exterior de las partes de rampa de las patas de bloqueo, de modo que las patas de bloqueo se disponen radialmente hacia dentro. A continuación, el extremo distal 1202 se mueve longitudinalmente hacia el dispositivo 100 y gira para alinear las patas de bloqueo con unas partes adecuadas del dispositivo 100, p. ej., en unas aberturas entre los tirantes y los anillos del dispositivo 100. Una vez se ha conseguido la posición adecuada, los componentes del extremo distal 1202 pueden moverse hacia la posición de unión, tal como se ilustra en la FIGURA 17H. Por ejemplo, el anillo de liberación puede moverse a través de un cordón de tracción y un asa, de modo que el anillo de liberación contacta

con una sección interior de las partes de rampa de las patas de bloqueo para que las patas de bloqueo se extiendan radialmente hacia fuera. Personal médico puede verificar que el dispositivo 100 está unido al aparato 1200 disminuyendo la velocidad de desplazamiento y retrayendo el aparato 1200 una distancia, p. ej., aproximadamente 5 mm, mientras el dispositivo 100 permanece en el cartucho 1714 de carga. Además, personal médico puede verificar que el aparato 1200 puede separarse del dispositivo 100 en el interior del cartucho 1714 de carga ejerciendo presión en el asa para hacer que los componentes en el extremo distal 1202 se separen y moviendo a continuación el extremo distal 1202 en alejamiento con respecto al dispositivo 100. Después de dicha verificación, el personal médico puede reconectar el aparato 1200 al dispositivo 100. Preferiblemente, el dispositivo 100 se carga en el cartucho 1714 de carga poco antes del implante, a efectos de evitar comprimir innecesariamente el dispositivo 100 o reajustar la forma cerrada de las hojas 132, lo que podría interferir con el posterior despliegue o funcionamiento del dispositivo.

De este modo, haciendo referencia nuevamente a la FIGURA 16, el dispositivo se implanta, identificando en primer lugar la fosa oval del septo del corazón, a través de la que se desplegará el dispositivo 100 (etapa 1603). De forma específica, es posible introducir percutáneamente una aguja BROCKENBROUGH en el atrio derecho a través de la vasculatura venosa del sujeto, por ejemplo, a través de la arteria femoral. A continuación, con una visualización fluoroscópica o ecocardiográfica, se ejerce presión con la aguja contra la fosa oval, con una presión insuficiente para realizar una punción en la fosa oval. Tal como se ilustra en la FIGURA 5C, la presión de la aguja 530 provoca una "tensión" de la fosa oval 541, es decir, hace que la fosa oval se estire en el atrio izquierdo. Otras partes del septo atrial 540 son espesas y musculares y, de este modo, no se estiran en la misma medida que la fosa oval. Por lo tanto, visualizando la extensión de la tensión de las diferentes partes del septo atrial 540 debido a la presión de la aguja 530, es posible identificar la fosa oval 541 y, de forma específica, es posible localizar la parte central de la fosa oval 541.

Haciendo referencia nuevamente a la FIGURA 16, es posible realizar una punción en la fosa oval (especialmente en su región central) con la aguja BROCKENBROUGH, y es posible insertar un cable de guía a través de la punción haciendo pasar el cable de guía mediante la aguja y retirando a continuación la aguja (etapa 1604). La punción a través de la fosa oval puede extenderse a continuación desplazando un dilatador por el cable de guía. De forma alternativa, es posible desplazar un dilatador por la aguja BROCKENBROUGH, sin que sea necesario un cable de guía. El dilatador se usa para dilatar adicionalmente la punción, y a continuación se desplaza una funda sobre el dilatador y a través de la fosa oval; el dilatador y el cable de guía o la aguja se retiran posteriormente (etapa 1605). A continuación, la funda, que puede tener un tamaño de 14 Fr., se riega.

El extremo distal 1202 del aparato 1200, con el dispositivo 100 conectado al mismo en un estado contraído de aplicación, se desplaza a continuación en el interior de la funda (etapa 1606). Por ejemplo, el sistema de aplicación puede ser regado, p. ej., mediante un fluido conectado al tubo 1730 de fluido, y, a continuación, el cartucho 1714 de carga puede conectarse a la funda 1726, p. ej., a través de un puerto 1728, tal como se ilustra en la FIGURA 17I. El personal médico debería verificar que el cartucho de carga no contiene aire en su interior. A continuación, mientras se mantiene la funda 1726 en su posición, el cartucho 1714 de carga se desplaza distalmente en el interior del orificio 1728, tal como se ilustra en la FIGURA 17G. El dispositivo y el aparato de aplicación se desplazan distalmente en la funda 1726 hasta que el extremo proximal 1206 del aparato 1200 está dispuesto a una distancia predeterminada X, p. ej., aproximadamente 1 cm, del mando 1722, tal como se ilustra en la FIGURA 17K. El sistema de aplicación puede ser regado nuevamente, p. ej., mediante un fluido conectado al tubo 1730 de fluido. La unión de las patas de bloqueo del aparato 1200 al dispositivo 100 permite el movimiento del dispositivo 100 longitudinalmente hacia delante y longitudinalmente hacia atrás a través de la funda 1726.

A continuación, con una visualización fluoroscópica o ecocardiográfica, la funda 1726 puede recolocarse para que la punta distal de la funda 1726 quede dispuesta a una distancia predeterminada, p. ej., aproximadamente 1-2 cm, de forma distal con respecto a la fosa oval hacia el atrio izquierdo. A continuación, el dispositivo 100 y el aparato 1200 se desplazan distalmente, de modo que el dispositivo se extrae parcialmente de la funda de manera que el segundo extremo acampanado del dispositivo sobresale de la funda y en el interior del atrio izquierdo, y se extiende hasta su estado desplegado (etapa 1607). Por ejemplo, el dispositivo 100 y el aparato 1200 pueden desplazarse distalmente hasta que el asa en el extremo proximal 1206 contacta con el mando 1722, tal como se muestra en la FIGURA 17L. Este desplazamiento hace que el dispositivo 100 sobresalga parcialmente fuera de la funda 1726 y en el interior del atrio izquierdo LA, lo que hace que la segunda región extrema acampanada se extienda en el atrio izquierdo LA, tal como se muestra en la FIGURA 17M. El cuello del dispositivo 100 está configurado para disponer automáticamente el dispositivo 100 en el interior del extremo distal de la funda 1726 cuando el dispositivo 100 se despliega parcialmente. El dispositivo 100 puede desplazarse a través del septo atrial AS, de modo que el ángulo Θ entre el eje central 1728 del dispositivo 100, la funda 1726, el aparato 1200 y/o el catéter 1204 y la superficie exterior del septo atrial en el lado atrial izquierdo debajo del dispositivo 100 es generalmente perpendicular, p. ej., entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100 grados, entre aproximadamente 85 y aproximadamente 95 grados, o de aproximadamente 90 grados, tal como se muestra en la FIGURA 17M. De forma alternativa, el dispositivo 100 puede disponerse a través del septo atrial AS, p. ej., a través de una punción a través de la fosa oval, en un ángulo no perpendicular entre el eje central 1728 y la pared exterior del septo atrial en el lado atrial izquierdo debajo del dispositivo 100. Por ejemplo, el ángulo Θ' puede ser sustancialmente más grande que 90 grados, tal como se muestra en la FIGURA 17N. Un ángulo de este tipo puede ser adecuado cuando el dispositivo 100, la funda 1726, el

aparato 1200 y/o el catéter 1204 se desplazan hacia el septo atrial transapicalmente o a través de la vena cava inferior. Ángulos Θ' ilustrativos entre el eje central 1728 y la superficie exterior del septo atrial debajo del dispositivo 100 incluyen entre aproximadamente 110 y aproximadamente 170 grados, entre aproximadamente 120 y aproximadamente 160 grados, entre aproximadamente 130 y aproximadamente 150 grados, aproximadamente 120 grados, aproximadamente 125 grados, aproximadamente 130 grados, aproximadamente 135 grados, aproximadamente 140 grados, aproximadamente 145 grados, aproximadamente 150 grados, aproximadamente 155 grados, aproximadamente 160 grados, aproximadamente 165 grados y aproximadamente 170 grados.

A título de ejemplo adicional, el ángulo Θ'' puede ser sustancialmente inferior a 90 grados, tal como se muestra en la FIGURA 17O. Un ángulo de este tipo puede resultar adecuado cuando el dispositivo 100, la funda 1726, el aparato 1200 y/o el catéter 1204 se desplazan hacia el septo atrial a través de la vena cava superior. Ángulos ilustrativos Θ'' entre el eje central 1728 y la superficie exterior del septo atrial en el lado atrial izquierdo debajo del dispositivo 100 incluyen entre aproximadamente 10 y aproximadamente 70 grados, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60 grados, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 grados, aproximadamente 10 grados, aproximadamente 15 grados, aproximadamente 20 grados, aproximadamente 25 grados, aproximadamente 30 grados, aproximadamente 35 grados, aproximadamente 40 grados, aproximadamente 45 grados, aproximadamente 50 grados, aproximadamente 55 grados, aproximadamente 60 grados, aproximadamente 65 grados y aproximadamente 70 grados.

Una forma de reloj de arena puede facilitar un despliegue no perpendicular gracias a que los extremos acampanados del dispositivo se unen al septo atrial, incluso al disponerse en un ángulo con respecto al eje central de la punción a través del septo atrial.

A continuación, con una visualización fluoroscópica o ecocardiográfica, se verifica que el segundo extremo acampanado del dispositivo sobresale desde la funda 1726, y luego se usa el mando 1722 para bloquear el sistema de aplicación en su posición. Se tira de la funda 1726 proximalmente para realizar una "tensión inversa" que hace que la segunda región extrema acampanada del dispositivo 100 se una al lado izquierdo del septo atrial AS, tal como se muestra en la FIGURA 17M. Una característica de este tipo permite evitar desplegar accidentalmente todo el dispositivo en el atrio izquierdo LA y permite ayudar a disponer el dispositivo al desplazarse en ángulos no perpendiculares, tal como se describe en las FIGURAS 17N y 17O.

Usando una visualización fluoroscópica o ecocardiográfica, el personal médico verifica a continuación que el dispositivo está dispuesto a través de la fosa oval. A continuación, el personal médico reduce la fuerza de tracción de la funda y permite que la fosa oval se enderece. De este modo, mientras la funda 1726 se mantiene en su posición, el mando 1722 es liberado y los componentes en el extremo distal 1202 del aparato 1200 pasan de una posición de unión a una posición de separación, p. ej., accionando el asa 1208, tal como se muestra en la FIGURA 17P. A continuación, se tira del aparato 1200 proximalmente una distancia predeterminada, p. ej., aproximadamente 5-6 cm.

De este modo, el dispositivo puede ser desplegado totalmente tirando de la funda proximalmente, haciendo que la segunda región extrema acampanada flanquee el lado del septo atrial y que el cuello del dispositivo se aloje en la punción a través de la fosa oval, y permitiendo la extensión del primer extremo acampanado del dispositivo en el interior del atrio derecho, tal como se muestra en la FIGURA 17Q (etapa 1608). Cualquier componente restante del sistema de aplicación puede retirarse a continuación, p. ej., la funda y el extremo distal del aparato de aplicación (etapa 1609). Una vez dispuesto en la fosa oval, el dispositivo deriva sangre del atrio izquierdo al atrio derecho cuando la presión atrial izquierda supera la presión atrial derecha (etapa 1610), facilitando por lo tanto el tratamiento y/o la mejora de los síntomas asociados a CHF.

Debe observarse que los dispositivos de la invención también pueden usarse con pacientes que tienen desórdenes distintos a la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en una realización, el dispositivo puede implantarse en un sujeto que sufre infarto de miocardio, por ejemplo, en el periodo inmediatamente posterior al infarto de miocardio (p. ej., después de pocos días o después de dos semanas, o incluso después de seis meses del infarto). Durante dicho periodo, el corazón se remodela para compensar la función miocárdica reducida. En algunos sujetos que sufren infarto de miocardio severo, dicha remodelación puede hacer que la función del ventrículo izquierdo se deteriore significativamente, lo que puede provocar el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. El implante de un dispositivo según la invención durante el periodo inmediatamente posterior al infarto de miocardio puede evitar dicho deterioro en el ventrículo izquierdo, reduciendo la LAP y la LVEDP durante el periodo de remodelación. Por ejemplo, en el Ejemplo descrito anteriormente, se indujo una insuficiencia cardíaca en las ovejas inyectando microesferas que bloquean la arteria coronaria e inducen infarto de miocardio. Después del infarto de miocardio, las ovejas desarrollaron insuficiencia cardíaca. Tal como puede observarse en los diversos resultados en los animales con el implante, el implante del dispositivo de la invención incluso una semana después del infarto de miocardio evitó la degradación del corazón y permitió obtener tasas de mortalidad y un funcionamiento cardíaco significativamente mejores inmediatamente y con el paso del tiempo a medida que los corazones de los sujetos se remodelaron. De este modo, se cree que implantar un dispositivo según la invención incluso unas pocas semanas o meses después de un infarto de miocardio permite obtener ventajas significativas en los sujetos cuando su corazón se remodela. Opcionalmente, el dispositivo puede ser retirado con posterioridad.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para aplicar un dispositivo para regular la presión sanguínea entre el atrio izquierdo y el atrio derecho de un paciente, comprendiendo el aparato:

una o más patas (1212, 1214, 1216) de bloqueo que tienen una parte (1218, 1220, 1222) de gancho, estando configuradas la una o más patas de bloqueo para moverse de una primera posición, en donde la una o más patas de bloqueo se extienden radialmente hacia fuera, a una segunda posición, en donde la una o más patas de bloqueo se mueven radialmente hacia dentro para liberar el dispositivo; en donde al menos una de la una o más patas de bloqueo tiene una parte (1230, 1236) de rampa dispuesta de forma proximal con respecto a la parte de gancho, y comprendiendo además un anillo (1246) de liberación conectado a la una o más patas de bloqueo, estando configurado el anillo de liberación para contactar con una sección interior (1232, 1238) de la parte de rampa en la primera posición y para contactar con una sección exterior (1234, 1240) de la parte de rampa en la segunda posición; un cordón (1254) de tracción configurado para mover la una o más patas de bloqueo de la primera posición a la segunda posición, en donde el cordón (1254) de tracción está conectado al anillo (1246) de liberación y el accionamiento del cordón de tracción mueve el anillo de liberación de la primera posición a la segunda posición, y un catéter (1204) con un lumen (1226, 1228) y un eje central (1223), estando dispuestos al menos parcialmente la una o más patas de bloqueo y el cordón (1254) de tracción en el interior del lumen, en donde la parte (1218, 1220, 1222) de gancho de la una o más patas de bloqueo realiza una acción de enganche hacia fuera en alejamiento con respecto al eje central (1223).

2. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además una funda, en donde el catéter (1204) está configurado para su disposición al menos parcial en el interior de la funda.

3. Aparato según la reivindicación 2, en donde el dispositivo está configurado para su disposición en el interior de la funda en un estado contraído de aplicación.

4. Aparato según la reivindicación 1, en donde el aparato está configurado para aplicar el dispositivo en un septo atrial del paciente.

5. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además un asa (1208) conectada al cordón (1254) de tracción y dispuesta en un extremo proximal del catéter (1204), en donde el cordón de tracción es accionado a través del asa.

6. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además una base (1256) de anillo de liberación conectada al anillo de liberación y el cordón de tracción, en donde el cordón de tracción mueve la base de anillo de liberación para mover el anillo de liberación de la primera posición a la segunda posición.

7. Aparato según la reivindicación 6, que comprende además un muelle (1258) conectado a la base de anillo de liberación, estando configurado el muelle para desviar el anillo de liberación hacia la primera posición.

8. Aparato según la reivindicación 7, que comprende además un elemento anular (1248) dispuesto de forma proximal con respecto a la base de anillo de liberación y configurado para mantener el muelle entre la base de anillo de liberación y el elemento anular.

9. Aparato según la reivindicación 1, en donde la una o más patas de bloqueo comprenden dos patas de bloqueo que comparten una parte de rampa común y una tercera pata de bloqueo que tiene una parte de rampa separada.

10. Aparato según la reivindicación 1, en donde el catéter comprende un extremo (1224) de catéter que tiene un lumen extremo que se extiende a través del mismo, y en donde la una o más patas de bloqueo y el cordón (1254) de tracción están dispuestos al menos parcialmente en el interior del lumen extremo.

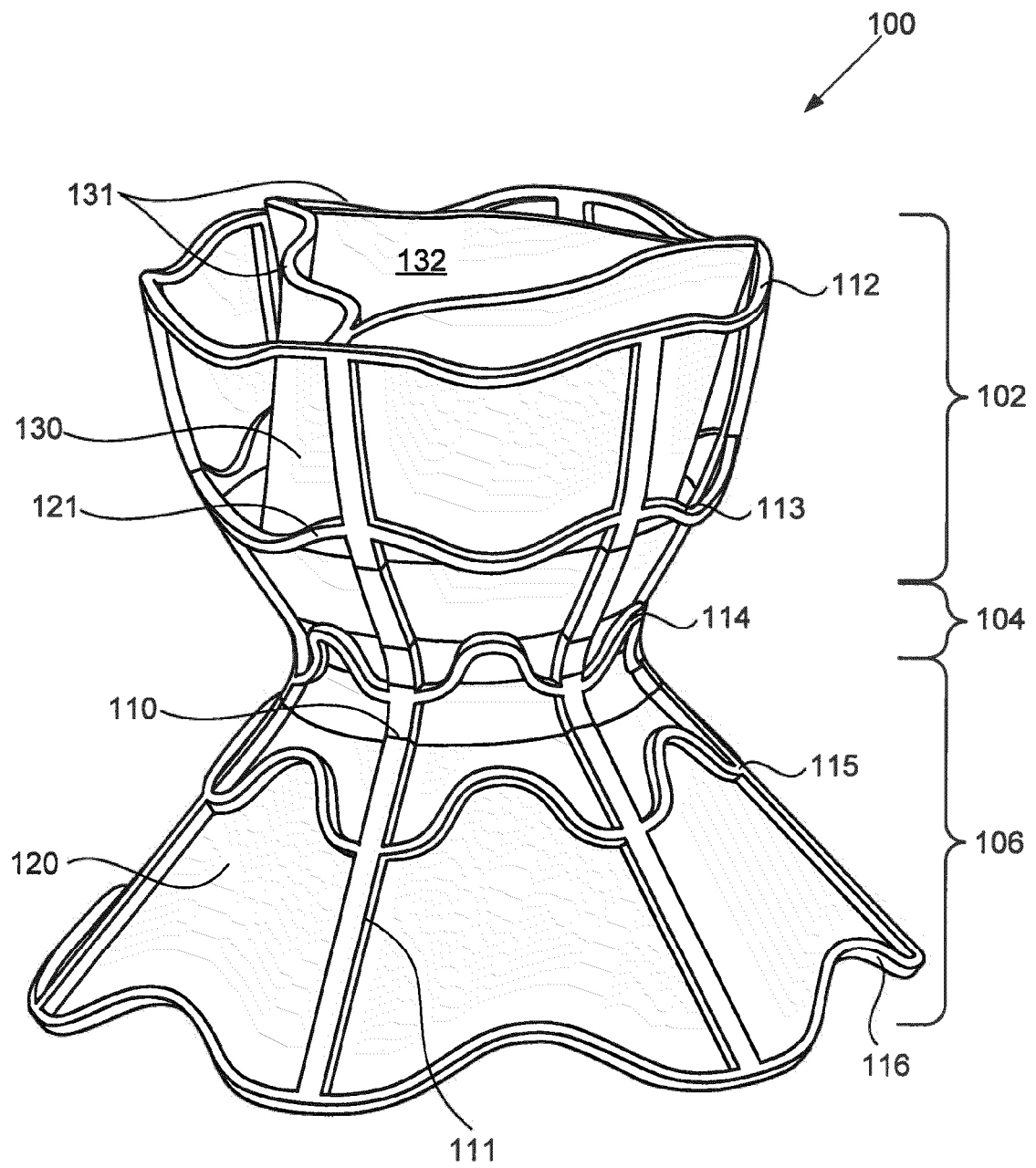


FIG. 1A

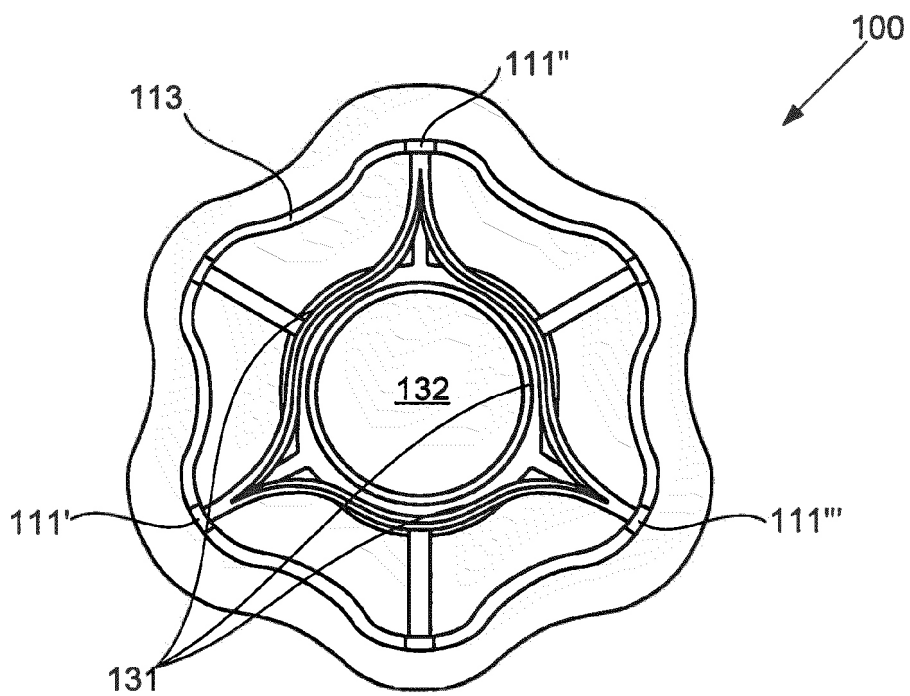


FIG. 1B

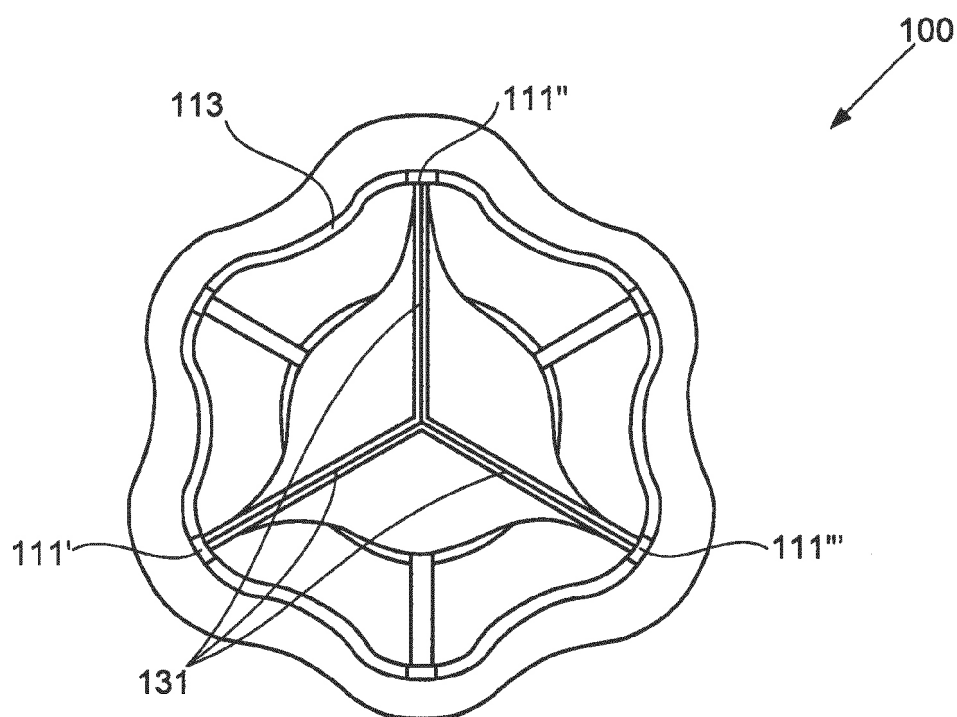


FIG. 1C

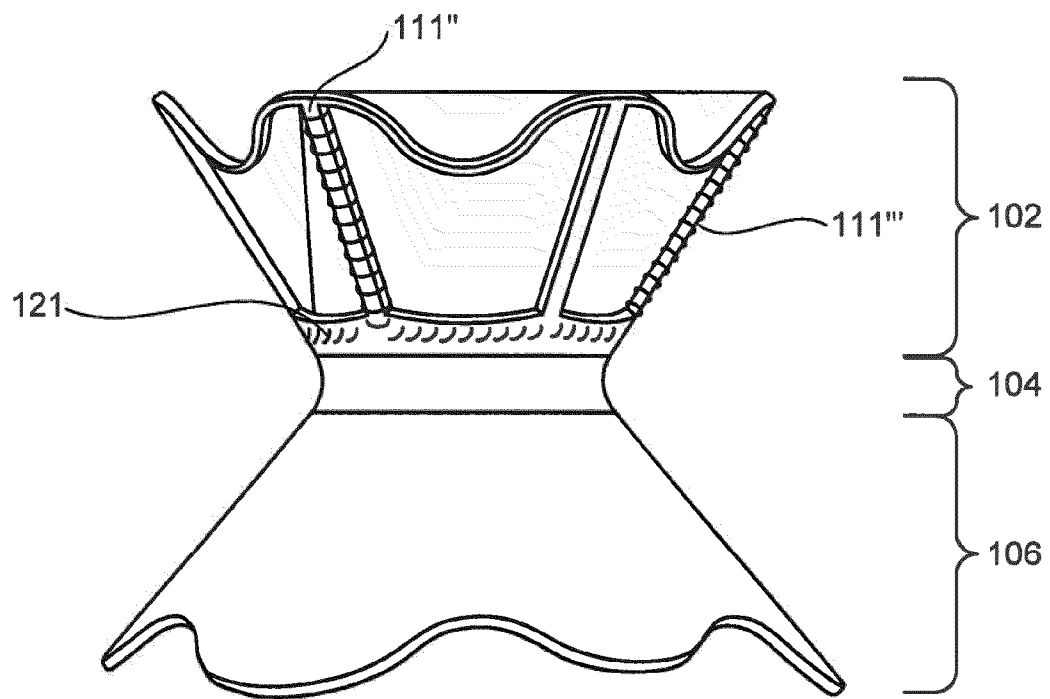


FIG. 1D

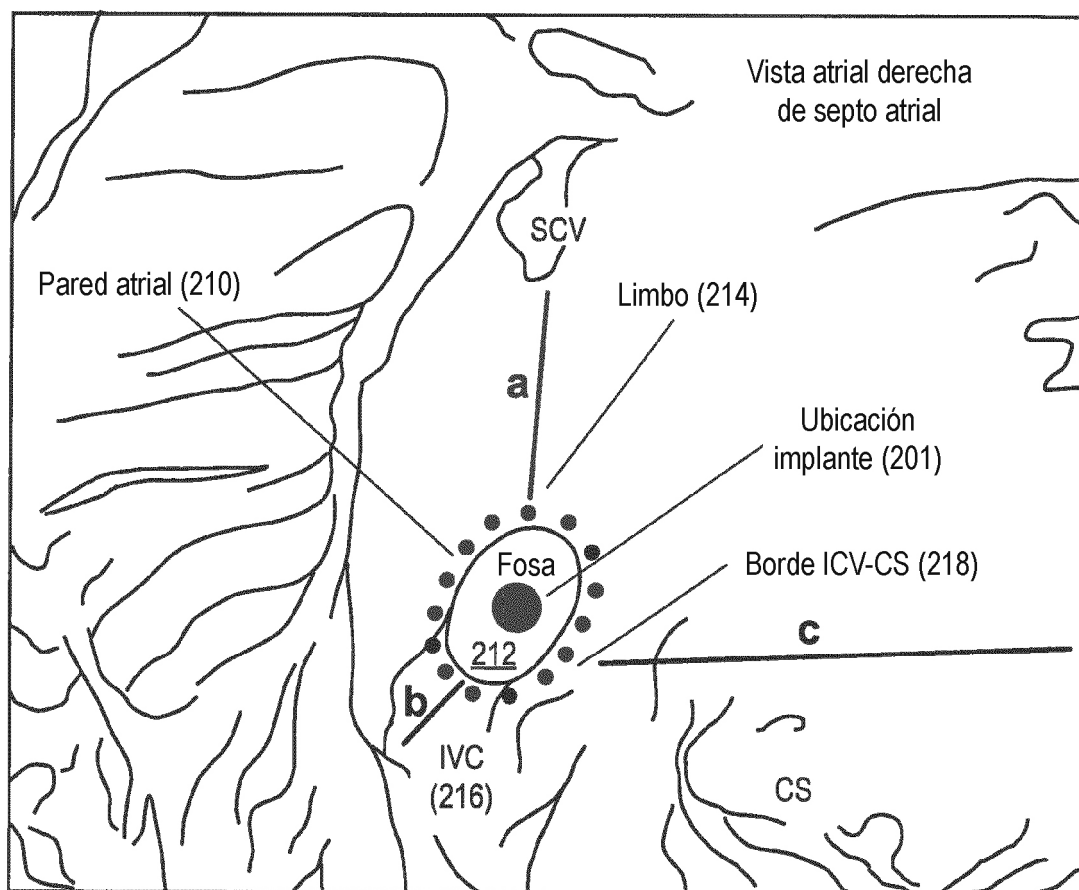


FIG. 2A

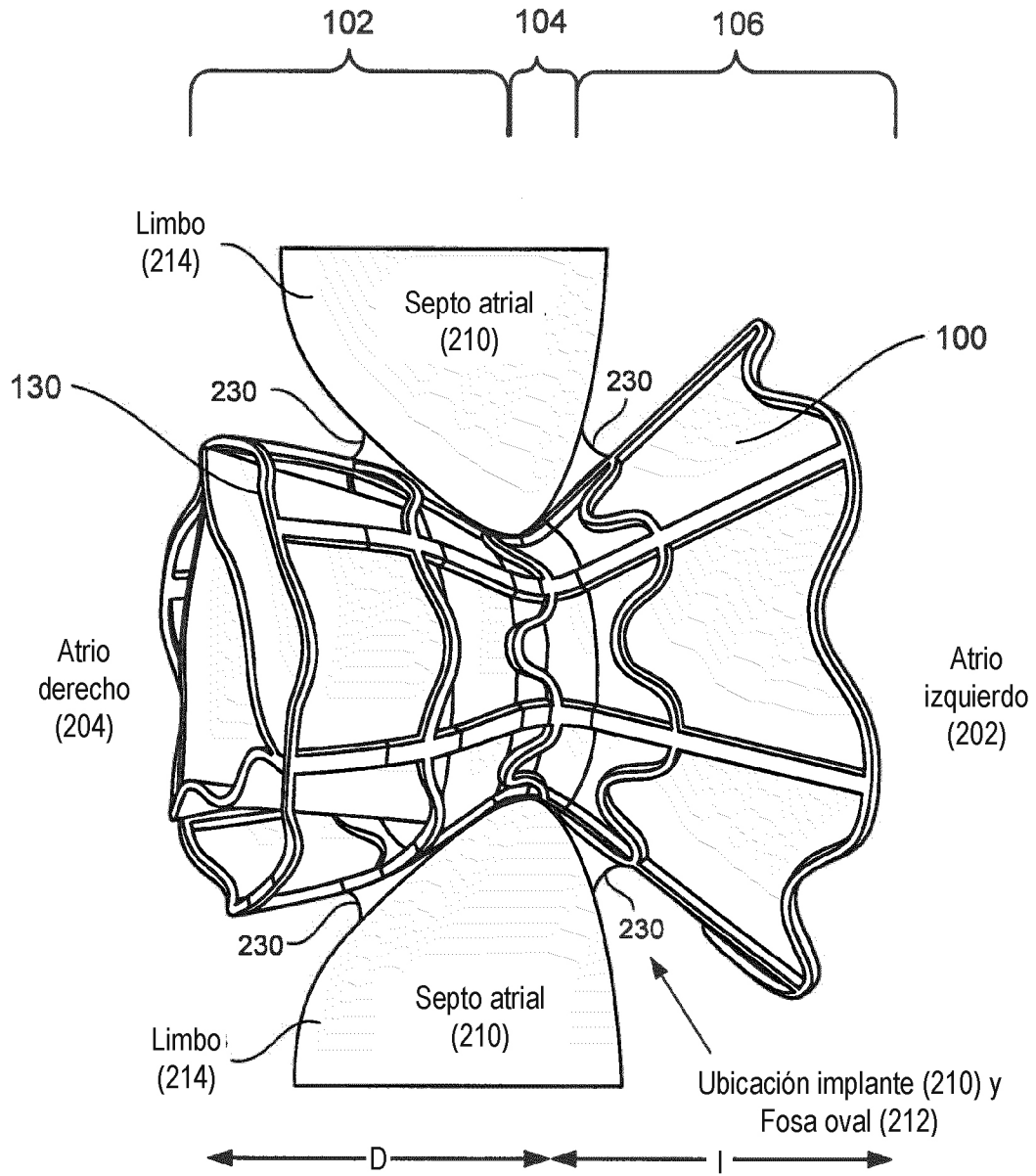


FIG. 2B

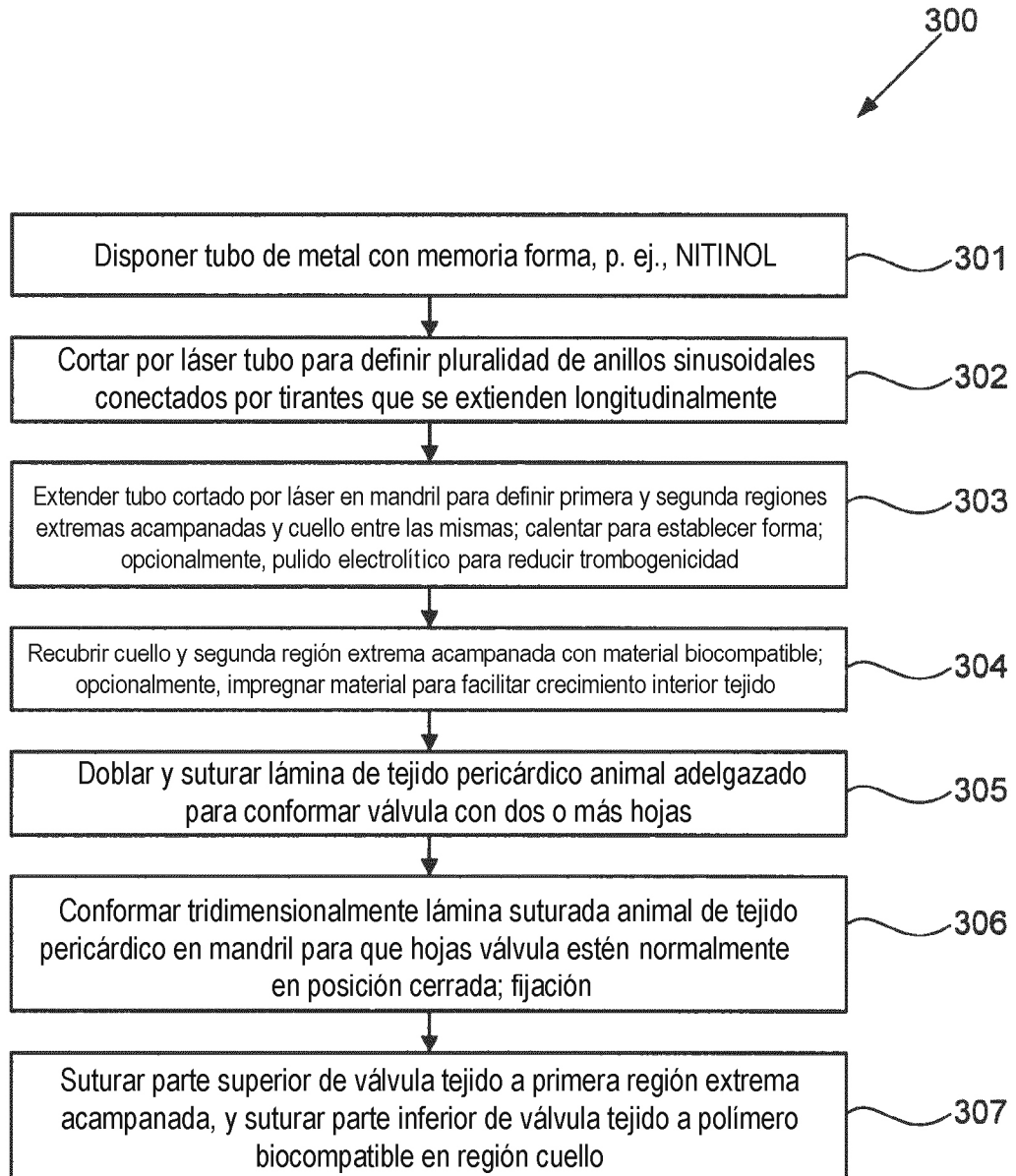


FIG. 3A

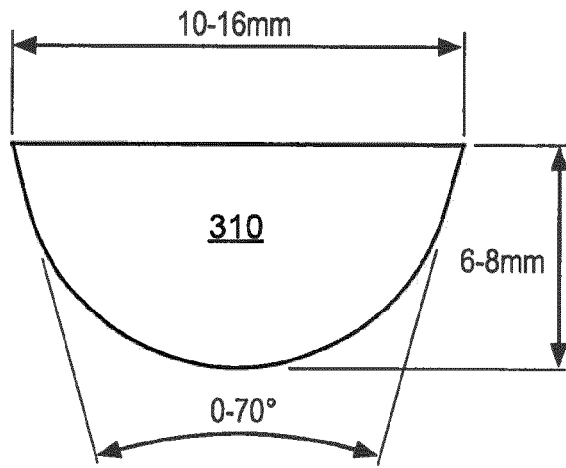


FIG. 3B

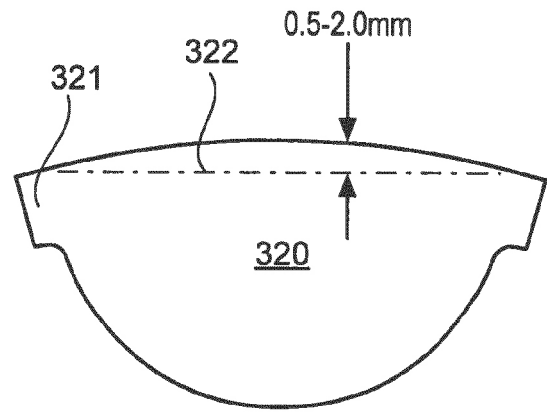


FIG. 3C

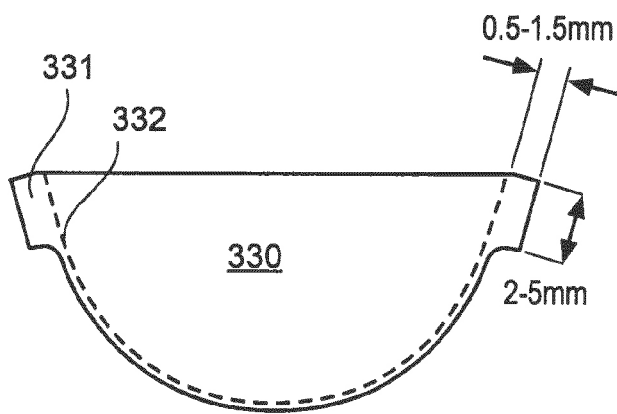


FIG. 3D

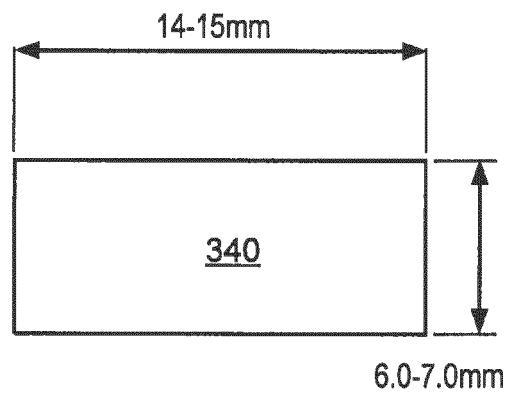


FIG. 3E

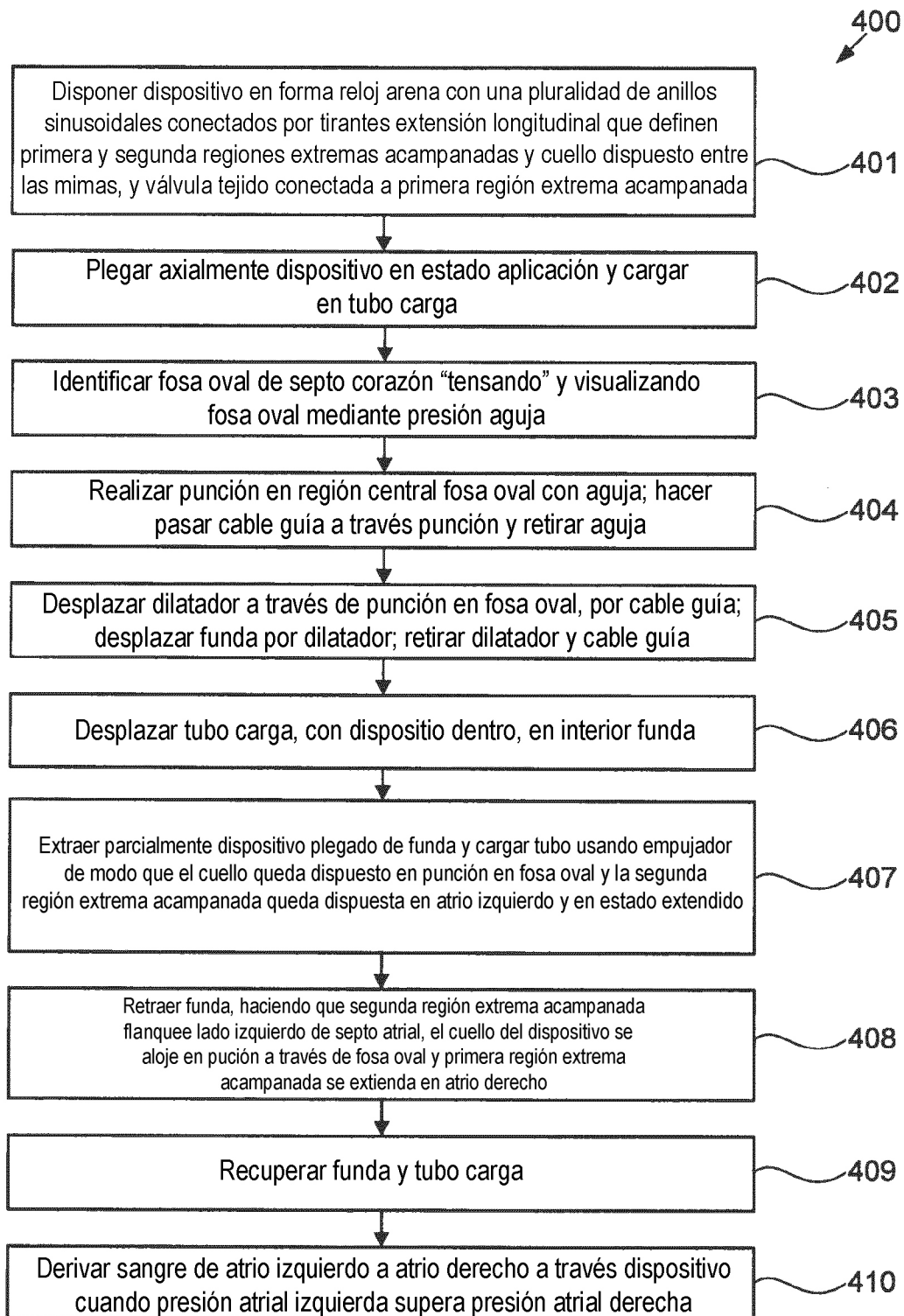
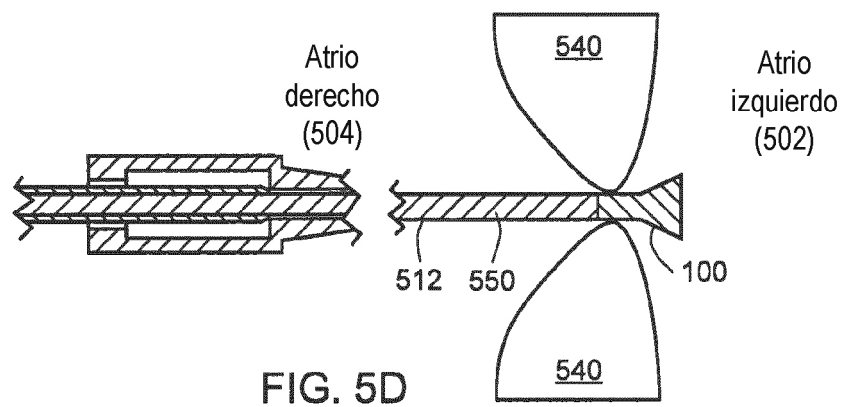
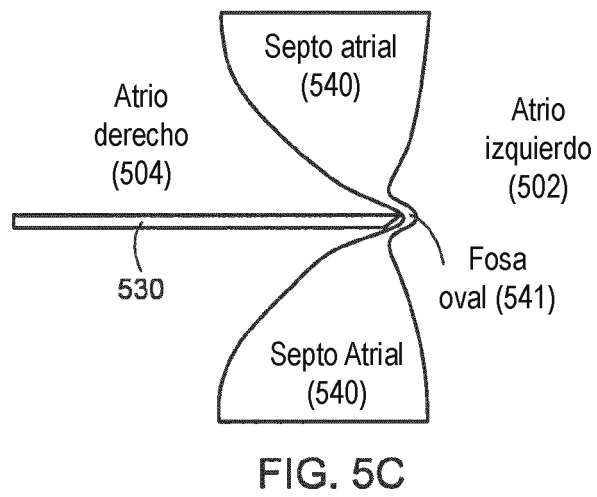
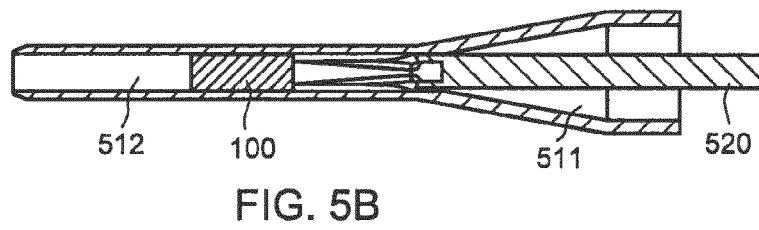
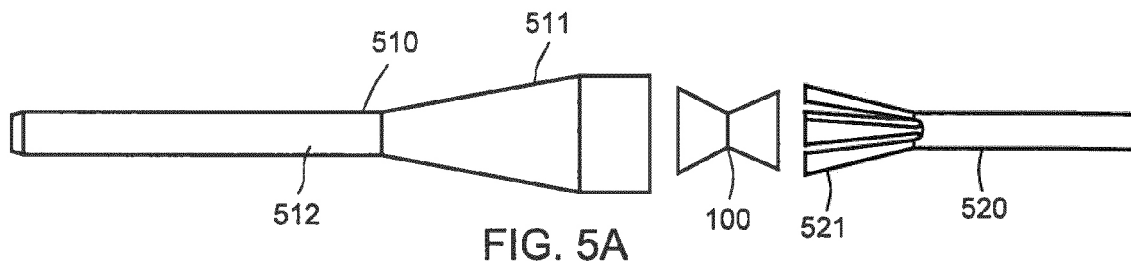


FIG. 4



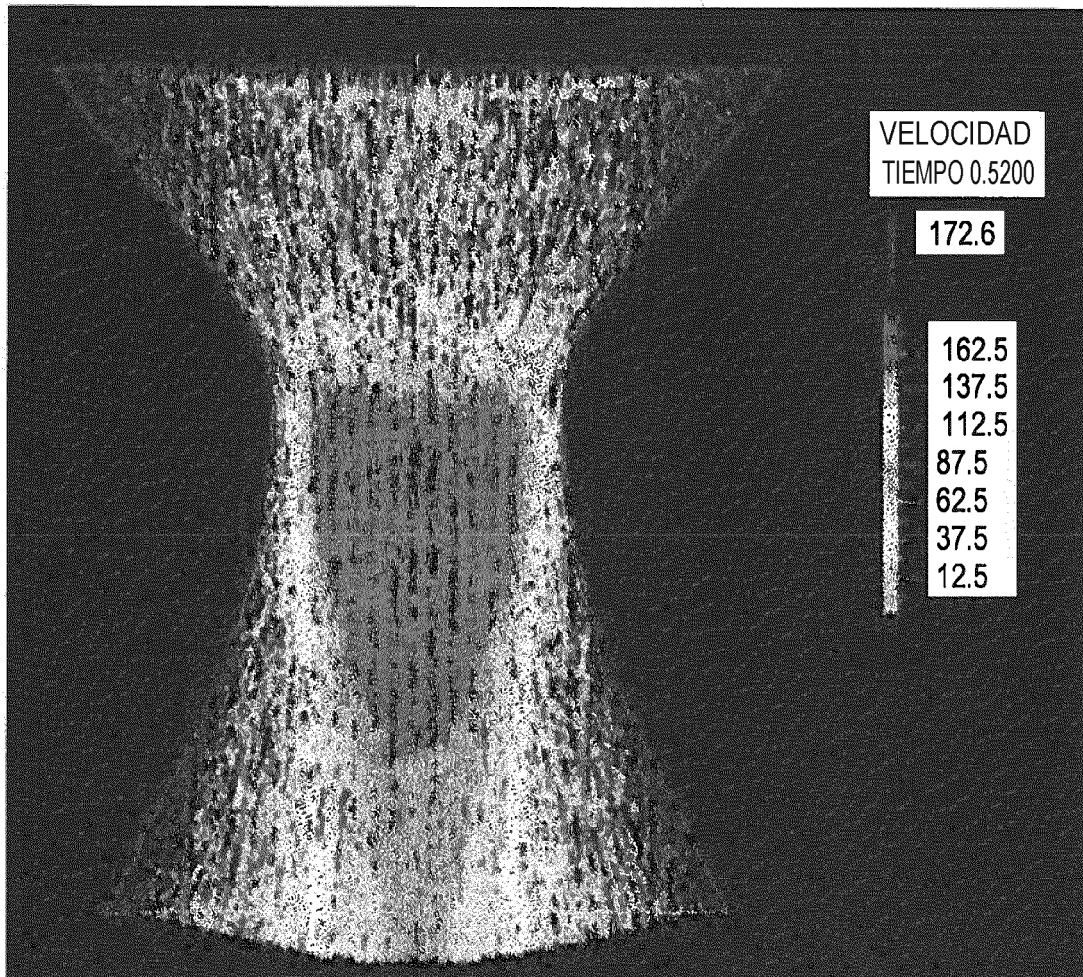


FIG. 6A

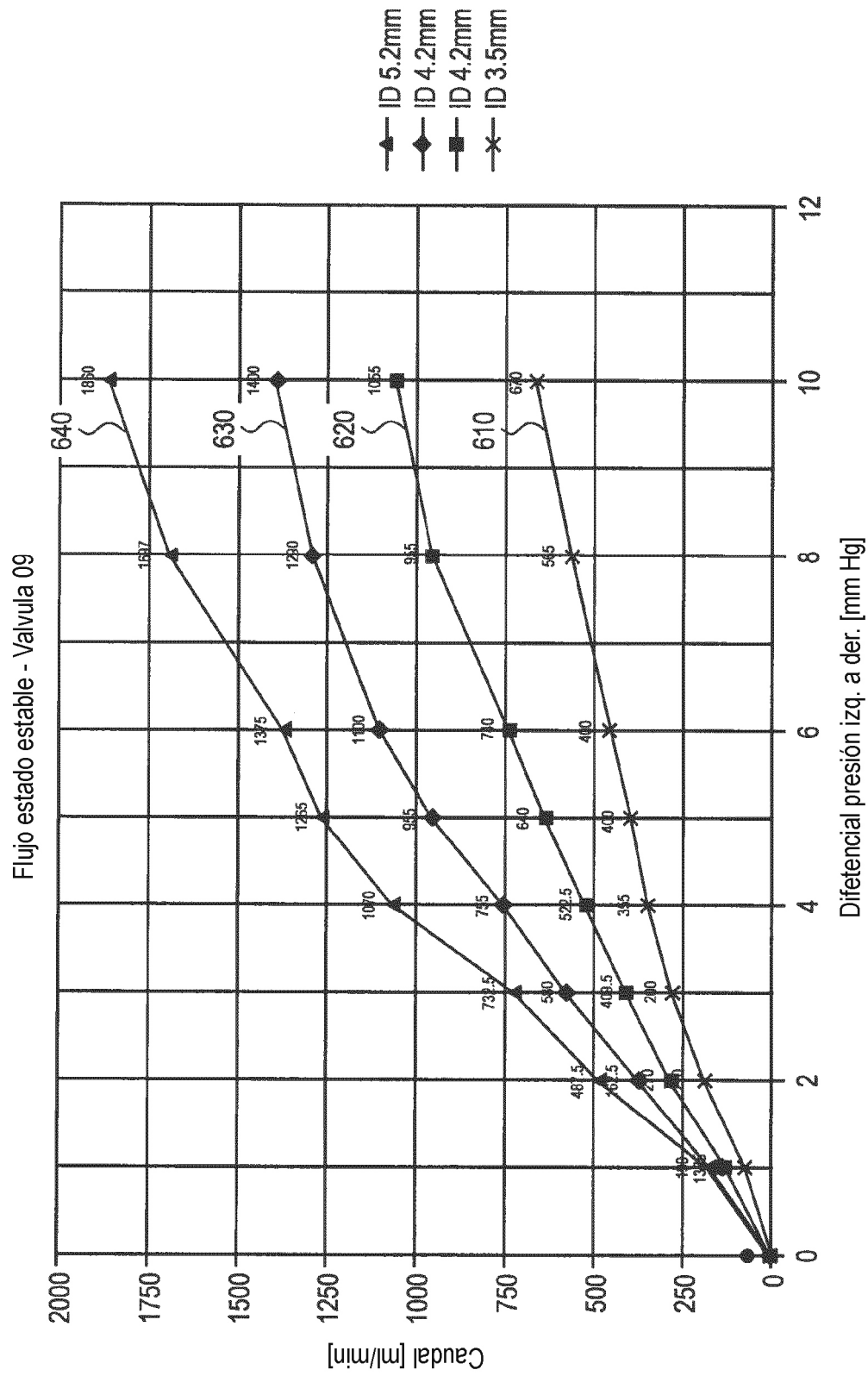


FIG. 6B

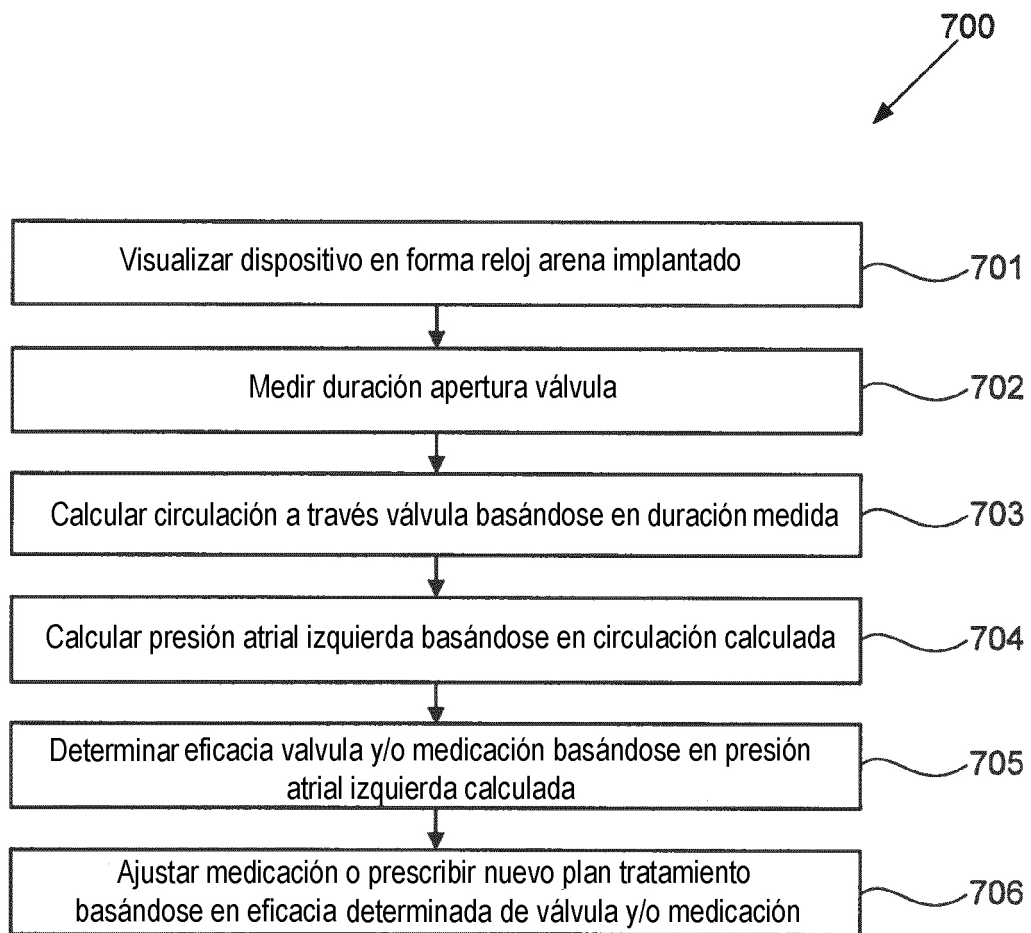


FIG. 7

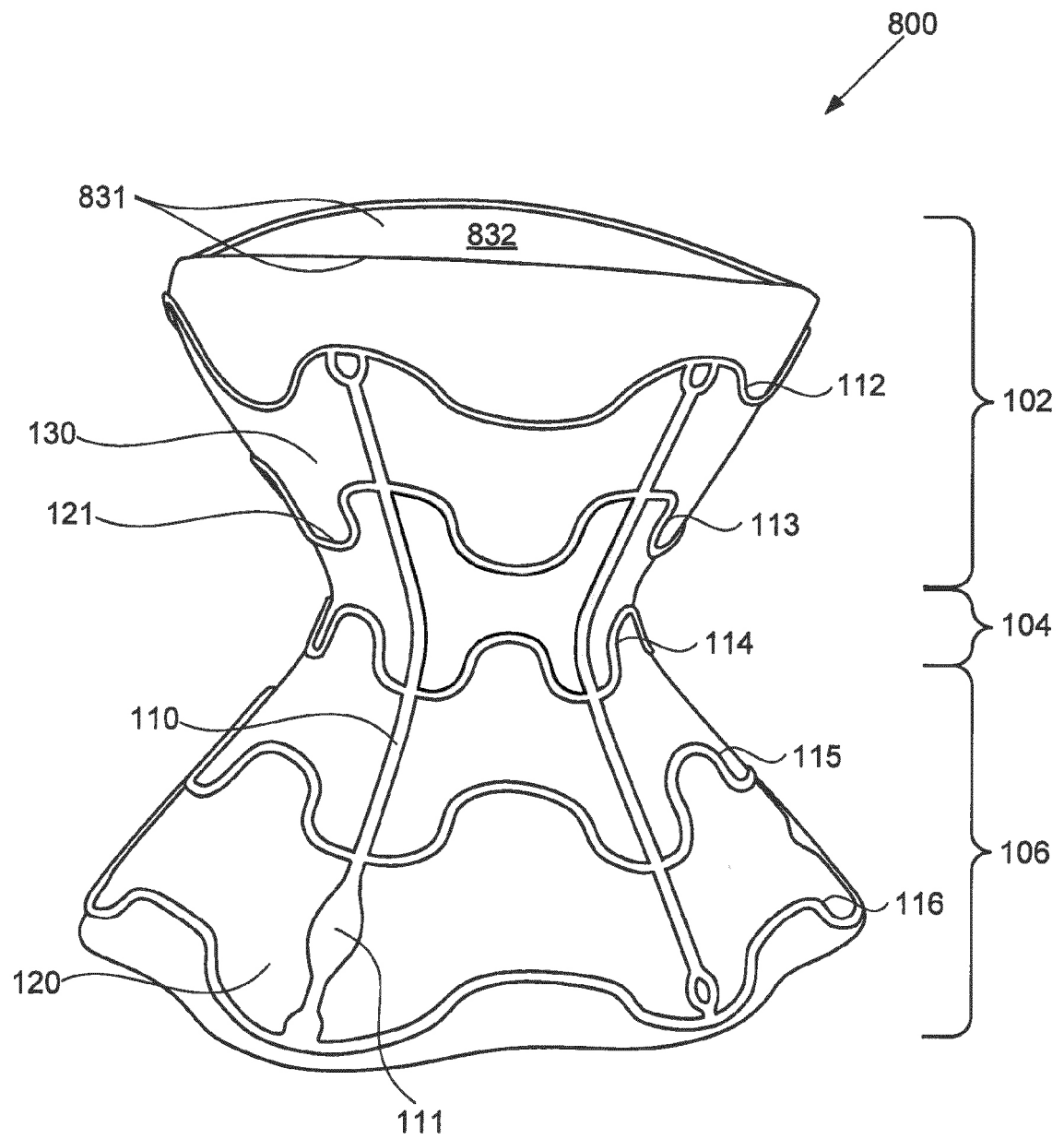


FIG. 8A

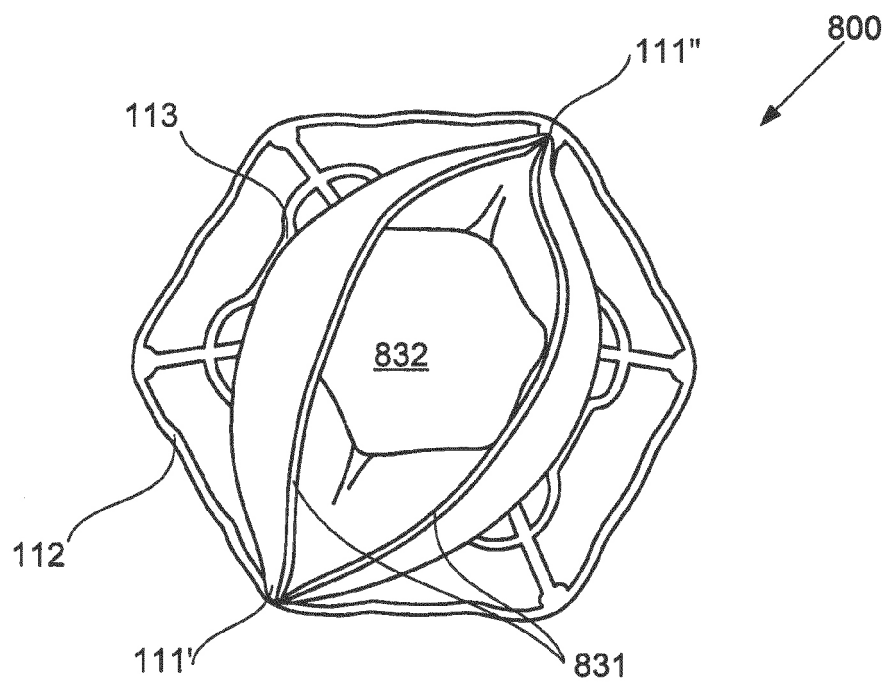


FIG. 8B

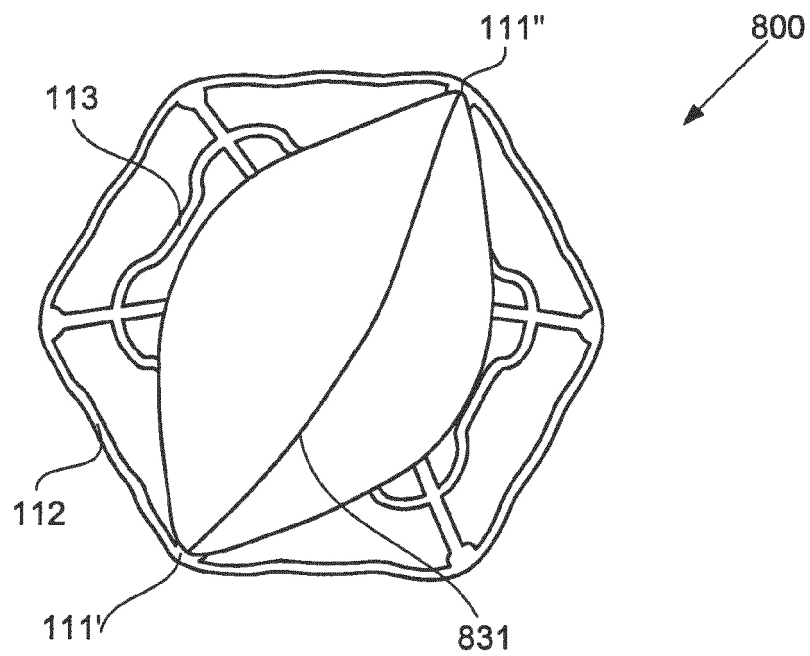


FIG. 8C

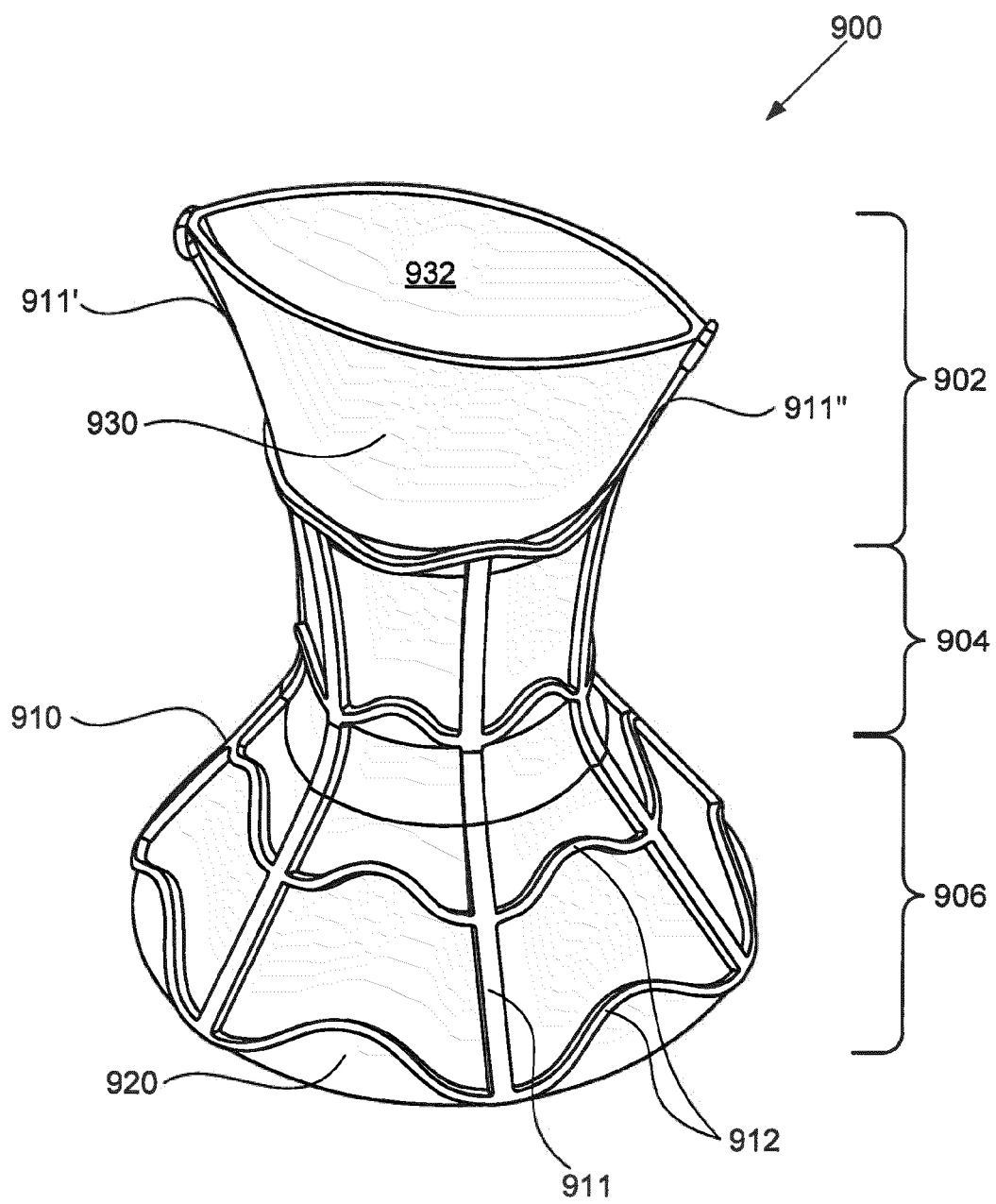


FIG. 9

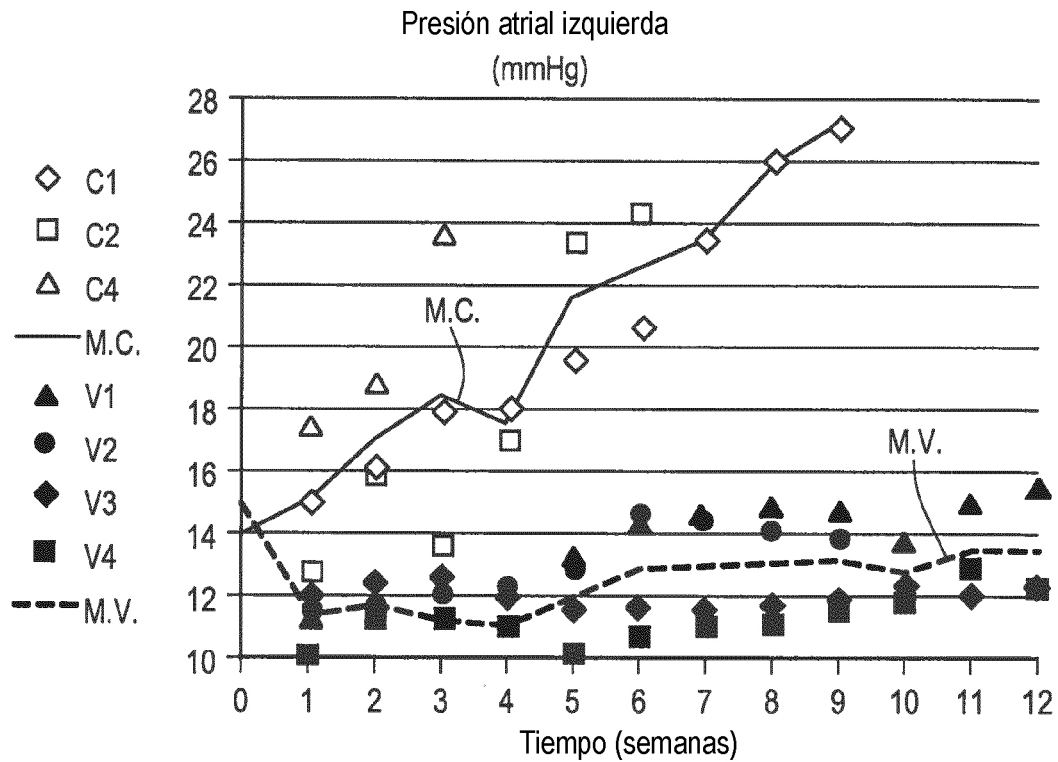


FIG. 10A

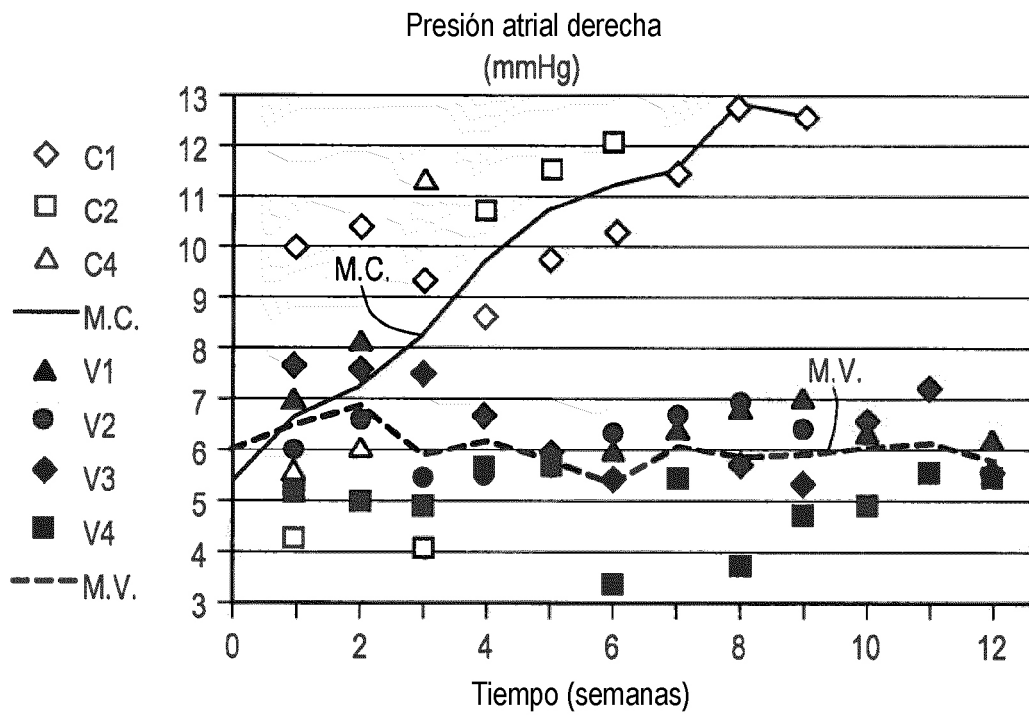


FIG. 10B

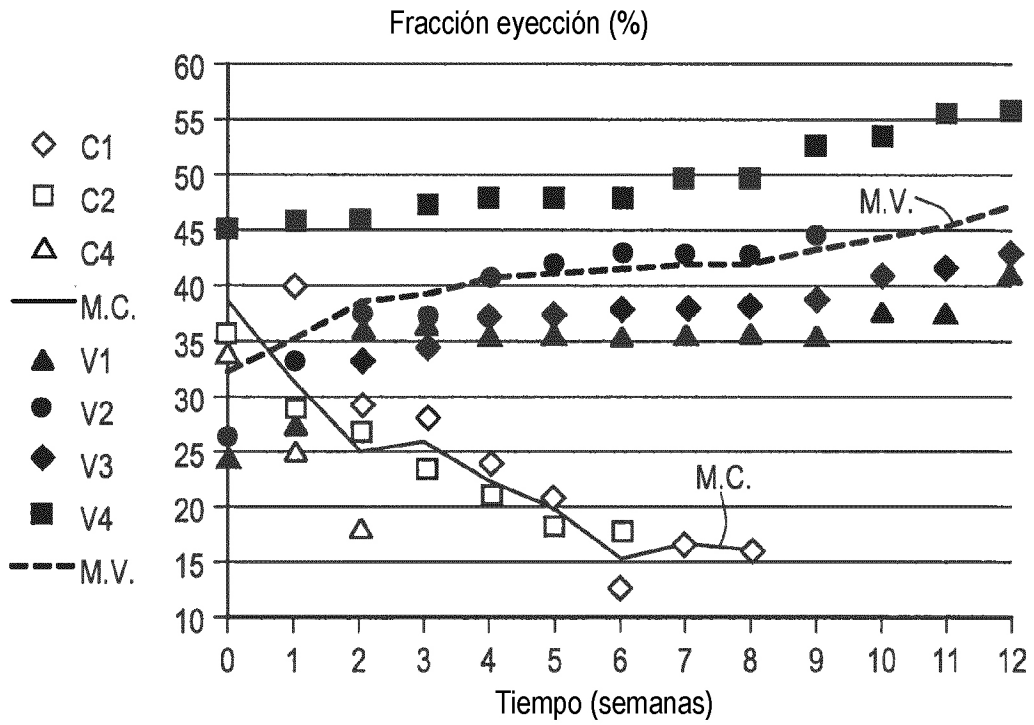


FIG. 10C

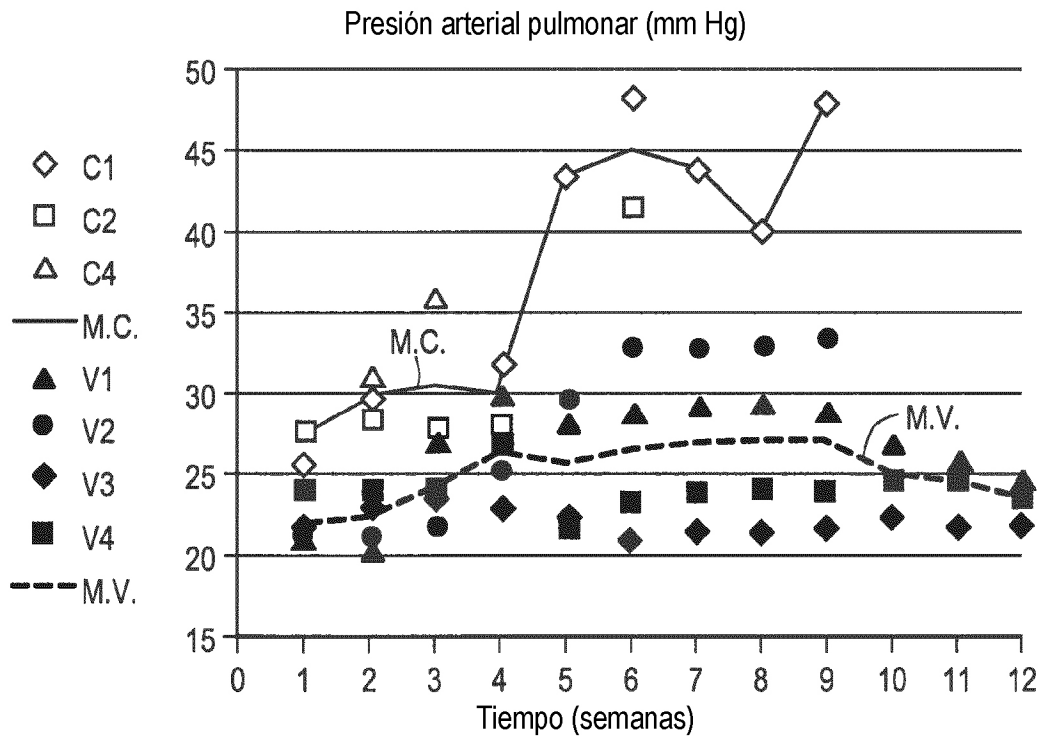


FIG. 10D

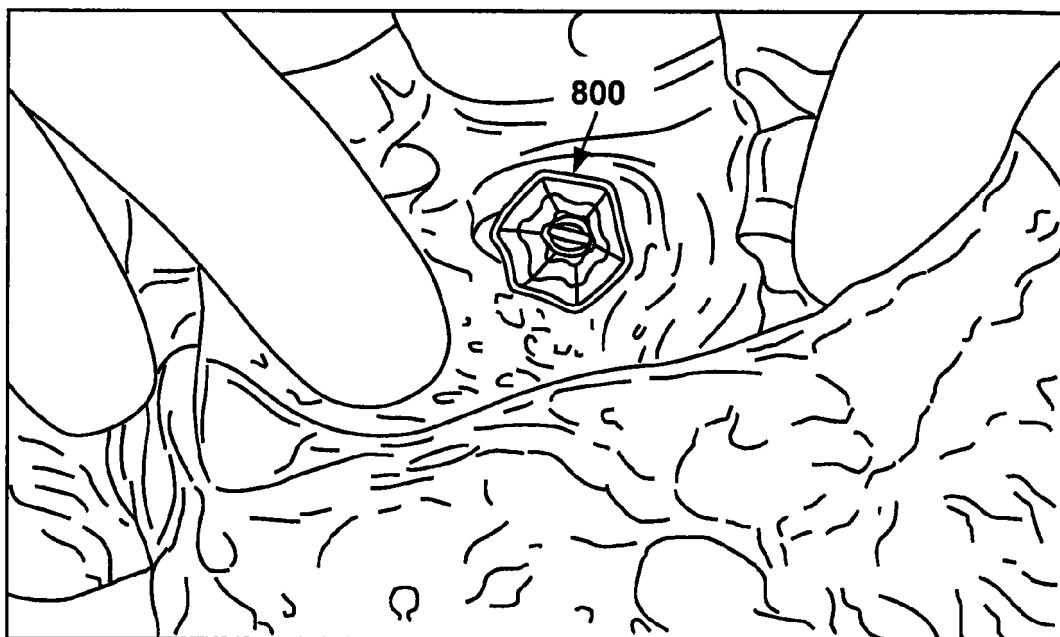


FIG. 11A



FIG. 11B

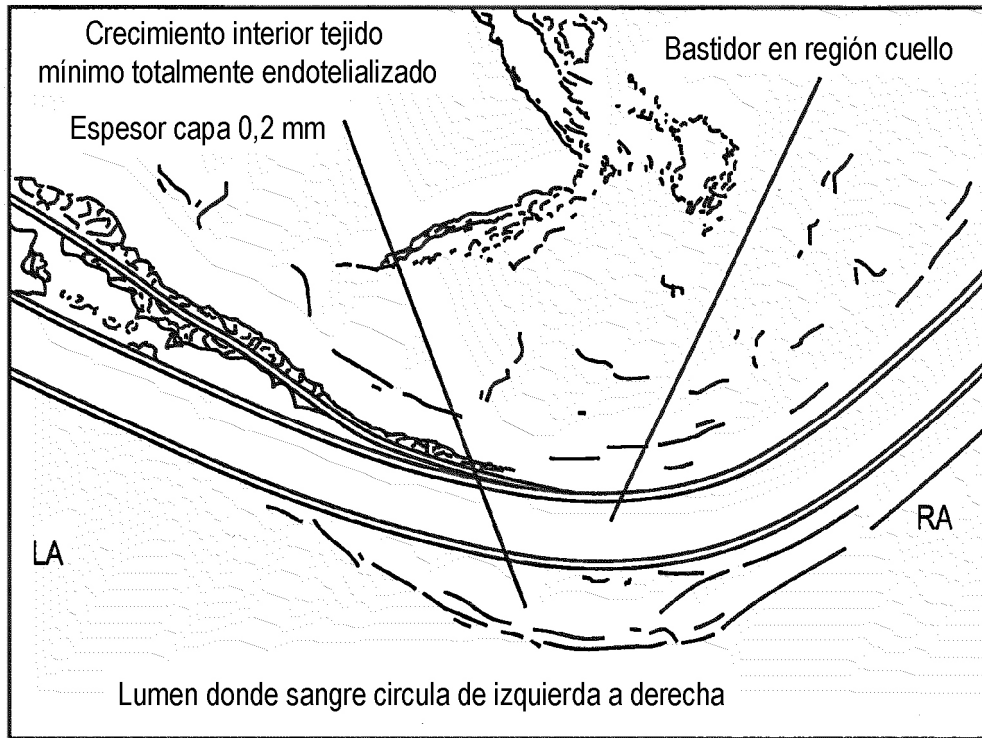


FIG. 11C

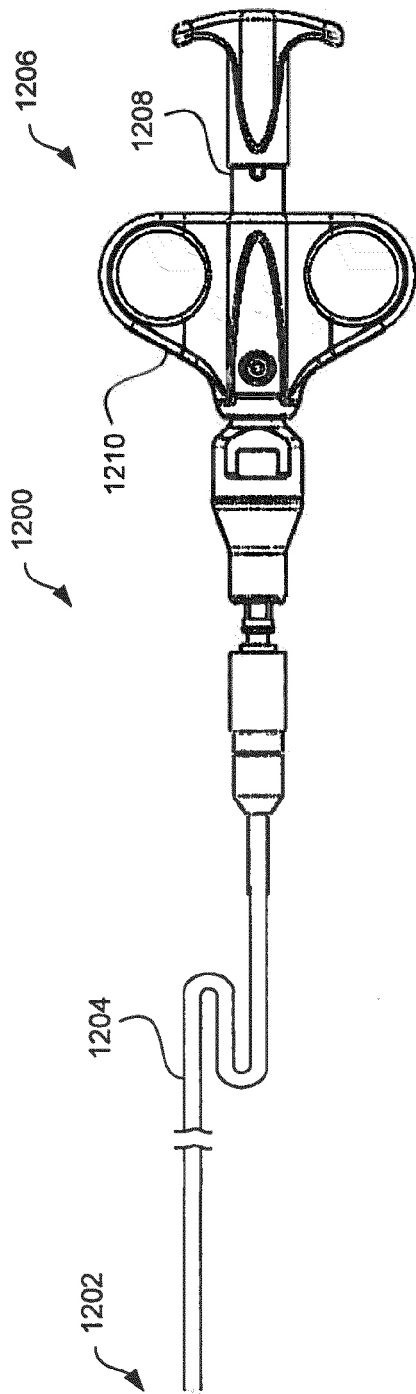


FIG. 12A

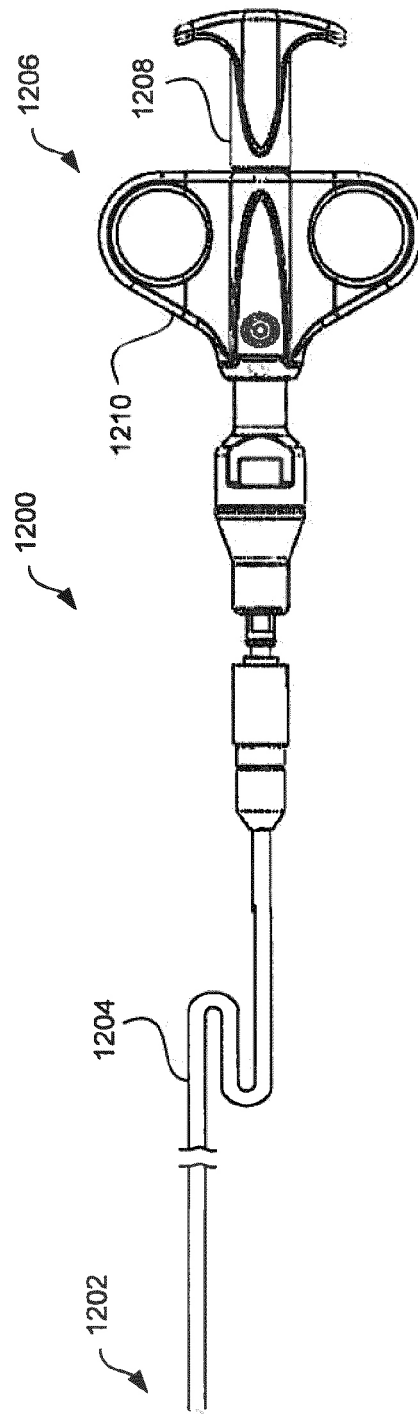


FIG. 12B

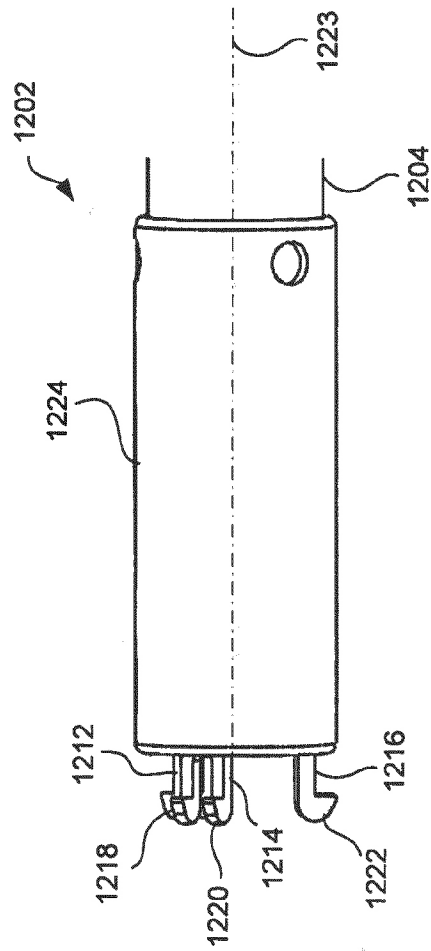


FIG. 13A

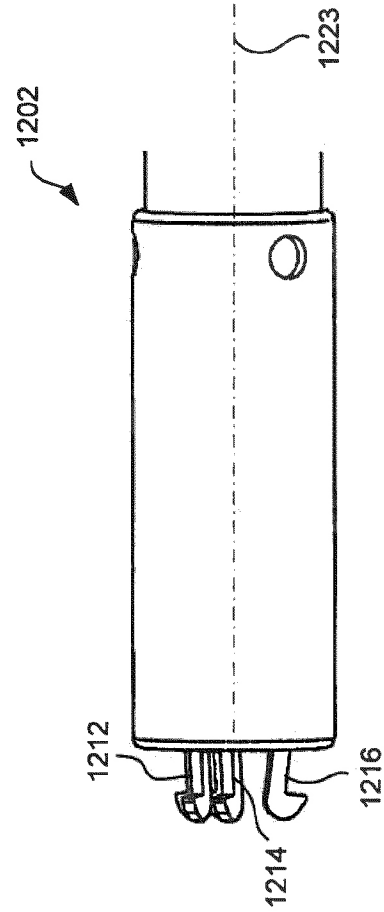


FIG. 13B

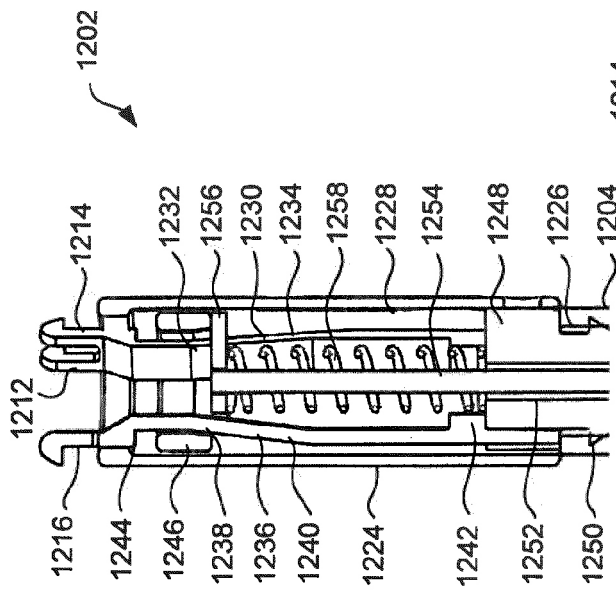


FIG. 14A

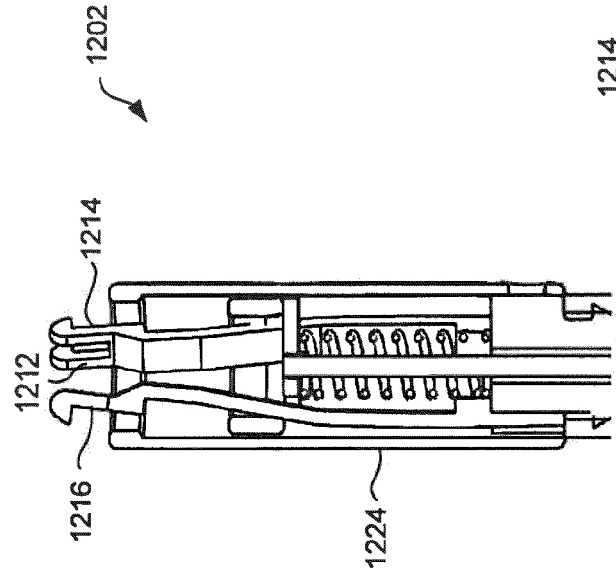


FIG. 14B

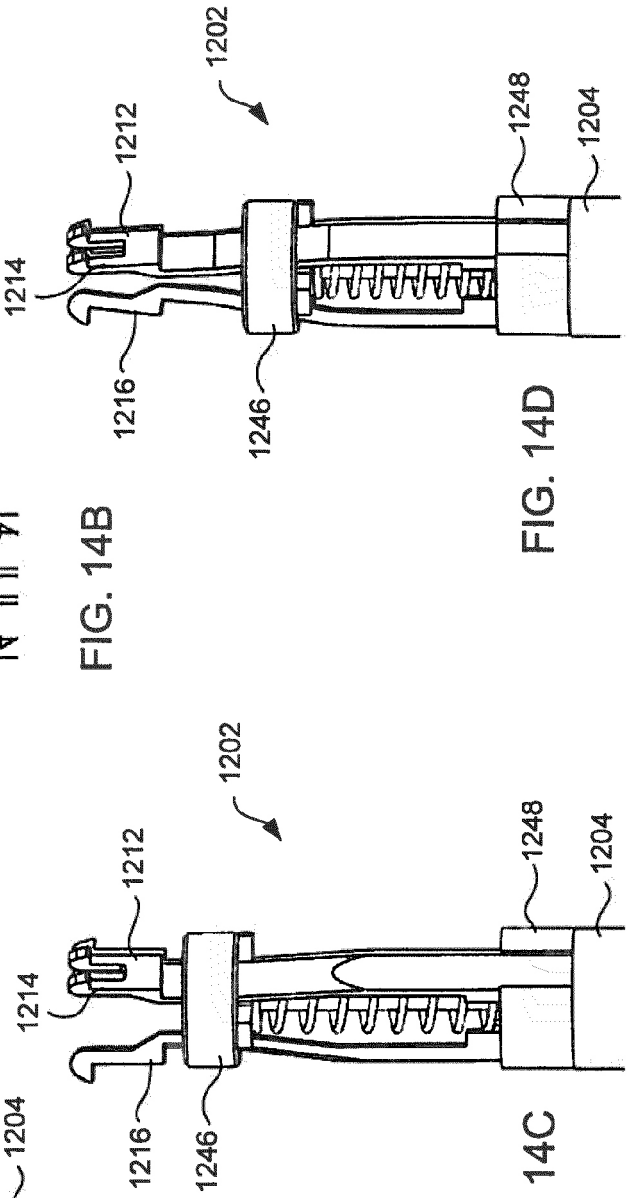


FIG. 14C

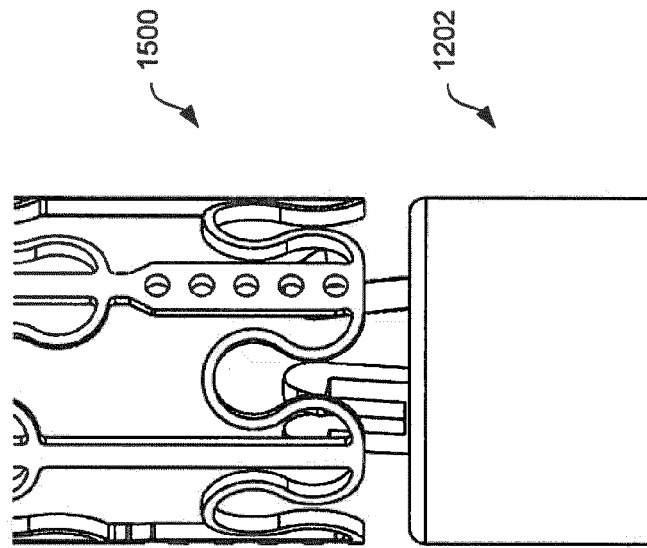


FIG. 15B

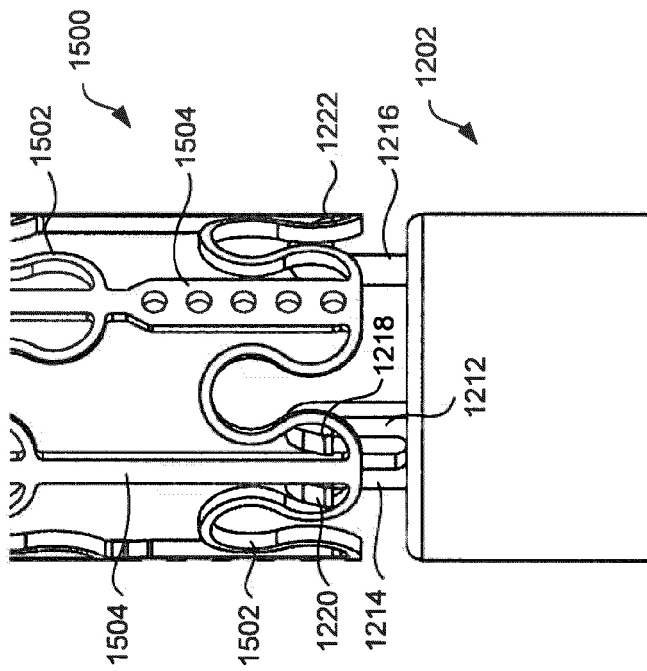


FIG. 15A

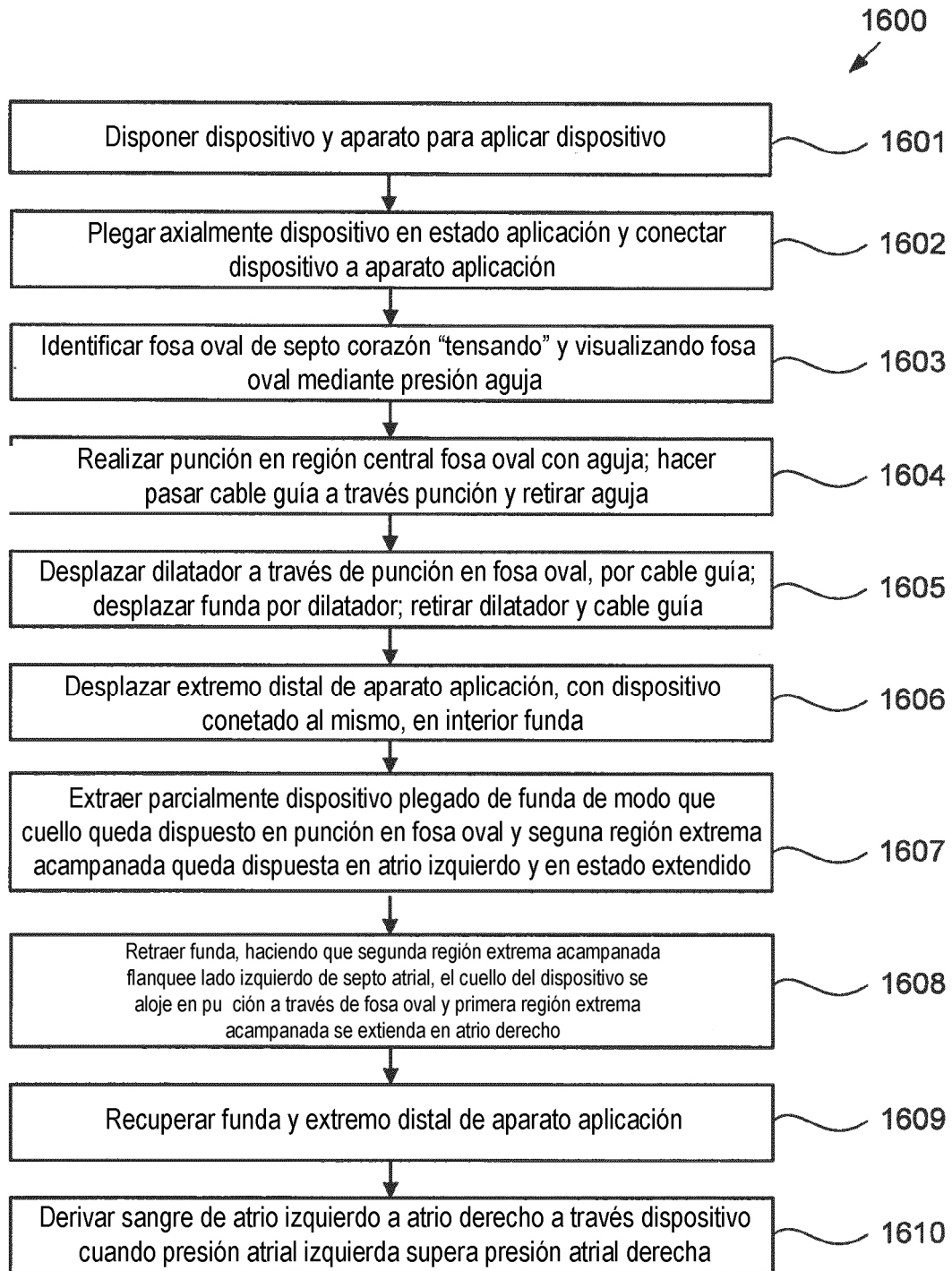


FIG. 16

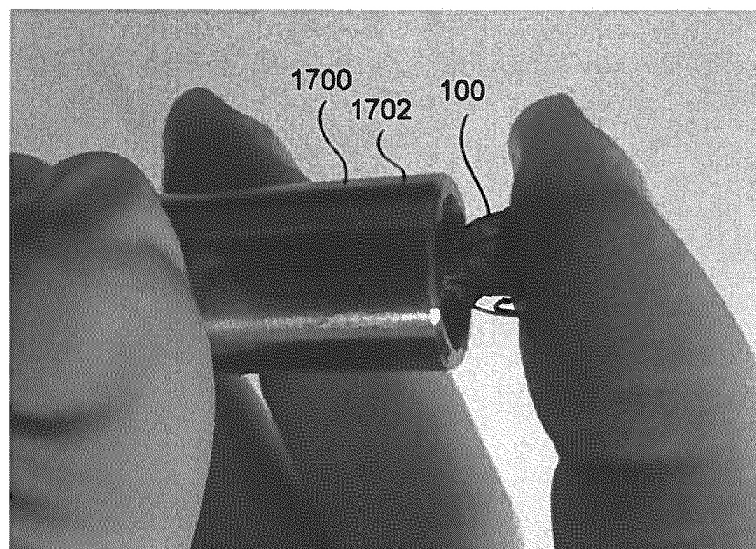


FIG. 17A

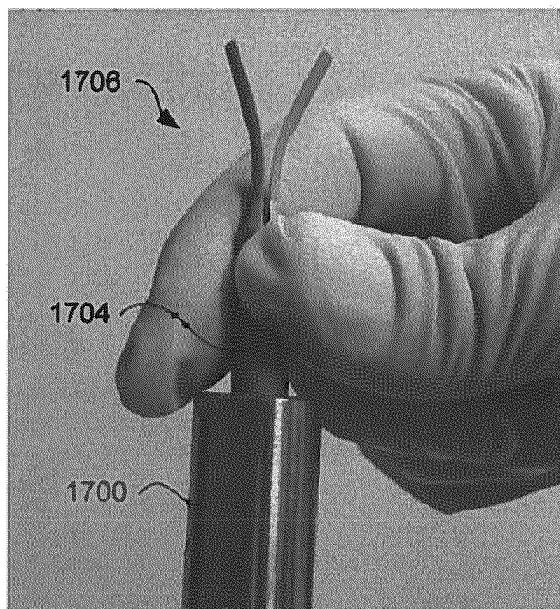


FIG. 17B

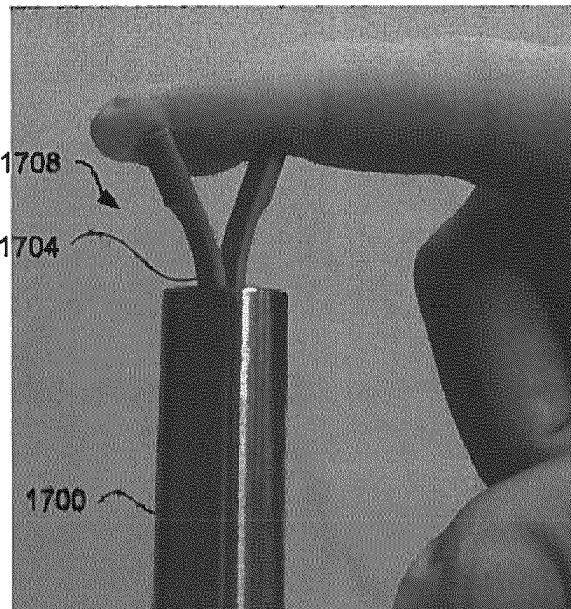


FIG. 17C

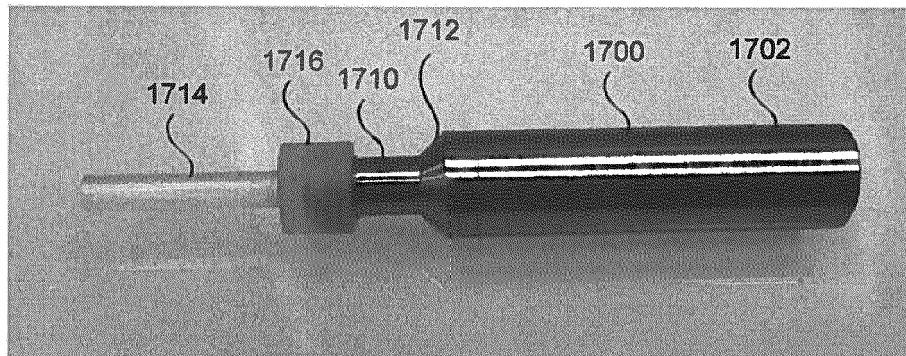


FIG. 17D



FIG. 17E

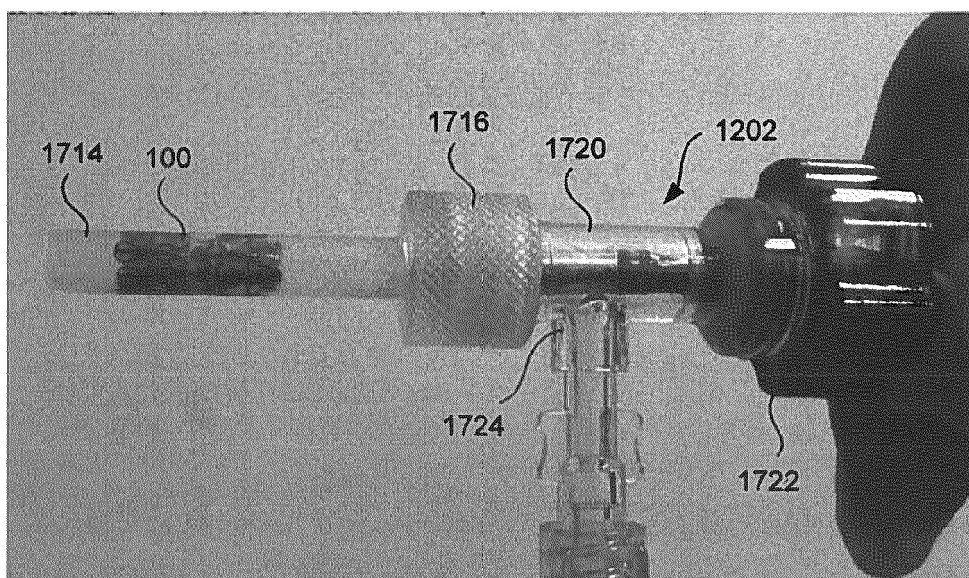


FIG. 17F

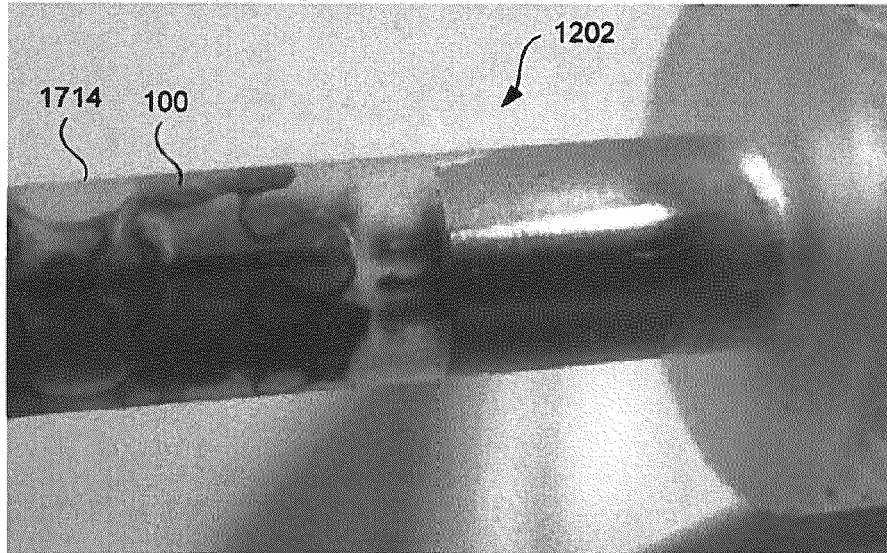


FIG. 17G

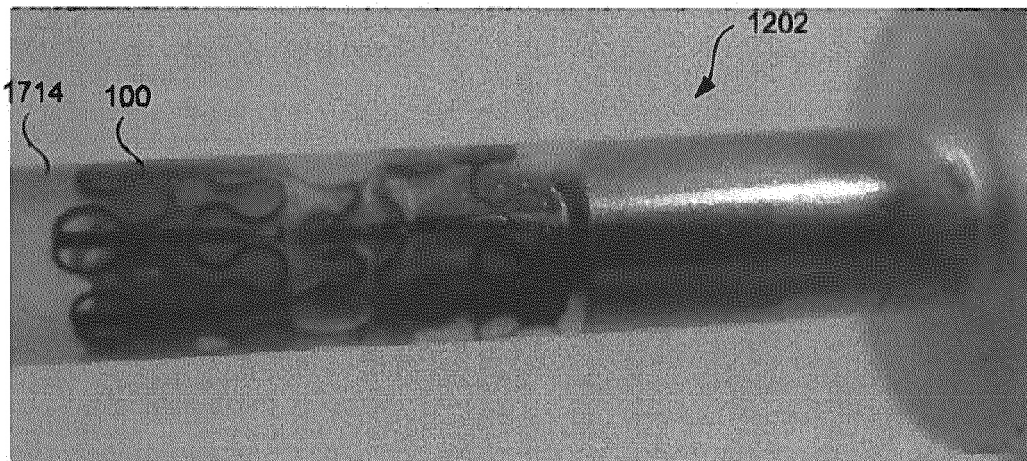


FIG. 17H

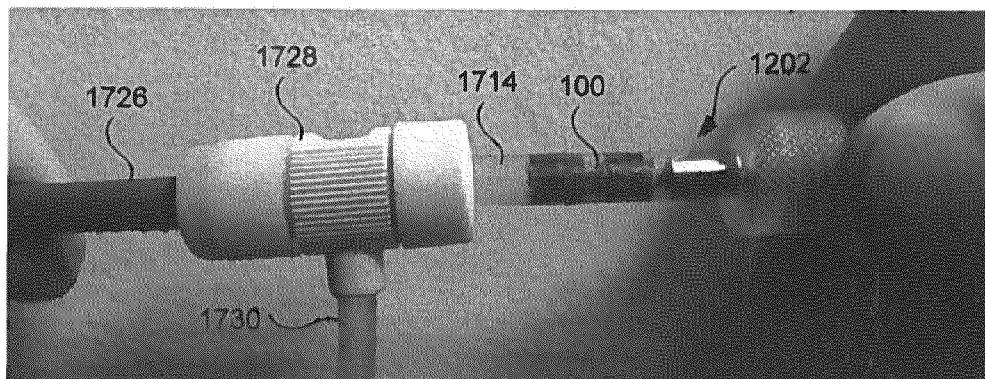


FIG. 17I

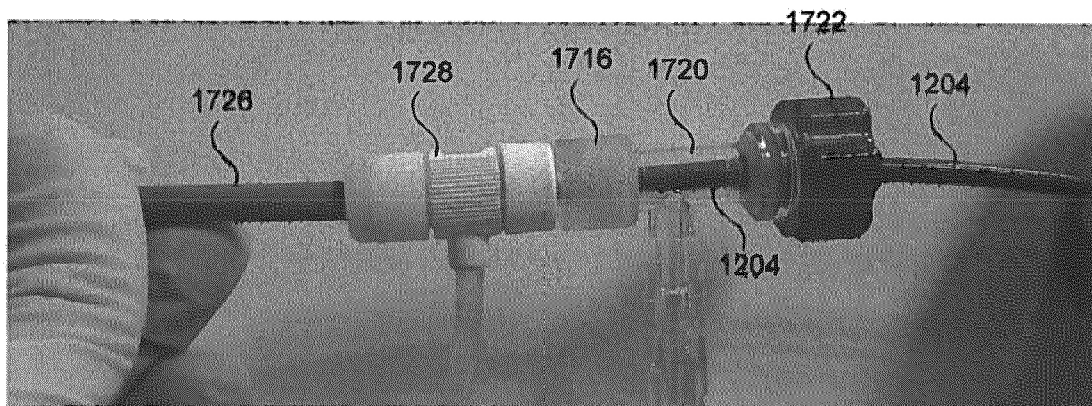


FIG. 17J

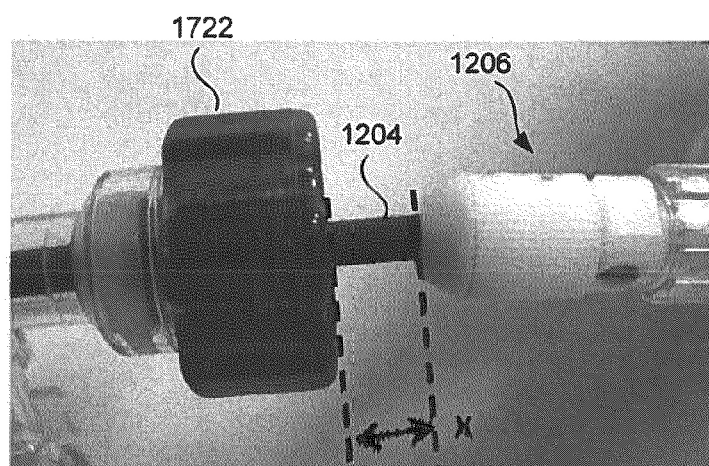


FIG. 17K

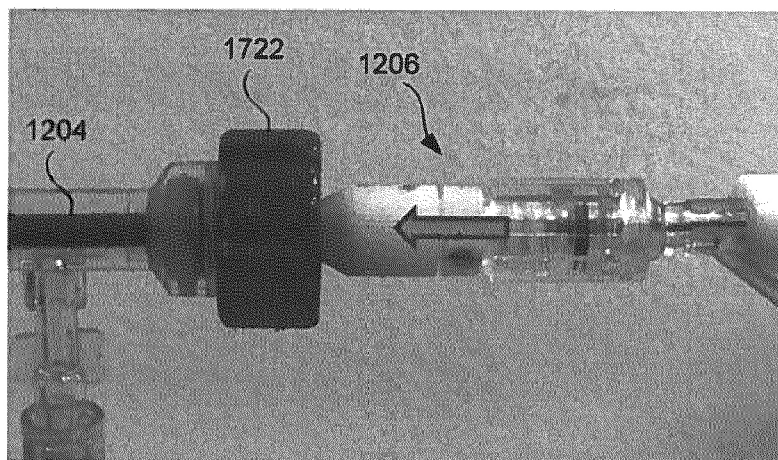


FIG. 17L

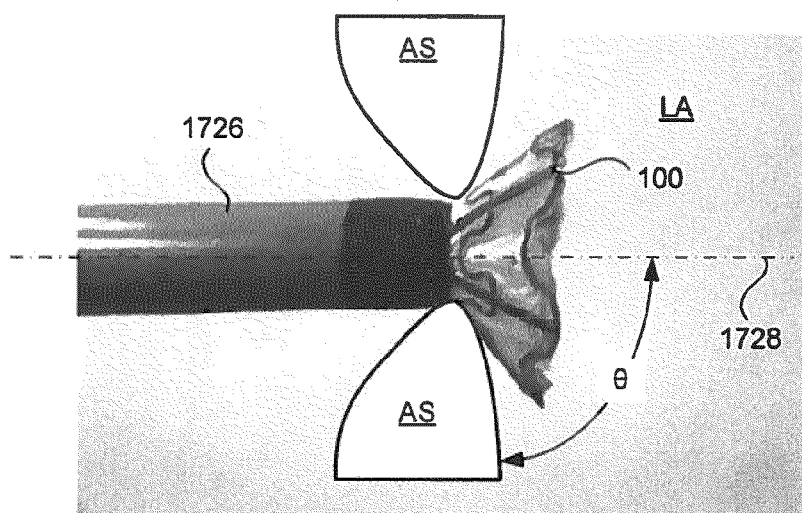


FIG. 17M

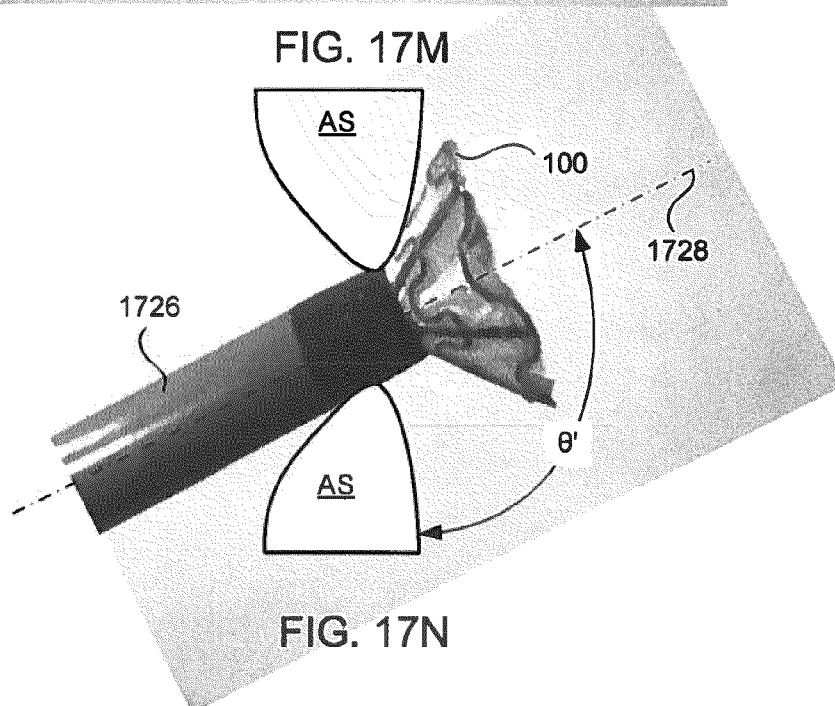


FIG. 17N

