

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 209**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011** **E 11810891 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2654623**

54 Título: **Dispositivos para reducir la presión de la aurícula izquierda**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061425792 P
28.07.2011 US 201113193335

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.08.2016

73 Titular/es:

V-WAVE LTD. (100.0%)
POB 3076, 5 Tarshish Str., Caesarea Industrial
Park (North), 3088900
IL

72 Inventor/es:

NITZAN, YAACOV y
YACOBY, MENASHE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 580 209 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

Dispositivos para reducir la presión de la aurícula izquierda

5 Remisión a solicitudes relacionadas

Campo de la invención

10 Esta solicitud se refiere, en líneas generales, a dispositivos para reducir la presión de la aurícula izquierda, particularmente en sujetos con patologías cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o infarto de miocardio (MI).

Antecedentes de la invención

15 La insuficiencia cardíaca es el estado fisiológico en que el rendimiento cardíaco es insuficiente para cumplir las necesidades del organismo y los pulmones. La ICC sucede cuando el rendimiento cardíaco es relativamente bajo y el organismo queda congestionado con fluido. Existen muchas causas subyacentes posibles de ICC, incluyendo infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad valvular y miocarditis. La insuficiencia cardíaca crónica está asociado con activación neurohormonal y alteraciones en control autónomo. Aunque estos mecanismos neurohormonales compensatorios proporcionan apoyo valioso al corazón en circunstancias fisiológicas normales, también tienen un papel fundamental en el desarrollo y posterior progresión de ICC. Por ejemplo, uno de los mecanismos compensadores principales del organismo para un flujo reducido de sangre en ICC es aumentar la cantidad de sal y agua retenida por los riñones. La retención de sal y agua en lugar de excretarla en la orina, aumenta el volumen de sangre en el torrente sanguíneo y ayuda a mantener la presión sanguínea. Sin embargo, el mayor volumen de sangre también estira el músculo cardíaco, agrandando las cámaras del corazón como particularmente los ventrículos. A una cierta de cantidad de estiramiento las contracciones del corazón quedan debilitadas, y empeora el insuficiencia cardíaca. Otro mecanismo compensador es la vasoconstricción del sistema arterial. Este mecanismo, como la retención de sal y agua, eleva la presión sanguínea para ayudar a mantener una perfusión adecuada.

30 En insuficiencia cardíaca con baja fracción de eyección (EF), las altas presiones en el corazón resultan del intento del organismo por mantener las altas presiones necesarias para una perfusión periférica adecuada. Sin embargo, el corazón se debilita como resultado de las altas presiones, agravando el trastorno. La presión en la aurícula izquierda puede exceder de 25 mmHg (3,33 kPa), fase en la cual, los fluidos de la sangre que fluye a través del sistema circulatorio pulmonar fluye de los espacios intersticiales y a los alveolos, causando edema pulmonar y congestión pulmonar.

40 La Tabla 1 enumera los intervalos típicos de presión de la aurícula derecha (RAP), la presión del ventrículo derecho (RVP), la presión de la aurícula izquierda (LAP), la presión del ventrículo izquierdo (LVP), el rendimiento cardíaco (CO), el volumen sistólico (SV) para un corazón normal y para un corazón que padece ICC. En un corazón normal que late a aproximadamente 70 latidos/minuto, el volumen sistólico necesario para mantener el rendimiento cardíaco normal es de aproximadamente 60 a 100 mililitros. Cuando la precarga, carga posterior, y contractilidad del corazón son normales, las presiones necesarias para conseguir un rendimiento cardíaco normal se enumeran en la Tabla 1. En un corazón que padece ICC, cambian los parámetros hemodinámicos (como se muestra en la Tabla 1) para maximizar la perfusión periférica.

Tabla 1

Parámetro	Intervalo normal	Intervalo CHEF
RAP (mmHg)	2-6 (0,27-0,80 kPa)	6-15
RVP (mmHg)	15-25 (2-3,33 kPa)	20-40
LAP (mmHg)	6-12 (0,80-1,60 kPa)	15-30
LVP (mmHg)	6-120 (0,80-15,96 kPa)	20-220
CO (litros/minuto)	4-8 (0,53-1,06 kPa)	2-6
SV (mililitros/latido)	60-100 (7,98-13,30 kPa)	30-80

50 La ICC se clasifica, en líneas generales, como insuficiencia cardíaca sistólica (ICS) o insuficiencia cardíaca diastólica (ICD). En la ICS, la acción de bombeo del corazón está reducida o debilitada. Una medición clínica común es la fracción de eyección, que es una función de la sangre expulsada del ventrículo izquierdo (volumen sistólico), dividida por el volumen máximo que queda en el ventrículo izquierdo al final de la fase de diástole o relajación. Una fracción normal de eyección es mayor del 50 %. Una insuficiencia cardíaca sistólica tiene una fracción de eyección disminuida de menos del 50 %. Un paciente con ICS habitualmente puede tener un ventrículo izquierdo más grande a causa de un fenómeno llamado remodelado cardíaco que aparece de forma secundaria a presiones ventriculares mayores.

En la ICD, el corazón, en líneas generales, se contrae normalmente, con una fracción de eyección normal, pero es más rígido, o menos adaptable, de lo que sería un corazón sano cuando se relaja y se llena con sangre. Esta rigidez puede impedir que la sangre llene el corazón y produce retorno a los pulmones, lo que puede provocar hipertensión venosa pulmonar y edema pulmonar. La ICD es más común en pacientes mayores de 75 años, especialmente en mujeres con alta presión sanguínea.

Ambas variantes de ICC se han tratado usando enfoques farmacológicos, que implican normalmente el uso de vasodilatadores para reducir la carga de trabajo del corazón reduciendo la resistencia vascular sistémica, así como diuréticos que inhiben la acumulación de fluidos y la formación de edema, y reducen la presión de llenado cardíaco.

En casos más severos de ICC, se han usado dispositivos de asistencia tales como bombas mecánicas para reducir la carga en el corazón realizando toda o parte de la función de bombeo normalmente hecha por el corazón. Los dispositivos de asistencia crónicos del ventrículo izquierdo (LVAD), y el trasplante de corazón, se usan a menudo como medidas de último recurso. Sin embargo, dichos dispositivos de asistencia normalmente pretenden mejorar la capacidad de bombeo del corazón, aumentar el rendimiento cardíaco hasta niveles compatibles con la vida normal y mantener al paciente hasta que esté disponible un corazón donante para su trasplante. Dichos dispositivos mecánicos posibilitan la propulsión de volúmenes significativos de sangre (litros/min), pero están limitados por una necesidad de suministro de energía, bombas relativamente grandes, y el riesgo de hemólisis, formación de trombos e infección. Los dispositivos de asistencia temporal, globos intraaórticos, y dispositivos de estimulación también se han usado.

Además del trasplante de corazón, que es muy invasivo y limitado por la capacidad de los corazones donantes, también pueden usarse enfoques quirúrgicos tales como cardiomioplastia dinámica o ventriculectomía izquierda parcial de Batista en casos severos.

Se han desarrollado diversos dispositivos que usan estents o conductos para modificar la presión sanguínea y el flujo dentro de un vaso dado, o entre cámaras del corazón. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.120.534 de Ruiz se refiere a un estent endoluminal para regular el flujo de fluidos a través de un vaso u órgano corporal, por ejemplo, para regular el flujo de sangre a través de la arteria pulmonar para tratar defectos cardíacos congénitos. El estent puede incluir una malla expansible que tiene partes lobuladas o cónicas unidas por una región constreñida, que limita el flujo a través del estent. La malla puede comprender riostras longitudinales conectadas por miembros de conexión sinusoides o en serpentín transversales. Ruiz no hace mención sobre el tratamiento de ICC o la reducción de la presión de la aurícula izquierda.

La patente de Estados Unidos n.º 6.468.303 de Amplatz *et al.* describe un dispositivo médico plegable y método asociado para derivar órganos y vasos seleccionados. Amplatz describe que el dispositivo puede ser adecuado para derivar un defecto del septo del corazón de un paciente, por ejemplo, creando una derivación en el septo de la aurícula de un neonato con síndrome cardíaco izquierdo hipoplásico (HLHS). Amplatz describe que el aumento mezclando sangre venosa pulmonar y sistémica mejora la saturación de oxígeno. Amplatz describe que, dependiendo de la hemodinámica, el paso de derivación puede después cerrarse por un dispositivo de oclusión. Amplatz no hace mención sobre el tratamiento de ICC o la reducción de la presión de la aurícula izquierda, así como sobre medios para regular la tasa de flujo de sangre a través del dispositivo.

La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2005/0165344 de Dobak, III describe un aparato para tratar el insuficiencia cardíaca que incluye un conducto posicionado en un orificio en el septo de la aurícula del corazón, para permitir el flujo desde la aurícula izquierda a la aurícula derecha. Dobak describe que la derivación de sangre reducirá las presiones de la aurícula izquierda, previniendo de eso modo el edema pulmonar y la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo, y reduciendo LVEDP. Dobak describe que el conducto puede incluir un tubo autoexpandible con riostras de retención, tales como brazos metálicos para ejercer una ligera fuerza sobre el septo de la aurícula sobre ambos lados y pinza o afianza la válvula al septo, y un miembro de válvula unidireccional, tal como un diseño de disco oscilante, bicúspide, o una válvula de mariposa formada o fijada de tejido pericárdico animal. Sin embargo, Dobak indica que un diseño de válvula puede no ser óptimo debido a un riesgo de inmovilidad de la sangre y formación de trombos en la válvula, y que las válvulas también pueden dañar los componentes de la sangre debido a efectos de flujo turbulento. Dobak no proporciona ninguna directriz específica sobre el modo de evitar dicho problema.

El documento WO 2010/128501 describe un dispositivo para regular la presión sanguínea en las cámaras del corazón. La derivación posicionable entre un septo del corazón está diseñada para posibilitar el flujo de sangre entre la cámara izquierda del corazón y la cámara derecha del corazón, donde la capacidad de caudal del dispositivo es principalmente una función de la presión sobre la cámara izquierda del corazón.

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cuando se usa a continuación la palabra invención y/o se presentan características como opcionales, esto debe interpretarse de tal modo que se busque protección para la invención reivindicada.

Las realizaciones de la presente invención proporcionan dispositivos con forma de reloj de arena para reducir la presión de la aurícula izquierda. Como se elabora adicionalmente en este documento, dichas reducciones en la presión de la aurícula izquierda pueden aumentar el rendimiento cardíaco, aliviar la congestión pulmonar, y disminuir la presión de la arteria pulmonar, entre otros beneficios. Estos dispositivos de la invención están configurados para su implante a través del septo de la aurícula, y particularmente a través del centro de la fosa oval, desde el limbo adyacente, la vena cava inferior (IVC), y la pared de la aurícula. Los dispositivos están configurados para proporcionar flujo sanguíneo unidireccional desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha cuando la presión en la aurícula izquierda excede la presión en la aurícula derecha, y por tanto descomprime la aurícula izquierda. Dicha disminución de la presión de la aurícula izquierda puede compensar la hemodinámica anormal asociada con ICC, por ejemplo, para reducir la congestión, así como la aparición de edema pulmonar cardiogénico agudo (ACPE), que es una manifestación severa de ICC en que filtra fluido desde los capilares pulmonares al intersticio y los alveolos del pulmón. En particular, la disminución de la presión de la aurícula izquierda puede mejorar la función cardíaca por:

- (1) Disminución de la presión en la circulación pulmonar global, disminuyendo por tanto la carga posterior en el corazón,
- (2) Aumento del rendimiento cardíaco por la reducción de las dimensiones sistólicas finales del ventrículo izquierdo, y
- (3) Reducción de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) y la presión de la arteria pulmonar (PAP), que a su vez puede posibilitar que el corazón trabaje de forma más eficaz y con el tiempo aumente el rendimiento cardíaco. Por ejemplo, la captación de oxígeno del miocardio puede reducirse, creando un punto de trabajo más eficaz para el miocardio.

Como se describe en detalle adicional a continuación, los dispositivos proporcionados en este documento comprenden un estent con forma de reloj de arena o "diabolo" encapsulado con un material biocompatible, y fijado (por ejemplo, suturado) a una válvula tisular. El estent, que puede estar formado de 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 de extremo acampanadas. La válvula tisular se acopla a una región final acampanada configurada para su implante en la aurícula derecha. Específicamente, el dispositivo puede implantarse formando una perforación a través del septo de la aurícula, particularmente a través de la fosa oval, y después insertando de forma percutánea el dispositivo a través del mismo de modo que el cuello se ajuste en la perforación, a cuyo extremo acampanado se ajusta en el lado derecho del septo de la aurícula, y el otro extremo acampanado flanquea el lado izquierdo del septo de la aurícula (por ejemplo, está espaciado de y no contacta con el lado izquierdo del septo de la aurícula). La colocación en el centro de la fosa oval es útil porque el acoplamiento del extremo acampanado del lado derecho con el septo de la aurícula potencia la estabilidad de la válvula. La región de cuello y la región final acampanada para su colocación en la aurícula izquierda puede cubrirse cada una con un material biocompatible, tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), poliuretano, DACRON (tereftalato de polietileno), silicona, policarbonato uretano, o tejido pericárdico de una fuente equina, bovina, o porcina, que se trata opcionalmente para promover una cantidad limitada de increscencia tisular, por ejemplo, de tejido epitelial o una capa neointima. La válvula tisular se conecta al polímero biocompatible en la región final acampanada del lado derecho, cerca de la región de cuello, y es preferiblemente una válvula tricúspide, bicúspide, o de pico de pato, configurada para permitir que la sangre fluya desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha cuando la presión en la aurícula izquierda excede la de la aurícula derecha, para evitar el flujo desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda. En realizaciones preferidas, el dispositivo es eficaz para mantener la presión diferencial entre la aurícula izquierda y la aurícula derecha a 15 mmHg (2 kPa) o menos.

En un aspecto de la presente invención, un dispositivo para regular la presión sanguínea entre la aurícula izquierda y la aurícula derecha de un paciente comprende un estent con forma de reloj de arena que comprende un cuello y una primera y segunda regiones de extremo acampanadas, estando dispuesto el cuello entre la primera y segunda regiones de extremo y configurado para acoplar con la fosa oval del septo de la aurícula del paciente; y una válvula tisular unidireccional acoplada a la primera región final acampanada y configurada para derivar sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha cuando la presión sanguínea en la aurícula izquierda excede la presión sanguínea en la aurícula derecha. De acuerdo con un aspecto de la invención hay partes móviles de la válvula dispuestas en la aurícula derecha, unidas a, pero espaciadas de la región de cuello.

El estent con forma de reloj de arena puede incluir un material con memoria de forma (por ejemplo, metal) recubierto con un polímero biocompatible de una parte de la primera región final acampanada, a través de la región de cuello, y a través de la segunda región final acampanada, y la válvula tisular puede extenderse entre la primera región final acampanada y el polímero biocompatible. Proporcionar la válvula tisular en el interior del dispositivo a implantarse en la aurícula derecha (es decir, en la primera región final acampanada) puede inhibir la formación de trombos y la increscencia tisular proporcionando que la válvula tisular, así como la región donde se fija la válvula tisular (por ejemplo, se sutura) al material biocompatible, se riegue abundantemente de forma continua con sangre que fluye a través de la aurícula derecha. Por comparación, si la válvula tisular se fija en su lugar (por ejemplo, se sutura) al material biocompatible en la región de cuello, entonces la superficie de contacto entre las dos contactaría con el tejido de la fosa oval, que potencialmente alentaría una increscencia tisular excesiva, crearía filtraciones, y causaría inflamación. Además, la increscencia tisular en la región de cuello causaría un escalón en el flujo de sangre en la

parte más estrecha del dispositivo, donde el flujo es más rápido, lo que aumentaría las tensiones de corte y causaría coagulación. En lugar de proporcionar la válvula tisular completamente dentro de la aurícula derecha, el lado del dispositivo inhibe el contacto entre la válvula tisular y el tejido del septo de la aurícula y la fosa oval. Además, cualquier tejido encarnado en la válvula no afectará sustancialmente al flujo de sangre a través del dispositivo, porque la válvula está localizada en una parte del dispositivo que tiene un diámetro significativamente más grande que la región de cuello. Además, si el tejido biocompatible fuera en su lugar continuo sobre las partes del tramo posicionado sobre la válvula tisular, puede crear localizaciones de inmovilidad de la sangre entre las laminillas de la válvula tisular y el material biocompatible. Teniendo la válvula completamente en el lado de la aurícula derecha y sin material biocompatible sobre el tramo de recubrimiento se posibilita un riego abundante continuo de los lados externos de la válvula tisular con sangre que circula en la aurícula derecha.

El material biocompatible preferiblemente promueve increscencia tisular limitada (o inhibe el exceso) en la válvula, incluyendo la increscencia tisular una capa endotelial o capa neointima que inhibe la trombogenicidad del dispositivo. La capa endotelial o neointima puede crecer hasta un grosor de 0,2 mm o menos, para hacer que el material sea inerte e inhiba la hiperplasia.

El estent con forma de reloj de arena puede incluir una pluralidad de anillos sinusoides interconectados por riostras que se extienden de forma longitudinal. En algunas realizaciones, cuando la derivación se despliega a través del septo de la aurícula del paciente, la primera región final acampanada sobresale de 5,5 a 7,5 mm en la aurícula derecha. La segunda región final acampanada puede sobresalir de 2,5 a 7 mm en la aurícula izquierda. El cuello puede tener un diámetro de 4,5 a 5,5 mm. La primera región final acampanada puede tener un diámetro entre 9 y 13 mm, y la segunda región final acampanada puede tener un diámetro entre 8 y 15 mm. La primera y segunda región acampanada puede cambiar de diámetro, cada una, en aproximadamente 50 a 120 grados. Por ejemplo, en una realización, la primera región final acampanada, cambia de diámetro en aproximadamente 80 grados, es decir la parte más abrupta de la superficie exterior de la primera región acampanada está a un ángulo de aproximadamente 40 grados respecto a un eje longitudinal central del dispositivo. La segunda región final acampanada puede cambiar de diámetro en aproximadamente 75 grados, es decir la parte más abrupta de la superficie exterior de la segunda región final acampanada puede estar a un ángulo de aproximadamente 37,5 grados respecto al eje longitudinal central del dispositivo.

La entrada de la válvula tisular puede estar aproximadamente 1-3 mm de una parte más estrecha de la región del cuello, y la salida de la válvula tisular puede estar aproximadamente 5-8 mm de la parte más estrecha de la región del cuello. La válvula tisular puede comprender una lámina de tejido que tiene una longitud aplanada de aproximadamente 10-16 mm, y la lámina de tejido puede estar plegada y suturada de modo que defina dos o más laminillas teniendo cada una, una longitud de aproximadamente 5-8 mm. Por ejemplo, la lámina de tejido puede tener una longitud aplanada de no más de 18 mm, por ejemplo, una longitud de 10-16 mm, o 12-14 mm, o 14-18 mm, y puede plegarse y suturarse para definir dos o más laminillas teniendo cada una, una longitud de, por ejemplo, 9 mm o menos, o 8 mm o menos, o 7 mm o menos, o 6 mm o menos, o incluso 5 mm o menos, por ejemplo, 5-8 mm. La lámina de tejido puede tener una altura aplanada no mayor de 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 de no más de 150 mm², por ejemplo, 60-150 mm², u 80-120 mm², o 100-140 mm², o 60-100 mm².

El estent con forma de reloj de arena puede estar configurado para la transición entre un estado colapsado adecuado para suministro percutáneo y un estado expandido cuando se despliega a través de la fosa oval del paciente. El estent puede tener una configuración de reloj de arena en el estado expandido. La configuración de reloj de arena puede ser asimétrica. El estent puede estar configurado para su implante a través del centro de la fosa oval, lejos del limbo adyacente, la vena cava inferior, y la pared de la aurícula.

La válvula tisular unidireccional puede tener dos o más laminillas, por ejemplo, puede tener un diseño tricúspide o bicúspide. La válvula tisular unidireccional puede comprender tejido pericárdico, que en una realización puede consistir principalmente en las capas tisulares mesoteliales y conectivas sueltas, y sustancialmente nada de capa fibrosa densa. Obsérvese que las dimensiones del dispositivo con forma de reloj de arena pueden ser significativamente más pequeñas que las de las válvulas aórticas de remplazo, que pueden tener, por ejemplo, un diámetro de 23 mm y requieren el uso de laminillas de válvula más grandes y gruesas para mantener las mayores tensiones generadas por la combinación de mayores presiones y diámetros más grandes. Por comparación el dispositivo de la invención tiene dimensiones mucho más pequeñas, que permiten el uso de tejido más delgado (por ejemplo, aproximadamente un tercio del grosor del tejido usado en una válvula aórtica de remplazo), por ejemplo, tejido pericárdico en que la capa fibrosa densa externa está deslaminada y se retiene el tejido mesotelial y conectivo suelto.

En otro aspecto de la presente invención, un dispositivo para regular la presión sanguínea entre la aurícula izquierda y la aurícula derecha de un paciente incluye un estent que comprende una región de cuello y una primera y segunda región final acampanada, estando dispuesta la región de cuello entre la primera y segunda regiones de extremo y configurado para acoplar con la fosa oval del septo de la aurícula del paciente; un material biocompatible dispuesto sobre el estent en la región de cuello y la segunda región final acampanada y una parte de la primera región final acampanada; y un válvula tisular unidireccional configurada para desviar sangre desde la aurícula izquierda hasta la

aurícula derecha cuando la presión sanguínea en la aurícula izquierda excede la presión sanguínea en la aurícula derecha, teniendo la válvula una salida acoplada a la primera región final acampanada y una entrada acoplada a un borde del material biocompatible, definiendo la válvula y el material biocompatible una vaina continua que inhibe la increscencia tisular excesiva en la válvula y canaliza la sangre que fluye a través de la válvula. En una realización, el

5 borde del material biocompatible está aproximadamente 1-3 mm, por ejemplo, 2 mm, desde una parte más estrecha de la región de cuello.

En otro aspecto, un método de tratamiento de un sujeto con patología cardíaca comprende: proporcionar un dispositivo que tiene una primera y segunda regiones de extremo acampanadas y una región de cuello dispuesta

10 entre las mismas. Y una válvula tisular acoplada a la primera región final acampanada; desplegar el dispositivo a través de una perforación a través de la fosa oval del sujeto de modo que la región de cuello se posicione en la perforación, la primera región final acampanada se disponga en, y acople con, el septo de la aurícula, y la segunda región final acampanada se disponga en, y flanquee, el septo de la aurícula; y reducir la presión de la aurícula izquierda y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo derivando sangre desde la aurícula izquierda hasta la

15 aurícula derecha a través del dispositivo cuando la presión de la aurícula izquierda excede la presión de la aurícula derecha.

Pueden tratarse sujetos con una diversidad de patologías cardíacas con, y pueden beneficiarse de, el dispositivo de la invención. Por ejemplo, los sujetos con infarto de miocardio pueden tratarse, por ejemplo, desplegando el dispositivo durante un período inmediatamente después del infarto de miocardio, por ejemplo, en seis meses

20 después del infarto de miocardio, o en dos semanas después del infarto de miocardio. Otras patologías cardíacas que pueden tratarse incluyen insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar. La reducción de la presión de la aurícula izquierda y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo puede proporcionar una diversidad de beneficios, incluyendo, aunque sin limitación, aumento del rendimiento cardíaco; disminución de la congestión pulmonar;

25 disminución de la presión de la arteria pulmonar; aumento de la fracción de eyección; aumento de la contracción fraccionada, y disminución del diámetro interno del ventrículo izquierdo en sístole. Pueden proporcionarse medios para medir dichos parámetros.

Dichos métodos pueden incluir identificar el centro de la fosa oval del septo de la aurícula presionando una aguja

30 contra la fosa oval para taponar parcialmente la fosa oval; y perforar el centro de la fosa oval con la aguja.

En otro aspecto más de la presente invención, un método de fabricación de un dispositivo comprende: proporcionar un tubo de metal con memoria de forma; expandir el tubo en un mandril para definir una primera y segunda regiones

35 de extremo acampanadas y un cuello entre las mismas, y calentar el tubo expandido para establecer la forma; recubrir el cuello y la segunda región final acampanada con un material biocompatible; proporcionar una válvula de tejido pericárdico animal que tiene laminillas fijadas en una posición normalmente cerrada; y fijar una entrada de la válvula a la primera región final acampanada y al polímero biocompatible en la región de cuello. El tubo puede cortarse por láser y puede incluir una pluralidad de anillos sinusoides conectados por riostras, que se extienden de

40 forma longitudinal, y la válvula puede suturarse a las riostras y al material biocompatible para formar un paso para la sangre.

Breve descripción de los dibujos

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

45

La Fig. 2A ilustra esquemáticamente una vista en planta del lado de la aurícula derecha del septo de la aurícula, incluyendo un sitio para el implante de un dispositivo con forma de reloj de arena a través del centro de la fosa oval.

La Fig. 2B ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal del dispositivo con forma de reloj de arena de las Fig. 1A-1D posicionado en la fosa oval del septo de la aurícula, de acuerdo con algunas realizaciones de la

50 presente invención.

La Fig. 3A es un diagrama de flujo de las etapas en un método de fabricación de un dispositivo con forma de reloj de arena, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

Las Fig. 3B-3E ilustran vistas en planta de láminas de material para su uso en la preparación de válvulas tisulares, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Fig. 4 es un diagrama de flujo de las etapas en un método de implante percutáneo de un dispositivo con forma de reloj de arena en una perforación a través de la fosa oval, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente

55 invención.

Las Fig. 5A-5D ilustran esquemáticamente las etapas adoptadas durante el método de la Fig. 4, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Fig. 6A es una imagen de un modelo informático dinámico de fluidos del flujo a través de un dispositivo con forma de reloj de arena en la configuración abierta.

60

La Fig. 6B es un diagrama que muestra la relación entre el diferencial de presión entre la aurícula izquierda a derecha y el caudal a través de la válvula para dispositivos con forma de reloj de arena que tienen diferentes diámetros de válvula, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

La Fig. 7 es un diagrama de flujo de las etapas en un método de determinación no invasiva de la presión de la aurícula izquierda usando un dispositivo con forma de reloj de arena, y ajustando un plan de tratamiento basado en la misma, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

5 Las Fig. 8A-8C ilustran vistas en perspectiva de un dispositivo alternativo con forma de reloj de arena de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

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

10 Las Fig. 10A-10D son diagramas que muestran respectivamente la presión de la aurícula izquierda, la presión de la aurícula derecha, la fracción de eyección, y la presión de la arteria pulmonar en animales en que se implantó un dispositivo ejemplar con forma de reloj de arena, así como animales de control, durante un estudio de doce semanas.

Las Fig. 11A-11B son imágenes fotográficas que muestran un dispositivo con forma de reloj de arena después de su explante de un animal después de estar implantado durante 12 semanas.

15 La Fig. 11C es una imagen de microscopio de una sección transversal de un dispositivo con forma de reloj de arena después de su explante de un animal después de estar implantado durante 12 semanas.

Descripción detallada

20 Las realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos que reducen la presión de la aurícula izquierda, y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de sujetos que padecen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) u otros trastornos asociados con elevada presión de la aurícula izquierda. Específicamente, el dispositivo de la invención incluye un estent con forma de reloj de arena o "diábolo", preferiblemente formado de un metal con memoria de forma y una válvula biocompatible acoplada al mismo. El estent está configurado para alojarse de forma fija en el septo de la aurícula, preferiblemente la fosa oval, y la válvula está configurada para permitir un flujo de sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha, preferiblemente a través de la fosa oval, cuando la presión sanguínea en la aurícula izquierda excede la de la derecha. Habitualmente, los dispositivos de la presente invención están configurados de modo que se reduce la presión sanguínea en la aurícula izquierda incluso cuando el diferencial de presión entre las mismas es relativamente bajo; para proporcionar un paso de flujo suave con una abertura grande de válvula, inhibiendo por tanto la turbulencia y las altas tensiones de corte que promoverían de lo contrario la formación de trombos; para sellar de forma fija el cierre rápido de la válvula cuando las presiones de la aurícula izquierda y derecha se igualan o la presión de la aurícula derecha excede la presión de la aurícula izquierda; y para tener una huella de implante relativamente pequeña de modo que se inhiba el sobrecrecimiento tisular y la respuesta inflamatoria.

35 En primer lugar, se describirá una realización preferida del dispositivo con forma de reloj de arena de la invención, y después se describirán métodos de fabricación, implante, y uso del mismo. Después, se describirán las características de flujo hemodinámico de algunos dispositivos ilustrativos, así como un método para usar unos dispositivos con forma de reloj de arena para determinar de forma no invasiva la presión de la aurícula izquierda basándose en imágenes de la sangre que fluye a través del dispositivo implantado. Entonces se describirán algunas realizaciones alternativas. Finalmente, se proporcionará un ejemplo que describe un estudio realizado en varios animales en que se implantó un dispositivo ejemplar en comparación con un grupo de animales de control.

45 Las Fig. 1A-1D ilustran vistas en perspectiva de una realización ilustrativa del dispositivo de la invención. En primer lugar, con referencia a la Fig. 1A, el dispositivo 100 incluye un estent con forma de reloj de arena 110 y una válvula tisular 130, de forma ilustrativa, una válvula tricúspide que incluye tres laminillas de coaptación. El dispositivo 100 tiene tres regiones generales: una primera región final acampanada o con forma de embudo 102, una segunda región acampanada con forma de embudo 106, y una región de cuello 104 dispuesta entre la primera y la segunda regiones de extremo acampanadas. La región de cuello 104 está configurada para alojarse en una perforación formada en el septo de la aurícula, preferiblemente en la fosa oval, usando métodos descritos en mayor detalle a continuación. La primera región final acampanada 102 está configurada para acoplar con el lado derecho del septo de la aurícula y la segunda región final acampanada 106 está configurada para flanquear el lado izquierdo del septo de la aurícula, cuando está implantado. Las dimensiones y configuraciones particulares de la región de cuello 104 y la primera y segunda regiones de extremo acampanadas 102, 106 pueden seleccionarse de modo que se inhiba la formación de corrientes en remolino cuando está implantado, y por tanto inhibir la formación de trombos; para inhibir la increscencia tisular en regiones seleccionadas; para promover la increscencia tisular en otras regiones seleccionadas; y para proporcionar una tasa deseable de flujo de sangre entre la aurícula izquierda y la derecha.

60 El estent con forma de reloj de arena 110 está formado preferiblemente de un metal con memoria de forma, por ejemplo, NITINOL, o cualquier otro material adecuado conocido en la técnica. El estent 110 incluye una pluralidad de anillos sinusoides 112-116 interconectados por riostras que se extienden de forma longitudinal 111. Los anillos 112-116 y las riostras 111 pueden ser de construcción unitaria, es decir, el estent completo 110 puede cortarse por láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. Como puede observarse en la Fig. 1A, la región de cuello 104 y la segunda región final acampanada 106 están cubiertas con material biocompatible 120, por ejemplo, una lámina de un polímero tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), silicona, policarbonato uretano, DACRON (tereftalato de polietileno), o poliuretano, o de un material natural tal como tejido pericárdico, por ejemplo, de una fuente equina, bovina, o porcina. Específicamente, la región que se extiende aproximadamente desde el anillo sinusoides 113 hasta

el anillo sinusoide 116 está cubierta con material biocompatible 120. El material 120 preferiblemente es generalmente suave para inhibir la formación de trombos, y opcionalmente puede estar impregnado con carbono de modo que se promueva la increscencia tisular. Preferiblemente, las partes del estent 110 asociadas con la primera región final acampanada 102 no están cubiertas con el material biocompatible, sino que se dejan como metal desnudo, para inhibir la formación de regiones de flujo estancado en la aurícula derecha de lo contrario, y para proporcionar un flujo de sangre sustancialmente libre alrededor de las laminillas 131, para inhibir el crecimiento tisular significativo en las laminillas 131. Las regiones de metal desnudo del estent 110, así como cualquier otra región del estent, opcionalmente puede electropulirse o tratarse de otro modo para inhibir la formación de trombos, usando cualquier método adecuado conocido en la técnica.

Un extremo de entrada de la válvula tisular 130 está acoplado al estent 110 en la primera región final acampanada 102. En la realización ilustrada, la válvula tisular 130 es una válvula tricúspide que incluye la primera, segunda, y tercera laminillas 131 que definen la abertura de la válvula 132. Otras realizaciones, ilustradas adicionalmente a continuación, pueden incluir una válvula bicúspide o en pico de pato, u otra construcción adecuada de válvula. Sin embargo, se cree que las válvulas tricúspides pueden proporcionar coaptación potenciada de laminillas en comparación con otros tipos de válvula, de modo que incluso si se endurece la válvula tisular como resultado de increscencia del tejido después del implante, aún pueda haber material de laminillas suficiente para proporcionar coaptación con las otras laminillas y cerrar la válvula. Preferiblemente, la válvula tisular 130 se abre a una presión de menos de 1 mmHg (0,13 kPa), se cierra a un gradiente de presión entre 0-0,5 mmHg (0-0,07 kPa), y permanece cerrada a contrapresiones relativamente altas, por ejemplo, a contrapresiones de al menos 40 mmHg (5,32 kPa). La válvula tisular 130 puede formarse usando cualquier material biocompatible natural o sintético, incluyendo, aunque sin limitación, tejido pericárdico, por ejemplo, tejido bovino, equino, o porcino, o un polímero adecuado. El tejido pericárdico, y en particular el tejido pericárdico bovino, es preferido a causa de su resistencia y durabilidad. El tejido pericárdico puede adelgazarse para potenciar la adaptabilidad, por ejemplo, como se describe en mayor detalle a continuación, y puede fijarse usando cualquier método adecuado, por ejemplo, usando glutaraldehído u otro agente de fijación biocompatible.

Como se muestra en la Fig. 1B, la válvula tisular 130 se acopla, por ejemplo, sutura, a la primera, segunda, y tercera riostras que se extienden longitudinalmente 111', 111'', y 111''' en la región que se extiende entre el primer (superior) anillo sinusoide 112 y el segundo anillo sinusoide 113. Con referencia a la Fig. 1A y 1D, la válvula tisular 130 también está acoplada al borde superior del material biocompatible 120, en o cerca del anillo sinusoide 113, por ejemplo, a lo largo de la línea 121 como se muestra. Por tanto, la válvula tisular 130 y el material biocompatible 120 juntos proporcionan un perfil suave para guiar el flujo de sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha, es decir, desde la segunda región final acampanada 106, a través de la región de cuello 104, y a través de la primera región final acampanada 102. De acuerdo con un aspecto de la invención, la entrada a la válvula tisular 130 está anclada a la región de cuello 104, de modo que las laminillas 131 se extienden al interior de la aurícula derecha. De este modo, cualquier excentricidad que pueda surgir fuera de la redondez de la perforación a través de la fosa oval durante el implante no se transferirá a los extremos libres de las laminillas 131, reduciendo por tanto el riesgo de que cualquier excentricidad del estent en la región de cuello 104 pudiera alterar la coaptación apropiada de las laminillas de la válvula.

Las Fig. 1A y 1B ilustran el dispositivo 100 cuando la válvula tisular 130 está en una configuración abierta, en que las laminillas 131 están en una posición abierta para permitir el flujo y la Fig. 1C ilustra el dispositivo 100 cuando la válvula tisular 130 está en una configuración cerrada, en que las laminillas 131 están en una posición cerrada para inhibir el flujo. La válvula tisular 130 está configurada para abrirse cuando la presión en la segunda región final acampanada 106 excede a aquella en la primera región final acampanada 102. Preferiblemente, sin embargo, la válvula tisular 130 está configurada para cerrarse y por lo tanto inhibir el flujo en la dirección opuesta, es decir, inhibir el flujo desde la primera región final acampanada 102, a través de la región de cuello 104, y a través de la segunda región final acampanada 104, cuando la presión en la primera región final acampanada excede la de la segunda. Entre otras cosas, se espera que dicha característica inhiba el paso de trombos desde la aurícula derecha hasta la aurícula izquierda, que podría causar apoplejía o muerte. Además, permitir el flujo de sangre con baja oxigenación desde la aurícula derecha a la izquierda agravaría adicionalmente ICC. Además, la válvula tisular 130 está configurada preferiblemente para cerrarse y por lo tanto inhibir el flujo en cualquier dirección cuando las presiones en la primera y segunda regiones de extremo acampanadas son aproximadamente iguales. Preferiblemente, la válvula tisular 130 está dimensionada y tiene características dinámicas seleccionadas para mantener un diferencial de presión entre la aurícula izquierda y la derecha de 15 mmHg (2 kPa) o menos.

Para conseguir dichos efectos de flujo, así como reducir la complejidad de la fabricación del dispositivo, la válvula tisular 130 es preferiblemente una válvula tricúspide, como se ilustra en las Fig. 1A-1D, pero, como alternativa puede ser una válvula bicúspide, por ejemplo, una válvula en pico de pato, o una válvula mitral, como se describe aquí posteriormente con respecto a las Fig. 8A-8C y 9. Por ejemplo, como se describe en mayor detalle a continuación con respecto a las Fig. 3A-3E, la válvula tisular 130 puede formarse a partir de 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 ovoide de extremo abierto, y después se fija de forma tridimensional para asumir una posición normalmente cerrada. La entrada o extremo inferior (más estrecho) del tubo puede acoplarse, por ejemplo, suturarse, al material biocompatible 120 en o cerca del anillo sinusoide 113, y los lados del tubo opcionalmente pueden suturarse a las riostras 111', 111'', y 111''',

como se ilustra en la Fig. 1D (riostra 111' no se muestra en la Fig. 1D). En una realización, el extremo inferior del tubo se sutura al material biocompatible 120 a lo largo de la línea sustancialmente recta 121 que está aproximadamente 2-3 mm a la derecha de la parte más estrecha de la región de cuello 104. Sin el deseo de limitarse a teoría alguna, se cree que dicha localización para la línea 121 puede ser suficientemente grande para inhibir que crezca tejido desde el septo de la aurícula 210 en la válvula tisular 130. En otra realización (no ilustrada), el extremo inferior de la válvula tisular 130 se fija, por ejemplo, sutura al material biocompatible 120 a lo largo de una curva que sigue la forma del anillo sinusoide 113. Durante el uso, la salida o extremo 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 la aurícula izquierda y derecha cuando está implantado. Otras configuraciones adecuadas de válvula pueden incluir válvulas bicúspides, válvulas en pico de pato, válvulas con camisa (windsock), válvulas de mariposa, y similares.

Como se ha indicado anteriormente, el dispositivo con forma de reloj de arena 100 preferiblemente está configurado para su implante a través de la fosa oval en el septo de la aurícula, particularmente a través del centro de la fosa oval. Como saben los expertos en la materia, la fosa oval es una parte adelgazada del septo de la aurícula causada durante el desarrollo fetal del corazón, que aparece como una indentación en el lado derecho del septo de la aurícula y está rodeado por una parte más gruesa del septo de la aurícula. Mientras que el septo de la aurícula en sí mismo puede tener varios milímetros de grosor y ser muscular, la fosa oval puede ser únicamente de aproximadamente un milímetro de grosor, y está formado principalmente de tejido fibroso. De forma ventajosa, como la fosa oval comprende tejido predominante fibroso, no se espera que esa región del septo de la aurícula experimente tensión significativa o contracción durante el ciclo cardíaco, y por tanto no debe imponer tensiones radiales significativas en el estent 110 que podrían conducir a agrietamiento inducido por tensión. Además, la composición de la fosa oval como tejido principalmente fibroso se espera que evite la endotelización excesiva después del implante.

En algunas realizaciones de la presente invención, el dispositivo con forma de reloj de arena 100 está conformado de forma asimétrica para aprovechar las características naturales del septo de la aurícula 210 cerca de la fosa oval, y para proporcionar características adecuadas de flujo. La Fig. 2A ilustra una vista en planta del lado de la aurícula derecha del septo de la aurícula 210, incluyendo un sitio de implante 201 a través de la fosa oval 212. Preferiblemente, el sitio del implante 201 es a través del centro de la fosa oval 212, de modo que el dispositivo puede implantarse a una distancia espaciada del limbo adyacente 214, la vena cava inferior (IVC) 216, y la pared de la aurícula 210. Por ejemplo, como se ilustra en la Fig. 2B, la primera región final acampanada 102 está configurada para implantarse en la aurícula derecha 204 y puede estar ahusada para que tenga una forma más cilíndrica que la segunda región final acampanada 106, que está configurada para implantarse en la aurícula izquierda 202. La forma más cilíndrica de la primera región final acampanada 102 puede potenciar la abertura y cierre de la válvula tisular 130, reduciendo al mismo tiempo el riesgo de que la válvula tisular caiga hacia el estent 110; puede aumentar la proporción de válvula tisular 130 que se mueve durante cada ciclo de abertura-cierre, y por tanto inhibe el crecimiento de tejido sobre la válvula; y puede reducir o inhibir el contacto entre la primera región final acampanada 102 y el limbo 214 de la fosa oval 212, es decir, entre la primera región acampanada 102 y el margen prominente de la fosa oval, anclando aún al mismo tiempo el dispositivo 100 a través del septo de la aurícula 210. La forma más cilíndrica de la primera región acampanada 102 puede reducir adicionalmente o inhibir el contacto entre la primera región final acampanada 102 y la pared de la aurícula derecha, así como el reborde 218 que separa el seno coronario de la vena cava inferior (IVC) (mostrado en la Fig. 2A, pero no en la Fig. 2B). Adicionalmente, en algunas realizaciones la primera región final acampanada 102 no se extiende sustancialmente más allá de la indentación de la fosa oval en la aurícula derecha, y por lo tanto no restringe sustancialmente el flujo de sangre desde la IVC 216.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el dispositivo 100 está configurado preferiblemente para evitar la imposición de fuerzas mecánicas significativas en el septo de la aurícula 210 o la aurícula 202, 204, que permite que el septo se deforme de forma natural según late el corazón. Por ejemplo, las áreas musculares del septo 210 pueden cambiar en más del 20 % entre la sístole y la diástole. Se cree que cualquier restricción mecánica significativa sobre el movimiento del septo de la aurícula 210 en dichas áreas conducirían al desarrollo de fuerzas relativamente grandes que actúan sobre el septo y/o sobre el tejido de la aurícula que contacta con el dispositivo 100, que potencialmente causaría por lo demás que el tejido tenga una respuesta inflamatoria e hiperplasia y posiblemente cause que el dispositivo 100 finalmente pierda permeabilidad. Sin embargo, configurando el dispositivo 100 de modo que la región de cuello puede implantarse completa o predominantemente 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 quedar retenido en el septo, reduciendo al mismo tiempo las cargas mecánicas sobre el tejido adyacente del septo de la aurícula 210. Como se ha indicado en otra parte en este documento, la increscencia tisular desde el septo de la aurícula 210 en las regiones 230 puede potenciar adicionalmente la unión del dispositivo 100 al septo.

Además, por ejemplo, como se ilustra en la Fig. 2B, la región de cuello 104 del dispositivo 100 es significativamente más estrecha que las regiones de extremo acampanadas 102, 106, que facilita que el dispositivo 100 se "autolocalice" en una perforación a través del septo de la aurícula 210, particularmente cuando se implanta a través de la fosa oval. En algunas realizaciones, la región de cuello 104 puede tener un diámetro adecuado para su implante en la fosa oval, por ejemplo, que es más pequeña que la fosa oval, y que también se selecciona para inhibir los caudales de sangre que exceden un umbral predeterminado. Por ejemplo, el diámetro más pequeño de cuello 104 puede ser entre aproximadamente 3 y 6 mm, por ejemplo, entre aproximadamente 4,5 mm y 5,5 mm,

referiblemente entre aproximadamente 4,5 mm y 5,5 mm. Por ejemplo, se cree que diámetros de menos de aproximadamente 4,5 mm pueden, en algunas circunstancias no permitir que fluya suficiente sangre a través del dispositivo para descomprimir la aurícula izquierda, y puede reducir la patencia a largo plazo del dispositivo 100, mientras que diámetros de más de aproximadamente 5,5 mm pueden permitir que fluya demasiada sangre. Por ejemplo, caudales de más de 1,2 litros/minuto, o incluso mayores de 1,0 litros/minuto se cree que conducen potencialmente al remodelado de la aurícula derecha. Preferiblemente el diámetro eficaz en el punto más estrecho en el dispositivo 100, es decir el diámetro más estrecho proporcionado por la combinación del cuello 104 y el material biocompatible 120 es de aproximadamente 4,5 mm a 4,8 mm. Se espera que dicho intervalo de diámetro proporcione un caudal de aproximadamente 0,80 litros/minuto o menos después de la increscencia del tejido del septo, que puede anclar el dispositivo 100 en su sitio, y que puede provocar una reducción global del diámetro de aproximadamente 1,0 en el tiempo.

En algunas realizaciones, la longitud de la primera región final acampanada 102 también puede seleccionarse para que sobresalga en la aurícula derecha en una distancia seleccionada para inhibir la increscencia tisular que puede interferir de otro modo con el funcionamiento de la válvula tisular 130. Por ejemplo, la distancia R entre la parte más estrecha de la región de cuello 104 y el final de la primera región acampanada 102 puede ser de aproximadamente 5,0 a 9,0 mm, por ejemplo, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5 mm, o de aproximadamente 6 mm, para no sobresalir significativamente por encima del limbo de la fosa oval 212. La segunda región final acampanada 106 no acopla significativamente en el lado izquierdo del septo de la aurícula 210, y la distancia L puede ser entre 2,0 y 6,0 mm, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a 7 mm, o aproximadamente 3,0 mm. Se cree que configurar la primera y segunda regiones de extremo acampanadas 102, 106 para prolongarse una distancia lo más corta posible en la aurícula derecha e izquierda respectivamente, manteniendo aún al mismo tiempo características satisfactorias de flujo y estabilización en el septo de la aurícula 210, puede reducir el bloqueo del flujo desde la vena cava inferior (IVC) en la aurícula derecha y desde las venas pulmonares en la aurícula izquierda. En una realización ilustrativa, la distancia R es de aproximadamente 6,0 mm y la distancia L es de aproximadamente 3,0 mm. En algunas realizaciones, las dimensiones globales del dispositivo 100 pueden ser de 10-20 mm de longitud (L+R, en la Fig. 2B), por ejemplo, aproximadamente 12-18 mm, por ejemplo, aproximadamente 14-16 mm, por ejemplo, aproximadamente 15 mm.

Los diámetros de la primera y segunda regiones de extremo acampanadas pueden seleccionarse adicionalmente para estabilizar el dispositivo 100 en la perforación a través del septo de la aurícula 210, por ejemplo, en la perforación a través de la fosa oval 212. Por ejemplo, la primera región final acampanada 102 puede tener un diámetro de 10-15 mm en su punto más ancho, por ejemplo, aproximadamente 9,0-13 mm; y la segunda región final acampanada 106 puede tener un diámetro de 10-20 mm en su punto más ancho, por ejemplo, aproximadamente 13-15 mm. El diámetro más grande de la primera región final acampanada 102 puede seleccionarse para evitar las cargas mecánicas en el limbo de la fosa oval 212, que podría de lo contrario causar inflamación. El diámetro más grande de la segunda región final acampanada 106 puede seleccionarse para proporcionar un ángulo suficiente entre la primera y segunda regiones de extremo acampanadas 102, 106 para estabilizar el dispositivo 100 en el septo de la aurícula, limitando al mismo tiempo el grado al cual la segunda región final acampanada 106 sobresale en la aurícula izquierda (por ejemplo, inhibiendo la interferencia con el flujo desde las venas pulmonares), y proporcionando suficiente flujo de sangre desde la aurícula izquierda a través de la región de cuello 104. En una realización, el ángulo entre la primera y segunda regiones de extremo acampanadas es de aproximadamente 50-90 grados, por ejemplo, aproximadamente 60 a 80 grados, por ejemplo, aproximadamente 70 grados. Dicho ángulo puede estabilizar el dispositivo 100 a través de la fosa oval, inhibiendo al mismo tiempo el contacto excesivo entre el dispositivo y el septo de la aurícula. Dicho contacto excesivo podría causar inflamación a causa de la expansión y contracción del septo de la aurícula durante el ciclo cardíaco, particularmente entre la diástole y la sístole. En una realización, la primera región final acampanada delimita un ángulo de aproximadamente 80 grados, es decir, la parte más abrupta de la superficie exterior de la primera región final acampanada es un ángulo de aproximadamente 40 grados respecto a un eje longitudinal central del dispositivo. La segunda región final acampanada puede delimitar un ángulo de aproximadamente 75 grados, es decir, la parte más abrupta de la superficie exterior de la segunda región final acampanada está a un ángulo de aproximadamente 37,5 grados respecto al eje longitudinal central del dispositivo.

La válvula tisular 130 se configura preferiblemente de modo que cuando se cierra, las laminillas 131 definan líneas aproximadamente rectas resultantes de la tensión ejercida por el estent 110 a través de la abertura de la válvula 132, como se ilustra en la Fig. 1C. Adicionalmente, la transición entre la válvula tisular 130 y el material biocompatible 120 preferiblemente es suave, para reducir la turbulencia y la posibilidad de estancamiento del flujo, que aumentaría la coagulación y la posibilidad de bloqueo e increscencia tisular excesiva. Como se desarrollan diferenciales de presión a través de la válvula tisular 130 (por ejemplo, entre la aurícula izquierda y derecha), el flujo de sangre sigue preferiblemente un vector que es sustancialmente perpendicular a las fuerzas de tensión ejercidas por el estent 110 y, por tanto, se altera el equilibrio de fuerzas y las laminillas 131 empiezan a abrirse. Según se abren las laminillas, la dirección de las fuerzas de tensión ejercidas por el estent 110 cambia, posibilitando un equilibrio de las fuerzas y soporte de flujo continuo. Una posición de equilibrio para cada diferencial de presión se controla mediante la geometría de la válvula tisular 130 y el comportamiento elástico del estent 110. Cuando se desarrolla un diferencial de presión negativo (presión en la aurícula derecha mayor que la presión en la aurícula

izquierda), las laminillas 131 de la válvula se coaptan, cerrando la válvula tisular y la prevención del contraflujo de derecha a izquierda.

Cuando el dispositivo 100 se implanta a través del septo de la aurícula, como se ilustra en la Fig. 2B, las presiones de la aurícula izquierda pueden regularse en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Por ejemplo, el dispositivo 100 puede reducir la presión en la aurícula izquierda en aproximadamente 2-5 mmHg (0,27-0,67 kPa) inmediatamente después del implante. Dicha reducción de presión puede conducir a un beneficio a largo plazo en el paciente, porque entonces comienza un proceso mediante el cual la presión en la aurícula izquierda disminuida reduce el gradiente transpulmonar, que reduce la presión de la arteria pulmonar. Sin embargo, la presión de la aurícula derecha no se aumenta significativamente porque la aurícula derecha tiene una adaptabilidad relativamente elevada. Además, los capilares pulmonares pueden autorregularse para aceptar un alto volumen de sangre si fuera necesario, sin aumentar la presión. Cuando la presión en la aurícula izquierda es elevada, los capilares pulmonares se constriñen para mantener el gradiente transpulmonar, pero según disminuye la presión en la aurícula izquierda, y hay más sangre proveniente de la aurícula derecha, aparecen caudales realmente mayores a presiones inferiores que pasan a través de la circulación pulmonar. Después de un período entre unas pocas horas y una semana después del implante del dispositivo 100, se ha observado que la circulación pulmonar funciona a presiones inferiores, mientras que la circulación sistémica mantiene presiones mayores y por tanto una adecuada perfusión. Las presiones pulmonares inferiores resultantes, y la inferior presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) disminuyen la poscarga trabajando a presiones inferiores, lo que provoca una menor demanda de oxígeno y menor resistencia al flujo. Dichas pequeñas disminuciones en la poscarga pueden aumentar drásticamente el rendimiento cardíaco (CO) en insuficiencia cardíaca, provocando una fracción de eyección (EF) aumentada. Además, a causa de la liberación de la poscarga y en las presiones de la circulación pulmonar, la presión en la aurícula derecha disminuye en el tiempo también. Después del infarto de miocardio, el efecto es incluso más pronunciado, porque el período después del infarto es muy importante para el remodelado del corazón. Específicamente, cuando el corazón se remodela a presiones inferiores, el resultado es mejor.

En la región de contacto entre el dispositivo 100 y el septo de la aurícula 210, preferiblemente hay un crecimiento limitado del tejido. El tejido conectivo del septo de la aurícula 210 no es material vivo, de modo que no existe alimentación de células sustancialmente entre el septo y el dispositivo 100. Sin embargo, el estancamiento local en el flujo puede conducir a acumulación limitada de células y crecimiento del tejido cuando el dispositivo 100 contacta con el septo de la aurícula 210, por ejemplo, en regiones denominadas 230 en la Fig. 2B. Dicho crecimiento tisular en las regiones 230 puede anclar el dispositivo 210 a través del septo de la aurícula 210. Además, dicho crecimiento tisular puede causar que el flujo entre la superficie externa del dispositivo 100 y el septo de la aurícula 210 quede más suave y más continuo, reduciendo de ese modo o inhibiendo la acumulación adicional de células y el crecimiento tisular en las regiones 230. Como se ha indicado anteriormente, la primera región final acampanada 102 del estent 110, por ejemplo, entre la línea a lo largo de la cual se acopla la válvula tisular 130 al material biocompatible 120 y el primer anillo sinusoidal 112 preferiblemente es metal desnudo. Se espera que esta configuración inhiba la formación de puntos de estancamiento en el flujo de sangre en la aurícula derecha 204, que de lo contrario puede conducir a crecimiento tisular sobre las superficies externas de las laminillas 131 de la válvula tisular 130.

Ahora se describirá un método 300 de fabricación del dispositivo 100 ilustrado en las FIG. 1A-1D y la FIG. 2B con respecto a las FIG. 3A-3E.

En primer lugar, se proporciona (etapa 301 de la FIG. 3A) un tubo de material con memoria de forma, por ejemplo, un metal con memoria de forma tal como níquel titanio (NiTi), también conocido como NITINOL. Otros materiales adecuados conocidos en la técnica de estents deformables para implante percutáneo pueden usarse de forma alternativa, por ejemplo, otras aleaciones con memoria de forma, polímeros, y similares. En una realización, el tubo tiene un grosor de 0,25 mm.

Después, el tubo se corta por láser para definir una pluralidad de anillos sinusoides conectados por riostras de extensión longitudinal (etapa 302). Por ejemplo, las riostras 111 y los anillos sinusoides 112-116 ilustrados en la FIG. 1A, pueden definirse usando corte con láser de un tubo único de metal con memoria de forma, y por tanto pueden formar una pieza integral de construcción unitaria. Como alternativa, las riostras 111 y los anillos sinusoides 112-116 pueden definirse por separado a partir de diferentes piezas de metal con memoria de forma y posteriormente acoplarse juntos.

Con referencia de nuevo a la FIG. 3A, el tubo cortado por láser después se expande en un mandril para definir la primera y segunda región final acampanadas y un cuello entre ellas, por ejemplo, para definir la primera región final 102, la segunda región final 106, y la región de cuello 104 como se ilustra en la FIG. 1A; el tubo expandido después puede calentarse para establecer la forma del dispositivo 110 (etapa 303). En un ejemplo, el tubo se forma de NITINOL, se conforma usando un mandril de moldeado, y se coloca en un horno durante 11 minutos a 530 C para establecer la forma. Opcionalmente, el estent así definido también puede electropulirse para reducir la trombogenicidad, o tratarse adecuadamente de otro modo. Dicho electropulido puede realizarse como alternativa en un momento diferente, por ejemplo, antes de la conformación usando el mandril.

Como se muestra en la FIG. 3A, el cuello y la segunda región final acampanada del estent pueden después recubrirse con un material biocompatible (etapa 304). Ejemplos de materiales biocompatibles adecuados incluyen politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), poliuretano, DACRON (tereftalato de polietileno), silicona, policarbonato uretano, y tejido pericárdico animal, por ejemplo, de una fuente equina, bovina, o porcina. En una realización, el estent se recubre con el material biocompatible cubriendo la superficie interior del estent con una primera lámina de ePTFE, y cubriendo la superficie exterior del estent con una segunda lámina de sPTFE. La primera y segunda lámina primero pueden fijarse temporalmente juntas para facilitar la disposición general, por ejemplo, usando un adhesivo, sutura, o soldadura, y después uniéndolas de forma fija usando sinterizado para formar un recubrimiento fuerte, suave, sustancialmente continuo que cubra las superficies interior y exterior del estent. Partes del recubrimiento después se retiran según se desee de partes seleccionadas del estent, por ejemplo, usando corte con láser o corte mecánico. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1A, el material biocompatible 120 puede cubrir el estent 110 entre el anillo sinusoide 113 y el anillo sinusoide 116, es decir, puede cubrir la región de cuello 104 y la segunda región final acampanada 106, pero puede retirarse entre el anillo sinusoide 113 y el anillo sinusoide 112, es decir, puede retirarse de (o no aplicarse a) la primera región final acampanada 102.

El material biocompatible facilita la canalización de la sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha facilitando la formación de un gradiente de presión de la válvula tisular 130, así como proporcionando un perfil hemodinámico sustancialmente suave sobre ambas superficies interior y exterior del dispositivo 100. De forma ventajosa, se espera que esta configuración inhiba la formación de corrientes en remolino que de lo contrario pueden causar que se formen émbolos, y facilita la unión suave del dispositivo al septo de la aurícula, por ejemplo, la fosa oval. El material biocompatible 120 preferiblemente se configura de modo que dirija el flujo de sangre desde la aurícula izquierda, a través de la región de cuello 104 y hacia las laminillas 131 de la válvula tisular. El material biocompatible 120 preferiblemente también está configurado para inhibir el crecimiento de tejido desde el septo de la aurícula 210 y el tejido adyacente en el dispositivo 100 y particularmente hacia las laminillas 131 de la válvula tisular. En algunas realizaciones, el material biocompatible 120 tiene una porosidad que se preselecciona para permitir un crecimiento celular limitado sobre su superficie; las células que crecen sobre dicha superficie son preferiblemente células endoteliales que están expuestas a la sangre e inhiben que la sangre coagule sobre el material biocompatible. Después de que dichas células crezcan sobre el material biocompatible 120, el material preferiblemente es sustancialmente inerte y por tanto no se rechaza por el organismo. Opcionalmente, el material biocompatible puede impregnarse con un segundo material que facilite la increscencia tisular, por ejemplo, carbono. Dicha impregnación puede realizarse antes o después de aplicar el material biocompatible al estent.

Después, como se muestra en la FIG. 3A, se forma una válvula que tiene dos o más laminillas, tal como una válvula tricúspide, bicúspide, o de pico de pato, o cualquier otra válvula adecuada, plegando y suturando una lámina de tejido pericárdico animal adelgazado, por ejemplo, material equino, bovino, o porcino (etapa 305). Las FIG. 3B-3E ilustran vistas en planta de láminas ejemplares de tejido pericárdico animal que puede usarse para formar válvulas tisulares. Específicamente, la FIG. 3B ilustra una lámina aproximadamente semicircular 310 de tejido para su uso en la preparación de una válvula tisular tricúspide. Aunque la lámina 310 pueda ser de cualquier dimensión adecuada, en la realización ilustrada la lámina tiene una anchura de 10-16 mm, una longitud de 6-8 mm. Los bordes opuestos pueden estar en un ángulo entre 0-70° respecto a los otros de modo que cuando la lámina se pliega y esos bordes se fijan, por ejemplo, se suturan juntos, la lámina 310 forma una forma generalmente en tipo de embudo que tiene aproximadamente el mismo ángulo que la primera región final acampanada a la cual se tiene que fijar. La FIG. 3C ilustra una realización similar a la de la FIG. 3B, pero en la que la lámina 320 también incluye las alas 321 que proporcionan material tisular adicional en regiones a lo largo de la línea de sutura que puede someterse a altas tensiones, así como un contorno superior curvado 322 que proporciona una región ampliada para la coaptación entre las laminillas cuando la válvula está cerrada. Las alas pueden ser de aproximadamente 2-5 mm de longitud, y extenderse 0,5-1,5 mm más allá de los bordes laterales de la lámina 320. La FIG. 3D ilustra una realización similar a la de la FIG. 3C, por ejemplo, que incluye las alas 331 que pueden ser de dimensión similar que las alas 321, pero en que la lámina 330 carece de un contorno superior curvado. Las suturas 332 se muestran en la FIG. 3D. La FIG. 3E ilustra una lámina 340 de tejido adecuada para su uso en la preparación de una válvula tisular bicúspide, que tiene una forma generalmente rectangular, por ejemplo, que tiene una anchura de 14-15 mm y una longitud de 6,0-7,0 mm. Pueden usarse adecuadamente otras dimensiones. Por ejemplo, la lámina de tejido puede tener una longitud aplanada de no más de 18 mm, por ejemplo, una longitud de 10-16 mm, o 12-14 mm, o 14-18 mm, y puede plegarse y suturarse para definir dos o más laminillas teniendo, cada una de ellas, una longitud, por ejemplo, de 9 mm o menos, o 8 mm o menos, o 7 mm o menos, o 6 mm o menos, o incluso 5 mm o menos, por ejemplo, 5-8 mm. La lámina de tejido puede tener una altura aplanada no mayor de 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 de no más de 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 ejemplares, la lámina de tejido puede tener una forma generalmente trapezoidal o "de abanico", de modo que cuando los bordes opuestos se ponen juntos y se suturan juntos, la lámina tiene una forma general "de embudo", con una abertura anchura a lo largo de la salida o borde superior y una abertura estrecha a lo largo de la entrada o borde inferior. Obsérvese que pueden usarse otros métodos adecuados de fijación de los bordes opuestos de la lámina como alternativa, por ejemplo, adhesivo, soldadura, y similares.

El tejido puede tener un grosor, 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 recogido tiene un grosor entre aproximadamente 0,3 mm y 0,5

mm, que como se sabe en la técnica es un grosor adecuado para aplicaciones de alta tensión tales como construcción de válvulas aórticas. Sin embargo, para su uso en el dispositivo de la presente invención, puede ser preferible adelgazar el tejido pericárdico. Por ejemplo, las tensiones a las cuales se exponen las laminillas de la válvula en un dispositivo construido de acuerdo con la presente invención pueden ser una pequeña fracción (por ejemplo, $1/25^{\circ}$) de las tensiones en una aplicación de válvula aórtica, a causa del área superficial relativamente grande de las laminillas y los gradientes de presión relativamente bajos a través del dispositivo. Por esta razón, puede usarse tejido pericárdico adelgazado, que posibilita la construcción de una válvula más adaptable que puede fijarse fácilmente en una posición normalmente cerrada pero que se abre en gradientes de presión relativamente bajos. Adicionalmente, se espera que el uso de laminillas más delgadas permita que el perfil global del dispositivo se reduzca cuando el dispositivo se comprime al estado de suministro contraído, posibilitando de ese modo su uso en una gama más amplia de pacientes.

Por ejemplo, el tejido pericárdico recogido normalmente incluye tres capas: la capa mesotelial suave y delgada, el tejido conectivo suelto interior, y el tejido fibroso denso exterior. El tejido pericárdico puede adelgazarse deslaminando y retirando el tejido fibroso denso, y usando una lámina de las restantes capas mesotelial y conectiva suelta, que puede tener un grosor de 0,10 mm a 0,20 mm, para construir la válvula tisular. El tejido fibroso denso puede retirarse mecánicamente, por ejemplo, usando un dermatomo, herramienta de retención, o a mano, y recortarse cualquier fibra restante.

El tejido pericárdico animal después puede conformarse de forma tridimensional sobre un mandril para definir una válvula tisular que tenga laminillas de válvula que están normalmente en una posición cerrada, y después se fijan en esa posición usando glutaraldehído u otra sustancia adecuada (etapa 306). El exceso de glutaraldehído puede retirarse usando un tratamiento anti-calcificación, por ejemplo, para inhibir la formación de depósitos de calcio sobre la válvula tisular.

La salida o parte superior (más ancha) de la válvula tisular, después puede fijarse, por ejemplo, suturarse, a la primera región final acampanada, y la entrada o parte inferior (más estrecha) de la válvula tisular se fija, por ejemplo por sutura, al polímero biocompatible en la región de cuello (etapa 307). Por ejemplo, como se ilustra en las FIG. 1A-1D, la parte inferior de la válvula tisular 130 puede fijarse usando suturas al material biocompatible 120 en o cerca del anillo sinusoide 113 (por ejemplo, a lo largo de una línea 121 aproximadamente 2-3 mm a la derecha de la parte más estrecha de la región de cuello 104), y también puede suturarse a las riostras elongadas 111', 111", 111''' para definir una válvula tricúspide que tiene laminillas 131. Pueden usarse como alternativa otros métodos adecuados de fijación de la válvula tisular al estent 111 y al material biocompatible 120. Preferiblemente, la válvula tisular 130 se fija al dispositivo 100 de modo que, cuando se implanta, la válvula tisular esté dispuesta sustancialmente en la aurícula derecha únicamente. Dicha configuración puede facilitar el riego abundante de las superficies externas de las laminillas 131 con sangre que entra en la aurícula derecha. Por comparación, se cree que si las laminillas 131 se disponen en cambio dentro de la región de cuello 104 o la segunda región final acampanada 106, podrían inhibir el flujo de sangre y/o perder gradualmente permeabilidad con el tiempo como resultado de increscencia tisular causada por el estancamiento de sangre alrededor de las laminillas.

Ahora se describirá un método 400 de uso del dispositivo 100 ilustrado en las FIG. 1A-1D para reducir la presión en la aurícula izquierda en un sujeto, por ejemplo, un ser humano que tiene ICC, con referencia a la FIG. 4. Algunas de las etapas del método 400 pueden elaborarse adicionalmente por referencia a las FIG. 5A-5D.

En primer lugar, se proporciona (etapa 401) un dispositivo con forma de reloj de arena que tiene una pluralidad de anillos sinusoides conectados por riostras de extensión longitudinal que definen la primera y segunda región final acampanada y un cuello dispuesto entre ellas, así como una válvula tisular acoplada a la primera región final acampanada. Dicho dispositivo puede proporcionarse, por ejemplo, usando el método 300 descrito anteriormente con respecto a las FIG. 3A-3E.

Después, el dispositivo se colapsa radialmente hasta un estado de suministro contraído, y se carga en un tubo de carga (etapa 402). Por ejemplo, como se ilustra en las FIG. 5A-5B, el dispositivo 100 puede cargarse en un tubo de carga 510 usando el impulsador 520 que tiene un extremo con forma de "estrella" 521. El tubo de carga 510 incluye un extremo de carga ahusado 511, que facilita la compresión radial del dispositivo 100 en el lumen 512 que tiene un diámetro interno adecuado. Una vez cargado el dispositivo 100 en el lumen 512, el impulsador 520 se retrae. Preferiblemente, el dispositivo 100 se carga en el tubo de carga 510 poco antes de su implante, para evitar que se comprima innecesariamente el dispositivo 100 o se reestablezca la forma cerrada de las laminillas 132, que puede interferir con el posterior despliegue o funcionamiento del dispositivo. En algunas realizaciones, el tubo de carga 510 tiene un diámetro de 16 F o menos, o 14 F o menos, o 10 F o menos, o 6 F o menos, por ejemplo, aproximadamente 5 F, y el dispositivo 100 tiene un diámetro restringido de 16 F o menos, o 14 F o menos, o 10 F o menos, o 6 F o menos, por ejemplo, aproximadamente 5 F. En una realización ilustrativa, el tubo de carga tiene un diámetro de 15 F y el dispositivo 100 tiene un diámetro restringido de 14F.

Con referencia de nuevo a la FIG. 4, el dispositivo después se implanta, en primer lugar, identificando la fosa oval del septo del corazón, a través del cual tiene que desplegarse el dispositivo 100 (etapa 403). Específicamente, puede introducirse de forma percutánea una aguja BROCKENBROUGH en la aurícula derecha mediante la

vasculatura venosa del sujeto, por ejemplo, mediante la arteria femoral. Después, bajo visualización fluoroscópica o ecocardiográfica, la aguja se presiona contra la fosa oval, a una presión insuficiente para perforar la fosa oval. Como se ilustra en la FIG. 5C, la presión procedente de la aguja 530 causa "taponamiento" de la fosa oval 541, es decir, causa que la fosa oval se estire a la aurícula izquierda. Otras partes del septo de la aurícula 540 son gruesas y musculares, y no se estiran al mismo grado que la fosa oval. Por tanto, por visualización del grado al cual diferentes partes del septo de la aurícula 540 se taponan bajo presión de la aguja 530, puede identificarse la fosa oval 541, y en particular puede localizarse la parte central de la fosa oval 541.

Con referencia de nuevo a la FIG. 4, la fosa oval (particular su región central) puede perforarse con la aguja BROCKENBROUGH, y puede insertarse una sonda a través de la perforación enrollando la sonda a través de la aguja y después retirando la aguja (etapa 404, no ilustrada en la FIG. 5). La perforación a través de la fosa oval después puede expandirse haciendo avanzar un dilatador sobre la sonda. Como alternativa, puede hacerse avanzar un dilatador sobre la aguja BROCKENBROUGH, sin la necesidad de una sonda. El dilatador se usa para dilatar adicionalmente la perforación y después se hace avanzar una vaina sobre el dilatador y a través de la fosa oval; el dilatador y la sonda o la aguja después se retiran (etapa 405, no ilustrada en la FIG. 5). El tubo de carga, con el dispositivo 100 dispuesto en un estado de suministro contraído en el mismo, después se hace avanzar en la vaina (etapa 406, no ilustrada en la FIG. 5).

El dispositivo después se hace avanzar desde el tubo de carga y al interior de la vaina usando un impulsador, y después se hace avanzar parcialmente desde la vaina, de modo que el segundo extremo acampanado del dispositivo sobresalga de la vaina y en el interior de la aurícula izquierda, y se expanda a su estado desplegado (etapa 407). Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 5D, el impulsador 550 puede usarse para hacer avanzar parcialmente el dispositivo 100 desde la vaina 512 y al interior de la aurícula izquierda 502, lo que causa que la segunda región final acampanada se expanda en la aurícula izquierda. El impulsador puede configurarse de modo que no pueda hacer avanzar el dispositivo 100 completamente desde la vaina, pero en su lugar puede empujar solamente el lado del dispositivo a disponer en la aurícula izquierda, es decir, la segunda región final acampanada. Después de que el impulsador haya hecho avanzar la segunda región final acampanada desde la vaina, puede bloquearse mecánicamente que el impulsador haga avanzar el dispositivo más. Por ejemplo, puede disponerse una región expandida sobre el extremo del impulsador proximal al médico que colinde con la vaina y evite el avance adicional del impulsador después de que se haya hecho avanzar hasta la segunda región final acampanada desde la vaina. El dispositivo después puede desplegarse completamente tirando hacia atrás de la vaina, causando que la segunda región final acampanada del dispositivo acople en el lado izquierdo del septo de la aurícula. Dicha característica puede evitar el despliegue accidental del dispositivo completo en la aurícula izquierda.

La vaina después se retrae, causando que la segunda región final acampanada flanquee el lado izquierdo del septo de la aurícula y el cuello del dispositivo que se aloja en la perforación a través de la fosa oval, y permitiendo la expansión del primer extremo acampanado del dispositivo en la aurícula derecha (etapa 408, véase también la FIG. 2B). Cualquier componente restante del sistema de suministro después puede retirarse, por ejemplo, la vaina y el tubo de carga (etapa 409). Una vez posicionado en la fosa oval, el dispositivo deriva sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha cuando la presión de la aurícula izquierda excede la presión de la aurícula derecha (etapa 410), facilitando por tanto el tratamiento y/o la mejora de los síntomas asociados con ICC.

Las características de rendimiento del dispositivo 100 se caracterizaron usando modelado informático dinámico de fluidos. La FIG. 6A es una imagen en sección transversal del flujo de fluido a través del dispositivo 100 en la configuración abierta, en que la intensidad indica la velocidad del fluido a través del dispositivo. Como puede observarse en la FIG. 6A, no hay sustancialmente puntos de estancamiento o turbulencia en el flujo de sangre. Las tensiones de corte máximas dentro del dispositivo 100 se calcularon en aproximadamente 50-60 pascales, que es significativamente inferior que los valores que pueden conducir a la formación de trombos, que están por encima de 150 pascales.

El rendimiento del dispositivo 100 también se caracterizó usando ensayo hemodinámico. La Fig. 6B es un diagrama del caudal a través del dispositivo 100 como una función del diferencial de presión entre la aurícula izquierda y la derecha, para dispositivos que tienen diámetros interiores de 3,5 mm (trazo 610), 4,2 mm (trazo 620), 4,8 mm (trazo 630), y 5,2 mm (trazo 640). A un diferencial de presión de 10 mmHg (1,33 kPa), puede observarse que el caudal del dispositivo de 3,5 mm era de 670 ml/minuto; el caudal del dispositivo de 4,2 mm era de 1055 ml/minuto; el caudal del dispositivo de 4,8 mm era de 1400 ml/minuto; y el caudal del dispositivo de 5,2 mm era de 1860 ml/minuto. Basándose en estas mediciones, se cree que los dispositivos que tienen diámetros interiores de 4,5 mm a 4,8 mm pueden proporcionar parámetros de flujo adecuados en el tiempo, cuando se implantan, porque la increscencia del tejido del septo sobre los primeros 6 meses después del implante puede reducir el diámetro interior hasta aproximadamente 3,5 a 3,8 mm, reduciendo por tanto el caudal hasta por debajo de aproximadamente 800 ml/minuto. En estado estacionario, dicho caudal puede reducir la presión de la aurícula izquierda en 5 mmHg (0,67 kPa), hasta aproximadamente 10-15 mmHg (1,33-2,00 kPa), y puede reducir el diferencial de presión entre la aurícula izquierda y la derecha hasta aproximadamente 4-6 mmHg (0,53-0,80 kPa).

Adicionalmente, el dispositivo 100 se sometió a un ensayo acelerado de desgaste y fatiga para hasta 100 millones de ciclos para simular y predecir la durabilidad por fatiga, y se observó que funcionaba satisfactoriamente.

Los dispositivos y métodos descritos en este documento pueden usarse para regular las presiones de la aurícula izquierda en pacientes que tienen una diversidad de trastornos incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), así como otros trastornos tales como fosa oval permeable (PFO), o comunicación interauricular (ASD). Los dispositivos y métodos también pueden usarse para reducir los síntomas y complicaciones asociados con dichos trastornos, incluyendo infarto de miocardio. Se cree que pacientes que reciben el dispositivo pueden beneficiarse de una mejor tolerancia al ejercicio, menor incidencia de hospitalización debido a episodios agudos de insuficiencia cardíaca, y tasas reducidas de mortalidad.

Los dispositivos y métodos descritos en este documento pueden usarse adicionalmente para determinar de forma no invasiva la presión en la aurícula izquierda, y por tanto para evaluar la eficacia del dispositivo y/o de cualquier medicación que se esté administrando al paciente. Específicamente, con respecto a la Fig. 7, el método 700 incluye la formación de imágenes de un dispositivo implantado con forma de reloj de arena, por ejemplo, el dispositivo 100 descrito anteriormente con respecto a las Fig. 1A-1D (etapa 701). Dichas imágenes pueden ser ultrasónicas, por ejemplo, cardiocográficas, o pueden ser fluoroscópicas. Usando dichas imágenes, puede medirse la duración de tiempo de la abertura de la válvula tisular 130 (etapa 702). Basándose en la duración medida del tiempo, puede calcularse el flujo de sangre a través de la válvula (etapa 703). La presión de la aurícula izquierda después puede calcularse basándose en el flujo calculado, por ejemplo, basándose en una curva tal como se muestra en la Fig. 6B (etapa 704). Basándose en la presión calculada de la aurícula izquierda, puede evaluarse la eficacia de la válvula y/o de cualquier medicación (etapa 705). Un médico puede ajustar la medicación y/o puede prescribir un nuevo plan de tratamiento basándose en la eficacia evaluada de la válvula y/o la medicación.

Algunas realizaciones alternativas del dispositivo 100 descrito anteriormente con respecto a las Fig. 1A-1D se describen ahora. En particular, pueden emplearse válvulas tisulares diferentes a la válvula tricúspide 130 ilustrada anteriormente con respecto a las Fig. 1A-1D con el dispositivo 100. Por ejemplo, el dispositivo 800 ilustrado en las Fig. 8A-8C incluye el estent con forma de reloj de arena 110, que puede ser sustancialmente igual al estent 110 descrito anteriormente, el material biocompatible 120, y la válvula tisular en pico de pato 830. Igual que el dispositivo 100, el dispositivo 800 tiene tres regiones generales: la primera región final acampanada o en forma de embudo 102 configurada para flanquear el lado derecho del septo de la aurícula, la segunda región final acampanada o con forma de embudo 106 configurada para flanquear el lado izquierdo del septo de la aurícula, y la región de cuello 104 dispuesta entre la primera y segunda regiones de extremo acampanadas y configurada para alojarse en una perforación formada en el septo de la aurícula, preferiblemente en la fosa oval. El estent 110 incluye una pluralidad de anillos sinusoides 112-116 interconectados por riostras de extensión longitudinal 111, que pueden cortarse por láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. La región de cuello 104 y la segunda región final acampanada 106 puede cubrirse con material biocompatible 120, por ejemplo, en la región que se extiende aproximadamente desde el anillo sinusoide 113 hasta el anillo sinusoide 116.

La válvula tisular en pico de pato 830 se acopla al estent 110 en la primera región final acampanada 102. Preferiblemente, la válvula tisular 830 se abre a una presión de menos de 1 mmHg (0,13 kPa), se cierra a un gradiente de presión de 0 mmHg (0 kPa), y permanece cerrada a contrapresiones relativamente altas, por ejemplo, a contrapresiones de al menos 40 mmHg (5,32 kPa). Igual que la válvula tisular 130, la válvula tisular 830 puede formarse usando cualquier material biocompatible natural o sintético, incluyendo, aunque sin limitación, tejido pericárdico, por ejemplo, tejido pericárdico bovino, equino, o porcino adelgazado y fijado. Como se muestra en la Fig. 8B la salida de la válvula tisular en pico de pato 830 se acopla, por ejemplo, se sutura, a la primera y segunda riostras de extensión longitudinal 111', 111" en la región que se extiende entre el primer (superior) anillo sinusoide 112 y el segundo anillo sinusoide 113. Con referencia de nuevo a la Fig. 8A, la entrada a la válvula tisular 830 también se acopla, por ejemplo, sutura, al borde superior del material biocompatible 120 a lo largo de la línea 121, en o cerca del anillo sinusoide 113, para proporcionar un perfil suave.

Las Fig. 8A y 8B ilustran el dispositivo 800 cuando la válvula tisular en pico de pato 830 está en una configuración abierta, en que las laminillas 931 están en una posición abierta para permitir el flujo. La Fig. 8C ilustra el dispositivo 800 cuando la válvula tisular 830 está en una configuración cerrada, en que las laminillas 831 están en una posición cerrada para inhibir el flujo, en cuya posición forman preferiblemente una línea sustancialmente recta. El dispositivo 800 preferiblemente está configurado para proporcionar características de flujo similares a las descritas anteriormente para el dispositivo 100.

Con referencia ahora a la Fig. 9, se describe un dispositivo alternativo de la presente invención. El dispositivo 900 tiene una primera y segunda regiones de extremo acampanadas 902, 906 con la región de cuello 904 dispuesta entre las mismas. El dispositivo 900 incluye el estent con forma de reloj de arena 910, el material biocompatible 920, y la válvula tisular 930 y comprende adicionalmente tres regiones generales como se ha descrito para las realizaciones anteriores: una primera región final acampanada o con forma de embudo 902 configurada para flanquear el lado derecho del septo de la aurícula, una segunda región final acampanada o con forma de embudo 906 configurada para flanquear el lado izquierdo del septo de la aurícula, y la región de cuello 904 dispuesta entre la primera y segunda regiones de extremo acampanadas y configurada para alojarse en una perforación formada en el septo de la aurícula, preferiblemente la fosa oval. Igual que los dispositivos descritos anteriormente, el estent 910 incluye una pluralidad de anillos sinusoides 912 interconectados por riostras de extensión longitudinal 911, que pueden cortarse por láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. Sin embargo, en comparación con los

dispositivos 100 y 800 anteriormente descrito adicionalmente, los anillos sinusoides 912 no se extienden al interior de la primera región final acampanada 902. En su lugar, el extremo de salida de la válvula tisular 930 está acoplada a riostras de extensión longitudinal 911' y 911". La región de cuello 904 y la segunda región final acampanada 906 pueden cubrirse con material biocompatible 920.

La válvula tisular en pico de pato 930 se acopla al estent 910 en la primera región final acampanada 902. Específicamente, la salida de la válvula tisular 930 se acopla, por ejemplo, sutura, a la primera y segunda riostras de extensión longitudinal 911', 911" en la región que se extiende entre el primer (superior) anillo sinusoides 912 y los extremos distales de las riostras 911', 911". El extremo de entrada de la válvula tisular 930 también se acopla, por ejemplo, sutura, al borde superior del material biocompatible 920 en o cerca del primer (superior) anillo sinusoides 912, para proporcionar un perfil suave. El dispositivo 900 está configurado preferiblemente para proporcionar características de flujo similares a las descritas anteriormente para el dispositivo 100.

Ejemplo

Se implantó un dispositivo ejemplar 800 tal como el descrito anteriormente con respecto a las Fig. 8A-8C en cuatro ovejas con insuficiencia cardíaca crónica inducida (V1-V4), mientras que cuatro ovejas con insuficiencia cardíaca crónica inducida no recibieron el dispositivo y se usaron como control (C1-C4). Un animal de control adicional se sometió a solamente un protocolo parcial de insuficiencia cardíaca, y no recibió el dispositivo (S1).

La insuficiencia cardíaca crónica se indujo en animales C1-C4 y V1-V4, que son de menos de 1 año de edad y pesaban entre 31, 75 y 54,43 kg (70 y 120 libras), anestesiando primero los animales mediante un catéter venoso posicionado en el vaso periférico, es decir, la oreja. A los animales se les administró un opiáceo u opiáceo sintético (por ejemplo, morfina o butorfanol) por vía intravenosa a 0,25 a 0,5 mg/k, así como telazol a 0,3 mg/k, a través del catéter venoso, y se anestesiaron por etomidato intravenoso. La anestesia se mantuvo con usoflurano al 1,5 % suministrado en O₂ al 100 % mediante un tubo traqueal. Los animales se colocaron en una mesa de fluoroscopia en decúbito lateral izquierdo, y se insertó un tubo gástrico (aproximadamente 7F) en el rumen para que sirviera como ventilación.

Después se posicionó un introductor dentro de la arteria carótida mediante una técnica de corte y Seldinger modificada. Se hizo avanzar un catéter 6F o 7F Judkins left 4.5 a través del introductor en la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCxA) bajo guía fluoroscópica, y se inyectaron aproximadamente 60.000 microesferas de poliestireno de aproximadamente 90 µm de diámetro en la LCxA para inducir embolia para inducir infarto de miocardio seguido por insuficiencia cardíaca crónica. Las incisiones en la arteria y la piel después se cerraron, y se administró a los animales aproximadamente 500 mg de cefalexina p.o. dos veces al día, durante dos días, así como un opiáceo sintético prn, específicamente buprenorfina administrada por vía intramuscular de aproximadamente 0,03 a 0,05 mg/k, una vez durante la recuperación y después de la anestesia. A los animales en los que se observó que tenían arritmia después o durante de la inyección de microesferas también se les administró lidocaína después de embolia, a aproximadamente 2 a 4 mg/k mediante bolo intravenoso, seguido por infusión de contaste a aproximadamente 20 a 80 µf/kf/minuto.

Este procedimiento se repitió una semana después del primer procedimiento en animales V1-V4 y C1-C4. Este modelo de insuficiencia cardíaca crónica inducida tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 100 % a las 12 semanas, y como se analiza a continuación cada uno de los animales de control murió antes del final del estudio de 12 semanas. Este procedimiento se realizó una única vez en el animal S1, y como se analiza a continuación, este animal sobrevivió las 12 semanas del estudio, pero se deterioró durante el curso del estudio.

El dispositivo 800 se implantó en cuatro animales V1-V4. Se implantaron catéteres llenos de fluido en los animales V1-V4 y C1-C4, aproximadamente siete días después del segundo procedimiento de embolia. No se implantaron catéteres llenos de fluido en el animal S1. El dispositivo implantado 800 tenía una longitud global de 15 mm (7 mm sobre el lado de la aurícula izquierda y 8 mm sobre el lado de la aurícula derecha), un diámetro sobre el lado de la aurícula izquierda de 14 mm, un diámetro sobre el lado de la aurícula derecha de 13 mm, un diámetro de cuello interior de 5,3 mm, y un ángulo entre los lados de la aurícula izquierdo y derecho del dispositivo de 70 grados. Los catéteres llenos de fluidos se implantaron en la vena cava inferior (IVC), vena cava superior (SVC), arteria pulmonar, y aurícula izquierda a través de una minitoracotomía derecha bajo anestesia, y se configuraron para medir las saturaciones de oxígeno y las presiones en la IVC, arteria pulmonar, aurícula derecha y aurícula izquierda. Después del implante y durante todo el estudio, los animales se trataron cada uno diariamente con aspirina, plavix y clopidogrel. Su ritmo cardíaco se controló periódicamente.

Se obtuvieron periódicamente ecocardiogramas bidimensionales en modo M del ventrículo izquierdo para documentar la fracción de eyección (EF), así como la fracción de contracción, calculada como $100(\text{EDD}-\text{ESD})/\text{EDD}$, donde EDD es la dimensión diastólica final (diámetro a través del ventrículo al final de la diástole) y ESD es la dimensión sistólica final (diámetro a través del ventrículo al final de la sístole). Se realizaron estudios ecocardiográficos de los animales mientras estaban conscientes o bajo ligera restricción química con butorfanol, y se restringieron manualmente en posición de decúbito derecho o izquierdo, 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 posterior análisis. La contracción de área fraccionada del ventrículo izquierdo (FAS), una medida de la función sistólica del ventrículo izquierdo, se midió a partir de la vista del eje corto a nivel de los músculos papilares. Las mediciones de las dimensiones del ventrículo izquierdo, el grosor de la pared posterior, y el septo intraventricular se obtuvieron y usaron como un índice del remodelado del ventrículo izquierdo. Los ejes mayor y menor del ventrículo izquierdo se midieron y usaron para estimar la tensión en la pared circunferencial diastólica final del ventrículo izquierdo.

Las afecciones clínicas de los animales se evaluaron comparando diversos parámetros sobre un período de doce semanas, incluyendo presión de la aurícula izquierda, presión de la aurícula derecha, presión de la arteria pulmonar, y fracción de eyección (EF). Se obtuvieron parámetros tales como las presiones de la aurícula izquierda y derecha, las dimensiones del ventrículo izquierdo y derecho, y la función del ventrículo izquierdo y derecho basándose en los datos recogidos. Los datos obtenidos durante el estudio se analizan a continuación adicionalmente con respecto a las Fig. 10A-10D y las Tablas 2-15.

Durante el curso del estudio, se observó que los cuatro animales de control C1-C4 padecían alta presión de la arteria pulmonar, alta presión de la aurícula derecha, y baja fracción de eyección, y estaban inmóviles. Los cuatro animales de control murieron 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 se deterioró durante el curso del estudio.

Por comparación, se observó que todos los animales V1-V4 en que se había implantado el dispositivo tenían condiciones hemodinámicas drásticamente mejoradas durante el curso del estudio, y parecían sanos y enérgicos sin signos de congestión al final del estudio. Como se analiza a continuación con referencia a las Fig. 10A-10D, se observó que el dispositivo 800 reducía la presión de la aurícula izquierda en los animales con implante en aproximadamente 5 mmHg (0,67 kPa), con un aumento en el rendimiento cardíaco, y conservación de la presión de la aurícula derecha y la presión de la arteria pulmonar. Se observó que los parámetros del ventrículo izquierdo estaban sustancialmente mejorados en los animales con implante en comparación con los animales de control, y también se observó que la presión del ventrículo derecho y la arteria pulmonar era normal en los animales con implante.

Tres de los cuatro animales con implante, V1-V3 y V4 sobrevivieron a las doce semanas del estudio. Uno de los animales con implante, V2, murió en la semana 10 de una causa que no era por insuficiencia cardíaca. Específicamente se diagnosticó arritmia como la causa de la muerte. Se observó que el animal tenía arritmia al inicio, y se había desfibrilado antes del implante. Durante todo el estudio, se observó que este animal tenía buenos datos hemodinámicos. Al final del estudio, se observó que los animales con implante supervivientes respondían de forma normal a dosis de dobutamina, lo que indica mejora significativa en la afección de su insuficiencia cardíaca.

La Fig. 10A es un diagrama de la presión medida de la aurícula izquierda de los animales de control (C1-C4), y de los animales con implante (V1-V4), junto con los valores medios para cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran los datos para el animal de control C3, ya que el animal murió en la primera semana del estudio. Se observó que la presión media de la aurícula izquierda para los animales de control (M.C.) aumentaba de forma constante durante el curso del estudio, desde aproximadamente 14 mmHg (1,68 kPa) al inicio hasta más de 27 mmHg (3,59 kPa) cuando murió el último animal de control (C1). Por comparación, se observó que la presión media de la aurícula izquierda para los animales con implante (M.V.) bajaba desde aproximadamente 15 mmHg (2,00 kPa) al inicio hasta menos de 12 mmHg (1,60 kPa) en la semana uno, y permanecía por debajo de 14 mmHg (1,68 kPa) durante todo el estudio.

La Fig. 10B es un diagrama de la presión medida de la aurícula derecha de los animales de control (C1-C4), y de los animales con implante (V1-V4) junto con los valores medios para cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran los datos para el animal de control C3. Igual que para la presión de la aurícula izquierda, se observó que la presión media de la aurícula derecha para los animales de control (M.C.) aumentaba de forma constante durante el curso del estudio, desde aproximadamente 5,5 mmHg (0,73 kPa) al inicio hasta más de 12 mmHg (1,60 kPa) cuando murió el último animal de control (C1). Por comparación, se observó que la presión media de la aurícula derecha para los animales con implante (M.V.) permanecía relativamente estacionaria durante todo el estudio, aumentando desde aproximadamente 6 mmHg (0,80 kPa) hasta aproximadamente 7 mmHg (0,93 kPa) durante las dos primeras semanas del estudio, y después disminuyendo de nuevo hasta aproximadamente 6 mmHg (0,80 kPa) durante el resto del estudio.

La Fig. 10C es un diagrama de la fracción de eyección medida de los animales de control (C1-C4), y de los animales con implante (V1-V4), junto con valores medios para cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran los datos para el animal de control C3. Se observó que la fracción de eyección media para los animales de control (M.C.) disminuía de forma constante durante el curso del estudio, desde aproximadamente el 38 % al inicio hasta aproximadamente el 16 % cuando murió el último animal de control (C1). Por comparación, se observó que la fracción de eyección media para los animales con implante (M.V.) aumentaba de forma constante durante el curso del estudio, desde aproximadamente el 33 % al inicio hasta aproximadamente el 46 % a la conclusión del estudio.

La Fig. 10D es un diagrama de la presión medida de la arteria pulmonar de los animales de control (C1-C4), y de los animales con implante (V1-V4) junto con los valores medios para cada uno (M.C. y M.V., respectivamente). No se muestran los datos para el animal de control C3. Se observó que la presión media de la arteria pulmonar para los animales de control (M.C.) variaba significativamente durante el curso del estudio, desde aproximadamente 27 mmHg (3,59 kPa) durante la primera semana del estudio, hasta aproximadamente 45 mmHg (5,99 kPa) en la semana seis, después disminuyendo hasta 40 mmHg (5,32 kPa) en la semana ocho, y después hasta aproximadamente 47 mmHg (6,25 kPa) en la semana nueve, cuando murió el último animal de control (C1). Por comparación, se observó que la presión media de la arteria pulmonar para los animales con implante (M.V.) permanecía relativamente estacionaria, aumentando desde aproximadamente 22 mmHg (2,93 kPa) durante la semana uno, hasta aproximadamente 27 mmHg (3,59 kPa) durante las semanas cuatro a nueve, y después de vuelta hasta 24 mmHg (3,19 kPa) en la semana doce, en la conclusión del estudio.

Tras el explante al final del estudio, se observó que tres de los cuatro dispositivos implantados eran completamente permeables y funcionales. Por ejemplo, las Fig. 11A-11B son imágenes fotográficas del dispositivo 800 tras su explante de uno de los animales con implante, recogido de los lados de la aurícula izquierda y aurícula derecha respectivamente. Se observó que un cuarto dispositivo era permeable hasta la semana 11, usando mediciones de Fick y ecocardiografía. En la histopatología, no se observó inflamación alrededor de las válvulas, y se observó una capa endotelial delgada que tenía increscencia. Por ejemplo, la Fig. 11C es una imagen de microscopía del dispositivo 800 tras el explante desde uno de los animales con implante, que muestra aproximadamente 0,2 mm de tejido endotelial en el dispositivo en la región de cuello.

Las Tablas 2 a 15 presentan datos sin procesar obtenidos de los animales de control C1-C4 y S1 y los animales con implante V1-V4, mientras estaban despiertos, durante el curso del estudio de 12 semanas, incluyendo al inicio inmediatamente antes del implante (Día 0, durante el cual los animales estuvieron sedados). Los valores medios para los animales de control C1-C4 y S1 (M.C.) y los valores medios para los animales con implante V1-V4 (M.V.), con desviaciones típicas, también se presentan en las tablas. Los datos ausentes indican muerte del animal u omisión en obtener los datos. Los datos para el animal C3 no se muestran porque el animal murió en la primera semana del estudio. Los datos no se recogieron para ningún animal en la semana 7 del estudio. Como se ha indicado anteriormente, al animal S1 no se le implantaron monitores de presión y flujo de saturación, de modo que no se muestran los datos para ese animal para ciertas mediciones.

La Tabla 2 presenta los resultados del estudio que se refieren a la presión de la aurícula derecha (RAP, mmHg (kPa)). Como puede observarse a partir de la Tabla 2, la RAP promedio para los animales de control (C1-C4) aumentó significativamente durante el curso del estudio. Por ejemplo, el animal C1 experimentó un aumento de RAP hasta aproximadamente el 330 % de la medida inicial antes de la muerte, C2 hasta aproximadamente el 110 % de la medida inicial antes de la muerte, y C4 hasta aproximadamente el 340 % de la medida inicial antes de la muerte. El aumento fue relativamente constante durante este período. Por contraste, la RAP para los animales con implante (V1-V4) empezó en un valor similar al de los animales de control, a un promedio de 6 ± 2 mmHg ($0,80 \pm 0,27$ kPa) al inicio, pero no varió significativamente durante el curso del estudio. En su lugar, la RAP promedio de los animales con implante permaneció en aproximadamente 1-2 mmHg ($0,13$ - $0,27$ kPa) del valor inicial para el estudio completo (entre uno alto de 7 ± 1 y uno bajo de 5 ± 1). Por tanto, el dispositivo de la invención puede inhibir los aumentos en la presión de la aurícula derecha en sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, y de hecho pueden mantener la presión de la aurícula derecha en o cerca de un valor basal. Esto es particularmente notable porque, como se describe en otra parte en este documento, el dispositivo puede descargar un volumen relativamente grande de sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha; sin embargo, la adaptabilidad relativamente alta de la aurícula derecha inhibe que dicha descarga aumente significativamente RAP.

Tabla 2: Presión de la aurícula derecha (RAP, mmHg (kPa))

	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 (0,51)	4,3 (0,57)	5,1 (0,68)	4,1 (0,55)	10,8 (1,44)	11,6 (1,54)	12,1 (1,61)	12,8 (1,70)	12,6 (1,68)			
C2	9,2 (1,22)	10,1 (1,34)	10,5 (1,40)	9,8 (1,30)	8,6 (1,14)	9,8 (1,30)	10,3 (1,37)					
C4	3,3 (0,44)	5,7 (0,76)	6,1 (0,81)	11,4 (1,52)								
S1												
V1	8,9 (1,18)	7,1 (0,94)	8,2 (1,09)	5,6 (0,74)	6,8 (0,90)	5,7 (0,76)	6,1 (0,81)	6,9 (0,92)	7,1 (0,94)	6,5 (0,86)	5,7 (1,16)	6,3 (0,84)
V2	7,4 (0,98)	6,1 (0,81)	6,7 (0,89)	5,5 (0,73)	5,6 (0,74)	6,0 (0,80)	6,4 (0,85)	7,0 (0,93)	6,5 (0,86)			
V3	8,0 (1,06)	7,7 (1,02)	7,7 (1,02)	7,6 (1,01)	6,7 (0,89)	6,0 (0,80)	5,5 (0,73)	5,8 (0,77)	5,4 (0,72)	6,7 (0,89)	7,2 (0,96)	5,7 (0,76)
V4	0,9 (0,12)	5,2 (0,69)	5,1 (0,68)	4,9 (0,65)	5,7 (0,76)	5,8 (0,77)	3,4 (0,45)	3,8 (0,51)	4,8 (0,64)	5,0 (0,67)	5,6 (0,74)	5,7 (0,76)

	Día 0	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12
M.C.	5±2 (0,67± 0,27)	7±2 (0,93± 0,27)	7±1 (0,93± 0,13)	8±2 (1,06± 0,27)	10±1 (1,33± 0,13)	11±1 (1,46± 0,13)	11±1 (1,46± 0,13)	13 (1,73)	13 (1,73)			
M.V.	6±2 (0,80± 0,27)	7±1 (0,93± 0,13)	7±1 (0,93± 0,13)	6±1 (0,80± 0,13)	6±0 (0,80± 0)	6±0 (0,80± 0)	5±1 (0,67± 0,13)	6±1 (0,80± 0,13)	6±1 (0,80± 0,13)	6±1 (0,80± 0,13)	6±1 (0,80± 0,13)	6±0 (0,80± 0)

La Tabla 3 presenta los resultados del estudio que se refieren a la presión de la aurícula izquierda (LAP, mmHg (kPa)). Como puede observarse a partir de la Tabla 3, la LAP promedio de los animales de control empezó a un valor similar en el inicio que el de los animales con implante, 14±1 mmHg (1,86±0,13 kPa) para el primero y 15±2 mmHg (2,00±0,27 kPa) para el último. Sin embargo, la LAP de los animales de control aumentó significativamente durante el curso del estudio. Por ejemplo, el animal C1 tenía una LAP inicial de 10,6 mmHg (1,41 kPa), y una LAP de 27,3 mmHg (3,63 kPa) en la semana 9 justo antes de la muerte, aproximadamente el 250 % de la medida inicial. Los aumentos de LAP de los animales de control fueron más pequeños, pero aun significativamente más grandes que los de los animales con implante. De hecho, en cada caso la LAP de los animales con implante realmente disminuyó inmediatamente después del implante. Por ejemplo, la LAP para el animal V1 disminuyó de 15,7 mmHg (2,09 kPa) al inicio hasta 11,4 mmHg (1,52 kPa) una semana después del implante, aproximadamente el 73 % de la medida inicial. La LAP promedio para los animales con implante disminuyó de 15±2 al inicio hasta una baja de 11±0 en la semana uno, y después aumentó gradualmente hasta aproximadamente 13±1 en la semana seis (aproximadamente el 87 % de la medida inicial), donde permanecía durante el resto del estudio.

Tabla 3: Presión de la aurícula izquierda (LAP, mmHg (kPa))

	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 (1,41)	12,8 (1,70)	15,9 (2,11)	13,6 (1,81)	17,0 (2,26)	23,5 (3,13)	24,4 (3,25)	26,0 (3,46)	27,3 (3,63)			
C2	14,4 (1,92)	15,1 (2,01)	16,3 (2,17)	18,1 (2,41)	18,1 (2,41)	19,7 (2,62)	20,7 (2,75)					
C4	16,4 (2,18)	17,7 (2,35)	18,9 (2,51)	23,7 (3,15)								
S1												
V1	15,7 (2,09)	11,4 (1,52)	11,3 (1,50)	8,8 (1,17)	9,2 (1,22)	13,4 (1,78)	14,3 (1,90)	15,0 (2,00)	14,9 (1,98)	13,9 (1,85)	15,2 (2,02)	15,6 (2,07)
V2	19,8 (2,63)	11,7 (1,56)	11,7 (1,56)	12,1 (1,61)	12,3 (1,64)	13,0 (1,73)	14,7 (1,96)	14,2 (1,89)	14,0 (1,86)			
V3	14,3 (1,90)	12,1 (1,61)	12,4 (1,65)	12,7 (1,69)	12,0 (1,60)	11,5 (1,53)	11,6 (1,54)	11,8 (1,57)	11,9 (1,58)	12,4 (1,65)	13,0 (1,73)	12,3 (1,64)
V4	10,3 (1,37)	10,1 (1,34)	11,3 (1,50)	11,4 (1,52)	11,0 (1,46)	10,2 (1,36)	10,8 (1,44)	11,2 (1,49)	11,7 (1,56)	11,9 (1,58)	12,2 (1,62)	12,1 (1,61)
M.C.	14±1 (1,86± 0,13)	15±1 (2,00± 0,13)	17±1 (2,26± 0,13)	18±3 (2,39± 0,40)	18±0 (2,39± 0)	22±2 (2,93± 0,27)	23±2 (3,06± 0,27)	26 (3,46)	27 (3,59)			
M.V.	15±2 (2,00± 0,27)	11±0 (1,46± 0)	12±0 (1,60± 0)	11±1 (1,46± 0,13)	11±1 (1,46± 0,13)	12±1 (1,60± 0,13)	13±1 (1,73± 0,13)	13±1 (1,73± 0,13)	13±1 (1,73± 0,13)	13±1 (1,73± 0,13)	13±1 (1,73± 0,13)	13±1 (1,73± 0,13)

La Tabla 4 detalla adicionalmente los resultados presentados en la Tabla 3, y presenta el cambio calculado en LAP (Δ LAP, %). Como puede observarse en la Tabla 4, los animales de control C2 y C4 murieron cada uno después de que su LAP aumentara en aproximadamente el 44 %, mientras que el animal de control C1 murió después de que su LAP aumentara en aproximadamente un 158 %. En comparación, los animales con implante V1, V2, y V3 experimentaron cada uno disminuciones significativas en LAP inmediatamente después del implante, por ejemplo, en aproximadamente -27 %, -41 %, y -15 % respecto a la medida inicial. La LAP para el animal V4 permaneció casi basal después del implante. La LAP para el animal V1 aumentó lentamente de nuevo a la medida inicial durante el curso del estudio; la LAP para el animal V2 permaneció significativamente por debajo de la medida inicial antes de su muerte, pero aumentó un poco; la LAP para el animal V3 también permaneció por debajo de la medida inicial durante todo el estudio, pero aumentó algo; y la LAP para el animal V4 fluctuó algo por encima de la medida inicial pero permaneció en aproximadamente el 18 % de la medida inicial. Por tanto, puede observarse que el dispositivo de la invención puede inhibir aumentos en la presión de la aurícula izquierda en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca. De hecho, el dispositivo realmente puede aumentar la presión en la aurícula izquierda por debajo de la medida inicial en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca durante un período de tiempo inmediatamente después del implante, en algunas realizaciones hasta un nivel aproximadamente un 20 % por debajo de la medida inicial. La presión en la aurícula izquierda posteriormente puede aumentar gradualmente de vuelta al nivel inicial sobre un período de tiempo de semanas o meses, ya que el corazón se remodela y mejora en eficacia. Es importante observar que los animales de control murieron de edema pulmonar, que se correlaciona con LAP que exceden las "zona de peligro" de 25 mmHg (3,33 kPa) o más en que sucede edema.

Tabla 4: Cambio en la presión de la aurícula 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	-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 referente a la presión de la arteria pulmonar (PAP, mmHg (kPa)). Como puede observarse la Tabla 5, los animales de control experimentaron aumentos significativos en PAP antes de su muerte, por ejemplo, aproximadamente un 230 % de la medida inicial para el animal C1, un 217 % de la medida inicial para el animal C2, y un 180 % de la medida inicial para el animal C4. La PAP para los animales con implante también aumentó durante el curso del estudio, pero no la mayoría de los casos por significativamente menos que la de los animales de control, por ejemplo, hasta aproximadamente 133 % de la medida inicial para el animal V1, aproximadamente 161 % de la medida inicial para el animal V2, aproximadamente 156 % de la medida inicial para el animal V3, y aproximadamente 169 % para el animal V4. El dispositivo de la invención, por tanto, puede inhibir aumentos en la presión de la arteria pulmonar en sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, respecto a lo que pueden haber experimentado por lo demás durante la insuficiencia cardíaca.

Tabla 5: Presión de la arteria pulmonar (PAP, mmHg (kPa))

	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 (2,77)	27,9 (3,71)	28,5 (3,79)	27,9 (3,71)	28,0 (3,72)		41,7 (5,55)	40,2 (5,35)	48,0 (6,38)			
C2	22,3 (2,97)	25,8 (3,43)	29,7 (3,95)	26,9 (3,58)	32,0 (4,26)	43,5 (5,79)	48,4 (6,44)					
C4	20,1 (2,67)	28,4 (3,78)	31,2 (4,15)	36,1 (4,80)								
S1												
V1	18,6 (2,47)	21,2 (2,82)	20,7 (2,75)	27,1 (3,60)	30,2 (4,02)	28,4 (3,78)	29,0 (3,86)	29,8 (3,96)	29,2 (3,88)	27,1 (3,60)	26,3 (3,50)	24,8 (3,30)
V2	20,9 (2,78)	21,5 (2,86)	21,4 (2,85)	21,9 (2,91)	25,4 (3,38)	29,7 (3,95)	33,0 (4,39)	33,0 (4,39)	33,6 (4,47)			
V3	14,1 (1,88)	22,0 (2,93)	23,3 (3,10)	23,5 (3,13)	23,1 (3,07)	22,6 (3,01)	21,0 (2,79)	21,6 (2,87)	21,8 (2,90)	22,6 (3,01)	22,0 (2,93)	22,0 (2,93)
V4	14,0 (1,86)	24,1 (3,21)	24,2 (3,22)	24,1 (3,21)	26,8 (3,56)	22,0 (2,93)	23,4 (3,11)	24,3 (3,23)	24,2 (3,22)	24,7 (3,29)	25,0 (3,33)	23,6 (3,14)
M.C.	21 ± 1 (2,79 \pm 0,13)	27 ± 1 (3,59 \pm 0,13)	30 ± 1 (3,99 \pm 0,13)	30 ± 3 (3,99 \pm 0,40)	30 ± 2 (3,99 \pm 0,27)	43 (5,72)	45 ± 3 (5,99 \pm 0,40)	40 (5,32)	48 (6,38)			
M.V.	17 ± 2 (2,26 \pm 0,27)	22 ± 1 (2,93 \pm 0,13)	22 ± 1 (2,93 \pm 0,13)	24 ± 1 (3,19 \pm 0,13)	26 ± 1 (3,46 \pm 0,13)	26 ± 2 (3,46 \pm 0,27)	27 ± 3 (3,59 \pm 0,40)	27 ± 3 (3,59 \pm 0,40)	27 ± 3 (3,59 \pm 0,40)	25 ± 1 (3,33 \pm 0,13)	24 ± 1 (3,19 \pm 0,13)	23 ± 1 (3,06 \pm 0,13)

La Tabla 6 presenta los resultados del estudio referente a los ritmos cardíacos (HR, latidos por minuto). Durante cada semana del estudio, excepto para la semana uno, puede observarse que los ritmos cardíacos de los animales de control (C1-C4 y S1) fueron mayores que los de los animales con implante. Por tanto, el dispositivo de la invención puede reducir el ritmo cardíaco en sujetos que padecen insuficiencia cardíaca. Dicho de otra manera, el dispositivo de la invención proporcionado puede potenciar la eficacia del sistema pulmonar y, por lo tanto, reducir la frecuencia con la que el corazón debe latir para satisfacer las demandas de oxígeno del organismo.

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

5 La Tabla 7 presenta los resultados del estudio referente a la saturación de oxígeno en la vena cava (VC_SO₂, %). Los animales de control y los animales con implante tienen niveles similares de VC_SO₂ durante todo el curso del estudio, aunque para ambos grupos los niveles fueren inferiores que en la medida inicial. Se espera que la saturación de oxígeno en la vena cava sea relativamente baja, porque el vaso transporta sangre desoxigenada desde el organismo hasta el 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

10 La Tabla 8 presenta los resultados del estudio referente a la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar (PA_SO₂, %). Los valores de PA_SO₂, para los animales con implante son algo mayores que aquellos para los animales de control (por ejemplo, entre aproximadamente 5-10 % mayor), lo que indica que el dispositivo 100 era permeable y transfería sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha. Se espera que la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar sea relativamente baja, porque el vaso transporta sangre desoxigenada desde el corazón hasta 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

20 La Tabla 9 presenta la saturación de oxígeno en la aurícula izquierda (LA_SO₂, %). Los valores de LA_SO₂ para los animales con implante son similares a aquellos para los animales de control. Los animales con valores LA_SO₂ de menos del 94 % se considera que tienen bajo rendimiento cardíaco.

Tabla 9: Saturación de oxígeno en la aurícula izquierda (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

La tabla 10 presenta los resultados del estudio referente al diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole (LVIDd, cm), que también puede mencionarse en la técnica como dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDD o LVDD). Puede observarse que el LVIDd para los animales de control (C1-C4 y S1) y con implante (V1-V4) era relativamente similar, y no variaba significativamente durante las semanas 1-12 del estudio. Esto puede atribuirse a las presiones relativamente bajas durante el implante. Puede esperarse que cuando el dispositivo 100 se implanta en un sujeto con alta LAP, el LVIDd disminuirá después del implante como resultado de la reducción significativa en LAP.

Tabla 10: Diámetro interno del ventrículo izquierdo en 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 ±0,1	5,0 ±0,4	5,0 ±0,3	5,0 ±0,2	4,7 ±0,4	4,7 ±0,7	4,5 ±0,4	4,9 ±0,1	4,9 ±0,1		4,4	5,0
M.V.	4,7 ±0,4	5,0 ±0,5	4,9 ±0,4	5,0 ±0,4	4,7 ±0,5	4,6 ±0,4	4,7 ±0,3	4,9 ±0,4	4,9 ±0,5	5,0 ±0,7	4,9 ±0,5	4,6 ±0,5

La Tabla 11 presenta los resultados del estudio referente al diámetro interno del ventrículo en sístole (LVIDs, cm), que también puede mencionarse en la técnica como dimensión sistólica final del ventrículo izquierdo (LVESD o LVSD). Aunque el LVIDd analizado anteriormente con respecto a la Tabla 10 fue similar para ambos grupos de animales, puede observarse aquí que, para los animales de control, el LVIDs aumentó desde la medida inicial en la semana uno (por ejemplo, desde un promedio de 3,5±0,2 en la medida inicial hasta 4,2±0,3 en la semana uno), y después aumentó adicionalmente y/o permaneció elevado. Por comparación, el LVIDs para los animales con implante aumentó ligeramente desde la medida inicial en la semana uno (por ejemplo, desde un promedio de 4,0±0,2 en la medida inicial hasta 4,2±0,4 en la semana uno), pero después disminuyó de forma relativamente constante durante el curso del estudio (por ejemplo, hasta 3,5±0,4 en la semana doce). Esta disminución refleja el remodelado del ventrículo izquierdo en el tiempo que resulta del flujo de descarga de sangre desde la aurícula izquierda de vuelta a la aurícula derecha a través del dispositivo de la invención.

Tabla 11: Diámetro interno del ventrículo izquierdo en 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 ±0,2	4,2 ±0,3	4,3 ±0,3	4,5 ±0,3	4,2 ±0,4	4,3 ±0,6	4,2 ±0,3	4,5 ±0,1	4,5 ±0,1		4,7	4,7
M.V.	4,0 ±0,3	4,2 ±0,4	4,0 ±0,4	3,9 ±0,4	3,8 ±0,4	3,7 ±0,4	3,7 ±0,3	3,9 ±0,4	3,9 ±0,4	3,9 ±0,6	3,8 ±0,5	3,5 ±0,4

La Tabla 12 detalla los resultados de la Tabla 11, y presenta los cambios en el diámetro interno del ventrículo izquierdo en sístole (Δ LVIDs, %). Como puede observarse en la Tabla 12, los animales de control experimentaron un aumento promedio en LVIDs de aproximadamente el 20-29 % durante el curso del estudio, mientras que los animales con implante experimentaron una disminución promedio en LVIDs de aproximadamente el 0-9 %. Por tanto, el dispositivo de la invención puede inhibir los aumentos en el diámetro interno del ventrículo izquierdo en sujetos que padecen enfermedad cardíaca y de hecho pueden reducir el diámetro interno del ventrículo izquierdo en sujetos que padecen enfermedad cardíaca, en algunas realizaciones en hasta el 10 %.

Tabla 12: Cambio en el diámetro interno del ventrículo izquierdo en 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 ± 6	+25 ± 6	+28 ± 6	+21 ± 4	25 ± 2	+20 ± 2	+21 ± 5	+22 ± 6		+29	+28
M.V.		+4 ± 9	+0 ± 8	-3 ± 6	-7 ± 5	-9 ± 4	-8 ± 3	-4 ± 6	-3 ± 5	+1 ± 5	-2 ± 2	-9 ± 3

La Tabla 13 presenta los resultados del estudio referente a la fracción de eyección (EF, %). Puede observarse que la EF de los animales de control disminuye significativamente durante el curso del estudio, mientras que la EF de los animales con implante aumenta significativamente durante el curso del estudio. Por ejemplo, puede observarse que para los animales de control, C1 experimentó una disminución en la EF hasta aproximadamente el 45 % de la medida inicial; C2 hasta aproximadamente el 28 % de la medida inicial; C4 hasta aproximadamente el 47 % de la medida inicial; y S1 hasta aproximadamente el 41 % de la medida inicial. Por comparación, para los animales con implante, V1 experimentó un aumento en la EF hasta aproximadamente el 169 % de la medida inicial; V2 también hasta aproximadamente el 169 % de la medida inicial; V3 hasta aproximadamente el 129 % de la medida inicial; y V4 hasta aproximadamente el 127 % de la medida inicial. El dispositivo de la invención, por tanto, puede no solamente inhibir las disminuciones en la EF de sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, sino que, de hecho, puede aumentar la EF de dichos sujetos significativamente, por ejemplo, en aproximadamente 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 $\pm 0,8$	23,2 $\pm 2,5$	22,4 $\pm 0,7$	19,6 $\pm 1,3$	17,0 $\pm 2,3$	17,5 $\pm 1,1$	16,4 $\pm 0,4$		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 detalla los resultados presentados en la Tabla 14, y presenta el cambio en la fracción de eyección. Como puede observarse en la Tabla 14, la EF de cada uno de los animales de control disminuyó significativamente respecto a la medida inicial, por ejemplo, en hasta un 72 % para el animal C2, mientras que la EF para cada uno de los animales con implante aumentó significativamente.

Como se ha observado anteriormente con respecto a la Tabla 10, el diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole (LVIDd) no cambió significativamente para los animales con implante durante el curso del estudio. Ausente de dicha disminución en LVIDd, un aumento en la EF puede interpretarse como un aumento en el rendimiento cardíaco. El dispositivo de la invención puede, por tanto, no solamente inhibir disminuciones en el rendimiento cardíaco de sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, sino que, de hecho, puede aumentar el rendimiento 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 referente a la contracción fraccionada (FS, %). Similar a la fracción de eyección analizada anteriormente con respecto a las Tablas 13-14, puede observarse en la Tabla 15 que la FS de cada uno de los animales de control disminuye significativamente durante el curso del estudio. Por ejemplo, el animal C1 experimenta una disminución en FS hasta aproximadamente el 47 % de la medida inicial antes de su muerte; el animal C2 hasta aproximadamente el 24 % de la medida inicial; el animal C4 hasta aproximadamente el 46 % de la medida inicial; y el animal S1 hasta aproximadamente el 39 % de la medida inicial. En contraste, la FS de cada uno de los animales con implante aumentó significativamente durante el curso del estudio. Por ejemplo, el animal V1 experimentó un aumento en FS hasta aproximadamente el 183 % de la medida inicial; el animal V2 hasta aproximadamente el 166 % de la medida inicial; el animal V3 hasta aproximadamente el 132 % de la medida inicial; y el animal V4 hasta aproximadamente el 127 % de la medida inicial. Por tanto, el dispositivo de la invención no solamente inhibe las disminuciones en la contracción fraccionada para sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, sino que también puede aumentar la contracción fraccionada significativamente, por ejemplo, en aproximadamente el 25-85 % de la medida inicial.

Tabla 15: Contracción fraccionada (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

Como ilustran los resultados anteriores, los dispositivos construidos implantados de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar tasas de mortalidad significativamente mejoradas en sujetos que padecen insuficiencia cardíaca. En particular, los dispositivos pueden potenciar significativamente la fracción de eyección, la contracción fraccionada, y/o el rendimiento cardíaco en sujetos que de lo contrario tendrían una función cardíaca significativamente disminuida como resultado de las excesivas presiones en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Por ejemplo, los sujetos pueden clasificarse según el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA) como que tienen insuficiencia cardíaca de clase II (leve), que tienen limitación ligera de la actividad física y están cómodos en reposo, pero para los que la actividad física habitual provoca fatiga, palpitación o disnea; insuficiencia cardíaca de clase III (moderado), que tienen limitación marcada de la actividad física, pueden estar cómodos en reposo y pueden experimentar fatiga, palpitación o disnea si participan en una actividad menor de la normal; o como que tienen insuficiencia cardíaca de clase IV (severo), que son incapaces de realizar ninguna actividad física sin malestar, muestran síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, y tienen malestar aumentado si emprenden cualquier actividad física. Los presentes dispositivos pueden aumentar significativamente el rendimiento cardíaco de dichos sujetos de clase III o clase IV, particularmente aquellos con baja fracción de eyección, permitiéndoles participar en significativamente más actividad física que lo que podrían de lo contrario. Los presentes dispositivos pueden disminuir adicionalmente la presión de la arteria pulmonar en sujetos con insuficiencia cardíaca izquierdo, y adicionalmente pueden reducir o inhibir la congestión pulmonar en pacientes con congestión pulmonar resultante de dicho insuficiencia cardíaca, por ejemplo, inhibiendo episodios de edema pulmonar agudo. De hecho, como ilustra el Ejemplo descrito anteriormente, el dispositivo de la invención puede reducir la LAP y PAP significativamente respecto a lo que serían esas presiones de lo contrario; dichas reducciones de presión pueden no solamente proporcionar alivio inmediato de los síntomas agudos, sino que adicionalmente pueden facilitar el

remodelado cardíaco durante las semanas después del implante y por tanto proporcionar función cardíaca potenciada. Los dispositivos pueden, en algunas realizaciones, incluir un medio para medir los diversos parámetros de interés, por ejemplo, un medio tal como el analizado anteriormente con respecto a los ensayos en animales.

5 Debe apreciarse que los dispositivos de la invención también pueden usarse con pacientes que tienen trastornos diferentes a insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en una realización, el dispositivo puede implantarse en un sujeto que padece infarto de miocardio, por ejemplo, en el período inmediatamente después del infarto de miocardio (por ejemplo, en unos pocos días del evento, o en dos semanas del evento, o incluso en seis meses del evento. Durante dicho período, el corazón se remodela para compensar la función miocárdica reducida. Para algunos sujetos que padecen infarto de miocardio severo, dicho remodelado puede causar que la función del ventrículo izquierdo se deteriore significativamente, lo que puede conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca. El implante de un dispositivo de la invención durante el período inmediatamente después del infarto de miocardio puede inhibir dicho deterioro en el ventrículo izquierdo reduciendo la LAP y LVEDP durante el período de remodelado. Por ejemplo, en el Ejemplo descrito anteriormente, se indujo 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. Como puede observarse en los diversos resultados para los animales con implante el implante del dispositivo de la invención incluso una semana después del infarto de miocardio inhibió la degradación del corazón y produjo tasas de mortalidad y funcionamiento cardíaco significativamente mejorados tanto inmediatamente como con el tiempo según se remodelaban los corazones de los sujetos. Por tanto, se cree que el implante de un dispositivo de la invención incluso unas pocas semanas o meses después del infarto de miocardio puede proporcionar beneficios significativos a los sujetos según se remodela su corazón. El dispositivo puede, opcionalmente, retirarse después.

25 Aunque se han descrito anteriormente diversas realizaciones ilustrativas de la invención, será evidente que un experto en la materia puede hacer diversos cambios y modificaciones en este documento sin alejarse de la invención. Se apreciará adicionalmente que los dispositivos descritos en este documento pueden implantarse en otras posiciones en el corazón. Por ejemplo, el dispositivo 100 ilustrado en las Fig. 1A-1D puede implantarse en una orientación opuesta a la mostrada en la Fig. 2B, para derivar sangre desde la aurícula derecha hasta la aurícula izquierda, disminuyendo por tanto la presión de la aurícula derecha; dicha característica puede ser útil para tratar una alta presión de la aurícula derecha que aparece en hipertensión pulmonar. Asimismo, el dispositivo 100 puede implantarse a través del septo ventricular en una orientación adecuada para derivar sangre desde el ventrículo izquierdo hasta el ventrículo derecho, o en una orientación adecuada para derivar sangre desde el ventrículo derecho hasta el ventrículo izquierdo. Las reivindicaciones adjuntas pretenden cubrir todos estos cambios y modificaciones que están dentro del alcance de la invención.

35

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100, 800, 900) para regular la presión sanguínea entre la aurícula izquierda y la aurícula derecha de un paciente, comprendiendo el dispositivo:
- 5 un estent (110, 910) que comprende una región de cuello (104, 904) y una primera (102, 902) y segunda (106, 906) regiones de extremo acampanadas, estando dispuesta la región de cuello (104, 904) entre la primera y segunda regiones de extremo y configurada para acoplar con la fosa oval del septo de la aurícula del paciente;
- 10 una válvula tisular unidireccional (130, 830, 930) que tiene una salida acoplada a una primera parte de la primera región final acampanada y una entrada acoplada a una segunda parte de la primera región final acampanada próxima a la región de cuello (104, 904), la válvula (130, 830, 930) configurada para derivar sangre desde la aurícula izquierda hasta la aurícula derecha cuando la presión sanguínea en la aurícula izquierda excede la presión sanguínea en la aurícula derecha, y un material biocompatible (120, 920) dispuesto sobre la región de cuello (104, 904) y la segunda región final acampanada (106, 906), pero no sobre la primera porción de la primera región final acampanada (102, 902).
- 15 2. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la primera (102, 902) y segunda (106, 906) regiones de extremo acampanadas cambian de diámetro, cada una, en aproximadamente 50 o 120 grados.
- 20 3. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que el estent (110, 910) comprende una pluralidad de anillos sinusoides (112-116, 912) interconectados por riostras de extensión longitudinal (111, 911).
4. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que el estent (110, 910) comprende un material con memoria de forma.
- 25 5. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la válvula tisular (130, 830, 930) se extiende entre la primera región final acampanada (102, 902) y el material biocompatible (120, 920).
- 30 6. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la entrada de la válvula tisular (130, 830, 930) está aproximadamente 1-3 mm desde una parte más estrecha de la región de cuello (104, 904), y la salida de la válvula tisular (130, 830, 930) está aproximadamente 5-8 mm desde la parte más estrecha de la región de cuello (104, 904).
- 35 7. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 6, en el que la válvula tisular (130, 830, 930) comprende una lámina de tejido que tiene una longitud aplanada de aproximadamente 10-16 mm, y la lámina de tejido está plegada y suturada para definir dos o más laminillas, teniendo, cada de ellas, una longitud de aproximadamente 5-8 mm.
- 40 8. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la válvula tisular (130, 830, 930) comprende una lámina de tejido que tiene una longitud aplanada no mayor de 18 mm, una altura aplanada no mayor de 10 mm, y un área aplanada no mayor de 150 mm cuadrados.
- 45 9. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que el cuello tiene un diámetro de 4,5 a 5,5 mm.
10. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la primera región final acampanada (102, 902) tiene un diámetro entre 9 y 13 mm, y en el que la segunda región final acampanada (106, 906) tiene un diámetro entre 8 y 15 mm.
- 50 11. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que el estent (110, 910) está configurado para transicionar entre un estado colapsado adecuado para suministro percutáneo y un estado expandido cuando se despliega a través de la fosa oval del paciente.
- 55 12. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que el estent (110, 910) tiene una configuración de reloj de arena en el estado expandido.
13. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la válvula tisular unidireccional (130, 830, 930) comprende tejido pericárdico de origen bovino, porcino o equino.
- 60 14. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que la válvula tisular unidireccional (130, 830, 930) comprende dos o más laminillas.
15. El dispositivo (100, 800, 900) de la reivindicación 1, en el que el material biocompatible (120, 920) comprende politetrafluoroetileno expandido, poliuretano, DACRON (tereftalato de polietileno), silicona, policarbonato uretano, o tejido pericárdico de una fuente equina, bovina o porcina.

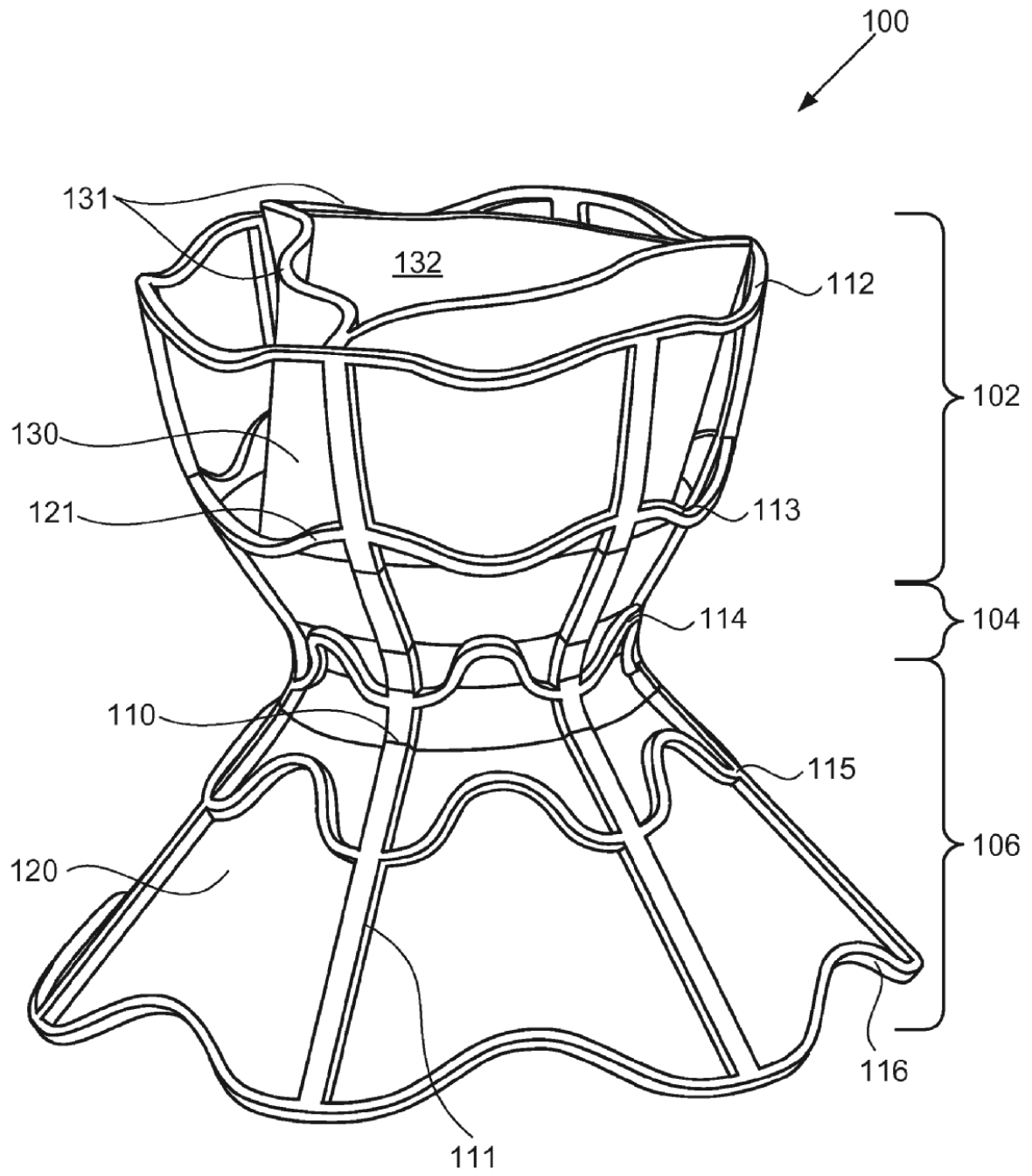


FIG. 1A

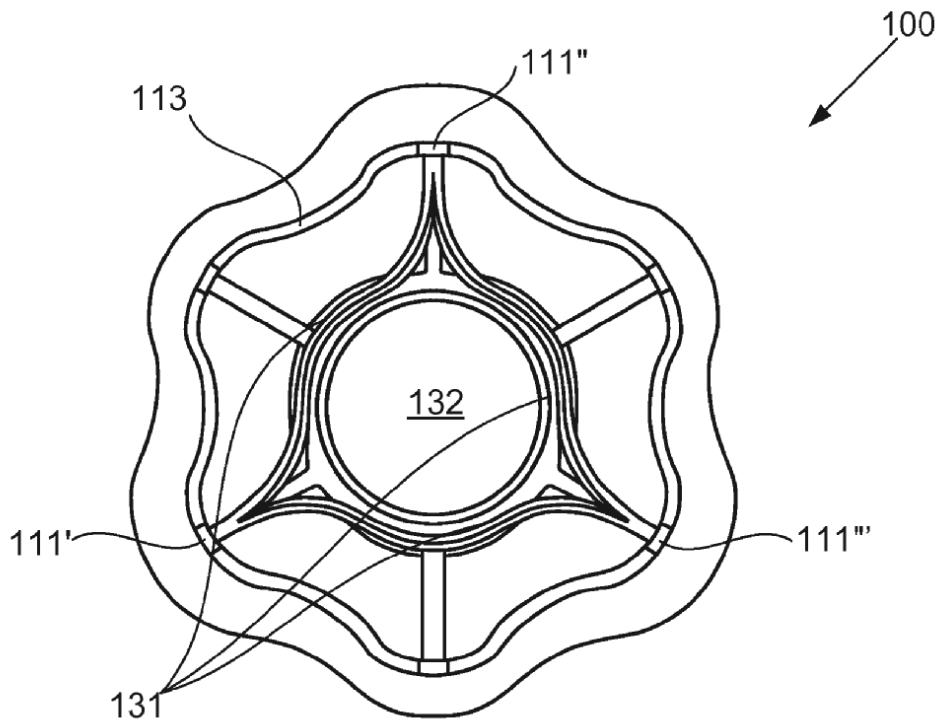


FIG. 1B

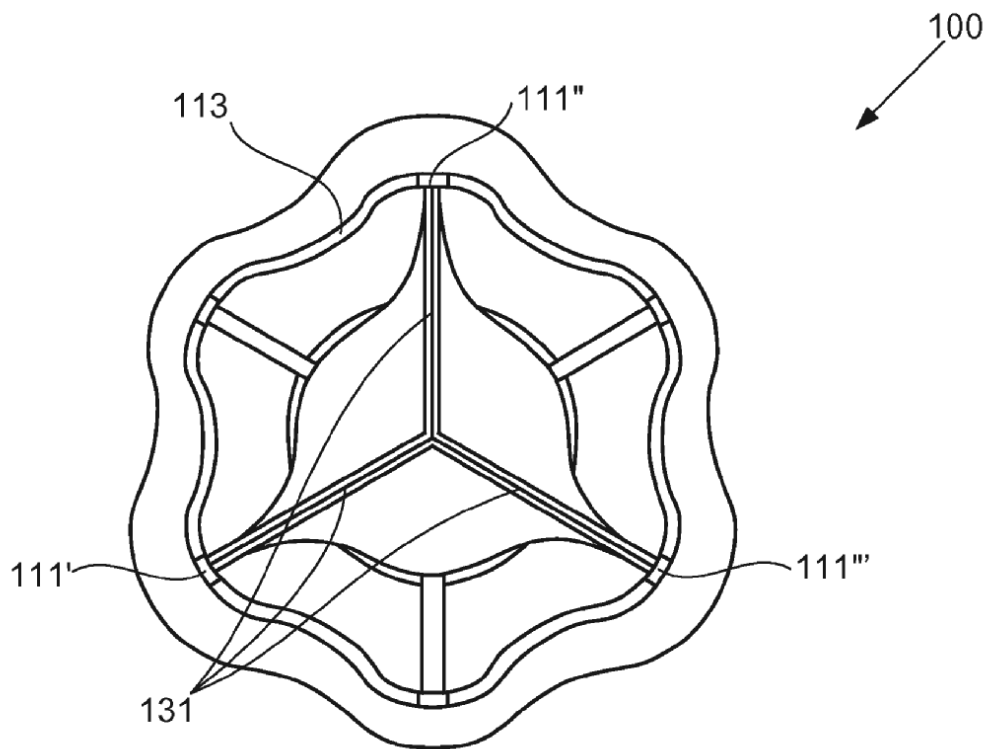


FIG. 1C

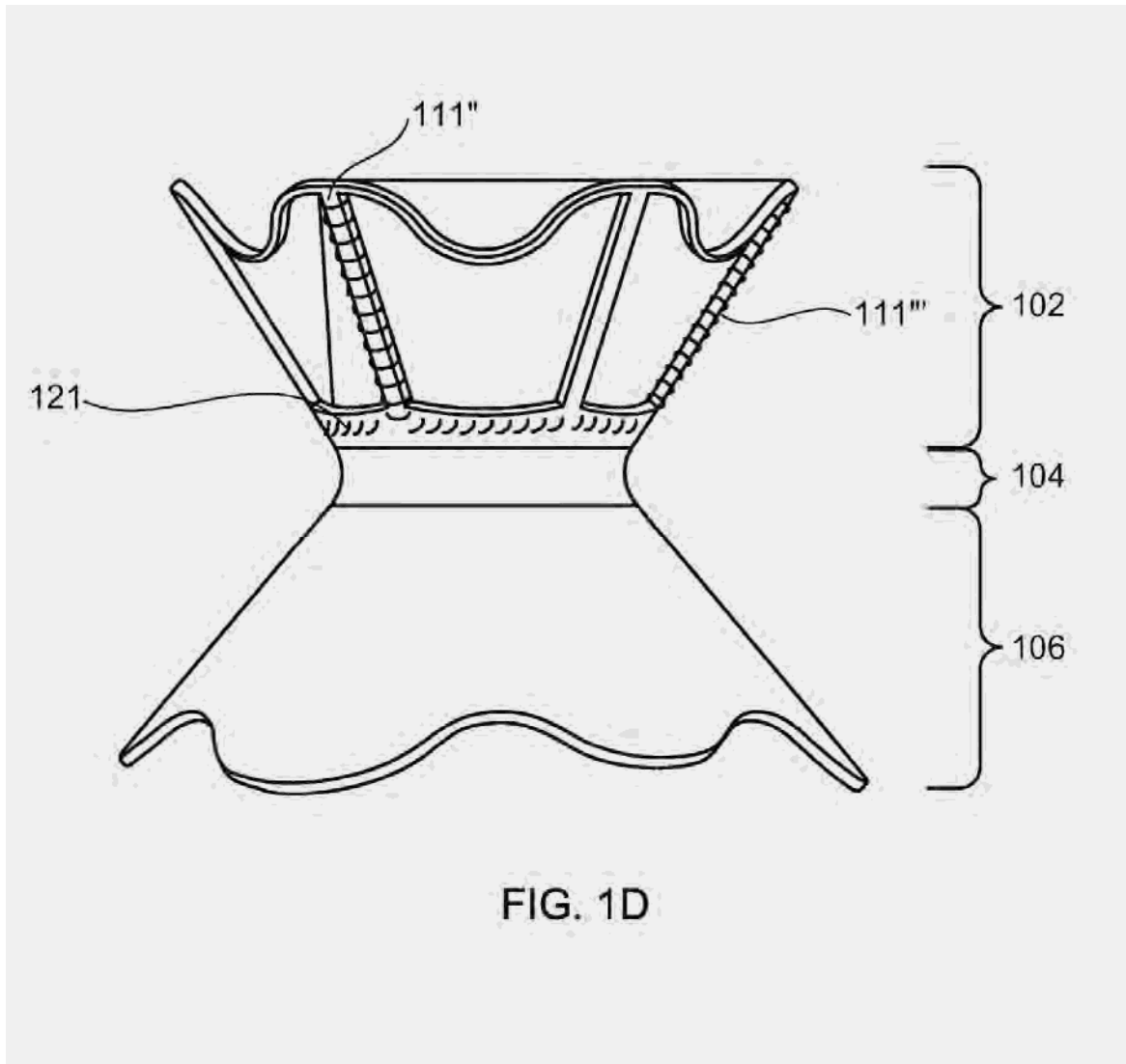


FIG. 1D

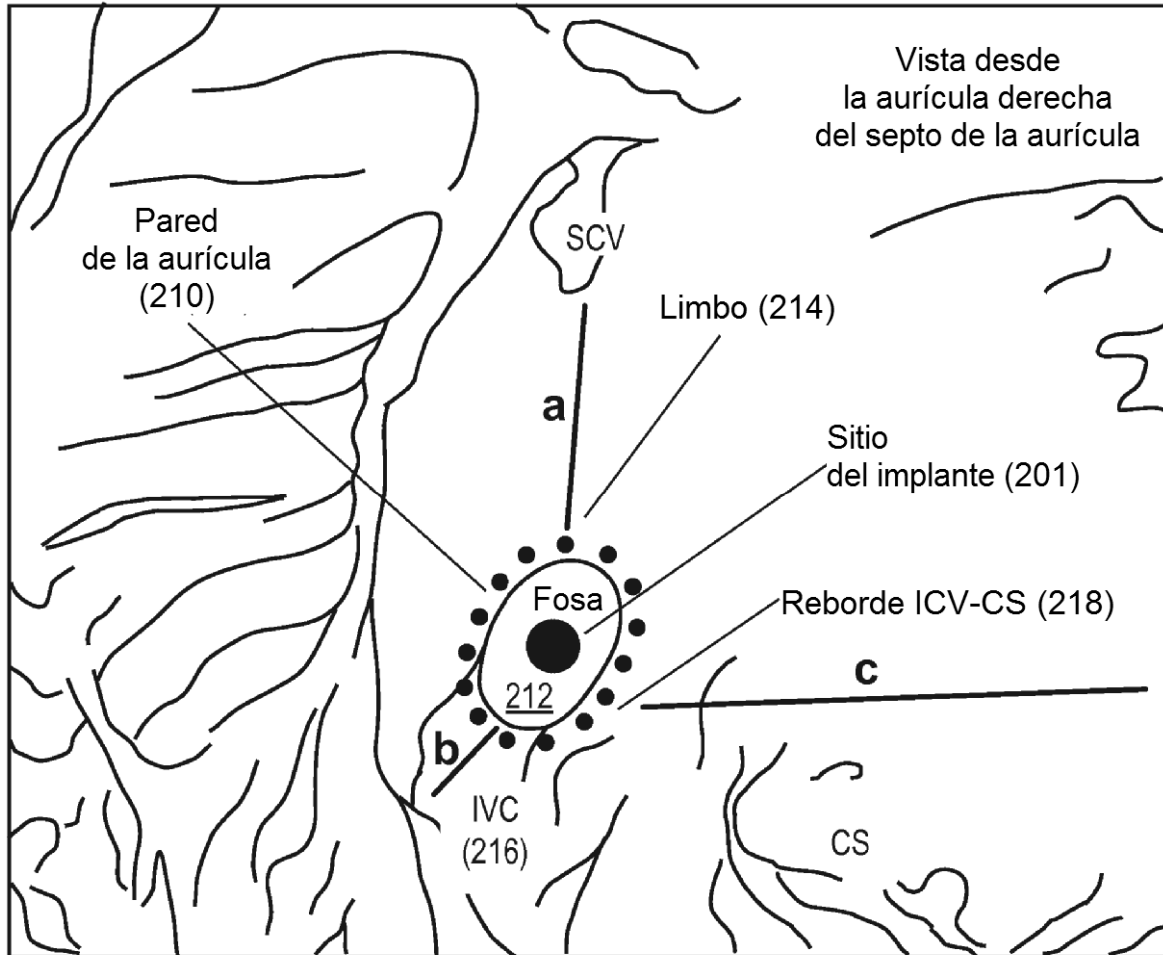


FIG. 2A

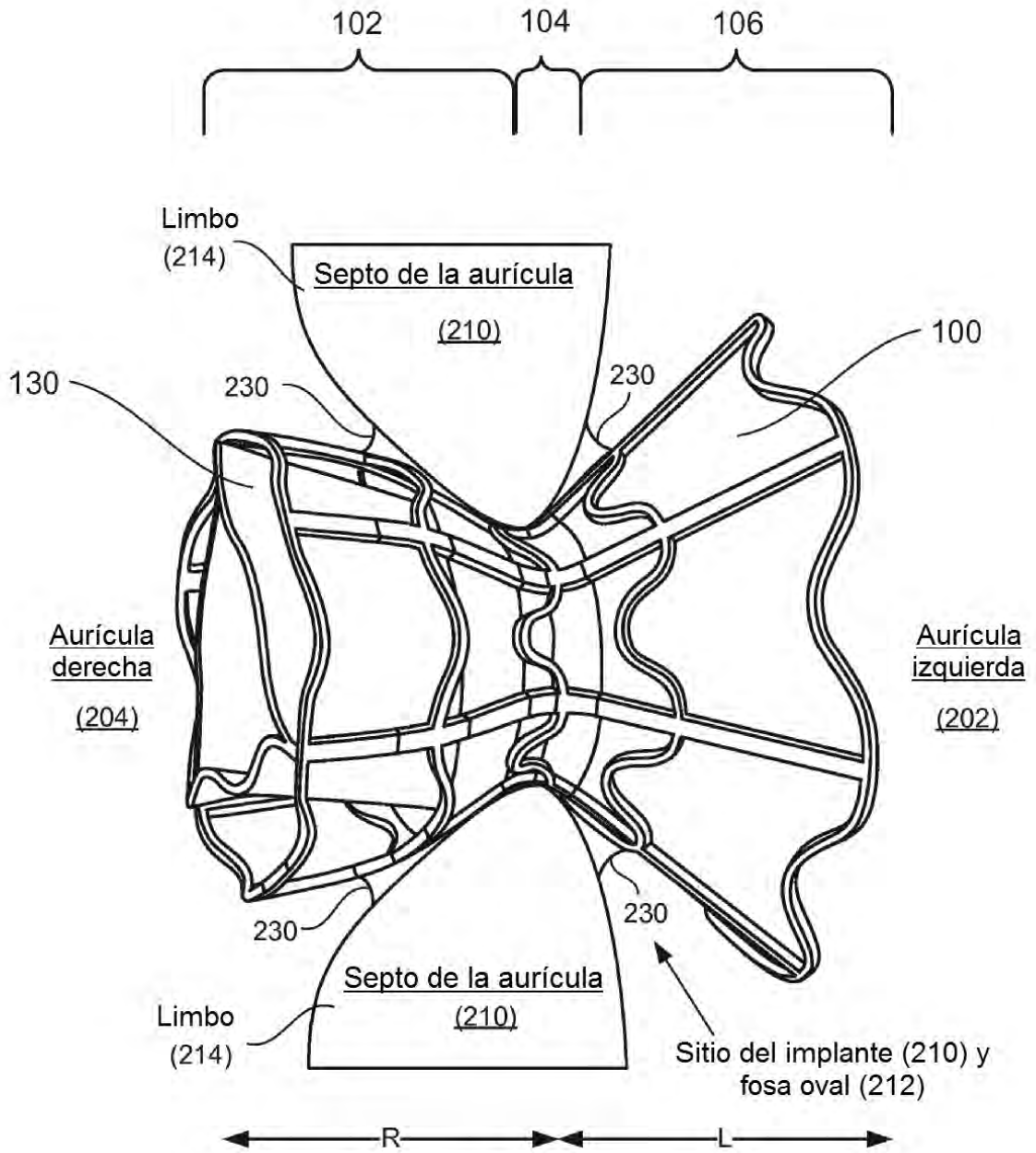


FIG. 2B

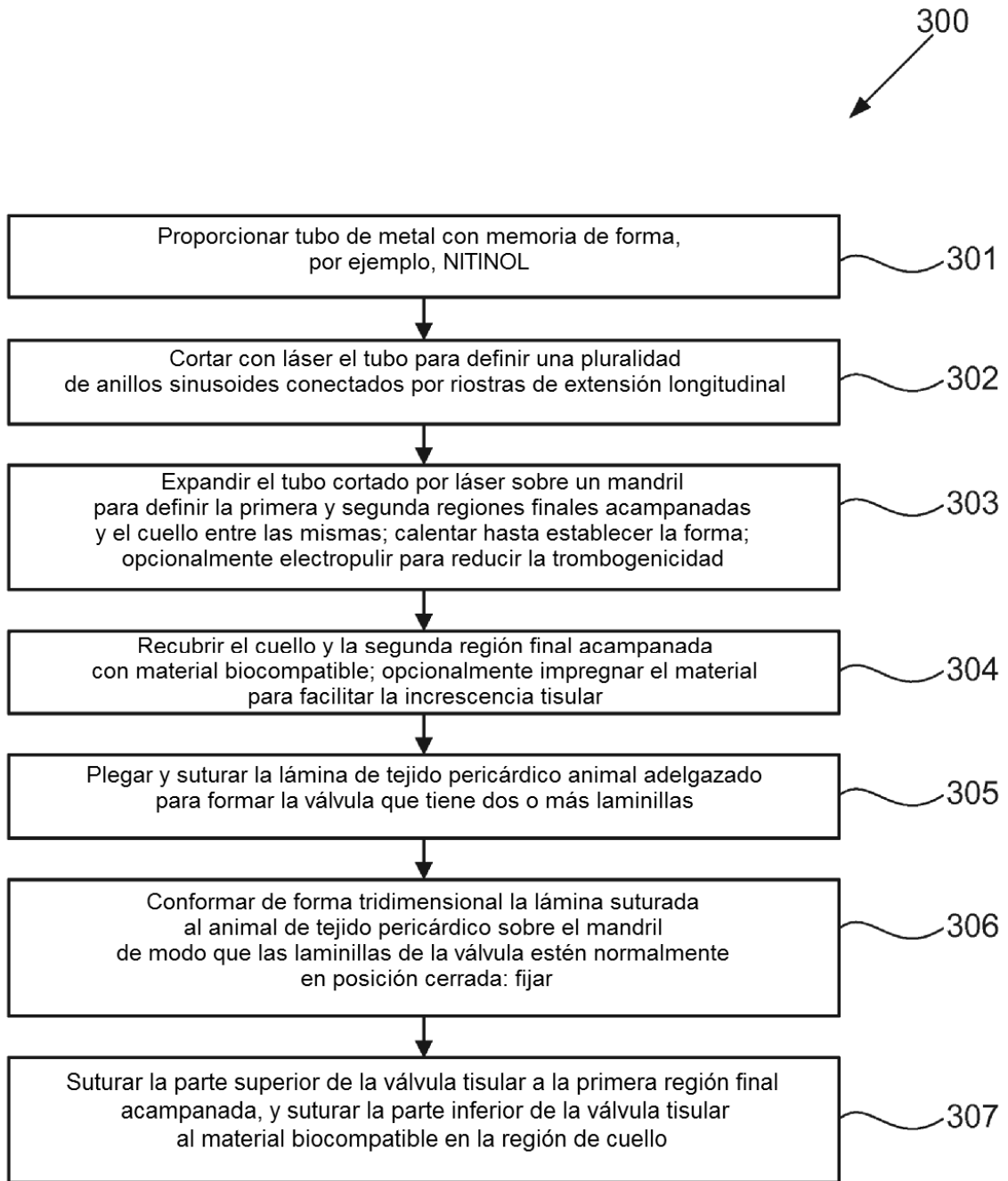


FIG. 3A

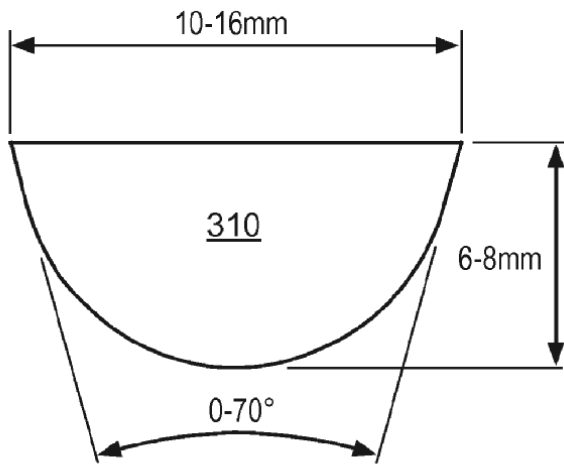


FIG. 3B

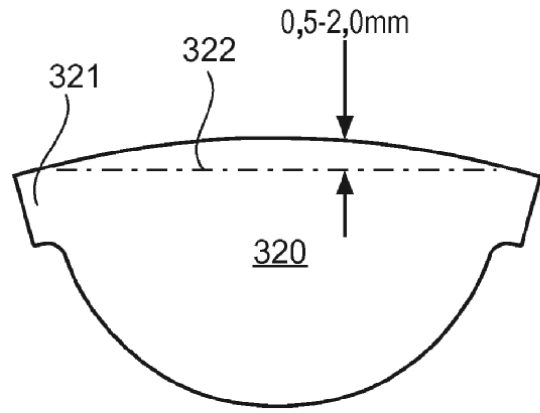


FIG. 3C

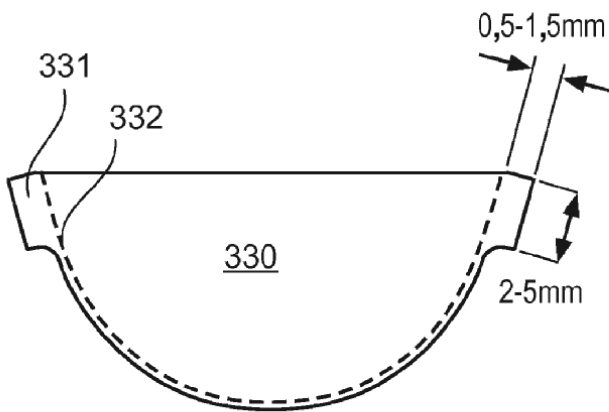


FIG. 3D

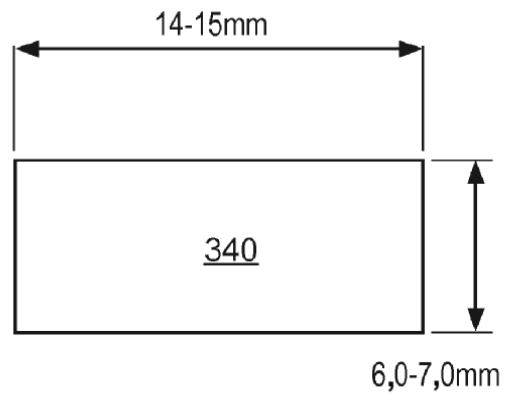


FIG. 3E

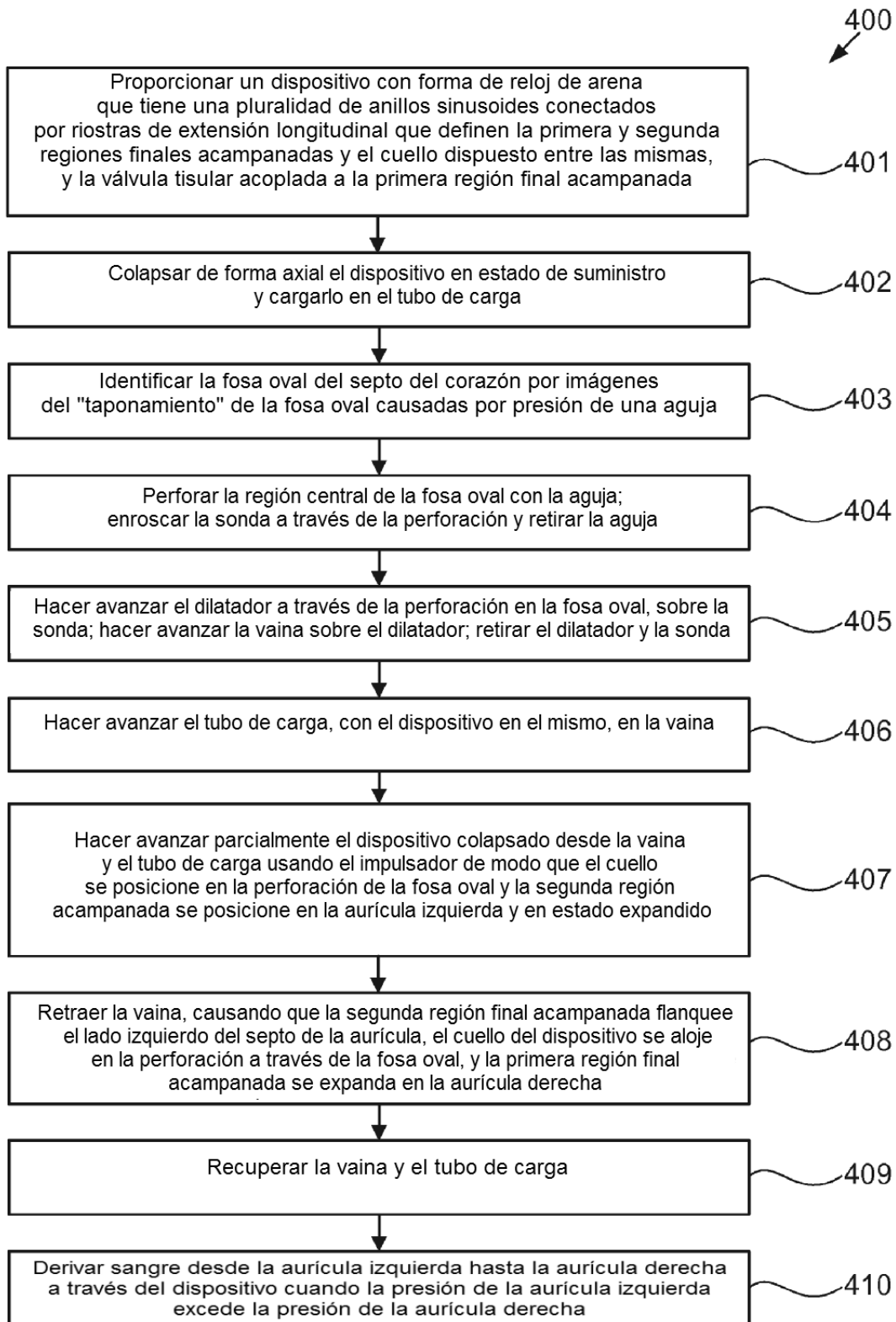
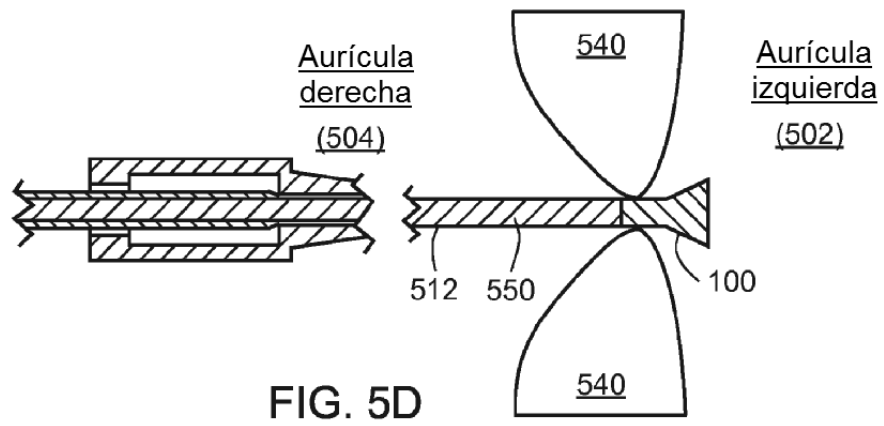
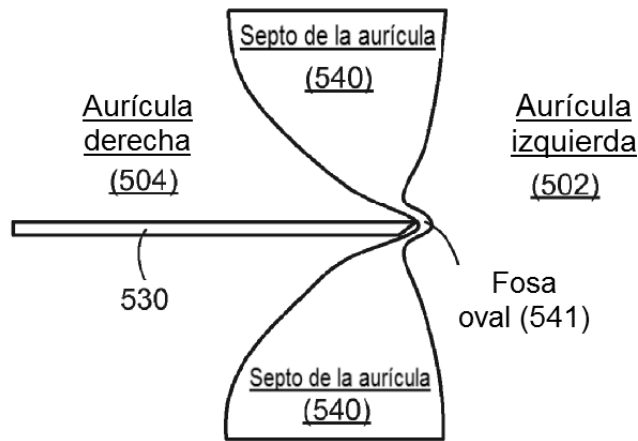
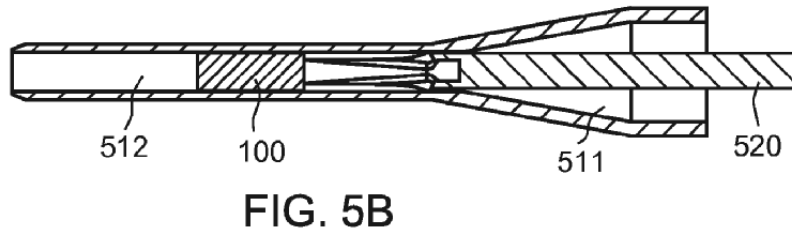
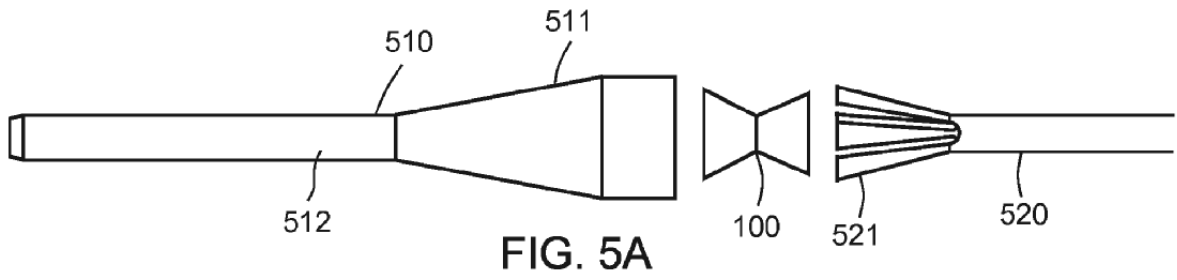


FIG. 4



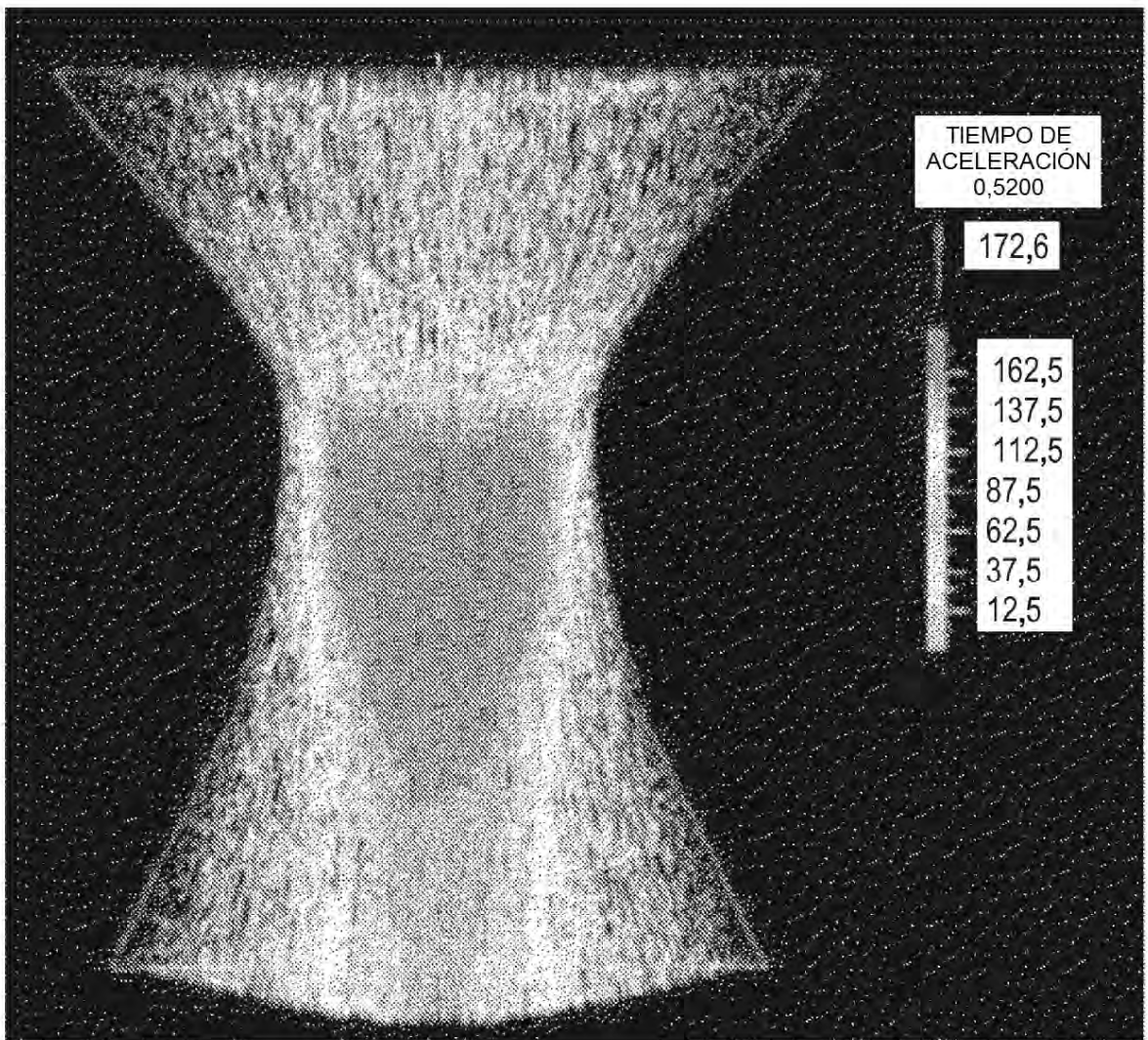


FIG. 6A

Flujo en estado estacionario-Válvula 09

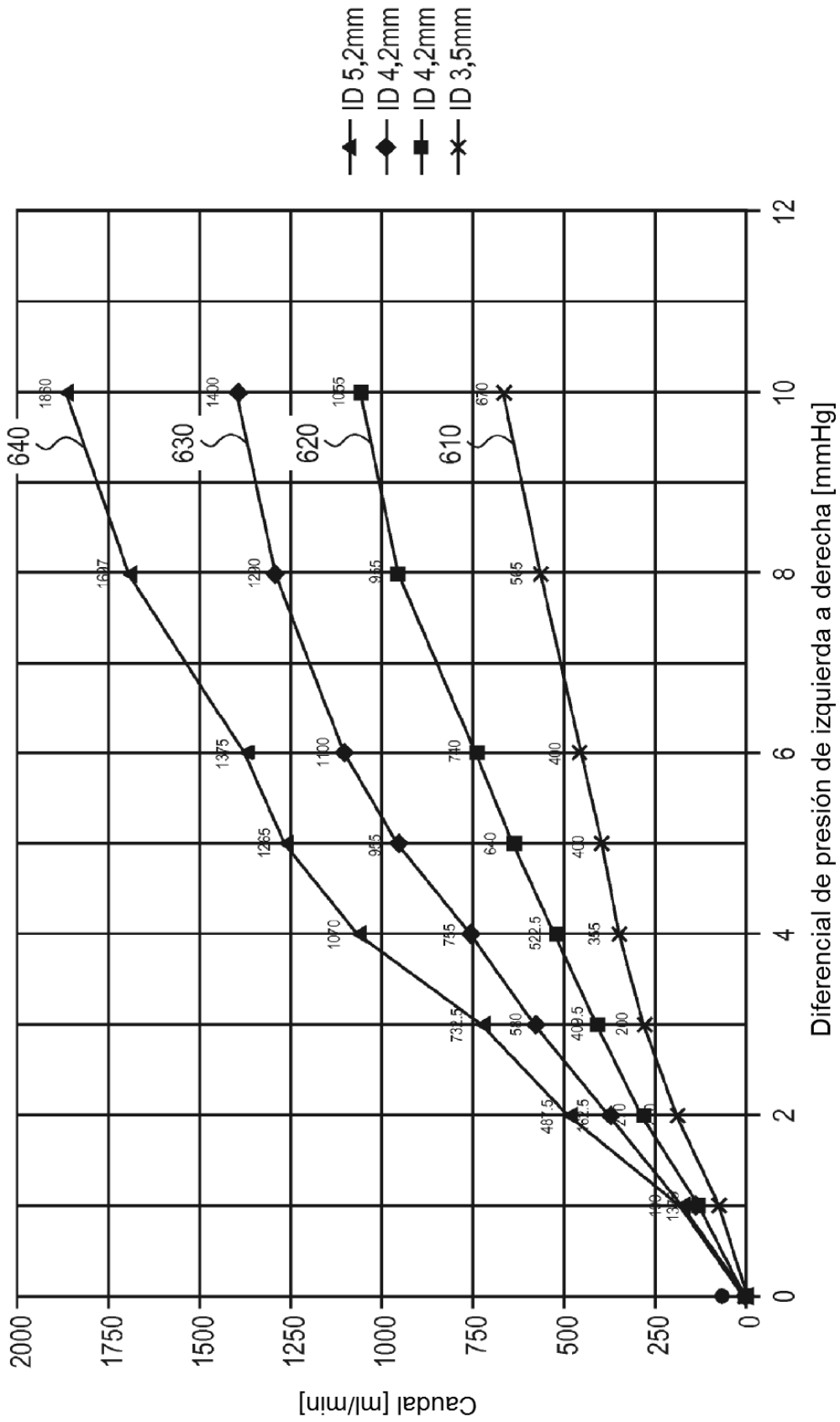


FIG. 6B

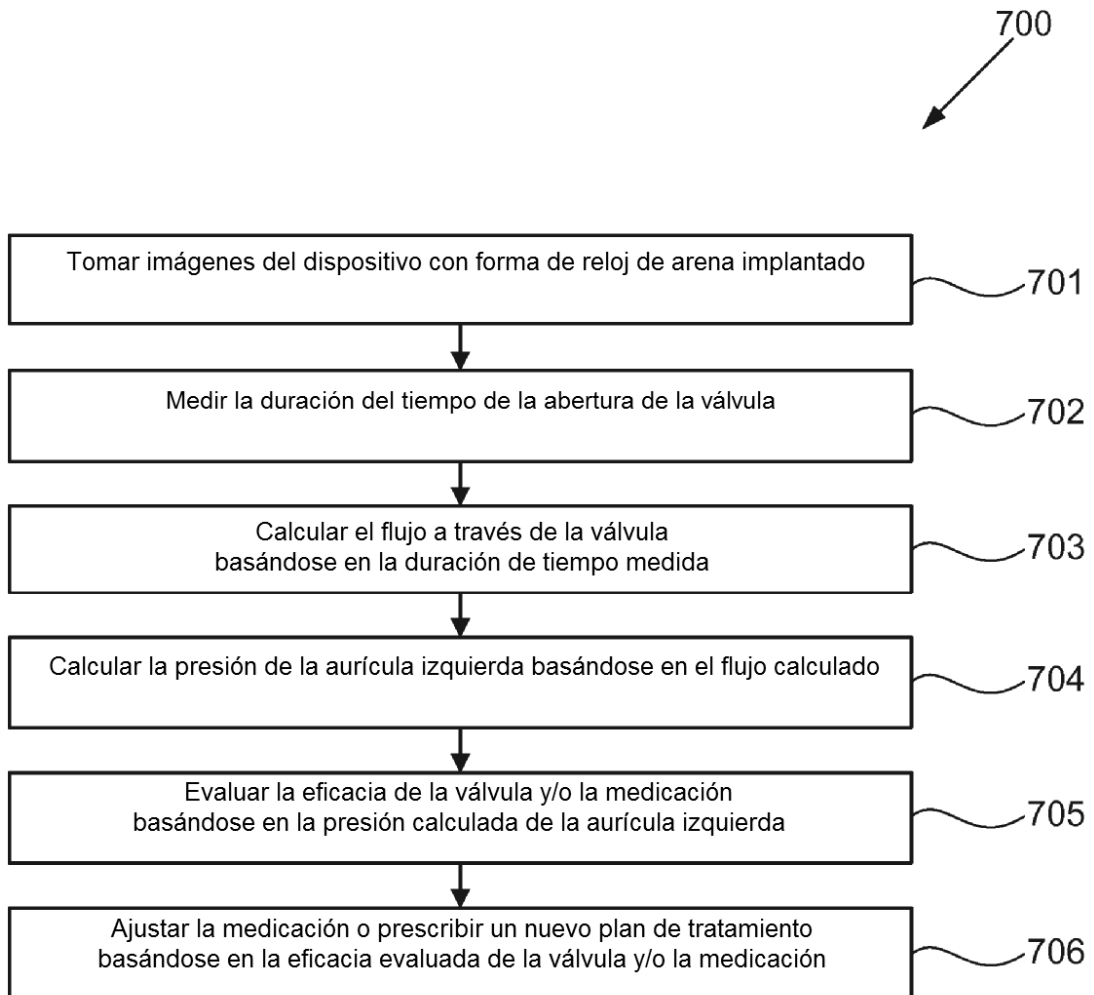


FIG. 7

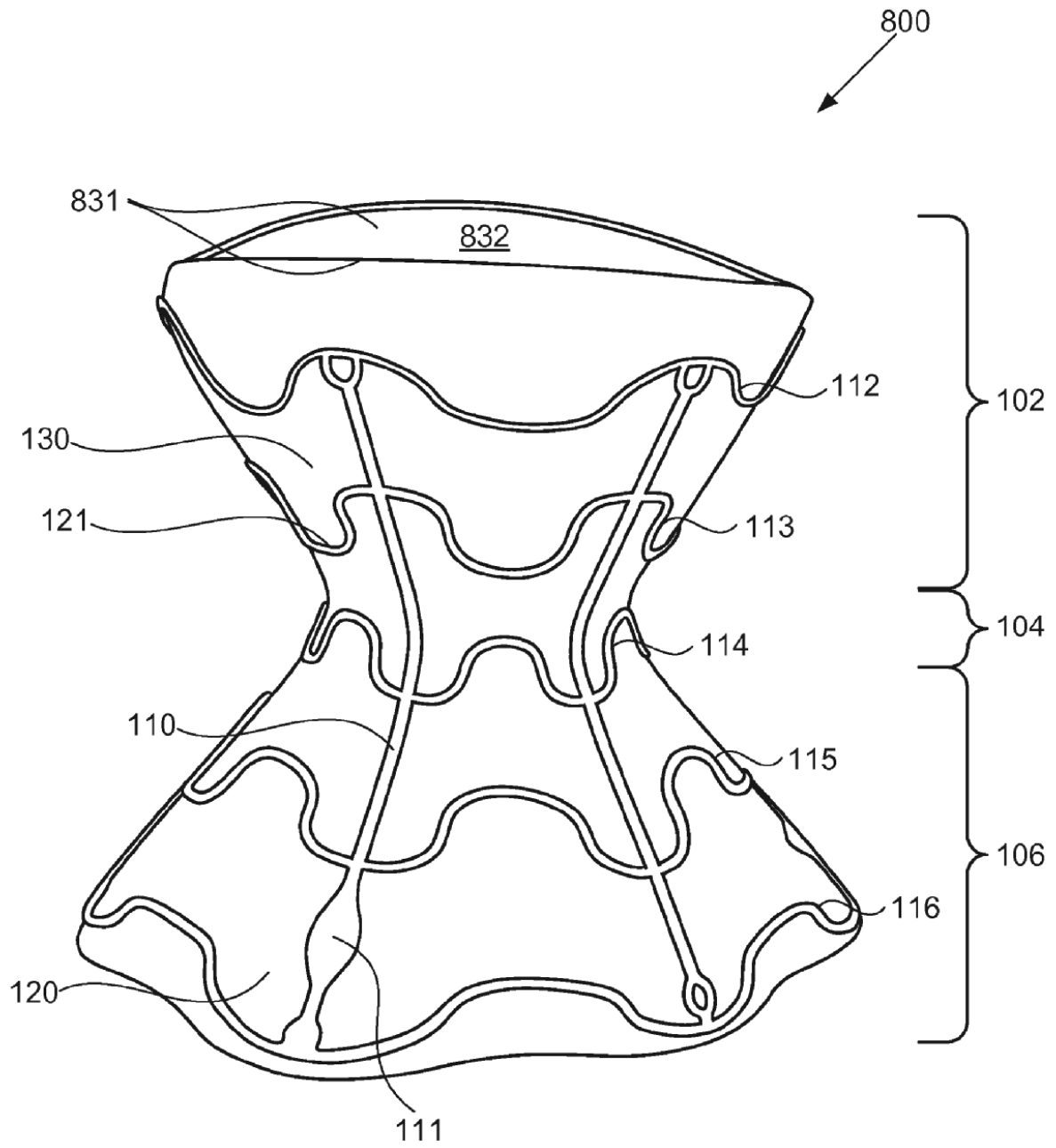


FIG. 8A

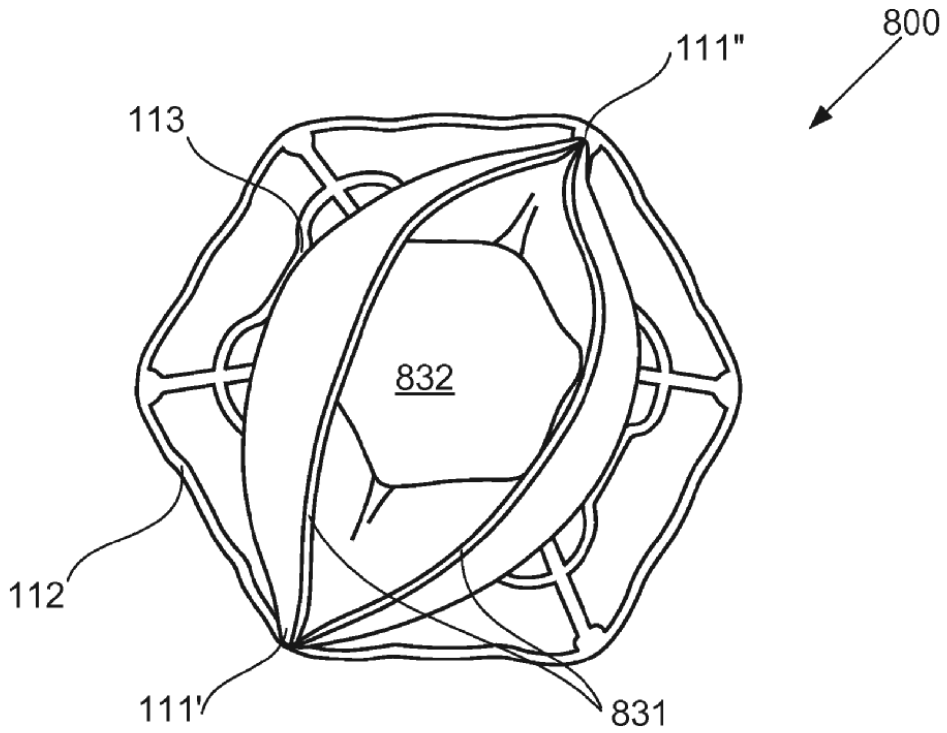


FIG. 8B

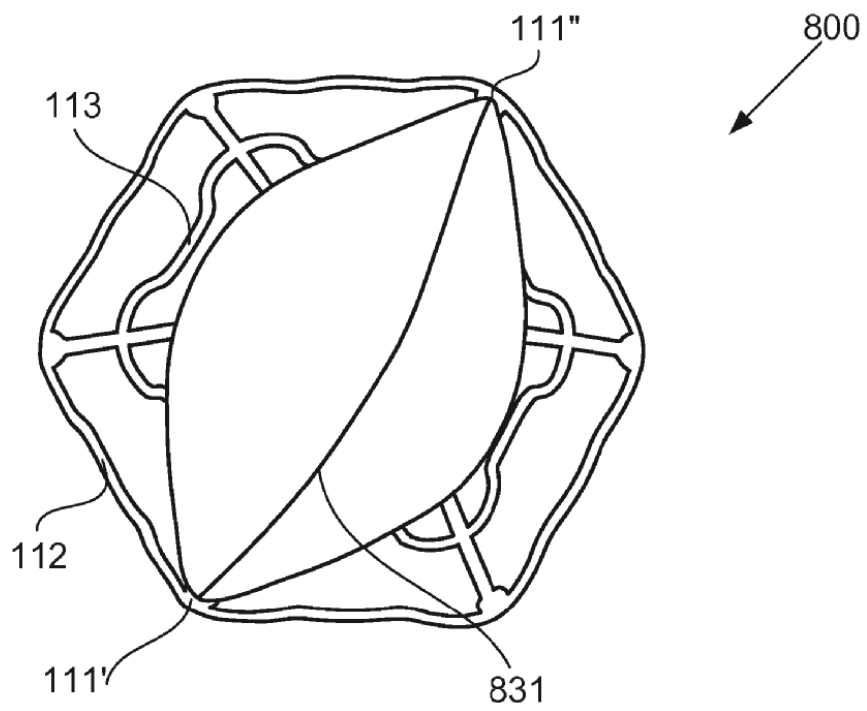


FIG. 8C

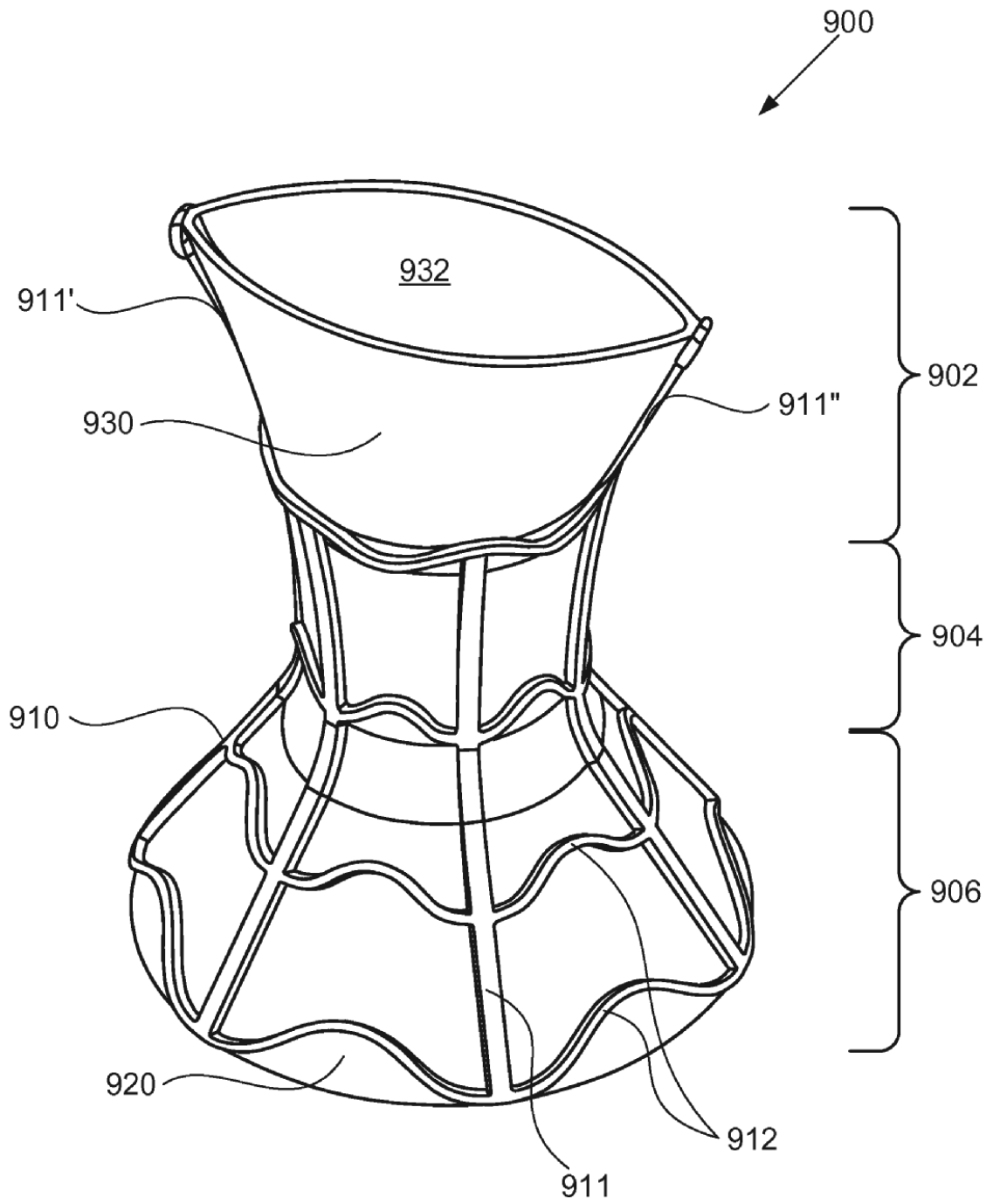


FIG. 9

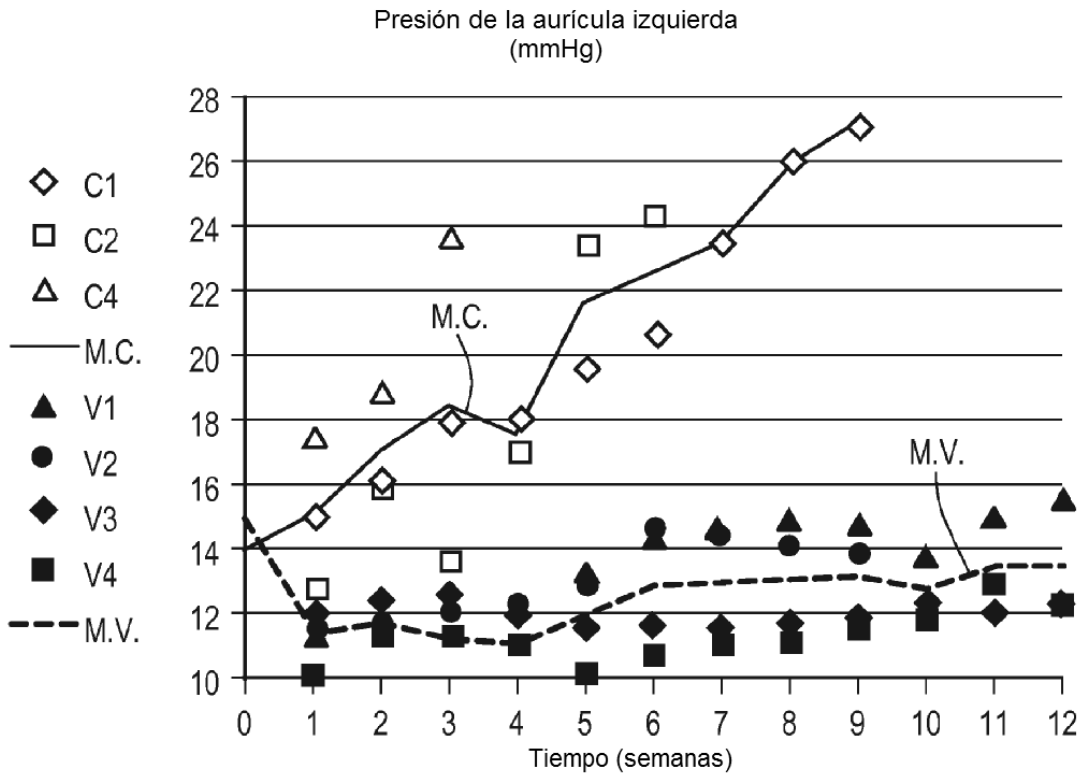


FIG. 10A

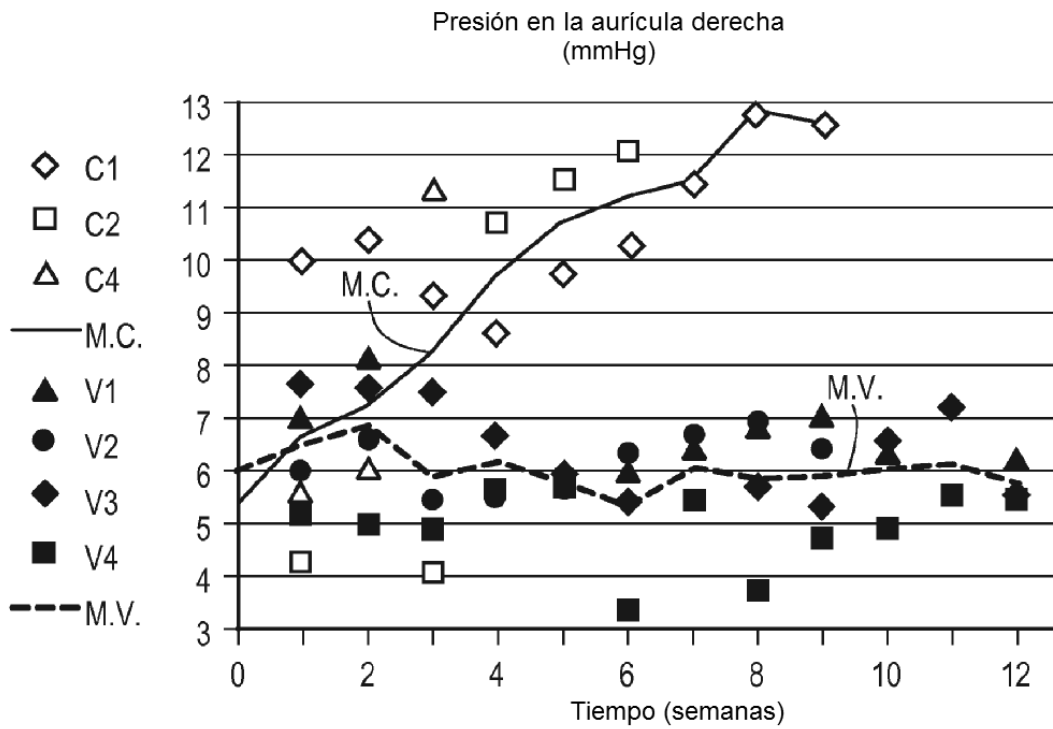


FIG. 10B

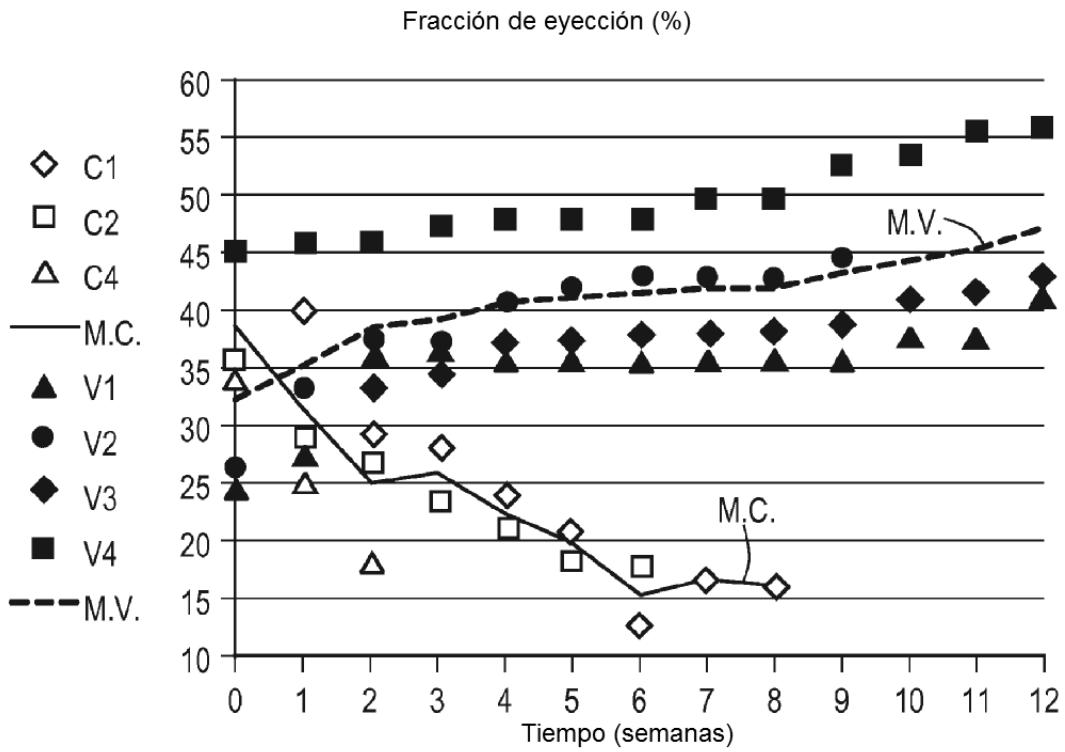


FIG. 10C

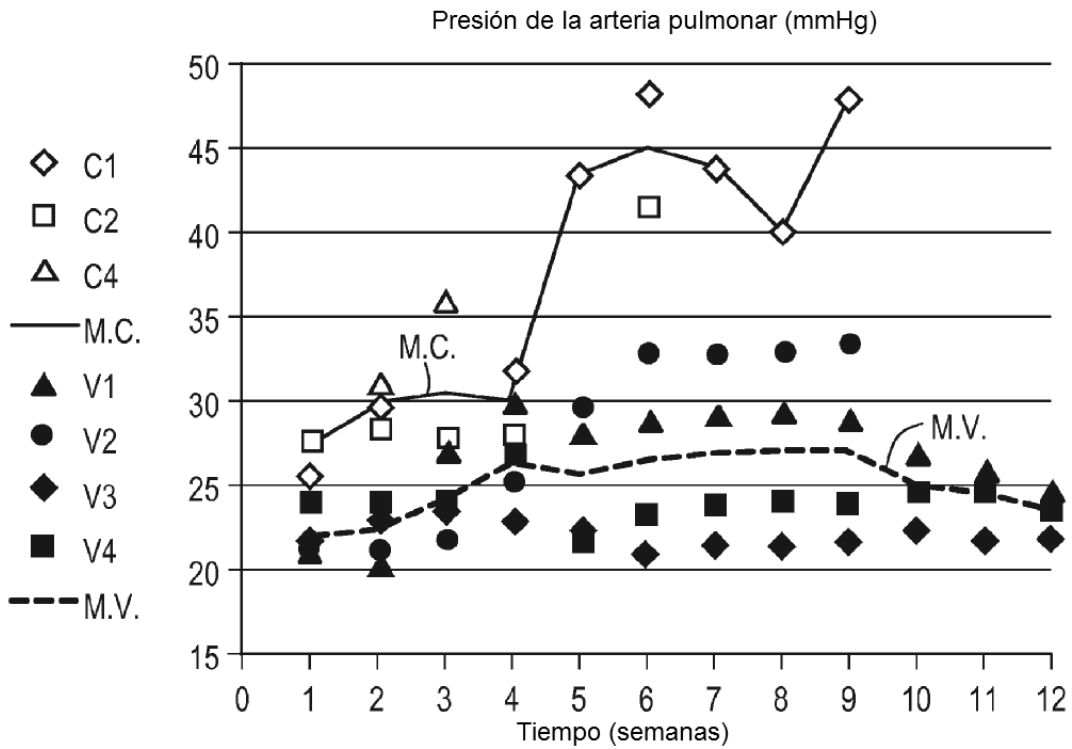


FIG. 10D

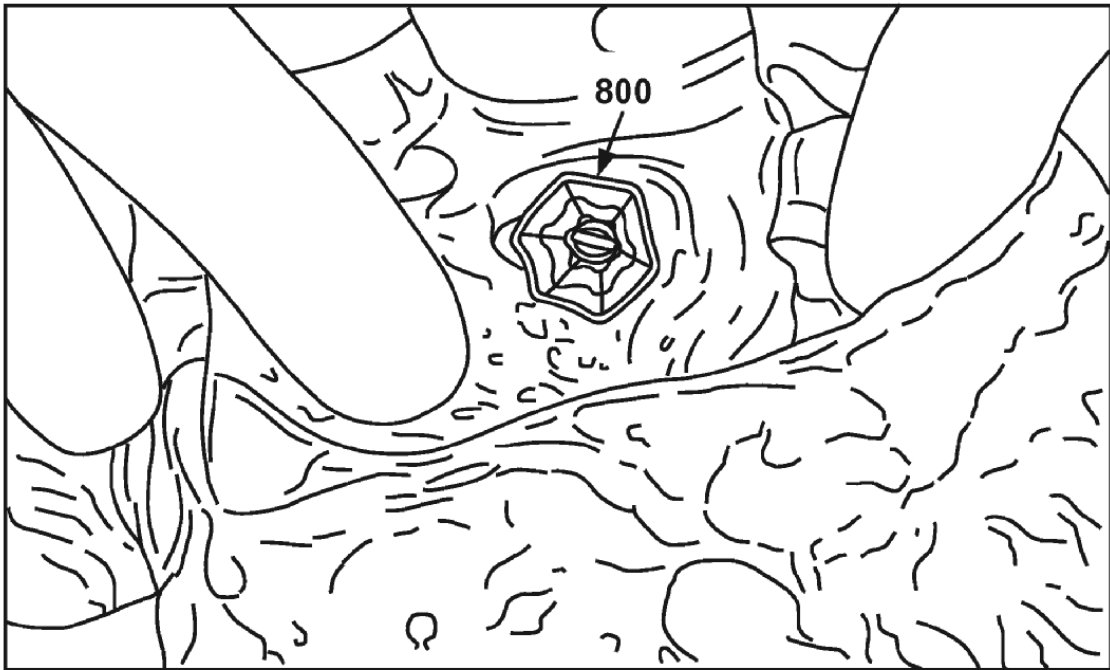


FIG. 11A



FIG. 11B

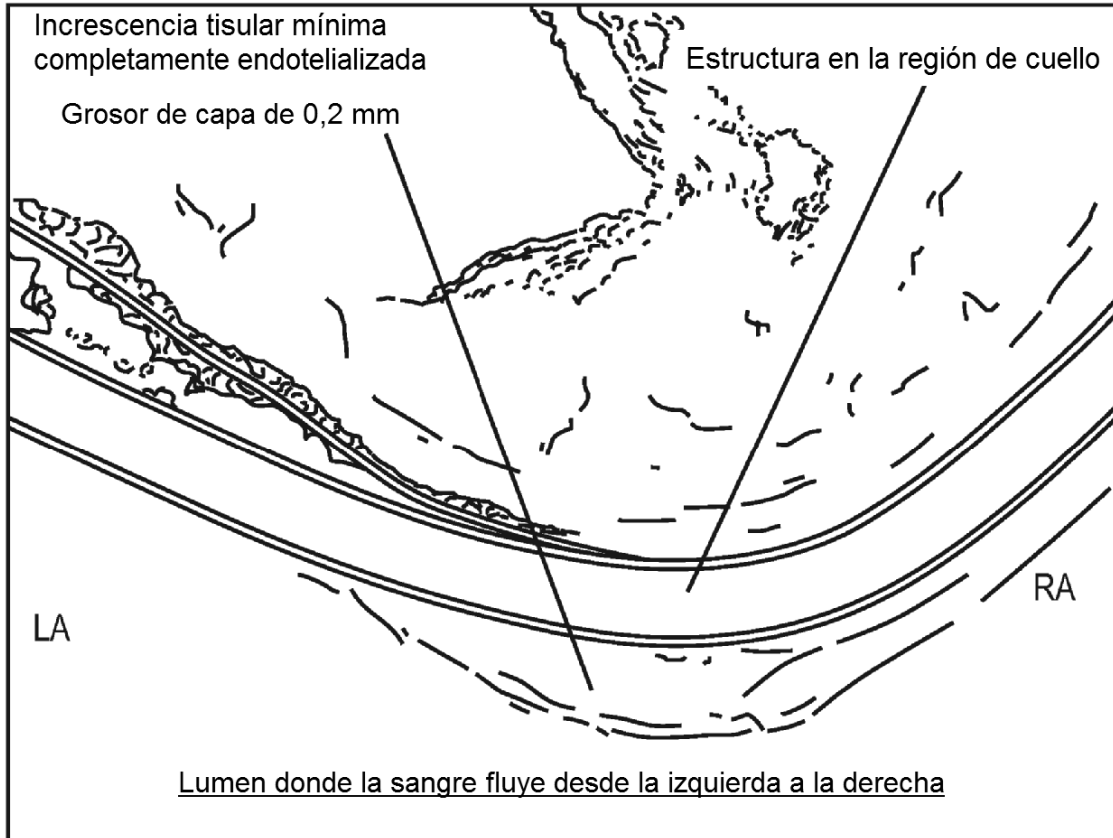


FIG. 11C