

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 322**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2009 PCT/US2009/051784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10014515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009 E 09802244 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2326264**

54 Título: **Fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas**

30 Prioridad:

**27.07.2008 US 83934 P**  
**11.09.2008 US 96061 P**  
**23.03.2009 US 162343 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.03.2018**

73 Titular/es:

**PI-R-SQUARED LTD. (100.0%)**  
**10 Plaut Street**  
**76706 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**GOLAN, EREZ**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 659 322 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

Fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas

**[0001]** La presente invención se refiere en general a dispositivos percutáneos para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas, tales como valvas de la válvula aórtica.

5 **[0002]** Se hace referencia a la figura 1, que ilustra la anatomía de una válvula aórtica calcificada, una aorta ascendente y un arco aórtico. Las calcificaciones pueden incrustarse y/o superponerse en las valvas de las válvulas, que están conectadas a la pared aórtica justo por debajo de los orificios conorarios.

10 **[0003]** Se hace referencia ahora a la figura 2, que ilustra una vista ampliada de una válvula aórtica calcificada. Las valvas crean senos cóncavos en su aspecto aórtico, justo por debajo de los orificios conorarios. La calcificación puede incrustarse o superponerse en las valvas, haciendo las valvas más gruesas y menos flexibles. De forma específica, la calcificación que se produce en la base de la valva, es decir, donde la valva conecta con el anillo o pared aórtica, puede afectar considerablemente a la movilidad de la valva, al igual que la fricción en la bisagra de una puerta.

15 **[0004]** A continuación, se hace referencia a la figura 3, que ilustra el efecto anticipado de la utilización de un dispositivo de valvuloplastia con balón (técnica anterior) con el fin de dilatar la válvula. El balón no está diseñado para fracturar la calcificación y, por tanto, solo produce un efecto de "ensanchamiento" limitado en las valvas y en el anillo. Este efecto de "ensanchamiento" puede tener una efectividad y una durabilidad limitadas, puede causar potencialmente el desgarro del tejido fibroso que conforma la mayoría de las valvas y podría incluso presionar la calcificación contra el nódulo AV, provocándole complicaciones al paciente.

20 **[0005]** A continuación, se hace referencia a la figura 4, que ilustra un resultado típico en la técnica anterior al implantar una válvula montada en un *stent* transcatóter dentro de una válvula nativa muy calcificada (ya sea con o sin valvuloplastia con balón convencional como etapa previa). La gran calcificación en las valvas de la válvula nativa permanece intacta, evitando que la válvula montada en un *stent* implantada se expanda por completo. Cuando el *stent* con la válvula implantada no se expande correctamente, la zona transversal de la válvula implantada será más pequeña, la coadaptación de las valvas de la válvula implantada será subóptima y pueden producirse fugas paravalvulares considerables debido a los huecos restantes entre el *stent* con la válvula implantada y las valvas de la válvula nativa. Todos y cada uno de estos factores podrían sacrificar considerablemente el resultado a corto y largo plazo del procedimiento de implantación de válvulas transcatóter.

30 **[0006]** WO2007/149905 da a conocer un método y sistemas de implantación de válvulas protésicas, especialmente en lo referido a la preparación del sitio nativo de una válvula aórtica incompetente o estenótica nativa de una válvula de sustitución protésica.

**[0007]** La presente invención proporciona un dispositivo para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas según se reivindica en la reivindicación 1.

35 **[0008]** La presente invención pretende proporcionar dispositivos percutáneos mejorados que puedan utilizarse para la fracturación de calcificaciones en valvas de válvulas aórticas, con el fin de aumentar la flexibilidad y la movilidad de la valva, aumentando de esta manera la zona transversal de la válvula abierta en pacientes con estenosis aórtica. Además, los dispositivos y los métodos descritos pueden aplicarse como una etapa de preparación para la implantación de una válvula aórtica transcatóter, con el fin de permitir la implantación de válvulas en válvulas nativas muy calcificadas, aumentar la zona transversal de la válvula implantada y disminuir el riesgo de fugas paravalvulares. Los dispositivos y los métodos también pueden diseñarse para realizar una angioplastia en una placa calcificada.

40 **[0009]** Algunos modos de realización de la invención consisten en dispositivos percutáneos para fracturar, serrar, dilatar de forma selectiva y posiblemente recuperar valvas de válvulas aórticas calcificadas. La invención puede resultar potencialmente útil para mejorar la seguridad, la efectividad y el resultado de los procedimientos de sustitución de válvulas aórticas percutáneas, específicamente en casos de calcificación asimétrica considerable o válvulas bicúspides. La invención también puede utilizarse en un procedimiento independiente para pacientes con estenosis aórtica.

45 **[0010]** Algunos modos de realización de la invención consisten en dispositivos que pueden utilizarse para mejorar de forma considerable la seguridad y la eficacia de la implantación percutánea de válvulas aórticas. En particular, se describe un manguito de protección percutánea que puede colocarse en la aorta, a través del que pueden suministrarse grandes dispositivos de perfil tales como válvulas aórticas sin rasgar la pared aórtica potencialmente calcificada. El manguito también puede utilizarse para colocar de forma precisa la nueva válvula para su despliegue guiando la nueva válvula al centro de la válvula nativa y utilizando marcadores en el manguito que corresponden a características anatómicas relevantes. El manguito de protección también puede crear una  
55 región cerrada por encima de las valvas de la válvula nativa y por debajo de los orificios conorarios, con el fin de

atrapar cualquier émbolo que pudiera crearse durante la manipulación de la calcificación en la válvula, la dilatación o la implantación de la nueva válvula. La invención incluye además dispositivos que pueden ayudar en la fracturación de válvulas nativas calcificadas con el fin de dilatar mejor la válvula antes de implantar la nueva válvula, o incluso en un procedimiento independiente cuando no es necesario implantar una nueva válvula.

- 5 **[0011]** Se da a conocer un método para la mejora de la movilidad de la valva de la válvula fracturando calcificaciones sin extraer necesariamente las calcificaciones fracturadas. El método hace las valvas calcificadas más flexibles generando un impacto en las valvas y fracturando las calcificaciones. Las calcificaciones fracturadas se reducen a un tamaño lo suficientemente pequeño para que puedan dejarse de forma segura en el sitio de las valvas sin tener que extraerlas. Es decir, el tamaño es lo suficientemente pequeño para no causar  
10 ninguna obstrucción peligrosa en el flujo sanguíneo o en el buen funcionamiento de las válvulas. Por tanto, las calcificaciones fracturadas pueden dejarse en la valva o, de forma alternativa, pueden extraerse (p. ej., arrastrándolas). El método puede utilizarse como una etapa de preparación antes de la implantación de una nueva válvula (reduciendo fugas, mejorando la durabilidad, aumentando la zona transversal, entre otros). El término "fractura" se refiere a cualquier tipo de reducción de tamaño, tal como, pero sin carácter limitativo,  
15 fracturación, pulverización, rotura, triturado, troceado y similares.

- [0012]** Se proporciona, según un modo de realización de la invención, un dispositivo según la reivindicación 1 para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas que incluye un catéter configurado para un suministro percutáneo en una válvula cardíaca, un elemento que produce una fractura dispuesto en una parte distal de dicho catéter y que sirve para vibrar y fracturar mecánicamente calcificaciones cuando se pone en  
20 contacto con una calcificación en una valva de dicha válvula cardíaca; y una fuente de energía que sirve para hacer vibrar el elemento que produce una fractura de manera que el elemento que produce una fractura fracture la calcificación sin extraer necesariamente la calcificación de la valva.

- [0013]** Según un modo de realización de la invención, el elemento que produce una fractura incluye un elemento que produce un impacto de alta velocidad. (A continuación, se describen modos de realización para un elemento que produce un impacto de alta velocidad, pero la invención no está limitada a dicho elemento). El elemento que produce una fractura puede fracturar mecánicamente las calcificaciones de forma simultánea en más de una región de la válvula cardíaca.  
25

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### **[0014]**

- 30 La figura 1 es una ilustración simplificada de la anatomía de una válvula aórtica calcificada, una aorta ascendente y un arco aórtico.

La figura 2 es una vista ampliada de una válvula aórtica calcificada.

La figura 3 es una ilustración simplificada del efecto anticipado de la utilización de un dispositivo de valvuloplastia con balón de la técnica anterior con el fin de dilatar la válvula.

- 35 La figura 4 es una vista en sección transversal simplificada del resultado típico al implantar una válvula montada en un *stent* transcatéter dentro de una válvula nativa muy calcificada (ya sea con o sin valvuloplastia con balón convencional como etapa previa), en la técnica anterior.

La figura 5 es una ilustración simplificada de un dispositivo percutáneo para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas.

- 40 La figura 6 es una ilustración simplificada de otra versión del dispositivo percutáneo de la figura 5, que puede ser adecuado para la fracturación de la calcificación de la válvula de forma simultánea dentro de varias valvas de la válvula.

Las figuras 7A-7B son ilustraciones simplificadas de las valvas antes y después del efecto producido por un lazo metálico que produce un impacto del dispositivo de la figura 5.

- 45 La figura 8 es una ilustración simplificada de un modo de realización de la invención.

La figura 9 es una ilustración simplificada de la válvula después del tratamiento con el catéter de impacto de la figura 8.

La figura 10 es una ilustración simplificada de la válvula después del tratamiento con el catéter de impacto de la figura 8, después de que los lazos metálicos se hayan plegado dentro de un eje externo.

- 50 La figura 11 es una vista de sección transversal simplificada del resultado considerablemente mejorado al implantar una válvula transcatéter o *stent* con válvula dentro de la válvula previamente calcificada, después de

haberla tratado con el catéter de impacto de la presente invención (en comparación con la válvula sin tratar mostrada en la figura 4).

La figura 12 es una ilustración simplificada de las partes proximal y distal de un modo de realización del catéter de impacto de la figura 8, según un modo de realización de la invención.

- 5 La figura 13 es una ilustración simplificada de un dispositivo percutáneo (otro catéter de impacto) para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas, según otro modo de realización no limitativo de la presente invención.

La figura 14 es una ilustración simplificada del resultado de la utilización del catéter de impacto descrito en la figura 13.

- 10 La figura 15 es una ilustración simplificada de las partes proximal y distal del catéter de impacto de la figura 13, según un modo de realización no limitativo de la invención.

La figura 16 es una ilustración simplificada de un ejemplo de una fuente de impacto para el dispositivo de la figura 13, según un modo de realización no limitativo de la invención.

- 15 La figura 17 es una ilustración simplificada de una adición opcional de una red de protección embólica sobre el catéter de impacto de la figura 13, según un modo de realización no limitativo de la invención.

La figura 18 es una ilustración simplificada de otra aplicación del catéter de impacto, concretamente la dilatación de la placa arterial calcificada, como un tratamiento individual, o como preparación para un tratamiento adicional tal como la colocación de *stents*, según un modo de realización no limitativo de la invención.

- 20 La figura 19 es una ilustración simplificada de un dispositivo percutáneo para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas y para el aumento de la flexibilidad de las valvas calcificadas antes de dilatar la válvula, según otro modo de realización no limitativo de la presente invención.

La figura 20 es una ilustración simplificada de un modo de realización no limitativo de la punta del catéter vibratorio del dispositivo de la figura 19.

- 25 La figura 21 es una ilustración simplificada de un modo de realización alternativo para un catéter de fracturación con una punta vibratoria.

La figura 22 es una ilustración simplificada de un dispositivo percutáneo (catéter) para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas y para el aumento de la flexibilidad de las valvas calcificadas antes de dilatar la válvula, según otro modo de realización no limitativo de la presente invención.

La figura 23 es una ilustración simplificada de un catéter de fracturación.

- 30 La figura 24 es una vista en sección superior simplificada (del lateral aórtico) del catéter de fracturación con tres brazos extensibles, colocados dentro de la válvula nativa.

La figura 25 es una vista en sección superior simplificada (del lateral aórtico) de otro modo de realización de un catéter de fracturación con seis brazos extensibles, colocados en la válvula nativa.

La figura 26 es una ilustración simplificada de un catéter de fracturación con brazos de fracturación extensibles.

- 35 La figura 27 es una ilustración simplificada de otra versión del modo de realización de la figura 26.

La figura 28 es una ilustración simplificada de un componente opcional agregado al catéter de fracturación, en concreto un manguito de protección.

- 40 Las figuras 29-31 son ilustraciones simplificadas de un procedimiento percutáneo para la fracturación de valvas de válvulas calcificadas antes de la implantación de una nueva válvula, donde en la figura 29 el catéter de fracturación se suministra sobre un cable guía dentro de la válvula a partir del lateral aórtico; en la figura 30 los brazos de fracturación extensibles se extienden gradualmente y a continuación se activan para fracturar la calcificación en la válvula; y en la figura 31 se despliega el manguito de protección y los brazos de fracturación se retraen de nuevo en el catéter.

- 45 La figura 32 es una ilustración simplificada de un dispositivo de recuperación percutánea para la recuperación de un dispositivo nativo.

La figura 33 es una ilustración simplificada del dispositivo de recuperación de la figura 32 visto desde arriba (el lado aórtico) cuando se extiende y se coloca en la válvula aórtica.

La figura 34 es una ilustración simplificada del dispositivo de recuperación de la figura 32 a medida que se suministra y se coloca dentro de la válvula aórtica nativa.

La figura 35 es una ilustración simplificada de una vía alternativa para recuperar el dispositivo de recuperación de la figura 32 mediante el ápice.

5 La figura 36 es una ilustración simplificada de un manguito de protección.

La figura 37 es una ilustración simplificada del manguito de protección en una posición totalmente expandida/desplegada.

La figura 38 es un primer plano de la parte distal de un modo de realización de un manguito de protección.

10 La figura 39 es una ilustración simplificada de diferentes secciones de un posible modo de realización de un manguito de protección.

La figura 40 es una ilustración simplificada de un método para dilatar la válvula utilizando valvuloplastia con balón.

15 La figura 41 es una vista en sección transversal simplificada de una válvula tricúspide calcificada dilatada por el balón de la figura 40 utilizando cables distales para fracturar de forma más efectiva las calcificaciones de la valva.

La figura 42 es una vista en sección transversal simplificada de una válvula bicúspide calcificada dilatada por el balón de la figura 40 utilizando cables distales para fracturar de forma más efectiva las calcificaciones de la valva.

20 La figura 43 es una ilustración simplificada de una colocación percutánea de una nueva válvula a través del manguito de protección.

La figura 44 es una ilustración simplificada de la nueva válvula en su lugar y el manguito de protección retraído de nuevo en una funda para extraerlo del cuerpo del paciente.

La figura 45 es una ilustración simplificada de un catéter de descalcificación de onda de choque percutáneo.

25 La figura 46 es una ilustración simplificada de un posible modo de realización del catéter de onda de choque de la figura 45.

La figura 47 es una ilustración simplificada de otra posible configuración para el catéter de fracturación onda de choque.

La figura 48 es una vista en sección transversal simplificada de un posible dispositivo y método de concentración para la configuración del catéter de la vena cava descrita en la figura 47.

### 30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN

35 **[0015]** A continuación, se hace referencia a la figura 5, que ilustra un dispositivo percutáneo 10 para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas. El dispositivo 10 es un dispositivo de impacto con catéter (catéter de impacto) que incluye una carcasa externa 12 (con forma de eje y también denominada eje 12) en la que se aloja y a partir de la que se despliega, un elemento que produce un impacto 14. El elemento que produce un impacto 14 crea un impacto mecánico cuando entra en contacto con el tejido duro. El impacto mecánico se crea mediante un movimiento vibratorio rápido hacia delante y hacia atrás del elemento que produce un impacto 14. La amplitud de este movimiento vibratorio puede ser pequeña (normalmente desde menos de un milímetro y hasta unos pocos milímetros), pero la velocidad del elemento que produce un impacto 14 cuando se mueve en la dirección hacia delante es relativamente alta. Este rápido movimiento hacia delante hace que el elemento que produce un impacto 14 sea muy efectivo en la fracturación del tejido duro, tal como una calcificación de válvula, a la vez que produce un efecto mínimo o ningún efecto en el tejido blando, tal como un tejido de valva fibroso o la pared aórtica. En la figura 5, se suministra un elemento que produce un impacto con forma de vara básico 14 utilizando el eje externo 12 en el seno, hasta que hace contacto con la base de la valva. Cuando se activa el impactador, el elemento que produce un impacto 14 vibra y golpea la calcificación cerca o en la base de la valva, rompiéndola en fragmentos más pequeños (véase la figura 7). Existen varios métodos para producir el movimiento vibratorio, como se describirá a continuación.

40 **[0016]** Se hace referencia ahora a la figura 6, que ilustra otra versión del dispositivo percutáneo, que puede ser adecuado para la fracturación de la calcificación de la válvula de forma simultánea dentro de varias valvas de la válvula. Un elemento que produce un impacto 24 (p. ej., un eje que suministra un impacto) tiene libertad para moverse/vibrar hacia delante y hacia atrás dentro de una carcasa externa (eje externo) 22. Una fuente de energía y un mecanismo en la parte proximal (o distal) del catéter (véase la figura 12) produce este movimiento

vibratorio del eje que suministra un impacto. Con el fin de transferir de forma efectiva el impacto a varias valvas de forma simultánea (específicamente a lo largo de las bases de las valvas), pueden utilizarse lazos metálicos que producen un impacto (brazos arqueados) 26, que se extienden desde el extremo distal del elemento que produce un impacto 24. Estos lazos 26 están diseñados para ser lo suficientemente rígidos de manera que cuando están conectados al eje que suministra un impacto vibratorio 24 en su lado proximal, pueden transferir el impacto de forma efectiva a su punta distal, donde golpean la calcificación. Al mismo tiempo, los lazos metálicos 26 pueden diseñarse para ser lo suficientemente flexibles de manera que pueden suministrarse al paciente en un estado plegado (retraído) dentro del eje externo 22 y, a continuación, después de alcanzarla válvula, los lazos 26 pueden expandirse en los senos de manera que cubran de forma simultánea todas las bases de las valvas. El catéter entero puede suministrarse y retraerse utilizando un cable guía convencional 28. Los materiales adecuados para construir lazos 26 con el requisito de una mezcla/combinación de rigidez y flexibilidad incluyen, sin carácter limitativo, NITINOL, acero inoxidable y plástico, entre otros. Puede utilizarse un tratamiento térmico para alcanzar dureza cerca de las puntas distales a la vez que se conserva la flexibilidad en otras partes de los lazos. Existen varias técnicas disponibles conocidas en la técnica para crear una forma autoexpandible adecuada en los lazos, tal como el tratamiento térmico, etc. Pueden utilizarse formas y mecanismos alternativos, tales como varas, esferas, mallas metálicas, etc., en lugar de lazos metálicos simples (no mostrados en el presente documento) con el fin de transferir de forma más efectiva el impacto a la calcificación.

**[0017]** A continuación, se hace referencia a las figuras 7A-7B, que ilustran respectivamente las valvas antes y después del efecto producido por el lazo metálico que produce un impacto 26. Antes de la aplicación del impacto, pueden existir grandes calcificaciones dentro de las bases de las valvas o cerca de los bordes de las valvas. Tras aplicar el impacto, las calcificaciones pueden fragmentarse en depósitos más pequeños, haciendo la valva más fina y más flexible.

**[0018]** A continuación, se hace referencia a la figura 8, que ilustra otra versión del modo de realización de la figura 6. Esta versión incluye un balón de valvuloplastia 30 para la fracturación y la dilatación simultánea de la válvula. El balón (o cualquier otro componente colocado debajo de las valvas) puede utilizarse también como yunque contra el que se golpea la calcificación de la valva mediante los lazos metálicos que producen un impacto. El catéter incluye tres ejes independientes que pueden moverse hacia delante y hacia atrás unos con respecto a los otros. El eje externo 22 se utiliza para suministrar y colocar el catéter, por ejemplo mediante un cable guía 28. El eje (móvil) que suministra un impacto 24 se utiliza para suministrar el impacto mecánico de la fuente de energía (colocada de forma más proximal, véase por ejemplo la figura 12) a los lazos metálicos que producen un impacto 26. Los lazos metálicos 26 pueden desplegarse para hacer contacto y transferir el impacto de forma simultánea a todas las valvas. El balón 30 se dispone en un eje con balón de valvuloplastia 32 (que presenta un lumen adecuado para que pase a través del mismo un fluido para inflar el balón 30). El eje 32 puede suministrarse a través del eje que suministra un impacto 24 de manera que cuando el balón 30 se infla las valvas se empujan a un lado. Una vez que se infla el balón 30, los lazos metálicos que producen un impacto 26 se activan para fracturar la calcificación dentro de las valvas, permitiendo que las valvas se vuelvan gradualmente más finas y más flexibles y permitiendo que el balón 30 dilate gradualmente la válvula de forma más efectiva. Utilizar el balón 30 para dilatar la válvula de forma simultánea a la fracturación de la calcificación puede resultar ventajoso, puesto que el balón 30 presiona las valvas contra los lazos metálicos que producen un impacto 26, minimizando el movimiento relativo, aumentando el efecto de fracturación mediante la generación de tensión en las valvas y utilizándolo como un yunque, y también proporcionando al operador una respuesta en tiempo real sobre el progreso de la dilatación de la válvula. El balón de valvuloplastia 30 y su sistema de suministro pueden ser una parte integrante del dispositivo impactador o un dispositivo independiente utilizado junto con el dispositivo impactador.

**[0019]** Se hace referencia ahora a la figura 9, que ilustra la válvula después del tratamiento con el catéter de impacto de la figura 8. Las valvas son ahora más finas y más flexibles, permitiendo que el balón 30 dilate en mayor medida la válvula.

**[0020]** A continuación, se hace referencia a la figura 10, que ilustra la válvula después del tratamiento con el catéter de impacto de la figura 8, después de que los lazos metálicos 26 se hayan plegado dentro del eje externo 22. El balón 30 puede entonces expandirse por completo para dilatar la válvula aún más. El resultado mejorado, por lo que respecta a una mayor zona de sección transversal de la válvula abierta, y una mayor seguridad y durabilidad, puede conseguirse como un procedimiento independiente para pacientes con estenosis aórtica, o como una etapa preparatoria para la implantación de una válvula transcáteter.

**[0021]** A continuación, se hace referencia a la figura 11, que ilustra una vista en sección transversal del resultado considerablemente mejorado al implantar una válvula transcáteter o *stent* con válvula 31 dentro de la válvula previamente calcificada, después de haberla tratado con el catéter de impacto (en comparación con la válvula sin tratar mostrada en la figura 4). La gran calcificación de la válvula nativa se ha fragmentado, permitiendo que la válvula implantada se expanda por completo, aumentando su zona transversal, mejorando la adaptación de las valvas de la válvula implantada y reduciendo de forma considerable las fugas paravalvulares. Todos y cada uno

de estos factores pueden mejorar considerablemente el resultado a corto y largo plazo del procedimiento de implantación de válvulas transcáteter.

**[0022]** Se hace referencia ahora a la figura 12, que ilustra las partes proximal y distal de un modo de realización del catéter de impacto de la figura 8. El eje externo 22 cubre toda la longitud del catéter. El eje que suministra un impacto 24 atraviesa el eje externo 22 y está diseñado para transferir vibraciones y el impacto creado por una fuente de impacto (fuente de energía) 34 en la parte proximal 33 del catéter, hasta los lazos metálicos que producen un impacto 26 en la parte distal 35 del catéter. La fuente de impacto 34 puede ser cualquier fuente de energía o mecanismo conocido en la técnica para crear un movimiento hacia delante y hacia atrás del eje que suministra un impacto 24, tal como, pero sin carácter limitativo, neumático (presión de gas y émbolo), hidráulico, electromagnético (bobina e imán), piezoeléctrico, descarga eléctrica (espinterómetro), manual (con o sin un mecanismo accionado por resorte), transductor ultrasónico, entre otros. La selección del mecanismo y de la fuente de energía depende, entre otros factores, del patrón de movimiento requerido del eje que suministra un impacto (frecuencia, amplitud, velocidad del movimiento hacia delante y hacia atrás, fuerza de impacto, etc.). De forma alternativa, la fuente de impacto puede colocarse en la parte distal del catéter (no mostrada), p. ej., un émbolo neumático en miniatura integrado en la punta distal y activado mediante aire que se bombea en la parte interna del catéter, o un electroimán en la punta distal, que es accionado mediante corriente eléctrica, etc. Se proporciona una bomba 36 para inflar el balón 30.

**[0023]** A continuación, se hace referencia a la figura 13, que ilustra un dispositivo percutáneo 40 (otro catéter de impacto) para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas. El dispositivo 40 puede dilatar de forma simultánea la válvula y fracturar las calcificaciones dentro de las valvas. Un eje externo 42 cubre la mayor parte de la longitud del catéter y se utiliza para suministrar el catéter a la válvula, potencialmente sobre un cable guía 28. Los lazos metálicos que producen un impacto o arcos (brazos arqueados) 46 están conectados en su lado proximal a un eje (móvil) que suministra un impacto 44 y en su lado distal a otro eje interno 48. Cuando el eje interno 48 se retira hacia atrás (distalmente) con respecto al eje que suministra un impacto 44, la distancia entre los extremos distal y proximal de los arcos metálicos 46 se acorta, y se fuerza a los arcos 46 a doblarse y a empujar las valvas de la válvula a un lado de manera que se dilata la válvula. Cuando los arcos metálicos 46 se doblan de forma que se haga suficiente contacto entre los arcos metálicos 46 y las valvas de la válvula, y se aplica una fuerza suficiente para empujar las valvas a un lado, entonces el eje que suministra un impacto 44 puede utilizarse de forma adicional para suministrar un impacto o vibraciones a través de los arcos metálicos 46 a las valvas con el fin de fracturar las calcificaciones. Cualquier movimiento hacia delante o hacia atrás del eje que suministra un impacto 44 se traducirá mediante los arcos metálicos 46 en un impacto o vibración lateral en las valvas. Por tanto, este modo de realización del catéter de impacto puede utilizarse para dilatar de forma simultánea la válvula aumentando la tracción en el eje interno 48, mientras se fracturan las calcificaciones suministrando un impacto a los arcos metálicos 46 a través del eje que suministra un impacto 44. Pueden realizarse fácilmente diversas variaciones a este diseño, como utilizar una malla metálica de tipo red en lugar de arcos metálicos, o incluso un balón dentro de los arcos. Por supuesto, también es posible "invertir" la función de los ejes, es decir, aplicar el impacto al eje interno mientras que se fija el eje que suministra un impacto, etc.

**[0024]** A continuación, se hace referencia a la figura 14, que ilustra el resultado de la utilización del catéter de impacto descrito en la figura 13. La mayoría de calcificaciones en las valvas se han fracturado, haciendo las valvas más flexibles y permitiendo que la válvula se abra, a medida que los arcos metálicos 46 se extienden lateralmente tirando del eje interno 48 de forma adicional dentro del catéter.

**[0025]** Se hace referencia ahora a la figura 15, que ilustra las partes proximal y distal 43 y 45, respectivamente, de un catéter de impacto de la figura 13. El eje externo 42 cubre la mayor parte de la longitud del catéter. El eje que suministra un impacto 44 atraviesa el eje externo 42 y está diseñado para transferir las vibraciones y el impacto creado por una fuente de impacto 47 en la parte proximal 43 del catéter, hasta los arcos metálicos que producen un impacto 46 en la parte distal 45 del catéter. La fuente de impacto 47 puede ser cualquier fuente de energía o mecanismo conocido en la técnica para crear un movimiento hacia delante y hacia atrás del eje que suministra un impacto, tal como, pero sin carácter limitativo, neumático (presión de gas y émbolo), hidráulico, electromagnético (bobina e imán), piezoeléctrico, descarga eléctrica (espinterómetro), manual (con o sin un mecanismo accionado por resorte), transductor ultrasónico, entre otros. La selección del mecanismo y de la fuente de energía depende, entre otros factores, del patrón de movimiento requerido del eje que suministra un impacto (frecuencia, amplitud, velocidad del movimiento hacia delante y hacia atrás, fuerza de impacto, etc.). Además, se proporciona un mecanismo de dilatación 49 en el lado proximal 43 del catéter, que permite una extensión gradual de los arcos metálicos 46 controlada por un operador tirando del eje interno 48 con respecto al eje que suministra un impacto 44, por ejemplo utilizando un mecanismo a base de tornillos. A medida que se gira el tornillo, se tira suavemente del eje interno 48, de manera que la distancia entre los extremos proximal y distal de los arcos metálicos 46 se acorta y se fuerza a los arcos 46 a doblarse y a extenderse lateralmente. Tras ajustar la posición del arco utilizando el mecanismo de dilatación 49, la fuente de impacto 47 puede activarse para fracturar las calcificaciones y la posición del arco puede aumentarse de forma adicional, y etcétera. Pueden utilizarse otras muchas técnicas para extender los arcos metálicos 46, a la vez que se suministra un impacto para fracturar las calcificaciones.

- 5 **[0026]** A continuación, se hace referencia a la figura 16, que ilustra un ejemplo de fuente de impacto 47, en concreto una fuente de impacto electromagnética. Un imán permanente cilíndrico 50 puede deslizarse libremente hacia delante y hacia atrás sobre el lado proximal del eje interno 48, con el fin de golpear repetidamente el eje que suministra un impacto 44, generando de esta manera percusiones de impacto que se suministran mediante el eje que suministra un impacto 44 a la parte distal del catéter. Una bobina eléctrica 52 rodea el imán 50, de forma que cuando la corriente atraviesa la bobina 52 genera un movimiento hacia delante y hacia atrás del imán 50. Se conecta una fuente de corriente 54 a la bobina 52 y permite un control sobre los parámetros importantes tales como la frecuencia de impacto, la forma de la onda de corriente, la amplitud, etc.
- 10 **[0027]** Se hace referencia ahora a la figura 17, que ilustra una adición opcional de una red de protección embólica (también denominada manguito) 56 sobre el catéter de impacto. La red 56 puede fabricarse con una malla metálica o un material sólido que cubra toda la sección transversal aórtica o parte de ella, con el fin de atrapar cualquier émbolo que pudiera crearse al fracturar las calcificaciones. La red 56 puede diseñarse para plegarse dentro del catéter y fuera del catéter, utilizando un eje externo 42 como una cubierta para la extensión y la recuperación de la red.
- 15 **[0028]** A continuación, se hace referencia a la figura 18, que ilustra otra aplicación del catéter de impacto, concretamente la dilatación de la placa arterial calcificada, como un tratamiento individual, o como preparación para un tratamiento adicional tal como la colocación de *stents*. El catéter de impacto se suministra en la lesión (placa arterial) sobre un cable guía 28. El eje interno 48 se retira hacia atrás para extender/doblar los arcos metálicos que producen un impacto 46, de forma que hagan suficiente contacto y ejerzan fuerza sobre la placa. El eje que suministra un impacto 44 se activa entonces para generar un impacto sobre la placa calcificada y fracturar las calcificaciones. La fracturación de las calcificaciones facilita una dilatación más efectiva de la placa.
- 20 **[0029]** Se hace referencia ahora a la figura 19, que ilustra un dispositivo percutáneo 60 para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas y para el aumento de la flexibilidad de las valvas calcificadas antes de la dilatación de la válvula. El dispositivo 60 (también denominado catéter 60) puede suministrarse (de forma transapical, transfemoral o utilizando cualquier otra vía) en las proximidades de las valvas calcificadas. En la figura 19, se muestra el catéter 60 colocado en uno de los senos. Se infla un balón 62 con un fluido 63, como, pero sin carácter limitativo, suero fisiológico, o cualquier otro fluido conocido en la técnica, con el fin de crear un "acoplamiento" o contacto mecánico suficiente entre la valva y una punta distal 64 del catéter 60. La punta 64 se hace vibrar entonces, utilizando técnicas que se mostrarán a continuación, y la vibración se transfiere mediante balón 62 a la valva. Para un determinado intervalo de amplitudes y frecuencias de vibración, la valva vibrará de manera que algunos de los depósitos calcificados se fracturarán en partes más pequeñas, haciendo la valva más flexible. El contacto entre la valva y el dispositivo vibratorio puede ser a partir del lateral aórtico, el lateral del ventrículo, o ambos. Este modo de realización puede utilizarse también después del descrito en la figura 10, como un modo de realización alternativo a los lazos metálicos para suministrar el impacto.
- 25 **[0030]** A continuación, se hace referencia a la figura 20, que ilustra un modo de realización no limitativo de la punta del catéter vibratorio 64. Se conecta una pesa 66 fuera del eje a un elemento rotatorio 68 que rota dentro de un eje externo 70 del catéter de fracturación 60. La rotación puede generarse por un motor conectado al lado proximal del catéter (no se muestra), o mediante un motor en miniatura integrado en el lado distal del catéter (no se muestra). La rotación rápida de la pesa 66 fuera del eje crea un movimiento vibratorio de la punta del catéter.
- 30 **[0031]** Se hace referencia ahora a la figura 21, que ilustra un modo de realización alternativo para un catéter de fracturación con una punta vibratoria. Se monta una pesa 72 sobre un imán cilíndrico 74 que es flexible para moverse hacia delante y hacia atrás dentro de una bobina 76 incorporada en un eje externo. Los cables de la bobina 78 están conectados en la parte proximal del catéter a un generador 79 de corriente/tensión alterna. Cuando se hace pasar la corriente alterna por la bobina 76, el imán 74 y la pesa 72 vibran hacia delante y hacia atrás a una amplitud y una frecuencia seleccionadas. El balón 62 puede inflarse para hacer un contacto suficiente con la valva de la válvula (no se muestra), con el fin de transferir el movimiento vibratorio a la valva y fracturar los depósitos calcificados.
- 35 **[0032]** Se hace referencia ahora a la figura 22, que ilustra un dispositivo percutáneo (catéter) 80 para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas y para el aumento de la flexibilidad de las valvas calcificadas antes de la dilatación de la válvula. Uno o más brazos (arqueados) de fracturación extensibles 82, que están dispuestos en el lado distal del catéter, se extienden radialmente desde el centro del catéter y son retráctiles (plegables) de vuelta al catéter. Por ejemplo, un lateral de cada brazo 82 puede estar conectado a un elemento interno (eje) 84 y otro lateral conectado a una funda externa (eje) 86. Al presionar o tirar del elemento interno 84 dentro de la funda externa 86 o viceversa, los brazos 82 pueden plegarse o extenderse. Los brazos 82 constan de bordes externos afilados y presentan una rigidez suficiente en la dirección radial para aplicar una fuerza radial de corte contra el tejido de la válvula, con el fin de fracturar los depósitos calcificados cuando se extienden.
- 40 **[0031]** Se hace referencia ahora a la figura 21, que ilustra un modo de realización alternativo para un catéter de fracturación con una punta vibratoria. Se monta una pesa 72 sobre un imán cilíndrico 74 que es flexible para moverse hacia delante y hacia atrás dentro de una bobina 76 incorporada en un eje externo. Los cables de la bobina 78 están conectados en la parte proximal del catéter a un generador 79 de corriente/tensión alterna. Cuando se hace pasar la corriente alterna por la bobina 76, el imán 74 y la pesa 72 vibran hacia delante y hacia atrás a una amplitud y una frecuencia seleccionadas. El balón 62 puede inflarse para hacer un contacto suficiente con la valva de la válvula (no se muestra), con el fin de transferir el movimiento vibratorio a la valva y fracturar los depósitos calcificados.
- 45 **[0032]** Se hace referencia ahora a la figura 22, que ilustra un dispositivo percutáneo (catéter) 80 para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas y para el aumento de la flexibilidad de las valvas calcificadas antes de la dilatación de la válvula. Uno o más brazos (arqueados) de fracturación extensibles 82, que están dispuestos en el lado distal del catéter, se extienden radialmente desde el centro del catéter y son retráctiles (plegables) de vuelta al catéter. Por ejemplo, un lateral de cada brazo 82 puede estar conectado a un elemento interno (eje) 84 y otro lateral conectado a una funda externa (eje) 86. Al presionar o tirar del elemento interno 84 dentro de la funda externa 86 o viceversa, los brazos 82 pueden plegarse o extenderse. Los brazos 82 constan de bordes externos afilados y presentan una rigidez suficiente en la dirección radial para aplicar una fuerza radial de corte contra el tejido de la válvula, con el fin de fracturar los depósitos calcificados cuando se extienden.
- 50 **[0031]** Se hace referencia ahora a la figura 21, que ilustra un modo de realización alternativo para un catéter de fracturación con una punta vibratoria. Se monta una pesa 72 sobre un imán cilíndrico 74 que es flexible para moverse hacia delante y hacia atrás dentro de una bobina 76 incorporada en un eje externo. Los cables de la bobina 78 están conectados en la parte proximal del catéter a un generador 79 de corriente/tensión alterna. Cuando se hace pasar la corriente alterna por la bobina 76, el imán 74 y la pesa 72 vibran hacia delante y hacia atrás a una amplitud y una frecuencia seleccionadas. El balón 62 puede inflarse para hacer un contacto suficiente con la valva de la válvula (no se muestra), con el fin de transferir el movimiento vibratorio a la valva y fracturar los depósitos calcificados.
- 55 **[0032]** Se hace referencia ahora a la figura 22, que ilustra un dispositivo percutáneo (catéter) 80 para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas y para el aumento de la flexibilidad de las valvas calcificadas antes de la dilatación de la válvula. Uno o más brazos (arqueados) de fracturación extensibles 82, que están dispuestos en el lado distal del catéter, se extienden radialmente desde el centro del catéter y son retráctiles (plegables) de vuelta al catéter. Por ejemplo, un lateral de cada brazo 82 puede estar conectado a un elemento interno (eje) 84 y otro lateral conectado a una funda externa (eje) 86. Al presionar o tirar del elemento interno 84 dentro de la funda externa 86 o viceversa, los brazos 82 pueden plegarse o extenderse. Los brazos 82 constan de bordes externos afilados y presentan una rigidez suficiente en la dirección radial para aplicar una fuerza radial de corte contra el tejido de la válvula, con el fin de fracturar los depósitos calcificados cuando se extienden.



5 **[0033]** A continuación, se hace referencia a la figura 23, que muestra otra versión del catéter de fracturación. En esta versión, los brazos extensibles 82 están montados sobre un balón 88. Cuando se infla el balón 88, este aplica una fuerza radial que empuja los brazos 82 hacia afuera para extenderlos y atravesar los depósitos calcificados. Cuando el balón se desinfla 88, los brazos 82 se vuelven a plegar en la funda 86 del catéter. De forma alternativa a la utilización de un balón, el modo de realización de la figura 22 puede utilizarse con una cubierta adicional alrededor de los brazos extensibles utilizando un material de plástico o injerto (que se puede estirar o plegar cuando los brazos se extienden o se retraen). Dicha cubierta puede mejorar la distribución de las fuerzas radiales en las valvas y proporcionar cierta protección contra las lesiones en la superficie de la valva o la embolización.

10 **[0034]** Se hace referencia ahora a la figura 24, que ilustra una vista en sección superior (del lateral aórtico) del catéter de fracturación con brazos extensibles 82, cuando se coloca dentro de la válvula nativa. En el ejemplo mostrado en la figura 24, se incorporan tres brazos de fracturación extensibles 82 en el catéter. El catéter se hace avanzar parcialmente por el centro de la válvula, y se rota de forma que los brazos extensibles se dirijan contra las comisuras. Se puede utilizar una ecografía transesofágica (ETE) para realizar este posicionamiento.  
15 Los brazos 82 se entienden entonces radialmente de manera que corten las valvas unidas con el fin de dilatar la válvula.

20 **[0035]** Se hace referencia ahora a la figura 25, que ilustra una vista en sección superior (del lateral aórtico) de otro modo de realización de un catéter de fracturación con brazos extensibles 82, colocado en la válvula nativa. En el ejemplo mostrado en la figura 25, se incorporan seis brazos de fracturación extensibles 82 en el catéter, con el fin de atravesar las comisuras unidas y de fracturar el centro de cada una de las valvas calcificadas. Cuando se extienden los brazos 82, los depósitos calcificados grandes se fracturan en piezas más pequeñas, permitiendo una mejor dilatación de la válvula nativa. Puede entenderse fácilmente que el dispositivo inventado puede diseñarse para presentar cualquier número de brazos extensibles, ya sean montados sobre un balón o sin balón. Los brazos pueden diseñarse para formar diferentes funciones. Por ejemplo, algunos de los brazos  
25 pueden diseñarse para simplemente estabilizar/colocar el catéter y no para cortar/fracturar las comisuras o las valvas. En esos casos, no presentan un perfil afilado. Los brazos diseñados para fracturar o atravesar el tejido pueden diseñarse específicamente para presentar perfiles afilados. Los brazos pueden diseñarse para presentar posiciones angulares ajustables, de manera que, utilizando una guía por imágenes, tal como una ecografía transesofágica (ETE), puedan colocarse específicamente contra las comisuras, las valvas, los depósitos calcificados, etc. Los brazos también pueden diseñarse de forma que cada brazo individual presente una  
30 distancia radial de extensión ajustable y una fuerza ajustable contra el tejido.

**[0036]** A continuación, se hace referencia a la figura 26, que ilustra un catéter de fracturación 90 con brazos de fracturación extensibles 92. En este modo de realización, las capacidades de fracturación o corte de los brazos 92 se mejoran considerablemente permitiéndoles serrar el tejido. Si la válvula está muy calcificada, puede que no sea suficiente empujar simplemente los brazos afilados contra los depósitos calcificados con el fin de fracturarlos.  
35 En esos casos, pueden requerirse medios adicionales para permitir que los brazos atraviesen el tejido duro. En la figura 26, los brazos extensibles 92 están diseñados para presentar dientes de sierra afilados 94 que pueden moverse o hacerse vibrar hacia arriba y hacia abajo a lo largo del eje del catéter, a la vez que se extienden los brazos 92 para hacer presión contra el tejido. A determinados intervalos de frecuencia y amplitud vibratoria, los tejidos duros pueden serrarse, mientras que los tejidos blandos pueden dejarse intactos, lo que puede ser un requisito de seguridad importante del dispositivo. El movimiento de traslación o vibratorio puede generarse mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluyen los descritos anteriormente. En el modo de realización no limitativo ilustrado en la figura 26, se utilizaron medios electromagnéticos. Una bobina eléctrica 96, accionada por un generador de corriente alterna externo 98, mueve un imán deslizante 97 unido a una pesa 99  
45 hacia delante y hacia atrás dentro del catéter. Los brazos 92 se acoplan mecánicamente al electroimán vibratorio 97 de manera que los dientes de sierra 94 vibran a lo largo del eje del catéter y sierran el tejido duro. De forma alternativa, en lugar de utilizar los dientes de sierra, los brazos 92 pueden cubrirse en el lateral externo con una superficie áspera que puede moler o abrasar el tejido duro.

50 **[0037]** A continuación, se hace referencia a la figura 27, que ilustra otra versión del modo de realización de la figura 26. Se montan brazos extensibles 92 con dientes de sierra 94 en un balón 100, inflable mediante un tubo de inflado 102 que recorre el largo del catéter con una bomba de inflado 104 en el lado proximal. La bomba 104 puede aumentar la presión en el tubo 102 para inflar el balón 100 a través de los orificios de inflado 106 o disminuir la presión para desinflar el balón 100. Se dispone una pesa 108 en la punta del catéter, distalmente de los orificios de inflado 106, de manera que presente espacio para moverse hacia delante y hacia atrás dentro de  
55 la punta del catéter, en función de la presión de fluido aplicada por la bomba 104. La bomba 104 puede accionarse por un motor para crear cambios de presión pequeños pero rápidos alrededor de una presión media establecida por el operador, de forma que, además del inflado o desinflado del balón, la pesa 108 se ve afectada por estos cambios de presión rápidos y vibra a una frecuencia y amplitud seleccionadas para hacer que la punta del catéter y los brazos extensibles 92 vibren y sierran el tejido duro.

**[0038]** A continuación, se hace referencia a la figura 28, que ilustra un componente opcional agregado al catéter de fracturación, en concreto un manguito de protección 110. El manguito de protección 110 está diseñado para mantener las valvas en su sitio durante el procedimiento de fracturación/serrado/dilatación con el fin de evitar la embolización de los depósitos calcificados y el tejido de la valva en la aorta y las arterias coronarias. El manguito de protección 110 puede ser una malla de metal fina autoexpandible o expandible mediante balón que presenta aberturas de flujo 112 en los lados proximal y distal con el fin de permitir el flujo sanguíneo por el centro de la válvula, a menos que se utilice un balón para la dilatación. El manguito 110 puede presentar también varias aberturas de sierra alargadas 114 en su circunferencia con el fin de permitir que los brazos de fracturación 92 con dientes de sierra 94 hagan contacto con el tejido de la valva. Tras suministrar el catéter de fracturación en la válvula, el manguito 110 puede extenderse para hacer contacto con las valvas. Los brazos 92 pueden extenderse a continuación y utilizarse para serrar las valvas a través de las aberturas 114 en el manguito 110. Cuando las valvas están completamente dilatadas, los brazos 92 puede plegarse de nuevo en el catéter (no se muestra) y el manguito 110 puede mantenerse en su sitio hasta que se coloque la nueva válvula. Después de colocar la nueva válvula, se puede tirar suavemente del manguito 110 y pegarlo dentro del catéter de fracturación.

**[0039]** A continuación, se hace referencia a las figuras 29-31, que ilustran un procedimiento percutáneo para la fracturación de valvas de válvulas calcificadas antes de la implantación de una nueva válvula 116 (figura 31). En este ejemplo se ha seleccionado una vía transfemoral. En la figura 29, el catéter de fracturación 90 se suministra sobre un cable guía 28 dentro de la válvula a partir del lateral aórtico, mientras que el suministro de la nueva válvula 116 (figura 31) puede realizarse inmediatamente después utilizando la misma vía o de forma simultánea utilizando la vía transapical. Cuando se suministra el catéter de fracturación 90 en la válvula nativa, los brazos extensibles 92 se encuentran en una posición plegada. En modos de realización con un balón, el balón se desinfla (no se muestra) en este etapa. Los brazos extensibles 92 se colocan de manera que cualquier diente de sierra 94 o superficie de abrasión, si se aplica (no se muestra), resida en el plano de la válvula.

**[0040]** En la figura 30, los brazos de fracturación extensibles 92 se extienden gradualmente (mediante cualquier método tal como los métodos descritos anteriormente). Al mismo tiempo, el mecanismo de vibración, si se aplica (ya sea hidráulico, electromagnético, etc., como se ha descrito arriba), se activa con el fin de facilitar una fracturación selectiva y efectiva de la calcificación suministrando un impacto o serrando el tejido duro. Se puede utilizar la ecografía transesofágica (ETE) para controlar la posición angular de los brazos 92 y el grado en el que fracturan o cortan la calcificación sin dañar el tejido blando (no se muestra). A medida que los brazos extensibles 92 se extienden y fracturan o sierran las lesiones calcificadas, las valvas se empujan hacia los lados y la válvula se dilata para hacer espacio para la nueva válvula.

**[0041]** En la figura 31, se despliega el manguito de protección 110, y los brazos de fracturación 92 se retraen de nuevo dentro del catéter 90. Esto deja al manguito de protección 110 en su sitio, manteniendo de esta manera las valvas con lesiones calcificadas para que no se embolicen. Se mantiene el flujo sanguíneo a través de las aberturas de flujo 112. La nueva válvula 116 puede entonces suministrarse en la posición requerida a través de la abertura de flujo distal 112 en el manguito 110. Cuando la nueva válvula 116 está extendida casi por completo (no se muestra), el manguito de protección 110 puede retirarse suavemente y la nueva válvula 116 puede expandirse por completo.

**[0042]** Además de fracturar y dilatar la válvula nativa, y posiblemente evitar la embolización hasta que la nueva válvula se encuentre en su sitio, puede ser ventajoso, o incluso necesario en algunos casos, cortar y recuperar por completo las valvas de la válvula nativa. A continuación, se hace referencia a las figuras 32-35, que describen un modo de realización para un dispositivo de recuperación y un método para su utilización.

**[0043]** Se hace referencia ahora a a figura 32, que ilustra un dispositivo de recuperación percutánea 120 para la recuperación de una válvula nativa. El dispositivo 120 está fabricado preferiblemente, pero no necesariamente, con una malla de metal fina que puede expandirse o retraerse en un sistema de suministro. El dispositivo 120 presenta un lumen central 122 que está destinado a atravesar el centro de la válvula nativa y expandirse para permitir la implantación de la nueva válvula dentro del lumen central. Además, el dispositivo 120 presenta extensiones semilunares 124 (p. ej., dos o tres) que se pliegan hacia afuera y están destinadas a ajustarse en los senos de una válvula nativa bicúspide o tricúspide. Los bordes externos de las extensiones 124 están diseñados para ajustarse a la forma semilunar de las líneas de unión entre las valvas y la pared aórtica. Estos bordes también pueden diseñarse para presentar dientes de sierra 126 o superficies ásperas de forma que cuando vibren, puedan facilitar el corte o serrado de las valvas lo más cerca posible de las líneas de unión de las valvas con la pared aórtica.

**[0044]** La figura 33 muestra el dispositivo de recuperación de la figura 32 visto desde arriba (el lado aórtico) cuando se extiende y se coloca en la válvula aórtica. El lumen central 122 se extiende a través del centro de la válvula y las extensiones del seno 124 se pliegan en los tres senos de forma que sus bordes externos con los dientes de sierra 126 se aproximen a las líneas de unión de las valvas y la pared aórtica.

**[0045]** La figura 34 muestra el dispositivo de recuperación de la figura 32 cuando se suministra y se coloca dentro de la válvula aórtica nativa. El lumen central 122 se extiende a través del centro de la válvula y las extensiones del seno 124 se pliegan en los tres senos de forma que sus bordes externos con los dientes de sierra 126 se aproximen a las líneas de unión de las valvas y la pared aórtica. Se entiende que las valvas nativas con sus lesiones calcificadas están contenidas en el dispositivo de recuperación para que no se pueda producir embolización en los orígenes coronarios o en la aorta ascendente. Además, el lumen central extendido permite el suministro de una nueva válvula, utilizando la vía transfemoral o la transapical (no se muestra). Después de la colocación de la nueva válvula, el dispositivo de recuperación 120 corta las valvas nativas tanto como sea posible a lo largo de las líneas de unión a la pared aórtica. Esto puede realizarse utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente para hacer vibrar el dispositivo mientras se tira de él o se empuja contra las líneas de unión de las valvas de forma que las valvas se sierren o se corten por completo (no se muestra).

**[0046]** Se puede utilizar un catéter de recuperación 121 con una funda de recuperación 123 y un gancho de recuperación 125 para recuperar el dispositivo de recuperación 120. Se tira del dispositivo de recuperación 120 mediante el gancho de recuperación 125, se pliega de nuevo en la funda de recuperación 123 del catéter 121, mientras se sostienen las valvas calcificadas nativas y, a continuación, se extrae del cuerpo del paciente. En la figura 34 el suministro y la recuperación se realizan de forma transfemoral.

**[0047]** Se hace referencia ahora a la figura 35, que ilustra una vía alternativa para recuperar el dispositivo de recuperación 120 de la figura 32 mediante el ápice. Tras colocar el dispositivo de recuperación 120 y suministrar la nueva válvula (no se muestra), se suministra el catéter de recuperación 121 de forma transapical y se expande la funda externa 123. Se utiliza el gancho de recuperación 125 para tirar del dispositivo de recuperación 120 dentro de la funda 123 y, a continuación, se extrae del cuerpo del paciente. Se puede hacer vibrar el dispositivo de recuperación 120 como se describe anteriormente para facilitar el serrado de las valvas de la válvula.

**[0048]** El manguito de protección 110 es un modo de realización para la protección. A continuación, se describen otros modos de realización de manguitos de protección que pueden utilizarse para mejorar de forma considerable la seguridad y la eficacia de la implantación percutánea de válvulas aórticas. En particular, se describe un manguito de protección percutánea que puede colocarse en la aorta, a través del que pueden suministrarse grandes dispositivos de perfil tales como válvulas aórticas sin rasgar la pared aórtica potencialmente calcificada o ateromatosa (cubierta con ateroma).

**[0049]** A continuación, se hace referencia a la figura 36, que ilustra un manguito de protección 130. El manguito de protección 130 incluye brazos de fijación flexibles 132 que pueden extenderse a partir del mismo a lo largo de su longitud o una parte de la misma. Una red subcoronaria 134 se extiende desde una parte distal del manguito 130 junto con cables distales 136. El manguito de protección 130 está cubierto inicialmente por una funda retráctil 138, que cubre también los brazos de fijación 132 (es decir, los brazos 132 se pliegan o retraen cuando están dentro de la funda retráctil 138).

**[0050]** El manguito de protección 130 se suministra a través de la aorta y se fija por encima de la válvula aórtica de forma que los cables distales 136 cruzan el centro de la válvula. La funda retráctil 138 se retrae entonces descubriendo el manguito de protección 130, que se expande de forma que la red subcoronaria 134 haga contacto con la pared aórtica, justo por debajo de los orificios coronarios. Cuando la funda 138 se retrae de forma adicional, el manguito 130 queda más expuesto y los brazos de fijación flexibles 132 se expanden para centrar y fijar suavemente el manguito 130 con el fin de formar un conducto central que no se mueva con respecto a la pared aórtica.

**[0051]** Se hace referencia ahora a la figura 37, que ilustra el manguito de protección 130 en una posición totalmente expandida/desplegada. Los cables distales 136 cruzan el centro de la válvula. La red subcoronaria 134 cubre las valvas y hace un contacto total con la circunferencia de la aorta justa por debajo de los orificios coronarios. El manguito de protección 130 recorre todo el arco aórtico hasta la aorta descendente y se fija a las paredes aórticas mediante brazos de fijación 132 para evitar que se mueva. Cuando se expande, el diámetro externo del manguito 130 sigue siendo mucho menor que el diámetro de la aorta y el diámetro interno del manguito 130 es lo suficientemente grande para permitir que incluso sistemas de suministro grandes y voluminosos pasen fácilmente por su abertura proximal 133 y hasta la válvula, mientras se mantienen alejados de la pared aórtica calcificada o ateromatosa, para no rasgar de la pared ninguna calcificación ni otro tejido.

**[0052]** La estructura y la composición del manguito de protección 130 puede ser cualquier malla de metal (p. ej., acero inoxidable, NITINOL y otros), plástico flexible o material de injerto, o una combinación de los mismos, que permita un correcto suministro de los dispositivos a través de la misma. Si se realiza con una malla de metal, las celdas pueden ser relativamente grandes, puesto que no su función no es la de prevenir la embolización, sino más bien únicamente guiar los dispositivos a través del manguito. Sin embargo, la red subcoronaria 134 está diseñada preferiblemente para ser lo suficientemente densa como para prevenir la embolización de las valvas de la válvula mientras se realizan manipulaciones en la válvula. En el lado proximal del manguito 130, uno o más cables de recuperación 135 se extienden hasta el lugar de punción y fuera del cuerpo del paciente, para permitir

el retroceso de la funda retráctil 138 para replegar el manguito 130 y extraerlo del cuerpo del paciente al final del procedimiento.

5 **[0053]** A continuación, se hace referencia a la figura 38, que ilustra un primer plano de la parte distal de un modo de realización de un manguito de protección. Específicamente, se observa la forma y la función de la red subcoronaria 134. Mientras no se despliegue una nueva válvula, la válvula nativa tiene seguir funcionando. Aunque su movilidad es limitada debido a la calcificación, las valvas de la válvula nativa aún conservan cierta movilidad durante el ciclo cardíaco entre las posiciones abierta y cerrada, como se muestra. Cuando se coloca el manguito 130, la red subcoronaria 134 se expande, de manera que en su sección transversal más ancha, hace contacto con la circunferencia total de la aorta, formando una región cerrada por encima de las valvas. La sangre puede seguir fluyendo con una resistencia mínima a través de la red subcoronaria 134, a través de un anillo distal 137 de la red 134 y a través del manguito 130, mientras que cualquier émbolo creado en la superficie superior de las valvas quedará atrapado en la red 134. El diámetro del anillo distal 137 coincide preferiblemente con el diámetro de la válvula en una posición cerrada, de manera que las valvas puedan abrirse y cerrarse por completo por debajo de la red 134. Puede ser posible ajustar el diámetro del anillo distal 137 utilizando un lazo metálico o cables 136, o simplemente ajustándolo de forma manual antes de insertar el manguito en el paciente (no se muestra).

20 **[0054]** A continuación, se hace referencia a la figura 39, que ilustra diferentes secciones de un posible modo de realización de un manguito de protección 130. Como se ha mencionado anteriormente, la funda retráctil 138 cubre inicialmente el manguito 130. Cuando se retrae la funda 138, el manguito 130 queda expuesto de forma que se expande y se fija por sí mismo con brazos de fijación 132 a la pared aórtica. La red subcoronaria 134 se expande a un diámetro mayor, con el fin de hacer contacto con la circunferencia completa de la aorta, justo por debajo de los orificios coronarios. El anillo distal 137 (fijo o de diámetro ajustable) se coloca a la altura de la abertura de la válvula y los cables distales 136 cruzan la válvula. Cada componente del dispositivo puede hacerse radiopaco con el fin de servir como marcador de posición para la nueva válvula cuando se implante. Como se ha descrito anteriormente, la red subcoronaria 134 puede estar fabricada con una malla de metal densa o un material elástico continuo, o ambos, con el fin de asegurar que la red 134 atrape los émbolos, a la vez que se crea una resistencia mínima en el flujo sanguíneo aórtico. La sección más larga del manguito de protección 130 no tiene que incorporar una red densa, sino más bien una estructura simple que permitirá suministro fluido de los dispositivos a través de la misma.

30 **[0055]** Se hace referencia ahora a la figura 40, que ilustra un método para dilatar la válvula utilizando valvuloplastia con balón. Después de colocar el manguito de protección 130, se suministra un catéter con balón 140 a través del manguito 130 y en la válvula, utilizando la red subcoronaria 134 y el anillo distal 137 como marcadores para la colocación de un balón de valvuloplastia 142. Cuando se infla el balón 142, las valvas de la válvula nativa se hacen a un lado, mientras que la red subcoronaria 134 mantiene la protección embólica en caso de que se desprenda alguna calcificación. El anillo distal 137 puede expandirse para permitir que el balón 142 se infle por completo. Cuando se desinfla el balón 142, el anillo distal 137 se contrae (no se muestra), permitiendo que las valvas funcionen de nuevo. Los cables distales 136 pueden estar diseñados para realizar una importante función de fracturación de las calcificaciones en las valvas, concentrando la presión del balón inflado 142 en los cables finos 136, para aplicar una fuerza mucho mayor en la calcificación, muy similar al concepto de *cutting balloon*.

45 **[0056]** Se hace referencia ahora a la figura 41, que ilustra una vista en sección transversal de una válvula tricúspide calcificada dilatada mediante balón 142 utilizando cables distales 136 para fracturar de forma más efectiva las calcificaciones de la valva, como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 40. Se muestra que las tres valvas presentan tres grandes calcificaciones alrededor de sus centros. En este ejemplo específico se muestran tres cables distales 136 con secciones transversales triangulares puntiagudas, aunque se puede utilizar cualquier número de cables con cualquier perfil.

50 **[0057]** Se hace referencia ahora a la figura 42, que ilustra una vista en sección transversal de una válvula bicúspide calcificada dilatada mediante balón 142 utilizando cables distales 136 para fracturar de forma más efectiva las calcificaciones de la valva, como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 40. Se muestra que las dos valvas presentan dos grandes calcificaciones alrededor de sus centros. Es común encontrar un gran depósito calcificado alrededor del centro de la valva más grande en una valva bicúspide, denominado el rafe. Esta calcificación asimétrica grande puede ser una contraindicación para la implementación percutánea de una nueva válvula, puesto que un *stent* puede no desplegarse por completo, provocando fugas paravalvulares y problemas de durabilidad. En la figura 42, se muestran dos cables distales 136 con secciones transversales triangulares puntiagudas, aunque se puede utilizar cualquier número de cables con cualquier perfil. La red subcoronaria o el anillo distal (no mostrados en la figura 42) pueden estar preformados para alinearse en una determinada posición angular dentro de la válvula bicúspide, de forma que los cables se alineen con la posición angular de las calcificaciones. En las válvulas bicúspides, esto puede fracturar de forma más efectiva la calcificación grande y permitir la implantación percutánea de una nueva válvula.

**[0058]** A continuación, se hace referencia a la figura 43, que ilustra una colocación percutánea de una nueva válvula 144 a través del manguito de protección 130. El manguito de protección 130 se coloca y se fija a la pared aórtica mediante los brazos de fijación 132, de forma que la red subcoronaria 134 haga contacto con la pared aórtica justo por debajo de los orificios coronarios, cubriendo de esta manera las valvas de la válvula nativa y cualquier émbolo creado durante el procedimiento de valvuloplastia con balón. Se hace avanzar un nuevo sistema de suministro de válvula 146 (de cualquier tipo conocido en la técnica) a través de la abertura proximal (no se muestra) y, a continuación, a través del manguito de protección 130, hasta el centro de la válvula nativa, evitando de esta manera cualquier rasgado de la aorta calcificada y cualquier despligue descentrado o en ángulo no deseado de la válvula. La nueva válvula 144 puede entonces colocarse de forma precisa longitudinalmente utilizando marcadores tales como el anillo distal 137 y la red subcoronaria 134. El estrechamiento natural, o "margen", de la red subcoronaria 134 proporciona una buena posición de fijación mecánica para la nueva válvula 144, que se autoexpande entonces o se expande con balón, en función del diseño específico de la válvula. La capacidad de utilizar un manguito de protección precolocado 130 para colocar de forma más sencilla, segura y precisa la nueva válvula 144 es muy ventajosa.

**[0059]** Se hace referencia ahora a la figura 44, que ilustra la nueva válvula 144 en su lugar y el manguito de protección 130 retraído de nuevo en la funda 138 para extraerlo del cuerpo del paciente. La red subcoronaria 134 presenta preferiblemente una superficie interna muy lisa de forma que cree una fricción mínima con la válvula implantada 144 y no la quite ni la desplace cuando se retraiga. Cuando la nueva válvula 144 se expande por completo, las valvas de la válvula nativa se pliegan lateralmente de forma efectiva por debajo de los orificios coronarios, y se encierra cualquier émbolo creado durante las manipulaciones de la válvula nativa.

**[0060]** Se hace referencia ahora a la figura 45, que ilustra un catéter de descalcificación de onda de choque percutáneo 150. El catéter de onda de choque 150 puede utilizarse de forma independiente o junto con el manguito de protección 130 para aumentar la flexibilidad de las valvas de la válvula nativa y/o permitir una dilatación más sencilla y/o una mejor colocación de una nueva válvula. La tecnología de ondas de choque (litotripsia) presenta numerosas aplicaciones en medicina, tal como la fragmentación de cálculos renales. Se crean una serie de impulsos de gradientes de alta presión mediante una fuente de ondas de choque 152, tal como un espinterómetro, una fuente electromagnética o una fuente piezoeléctrica. Estos gradientes de alta presión crean ondas de choque que viajan a través del tejido y pueden fracturar de forma efectiva el tejido duro como los cálculos calcificados. La fuente de ondas de choque puede colocarse dentro o fuera del cuerpo, siempre que se mantenga una adaptación de impedancia acústica suficiente para permitir que las ondas de choque acústicas viajen de forma efectiva al tejido que ha de tratarse.

**[0061]** En la figura 45, se muestra una fuente de ondas de choque interna 152 suministrada a través del manguito de protección 130 y la red subcoronaria 134 y dentro del plano de las valvas de la válvula nativa que están muy calcificadas. La sangre actúa como una buena adaptación de impedancia de forma que las ondas de choque pueden viajar de forma efectiva para golpear y fracturar las calcificaciones dentro de las valvas. Si esta fracturación crea una embolización, los émbolos quedarán atrapados en la red subcoronaria 134.

**[0062]** A continuación, se hace referencia a la figura 46, que ilustra un posible modo de realización del catéter de ondas de choque 150 descrito en la figura 45. La fuente 152 es aquí un espinterómetro que crea una chispa de alta tensión, que genera ondas de choque omnidireccionales que viajan y golpean las calcificaciones en las valvas de la válvula nativa. La concentración de las ondas de choque puede aplicarse como se conoce en la técnica (p. ej., reflectores parabólicos o con otra forma), aunque no se muestran en el presente documento debido a que la proximidad física del espinterómetro a las valvas puede crear gradientes de potencia/presión suficientes para fracturar de forma efectiva las calcificaciones.

**[0063]** A continuación, se hace referencia a la figura 47, que ilustra otra posible configuración para el catéter de fracturación de ondas de choque 150. En esta versión, el catéter de ondas de choque 150 presenta una fuente de ondas de choque 152 en su punta distal e incluye además una estructura de soporte plegada 154. Se hace avanzar el catéter de ondas de choque 150 a través del sistema venoso hasta la vena cava, hasta que la fuente de ondas de choque 152 alcanza el plano transversal de la válvula aórtica. La estructura de soporte 154 se expande entonces (como los brazos 132 descritos anteriormente) para fijar la fuente de ondas de choque 152 en su sitio. A continuación, se activa la fuente de ondas de choque 152 para transmitir las ondas de choque que fracturan las calcificaciones en las valvas de la válvula nativa. Durante el procedimiento, puede utilizarse dentro de la aorta el manguito de protección 130 (no se muestra), o cualquier otro medio disponible para atrapar los émbolos. De forma alternativa, la fuente de ondas de choque 152 puede colocarse en cualquier otra posición dentro del cuerpo del paciente, tal como en el esófago, las aurículas derecha o izquierda, los ventrículos derecho o izquierdo, etc., o completamente fuera del cuerpo del paciente, como se realiza en el tratamiento con ondas de choque extracorpóreas de los cálculos renales. En cualquier configuración, la trayectoria de las ondas acústicas presenta una impedancia lo suficientemente adaptada para que las ondas viajen de forma efectiva a las valvas de la válvula tratada. Además, puede ser ventajoso o incluso necesario aumentar la potencia de ondas de choque local o el gradiente de presión efectivo concentrando las ondas generadas por una o múltiples fuentes en una pequeña región focal dentro de la valva de la válvula tratada.

**[0064]** A continuación, se hace referencia a la figura 48, que ilustra una vista en sección transversal de un posible dispositivo y método de concentración para la configuración del catéter de la vena cava descrita en la figura 47. La fuente de ondas de choque 152 se coloca en la vena cava en el plano de la válvula aórtica. Una estructura de soporte 156 puede estar hecha de "reflectores" acústicos, en concreto componentes con impedancia acústica considerablemente diferente que la de la sangre circundante. Si la forma expandida de los reflectores se aproxima a parte de una elipse imaginaria 158, estando la fuente de ondas de choque 152 colocada en un foco (F1) de la elipse y la calcificación de la válvula aórtica colocada en el otro foco (F2) de la elipse, entonces las ondas de choque producidas en la dirección de los reflectores se reflejarán y se concentrarán sobre el segundo foco (F2), generando un gradiente de presión/potencia de ondas de choque local mucho mayor para fracturar la calcificación. Por supuesto, pueden utilizarse métodos similares para cualquier configuración de ondas de choque, donde la fuente de ondas de choque se encuentre en cualquier lugar dentro o fuera del cuerpo del paciente.

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo para la fracturación de calcificaciones en válvulas cardíacas que comprende:

un catéter de impacto (10) configurado para un suministro percutáneo en una válvula cardíaca;

5 un elemento que produce un impacto (14, 24) dispuesto en una parte distal de dicho catéter (10) y que sirve para vibrar y crear un impacto mecánico cuando se despliega fuera de una carcasa externa (12, 22) de dicho catéter (10) y se pone en contacto con una calcificación en una valva de dicha válvula cardíaca; y

10 una fuente de energía (34) que sirve para hacer vibrar dicho elemento vibrador que produce un impacto (14, 24) de manera que dicho elemento que produce un impacto (14, 24) fracture la calcificación sin extraer necesariamente la calcificación de la valva; donde el elemento que produce un impacto (14, 24) comprende un yunque (30), donde el yunque es un componente (30) adecuado para colocarse debajo de la valva; **caracterizado por que** dicho elemento que produce un impacto (14, 24) comprende más de un brazo arqueado (26) que se extienden a partir de un extremo distal del mismo, donde los brazos arqueados que producen un impacto son adecuados para golpear la calcificación contra el yunque.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, donde dicho yunque (30) comprende un balón (30).

15 3. Dispositivo según la reivindicación 1, donde dicha fuente de energía (34) se sitúa en una parte proximal de dicho catéter (10).

4. Dispositivo según la reivindicación 1, donde dicha fuente de energía (34) se sitúa en una parte distal de dicho catéter (10).

20 5. Dispositivo según la reivindicación 1, donde dichos brazos arqueados que producen un impacto (26) comprenden lazos metálicos (26) que son lo suficientemente flexibles para poder suministrarlos en el interior de un paciente en un estado retraído dentro de la carcasa externa (22) y, a continuación, después de alcanzar la válvula cardíaca, dichos lazos (26) pueden expandirse de manera que cubran de forma simultánea todas las bases de las valvas.

25 6. Dispositivo según la reivindicación 2, donde el inflado y desinflado de dicho balón (30) modifica una fuerza de presión entre dicho elemento que produce un impacto (14, 24) y la calcificación.

7. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un medio de protección embólica (56) dispuesto en dicho catéter de impacto (10).

30 8. Sistema que comprende un dispositivo según cualquier reivindicación anterior y un dispositivo de recuperación percutánea (120) para recuperar una válvula nativa, donde dicho dispositivo de recuperación percutánea comprende una malla con un lumen central (122) adaptado para atravesar un centro de una válvula nativa y para expandirse con el fin de permitir la implantación de una nueva válvula dentro del lumen central, y extensiones semilunares (124) plegadas hacia fuera desde dicha malla y adaptadas para ajustarse en los senos de la válvula nativa.

35 9. Sistema según la reivindicación 8, donde los bordes externos de dichas extensiones semilunares (124) presentan bordes afilados (126) para cortar o serrar las valvas de la válvula nativa.

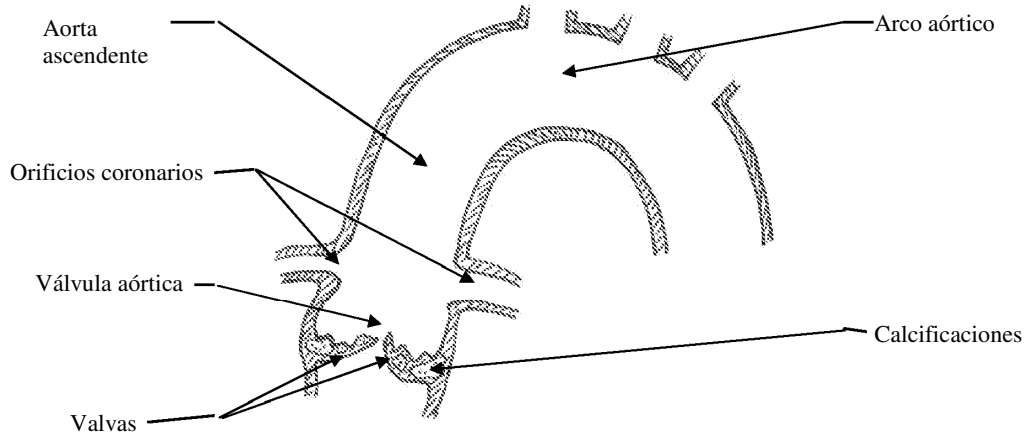


FIG. 1  
TÉCNICA ANTERIOR

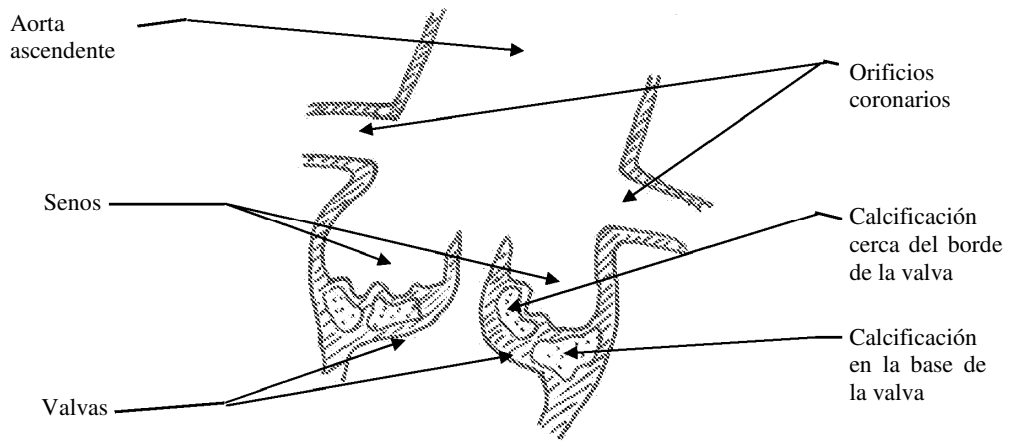


FIG. 2  
TÉCNICA ANTERIOR



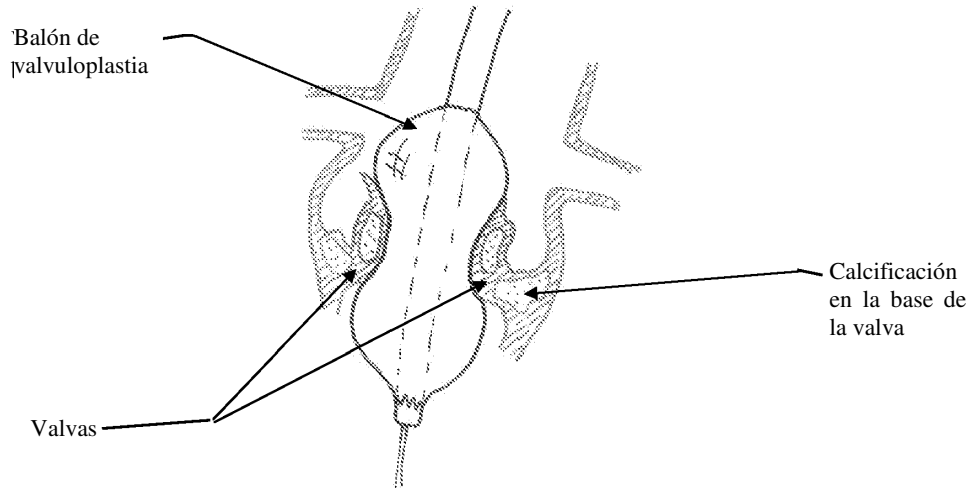


FIG. 3  
TÉCNICA ANTERIOR

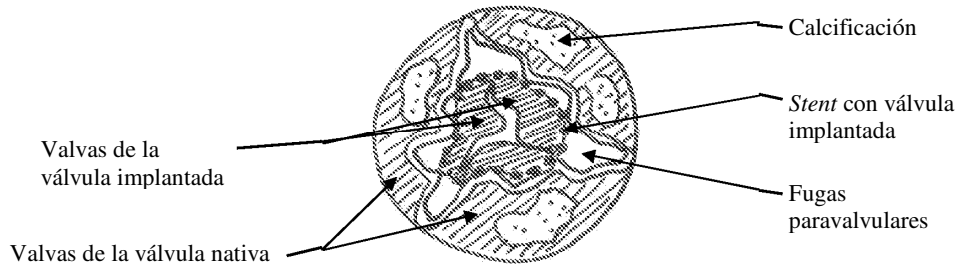


FIG. 4  
TÉCNICA ANTERIOR

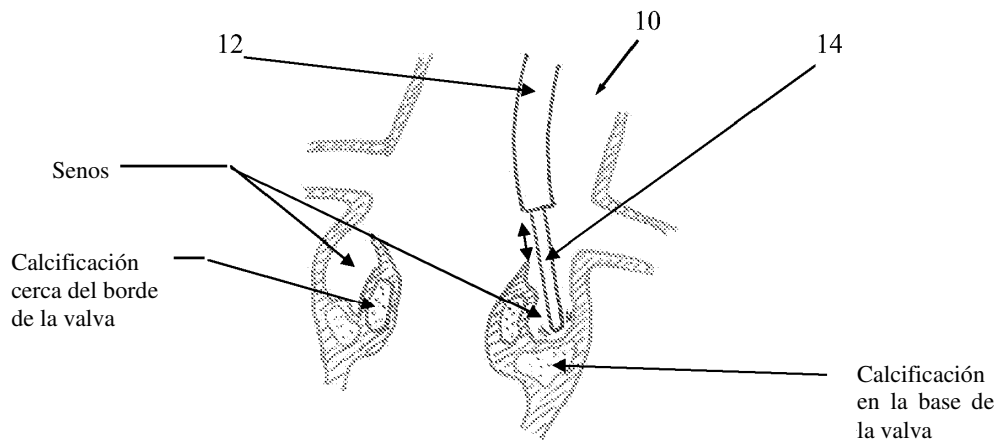


FIG. 5

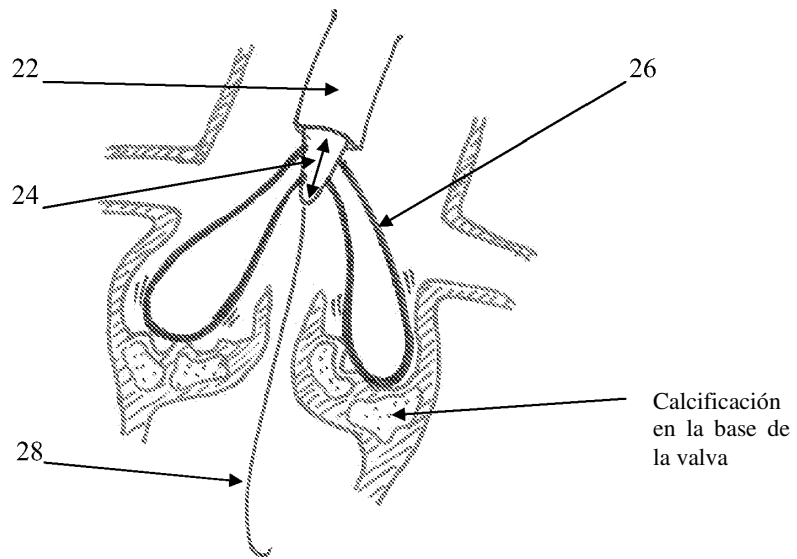
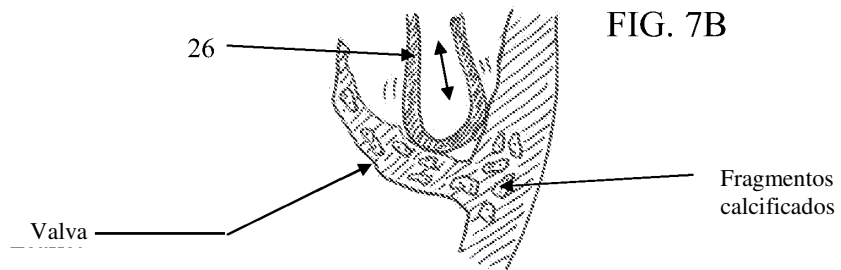
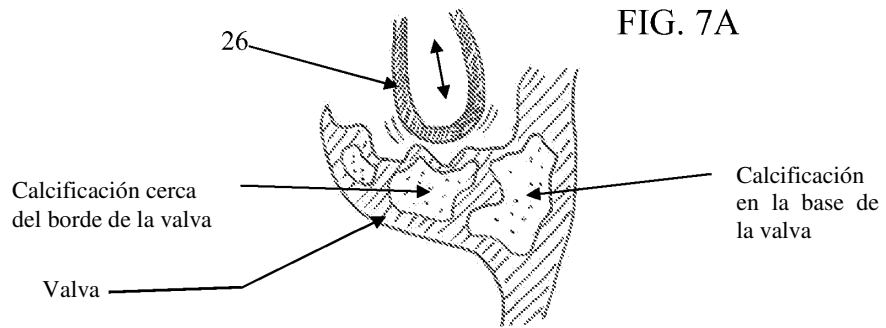


FIG. 6



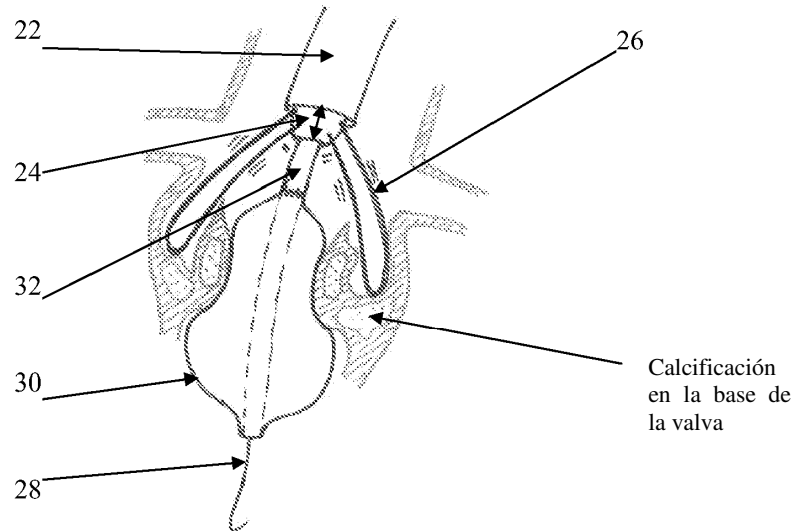


FIG. 8

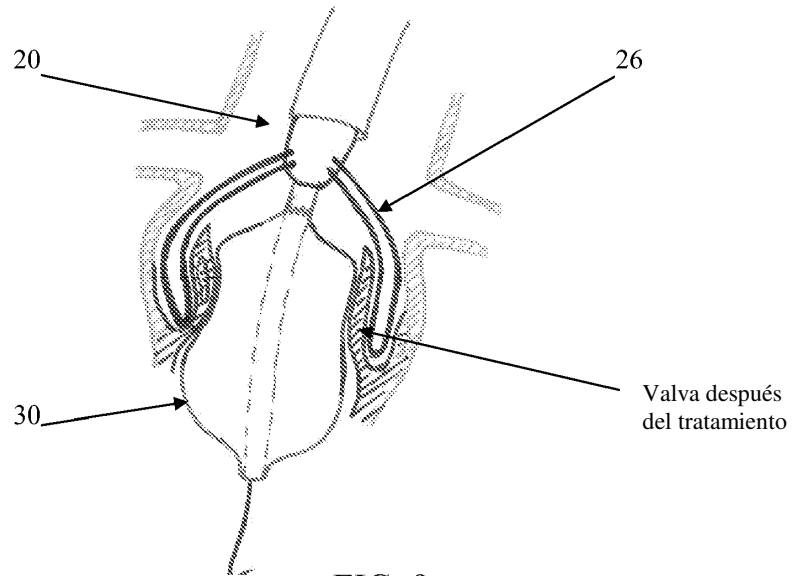


FIG. 9

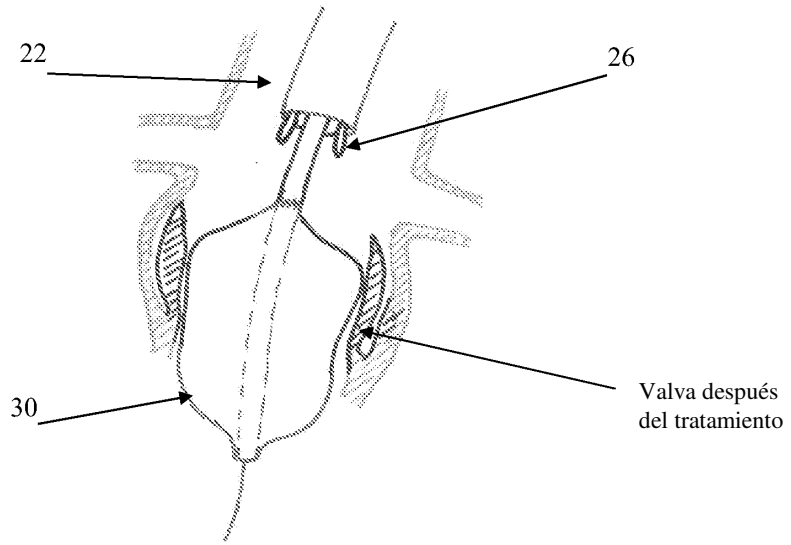


FIG. 10

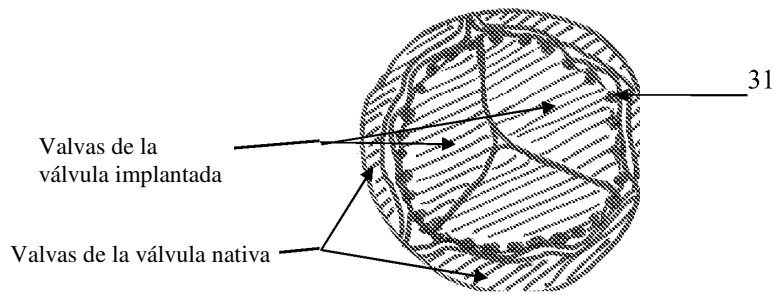


FIG. 11

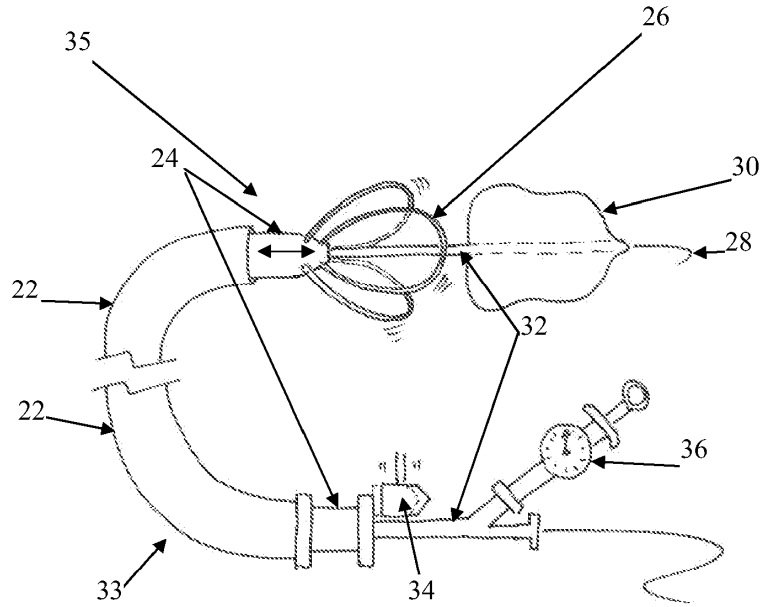


FIG. 12

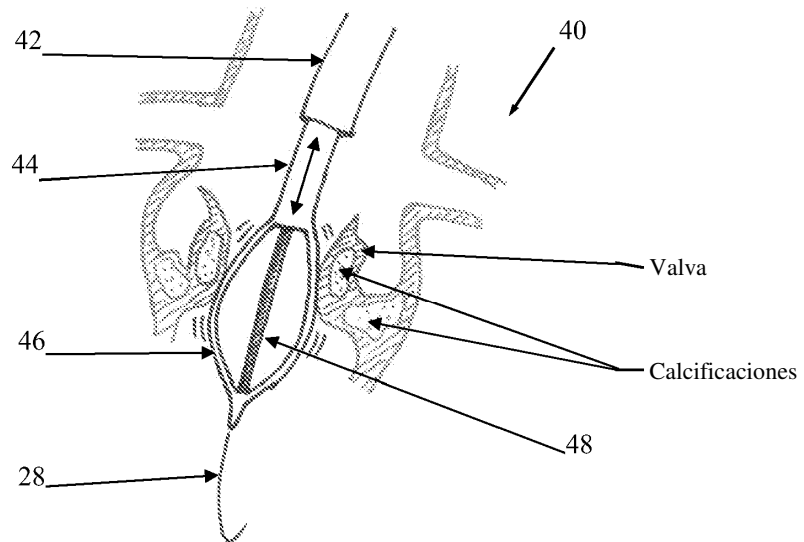


FIG. 13

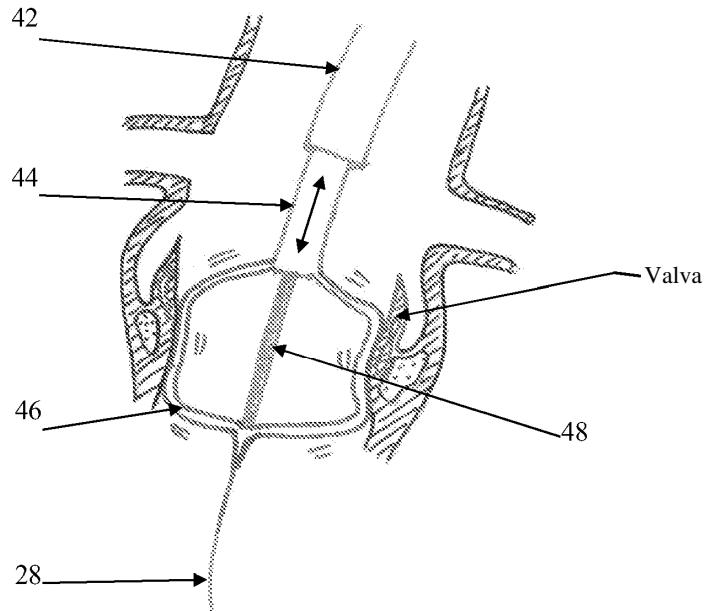


FIG. 14

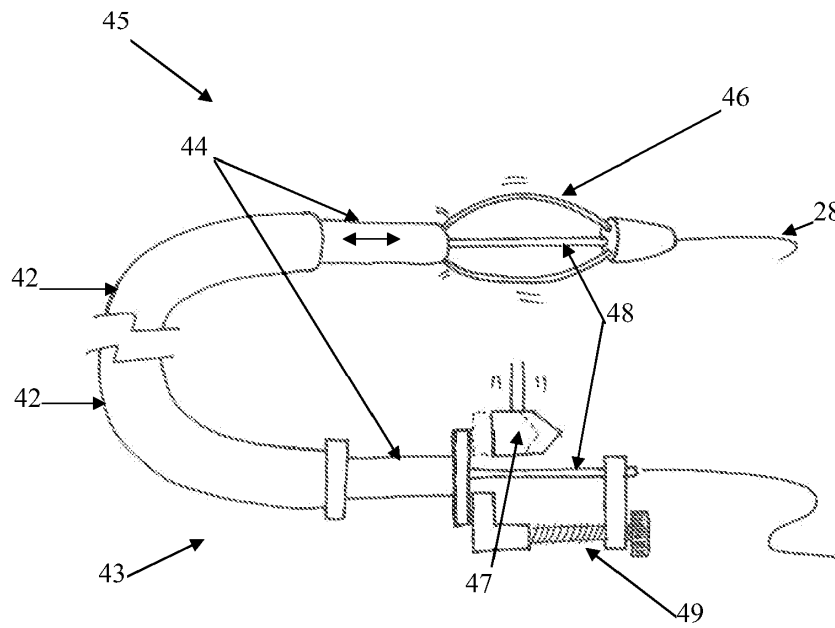


FIG. 15

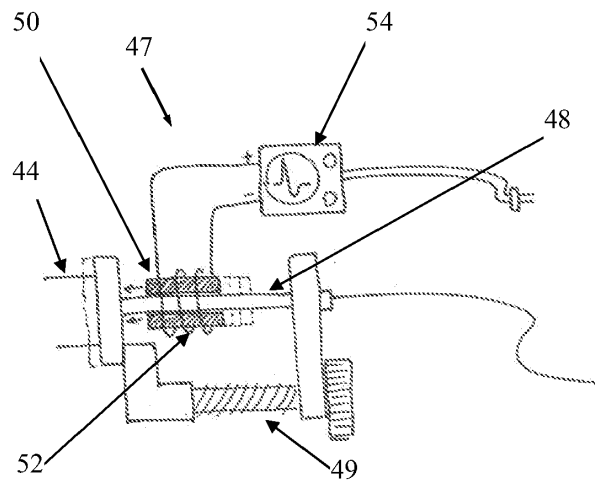


FIG. 16

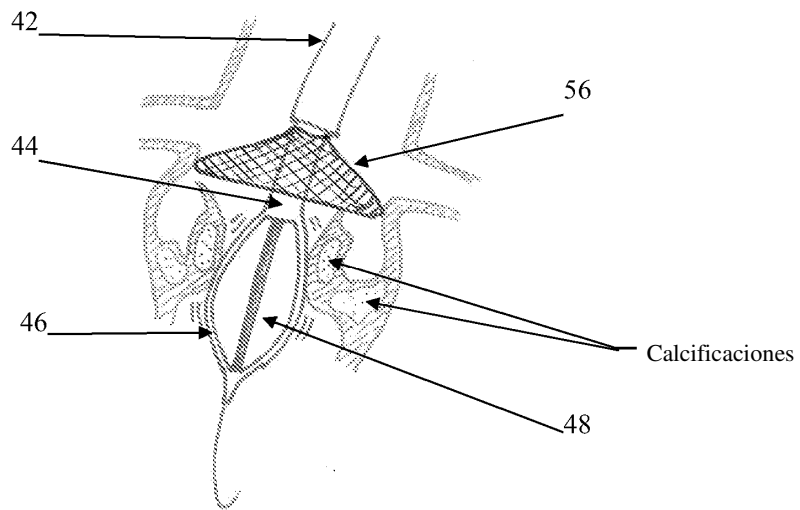


FIG. 17

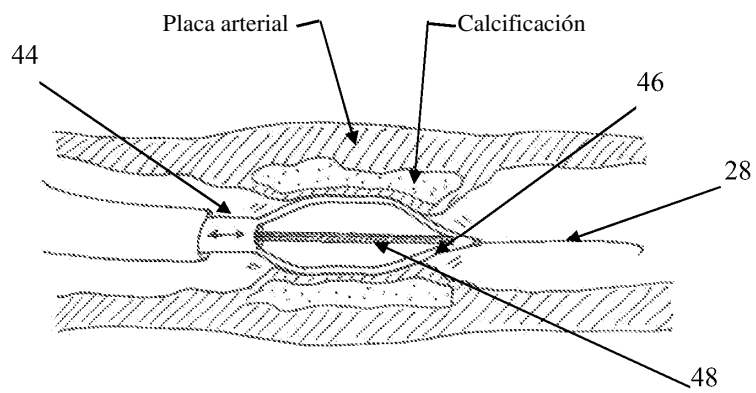


FIG. 18



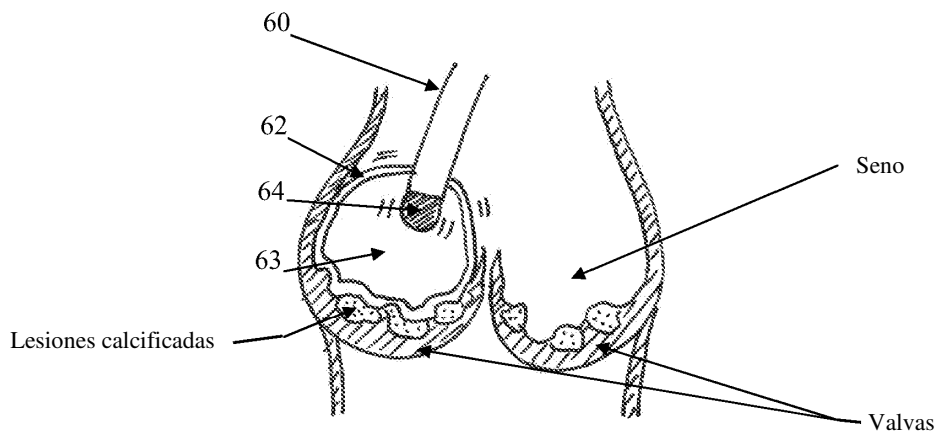


FIG. 19

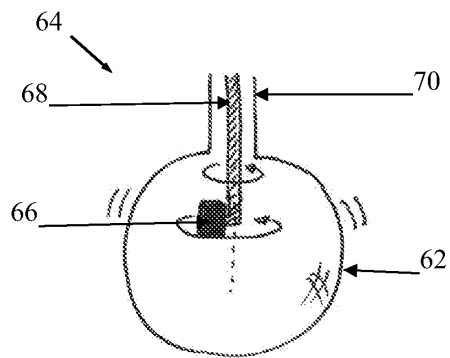


FIG. 20

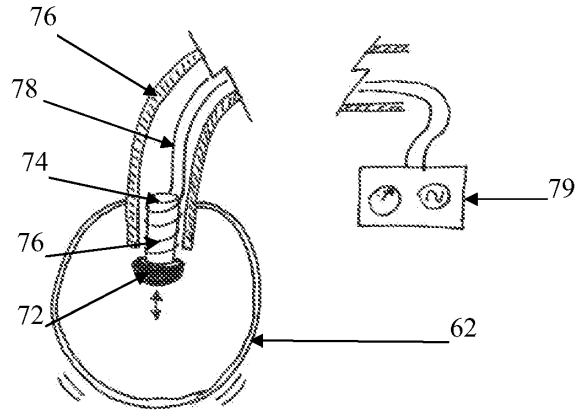


FIG. 21

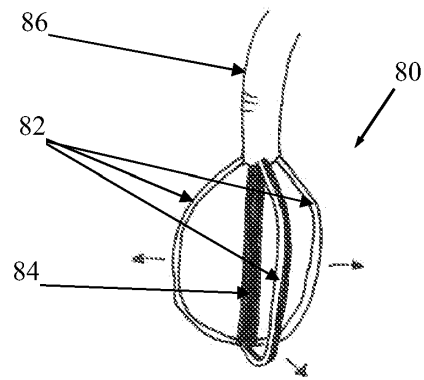


FIG. 22

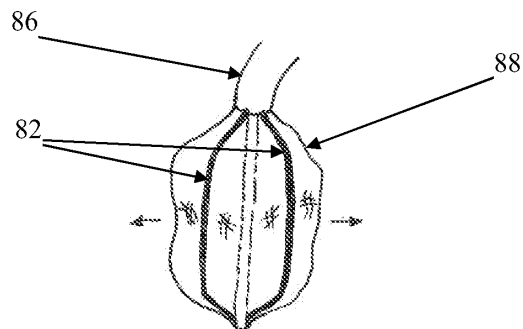


FIG. 23

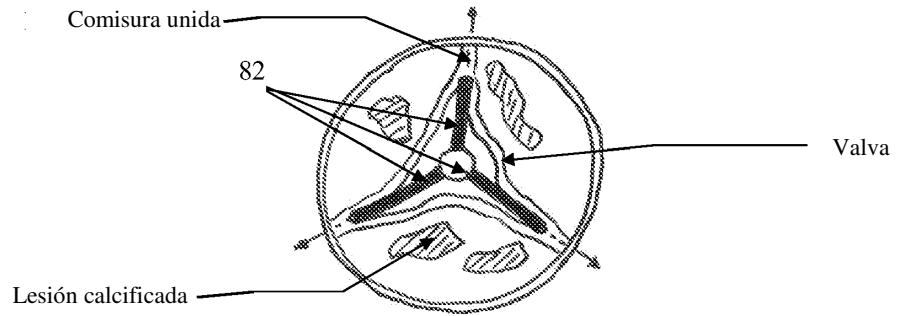


FIG. 24

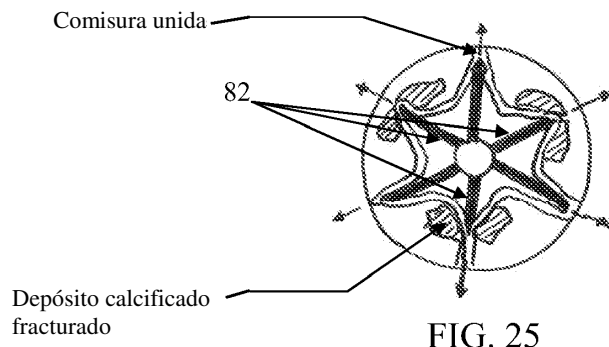


FIG. 25

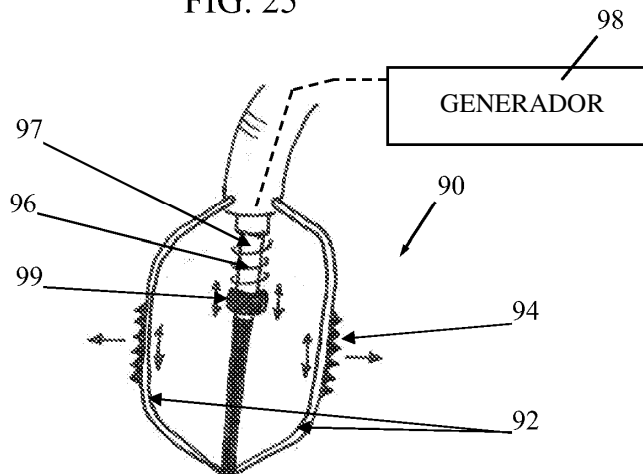


FIG. 26

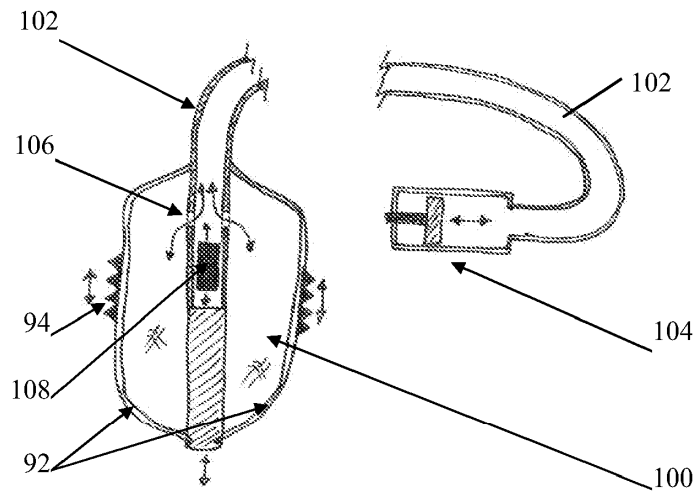


FIG. 27

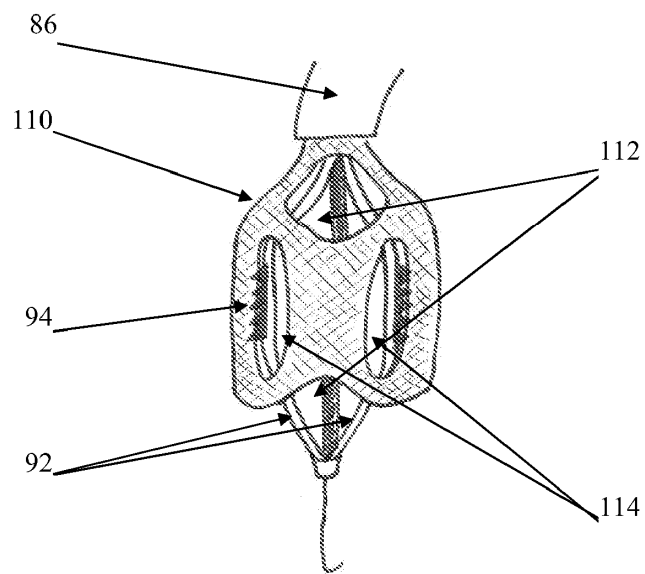


FIG. 28

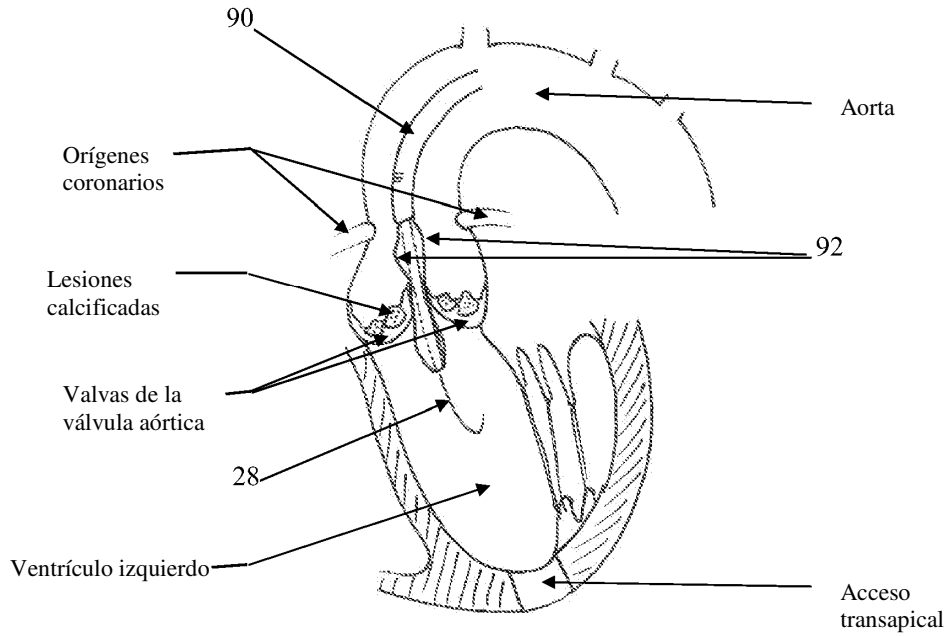


FIG. 29

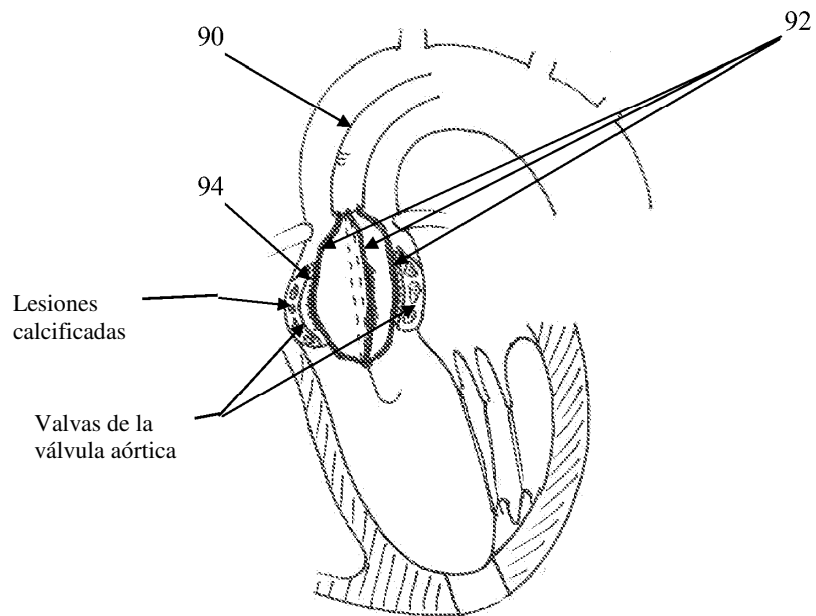


FIG. 30

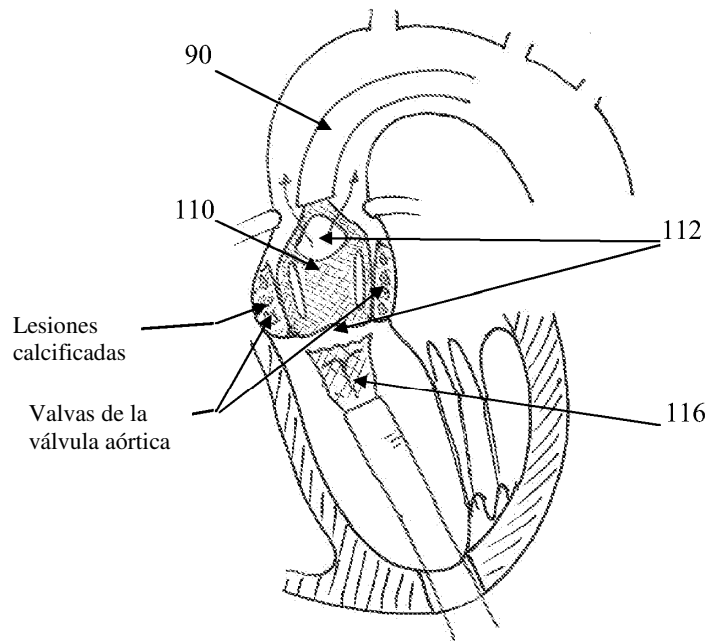


FIG. 31

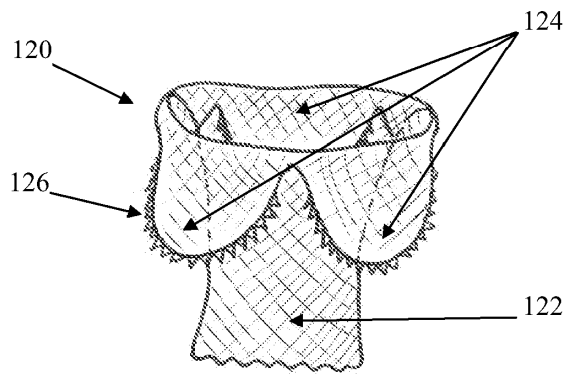


FIG. 32

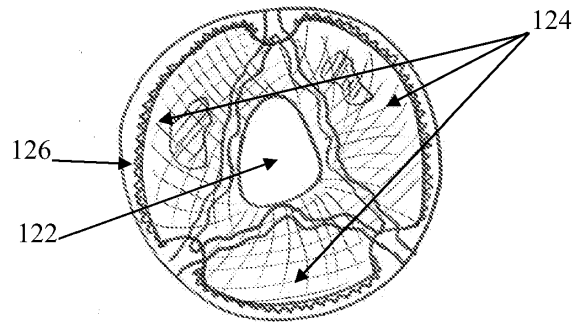


FIG. 33

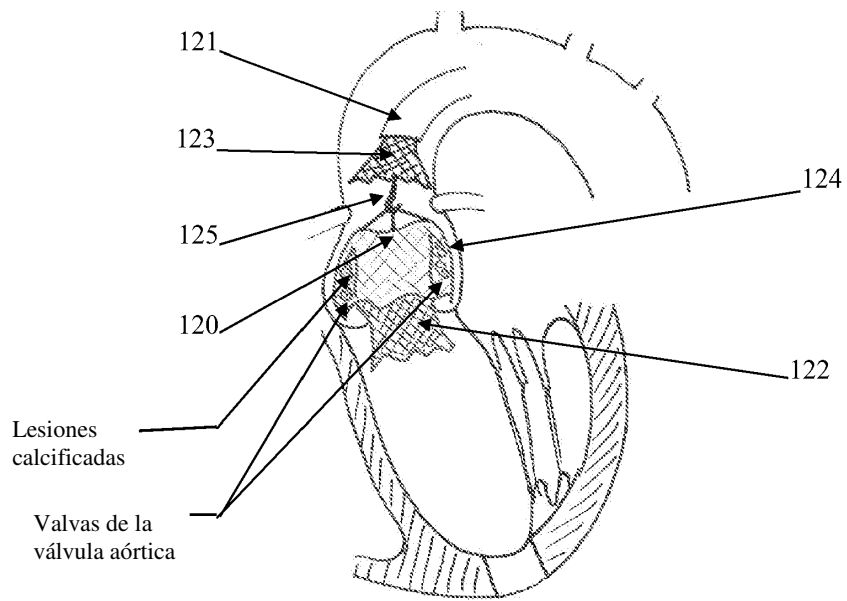


FIG. 34

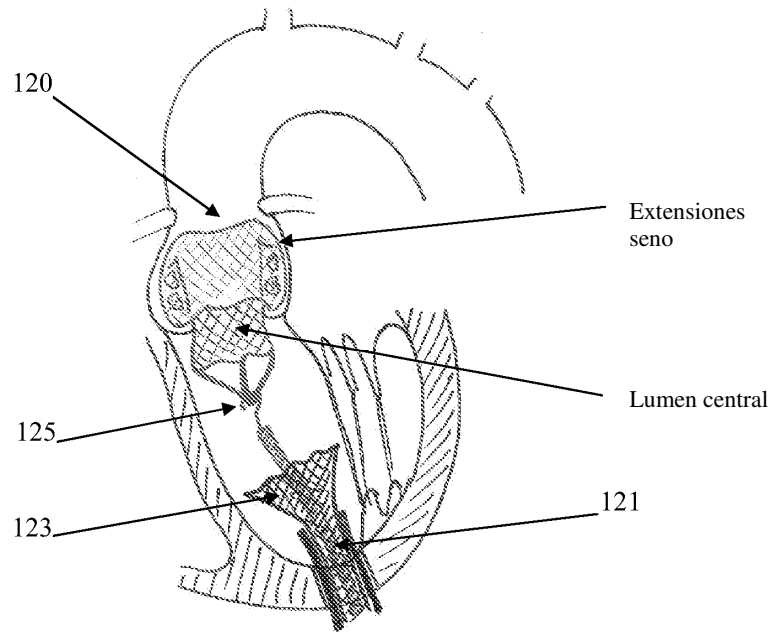


FIG. 35

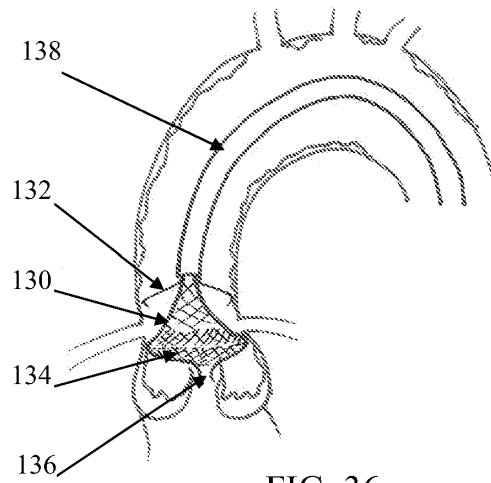


FIG. 36



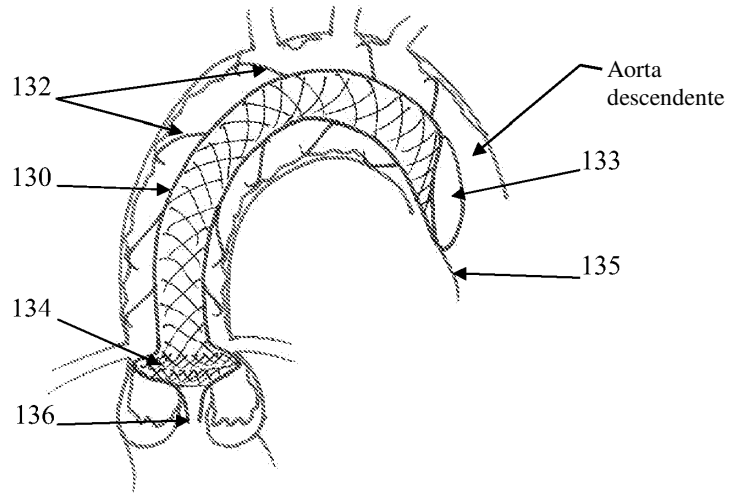


FIG. 37

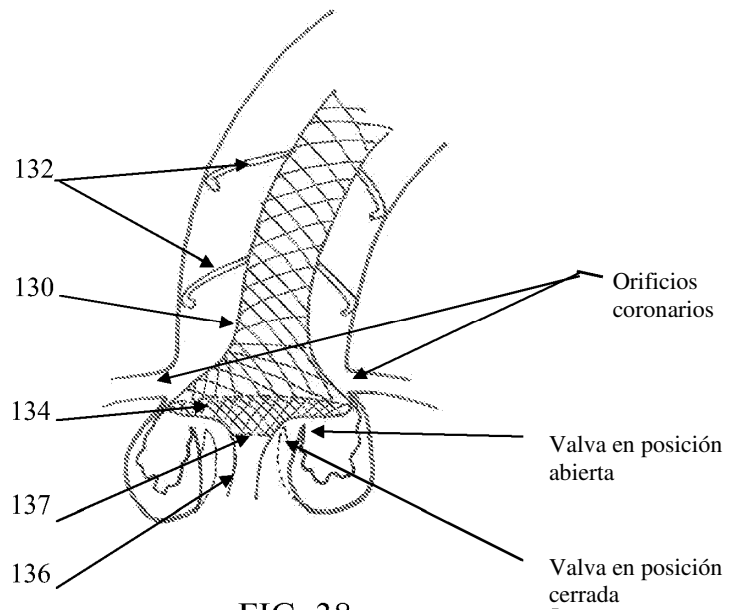


FIG. 38

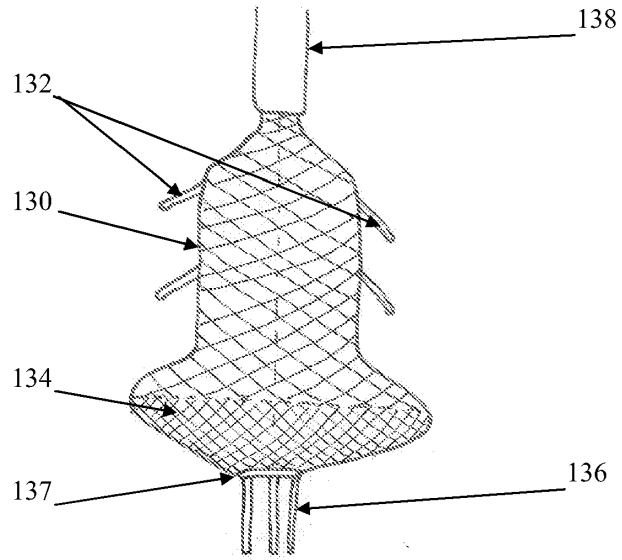


FIG. 39

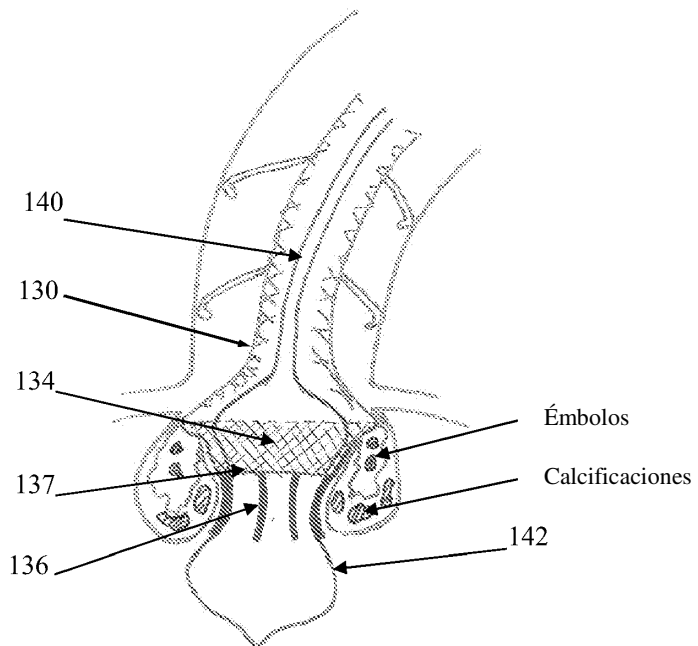


FIG. 40

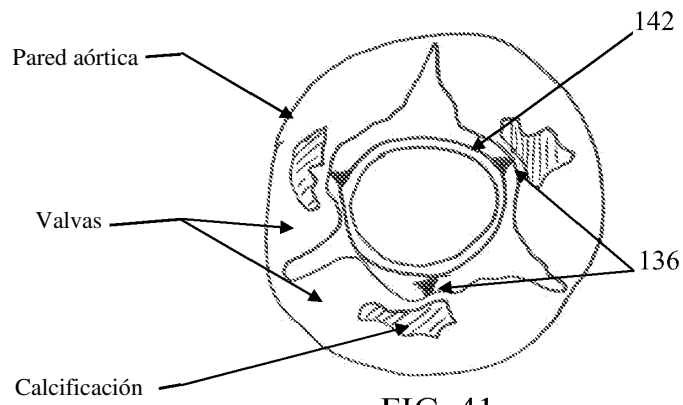


FIG. 41

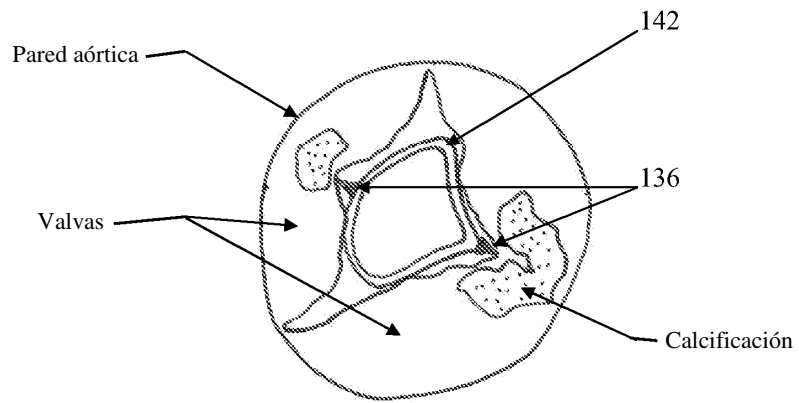


FIG. 42

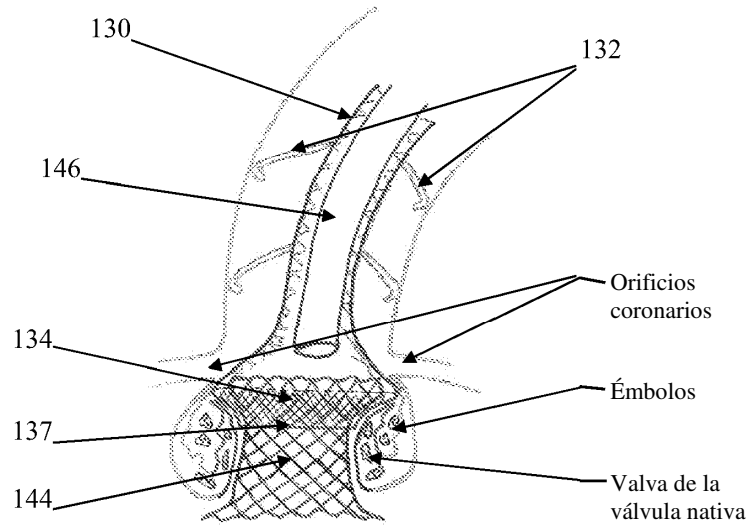


FIG. 43

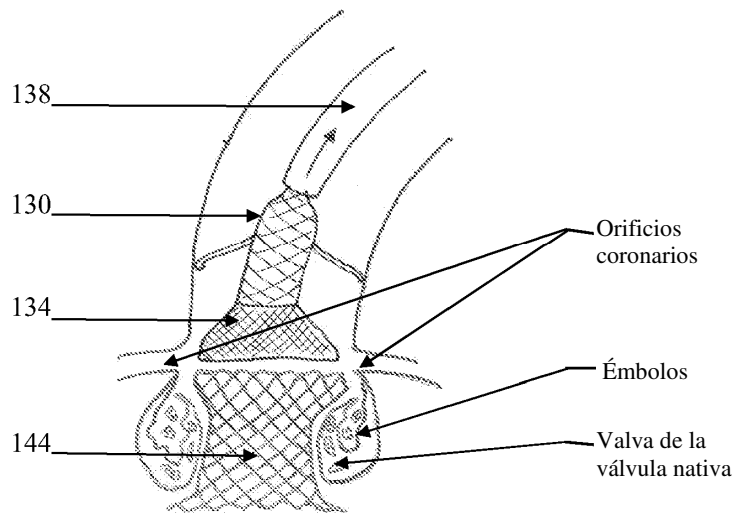


FIG. 44

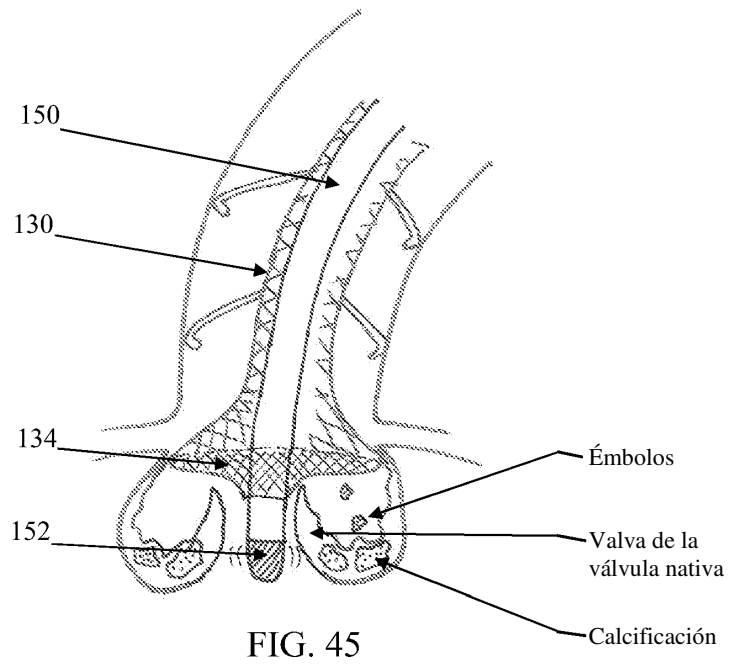


FIG. 45

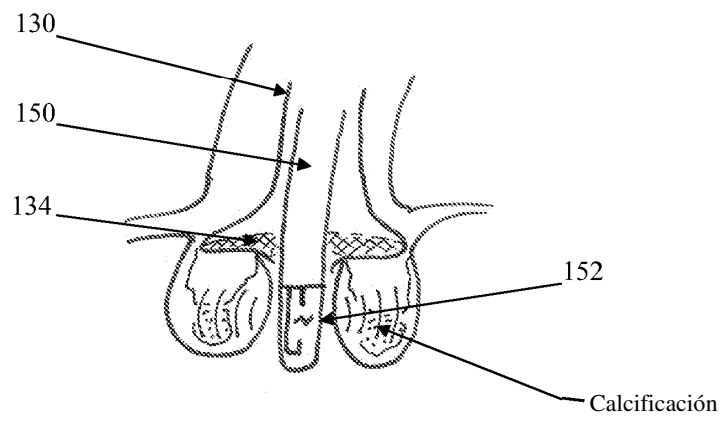


FIG. 46

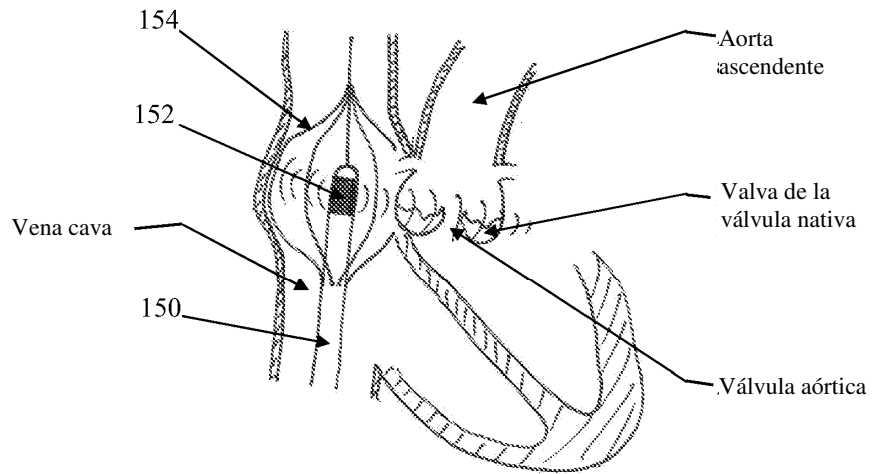


FIG. 47

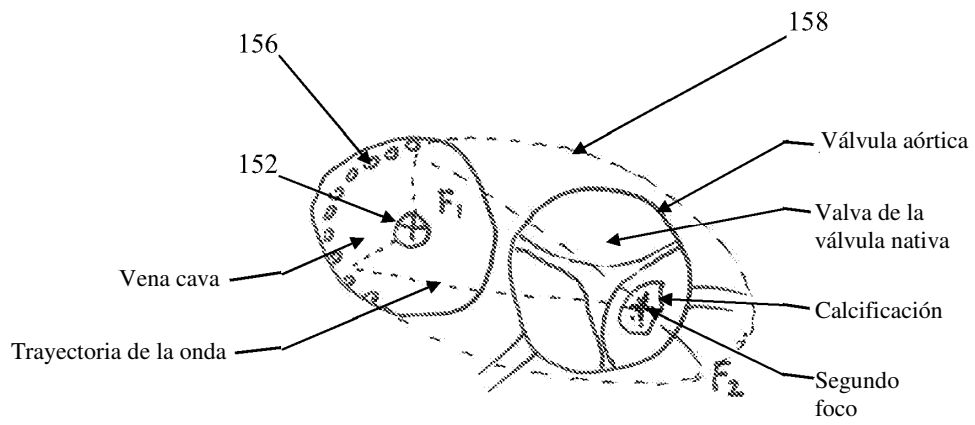


FIG. 48