

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 035**

51 Int. Cl.:

A61F 2/01 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2004** **E 17196833 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 3300692**

54 Título: **Válvula cardiaca recolocable**

30 Prioridad:

23.12.2003 US 746280	23.12.2003 US 746942
23.12.2003 US 746240	23.12.2003 US 746872
23.12.2003 US 746887	23.12.2003 US 746120
23.12.2003 US 746285	15.07.2004 US 893151
15.07.2004 US 893131	15.07.2004 US 893143
15.07.2004 US 893142	21.10.2004 US 972287
21.10.2004 US 971535	05.11.2004 US 982692
05.11.2004 US 982388	

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2020

73 Titular/es:

BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, MN 55311-1566, US

72 Inventor/es:

SALAHIEH, AMR;
BRANDT, BRIAN D.;
MOREJOHN, DWIGHT P.;
HAUG, ULRICH R.;
DUERI, JEAN-PIERRE;
VALENCIA, HANS F.;
GESHLIDER, ROBERT A.;
KROLIK, JEFF;
SAUL, TOM;
ARGENTO, CLAUDIO y
HILDEBRAND, DANIEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 746 035 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

Válvula cardiaca recolocable

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a un aparato para la sustitución endovascular de una válvula cardiaca que comprende una junta estanca tal como se expone en las reivindicaciones.

10 La cirugía de las válvulas cardiacas se utiliza para reparar o sustituir válvulas cardiacas enfermas. La cirugía de las válvulas es una intervención a corazón abierto realizada con anestesia general. Se practica una incisión a través del esternón del paciente (esternotomía) y el corazón del paciente se detiene mientras el flujo sanguíneo se redirige a través de un sistema de circulación extracorpórea.

15 La sustitución de las válvulas puede estar indicada cuando hay un estrechamiento de la válvula cardiaca natural, generalmente denominada estenosis, o cuando la válvula natural presenta fugas o regurgita.

Al sustituir la válvula, la válvula natural se estirpa y se sustituye por una válvula o bien biológica o bien mecánica. Las válvulas mecánicas requieren medicación con anticoagulantes de por vida para impedir la formación de coágulos de sangre, y a menudo se puede escuchar el chasquido de las válvulas a través del pecho. Las válvulas de tejido biológico no requieren dicha medicación. La histoválvulas pueden obtenerse de cadáveres o pueden ser porcinas o bovinas, y generalmente están unidas a unos anillos sintéticos que se fijan al corazón del paciente.

20 La cirugía de sustitución de válvulas es una operación muy invasiva con un riesgo concomitante considerable. Entre los riesgos se incluyen el sangrado, la infección, el ictus, el ataque cardíaco, la arritmia, la insuficiencia renal, reacciones adversas a las medicaciones anestésicas así como la muerte súbita. De un 2 a un 5 % de los pacientes muere durante la intervención quirúrgica.

30 Después de la intervención quirúrgica, los pacientes pueden encontrarse temporalmente confusos debido a los émbolos y a otros factores asociados con el sistema de circulación extracorpórea. Los 2 o 3 primeros días después de la intervención quirúrgica transcurren en una unidad de cuidados intensivos, en la que las funciones cardíacas se vigilan estrechamente. La estancia media en el hospital oscila entre 1 y 2 semanas, y se requieren varias semanas más para una recuperación completa.

35 En los últimos años, los avances en cirugía mínimamente invasiva y en cardiología intervencionista han movido a algunos investigadores a promover la sustitución percutánea de la válvula cardíaca aórtica. Percutaneous Valve Technologies ("PVT") de Fort Lee, New Jersey, han desarrollado una endoprótesis vascular expandible por balón integrada con una válvula bioprotésica. El dispositivo de endoprótesis vascular/válvula se despliega a través de la válvula enferma natural para mantener la válvula abierta de modo permanente, paliando con ello la necesidad de extirpar la válvula natural, y para situar la válvula bioprotésica en lugar de la válvula natural. El dispositivo de la PVT está diseñado para su instalación dentro de un laboratorio de cateterización cardíaca con anestesia local usando una guía fluoroscópica, evitando con ello la anestesia general y la operación a corazón abierto. El dispositivo se implantó por primera vez en un paciente en abril de 2002.

45 El dispositivo de PVT presenta varios inconvenientes. El despliegue de la endoprótesis vascular de la PVT no es reversible, y la endoprótesis vascular no es recuperable. Esto es un inconveniente fundamental porque la colocación inadecuada demasiado lejos hacia arriba en dirección a la aorta supone el riesgo de bloquear las aberturas de las arterias coronarias del paciente. Asimismo, una endoprótesis vascular/válvula mal colocada en la otra dirección (lejos de la aorta, más cerca del ventrículo) incidirá sobre el aparato mitral y, tarde o temprano, desgastará el paso de la valva dado que la valva se frota continuamente contra el borde de la endoprótesis vascular/válvula.

Otro inconveniente del dispositivo de la PVT es su perfil de la instalación en sección transversal relativamente amplio. La combinación de endoprótesis vascular/válvula del sistema PVT está montada sobre un balón de instalación, lo que hace que resulte problemática la instalación retrógrada a través de la aorta. Por tanto, se necesita una vía de acceso transeptal anterógrada, lo que requiere la punción del tabique y la penetración a través de la válvula mitral, lo que incrementa en gran medida la complejidad y el riesgo del procedimiento. Muy pocos cardiólogos están actualmente adiestrados para realizar una punción transeptal, que, en sí misma, constituye un procedimiento problemático.

60 Otras válvulas cardiacas de sustitución de la técnica anterior utilizan endoprótesis vasculares autoexpandibles como anclajes. En el procedimiento de sustitución endovascular de las válvulas aórticas, resulta crítica la sustitución precisa de las válvulas aórticas con respecto a las aberturas de las arterias coronarias y a la válvula mitral. Sin embargo, los sistemas autoexpandibles estándar ofrecen una precisión muy deficiente en el despliegue. A menudo el extremo proximal de la endoprótesis vascular no se suelta del sistema de instalación hasta que se verifica la colocación precisa por fluoroscopia, y la endoprótesis vascular típicamente salta una vez liberada. Por tanto, a menudo es imposible saber dónde se encontrarán los extremos de la la endoprótesis vascular dentro de la válvula

natural, la entrada coronaria y la válvula mitral.

Asimismo, es muy conveniente la visualización de la forma en que la nueva válvula está funcionando antes de su despliegue final. La visualización antes del despliegue final e irreversible no puede, sin embargo, llevarse a cabo en sistemas de autoexpansión estándar, y la válvula de sustitución no es completamente operativa antes de su despliegue final.

Otro inconveniente de los sistemas de válvulas cardíacas de sustitución autoexpandibles es su falta de resistencia radial. Con el fin de que los sistemas autoexpandibles puedan ser fácilmente instalados a través de una vaina de instalación, el metal necesita flexionarse y doblarse por dentro del catéter de instalación sin resultar drásticamente deformado. En stents arteriales, esto no constituye un problema, y existen muchos sistemas de stent arteriales comerciales que aplican una fuerza radial suficiente contra la pared del vaso y al mismo tiempo pueden comprimirse hasta adoptar un diámetro lo bastante pequeño para ajustarse dentro de un catéter de instalación sin deformación drástica.

Sin embargo, cuando la endoprótesis vascular incorpora una válvula sujeta en su interior, como en el caso de la sustitución de válvulas aórticas, el anclaje de la la endoprótesis vascular a las paredes del vaso constituye un problema significativo durante la diástole. La fuerza para retener la presión arterial e impedir que la sangre retroceda al interior del ventrículo durante la diástole será directamente transferida a la superficie de contacto de las paredes stent - vaso. Por tanto, la cantidad de fuerza radial requerida para mantener la endoprótesis vascular - válvula autoexpandible en contacto con la pared del vaso y que no se deslice será mucho mayor que en los stents que no incorporen válvulas dentro de ellos. Asimismo, una endoprótesis vascular autoexpandible sin la suficiente fuerza radial terminará dilatándose y contrayéndose contra cada latido del corazón, alterando con ello la válvula, afectando su función y posiblemente migrando y terminando por ser completamente desalojada. El simple incremento del grosor de los tirantes de la la endoprótesis vascular autoexpandible no constituye una solución práctica en cuanto supone el riesgo de una deformación del perfil y/o plástica mayor de la la endoprótesis vascular autoexpandible.

La solicitud de patente estadounidense con el No.de Serie 2002/0151970 de Garrison et al, describe un dispositivo de dos piezas para la sustitución de la válvula aórtica que está adaptado para su instalación a través de la aorta de un paciente. La endoprótesis vascular es colocado de forma percutánea a través de la válvula natural, a continuación una válvula de sustitución es situada dentro de la luz de la endoprótesis vascular. Mediante la separación de la endoprótesis vascular y de la válvula durante la instalación, un perfil del sistema de instalación del dispositivo puede ser lo suficientemente reducido para hacer posible la instalación aórtica sin que se requiera una vía de acceso transeptal. Tanto la endoprótesis vascular como un bastidor de la válvula de sustitución pueden ser expandibles por balón o autoexpandibles.

Aunque ofrecen una vía de acceso aórtica, los dispositivos descritos en la solicitud de patente de Garrison, presentan varios inconvenientes. En primer lugar, la porción de la endoprótesis vascular del dispositivo es instalada a través de la válvula natural como una sola pieza en una sola etapa, lo que precluye la recolocación dinámica de la endoprótesis vascular durante la instalación. El acortamiento o la migración de la endoprótesis vascular durante la expansión pueden conducir a una alineación inadecuada.

Asimismo, la endoprótesis vascular de Garrison simplemente aplasta las valvas de la válvula natural contra la pared del corazón y no encaja con las valvas de una manera que pueda proporcionar una alineación efectiva del dispositivo con respecto a la posición natural de la válvula. Esto incrementa el inmediato riesgo de bloqueo de las aberturas de las arterias coronarias, así como el riesgo de migración a largo plazo del dispositivo después de la implantación. Asimismo, la endoprótesis vascular comprende unas aberturas o huecos en los cuales la válvula de sustitución queda asentada después de su instalación. El tejido puede sobresalir a través de estos huecos, incrementando con ello el riesgo de un asentamiento inadecuado de la válvula dentro de la endoprótesis vascular.

A la vista de los inconvenientes asociados con las técnicas conocidas anteriormente para la sustitución percutánea de una válvula cardíaca, sería deseable proporcionar unos procedimientos y un aparato que superen esos inconvenientes.

WO 00/47139 divulga un sistema de implantación de válvulas que tiene un desplazador de válvulas y una válvula de sustitución unida al desplazador de válvulas antes o después de la introducción.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un aparato para la sustitución endovascular de una válvula cardíaca que comprende una junta de estanqueidad tal como se presenta en las reivindicaciones. El aparato comprende un anclaje expandible que soporta una válvula de sustitución y un catéter de instalación adaptado para instalar el anclaje y la válvula de sustitución en las inmediaciones del corazón. El anclaje y la válvula de sustitución están adaptados para la instalación y el despliegue percutáneos para sustituir la válvula cardíaca del paciente. El aparato comprende una junta de estanqueidad adaptada para evitar flujo sanguíneo alrededor de la válvula de sustitución cuando el anclaje y la válvula de sustitución están completamente desplegados. La junta de estanqueidad

comprende una junta de estanqueidad plisada en la configuración desplegada. El anclaje puede comprender un anclaje autoexpandible. El anclaje puede comprender un anclaje autoexpandible que tiene una configuración de instalación, una configuración en reposo y una configuración desplegada, teniendo la configuración en reposo un diámetro mayor que un diámetro de la configuración de instalación. El anclaje puede comprender un anclaje autoexpandible que tiene una configuración de instalación, una configuración en reposo y una configuración desplegada, teniendo la configuración en reposo un diámetro mayor que un diámetro de la configuración de instalación y menor que un diámetro de la configuración desplegada. El anclaje y la válvula de sustitución están adaptados para permitir flujo sanguíneo a través de la válvula de sustitución y alrededor del catéter después de que la válvula de sustitución salga del catéter y antes del despliegue final del anclaje. El aparato puede estar adaptado además para permitir flujo sanguíneo a través de la válvula de sustitución y adentro de las aberturas de las arterias coronarias del corazón después de que la válvula de sustitución salga del catéter y antes del despliegue final del anclaje. La junta de estanqueidad puede fruncirse y crear aletas y receptáculos de material textil. El fruncimiento puede crear pliegues. La junta de estanqueidad puede estar adaptada para estar capturada entre las valvas de la válvula cardíaca del paciente y una pared del corazón del paciente cuando el anclaje y la válvula de sustitución están completamente desplegados.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A - B son vistas en alzado de una válvula cardíaca de sustitución y de un anclaje de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Las Figuras 2A - B son vistas en sección del anclaje y la válvula de las Figuras 1.

Las Figuras 3A - B muestran la instalación y despliegue de una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje, como por ejemplo el anclaje y la válvula de las Figuras 1 y 2.

Las Figuras 4A - F muestran también la instalación y despliegue de una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje, como por ejemplo la válvula y el anclaje de las Figuras 1 y 2.

Las Figuras 5A - I muestran el uso de una válvula cardíaca de sustitución y de un anclaje para sustituir una válvula aórtica.

Las Figuras 6A - F muestran el uso de una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje con una característica de alineación efectiva para sustituir una válvula aórtica.

La Figura 7 muestra el uso de una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje con una característica de alineación efectiva alternativa para sustituir una válvula aórtica.

Las Figuras 8A - C muestran otra forma de realización ejemplar de una válvula cardíaca de sustitución y de un anclaje de acuerdo con la invención.

Las Figuras 9A - H muestran la instalación y despliegue de la válvula cardíaca de sustitución y el anclaje de las Figuras 8.

La Figura 10 es un dibujo en sección transversal del sistema de instalación utilizado con el procedimiento y el aparato de las Figuras 8 y 9.

Las Figura 11 muestra unas fugas paravalvulares alrededor de una válvula cardíaca de sustitución y de un anclaje.

La Figura 12 muestra una junta de estanqueidad para su uso en una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje de esta invención.

Las Figuras 13A - E muestran disposiciones alternativas de juntas de estanqueidad dispuestas sobre una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje.

Las Figuras 14A - C muestran diseños de juntas de estanqueidad alternativas para su uso en las válvulas cardíacas de sustitución y los anclajes.

La Figura 15 muestra otra forma de realización adicional del aparato de instalación y despliegue de la invención en uso con una válvula cardíaca de sustitución y un anclaje.

La Figura 16 muestra el aparato de instalación y despliegue de la Figura 15 en el proceso de despliegue de una válvula cardíaca de sustitución y de un anclaje.

La Figura 17 muestra una forma de realización de la invención que emplea unas juntas de estanqueidad en

la superficie de contacto de la válvula cardiaca de sustitución y el anclaje y el tejido del paciente.

La Figura 18 es una vista en sección transversal longitudinal de la junta estanca mostrada en la Figura 17 de forma comprimida.

5

La Figura 19 es una vista en sección transversal de la junta estanca mostrada en la Figura 18.

La Figura 20 es una vista en sección transversal longitudinal de la junta estanca mostrada en la Figura 17 en forma expandida.

10

La Figura 21 es una vista en sección transversal de la junta estanca mostrada en la Figura 20.

La Figura 22 muestra otra forma de realización adicional de la válvula cardiaca de sustitución y el anclaje de la presente invención en una configuración no desplegada.

15

La Figura 23 muestra la válvula cardiaca de sustitución y el anclaje de la Figura 22 en una configuración desplegada.

La Figura 24 muestra la válvula cardiaca de sustitución y el anclaje de las Figuras 22 y 23 desplegadas en la válvula cardiaca de un paciente.

20

Las Figuras 25A y 25B muestran el aparato de la válvula cardiaca de sustitución de acuerdo con la presente invención. La Figura 25 ilustra el aparato en una configuración de instalación comprimida dentro de un sistema de instalación. La Figura 25B ilustra el aparato en una configuración expandida parcialmente desplegada por el sistema de instalación.

25

Las Figuras 26A - 26F muestran un anclaje del aparato de las Figuras 25 en la configuración de instalación comprimida y en la configuración desplegada expandida, así como el aparato completo en la configuración desplegada, y unos mecanismos de cierre opcionales para su uso en el aparato.

30

Las Figuras 27A - 27F ilustran el despliegue de un anclaje con unos elementos de encaje de las valvas dispuestos sobre el elemento de despliegue.

La Figura 28 ilustra un anclaje desplegado con unos elementos de anclaje de las valvas dispuestos sobre el extremo proximal del anclaje.

35

Las Figuras 29A - 29C ilustran el despliegue de un anclaje con unos elementos de alineación del anclaje y un junta de estanqueidad.

Las Figuras 30A - 30B ilustran una forma de realización del aparato con un junta de estanqueidad que no llega hasta el extremo proximal del anclaje tanto durante la sístole como durante la diástole.

40

Las Figuras 31A - 31B ilustran una forma de realización del aparato con junta de estanqueidad que llega hasta el extremo proximal del anclaje tanto durante la sístole como durante la diástole.

45

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un aparato y unos procedimientos para la instalación y despliegue por vía endovascular o percutánea de una prótesis, por ejemplo una prótesis aórtica, dentro de y/o a través de la válvula cardiaca natural de un paciente, denominada en lo sucesivo en el presente documento sustitutoria de la válvula cardiaca del paciente. Un sistema de instalación y/o un instrumento de despliegue están dispuestos e incluyen un montaje de vaina y un alambre guía para situar el elemento protésico por vía endovascular dentro del paciente y un control de usuario que permite la manipulación del aparato protésico desde fuera del paciente mediante la aplicación de una fuerza no neumáticamente expansiva o no hidráulicamente expansiva sobre el anclaje. Una fuerza neumática y/o hidráulicamente expansiva consistiría, por ejemplo, en una fuerza aplicada sobre el anclaje mediante un balón expandido por dentro del anclaje. En determinadas formas de realización, la aplicación de una fuerza no hidráulicamente expansiva o no neumáticamente expansiva podría incluir el uso de un componente hidráulico que transmitiera una fuerza dirigida en dirección proximal o distal sobre un anclaje.

50

55

El aparato incluye un anclaje y una válvula de sustitución. El anclaje incluye un anclaje expandible, como por ejemplo una trenza. En formas de realización preferentes, la trenza expandible incluye unos bordes cerrados, pero los bordes pueden, como alternativa, estar abiertos. La válvula de sustitución está adaptada para quedar fijada dentro del anclaje y, como tal, para su colocación por vía endovascular en el corazón del paciente para sustituir una o más válvulas cardiacas naturales del paciente. De modo más preferente, el aparato y los procedimientos de la presente invención contemplan la sustitución de la válvula aórtica del paciente.

60

65

Con referencia a las Figuras 1 a 4, se describe una primera forma de realización del aparato de válvula cardiaca de sustitución de acuerdo con la presente invención, que incluye un procedimiento de acortamiento y expansión de forma activa del aparato desde una configuración de instalación y hasta una configuración desplegada. El aparato 10 comprende una válvula de sustitución 20 dispuesta dentro de y acoplada al anclaje 30. Las Figuras 1 ilustran de forma esquemática las células individuales de un anclaje 30 del aparato 10, y deben observarse como si el anclaje cilíndrico se hubiera cortado y hubiera quedado abierto y en plano. Las Figuras 2 ilustran de forma esquemática una parte detallada del aparato 10 en sección lateral.

El anclaje 30 presenta una zona de labio 32, una zona de faldilla 34 y una zona de cuerpo 36. Unos primero, segundo y tercer montantes 32a, 38b y 38c, respectivamente, están acopladas a la zona de faldilla 34 y se extienden por dentro de la luz 31 del anclaje 30. Los montantes 38 están, de modo preferente, separados a intervalos regulares en un ángulo de 120° unos respecto de otros alrededor de la circunferencia del anclaje 30.

El anclaje 30 se fabrica, de forma preferente, mediante la utilización de patrones autoexpandibles (cortados por láser o clínicamente laminados), trenzas, y materiales, como por ejemplo acero inoxidable, níquel - titanio ("Nitinol") o cromo - cobalto pero, como alternativa, puede fabricarse utilizando patrones expandibles por balón en los que el anclaje esté diseñado para deformarse drásticamente hasta conformar su configuración final por medio de la expansión del balón. La válvula de sustitución 20 se fabrica, de modo preferente, a partir de tejidos biológicos, por ejemplo valvas de válvulas porcinas o tejidos pericárdicos bovinos o equinos, como alternativa pueden fabricarse a partir de materiales de tejidos manipulados genéticamente (como por ejemplo un material de matriz extracelular procedente de la submucosa del intestino delgado (SID)) pero, como alternativa, puede ser un material protésico a partir de un polímero elastomérico o silicona, una malla o patrón de Nitinol o acero inoxidable (con bombardeo iónico, químicamente laminada o cortada por láser). La valva también puede fabricarse a a partir de un material compuesto de los materiales elastoméricos o de silicona y de aleaciones de metal o de otras fibras, como por ejemplo, Kevlar o carbono. La base anular 22 de la válvula de sustitución 20 está, de modo preferente, acoplada a la zona de faldilla 34 del anclaje 30, mientras que las comisuras 24 de las valvas de la válvula de sustitución 26 están acopladas a los montantes 38.

El anclaje 30 puede accionarse utilizando una fuerza no hidráulica o no neumática externa para efectuar un acortamiento activo con el fin de incrementar su resistencia radial. Como se muestra más adelante, las zonas proximal distal y proximal del anclaje 30 pueden accionarse de manera independiente. El anclaje y la válvula pueden colocarse y expandirse para visualizar su emplazamiento con respecto a la válvula natural y otras características anatómicas y para visualizar el funcionamiento de la válvula. A continuación, se puede volver a colocar el anclaje y la válvula e incluso recuperarse hasta el interior de la vaina de instalación o el catéter. El aparato puede colocarse en las inmediaciones de la válvula aórtica del paciente en una vía de acceso retrógrada en un catéter con un diámetro no superior a 7,6 mm, de modo preferente no superior a 7 mm, de modo más preferente no superior a 6,3 mm y, de modo más preferente no superior a 5,6 mm. Tras el despliegue, el anclaje y la válvula de sustitución capturan las valvas de la válvula natural y se cierran de modo eficiente para mantener su configuración y posición.

Se usa un instrumento de despliegue para accionar, recolocar, bloquear y/o recuperar el anclaje 30. Con el fin de evitar la instalación del anclaje 30 sobre un balón para la expansión del balón, se utiliza un accionador del anclaje no hidráulico o no neumático. En esta forma de realización, el accionador es una herramienta de despliegue que incluye accionadores de control de la zona distal 50, accionadores de control 60 (incorporados aquí como vástagos o tubos) y accionadores de la zona proximal 62. Los cierres 40 incluyen montantes o brazos 38, de modo preferente, con elementos de interbloqueo macho 44, que se extienden desde la zona de faldilla 34 y elementos de interbloqueo hembra que se acoplan entre sí 42 dispuestos en la zona de labio 32. Los elementos de interbloqueo macho 44 presentan ojales 45. Los accionadores de control 50 pasan desde el sistema de instalación del aparato 10 a través de los elementos de interbloqueo hembra 42, a través de los ojales 45 de los elementos de interbloqueo macho 44 y de nuevo a través de los elementos de interbloqueo hembra 42, de manera que un doble filamento de alambre 50 pasa a través de cada elemento de interbloqueo hembra 42 para su manipulación por parte de un facultativo médico situado fuera del paciente para accionar y controlar el anclaje modificando la configuración del anclaje. Los accionadores de control 50 pueden, comprender, por ejemplo, filamentos de sutura o alambre.

Los accionadores 60 están acoplados de manera reversible al aparato 10 y pueden usarse en combinación con los accionadores 50 para accionar el anclaje 30, por ejemplo, para acortar y bloquear el aparato 10 en la configuración completamente desplegada. Los accionadores 60 facilitan también la colocación y retirada del aparato 10, según lo descrito más adelante en la presente memoria. Por ejemplo, el anclaje 30 puede ser acortado y expandido radialmente mediante la aplicación de una fuerza dirigida en dirección distal mediante los accionadores 60 retrayendo al tiempo los accionadores 50 en sentido proximal. Como se aprecia en las Figuras 3, los accionadores de control 62 pasan a través de las luces interiores 61 de los accionadores 60. Esto asegura que los accionadores 60 queden alineados adecuadamente con el aparato 10 durante su despliegue y acortamiento. Los accionadores de control 62 pueden también accionar el anclaje 60; unas fuerzas dirigidas en dirección proximal sobre los accionadores de control 62 contactan con la zona de labio proximal 32 del anclaje 30. Los accionadores 62 actúan también para acoplar y desacoplar del aparato 10 los accionadores 60. Los accionadores 62 pueden comprender, filamentos de sutura o de alambre.

Las Figuras 1A y 2A ilustran el anclaje 30 en una configuración de instalación o en una configuración parcialmente desplegada (por ejemplo, después de la expansión autoexpansiva dinámica desde una configuración de instalación constreñida dentro de la vaina de instalación). El anclaje 30 presenta una extensión relativamente larga y una anchura relativamente corta en la configuración de instalación o parcialmente desplegada, en comparación con la configuración retraída o completamente desplegada de las Figuras 1B y 2B.

En las Figuras 1A y 2A, la válvula de sustitución 20 está comprimida dentro de la luz 31 del anclaje 30. La retracción de los accionadores 50 con respecto a los accionadores 60 retrae el anclaje 30, lo que incrementa la anchura del anclaje reduciendo al tiempo su longitud. Asimismo, dicho acortamiento asienta de manera adecuada la válvula de sustitución 20 dentro de la luz 31 del anclaje 30. El acortamiento impuesto potenciará la fuerza radial aplicada por el aparato 10 al tejido circundante a lo largo de al menos una porción del anclaje 30. En algunas formas de realización, el anclaje ejerce una fuerza hacia fuera sobre el tejido circundante para encajar con el tejido de tal manera que se impida la migración del anclaje provocada por la fuerza de la sangre contra la valva cerrada durante la diástole. La fuerza del anclaje es, de modo preferente, de 0,454 kg a 0,907 kg [1 a 2 lb], de modo más preferente de 0,907 kg a 1,814 kg [2 a 4 lb] o, de modo más preferente, de 1,814 kg a 4,536 kg [4 a 10 lb]. En algunas formas de realización, la fuerza del anclaje es, de modo preferente, mayor de 0,454 kg [1 libra], de modo más preferente mayor que 0,907 kg [2 libras] o, de modo más preferente mayor de 1,814 kg [4 libras]. La fuerza radial potenciada del anclaje también es importante para potenciar la resistencia al aplastamiento del anclaje contra el tejido circundante debido a la respuesta cicatrizante (fibrosis y contracción del anillo durante un periodo de tiempo más largo) o a los cambios de presión dinámicos y al flujo en cada latido del corazón. En una forma de realización alternativa, el patrón o la prensa de anclaje está diseñada para que incorpore unos huecos o áreas en las que se permite que el tejido natural sobresalga ligeramente a través del anclaje y cuando se aplica el acortamiento, el tejido queda atrapado en el anclaje. Esta característica proporcionaría un medio adicional para impedir la migración del anclaje y potenciaría la estabilidad a largo plazo del dispositivo.

El despliegue del aparato 10 es completamente reversible hasta que un cierre 40 haya quedado bloqueado por medio del acoplamiento de los elementos de interbloqueo macho 44 con los elementos de interbloqueo hembra 42. El despliegue, a continuación, se completa mediante el desacoplamiento de los accionadores 60 respecto de la sección de labio 32 del anclaje 30 mediante la retracción de un extremo de cada accionador 62 con respecto al otro extremo del accionador, y mediante la retracción del otro extremo de cada accionador 50 con respecto al otro extremo del accionador hasta que cada accionador haya sido retirado del ojal 45 de su correspondiente elemento de interbloqueo macho 44.

Como se aprecia de forma óptima en la Figura 2B, la zona 36 del cuerpo del anclaje 30 puede, de manera opcional, comprender unos elementos de arpón 37 que sobresalen desde el anclaje 30 en la configuración completamente desplegada, por ejemplo, de una valva de la válvula natural del paciente y para evitar la migración del aparato.

Con referencia ahora a las Figuras 3, se muestra un sistema de instalación y despliegue para una forma de realización autoexpandible del aparato 10 que incluye una vaina 110 que presenta una luz 112. El anclaje autoexpandible 30 está comprimido hasta adoptar una configuración de instalación dentro de la luz 112 de la vaina 110, de manera que el aparato 10 pueda colocarse por medio del sistema de instalación 100. Como se aprecia en la Figura 3A el aparato 10 puede desplegarse a partir de la luz 112 mediante la retracción de la vaina 110 con respecto al aparato 10, los accionadores de control 50 y los accionadores 60, lo cual provoca que el anclaje 30 se autoexpandan de forma dinámica hasta una configuración parcialmente desplegada. Después, los accionadores de control 50 se retraen con respecto al aparato 10 y a los accionadores 60 para imponer el acortamiento al anclaje 30, como se aprecia en la Figura 3B.

Durante el acortamiento, los accionadores 60 empujan contra la zona de labio 32 del anclaje 30, mientras los accionadores 50 traccionan sobre los montantes 38 del anclaje. Los accionadores 62 pueden retraerse junto con los accionadores 50 para potenciar la fuerza de empuje dirigida en sentido distal aplicada por los accionadores 60 a la zona de labio 32. La retracción continuada de los accionadores 50 con respecto a los accionadores 60 bloquearía los cierres 40 y desplegaría completamente el aparato 10 con la válvula de sustitución 20 completamente asentada dentro del anclaje 30, como en las Figuras 1B y 2B. El aparato 10 presenta una resistencia radial potenciada en la configuración completamente desplegada en comparación con la configuración parcialmente desplegada de la Figura 3A. Una vez que el aparato 10 se ha desplegado completamente, los accionadores 50 y 62 pueden retirarse del aparato 10, separando de esta manera el sistema de instalación 100, que incluye los accionadores 60, del aparato.

El despliegue del aparato 10 es completamente reversible hasta que los cierres 40 se han accionado. Por ejemplo, justo antes del bloqueo, la posición del anclaje y de la válvula y del accionamiento de la válvula pueden observarse mediante fluoroscopia. Si la posición necesita ser modificada, relajando y reaplicando alternativamente las fuerzas dirigidas en sentido proximal, ejercidas por los accionadores de control 50 y/o por los accionadores de control 62 y por las fuerzas dirigidas en sentido distal ejercidas por los accionadores 60, la expansión y contracción de las zonas de labio y faldilla del anclaje 30 pueden controlarse de manera independiente para que el anclaje y la válvula puedan ser desplazadas para, por ejemplo, evitar el bloqueo de bloqueo de las aberturas de las coronarias, o la incisión sobre la válvula mitral. El aparato 10 puede también recuperarse completamente dentro de la luz 112 de la vaina 110

mediante la retracción simultánea en dirección proximal de los accionadores 50 y de los accionadores 60/accionadores 62 con respecto a la vaina 110. El aparato 10 puede a continuación retirarse del paciente o vuelto a colocar para un redespiegue posterior.

5 Con referencia ahora a las Figuras 4, se describe el despliegue etapa por etapa del aparato 10 por medio del sistema de instalación 100. En la Figura 4A, la vaina 110 está retraída con respecto al aparato 10, los accionadores 50 y los accionadores 60, provocando con ello que el anclaje autoexpandible 30 autoexpanda de manera dinámica el aparato 10 desde la configuración de instalación comprimida dentro de la luz 112 de la vaina 110 hasta la configuración parcialmente desplegada. El aparato 10 puede recolocarse después de forma dinámica por medio de
10 los accionadores 60 para orientar adecuadamente el aparato, por ejemplo, con respecto a las valvas de la válvula natural de un paciente.

En la Figura 4B, los accionadores de control 50 están retraídos mientras que los accionadores 60 están avanzados, de modo que fuerzan la zona de labio 32 del anclaje 30 en dirección distal al mismo tiempo que se fuerzan los montantes 38 del anclaje en dirección proximal. Ello acorta el aparato 10, como se aprecia en la Figura 4C. El despliegue del aparato 10 es completamente reversible incluso después de que se ha iniciado el acortamiento y de que ha avanzado hasta el punto ilustrado en la Figura 4C.

15

En la Figura 4D, el acortamiento continuado provoca que los elementos de interbloqueo macho 44 de los cierres 40 encajen con los elementos de interbloqueo hembra 42. Los elementos macho se acoplan con los elementos hembra, bloqueando de esta manera el aparato 10 en la configuración acortada, como se aprecia en la Figura 4E. Después, los accionadores 50 se traccionan a través de los ojales 45 de los elementos macho 44 para retirar del aparato 10 los accionadores, y los accionadores 62 se traccionan a través del extremo proximal del anclaje 30 para desacoplar del aparato los accionadores 60, separando de esta manera del aparato 10 el sistema de instalación 100. El aparato completamente desplegado 100 se encuentra en la Figura 4F.

20

Con respecto a la Figura 5, se describe un procedimiento de sustitución por vía percutánea de una válvula aórtica enferma de un paciente con el aparato 10 y el sistema de instalación 100. Como se aprecia en la Figura 5A, la vaina 110 del sistema de instalación 100, con el aparato 10 dispuesto en su interior se hace avanzar de forma percutánea por encima de un alambre guía G, de modo preferente de manera retrógrada (aunque se puede utilizar, como alternativa, una vía de acceso anterógrada o híbrida), a través de la aorta A de un paciente hasta la válvula aórtica, AV, enferma del paciente. Un cono en punta 102 precede a la vaina 110 en una configuración conocida. En la Figura 5B, la vaina 110 está situada de tal manera que su zona distal queda dispuesta por dentro del ventrículo izquierdo, LV, del corazón H del paciente.

30

El aparato 10 se despliega desde la luz 112 de la vaina 110, por ejemplo, con la ayuda de una guía fluoroscópica de manera que el anclaje 30 del aparato 10 se autoexpanda de manera dinámica hasta adoptar una configuración parcialmente desplegada, como se muestra en la Figura 5C. De modo ventajoso, el aparato 10 puede retraerse dentro de la luz 112 de la vaina 110 por medio de los accionadores 50 (incluso después de que se haya expandido el anclaje 30 de manera dinámica hasta la configuración desplegada, por ejemplo, para anular el procedimiento o recolocar el aparato 10 o el sistema de instalación 100. Como otra ventaja adicional, el aparato 10 puede recolocarse de forma dinámica, por ejemplo a través de la vaina 110, y/o de los accionadores 60, con el fin de alinear de forma adecuada el aparato con respecto a los puntos de referencia anatómicos, como por ejemplo las aberturas de las coronarias del paciente o las valvas de la válvula natural del paciente, L. Cuando esté adecuadamente alineada, la zona de faldilla 34 del anclaje 30 está dispuesta de modo preferente en dirección distal respecto de las valvas, mientras que la zona del cuerpo 36 está dispuesta a través de las valvas y la zona de labio 32 está dispuesta en dirección proximal respecto de las valvas.

35

Una vez que están adecuadamente alineados, los accionadores 50 se retraen con respecto a los accionadores 60 para imponer el acortamiento sobre el anclaje 30 y expandir el aparato 10 hasta la configuración completamente desplegada, como se muestra en la Figura 5D. El acortamiento incrementa la resistencia radial del anclaje 30 para asegurar la permeabilidad prolongada del anillo de la válvula, An, así como para proporcionar una mejor junta de estanqueidad del aparato 10 que reduzca la regurgitación paravalvular. Como se aprecia en la Figura 5E, los cierres 40 mantienen el acortamiento impuesto. La válvula de sustitución 20 está adecuadamente asentada dentro del anclaje 30, y el flujo sanguíneo normal entre el ventrículo izquierdo, LV, y la aorta, A, es regulado a continuación por el aparato 10. El despliegue del aparato 10, de modo ventajoso, es completamente reversible hasta que se accionan los cierres 40.

40

Como se aprecia en la Figura 5F, los accionadores 50 se han traccionado desde los ojales 45 de los elementos macho 44 de los cierres 40, los accionadores 60 están desacoplados del anclaje 30, por ejemplo por medio de los accionadores 62 y el sistema de instalación 100 se extrae del paciente, completando de esta manera el despliegue del aparato 10.

45

Unos elementos de arpón opcionales 37 encajan con las valvas de la válvula natural del paciente, por ejemplo hasta evitar aún más la migración del aparato y/o reducir la regurgitación paravalvular.

50

La Figuras 5G y 5H muestran detalles adicionales del despliegue que utiliza un aparato de despliegue. El aparato 10 se despliega desde la luz, Lu, de la vaina 110, por ejemplo, mediante la ayuda de una guía fluoroscópica mediante la retracción proximal del asidero proximal 111 de la vaina 110 con respecto al eje 108, de manera que el anclaje 30 del aparato 10 se autoexpanda de forma dinámica hasta la configuración parcialmente desplegada de la Figura 5C.

5 De modo ventajoso el aparato 10 puede ser retraído dentro de la luz, Lu, de la vaina 110 mediante la retracción del eje 108 con respecto a la vaina, y retrayendo de esta manera los accionadores 106a acoplados al anclaje 30 con respecto a la vaina 110. De esta manera, el anclaje 30 puede ser recuperado incluso después de que el anclaje haya sido expandido de forma dinámica hasta la configuración parcialmente desplegada, por ejemplo, para suspender el procedimiento o para recolocar el aparato 10 del sistema de instalación 100. Como otra ventaja
10 adicional más, el aparato 10 puede ser recolocado de forma dinámica, con el fin de alinear de manera adecuada el aparato con respecto a los puntos de referencia anatómicos, como por ejemplo las aberturas de las coronarias del paciente o las valvas de la válvula natural del paciente, L. Cuando está adecuadamente alineada, la zona distal del anclaje 30 está, de modo preferente, dispuesta en dirección distal respecto de las valvas, mientras que una zona central del anclaje está dispuesta a través de las valvas y una zona proximal está dispuesta en dirección proximal
15 respecto de las valvas.

Una vez adecuadamente alineados, unos accionadores 106b se retraen en dirección proximal con respecto a los accionadores 106a, por ejemplo, por medio de un mando 126 del asidero 120 para imponer el acortamiento sobre el anclaje 30 y expandir en mayor medida el aparato 10 hasta la configuración completamente desplegada como en la
20 Figura 5D. El acortamiento incrementa la resistencia radial del anclaje 30 para asegurar la permeabilidad prolongada del anillo de la válvula, An, así como para proporcionar un mejor cierre estanco del aparato 10 que reduzca la regurgitación paravalvular. El cierre 40 constituido por el encaje de los elementos de bloqueo de los montantes 44 de los montantes 32 con los elementos de bloqueo de anclaje 34 del anclaje 30 mantiene el acortamiento impuesto. La válvula de sustitución 20 está adecuadamente asentada dentro del anclaje 30, y el flujo sanguíneo normal entre el
25 ventrículo izquierdo, LV, y la aorta A queda regulado a continuación de modo completo mediante el aparato 10, aunque la válvula 20 esté operativa también durante el despliegue. El despliegue del aparato 10, de modo ventajoso es completamente reversible hasta que los cierres se han accionado. Los mecanismos de evitación del bloqueo liberable pueden estar dispuestos para asegurar que los cierres no se accionen de manera prematura. Asimismo, los
30 cierres pueden ser reversibles, de manera que el aparato 10 pueda recuperarse o recolocarse incluso después del accionamiento de los cierres.

Una vez que el aparato 10 está completamente expandido y bloqueado en la posición expandida, los accionadores 106a son desacoplados del anclaje 30 mediante el accionamiento de los mecanismo de fijación liberables, por ejemplo, mediante la retracción de los accionadores de liberación 112 con respecto a los accionadores 106a por
35 medio del mando 122 del asidero 120. Asimismo, los accionadores 106b se desacoplan de los montantes 32 mediante el accionamiento de los mecanismos de fijación liberables, por ejemplo, mediante la retracción de los accionadores de liberación 112 con respecto a los accionadores 106b por medio del mando 124 del asidero 120. Como se aprecia en la Figura 5E, el sistema de instalación 100 puede después retirarse del paciente, completando de esta manera el despliegue del aparato 10. Los elementos de arpón opcionales 37 encajan con las valvas de la
40 válvula natural del paciente, por ejemplo para precluir la migración del aparato o reducir la regurgitación paravalvular.

Con referencia ahora a las Figuras 6, se proporciona un procedimiento de sustitución por vía percutánea de la válvula aórtica enferma de un paciente con el aparato 10, en el que la colocación apropiada del aparato queda
45 asegurada por medio de una alineación efectiva de un sistema de instalación modificado con las valvas de la válvula natural del paciente. En la Figura 6A, el sistema de instalación modificado 100' instala el aparato 10 en la válvula aórtica enferma, AV, dentro de la vaina 110. Como se aprecia en las Figuras 6B y 6C, el aparato 10 se despliega desde la luz 112 de la vaina 110, por ejemplo, con la ayuda de una guía fluoroscópica, de tal manera que el anclaje 30 del aparato 10 se autoexpanda de forma dinámica hasta una configuración parcialmente desplegada. Como
50 cuando está desplegado por medio del sistema de instalación 100, el despliegue del aparato 10 por medio del sistema de instalación 100' es completamente reversible hasta que se han accionado los cierres 40.

El sistema de instalación 100' comprende un elemento de encaje de las valvas 120, el cual, de modo preferente, se autoexpande junto con el anclaje 30. El elemento de encaje 120 los accionadores 60 del sistema de instalación 100' y la zona de labio 32 del anclaje 30. El elemento 120 encaja de manera liberable con el anclaje. Como se aprecia en
55 la Figura 6C, el elemento es inicialmente desplegado en posición proximal a las valvas de la válvula natural del paciente, L. El aparato 10 y el elemento 120 pueden, a continuación, ser avanzados/recolocados de forma dinámica hasta que el elemento de encaje se alinee de manera efectiva contra las valvas, asegurando de esta manera la colocación adecuada del aparato 10. Asimismo, el sistema de instalación 100' incluye una estructura de filtro 61 A (por ejemplo una membrana o trenza de filtro) como parte de los accionadores de empuje 60 para actuar como un
60 elemento de protección embólico. Durante la manipulación y el emplazamiento del anclaje se pueden generar émbolos, ya sea derivados de la valva natural enferma o bien del tejido aórtico circundante y pueden provocar un bloqueo.

65 Las flechas 61B en la Figura 6E muestran un flujo de sangre a través de la estructura de filtro 61 A por donde la sangre se permite que fluya pero los émbolos quedan atrapados dentro del sistema de instalación y se retiran del

mismo al final del procedimiento.

Como alternativa, un acortamiento puede ser impuesto sobre el anclaje 30 mientras el elemento 120 está dispuesto en posición proximal respecto de las valvas, como se muestra en la Figura 6D. Tras la alineación efectiva del elemento 120 contra las valvas L, el elemento 120 precluye la migración distal adicional del aparato 10 durante el acortamiento adicional, reduciendo con ello un riesgo de colocación inadecuada del aparato. La Figura 6E detalla el encaje del elemento 120 contra las valvas naturales. Como se aprecia en la Figura 6F, una vez que el aparato 10 está completamente desplegado, el elemento 120, los accionadores 50 y los accionadores 60 son desacoplados del aparato, y el sistema de instalación 100' es retirado del paciente, completando de esta manera el procedimiento.

Con referencia a la Figura 7, se describe una forma de realización alternativa del aparato de las Figuras 6, en la que el elemento de encaje de las valvas 120 está acoplado al anclaje 30 del aparato 10' y no al sistema de distribución 100. El elemento de encaje 120 permanece implantado en el postdespliegue del paciente del aparato 10'. Las valvas L están emparedadas entre la zona de la punta 32 del anclaje 30 y el elemento 120 en la configuración completamente desplegada. De esta manera, el elemento 120 alinea de manera efectiva el aparato 10' con respecto a las valvas y precluye la migración distal del aparato a lo largo del tiempo.

Con referencia ahora a las Figuras 8, se describe un sistema de instalación alternativo adaptado para su uso con una forma de realización expandible por balón de la presente invención. En la Figura 8A, el aparato 10'' comprende un anclaje 30' que puede estar fabricado a partir de unos materiales expandibles por balón. El sistema de instalación 100'' comprende un miembro inflable 130 dispuesto en una configuración desinflada dentro de la luz 31 del anclaje 30'. En la Figura 8B, la vaina opcional externa 110 está retraída, y el miembro inflable 130 es inflado para expandir el anclaje 30' hasta la configuración completamente desplegada. Cuando el miembro inflable 130 está siendo desinflado, como en formas de realización anteriores, los accionadores 50 y 62 y los accionadores 60 pueden ser utilizados para contribuir al despliegue del anclaje 30' y al accionamiento de los cierres 40, así como para proporcionar la reversibilidad y recuperabilidad del aparato 10'' antes del accionamiento de los cierres 40. A continuación, los accionadores 50 y 62 y los accionadores 60 se retiran del aparato 10'', y el sistema de instalación 100'' es retirado, como se aprecia en la Figura 8C.

Como procedimiento de instalación alternativo, el anclaje 30' puede ser parcialmente desplegado por medio de la expansión parcial del miembro inflable 130. El miembro inflable sería entonces hace avanzar por dentro de la válvula de sustitución 120 antes de la inflación del miembro inflable 130 y del completo despliegue del aparato 10''. Las presiones de inflación utilizadas oscilarían entre aproximadamente de 3,04 a 6,08 bar [3 a 6 atm] o, de modo más preferente, entre aproximadamente de 4,05 a 5,07 bar [4 a 5 atm], aunque también pueden ser utilizadas presiones de bar [atm] mayores y menores (por ejemplo mayores de 3,04 bar [3 atm], de modo más preferente mayores de 4,05 bar [4 atm], de modo más preferente mayores de 5,07 bar [5 atm], o, de modo más preferente mayores de 6,08 bar [6 atm]). De modo ventajoso, la separación del miembro inflable 130 respecto de la válvula de sustitución 20, hasta el despliegue parcial del aparato 10'' en un punto de tratamiento, se espera que reduzca un perfil de instalación del aparato, en comparación con los aparatos anteriormente conocidos. Esta reducción del perfil puede facilitar la instalación y el despliegue retrógrados del aparato 10'', incluso cuando el anclaje 30' es expandible por balón.

Aunque el anclaje 30' ha sido descrito de forma ilustrativa como fabricado a partir de materiales expandibles por balón, se debe entender que el anclaje 30' puede, como alternativa, ser fabricado a partir de materiales autoexpandibles cuya expansión, de manera opcional puede ser asistida por balón. En dicha configuración, el anclaje 30' se expandiría hasta una configuración parcialmente desplegada tras la retirada de la vaina externa 110. Si se requiere, el miembro inflable 130 sería entonces hace avanzar por dentro de la válvula de sustitución 20 antes de la inflación. El miembro inflable 130 contribuiría al despliegue completo del aparato 10'' por ejemplo, cuando la fuerza radial requerida para vencer la resistencia del tejido incidente fuera demasiado grande para ser vencida simplemente mediante la manipulación de los accionadores 50 y de los accionadores 60. De modo ventajoso, la colocación opcional del miembro inflable 130 dentro de la válvula de sustitución 20, solo después de la autoexpansión dinámica del aparato 10'' hasta la configuración parcialmente desplegada en un punto de tratamiento, se espera que reduzca el perfil de instalación del aparato, en comparación con los aparatos anteriormente conocidos. Esta reducción puede facilitar la instalación retrógrada y el despliegue del aparato 10''

Con referencia a las Figuras 9 y 10, se describen con mayor detalle unos procedimientos y aparatos para una forma de realización de la presente invención asistida por balón. Las Figuras 9 y 10 muestran de manera gráfica el aparato 10' de las Figuras 7 utilizadas en combinación con el sistema de instalación 100'' de las Figuras 8. La Figura 10, ilustra una vista en sección del sistema de instalación 100''. El eje interno 132 del miembro inflable 130 tiene, de modo preferente, un diámetro aproximado de 1,33 mm, y comprende una luz 133 configurada para el paso del alambre guía G, que tiene un diámetro que lo atraviesa de aproximadamente 8,89 mm [0,035"]. Los accionadores de empuje 60 y los accionadores de tracción 50 pasan a través del tubo de guía 140, el cual tiene, de modo preferente, un diámetro de aproximadamente 45 mm o menor. El tubo de guía 140 está dispuesto dentro de la luz 112 de la vaina externa 110, la cual tiene un diámetro de aproximadamente 5,66 mm o menor.

En la Figura 9A, el aparato 10' es instalado en la válvula aórtica enferma, AV, dentro de la luz 112 de la vaina 110.

En la Figura 9B, la vaina 110 está retraída con respecto al aparato 10' para autoexpandir de forma dinámica el aparato hasta la configuración parcialmente desplegada. También retraído y retirado está el cono de punta 102 el cual está fijado a una luz prehendida (no mostrada) que facilita su retirada antes de la carga y el avance de un catéter de balón de angioplastia regular por encima de alambre guía y por dentro del sistema de instalación 110.

En la Figura 9C, los accionadores de tracción 50 y los accionadores de empuje 60 son manipulados desde fuera del paciente para acortar el anclaje 30 y expandir en la medida suficiente la luz 31 del anclaje para facilitar el avance del miembro inflable 130 dentro de la válvula de sustitución 20. También se muestra la punta del catéter de angioplastia 130 cuando se hace avanzar a través del sistema de instalación 110.

El catéter de balón de angioplastia o el miembro inflable 130 es a continuación avanzado por dentro de la válvula de sustitución, como se muestra en la Figura 9D, y se impone un acortamiento adicional sobre el anclaje 30 para accionar los cierres 40, como en la Figura 9E. El miembro inflable es inflado para separar más aún las valvas de la válvula natural del paciente, L, y aseguran el flujo de sangre suficiente a través de, y la trasparencia a largo plazo de la válvula de sustitución 20, como en la Figura 9F. El miembro inflable 130 es a continuación inflado y retirado del paciente, como en la Figura 9G. Un tamaño diferente de catéter de balón de angioplastia podría ser utilizado para repetir la misma etapa si fuera necesario por el usuario. Los accionadores de empuje 60 pueden, de manera opcional, ser utilizados para ajustar aún más el elemento de encaje de las valvas 120, o los arpones opcionales B a lo largo de los montantes 38, más profundamente por dentro de las valvas L, como en la Figura 9H. A continuación, el sistema de instalación 100" es retirado del paciente, completando de esta manera la sustitución percutánea de la válvula cardiaca.

Como debe resultar evidente para los expertos en la materia, el orden del acortamiento impuesto y de la expansión por balón descritos en las Figuras 9 y 10, se ofrecen solo por razones ilustrativas. El orden real puede variar de acuerdo con las necesidades de un concreto paciente y/o con las preferencias de un facultativo médico determinado. Asimismo, la asistencia por balón puede no ser requerida en todos los casos, y el miembro inflable puede actuar simplemente como una precaución de seguridad empleada de manera selectiva en casos clínicos problemáticos.

Con referencia ahora a la Figura 11 se describe un riesgo de fugas paravulvares o de regurgitación a lo largo del aparato de la presente invención. En la Figura 11, el aparato 10 se ha implantado en el punto de la válvula aórtica enferma, AV, por ejemplo, utilizando las técnicas descritas con anterioridad en la presente memoria. La superficie de las valvas de la válvula original, L, es irregular, y la superficie de contacto I entre las valvas L y el anclaje 30 puede comprender unos huecos por donde la sangre B puede establecer un barrido. Dichas fugas plantean un riesgo de formación de coágulos de sangre o de un flujo sanguíneo insuficiente.

Con referencia a la Figura 12, se describen unos elementos opcionales para reducir la regurgitación o las fugas. Unos sacos flexibles 200 pueden estar dispuestos alrededor del exterior del anclaje 30 para proporcionar una junta de estanqueidad más eficiente a lo largo de la superficie de contacto irregular I. Los sacos 200 pueden estar llenos de un material apropiado, por ejemplo, agua, sangre, espuma o un hidrogel. Resulta evidente la incorporación de otros materiales de llenado alternativos.

Con referencia a las Figuras 13, se proporcionan unas disposiciones ilustrativas de los sacos 200. En la Figura 13A, los sacos 200 están dispuestos como sacos discretos en diferentes posiciones a lo largo de la altura del anclaje 30. En la Figura 13B, los sacos están dispuestos como cilindros continuos a varias alturas. En la Figura 13C, un único saco presenta una configuración cilíndrica que abarca múltiples alturas. Los sacos de la Figura 13D son independientes, más pequeños y están dispuestos en cantidades mayores. La Figura 13E proporciona un saco en espiral. Para los expertos en la materia deben resultar evidentes otras configuraciones de saco alternativas.

Con referencia a las Figuras 14, se disponen técnicas ejemplares de fabricación de los sacos 200. En la Figura 14A, los sacos 20 comprenden unas ranuras de "escamas de pescado" 202 que pueden ser retrollenadas, por ejemplo, con la sangre ambiente que pasa a través de la válvula de sustitución 20. En la Figura 14B, los sacos comprenden unos poros 204 que puede ser utilizados para llenar los sacos. En la Figura 14C, los sacos comunican con la luz 31 del anclaje 30 y están llenos por la sangre de lavado que pasa por los sacos cuando la sangre se desplaza a través del aparato 10.

Las Figuras 15 y 16 muestran otra forma de realización adicional del aparato de instalación y despliegue de la invención. Como alternativa al procedimiento de expansión por balón descrito con respecto a las Figuras 8, en esta forma de realización el cono en punta (por ejemplo, el elemento 102 de las Figuras 5) es sustituido por un catéter de balón de angioplastia 360. De esta manera, el catéter de balón expandible 360 precede a la vaina 110 dispuesta sobre el alambre guía G. Cuando el anclaje 30 y la válvula 20 son expandidos mediante el accionamiento de los accionadores 60 y de los accionadores de control (no mostrados) según lo descrito con anterioridad, el catéter de balón 360 se retrae en dirección proximal dentro del anclaje expandido y de la válvula y expande aún más según lo descrito con anterioridad con respecto a las Figuras 8.

Las Figuras 17 a 21 muestran unas juntas de estanqueidad 370 que se expanden con el tiempo para cerrar de forma estanca la superficie de contacto entre la válvula y el tejido del paciente. Las juntas de estanqueidad 370 están, de

modo preferente, constituidas a partir de alambre de Nitinol rodeado por una espuma expandible. Como se muestra en sección transversal en las Figuras 18 y 19, en el momento del despliegue, la espuma 372 se comprime alrededor del alambre 374 y mantenida en la forma comprimida mediante un revestimiento de liberación temporal 376. Después del despliegue, el revestimiento 376 se disuelve *in vivo* para permitir que la espuma 372 se expanda, como se muestra en las Figuras 20 y 21.

Las Figuras 22 a 24 muestran otra forma para cerrar de forma estanca la válvula de sustitución contra las fugas. Una junta de estanqueidad de material flexible 380 se extiende desde el extremo distal de la válvula 20 y hacia atrás en dirección proximal sobre el anclaje 30 durante la instalación. Una vez desplegada, como se muestra en las Figuras 23 y 24, la junta de estanqueidad de material textil 380 se frunce para crear unas aletas y receptáculos de material textil que se extienden por dentro de los espacios conformados de las valvas 382, en especial cuando los receptáculos están llenos de sangre en respuesta a la presión sanguínea de reflujo. Esta disposición crea una junta de estanqueidad alrededor de la válvula de sustitución.

Las Figuras 25A y 25B ilustran una forma de realización de un instrumento y un aparato de un sistema de instalación/despliegue de acuerdo con la presente invención. Como se aprecia en la Figura 25A, el aparato 10 puede ser comprimido para su instalación dentro del instrumento del sistema de instalación/despliegue 100. El sistema de instalación 100 incluye el alambre guía G, el cono en punta 102, los elementos de accionamiento de anclaje 106, el eje de múltiples luces o el catéter 108 que incorpora una luz central opcional 109 y una pluralidad de luces, Lu, dispuesta circunferencialmente, una vaina externa 110 que incorpora un asidero proximal opcional 111, y un asidero de control 120. El cono en punta 102 puede, por ejemplo, ser manipulado por medio de un eje que se extienda a través de la luz central 109 del catéter de múltiples luces 108.

Los elementos de accionamiento de anclaje 106 comprenden, de modo preferente, tanto elementos de accionamiento de anclaje proximales como elementos de accionamiento de anclaje distales. Los elementos de accionamiento de anclaje proximales pueden, por ejemplo, comprender los accionadores 106a que sean acoplados de manera liberable a una zona proximal del anclaje 30 del aparato 10 por medio de unos mecanismos de fijación liberables para manipular una zona proximal del aparato 10. Los elementos de accionamiento de anclaje distales pueden comprender los accionadores 106b que sean acoplados de manera liberable a una zona distal del anclaje 30 por medio de los mecanismos de fijación liberables para manipular la zona distal del aparato 10. En algunas formas de realización, los elementos de accionamiento de anclaje distales pueden comprender unos montantes o unos elementos de fijación de anclaje 32 del anclaje 30 y unos mecanismos de fijación liberables que conecten los accionadores 106b a los montantes 32. En una configuración alternativa, los elementos de accionamiento de anclaje proximales pueden ser acoplados de manera liberable a una zona proximal del aparato 10 por medio de unos montantes y de unos mecanismos de fijación liberables para la manipulación de una zona proximal del aparato, mientras que los elementos de accionamiento de anclaje distales pueden conectar con una zona distal del anclaje 30 con la ayuda de unos medios de fijación liberables para manipular una zona distal del aparato. Como otra alternativa, tanto el elemento de accionamiento proximal como distal pueden conectar con el anclaje 30 por medio de mecanismos de fijación liberables.

En la forma de realización mostrada en las Figuras 25, los accionadores 106a pueden, por ejemplo, incluir unos elementos de dedo rígidos que se extiendan desde una zona distal del eje multiluces 108, mientras que los accionadores 106b pueden incluir unos elementos de control (por ejemplo, filamentos de sutura o alambres metálicos o poliméricos) que pasen a través de una o más luces, Lu, del eje 108. Los accionadores de liberación 112 destinados a los mecanismos de fijación liberables para ambos conjuntos de accionadores pueden, Asimismo, pasar a través de una o más luces, Lu, del eje 108. Los accionadores de liberación pueden comprender, por ejemplo, unos elementos de control (por ejemplo, filamentos de sutura, o alambres metálicos o poliméricos), cubiertas, mandriles, elementos alargados, superficies de fricción, porciones de envuelta, perfiles de interferencia, etc. Los accionadores de liberación son, de modo preferente, amovibles con respecto a los elementos de accionamiento de anclaje 106, por ejemplo, por medio del asidero de control 120.

El asidero de control 120 está acoplado al eje multiluces 108. El mando 122 dispuesto dentro de la ranura 123 puede activar los accionadores de liberación 112 que acoplan los accionadores 106a de los elementos de accionamiento de anclaje 106 con el aparato 10. Asimismo, el mando 124 dispuesto dentro de la ranura 125 puede activar los accionadores de liberación 112 que acoplan los accionadores 106b de los elementos de accionamiento de anclaje 106 con los montantes 32 del anclaje 30 del aparato 10. El asidero 120 comprende también un mando 126 para, por ejemplo, manipular los accionadores 106b para controlar el movimiento de la zona distal del aparato 10 con respecto a su zona proximal. Al contrario, el movimiento controlado de la zona proximal del aparato 10 con respecto a su zona distal se puede conseguir manteniendo el mando 126 fijo al tiempo que se avanza o retrae el asidero 120. El mando 126 puede, de manera opcional, desplazar los accionadores 106b al unísono con sus accionadores de liberación concomitantes 112.

El aparato 10 comprende el anclaje 30 y la válvula de sustitución 20. El anclaje 30 comprende, de modo preferente, una trenza. Dicha trenza puede presentar unos extremos cerrados en uno u otro o ambos de sus extremos. La válvula de sustitución 20 está, de modo preferente, acoplada al anclaje a lo largo de los montantes 32, por ejemplo, a lo largo de una estructura de fijación de la válvula, como por ejemplo una orejeta y/o una pluralidad de agujeros.

Los montantes 32, por tanto, pueden funcionar como soportes de válvula y pueden ser adaptados para soportar la válvula de sustitución dentro del anclaje. En la forma de realización mostrada, hay tres montantes, correspondientes a los tres puntos de fijación comisurales de la válvula. Los montantes pueden ser fijados a la porción de trenza del anclaje 30. Los montantes pueden ser fijados al extremo distal de la trenza, como se muestra en la Figura 26A, a la zona central o al extremo proximal. La válvula de sustitución 20 puede estar compuesta por un material sintético y/o puede proceder de tejido animal. La válvula de sustitución 20 está, de modo preferente, configurada para quedar fijada dentro del anclaje 30.

El anclaje 30 comprende una pluralidad de elementos de bloqueo de anclaje 34, por ejemplo, unas hebillas 34, fijadas a su zona proximal, una para cada montante 32. Los montantes 32 pueden comprender un elemento de cierre que forme un mecanismo de cierre de dos piezas con los elementos de cierre de anclaje 34 para mantener el anclaje 30 en una configuración desplegada o expandida (por ejemplo, como se ilustra en las Figuras 25B, 26B y 26C).

En la presente forma de realización, el anclaje 30 está conformado a partir de una trenza de alambre comprimible y expandible. La trenza de anclaje 30 es, de modo preferente, autoexpandible y está, de modo preferente, conformada a partir de un material como Nitinol, acero de cromo - cobalto o alambre de acero inoxidable que utilice uno o más filamentos de alambre. La instalación y el despliegue del anclaje trenzado 30 es similar a la instalación y despliegue de los anclajes descritos en la Solicitud de patente estadounidense con el Número de Serie 10/746,120. En concreto, en una forma de realización descrita más adelante, durante el despliegue el anclaje trenzado 30 es acortado activamente mediante la retracción en dirección proximal de los accionadores 106b con respecto a los accionadores 106a para expandir y bloquear el anclaje en posición. En algunas formas de realización, el acortamiento puede expandir el anclaje 30 hasta adoptar una forma expandida radialmente simétrica y literalmente simétrica o asimétrica. La etapa de acortamiento puede incluir la expansión de una primera zona del anclaje hasta un primer diámetro y un segunda zona del anclaje hasta un segundo diámetro mayor que el primer diámetro. Una tercera zona puede también ser expandida hasta un diámetro mayor que el primer diámetro. La expansión de varias zonas del anclaje (por ejemplo, la zona distal) puede ser especialmente útil para localizar la válvula aórtica y centrar el anclaje dentro de ella. De modo preferente, el anclaje asegurado no interfiere con la válvula mitral o las aberturas de las arterias coronarias. En algunas formas de realización, se deja que el anclaje se autoexpandan antes de la etapa de acortamiento.

Como se aprecia en las Figuras 25, después de la instalación endovascular a través de la vaina 110 hasta las inmediaciones de la válvula natural del paciente (como por ejemplo la válvula aórtica), el aparato 10 puede ser expandido desde la configuración de instalación comprimida de la Figura 25A hasta la configuración desplegada expandida de la Figura 25B utilizando el instrumento del sistema/despliegue de instalación 100. Para desplegar el aparato 10, la vaina externa 110 puede ser retraída con respecto al aparato 10 retrayendo en dirección proximal el asidero de la vaina 111 con respecto al asidero de control 120. La vaina 110 es así retirada del exterior del aparato 10, permitiendo que el anclaje 30 se autoexpandan. Por ejemplo, si la trenza de anclaje 30 está compuesta por un material con memoria de la forma, se puede expandir hasta o hacia su configuración "en reposo". Esta configuración en reposo de la trenza puede ser, por ejemplo, su configuración expandida, una configuración comprimida o una configuración parcialmente expandida entre la configuración comprimida y la configuración expandida o alguna combinación. En algunas formas de realización preferentes, la configuración en reposo del anclaje se dispone entre la configuración comprimida y la configuración expandida. Dependiendo de la configuración en reposo de la trenza y del diámetro de la anatomía del paciente en el emplazamiento de despliegue elegido, el anclaje puede o puede no autoexpandirse para situarse en contacto con el diámetro de la anatomía del paciente en ese emplazamiento.

En su configuración comprimida, el anclaje 30 tiene, de modo preferente, un diámetro de instalación comprimido de entre aproximadamente de 1 a 10 mm o, de modo más preferente, de 2 a 9,3 mm o, de modo más preferente de 4 a 8 mm. En algunas formas de realización, el anclaje 30 en su configuración comprimida tendrá una longitud que oscilará de aproximadamente 5 a aproximadamente 170 mm, de modo más preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 160 mm, de modo más preferente de aproximadamente 15 a aproximadamente 150 mm, de modo más preferente de aproximadamente 20 a aproximadamente 140 mm o, de modo más preferente, de aproximadamente 25 mm a aproximadamente 130 mm.

De modo similar, en su configuración expandida, el anclaje 30 preferente tiene un diámetro de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 36 mm o, de modo más preferente, de aproximadamente 24 a aproximadamente 33 mm o, de modo más preferente, de aproximadamente 24 a aproximadamente 30 mm. En algunas formas de realización, el anclaje en su configuración expandida tendrá una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mm, de modo más preferente de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mm, de modo más preferente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mm o, de modo más preferente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 mm.

En conjunto, la relación de las longitudes desplegada a comprimida/envainada es, de modo preferente, de aproximadamente 0,05 a 0,5, de modo más preferente de aproximadamente 0,1 a 0,35 o, de modo más preferente de aproximadamente 0,15 a 0,25. En cualquiera de las formas de realización de la presente memoria, el anclaje 30 en su configuración expandida, presenta, de modo preferente, una resistencia al aplastamiento radial que mantiene

el anclaje sustancialmente no deformado en respuesta a una presión de hasta aproximadamente 0,51 bar [0,5 atm] dirigida sustancialmente en sentido radial hacia dentro en dirección al eje geométrico central o, de modo más preferente hasta aproximadamente 2,03 bar [2 atm] dirigida sustancialmente en sentido radial hacia dentro en dirección al eje geométrico central. Asimismo, en cualquiera de las formas de realización de la presente memoria, el anclaje, de modo preferente, presenta una constante elástica axial de entre aproximadamente de 10 a 250 g/cm, de modo más preferente, entre aproximadamente de 20 a 200 g/cm o, de modo más preferente entre aproximadamente de 40 a 160 g/cm. Asimismo, en cualquiera de las formas de realización de la presente memoria, el anclaje está, de modo preferente, adaptado para soportar la válvula de sustitución en respuesta a una presión diferencial de hasta aproximadamente 0,16 bar [120 mm Hg], de modo más preferente hasta aproximadamente 0,32 bar [240 mm Hg] o, de modo más preferente, hasta aproximadamente 0,43 bar [320 mm Hg].

Como se aprecia en la Figura 25B, el anclaje 30 puede ser expandido hasta una configuración completamente desplegada desde una configuración desplegada parcial (por ejemplo, una configuración autoexpandida) acortando de forma activa el anclaje 30 durante el despliegue endovascular. En algunas formas de realización, el acortamiento del aparato conlleva la aplicación de una fuerza dirigida distalmente sobre el extremo proximal del anclaje mediante uno o más elementos de accionamiento del anclaje para desplazar el extremo proximal del anclaje en dirección distal manteniendo al tiempo la posición del extremo distal del anclaje. Por ejemplo, la zona proximal del anclaje 30 puede ser empujada en dirección distal por determinados elementos de accionamiento del anclaje 106, por ejemplo, los accionadores 106a. Como alternativa, el acortamiento del aparato conlleva la aplicación de una fuerza dirigida en dirección proximal sobre el extremo distal del anclaje por uno o más elementos de accionamiento del anclaje para desplazar el extremo distal del anclaje en dirección proximal manteniendo al tiempo la posición del extremo proximal del anclaje. Por ejemplo, la zona distal del anclaje 30 puede ser traccionada en dirección proximal por medio de una fuerza dirigida en dirección proximal aplicada por los elementos de accionamiento 106b de los montantes, siendo esta fuerza opuesta por los accionadores del anclaje 106a.

Los elementos de accionamiento del anclaje 106 están, de modo preferente, adaptados para expandirse radialmente cuando el anclaje se expande radialmente y para contraerse radialmente cuando el anclaje se contrae radialmente. Asimismo, unas fuerzas en dirección proximal o distal por parte de los elementos de accionamiento del anclaje aplicadas sobre un extremo del anclaje no constriñen diametralmente el extremo opuesto del anclaje. Asimismo, cuando una fuerza dirigida en dirección proximal o distal es aplicada sobre el anclaje por unos elementos de accionamiento del anclaje, de modo preferente es aplicada sin pasar por cualquier porción de un sistema de despliegue a través de una abertura central de la válvula de sustitución. Esta disposición permite que la válvula de sustitución opere durante el despliegue y antes de la retirada del sistema de despliegue.

Los elementos distales de accionamiento del anclaje pueden incluir, por ejemplo, los accionadores 106b y/o los accionadores 112 de liberación que son controlados, por ejemplo, por los mandos de control 124 y 126 del asidero de control 120. De modo similar, las zonas proximales del anclaje 30 pueden ser empujadas en dirección distal por medio de los elementos proximales de accionamiento del anclaje, por ejemplo los accionadores 106a, dispuestos en la zona proximal del anclaje. Los elementos proximales de accionamiento del anclaje facilitan la aplicación de una fuerza dirigida distalmente hacia el extremo proximal del anclaje 30 para desplazar o constreñir el extremo proximal del anclaje en dirección distal y son controlados por medio del movimiento del eje 108 con respecto a los elementos distales de accionamiento de anclaje. El mando de control 122 del asidero de control 120 puede controlar los accionadores de liberación 112 para liberar de la trenza los elementos proximales de accionamiento del anclaje. Los elementos proximales de accionamiento de anclaje pueden también estar dispuestos para expandirse cuando el extremo proximal del anclaje se expanda radialmente durante la aplicación de una fuerza dirigida distalmente sobre el extremo proximal del anclaje. De modo preferente, los elementos proximales de accionamiento del anclaje aplican una fuerza dirigida en dirección distal sobre el extremo proximal del sistema de anclaje a través de una pluralidad de accionadores 106a con el fin de expandir la trenza del anclaje 30. Dicha expansión de la trenza puede, de manera opcional, ser asistida por medio de la inflación de un catéter de balón (véanse las Figuras 15 y 16) dispuestos de manera reversible dentro del aparato 10, como se describe en la Solicitud de patente estadounidense con el Número de Serie 10/746,120.

En la configuración completamente desplegada los elementos de bloqueo de los montantes 32 y los elementos de bloqueo del anclaje o las hebillas 34 del anclaje 30 pueden ser utilizados para bloquear y mantener el anclaje en la configuración desplegada. El aparato 10 puede ser recolocado o recuperado de un paciente hasta que los elementos de bloqueo de los montantes 32 hayan quedado interbloqueados con los elementos de bloqueo de anclaje 34 del anclaje 30 para formar el cierre 40. En una forma de realización, los accionadores 106b y los accionadores de liberación auxiliares 112 comprenden unos elementos de control fijados a los montantes 32 que son entrelazados a través de las hebillas 34 para que la fuerza dirigida en dirección proximal ejercida sobre los montantes 32 por los elementos de control durante el despliegue traccione un elemento de bloqueo de los montantes 32 hacia y a través de las hebillas 34 para formar el cierre 40. De esta manera, los elementos de control pueden actuar tanto como accionadores del anclaje como accionadores del cierre.

Dicho cierre puede, de manera opcional, ser reversible selectivamente para hacer posible la recolocación y/o la retirada del aparato 10 durante o después del despliegue. Cuando el cierre es selectivamente reversible, el aparato puede ser recolocado y/o recuperado según se desee, esto es, incluso después del accionamiento del cierre 40.

Asimismo, los cierres utilizados en la presente memoria pueden incluir una pluralidad de niveles de bloqueo en los que cada nivel de bloqueo se traduzca en una cantidad suficiente de expansión. Por ejemplo, los elementos de cierre del anclaje situados en el extremo proximal del montante pueden presentar múltiples configuraciones de bloqueo dentro de la hebilla de manera que cada configuración se traduzca en una cantidad diferente de expansión del anclaje (véase, por ejemplo, la Figura 26F). Dichos mecanismos de bloqueo pueden, por ejemplo, comprender unos trinquetes que presenten múltiples emplazamientos de bloqueo. Asimismo, pueden determinarse unos elementos característicos del elemento de cierre para facilitar la alineación del montante y de los elementos de cierre del anclaje, como por ejemplo una bisagra o una anchura sobredimensionada del montante o de los elementos de cierre del anclaje. Asimismo, pueden incorporarse mecanismos de evitación del bloqueo para precluir el bloqueo hasta que se desee por parte del facultativo médico.

Cuando el aparato 10 es situado a través de la válvula cardiaca enferma de un paciente, el anclaje 30 puede ser utilizado para desplazar las valvas de la válvula natural del paciente, y la válvula de sustitución 20 ocupará a continuación el lugar de la válvula natural. Después de la colocación y expansión finales, el aparato 10 puede ser desacoplado del sistema de instalación 100 desacoplando del aparato los elementos de accionamiento proximales y distales 106 del anclaje por medio de unos mecanismos de fijación liberables, por ejemplo, desacoplando los accionadores proximales 106a del anclaje trenzado 30 y los accionadores distales 106b de los montantes 32 del anclaje por medio de unos mecanismos de fijación liberables. El desplazamiento de los accionadores de liberación 112, por ejemplo, utilizando los mandos 122 y 124 del asidero 120 puede, por ejemplo, accionar los mecanismos de fijación liberables. De modo preferente, los mecanismos de fijación liberables pueden ser accionados desplazando el (los) accionador(es) de liberación menos de aproximadamente 2,54 cm [1 pulgada]. Después del desacoplamiento, el instrumento del sistema de instalación/despliegue 100 puede ser retirado del paciente, completando de esta manera la sustitución endovascular de la válvula cardiaca de un paciente.

Antes de la implantación del aparato de válvula de sustitución descrito en la presente memoria, puede ser conveniente llevar a cabo una valvuloplastia sobre la válvula enferma del paciente mediante la inserción de un balón dentro de una válvula y expandiéndolo, utilizando, por ejemplo, con una solución salina mezclándola con un agente de contraste, además de la preparación de la zona de la válvula para su implante, la visualización fluoroscópica de la valvuloplastia ayudará a determinar el tamaño apropiado del implante de válvula de sustitución que va a utilizarse.

Las Figuras 26A - 26C muestran detalles adicionales del anclaje 30 del aparato 10. La Figura 26A muestra el aparato en una configuración comprimida, preparada para su instalación dentro de una vaina o de otra luz o para su recuperación y recaptura dentro de una vaina o de otra luz. Las Figuras 26B y 26C muestran el anclaje y la válvula en una configuración expandida y bloqueada.

Como se muestra en la Figura 26B, el anclaje 30 presenta tres montantes y tres hebillas. Como se aprecia en la Figura 26C las tres valvas de la válvula de sustitución 20 pueden estar acopladas a los tres montantes 32 a lo largo de unas estructuras de soporte de la válvula. Así, los montantes 32 actúan como soportes de válvula. Los montantes, a diferencia de la trenza, no se comprimen o expanden. En algunas formas de realización, un montante 32 presenta una o más ranuras proximales 33, al menos un agujero proximal 36a y al menos un agujero distal 36b. El tejido de las valvas puede, por ejemplo, ser introducido a través de la ranura 33 y suturado en posición por medio de una sutura conducida a través de uno o más agujeros proximales 36a. De esta manera, la(s) ranura(s) 33 y el (los) agujero(s) 36a puede(n) formar una estructura de soporte de la válvula. También pueden ser empleadas estructuras de soporte de la válvula alternativas conocidas en la técnica para fijar las valvas de la válvula a los montantes.

Los montantes 32 pueden ser acoplados a la trenza de anclaje 30 por medio de uno o más agujeros distales 36b. Por ejemplo, la trenza de anclaje 30 puede ser tejida a través de los agujeros 36b, o una sutura o un alambre puede ser conducido a través de los agujeros 36b y anudada a la trenza. Otro agujero proximal adicional (no mostrado) en el montante 32 sirve como elemento de bloqueo del anclaje que se sitúa en contacto con el elemento de cierre del anclaje dispuesto por la hebilla 34 para formar el cierre 40. Las hebillas 34 pueden también ser fijadas a la trenza de anclaje 30 por medio de tejedura o suturación.

Pueden ser utilizados cierres alternativos para cerrar el anclaje de la presente invención en la configuración acortada, como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 26D - 26F. De modo preferente, un cierre de la presente invención puede presentar múltiples opciones de bloqueo de manera que el bloqueo pueda configurar una pluralidad de volúmenes de expansión. Asimismo, la opción de bloqueo puede ser empleada de forma asimétrica para conferir unos perfiles no cilíndricos al anclaje. En la Figura 26D, el cierre 40' comprende un elemento macho del cierre 44 dispuesto sobre el montante 32 y un elemento de anclaje del cierre 34 dispuesto sobre el anclaje trenzado 30. El elemento de anclaje del cierre 34 comprende de forma ilustrativa un saliente u ojal triangular 42 del anclaje 30. El perfil triangular del elemento hembra de cierre 42 puede facilitar el acoplamiento del elemento de cierre macho 44 con el elemento hembra de cierre sin que sea necesaria la deformación del elemento macho del cierre. Uno o más agujeros 45 pueden estar dispuestos a través del montante 32, por ejemplo, para fijar de manera liberable un accionador 106b al montante.

En la Figura RGM 26E, el cierre 40'' comprende un elemento macho del cierre 44' que presenta múltiples cabezas de flecha en línea 46 a lo largo de los montantes 32. Cada cabeza de flecha comprende unos apéndices deformables 48 para facilitar el paso a través del elemento hembra del cierre 42', el cual comprende, según se ilustra, un ojal redondeado. Los apéndices 48 comprenden, de manera opcional, unos agujeros 49, de forma que el mecanismo de prevención del cierre liberable 47, según se ilustra, un alambre de control, pueda pasar a través de los agujeros para constreñir los apéndices en la configuración deformada. Para accionar el cierre 40'', una o más cabezas de flecha 46 del elemento de cierre macho 44' se traccionan a través del elemento hembra de cierre 42', por ejemplo, por medio de un accionador de montante/cierre, y el mecanismo de prevención del cierre es retirado de los agujeros 49, provocando de esta manera que los apéndices 48 se expandan de manera resiliente y accionen el cierre 40''.

De modo ventajoso, la provisión de múltiples cabezas de flecha 46 a lo largo de los montantes 32 producen un trinquete que facilita la determinación *in vivo* de un grado de acortamiento y la expansión impuesta sobre el anclaje 30. Asimismo, los apéndices de constricción adicionales 48 de las cabezas de flecha 46 por medio del mecanismo 47 impide el accionamiento del cierre 40'' (y de esta manera el despliegue del aparato 10) incluso después de que el elemento macho 44' haya sido avanzado a través del elemento hembra 42'. Solo después de que un facultativo médico haya retirado el mecanismo de prevención del cierre 47, el cual constriñe los apéndices 48, queda el cierre 42'' completamente encajado y el despliegue ya no resulta reversible.

El cierre 40''' de la Figura 26F es similar al cierre 40'' de la Figura 26E, excepto porque los agujeros 49 dispuestos sobre los apéndices 48 han sido eliminados, y el mecanismo de prevención del cierre comprende un tubo de cubierta o cubierta 47. El tubo de cubierta 47 constriñe los apéndices 48 para impedir el bloqueo hasta que un facultativo médico haya determinado que el aparato de la presente invención ha sido acortado y situado adecuadamente en un punto de tratamiento. El cierre 40''' puede, por ejemplo, ser accionado aplicando una fuerza dirigida en dirección proximal sobre el accionador 106b. El accionador 106b comprende, según se ilustra, un alambre de control dispuesto de manera liberable a través del agujero 45 dentro del montante 32. El mecanismo de prevención del cierre 47 es a continuación retirado en dirección proximal con respecto al anclaje 30, lo que provoca que los apéndices se expandan de manera resiliente, accionando completamente de esta manera el cierre 40'''.

Con referencia ahora a las Figuras 27A - F, se proporciona un procedimiento de sustitución endovascular de la válvula aórtica enferma de un paciente. El procedimiento conlleva la instalación endovascular de un aparato anclaje/válvula y la colocación de dicho aparato por medio de la alineación efectiva con las valvas de la válvula natural del paciente. La alineación con las valvas de la válvula natural se produce, de modo preferente, utilizando los elementos de encaje de las valvas.

En la Figura 27A, un sistema de instalación modificado 100' instala el aparato 10 en la válvula aórtica, AV, enferma dentro de la vaina 110. El aparato 10 es instalado en una configuración de instalación comprimida.

Como se aprecia en las Figuras 27B y 27C, el aparato 10 se despliega desde la luz 112 de la vaina 110, por ejemplo, con la ayuda de una guía fluoroscópica. La vaina 110 incluye en su extremo distal unos elementos de encaje de las valvas 120. Tras el despliegue, el anclaje 30 del aparato 10 se autoexpande dinámicamente hasta adoptar una configuración parcialmente desplegada. Esto provoca que los elementos 60 también se expandan de forma dinámica, así como el filtro de membrana (o trenza) 61A y los elementos de encaje de las valvas 120. Como en el caso del despliegue por medio del sistema de instalación 100, el despliegue del aparato 10 por medio del sistema de instalación 100' es completamente reversible hasta que los cierres 40 se hayan accionado.

De este modo, el sistema de instalación 100' comprende el elemento de encaje de las valvas 120, el cual, de modo preferente, se autoexpande junto con el anclaje 30. En formas de realización preferentes, el extremo distal de los elementos de encaje de las valvas 120 se expande hasta una distancia radial mayor que el anclaje 30. Asimismo, los elementos de encaje 120 pueden estar dispuestos entre los elementos 60 del sistema de instalación 100' y la zona del labio 32 del anclaje 30. Sin embargo, los elementos de encaje de las valvas 120 pueden también estar dispuestos sobre el extremo proximal de un anclaje (como se ilustra en la Figura 28). Los elementos de encaje de las valvas 120 encajan de manera liberable con el anclaje. Como se aprecia en la Figura 27C, los elementos de encaje de las valvas 120 se despliegan inicialmente en posición proximal respecto de las valvas L de la válvula natural del paciente. Después se puede hacer avanzar/recolocar de forma dinámica el aparato 10 y el elemento 120 hasta que el elemento de encaje se alinee de manera efectiva contra las valvas, asegurando de esta manera la colocación adecuada del aparato 10. El elemento de encaje de las valvas encaja con los bordes proximales de las valvas de la válvula natural y/o con las fijaciones comisurales. El elemento de encaje de las valvas no necesita extenderse por todo el recorrido hasta el borde distal de las valvas naturales (receptáculos de las valvas). En formas de realización preferentes, una longitud del elemento de encaje de las valvas es inferior a aproximadamente 20 mm, de modo más preferente inferior a aproximadamente 15 mm o, de modo más preferente, inferior a aproximadamente 10 mm. Una vez que el elemento de encaje de las valvas 120 está alineado contra las valvas de la válvula natural y/o con las fijaciones comisurales, el aparato 10 se despliega sustancialmente en dirección distal con respecto a las aberturas de las coronarias del corazón.

En cualquiera de las formas de realización de la presente invención, el sistema de instalación 100' puede incluir la

estructura de filtro 61A (por ejemplo, la membrana de filtro o trenza) como parte de los elementos de empuje 60 para actuar como elemento de protección embólico. Durante la manipulación y colocación del anclaje se pueden generar émbolos procedentes o bien la válvula natural enferma o del tejido aórtico circundante y pueden provocar un bloqueo. Las flechas 61B de la Figura 27C muestran el flujo sanguíneo a través de la estructura de filtro 61A donde se permite el flujo de la sangre, pero los émbolos quedan atrapados en el sistema de instalación y se eliminan con él al final del procedimiento.

Puede aplicarse un acortamiento activo sobre el anclaje 30 mientras que el elemento 120 está dispuesto en posición proximal respecto de las valvas, como se ilustra en la Figura 27D. El acortamiento activo se puede llevar a cabo accionando los elementos de anclaje distales (por ejemplo, los elementos 50) y/o los elementos de accionamiento del anclaje proximales (por ejemplo, los elementos 60). Tras la alineación efectiva del elemento 120 contra las valvas L, el elemento 120 descarta la migración posterior distal del aparato 10 durante el acortamiento adicional, de modo que reduce el riesgo de una colocación inadecuada del aparato. La Figura 27E detalla el encaje del elemento 120 contra las valvas naturales.

Como se aprecia en la Figura 27F, una vez que el aparato 10 está completamente desplegado, el anclaje 30 puede quedar bloqueado (de manera reversible o irreversible). A continuación, los elementos de encaje de las valvas 120 de la estructura 61A, los elementos 50 y/o los elementos 60 pueden ser desacoplados del aparato, y se puede retirar el sistema de instalación 100' del paciente, completando de esta manera el procedimiento.

La Figura 28 ilustra una forma de realización alternativa del aparato de las Figuras 27A - F descritas con anterioridad, en la que los elementos de encaje de las valvas 120 están acoplados al anclaje 30 del aparato 10' y no al de instalación 100. En la forma de realización ilustrada de la Figura 28, los elementos de encaje de las valvas 120 permanecen implantados cerca de la válvula cardiaca natural del paciente después del despliegue del aparato 10' y de la retirada del sistema de instalación 100. Las valvas L pueden quedar emparedadas entre la zona proximal del anclaje 30 y el elemento de encaje de las valvas 120 en la configuración completamente desplegada. De esta manera, el elemento 120 alinea de manera efectiva el aparato 10' con respecto a las valvas L y descarta la migración distal del aparato con el paso del tiempo.

Las Figuras 29A - 29C ilustran otra forma de realización de la instalación endovascular de un aparato de la presente invención. En la Figura 29A, se inserta en la válvula aórtica un catéter 600 por vía percutánea de forma retrógrada. El catéter pasa a través de la válvula aórtica natural antes de que un cirujano active la retirada de la vaina del aparato de anclaje/válvula. Cuando el catéter de revestimiento es extraído proximalmente de la válvula natural, el anclaje 30 y la válvula de sustitución 20 quedan sin la vaina. Inmediatamente, la porción del anclaje 30 sin vaina se autoexpande de forma dinámica hasta su posición "en reposo", y la válvula de sustitución 20 situada dentro del anclaje recobra una estructura no comprimida, lo que permite que empiece a funcionar. En formas de realización preferentes, en su posición "en reposo", el anclaje 30 presiona contra las valvas naturales y limita el flujo de la sangre por entre el anclaje y la valva. Asimismo, en formas de realización preferentes, porciones relativamente adyacentes del anclaje 30 a la válvula están cubiertas externamente por una junta de estanqueidad 60, de modo más preferente, la totalidad del contorno exterior del anclaje 30 excluyendo los elementos de encaje de las válvulas queda externamente cubierto por una junta de estanqueidad o, de modo más preferente, la totalidad del contorno del anclaje 30 incluyendo la cara externa de los elementos de encaje de las válvulas está externamente cubierta por una junta de estanqueidad. Una junta de estanqueidad puede estar compuesta por cualquier material que impida o limite el flujo de sangre a través del anclaje. En formas de realización preferentes, una junta de estanqueidad está compuesta por un polímero elástico delgado o por cualquier otro tipo de material textil. La junta de estanqueidad puede estar fijada al anclaje por cualquier medio conocido en la técnica y, en algunas formas de realización, al extremo distal de la válvula. En formas de realización preferentes, una junta de estanqueidad está fijada al anclaje mediante sutura.

En la Figura 29B, cuando se tracciona más el catéter en dirección proximal, el extremo proximal del anclaje 30 y los dedos 50 quedan sin la vaina. En esta forma de realización, es posible visualizar que la junta de estanqueidad cubre la totalidad del contorno del anclaje, incluida la cara externa del elemento de encaje de las valvas 70. Tan pronto como el extremo proximal del anclaje queda al descubierto, se expande también de forma dinámica. Asimismo, cuando los dedos 50 quedan al descubierto, la válvula de sustitución 20 comienza a funcionar, de modo que permite que la sangre fluya a través de la válvula de sustitución 20 entre los dedos 50, y alrededor del catéter 600. Esto permite también que la sangre fluya por el interior de las aberturas de las arterias coronarias. En otras formas de realización en las que la junta de estanqueidad no cubre el extremo proximal del anclaje, la válvula de sustitución puede empezar a funcionar tan pronto como la porción no cerrada de forma estanca del anclaje queda sin la vaina. Esto provoca que los elementos de encaje de las valvas 70 se expandan radialmente hasta su posición de termofijación y encajen con las valvas cardiacas naturales.

A continuación, la Figura 29C, cuando el aparato se acorta de forma activa utilizando los accionadores proximales (por ejemplo, dedos) y/o distales (por ejemplo, los elementos 55), los elementos de encaje de las válvulas se alinean de manera efectiva con las valvas de la válvula natural. El acortamiento puede controlar que las juntas de estanqueidad 60 se frunzan y creen pliegues. Después, estos pliegues pueden ocupar los receptáculos y, de este modo, mejoran la estanqueidad paravalvular. En formas de realización preferentes, en las que los elementos de

5 encaje de las valvas están cubiertos con una junta de estanqueidad, al menos una porción de la junta está también situada entre las valvas de la válvula natural y la pared aórtica. Una vez que el anclaje está completamente comprimido dentro de la pared aórtica, el anclaje queda bloqueado, los dedos y los mandriles de los montantes quedan desconectados, y la junta queda adaptada para limitar aún más el flujo sanguíneo alrededor de la válvula de sustitución. A continuación se retira el catéter, dejando detrás la válvula 20, la junta de estanqueidad 60 y el anclaje 70. Cuando está completamente desplegado, el anclaje está dispuesto en posición sustancialmente distal con respecto a las aberturas de las arterias coronarias del paciente de forma que no interfieran con el flujo sanguíneo que discurre a través de las aberturas.

10 Las Figuras 30A - 30B ilustran una forma de realización en la que solo una porción distal del anclaje 30 está cubierta por la junta 60 y en la que el anclaje 30 está solo parcialmente desplegado, dado que la sangre puede escapar a través del extremo proximal de la trenza de anclaje. Dado que el anclaje 30, en esta forma de realización, no presenta vaina, presiona contra las valvas de la válvula natural. En este punto, la válvula de sustitución 20 es operativa aun cuando el anclaje 30 no esté completamente desplegado, dado que la sangre puede escapar a través del extremo proximal de la trenza de anclaje. Esto permite que la sangre fluya a través de la válvula de sustitución 20 y fuera de los agujeros existentes en el extremo distal del anclaje 30 durante la sístole (Figura 30A) impidiendo al tiempo el reflujo durante la diástole (Figura 30B).

20 Las Figuras 31A - 31B ilustran una forma de realización similar en la que la junta 60 alrededor del anclaje 30 rodea la totalidad del contorno del anclaje 30. En esta forma de realización, la válvula 20 no resulta operativa hasta que tanto el anclaje 30 como una porción de los dedos queden desprovistos de la vaina. Tan pronto como una porción de los dedos 50 queda desprovista de la válvula, la válvula de sustitución 20 es completamente operativa. Esto permite que la sangre fluya a través de la válvula de sustitución 20 y del anclaje 30, saliendo por los dedos 50 y alrededor del catéter 60 desembocando en la aorta y en las aberturas de las arterias coronarias durante la sístole. De modo similar, durante la diástole, la válvula de sustitución 20 se cierra e impe que el reflujo sanguíneo entre en la cámara.

30 En cualquiera de las formas de realización del documento, el anclaje es, de modo preferente, una trenza de anclaje autoexpandible. La trenza de anclaje de la presente invención puede estar fabricada a partir de uno o más alambres, de modo más preferente de 2 a 20 alambres, de modo más preferente de 3 a 15 alambres o, de modo más preferente, de 4 a 10 alambres. Asimismo, la densidad de la trenza se puede modificar mediante diversas formas de la tejedura utilizada.

35 Las Figuras 22 - 24 ilustran el proceso de formación de una junta de estanqueidad plisada alrededor de una válvula de sustitución para impedir las fugas. La Figura 22 ilustra una junta de estanqueidad de material textil 380 antes del despliegue y el acortamiento del aparato de anclaje/válvula. En la Figura 22 la junta de estanqueidad de material textil 380 se extiende desde el extremo distal de la válvula 20 en dirección proximal sobre el anclaje 30 durante la instalación. Durante el despliegue, como se ilustra en la Figura 23, el anclaje 30 se acorta y la junta de estanqueidad de material textil 380 se apelotona para crear unas aletas de material textil y unos receptáculos que se extienden por el interior de los espacios conformados por las valvas de la válvula natural 382. El tejido apelotonado o los pliegues se producen, en particular, cuando los receptáculos se llenan de sangre en respuesta a la presión sanguínea de reflujo. Los plisados pueden crear un cierre estanco alrededor de la válvula de sustitución. La Figura 24 ilustra el anclaje 30, rodeado por la junta de estanqueidad de material textil 380 por entre las valvas de la válvula natural 382. En formas de realización preferentes, al menos una porción de una junta de estanqueidad queda capturada entre las valvas y la pared del corazón cuando el anclaje está completamente desplegado.

45

REIVINDICACIONES

- 1.- Aparato (10) para la sustitución endovascular de la válvula cardiaca de un paciente, comprendiendo el aparato:
- 5 un anclaje expandible (30) que soporta una válvula de sustitución (20) y un catéter de instalación adaptado para instalar el anclaje y la válvula de sustitución en las inmediaciones del corazón,
- 10 estando adaptados el anclaje y la válvula de sustitución para la instalación y el despliegue percutáneos para sustituir la válvula cardíaca del paciente,
- 15 en el que el aparato comprende además una junta de estanqueidad (380) adaptada para evitar flujo sanguíneo alrededor de la válvula de sustitución cuando el anclaje y la válvula de sustitución están completamente desplegados,
- caracterizado porque la junta de estanqueidad (380) comprende una junta de estanqueidad plisada en la configuración desplegada.
- 20 2. El aparato de la reivindicación 1, en el que la junta de estanqueidad (380) es una junta de estanqueidad de material textil.
3. El aparato de la reivindicación 2, en el que la junta de estanqueidad de material textil se frunce para crear aletas y receptáculos de material textil, en particular, en el que la junta de estanqueidad (380) se frunce en respuesta a
- 25 presión sanguínea de reflujo.
4. El aparato de la reivindicación 3, en el que al menos una porción de las aletas y los receptáculos se extienden adentro de espacios formados por las valvas de la válvula natural (382).
- 30 5. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la junta de estanqueidad (380) se extiende sobre el anclaje (30) en la configuración de instalación, en el que la junta de estanqueidad (380) está fruncida en la configuración desplegada.
- 35 6. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la junta de estanqueidad (380) se frunce y crea pliegues.
7. El aparato de la reivindicación 6, en el que el plisado crea una junta de estanqueidad alrededor de la válvula de sustitución.
- 40 8. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la junta de estanqueidad (380) se extiende desde el extremo distal de la válvula proximalmente sobre el anclaje (30) durante la instalación.
9. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anclaje (30) se acorta durante el
- 45 despliegue.
10. El aparato de la reivindicación 1, en el que el anclaje (30) comprende un anclaje autoexpandible.
11. El aparato de la reivindicación 1, en el que el anclaje (30) comprende un anclaje autoexpandible que tiene una configuración de instalación, una configuración en reposo y una configuración desplegada, teniendo la configuración
- 50 en reposo un diámetro mayor que un diámetro de la instalación configuración y, opcionalmente, menor que un diámetro de la configuración desplegada.
12. El aparato de la reivindicación 1, en el que el anclaje (30) y la válvula de sustitución (20) están adaptados además para permitir flujo sanguíneo a través de la válvula de sustitución y alrededor del catéter o a través de la
- 55 válvula de sustitución y adentro de las aberturas coronarias del corazón después de que la válvula de sustitución salga del catéter y antes del despliegue final del anclaje.

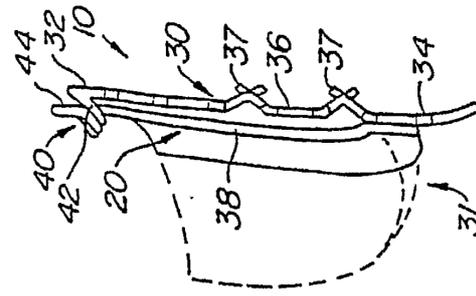


FIG. 2B

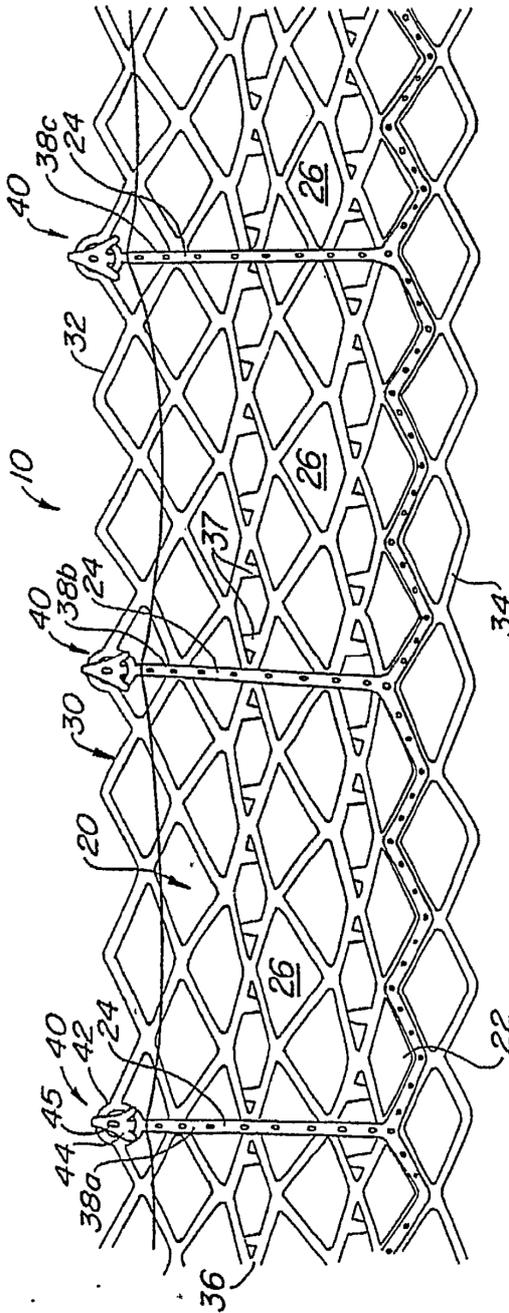


FIG. 1B

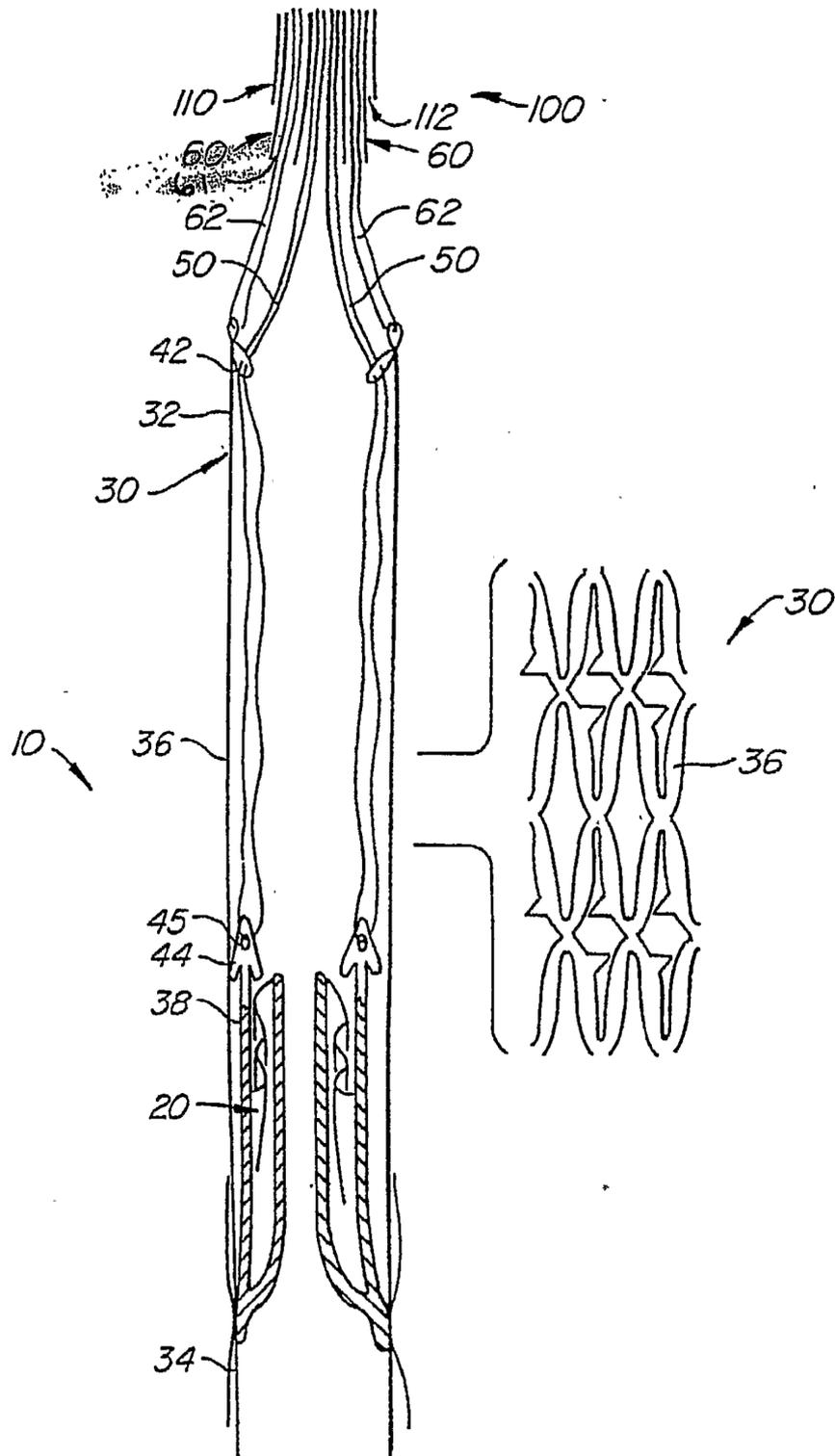


FIG. 3A

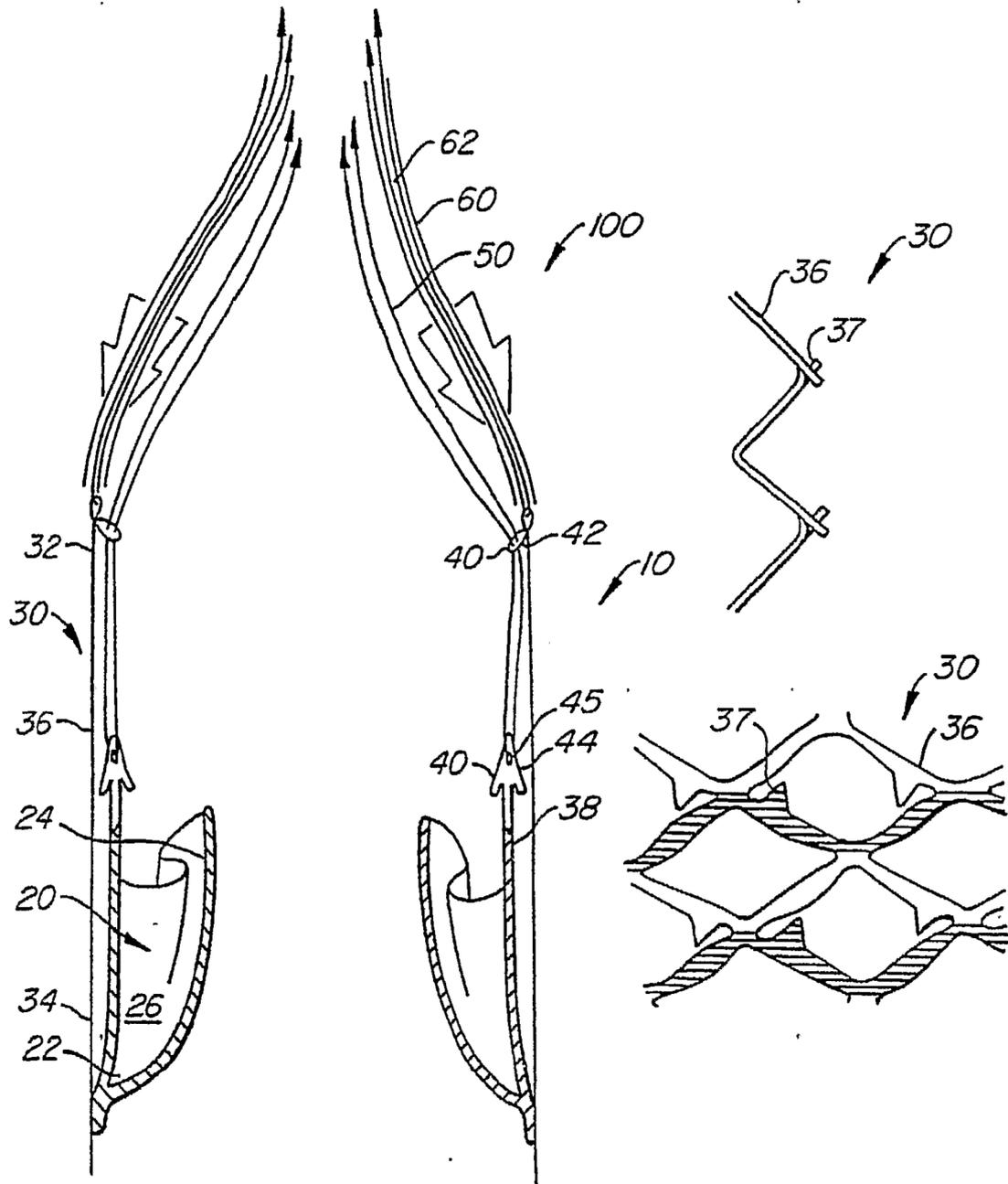


FIG. 3B

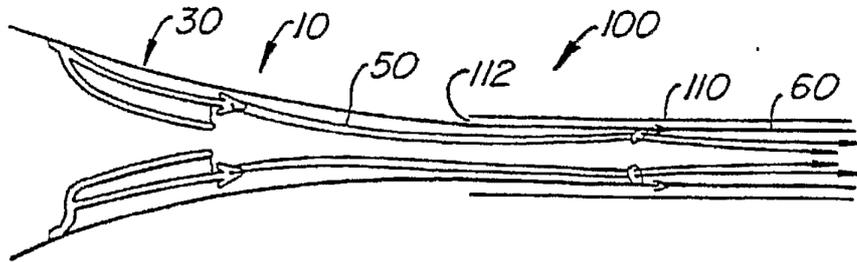


FIG. 4A

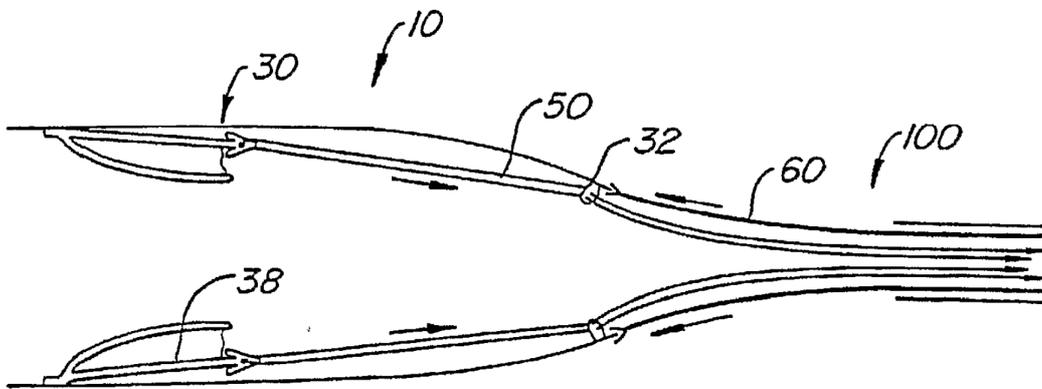


FIG. 4B

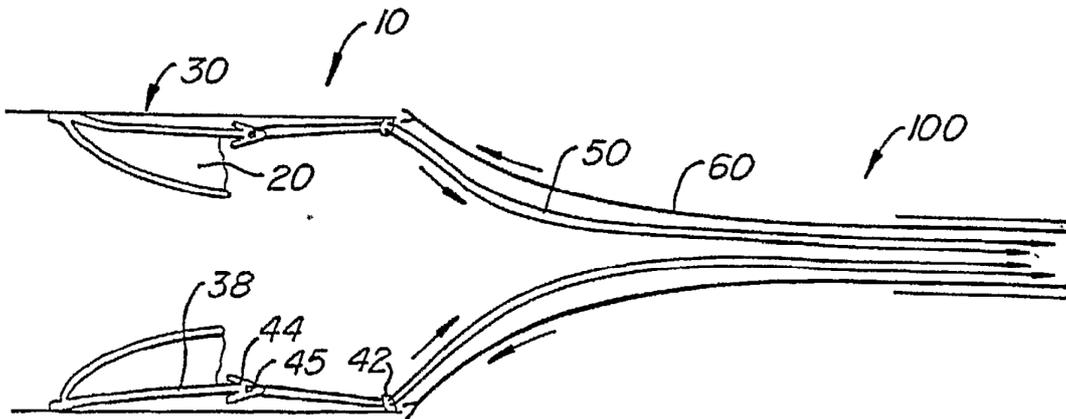


FIG. 4C

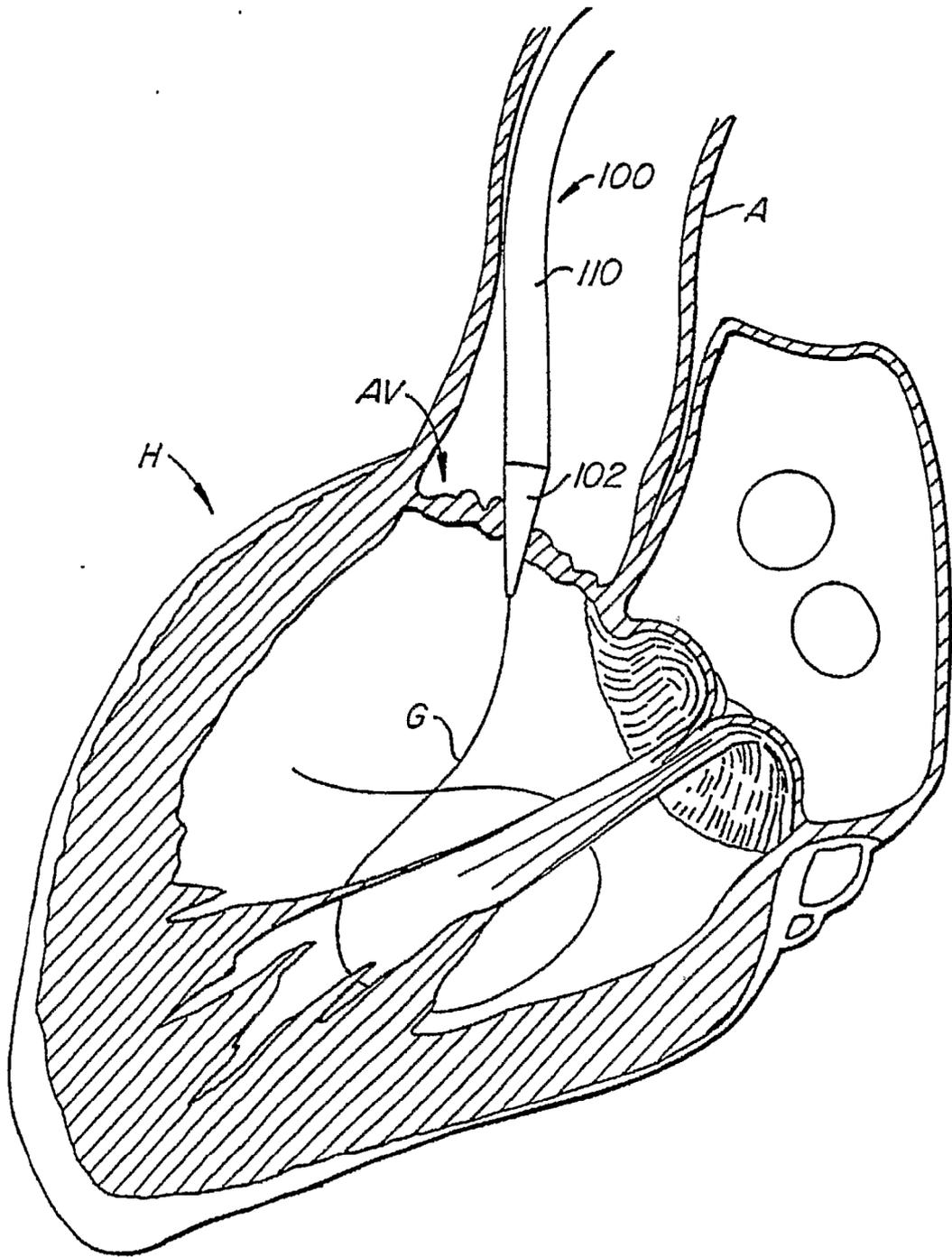


FIG. 5A

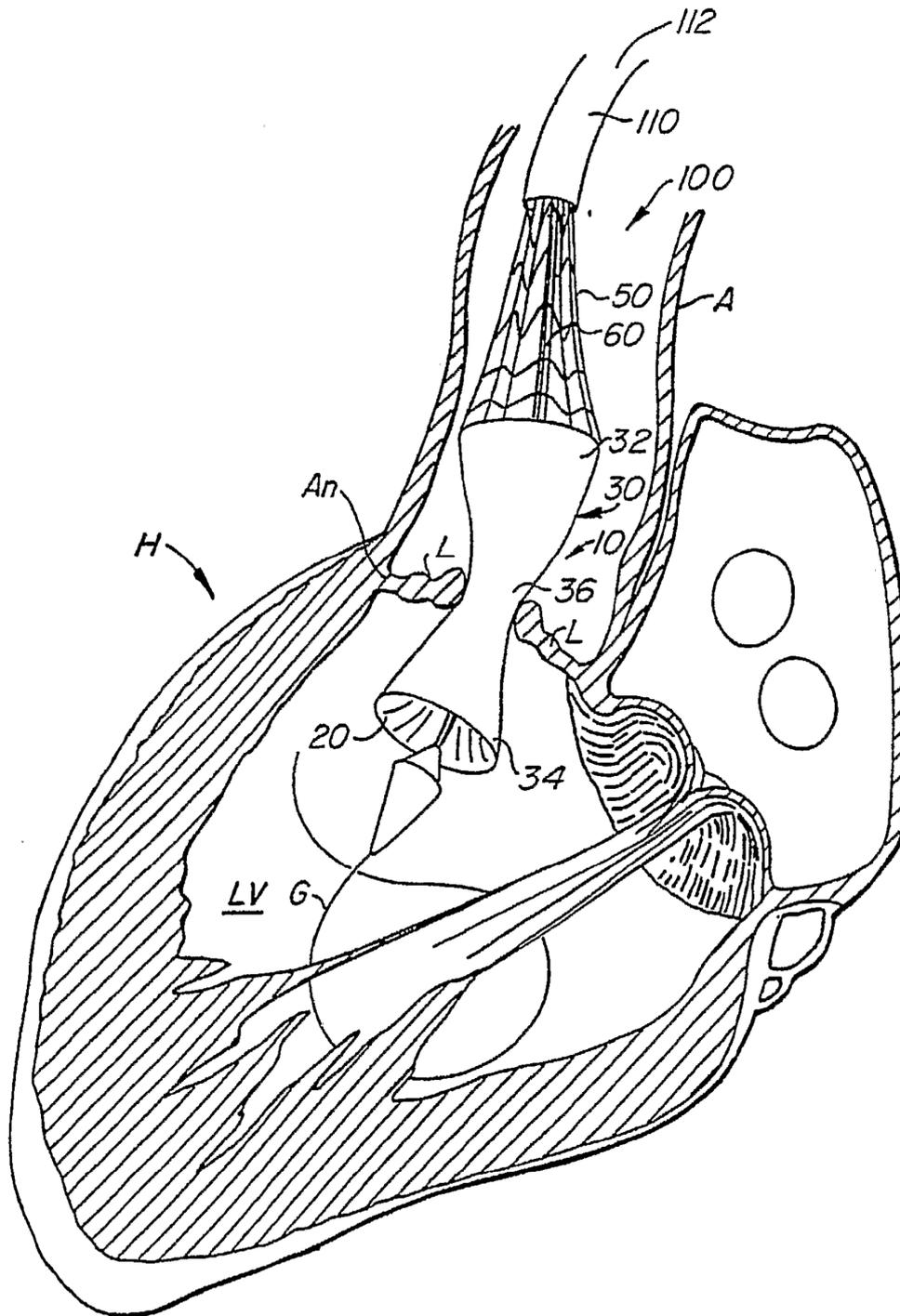


FIG. 5C

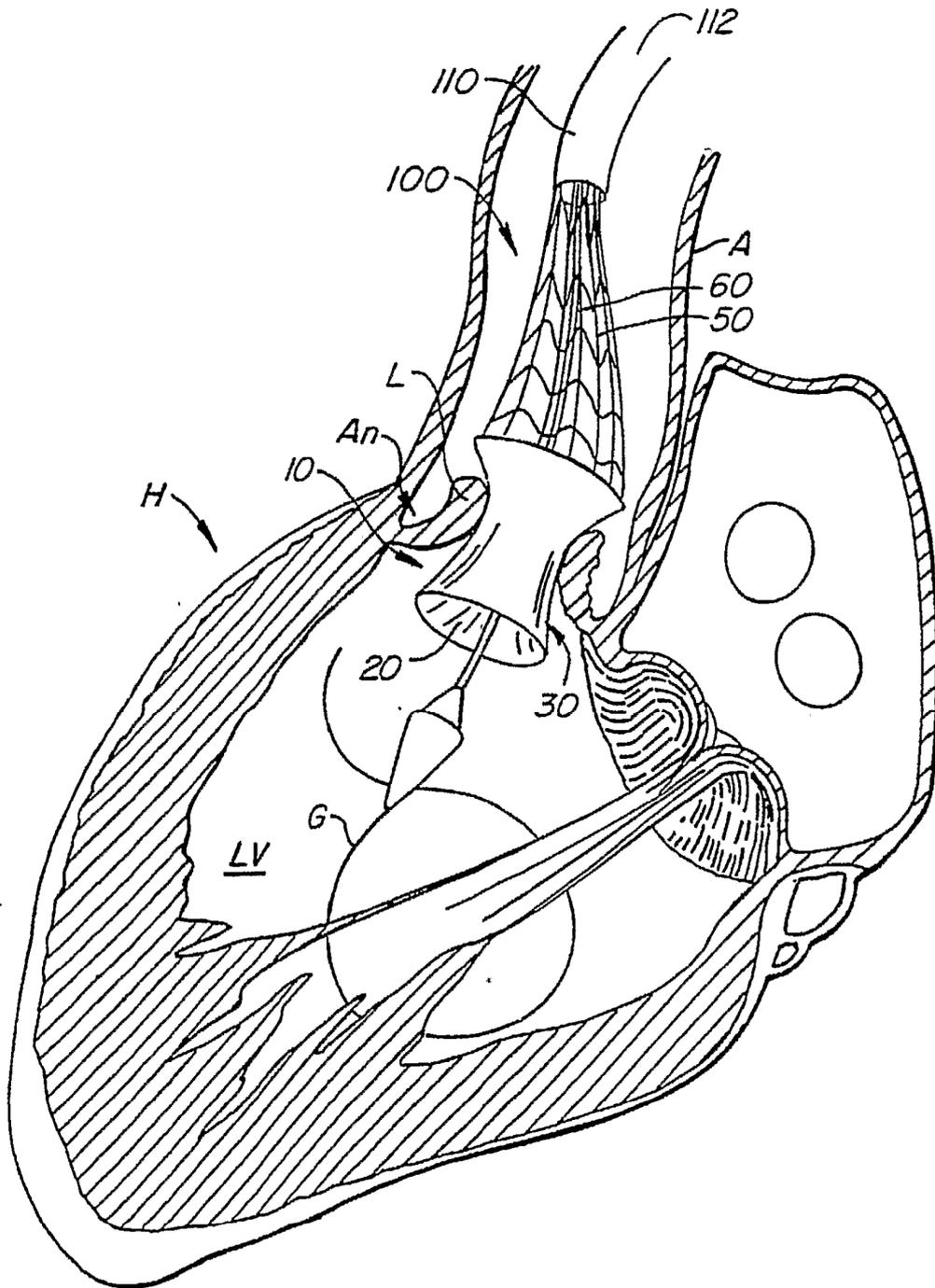


FIG. 5D

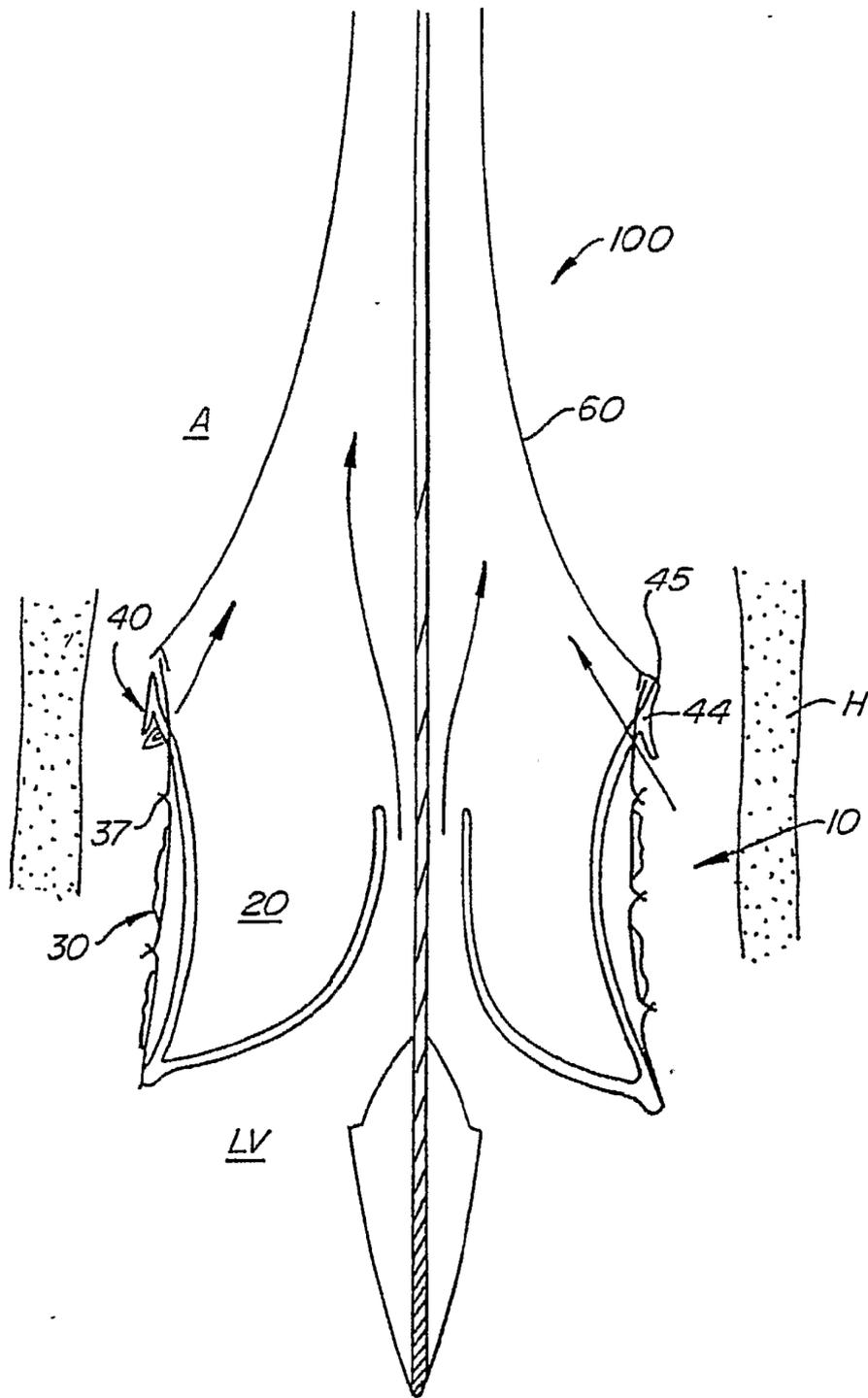


FIG. 5E

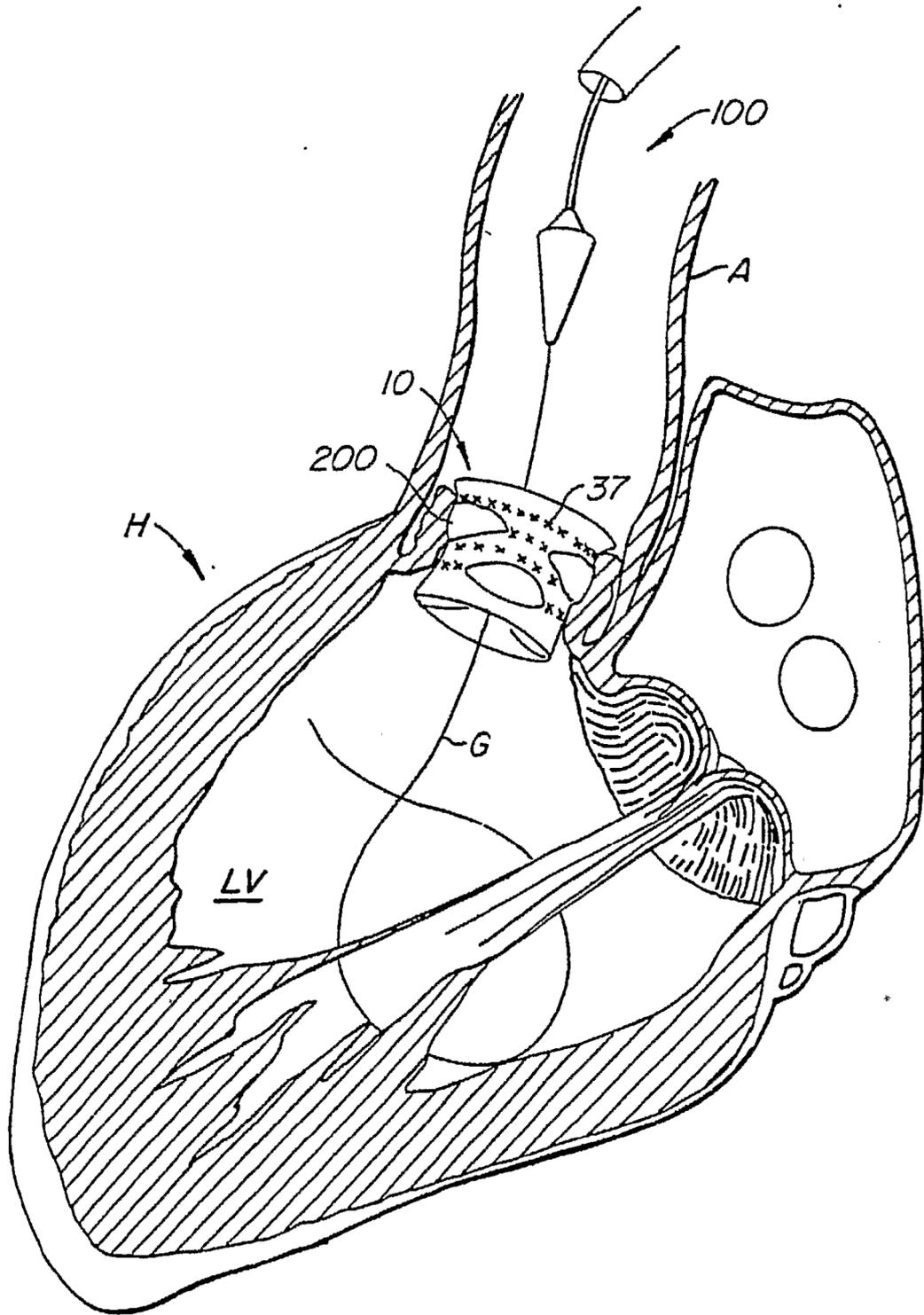


FIG. 5F

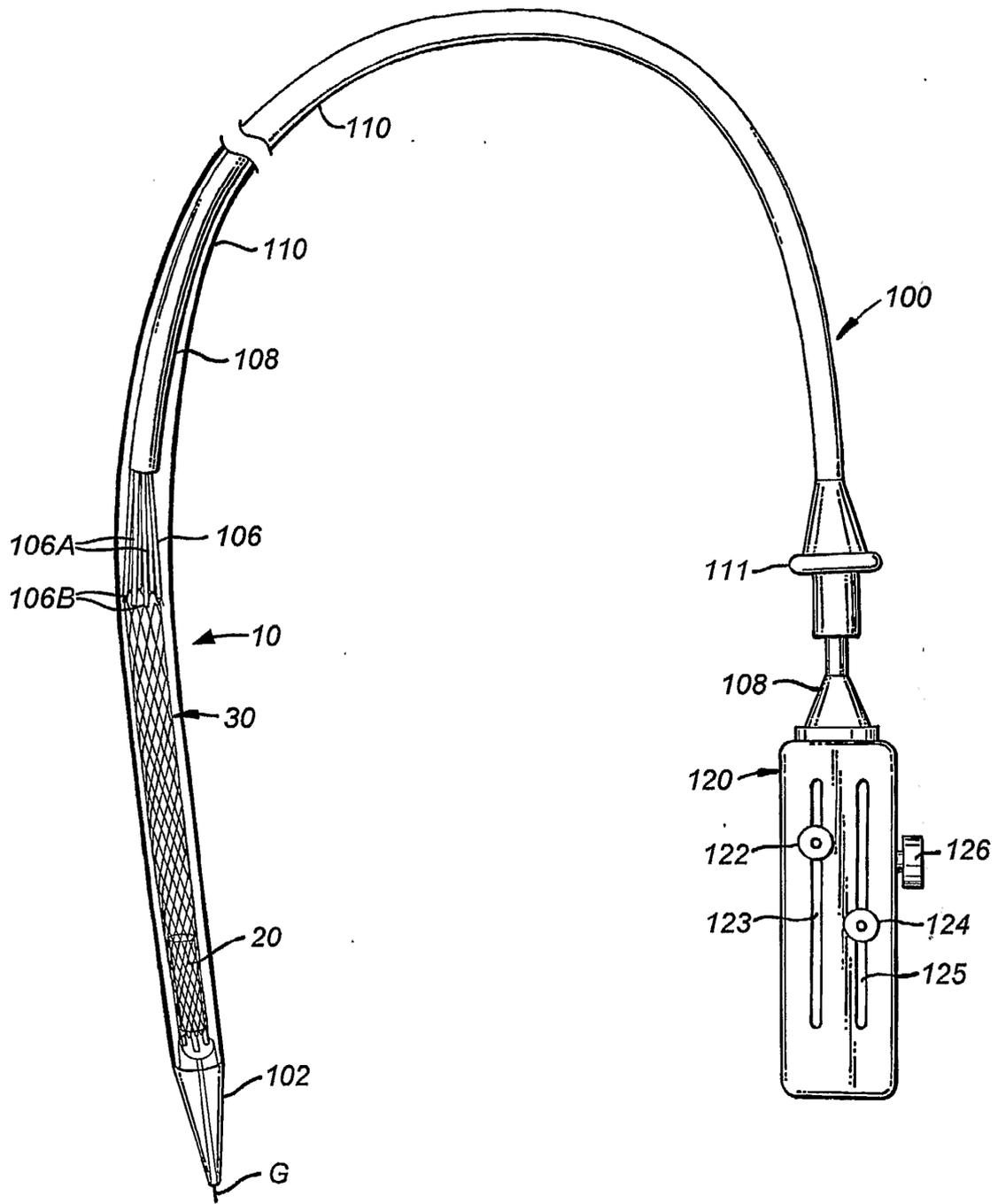


FIG. 5G

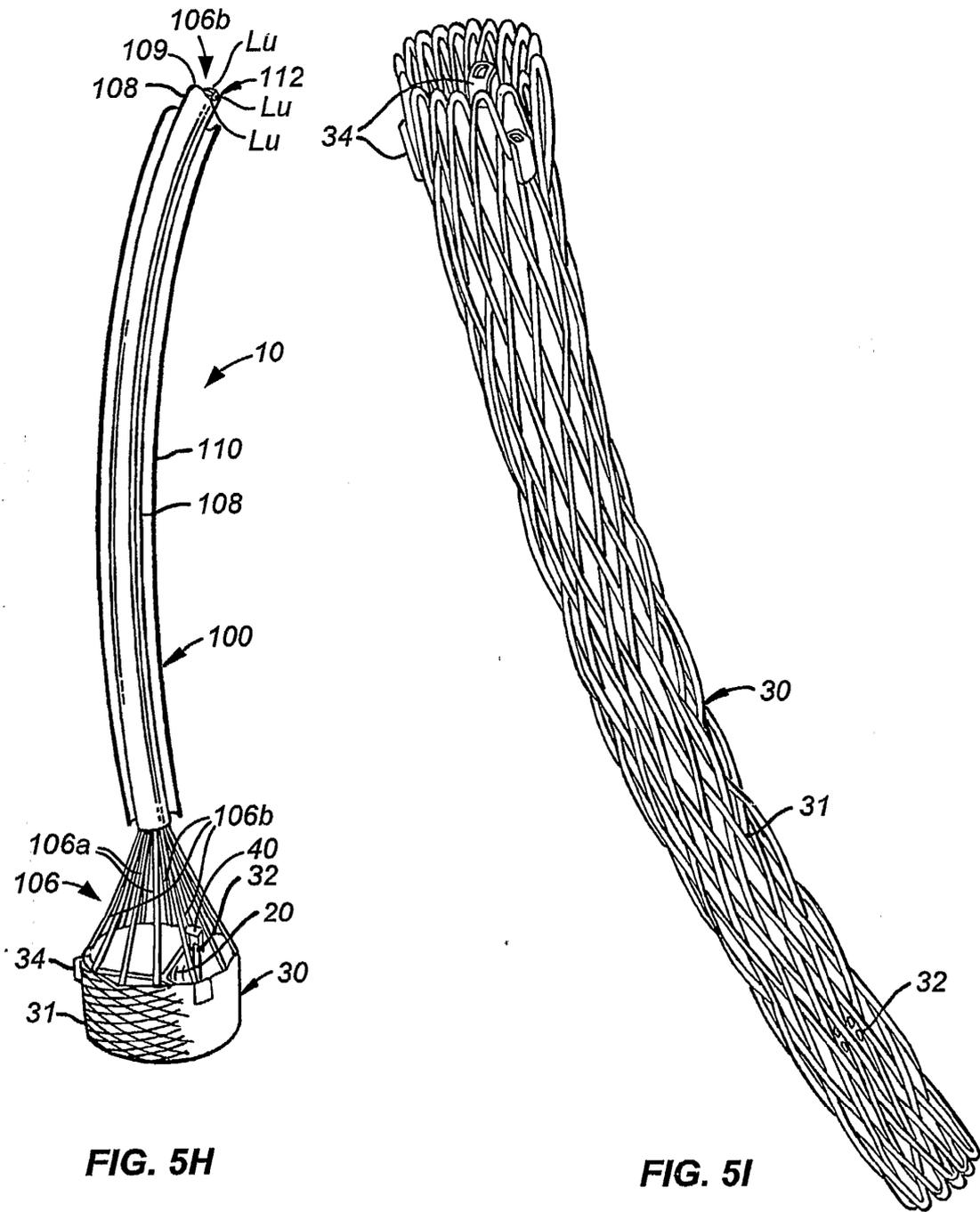


FIG. 5H

FIG. 5I

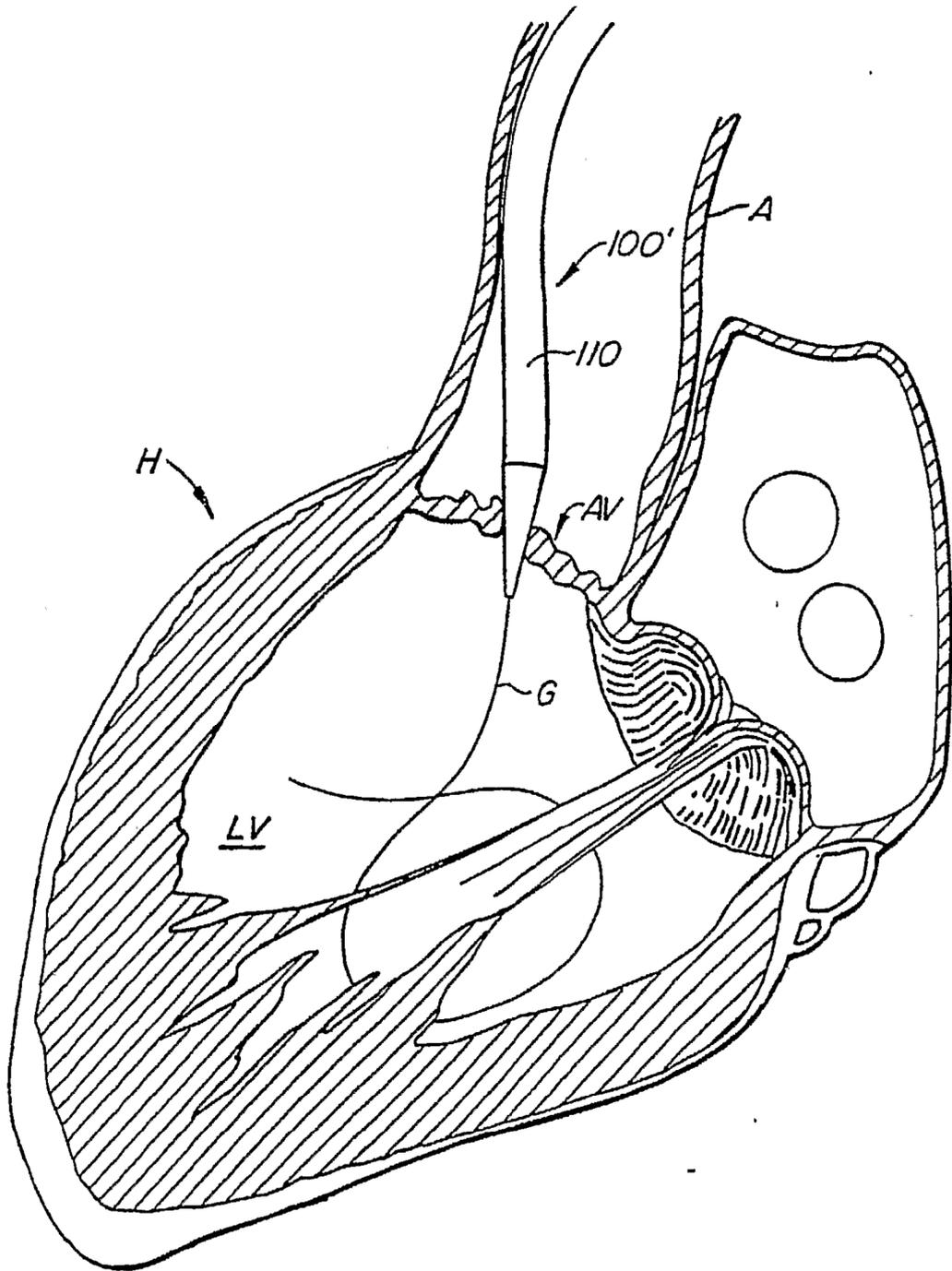


FIG. 6A

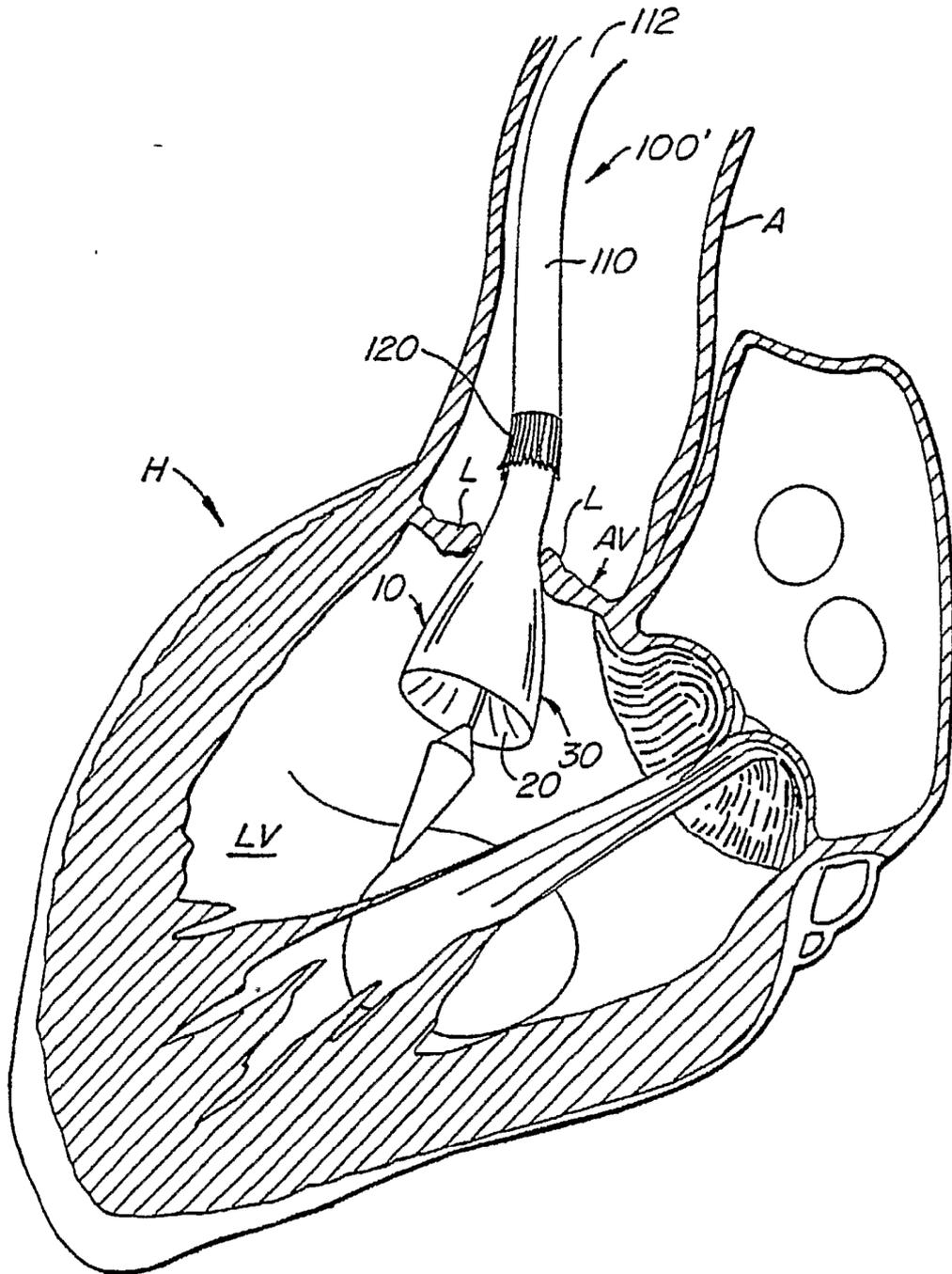


FIG. 6B

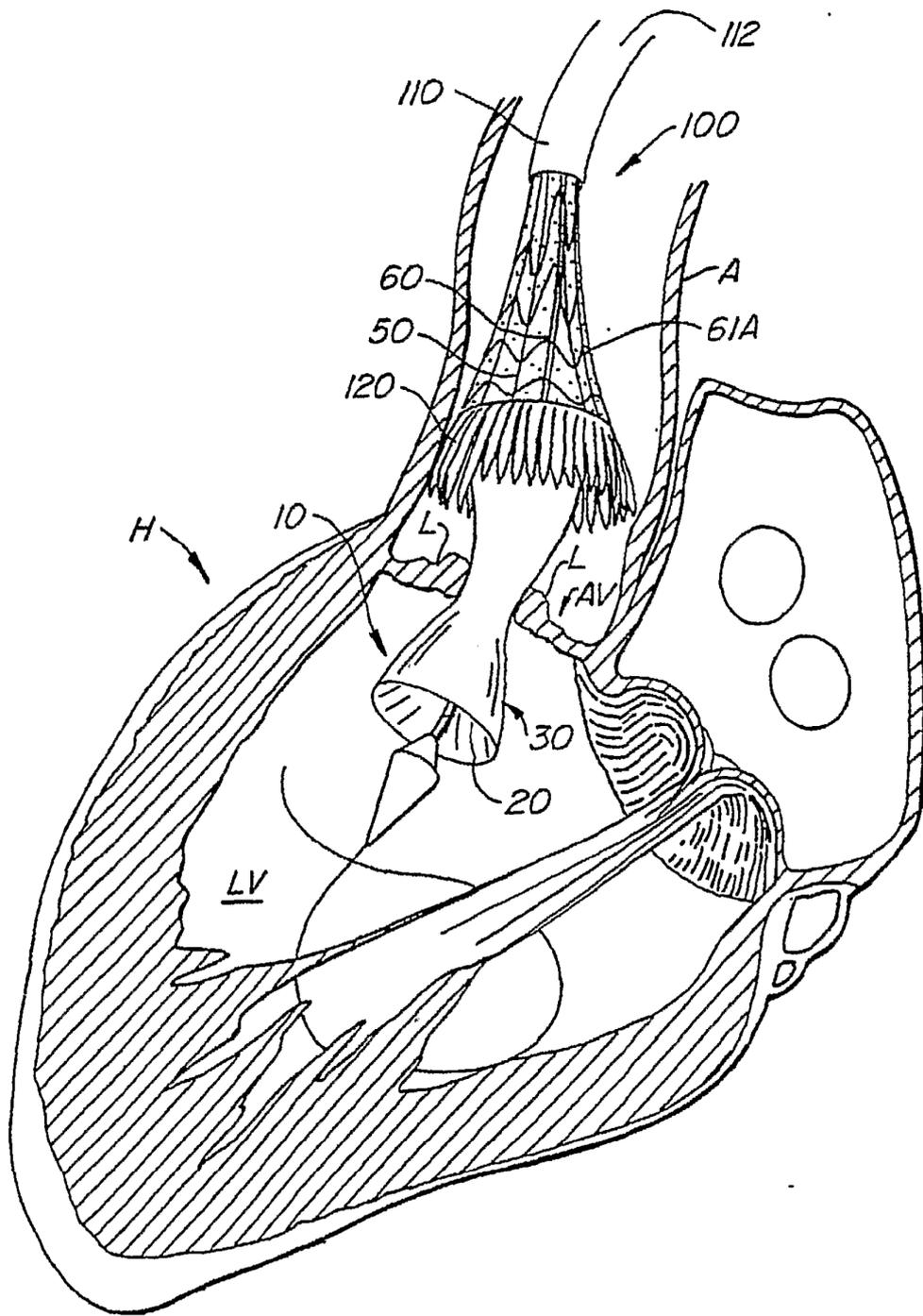


FIG. 6C

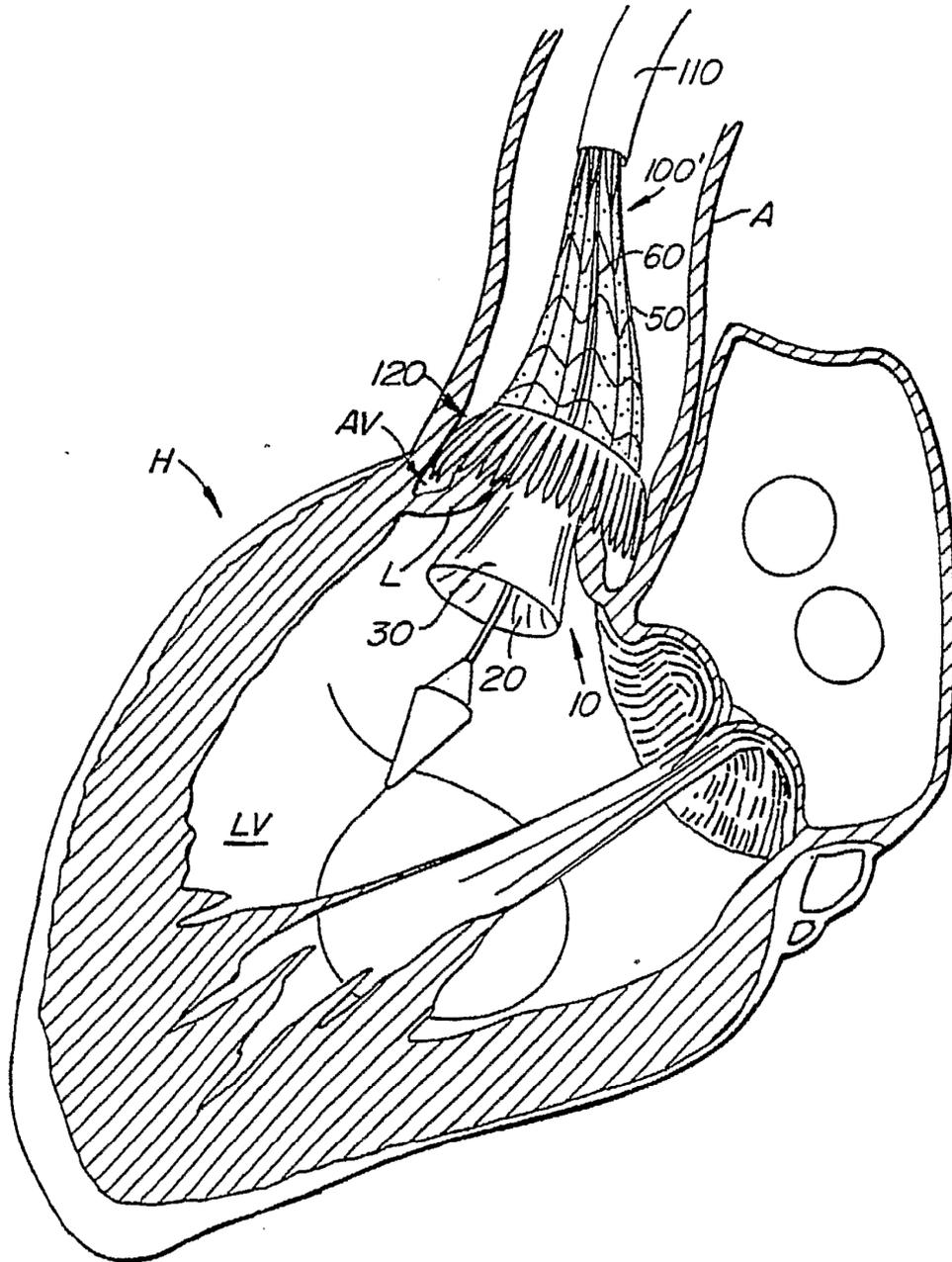


FIG. 6D

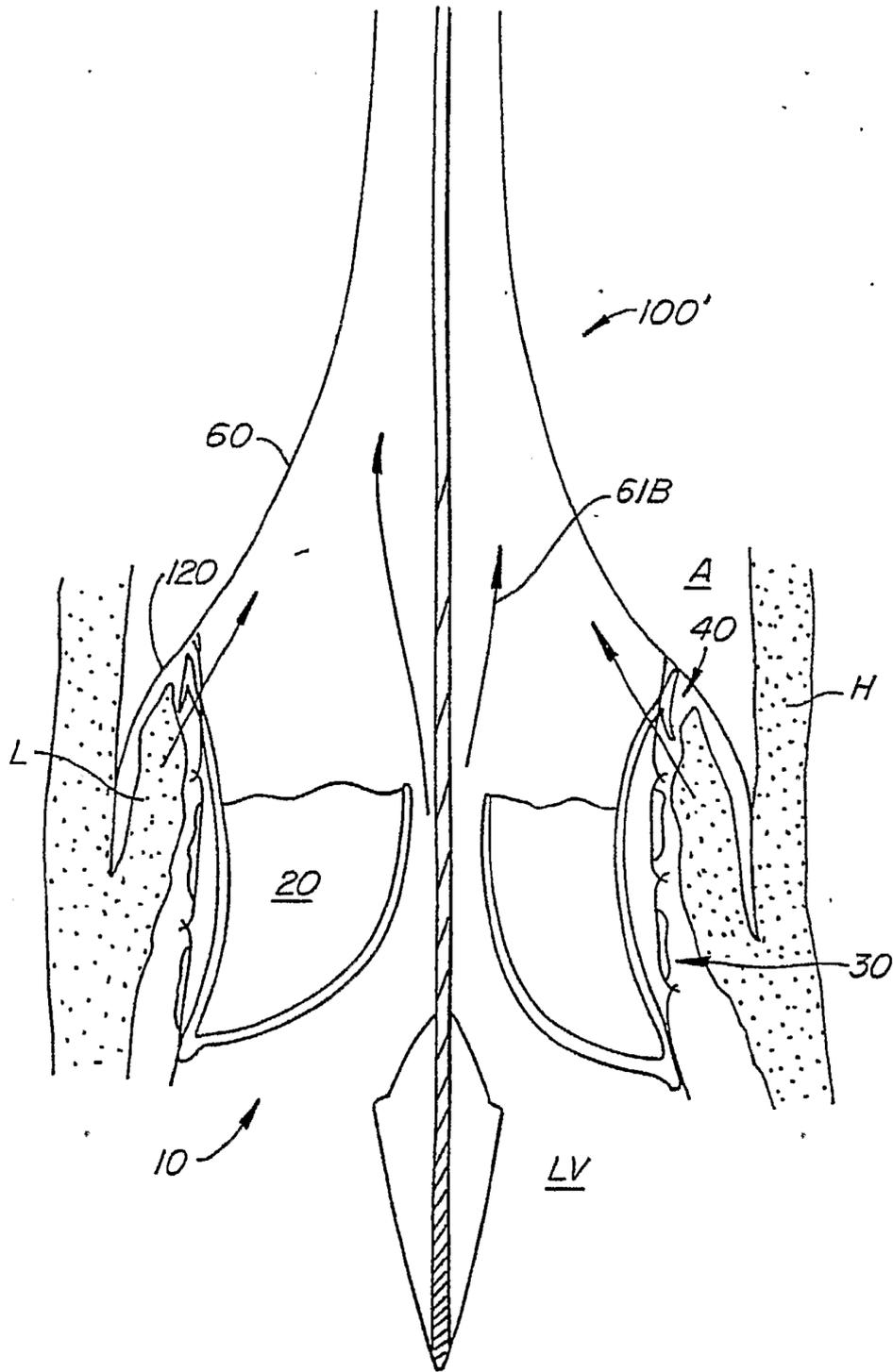


FIG. 6E

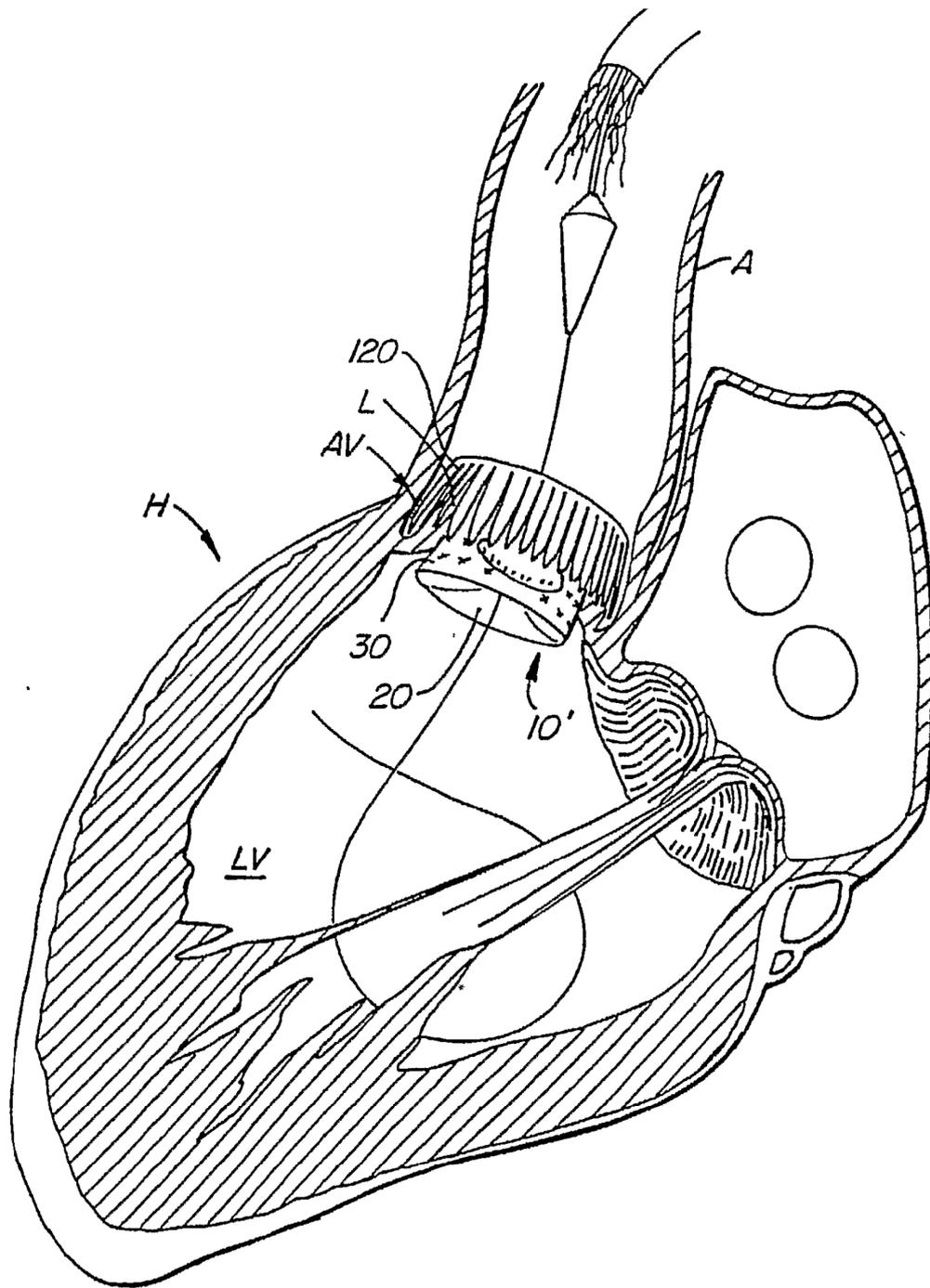
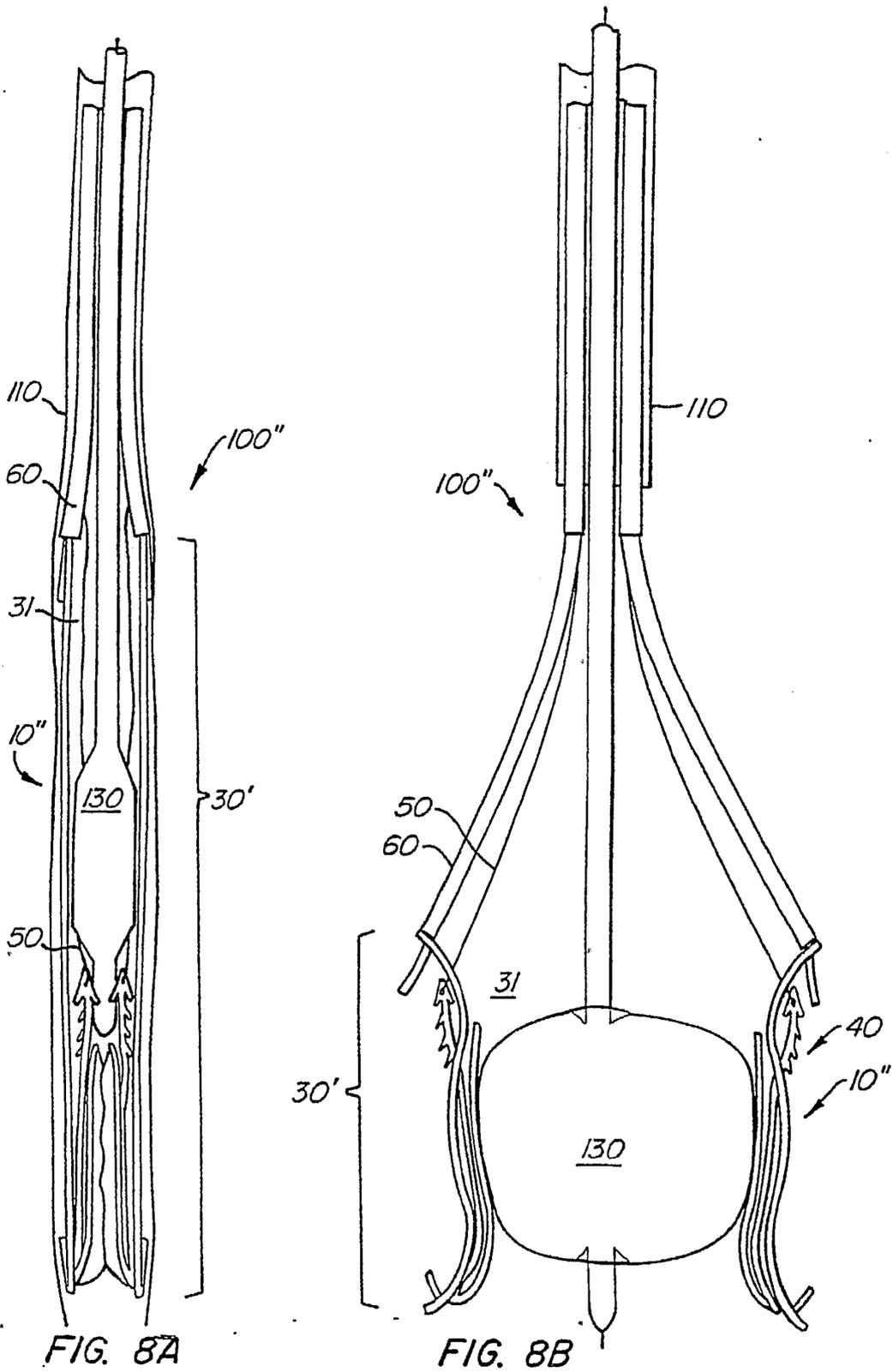


FIG. 7



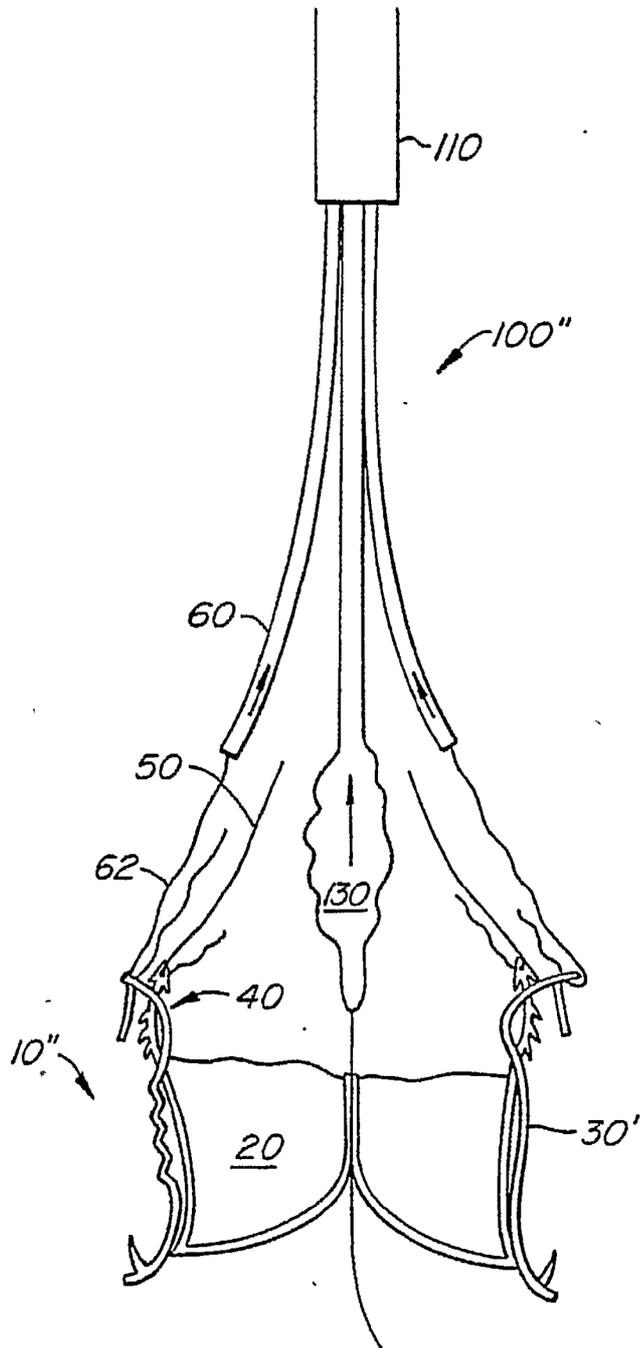


FIG. 8C

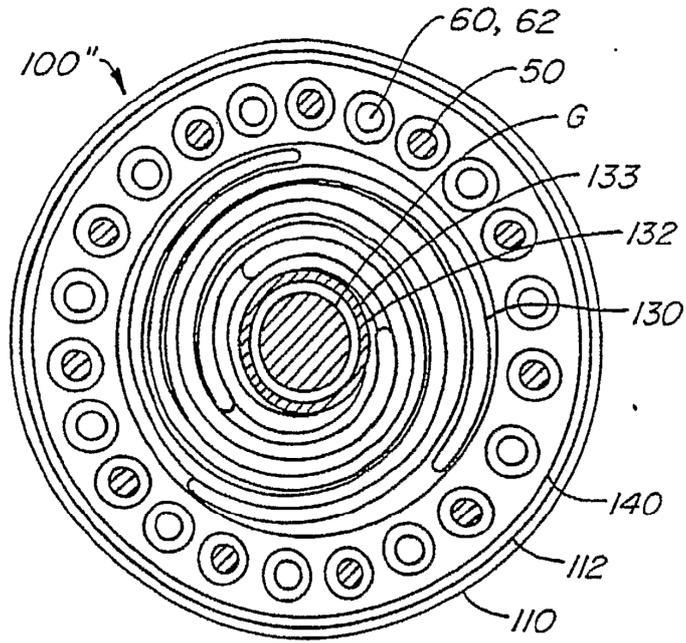


FIG. 10

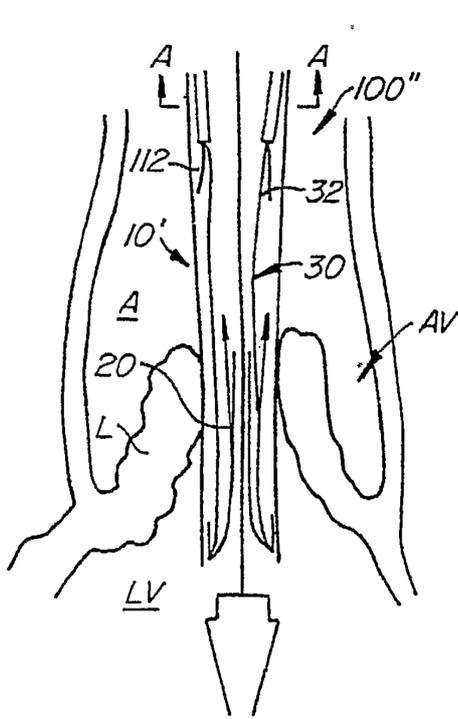


FIG. 9A

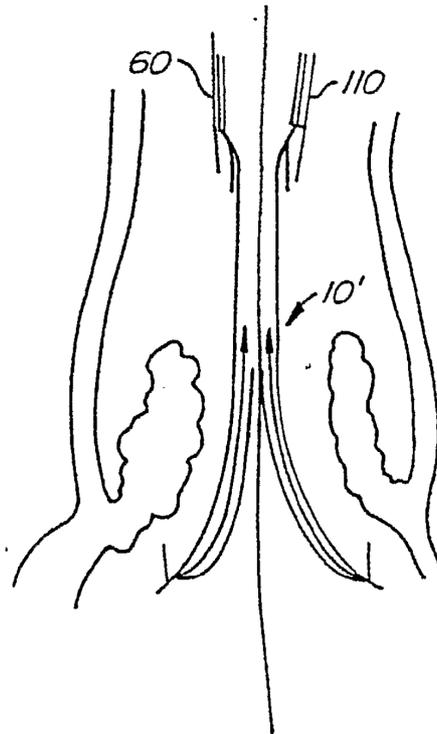


FIG. 9B

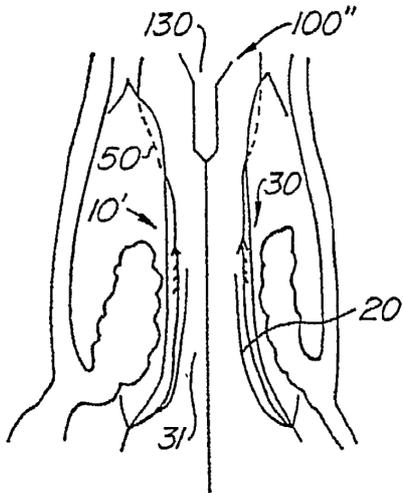


FIG. 9C

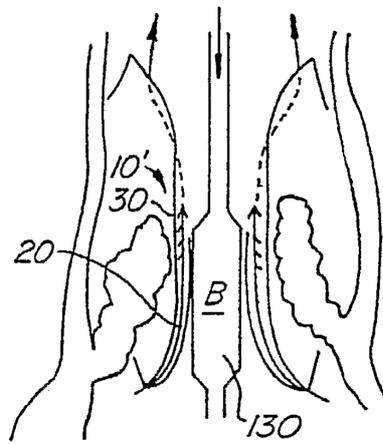


FIG. 9D

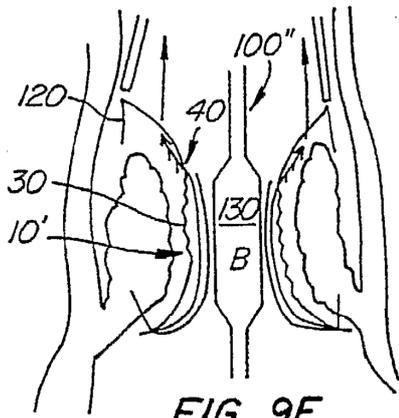


FIG. 9E

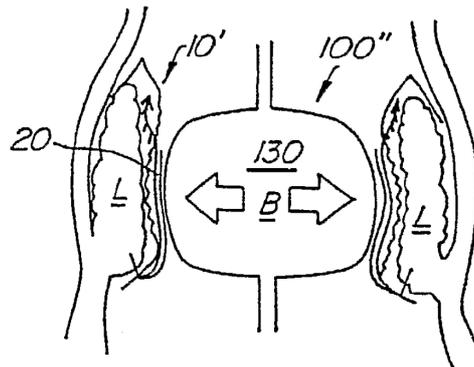


FIG. 9F

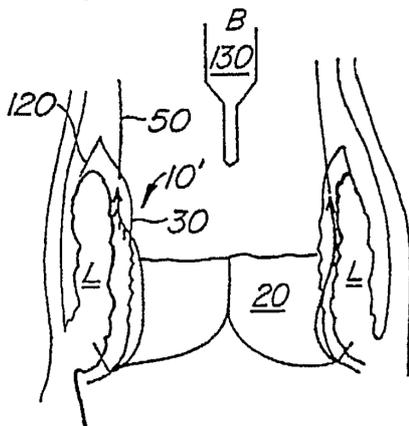


FIG. 9G

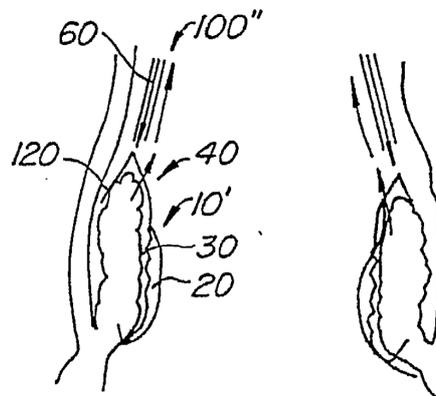


FIG. 9H

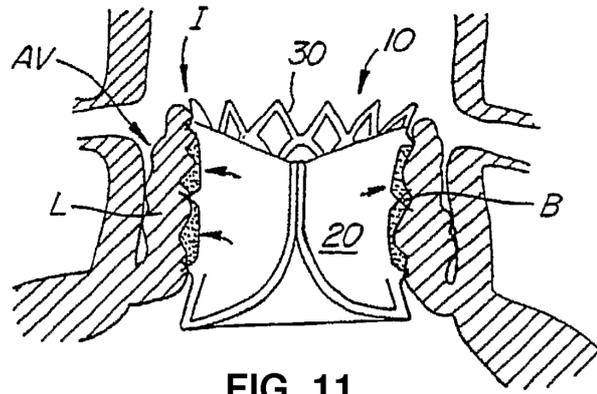


FIG. 11

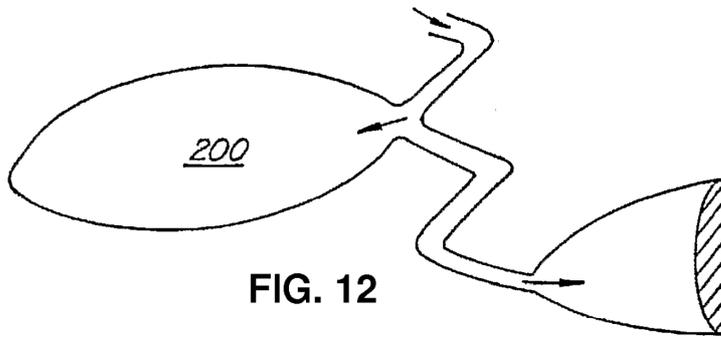


FIG. 12

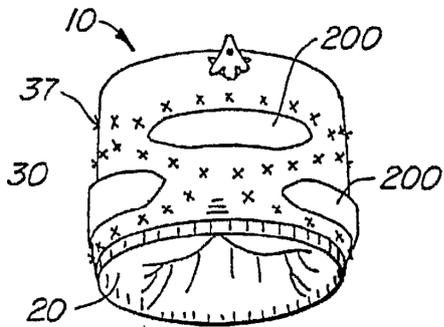


FIG. 13A

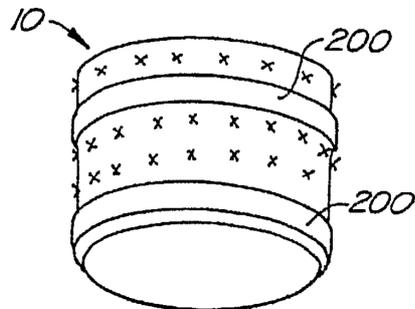


FIG. 13B

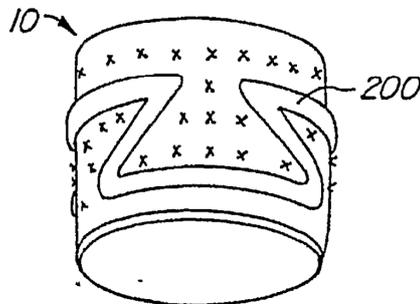


FIG. 13C

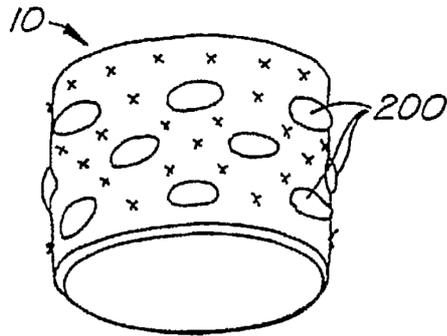


FIG. 13D

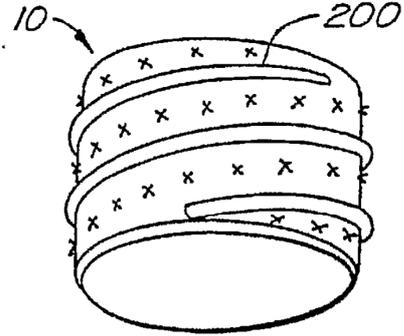


FIG. 13E

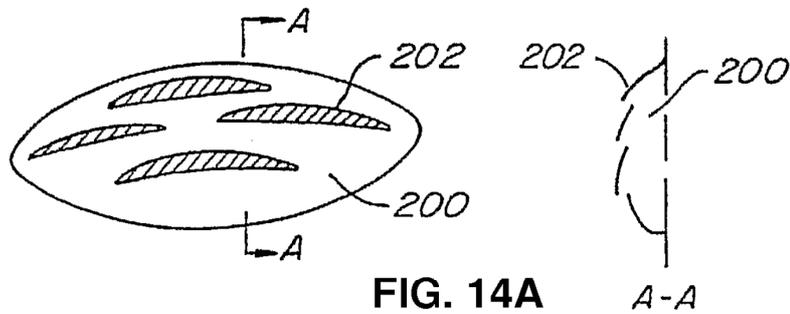


FIG. 14A

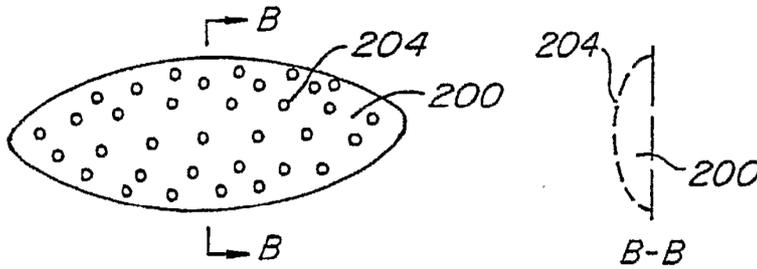


FIG. 14B

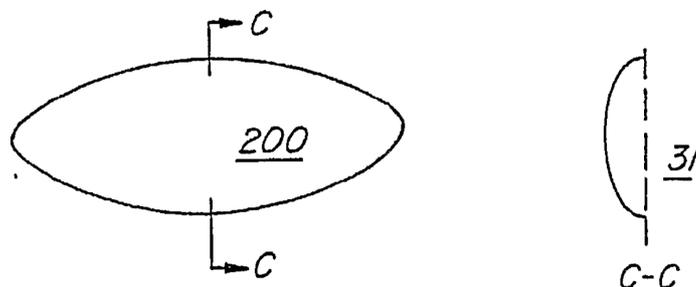


FIG. 14C

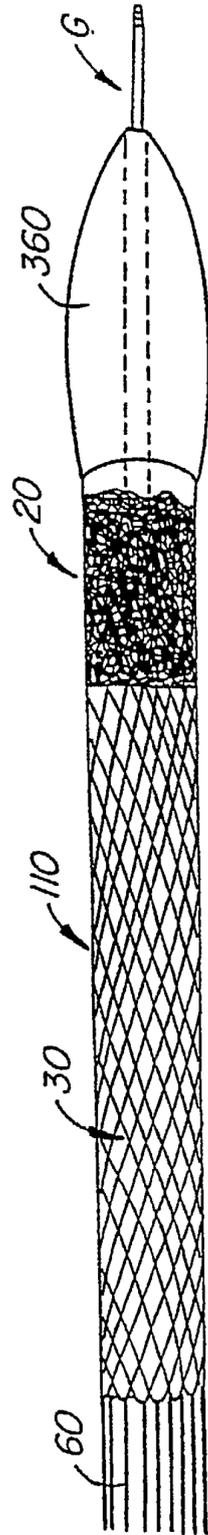


FIG. 15

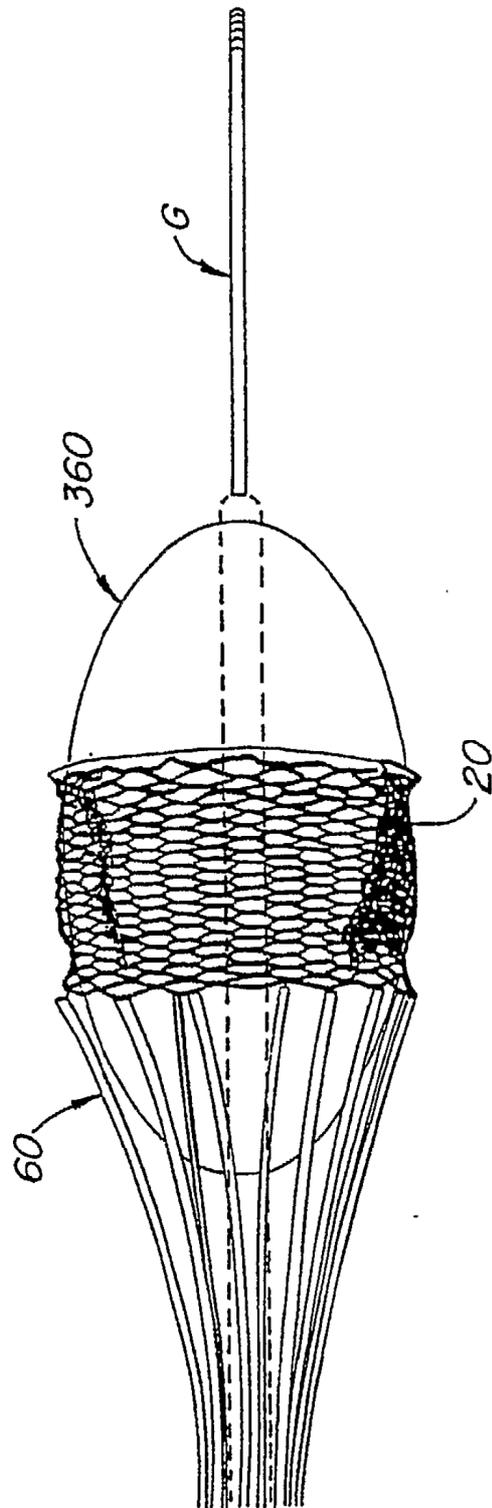


FIG. 16

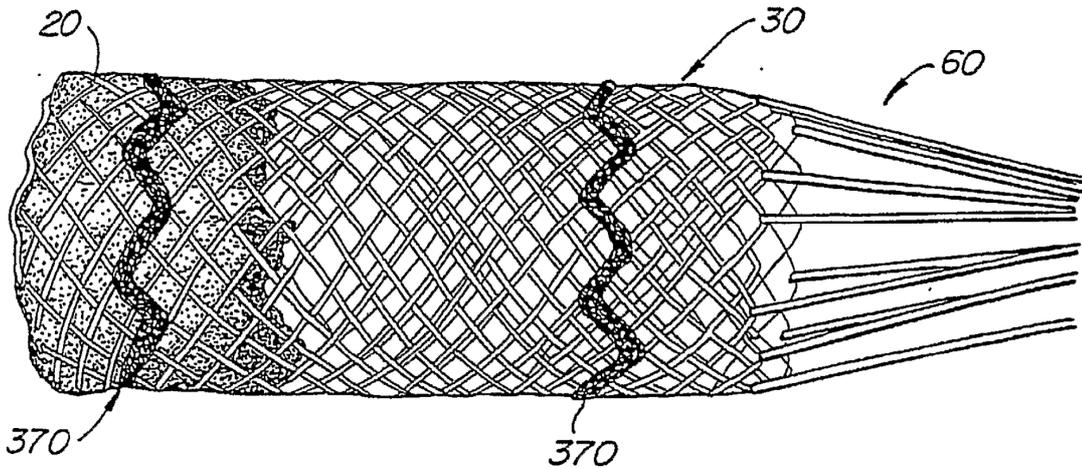


FIG. 17

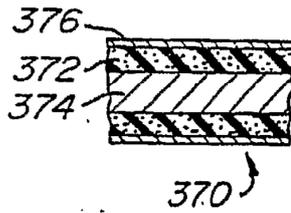


FIG. 18

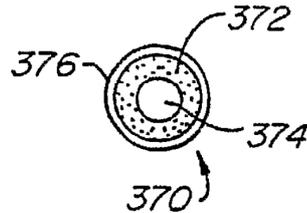


FIG. 19

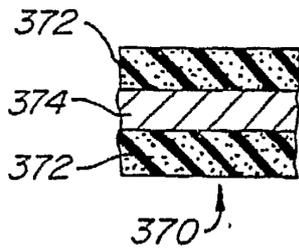


FIG. 20

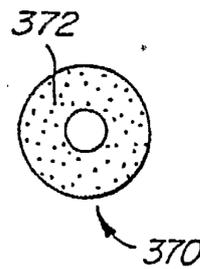


FIG. 21

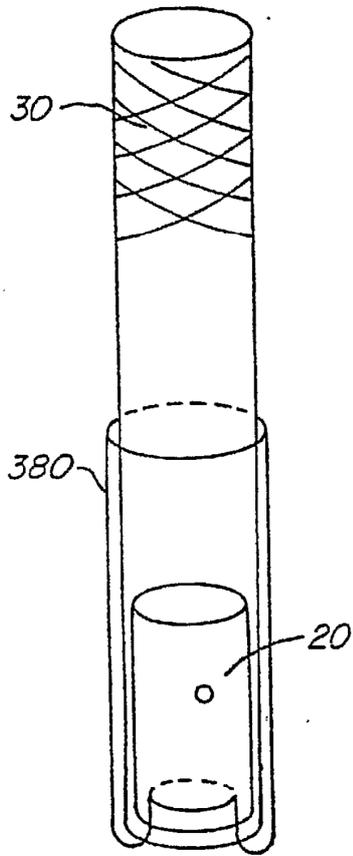


FIG. 22

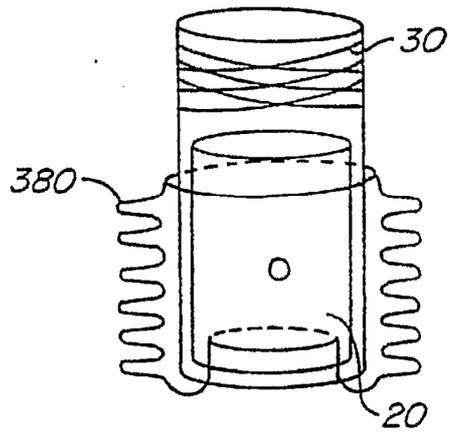


FIG. 23

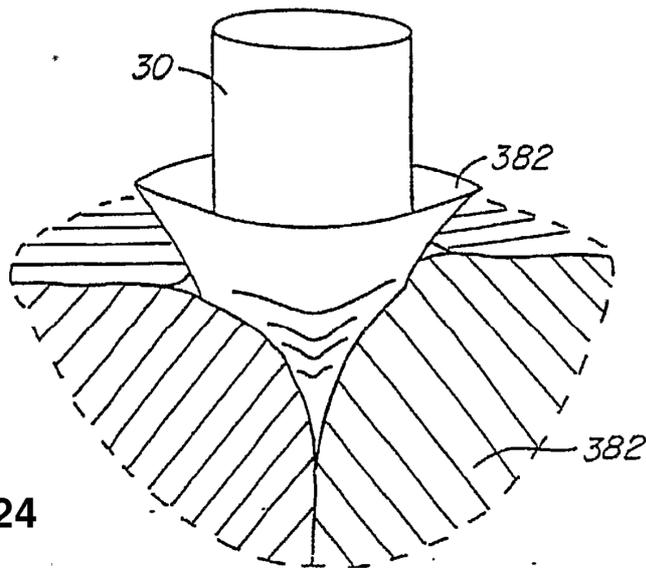


FIG. 24

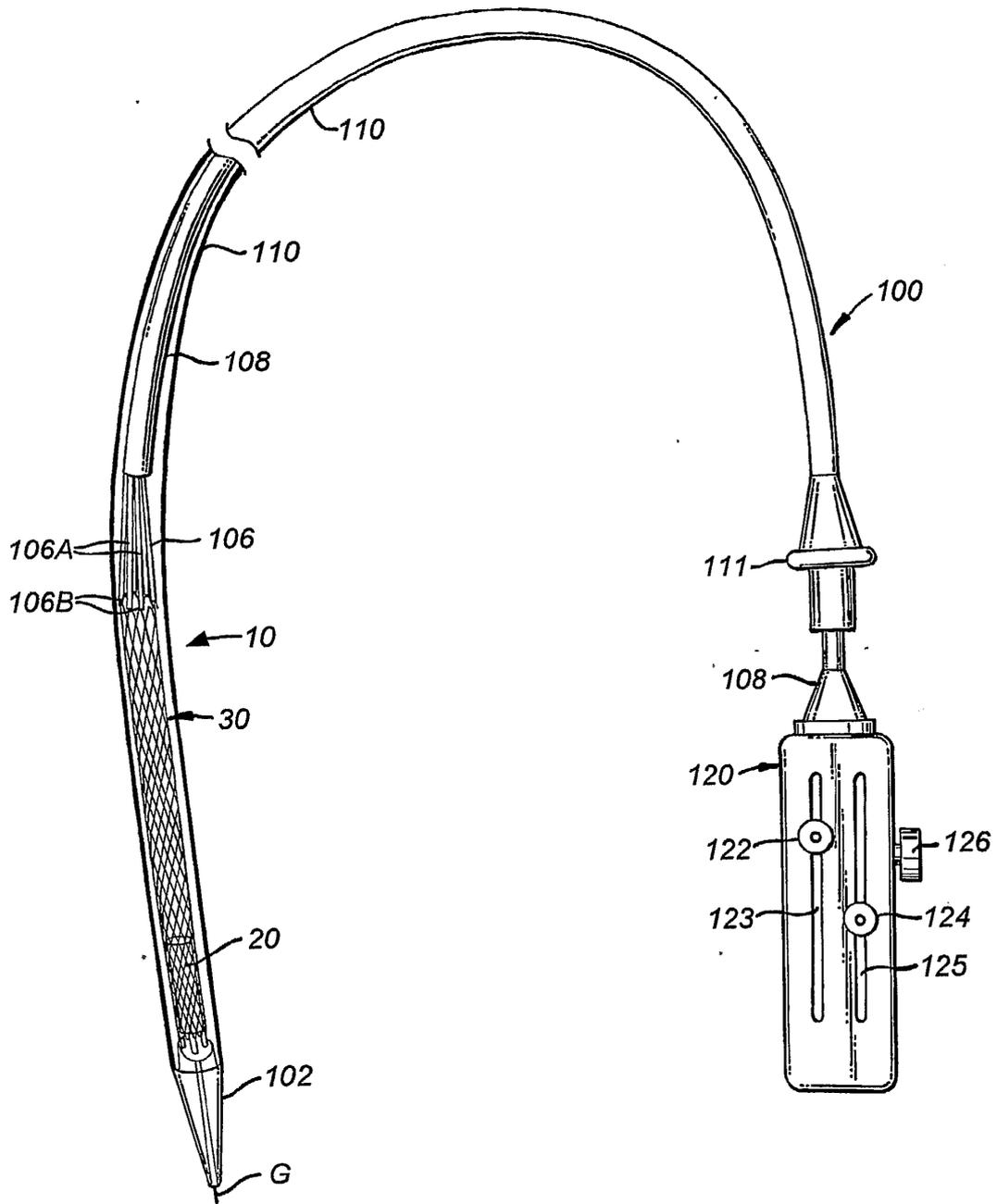


FIG. 25A

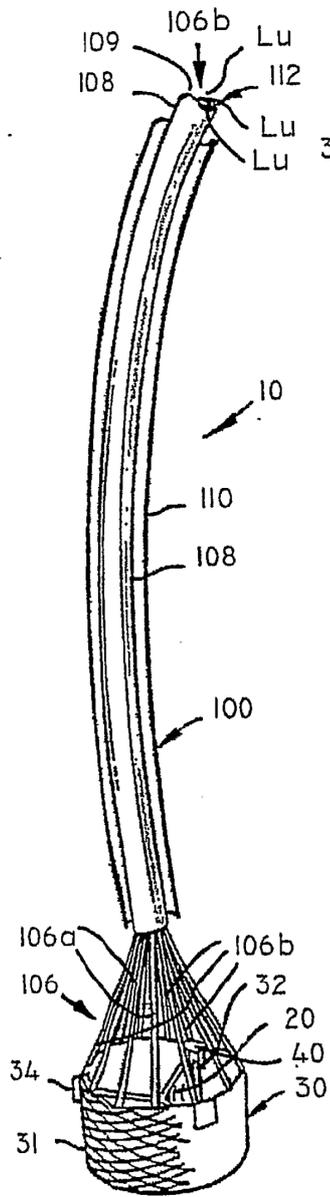


FIG. 25B

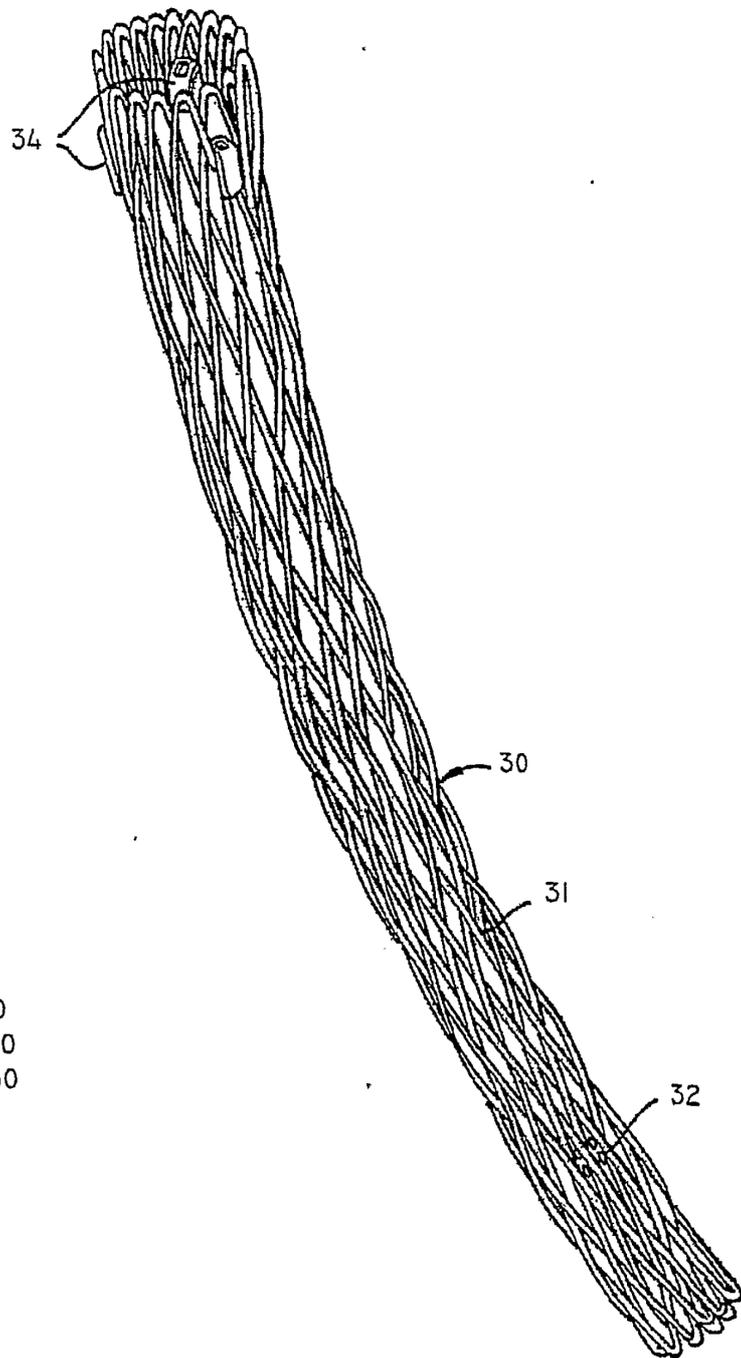


FIG. 26A

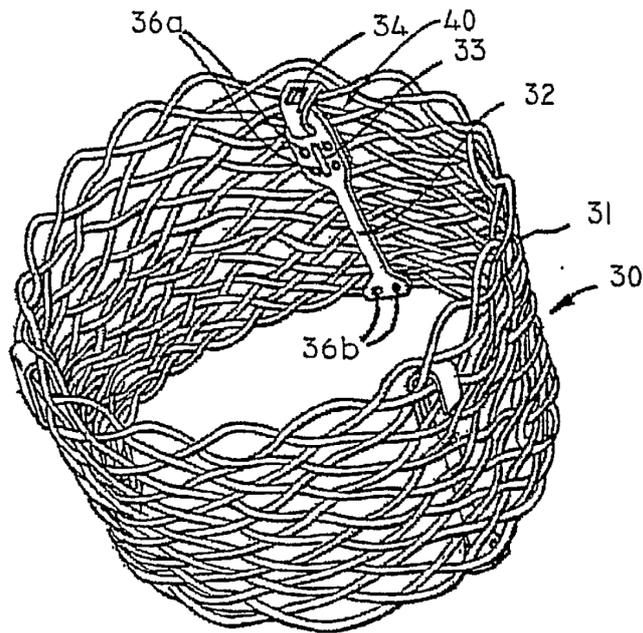


FIG. 26B

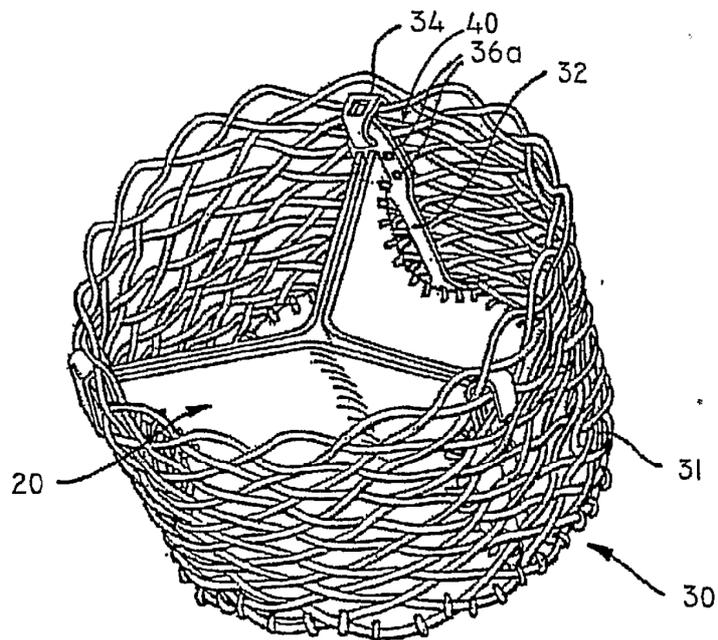


FIG. 26C

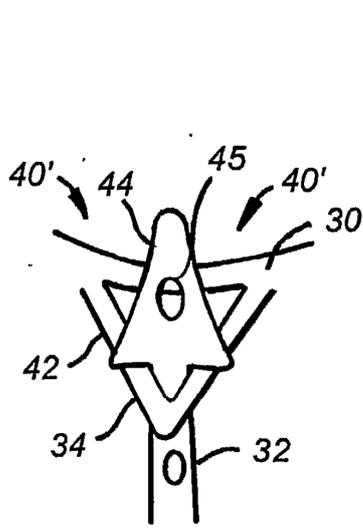


FIG. 26D

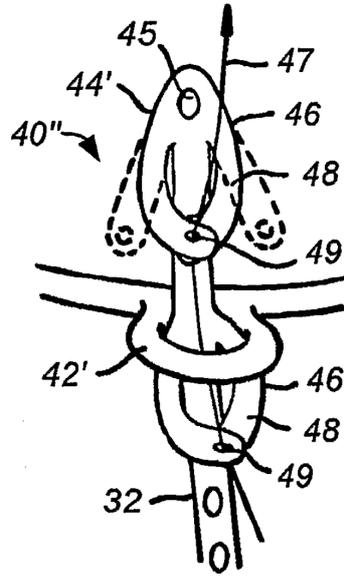


FIG. 26E

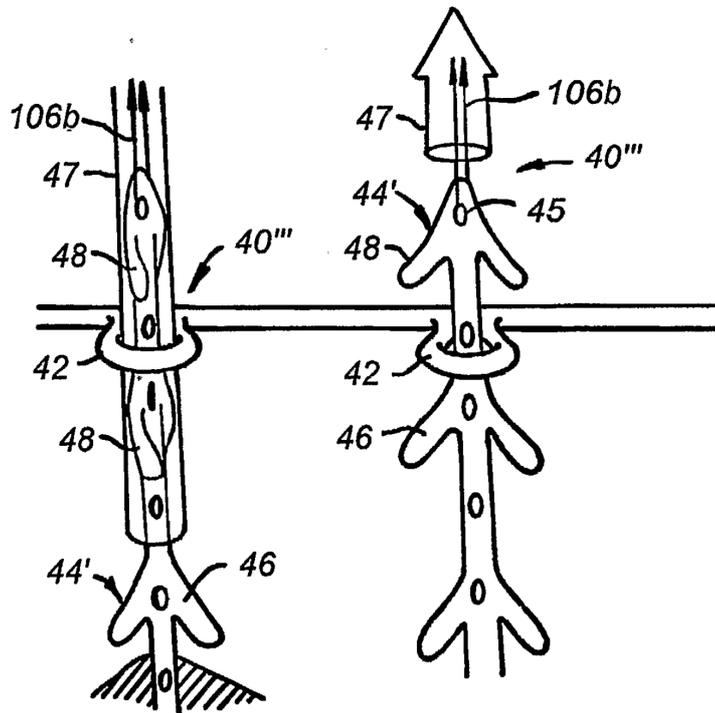


FIG. 26F

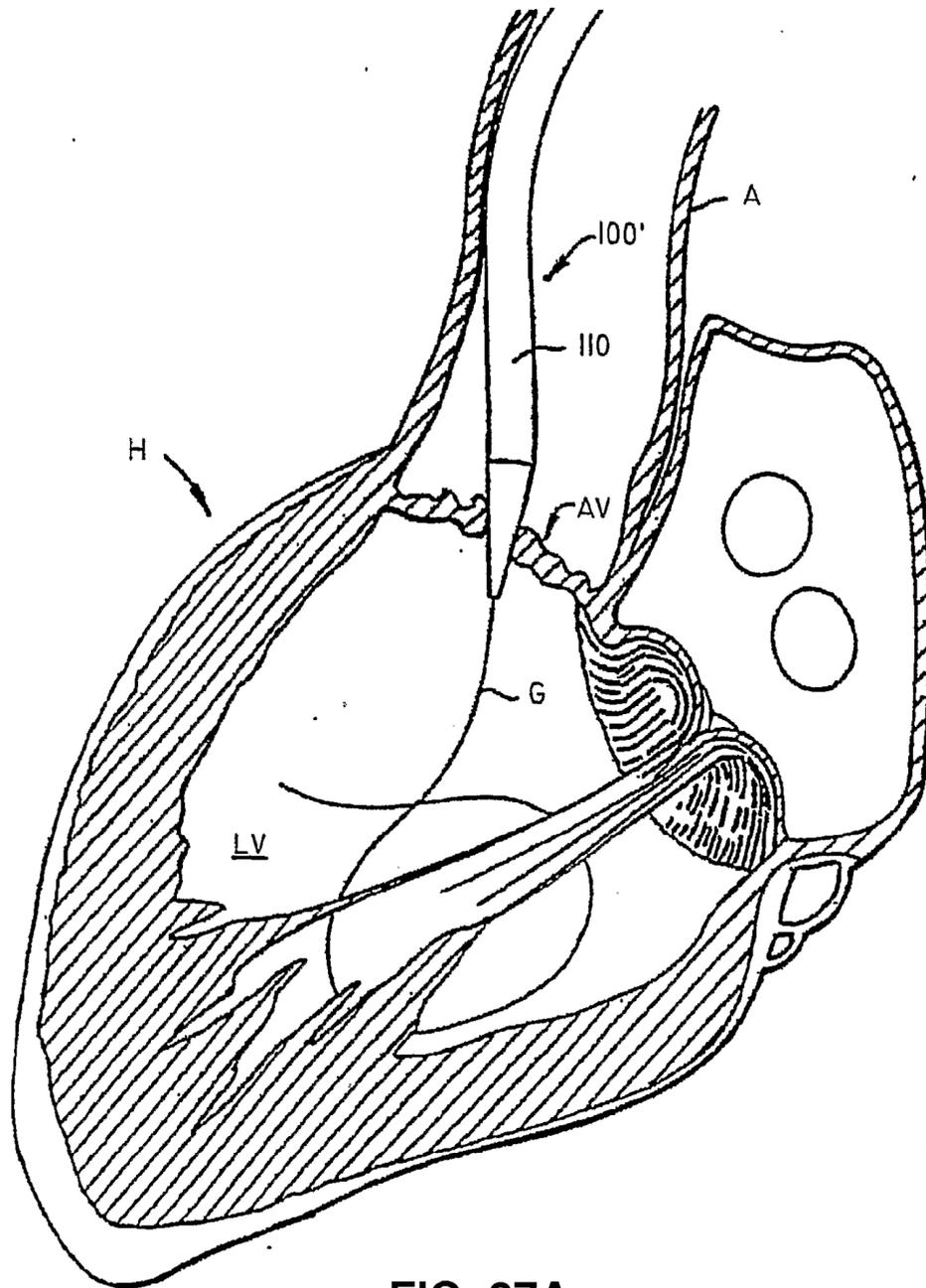


FIG. 27A

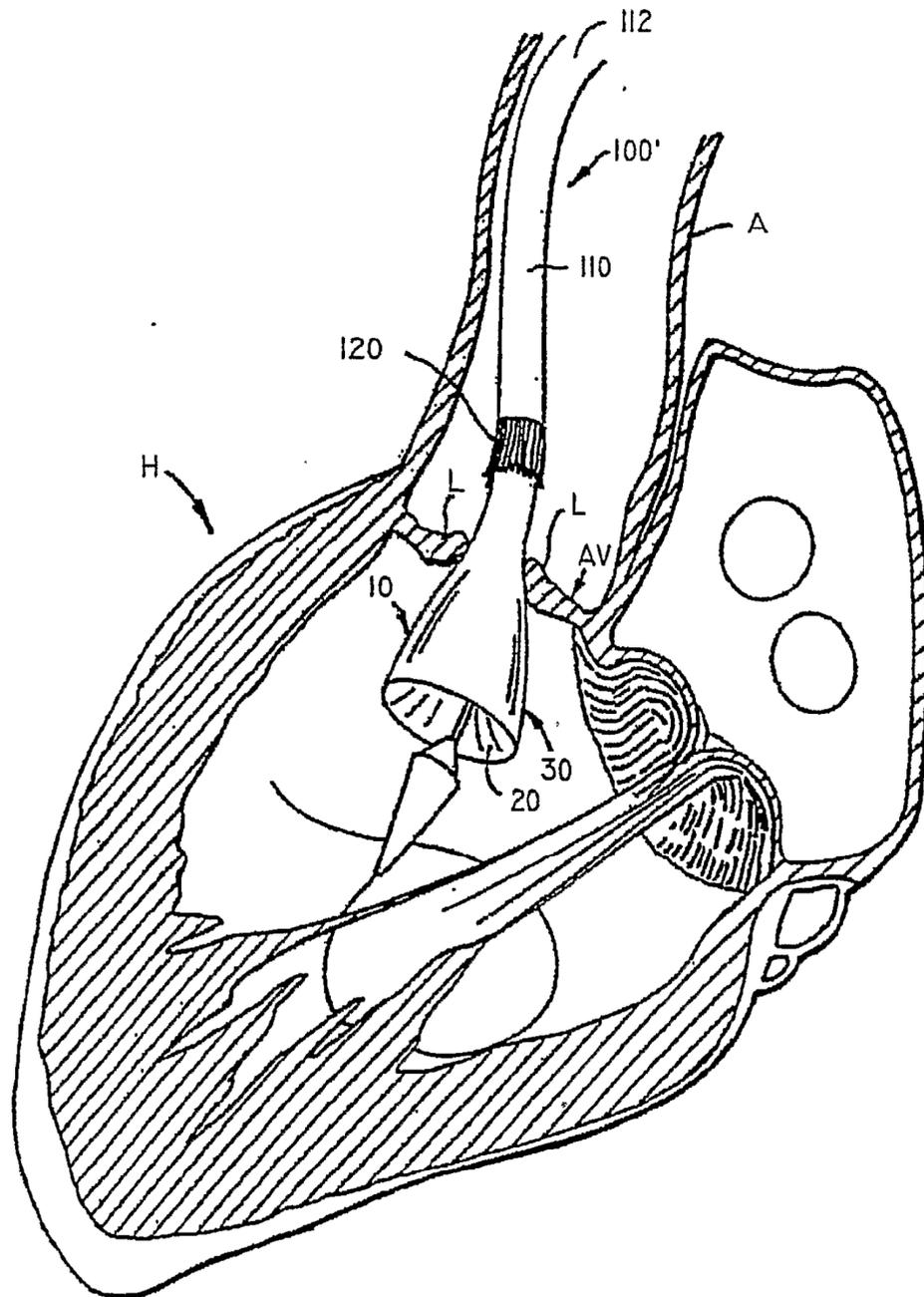


FIG. 27B

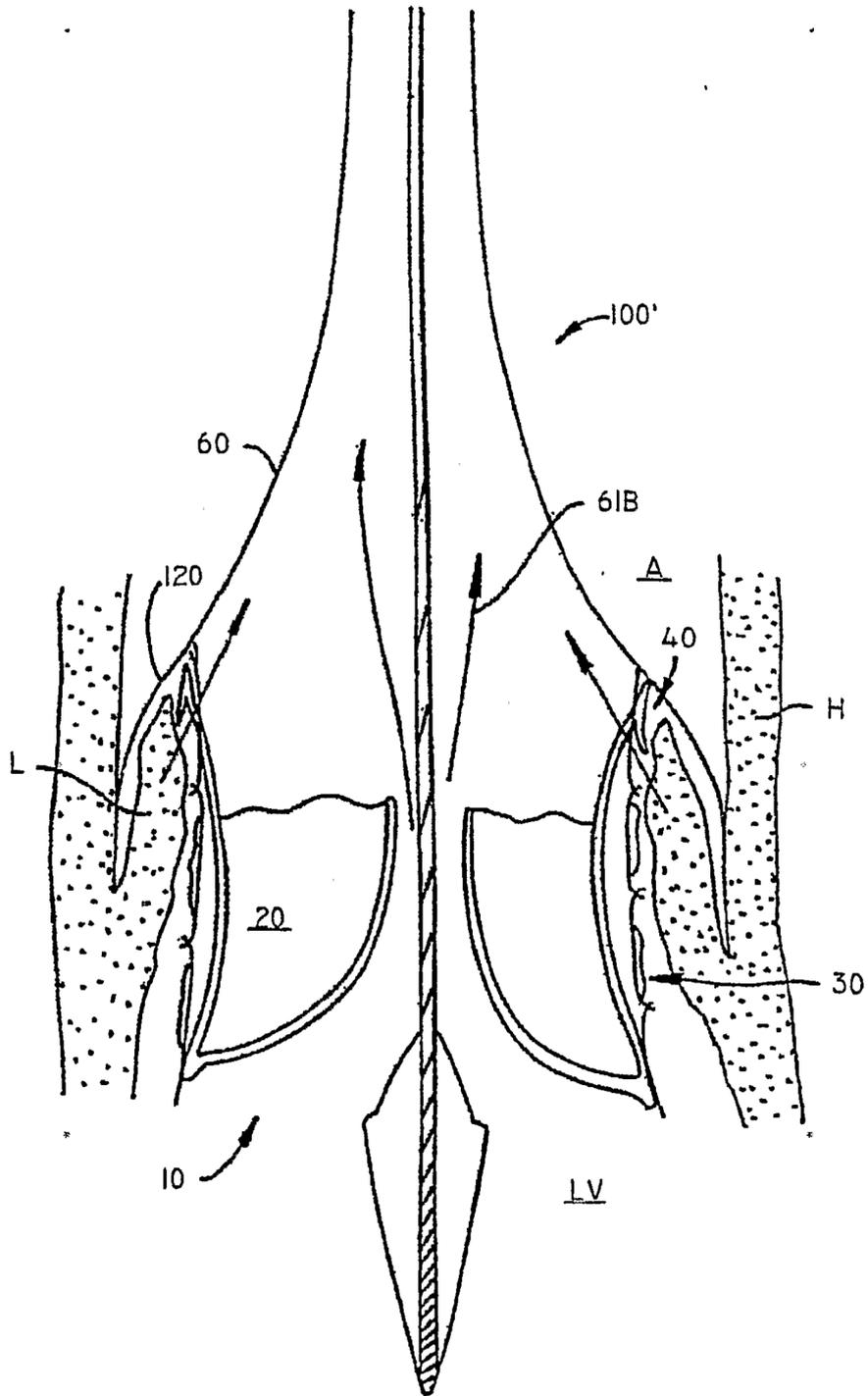


FIG. 27E

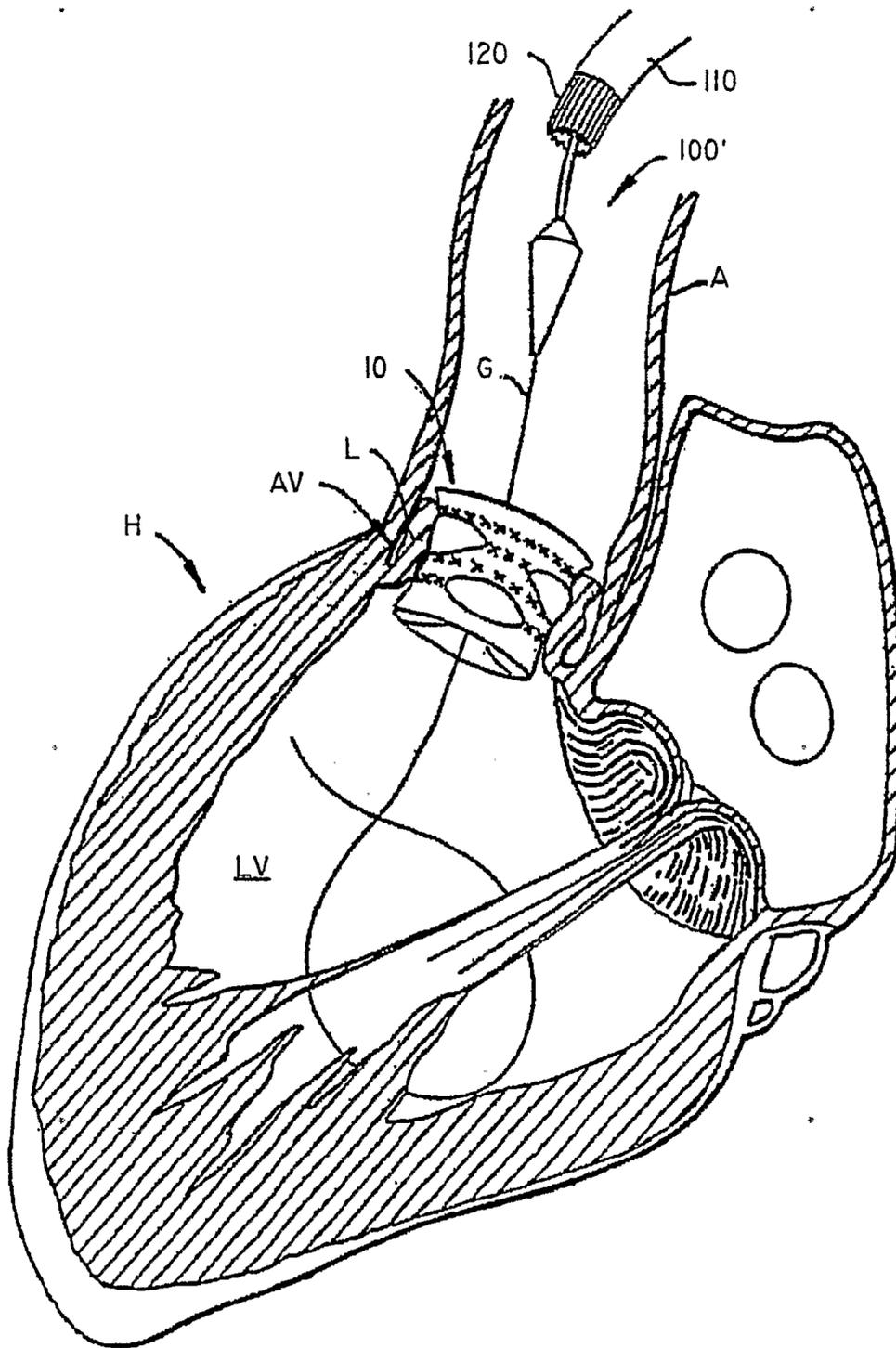


FIG. 27F

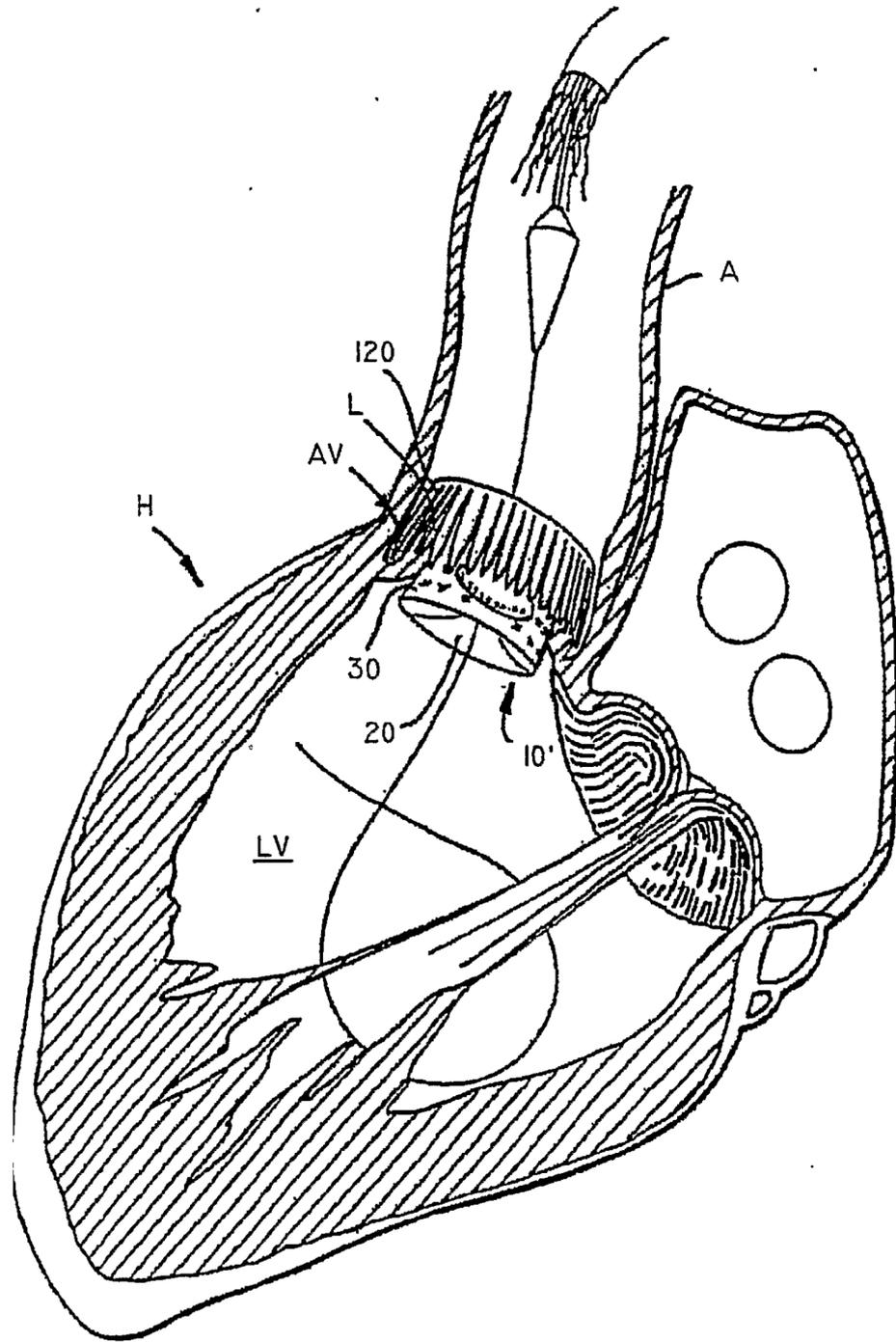


FIG. 28

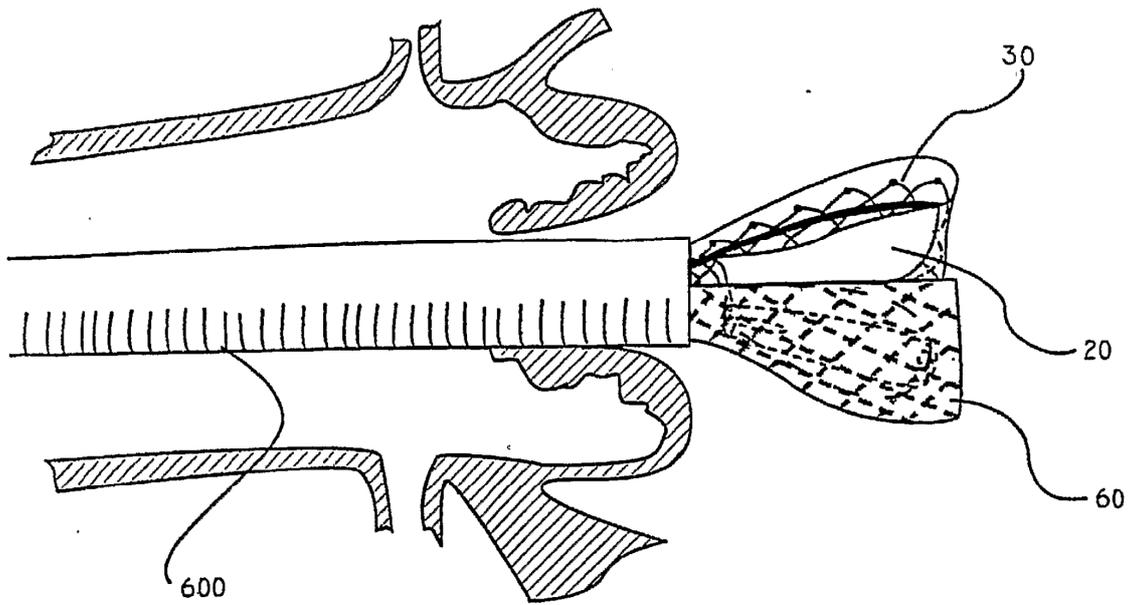


FIG. 29A

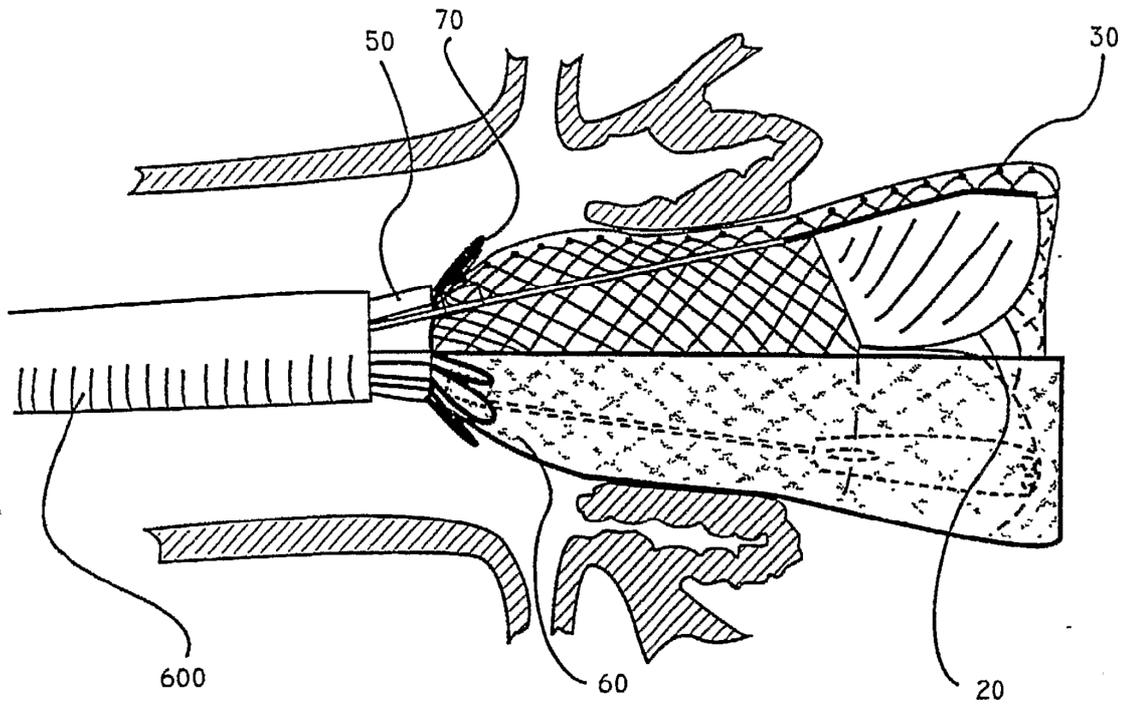


FIG. 29B

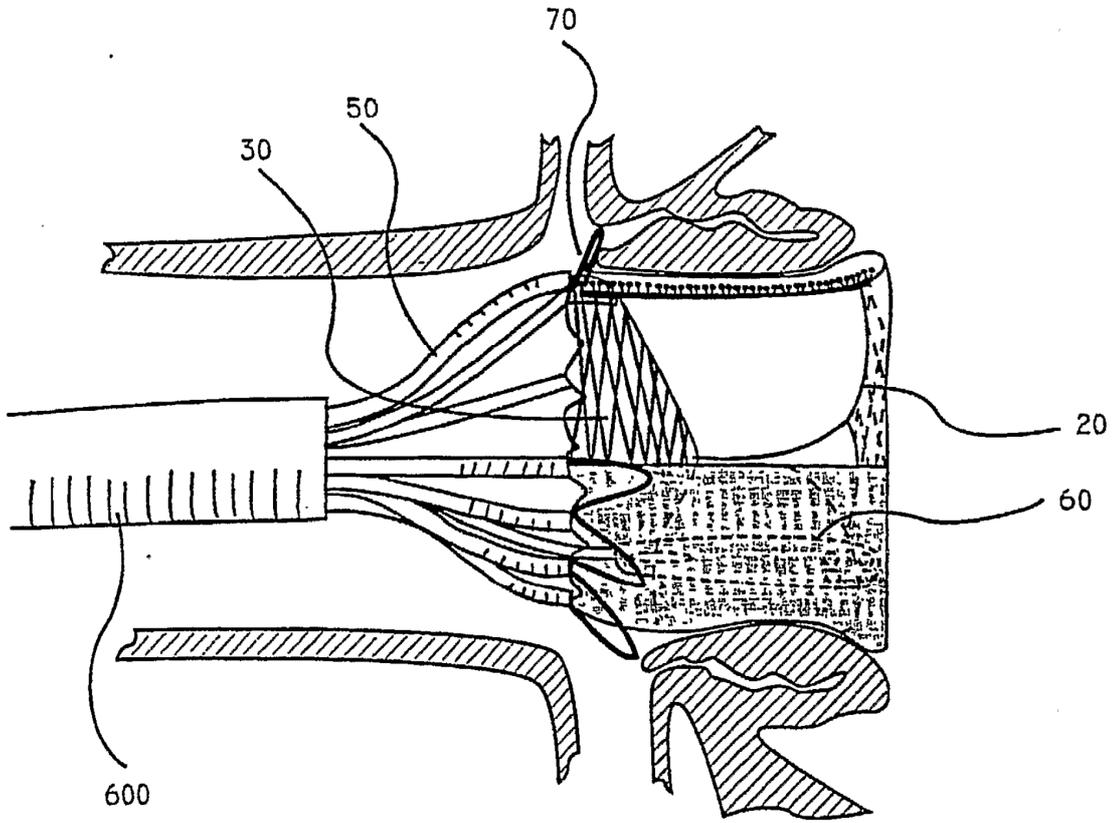


FIG. 29C

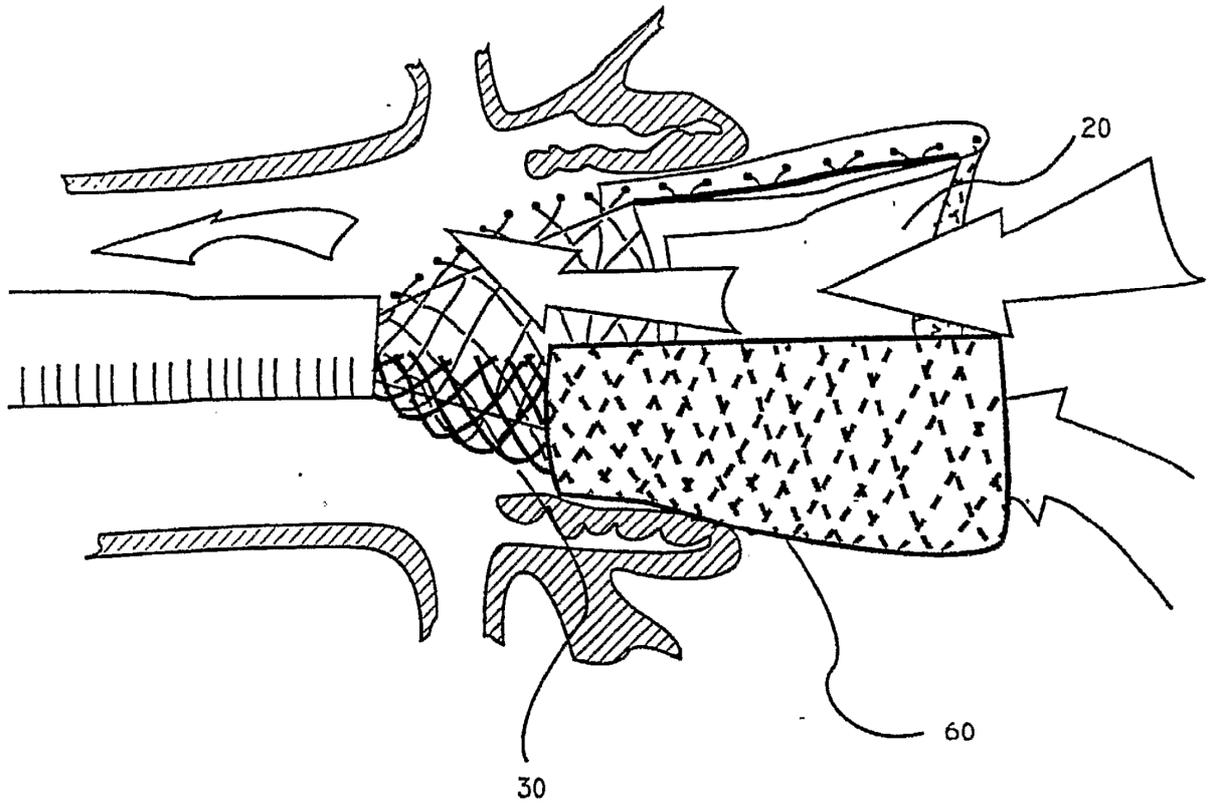


FIG. 30A

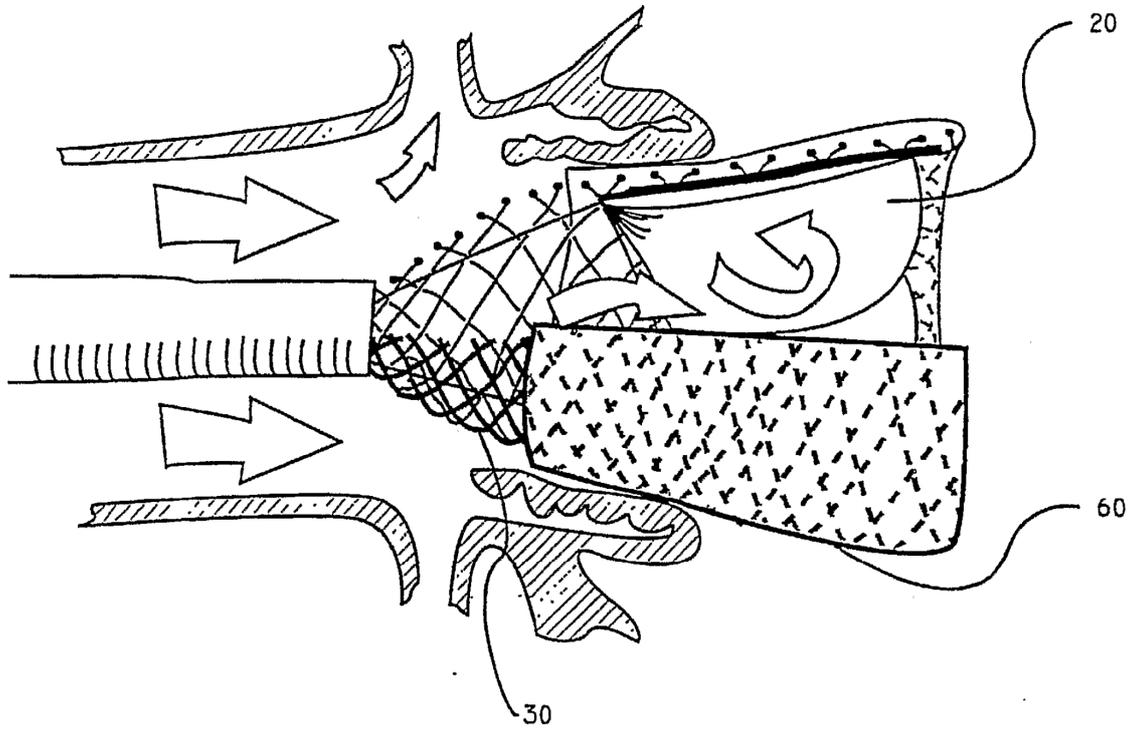


FIG. 30B

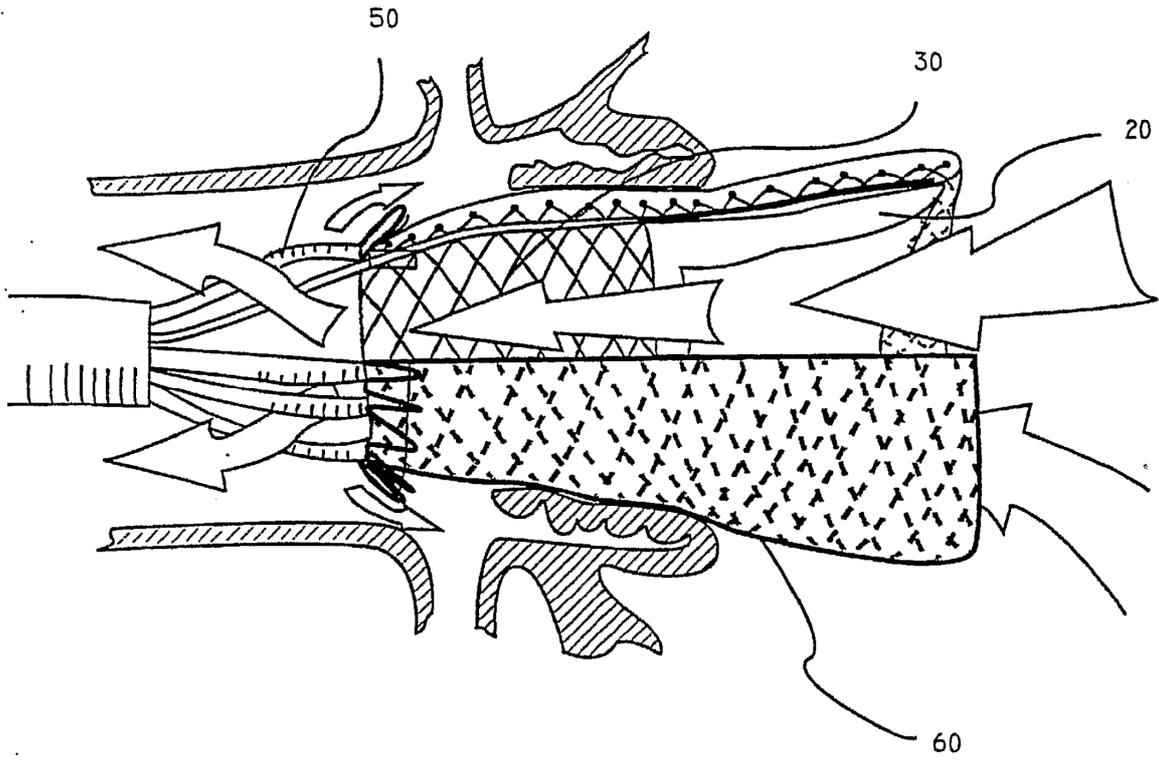


FIG. 31A

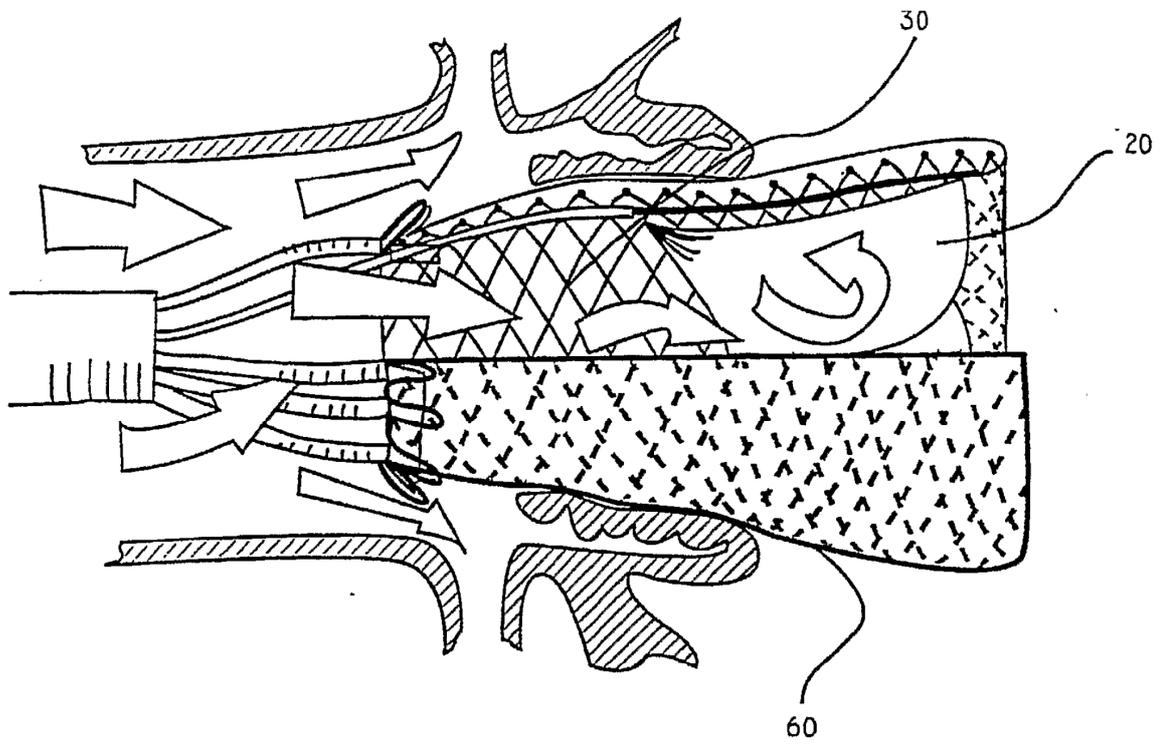


FIG. 31B