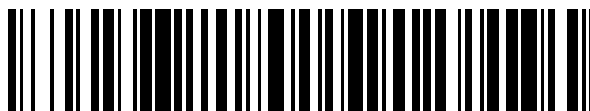


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 885 251**

51 Int. Cl.:

A61M 60/00

(2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2018** **PCT/US2018/057085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2019** **WO19083989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2018** **E 18800409 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.07.2021** **EP 3700604**

54 Título: **Sistemas para la oclusión de forma selectiva de la vena cava superior para el tratamiento de afecciones cardíacas**

30 Prioridad:

24.10.2017 US 201762576529 P

13.03.2018 US 201862642569 P

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

13.12.2021

73 Titular/es:

TUFTS MEDICAL CENTER, INC. (100.0%)
800 Washington Street
Boston, MA 02111, US

72 Inventor/es:

KAPUR, NAVIN K. y
KARAS, RICHARD H.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 885 251 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas para la oclusión de forma selectiva de la vena cava superior para el tratamiento de afecciones cardíacas

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/576.529, presentada el 24 de octubre de 2017, y de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/642.569, presentada el 13 de marzo de 2018. Esta solicitud también está relacionada con la solicitud de patente estadounidense n.º 15/753.300, presentada el 17 de febrero de 2018, que es una solicitud en fase nacional de PCT/US2016/047055, presentada el 15 de agosto de 2016, que es una continuación en parte de la solicitud de patente estadounidense n.º 15/203.437, presentada el 6 de julio de 2016, que es una continuación de la solicitud de patente estadounidense n.º 14/828.429, presentada el 17 de agosto de 2015, ahora patente estadounidense n.º 9.393.384.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La descripción hace referencia a métodos y sistemas para mejorar la función cardíaca en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca, como los pacientes con fracción de eyección reducida, y para tratar la hipertensión pulmonar y/o el síndrome cardiorrenal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de mortalidad mundial. La insuficiencia cardíaca suele provocar múltiples ingresos hospitalarios de larga duración, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad. A falta de un trasplante de corazón, el pronóstico a largo plazo para estos pacientes es sombrío, y los enfoques farmacéuticos son sólo paliativos. En consecuencia, hay pocos tratamientos eficaces para frenar o revertir la progresión de esta enfermedad.

La insuficiencia cardíaca puede ser el resultado de cualquiera de múltiples acontecimientos iniciales. La insuficiencia cardíaca se puede producir como consecuencia de una cardiopatía isquémica, hipertensión, valvulopatía, infección, miocardiopatía hereditaria, hipertensión pulmonar o en afecciones de estrés metabólico, como el embarazo. La insuficiencia cardíaca también se puede producir sin una causa clara, lo que se conoce como miocardiopatía idiopática. El término insuficiencia cardíaca abarca la insuficiencia ventricular izquierda, derecha o biventricular.

Aunque el corazón suele responder inicialmente con éxito al aumento de la carga de trabajo resultante de la hipertensión arterial o la pérdida de tejido contráctil, con el tiempo esta tensión induce una hipertrofia compensatoria de los cardiomiocitos y una remodelación de la pared ventricular. En concreto, durante los meses siguientes a la lesión cardíaca inicial, la parte dañada del corazón suele empezar a remodelarse a medida que el corazón se esfuerza por seguir bombeando sangre con una masa muscular reducida o una menor contractilidad. Esto, a su vez, suele provocar un sobreesfuerzo del miocardio, de tal manera que el músculo cardíaco de la región comprometida se vuelve de forma progresiva más delgado, se agranda y se sobrecarga aún más. Simultáneamente, la fracción de eyección del ventrículo dañado disminuye, lo que conduce a un menor gasto cardíaco y a mayores presiones y volúmenes medios en la cámara a lo largo del ciclo cardíaco, que son las características de la insuficiencia cardíaca. No es de extrañar que una vez que el corazón de un paciente entra en esta espiral descendente que se autoperpetúa de forma progresiva, la calidad de vida del paciente se ve gravemente afectada y el riesgo de morbilidad se dispare. Dependiendo de una serie de factores, como el estado físico previo del paciente, la edad, el sexo y el estilo de vida, el paciente puede sufrir uno o varios ingresos hospitalarios, con un coste considerable para el paciente y los sistemas sociales de salud, hasta que el paciente muere, ya sea por un paro cardíaco o por alguna de las numerosas comorbilidades, como el ictus, la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática o la hipertensión pulmonar.

En la actualidad, no existen soluciones basadas en dispositivos que se dirijan de forma específica a reducir la precarga para limitar la progresión de la insuficiencia cardíaca. Existen enfoques farmacéuticos como paliativos para reducir los síntomas de la insuficiencia cardíaca, pero no existe ninguna vía farmacéutica para detener o revertir la insuficiencia cardíaca. Además, los enfoques farmacéuticos existentes son de naturaleza sistémica y no abordan los efectos localizados del remodelado en la estructura cardíaca. Por consiguiente, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para tratar la insuficiencia cardíaca que puedan detener, y más preferiblemente, revertir la remodelación cardíaca que da lugar a la cascada de efectos asociados con esta enfermedad.

Los solicitantes señalan que la técnica anterior incluye varios intentos de tratar la insuficiencia cardíaca. Antes de la invención de los solicitantes, según se describe en la presente memoria, no existen dispositivos comerciales eficaces para tratar esta enfermedad. A continuación se describen varios ejemplos de sistemas y métodos conocidos anteriormente para tratar diversos aspectos de la insuficiencia cardíaca, pero ninguno parece tener como objetivo, o ser capaz de, reducir el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo ("VDFVI"), la presión diastólica final del ventrículo izquierdo ("PDFVD"), el volumen diastólico final del ventrículo derecho ("VDFVD") o la presión diastólica final del ventrículo derecho ("PDFVD") sin causar efectos secundarios posiblemente graves.

Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.546.759 de Solar describe un catéter de triple globo diseñado para su colocación de tal manera que un globo distal ocluya de forma intermitente la vena cava superior, un globo proximal ocluya de forma intermitente la vena cava inferior y un globo intermedio se expanda de forma sincronizada con la

aparición de la sístole del ventrículo derecho, mejorando de este modo la eyección de sangre del ventrículo derecho. La patente describe que el sistema se infla y desinfla en sincronía con el ritmo cardíaco normal, y está diseñado para reducir la carga en el ventrículo derecho para permitir la curación de una lesión o defecto del ventrículo derecho. No describe ni sugiere que la regulación propuesta del flujo que entra y sale del ventrículo derecho tenga un efecto sobre la VDFVI o la PDFVD, ni que se pueda utilizar para detener o revertir la insuficiencia cardíaca aguda/crónica.

La publicación de la patente estadounidense n.º US 2006/0064059 de Gelfand describe un sistema y un método destinados a reducir el tamaño del infarto cardíaco y/o la remodelación del miocardio tras un infarto agudo de miocardio mediante la reducción de la tensión en las paredes cardíacas. El sistema descrito en la patente incluye un catéter que tiene una parte proximal con un globo de oclusión configurado para su colocación en la vena cava inferior y una parte distal configurada para su colocación a través de las válvulas tricúspide y pulmonar en la arteria pulmonar. La solicitud de patente describe que, al ocluir parcialmente la vena cava inferior, el sistema regula la cantidad de sangre que entra en los ventrículos y, en consecuencia, reduce la carga en los ventrículos, permitiendo una curación más rápida y reduciendo la expansión del infarto de miocardio. El sistema descrito en Gelfand incluye sensores montados en el catéter que son leídos por un controlador para ajustar la regulación del flujo de sangre que entra en el corazón, y otros parámetros medidos, dentro de unos límites predeterminados. La solicitud de patente no describe ni sugiere que el sistema se pueda utilizar para tratar, detener o revertir la insuficiencia cardíaca congestiva una vez que el corazón ya ha sufrido la amplia remodelación que se suele observar durante los reingresos de los pacientes para tratar los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La publicación de la patente estadounidense n.º US 2010/0331876 de Ceden describe un sistema y un método destinados a tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, con un diseño similar al descrito en Gelfand, mediante la regulación del retorno de la sangre venosa a través de la vena cava inferior. El sistema descrito en Ceden describe que un globo de volumen fijo dispuesto en la vena cava inferior limitará el flujo de sangre en la vena cava inferior (VCI). El grado de oclusión varía a medida que el vaso se expande y se contrae durante la inspiración y la espiración, para normalizar el retorno sanguíneo venoso. La solicitud de patente describe además que los síntomas de la insuficiencia cardíaca mejoran a los tres meses de uso del sistema reivindicado. Aunque el sistema y los métodos descritos en Ceden parecen prometedores, hay una serie de inconvenientes potenciales en un sistema de este tipo que los solicitantes han descubierto durante su propia investigación. Los solicitantes han observado durante su propia investigación que la oclusión total de la vena cava inferior no sólo reduce el volumen ventricular izquierdo, sino que reduce significativamente la presión sistólica del ventrículo izquierdo, lo que conduce a una reducción de la presión arterial sistémica y del gasto cardíaco. Además, la oclusión total de la vena cava inferior puede aumentar la congestión venosa en las venas renales, hepáticas y mesentéricas; la congestión venosa es una de las principales causas de insuficiencia renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Los enfoques que implican la oclusión parcial o total de la VCI para modular las presiones de llenado cardíaco y mejorar la función cardíaca presentan varias limitaciones importantes. En primer lugar, hay que llegar a la VCI por medio de la vena femoral o por medio de la vena yugular interna. Si se aborda por la vena femoral, el paciente deberá entonces permanecer en posición supina y no podrá deambular. Si se aborda por medio de las venas yugular o subclavia, el aparato tendría que atravesar la vena cava superior y la aurícula derecha, lo que requeriría una penetración cardíaca, lo que predispone a un riesgo potencial de lesión de la aurícula derecha, inducción de arritmias, como la taquicardia supraventricular o bradicardia debido a un bloqueo cardíaco. En segundo lugar, el enfoque de la VCI descrito por Ceden y sus colegas depende de varios índices muy variables (especialmente en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva): a) el diámetro de la VCI, que suele estar dilatado en los pacientes con insuficiencia cardíaca; b) la oclusión intermitente (total o parcial) de la VCI puede causar daños al aumentar la presión de la vena renal, lo que reduce las tasas de filtración glomerular y empeora la disfunción renal; c) la dependencia de la capacidad del paciente para respirar, que a menudo está gravemente deteriorada en la IC (un patrón respiratorio clásico en la IC es el conocido como respiración de Cheynes Stokes, que se define por períodos intermitentes de apnea en los que la VCI puede colapsar y el globo provocará una oclusión completa que dará lugar a una presión arterial sistémica más baja y una presión venosa renal más alta); d) si se requiere una descarga cardíaca prolongada para observar una mejora clínica o cambios beneficiosos en la estructura o función cardíaca, la oclusión de la VCI no será eficaz, ya que la oclusión sostenida de la VCI comprometerá la presión arterial y la función renal. En tercer lugar, el enfoque definido por Ceden requerirá la personalización del globo dependiendo del tamaño de la VCI, que puede ser muy variable. En cuarto lugar, muchos pacientes con insuficiencia cardíaca tienen filtros de VCI debido a una mayor propensión a la trombosis venosa profunda, lo que impediría una aplicación amplia del tratamiento de la VCI.

La hipertensión pulmonar (HP) es también una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Aunque la insuficiencia cardíaca es una causa común de hipertensión pulmonar, según se ha mencionado anteriormente, la hipertensión pulmonar también puede estar causada por una enfermedad pulmonar primaria. En la actualidad, los tratamientos farmacológicos pueden reducir la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y mejorar los síntomas y, en última instancia, la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar. Sin embargo, los tratamientos farmacológicos tienen inconvenientes, tales como los costes y los efectos secundarios.

El documento WO 2015/109028 A1 describe sistemas y métodos para optimizar las presiones de llenado intracardíaco y el gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedades de conducción y fibrilación auricular. El sistema es capaz de ajustar y optimizar las presiones de llenado intracardíacas y el gasto cardíaco mediante el ajuste

de la frecuencia cardíaca y la cantidad efectiva del volumen sanguíneo corporal total. El dispositivo incluye un elemento ajustable que puede crear un diferencial de presión media con el fin de manifestar una "diuresis mecánica" efectiva aislando el volumen sanguíneo extraño a la alta capacitancia de la vasculatura venosa. Por consiguiente, el sistema se diseña para reducir las presiones de llenado intracardíacas, manteniendo o incluso aumentando el gasto cardíaco.

En vista de los inconvenientes anteriores de los sistemas y métodos conocidos anteriormente para regular el retorno venoso para tratar la insuficiencia cardíaca, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para tratar la insuficiencia cardíaca aguda y crónica que reduzcan el riesgo de exacerbar las comorbilidades asociadas con la enfermedad.

Además, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica que detengan o reviertan el remodelado cardíaco, y que sean prácticos para su uso crónico y/o ambulatorio.

También sería deseable proporcionar sistemas y métodos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca que permitan a los pacientes que padecen esta enfermedad tener una mejor calidad de vida, reduciendo la necesidad de ingresos hospitalarios y la duración de las estancias en el hospital, así como la carga asociada a las redes sociales de asistencia sanitaria.

También sería deseable proporcionar sistemas y métodos que permitan tratar la hipertensión pulmonar y el síndrome cardiorenal.

SUMARIO DE LA INVENCION

En vista de los inconvenientes de los sistemas y métodos conocidos anteriormente para tratar la insuficiencia cardíaca, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para tratar la insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica que puedan detener, y más preferiblemente, revertir el remodelado cardíaco que da lugar a la cascada de efectos asociados con esta enfermedad.

Además, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para detener o revertir el remodelado cardíaco en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca que sean prácticos para el uso ambulatorio y/o crónico.

También sería deseable proporcionar sistemas y métodos para tratar la insuficiencia cardíaca que reduzcan el riesgo de exacerbar las comorbilidades asociadas a la enfermedad, tales como la congestión venosa que provoca complicaciones renales y hepáticas.

También sería deseable proporcionar sistemas y métodos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca que permitan a los pacientes que padecen esta enfermedad tener una mejor calidad de vida, reduciendo al mismo tiempo la necesidad de reingresos hospitalarios y la carga asociada a las redes sociales de asistencia sanitaria.

Además, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para tratar la hipertensión pulmonar que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. Además, sería deseable proporcionar sistemas y métodos para tratar los infartos de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca crónica, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la insuficiencia cardíaca derecha, las miocardiopatías constrictivas y restrictivas, y los síndromes cardio-renales (tipos 1-5).

La presente invención, definida en las reivindicaciones, ofrece estas y otras ventajas, y proporciona sistemas y métodos para regular el retorno de la sangre venosa al corazón a través de la vena cava superior ("VCS"), a lo largo de intervalos que abarcan varios ciclos cardíacos, para reducir la sobrecarga ventricular y reducir la precarga cardíaca y la presión de la arteria pulmonar sin aumentar la presión de la vena renal. De acuerdo con los principios de la presente invención, la regulación venosa por medio de la VCS se puede utilizar para reducir la PDFVD, la VDFVI, la PDFVD y/o la VDFVD, y para detener o revertir el remodelado miocárdico ventricular. En contra de la intuición, los solicitantes han observado en los ensayos preliminares con animales que la oclusión parcial intermitente de la VCS no provoca un estancamiento del flujo cerebral ni efectos secundarios adversos observables. Lo que es más importante, los ensayos preliminares en animales de los solicitantes describen que la oclusión de la VCS da lugar a una reducción significativa tanto de la PDFVD como de la VDFVD, al tiempo que mejora el gasto cardíaco total y sin una reducción significativa de la presión sistólica del ventrículo izquierdo ("PSVI"). En consecuencia, a diferencia del enfoque descrito en la solicitud de patente de Cedenó publicada anteriormente, la presente invención proporciona una reducción beneficiosa de la PDFVD, VDFVI, PDFVD y/o VDFVD, con un impacto insignificante en la PSVI, pero mejorando el volumen sistólico (gasto cardíaco), y reduciendo el riesgo de congestión venosa que resulta en un aumento de las comorbilidades. Los sistemas y métodos descritos en la presente memoria proporcionan una mejora aguda de las presiones de llenado cardíaco y de la función para beneficiar a los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

Hay varias ventajas importantes en la orientación del flujo de la VCS (en lugar del flujo de la VCI). En primer lugar, la colocación del dispositivo en la VCS evita el uso de las venas femorales y evita la penetración cardíaca. Esto permite el desarrollo de un sistema totalmente implantable, e incluso ambulatorio, para el tratamiento agudo o crónico. En segundo lugar, la oclusión de la VCS puede ser intermitente o prolongada en función de la magnitud de la descarga requerida. A diferencia de la oclusión de la VCI, la oclusión prolongada de la VCS mantiene la presión arterial sistémica

y mejora el gasto cardíaco. Esto permite una descarga sostenida tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, lo que permite tanto un beneficio hemodinámico agudo como la posibilidad de efectos beneficiosos a largo plazo sobre la estructura o la función cardíaca. En tercer lugar, a diferencia de la oclusión de la VCI, la oclusión de la VCS no depende de la respiración del paciente. En cuarto lugar, al desarrollar un regulador interno de la oclusión de la VCS impulsado por la presión auricular derecha media o el diferencial de presión a través del globo de oclusión, el dispositivo de la VCS se puede programar y personalizar para las afecciones de cada paciente. En quinto lugar, al colocar el dispositivo en la VCS, el dispositivo se puede utilizar en pacientes con filtros en la VCI existentes.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se espera que la oclusión intermitente parcial o total de la VCS a lo largo de múltiples ciclos cardíacos permita la curación del miocardio, de tal manera que la reducción de la tensión de la pared del músculo cardíaco detenga o revierta la remodelación que es sintomática de la progresión de la insuficiencia cardíaca. Sin querer ceñirse a la teoría, los solicitantes creen que la oclusión intermitente de la VCS permite al corazón, cuando se aplica durante un periodo de horas, días, semanas o meses, pasar de una curva de Starling indicativa de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida a una curva de Starling que tenga PDFVD y PDFVD más indicativas de una función cardíaca normal. En consecuencia, las pruebas preliminares del solicitante en animales sugieren que la utilización del sistema inventivo durante un periodo de horas, días, semanas o meses, por ejemplo, de 3 a 6 meses, puede no sólo detener la espiral descendente típica de la enfermedad, sino también permitir que el corazón recupere la función lo suficiente como para que el paciente deje de utilizar cualquiera entre el sistema de la presente invención, los tratamientos farmacéuticos o ambos.

De acuerdo con otro aspecto de la descripción, se proporciona un sistema que comprende un catéter que tiene un elemento limitador de flujo configurado para su colocación en o sobre la VCS, y un controlador para controlar el accionamiento del elemento limitador de flujo. El controlador se programa preferiblemente para recibir una entrada indicativa de las fluctuaciones en el estado hemodinámico del paciente y para regular la actuación/desactivación del elemento limitador de flujo en respuesta a esa entrada. Las fluctuaciones en el estado hemodinámico del paciente pueden ser el resultado de la actividad ambulatoria del paciente. El controlador se puede programar en el momento de la implantación del catéter para mantener la oclusión total o parcial de la VCS durante un número predeterminado de ciclos cardíacos o un intervalo de tiempo predeterminado basado en la frecuencia cardíaca en reposo del paciente, y este número preestablecido de ciclos o intervalo de tiempo se puede ajustar de forma continua mediante el controlador en función de la entrada de la frecuencia cardíaca del paciente. El controlador puede recibir además señales de sensores y/o electrodos indicativos de parámetros detectados que reflejan el estado hemodinámico, por ejemplo, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, como la presión de llenado cardíaco, y el controlador puede ajustar continuamente el número preestablecido de ciclos o el intervalo de tiempo en respuesta a los parámetros detectados).

En una forma de realización preferida, el catéter se configura para ser implantado por vía intravascular (por ejemplo, por medio de la vena subclavia izquierda del paciente), de modo que el elemento limitador de flujo se disponga dentro de la VCS justo proximal a la aurícula derecha. Un extremo proximal del catéter puede estar recubierto o impregnado con un agente antibacteriano para permitir un uso prolongado del catéter con un riesgo reducido de infección en el lugar por el que pasa el catéter por vía percutánea. El controlador preferiblemente se alimenta por batería, e incluye un acoplamiento de conexión rápida que permite que el mecanismo de accionamiento del controlador se acople de forma operativa al elemento limitador de flujo. En una forma de realización preferida, el controlador es lo suficientemente pequeño de tal manera que el paciente lo pueda llevar puesto en un arnés alrededor del hombro. A diferencia de los sistemas conocidos anteriormente, que atan al paciente a una cama o a un entorno de cuidados intensivos, el sistema de la presente invención se configura de modo que el paciente se pueda mover y realizar la mayoría de las actividades diarias, mejorando de este modo la calidad de vida del paciente y el cumplimiento del paciente con el curso del tratamiento que utiliza el sistema inventivo. En una forma de realización, el controlador se configura para ser implantado en una ubicación adecuada dentro del paciente, por ejemplo, por vía subcutánea bajo la clavícula. En una forma de realización de este tipo, el controlador implantable se configura para la comunicación bidireccional con un controlador externo, por ejemplo, un dispositivo móvil o un dispositivo específico del sistema. El controlador externo se puede configurar para cargar la batería del controlador implantable, por ejemplo, por medio de las respectivas bobinas inductivas de cada controlador, y puede recibir datos indicativos de los parámetros detectados, como la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo y la presión, incluyendo la presión de llenado cardíaco. Una o más fuentes de alimentación externas pueden estar en comunicación eléctrica con el controlador implantable y también se pueden configurar para proporcionar energía al controlador para cargar la batería del controlador implantable. La una o más fuentes de alimentación externas pueden generar una alerta cuando un nivel de energía de la una o más fuentes de energía externas esté por debajo de un nivel de energía umbral.

En una forma de realización preferida, el elemento limitador de flujo comprende un globo o globos no conformes o semiconformes fijados a una región distal del catéter, de tal manera que el controlador acciona el globo inflando y desinflando periódicamente el globo para ocluir de forma selectiva de forma total o parcial la VCS y/o la vena ácigos. Por ejemplo, el controlador se puede programar para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS durante un primer intervalo de tiempo predeterminado y para contraerse durante un segundo intervalo de tiempo predeterminado a lo largo de múltiples ciclos cardíacos. El primer intervalo de tiempo predeterminado puede ser al menos cinco veces mayor que el segundo intervalo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, el primer intervalo de tiempo predeterminado puede ser de 4 a 6 minutos, mientras que el segundo intervalo

- de tiempo predeterminado es de 1 a 30 segundos. En otras formas de realización, el elemento limitador de flujo puede comprender paraguas cubiertos por membranas, cestas u otra disposición mecánica capaz de pasar rápidamente de las posiciones desplegada y contraída, por ejemplo, mediante una línea de transmisión conectada al controlador. En aún otras formas de realización, el elemento limitador de flujo puede adoptar la forma de una válvula de mariposa o de una válvula de bola, siempre que el elemento limitador de flujo no cree zonas de flujo estancado en la VCS cuando está en la posición contraída o abierta. En todavía otras formas de realización, el elemento limitador de flujo comprende un manguito configurado para ser aplicado al exterior de la VCS y se utiliza estrechando u ocluyendo la VCS cuando se infla.
- El sistema inventivo puede incluir un sensor dispuesto en el catéter para su colocación dentro de la vasculatura venosa o arterial para medir la frecuencia cardíaca o la presión arterial del paciente. El sensor genera preferiblemente una señal de salida que se utiliza como entrada al controlador para ajustar el grado o el momento de la oclusión creada por el elemento limitador de flujo. En otra forma de realización, el controlador se puede configurar para que se acople a un sensor de frecuencia cardíaca o de presión arterial de terceros, tales como los que utilizan normalmente los entusiastas del deporte, por ejemplo, el Fitbit, por medio de los estándares inalámbricos disponibles, tales como Bluetooth, por medio del smartphone del paciente. En esta forma de realización, el coste, el tamaño y la complejidad del controlador se pueden reducir integrándola con componentes de terceros disponibles en el mercado.
- De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un método para controlar el flujo de sangre en un paciente comprende insertar y guiar a la vena cava de un paciente un dispositivo de oclusión venosa, acoplar el dispositivo de oclusión a un controlador llevado externamente por, o implantado en, el paciente; y activar el dispositivo de oclusión venosa de forma intermitente, durante intervalos que abarcan múltiples ciclos cardíacos, de modo que durante un período de varios minutos, horas, días, semanas o meses, se detenga o revierta la remodelación del miocardio.
- De acuerdo con otro aspecto de la descripción, se proporciona un sistema para su utilización en combinación con un dispositivo de asistencia ventricular (DAV) para mejorar la eficiencia y la funcionalidad del DAV, y para reducir el riesgo de efectos adversos del DAV. El sistema incluye un catéter que tiene un extremo proximal y una región distal, el catéter tiene el tamaño y la forma para su colocación (por ejemplo, colocación intravascular, tal como a través de una vena subclavia o yugular del paciente) de modo que la región distal se disponga en una vena cava superior (VCS) del paciente. El sistema también incluye un elemento limitador de flujo, por ejemplo, un globo de oclusión de la VCS, dispuesto en la región distal del catéter, accionado de forma selectiva el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS, y un controlador acoplado de forma operativa al catéter para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS durante un intervalo que abarca uno o varios ciclos cardíacos, reduciendo de este modo la precarga cardíaca y la presión arterial pulmonar para mejorar el rendimiento cardíaco. Por ejemplo, el controlador puede reducir la precarga cardíaca durante el intervalo lo suficiente como para mejorar el rendimiento cardíaco medido por al menos uno de los siguientes factores: reducción de las presiones de llenado cardíaco, aumento de la relajación del ventrículo izquierdo, aumento de la capacitancia del ventrículo izquierdo, aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo, aumento de la lusitropía, reducción de la rigidez del ventrículo izquierdo o reducción de la tensión cardíaca.
- El sistema puede incluir además un primer sensor de presión dispuesto en el catéter proximal al elemento limitador de flujo, emitiendo el primer sensor de presión una primera señal de presión, y un segundo sensor de presión dispuesto en el catéter y distal al elemento limitador de flujo, emitiendo el segundo sensor de presión una segunda señal de presión, en donde el controlador genera una primera señal correspondiente a una diferencia entre la primera señal de presión y la segunda señal de presión, indicativa la primera señal de un grado de oclusión del elemento limitador de flujo. El controlador puede utilizar la primera señal para determinar cuándo accionar el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS y cuándo dejar de accionar el elemento limitador de flujo. El controlador también se puede programar para activar una alarma como una señal de seguridad para el operador en función de la primera señal. En una forma de realización, el controlador se configura para ser implantado en una ubicación adecuada dentro del paciente, por ejemplo, por vía subcutánea bajo la clavícula.
- En la invención, el controlador se programa para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS durante un primer intervalo de tiempo predeterminado y para contraerse durante un segundo intervalo de tiempo predeterminado a lo largo de múltiples ciclos cardíacos. El primer intervalo de tiempo predeterminado es al menos cinco veces mayor que el segundo intervalo de tiempo predeterminado. El primer intervalo de tiempo predeterminado puede ser al menos diez veces mayor que el segundo intervalo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, el primer intervalo de tiempo predeterminado puede ser de 4 a 6 minutos, mientras que el segundo intervalo de tiempo predeterminado es de 1 a 10 segundos.
- En una forma de realización preferida, el elemento limitador de flujo es un globo cilíndrico inflable, teniendo el globo cilíndrico inflable una válvula de alivio acoplada al globo cilíndrico inflable que tiene una posición abierta y otra cerrada. La válvula de alivio se puede abrir a una presión predeterminada de entre 30-60 mmHg para permitir que el fluido fluya a través de la VCS hacia la aurícula derecha del paciente. El sistema puede incluir además un globo de oclusión de la vena ácigos dispuesto en el catéter proximal al elemento limitador de flujo. El globo de oclusión de la vena ácigos se puede accionar de forma selectiva para ocluir al menos parcialmente una vena ácigos del paciente, y el globo de oclusión de la vena ácigos y el globo de oclusión de la VCS se pueden accionar de forma independiente. Además, el

sistema permite el funcionamiento del DAV a velocidades más lentas para conseguir una respuesta hemodinámica equivalente o superior a una sola respuesta hemodinámica de un DAV a velocidades más altas

Además, el sistema puede incluir un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), como el DAVI un catéter que tiene un extremo proximal y una región distal, teniendo la región distal un extremo de entrada y un extremo de salida de flujo, dimensionado y conformado el catéter para su colocación a través de una arteria femoral del paciente de modo que el extremo de entrada de flujo se disponga en un ventrículo izquierdo del paciente y el extremo de salida de flujo se disponga en una aorta del paciente. El DAVI también incluye una bomba, por ejemplo, una bomba impulsora, dispuesta en la región distal del catéter, en donde la bomba se puede accionar de forma selectiva para bombear sangre desde el ventrículo izquierdo a través del extremo de entrada de flujo y expulsar sangre en la aorta por medio del extremo de salida de flujo, y un controlador DAVI acoplado de forma operativa al DAVI para accionar la bomba para bombear sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta, descargando de este modo el ventrículo izquierdo y aumentando la perfusión coronaria y sistémica. El controlador del DAVI acoplado de forma operativa al catéter del sistema puede regular la activación y desactivación del elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma simultánea mientras el controlador del DAVI acciona la bomba para bombear sangre del ventrículo izquierdo a la aorta.

Como alternativa o adicionalmente, el sistema puede incluir un dispositivo de asistencia ventricular derecho (DAVD), incluyendo el DAVD una bomba, por ejemplo, una bomba impulsora, que se puede accionar de forma selectiva para bombear sangre desde la VCS a través de un extremo de entrada de flujo del DAVD y expulsar sangre a una arteria pulmonar por medio de un extremo de salida de flujo del DAVD. El controlador también se puede acoplar de forma operativa al DAVD para accionar la bomba para que bombee sangre desde la VCS a la arteria pulmonar, descargando de este modo el ventrículo derecho. Por ejemplo, el controlador puede accionar el elemento limitador de flujo para ocluir, al menos parcialmente, la VCS al mismo tiempo que el controlador acciona la bomba para bombear sangre desde la VCS a la arteria pulmonar.

En otra forma de realización preferida, el DAVD incluye un catéter que tiene un extremo proximal y una región distal, teniendo la región distal un extremo de entrada de flujo y un extremo de salida de flujo, dimensionado y conformado el catéter para su colocación a través de una vena femoral del paciente de modo que el extremo de salida de flujo se disponga en una arteria pulmonar del paciente y el extremo de entrada de flujo se disponga en una VCI del paciente. El DAVD también incluye una bomba, por ejemplo, una bomba impulsora, dispuesta en la región distal del catéter, en donde la bomba se puede accionar de forma selectiva para bombear sangre desde la VCI a través del extremo de entrada de flujo y expulsar sangre a la arteria pulmonar a través del extremo de salida de flujo, y un controlador del DAVD acoplado de forma operativa al DAVD para accionar la bomba para bombear sangre desde la VCI a la arteria pulmonar, descargando de este modo el ventrículo derecho. El controlador del DAVR acoplado de forma operativa al catéter del sistema puede regular la activación y desactivación del elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma simultánea mientras el controlador del DAVD acciona la bomba para bombear sangre desde la VCI a la arteria pulmonar.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada de la forma de realización de la descripción que se presenta a continuación junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La FIGURA 1A es una vista frontal, parcialmente descompuesta, de las principales arterias y venas del corazón.

La FIGURA 1B ilustra la vena cava incluyendo las principales venas asociadas a la vena cava.

Las FIGURA 2A y 2B ilustran las curvas de Frank-Starling para afecciones cardíacas normales y afectadas.

La FIGURA 3 es un gráfico de curvas de lazo de presión-volumen de ejemplo del ventrículo izquierdo frente al volumen del ventrículo izquierdo a lo largo de un ciclo cardíaco para un paciente con una función cardíaca normal y un paciente que sufre de insuficiencia cardíaca congestiva.

La FIGURA 4A es un dibujo esquemático de un sistema construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 4B es un dibujo esquemático de un sistema implantable construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 4C es un dibujo de una fuente de alimentación y una base de carga.

Las FIGURA 5A-5B son dibujos esquemáticos del catéter de la FIGURA 4A y de la FIGURA 4B en donde el elemento limitador de flujo comprende un globo cilíndrico con elementos de anclaje modificados que se muestran en sus estados expandido y contraído, respectivamente.

La FIGURA 6 es un dibujo esquemático del catéter de la FIGURA 4A y de la FIGURA 4B en donde el elemento limitador de flujo comprende una cesta cubierta por una membrana accionada mecánicamente.

La FIGURA 7 es una vista en sección transversal del catéter de la FIGURA 4A y de la FIGURA 4B.

Las FIGURA 8A y 8B son dibujos esquemáticos de un elemento limitador de flujo que comprende un globo en forma de bola mostrado en sus estados expandido y contraído, respectivamente.

Las FIGURA 9A y 9B son dibujos esquemáticos de un elemento limitador de flujo que comprende un tapón con resorte mostrado en sus estados expandido y contraído, respectivamente.

Las FIGURA 10A y 10B son dibujos esquemáticos de un elemento limitador de flujo que comprende una forma de realización alternativa de un tapón con resorte mostrado en sus estados expandido y contraído, respectivamente.

La FIGURA 11 muestra gráficos y una tabla que muestran la presión del ventrículo izquierdo (VI) y el volumen del VI para un número de latidos sucesivos en un modelo porcino tras la oclusión completa de la vena cava inferior (VCI).

La FIGURA 12 muestra gráficos y una tabla que muestran la presión y el volumen del VI para un número de latidos sucesivos en un modelo porcino tras la oclusión parcial de la vena cava superior (VCS).

Las FIGURA 13-14 son gráficos que muestran los cambios de presión en función del volumen ventricular izquierdo y derecho, respectivamente, durante la oclusión de la vena cava superior (VCS) y la liberación en un cerdo sometido a insuficiencia cardíaca de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las FIGURA 15-22 muestran los resultados de las pruebas en sujetos porcinos sometidos a insuficiencia cardíaca.

Las FIGURA 23A a 23D ilustran, respectivamente, los cambios de presión clínica en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, el volumen y el trabajo de carrera del ventrículo izquierdo durante el tiempo de desinflado de un episodio de un minuto de oclusión continua de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las FIGURA 24A a 24D ilustran, respectivamente, los cambios de presión clínica en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, el volumen y el trabajo de carrera del ventrículo izquierdo durante el tiempo de desinflado de un episodio de cinco minutos de oclusión continua de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las FIGURA 25A a 25D ilustran, respectivamente, los cambios de presión clínica en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, el volumen y el trabajo de carrera del ventrículo izquierdo durante el tiempo de desinflado de un episodio de diez minutos de oclusión continua de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las FIGURA 26A a 26C ilustran, respectivamente, los cambios de presión clínica en la presión de cuña capilar pulmonar, la presión arterial pulmonar y la presión auricular derecha observados durante un episodio de cinco minutos de oclusión continua de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las FIGURA 27A a 27E ilustran, respectivamente, los cambios de presión clínica en la presión sistólica, la presión diastólica, la presión arterial media, la presión arterial pulmonar media y la presión de cuña capilar pulmonar media durante cinco minutos de oclusión continua de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las FIGURA 28A y 28B ilustran, respectivamente, los cambios de presión clínica en la presión arterial pulmonar media y la presión arterial media, durante diez minutos de oclusión continua de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 29 ilustra el gasto cardíaco antes de la oclusión y durante la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 30 ilustra la presión sistólica de la arteria pulmonar con oclusión y sin oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 31 es un ejemplo que vaticina cómo se espera que la oclusión de la VCS cambie el curso de la enfermedad de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 32 es una vista en perspectiva del elemento limitador de flujo cilíndrico.

La FIGURA 33 es una vista en sección transversal del elemento limitador de flujo cilíndrico que muestra la válvula de alivio.

Las FIGURA 34A-B son vistas en sección transversal del elemento limitador de flujo cilíndrico que tiene válvulas de alivio binarias y graduales.

La FIGURA 35 es una vista superior del elemento limitador de flujo cilíndrico que tiene una válvula de alivio en posición cerrada.

Las FIGURA 36A-B son vistas en planta del elemento limitador de flujo cilíndrico que tiene una válvula de alivio binaria y una válvula de alivio gradual en posición abierta.

Las FIGURA 37A-B son vistas en perspectiva y en corte del elemento limitador de flujo cilíndrico acoplado a un stent. Las FIGURA 38A-B son vistas en planta del elemento limitador de flujo cilíndrico que tiene un globo oclisor en posición inflada y desinflada.

Las FIGURA 39A-B son vistas en planta del elemento limitador de flujo cilíndrico que tiene un globo oclisor cilíndrico en posición inflada y desinflada.

Las FIGURA 40A-B son vistas en perspectiva y en corte de un stent acoplado a una válvula de alivio.

La FIGURA 41 es una vista en corte de un elemento limitador de flujo cilíndrico acoplado a un filtro.

La FIGURA 42A es una vista en corte en perspectiva de un elemento limitador de flujo cilíndrico acoplado a un catéter con un sensor y la FIGURA 42B es una curva fásica de ejemplo.

La FIGURA 43 es una vista de una vaina introductora que entra en una VCS, un elemento limitador de flujo dentro de la VCS y un catéter colocado dentro del corazón.

La FIGURA 44 es una vista de una vaina introductora colocada dentro de una VCS, un elemento limitador de flujo incorporado en la vaina introductora y un catéter colocado dentro del corazón.

La FIGURA 45 es una vista de un sistema de oclusión que tiene un globo de oclusión de la vena ácigos y un segundo globo de oclusión colocado dentro de la VCS.

La FIGURA 46 es una vista de un manguito de oclusión envuelto alrededor de la VCS.

Las FIGURA 47A-B son vistas de un lado exterior y un lado interior de un manguito de oclusión, y las FIGURA 47C-D son vistas en perspectiva de un manguito de oclusión.

La FIGURA 48 es un sistema de ejemplo alternativo construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La FIGURA 49 ilustra un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVI transvalvular.

La FIGURA 50 es un gráfico que ilustra la mejora de la capacidad de descarga de la oclusión de la VCS cuando se utiliza en combinación con un DAVI transvalvular.

La FIGURA 51 ilustra un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVD transvalvular.

La FIGURA 52 ilustra un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVD transvalvular alternativo.

La FIGURA 53 ilustra un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVI.

La FIGURA 54 ilustra un sistema de oclusión de la VCS en combinación con una bomba de globo intraaórtica (BGIA).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Con referencia a las FIGURA 1A y 1B, la anatomía humana en la que la presente invención está diseñada para su colocación y funcionamiento se describe como contexto para el sistema y los métodos de la presente invención.

Más particularmente, con referencia a la FIGURA 1A, la sangre desoxigenada regresa al corazón 10 a través de la vena cava 11, que comprende la vena cava superior 12 y la vena cava inferior 13 acopladas a la aurícula derecha 14 del corazón. La sangre pasa de la aurícula derecha 14 a través de la válvula tricúspide 15 al ventrículo derecho 16, donde es bombeada por medio de la arteria pulmonar 17 hacia los pulmones. La sangre oxigenada vuelve de los pulmones a la aurícula izquierda 18 por medio de la vena pulmonar. A continuación, la sangre oxigenada entra en el ventrículo izquierdo 19, que bombea la sangre a través de la aorta 20 hacia el resto del cuerpo.

Según se muestra en la FIGURA 1B, la vena cava superior 12 está situada en la parte superior de la vena cava 11, mientras que la vena cava inferior 13 está situada en la parte inferior de la vena cava. La FIGURA 1B también muestra la vena ácigos 16 y algunas de las principales venas que conectan con la vena cava. Según se ha indicado en la presente memoria, la oclusión de la vena cava inferior 13 puede plantear riesgos de congestión venosa y, en particular, la posible obstrucción o ampliación de las venas hepáticas y/o de la vena suprarrenal que pueden empeorar, en lugar de mejorar, la afección cardiovascular y la salud general del paciente.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los solicitantes han determinado que la oclusión intermitente selectiva de la vena cava superior ("VCS") plantea menos riesgos adversos potenciales que la oclusión de la vena cava inferior ("VCI"). Además, las pruebas realizadas por los solicitantes en animales y humanos describen que el control del retorno de la sangre venosa al ventrículo derecho mediante la oclusión parcial o total de la VCS reduce de forma beneficiosa la PDFVD, la VDFVD, la PDFVD y la VDFVI sin reducir negativamente la presión sistólica del ventrículo izquierdo (PSVI).

Los solicitantes entienden que la oclusión intermitente selectiva de la VCS reducirá el riesgo de empeoramiento de la congestión de los riñones, que es una de las principales causas del "síndrome cardiorenal", en comparación con la oclusión de la VCI. El síndrome cardiorenal es un deterioro de la función renal debido a la sobrecarga de volumen y a la activación neurohormonal en pacientes con insuficiencia cardíaca. La sobrecarga de volumen se puede producir cuando el corazón debilitado no puede bombear tanta sangre, lo que conduce a un menor flujo de sangre a través de los riñones. Con un menor flujo de sangre a través de los riñones, éstos filtran menos sangre y liberan menos agua por medio de la orina, lo que hace que se retenga un exceso de volumen en el organismo. Con el exceso de volumen, el corazón bombea con una eficiencia cada vez menor y el paciente, en última instancia, entra en una espiral hacia la muerte a medida que el cuerpo se congestiona de forma progresiva.

Los solicitantes entienden que la oclusión de la VCI generalmente reduce el flujo de sangre a través de los riñones, ya que la VCI ocluida aumenta la presión en la vena renal, reduciendo de este modo la capacidad de los riñones para filtrar el fluido. La oclusión de la VCI hace que la sangre se acumule y evita que la sangre desoxigenada regrese al corazón. Como resultado, la función renal también puede verse reducida, lo que empeora la congestión. Sin embargo, la oclusión de la VCS aumenta en última instancia el flujo hacia los riñones, mejorando de este modo la función renal. En concreto, al reducir el flujo hacia la aurícula derecha por medio de la oclusión de la VCS, el volumen dentro del ventrículo izquierdo se reduce en última instancia, lo que permite que las fibras musculares se estiren dentro de un rango normal, aumentando de forma natural la contractilidad y permitiendo que el corazón conduzca más fluido a los riñones. Los riñones pueden entonces extraer agua, que puede ser eliminada del cuerpo a través de la orina. Además, se entiende que durante la oclusión de la VCS, se crea un sumidero de presión negativa en la aurícula derecha causado por una reducción abrupta de la presión y el volumen auricular derecho. Como resultado, el flujo de la vena renal se puede acelerar, mejorando de este modo la descongestión renal y promoviendo el flujo de sangre a través del riñón, aumentando la producción de orina. En consecuencia, la oclusión de la VCS puede beneficiar a los pacientes con insuficiencia cardíaca y/o síndrome cardiorenal al reducir las presiones cardíaca y pulmonar y favorecer la descongestión.

Además, la implantación en la VCS permite un implante de dispositivo supra-diafragmático que no se podría utilizar en la VCI sin penetración cardíaca y atravesando la aurícula derecha. Además, la implantación del ocluidor en la VCS

evita la necesidad de un acceso inguinal como el que requiere la implantación en la VCI, que limitaría la movilidad haciendo que un dispositivo ambulatorio sea poco práctico para su uso a corto o largo plazo. Además, los cambios menores en la oclusión de la VCI (tiempo o grado) pueden causar cambios más dramáticos en la reducción de la precarga y, por lo tanto, en el gasto cardíaco total/presión arterial sistémica, mientras que los sistemas y métodos de la presente invención se espera que permitan una disminución finamente ajustada del retorno venoso (reducción de la precarga).

Los solicitantes entienden que la oclusión intermitente de la VCS (es decir, la descarga cardiopulmonar) durante un período de tiempo (por ejemplo, minutos, horas, días, semanas o meses) permitirá de forma beneficiosa que el corazón de los pacientes interrumpa o se recupere de la remodelación del miocardio. Las pruebas realizadas por los solicitantes en animales y humanos indican que el sistema permite que el miocardio pase de una curva de presión-volumen sistólico indicativa de insuficiencia cardíaca a una curva de presión-volumen sistólico más parecida a la de un corazón sano.

En general, el sistema y los métodos de la presente invención se pueden utilizar para tratar cualquier enfermedad con el fin de mejorar la función cardíaca deteniendo o revirtiendo el remodelado del miocardio, y en particular aquellas afecciones en las que un paciente sufre de insuficiencia cardíaca. Dichas afecciones incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca sistólica, la insuficiencia cardíaca diastólica (no sistólica), los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada en (ICD), la insuficiencia cardíaca crónica, la insuficiencia cardíaca aguda y la hipertensión pulmonar, los ataques cardíacos, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la insuficiencia cardíaca derecha, las miocardiopatías constrictivas y restrictivas, y los síndromes cardio-renales (Tipos 1-5). El sistema y los métodos de la presente invención también se pueden utilizar como profilácticos para mitigar las secuelas de un infarto agudo de miocardio del ventrículo derecho o izquierdo, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia ventricular derecha, el shock posterior a una cardiectomía o el rechazo posterior a un trasplante cardíaco ortotópico (OHTx), o bien se pueden utilizar para aplicaciones cardiorrenales y/o para tratar la disfunción renal, la disfunción hepática o la congestión linfática. Además, el sistema y los métodos de la presente invención pueden reducir las estancias hospitalarias causadas por diversas dolencias descritas en la presente memoria, incluyendo al menos la exacerbación aguda.

La relación entre la presión del ventrículo izquierdo o el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y el volumen sistémico se suele denominar relación Frank-Starling o "curva de Starling" y se ilustra en las FIGURA 2A-2B. Esta relación establece que el volumen sistólico cardíaco depende de la precarga, la contractilidad y la poscarga. La precarga se refiere al volumen de sangre que regresa al corazón; la contractilidad se define como la capacidad inherente del músculo cardíaco para contraerse; y la poscarga está determinada por la resistencia vascular y la impedancia. En la insuficiencia cardíaca debida a una disfunción diastólica o sistólica, la reducción del volumen sistólico conduce a un aumento del volumen y la presión en el ventrículo izquierdo, lo que puede provocar un edema pulmonar. El aumento del volumen y la presión ventriculares también da lugar a un aumento de la carga de trabajo y del consumo de oxígeno del miocardio. Dicho sobreesfuerzo del corazón da lugar a un empeoramiento de la función cardíaca, ya que el corazón se ve cada vez más privado de oxígeno debido al desajuste entre la oferta y la demanda. Además, a medida que el volumen y la presión aumentan en el interior del corazón, la función contráctil empeora debido al estiramiento del músculo cardíaco. Esta afección se denomina "insuficiencia cardíaca congestiva".

Con referencia a la FIGURA 2A se ilustra una serie de curvas de Starling, en la que la curva superior (curva 1) representa el funcionamiento de un corazón normal. Según se muestra en la curva, el volumen sistólico aumenta con el incremento de la PDFVD o VDFVI, y comienza a aplanarse, es decir, la pendiente de la curva disminuye, sólo a presiones o volúmenes muy altos. Un paciente que acaba de sufrir un infarto agudo de miocardio ("IAM"), según lo indica la curva central (curva 2), mostrará un volumen sistólico reducido en todos los valores de VDFVI o PDFVD. Sin embargo, debido a que el corazón acaba de empezar a experimentar la sobrecarga causada por el efecto localizado del infarto, la contractilidad miocárdica de todo el ventrículo sigue siendo relativamente buena, y el volumen sistólico sigue siendo relativamente alto a valores bajos de PDFVD o VDFVI. Por el contrario, un paciente que ha sufrido una lesión cardíaca en el pasado puede experimentar un deterioro progresivo de la función cardíaca a medida que el miocardio se remodela con el tiempo para compensar el aumento de la carga de trabajo y la reducción de la disponibilidad de oxígeno, según se representa en la curva más baja (curva 3) de la FIGURA 2A. Según se ha indicado anteriormente, esto puede conducir a un volumen sistólico de forma progresiva menor, a medida que el ventrículo se expande debido a un volumen y una presión generalmente mayores durante cada fase del ciclo cardíaco. Según se observará en la comparación de las curvas 1 y 3, el volumen sistólico sigue disminuyendo a medida que aumenta el PDFVD o el VDFVI, hasta que finalmente el corazón cede o el paciente muere por una enfermedad circulatoria.

La FIGURA 2B proporciona una formulación alternativa de una curva de Frank-Starling, ilustrando la curva 6 las diferencias entre el funcionamiento de un corazón sano y uno con insuficiencia cardíaca. La línea 7, hasta el punto 8, ilustra una curva de Frank-Starling para un corazón sano normal según se describió con respecto a la FIGURA 2A, para un corazón normal, a medida que aumenta el volumen diastólico final, aumenta el volumen sistólico. Sin embargo, para un corazón sano, más allá del punto 8, el aumento del volumen diastólico final ya no da lugar a un aumento del volumen sistólico, y los aumentos continuos del volumen diastólico final no dan lugar a nuevos aumentos del volumen sistólico. Este fenómeno se muestra en la línea plana continua que se extiende en esencia de forma horizontal más allá del punto 8. La línea de puntos 9, que se extiende más allá del punto 8, en la FIGURA 2B, representa una curva

de Frank-Starling para un paciente con insuficiencia cardíaca. La línea de puntos⁹ indica que, para los pacientes con insuficiencia cardíaca, los aumentos adicionales del volumen diastólico final no dan lugar a un volumen sistólico, en esencia, plano, sino que el volumen sistólico disminuye. En consecuencia, el aumento del volumen diastólico final en los pacientes con insuficiencia cardíaca da lugar a una mayor reducción del volumen sistólico, lo que conduce a una espiral descendente de la función cardíaca y, en última instancia, a la muerte. La FIGURA 2B refleja un fenómeno denominado "interacción ventricular diastólica", que surge en parte debido a la disposición estructural de las cámaras cardíacas. Según se describe, por ejemplo, en un artículo titulado "Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure", Lancet 1997; 349:1720-24, de J. Atherton et al., el pericardio limita el grado de expansión de los ventrículos de un corazón insuficiente. En consecuencia, cuando el volumen diastólico final del ventrículo derecho aumenta, necesariamente se produce una reducción del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Según se informa en ese artículo, la reducción del llenado diastólico del ventrículo derecho causada por la succión externa de la parte inferior del cuerpo permite aumentar el llenado diastólico del ventrículo izquierdo.

Los solicitantes entienden que el fenómeno anterior se puede utilizar de forma ventajosa en el contexto de la presente invención para mejorar el rendimiento cardíaco. En concreto, en la insuficiencia cardíaca y la presencia de hipertensión pulmonar, la congestión del ventrículo derecho debida a una mayor sobrecarga de volumen puede empujar el tabique interventricular hacia la cavidad ventricular izquierda, reduciendo de este modo el volumen sistólico del VI y el gasto cardíaco. Al ocluir el flujo a través de la VCS, se reducen la presión y el volumen del ventrículo derecho. Esto, a su vez, desplazará el tabique interventricular de la cavidad del VI, lo que permitirá aumentar el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y mejorar el gasto cardíaco. Por estas razones, la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención puede alterar de forma favorable la interacción ventricular diastólica y mejorar el gasto cardíaco. En concreto, con respecto a la insuficiencia cardíaca diastólica, la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención puede proporcionar una reducción de las presiones de llenado cardíaco, un aumento de la relajación del VI (τ), un aumento de la capacitancia del VI, un aumento de la lusitropía, una reducción de la rigidez del VI y una reducción de la tensión cardíaca. El efecto de la oclusión de la VCS de la presente invención se puede visualizar, por tanto, como un desplazamiento de la línea de puntos 9 de la curva 6 de Frank-Starling en la FIGURA 2B para un paciente con insuficiencia cardíaca hacia un volumen diastólico final más bajo, que en efecto mueve el rendimiento cardíaco hacia arriba y más cerca de la parte plana de la curva que se extiende más allá del punto 8 para un paciente sano. El sistema y los métodos de inducción de la oclusión intermitente, al menos parcial, de la VCS de la presente invención para pacientes con insuficiencia cardíaca mejora, por consiguiente, la función cardíaca al mover la contractilidad cardíaca del paciente hacia un rango saludable de la curva de Frank-Starling del paciente.

La FIGURA 3 muestra de forma ilustrativa los bucles de presión-volumen de un corazón normal, etiquetado "normal", que corresponde a la curva 1 de la FIGURA 2B, y de un corazón con insuficiencia cardíaca congestiva, etiquetado "ICC" (curva 3 de la FIGURA 2B). Para cada bucle, el volumen ventricular y la presión al final de la diástole corresponden al extremo inferior y derecho del bucle (punto A), mientras que el extremo superior e izquierdo de cada bucle corresponde al inicio de la sístole (punto B). El volumen sistólico de cada bucle de presión-volumen corresponde al área encerrada en el bucle. En consecuencia, el régimen de regulación venosa más beneficioso es el que reduce el volumen y la presión en el punto A sin causar tampoco una reducción insignificante en el punto B, maximizando de este modo el volumen sistólico.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el sistema y los métodos se diseñan, en el transcurso de horas, días, semanas o meses, para desplazar o hacer una transición de la curva de Starling del corazón del paciente hacia la izquierda en el diagrama de la FIGURA 2B (o para mover el bucle de presión-volumen en la FIGURA 3 hacia la izquierda y hacia abajo). Esto se puede lograr mediante la oclusión intermitente, total o parcial, de la VCS para reducir el volumen y, por lo tanto, la presión de la sangre que entra en el ventrículo derecho y que luego se debe bombear por el ventrículo izquierdo. Los ensayos preliminares de los solicitantes en animales indican que dicha oclusión intermitente, mantenida durante varios ciclos cardíacos, reduce la carga de trabajo y la tensión de la pared en el miocardio durante todo el ciclo cardíaco, reduce el consumo de oxígeno del miocardio y mejora la función contráctil.

Con referencia ahora a la FIGURA 4A, se describe el sistema 30 de ejemplo de la presente invención. El sistema 30 incluye un catéter 31 que tiene un elemento limitador de flujo 32 acoplado a un controlador 33 programado para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo 32. Según se describe más adelante, el sistema 30 se puede configurar opcionalmente para transferir información bidireccionalmente con un dispositivo informático convencional 45, tal como un teléfono inteligente, un ordenador portátil, un reloj inteligente o una tableta, ilustrativamente un iPhone 5 o un iPad de Apple, disponible de Apple Inc. en Cupertino, California, en el que se ha instalado una aplicación de propósito especial para comunicar y/o controlar el controlador 33.

Preferiblemente, el catéter 31 comprende un tubo flexible que tiene una parte distal 34 configurada para su colocación en la VCS. La parte distal 34 incluye un elemento limitador de flujo 32 que, durante su utilización, se dispone en la vena cava superior 12 (véase la FIGURA 1B) de un paciente para impedir de forma selectiva el flujo de sangre hacia la aurícula derecha 14. En esta forma de realización, el elemento limitador de flujo 32 comprende ilustrativamente un globo capaz de transitar entre un estado contraído, que permite la colocación transluminal y un estado expandido, desplegado. El elemento limitador de flujo 32 se dimensiona y conforma preferiblemente de modo que ocluya parcial o totalmente el flujo en la VCS en el estado expandido. El catéter 31 se acopla en su extremo proximal 35 al controlador 33, que aloja el mecanismo de accionamiento 36 (por ejemplo, un motor o una bomba) para accionar el elemento

limitador de flujo 32, programado el procesador 37 para controlar las señales del mecanismo de accionamiento 36, y el sensor opcional 42 para supervisar un parámetro fisiológico del paciente, tal como la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

El controlador 33 puede incluir una fuente de medio de inflado 48 (por ejemplo, gas o fluido) y el mecanismo de accionamiento 36 puede transferir el medio de inflado entre la fuente y el elemento limitador de flujo 32 en respuesta a los comandos del procesador 37. Cuando el elemento limitador de flujo 32 se infla con el medio de inflado, ocluye parcial o totalmente el flujo de sangre venoso a través de la VCS; cuando se retira el medio de inflado, el elemento limitador de flujo 32 se desinfla para eliminar la oclusión, permitiendo de este modo que el flujo se reanude en la VCS. El elemento limitador de flujo 32 puede ser un globo que, preferiblemente, está compuesto por un material compatible o semicompatible, por ejemplo, nylon, que permite ajustar el grado de expansión del globo para efectuar el grado deseado de oclusión parcial o completa de la VCS. Además, el catéter 31, cuando es parcialmente externo, proporciona un diseño a prueba de fallos, en el sentido de que el elemento limitador de flujo 32 sólo puede inflarse para proporcionar la oclusión cuando el extremo proximal del catéter 31 se acopla al controlador 33. Un acoplamiento de desconexión rápida 40 de este tipo en el extremo proximal 35 permite que el catéter se desconecte rápidamente del controlador 33 para su limpieza y/o emergencia.

El controlador 33 incluye preferiblemente un sistema de alimentación 39 (por ejemplo, una batería) que proporciona la energía necesaria para el funcionamiento del procesador 37, el mecanismo de accionamiento 36 y el circuito de transferencia de datos 38. El controlador 33 se puede dimensionar y tener un peso tal que se pueda llevar en un arnés bajo la ropa del paciente, de modo que el sistema se pueda utilizar mientras el paciente es ambulante o de tal manera que el controlador 33 se pueda implantar dentro del paciente. Según se describe en la presente memoria más adelante, el procesador 37 incluye la memoria 41 para almacenar el software informático para el funcionamiento del controlador 33. El controlador 33 se puede configurar para ser implantado en una ubicación adecuada dentro del paciente, por ejemplo, por vía subcutánea bajo la clavícula. En una forma de realización de este tipo, el controlador implantable se configura para la comunicación bidireccional con un controlador externo, por ejemplo, un dispositivo informático 45 o un dispositivo específico del sistema. Un controlador externo se puede utilizar para cargar la batería del controlador implantable, por ejemplo, por medio de bobinas inductivas respectivas en cada controlador o acopladas a cada controlador, y puede recibir datos indicativos de los parámetros detectados resultantes de la actividad ambulatoria del paciente, incluida la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, incluyendo la presión de llenado cardíaco.

En una forma de realización, el circuito de transferencia de datos 38 supervisa una entrada de un sensor externo, por ejemplo, colocado en el catéter 31, y proporciona esa señal al procesador 37. El procesador 37 se programa para recibir la entrada del circuito de transferencia de datos 38 y ajustar el intervalo durante el cual el elemento limitador de flujo 32 se mantiene en el estado expandido, o para ajustar el grado de oclusión causado por el elemento limitador de flujo 32. Por lo tanto, por ejemplo, el catéter 31 puede tener un sensor opcional 42 colocado dentro de la parte distal 34 del catéter para medir parámetros, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, incluyendo la presión de llenado cardíaco y la presión venosa central. La salida del sensor 42 se transmite al circuito de transferencia de datos 38 del controlador 33, que puede preprocesar la señal de entrada, por ejemplo, diezmar y digitalizar la salida del sensor 42, antes de suministrarla al procesador 37. La señal suministrada al procesador 37 permite evaluar la eficacia del elemento limitador de flujo, por ejemplo, mostrando la reducción de la presión venosa durante la oclusión y durante la permeabilidad, y se puede utilizar para que el paciente o el médico determinen cuánta oclusión es necesaria para regular el retorno sanguíneo venoso en función de la gravedad de la congestión en el paciente. Además, el sensor 43 se puede incluir en el catéter 31 proximal al elemento limitador de flujo 32, para medir parámetros, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, incluyendo la presión de llenado cardíaco y la presión venosa central. El sensor 43 se puede utilizar para determinar la extensión de la oclusión causada por el elemento 32, por ejemplo, supervisando la caída de presión a través del elemento limitador de flujo.

Como otro ejemplo, el catéter 31 puede incluir electrodos 44 para detectar la frecuencia cardíaca del paciente. Los solicitantes entienden que puede ser deseable ajustar el intervalo durante el cual se mantiene la oclusión de la VCS en respuesta a las actividades ambulatorias del paciente, que normalmente se reflejarán en el estado hemodinámico del paciente mediante un parámetro o parámetros fisiológicos detectados, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, como la presión de llenado cardíaco y/o la presión venosa central. En consecuencia, los electrodos 44 pueden proporcionar una señal al circuito de transferencia de datos 38, que a su vez procesa esa señal para su utilización por las rutinas programadas ejecutadas por el procesador 37. Por ejemplo, si la oclusión se mantiene durante un tiempo programado durante la configuración inicial del sistema para reflejar que el paciente está en reposo, por ejemplo, de modo que el elemento limitador de flujo se despliega durante 5 segundos y a continuación se libera durante dos segundos antes de volver a expandirse, puede ser deseable reducir el intervalo de tiempo de oclusión a 4 segundos o más, dependiendo del nivel de actividad física del paciente, según se detecte por un cambio en la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, incluyendo la presión de llenado cardíaco y/o la presión venosa central, por encima o por debajo de umbrales predeterminados. Alternativamente, el procesador 37 se puede programar para mantener la oclusión parcial o total en la VCS durante un número preestablecido de ciclos cardíacos determinados en el momento de la implantación inicial del catéter. Las entradas de los sensores proporcionadas al circuito de transferencia de datos 38, tales como el estado hemodinámico,

también se pueden utilizar para ajustar el ciclo de trabajo del elemento limitador de flujo en respuesta del nivel de actividad detectado del paciente. Además, el procesador 37 se puede programar para mantener la oclusión parcial o total en la VCS durante un número preestablecido de ciclos cardíacos después de realizar el ajuste del intervalo de oclusión predeterminado.

El circuito de transferencia de datos 38 también se puede configurar para proporcionar una transferencia bidireccional de datos, por ejemplo, como circuitos inalámbricos para transferir datos desde el controlador 33 a una unidad externa para su visualización, revisión o ajuste. Por ejemplo, el circuito de transferencia de datos puede incluir circuitos Bluetooth que permitan al controlador 33 comunicarse con el dispositivo informático 45 del paciente. De este modo, el controlador puede enviar información sobre el funcionamiento del sistema directamente al dispositivo informático 45 para la visualización de los parámetros vitales fisiológicos o del sistema utilizando una aplicación móvil convenientemente configurada. Además, el paciente puede revisar los datos mostrados en la pantalla del dispositivo informático 45 y determinar si necesita buscar asistencia médica para abordar un mal funcionamiento o para ajustar los parámetros del sistema. Además, la aplicación móvil residente en el dispositivo informático 45 se puede configurar para iniciar de forma automática una alerta al servicio de supervisión del médico por medio de la red de telefonía móvil.

Opcionalmente, el circuito de transferencia de datos 38 se puede configurar para sincronizar para recibir datos de otras aplicaciones móviles en el dispositivo informático 45, y de este modo reducir el coste y la complejidad del sistema inventivo. Por ejemplo, varios proveedores de terceros, tales como Fitbit, Inc. de San Francisco, California, comercializan monitores que miden parámetros fisiológicos en tiempo real, tales como el monitor de pulsera Charge HR, que mide la actividad física y la frecuencia cardíaca. De acuerdo con un aspecto de la descripción, el circuito de transferencia de datos 38 se puede programar para recibir una entrada de un monitor de terceros de este tipo a través de la comunicación inalámbrica con el dispositivo informático 45, y dicho procesador 37 se puede programar para controlar la activación del mecanismo de accionamiento 36 en respuesta a esa entrada. En esta forma de realización, el catéter no necesita incluir el sensor opcional 42, el sensor 43 o los electrodos 44, simplificando de este modo en gran medida la construcción del catéter 31 y el acoplamiento 40.

El catéter 31 puede incluir un elemento de anclaje 46 configurado para anclar el elemento limitador de flujo 32 dentro de la VCS. El elemento de anclaje 46 puede ser contraíble para el suministro en un estado contraído y expandible después de ser liberado de un dispositivo de administración, por ejemplo, una vaina. El elemento de anclaje 46 se puede acoplar al catéter proximal o distal al elemento limitador de flujo 32 y/o se puede acoplar al elemento limitador de flujo 32. El sistema mostrado en la FIGURA 4A puede desplazar eficazmente la contractilidad del corazón de un paciente hacia un rango saludable de la curva de Frank-Starling ilustrada en la FIGURA 2A.

Con referencia ahora a la FIGURA 4B, el controlador 33 se muestra implantado en una ubicación adecuada dentro del paciente. Según se ilustra en la FIGURA 4B, la fuente de alimentación externa 47 se puede configurar para cargar el sistema de alimentación 39 (por ejemplo, la batería) del controlador implantable. Por ejemplo, la fuente de alimentación externa 47 puede cargar transcutáneamente el sistema de alimentación 39 por medio de las respectivas bobinas inductivas. La fuente de alimentación externa 47 se puede integrar en la ropa o en un arnés que lleve puesto el paciente. En concreto, la fuente de alimentación externa 47 se puede colocar en un bolsillo o soporte configurado para recibir la fuente de alimentación externa 47. Cuando el paciente lleva puesta la prenda o el arnés, el bolsillo o el soporte se pueden diseñar para colocar la fuente de alimentación externa 47 cerca de la batería 39 para una carga transcutánea eficaz. Se puede integrar más de una fuente de alimentación externa 47 en la prenda para proporcionar energía adicional. La una o más fuentes de alimentación externas se pueden integrar de forma permanente en la prenda o el arnés o se pueden acoplar de forma extraíble a la prenda o el arnés de tal manera que cada una de ellas se pueda retirar y unir de forma individual. Por ejemplo, dos fuentes de alimentación externas 47 se pueden integrar en bolsillos especialmente diseñados del chaleco 64 según se ilustra en la FIGURA 4B. El chaleco 64 puede incluir un cable 66 incorporado al chaleco 64 para permitir la comunicación eléctrica entre las dos fuentes de alimentación externas.

La fuente de alimentación 47 puede generar una alerta cuando un sistema de alimentación disponible alcanza o cae por debajo de un determinado nivel de potencia umbral. Por ejemplo, la fuente de alimentación 47 puede tener un indicador visual y/o un indicador auditivo para proporcionar una advertencia al paciente o al cuidador. El indicador visual puede ser un sistema de luces LED o una pantalla incorporada en una superficie de la fuente de alimentación 47 que proporciona visualmente información sobre el sistema de alimentación disponible. El indicador auditivo puede ser un altavoz integrado en la fuente de alimentación 47 que hace sonar una alarma cuando el sistema de alimentación disponible alcanza un determinado umbral. Una señal que indica que el sistema de alimentación disponible de la fuente de alimentación 47 ha alcanzado un determinado umbral también puede o de forma alternativa se puede comunicar directamente a un dispositivo externo, por ejemplo el dispositivo informático 45, y/o al controlador 33 y a continuación desde el controlador 33 a un dispositivo externo, por ejemplo el dispositivo informático 45, que se puede programar para iniciar una alerta visual o auditiva. Una fuente de alimentación 47 adicional puede suministrar energía al sistema de alimentación 39 cuando la fuente de alimentación primaria se agota para garantizar que se pueda suministrar energía continuamente a la fuente de alimentación 39. La fuente de alimentación 47 puede incluir un procesador con memoria para transmitir y recibir datos del procesador 37 de forma transcutánea. El procesador de la fuente de alimentación 47 se puede utilizar para reprogramar el procesador 37 y/o almacenar información sobre los parámetros

de funcionamiento para ser descargada posteriormente por un dispositivo externo, por ejemplo, el dispositivo informático 45.

Cada fuente de alimentación externa 47 se puede colocar en comunicación eléctrica con un enchufe de pared o cargador de base 65 mostrado en la FIGURA 4C para cargar la fuente de alimentación externa. El cargador de base 65 puede estar en comunicación eléctrica con un enchufe de pared y se puede configurar para cargar una o más fuentes de alimentación externas 47 al mismo tiempo. Para permitir que el sistema de alimentación 39 tenga acceso continuo a una fuente de alimentación, las fuentes de alimentación externas 47 se pueden desacoplar de forma periódica del chaleco y se pueden cargar de tal manera que al menos una fuente de alimentación externa 47 esté en comunicación eléctrica con el sistema de alimentación 39 mientras la otra fuente de alimentación externa 47 está siendo cargada en el cargador base 65. Además, al permitir que el sistema se conecte con monitores de la frecuencia cardíaca y teléfonos inteligentes y/o tabletas disponibles en el mercado, el sistema proporciona tanto un coste reducido como una menor complejidad.

Con referencia ahora a las FIGURA 5A y 5B, se describe una forma de realización de ejemplo del catéter 31', en donde el catéter 31' se construye de forma similar al catéter 31 de las FIGURA 4A y de la FIGURA 4B, excepto con un anclaje modificado. Según se muestra en la FIGURA 5A cuando el elemento limitador de flujo 32' está en un estado expandido y totalmente ocluido, y se muestra en la FIGURA 5B, cuando el elemento limitador de flujo 32' está en un estado contraído, el catéter 31' puede incluir brazos de anclaje 49 que se expanden radialmente. Los brazos de anclaje 49 se configuran para expandirse radialmente, por ejemplo, cuando se exponen desde una vaina de suministro, para entrar en contacto con la pared interna de la vena cava superior 12 y anclar el elemento limitador de flujo 32' en la misma.

Con referencia ahora a la FIGURA 6, se describe una forma de realización alternativa en donde la oclusión puede comprender una cesta de alambre. El elemento limitador de flujo 50 se puede formar de un material biocompatible, tal como el níquel-titanio o el acero inoxidable, y comprende varios alambres 51 que se extienden axialmente o en espiral y que son forzados a expandirse radialmente hacia fuera cuando se comprimen. El elemento limitador de flujo 50 incluye preferiblemente una cubierta de membrana biocompatible, de modo que ocluye parcial o totalmente el flujo en la VCS en el estado expandido. Los alambres 51 se pueden acoplar en el extremo distal 52 al extremo distal 53 del cable de accionamiento 54, y se pueden fijar al anillo 55 en sus extremos proximales 56. El anillo 55 se dispone para deslizarse sobre el cable de accionamiento 54, de modo que cuando se tira del cable de accionamiento 54 en dirección proximal contra la vaina 57 (véanse las FIGURA 5A y 5B), los alambres 51 se expanden radialmente hacia fuera. Según se muestra en la FIGURA 5B, en respuesta a una fuerza aplicada al extremo proximal del cable de accionamiento 54 por el mecanismo de accionamiento 36, el cable de accionamiento 54 se retrae en dirección proximal contra la vaina 57 del catéter; haciendo que el elemento limitador de flujo 50 pase a su estado desplegado expandido. Por el contrario, cuando se desactiva el mecanismo de accionamiento 36, la fuerza del muelle aplicada por los alambres 51 tira del cable de accionamiento 54 en dirección proximal, permitiendo de este modo que los alambres 51 vuelvan a su estado no comprimido, quedando, en esencia, planos contra el cable de accionamiento 54. Según se ha indicado anteriormente, el elemento limitador de flujo 50 tiene un diseño "a prueba de fallos", de modo que el elemento limitador de flujo retoma el estado plegado y contraído mostrado en la FIGURA 5A cuando el catéter 31 se desacopla del mecanismo de accionamiento 36. En esta forma de realización, el mecanismo de accionamiento 36 puede ser un motor, que puede ser un motor lineal, un motor rotativo, un solenoide-pistón o un motor cableado.

El elemento limitador de flujo 50 se puede construir de modo que esté forzado a la posición contraída cuando el catéter 31 se desconecta del controlador 33, de modo que el elemento limitador de flujo 50 sólo puede pasar al estado expandido y desplegado cuando el catéter se acopla al controlador 33 y el procesador ha señalado al mecanismo de accionamiento 36 que expanda el elemento limitador de flujo.

Con referencia ahora a la FIGURA 7, el catéter 31 incluye preferiblemente al menos tres lúmenes 60, 61, 62. El lumen 60 se puede utilizar como lumen de inflado y/o para llevar el cable de accionamiento 54 que se extiende entre el elemento limitador de flujo 32/50 y el mecanismo de accionamiento 36 del controlador 33. El lumen 61 permite que los sensores opcionales 42, 43 o los electrodos se comuniquen con el circuito de transferencia de datos 38, y el lumen opcional 62 para suministrar un agente farmacológico (por ejemplo, un medicamento) al corazón.

En funcionamiento, el catéter 31 con el elemento limitador de flujo 32/50 se inserta en la vena subclavia del paciente y se guía hasta la VCS del paciente, por ejemplo, hasta una posición proximal a la entrada de la aurícula derecha (véase la FIGURA 1 A). Se pueden utilizar técnicas conocidas en la técnica anterior para insertar y fijar el elemento limitador de flujo 32/50 en la ubicación venosa deseada en el paciente. La localización adecuada del dispositivo se puede confirmar utilizando, por ejemplo, una ecografía vascular. Alternativamente, el elemento limitador de flujo 32/50 se puede insertar a través de la vena yugular o incluso de una vena periférica y guiarse hasta la VCS bajo guiado fluoroscópico o ecográfico.

Una vez que el catéter 31 y el elemento limitador de flujo 32/50 se colocan en las ubicaciones deseadas, el controlador 33 inicia un proceso en el que el elemento de oclusión se expande y se contrae de tal manera que el flujo de sangre en la VCS se ocluye y se reanuda de forma intermitente. El grado en que el elemento limitador de flujo impide el flujo de sangre se puede regular ajustando el grado en que el elemento limitador de flujo se expande radialmente, y también para el intervalo de tiempo para la oclusión, por ejemplo, durante cuántos latidos del corazón. Por ejemplo, en algunas

formas de realización, el elemento limitador de flujo puede impedir el flujo de sangre en la VCS desde al menos el 50% hasta el 100%. La resistencia al flujo sanguíneo se puede confirmar utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, midiendo las reducciones de la presión, las reducciones de las fluctuaciones de la presión o visualmente utilizando ultrasonidos.

5 De acuerdo con un aspecto de la descripción, el controlador 33 incluye un software almacenado en la memoria 41 que controla el tiempo y la duración de las sucesivas expansiones y contracciones del elemento limitador de caudal 32/50. Según se ha descrito anteriormente, las rutinas programadas ejecutadas por el procesador

10 pueden utilizar como entrada el ciclo cardíaco del paciente. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el software se puede configurar para accionar el elemento limitador de flujo 32/50 para mantener la oclusión parcial o completa de la VCS durante múltiples ciclos cardíacos, por ejemplo, cuatro o más latidos sucesivos del sujeto. El controlador 33 puede aceptar como entrada por medio del circuito de transferencia de datos

15 una salida de los electrodos 44 representativa del electrocardiograma (ECG) del paciente o, alternativamente, puede recibir una entrada de forma inalámbrica de este tipo desde una aplicación de frecuencia cardíaca de terceros que se ejecute en el teléfono inteligente del paciente, de tal manera que el software que se ejecuta en el procesador 37 pueda ajustar el intervalo y/o el grado de la oclusión proporcionada por el sistema 30 en respuesta a la frecuencia cardíaca del paciente. Por lo tanto, por ejemplo, si el paciente está físicamente activo, el intervalo o el grado de oclusión causado
20 por el elemento limitador de flujo se puede reducir para permitir una reposición más rápida de la sangre oxigenada a las extremidades superiores del paciente. Por el contrario, si la frecuencia cardíaca indica que el paciente está inactivo, el grado de oclusión de la VCS se puede aumentar para reducir la carga de trabajo en reposo del corazón. Como alternativa, o adicionalmente, el sistema 30 puede aceptar una entrada por medio del circuito de transferencia de datos 38, un valor, medido por los sensores opcionales 42 y 43, o una aplicación y dispositivo de terceros, tal como un
25 manguito de presión arterial, representativo de la presión arterial del paciente, de tal manera que el controlador 33 regula el flujo a través de la VCS en respuesta a la presión arterial del paciente.

El controlador 33 se puede programar para hacer que el elemento limitador de flujo se expanda cuando un parámetro detectado esté fuera de un rango predeterminado y/o por encima o por debajo de un umbral predeterminado. Por
30 ejemplo, el controlador 33 puede hacer que el elemento limitador de flujo se expanda cuando los sensores opcionales 42 y/o 43 detecten que la presión de la aurícula derecha ("AD") está dentro de un rango predeterminado, por ejemplo, de 15 a 30 mmHg, de 18 a 30 mmHg, de 20 a 30 mmHg, de 20 a 25 mmHg, o por encima de un umbral predeterminado, por ejemplo, 15 mmHg, 18 mmHg, 20 mmHg, 22 mmHg, 25 mmHg, 30 mmHg. Como otro ejemplo, el controlador 33 puede hacer que el elemento limitador de flujo se expanda cuando la presión media de la arteria pulmonar ("PA") es
35 detectada por los sensores opcionales 42 y/o 43 para estar dentro de un rango predeterminado, por ejemplo, 15 a 30 mmHg, 18 a 30 mmHg, 20 a 30 mmHg, 20 a 25 mmHg, o por encima de un umbral predeterminado, por ejemplo, 15 mmHg, 18 mmHg, 20 mmHg, 22 mmHg, 25 mmHg, 30 mmHg. El rango predeterminado y/o el umbral predeterminado pueden ser específicos del paciente y el controlador 33 se puede programar y reprogramar para pacientes individuales.

40 Con referencia ahora a las FIGURA 8-10, se describen formas alternativas de elementos limitadores de flujo intravenoso adecuados para su utilización para ocluir la VCS. Como será evidente para un experto en la técnica, aunque las FIGURA 4-6 representan un elemento limitador de flujo cilíndrico, se pueden utilizar otras formas. Además, aunque no se ilustran con elementos de anclaje en las FIGURA 8-10, se pueden incluir elementos de anclaje. En cada par de dibujos, 8A, 8B, 9A, 9B y 10A, 10B, los dibujos en pareja representan que cada elemento limitador de flujo tiene
45 un estado contraído plegado (FIGURA 8A, 9A y 10A), en el que el elemento limitador de flujo no impide significativamente el flujo de sangre, y un estado desplegado expandido (FIGURA 8B, 9B y 10B), en el que el elemento limitador de flujo ocluye parcial o totalmente el flujo de sangre a través de la VCS.

En concreto, con referencia a las FIGURA 8A y 8B, el catéter 70 incluye el globo 71 unido al extremo distal 72. El
50 globo 71 se ilustra con una forma de bola redondeada.

Con referencia ahora a las FIGURA 9A y 9B, el catéter 80 incluye un elemento limitador de flujo 81 que comprende un tapón con resorte 82 formado de un material biocompatible (por ejemplo, berilio) y que tiene una forma cónica afilada. El tapón con resorte 82 se captura en su estado plegado dentro de la vaina 83 dispuesta en el extremo distal 84 del
55 catéter 80. Más particularmente, un vértice del tapón 82 de forma cónica se coloca junto al extremo proximal 85 de la vaina 83. Durante el suministro del catéter 80, el tapón con resorte 82 se captura dentro de la vaina 83 en su estado de bajo perfil para permitir el flujo de sangre en la VCS. Para expandir el tapón con resorte 82, se aplica una fuerza por medio del cable de accionamiento 86 para retirar el tapón 82 de la vaina 83. Al igual que en las formas de realización anteriores, el tapón 82 se fuerza a volver dentro de la vaina 83 cuando se retira la fuerza proximal del
60 extremo proximal del cable de accionamiento 86, de modo que el elemento limitador de flujo 81 permanece en su estado plegado si se desconecta del controlador 33.

Con referencia a las FIGURA 10A y 10B, el catéter 90 representa otra forma de realización alternativa del dispositivo oclusivo 91, que toma la forma de un tapón con resorte 92. El tapón con resorte 92 es similar al tapón 82 de las
65 FIGURA 9A y 9B, y tiene una forma cónica afilada y se carga dentro de la vaina 93 dispuesta en el extremo distal del catéter 90. En respuesta a una fuerza dirigida distalmente aplicada por el mecanismo de accionamiento 36 al extremo

proximal del catéter 90, el tapón con resorte 92 es empujado fuera del extremo distal de la vaina 94 y se expande para ocluir la VCS. Cuando se retira la fuerza dirigida distalmente, el tapón con resorte 92 se pliega a su estado contraído plegado dentro de la vaina 94, permitiendo de este modo que la sangre fluya, en esencia, sin impedimentos a través de la VCS.

Los solicitantes han observado que los ensayos con animales indican que un sistema construido y operado de acuerdo con los métodos del presente sistema de oclusión de la VCS proporciona beneficios significativos sobre los sistemas de VCI previamente conocidos para tratar la insuficiencia cardíaca. A continuación, se describen los ensayos preliminares con animales realizados en modelos porcinos una semana después del infarto de miocardio.

Con referencia a la FIGURA 11 se muestran los cambios en la presión y el volumen del VI durante varios latidos sucesivos en un modelo porcino tras la oclusión total de la vena cava inferior (VCI), según se sugiere en la solicitud de patente de Cedeno publicada anteriormente. En concreto, la VCI se ocluyó completamente durante aproximadamente 30 segundos, durante los cuales tanto la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (correspondiente a la esquina inferior derecha del lazo de histéresis) y la presión sistólica del ventrículo izquierdo (correspondiente a la esquina superior izquierda del lazo de histéresis) disminuyeron durante cada latido sucesivo. La presión del VI aumentó rápidamente hasta los niveles previos a la oclusión una vez que se eliminó la oclusión de la VCI (es decir, similar a la primera mitad de la curva de presión y volumen). Dado que la terapia de oclusión de la VCI propuesta por Cedeno reduce la presión sistólica, el tratamiento puede conducir a una reducción de la fracción de eyección durante la sístole, con consecuencias potencialmente peligrosas para el paciente. Además, la oclusión de la VCI puede dar lugar a la congestión de las venas renales y hepáticas, lo que podría aumentar y agravar, en lugar de mejorar, las complicaciones a menudo asociadas a la insuficiencia cardíaca congestiva.

Con referencia a la FIGURA 12 se muestran los cambios en la presión y el volumen del VI para un número de latidos sucesivos en un modelo porcino tras la oclusión parcial de la vena cava superior (VCS), según se describe de acuerdo con los principios de la presente invención. En concreto, la VCS se ocluyó parcialmente durante aproximadamente 30 segundos, durante los cuales la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (correspondiente a la esquina inferior derecha del lazo de histéresis) disminuyó, mientras que la presión sistólica del ventrículo izquierdo (correspondiente a la esquina superior izquierda del lazo de histéresis) permaneció, en esencia, sin cambios durante cada latido sucesivo. La presión del VI aumentó rápidamente hasta los niveles previos a la oclusión una vez que se eliminó la oclusión de la VCS (es decir, similar a la primera mitad de la curva de presión y volumen). Ventajosamente, la presente invención de ocluir parcialmente la VCS parece tener poco o ningún

impacto en la fracción de eyección durante la sístole, pero reduce la tensión de la pared de los ventrículos durante la diástole. Además, según se describe con más detalle a continuación, la oclusión de la VCS será bien tolerada por el paciente, no contribuirá a la congestión de las venas renales o hepáticas y no agravará las complicaciones que suelen asociarse a la insuficiencia cardíaca congestiva, como la insuficiencia hepática y renal.

Las FIGURAS 13-14 son gráficos que muestran los cambios de presión en función del volumen ventricular izquierdo y derecho, respectivamente, durante la oclusión de la vena cava superior (VCS) y la liberación en un cerdo tratado por insuficiencia cardíaca de acuerdo con los principios de la presente invención. Según se muestra en los gráficos, la oclusión de la VCS condujo a una reducción significativa del volumen del ventrículo izquierdo (VI) (240 a 220 ml) y a una reducción de la presión diastólica del VI (25 a 10 mmHg). La oclusión de la VCS también se asoció a una reducción de la presión sistólica del VI (de 94 a 90 mmHg). La oclusión de la VCS también redujo el volumen del ventrículo derecho (VD) (230 a 210 ml), la presión diastólica (12 a 4 mmHg) y la presión sistólica del VD (27 a 16 mmHg). Ventajosamente, la oclusión de la VCS de acuerdo con los sistemas y métodos descritos en la presente memoria reduce el volumen biventricular y las presiones diastólicas (de llenado) sin afectar negativamente a la presión arterial sistémica (presión sistólica del VI). Estos hallazgos sugieren que la oclusión de la VCS tiene un efecto beneficioso potencialmente importante en la interacción biventricular, de tal manera que la reducción de las presiones de llenado diastólicas en ambos ventrículos permite aumentar la distensibilidad ventricular, mejorando de este modo el llenado ventricular y dando lugar a un aumento del volumen sistólico y del gasto cardíaco, que es el objetivo principal cuando se trata a un paciente con insuficiencia cardíaca.

La FIGURA 15 incluye gráficos que muestran que la oclusión de la vena cava superior (VCS) de acuerdo con los principios de la presente invención en un sujeto porcino mejora la función cardíaca. Los gráficos muestran cada uno los resultados de la oclusión parcial de la vena cava inferior (VCI) (lado izquierdo de cada gráfico) frente a la oclusión completa de la VCS (lado derecho de cada gráfico). Los gráficos muestran el volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VI), el gasto cardíaco, la contractilidad del VI, la presión diastólica del VI, la presión sistólica del VI y el volumen sistólico final.

La FIGURA 16 es un gráfico que muestra que la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención en tres sujetos porcinos no perjudica la presión arterial sistólica. El gráfico muestra la presión sistólica final del VI (mmHg) de la oclusión completa de la cava (1 minuto) para la oclusión completa de la VCI (parte izquierda de cada estudio) frente a la oclusión completa de la VCS (columna derecha de cada estudio). Menor reducción de la presión sistólica final del VI con la oclusión de la VCS en comparación con la oclusión de la VCI.

La FIGURA 17 es un gráfico que muestra que la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención en tres sujetos porcinos no perjudica el llenado diastólico del VI. El gráfico muestra la presión diastólica final del VI con oclusión completa de la cava (1 minuto) (mmHg) para la oclusión completa de la VCI (lado izquierdo de cada estudio) frente a la oclusión completa de la VCS (lado derecho de cada estudio). Menor reducción de la presión diastólica final del VI con la oclusión de la VCS en comparación con la oclusión de la VCI.

La FIGURA 18 es un gráfico que muestra que la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención en tres sujetos porcinos mejora el volumen sistólico del VI. El gráfico muestra el volumen sistólico del VI con oclusión completa de la cava (1 minuto) (ml/latido) para la oclusión completa de la VCI (lado izquierdo de cada estudio) frente a la oclusión completa de la VCS (lado derecho de cada estudio). Aumento del volumen sistólico del VI con la oclusión de la VCS en comparación con la reducción del volumen sistólico del VI con la oclusión de la VCI.

La FIGURA 19 es un gráfico que muestra que la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención en tres sujetos porcinos mejora la contractilidad del VI. El gráfico muestra la contractilidad del VI con oclusión completa de la cava (1 minuto) (mmHg/s) para la oclusión completa de la VCI (lado izquierdo de cada estudio) frente a la oclusión completa de la VCS (lado derecho de cada estudio). Aumento de la contractilidad del VI con la oclusión de la VCS en comparación con la reducción de la contractilidad del VI con la oclusión de la VCI.

La FIGURA 20 muestra cuatro gráficos que representan el volumen total del VI y la presión del VI para la oclusión de la VCI (arriba a la izquierda), el volumen total del VD y la presión del VD para la oclusión de la VCI (arriba a la derecha), el volumen total del VI y la presión del VI para la oclusión de la VCS (abajo a la izquierda), y el volumen total del VD y la presión del VD para la oclusión de la VCS (abajo a la derecha). La FIGURA 20 ilustra que la oclusión de la VCS proporciona una reducción significativa de las presiones diastólicas del VI y del VD sin una reducción importante de la presión sistólica del VI en comparación con la oclusión de la VCI.

La FIGURA 21 incluye dos gráficos que representan la presión de la arteria pulmonar y la presión de la vena renal medidas en un sujeto porcino para la oclusión de la VCI (gráfico izquierdo) y la oclusión de la VCS (gráfico derecho). La línea 100 muestra la presión arterial pulmonar medida, mientras que la línea 102 muestra la presión venosa renal medida para la oclusión de la VCI. La línea 104 muestra la presión arterial pulmonar medida mientras que la línea 106 muestra la presión venosa renal medida para la oclusión de la VCS. La presión máxima de la vena renal se mide en 22 mmHg para la oclusión de la VCI, mientras que la presión máxima de la vena renal se mide en 7 mmHg para la oclusión de la VCS. La FIGURA 21 demuestra que la oclusión de la VCS reduce las presiones de la arteria pulmonar sin aumentar la presión de la vena renal en comparación con la oclusión de la VCI.

La FIGURA 22 es un gráfico que representa la presión medida de la vena subclavia izquierda y la presión de la vena renal en un cerdo sometido a la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención. La línea 108 muestra la presión de la vena subclavia izquierda medida, mientras que la línea 110 muestra la presión de la vena renal medida para la oclusión de la VCS. El cambio medido en la presión de la vena subclavia izquierda es de 5 a 12 mmHg durante la oclusión de la VCS. La FIGURA 22 demuestra que la presión de la vena subclavia izquierda proximal aumenta nominalmente durante la oclusión de la VCS.

En las FIGURA 23A-26C se muestran los resultados de otros ensayos con animales realizados en modelos porcinos durante varios períodos de oclusión. Con referencia ahora a las FIGURA 23A a 23D, se representan los cambios de presión clínica en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, el volumen y el trabajo de carrera del ventrículo izquierdo, respectivamente, durante el tiempo de desinflado de un episodio de un minuto de oclusión continua de la VCS en un modelo porcino. En concreto, el controlador fue programado para hacer que el elemento limitador de flujo ocluyera al menos parcialmente la VCS durante un minuto, y a continuación se contrajera, por ejemplo, se desinflara, durante un segundo. Según se muestra en las FIGURA 23A a 23D, la oclusión de la VCS durante un minuto puede no ser suficiente para dar lugar a una reducción en estado estable de los volúmenes ventriculares después del tiempo de desinflado.

Con referencia ahora a las FIGURA 24A a 24D, se representan los cambios de presión clínica en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, el volumen y el trabajo de carrera del ventrículo izquierdo, respectivamente, durante el tiempo de desinflado de un episodio de cinco minutos de oclusión continua de la VCS en un modelo porcino. En concreto, el controlador fue programado para hacer que el elemento limitador de flujo ocluyera al menos parcialmente la VCS durante cinco minutos, y a continuación se contrajera, por ejemplo, se desinflara, durante un segundo. Según se muestra en las FIGURA 24A a 24D, los volúmenes ventriculares alcanzaron una clara reducción en estado estacionario después del tiempo de desinflado como resultado de la oclusión de la VCS durante cinco minutos.

Con referencia ahora a las FIGURA 25A a 25D, se representan los cambios de presión clínica en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, el volumen y el trabajo de carrera del ventrículo izquierdo, respectivamente, durante el tiempo de desinflado de un episodio de diez minutos de oclusión continua de la VCS en un modelo porcino. En concreto, el controlador fue programado para hacer que el elemento limitador de flujo ocluyera al menos parcialmente la VCS durante diez minutos, y a continuación se contrajera, por ejemplo, se desinflara, durante un segundo. Al comparar las FIGURA 25A a 25D con las FIGURA 24A a 24D, la ventaja

de la oclusión de la VCS durante diez minutos sobre la oclusión de la VCS durante cinco minutos no es significativa en este modelo. En consecuencia, en consideración a la seguridad del paciente, se utilizó la oclusión de la VCS de cinco minutos durante los estudios clínicos iniciales, tal como el protocolo aprobado por el IRB de Tufts descrito más adelante con referencia a las FIGURA 26A a 26C, aunque la oclusión de diez minutos en un sujeto humano se describe con más detalle más adelante con respecto a las FIGURA 28A-B.

Animados por las pruebas con animales, los solicitantes realizaron pruebas preliminares en humanos y observaron que un sistema construido y operado de acuerdo con los métodos del presente sistema de oclusión de la VCS proporciona beneficios significativos. Las FIGURA 26A a 26C muestran los cambios de presión clínica observados durante un episodio de cinco minutos de oclusión continua de la VCS en tres pacientes humanos inscritos en un protocolo aprobado por el IRB de Tufts. En concreto, los tres pacientes se sometieron a cinco minutos de oclusión continua de la VCS con supervisión neurológica y cardíaca aguda y evaluación neurológica a los treinta días (Tabla 1).

Tabla 1

	Parámetros de referencia		
Parámetros de referencia	Paciente # 1	Paciente # 2	Paciente # 3
Presión media de la aurícula derecha	30	21	18
Presión media de la arteria pulmonar	52	44	28
Presión de cuña capilar pulmonar	50	20	23
Diferencia de presión PCCP-PAD	20	-1	5
Fracción de eyección del VI	10-15 %	35 %	25 %
Presión sistólica	130	128	135
Presión diastólica	97	72	84
Presión arterial media	108	90	100
Gasto cardíaco	2,6	4,4	3,9
Frecuencia Cardíaca	73	83	60
Clase de la NYHA	4	4	2
Estado de sobrecarga	severo	severo	moderado

Como se puede observar en las FIGURA 26A a 26C y en la Tabla 1, la presión de cuña capilar pulmonar (PCCP), la presión de la arteria pulmonar y la presión auricular derecha cambiaron significativamente durante el episodio de cinco minutos de oclusión de la VCS, y tuvieron un efecto residual tras la liberación del globo. Como resultado del estudio, todos los pacientes se beneficiaron hemodinámicamente, ya que se produjo un descenso de todas las presiones de llenado, por ejemplo, la presión de cuña capilar (PCC) y la presión media de la arteria pulmonar (AP). Se observó que los pacientes más congestionados experimentaron un aumento de la presión arterial media (PAM). Se observó que los pacientes más congestionados experimentaron un aumento de la presión arterial media (PAM). El efecto neto de estos cambios hemodinámicos es una reducción de las presiones cardiopulmonares y un aumento de las presiones sistémicas que perfusionan los órganos vitales, como los riñones. Animados por los anteriores resultados preliminares en cerdos y humanos, los Solicitantes realizaron pruebas adicionales en los tres pacientes que fueron objeto de las pruebas descritas anteriormente con respecto a las FIGURA 26A-26C, además de dos nuevos pacientes. Los cinco pacientes humanos, cada uno con insuficiencia cardíaca, fueron sometidos al sistema de oclusión de la VCS descrito anteriormente. En concreto, los cinco pacientes fueron sometidos a cinco minutos de oclusión continua de la VCS. Los parámetros de referencia de los cinco pacientes se muestran en la Tabla 2. La clasificación funcional de 2 de la New York Heart Association (NYHA) del tercer paciente fue la más baja. Los resultados del tercer paciente sugieren que la

aplicación del sistema de oclusión de la VCS se puede utilizar preferiblemente en pacientes con una clasificación funcional de la NYHA de insuficiencia cardíaca de nivel 3 o superior.

Tabla 2

	Parámetros de referencia				
	Pt #1	Pt #2	Pt #3	Pt #4	Pt #5
Parámetros de referencia					
Presión auricular derecha media	30	21	18	12	
Presión media de la arteria pulmonar	52	44	28	52	35
Presión de cuña capilar pulmonar	50	20	23	29	29
Diferencial de presión PCCP-PAD	20	-1	5	17	7
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	10-15 %	35 %	25 %	20-25 %	20 %
Presión sistólica	130	128	135	124	164
Presión diastólica	97	72	84	79	111
Presión arterial media	108	90	100	94	128
Gasto cardíaco	2,6	4,4	3,9	4,2	6,4
Frecuencia Cardíaca	73	83	60	92	89
Clase de la NYHA	4	4	2 *	3	3
Estado de sobrecarga	severo	severo	moderado	no conocido	no conocido

Las FIGURA 27A-27E ilustran el cambio en la presión sistólica (PS), la presión diastólica (PD), la presión arterial media (PAM), la presión arterial pulmonar media (PAPM) y la presión de cuña capilar pulmonar (PCCP) desde una medición de referencia para cada uno de los cinco pacientes durante y después de la oclusión. En las FIGURA 27A-27D, se muestra el cambio en la presión sistólica (PS), la presión diastólica (PD), la presión arterial media (PAM) y la presión arterial pulmonar media (MAPM) cada minuto durante los cinco minutos de oclusión. En la FIGURA 27E, se muestra el cambio en la presión de cuña capilar pulmonar (PCCP) a los cinco minutos de oclusión y después de la oclusión.

El cambio en la presión sistólica se ilustra en la FIGURA 27A. Según se muestra en la FIGURA 27A, los pacientes primero, segundo y quinto generalmente experimentaron un aumento de la PS durante la oclusión, mientras que los pacientes tercero y cuarto generalmente experimentaron una disminución de la presión sistólica. El cambio en la presión diastólica se ilustra en la FIGURA 27B. Según se muestra en la FIGURA 27B, las presiones diastólicas durante la oclusión de la VCS generalmente aumentaron para los pacientes uno, dos y cinco y generalmente disminuyeron para los pacientes tres y cuatro.

El cambio en la presión arterial media se ilustra en la FIGURA 27C. Según se muestra en la FIGURA 27C, la presión arterial media generalmente aumentó durante la oclusión de la VCS para los pacientes uno, dos y cinco, y generalmente disminuyó para los pacientes tres y cuatro. El cambio en la presión arterial pulmonar media se ilustra en la FIGURA 27D. Según se muestra en la FIGURA 27D, la presión media de la arteria pulmonar disminuyó durante la oclusión de la VCS para cada paciente, aunque se debe señalar que no hay ningún punto de datos para el cuarto paciente en el cuarto minuto. El cambio en la presión de cuña capilar pulmonar (PCCP) se ilustra en la FIGURA 27E a los cinco minutos y después de la liberación. Según se muestra en la FIGURA 27E, la presión de cuña capilar pulmonar disminuyó para todos los pacientes a los cinco minutos de la oclusión de la VCS, lo que indica una caída en las presiones de llenado para cada paciente durante la oclusión.

Según se observó en el estudio descrito con respecto a las FIGURA 26A-26C, el estudio ilustrado en las FIGURA 27A-27E indicó que los cinco pacientes se beneficiaron hemodinámicamente ya que hubo una caída en las presiones de llenado, por ejemplo, la presión de cuña capilar (PCC) y la presión media de la arteria pulmonar (AP) y además, como el estudio descrito anteriormente con respecto a las FIGURA 26A-26C, los pacientes más congestionados generalmente experimentaron un aumento en la presión arterial media (PAM).

Además, en muchos casos, al menos algunos de los pacientes tenían efectos residuales tras la liberación del oclisor.

Con referencia ahora a las FIGURA 28A-28B, de manera similar al estudio descrito anteriormente con respecto a las FIGURA 25A-25D, los Solicitantes también estudiaron el efecto de la oclusión prolongada de la VCS en un sujeto humano. En concreto, el controlador fue programado para hacer que el elemento limitador de flujo de la VCS ocluyera al menos parcialmente la VCS durante diez minutos. Antes de la oclusión de diez minutos, la VCS se ocluyó durante un período de cinco minutos y a continuación se permitió que descansara durante un período de cinco minutos. El cambio en la presión media de la arteria pulmonar, y el cambio en la presión media de la arteria arterial, a partir de una medición de referencia antes de la oclusión (es decir, después de cinco minutos de descanso), se midió en cada minuto de 1 a 10 minutos de oclusión, y después de la liberación. Según se muestra en las FIGURA 28A-B, los efectos observados durante cinco minutos de oclusión persistieron a lo largo del período de oclusión de diez minutos sin que se produjera ninguna contricción del efecto de "descarga cardiopulmonar".

La FIGURA 28A ilustra el cambio en la presión media de la arteria pulmonar. Según se muestra en la FIGURA 28A, la presión arterial pulmonar media disminuyó durante toda la oclusión e incluso alcanzó su nivel más bajo durante los dos minutos finales de la oclusión. La FIGURA 28B ilustra el cambio de la presión arterial media durante la oclusión. Según se muestra en la FIGURA 28B, la presión arterial media disminuyó en general durante la oclusión, aunque fluctuó, elevándose por encima de la medición de referencia en el primer minuto y a continuación de nuevo en el cuarto y quinto minutos.

Con referencia ahora a la FIGURA 29, los Solicitantes también realizaron pruebas más extensas que incluían la utilización del sistema de la presente invención durante períodos sucesivos de oclusión

que se traduce en la detención o reversión de la remodelación y degeneración miocárdica. En concreto, se sometió a cerdos macho adultos a un ataque cardíaco mediante la oclusión de la arteria descendente anterior (ADA) durante 120 minutos, seguida de una reapertura de la arteria bloqueada. A continuación, se realizaron ciclos repetitivos de oclusión de la VCS, ocluyendo la VCS durante 5 minutos y desinflando el dispositivo de oclusión durante 30 minutos. Los ciclos repetitivos se repitieron y se realizaron durante 18 horas. Después de cada ciclo de oclusión de la VCS, se midió el gasto cardíaco. La FIGURA 29 ilustra los resultados de los ciclos repetitivos de oclusión de la VCS.

Según se muestra en la FIGURA 29, el gasto cardíaco estaba en su punto más bajo después del infarto de la arteria descendente anterior pero antes del tratamiento de oclusión de la VCS. Tras una hora de tratamiento, el gasto cardíaco había vuelto a los niveles de referencia. El gasto cardíaco continuó aumentando de forma gradual desde una hora de tratamiento hasta dieciocho horas de tratamiento, alcanzando un gasto cardíaco máximo a las dieciocho horas. Estos resultados sugieren por primera vez que, tras una lesión cardíaca aguda, la reducción mecánica de la presión y el volumen cardíacos (es decir, la descarga) mediante la oclusión intermitente de la VCS y el posterior cese de la oclusión (es decir, la recuperación) puede acondicionar el músculo cardíaco, permitiendo períodos de ejercicio y descanso. De esta manera, los ciclos repetitivos se asemejan a los entrenamientos de alta intensidad a intervalos (por ejemplo, esprints) seguidos de descanso. Los ciclos repetitivos fortalecen el corazón y mejoran el gasto y la función cardíacos. Si bien la proporción entre oclusión y descanso fue de 10:1 (5 minutos de encendido y 30 segundos de apagado), se entiende que otras proporciones producirían resultados beneficiosos. Por ejemplo, una relación de proporción de 5-20 minutos de oclusión a 10-100 segundos de descanso puede ser beneficiosa. Además, se entiende que la oclusión de la VCS hasta el 95% de una hora puede ser beneficiosa. En consecuencia, el sistema de oclusión de la VCS descrito en la presente memoria se puede utilizar alternativa o adicionalmente después de un infarto para tratar las lesiones del corazón causadas por el infarto y mejorar la recuperación mediante la descarga del miocardio.

Según se ha indicado anteriormente, el sistema de oclusión de la VCS descrito en la presente memoria se puede utilizar alternativa o adicionalmente para tratar la hipertensión pulmonar, ya que la oclusión de la VCS puede dar lugar a una presión reducida en las arterias pulmonares. Mientras que la insuficiencia cardíaca es una causa común de hipertensión pulmonar, la hipertensión pulmonar puede ser causada por una enfermedad pulmonar primaria. Se entiende que el sistema de la VCS se puede utilizar para tratar la hipertensión pulmonar, tanto si la causa de la hipertensión pulmonar es la insuficiencia cardíaca como si no.

Con referencia ahora a la FIGURA 30, los Solicitantes han observado que la implantación del sistema de oclusión de la VCS en cinco pacientes con hipertensión pulmonar debida a insuficiencia cardíaca da lugar a una reducción significativa de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Los pacientes fueron sometidos a cinco minutos de oclusión de la VCS, reduciendo mecánicamente la presión y el volumen cardíacos (es decir, descargando). Según se muestra en la FIGURA 30, la oclusión de la VCS redujo significativamente la PSAP por debajo del nivel de hipertensión pulmonar moderada, definida como una PSAP elevada por encima de 50 mmHg. En consecuencia, el sistema de oclusión de la VCS descrito en la presente memoria se puede implantar para tratar la hipertensión pulmonar. Según se ha descrito anteriormente con respecto a la FIGURA 26B, así como a la FIGURA 27D, los Solicitantes también observaron que la implantación del sistema de oclusión de la VCS resultó en una disminución de la presión arterial pulmonar media para cada paciente.

Los beneficios observados en las pruebas anteriores con animales y humanos sugieren que la oclusión sucesiva de la VCS se podría utilizar para tratar cualquier lesión cardíaca, incluyendo, pero sin limitarse a, una lesión cardíaca

aguda debida a un infarto, miocarditis, insuficiencia valvular, sobrecarga de volumen o insuficiencia cardíaca congestiva, y muchas otras lesiones cardíacas agudas o crónicas. En un ejemplo, el sistema de oclusión de la VCS descrito en la presente memoria se puede utilizar de forma intensiva, por ejemplo, en un entorno de cuidados intensivos, para detener o revertir los sistemas de insuficiencia cardíaca, desplazando de este modo la curva de Frank-Starling ilustrada en la FIGURA

2A, hacia la línea 7 que representa a un paciente sano. De esta manera, el paciente verá una mejora inmediata en el aumento del rendimiento cardíaco, con una mejora continua de la función miocárdica a lo largo del curso del tratamiento. Para prolongar los efectos del sistema, el sistema de oclusión de la VCS se puede implantar en el paciente para su uso a largo plazo. Como el sistema de oclusión de la VCS descrito en la presente memoria se puede implantar o llevar puesto el paciente de forma continua y en un entorno ambulatorio, en lugar de estar confinado en una cama, el paciente puede recibir los beneficios del sistema durante un período mucho más largo en comparación con los cuidados intensivos.

La FIGURA 31 es un ejemplo profético de cómo se espera que la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención cambie a lo largo del curso de la enfermedad. Por ejemplo, los beneficios principales incluyen una mejor hemodinámica del paciente, una recuperación más rápida y una disminución de la duración de la estancia (DDE) de los pacientes en el hospital. Con el tiempo, la oclusión de la VCS puede frenar de forma significativa la progresión de la enfermedad.

Con referencia ahora a la FIGURA 32, se ilustra un elemento limitador de flujo alternativo. Un efecto no deseado de la oclusión de la VCS es el aumento de la presión sanguínea venosa aguas arriba del dispositivo de oclusión. Es bien conocido que una presión venosa cefálica elevada puede provocar diversos efectos no deseados. Para reducir este riesgo de aumento excesivo de la presión aguas arriba del elemento limitador de flujo, se puede integrar una válvula de alivio en un elemento limitador de flujo, según se ilustra en la FIGURA 33, para permitir el flujo de fluido desde la VCS a la aurícula derecha. La válvula de alivio puede ser unidireccional, permitiendo el flujo de sangre sólo en la dirección de la aurícula derecha. La válvula de alivio se configura preferiblemente para abrirse a una presión en la VCS de entre 30-60 mmHg. Sin embargo, se entiende que la válvula de alivio se puede diseñar y configurar para abrirse a otras presiones en la VCS.

El elemento limitador de flujo ilustrado en la FIGURA 32 se puede utilizar con un sistema similar al sistema ilustrado en las FIGURA 4A-4B. Según se muestra en la FIGURA 32, el elemento limitador de flujo puede ser el elemento limitador de flujo cilíndrico 112. El elemento limitador de flujo cilíndrico 112 puede incluir un globo cilíndrico 113 que se puede inflar y desinflar mediante el suministro de fluido al globo cilíndrico 113 desde un catéter. El elemento limitador de flujo 112 se puede dimensionar y configurar para encajar dentro de la VCS y se puede ajustar a los contornos de la pared interna de la VCS. El elemento limitador de flujo 112 se puede introducir en la VCS mediante un catéter. El globo cilíndrico 113 se puede introducir en la VCS en una configuración desinflada. Después de llegar a la VCS, el globo cilíndrico 113 se puede inflar para obstruir o limitar el flujo de sangre en la VCS.

El globo cilíndrico 113 puede definir el lumen interno 114 cuando el globo cilíndrico 113 se infla. Cuando la válvula de alivio 115 está abierta y el globo cilíndrico 113 está inflado, la sangre puede pasar a través del globo cilíndrico 113. El lumen interno 114 se puede extender desde un extremo del globo cilíndrico 113 hasta el otro. Mientras que el lumen interno 114 puede tener una forma cilíndrica consistente en todo momento, se entiende que el tamaño y la forma tanto del globo cilíndrico 113 como del lumen interno 114 pueden variar. Además, el lumen interno 114 no necesita estar alineado con el centro del globo y puede incluso adoptar una forma no cilíndrica.

Con referencia ahora a la FIGURA 33, se muestra una vista en corte del elemento limitador de flujo cilíndrico 112. Según se muestra en la FIGURA 33, la válvula de alivio 115 se puede acoplar a la pared interna del globo cilíndrico 113 dentro del lumen central 114. La válvula de alivio 115 puede incluir un único elemento de obstrucción del flujo o varios elementos de obstrucción del flujo (por ejemplo, varias valvas flexibles) que funcionan en conjunto para obstruir el flujo de sangre a través del lumen central 114. La válvula de alivio 115 se puede acoplar al centro del elemento limitador de flujo cilíndrico 112 o, de forma alternativa, se puede colocar más cerca o en un extremo aguas arriba o aguas abajo del elemento limitador de flujo cilíndrico

112. Por ejemplo, la válvula de alivio 115 se puede colocar en un extremo aguas arriba del elemento limitador de flujo cilíndrico 112 más alejado de la aurícula derecha del paciente. Esta configuración puede evitar la acumulación de sangre o una columna de sangre estancada dentro del lumen central 114 que puede ocurrir cuando la válvula de alivio 115 se coloca en una región central o aguas abajo del lumen central 114.

La válvula de alivio 115, ilustrada en la FIGURA 33 en una posición cerrada, se puede diseñar para abrirse a una determinada presión. Por ejemplo, la válvula de alivio 115 se puede diseñar para abrirse a una presión entre 30-40 mmHg. Sin embargo, se entiende que otras presiones también pueden ser deseables. Por debajo de la presión a la que la válvula de alivio 115 está diseñada para abrirse, la válvula de alivio 115 puede obstruir el flujo de fluido a través del lumen central 114. Por encima de la presión a la que la válvula de alivio 115 está diseñada para abrirse, la válvula de alivio 115 puede permitir el paso de sangre a través del lumen interno 114, reduciendo de este modo la presión venosa cefálica.

La válvula de alivio 115 se puede construir de cualquier material biocompatible adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, elastómeros, polímeros rígidos o flexibles, metales y cualquier combinación de los mismos.

5 La funcionalidad de la válvula de alivio 115 puede depender únicamente de los materiales y el diseño (es decir, la elasticidad, la rigidez, el espesor) de la válvula, y/o puede estar dictada por características mecánicas, eléctricas y/o magnéticas. El umbral para el que la válvula permite el flujo de fluido puede estar predeterminado por el diseño de la válvula y/o puede ser mecánicamente ajustable.

10 Con referencia ahora a las FIGURA 34A y 34B, se muestran dos diseños diferentes de válvulas de alivio dentro del lumen interno 114 del elemento limitador de flujo cilíndrico 112. La válvula de alivio binaria 116, mostrada en la FIGURA 34A, mantiene una posición, en esencia, cerrada hasta una transición rápida a una posición, en esencia, abierta cuando se aplica una fuerza determinada. La fuerza a la que la válvula de alivio 116 pasa de una posición cerrada a una posición abierta está preferiblemente entre 30-60 mmHg aunque se entiende que esta presión podría ser cualquier presión. Para lograr la funcionalidad binaria (es decir, de encendido/apagado), la válvula de alivio binaria puede incluir una sección de corte diseñada para ceder en respuesta a una fuerza determinada. Después de abrirse y permitir el paso del fluido, liberando de este modo la presión, la elasticidad del material u otras características mecánicas pueden hacer que la válvula de alivio binaria 116 vuelva a la posición de cierre. Se entiende que esta funcionalidad binaria se puede lograr utilizando una variedad de otros diseños y/o incorporando otros materiales. Por ejemplo, la válvula de alivio 132 de la FIG 38A-B también puede lograr la funcionalidad binaria.

25 La válvula de alivio gradual 117, según se muestra en la FIGURA 34B, está diseñada para abrirse de forma gradual con el aumento de la presión. Esta funcionalidad se puede lograr, por ejemplo, con valvas que tengan un espesor constante o una sección transversal de forma progresiva más fina a medida que las valvas se mueven desde la pared interna del globo cilíndrico 113 hacia el centro del lumen interno 114. Sin embargo, se entiende que cualquier diseño de válvula que permita de forma gradual un aumento del flujo de fluido en respuesta a un aumento de la presión se puede utilizar como válvula de alivio gradual.

30 Con referencia ahora a la FIGURA 35, se muestra una vista superior del elemento limitador de flujo cilíndrico 112. La válvula de alivio 115, mostrada en este caso en posición cerrada, impide el flujo a través del lumen interno del globo cilíndrico 113 mientras la presión permanezca por debajo de un determinado umbral. Aunque se representa un diseño de válvula de alivio que tiene cuatro valvas o aletas flexibles, se puede utilizar cualquier diseño de válvula de alivio que se pueda acoplar dentro del lumen interno 114 del globo cilíndrico 113, como válvulas con menos/más valvas. Con referencia ahora a las FIGURA 36A y 36B, se muestra una vista superior del elemento limitador de flujo cilíndrico 112. La FIGURA 36A ilustra la válvula de alivio binaria 116, también mostrada en la FIGURA 34A, en su posición abierta. La FIGURA 36B ilustra la válvula de alivio gradual 117, también mostrada en la FIGURA 34B, en una posición parcialmente abierta. Según se ha descrito anteriormente, la válvula de alivio binaria 116 se diseña para abrirse a una posición, en esencia, abierta después de alcanzar su presión establecida. Por otro lado, la válvula de alivio gradual 117 se diseña para abrirse de forma gradual a medida que la presión aumenta por encima de un determinado umbral.

40 Con referencia ahora a las FIGURA 37A y 37B, puede ser deseable colocar un stent 118 alrededor del globo cilíndrico 113. El stent 118 puede, por ejemplo, servir tanto como receptor como emisor de señales eléctricas. Dichos usos incluyen, pero no se limitan a, servir como un cable de ECG, emitir señales relacionadas con la actividad autonómica, y recibir señales de neuromodulación. El stent 118 puede ser autoexpandible y estar fabricado de un material conductor de la electricidad. El stent 118 se puede integrar en el elemento limitador de flujo cilíndrico 112 y/o se puede acoplar de forma extraíble al elemento limitador de flujo cilíndrico 112.

50 Con referencia ahora a las FIGURA 38A y 38B, se ilustra el elemento limitador de flujo cilíndrico 130. Según se muestra en estas figuras, el elemento limitador de flujo cilíndrico 130 incluye el ocluidor de globo 131 y la válvula de alivio 132, ambos integrados en el stent 118. La válvula de alivio 132 y el ocluidor de globo 131 se sitúan adyacentes entre sí dentro del stent 118. La FIGURA 38A representa el elemento limitador de flujo cilíndrico 130 en su posición inflada, ocluyendo el flujo dentro de la VCS.

55 La FIGURA 38B representa el dispositivo de oclusión en su posición desinflada, permitiendo el flujo a través de la VCS. Según se ilustra en la FIGURA 38B, el globo ocluidor 131 se puede acoplar a la válvula de alivio 132 y cuando se desinfla se puede contraer hacia la válvula de alivio 132. La válvula de alivio 132 se puede acoplar al stent 118 y se puede abrir para permitir el flujo de sangre cuando se alcanza una determinada presión dentro de la VCS. La válvula de alivio 132 se puede construir utilizando cualquiera de las técnicas, diseños y materiales descritos anteriormente con respecto a las válvulas de alivio.

60 Con referencia ahora a las FIGURA 39A y 39B, se ilustra el elemento limitador de flujo cilíndrico 133. Según se muestra en estas figuras, el elemento limitador de flujo cilíndrico 133 incluye el ocluidor de globo cilíndrico 134 y la válvula de alivio 135, ambos integrados en el stent 118. El globo ocluidor cilíndrico 134 se puede inflar para ajustarse a la forma del stent 118. Según se muestra en la FIGURA 39B, el globo ocluidor cilíndrico 134 puede tener una superficie exterior que se acopla a el stent 118 a lo largo de una parte de la superficie exterior. La válvula de alivio 135 se puede acoplar

al globo oclisor cilíndrico 134. El globo oclisor cilíndrico 134 puede definir el lumen interno 136 cuando se infla, a través del cual puede pasar la sangre si la válvula de alivio 135 se abre.

La FIGURA 39A representa el elemento limitador de flujo cilíndrico 133 con el globo oclisor cilíndrico 134 en una configuración inflada. Cuando está inflado, el globo oclisor cilíndrico 134 limita el flujo dentro de la VCS. Con el globo oclisor cilíndrico 134 inflado, la válvula de alivio 135 se puede abrir según sea necesario para aliviar cualquier sobrepresión en la VCS. La FIGURA 39B representa el elemento limitador de flujo cilíndrico 133 en una configuración desinflada. Cuando está desinflado, el elemento limitador de flujo cilíndrico 133 permite el flujo a través de la VCS. En la configuración desinflada, el globo oclisor cilíndrico 134 reduce su tamaño y se mueve hacia la parte de la pared del stent a la que se acopla el globo oclisor cilíndrico 134. Del mismo modo, la válvula de alivio 135 se mueve hacia el stent 118 cuando el elemento limitador de flujo cilíndrico 133 está en una configuración desinflada. El globo oclisor cilíndrico 134, que tiene un tamaño reducido cuando se desinfla, permite que la sangre fluya a través del stent 118, alrededor del globo oclisor 134 desinflado.

Con referencia ahora a las FIGURA 40A y 40B, se ilustra el elemento limitador de flujo cilíndrico 137. El elemento limitador de flujo cilíndrico 137 incluye el stent 118 y la válvula de alivio 138.

A diferencia de los dispositivos de oclusión ilustrados en las FIGURA 32-39, el elemento limitador de flujo cilíndrico 137 no incluye un globo. En su lugar, la válvula de alivio 138 se puede acoplar directamente al stent 118 según se muestra en la FIGURA 40B. El stent 118 puede ser un stent expandible y se puede anclar a la pared interior de la VCS. La válvula de alivio 138 puede tomar la forma y tener características similares a cualquiera de las válvulas de alivio descritas anteriormente con respecto a las FIGURA 32-39. El elemento limitador de flujo cilíndrico 137 puede eliminar por completo el flujo en la VCS hasta que se alcance un determinado umbral de presión en la VCS, momento en el que la válvula de alivio 138 se puede abrir para permitir el flujo desde la VCS a la aurícula derecha.

Con referencia ahora a la FIGURA 41, el elemento limitador de flujo cilíndrico 112 de la FIGURA 32 se ilustra acoplado al filtro 126. El filtro 126 se puede colocar aguas abajo del elemento limitador de flujo cilíndrico 112. Cuando la válvula de alivio 115 se cierra, la sangre se puede acumular en el lumen central 114 del globo cilíndrico 113, resultando en una columna de sangre estancada, lo que conduce a la trombosis. Cuando se abre la válvula de alivio 115, se puede liberar el trombo en la aurícula derecha, lo que puede causar problemas graves e incluso la muerte. El filtro 126, se puede soportar directamente por un catéter o por una característica estructural del elemento limitador de flujo cilíndrico 112, tal como el globo cilíndrico 113, la válvula de alivio 115 o el stent 118, si procede, y se puede utilizar para atrapar el trombo. Por ejemplo, el filtro 126 se puede acoplar al globo cilíndrico 113 en el extremo inferior del elemento limitador de flujo cilíndrico 112, según se muestra en la FIGURA 41. Se entiende que el filtro 126 se puede integrar en cualquiera de los elementos limitadores de flujo descritos en la presente memoria.

Para determinar si la VCS está totalmente ocluida o en qué grado lo está, se pueden emplear métodos tradicionales que implican la inyección de un agente de contraste en el paciente y la observación del movimiento del agente de contraste bajo fluoroscopia. Alternativamente, los sensores de presión se pueden colocar en relación con el globo de oclusión, según se describe en la presente memoria, y las formas de onda de presión se pueden analizar para determinar si la VCS está ocluida. Por ejemplo, los sensores de presión del sistema de insuficiencia cardíaca CardioMEMS™ están disponibles de Abbott, St. Paul, Minnesota.

Los sensores de presión se pueden comunicar de forma inalámbrica con, por ejemplo, el controlador implantado. Las formas de onda de presión también se pueden analizar para determinar las presiones de llenado de un paciente, las condiciones diastólicas y/u otras afecciones o indicaciones cardíacas. Por ejemplo, las formas de onda se pueden analizar para detectar una onda 'C-V' prominente que indique una regurgitación tricuspídea debida a una sobrecarga de volumen. En otro ejemplo, las formas de onda pueden detectar una onda "A" que sugiera un bloqueo cardíaco completo, una taquicardia ventricular (TV) o una hipertensión pulmonar. Los sistemas descritos en la presente memoria se pueden utilizar como herramienta de supervisión diagnóstica mediante el análisis de las formas de onda y pueden responder en consecuencia utilizando las técnicas de oclusión de la VCS descritas en la presente memoria.

La FIGURA 42A ilustra el sensor de presión 140 que puede generar formas de onda de presión. El sensor de presión 140 se puede incorporar en el catéter 31 y se puede disponer en una ubicación proximal al globo de oclusión para proporcionar mediciones de presión indicativas de la presión de la vena yugular (PVJ). El sensor de presión 156 se puede incorporar de forma opcional al catéter 31 distal al globo de oclusión. Un usuario del sistema ilustrado en la FIGURA 42A puede supervisar las lecturas de la forma de onda del sensor de presión 140 y determinar cuándo la forma de onda cambia de fásica a no fásica. Cuando el globo de oclusión se desinfla, la forma de onda de presión variará en fase con el latido del corazón, según se ilustra en la curva 141 de la FIGURA 42B. Cuando el globo de oclusión se infla, la forma de onda de presión se aplanará. De esta manera se puede determinar si la VCS está ocluida, sin necesidad de inyectar contraste y sin que el paciente esté en un laboratorio de cateterismo o bajo rayos X. Además, la forma de onda de presión se puede utilizar para determinar cuándo se debe accionar el elemento limitador de flujo y cuándo se debe dejar de accionar el elemento limitador de flujo.

Otra alternativa al uso de rayos X/fluoroscopia para determinar la oclusión de la VCS emplea dos sensores de presión en lados opuestos del dispositivo oclisor. Por ejemplo, la FIGURA 4A descrita anteriormente ilustra un sistema que

tiene el catéter 31 que incluye el elemento limitador de flujo 32, el sensor 42 y el sensor 43. Según se muestra en la FIGURA 4A, el sensor 42 se coloca distalmente al elemento limitador de flujo 32 y el sensor 43 se coloca proximalmente al elemento limitador de flujo 32. Los sensores 42 y 43 pueden ser sensores de presión y, según se ha explicado anteriormente, se pueden utilizar para determinar la extensión de la oclusión causada por el elemento limitador de flujo 32, por ejemplo, supervisando el diferencial de presión a través del elemento limitador de flujo 32. El valor de la presión diferencial puede ser indicativo de la cantidad o el grado de oclusión. Además, el diferencial de presión se puede utilizar para determinar cuándo se debe accionar el elemento limitador de flujo y cuándo se debe dejar de accionar el elemento limitador de flujo.

Aunque la FIGURA 4A ilustra una disposición de sensores, se entiende que se pueden utilizar otras disposiciones de sensores para obtener información relevante. Según se muestra en la FIGURA 43, una disposición alternativa de sensores incluye el catéter 31, que se puede introducir en la vasculatura del paciente por medio de un dispositivo de administración, tal como la vaina introductora 144. El catéter 31 se extiende preferiblemente en la VCS, entra en el corazón a través de la aurícula derecha, se extiende en el ventrículo derecho y entra en la arteria pulmonar a través de la válvula pulmonar. Los sensores 145, 146 y 147 se pueden colocar a lo largo del catéter 31 de modo que el sensor 145 se coloca dentro del elemento limitador de flujo 32 para medir la presión dentro del elemento limitador de flujo 32 (es decir, la presión del globo), el sensor 146 se coloca a lo largo del catéter 31 distalmente al elemento limitador de flujo 32 y dentro de la VCS para medir la presión de la VCS o de la aurícula derecha, y el sensor 147 se coloca a lo largo del catéter 31, distalmente al sensor 146, de tal manera que el sensor 147 se coloca dentro de la arteria pulmonar y mide la presión de la arteria pulmonar. Para medir la presión por encima o proximal al elemento limitador de flujo 32, el sensor 148 se puede colocar directamente o incorporarse de otro modo en el extremo distal de la vaina 144, donde la vaina introductora 144 entra en la VCS. La presión medida por el sensor 148 es indicativa de la PVJ. El catéter 31 puede incluir varios lúmenes, que se utilizan como lúmenes de inflado, lúmenes de actuación y/o para la comunicación eléctrica entre el controlador y el elemento limitador de flujo 32 y/o los sensores 145, 146 y 147. La vaina introductora 144 también puede incluir lúmenes para la comunicación eléctrica entre el sensor 148 y el controlador.

Con referencia ahora a la FIGURA 44, se describe otra forma de realización alternativa que incluye vaina introductora 144. La forma de realización ilustrada en la FIGURA 44 es similar a la de la FIGURA 43, excepto que el elemento limitador de flujo 32 y los sensores 145 y 146 también se incorporan en la vaina introductora 144. De manera similar al dispositivo ilustrado en la FIGURA 43, el sensor 148 se puede colocar por encima o proximal al elemento limitador de flujo 32 y puede medir la presión por encima o proximal al elemento limitador de flujo 32, que es indicativa de la PVJ. El sensor 145 se coloca dentro del elemento limitador de flujo 32 para medir la presión dentro del elemento limitador de flujo 32 (es decir, la presión del globo). El sensor 146 se coloca cerca de un extremo distal de la vaina introductora 144, que es distal al elemento limitador de flujo 32 y se coloca dentro de la VCS para medir la presión de la VCS o de la aurícula derecha. Además, de forma similar al dispositivo ilustrado en la FIGURA 43, el catéter 31 se puede introducir a través de la vaina introductora 144 y extenderse a través de la aurícula derecha y hasta la arteria pulmonar. El sensor 147 se dispone preferiblemente en un extremo distal del catéter 31, de modo que se coloca dentro de la arteria pulmonar y mide la presión de la arteria pulmonar. La vaina introductora 144 puede incluir varios lúmenes utilizados como lúmenes de inflado, lúmenes de accionamiento y/o para la comunicación eléctrica entre el controlador y el elemento limitador de flujo 32 y/o los sensores 145, 146 y 148. El catéter 31 también puede incluir lúmenes para la comunicación eléctrica entre el sensor 147 y el controlador.

En la forma de realización de la FIGURA 44, el elemento limitador de flujo 32 se puede inflar y desinflar de forma selectiva independientemente de la presencia del catéter 31. Como el elemento limitador de flujo 32 y los sensores 145, 146 y 148 se disponen en la vaina introductora 144, el tratamiento terapéutico que implica el inflado y desinflado del elemento limitador de flujo 32 para ocluir de forma selectiva la VCS se puede lograr sin la introducción del catéter 31. Además, los diferenciales de presión a través del elemento limitador de flujo 32 se pueden determinar mediante los sensores 148 y 146, esté o no desplegado el catéter 31.

Con referencia ahora a la FIGURA 45, se describe otra forma de realización del sistema de oclusión de la VCS construido de acuerdo con los principios de la presente invención. El catéter 31 incluye preferiblemente dos globos de oclusión, el globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143. Los sensores 129, 139 y 149 también se pueden disponer en el catéter 31, de tal manera que el sensor 129 se disponga proximalmente al globo de oclusión de la vena ácigos 142 para medir la presión distal al globo de oclusión de la vena ácigos 142, el sensor 139 se dispone entre el globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143 para medir la presión entre el globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143, y el sensor 149 se dispone distal al globo de oclusión de la VCS 143 para medir la presión distal al globo de oclusión de la VCS. Además, el sensor 145 se coloca dentro del globo de oclusión de la VCS 143 para medir la presión dentro del globo de oclusión de la VCS 143 (es decir, la presión del globo de oclusión de la VCS) y el sensor 155 se coloca dentro del globo de oclusión de la vena ácigos 142 para medir la presión dentro del globo de oclusión de la vena ácigos 142 (es decir, la presión del globo de oclusión de la vena ácigos). Además, los diferenciales de presión a través del globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143 se pueden determinar utilizando los sensores 129 y 139, y 139 y 149, respectivamente. El valor de la presión diferencial puede ser indicativo de la cantidad o el grado de oclusión.

La vena ácigos 16 drena la parte posterior del tórax hacia la VCS. Cuando la VCS está obstruida, la vena ácigos puede proporcionar una vía alternativa a la aurícula derecha, desviando de este modo de forma natural el flujo de sangre de la VCS ocluida de vuelta hacia la aurícula derecha. En concreto, si la VCS está ocluida por debajo del origen de la vena ácigos, la presión acumulada por encima de la parte ocluida de la VCS puede hacer que un porcentaje de la sangre venosa se desplace retrógradamente a través de la vena ácigos hacia el tórax. El globo de oclusión de la vena ácigos 142 se puede colocar en la VCS adyacente a la vena ácigos de tal manera que el inflado del globo de oclusión de la vena ácigos 142 restrinja o impida que el flujo de sangre entre en la vena ácigos desde la VCS. El globo de oclusión de la VCS 143 se puede colocar debajo de la vena ácigos, distal al globo de oclusión de la vena ácigos 142, de tal manera que el inflado del globo de oclusión de la VCS 143 ocluya la VCS, pero permita el flujo de sangre hacia la vena ácigos. El catéter 31 puede incluir varios lúmenes utilizados como lúmenes de inflado y/o lúmenes de accionamiento entre el controlador y el globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143.

El globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143 se pueden inflar y desinflar de forma selectiva e independiente. Por ejemplo, el globo de oclusión de la vena ácigos 142 se puede desinflar mientras el globo de oclusión de la VCS 143 se puede inflar, el globo de oclusión de la vena ácigos 142 se puede inflar mientras el globo de oclusión de la VCS 143 se desinfla, o ambos globos se pueden inflar o desinflar al mismo tiempo. El globo de oclusión de la vena ácigos 142 y el globo de oclusión de la VCS 143 también se pueden inflar total o parcialmente en función de la cantidad de flujo que se desee devolver a la aurícula derecha.

Cuando se infla el globo de oclusión de la VCS 143 y se desinfla el globo de oclusión de la vena ácigos 142, la VCS está abierta por encima del globo de oclusión de la VCS 143 y se permite que la sangre viaje a través de la vena ácigos hacia la aurícula derecha. Si se desea reducir aún más el flujo de vuelta a la aurícula derecha (reduciendo aún más la precarga), se puede inflar el globo de oclusión de la vena ácigos 142, ocluyendo de este modo la vena ácigos y evitando que actúe como una derivación natural.

Los sistemas de la presente invención se pueden utilizar solos, según se ha descrito en

los ejemplos anteriores, o en combinación con otros dispositivos configurados para asistir la función cardíaca. Por ejemplo, la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención se puede utilizar en combinación con una bomba, tal como una bomba de globo intraaórtica ("BGIA") o un dispositivo de asistencia ventricular izquierda ("DAVI") percutáneo o quirúrgico, un dispositivo de asistencia ventricular derecha ("DAVD") o cualquier otra bomba cardiovascular (es decir, cardíaca, venosa o arterial), tanto si se utiliza para una asistencia cardíaca completa como para una asistencia temporal, permitiendo de este modo la descarga sincrónica o asincrónica (venosa y arterial) de la precarga y la poscarga cardíacas, respectivamente. Por ejemplo,

la oclusión de la VCS de acuerdo con los principios de la presente invención se puede utilizar en combinación con la bomba cardíaca Impella® disponible de Abiomed®, Danvers, Massachusetts, según se describe con más detalle a continuación con referencia a la FIGURA 49. Las FIGURA 49 y 51-54 ilustran el sistema de oclusión de la VCS combinado con sistemas DAVD, DAVI y BGIA.

Un sistema de la presente invención también se podría acoplar a otros dispositivos, tales como los marcapasos biventriculares y los dispositivos neuromoduladores. Por ejemplo, los marcapasos biventriculares se diseñan para resincronizar la función cardíaca; si la oclusión de la VCS altera de forma favorable la interacción entre el VD y el VI, entonces puede hacer que el ritmo biventricular sea más eficaz. Del mismo modo, el tratamiento de oclusión de la VCS se puede utilizar junto con dispositivos neuromoduladores, de tal manera que los sistemas tengan una acción combinada significativa en la estimulación de las eferencias vagales, aumentando de este modo la eficacia del dispositivo neuromodulador. Otra aplicación potencial puede ser la de desenmascarar la insuficiencia ventricular derecha después de que un paciente sea equipado con un DAVI. Modulando la cantidad de retorno venoso al ventrículo derecho, puede ser posible reducir la sobrecarga y, por tanto, "acondicionar" el miocardio del ventrículo derecho para que tolere un mayor retorno venoso impulsado por el DAVI.

Mientras que el elemento limitador de flujo 32 se ha descrito anteriormente como colocado dentro de la VCS e inflado y desinflado dentro de la VCS, la oclusión terapéutica de la VCS, según se describe en la presente memoria, se puede lograr de forma alternativa utilizando un manguito envuelto alrededor del exterior de la VCS para constreñir de forma selectiva la VCS. Con referencia ahora a la FIGURA 46, se ilustra el manguito 150 envuelto alrededor de la VCS.

Según se muestra adicionalmente en las FIGURA 47A-D, el manguito 150 puede incluir la correa 151, el elemento de oclusión 152 y el elemento de cierre 153. El elemento de oclusión 152 se puede incorporar en la correa 151 de tal manera que el elemento de oclusión 152 se extienda hacia fuera tanto desde una superficie exterior de la correa 151 ilustrada en la FIGURA 47A como desde una superficie interior de la correa 151, ilustrada en la FIGURA 47B. El lado o superficie interior de la correa 151 es el lado que mira hacia la VCS y el lado o superficie exterior de la correa 151 es el lado que mira hacia fuera de la VCS.

La correa 151 puede tener una forma generalmente rectangular. El elemento de cierre 153 puede ser cualquier sistema conocido para fijar de forma extraíble un lado de la correa 151 a otro lado de la correa 151.

Por ejemplo, la correa 151 puede tener un elemento de cierre magnético para asegurar firmemente el manguito 150 a la VCS. La línea de aire 154 se puede conectar al elemento de oclusión 152 en un extremo y a un controlador en el otro extremo. El elemento de oclusión tiene preferiblemente propiedades elásticas, de tal manera que se infla cuando la línea de aire 154 suministra aire u otro fluido al elemento de oclusión 152. El elemento de oclusión 152 se puede expandir hacia fuera desde el lado interior de la correa 151 cuando se infla.

Con referencia de nuevo a la FIGURA 46, la correa 151 del manguito 150 se puede envolver alrededor de la VCS y se puede bloquear firmemente en la VCS utilizando el elemento de cierre 153. Después de bloquear el manguito 150 en su lugar en la VCS, el elemento de oclusión 152 se puede inflar de forma selectiva y por lo tanto se puede expandir hacia la VCS mediante el suministro de fluido a través de la línea de aire 154. Como la correa 151 es, en esencia, no elástica, el inflado del elemento de oclusión 152 producirá la expansión del elemento de oclusión 152 y la compresión de la VCS, restringiendo de este modo el flujo a través de la VCS. En consecuencia, la oclusión de la VCS se puede lograr cuando el elemento de oclusión 152 se expande e invade la VCS, haciendo que la VCS se doble hacia adentro. Por lo tanto, al desviar e inflar de forma selectiva el elemento de oclusión 152, se puede lograr la oclusión terapéutica de la VCS descrita en la presente memoria.

El controlador 33 se programa para hacer que el elemento limitador de flujo 32 ocluya, al menos parcialmente, la VCS durante un primer intervalo de tiempo predeterminado, y a continuación se contraiga, por ejemplo, se desinfe, durante un segundo intervalo de tiempo predeterminado, por ejemplo, al menos un segundo, menos de un minuto, o entre uno y treinta segundos. Preferiblemente, el primer intervalo de tiempo predeterminado es más de un minuto, entre dos y ocho minutos, o entre cuatro y seis minutos. Por ejemplo, el primer intervalo de tiempo predeterminado puede ser de cinco minutos, más o menos un minuto. Además, el primer intervalo de tiempo predeterminado es preferiblemente significativamente más largo que el segundo intervalo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, el primer intervalo de tiempo predeterminado puede ser al menos 5 veces más largo, al menos 10 veces más largo, al menos 20 veces más largo, o al menos 30 veces más largo que el segundo intervalo de tiempo predeterminado. En algunos datos descritos en la presente memoria, por ejemplo, el intervalo de tiempo de oclusión es de 5 minutos mientras que el intervalo de tiempo contraído es de 10 segundos. En algunas formas de realización, el controlador 33 se programa para hacer que el elemento limitador de flujo 32 ocluya por completo la VCS durante los primeros intervalos de tiempo predeterminados. El controlador 33 se puede programar para hacer que el elemento limitador de flujo 32 pase del estado de oclusión durante el primer intervalo de tiempo predeterminado al estado contraído durante el segundo intervalo de tiempo predeterminado durante muchos ciclos a lo largo de un tratamiento. Según se describe con más detalle en la presente memoria, el controlador 33 se puede programar para hacer que el elemento limitador de flujo 32 ajuste el tiempo del primer intervalo de tiempo predeterminado (por ejemplo, a un tercer intervalo de tiempo predeterminado) y/o ajuste el tiempo del segundo intervalo de tiempo predeterminado (por ejemplo, a un cuarto intervalo de tiempo predeterminado) de forma automática (por ejemplo, en respuesta a los parámetros detectados por uno o más sensores) y/o en respuesta a la entrada del usuario. Como comprenderá un experto en la técnica, se pueden realizar otros ajustes de los intervalos de tiempo a lo largo del curso del tratamiento.

Con referencia ahora a la FIGURA 48, se describe un sistema alternativo de ejemplo 30' de la presente invención. El sistema 30' es similar al sistema 30 e incluye un catéter 31 que tiene un elemento limitador de flujo 32 dispuesto en la parte distal 34. El sistema 30' difiere del sistema 30 en que el catéter 31 se acopla de forma extraíble en el extremo proximal 35 al sistema controlador externo 200. Por ejemplo, el catéter 31 se puede desacoplar del controlador 33 y se puede acoplar al sistema controlador externo 200 durante una visita al hospital de modo que el médico pueda supervisar y ajustar el funcionamiento del elemento limitador de flujo 32 directamente. El catéter 31 puede incluir un globo de flotación distal 201 opcional dispuesto en la parte distal 34, distal al elemento limitador de flujo 32. Según se muestra en la FIGURA 48, el globo de flotación distal 201 se puede colocar dentro de la arteria pulmonar del paciente.

El sistema controlador externo 200 incluye la pantalla 202, por ejemplo, una interfaz gráfica de usuario, acoplada eléctricamente a la fuente de inflado 203 y al controlador externo 204. La pantalla 202 se comunica con la fuente de inflado 203 y el controlador externo 204 para mostrar información, por ejemplo, parámetros vitales fisiológicos o del sistema, relativa al funcionamiento del sistema 30' para su revisión o ajuste por parte del médico, o una alerta generada por el controlador externo 204. El médico puede revisar los datos mostrados en la pantalla 202 para solucionar un mal funcionamiento o ajustar los parámetros del sistema por medio de la interfaz gráfica de usuario.

La fuente de inflado 203 incluye un mecanismo de accionamiento, por ejemplo, un motor, una bomba, para accionar el elemento limitador de flujo 32. La fuente de inflado 203 incluye además una fuente del medio de inflado, por ejemplo, gas o fluido, de tal manera que el mecanismo de accionamiento pueda transferir el medio de inflado entre la fuente de inflado 203 y el elemento limitador de flujo 32 por medio del conector del elemento limitador de flujo 209 en respuesta a los comandos del controlador externo 204. Además, el catéter 31, cuando es parcialmente externo, proporciona un diseño a prueba de fallos, en el sentido de que el elemento limitador de flujo 32 sólo se puede inflar para proporcionar oclusión cuando el extremo proximal del catéter 31 se acopla al controlador externo 204. Un acoplamiento de desconexión rápida de este tipo en el extremo proximal 35 permite que el catéter se desconecte rápidamente del controlador externo 204 para su limpieza y/o emergencia.

El controlador externo 204 incluye un procesador programado para controlar las señales del mecanismo de accionamiento de la fuente de inflado 203, y una memoria para almacenar instrucciones en la misma. El controlador

externo 204 también incluye un sistema de alimentación, por ejemplo, una batería que proporciona la energía necesaria para operar el procesador, la fuente de inflado 203 y la pantalla 202. Alternativamente, el controlador externo 204 puede recibir energía por medio de un cable eléctrico enchufado a una fuente de energía eléctrica, por ejemplo, una toma de corriente.

El catéter 31 se puede acoplar en su extremo proximal 35 al conector 205 del globo de flotación distal para la comunicación fluida con una fuente de medio de inflado, por ejemplo, gas o fluido, de tal manera que se pueda transferir un medio de inflado entre la fuente de medio de inflado y el globo de flotación distal 201 en respuesta a los comandos del controlador externo 204, para de este modo anclar el globo de flotación distal 201 dentro de la arteria pulmonar del paciente. El catéter 31 también se puede acoplar en el extremo proximal 35 al conector 206 del termistor para la comunicación con un monitor de gasto cardíaco (CO) para medir y supervisar la temperatura, y al conector 207 de presión arterial pulmonar para la comunicación con el monitor de CO para medir y supervisar la presión arterial pulmonar.

El controlador externo 204 se puede acoplar al catéter 31 en el extremo proximal 35 por medio del conector de presión de la aurícula derecha 208 para medir y supervisar la presión auricular derecha. El controlador externo 204 también se puede acoplar al catéter 31 en el extremo proximal 35 por medio del conector del elemento limitador de flujo 209 para medir y supervisar la cantidad de medio de inflado transferido entre la fuente de inflado 203 y el elemento limitador de flujo 32, por ejemplo, la presión dentro del elemento limitador de flujo 32. El controlador externo 204 también se puede acoplar al conector de presión de la vena yugular 210 para medir y supervisar la presión de la vena yugular procedente de un puerto lateral de la vaina.

El procesador del controlador externo 204 puede incluir un circuito de transferencia de datos, según se ha descrito anteriormente, que supervisa una entrada de un sensor externo, por ejemplo, colocado en el catéter 31, y proporciona esa señal al procesador. El procesador se programa para recibir la entrada del circuito de transferencia de datos y ajustar el intervalo durante el cual el elemento limitador de flujo 32 se mantiene en el estado expandido, o para ajustar el grado de oclusión causado por el elemento limitador de flujo 32. Por lo tanto, por ejemplo, el catéter 31 puede tener uno o más sensores opcionales colocados dentro de la parte distal 34 del catéter para medir parámetros, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, el caudal sanguíneo, el volumen sanguíneo, la presión, como la presión de llenado cardíaco y la presión venosa central. La salida de los sensores se transmite al circuito de transferencia de datos del controlador externo 204, que puede preprocesar la señal de entrada, por ejemplo, diezmar y digitalizar la salida de los sensores, antes de suministrarla al procesador. La señal suministrada al procesador permite evaluar la eficacia del elemento limitador de flujo 32, por ejemplo, mostrando la reducción de la presión venosa durante la oclusión y durante la permeabilidad, y se puede utilizar por el médico para determinar cuánta oclusión es necesaria para regular el retorno sanguíneo venoso en función de la gravedad de la congestión en el paciente. Como comprenderá un experto en la técnica, el sistema 30' puede emplear cualquier combinación de elementos limitadores del flujo y sensores según se ha descrito anteriormente.

Con referencia ahora a la FIGURA 49, se describe un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVI transvalvular. Por ejemplo, el sistema de oclusión de la VCS 30 que tiene un elemento limitador de flujo 32 en la parte distal 34 del catéter 31 se puede colocar dentro de la VCS, según se ha descrito anteriormente, para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma intermitente, y el sistema DAVI 211 se puede colocar en el lado izquierdo del corazón, ofreciendo un soporte hemodinámico completo. En un ejemplo, el sistema DAVI 211 es una bomba cardíaca Impella CP® disponible de Abiomed® de Danvers, Massachusetts. El sistema DAVI 211 incluye de forma ilustrativa el extremo de entrada 212, el extremo de salida 213, la bomba impulsora 214 y el anclaje 215, dispuesto en una parte distal del catéter 216. Por ejemplo, el anclaje 215 puede ser un anclaje pigtail. Durante el funcionamiento, el extremo de entrada 212 se coloca en el ventrículo izquierdo y el extremo de salida 213 se coloca en la aorta ascendente. Cuando se acciona la bomba impulsora 214, la sangre dentro del ventrículo izquierdo se bombea a través del extremo de entrada 212 y se expulsa a la aorta por medio del extremo de salida 213, imitando de este modo la vía natural del flujo de sangre, descargando el ventrículo izquierdo y aumentando la perfusión coronaria y sistémica. Por ejemplo, la bomba impulsora 214 puede suministrar hasta 5,0 l/min de flujo de sangre de avance desde el ventrículo izquierdo a la aorta. Como comprenderá un experto en la técnica, se puede utilizar cualquier bomba adecuada.

Además, el sistema DAVI 211 incluye el controlador 217 configurado para acoplarse de forma operativa al catéter 216 para accionar la bomba 214 para bombear sangre del ventrículo izquierdo a la aorta, descargando de este modo el ventrículo izquierdo y aumentando la perfusión coronaria y sistémica. El controlador 217 y el controlador 33 pueden ser el mismo y/o se pueden incorporar en la misma unidad de alojamiento, de tal manera que se acople de forma operativa un único controlador al elemento limitador de flujo 32 y a la bomba 214. El controlador 33 puede accionar el elemento limitador de flujo 32 para ocluir, al menos parcialmente, la VCS de forma simultánea con el controlador 217 que acciona la bomba 214 para bombear la sangre del ventrículo izquierdo a la aorta.

La FIGURA 50 presenta los resultados obtenidos en un modelo animal, que muestran el volumen total del ventrículo izquierdo ("VI") - la presión del VI para (1) un modelo de referencia; (2) un modelo de DAVI; y (3) un modelo de DAVI + sistema de oclusión de la VCS. Como resulta evidente al comparar el modelo (3) con los modelos (1) y (2), se produce una reducción de la precarga cardíaca ("PC") y de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo ("TPVI") con el uso de un sistema de oclusión de la VCS, según se describe en la presente memoria, en combinación con un DAVI

transvalvular (bomba cardíaca Impella CP® disponible de Abiomed® de Danvers, Massachusetts), lo que demuestra una mejor funcionalidad y eficacia en la reducción de la precarga causada por el DAVI. Además, el DAVI transvalvular se puede operar a una tasa de bombeo más baja, al tiempo que consigue un apoyo cardiovascular sistémico suficiente, reduciendo por lo tanto la posibilidad de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con el DAVI.

Con referencia ahora a la FIGURA 51, se describe un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVD transvalvular. Por ejemplo, el sistema de oclusión de la VCS 30 que tiene un elemento limitador de flujo 32 en la parte distal 34 del catéter 31 se puede colocar dentro de la VCS, según se ha descrito anteriormente, para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma intermitente, y el sistema DAVD 218 se puede colocar distalmente al elemento limitador de flujo 32 en el catéter 31, ofreciendo un soporte hemodinámico completo. En un ejemplo, el sistema DAVD 218 es una bomba cardíaca Impella RP® disponible en Abiomed® de Danvers, Massachusetts. El sistema DAVD 218 incluye de forma ilustrativa el extremo de entrada 219, el extremo de salida 220, la bomba impulsora 221 y el anclaje 222, dispuestos en una parte distal del catéter 223. Por ejemplo, el anclaje 222 puede ser un anclaje pigtail. Durante el funcionamiento, el extremo de salida 220 se coloca en la arteria pulmonar y el extremo de entrada 219 se coloca en la VCS, distal al elemento limitador de flujo 32. Cuando se acciona la bomba impulsora 221, la sangre dentro de la VCS se bombea a través del extremo de entrada 219 y se expulsa a la arteria pulmonar por medio del extremo de salida 220, imitando de este modo la vía natural del flujo de sangre y descargando el ventrículo derecho. Por ejemplo, la bomba impulsora 221 puede suministrar hasta 5,0 l/min de flujo de sangre de avance desde la VCS a la arteria pulmonar.

Como comprenderá un experto en la técnica, se puede utilizar cualquier bomba adecuada.

Además, el controlador 33 se puede configurar para acoplarse de forma operativa al sistema DAVD 218 para accionar la bomba 221 para bombear sangre desde la VCS a la arteria pulmonar, descargando de este modo el ventrículo derecho. Por lo tanto, el controlador 33 puede accionar de forma simultánea el elemento limitador de flujo 32 para ocluir al menos parcialmente la VCS y la bomba 221 para bombear sangre desde la VCS a la arteria pulmonar.

Con referencia ahora a la FIGURA 52, se describe un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVD transvalvular alternativo. Por ejemplo, el sistema de oclusión de la VCS 30 que tiene un elemento limitador de flujo 32 en la parte distal 34 del catéter 31 se puede colocar dentro de la VCS, según se ha descrito anteriormente, para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma intermitente, y el sistema DAVD 218 se puede colocar en el lado derecho del corazón, ofreciendo un soporte hemodinámico completo. En un ejemplo, el sistema DAVD 218 es una bomba cardíaca Impella CP® disponible en Abiomed® de Danvers, Massachusetts. El sistema DAVD 218 incluye de forma ilustrativa el extremo de entrada 219, el extremo de salida 220, la bomba impulsora 221 y el anclaje 222, dispuestos en una parte distal del catéter 223. Por ejemplo, el anclaje 222 puede ser un anclaje pigtail. Durante el funcionamiento, el extremo de entrada 219 se coloca en la vena cava inferior (VCI) y el extremo de salida 220 se coloca en la arteria pulmonar. Cuando se acciona la bomba impulsora 221, la sangre dentro de la VCI se bombea a través del extremo de entrada 219 y se expulsa a la arteria pulmonar por medio del extremo de salida 220, imitando de este modo la vía natural del flujo de sangre, descargando el ventrículo derecho. Por ejemplo, la bomba impulsora 221 puede suministrar hasta 5,0 l/min de flujo de sangre de avance desde la VCI a la arteria pulmonar. Como comprenderá un experto en la técnica, se puede utilizar cualquier bomba adecuada.

Además, el sistema DAVD 218 incluye un controlador 224 configurado para ser acoplado de forma operativa al catéter 223 para accionar la bomba 221 para bombear sangre desde la VCI a la arteria pulmonar, descargando de este modo el ventrículo derecho. El controlador 224 y el controlador 33 pueden ser el mismo y/o estar incorporados en la misma unidad de alojamiento, de tal manera que se acople un único controlador de forma operativa al elemento limitador de flujo 32 y a la bomba 221. El controlador 33 puede accionar el elemento limitador de flujo 32 para ocluir, al menos parcialmente, la VCS de forma simultánea con el controlador 224 que acciona la bomba 221 para bombear la sangre de la VCI a la arteria pulmonar.

Con referencia ahora a la FIGURA 53, se describe un sistema de oclusión de la VCS en combinación con un DAVI transapical. Por ejemplo, el sistema de oclusión de la VCS 30 que tiene un elemento limitador de flujo 32 en la parte distal 34 del catéter 31 se puede colocar dentro de la VCS, según se ha descrito anteriormente, para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma intermitente, y el sistema DAVI 225 se puede colocar transapicalmente en el lado izquierdo del corazón, ofreciendo un soporte hemodinámico completo. En un ejemplo, el sistema DAVI 225 es un sistema HeartWare™ HVAD™ disponible en HeartWare, Inc. de Miami Lakes, Florida. El sistema DAVI 225 incluye de forma ilustrativa el extremo de entrada 226, el extremo de salida 227 y la bomba 228, implantados cerca del ápice del ventrículo izquierdo. Durante el funcionamiento, el extremo de entrada 226 se coloca en el ventrículo izquierdo y el extremo de salida 227 se coloca en la aorta ascendente. Cuando se acciona la bomba 228, la sangre del ventrículo izquierdo se bombea a través del extremo de entrada 226 y se expulsa a la aorta por medio del extremo de salida 227, imitando de este modo la vía natural del flujo de sangre, descargando el ventrículo izquierdo y aumentando la perfusión coronaria y sistémica. Como comprenderá un experto en la técnica, se puede utilizar cualquier bomba adecuada.

Además, el sistema DAVI 225 incluye el controlador 229 configurado para ser acoplado de forma operativa a la bomba 228 para accionar la bomba 228 para bombear sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta. El controlador 229 y el controlador 33 pueden ser el mismo y/o estar incorporados en la misma unidad de alojamiento, de tal manera que se

acople de forma operativa un único controlador al elemento limitador de flujo 32 y a la bomba 228. El controlador 33 puede accionar el elemento limitador de flujo 32 para ocluir al menos parcialmente la VCS mientras el controlador 229 acciona de forma simultánea la bomba 228 para bombear sangre del ventrículo izquierdo a la aorta.

- 5 Con referencia ahora a la FIGURA 54, se describe un sistema de oclusión de la VCS en combinación con una bomba de globo intraaórtica (BGIA). Por ejemplo, el sistema de oclusión de la VCS 30, que tiene un elemento limitador de flujo 32 en la parte distal 34 del catéter 31, se puede colocar dentro de la VCS, según se ha descrito anteriormente, para ocluir al menos parcialmente la VCS de forma intermitente, y la BGIA 230 se puede colocar en la aorta descendente. La BGIA puede incluir un elemento limitador de flujo 231 y un catéter 232 acoplado al elemento limitador de flujo 231. El elemento limitador de flujo 231 comprende, de forma ilustrativa, un globo capaz de transitar entre un estado contraído, que permite la colocación transluminal, y un estado expandido, desplegado. El elemento limitador de flujo 231 se dimensiona y conforma preferiblemente de modo que ocluya parcial o totalmente el flujo en la aorta en el estado expandido. El catéter 232 se puede acoplar al controlador 33 en un extremo proximal. El controlador 33, alberga el mecanismo de accionamiento 36 para accionar independientemente el elemento limitador de flujo 32 y el elemento limitador de flujo 231. Según se muestra en la FIGURA 54, el elemento limitador de flujo 231 y el elemento limitador de flujo 32 se pueden acoplar al mismo controlador, de tal manera que un único controlador se acople de forma operativa al elemento limitador de flujo 32, al elemento limitador de flujo 231 y a la bomba 221. Sin embargo, se entiende que el elemento limitador de flujo 32 y el elemento limitador de flujo 231 se puedan acoplar a diferentes controladores y/o diferentes bombas. Durante el funcionamiento, el elemento limitador de flujo 231 se colocará dentro de la aorta descendente y se inflará y desinflará de forma intermitente. El inflado se puede programar para que coincida con la diástole y el desinflado se puede programar para que coincida con la sístole. Cuando el elemento limitador de flujo 231 se desinfla, se crea un efecto de succión en la aorta, facilitando la transferencia de sangre del ventrículo izquierdo a la aorta durante la sístole.
- 25 La combinación del sistema de oclusión de la VCS con un DAV, un DAVD o un DAVI puede reducir la velocidad de flujo necesaria del DAV para lograr la misma respuesta hemodinámica en el paciente. Esto reduciría la velocidad requerida de la bomba, con lo que se reducirían las posibles complicaciones asociadas a la mayor velocidad de la bomba necesaria para generar mayores caudales. Además, la oclusión intermitente de la VCS tras la implantación de la bomba puede ayudar a descargar el ventrículo derecho mientras el DAVI alcanza su velocidad de funcionamiento.
- 30 Se debe entender que la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otras formas de realización están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para proporcionar una mejora en el rendimiento cardíaco de un paciente con insuficiencia cardíaca, comprendiendo el sistema:

un catéter (31, 31', 80, 90) que tiene un extremo proximal (35) y una región distal (34, 72, 84), estando el catéter configurado para su colocación intravascular de modo que la región distal se disponga en una vena cava superior (VCS) del paciente;

un elemento limitador de flujo (32, 32', 50, 81, 91, 112, 130, 133, 137, 143) dispuesto en la región distal del catéter, estando el elemento limitador de flujo configurado para que sea accionado de forma selectiva para ocluir al menos parcialmente la VCS; y

un controlador (33) configurado para que se acople de forma operativa al catéter para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS durante un intervalo que abarca múltiples ciclos cardíacos, en donde el controlador se configura para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS durante un primer intervalo de tiempo predeterminado y para contraerse durante un segundo intervalo de tiempo predeterminado a lo largo de múltiples ciclos cardíacos, en donde el primer intervalo de tiempo predeterminado es al menos cinco veces mayor que el segundo intervalo de tiempo predeterminado;

en donde el controlador se configura para reducir la precarga cardíaca durante el intervalo lo suficiente como para mejorar el rendimiento cardíaco según se mide por al menos uno de los siguientes factores: reducción de las presiones de llenado cardíaco, aumento de la relajación del ventrículo izquierdo, aumento de la capacitancia del ventrículo izquierdo, aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo, aumento de la lusitropía, reducción de la rigidez del ventrículo izquierdo o reducción de la tensión cardíaca.

2. El sistema de la reivindicación f, que comprende, además:

un primer sensor de presión (43, f40, 148) dispuesto en el catéter proximal al elemento limitador de flujo, emitiendo el primer sensor de presión una primera señal de presión; y

un segundo sensor de presión (42, 146, 156) dispuesto en el catéter y distal al elemento limitador de flujo, emitiendo el segundo sensor de presión una segunda señal de presión, en donde el controlador se configura para generar una primera señal correspondiente a una diferencia entre la primera señal de presión y la segunda señal de presión, indicativa la primera señal de un grado de oclusión del elemento limitador de flujo.

3. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un globo de oclusión de la vena áigios (142) dispuesto en el catéter proximalmente al elemento limitador de flujo, en donde el elemento limitador de flujo es un globo de oclusión de la VCS (143).

4. El sistema de la reivindicación 3, en el que el globo de oclusión de la vena áigios se configura para ser accionado de forma selectiva para ocluir al menos parcialmente una vena áigios del paciente.

5. El sistema de la reivindicación 4, en el que el globo de oclusión de la vena áigios y el globo de oclusión de la VCS se accionan de forma independiente.

6. El sistema de la reivindicación 2, en el que el segundo sensor de presión (139) se sitúa entre un globo de oclusión de la vena áigios y el globo de oclusión de la VCS, comprendiendo además el sistema un tercer sensor de presión (129) dispuesto en el catéter proximalmente al globo de oclusión de la vena áigios, estando el tercer sensor de presión configurado para emitir una tercera señal de presión y estando el controlador configurado para generar una segunda señal correspondiente a una diferencia entre la segunda señal de presión y la tercera señal de presión, siendo la segunda señal indicativa de un grado de oclusión de la vena áigios.

7. El sistema de la reivindicación 1, en el que el controlador se configura para la implantación.

8. El sistema de la reivindicación 1, en el que el controlador se programa para hacer que el elemento limitador de flujo ocluya por completo la VCS durante el primer intervalo de tiempo predeterminado, y en el que el elemento limitador de flujo es un globo.

9. El sistema de la reivindicación 1, en el que el primer intervalo de tiempo predeterminado es de 4-6 minutos, y el segundo intervalo de tiempo predeterminado es de 1-30 segundos.

10. El sistema de la reivindicación 2, en el que el controlador se configura para utilizar la primera señal para determinar cuándo accionar el elemento limitador de flujo para ocluir al menos parcialmente la VCS y cuándo dejar de accionar el elemento limitador de flujo.

11. El sistema de la reivindicación 1, en el que el elemento limitador de flujo comprende un globo cilíndrico inflable (113, 131, 134) que tiene una válvula de alivio (115, 116, 117, 132, 135) acoplada al globo cilíndrico inflable, y en el que la válvula de alivio tiene una posición abierta y otra cerrada.
- 5 12. El sistema de la reivindicación 11, en el que la válvula de alivio se configura para abrirse a una presión de entre 30-60 mmHg para permitir que el fluido fluya a través de la VCS hacia una aurícula derecha del paciente.
13. El sistema de la reivindicación 11, en el que la válvula de alivio es una válvula binaria (116) configurada para pasar rápidamente a una posición abierta después de aplicar una fuerza de presión más allá de un determinado umbral.
- 10 14. El sistema de la reivindicación 11, en el que la válvula de alivio es una válvula gradual (117) configurada para pasar de forma gradual a una posición abierta a medida que aumenta una fuerza de presión aplicada a la válvula de alivio.
- 15 15. El sistema de la reivindicación 1, en el que el controlador se configura además para accionar de forma intermitente el elemento limitador de flujo para crear un sumidero de presión negativa en una aurícula derecha del paciente, acelerando el flujo de la vena renal, mejorando de este modo la descongestión renal y promoviendo el flujo de sangre a través de un riñón del paciente.

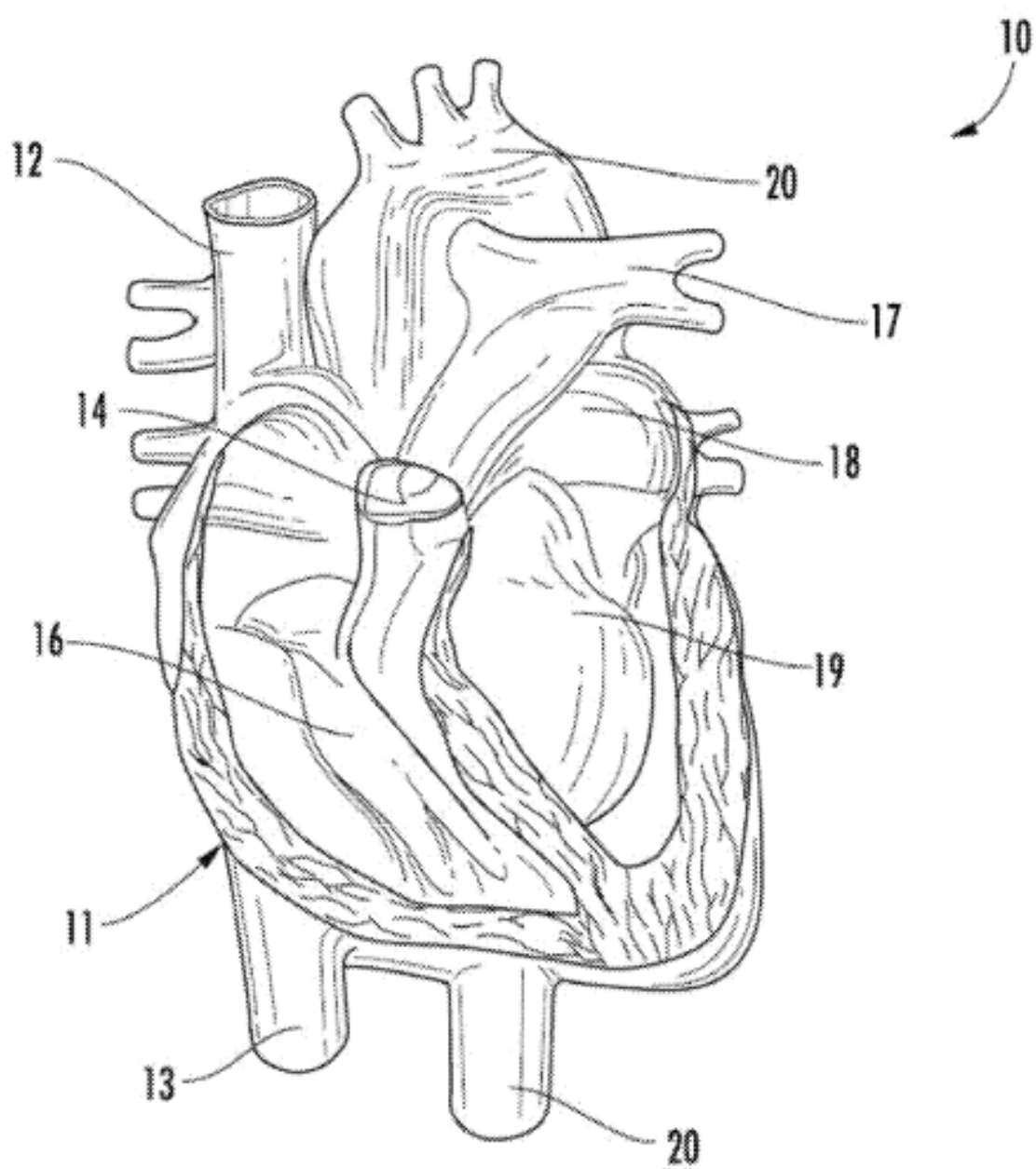


FIG. 1A

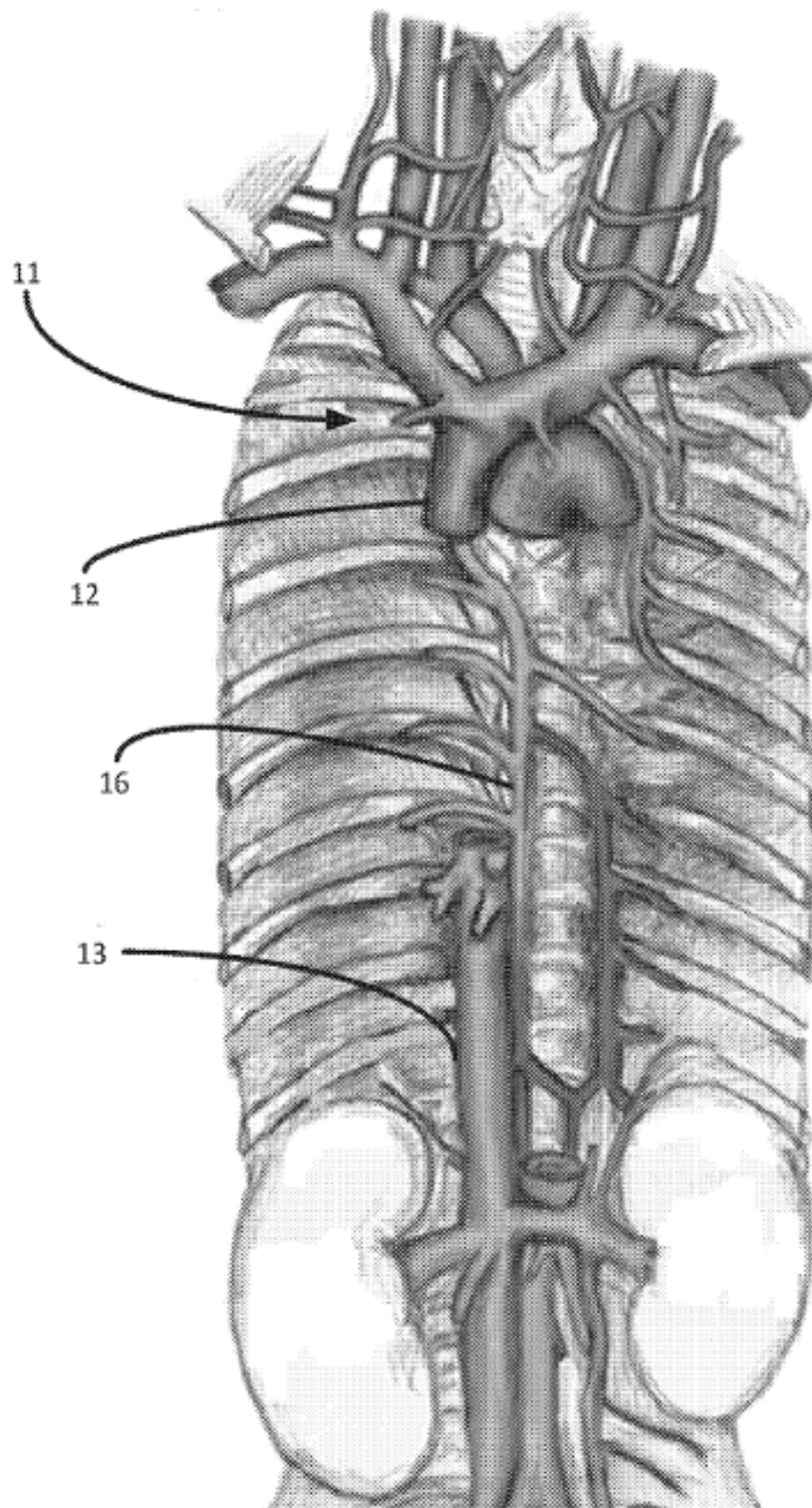


FIG 1B

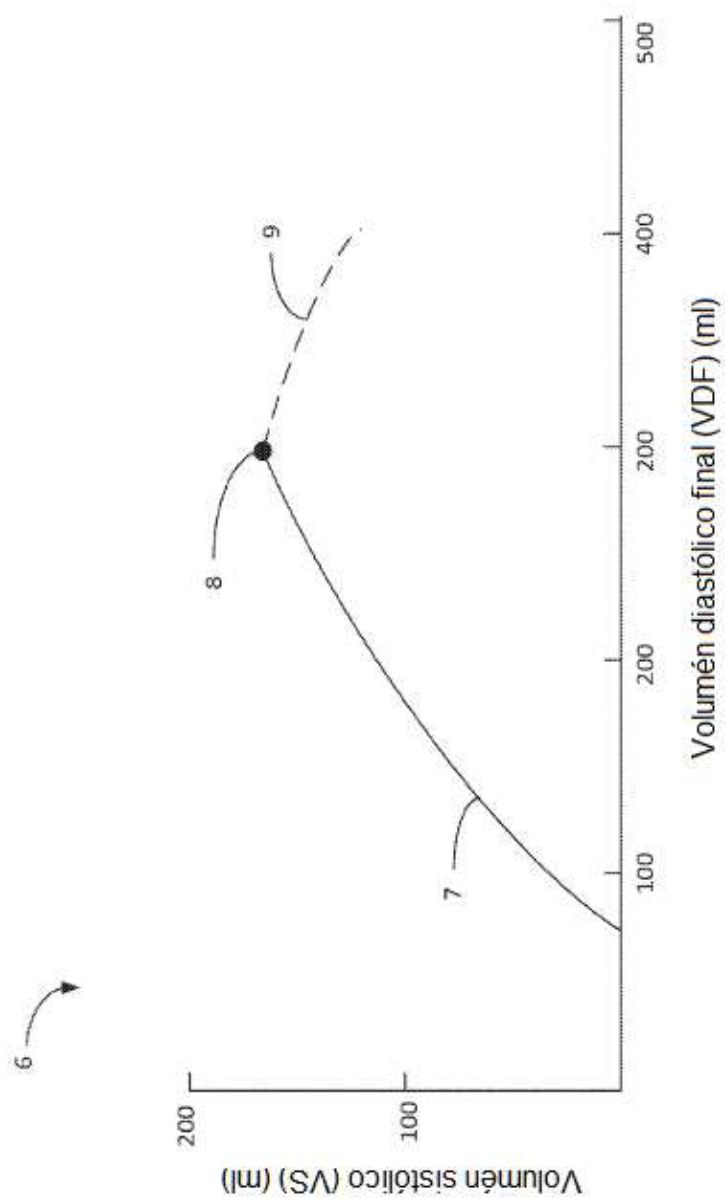


FIG 2A

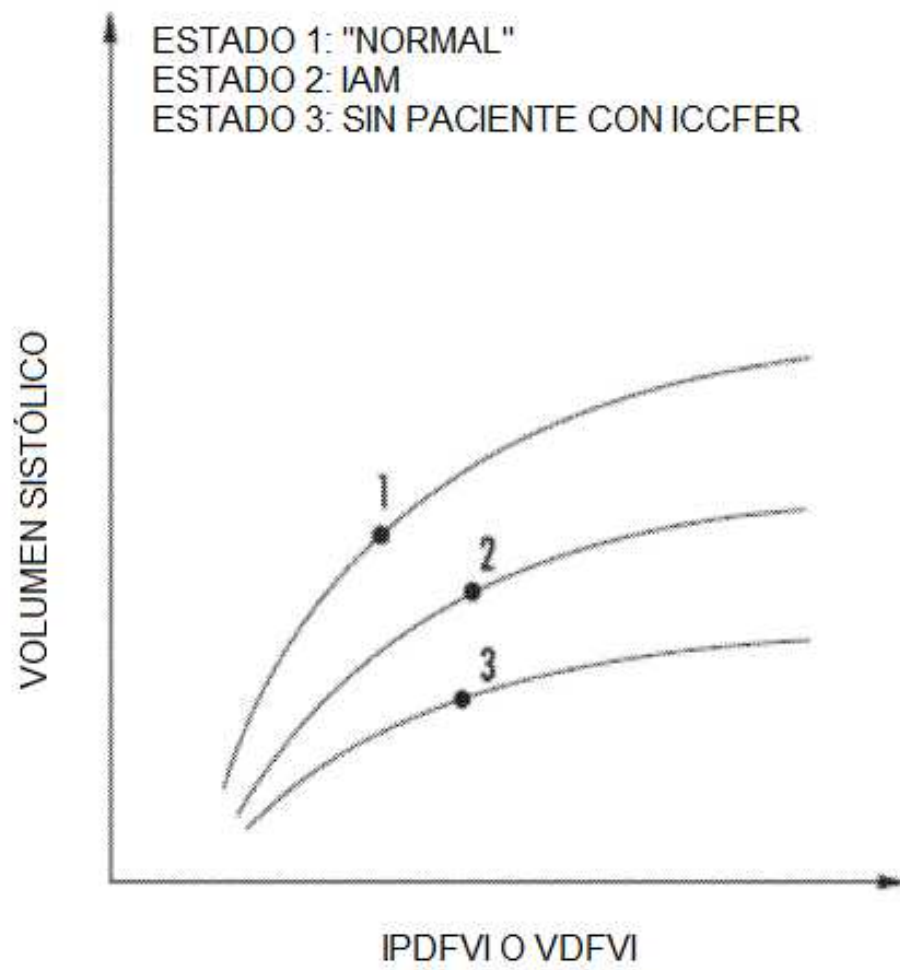


FIG. 2B

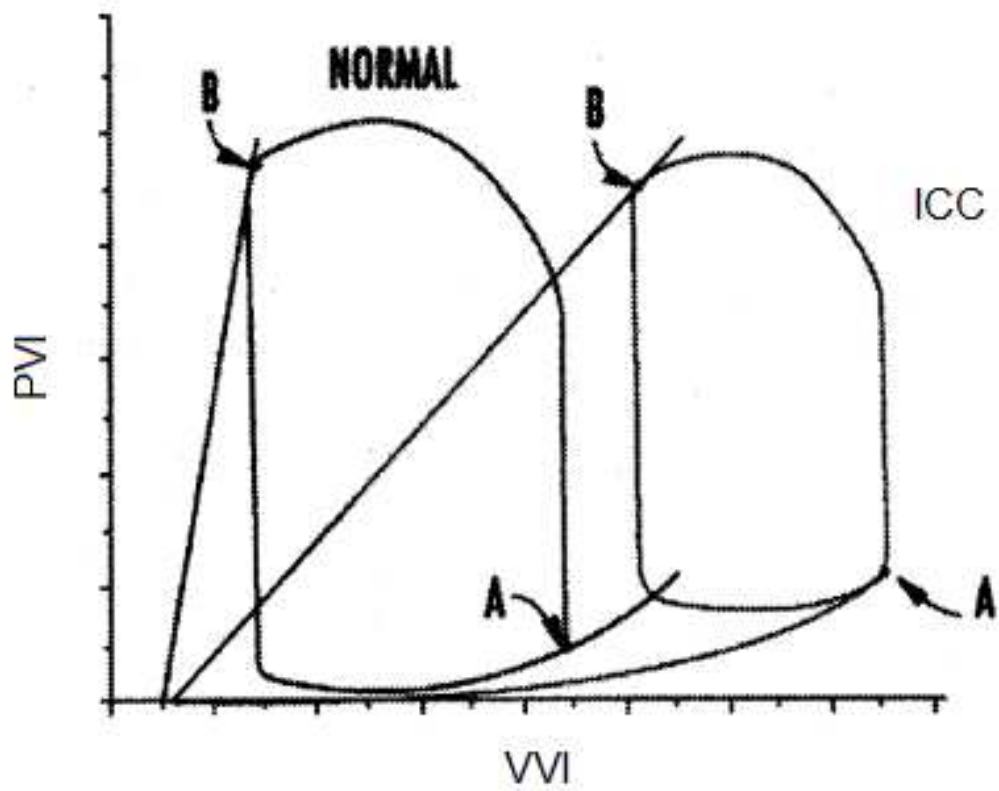


FIG. 3

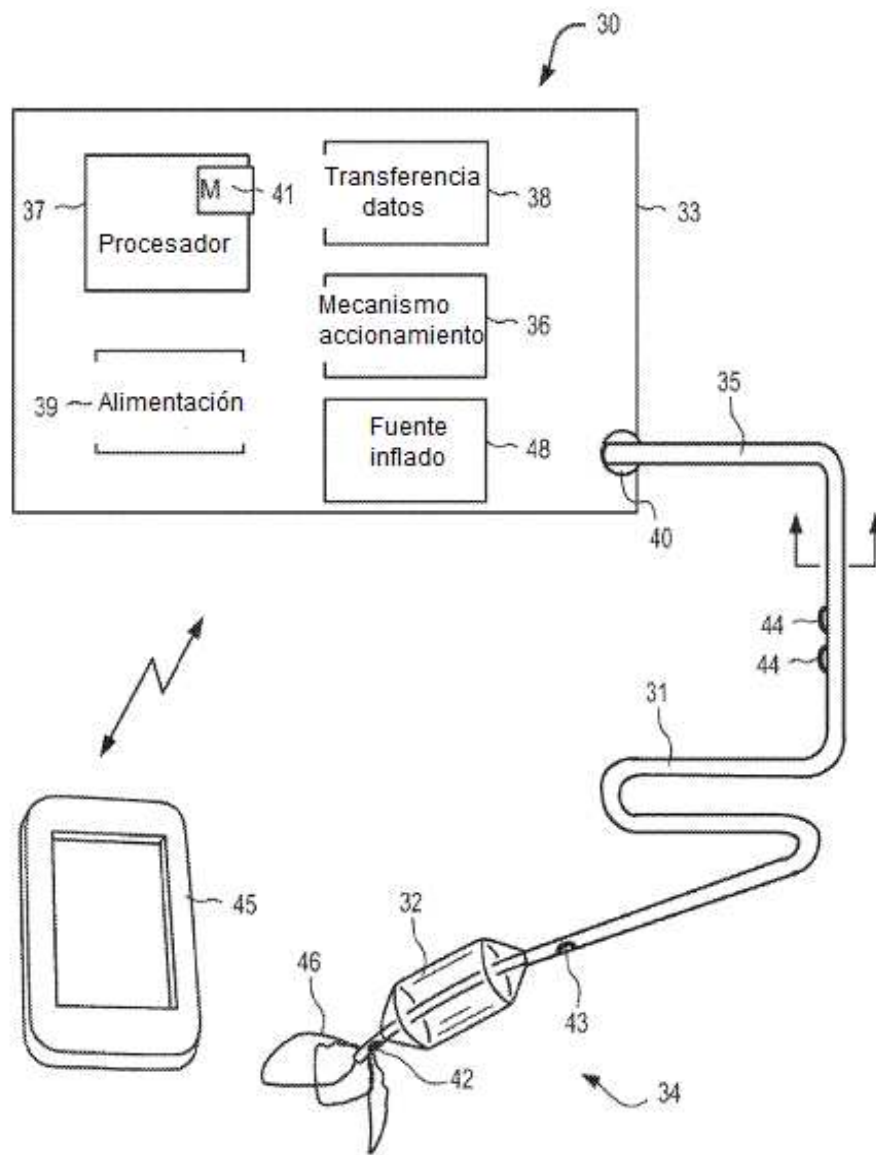
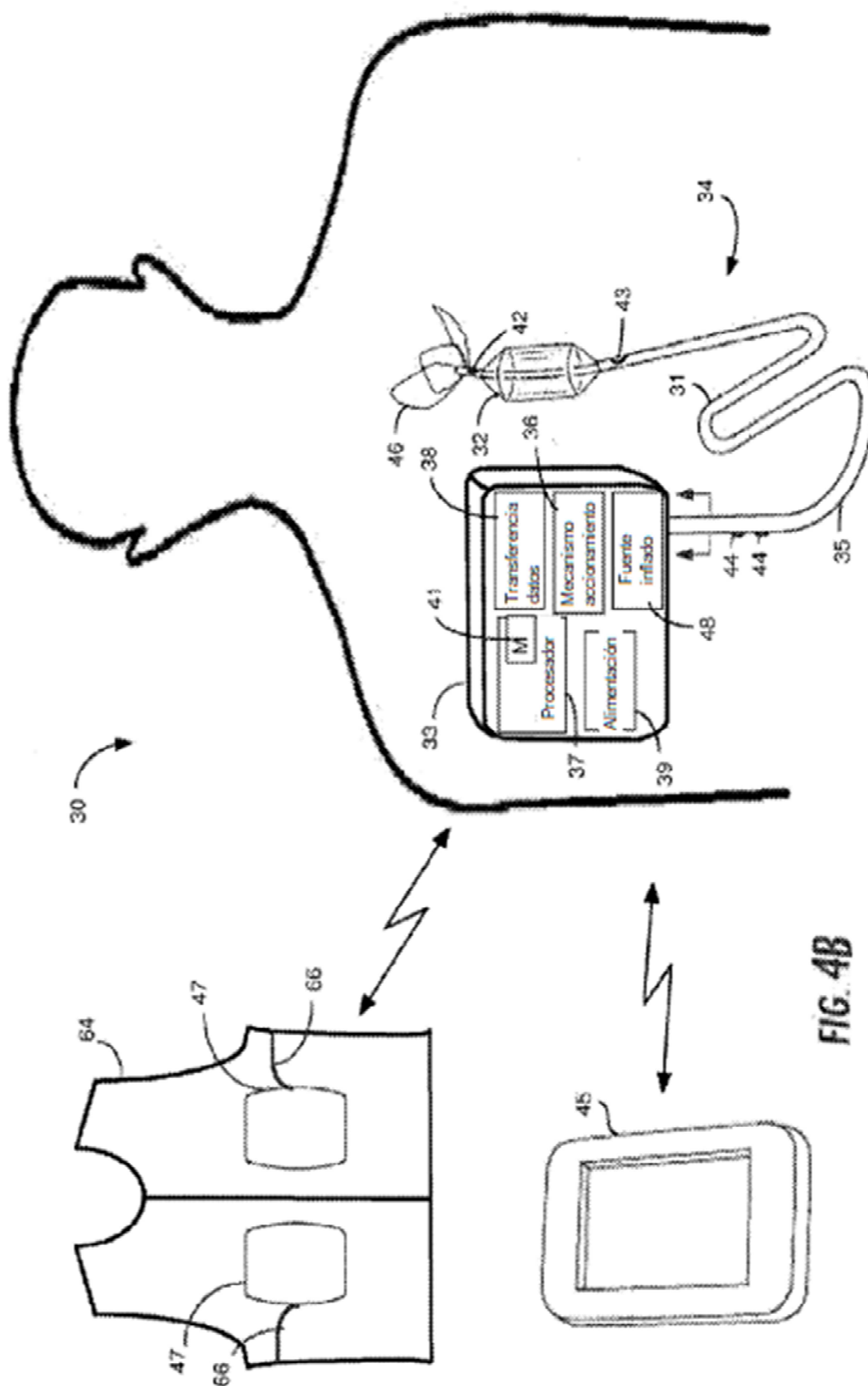


FIG. 4A



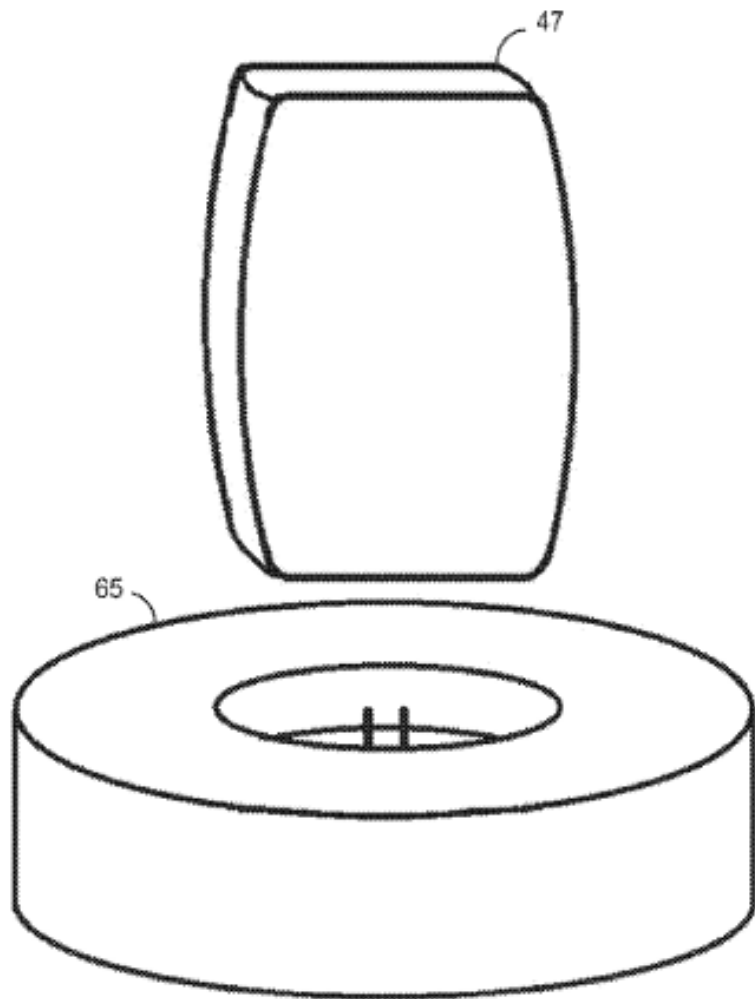


FIG. 4C

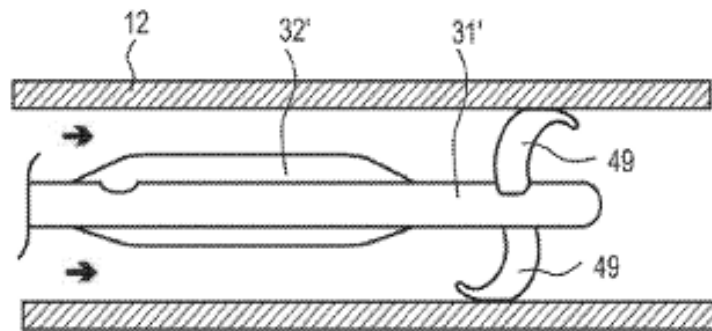


FIG. 5A

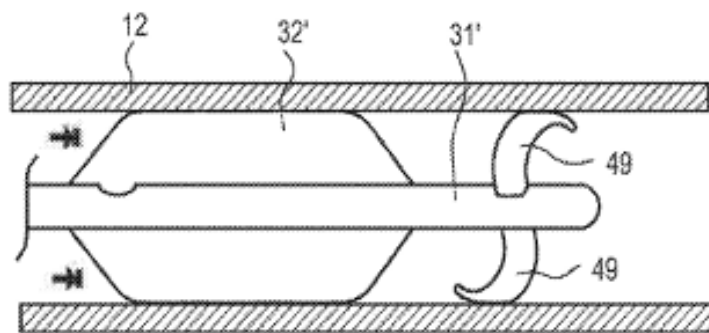


FIG. 5B

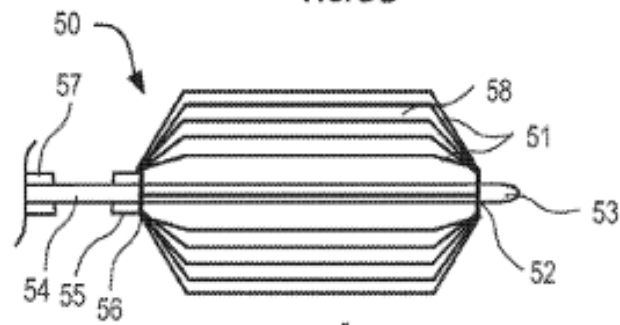


FIG. 6

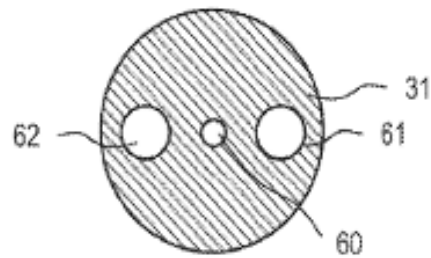


FIG. 7

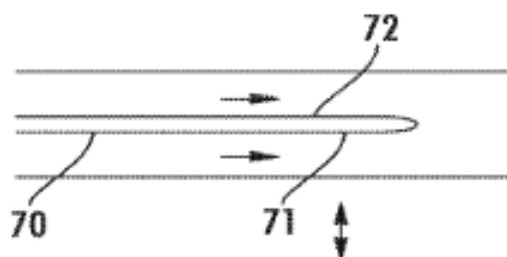


FIG. 8A

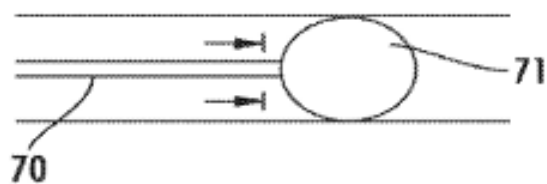


FIG. 8B

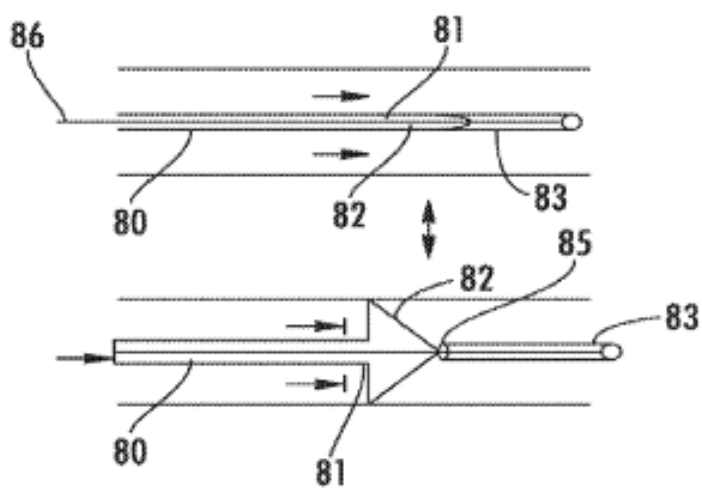


FIG. 9A

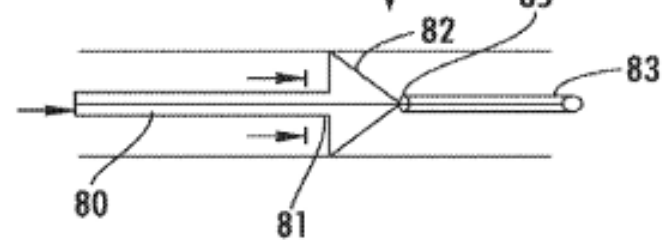


FIG. 9B

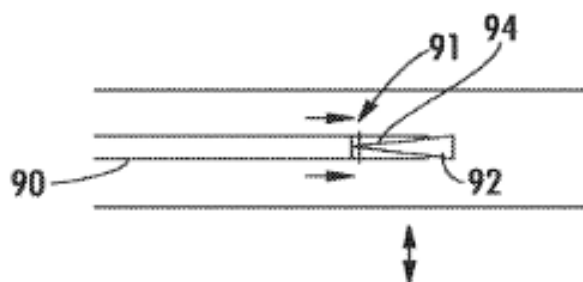


FIG. 10A

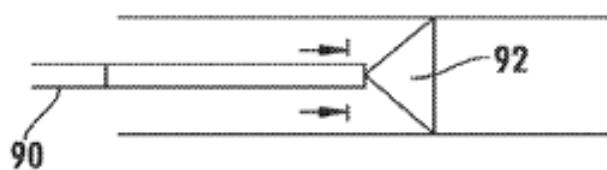


FIG. 10B

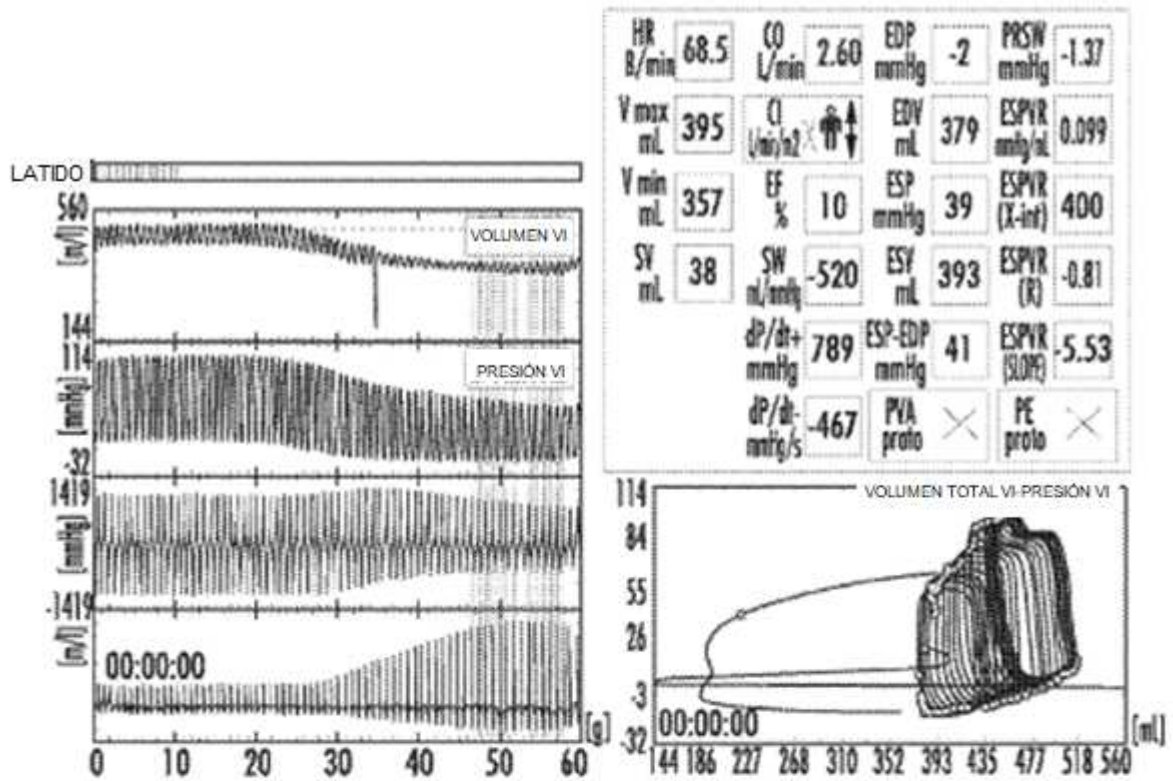


FIG. 11

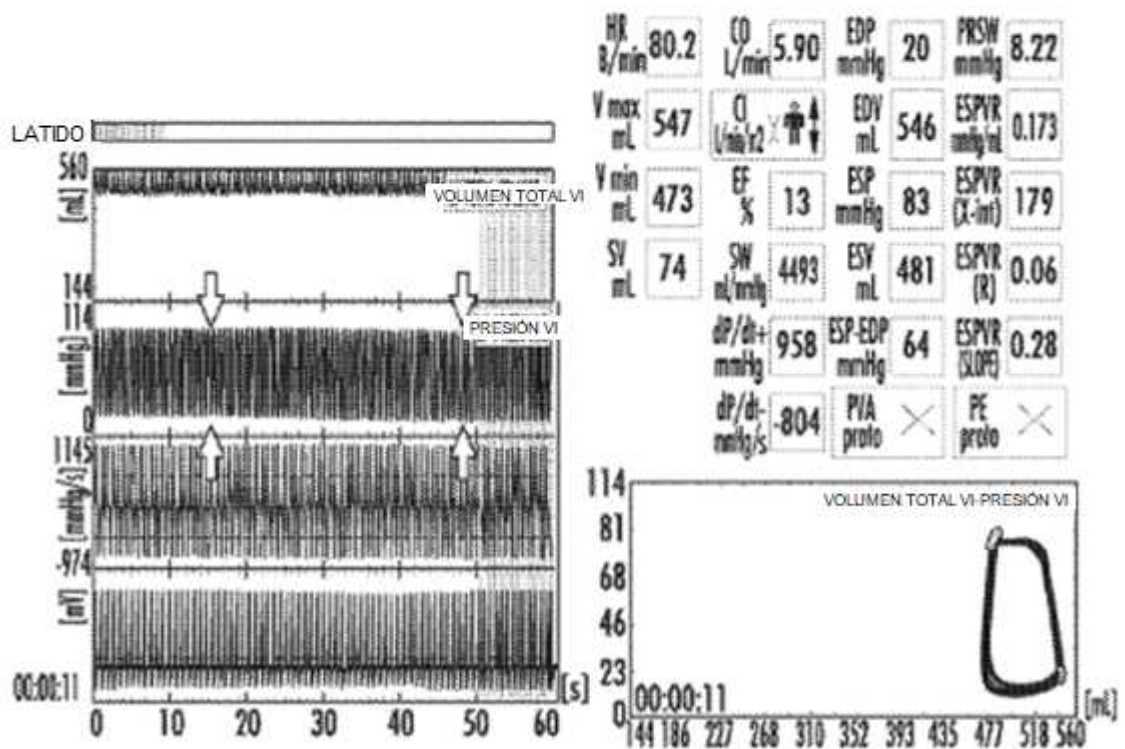


FIG. 12

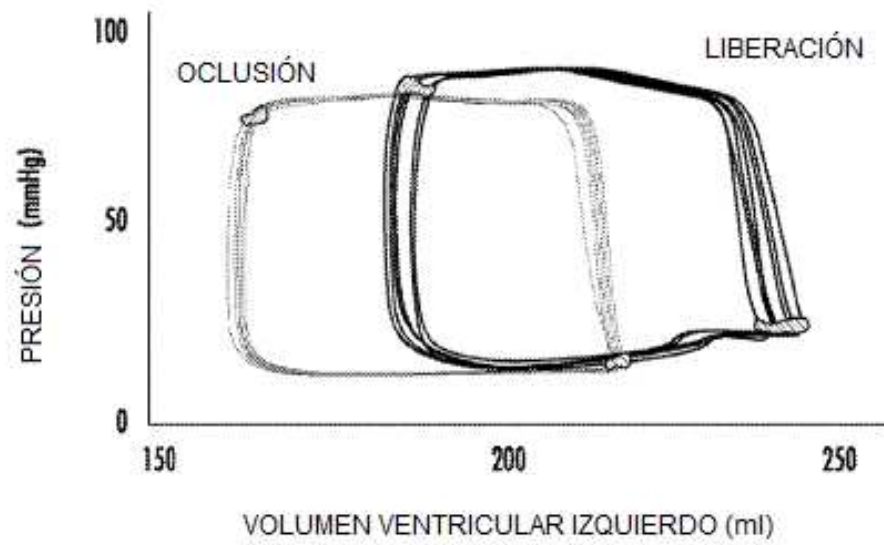


FIG. 13

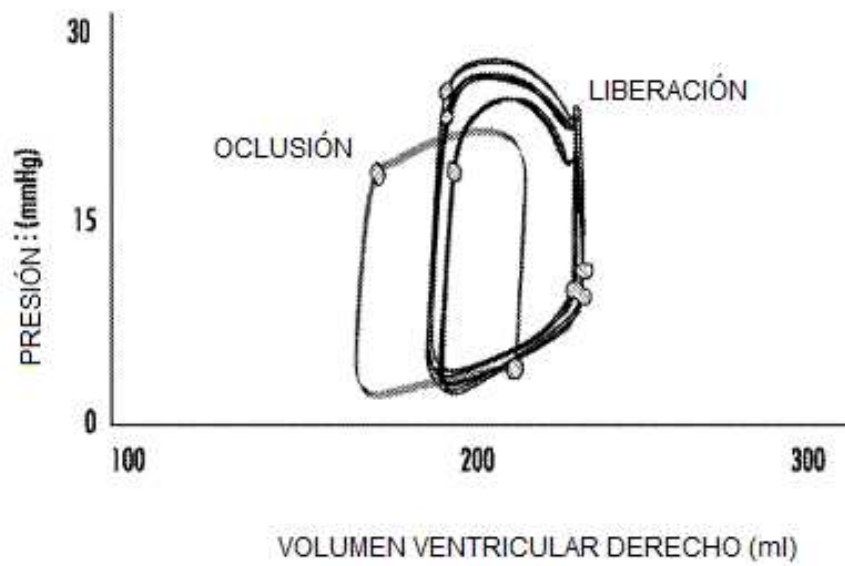


FIG. 14

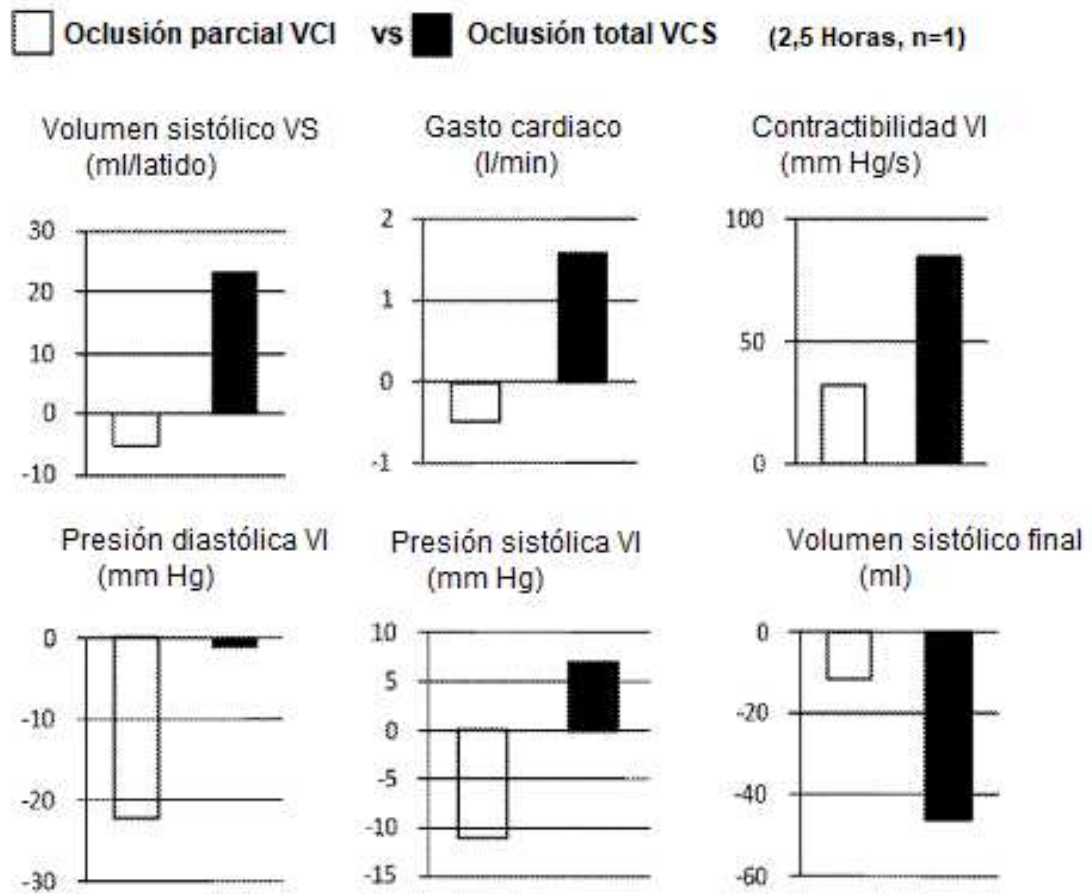


FIG. 15

□ Oclusión completa VCI **VS** ■ Oclusión completa VCS (1 minuto, n=3)

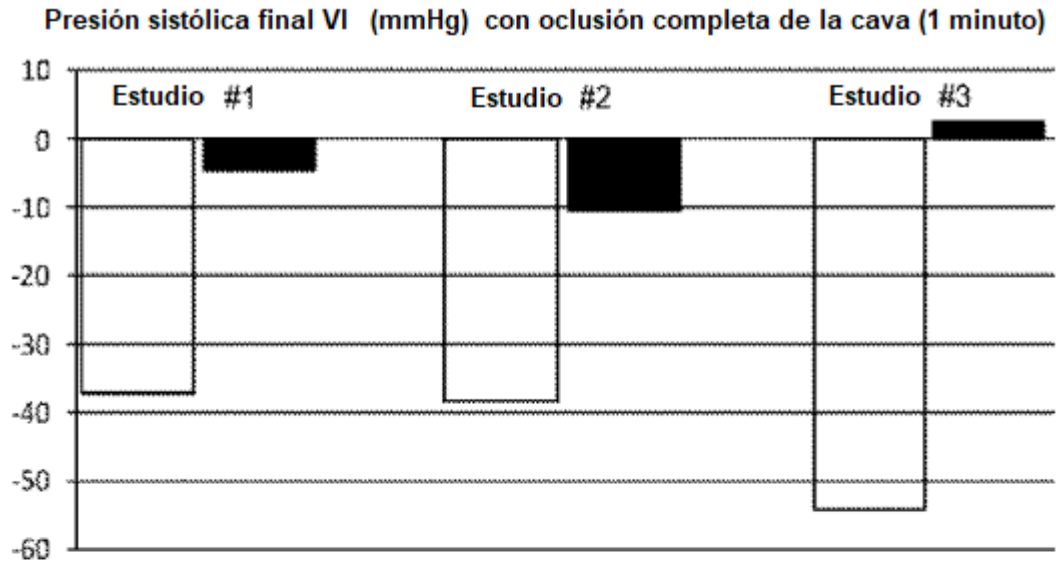


FIG. 16

□ Oclusión completa VCI **VS** ■ Oclusión completa VCS (1 minuto, n=3)

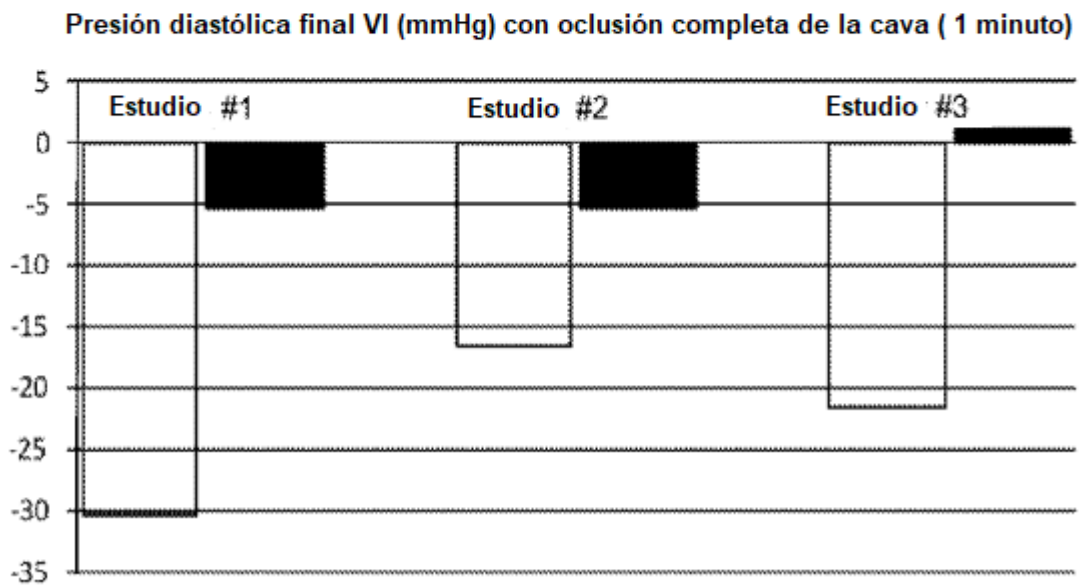


FIG. 17

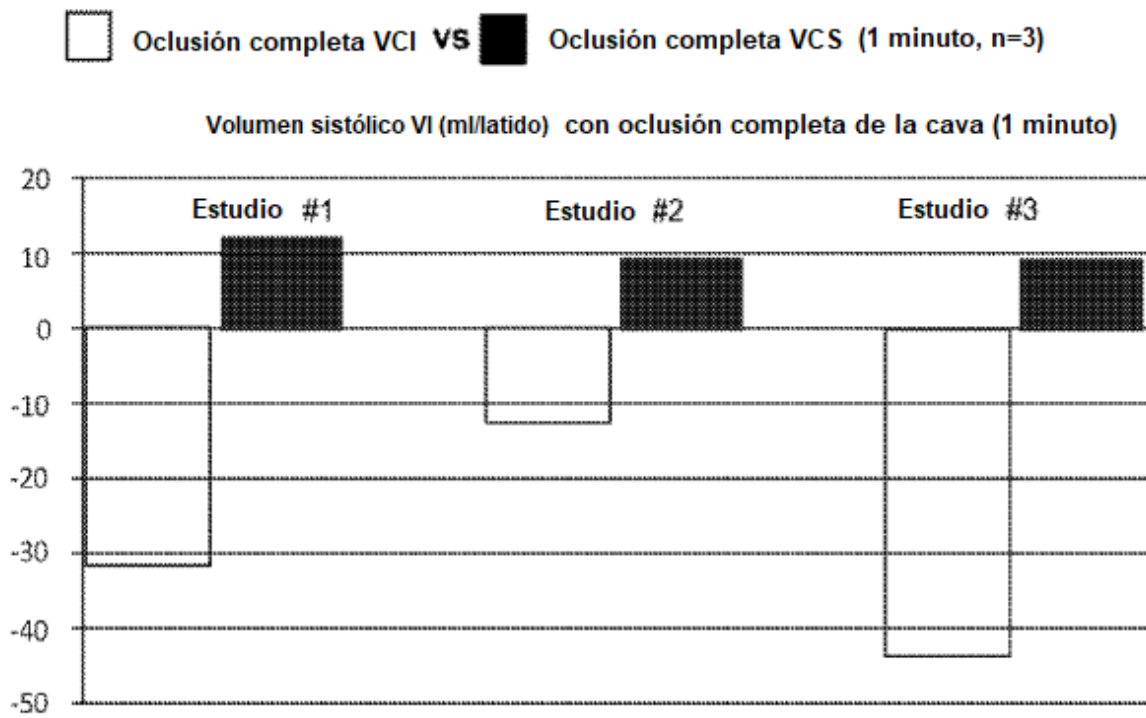


FIG. 18

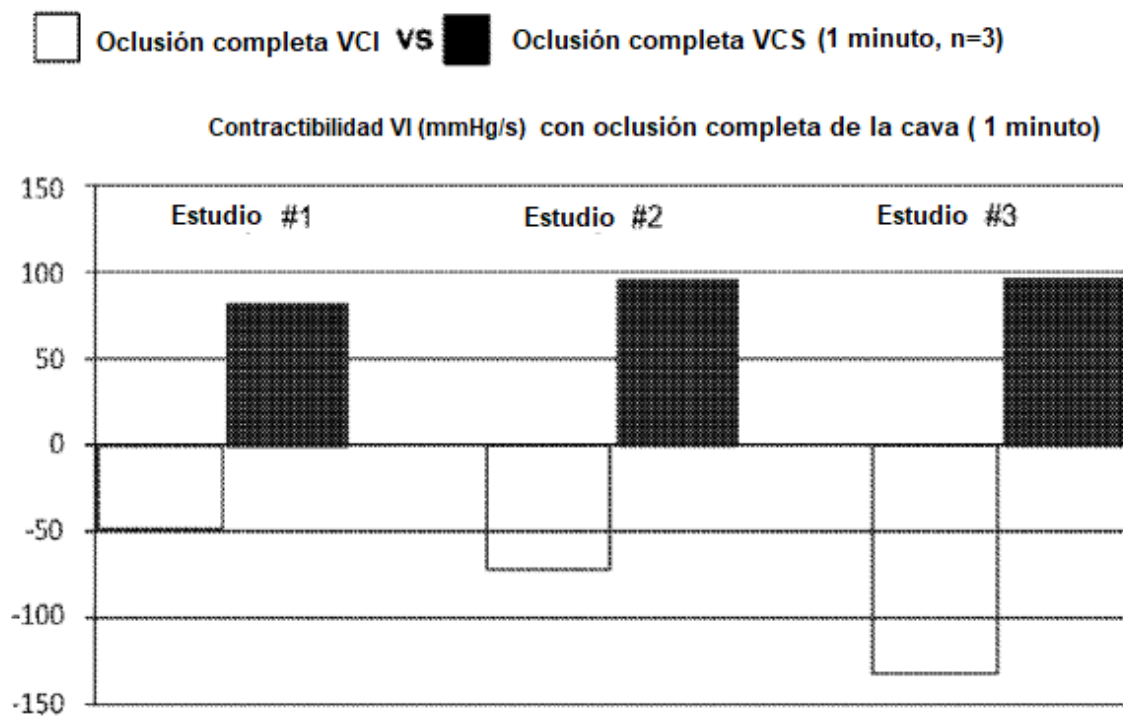


FIG. 19

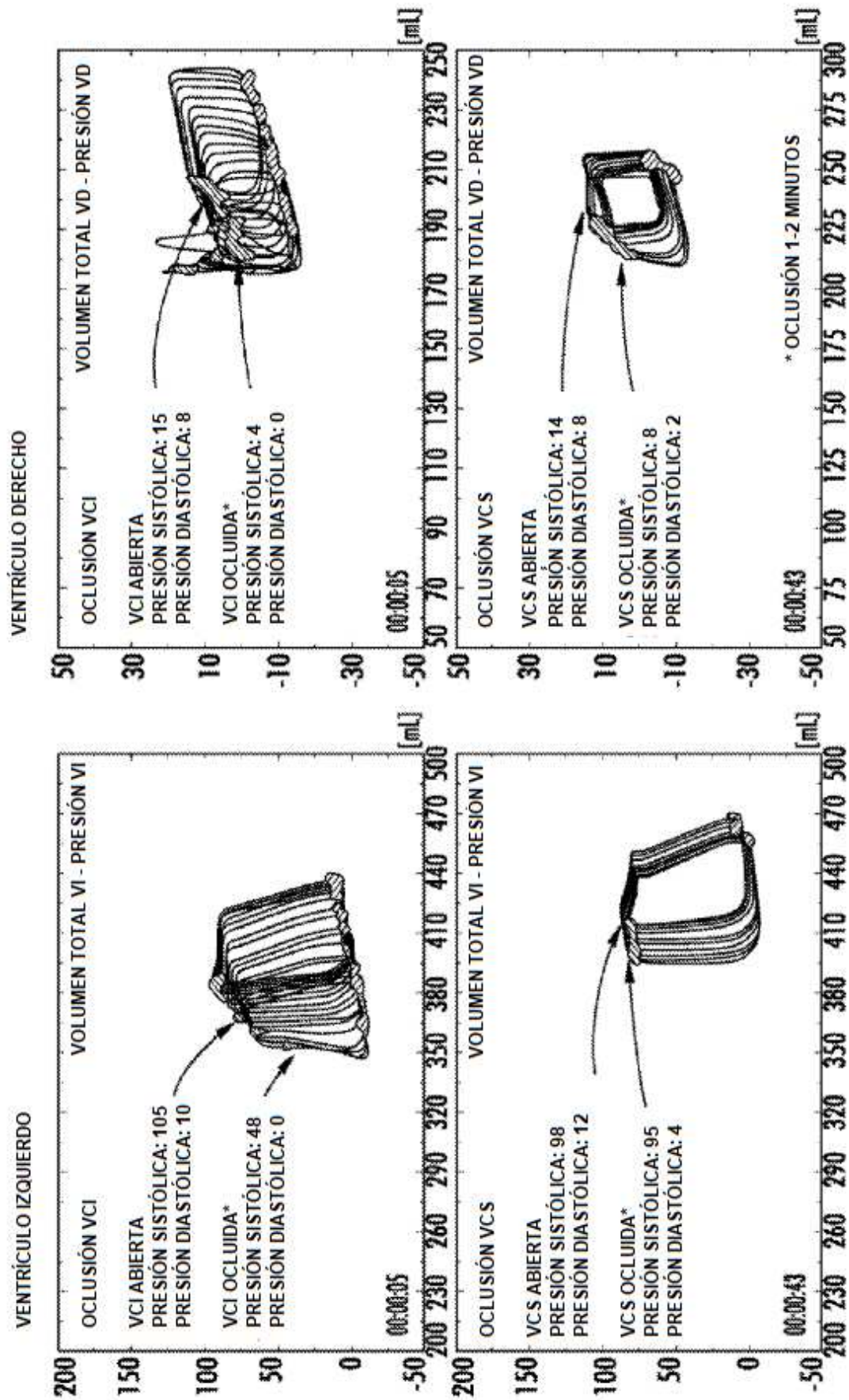


FIG. 20

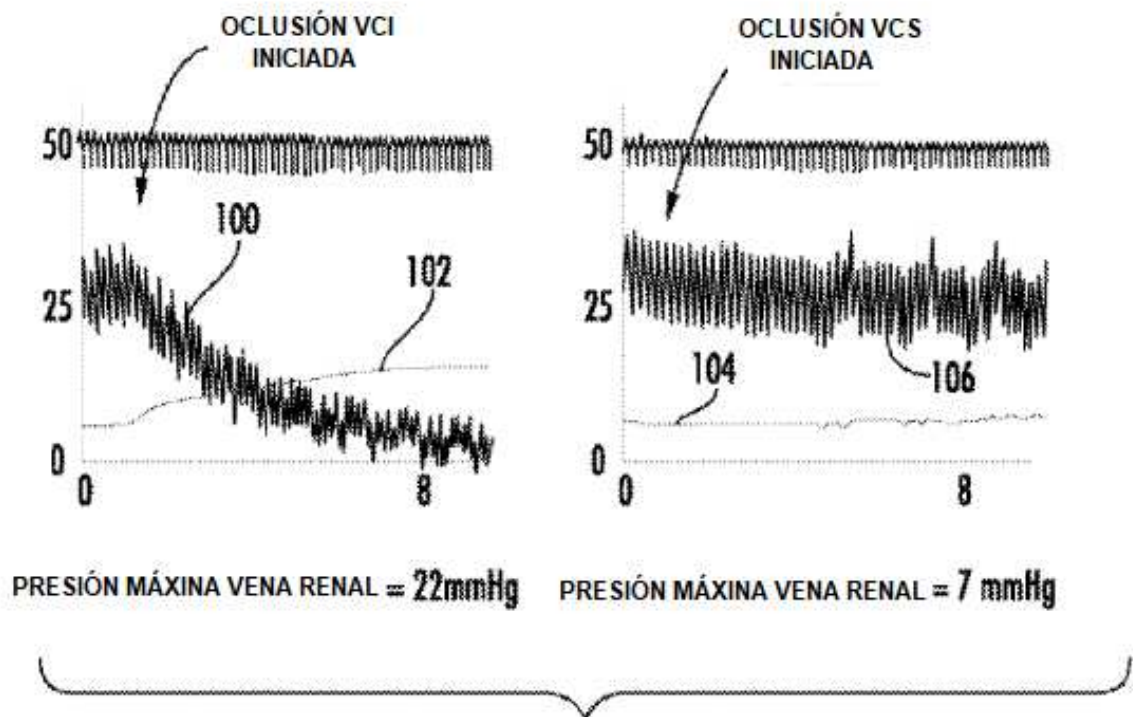
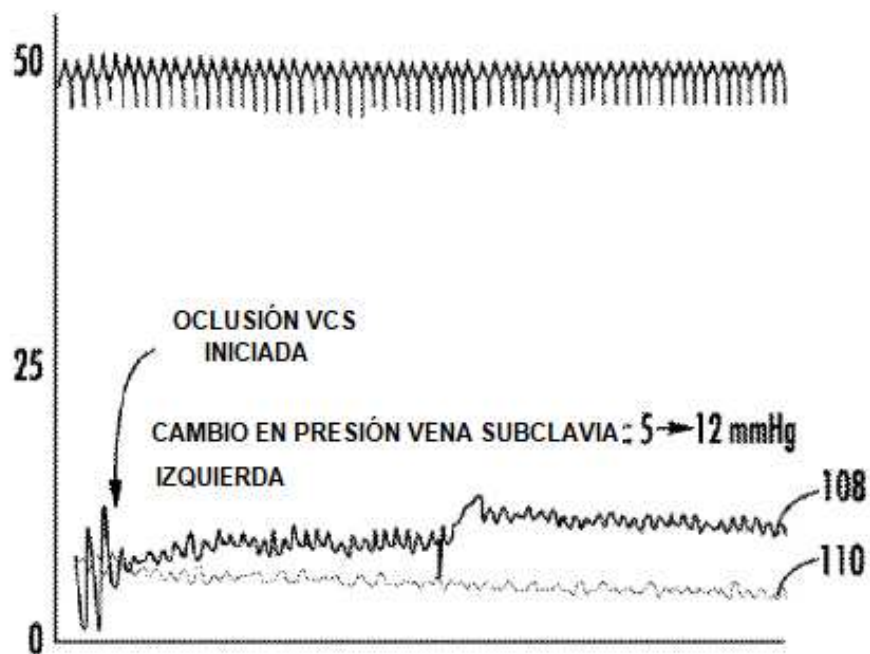


FIG. 21



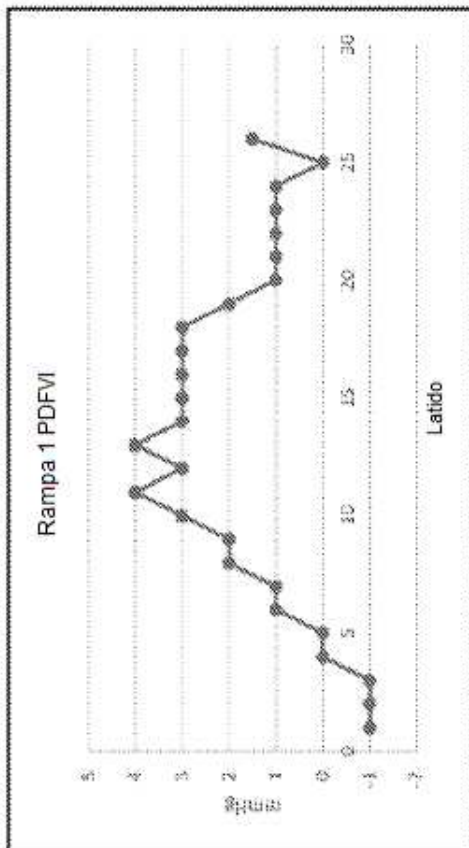


FIG. 23A

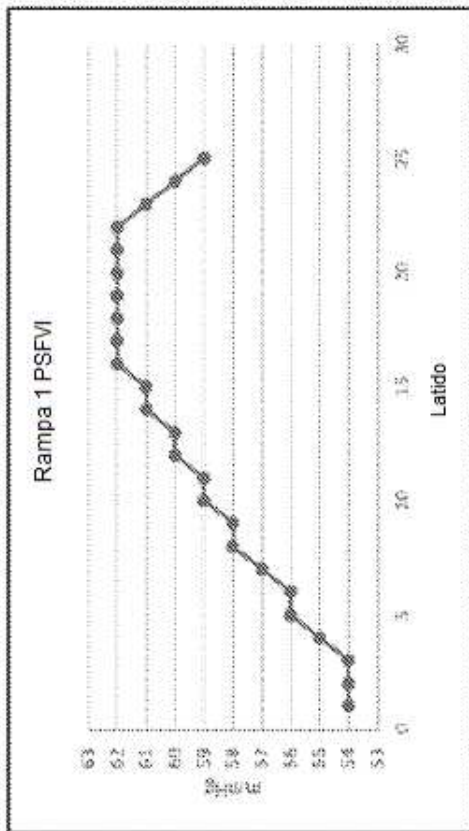


FIG. 23B

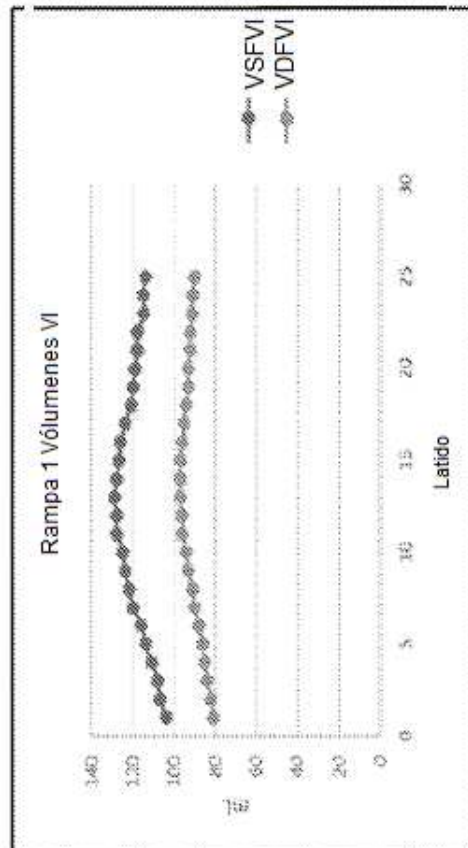


FIG. 23C

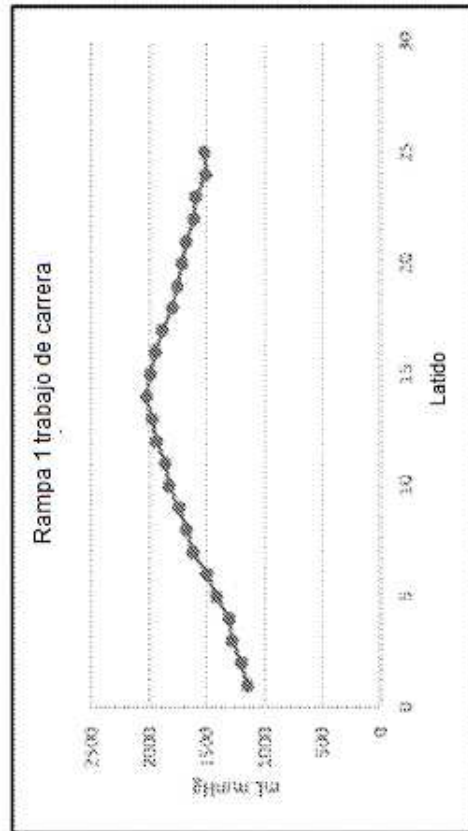


FIG. 23D

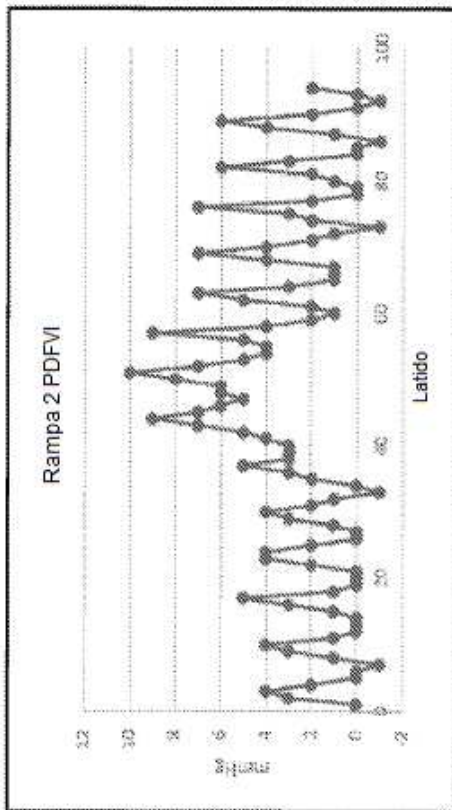


FIG. 24A

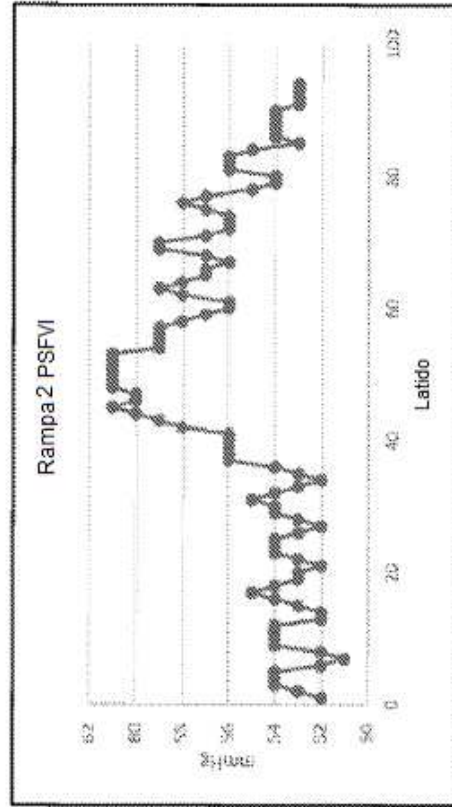


FIG. 24B

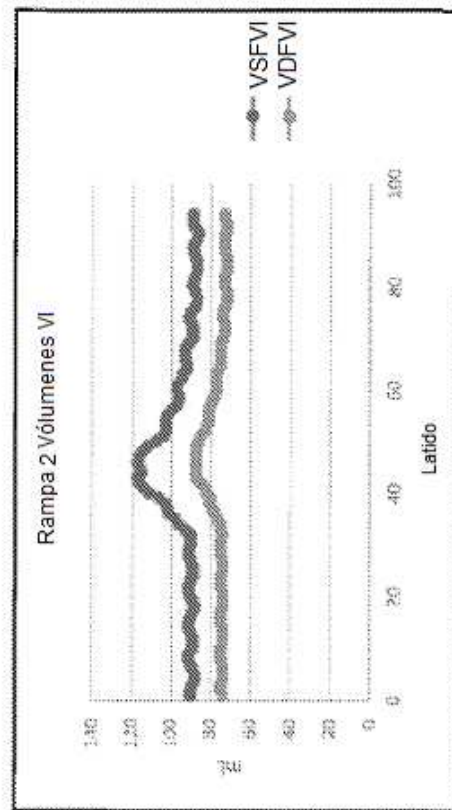


FIG. 24C

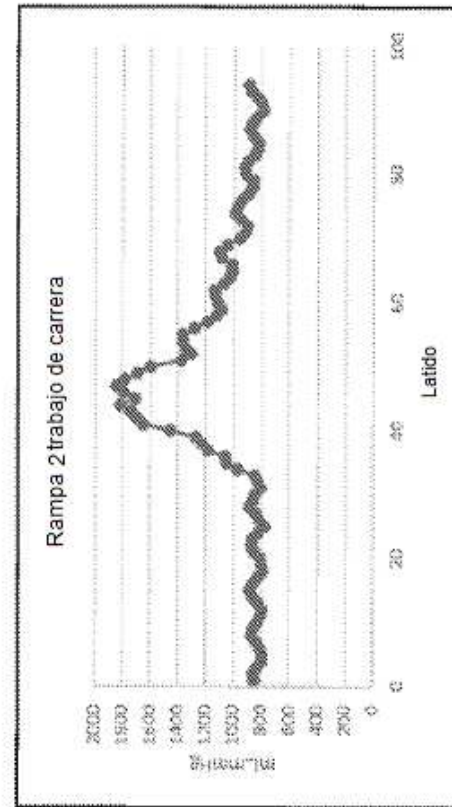


FIG. 24D

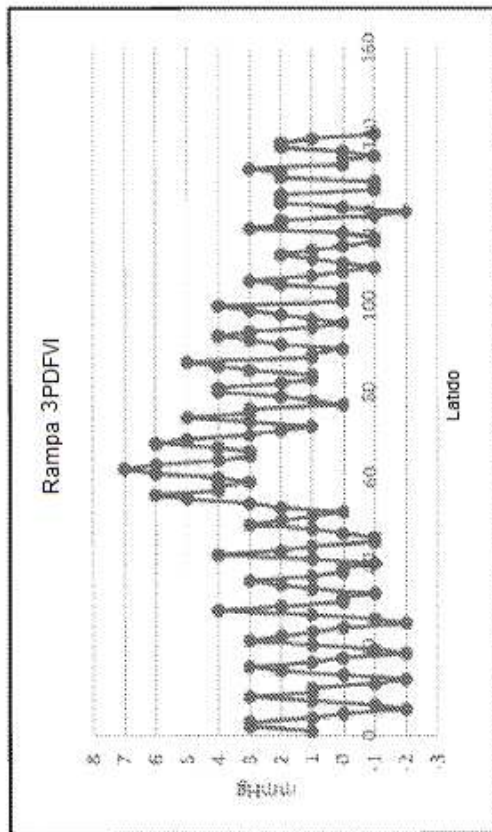


FIG. 25A

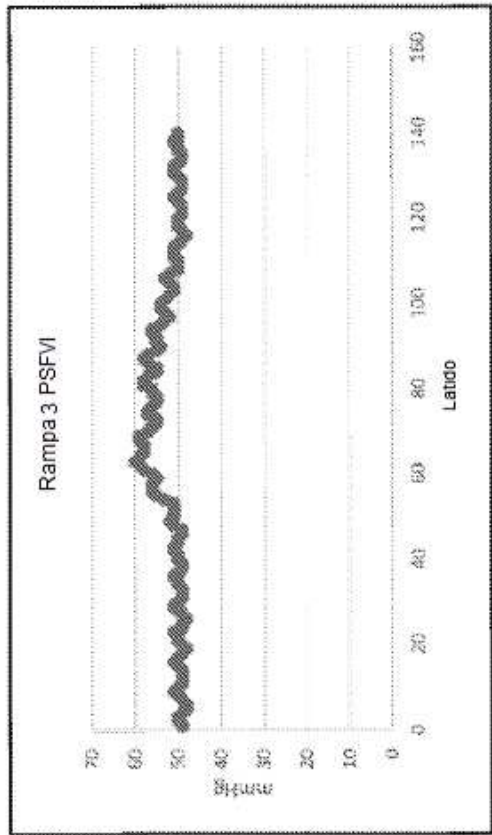


FIG. 25B

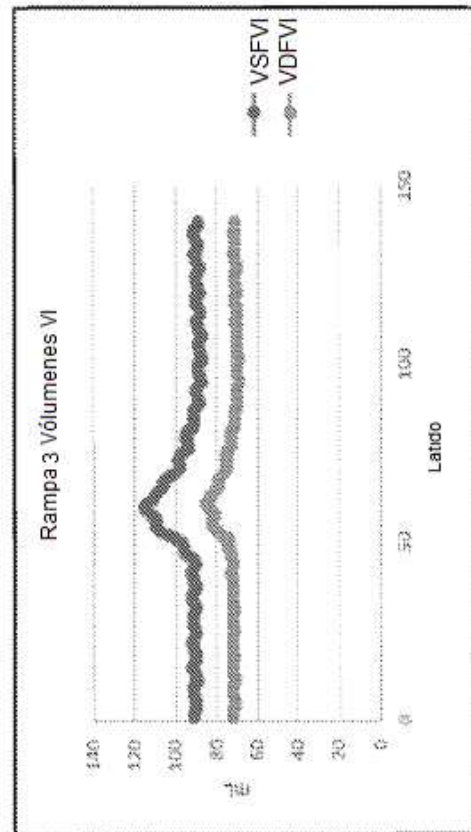


FIG. 25C

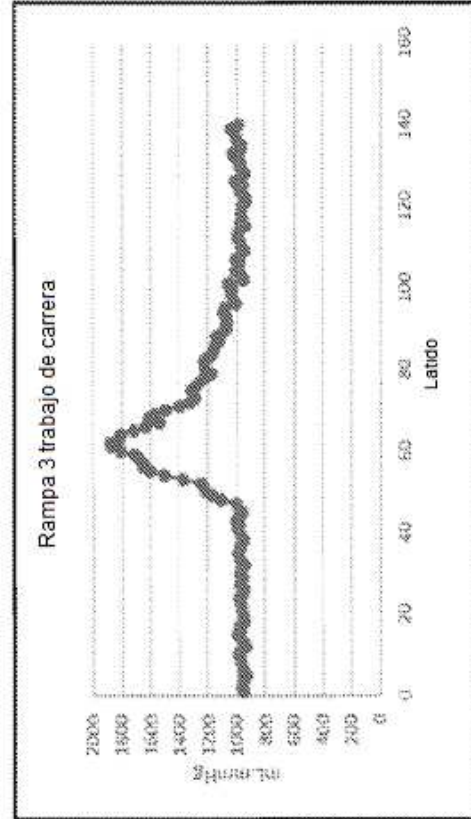


FIG. 25D



FIG. 26A

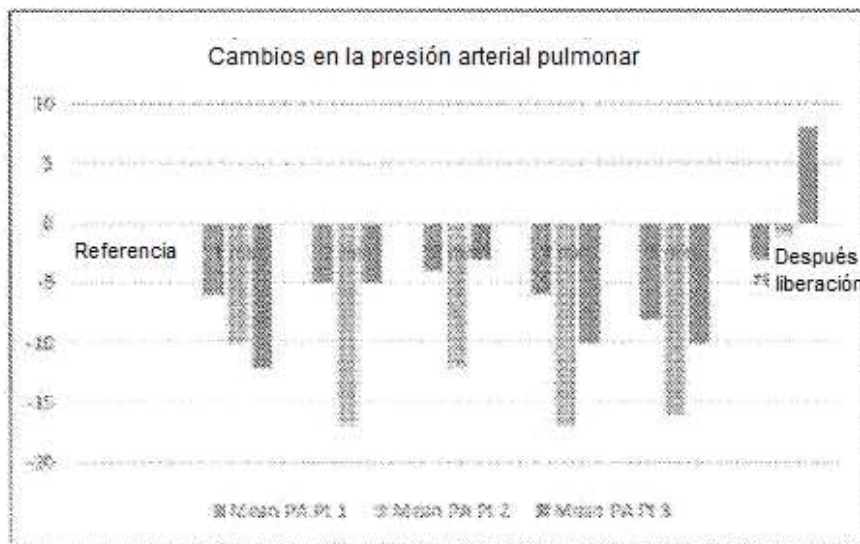


FIG. 26B

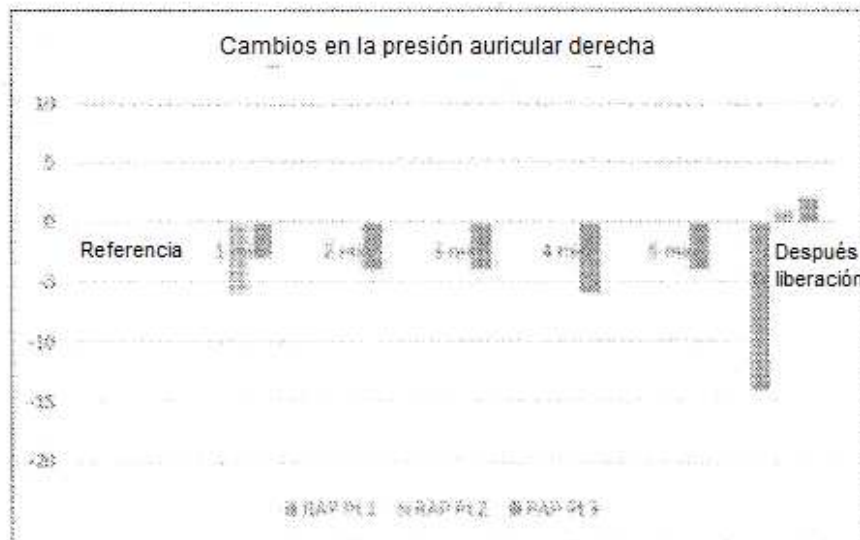


FIG. 26C

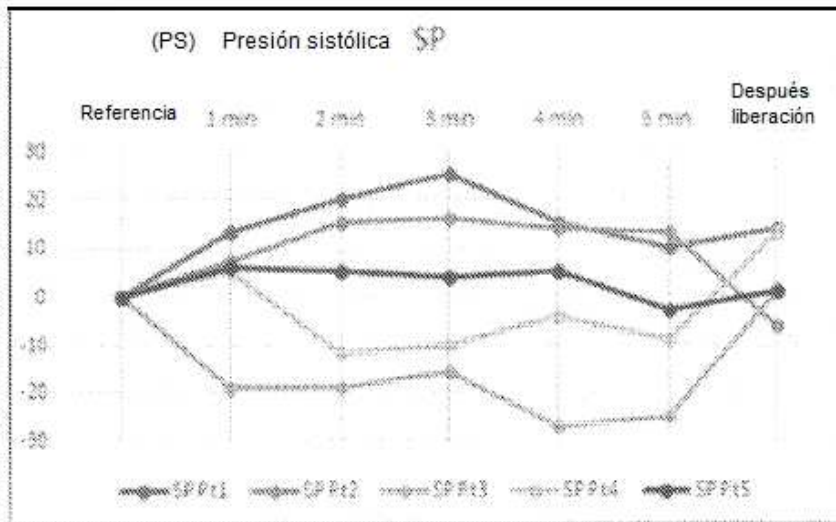


FIG. 27A

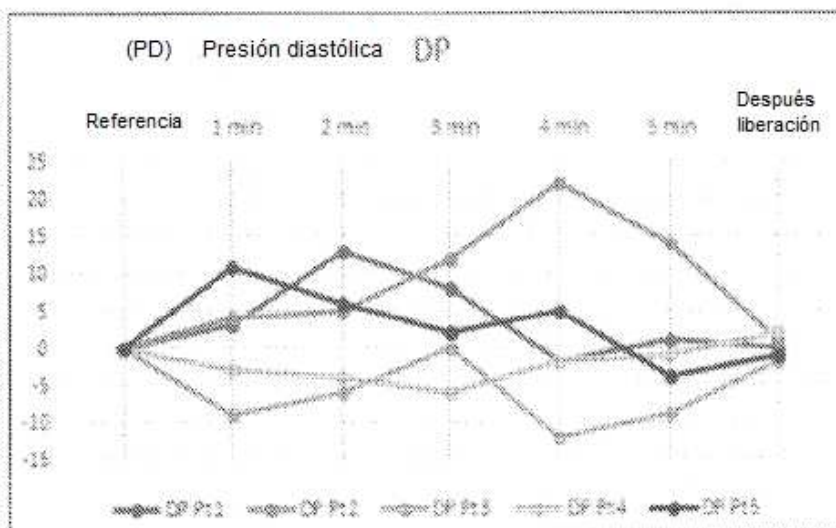


FIG. 27B

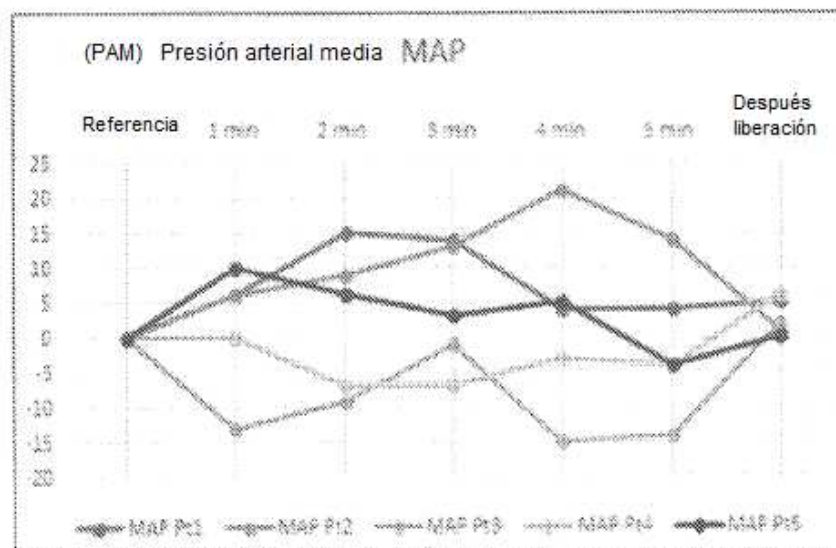


FIG. 27C

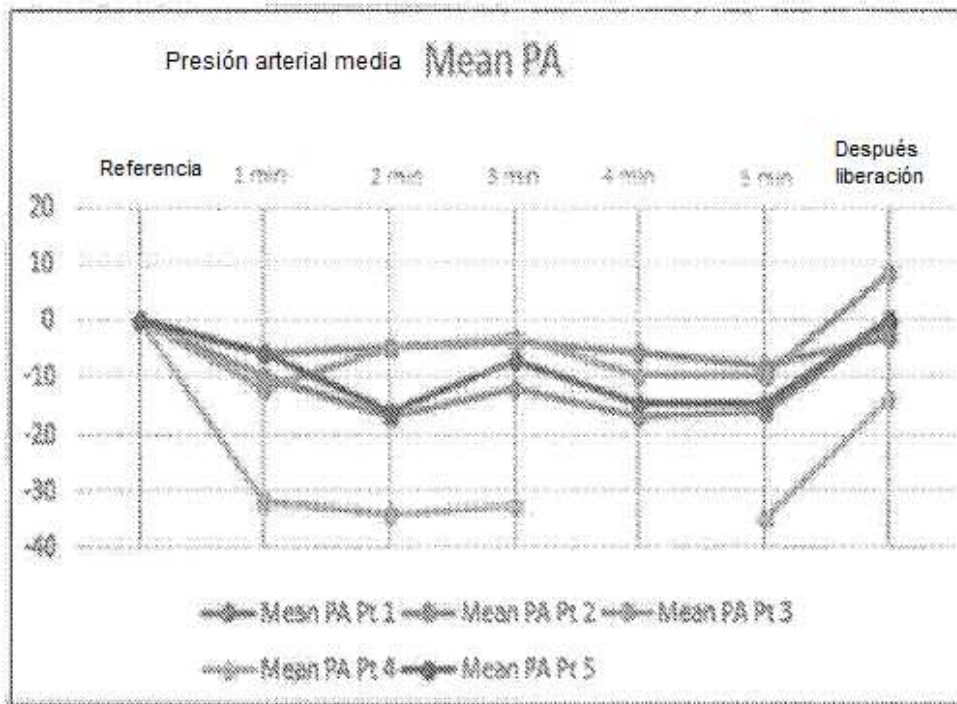


FIG. 27D

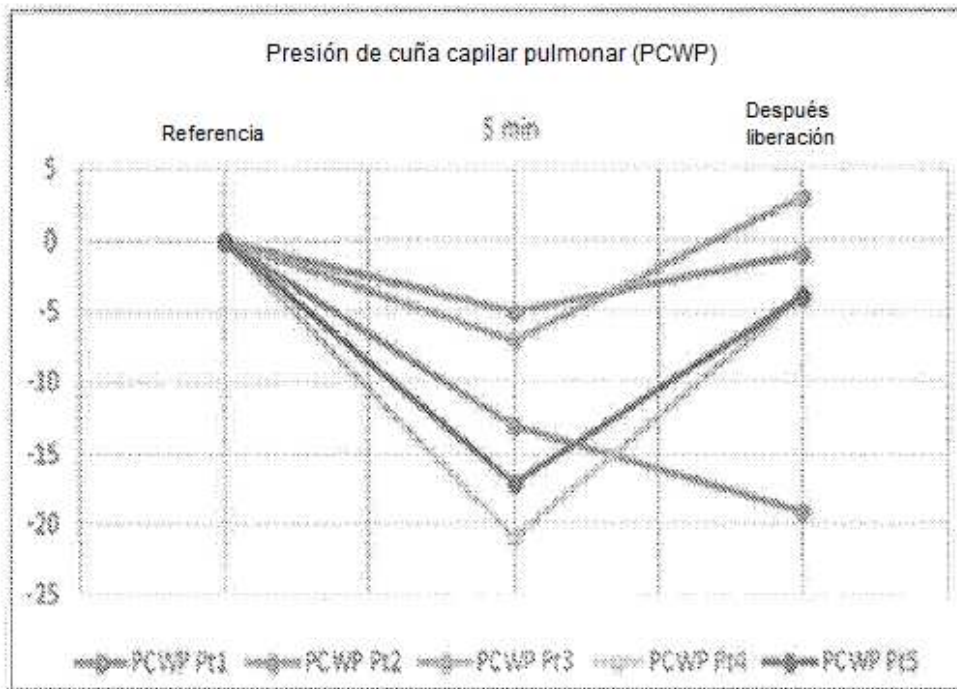


FIG. 27E

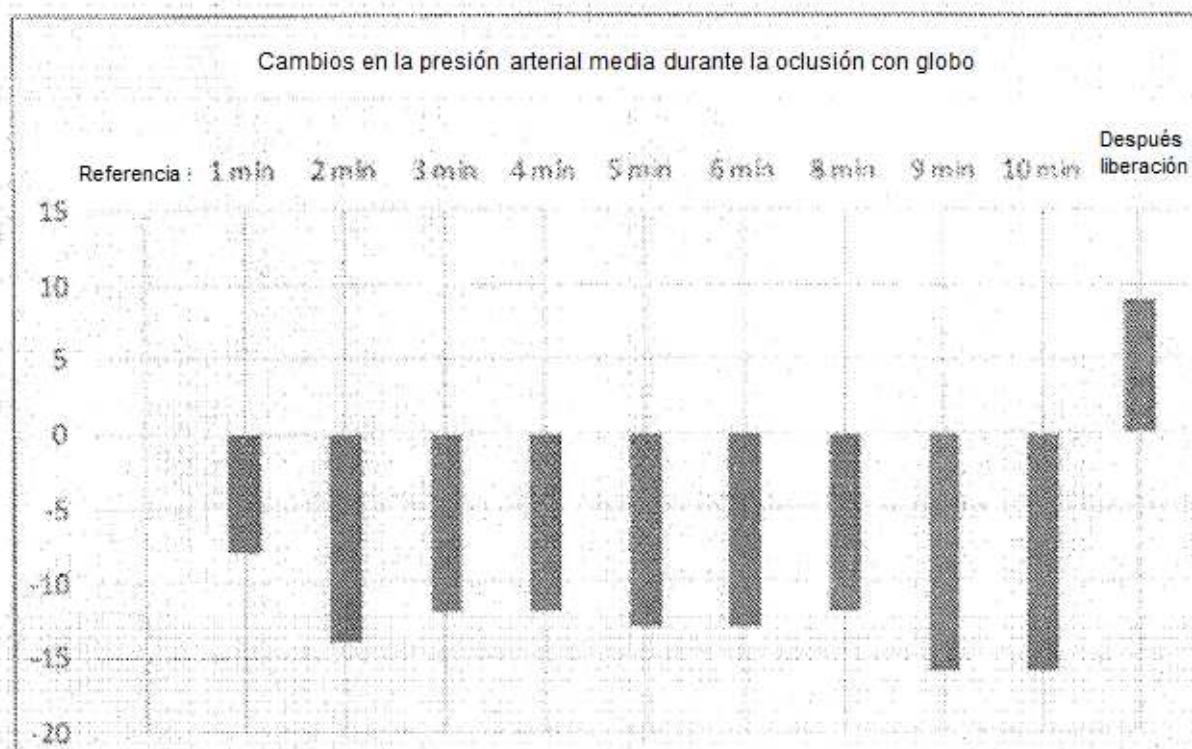


FIG. 28A

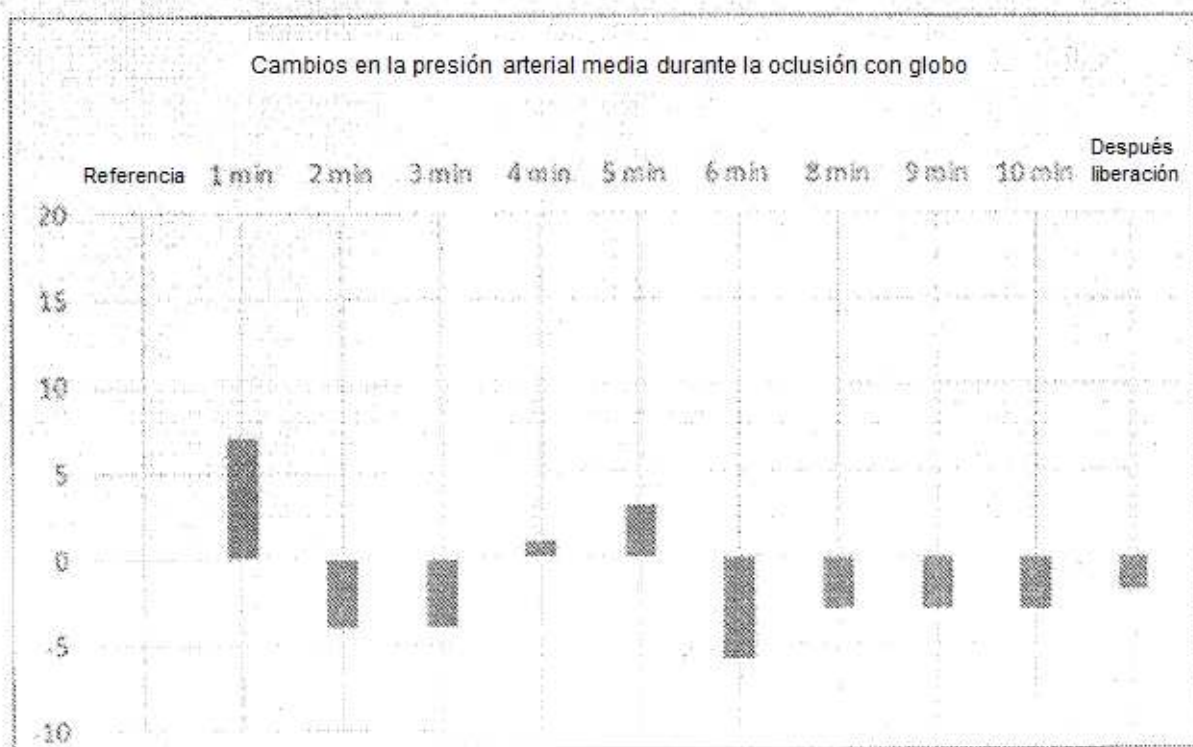


FIG. 28B

Precardia: Recuperación y descarga del miocardio

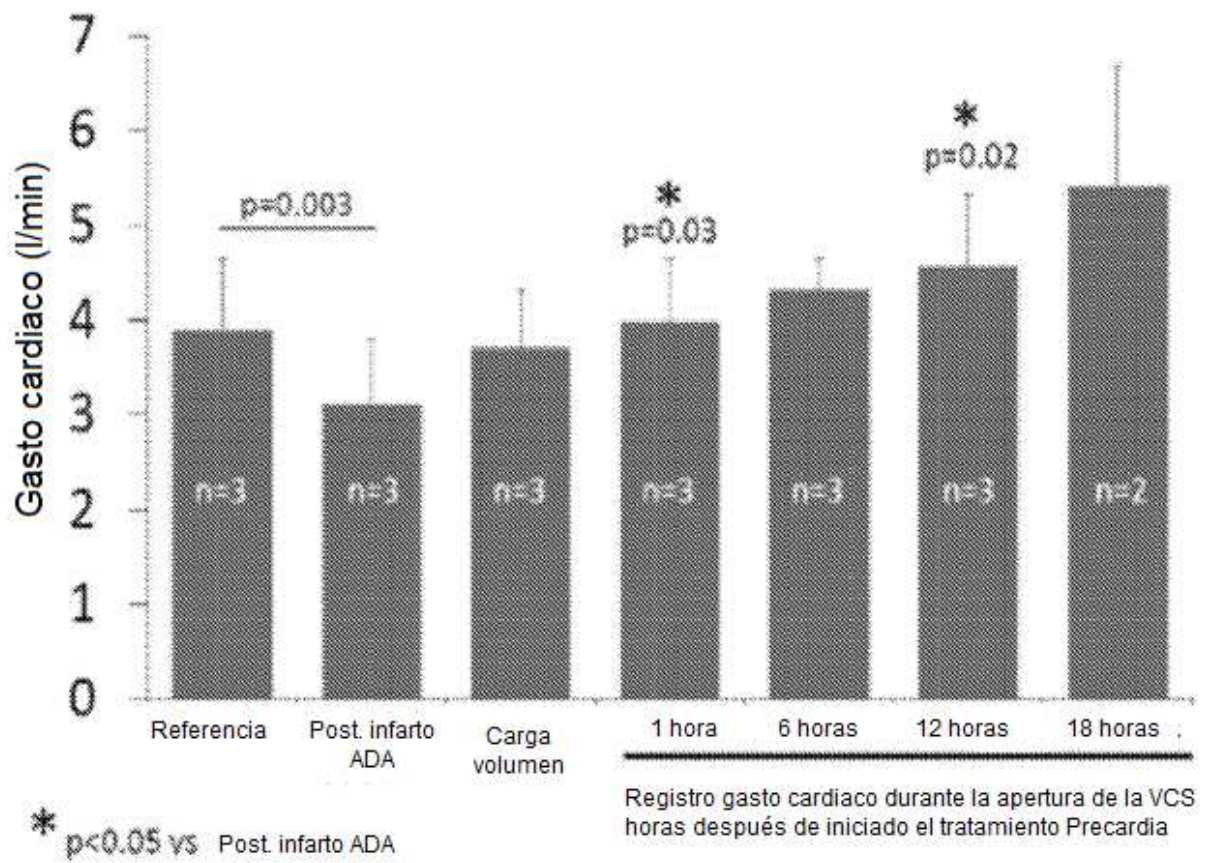


FIG. 29

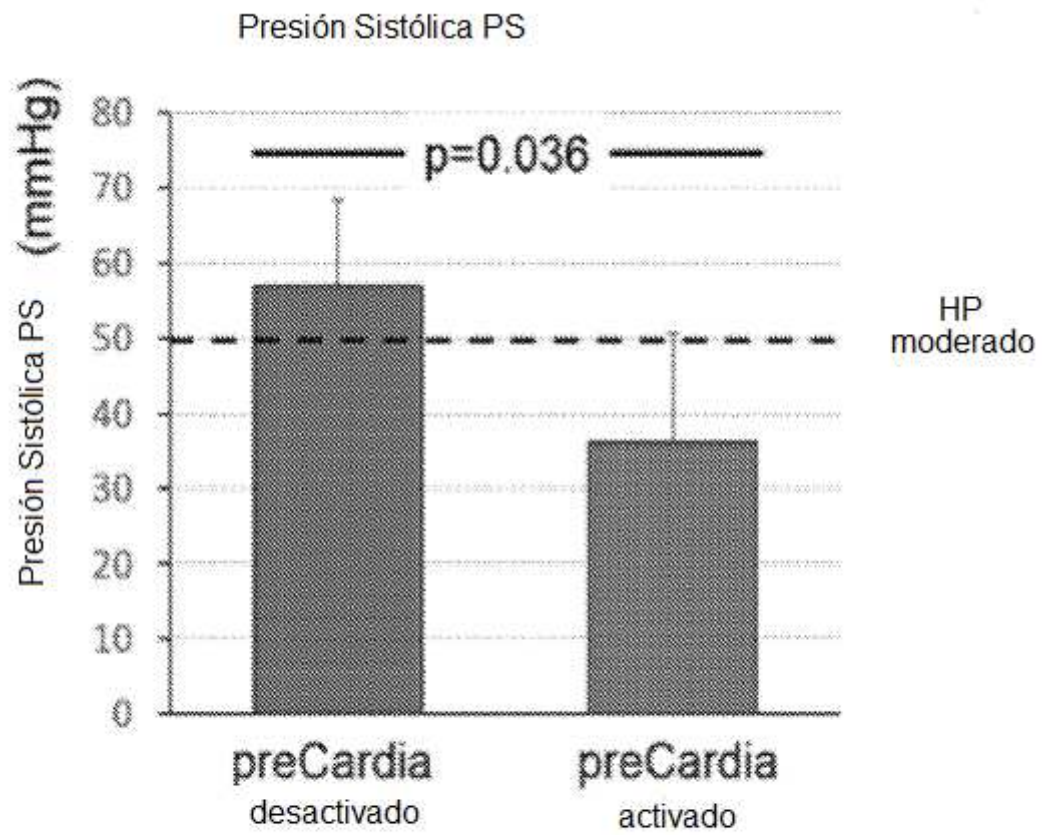


FIG. 30

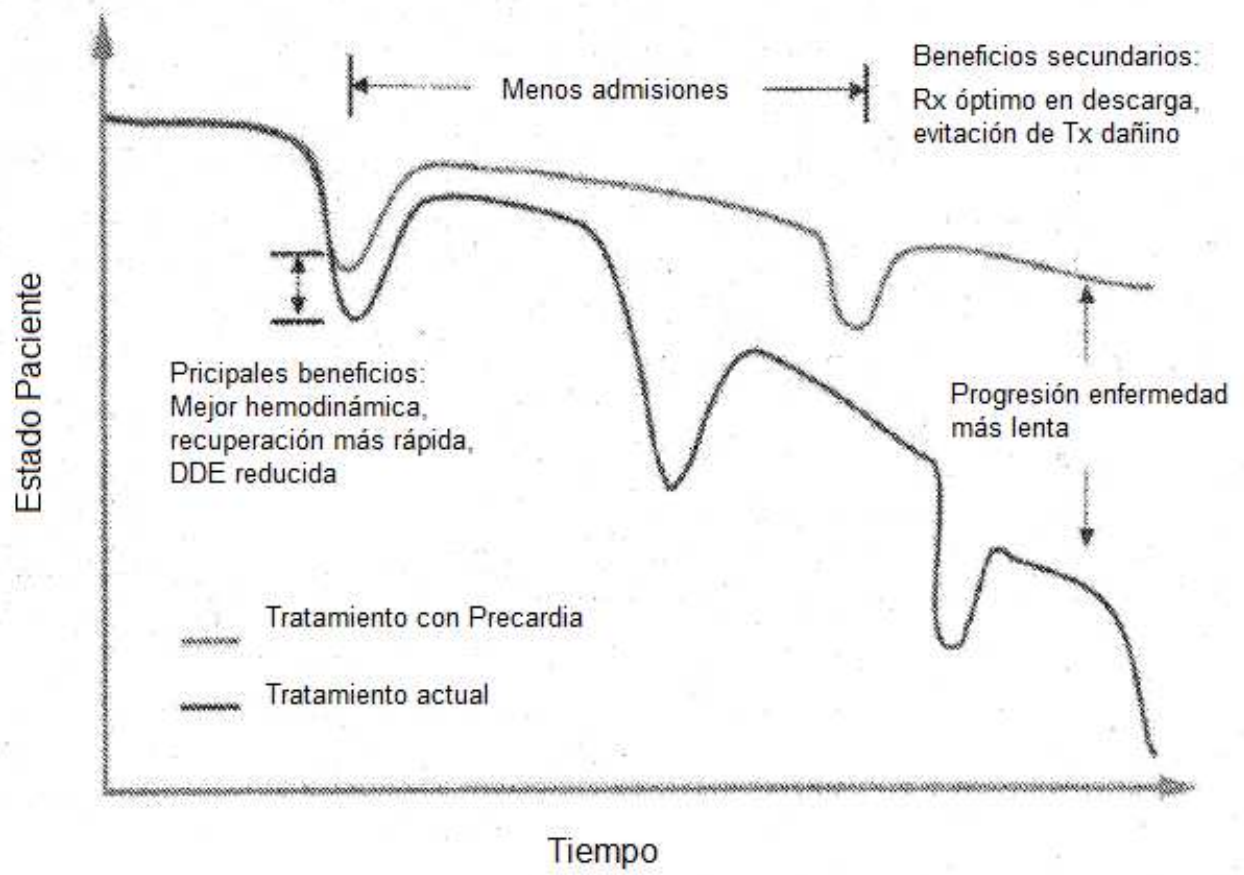


FIG. 31

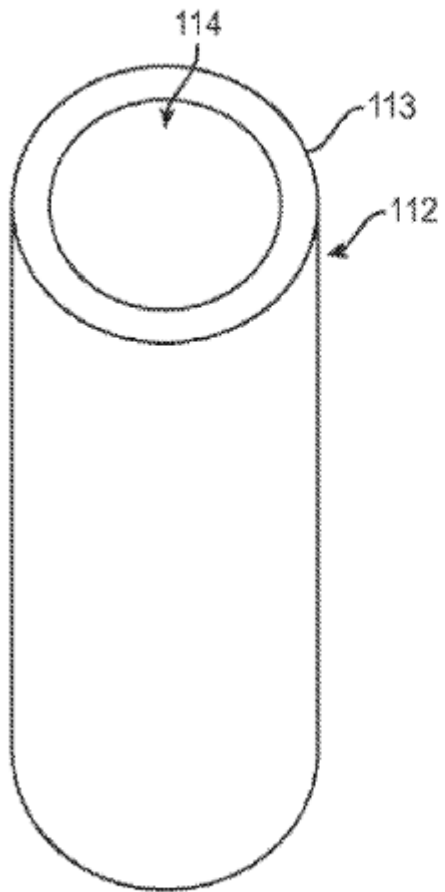


FIG. 32

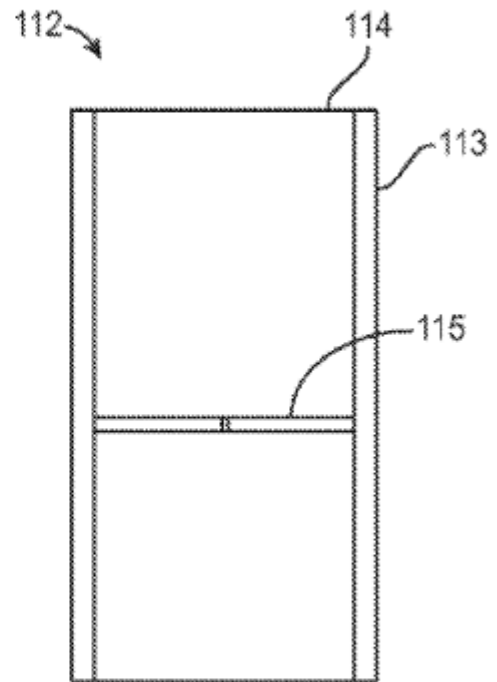


FIG. 33

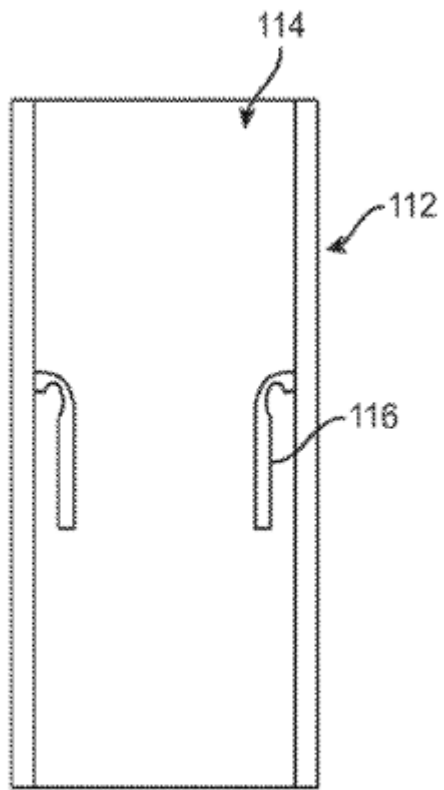


FIG. 34A

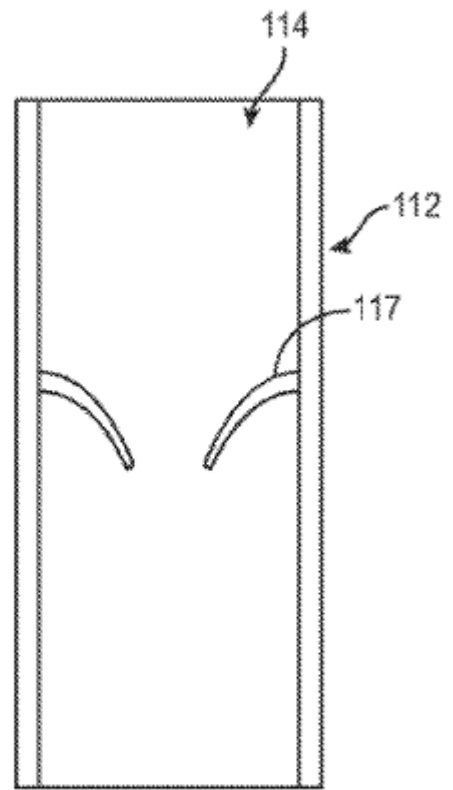


FIG. 34B

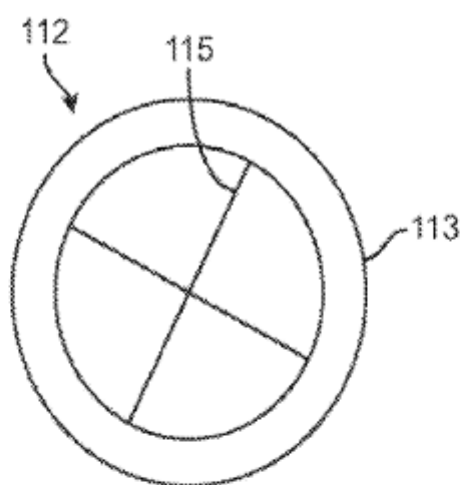


FIG. 35

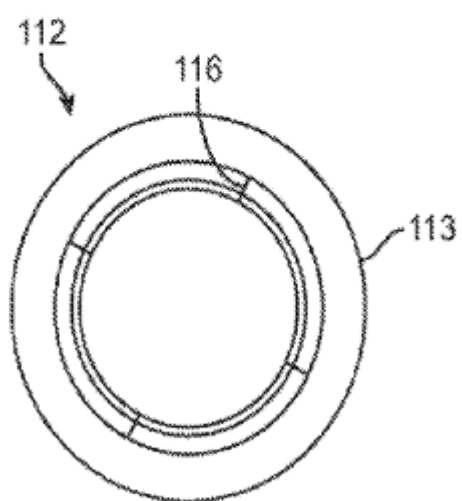


FIG. 36A

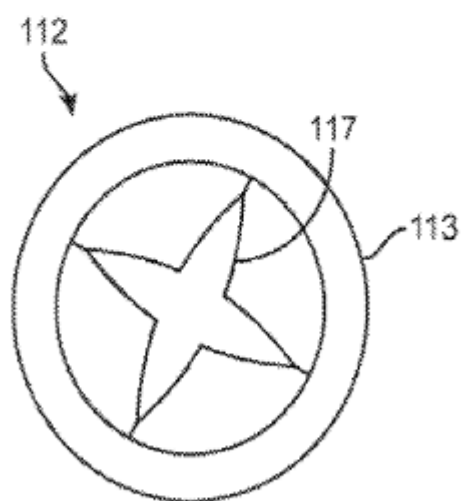


FIG. 36B

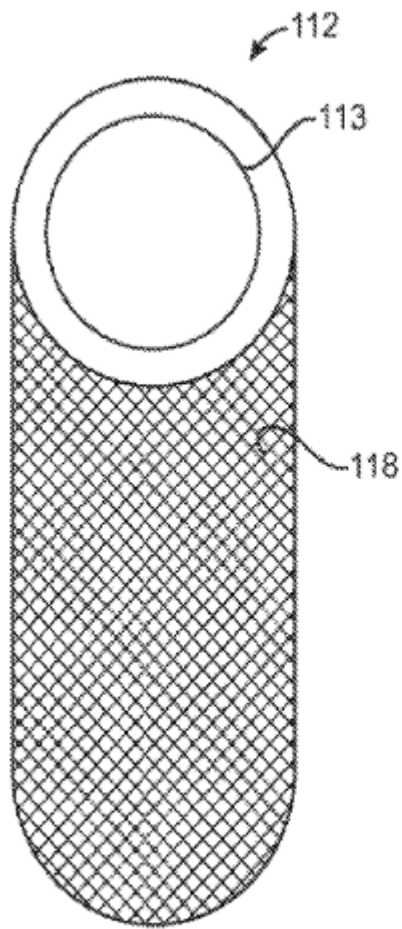


FIG. 37A

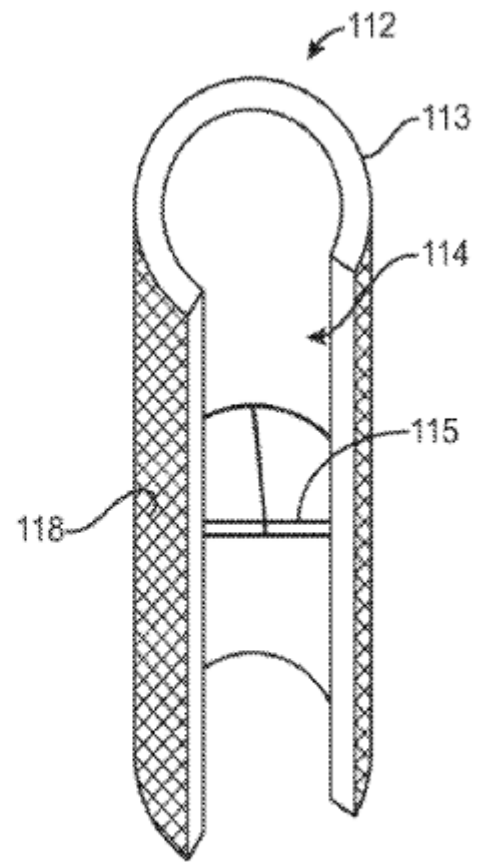


FIG. 37B

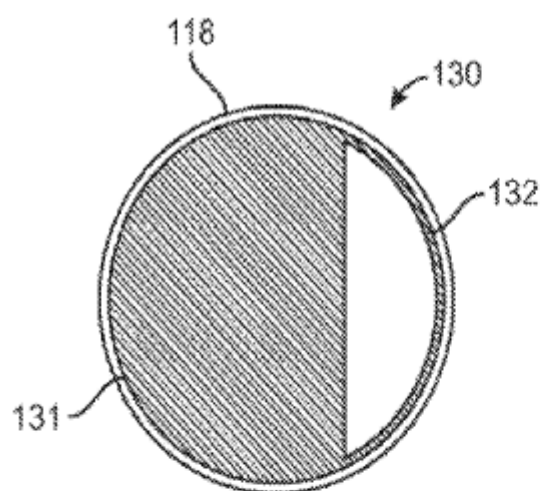


FIG. 38A

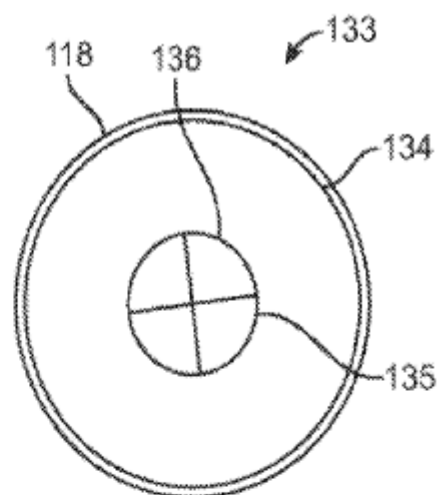


FIG. 38B

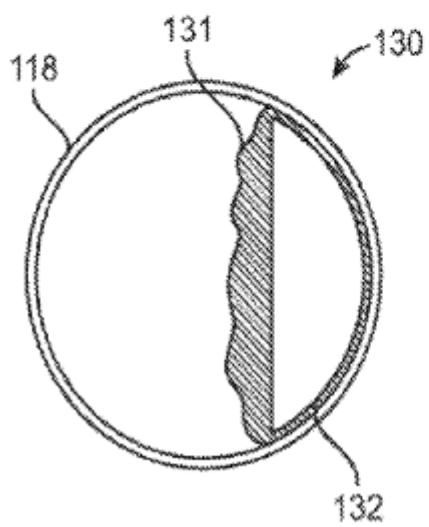


FIG. 39A

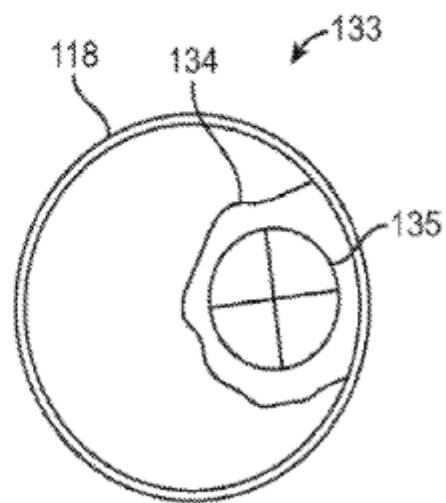


FIG. 39B

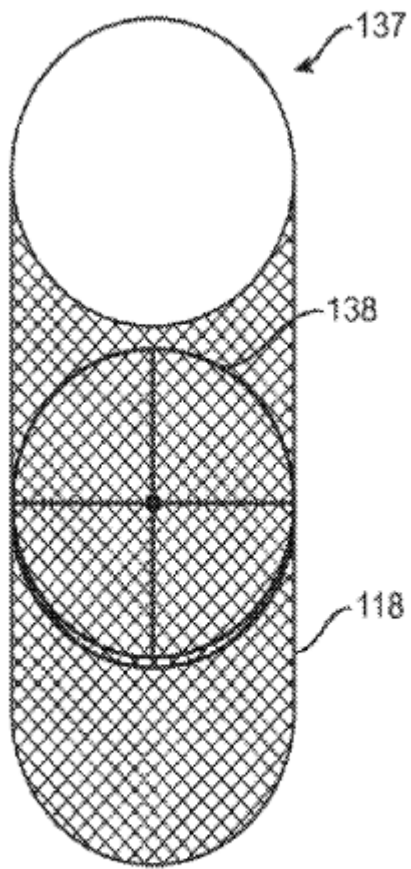


FIG. 40A

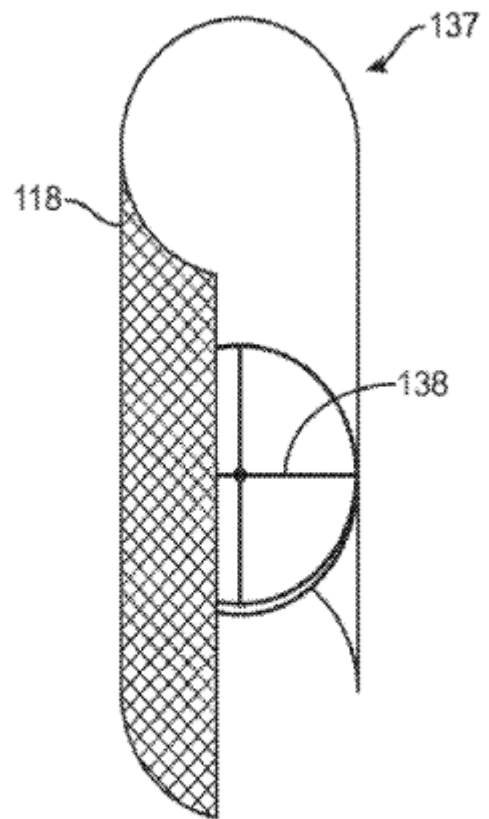


FIG. 40B

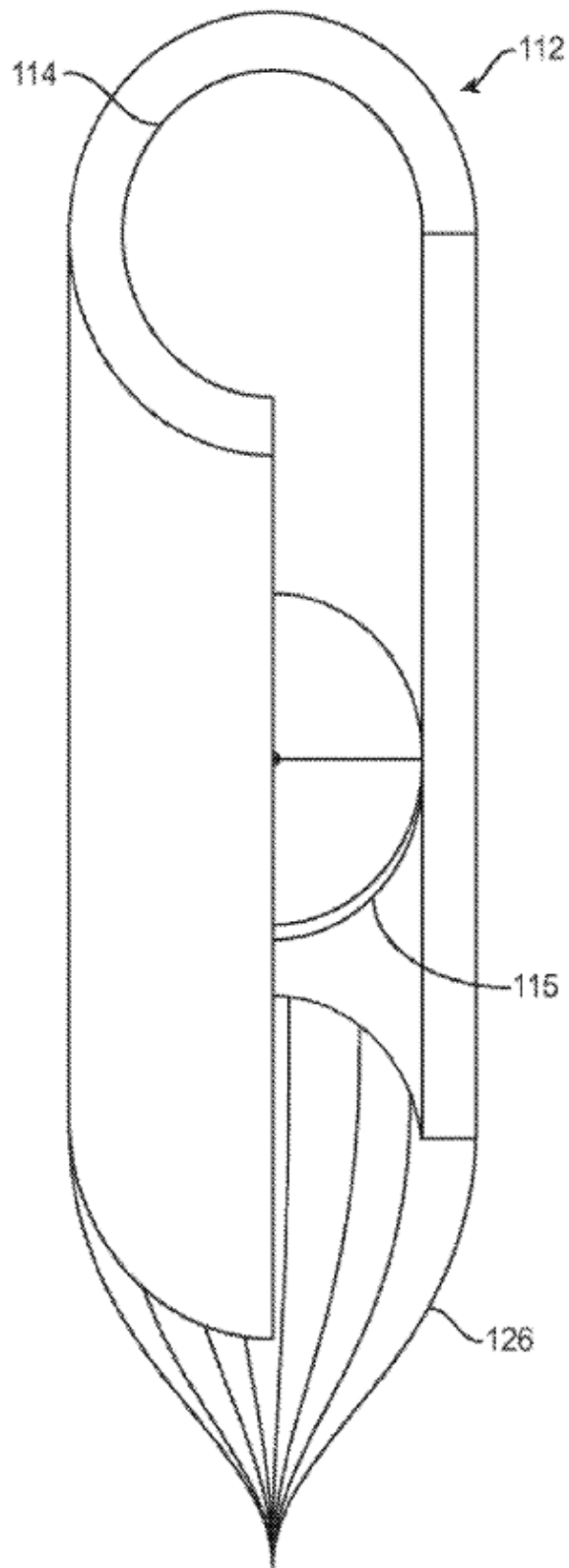


FIG. 41

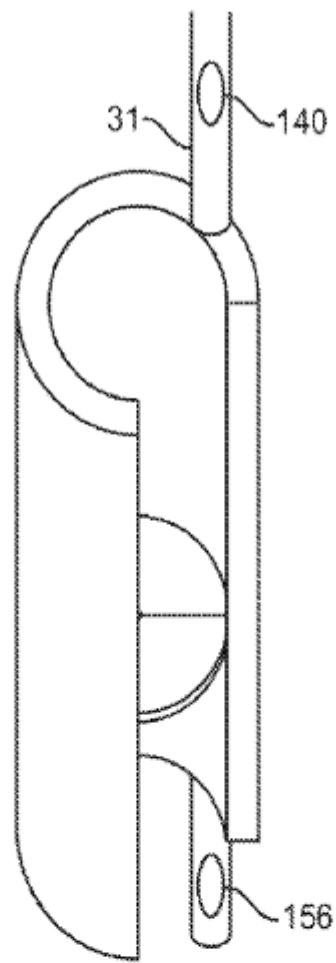


FIG. 42A

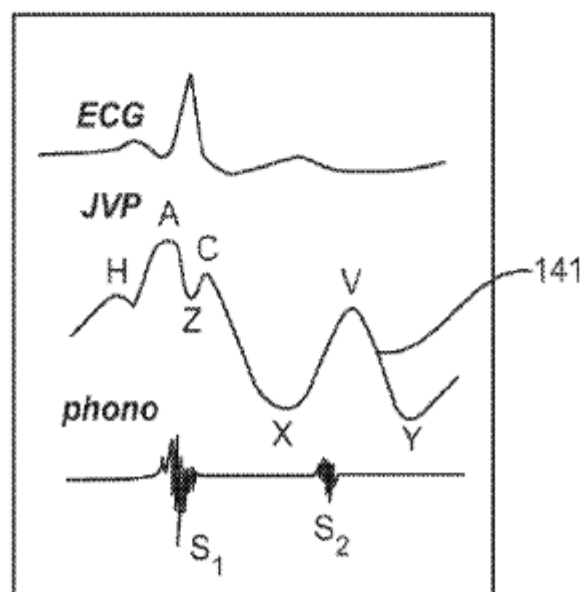
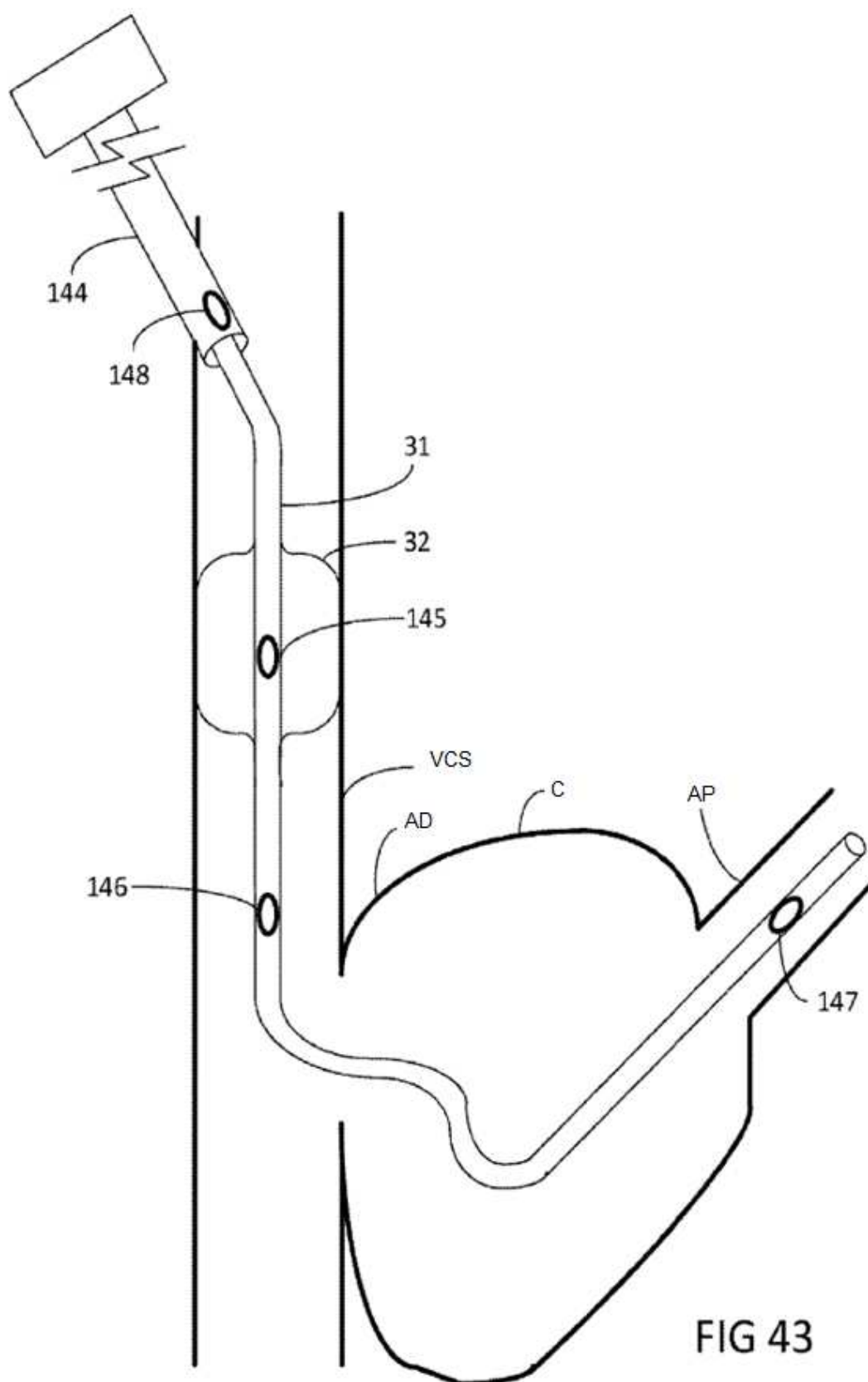


FIG. 42B



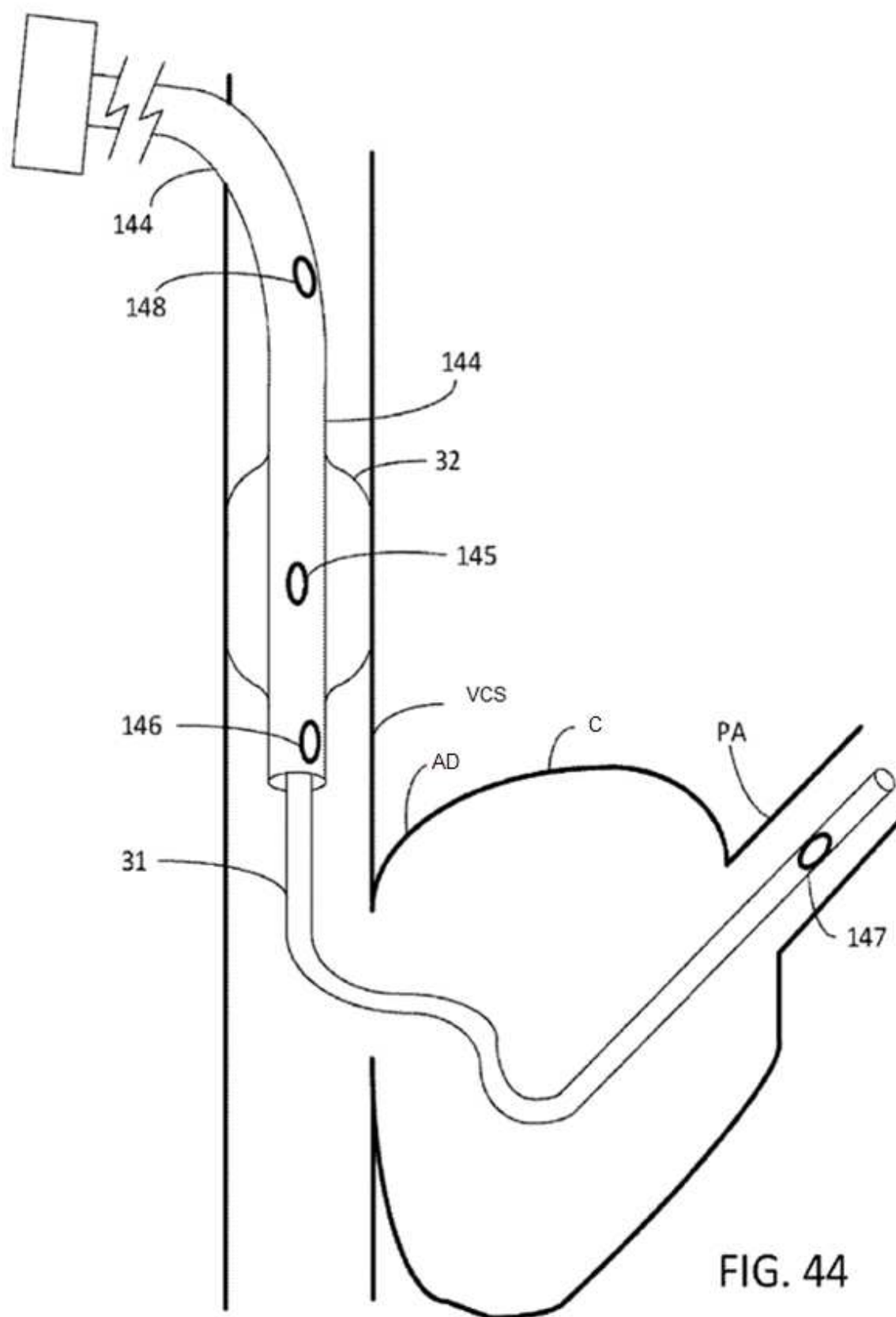


FIG. 44

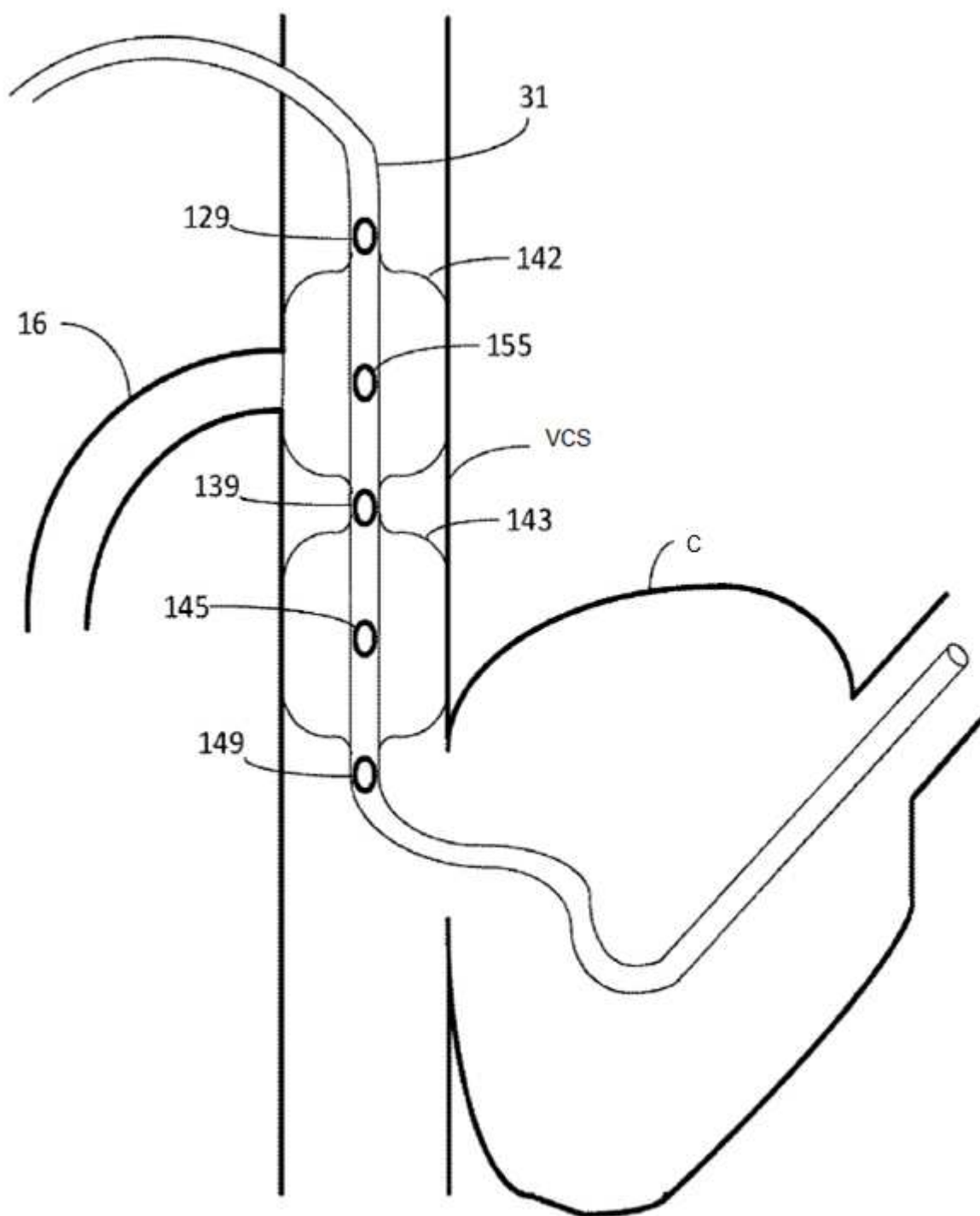
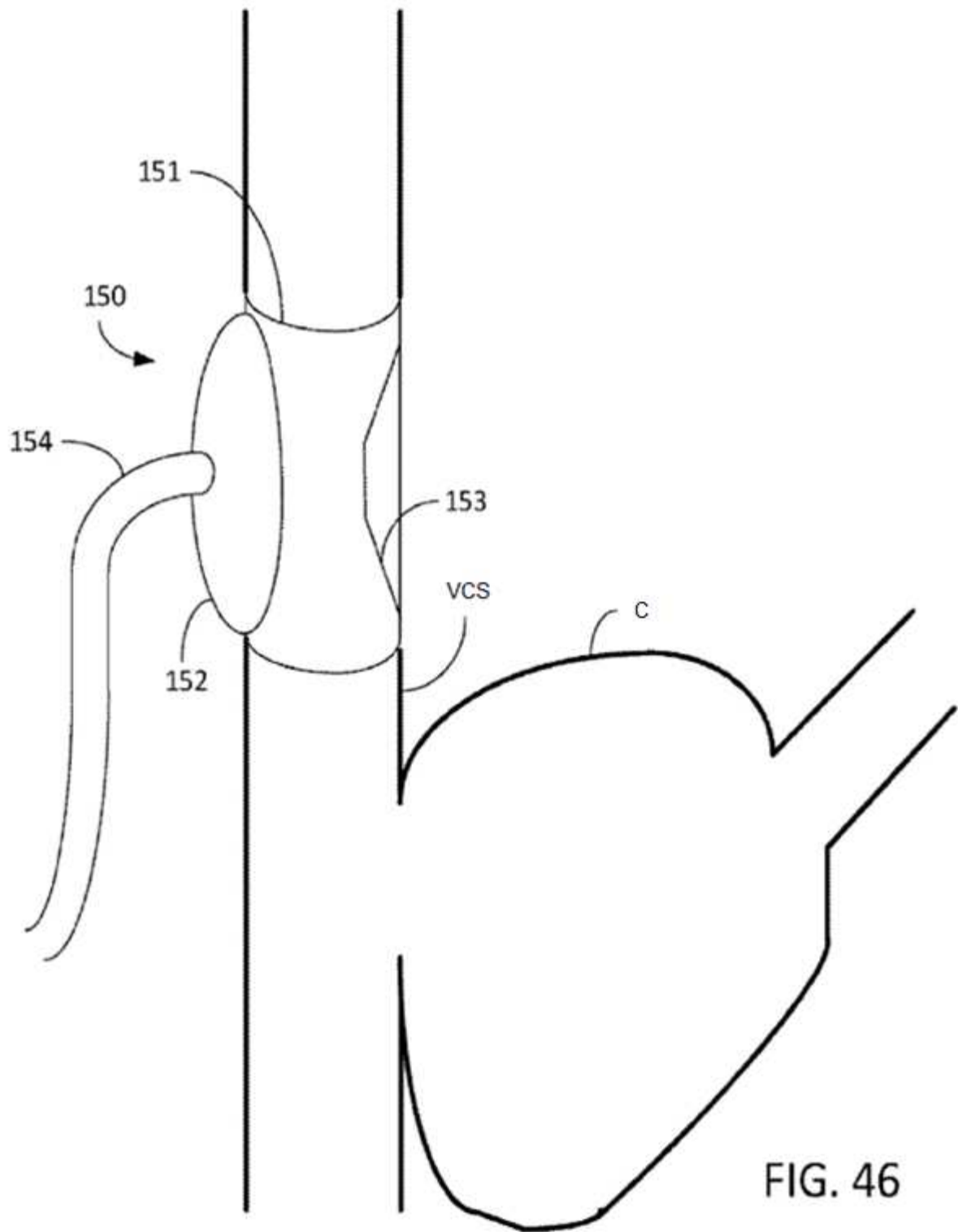
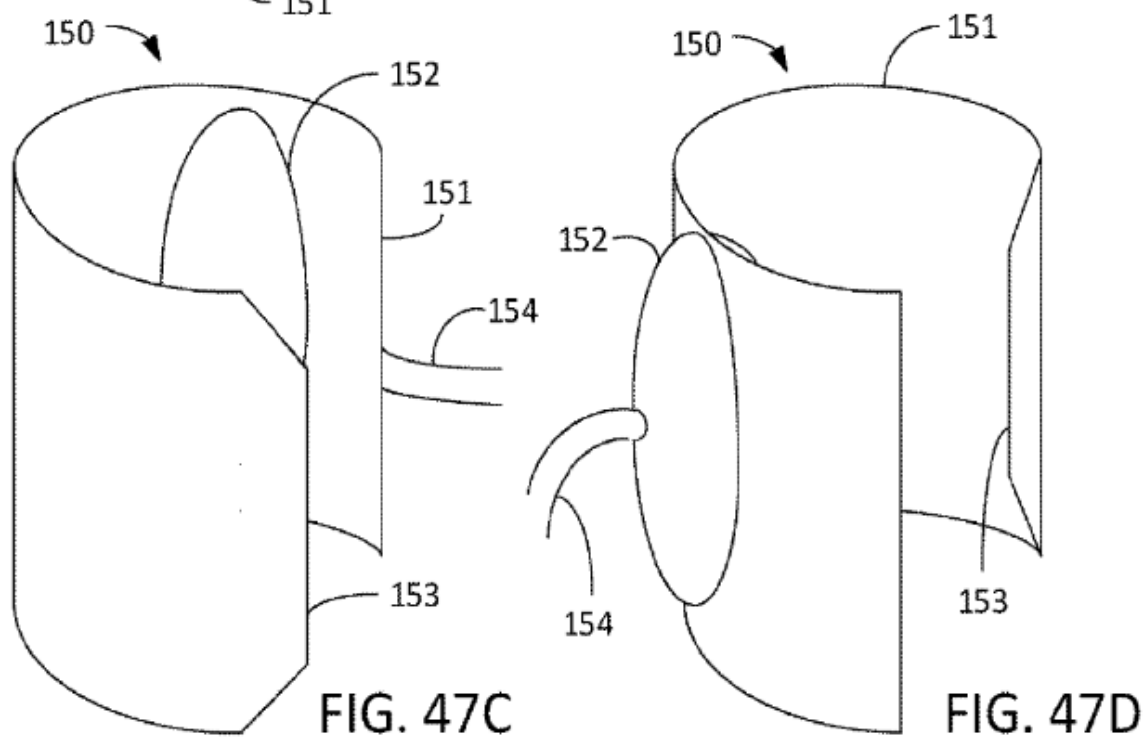
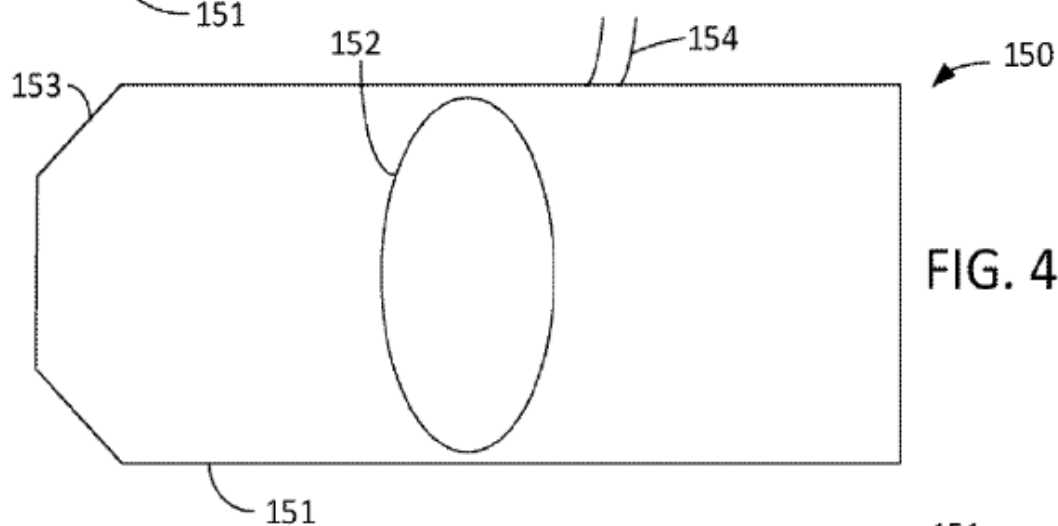
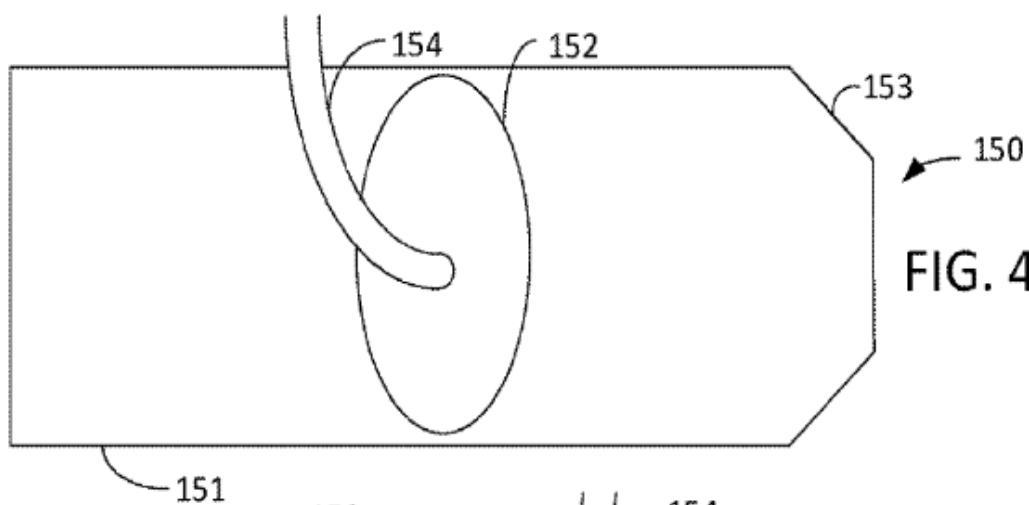


FIG. 45





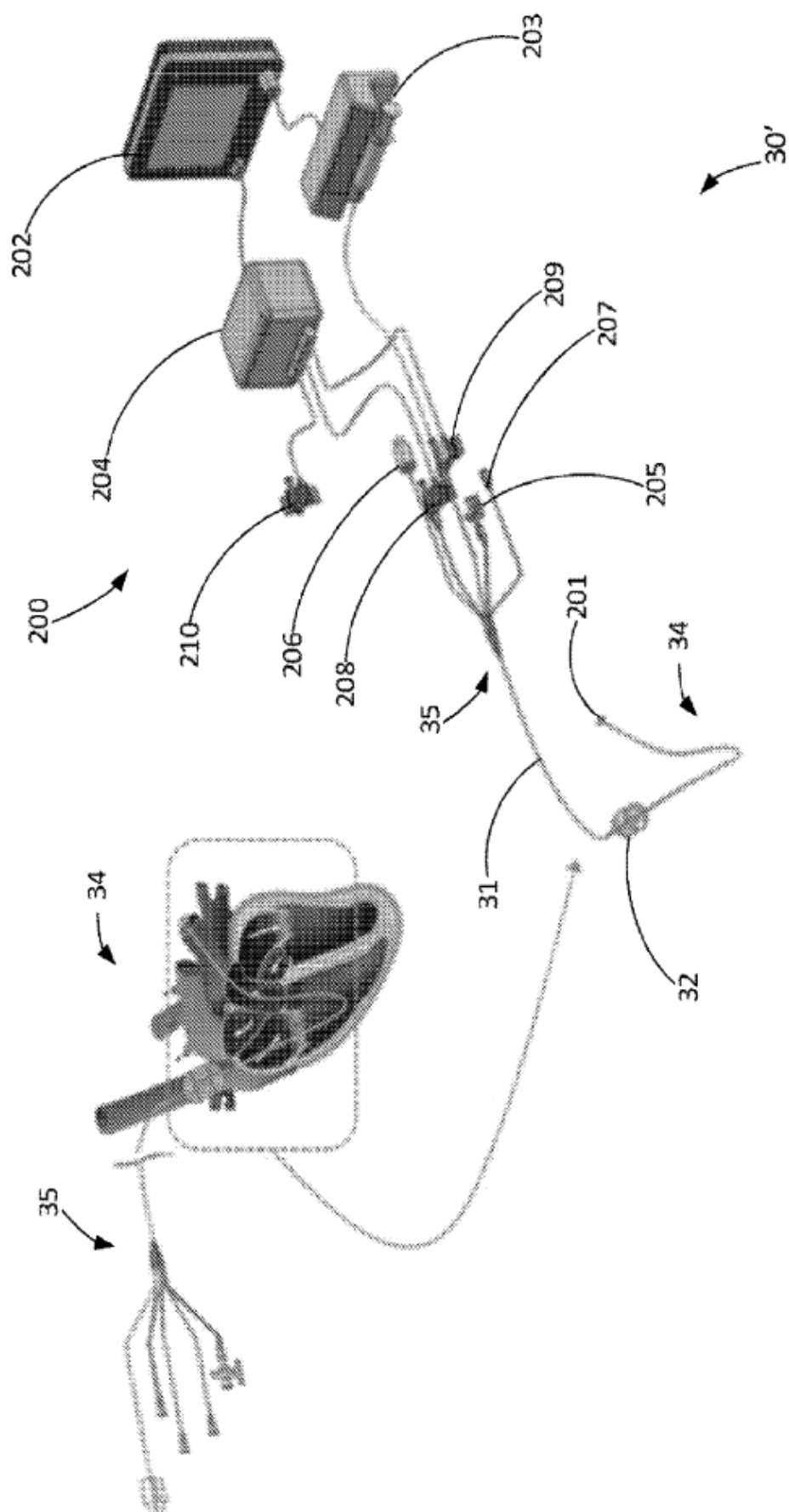


FIG. 48

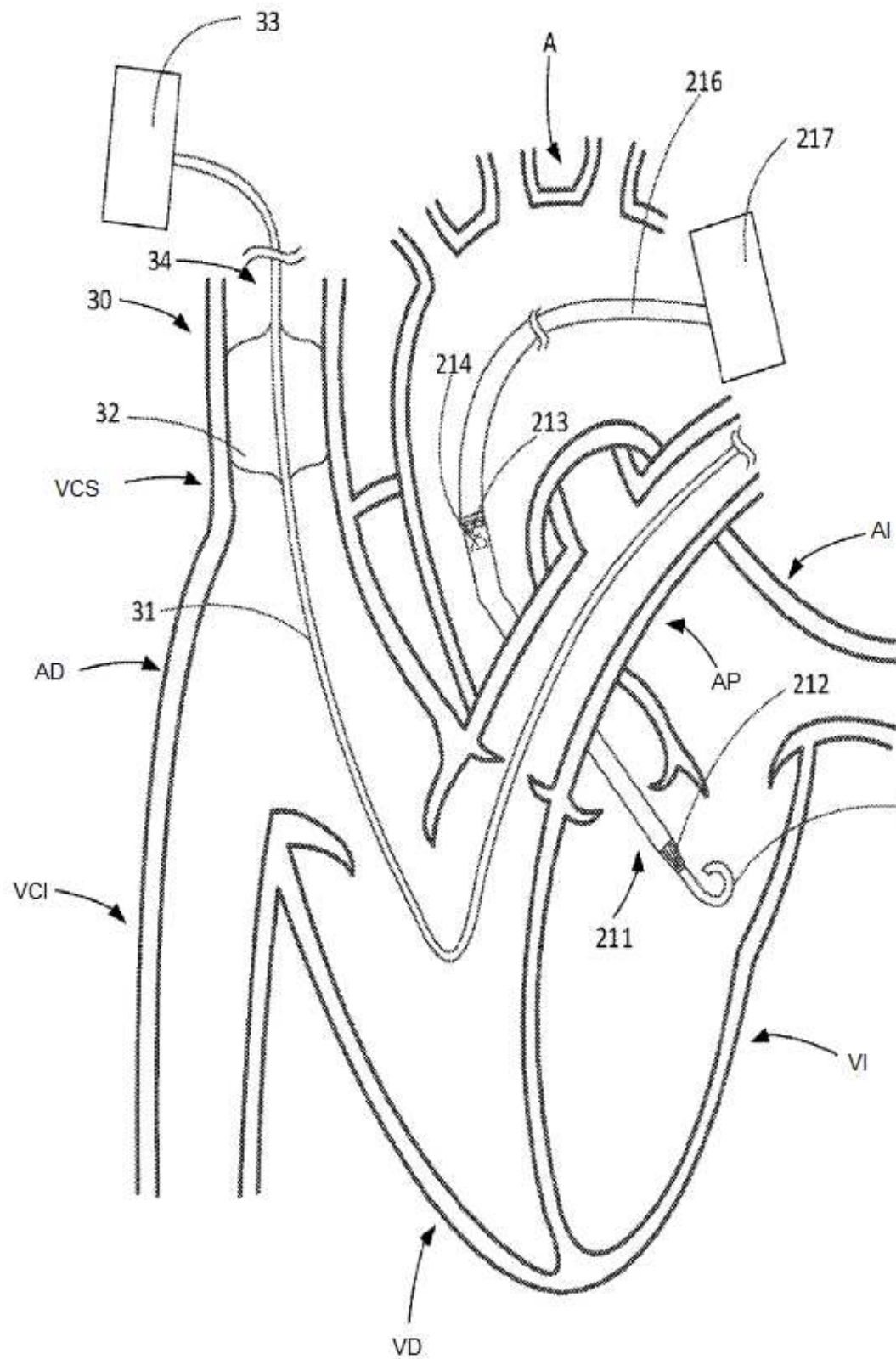


FIG. 49

La oclusión de la VCS mejora la capacidad de
descarga de un DAVI transvalvular

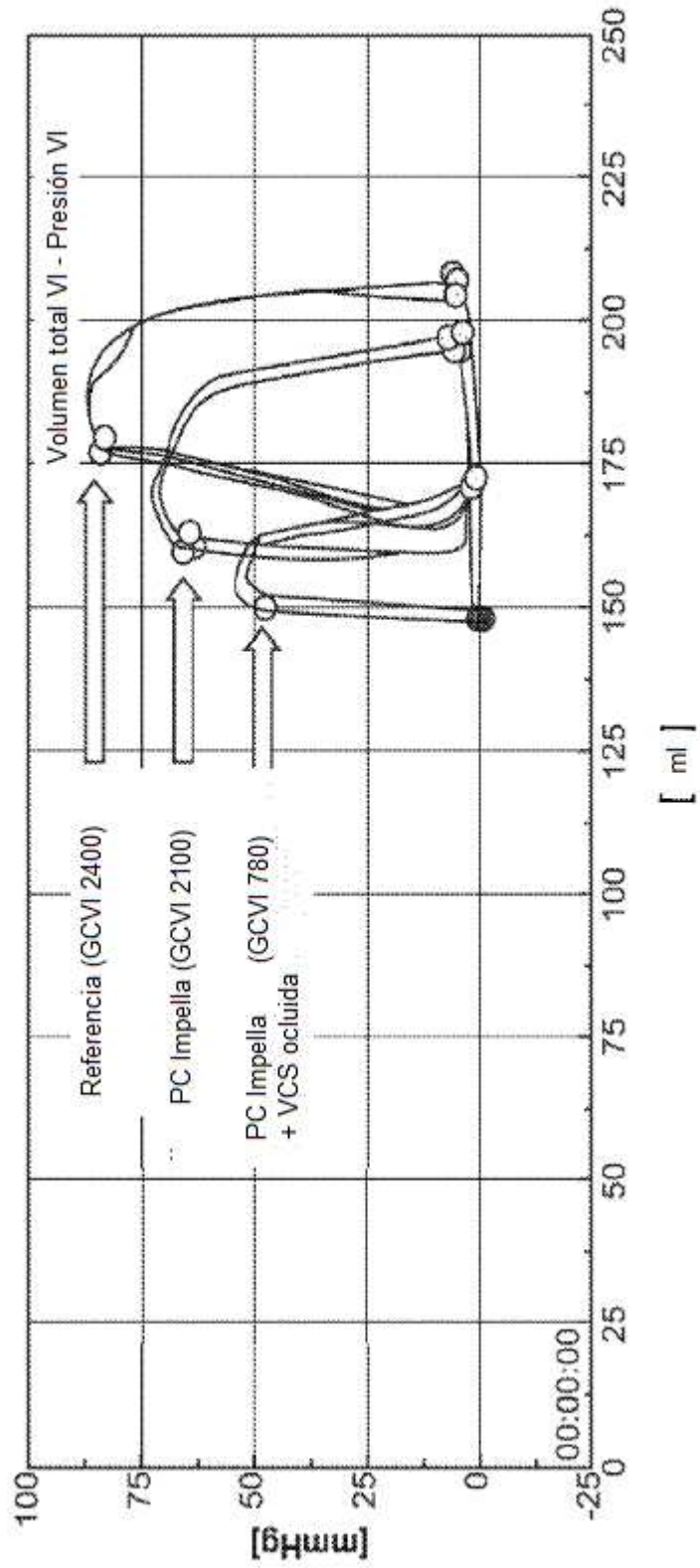


FIG. 50

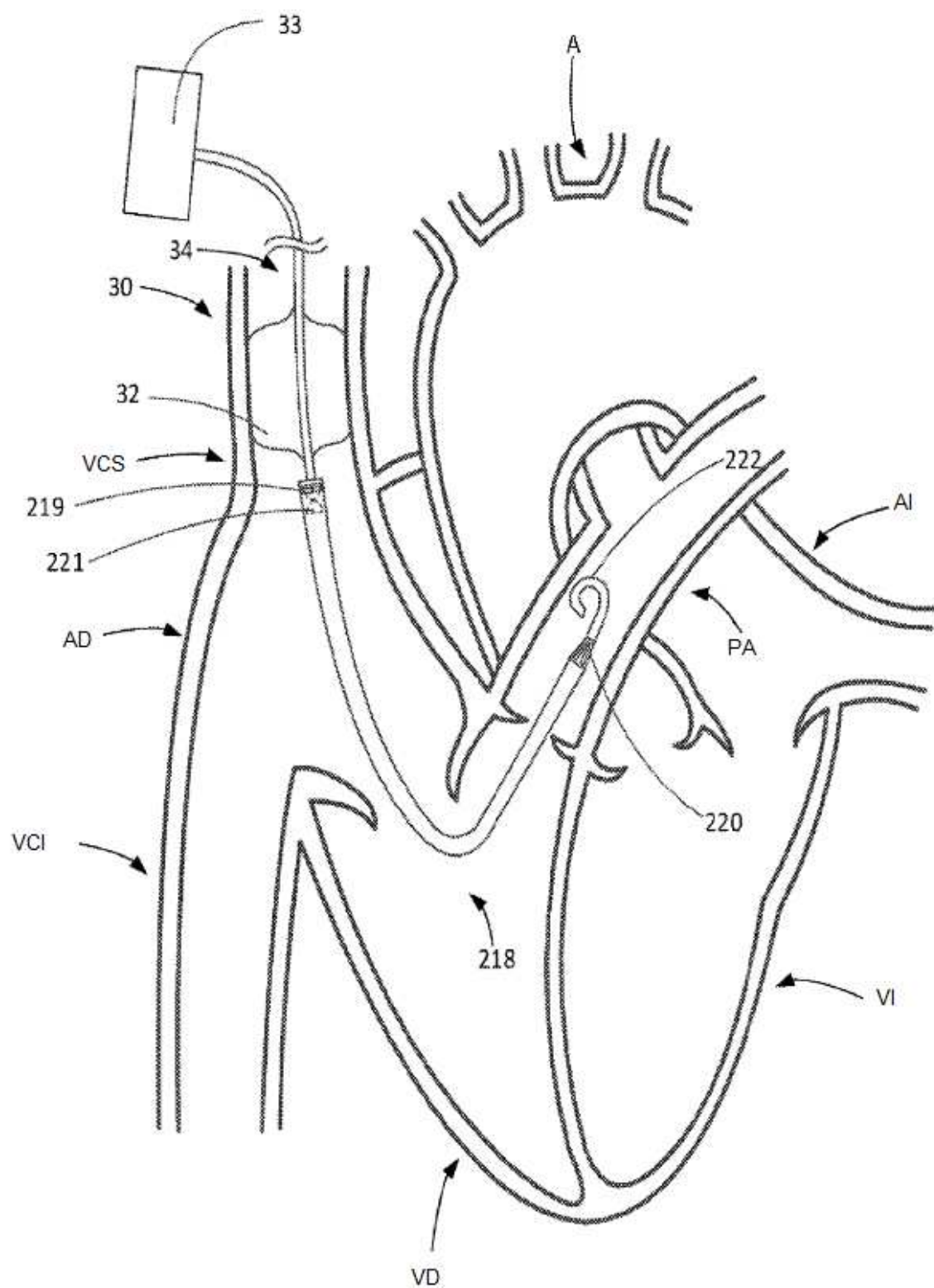


FIG. 51

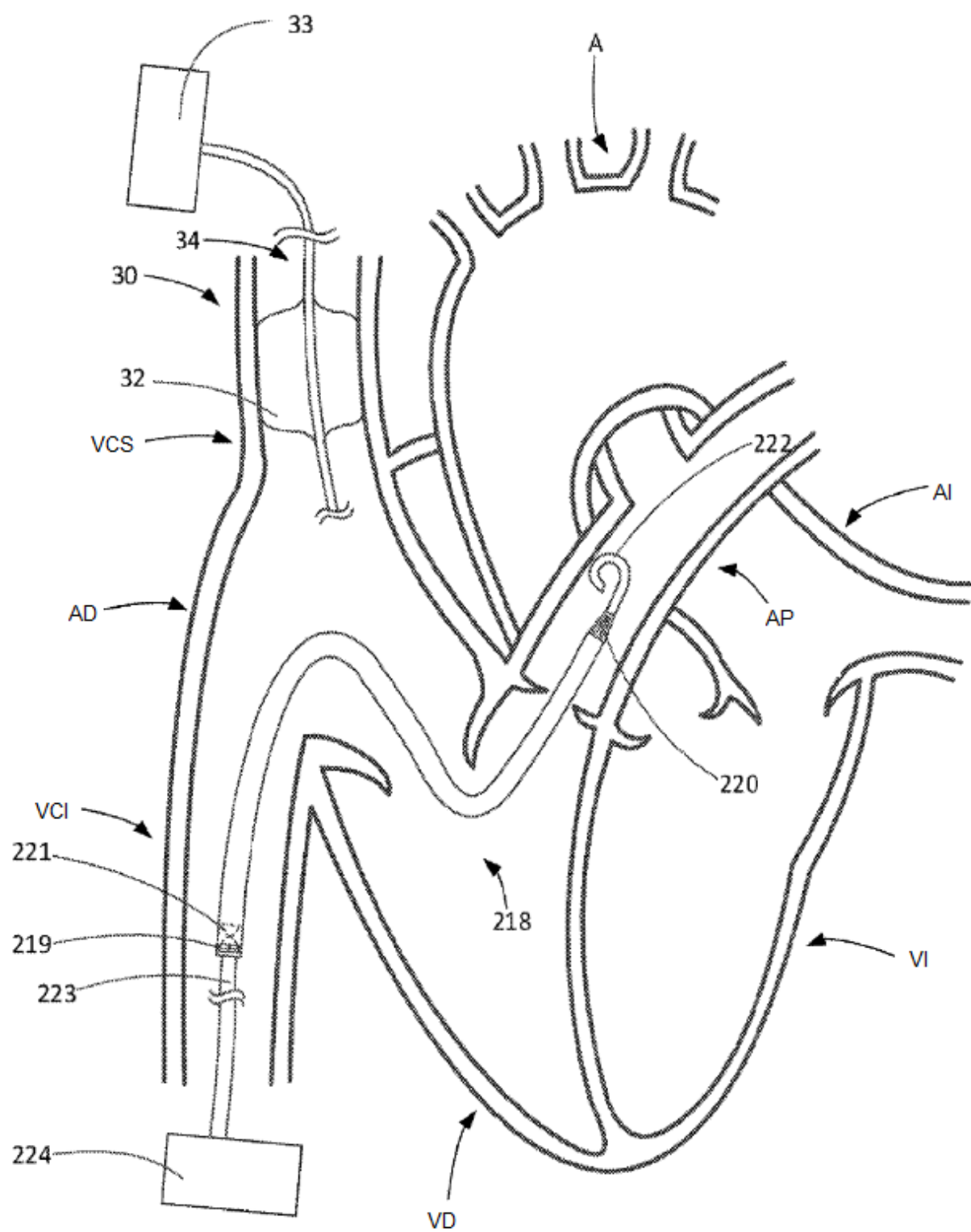
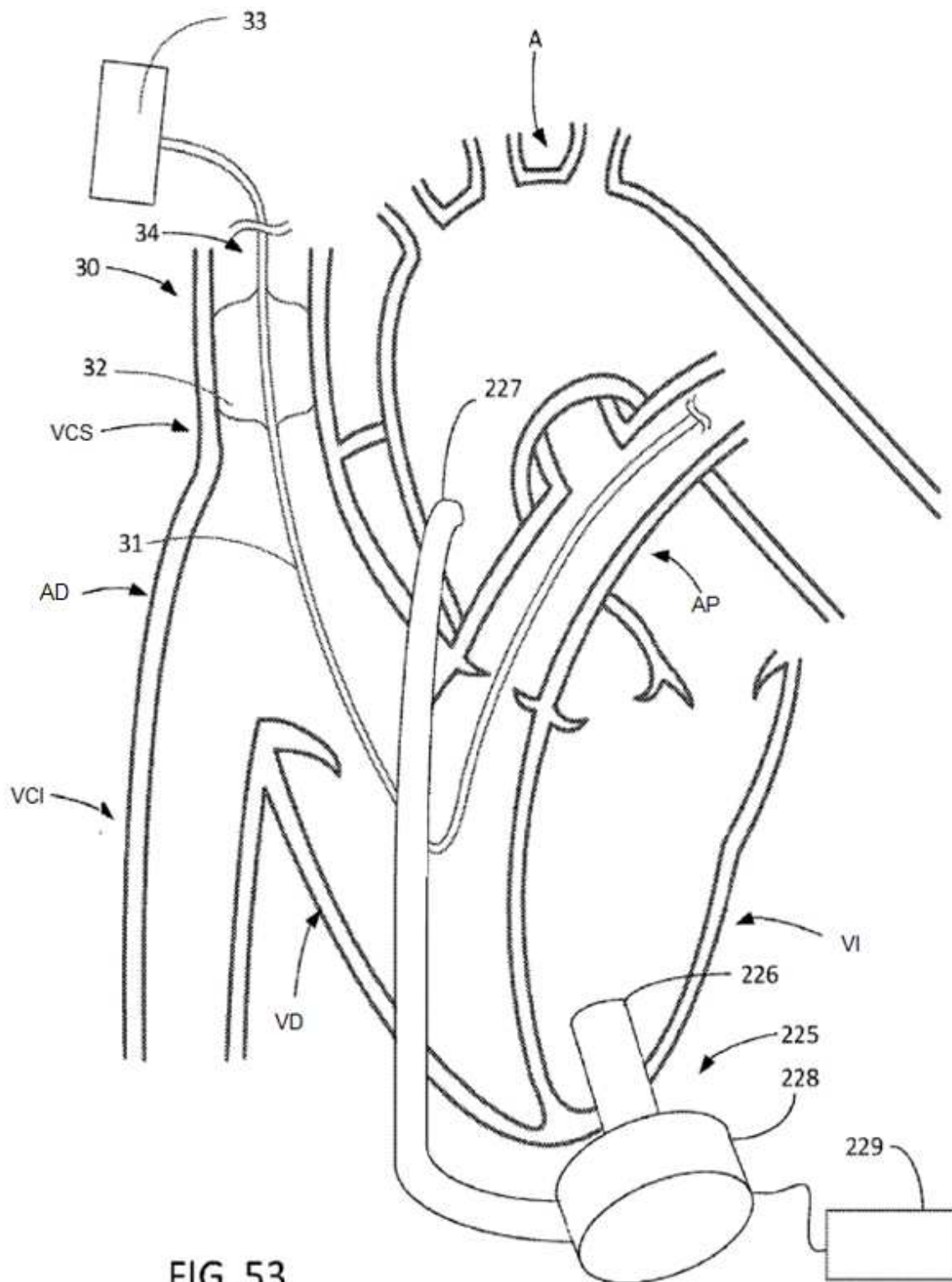


FIG. 52



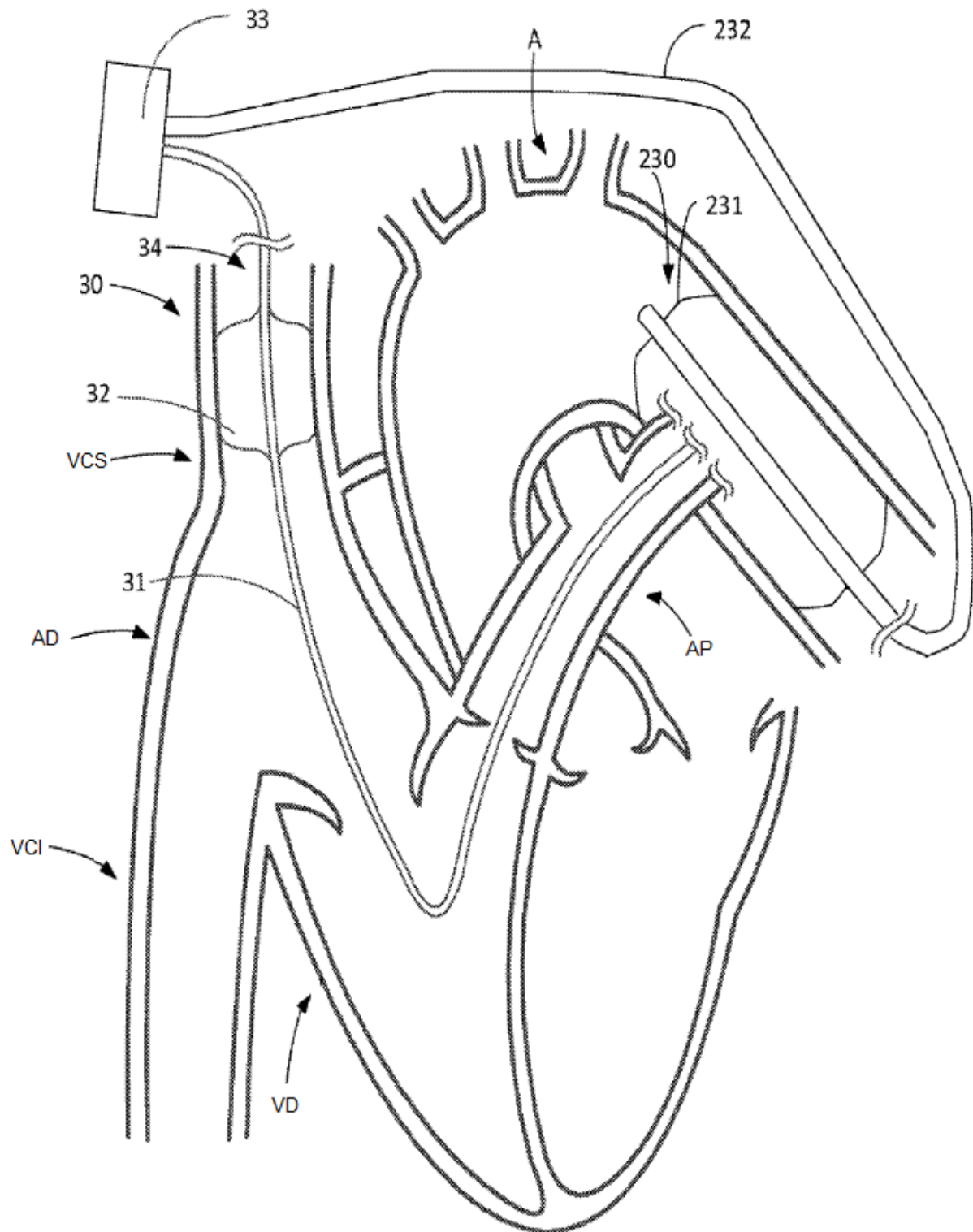


FIG. 54