



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 252**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/10** (2006.01)

**A61B 17/064** (2006.01)

**A61B 17/122** (2006.01)

**A61B 17/128** (2006.01)

**A61F 2/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98932867 .9**

96 Fecha de presentación : **25.06.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **0930845**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.1999**

54 Título: **Aparato para la reparación de válvulas del sistema circulatorio.**

30 Prioridad: **27.06.1997 US 51078 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.03.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.03.2010**

73 Titular/es: **The Trustees of Columbia University in  
the City of New York  
West 116th Street and Broadway  
New York, New York 10027, US**

72 Inventor/es: **Oz, Mehmet, C.;**  
**Lemole, Gerald, M.;**  
**Lotvin, Alan;**  
**Umana, Juan, P., c/o Oz, Mehmet, C.;**  
**Levin, Howard, P. y**  
**Allen, William**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

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

## DESCRIPCIÓN

Aparato para la reparación de válvulas del sistema circulatorio.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general al campo de la reparación de válvulas del sistema circulatorio. Más particularmente, la presente invención se refiere a un aparato útil en el campo de la reparación de válvulas cardíacas y específicamente para la reparación de válvulas cardíacas mitrales, para pacientes que padecen regurgitación mitral.

10 **Antecedentes de la invención**

Existen cuatro válvulas en el corazón que sirven para dirigir el flujo de sangre a través de los dos lados del corazón en una dirección de avance. En el lado izquierdo, las válvulas mitral y aórtica dirigen sangre oxigenada proveniente de los pulmones, a través del lado izquierdo del corazón, hacia la aorta para su distribución en el cuerpo. En el lado derecho, la válvula tricúspide, situada entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y la válvula pulmonar, situada entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, dirigen sangre desoxigenada proveniente del cuerpo, a través del lado derecho del corazón, hacia la arteria pulmonar para su distribución en los pulmones. La anatomía del corazón y la estructura y la terminología de las válvulas cardíacas se describen e ilustran de forma detallada en numerosas obras de referencia sobre anatomía y cirugía cardíaca, incluyendo textos típicos tales como *Surgery of the Chest* (Sabiston and Spencer, eds., Saunders Publ., Filadelfia) y *Cardiac Surgery* de Kirklin y Barrett-Boyes, Pathology and Abnormalities of Heart Valves.

Las cuatro válvulas cardíacas son todas ellas estructuras pasivas por cuanto no gastan ninguna energía por sí mismas y no realizan ninguna función contráctil activa. Constan de "valvas" móviles que están diseñadas simplemente para abrirse y cerrarse en respuesta a presiones diferenciales a cada lado de la válvula. La válvula mitral tiene dos valvas y la válvula tricúspide tiene tres. A las válvulas aórtica y pulmonar se les hace referencia como "válvulas semilunares" debido al aspecto exclusivo de sus valvas, a las que se denomina muy acertadamente "cúspides" y tienen una forma algo similar a una media luna. Los componentes del conjunto de válvula mitral incluyen el anillo de la válvula mitral; la valva anterior; la valva posterior; dos músculos papilares que están fijados por sus bases a la superficie interior de la pared ventricular izquierda; y múltiples cuerdas tendinosas, que acoplan las valvas de la válvula mitral a los músculos papilares.

Los problemas que se pueden producir con las válvulas se pueden clasificar en dos categorías: (1) estenosis, en la que una válvula no se abre correctamente, o (2) insuficiencia, o regurgitación, en la que una válvula no se cierra correctamente.

La regurgitación mitral ("MR") viene provocada por una disfunción del aparato subvalvular mitral o una lesión directa en las valvas de la válvula. Múltiples etiologías pueden conducir a una regurgitación mitral, siendo responsables de cerca del 60% de los casos la degeneración mixomatosa de la válvula y la enfermedad cardíaca isquémica. La reparación de la válvula afectada requiere cirugía mayor en derivación cardiopulmonar para permitir acceso a la válvula. Consecuentemente, algunos pacientes en las primeras o últimas fases de la enfermedad no se consideran candidatos apropiados debido al alto riesgo asociado a la operación. Múltiples estudios han demostrado que la sustitución protésica de la válvula mitral puede conducir a una disfunción ventricular izquierda postoperatoria y con frecuencia requiere un tratamiento con anticoagulantes de por vida. La reparación de la válvula mitral, usando un anillo de anuloplastia posterior, ha demostrado resultados mejorados con una mejor recuperación ventricular. Sin embargo, estudios recientes realizados por los inventores (Umana et al., Surg Forum 1997) han revelado que la anuloplastia de anillo posterior provoca cambios en la geometría ventricular que conducen a un movimiento paradójico de los músculos papilares normales, deteriorando adicionalmente el rendimiento ventricular. En cambio, la reparación en "pajarita" ("bow-tie") en la que las valvas anterior y posterior de la válvula mitral se fijan en oposición parece potenciar la contractilidad anular al mismo tiempo que mantiene la arquitectura ventricular. Esto ha dado como resultado una función ventricular postoperatoria mejorada casi uniformemente.

La presente invención afronta las necesidades de todos los pacientes con regurgitación mitral sin estenosis mitral, incluyendo aquellos que, hasta el momento, pueden haber sido excluidos debido a presentar una MR solamente moderada o a estar demasiado enfermos como para ser candidatos para una cirugía mayor.

La presente invención encuentra utilidad no solamente para la reparación de válvulas mitrales sino para todas las válvulas del sistema circulatorio, incluyendo válvulas aórticas, válvulas tricúspide, y válvulas venosas.

Las técnicas para mejorar la eficacia de las válvulas del cuerpo son conocidas. Por ejemplo, Laufer et al., patente U.S. n.º 5.609.598, describe un sistema de válvulas para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. El sistema presenta limitaciones inherentes en términos de su efectividad para el procedimiento descrito y su aplicabilidad, en caso de que la hubiera, en otras válvulas, especialmente válvulas cardíacas.

El documento US 5.571.215 describe dispositivos y métodos para realizar procedimientos quirúrgicos dentro de un órgano o vaso.

## ES 2 335 252 T3

El documento US 5.571.137 da a conocer un sistema de instrumentos endoscópicos que incluye una parte de mango con una empuñadura de tijera, un vástago que se extiende desde la empuñadura de tijera y con una forma tal para extenderse a través de una cánula, y una pluralidad de herramientas extremas desechables, montables cada una de ellas en el extremo del vástago accionable mediante el mango de tijera.

El documento US 5.403.326 describe una grapadora médica o quirúrgica que comprende un cuerpo alargado que tiene un conducto el cual está adaptado para recibir un componente médico tal como un fórceps o fluido.

El documento US 5.904.153 se refiere a un instrumento quirúrgico que comprende un miembro de fórceps flexible alargado que tiene un diámetro suficientemente pequeño de manera que el miembro de fórceps es insertable de forma deslizante en un canal de biopsia que se extiende longitudinalmente a través de un miembro endoscópico tubular flexible, estando provisto el miembro de fórceps, en un extremo distal, de un par de mordazas de fórceps formadas cada una de ellas sobre una superficie encarada hacia dentro con una ranura que se extiende longitudinalmente.

El documento US 4.809.695 da a conocer un conjunto suturador de tejidos y un método correspondiente que conlleva grapas de sutura en forma de C incorporadas en un cartucho formado por un soporte y mordazas de cartucho opuestas.

El documento US 5.542.949 da a conocer un instrumento multifuncional aplicador de clips que incluye un cuerpo de instrumento alargado que tiene un extremo proximal recibido en un receptáculo de control, un extremo distal que tiene uno o dos pares de mordazas de fórceps opuestas en separación por la acción de un resorte, una pluralidad de clips quirúrgicos dispuestos en uno o dos cargadores de clips insertados en un cartucho de clip recibido de forma extraíble en el cuerpo del instrumento y un mango que coopera con un receptáculo de control para hacer funcionar las mordazas del fórceps con el fin de aplicar clips al tejido, coger y manipular tejido cuando no hay ningún clip en las mordazas, hacer avanzar clips de forma selectiva o automática hacia las mordazas y cortar tejido de forma selectiva o automática después de la fijación de los clips.

El documento US 3.378.010 se refiere a un clip quirúrgico autoliberable adaptado para quedar retenido dentro del cuerpo durante un periodo postoperatorio, que comprende mordazas mutuamente opuestas, medios que interconectan las mordazas para transmitir presión de sujeción entre ellas cuando las mordazas se cierran sobre tejido corporal tras la instalación del clip, comprendiendo dichas mordazas un material que queda expuesto a fluidos corporales al producirse la instalación del clip y que es relativamente resistente a la disolución en dichos fluidos corporales, e incluyendo dichos medios de interconexión una parte que comprende un material que queda expuesto a fluidos corporales al producirse la instalación de un clip, siendo este último material relativamente soluble en dichos fluidos corporales.

El documento WO 96/21489 da a conocer un catéter retrógrado de aplicación que incluye en su extremo distal un balón configurado para ocluir el seno coronario del corazón de un paciente, y tiene una longitud y una flexibilidad que permiten posicionar el extremo distal en el seno coronario con el extremo proximal extendiéndose transluminal a una vena periférica tal como una vena yugular interna y fuera del cuerpo a través de una punción en la misma.

El documento WO 96/26672 da a conocer un catéter de biopsia dirigible para obtener una muestra de tejido de una cavidad corporal de un paciente, que comprende un vástago de catéter alargado, un alambre de dirección, un par de mordazas, y un alambre de accionamiento.

### Resumen de la invención

La presente invención trata sobre un aparato según la reivindicación 1. El aparato es útil en la reparación de válvulas cardíacas que conlleve el uso de un dispositivo insertado o dispositivo de agarre para sujetar y mantener juntas las valvas anterior y posterior de la válvula, mediante inserción en el ventrículo izquierdo a través del tórax derecho por medio de un toracoscopio, a través de la vena yugular, o a través de la arteria femoral. El dispositivo de agarre sujetará ambas valvas, preferentemente después de que el corazón se haya detenido o ralentizado farmacológicamente. La corrección del agarre inicial se valora, por ejemplo, mediante ecocardiografía intraoperatoria, para garantizar, por ejemplo, en el caso de la válvula mitral, que se resuelve la regurgitación mitral. Si no, el dispositivo de agarre podrá "ajustar" las valvas para permitir una mejor coaptación o, si fuera necesario, volver a sujetar las valvas en una ubicación diferente.

Inherente al dispositivo de agarre, en forma de un componente fijado de modo enterizo, se introduce un dispositivo de fijación y se despliega un fijador para mantener en posición de forma segura las valvas después de que se haya liberado el dispositivo de agarre. A continuación se retira la parte restante del dispositivo.

Los dispositivos accesorios necesarios para el procedimiento incluyen instrumentos para abordajes toracoscópicos o percutáneos. Aunque el método y el aparato preferidos descritos a continuación en el presente documento se describen en referencia a su uso con relación a la reparación de válvulas mitrales, se contempla que el mismo aparato y la misma metodología u otros sustancialmente similares también resultarían útiles en la reparación de otras válvulas que se hallan en los sistemas circulatorios humanos, particularmente otras válvulas cardíacas, tales como, por ejemplo, válvulas venosas, válvulas aórticas y válvulas tricúspide, entre otras.

## Objetivos de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar un aparato útil en un método para la reparación de válvulas cardiacas con el fin de incrementar su eficacia.

Es otro objetivo de la invención proporcionar un aparato útil en un método para la reparación de válvulas mitrales con el fin de reducir la regurgitación mitral.

Es también un objetivo de la invención proporcionar un aparato útil en un método para la reparación de las válvulas mitrales el cual elimina la necesidad de cirugía de derivación cardiopulmonar.

Es otro objetivo de la invención proporcionar un aparato para su inserción percutánea en el corazón con el fin de efectuar la reparación de una válvula cardiaca.

Es todavía otro objetivo de la invención proporcionar un aparato para la reparación de una válvula mitral mediante inserción percutánea de un dispositivo de agarre y fijación en el corazón con el fin de reparar una válvula mitral y reducir o eliminar la regurgitación mitral.

Estos y otros objetivos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción más detallada que se proporciona a continuación.

## Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1 a 4 son cada una de ellas una representación esquemática de una parte del corazón humano que muestra la válvula mitral, el ventrículo izquierdo y un aparato de la invención en funcionamiento;

la Fig. 5 es una representación esquemática de la parte distal de un aparato útil para el agarre de una válvula mitral;

la Fig. 6 es una representación esquemática de una parte distal de un aparato que muestra una configuración de un soporte de fijación y un clip de fijación en la posición abierta;

la Fig. 7 es una representación esquemática de una realización de la Fig. 6 que muestra la liberación y el cierre del clip de fijación;

la Fig. 8 es una representación esquemática detallada, en sección transversal parcial, del extremo distal de una realización preferida de un dispositivo de agarre según la invención en la posición abierta;

la Fig. 9 es una representación esquemática detallada, en sección transversal parcial, de la realización preferida de un dispositivo de agarre según la invención mostrado en la Fig. 8 en una posición de cierre que representa el dispositivo de agarre ajustable desplazado y un yunque de fijación dentro de las mordazas;

la Fig. 10 es una representación en sección transversal a través de la línea 10-10 del dispositivo de agarre ajustable mostrado en la Fig. 9;

la Fig. 11 es una representación esquemática detallada de una realización preferida del dispositivo de agarre del aparato de la invención en la posición de cierre, mostrándose los medios de cierre enterizos;

la Fig. 12 es una representación esquemática detallada de la realización preferida representada en la Fig. 9 que muestra los medios de cierre perforando las valvas de la válvula;

la Fig. 13 es una representación esquemática detallada, en sección transversal parcial, de todavía otra representación preferida del extremo distal de un dispositivo de agarre según la invención, que muestra el uso de unos medios de cierre helicoidales;

las Figs. 14, 15, y 16 son representaciones esquemáticas en sección transversal parcial de otra realización de la invención, en la que se usa un cierre automático;

la Fig. 17 es una representación esquemática del cierre autosellante;

las Figs. 18 y 19 son representaciones esquemáticas de una realización de la invención con un cierre de tres piezas;

la Fig. 20 es una representación esquemática de una realización de la invención con un cierre de tres piezas;

las Figs. 21 y 22 son representaciones esquemáticas, oblicuas, de un cierre de valvas de una válvula, útil según la invención;

la Fig. 23 es una vista en sección transversal parcial del cierre mostrado en las Figs. 21 y 22;

la Fig. 24 es una representación esquemática, oblicua, de otro cierre de valvas de válvula útil según la invención;

la Fig. 25 es una vista en sección transversal parcial del cierre de la Fig. 24 en posición;

5 las Figs. 26 a 28 son cada una de ellas una representación esquemática, oblicua, de un cierre helicoidal espiral de valvas de válvula, útil según la invención;

la Fig. 29 es una representación esquemática oblicua de un cierre de valvas de válvula, en forma de U, útil según la invención; y

10 la Fig. 30 es una vista en sección transversal parcial del cierre mostrado en la Fig. 29.

### Descripción detallada de la invención

15 La invención se puede apreciar quizás mejor haciendo referencia a los dibujos. En la Fig. 1, se representa una parte del corazón humano que muestra una válvula mitral 10, un ventrículo izquierdo 12 y el extremo distal 14 de un aparato 16 de agarre, que se ha insertado a través de una incisión 18 en el ventrículo izquierdo 12. La incisión 18 se sutura holgadamente con suturas 20 para sujetar de forma holgada el extremo distal 18 y para evitar una hemorragia.

20 La válvula mitral 10 comprende la valva o cúspide anterior 22 y la valva o cúspide posterior 24, así como dos cúspides comisurales (no mostradas). La intención principal de la invención en el presente documento es afianzar juntas o de forma sustancialmente adyacente las secciones distales 26 y 28 de las cúspides 22 y 24, respectivamente.

25 Tal como puede observarse en la Fig. 2, las mordazas 30 del extremo distal 14 se separan y se posicionan de forma exterior con respecto a las cúspides 22 y 24. A continuación, tal como se muestra en la Fig. 3, las mordazas 30 se cierran conjuntamente para conseguir que las secciones distales 26 y 28 de las cúspides se aproximen entre sí. Una vez que se ha insertado un cierre, tal como el cierre 32 de bucle de la Fig. 4, las mordazas 30 se abren ligeramente de manera que la sección distal 14 se pueda retirar.

30 Los extremos distales de los medios de agarre pueden variar notablemente. Se contempla que se pueda utilizar una variedad de medios de agarre que presenten diferentes configuraciones y elementos de agarre. Por ejemplo, se contempla que los medios de agarre puedan ser del tipo en el que un lado del dispositivo de agarre es fijo y el otro lado móvil. Alternativamente, los medios de agarre podrían ser del tipo en el que ambos lados son móviles en conjunción. Otra disposición alternativa comprende unos medios de agarre que tienen múltiples elementos de agarre para posibilitar que las valvas de la válvula sean agarradas y sujetadas en múltiples posiciones. Se contempla también que los propios elementos de agarre puedan comprender uno o más elementos de succión para afianzar y mantener en posición las valvas de las válvulas. Preferentemente, el dispositivo de agarre tendrá la capacidad de ajustar las valvas de, por ejemplo, una válvula mitral para obtener una coaptación óptima.

40 Adicionalmente, se contempla que el dispositivo de agarre pueda comprender tecnología adicional para facilitar el funcionamiento del dispositivo de agarre. Por ejemplo, el dispositivo de agarre puede tener una sonda eco-doppler o una tecnología de visualización similar que permitiría una localización todavía mejor de las valvas y una confirmación de una coaptación ideal.

45 La Fig. 5 representa el extremo 36 de agarre de un aparato percutáneo 38 con mordazas 40 en la posición de abertura. Las mordazas 40 del extremo 36 de agarre están acopladas de forma móvil con respecto a la articulación 42 de tal manera que las mordazas se pueden ser abiertas o cerradas de forma sencilla y sin restricciones por el técnico del aparato percutáneo.

50 En la Fig. 6 se representa una posible configuración de un soporte 44 de fijación con un clip 46 de fijación en funcionamiento, mantenido en la posición abierta para su colocación sobre las valvas agarradas de una válvula mitral. El soporte 44 de fijación y el clip 46 de fijación pueden ser enterizos con un extremo del dispositivo de agarre según se muestra en la Fig. 5 ó pueden ser independientes del mismo, en cuyo caso será necesario proporcionar además unos medios percutáneos secundarios para ser usados en la aplicación y la manipulación del soporte 44 de fijación y la liberación y fijación del clip 46 de fijación en la posición correcta en torno a las hojas de una válvula mitral, una vez que las mismas hayan sido agarradas correctamente por mordazas 40 del extremo 36 de agarre.

60 La Fig. 7 es una representación esquemática más detallada del soporte 44 de fijación con sus mordazas 48 en su posición abierta y el clip 46 de fijación en su posición, abierto (línea de trazos). Se muestra también el clip 46 de fijación en su posición de cierre, liberada. El clip 46 de fijación, que puede tener un diámetro cerrado de entre aproximadamente 3 y 7 mm, preferentemente de forma aproximada 5 mm, estará compuesto por un material adecuado tal como acero inoxidable, nitinol, o titanio.

65 La Fig. 8 muestra una representación esquemática detallada en sección transversal parcial de una realización preferida del dispositivo de agarre de la presente invención, que comprende el extremo 50 de agarre, mordazas móviles 52 que se acoplan de forma móvil con respecto a la articulación 54, en la posición abierta, en proximidad a las valvas 56 de la válvula. Cada mordaza 52 tiene una superficie saliente 58 de agarre. No obstante, la superficie 58 de agarre

## ES 2 335 252 T3

de una mordaza 52 está conectada de forma operativa y deslizable a un miembro 60 de control para posibilitar la alineación correcta de las valvas 56 de la válvula, antes de la fijación.

En la Fig. 9, el dispositivo de agarre del aparato de la invención mostrado en la Fig. 8 está en una posición de cierre. Las mordazas móviles 52 tienen superficies salientes 58 de agarre, que se acoplan a valvas 56 de la válvula. Las valvas 56 se desplazan a una posición más óptima para su fijación mediante la acción del miembro 60 de control sobre una de las superficies salientes 58 de agarre, tal como se muestra en la Fig. 11. Además, la barra 68 de accionamiento de la grapadora está conectada en este momento de forma operativa al miembro 70 de control de la grapadora.

La Fig. 10 es una representación esquemática de una sección transversal del dispositivo de agarre ajustable representado en la Fig. 9. Las mordazas comprenden superficies 58 de agarre, un yunque superior 62 con rebaje 71, y un yunque inferior 64 dentro del cual está situado un fijador 66 de tipo grapa para efectuar la fijación de las valvas de la válvula.

Tal como se muestra en las Figs. 9, 11 y 12, el yunque inferior 64 tiene por lo menos un miembro 72 de superficie inclinada. Cuando se obliga a que la barra 68 de accionamiento de la grapadora se mueva distalmente contra el miembro 72 de superficie inclinada, el fijador 66 de grapadora es obligado a desplazarse a través de las valvas 56 hacia el yunque superior 62 para cerrar el fijador 66 de grapadora.

En otra realización de la invención mostrada en la Fig. 13, un dispositivo 80 de agarre comprende mordazas 82, 84. La mordaza 82 está conectada de forma móvil a la barra 86 por el punto 87 de pivotamiento, y la mordaza 84 está conectada de forma móvil por el punto 88 de pivotamiento a la barra 90. La barra 92 está conectada de forma móvil a la mordaza 84 por el pivote 94. El funcionamiento de las barras 90 y 92 provoca que las mordazas 82 y 84 se abran y cierran sobre las valvas 96 de la válvula. Axialmente con respecto al dispositivo 80 de agarre se encuentra una vaina 98 que contiene un mecanismo 100 de accionamiento para hacer girar el fijador helicoidal 102. El fijador helicoidal 102 avanza a modo de espiral perforando valvas 96 en múltiples ubicaciones a medida que la espiral 102 se hace avanzar hacia su posición final.

Las barras 86, 90, y 92 están conectadas operativamente cada una de ellas a uno o más mecanismos de control (no mostrados). Además, las mordazas 82, 84 de las secciones distales pueden ser deslizables dentro de la vaina 81 del dispositivo de agarre.

En las Figs. 14 a 16 se muestra otro dispositivo 110 de la invención, en el que las mordazas 112 están conectadas operativamente a un mecanismo de mango (no mostrado). El dispositivo 110 comprende una vaina móvil 114 que contiene un fijador 116 de cierre enderezado que es capaz de recuperar o adoptar una forma circular para producir una coaptación de las valvas de la válvula (no mostradas). El dispositivo 110 tiene una superficie 118 de agarre de extrusión deslizable que está conectada operativamente al mecanismo de mango.

Una vez que las mordazas 112 se han cerrado, la punta distal de la vaina 114 se hace avanzar distalmente para quedar contigua a la superficie 118 de agarre y su superficie 122 de agarre, cooperante. Un empujador 124 obliga al fijador 116 a avanzar fuera del extremo distal 126 de la vaina 114 para adoptar una forma circular. El fijador 116, con esta forma, producirá una coaptación de las valvas 120 de la válvula, tal como puede observarse en la Fig. 17.

El dispositivo 130 de la invención mostrado en las Figs. 18 y 19 está destinado a formar un dispositivo de cierre de tres piezas. Las mordazas 132 contienen, cada una de ellas, de forma extraíble, un miembro 134 de cierre que tiene una superficie 136 de agarre. Ubicada axialmente con el dispositivo 130 se encuentra una crimpadora 138 de cierre que está fijada de forma extraíble en el extremo distal 140 de una barra 142 del dispositivo. Cuando las mordazas 132 agarran las valvas 144 de la válvula, la crimpadora 138 de cierre se hace avanzar distalmente por medio de la barra 142 del dispositivo para encajar sobre los extremos proximales de los miembros 134 de cierre. El cierre formado se muestra en la Fig. 20.

Aunque una configuración típica de los medios de agarre requeriría normalmente el uso de por lo menos un alambre de control para accionar el(los) elemento(s) de agarre, se contempla que también se podrían utilizar y manipular eficazmente múltiples alambres de control independientes, desde el extremo proximal del sistema para permitir el control preciso de los elementos individuales de agarre.

Con respecto a los medios de fijación utilizados, tal como se ha indicado anteriormente los medios de fijación están constituidos en forma de un único aparato que funciona en conjunción con los medios de agarre.

Aunque el fijador preferido representado está en forma de un clip o grapa, se contempla también que los fijadores utilizados para afianzar las valvas de la válvula puedan presentar una variedad de diferentes configuraciones, cada una de las cuales funcionaría con una eficacia mayor o menor dependiendo de las condiciones de funcionamiento que predominasen. Además de los clips o grapas, se contempla también que se puedan utilizar eficazmente asimismo los siguientes tipos de fijadores: espirales, suturas, fijadores de doble botón, fijadores de tipo gemelo, y similares.

Fijadores de sutura adecuados incluirían aquellos que puedan requerir un mecanismo apropiado para suturar automáticamente tejido. Los fijadores helicoidales estarían provistos en general de extremos afilados para permitir atornillar estos fijadores en su posición enroscando el extremo afilado a través del tejido de la valva de la válvula.

En referencia a las Figs. 21 a 23 que muestran una representación secuencial del cierre de valvas de la válvula usando unos medios de cierre preferidos, en la Fig. 22 se muestra un cierre 150 de tipo clip que está siendo insertado a través de las valvas 152 de la válvula. La Fig. 22 muestra el cierre 150 de tipo clip en la posición fijada. La Fig. 23 es una vista en sección transversal del cierre 150 de tipo clip representado en la Fig. 23. Cada cierre 150 según se muestra en la Fig. 21 tendría un grosor de entre aproximadamente 0,5 y 1,8 mm, de forma preferente aproximadamente 1 mm, una anchura de entre aproximadamente 0,3 y 0,7 cm, de forma preferente aproximadamente 0,5 cm, y una longitud de entre aproximadamente 0,6 y 1,4 cm, de forma preferente aproximadamente 1 cm.

Las Figs. 24 y 25 son cada una de ellas una representación esquemática de la inserción de otros medios de cierre preferidos de la invención. Se inserta un cierre 156 de tipo grapa a través de las valvas 158 de la válvula, y a continuación el mismo se cierra, tal como se muestra en la Fig. 26. El cierre 156 tendría preferentemente una longitud total (incluyendo los lados) de entre aproximadamente 1 y 4 cm, de forma preferente aproximadamente 3 cm, un diámetro efectivo de entre aproximadamente 0,1 y 0,5 mm, de forma preferente aproximadamente 0,3 mm, y una abertura de entre aproximadamente 0,5 y 1,3 cm, de forma preferente aproximadamente 1 cm.

Las Figs. 26 a 28 son cada una de ellas una representación esquemática de la inserción de todavía otro cierre preferido. Un cierre helicoidal espiral 160 se puede insertar a través de las valvas 162 de la válvula de forma longitudinal, latitudinal o transversal, mediante el uso, por ejemplo, del dispositivo mostrado en la Fig. 13. Las espirales 160 tendrán preferentemente extremos en punta y tendrán dimensiones externas que comprenden una longitud de entre aproximadamente 3 y 7 cm, de forma preferente aproximadamente 5 cm, y un diámetro de entre aproximadamente 1 y 3 mm, de forma preferente aproximadamente 2 mm.

El diámetro total y/o las vueltas diferenciales de la espiral 160 pueden ser uniformes o pueden variar. Por ejemplo, el diámetro en cada extremo de la espiral 160 podría ser igual, mayor, o menor que el diámetro de la parte central de la espiral. De modo similar, la relación de las vueltas de la espiral con respecto a la longitud, es decir, el paso, podría ser constante o el paso podría ser mayor o menor en cada extremo de la espiral. El diámetro del alambre de la espiral será preferentemente constante.

Cada espiral 160 tendría una longitud de entre aproximadamente 3 y 7 cm, de forma preferente aproximadamente 5 cm, con un diámetro de entre aproximadamente 1 y 3 mm, de forma preferente aproximadamente 2 mm, y un diámetro del alambre de la espiral de entre aproximadamente 0,2 y 0,4 mm. El devanado de la espiral 160 debería ser de entre aproximadamente 5 y 10 vueltas/cm en una condición no sometida a tensiones.

En las Figs. 29 y 30 un cierre 164 de tipo clip, dentado, en forma de U, se aplica a la valva 166.

El dispositivo y los fijadores usados deben estar compuestos por materiales biocompatibles, no inmunógenos. El dispositivo de agarre está dispuesto preferentemente por materiales rígidos tales como titanio, nitinol, acero inoxidable, o material polimérico rígido tal como polietileno o poliuretano. Los clips, grapas, espirales, etcétera, están compuestos preferentemente por titanio, nitinol, o acero inoxidable. En algunos casos, también pueden resultar útiles fijadores compuestos por material polimérico moldeado.

Existen cuatro abordajes diferentes que se pueden adoptar para efectuar una reparación de la válvula cardíaca mitral usando el dispositivo según la invención:

Se podría emprender un procedimiento de este tipo mientras el paciente está en derivación con el tórax abierto, de forma o bien transapical o bien transauricular. Se realiza una esternotomía media y el paciente se sitúa en derivación cardiopulmonar canulando la aorta ascendente y la aurícula derecha. A continuación, se aplica una sutura en bolsa de tabaco en el vértice del ventrículo izquierdo y se realiza una incisión cortante para insertar el instrumento que agarrará y fijará las valvas de la válvula mitral. Una vez se ha obtenido una reparación adecuada de la válvula, el instrumento se retira y el aire se evacúa del ventrículo izquierdo a través de la incisión apical. A continuación, el ventrículo se repara usando técnicas convencionales de cierre de heridas.

Alternativamente, el dispositivo de agarre se puede introducir a través de una incisión cortante similar realizada sobre el techo de la aurícula izquierda. El dispositivo de agarre atravesará la válvula y a continuación se manipulará para darse la vuelta con el fin de agarrar las valvas desde el lado auricular y aplicar el dispositivo suturador, exactamente tal como se postula a partir del abordaje transventricular. Una vez que se ha confirmado la adecuación de la reparación, el dispositivo se extrae y la atriotomía se cierra usando técnicas convencionales de cierre de heridas.

Este procedimiento se puede realizar alternativamente con el paciente sin derivación, a través de o bien una toracotomía izquierda o derecha o bien una incisión de esternotomía. La técnica sería similar a la expuesta en líneas generales para la reparación de la regurgitación mitral con derivación cardiopulmonar. Después de abrir el tórax, el paciente se pone bajo medicación (betabloqueante) para ralentizar el ritmo cardíaco aproximadamente 40 latidos por minuto. Esto permite una visualización ecocardiográfica adecuada de las valvas con el fin de agarrarlas y fijarlas.

En tercer lugar, un procedimiento de este tipo se puede emprender de forma toracoscópica. El paciente se intuba selectivamente para colapsar el pulmón izquierdo, y se insertan puertos percutáneos en el tórax izquierdo que permiten la visualización del vértice del corazón o la aurícula izquierda. A través de un puerto aparte, el dispositivo se introduce en la cavidad torácica y posteriormente en el ventrículo izquierdo a través del vértice. Previamente, una sutura en bolsa

de tabaco o triangular se había aplicado en torno a la punta del ventrículo para controlar la hemorragia alrededor del sitio de entrada ventricular. Las etapas posteriores de la reparación son idénticas a las descritas para pacientes con tórax abierto, sin derivación.

En el caso de que la operación requiriese que el paciente se situase en derivación, esta se puede obtener percutáneamente desde la ingle canulando la arteria y vena femorales. Esta técnica podría resultar particularmente útil en las primeras fases de desarrollo de la técnica, ya que el cirujano podría operar sobre un corazón descomprimido y ralentizar o detener el ritmo cardiaco según fuera necesario, sin ningún compromiso hemodinámico.

Por último, con esta invención sería posible un abordaje percutáneo para reparar la válvula mitral insertando el dispositivo a través de o bien la arteria femoral o bien la vena yugular. Cuando se use la primera, se llega al ventrículo izquierdo aplicando el dispositivo a través de la válvula aórtica. Las valvas se agarrarán girando la punta del instrumento aproximadamente 160° con respecto al ángulo de entrada. Tal como se ha mencionado previamente, las puntas del dispositivo de agarre se ajustan para obtener una aposición óptima y también se aplica el dispositivo suturador. Si se utiliza un abordaje transvenoso, se entra en la aurícula izquierda a través del septo interauricular y las valvas se manipulan tal como se describe para la técnica transauricular.

Para determinar la eficacia relativa del método descrito en la obtención de la reparación de válvulas cardiacas, tales como las válvulas mitrales, se realizaron varios procedimientos sobre sujetos de estudio tanto animales como humanos, de la manera siguiente:

#### *Pruebas con animales*

Seis ovejas adultas fueron sometidas a ligadura de OM2 y OM3 a través de una toracotomía izquierda para inducir MR isquémica crónica. Después de 8 semanas, los animales se situaron bajo derivación cardiopulmonar. Usando un abordaje posterior para la aurícula izquierda, se realizó una reparación en pajarita. Como control sirvió una anuloplastia de sutura posterior (DeVega). En ambas reparaciones se aplicaron pinzas (*snare*s) para permitir un apriete alternado durante las mediciones. Diez cristales piezoeléctricos de 2 mm se suturaron alrededor del anillo de la MV y en las bases y puntas de los músculos papilares. Seis cristales se afianzaron en el vértice (1), el septo (1), y el eje corto epicárdico del ventrículo izquierdo (4) para una obtención de imágenes por localización mediante matriz sonomicrométrica de 3 dimensiones (*3D-SAL, 3-dimensional sonomicrometry array localization*). Se realizaron mediciones de la 3D-SAL después de retirar la derivación cardiopulmonar en la línea basal y con cada tipo de reparación. Se usó una ecocardiografía para medir la MR, el área de la MV, y la fracción de acortamiento.

TABLA 1

*MR, área valvular mitral, y fracción de acortamiento*

	MR	FS	MVA (cm <sup>2</sup> )
Línea basal	3,3	0,46	5,4
DeVega	1,4	0,53	3,9
Pajarita	1,2	0,57	3,3

FS = fracción de acortamiento; MVA = área valvular mitral (planimetría).

\*  $P = 0,0159$  con respecto a línea basal

\*\*  $P = 0,0079$  con respecto a línea basal

Tal como se muestra a partir de los resultados presentados en la Tabla 1, la MR se redujo significativamente con ambas reparaciones en comparación con la línea basal. Las mejoras postoperatorias en la fracción de acortamiento fueron mayores en el grupo de la pajarita pero no alcanzaron una significación estadística. La MVA, medida por planimetría, se redujo más con la reparación en pajarita; sin embargo, las áreas resultantes seguían siendo sustanciales sin evidencias de un gradiente transvalvular. La contractilidad anular de la válvula mitral (% cambio de área = (área máxima - área mínima) / área máxima) por 3D-SAL aumentó desde  $19,7\% \pm 4,0\%$  en la línea basal hasta  $21,5\% \pm 3,2\%$  después de la reparación en pajarita ( $P = 0,026$ ). La anuloplastia de sutura redujo la contractilidad anular al  $15,7\% \pm 3,6\%$  ( $P = 0,0011$  con respecto a línea basal, y  $P = 0,0001$  con respecto a pajarita).

Los resultados obtenidos sugieren que las técnicas actuales de reparación de válvulas mitrales en MR isquémica pueden perjudicar adicionalmente el rendimiento ventricular izquierdo al limitar la función sistólica del anillo y la base del corazón. La técnica de reparación en pajarita, que es el objeto de la presente invención, controla la MR y hace frente directamente a la disfunción subvalvular dando como resultado una función ventricular izquierda y anular mejorada.

*Pruebas en humanos*

Se revisaron los expedientes médicos de once pacientes (cinco varones y seis mujeres) que fueron sometidos a reparación valvular mitral conjuntamente con una sutura valvar central (reparación en “pajarita”). Los pacientes se operaron entre agosto de 1996 y abril de 1997. La edad media fue 68 años (intervalo, 44 a 78). La etiología de la regurgitación mitral (MR) era isquémica en nueve pacientes y degenerativa en dos. La regurgitación mitral se atribuyó a la isquemia si se cumplía cualquiera de los siguientes criterios propuestos por Radford *et al.*: (1) rotura de una cuerda o cabeza del músculo papilar (n=3); (2) infarto del músculo papilar en ausencia de patología valvar (n=3); (3) historial limpio de comienzo reciente o empeoramiento de regurgitación mitral después de infarto de miocardio documentado (n=3).

El diagnóstico de MR se estableció por ecocardiografía en 10/10 pacientes, y se clasificó semicuantitativamente como severa (4+), moderada/severa (3+), leve/moderada (2+), leve (1+), y tenue. El cateterismo cardiaco del lado izquierdo confirmó la presencia de MR en nueve pacientes y la presencia de enfermedad arterial coronaria (CAD) crítica que involucraba invariablemente los territorios de la arteria circunfleja y descendente posterior en todos los pacientes con MR isquémica. En la Tabla 2 se muestran los diagnósticos preoperatorios y la hemodinámica obtenidos durante el cateterismo. Todos los pacientes se situaban en la clase III ó IV de la NYHA en el momento de la cirugía.

TABLA 2

*Diagnóstico y hemodinámica preoperatorios*

Paciente	Diagnóstico	Edad	CO	PCWP	Onda v
1	Angina inestable	59	4,2	30	80
2	CAD/cuerda post. desgarrada	78	2,4	6	10
3	CAD	74	n/a	14	15
4	CAD/Mlx3	64	n/a	n/a	n/a
5	Angina inestable/Mlx2	44	4,0	26	41
6	VSD isquémico	77	4,0	28	21
7	AI/MR	77	4,5	29	39
8	CAD/rotura del APM	67	4,3	27	65
9	CAD/parada TV	71	4,1	20	28
10	MR degenerativa	70	3,5	20	21
11	AMI/rotura del PPM	67	4,1	33	60

AI-insuficiencia aórtica; AMI-infarto de miocardio agudo; APM-músculo papilar anterior; CAD-enfermedad arterial coronaria; post-posterior; PPM-músculo papilar posterior; VSD-defecto septal ventricular; TV-taquicardia ventricular

Con el paciente bajo anestesia, se visualiza la válvula en un ecocardiograma transesofágico (TEE) y se determina el modo probable de insuficiencia, poniendo un énfasis especial en la presencia de prolapsos valvares y el sitio y la dirección del chorro regurgitante. Después de que se detuviera el corazón, se usa una pera de goma con solución salina fría para distender el ventrículo izquierdo y confirmar el modo de insuficiencia valvular. Generalmente se realiza una reparación convencional usando un anillo de anuloplastia y la válvula se vuelve inspeccionar con inyección de solución salina. Si los bordes de la valva no se oponen entre sí en un círculo concéntrico paralelo al anillo de anuloplastia, y se observa una regurgitación continuada, entonces se inicia una reparación en “pajarita”. Si la reparación se realiza desde la exposición transventricular o transaórtica, se aplica una única sutura de prolene 4-0 en ocho sin detectar coaptación de las valvas. Usando una sutura de prolene 4-0, la valva anterior se fija a la valva posterior correspondiente en el lugar de la aposición deficiente. La sutura en ocho se aplica a través de cada valva exactamente cuando el borde se dobla hacia abajo para fijarse a las cuerdas principales. Habitualmente, este es el sitio más craneal en el que se tocarían las 2 valvas durante la sístole y crea la mayor área de coaptación posible.

En ese momento la sutura está muy próxima a una comisura y el resultado es un estrechamiento del orificio único de la válvula. Más comúnmente, la sutura está más próxima al centro de la válvula y se crea una válvula de orificio doble que recuerda a una “pajarita”. Después de confirmar visualmente que la reparación es satisfactoria con inyección de solución salina fría, la aurícula se cierra, al paciente se le retira la CPB, y se usa un TEE intraoperatorio para confirmar la adecuación de la reparación. Se realizaron ecocardiogramas transtorácicos convencionales así como de esfuerzo

antes de la descarga para establecer la competencia de la reparación en “pajarita” así como la ausencia de un gradiente significativo a través de la válvula.

Seis pacientes se operaron electivamente por empeoramiento de la MR que condujo a una insuficiencia cardiaca congestiva resistente al tratamiento o angina inestable. Cuatro pacientes fueron sometidos a operación urgente debido a un empeoramiento agudo de la MR secundario a rotura isquémica del músculo papilar anterior (n=2), MI agudo con shock cardiogénico que requirió balón de contrapulsación intraaórtico, MR severa y arritmias malignas (N=1), y empeoramiento agudo de MR degenerativa crónica (n=1). Un paciente presentó MR moderada (3+) en asociación con insuficiencia aórtica crítica. El grado medio de MR preoperatoria por ecografía fue  $3,5 \pm 0,7$ , con una fracción de eyección (EF) media del  $42\% \pm 17\%$ . Nueve pacientes fueron sometidos a cateterismo cardiaco preoperatorio. La presión de enclavamiento capilar pulmonar media fue  $23 \text{ mmHg} \pm 8 \text{ mmHg}$ , con una onda v auricular media de  $39 \text{ mmHg} \pm 25 \text{ mmHg}$ ; el CO medio, medido por técnica de termodilución, fue  $3,9 \text{ l/min}$  (intervalo de 2,4 a  $4,5 \text{ l/min}$ ) (Tabla 2). Los procedimientos concomitantes realizados en el momento de la MR incluyeron injerto de derivación aortocoronaria (CABG) en ocho pacientes. De los dos pacientes con una etiología degenerativa de la enfermedad valvular, uno requirió sustitución de la válvula aórtica, mientras que el segundo fue sometido a una resección cuadrangular de la valva posterior y a anuloplastia. Dos pacientes, no incluidos en esta serie, con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) en fase terminal, secundaria a dilatación ventricular, tuvieron reparaciones en “pajarita” durante una ventriculectomía izquierda parcial. Nueve pacientes tuvieron una anuloplastia de anillo posterior como procedimiento principal para el tratamiento de la MR (Tabla 3). Un paciente requirió reparación del defecto septal ventricular (VSD) isquémico a través de una ventriculotomía, lo cual hizo que no resultase práctico insertar un anillo de anuloplastia. La válvula mitral de este paciente se reparó satisfactoriamente solo con una “pajarita”. Un segundo paciente se presentó con MR aguda secundaria a rotura de la cabeza anterior del ppm. La reparación del músculo papilar se realizó usando parches pericárdicos. Debido a la falta de dilatación anular y a la persistencia de la MR, se aplicó una sutura en “pajarita” sin anillo de anuloplastia. El control de la MR valorado intraoperatoriamente mediante inyección directa de solución salina fría y TEE resultó satisfactorio en todos los pacientes.

TABLA 3

*Indicaciones operatorias y procedimientos concomitantes*

Paciente	Indicación operatoria	Otros procedimientos
1	MR, angina inestable	CABG, C-E#28
2	Cuerda post desgarrada, MR	Resección cuad. post., C-E #32
3	CAD, MR	CABG, C-E#32
4	CAD, MR	CABG, C-E#30
5	Angina inestable, MR	CABG, C-E#28
6	VSD isquémico, MR	CABG
7	AI crítica, MR	AVR, C-E#30
8	CAD, rotura de ALM, MR	CABG, C-E#26
9	CAD, MR	CABG, C-E#28
10	MR, CHF	C-E#30
11	Rotura del PPM, MR	CABG, reparación de PPM principal

AVR-sustitución de válvula aórtica; C-E anillo de Cosgrove; CHF insuficiencia cardiaca congestiva; PPM músculo papilar posterior

Se observará así que los objetivos antes expuestos, entre los puestos de manifiesto a partir de la descripción anterior, se obtienen de forma eficaz y, debido a que en las construcciones expuestas se pueden realizar ciertos cambios sin desviarse con respecto al alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior y mostrada en los dibujos adjuntos se interprete como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

Debe entenderse también que las siguientes reivindicaciones están destinadas a cubrir todas las características genéricas y específicas de la invención descrita en el presente documento y todas las declaraciones del alcance de la invención que, en lo que al lenguaje respecta, se podría decir que quedan incluidas entre ellas.

## ES 2 335 252 T3

### *Componentes de los dibujos*

n.º	Componente
5	10 válvula mitral
	12 ventrículo izquierdo
	14 extremo distal del dispositivo de agarre
10	16 dispositivo de agarre
	18 Incisión
15	20 Sutura
	22 valva o cúspide anterior
	24 valva o cúspide posterior
20	26 sección distal de cúspide anterior
	28 sección distal de cúspide posterior
25	30 mordaza
	32 bucle de cierre
	36 extremo de agarre
30	38 aparato percutáneo
	40 mordaza
35	42 articulación
	44 soporte de fijación
	46 clip de fijación
40	48 mordaza
	50 extremo de agarre
45	52 mordaza
	54 articulación
	56 valva valvular
50	58 superficie saliente de agarre
	60 número de control
55	62 yunque superior
	64 yunque inferior
	66 fijador de tipo grapa
60	68 barra de accionamiento de la grapa
	71 rebaje
65	72 superficie inclinada del yunque
	80 dispositivo de agarre

## ES 2 335 252 T3

	81	vaina del dispositivo de agarre
	82	mordaza
5	84	mordaza
	86	barra
	87	punto de pivotamiento
10	88	punto de pivotamiento
	90	barra
15	92	barra
	94	pivote
	96	valva valvular
20	98	vaina
	100	mecanismo de accionamiento
25	102	fijador helicoidal
	110	dispositivo de agarre
	112	mordaza
30	114	vaina
	116	fijador
35	118	superficie de agarre
	120	valva
	122	superficie de agarre cooperante
40	124	empujador
	130	dispositivo de agarre
45	132	mordaza
	134	miembro de cierre
	136	superficie de agarre
50	138	crimpadora de cierre
	140	extremo distal de la barra
55	142	barra del dispositivo
	144	valva valvular
	150	cierre de tipo clip
60	152	valva valvular
	156	cierre de tipo grapa
65	158	valva valvular
	160	cierre espiral

## ES 2 335 252 T3

162 valva valvular

164 cierre de clip dentado

5 166 valva valvular

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Aparato, que se puede insertar percutáneamente, para la reparación de una válvula cardiovascular que tiene valvas, que comprende un dispositivo de agarre capaz de sujetar y producir la coaptación de las valvas de la válvula, un dispositivo de fijación desplegable fijado de forma enteriza al dispositivo de agarre, medios para hacer funcionar el dispositivo de fijación independientemente de los medios de agarre y por lo menos un alambre de control capaz de accionar el dispositivo de agarre.
- 10 2. Aparato de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de agarre tiene una mordaza deslizable para ajustar las valvas de la válvula con el fin de obtener una coaptación óptima.
3. Aparato de la reivindicación 1, en el que el aparato es capaz de ser insertado a través de un abordaje transvenoso.
- 15 4. Aparato de la reivindicación 1, en el que el aparato es capaz de ser insertado a través de la arteria femoral.
5. Aparato de la reivindicación 1, en el que el aparato es capaz de ser insertado a través de la vena yugular.

20

25

30

35

40

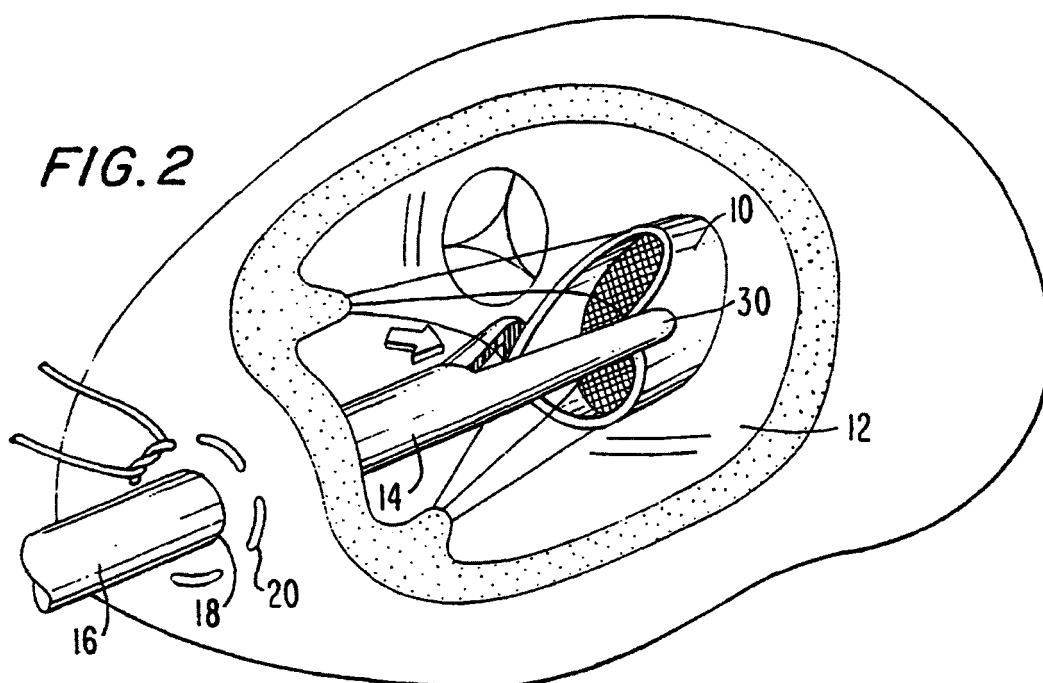
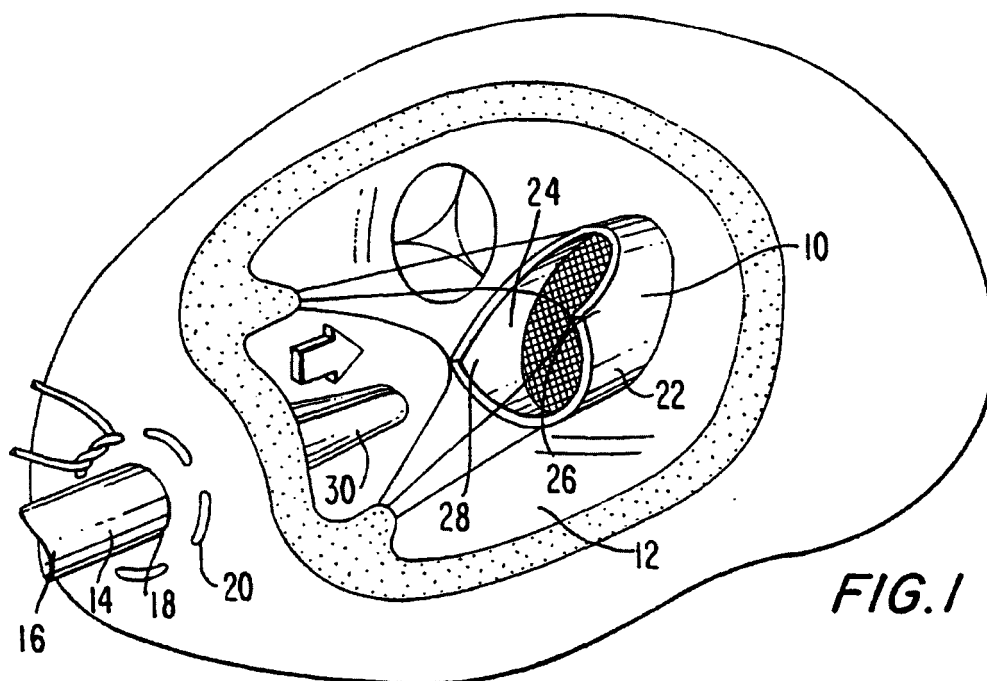
45

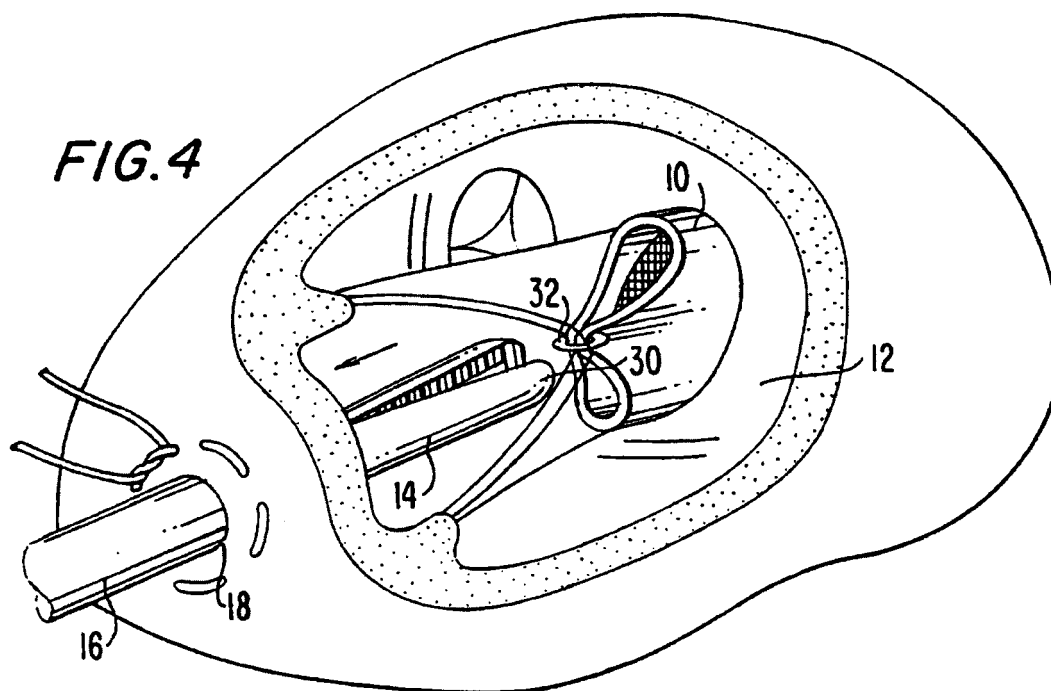
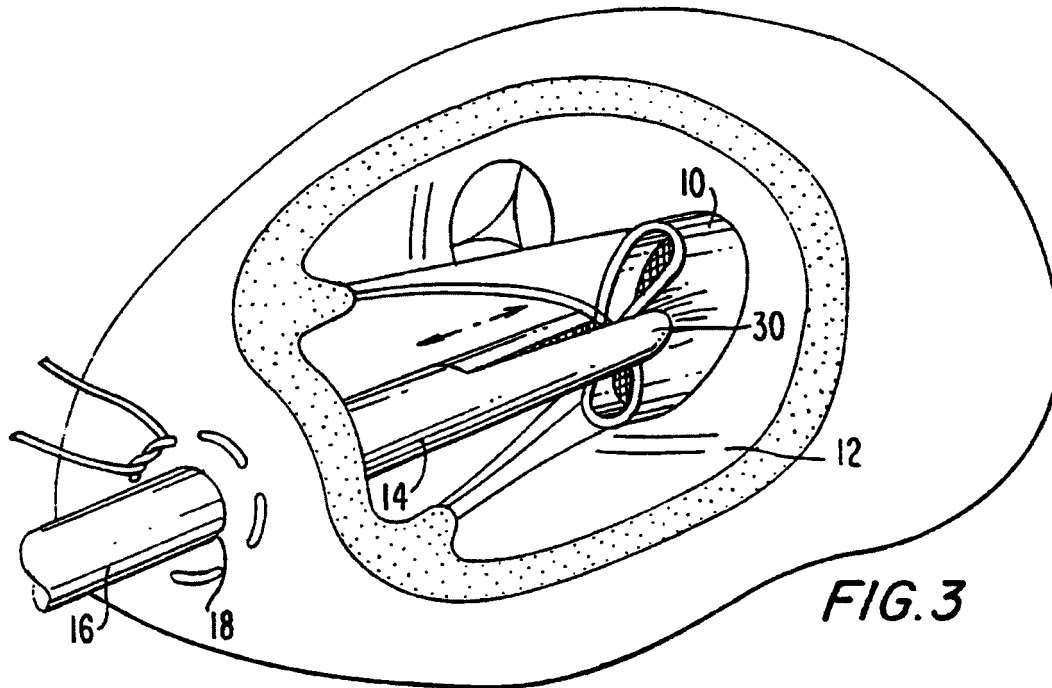
50

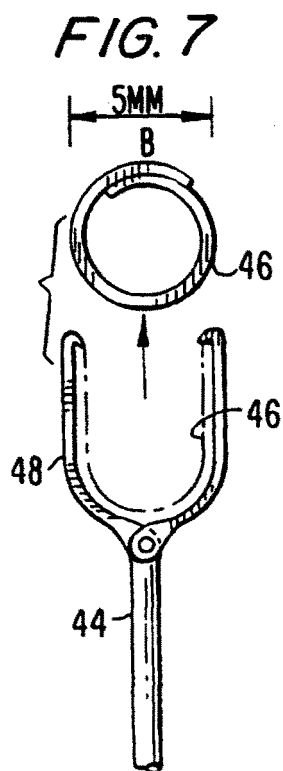
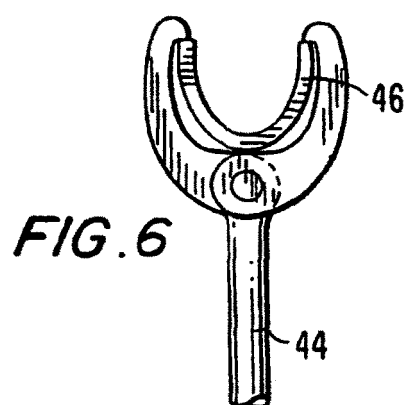
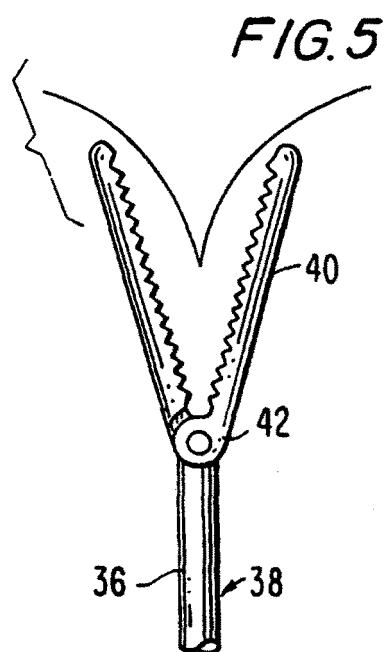
55

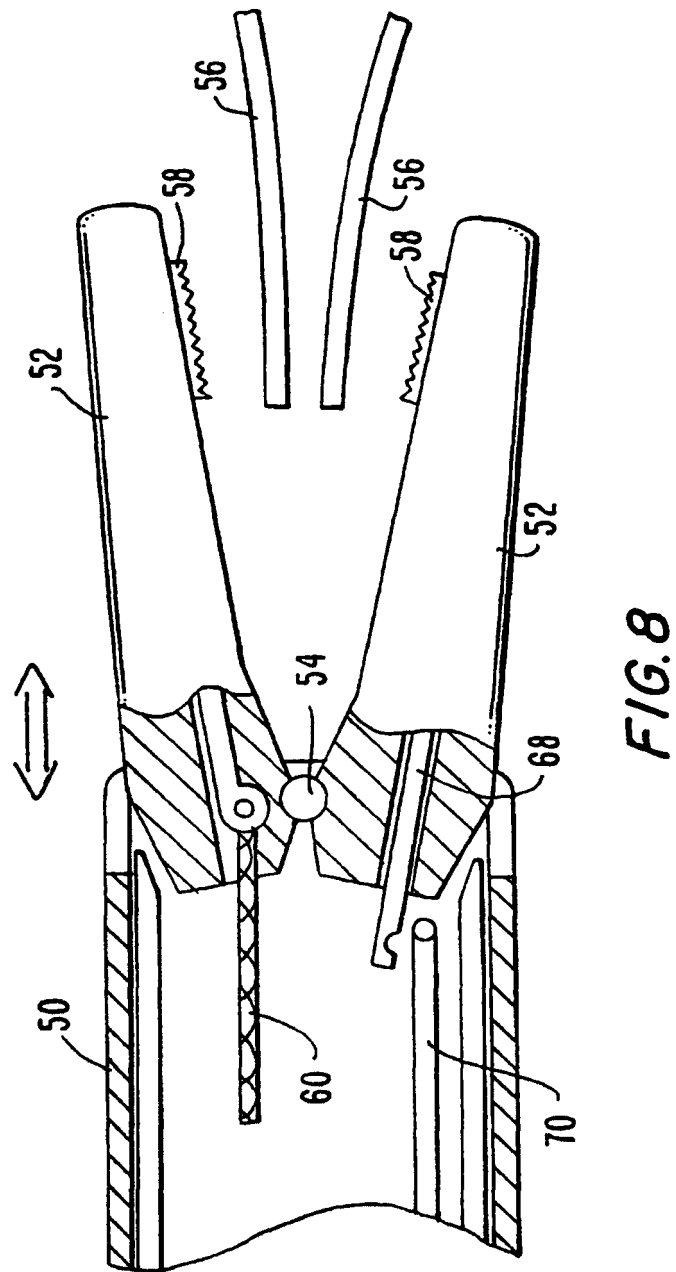
60

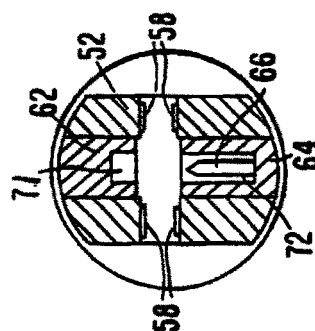
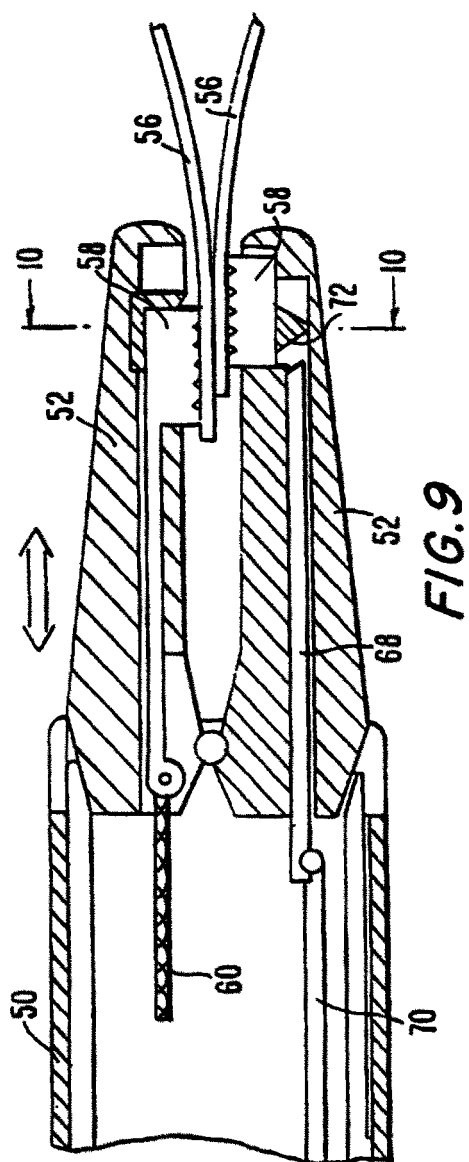
65

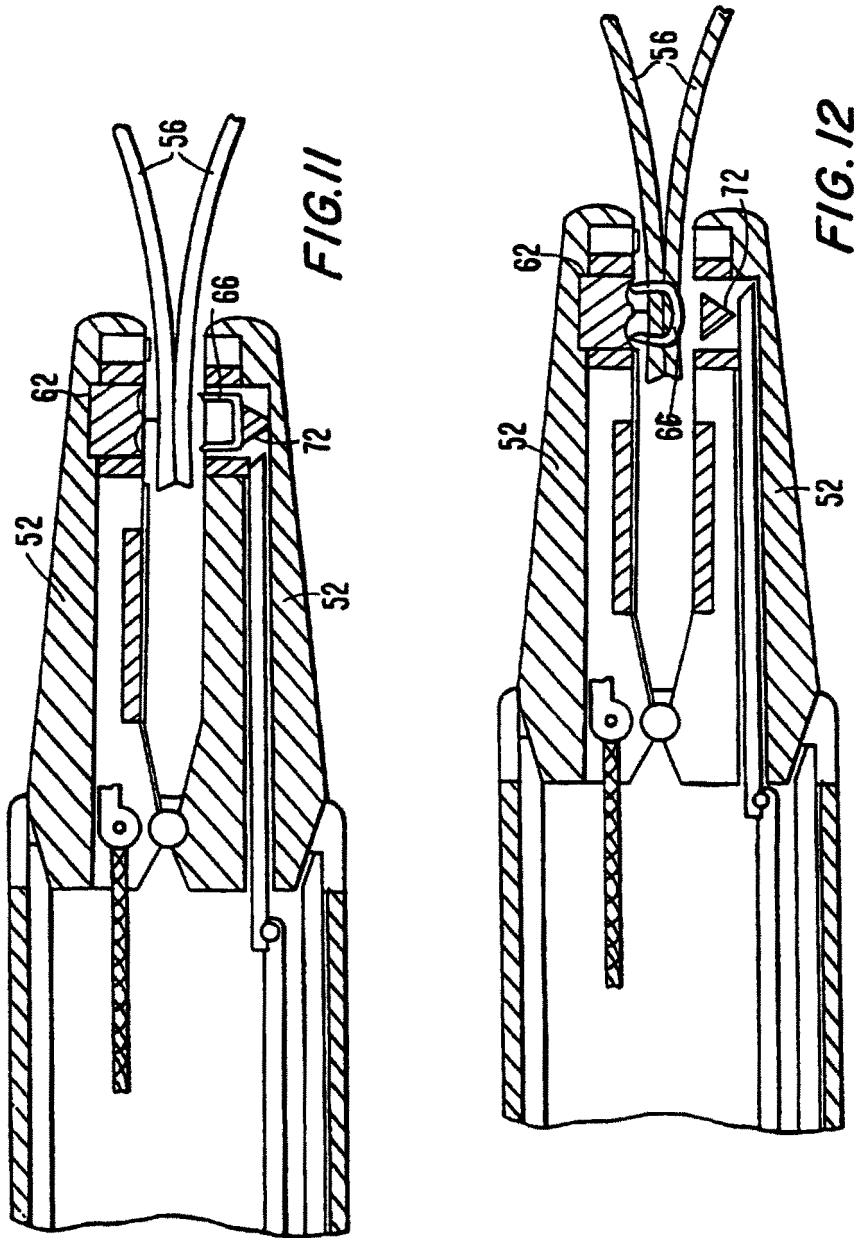


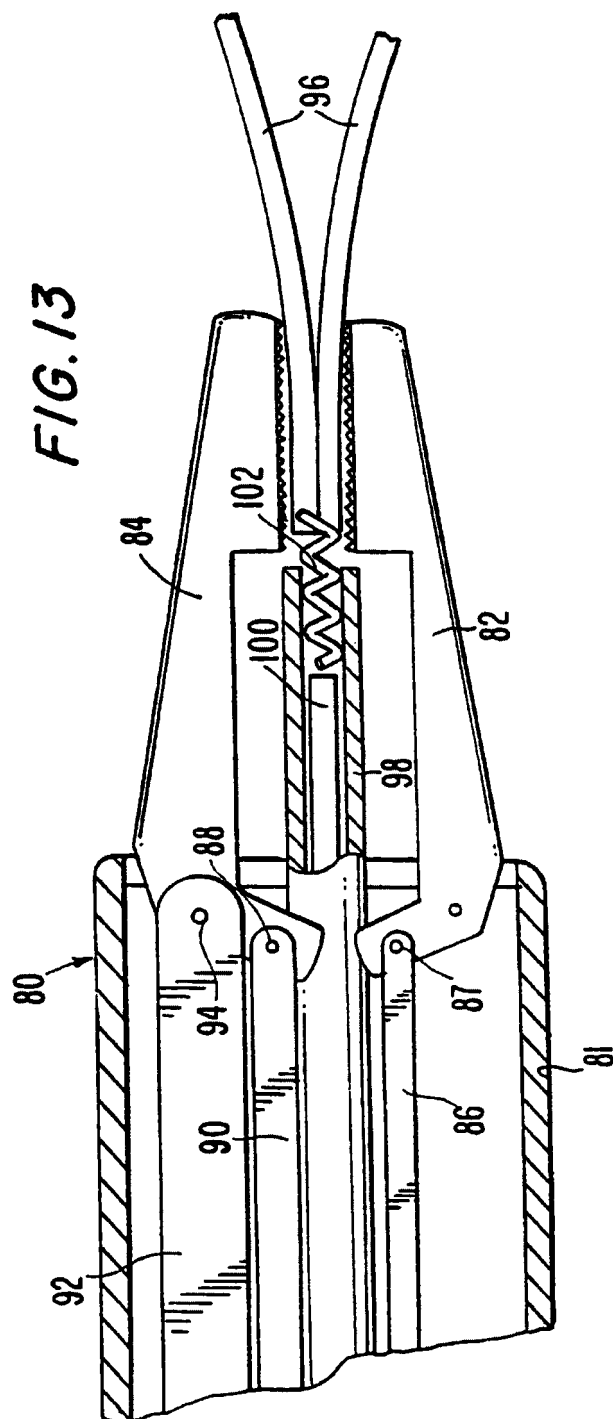


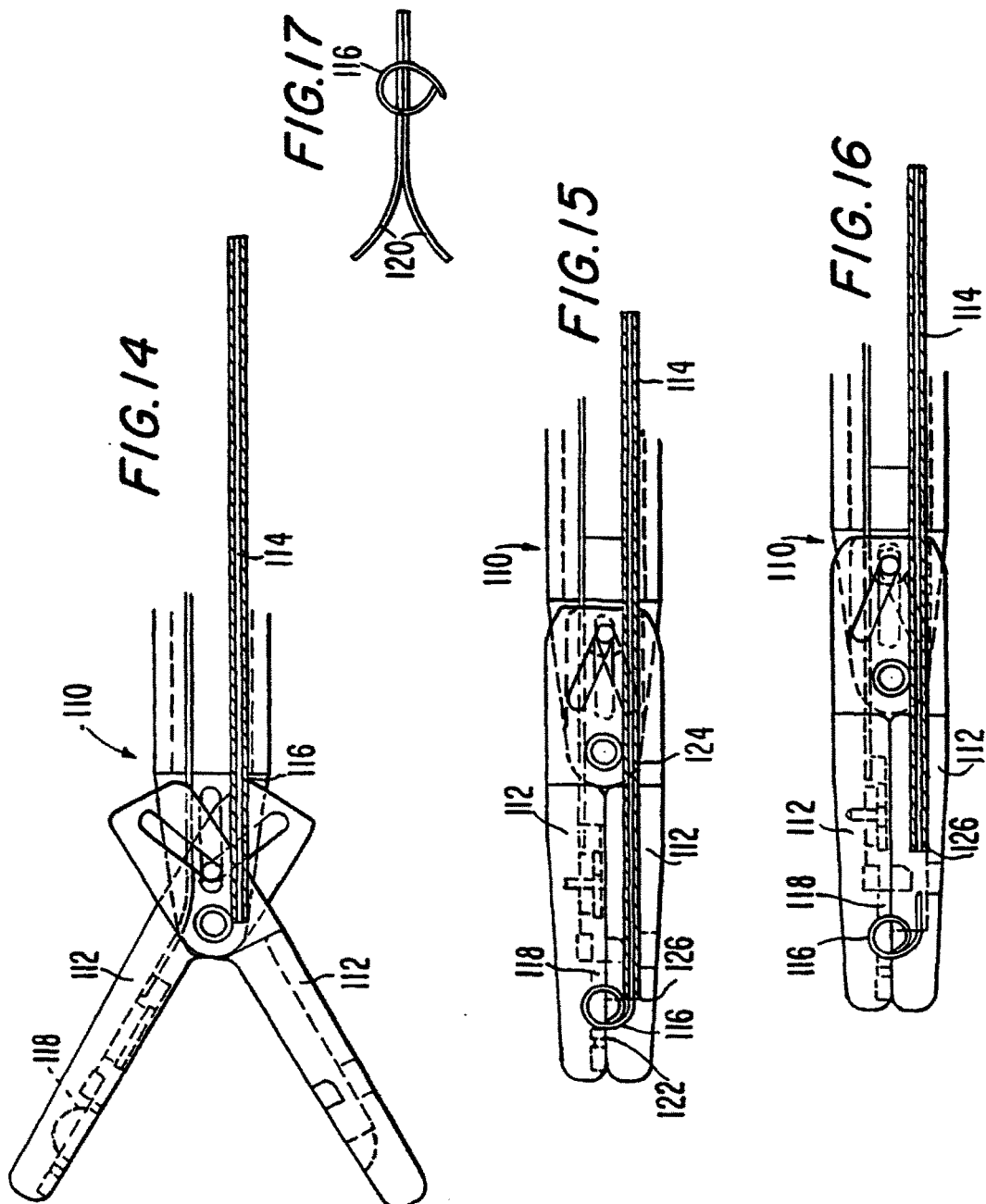












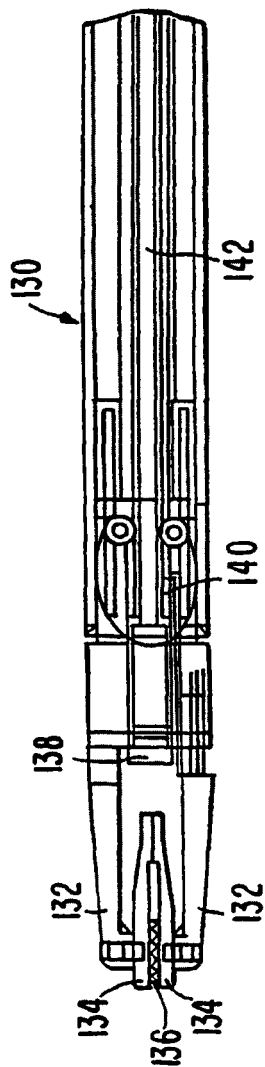


FIG. 18

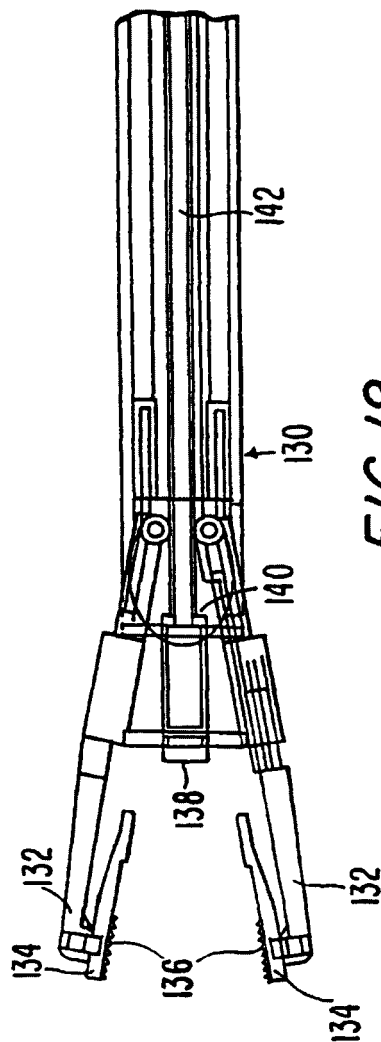
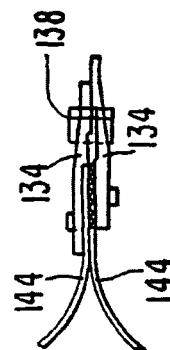
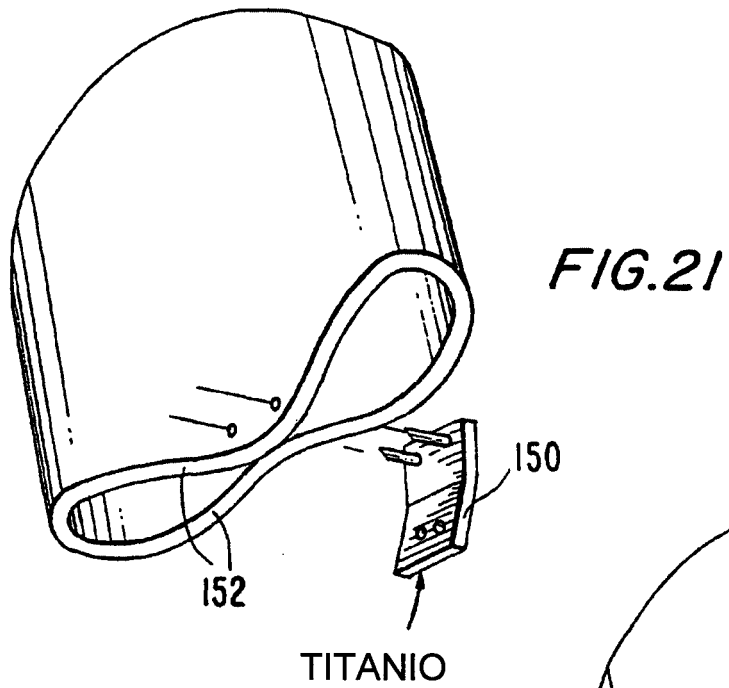


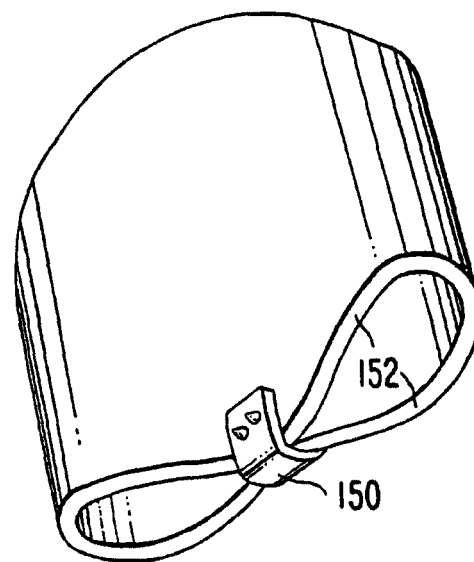
FIG. 19

FIG. 20

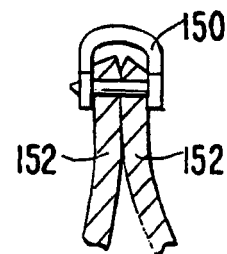


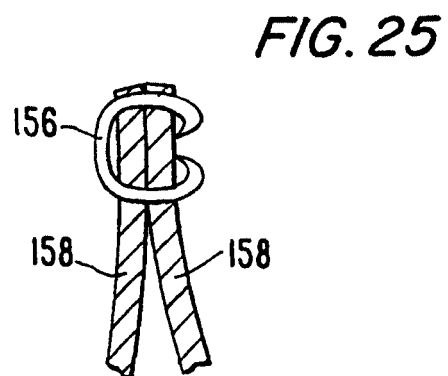
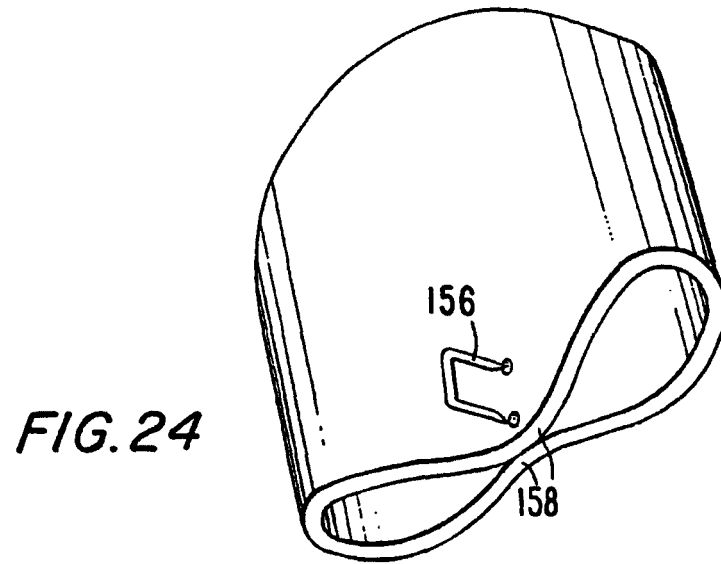


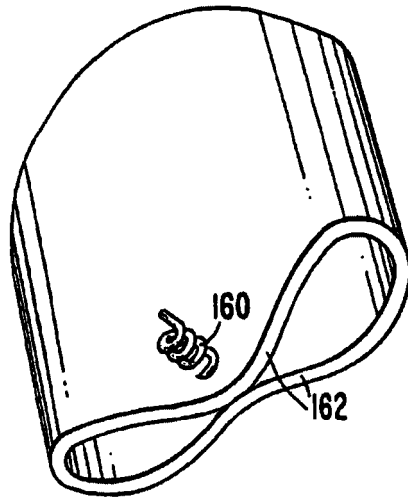
*FIG. 22*



*FIG. 23*

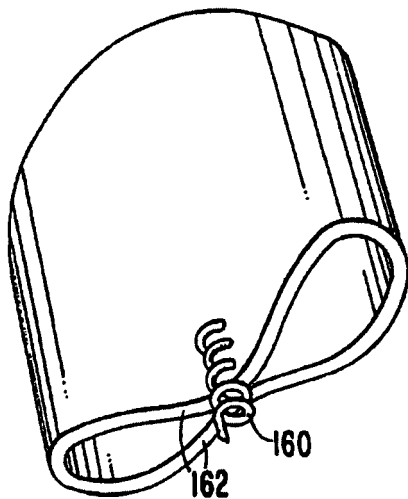
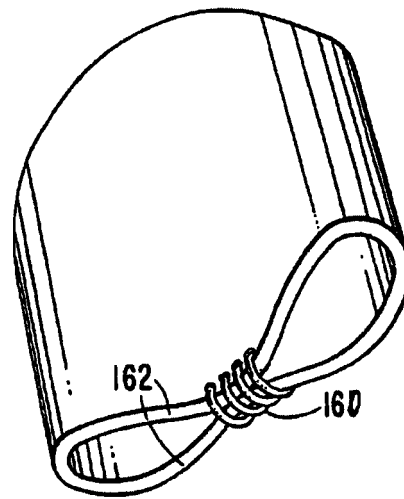




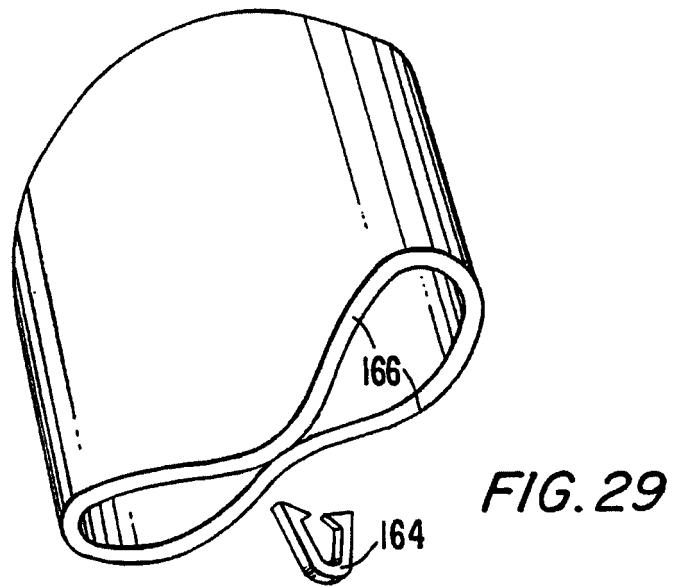


**FIG. 26**

**FIG. 27**



**FIG. 28**



**FIG. 30**

