

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 287**

51 Int. Cl.:

A61F 2/01 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2020 PCT/IB2020/054306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2020 WO20225757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2020 E 20725243 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024 EP 3965691**

54 Título: **Derivación asimétrica para redistribuir el volumen sanguíneo auricular**

30 Prioridad:

09.05.2019 US 201916408419

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2025

73 Titular/es:

**V-WAVE LTD. (100.00%)
5 Tarshish Street, Caesarea Industrial Park
(North), P.O.B. 3076
3088900 Caesarea, IL**

72 Inventor/es:

**EIGLER, NEAL;
WHITING, JAMES S. y
NAE, NIR**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 013 287 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

Derivación asimétrica para redistribuir el volumen sanguíneo auricular

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Esta solicitud en general se refiere a implantes asimétricos colocados por vía percutánea y procedimientos para redistribuir sangre de una cámara cardíaca a otra para abordar patologías como insuficiencia cardíaca ("IC"), infarto de miocardio ("IM") e hipertensión arterial pulmonar ("HAP").

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La insuficiencia cardíaca es el estado fisiológico donde el gasto cardíaco es insuficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo o para hacerlo solo a una presión de llenado más alta. Hay muchas causas subyacentes de IC, que incluyen infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad valvular, hipertensión y miocarditis. La insuficiencia cardíaca crónica se asocia con activación neurohormonal y alteraciones en el control autónomo. Aunque estos mecanismos neurohormonales compensatorios proporcionan un valioso apoyo para el corazón en circunstancias fisiológicas normales, también desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la posterior progresión de la IC.

15 Por ejemplo, uno de los principales mecanismos compensatorios del cuerpo para reducir el flujo sanguíneo en la IC es aumentar la cantidad de sal y agua retenida por los riñones. La retención de sal y agua, en lugar de excretarla a través de la orina, aumenta el volumen de sangre en el torrente sanguíneo y ayuda a mantener la presión arterial. Sin embargo, los volúmenes más grandes de sangre también hacen que el músculo cardíaco, particularmente los ventrículos, se agrande. A medida que las cámaras del corazón se agrandan, el espesor de la pared disminuye y las contracciones del corazón se debilitan, causando una espiral descendente en la función cardíaca. Otro mecanismo compensatorio es la vasoconstricción del sistema arterial, que eleva la presión arterial para ayudar a mantener una perfusión adecuada, aumentando así la carga contra la que el corazón debe bombear.

20 En la insuficiencia cardíaca de fracción de eyección ("FE") baja, las altas presiones en el corazón son el resultado del intento del cuerpo de mantener las altas presiones necesarias para una perfusión periférica adecuada. Sin embargo, a medida que el corazón se debilita como resultado de tales presiones altas, el trastorno se exagera. La presión en la aurícula izquierda puede exceder los 25 mmHg, en cuya etapa, los líquidos de la sangre que fluyen a través del sistema circulatorio pulmonar se trasudan o fluyen desde los capilares pulmonares hacia los espacios intersticiales pulmonares y hacia los alvéolos, causando congestión pulmonar y, si no se trata, el síndrome de edema pulmonar agudo y muerte.

25 La Tabla 1 enumera los intervalos típicos de presión auricular derecha ("PAD"), presión ventricular derecha ("PVD"), presión auricular izquierda ("PAI"), presión ventricular izquierda ("PVI"), gasto cardíaco ("GC") y volumen sistólico ("VS") para un corazón normal y para un corazón que sufre de IC. En un latido cardíaco normal de alrededor de 70 latidos/minuto, el volumen sistólico necesario para mantener el gasto cardíaco normal es de alrededor de 60 a 100 mililitros. Cuando la precarga, la poscarga y la contractilidad del corazón son normales, las presiones requeridas para lograr un gasto cardíaco normal se enumeran en la Tabla 1. En un corazón que sufre de IC, los parámetros hemodinámicos cambian (como se muestra en la Tabla 1) para mantener la perfusión periférica.

Tabla 1

Parámetro	Intervalo normal	Intervalo HP
PAD (mmHg)	2-6	6-20
RVSP (mmHg)	15-25	20-80
PAI (mm-Hg)	6-12	15-50
PTDVI (mmHg)	6-12	15-50
GC (litros/minuto)	4-8	2-6
VS (mililitros/latido)	60-100	30-80

40 La IC en general se clasifica como insuficiencia cardíaca sistólica ("ICS") o insuficiencia cardíaca diastólica ("ICD"). En la ICS, la acción de bombeo del corazón se reduce o se debilita. Una medida clínica común es la fracción de eyección, que es una función de la sangre expulsada del ventrículo izquierdo (volumen sistólico) dividida por el volumen máximo en el ventrículo izquierdo al final de la diástole o fase de relajación. Una fracción de eyección normal es superior al 50 %. La insuficiencia cardíaca sistólica en general causa una fracción de eyección disminuida de menos del 40 %. Dichos pacientes tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida ("ICfER"). Un paciente con

ICfER en general puede tener un ventrículo izquierdo más grande debido a un fenómeno llamado "remodelación cardíaca" que ocurre secundariamente a las presiones ventriculares más altas.

En ICD, el corazón en general se contrae normalmente, con una fracción de eyección normal, pero es más rígido, o menos compatible, de lo que sería un corazón sano cuando se relaja y se llena de sangre. Se dice que dichos pacientes tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada ("ICfEP"). Esta rigidez puede impedir que la sangre llene el corazón y producir una acumulación en los pulmones, lo que puede provocar hipertensión venosa pulmonar y edema pulmonar. La ICfEP es más común en pacientes mayores de 75 años, especialmente en mujeres con presión arterial alta.

Ambas variantes de IC se han tratado utilizando enfoques farmacológicos, que en general implican el uso de vasodilatadores para reducir la carga de trabajo del corazón al reducir la resistencia vascular sistémica, así como diuréticos, que inhiben la acumulación de líquido y la formación de edema, y reducen la presión de llenado cardíaco. No se ha demostrado que ninguna terapia farmacológica mejore la morbilidad o la mortalidad en la ICfEP, mientras que varias clases de fármacos han tenido un impacto importante en el tratamiento de los pacientes con ICfER, incluidos los antagonistas de la renina-angiotensina, los betabloqueadores y los antagonistas de los mineralocorticoides. Sin embargo, en general, la IC sigue siendo una enfermedad progresiva y la mayoría de los pacientes tienen deterioro de la función cardíaca y síntomas con el tiempo. En los EE. UU., hay más de 1 millón de hospitalizaciones al año por un empeoramiento agudo de la IC y la mortalidad es más alta que para la mayoría de las formas de cáncer.

En casos más graves de ICfER, se utilizan dispositivos de asistencia como bombas mecánicas para reducir la carga en el corazón realizando toda o parte de la función de bombeo que normalmente realiza el corazón. Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda crónica ("DAVIC") y el trasplante cardíaco, a menudo se utilizan como medidas de último recurso. Sin embargo, dichos dispositivos de asistencia en general están destinados a mejorar la capacidad de bombeo del corazón, aumentar el gasto cardíaco a niveles compatibles con la vida normal y mantener al paciente hasta que esté disponible un corazón de donante para trasplante. Dichos dispositivos mecánicos permiten la propulsión de volúmenes significativos de sangre (litros/min), pero están limitados por la necesidad de una fuente de energía, bombas relativamente grandes y representan un riesgo de hemólisis, formación de trombos e infección. También se han utilizado dispositivos de asistencia temporal, balones intraaórticos y dispositivos de estimulación.

Se han desarrollado varios dispositivos que utilizan stents para modificar la presión arterial y el flujo dentro de un vaso determinado, o entre las cámaras del corazón. Por ejemplo, la patente de EE. UU. N° 6,120,534 de Ruiz se refiere a un stent endoluminal para regular el flujo de fluidos a través de un vaso u órgano corporal, por ejemplo, para regular el flujo sanguíneo a través de la arteria pulmonar para tratar defectos cardíacos congénitos. El stent puede incluir una malla expandible que tiene porciones lobuladas o cónicas unidas por una región estrechada, que limita el flujo a través del stent. La malla puede comprender puntales longitudinales conectados por miembros de conexión sinusoidales o en serpentina transversales. Ruiz no dice nada sobre el tratamiento de la IC o la reducción de la presión auricular izquierda.

La patente de EE. UU. N.° 6,468,303 de Amplatz et al. describe un dispositivo médico plegable y un procedimiento asociado para derivar órganos y vasos seleccionados. Amplatz describe que el dispositivo puede ser adecuado para derivar un defecto septal del corazón de un paciente, por ejemplo, creando una derivación en el tabique auricular de un recién nacido con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico ("HLHS - *Hypoplastic Left Heart Syndrome*"). Esa patente también describe que el aumento de la mezcla de sangre venosa pulmonar y sistémica mejora la saturación de oxígeno, y que la derivación puede cerrarse posteriormente con un dispositivo de oclusión. Amplatz no dice nada sobre el tratamiento de la IC o la reducción de la presión auricular izquierda, así como sobre los medios para regular la velocidad del flujo sanguíneo a través del dispositivo.

Dispositivos de derivación interauricular implantables se han utilizado con éxito en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Al desviar o derivar la sangre de la aurícula izquierda ("AI") a la aurícula derecha ("AD"), la presión en la aurícula izquierda se reduce o se evita que se eleve tan alto como lo haría de otro modo (descompresión de la aurícula izquierda). Se esperaría que tal logro previniera, aliviara o limitara los síntomas, signos y síndromes asociados con la congestión pulmonar. Estos incluyen dificultad para respirar severa, edema pulmonar, hipoxia, necesidad de hospitalización aguda, ventilación mecánica y muerte.

El flujo de derivación en general se rige por el gradiente de presión entre las aurículas y por las propiedades mecánicas del fluido del dispositivo de derivación. Estos últimos suelen verse afectados por la geometría y la composición del material de la derivación. Por ejemplo, se ha demostrado que las propiedades generales de flujo de diseños de derivación similares están relacionadas con el gradiente de presión interauricular medio y el diámetro efectivo del orificio.

La implantación percutánea de derivaciones interauriculares en general requiere cateterismo transeptal inmediatamente anterior a la inserción del dispositivo de derivación. El sistema de cateterismo transeptal se coloca, desde un sitio de entrada en la vena femoral, a través del tabique interauricular en la región de la fosa oval ("FO"), que es la región central y más delgada del tabique interauricular. Esta es la misma ubicación general donde se ubicaría un defecto del tabique auricular ("DTA") secundario congénito. La FO en adultos es típicamente de 15-20 mm en su dimensión de eje mayor y ≤ 3 mm de espesor, pero en ciertas circunstancias puede ser de hasta 10 mm de espesor.

El acceso a la cámara de la AI se puede lograr utilizando una serie de técnicas diferentes familiares para los expertos en la técnica, que incluyen, entre otras: punción con aguja, punción con estilete, punción con aguja de tornillo y ablación por radiofrecuencia. El pasaje entre las dos aurículas se dilata para facilitar el pasaje de un dispositivo de derivación que tiene un tamaño de orificio deseado. La dilatación en general se logra haciendo avanzar un sistema de catéter de vaina/dilatador cónico o inflando un balón de tipo angioplastia a través de la FO.

La publicación de patente de EE. UU. N.º 2005/0165344 de Dobak, III describe un aparato para tratar la insuficiencia cardíaca que incluye un conducto tubular que tiene un filtro o válvula de émbolo, el dispositivo configurado para colocarse en una abertura en el tabique auricular del corazón para permitir el flujo desde la aurícula izquierda hacia la aurícula derecha. Dobak describe que la derivación de sangre puede reducir las presiones auriculares izquierdas, evitando así el edema pulmonar y la disfunción ventricular izquierda progresiva, y reduciendo la PTDVI (*Presión Telediastólica Del Ventrículo Izquierdo*). Dobak describe que el dispositivo puede incluir puntales de retención desplegables, como brazos metálicos que ejercen una ligera fuerza sobre el tabique auricular en ambos lados y pellizcan o sujetan el dispositivo al tabique.

En la literatura médica y de patentes se han descrito dos tipos de derivaciones implantables por vía percutánea. En ensayos clínicos a corto plazo y de pequeño tamaño, se ha demostrado que ambos tipos están asociados con mejoras en los síntomas, las mediciones de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio. Ambas derivaciones también tienen inconvenientes observados y teóricos, que pueden limitar su efectividad y uso.

El primer tipo de derivación se denomina en lo sucesivo derivación de malla de placa de orificio. Las derivaciones de malla de placa de orificio comprenden una malla metálica que se envuelve alrededor de ambos lados del tabique con un orificio en el centro, e imita anatómicamente la ubicación y las características geométricas de un DTA secundario congénito pequeño. La geometría de la derivación en general se asemeja a una placa delgada con un orificio en la misma. En la mayoría de las realizaciones, la "placa" comprende tanto material de malla como tejido septal auricular encerrado por la malla. Un ejemplo de dichos dispositivos, diseñados por Corvia Medical, Inc., Tewksbury MA, consiste en una malla de nitinol autoexpandible que forma un par de bridas en forma de disco con un orificio abierto en el centro. El diámetro máximo de los discos es de 19,4 mm y el diámetro del orificio es de 8 mm. Cada brida de disco tiene múltiples patas en forma de armadura que se despliegan en una configuración preestablecida que se envuelve alrededor de los lados de la AI y de la AD del tabique interauricular y aplica una fuerza de sujeción al tejido.

Otro ejemplo de un dispositivo de tipo malla de este tipo, desarrollado por Occlutech International AB, Helsingborg, Suecia, se asemeja a un ocluidor de doble disco utilizado para cerrar los DTA secundarios congénitos, que además incluye un orificio corto de barril abierto en el centro que conecta los dos discos.

Un beneficio importante de las derivaciones de malla de placa de orificio anteriores sobre otros diseños de derivación es la simplicidad de fabricación. Aunque son relativamente simples en teoría y construcción, las derivaciones de tipo malla de placa de orificio tienen varios inconvenientes importantes que se espera que reduzcan su potencial general de seguridad y eficacia clínica.

Un primer inconveniente de los dispositivos de placa de orificio es la susceptibilidad por estrecharse o cerrarse durante el período de cicatrización posterior a la implantación. Por ejemplo, el crecimiento interno del tejido neoendocárdico, denominado pannus, crece desde el tejido subyacente para cubrir la malla y estrechar u ocluir parcialmente el orificio de la derivación. Durante el período posterior a la implantación, el traumatismo local causado por el cruce y la dilatación de la FO, más los efectos crónicos de la presión continua aplicada por el material de malla sobre el tejido septal, provocan una respuesta de curación localizada. Esta respuesta implica la activación de un procedimiento inflamatorio, atrayendo linfocitos y macrófagos al área de lesión tisular. Estas células inflamatorias a su vez liberan una variedad de citocinas que señalan a los fibroblastos y las células del músculo liso desde los márgenes de la herida para desdiferenciar, migrar, proliferar y encapsular las partes afectadas del dispositivo implantado. Los fibroblastos y las células del músculo liso a continuación secretan material de la matriz extracelular compuesto de colágeno y proteoglicanos, cuya matriz extracelular forma la mayor parte del pannus. La duración de esta fase de curación en humanos es típicamente de hasta 6-9 meses, pero puede ser más larga si hay una fuente crónica de lesión tisular, como la compresión del dispositivo o la erosión del tejido adyacente. Finalmente, este pannus está cubierto de células neoendoteliales, lo que hace que el crecimiento del pannus se detenga o se estabilice. A largo plazo, el colágeno del pannus se remodela, pero en general conserva sus propiedades de ocupación de espacio. Dicho crecimiento de tejido se extiende típicamente sobre las superficies de los puntales, la malla o los discos del implante, y puede estrechar sustancialmente el lumen del orificio o incluso ocluir completamente la derivación. El estrechamiento u oclusión de la derivación evita la descompresión de la AI y limita cualquier efecto positivo para el paciente.

El grado de estrechamiento luminal puede ser bastante variable entre los pacientes debido a las diferencias en la gravedad de la lesión local: cuanta más lesión, más exagerada es la formación de pannus. Además, la variabilidad resulta de las diferencias en las respuestas de cicatrización de heridas del huésped. Por ejemplo, la cantidad y el carácter de la matriz extracelular pueden afectar la duración de la cicatrización y la cantidad de material depositado. Por lo tanto, para una derivación de malla de placa de orificio, el tamaño del lumen del orificio final será muy variable. Estos procedimientos serán familiares para un experto en la técnica, ya que en general son análogos al tipo de pérdida de lumen tardío que se produce en las arterias cuando se usan stents metálicos desnudos para tratar la estenosis aterosclerótica.

En un ensayo descrito en la publicación, "A Transcatheter Intracardiac Shunt Device for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (REDUCE PAI-HF): A Multicentre, Open-label, Single-arm, Phase 1 Trial" de Hasenfuss, et al., 14 de 64 pacientes implantados con un dispositivo de derivación de malla de placa de orificio no tuvieron flujo demostrable a través de la derivación en imágenes Doppler ecocardiográficas transtorácicas a los 6 meses después de la implantación. No se informó si las derivaciones estaban ocluidas o si el estudio de imágenes era simplemente demasiado difícil técnicamente para saberlo con certeza. Aunque se pueden realizar procedimientos de cardiología intervencionista adicionales para restaurar la permeabilidad luminal perdida, dichos procedimientos pueden presentar riesgos inaceptables, incluida la muerte y el accidente cerebrovascular por embolización del material que obstruye el orificio, y no hay garantía de que el orificio no se vuelva a ocluir.

Un segundo inconveniente de una derivación de malla de placa de orificio es el potencial de embolización paradójica. La embolización paradójica se refiere a una tromboembolia arterial que se origina en la vasculatura venosa (tromboembolia venosa o "TEV"), de modo que un émbolo atraviesa de derecha a izquierda a través de una derivación cardíaca hacia la circulación arterial sistémica. La complicación más grave de la embolización paradójica se produce cuando un émbolo se aloja en la circulación cerebral con el consiguiente infarto cerebral (accidente cerebrovascular). De manera similar, si un émbolo paradójico ingresa a la circulación arterial coronaria, puede producirse un infarto de miocardio ("IM"). Otros síndromes embólicos son el resultado de la embolización de las arterias mesentérica, renal y periférica que irrigan las extremidades. Estos pueden causar, respectivamente, síndrome de intestino isquémico, hematuria con empeoramiento de la función renal y gangrena que requiere amputación.

Con mayor frecuencia, el TEV en adultos es la consecuencia de una trombosis *in situ* en las venas profundas (trombosis venosa profunda o "TVP") de las extremidades inferiores o la pelvis. En su mayor parte, los émbolos venosos clínicamente relevantes se desarrollan en las venas poplíteas o más proximalmente en las venas más grandes de la parte superior del muslo o la pelvis. En pacientes con TVP que afecta a la vena poplítea, el diámetro venoso promedió 11,4 mm (intervalo de 6,2 mm a 20,1 mm). A menudo, se describe que los émbolos tienen la forma de un yeso del lumen de la vena con un ancho igual al diámetro de la vena de origen. Estos trombos también tienden a ser alargados, correspondientes a la longitud del segmento venoso ocluido.

Los factores de riesgo asociados con la enfermedad tromboembólica incluyen una variedad de variables anatómicas, fisiológicas, reológicas y estados de enfermedad. La insuficiencia cardíaca es un factor de riesgo bien reconocido de TVP y TEV, especialmente en pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida. Alrededor del 3 % de las muertes en pacientes con insuficiencia cardíaca se deben a TEV, en general asociada con embolia pulmonar. Los pacientes con cables de estimulación endocárdica transvenosa y una derivación intracardíaca tienen un riesgo 3 veces mayor de tromboembolismo sistémico, lo que sugiere que la embolia paradójica es una causa subyacente que contribuye. Existe evidencia de que el riesgo de embolia paradójica está directamente relacionado con el tamaño del orificio de las derivaciones de nivel auricular de origen natural, como DTA y foramen oval patente ("FOP"). La presencia de un aneurisma del tabique auricular es un factor de riesgo adicional. Por ejemplo, como se describe en la publicación "Transcatheter Amplatzer Device Closure of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale in Patients with Presumed Paradoxical Embolism" de Khositsst, et al., en una serie de 103 pacientes adultos con embolización paradójica, un DTA estaba presente en el 12 %, mientras que el FOP estaba presente en el 81 %. En pacientes con DTA clínicamente significativo remitidos para el cierre, se ha notificado que la incidencia de émbolos paradójicos es de hasta un 14 %.

Se ha afirmado que para que el TEV entre en la circulación sistémica, el gradiente de presión predominante de la AI a la AD debe reducirse, eliminarse o invertirse temporalmente para que la sangre fluya lentamente a través de la derivación, deje de fluir a través de la derivación o fluya retrógrado a través de la derivación. Estudios de imágenes ecográficas/Doppler a menudo revelan cierta cantidad de derivación en ambas direcciones (derivación bidireccional) en pacientes con DTA congénito, incluso cuando predomina el flujo de la AI a la AD. La derivación bidireccional se puede demostrar mejor cuando un sujeto realiza una maniobra de Valsalva (esfuerzo causado por la exhalación contra una glotis cerrada). Valsalva aumenta la presión intratorácica, lo que hace que las presiones de la AD y la AI se igualen después de varios segundos y a continuación que la presión de la AD exceda transitoriamente la presión de la AI en la exhalación. El flujo bidireccional intermitente también se puede observar en reposo cuando el gradiente de presión interauricular es bajo, o intermitentemente durante el ciclo cardíaco cuando la contracción de la AI se retrasa en comparación con la contracción de la AD (retraso de la conducción interauricular). Esto se observa especialmente cuando las aurículas están agrandadas o enfermas, como en la insuficiencia cardíaca. En este entorno, el retraso de la conducción eléctrica interauricular produce un retraso de la contracción de la AI. La derivación bidireccional también se puede observar de forma transitoria durante la inspiración, cuando aumenta el retorno venoso a la AD, durante la tos, con compresión abdominal, durante la exhalación forzada o en presencia de regurgitación grave de la válvula tricúspide. El aumento crónico de la presión arterial pulmonar, como se observa en la hipertensión pulmonar grave, ya sea primaria o secundaria a enfermedad pulmonar crónica, embolia pulmonar recurrente o debido a una sobrecarga crónica de volumen del ventrículo derecho, se ha asociado con una derivación crónica y más grave de la AD a la AI.

Los fenómenos adicionales asociados con la derivación de la AD a la AI son la disminución del flujo sanguíneo pulmonar y la disminución de la saturación de oxígeno arterial debido a la mezcla venosa sistémica. Cuando estos hallazgos también son transitorios, en general son bien tolerados. Por lo tanto, la prevención de émbolos paradójicos significativos o más grandes es la principal preocupación en lugar de prevenir la derivación inversa *per se*. Como las consecuencias de la embolización paradójica pueden ser catastróficas, es deseable, particularmente en pacientes de alto riesgo, que una derivación implantable esté equipada con mecanismos que limiten o minimicen las posibilidades

de embolización paradójica o minimicen las posibilidades de transportar émbolos grandes.

A partir de estos datos, parece razonable esperar que una derivación de malla de placa de orificio, en virtud de sus similitudes anatómicas con DTA secundario congénito, tendría un riesgo similar de embolización paradójica. Es fácilmente comprensible que un tipo de derivación artificial de malla de orificio de placa delgada podría ser más susceptible a la embolización paradójica que otros tipos de derivaciones con geometrías de orificio más largas, por ejemplo, una boquilla. Para cualquier cantidad dada de volumen de la AD (sangre o trombo), se esperaría que la probabilidad estadística de atravesar retrógrada a través de la derivación y hacia la AI fuera una función compleja de la duración de la inversión del gradiente de presión, los patrones de flujo en la AD, la distancia del túnel de la derivación que afecta la longitud de las líneas de corriente de velocidad de flujo y la velocidad de flujo y el tamaño del orificio o lumen.

Un tercer inconveniente de una derivación de malla de placa de orificio es que la extracción percutánea de la derivación solo es posible en el momento de la implantación. Si la derivación se convierte en un nido para infección, desarrolla fracturas por fatiga o corrosión de su estructura metálica, o erosiona o incide de otra manera en otras estructuras cardíacas vitales, no se puede eliminar mediante técnicas de extracción/extracción percutánea. Esto se debe a que la derivación, con su gran "huella" en el tabique interauricular, está encerrada en el tejido pannus. Los intentos de extracción percutánea pueden provocar el desgarro del tabique, el taponamiento pericárdico y la embolización del dispositivo en la circulación sistémica, lo que resulta en la muerte o la necesidad de cirugía de emergencia. La extracción segura requeriría realizar una cirugía a corazón abierto. Esto implica que el corazón se puentea con un oxigenador de bomba de membrana extracorpórea (bypass cardiopulmonar), por lo que se puede abrir el corazón, extraer la derivación y reparar el tabique. Se espera que la realización de dichos procedimientos quirúrgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca grave ya establecida, incluidas sus afecciones comórbidas frecuentemente asociadas, como la enfermedad arterial periférica, cerebrovascular y coronaria, la disfunción renal y la diabetes, tenga riesgos sustanciales de mortalidad o morbilidad grave.

Un cuarto inconveniente de un tipo de derivación de malla de placa de orificio es que su geometría lo hace relativamente ineficiente para soportar un alto flujo. Para cualquier gradiente de presión dado a través de la derivación, una geometría de placa de orificio requiere un orificio más grande porque tiene un tamaño de orificio efectivo reducido en comparación con otras geometrías, como un lumen en forma de venturi o una boquilla en forma cónica. Esto se debe a que, con una placa de orificio, hay más pérdida de energía asociada con las corrientes de Foucault en los bordes de la placa. Las geometrías de la placa de orificio se pueden categorizar como que tienen un coeficiente de descarga relativamente bajo, que es un parámetro mecánico de fluido adimensional que se relaciona con la relación entre el flujo y el tamaño real del orificio. Para fines prácticos, el coeficiente de descarga es la relación de áreas de la *vena contracta* del chorro que sale, que es la porción más estrecha del chorro, en comparación con el orificio de derivación. Por ejemplo, el coeficiente de descarga para las placas de orificios colocadas en tuberías tiende a ser de aproximadamente 0,6, pero rara vez excede de 0,65. El coeficiente de descarga se ve afectado por las dimensiones del orificio y la cámara, el gradiente de presión y la viscosidad de la sangre y/o el número de Reynolds de la condición de flujo específica. Esto difiere del pasaje más eficiente del flujo a través de un estrechamiento clásico de tipo venturi, donde el coeficiente de descarga en general supera 0,9 y está normalmente en el intervalo de 0,94 a 0,98. El resultado es que, en comparación con las geometrías de lumen de derivación más eficientes, una derivación de malla de placa de orificio requiere un diámetro de orificio más grande para acomodar la misma cantidad de flujo para cualquier diferencial de presión dado a través de la derivación.

Un quinto inconveniente de una derivación de malla de placa de orificio es que ocupa una gran área o huella en el tabique interauricular. Las bridas del dispositivo que anclan la derivación en general ocupan toda el área de la fosa oval y pueden superponerse a las porciones musculares adyacentes del tabique interauricular. Estas bridas ejercen una presión persistente sobre el tabique, causando lesiones y estimulando una respuesta de curación exagerada como se describió anteriormente. Además, la rigidez de la malla puede interferir con el movimiento normal del tabique muscular. Además, las bridas pueden incidir en estructuras cardíacas adyacentes, como el techo de la aurícula izquierda, la ostia de las venas pulmonares y la raíz y los senos aórticos de Valsalva, donde, debido al contacto de frotamiento crónico o a las fuerzas de compresión intercaladas, pueden erosionarse en estas estructuras vitales. Dicha erosión se ha asociado con complicaciones graves, como taponamiento cardíaco y muerte. Por ejemplo, el dispositivo de oclusión de disco de DTA Amplatz de tamaño similar descrito anteriormente se ha asociado ocasionalmente con la erosión en los tejidos adyacentes con resultados catastróficos resultantes.

Problemas adicionales asociados con la colocación de dispositivos relativamente grandes con geometrías tridimensionales complejas son las posibles dificultades para posicionar las derivaciones con precisión en la FO, obtener suficiente anclaje de tejido para evitar la migración y hacer que los dispositivos se ajusten a las irregularidades de la anatomía cardíaca. Por ejemplo, en un informe de intento de implantación de derivaciones de malla de placa de orificio en 66 pacientes en la publicación citada anteriormente escrita por Hasenfuss, et al., la colocación del dispositivo no fue posible en dos pacientes. Y de los 64 pacientes implantados, el dispositivo tuvo que retirarse y reimplantarse en otros 3 pacientes debido a la colocación incorrecta, la migración o la embolización del primer intento de implante.

Por último, la gran huella en el tabique auricular puede dificultar o imposibilitar la realización de otros procedimientos de intervención que requieren acceso transeptal. El gran diámetro de la brida y los pequeños tamaños de los poros de la malla en general hacen que el cruce del catéter del tabique auricular solo sea posible a través del orificio central de

la derivación. Procedimientos transeptales que utilizan catéteres de diámetro pequeño, como la ablación por RF de fibrilación auricular, se pueden realizar a través del lumen de la placa de orificio solo si no está obstruido por el pannus y la ubicación del orificio permite la entrada en las cuatro venas pulmonares. Otros procedimientos de cardiopatía estructural que tienen sistemas de administración de gran diámetro y/o requieren cruzar la FO en ubicaciones específicas pueden encontrar dificultades o simplemente no ser posibles. Estos procedimientos incluyen la oclusión del apéndice auricular izquierdo, la reparación de borde a borde de la válvula mitral ("MitraClip") y el reemplazo transvascular de la válvula mitral. Por ejemplo, la colocación de un MitraClip de manera óptima requiere cruzar la FO en su cuadrante superior-posterior. El catéter guía tiene un diámetro interior de la punta de 7,7 mm (23 Fr). Se necesita un acceso transeptal similar para llevar a cabo una anuloplastia mitral reconstructiva con el dispositivo Cardioband comercializado por Valtech. En estos casos, las únicas alternativas podrían ser enfoques terapéuticos de mayor riesgo que impliquen acceso apical transventricular izquierdo o cirugía a corazón abierto.

El segundo tipo de derivación se conoce como derivación unidireccional con válvula. Estas derivaciones intentan superar algunos de los inconvenientes de los dispositivos de placa de orificio. Por ejemplo, derivaciones unidireccionales con válvula tienen realizaciones que contienen una válvula unidireccional o de retención para limitar la derivación inversa y la embolización paradójica. Algunas de las configuraciones de válvula están diseñadas para abrirse cuando el gradiente de presión AI-AD excede un umbral predefinido. Otras configuraciones de válvula se cierran solo cuando la presión de la AD excede la presión de la AI (gradiente invertido).

El documento US 2010/022940 A1 se refiere a dispositivos y procedimientos de derivación introducibles percutáneamente. El documento US 2003/035435 A1 describe un stent para la arterización del seno coronario y la perfusión retrógrada del miocardio.

La patente de EE. UU. N.º 9,034,034 de Nitzan resuelve muchos de los inconvenientes de las derivaciones de malla de orificio en forma de placa descritas anteriormente. Una realización de la derivación de tipo Nitzan comprende una forma externa de reloj de arena o diábolo, que tiene una pequeña huella de FO que minimiza la lesión septal, que se espera que minimice el crecimiento del pannus y la obliteración del lumen de la derivación. Su válvula unidireccional también está diseñada para reducir el potencial de derivación inversa y embolización paradójica. La huella relativamente pequeña de la derivación en contacto con el tabique y el marco de nitinol plegable encapsulado está diseñada para facilitar la extracción percutánea del tabique y la recuperación del cuerpo utilizando un lazo estándar de cuello de ganso y una vaina de gran calibre, lo que hace que el dispositivo sea más fácil de recuperar. El lumen interior en forma de tubo venturi de la forma de diábolo proporciona mejores características de flujo a granel, lo que permite un orificio más pequeño para la misma cantidad de flujo en comparación con las derivaciones de la placa de orificio. Y, por último, la pequeña huella en la FO y la forma de reloj de arena están diseñadas para facilitar la colocación y retención precisas durante la implantación. Esta geometría también minimiza la interferencia con el movimiento normal del tabique interauricular, y la pequeña huella proporciona espacio alrededor de la derivación para otros posibles procedimientos de intervención que requieren cateterismo transeptal.

Una realización del diseño Nitzan, fabricado por V-Wave, Ltd (Cesarea, Israel), diseñado para soportar el flujo unidireccional de izquierda a derecha, comprende un marco autoexpandible construido a partir de un tubo de nitinol cortado con láser. El marco incluye cinco puntales circunferenciales sinusoidales interconectados por seis barras longitudinales. La montura está termofijada para que tenga una forma de reloj de arena asimétrica o una forma de diábolo. La derivación se despliega de modo que el cuello (5,3 mm de diámetro exterior) se coloque a través de la FO y se asegure en su lugar por su geometría de superficie externa. La porción más ancha de la derivación tiene una forma cónica con un diámetro exterior de aproximadamente 14,3 mm en el extremo de la AI de la derivación, que sirve como un puerto de "entrada" en el extremo distal del embudo de entrada. El embudo de entrada se despliega en la aurícula izquierda y registra el cuello de la derivación en la región de la FO. Una segunda porción en forma de campana ligeramente más estrecha forma la porción de salida de la derivación, que se expande hasta un diámetro exterior máximo de 11,4 mm en el extremo de la AD de la derivación. La derivación no requiere bridas, discos o anclajes de tejido para fijarla en su lugar. La retención septal se logra sin aplicar presión persistente, tensión o contacto de frotamiento en el tejido adyacente al cuello del dispositivo.

La derivación V-Wave tiene un solo lumen interno donde el flujo se arrastra hacia el embudo de entrada en la AI y pasa a través del cuello estrechado que tiene un diámetro interno de 5,1 mm, que se asemeja a un orificio de tipo venturi, y a continuación sale a través de una válvula bioprotésica colocada cerca del extremo de la AD de la derivación. El embudo de entrada y la región central del cuello están encapsulados con politetrafluoroetileno expandido ("ePTFE") para formar una falda o cubierta sobre el marco. La falda está diseñada para facilitar el flujo laminar y limitar el crecimiento interno del pannus durante la cicatrización del dispositivo. La porción de salida en forma de campana contiene tres valvas pericárdicas porcinas fijadas con glutaraldehído suturadas al marco en la extensión auricular derecha de la encapsulación de ePTFE. Las valvas están diseñadas para crear un canal de salida liso y permanecer en la posición abierta, cerrándose solo cuando la presión de la AD excede la presión de la AI en 1-2 mmHg, evitando así la derivación inversa de derecha a izquierda.

Para el despliegue, la derivación V-Wave se comprime en un tubo de carga donde se une a un catéter de suministro de cable de triple pestillo. El tubo de carga se inserta en una vaina de administración 14F que se ha colocado previamente después de un cateterismo transeptal desde la vena femoral derecha a través de la FO. A continuación, la derivación avanza a través de la funda hasta que el embudo de entrada se haya desplegado en la AI. Todo el

sistema se retira como una unidad hasta que el embudo de la AI está en contacto con el lado izquierdo de la FO. Los pestillos del catéter de entrega se desenganchan de la derivación, el catéter de entrega se retira, por lo que el lado auricular derecho de la derivación se mantiene solo por su fuerza radial contra la vaina de entrega. A continuación, se retira la vaina de entrega, desplegando así la parte en forma de campana de salida de la derivación en el lado de la AD de la FO. La colocación del dispositivo puede guiarse y confirmarse mediante fluoroscopia y ecocardiografía, por ejemplo, eco intracardíaco o eco transesofágico.

Las pruebas preclínicas en la derivación V-Wave se realizaron en un modelo ovino juvenil (oveja) establecido que creó una forma de miocardiopatía isquémica de insuficiencia cardíaca. Las ovejas se trataron previamente con microembolización secuencial de la arteria coronaria como se describe en la publicación, "Chronic Heart Failure Induced by Multiple Sequential Coronary Microembolization in Sheep" por Schmitto et al. Después de varias semanas, las ovejas manifestaron evidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda grave y desarrollaron presiones elevadas del VI, la AI y la arteria pulmonar. En un estudio de supervivencia de 12 semanas, esta derivación V-Wave se asoció con mejoras significativas en la presión de la AI y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Todas las manifestaciones de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca mejoraron y, en algunos casos, se revirtieron con la derivación interauricular. Los animales de control concurrentes con insuficiencia cardíaca establecida, pero que no fueron implantados con la derivación V-Wave, demostraron un empeoramiento progresivo de la fracción de eyección del VI y la presión intracardíaca/pulmonar durante el seguimiento de 3 meses. Las mejoras fisiológicas en los animales desviados fueron sustanciales a pesar de que se evaluó que el volumen de la derivación era pequeño. La relación flujo sanguíneo pulmonar/flujo sanguíneo sistémico (Qp/Qs) estuvo entre 1,1 y 1,2, medida por oximetría, lo que es consistente con una derivación muy pequeña. Los DTA de origen natural, con un Qp/Qs inferior a 1,5, en general no se tratan, ya que son bien tolerados durante décadas por el corazón derecho y la vasculatura pulmonar compatibles, sin evidencia de empeoramiento de la insuficiencia ventricular derecha a pesar de una sobrecarga de volumen crónica leve. Esto se confirmó en el modelo de oveja donde la AD y las presiones de la arteria pulmonar disminuyeron a los niveles iniciales con la derivación, pero empeoraron progresivamente en los animales de control.

Un total de 38 pacientes fueron implantados con la derivación en forma de reloj de arena V-Wave con valvas de válvula en dos estudios de viabilidad similares. Las características iniciales de las poblaciones de estudio combinadas se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Características basales de 38 pacientes implantados con dispositivo de derivación con válvula en forma de reloj de arena

Edad, años	66 ±9
Género masculino, %	92
Índice de masa corporal, kg/m ²	30 ±6
Clase NYHA, mediana	III (97 %), IV (3 %)
Miocardiopatía isquémica, %	76
DM/HTN/AFIB, %	68/84/53
ACEi-ARB / BB / MRA/ DIUR, %	78/ 100/75/ 94
CRT-D o ICD / CRT-D o CRT-P, %	74/39
NT-proBNP, pg/ml	2640 ±2301
eGFR, mL•min ⁻¹ •1,73 m ⁻²	54 ±20
6MWT, m	282 ± 114
PCWP, mmHg	20 ±6
RAP, mmHg	8±4
Media PAP, mmHg	30 ±7
IC, L•min ⁻¹ •m ⁻²	2,1±0,5
PVR, mmHg/L• min ⁻¹	2,9 ± 1,4
FEVI (ICfER, n=30), %	26 ±7
FEVI (ICfEP, n=8), %	50 ±9

NYHA= clasificación de insuficiencia cardíaca de la New York Heart Association;

DM=diabetes mellitus;

HTN=hipertensión;

5 AFIB=fibrilación auricular;

ACEi-ARB=receptor de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina;

BB= betabloqueante receptor;

MRA= antagonista mineralocorticoide receptor;

DIUR= diurético de bucle receptor;

10 CRT-D=implantado con marcapasos de terapia de resincronización cardíaca combinada con ICD;

ICD=cardioversor/desfibrilador implantable;

CRT-P=implantado con marcapasos de terapia de resincronización cardíaca sin ICD combinado;

NT-proBNP= péptido natriurético pro tipo b N-terminal;

eGFR= tasa de filtración glomerular estimada; 6MWT= distancia de prueba de caminata de 6 minutos;

15 PCWP= presión de cuña capilar pulmonar;

PAD = presión auricular derecha;

PAP= presión de la arteria pulmonar;

IC= índice cardíaco;

PVR= resistencia vascular pulmonar;

20 FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo;

ICfER= insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida;

ICfEP= insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Estos parámetros y abreviaturas son bien conocidos por un experto en la técnica.

25 Todos los pacientes tenían síntomas de insuficiencia cardíaca de Clase III o Clase IV ambulatoria de la New York Heart Association ("NYHA") en el momento de la inscripción en el estudio. Se incluyeron pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida o conservada. Hubo una alta frecuencia de comorbilidades que se sabe que están asociadas con un peor pronóstico, incluida la enfermedad de las arterias coronarias, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular y la disfunción renal crónica. Todos los pacientes recibieron terapias médicas y de dispositivos adecuadas basadas en pautas antes de la inscripción en el estudio. Los pacientes tenían evidencia de niveles elevados de péptidos natriuréticos, capacidad de ejercicio reducida, presiones intracardíacas y arterias pulmonares elevadas, aumento de la resistencia vascular pulmonar y reducción del gasto cardíaco. Estos factores también se han asociado con malos resultados. Los pacientes se excluyeron si tenían disfunción ventricular derecha grave o hipertensión pulmonar grave.

35 La implantación de la derivación V-Wave fue exitosa en los 38 pacientes y no se realizaron reemplazos de dispositivos. Las derivaciones permanecieron implantadas en el tabique auricular sin desalojos, migraciones o interferencia aparente con el movimiento septal normal en imágenes fluoroscópicas o ecocardiográficas. Ninguna derivación ha requerido remoción o reemplazo por infección o fractura del puntal. Los estudios de imágenes de seguimiento muestran que hay ubicaciones adyacentes en la FO, que están disponibles y disponibles para realizar procedimientos transeptales para tratar otras afecciones cardíacas, que incluyen, por ejemplo, ablación de fibrilación auricular, oclusión del apéndice auricular izquierdo y reparación de la válvula mitral. Se ha demostrado que el aparato de válvula, cuando funciona normalmente, evita eficazmente la derivación inversa (de derecha a izquierda). Los estudios ecocardiográficos de contraste y Doppler durante el reposo o la maniobra de Valsalva muestran que no hay derivación inversa en los primeros meses después de la implantación humana. Además, no se han observado eventos clínicos tromboembólicos, incluida la embolización paradójica, durante el primer año de seguimiento.

45 La permeabilidad de la derivación se define como el flujo de la AI a la AD a través de la derivación como se observa

durante el estudio de eco/Doppler transesofágico. A los 3 meses después de la implantación de las derivaciones V-Wave, se confirmó la permeabilidad en todos los pacientes. La relación de flujo pulmonar a sistémico (Q_p/Q_s), medida por ecocardiografía, aumentó de $1,04 \pm 0,22$ al inicio del estudio a $1,18 \pm 0,16$ poco después de la implantación ($p < 0,03$). En el subgrupo de 30 pacientes con ICfER presentados por el Dr. William Abraham, MD en TCT 2016 en Washington DC, hubo mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los síntomas evaluados por el médico, las puntuaciones de calidad de vida evaluadas por el paciente y la capacidad de ejercicio según lo medido por una prueba de caminata de 6 minutos a los 3, 6 y 12 meses después de la implantación. No hubo deterioro en los niveles de hormona natriurética, ecocardiográfico o parámetros hemodinámicos. Lo más importante es que la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca anualizada (Poisson) con derivación (0,17 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca por año-paciente) se redujo sustancialmente en comparación con los grupos de control históricos bien emparejados (grupos de control y tratamiento del ensayo CHAMPION, 0,90 y 0,67 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca por año-paciente, respectivamente). Estos datos proporcionan una prueba de concepto adecuada de que la derivación interauricular es beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Además, estos datos respaldan firmemente el avance de los ensayos clínicos a mayor escala, incluidos los ensayos clínicos aleatorizados.

A pesar del éxito inicial observado en el ensayo anterior, se observó una oclusión del dispositivo, por ejemplo, derivaciones que tienen un flujo indetectable de la AI a la AD, en algunos dispositivos de derivación interauricular con válvula después de la implantación a largo plazo, por ejemplo, en 1 año. Además, las derivaciones pueden desarrollar una derivación bidireccional que no estaba presente desde el principio. La derivación bidireccional es indicativa de una válvula incompetente, por ejemplo, una válvula donde una o más valvas no se coaptan completamente durante el cierre, lo que da como resultado un canal abierto para el flujo inverso y, dependiendo de la gravedad de la incompetencia, puede crear una ruta potencial para que el émbolo paradójico atraviese desde la AD a la AI.

Para evaluar el tamaño efectivo del orificio de las derivaciones con válvula a lo largo del tiempo, se encontró que las mediciones de eco transesofágico/Doppler del diámetro de la vena contracta, medidas en los chorros de flujo de izquierda a derecha a través de la derivación, eran consistentes con el estrechamiento progresivo de la derivación. El diámetro de la vena contracta disminuyó monótonamente con el tiempo después de la implantación de $4,0 \pm 1,1$ mm justo después de la implantación, a $3,6 \pm 1,0$ mm a los 3 meses y $2,7 \pm 1,4$ mm a los 6-12 meses ($p < 0,01$). Esto equivale, en promedio, a que las derivaciones pierdan más de la mitad de su área de orificio en 12 meses. Además, algunos de los chorros de izquierda a derecha parecían salir de la derivación en un ángulo sustancialmente diferente del eje largo del cuerpo de la derivación. Este sesgo del chorro es consistente con el material dentro de la derivación, como una valva de válvula con movilidad reducida, que desvía la dirección del chorro. Esta observación genera preocupación sobre una disminución en la efectividad clínica de las derivaciones a lo largo del tiempo.

La efectividad clínica también puede medirse por la tasa de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En los 38 pacientes, durante los primeros 6 meses después de la implantación de la derivación V-Wave, la tasa de hospitalización fue de 0,16 por paciente-año, que aumentó a 0,40 por paciente-año entre los meses 6-12. Estos datos sugieren que puede haber una pérdida de beneficio de derivación consistente con el transcurso del tiempo asociado con el estrechamiento u oclusión de la derivación.

Hay varios mecanismos posibles que funcionan solos o en combinación que podrían explicar estos hechos.

La causa menos probable de oclusión de la derivación es el colapso de la derivación debido a las fuerzas externas aplicadas por el tabique. Por ejemplo, es posible que la contracción del tejido pannus formado durante las últimas etapas de la cicatrización (remodelación) pueda dar como resultado la compresión extrínseca de la derivación. Sin embargo, no hay pruebas que respalden este escenario basadas en múltiples observaciones de la geometría del marco observadas durante los estudios preclínicos y durante la ecocardiografía transesofágica ("ETE") de seguimiento, la TC o las imágenes fluoroscópicas en humanos. En todos los casos, no se ha observado que el marco de derivación observado esté extrínsecamente comprimido o de ninguna otra manera estrechado, deformado o fracturado.

Otro posible mecanismo es la trombosis *in situ* de la derivación. Sin embargo, todos los pacientes fueron tratados con anticoagulación monitorizada durante los tres primeros meses, o indefinidamente si había otras indicaciones de anticoagulación crónica, que se requería con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular. Los sujetos también fueron tratados simultáneamente con dosis bajas de aspirina, que se continuó indefinidamente. Teniendo experiencia con válvulas cardíacas protésicas como predicado, se habría esperado que la trombosis valvular se viera antes, en general dentro de los 30-45 días posteriores a la implantación, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia anticoagulante subterapéutica.

En los 38 pacientes implantados con la derivación en forma de reloj de arena con válvula V-Wave descrita anteriormente, no se detectaron trombos en 121 ecocardiogramas consecutivos posteriores a la implantación. Estos estudios buscaron sistemáticamente trombos intracardíacos o de dispositivos en un laboratorio central ecocardiográfico independiente en puntos de tiempo que incluyen un día después de la implantación y a los 1, 3, 6 y 12 meses después de la implantación. Ninguno de los pacientes presentó accidente cerebrovascular u otras manifestaciones clínicas de eventos tromboembólicos. De 9 pacientes con sospecha de oclusión de derivación o válvulas incompetentes, la mayoría estaba tomando dosis terapéuticas de anticoagulantes (warfarina o nuevos agentes anticoagulantes orales) en el momento en que se descubrió la anomalía de la derivación. Otra razón por la

que la trombosis es poco probable es la observación de un estrechamiento progresivo de la vena contracta en un curso temporal de 6 meses o más. Se esperaría que la trombosis resultara en una pérdida repentina del lumen y no progresara lentamente durante un período de meses.

Una tercera causa potencial de oclusión es el sobrecrecimiento de tejido neoendocárdico o la formación de pannus que estrecha el lumen en el cuello de la derivación en forma de reloj de arena. Los estudios ovinos anteriores de los solicitantes sugieren lo contrario. Específicamente, la superficie del lumen de derivación en el cuello del reloj de arena contenía solo cantidades microscópicas de material celular. En el examen patológico macroscópico, no hubo pérdida visible del área del lumen en la región del cuello. Se ha examinado una muestra de derivación humana en un corazón explantado de un paciente que se sometió a un trasplante cardíaco 2,5 años después de la implantación de la derivación. Las superficies de ePTFE de la derivación, incluido el lumen en el cuello, no contenían formación de pannus ni estrechamiento de ningún tipo.

En otro ejemplo, se observó que un sensor de presión auricular izquierdo implantado a través de la FO mediante cateterismo transeptal y utilizado para guiar la dosificación terapéutica médica en pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca grave experimentaba formación de pannus. En la realización original del sensor, el diafragma de detección, ubicado en el extremo distal del cuerpo del módulo del sensor, sobresalía en la aurícula izquierda 1 mm más allá de sus tres patas de anclaje que descansaban en el lado auricular izquierdo del tabique. En una versión posterior de geometría mejorada, las patas se colocaron más proximales en el cuerpo del módulo del sensor para que el diafragma de detección sobresaliera en la AI en 1,5 mm adicionales.

En un estudio comparativo de patología entre especies, se observó la formación de tejido neoendocárdico (pannus) sobre el diafragma de detección en 20 de 31 sensores originales en comparación con solo 3 de 40 especímenes con el sensor de geometría mejorado. De los 20 sensores originales con cobertura de tejido, 7 tenían artefactos demostrables en la forma de onda de presión de la AI. En cada caso con artefactos, la formación de pannus sobre el diafragma de detección tuvo un espesor >0,3 mm. Estos datos indican que cuando la cobertura del tejido excede este grosor, el tejido interfiere con la medición de la presión del fluido. Ninguno de los sensores mejorados tenía artefactos de forma de onda o espesor de tejido >0,3 mm.

Además de producir artefactos de forma de onda, el curso temporal de la encapsulación de tejido del diafragma de detección podría estimarse evaluando las formas de onda de presión de la AI para la deriva de referencia con o sin el desarrollo de artefactos. Se planteó la hipótesis de que a medida que el tejido neoendocárdico crece sobre el diafragma de detección, la presión en la AI medida aumentó debido a una línea de base a la deriva causada por la tensión aplicada desde la cápsula de tejido que cubre el diafragma a través de su conexión contigua con la pared auricular. Este fenómeno de curación puede iniciarse tan pronto como varias semanas después del implante en animales y comienza alrededor de 3-4 meses en humanos. Usando el tiempo de deriva para indicar la cobertura tisular en humanos, se demostró que, en un grupo de 46 pacientes con insuficiencia cardíaca con la geometría de diseño del sensor original, aproximadamente el 25 % desarrolló el patrón de deriva característico asociado con la cobertura tisular del diafragma de detección durante el primer año después de la implantación. De 41 pacientes similares implantados con el sensor de geometría mejorada, ninguno desarrolló deriva.

Se ha observado que la formación de panus en los dispositivos que atraviesan el tabique interauricular comienza en las porciones del dispositivo en contacto con el tabique en la región de la lesión tisular local. El crecimiento del tejido progresa de forma contigua, extendiéndose traslacionalmente a lo largo de las superficies externas del dispositivo que sobresalen en cada cámara auricular. Este crecimiento del pannus se adelgaza según la distancia desde los sitios de contacto cardíaco hasta que se convierte esencialmente en una monocapa de células neoendoteliales. El procedimiento se detiene naturalmente después de aproximadamente 6-12 meses en humanos. A partir de entonces, el tejido restante puede remodelarse, pero se completa el crecimiento activo del pannus. A partir de estos datos, los solicitantes observaron que la cobertura del tejido en general crece una distancia de aproximadamente 3 mm desde su lugar de inicio en la pared septal antes de detenerse o volverse lo suficientemente delgada como para no impedir la función del dispositivo.

Por lo tanto, para que el pannus cause un estrechamiento del lumen en el cuello de la derivación, tendría que extenderse de forma contigua desde el sitio de la lesión en el tabique hasta cierta distancia para llegar al cuello. Los solicitantes han determinado que el crecimiento de tejido traslacional a lo largo de una distancia de 3 o más milímetros se vuelve mucho menos probable.

La formación de pannus que afecta a las valvas de la válvula es el mecanismo independiente más probable que explica todas las observaciones adversas observadas en sujetos humanos implantados con derivaciones V-Wave, incluido el estrechamiento progresivo de la derivación, la incompetencia de la válvula con el flujo bidireccional y la eventual pérdida del flujo de derivación con la pérdida asociada de eficacia clínica.

El crecimiento excesivo de tejido que afecta a las bases y comisuras de las valvas de la válvula fue el hallazgo histopatológico predominante en el estudio preclínico ovino descrito anteriormente. El examen patológico macroscópico de las derivaciones implantadas durante 3 meses mostró una infiltración de pannus que se extendía desde la FO adyacente hacia las bases de las valvas de la válvula con un engrosamiento de los cuerpos de las valvas en 5 de 6 derivaciones. En 4 derivaciones, hubo fusión de al menos 2 de las 3 comisuras valvulares donde los bordes

de las valvas se suturaron al marco de la derivación. Se observó fusión de las 3 comisuras en 3 derivaciones. Un caso mostró un estrechamiento severo en las comisuras con un área luminal de 4 mm² o una estenosis del área del 75 % en comparación con el lumen normal de 19,6 mm² en el cuello del dispositivo. Las valvas se describieron como semiflexibles o rígidas en 4 de 6 derivaciones. En dos de los dispositivos, la fusión comisural y el engrosamiento de las valvas fueron tan pronunciados que la coaptación completa de las valvas probablemente no podría ocurrir durante el cierre de la válvula. En ninguno de estos casos se ha visto que la formación de pannus estreche el cuello de la derivación.

Al examinar las secciones microscópicas, el grosor del pannus tiende a ser mayor en el lado de las valvas orientado hacia el tabique auricular donde la unión ePTFE/valva se infiltró con el pannus que era contiguo al tejido auricular adyacente. El pannus se extendió desde el tabique auricular en y alrededor del borde auricular derecho de la falda de ePTFE y en la base y las comisuras de las valvas de la válvula. A los 3 meses, las valvas pericárdicas mostraron grados variables de cobertura del pannus que iban de leves a marcados. En general, el pannus es más grueso en las bases de las valvas y las comisuras, y se estrecha hacia los bordes libres. En 2 ovejas, el pannus en las valvas medía de 2 a 3 veces el espesor original de las valvas.

El pannus estaba en general bien curado u organizado a los 3 meses. Estaba compuesto por colágeno y matriz de proteoglicanos que rodeaban las células del músculo liso, los fibroblastos y las áreas focales raras de inflamación con linfocitos, macrófagos y células gigantes multinucleadas (tipo cuerpo extraño) ocasionales. El tejido del pannus estaba cubierto en su mayoría con neoendotelio consistente con una cicatrización casi completa. No se observaron calcificaciones ni trombos en las valvas.

Aunque los modelos animales de dispositivos cardiovasculares tienen una capacidad limitada para representar las respuestas de cicatrización de tejidos humanos, las principales diferencias se limitan característicamente a la duración temporal de la respuesta. Por ejemplo, en un estudio de patología comparativa descrito en la publicación, "Comparative Pathology of an Implantable Atrial Pressure Sensor" de Roberts, et al., de un sensor de presión de la AI incluido en titanio/nitínel implantable percutáneamente, implantado en el tabique interauricular, se descubrió que las ovejas a los 1,5 a 8 meses y los caninos implantados durante 1 a 25 meses, se aproximaron mucho a los hallazgos patológicos observados en implantes en humanos de 3 a 56 meses de duración. La histología tuvo una apariencia similar en humanos y animales, y confirmó que el tejido que cubría el dispositivo estaba compuesto por un neoendocardio revestido con un neoendotelio. La apariencia del tejido neoendocárdico que cubre el sensor descrito anteriormente fue similar a la observada con los dispositivos de cierre del DTA.

Este mecanismo de formación de pannus que afecta preferentemente al material de la válvula bioprotésica en comparación con las porciones encapsuladas de ePTFE de la derivación se observó en el espécimen explantado humano mencionado anteriormente. Después de 2,5 años de implantación en el corazón, las 3 valvas pericárdicas estaban severamente engrosadas, inmóviles, infiltradas en sus bases y comisuras con pannus, lo que resultó en estenosis valvular con una reducción en el área de salida del 52 % en relación con el cuello de derivación no obstruido. Aunque esta derivación era patente, habría sido incompetente, permitiendo el flujo bidireccional, y habría desviado menos de la mitad del flujo esperado para cualquier gradiente de presión dado.

Para evaluar aún más la tendencia de esta válvula bioprotésica a infiltrarse con pannus, los solicitantes implantaron diseños con válvulas y sin válvulas de la derivación V-Wave en un modelo ovino juvenil no enfermo (n=9). Específicamente, este estudio fue diseñado para resaltar la resistencia de una derivación encapsulada en ePTFE sin válvula (n=6) a la formación, estrechamiento y oclusión de pannus, en relación con la versión con válvula heredada utilizada anteriormente en humanos (n=3), creando un modelo altamente proliferativo esperado en ovejas jóvenes sanas donde se esperaba que el gradiente de presión interauricular de izquierda a derecha fuera pequeño. En el diseño sin válvulas, el material de la válvula bioprotésica y su sutura de polipropileno de unión se retiraron y la encapsulación de ePTFE se extendió para cubrir todo el marco de nitínel de la derivación, excepto los últimos 1,5 mm en el lado de la AD donde la derivación se acopló a su sistema de suministro para el despliegue. El ePTFE utilizado tenía una distancia internodal de hasta 30 micras. A las 12 semanas, las ovejas fueron sacrificadas. Los hallazgos de patología macroscópica mostraron que las 3 derivaciones con válvulas estaban fuertemente infiltradas con formación de pannus, extendiéndose desde el tabique hasta las regiones que contienen las valvas bioprotésicas. Las valvas estaban fusionadas, inmóviles y altamente estenóticas, dejando solo una abertura estenoidea. El grado de formación de pannus fue muy exagerado en comparación con la experiencia previa en el modelo de insuficiencia cardíaca ovina. El pannus grueso se extendía retrógrado de forma contigua desde las bases de las valvas hacia el cuello de reloj de arena de las derivaciones. El crecimiento del pannus desde el sitio septal original de la lesión hasta las puntas de las valvas de la válvula excedió los 3 mm de distancia. El pannus parecía crecer a través de las comisuras de la válvula y a través de los orificios de sutura que unen las valvas del pericardio porcino al marco y al faldón de ePTFE. La formación de pannus se asoció con infiltrados de células inflamatorias mononucleares y células gigantes multinucleadas.

Las 6 derivaciones encapsuladas en ePTFE sin válvula fueron ampliamente patentes con solo una formación mínima de pannus que une el tejido de la FO a la superficie externa del dispositivo. Los solicitantes no observaron ningún pannus que creciera traslacionalmente más de 3 mm a lo largo de la superficie externa del ePTFE desde el tabique. No se alcanzó ningún pannus visible desde el tabique hasta la parte del lumen del cono de entrada auricular izquierdo o del cono de salida auricular derecho del dispositivo. Los lúmenes en los cuellos de todas las derivaciones eran

ampliamente evidentes en el examen macroscópico y microscópico. No hubo evidencia de formación de pannus que permeara a través de la encapsulación de ePTFE en el lumen de la derivación.

A partir de estas observaciones combinadas, los solicitantes han determinado que la longitud del crecimiento del pannus traslacional desde el sitio de curación puede depender del tipo de superficie del biomaterial. En el caso de la derivación encapsulada en ePTFE, la formación de pannus lo suficientemente grave como para interferir con la función del dispositivo tiende a trasladarse a un máximo de aproximadamente 3 mm desde el sitio de la lesión, mientras que en el caso del material de válvula bioprotésica probado, la cantidad de formación de pannus y la longitud de traslación del crecimiento de tejido de pannus fueron exageradas.

Además, a partir de estos datos, es razonable esperar que la cicatrización casi completa de la derivación observada después de 3 meses en el modelo ovino juvenil sea predictiva de los hallazgos histopatológicos en humanos a los 9-12 meses. Además, estas observaciones macroscópicas y microscópicas, con sus hallazgos esperados de especie a especie, conducen a la conclusión de que la respuesta de curación en ovejas es probablemente indicativa del mecanismo que causa el cierre de la derivación, la incompetencia valvular y la estenosis progresiva en humanos. Por lo tanto, existe la necesidad de una configuración de derivación más duradera que mantenga la permeabilidad luminal durante largos períodos de tiempo.

Además, sería deseable proporcionar una derivación para redistribuir los volúmenes de sangre auricular y reducir los desequilibrios de presión interauricular que reduzca el riesgo de embolia paradójica causada por la transferencia de émbolos de la aurícula derecha a la izquierda.

También sería deseable proporcionar una configuración de derivación interauricular que reduzca el riesgo de formación de pannus después de un período prolongado de implantación, donde el grado de formación de pannus y crecimiento interno de tejido no dependa en gran medida de la manera o ubicación donde se implanta la derivación en la FO.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se define en la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes describen realizaciones preferidas.

En vista de los inconvenientes anteriores de las derivaciones interauriculares previamente conocidas, una derivación asimétrica construida según los principios de la presente invención proporciona una configuración más duradera que mantiene la permeabilidad luminal durante largos períodos de tiempo. Las derivaciones asimétricas de la invención permiten además la redistribución de los volúmenes sanguíneos interauriculares y los desequilibrios de presión, al tiempo que reducen el riesgo de embolia paradójica causada por los émbolos que se mueven a través de la derivación desde la aurícula derecha a la izquierda.

El dispositivo asimétrico para regular la distribución del volumen sanguíneo a través del tabique auricular de un paciente incluye una primera región de extremo expandible que puede pasar de un estado de suministro contraído a un estado desplegado expandido donde la primera región de extremo expandible se extiende hacia la aurícula izquierda del paciente y un extremo de entrada de la primera región de extremo expandible está en un primer plano, y una segunda región de extremo expandible que puede pasar de un estado de suministro contraído a un estado desplegado expandido donde la segunda región de extremo expandible se extiende hacia la aurícula derecha del paciente y un extremo de salida de la segunda región de extremo expandible está en un segundo plano. El primer plano se cruza con el segundo plano, por ejemplo, en un ángulo entre 20 y 45 grados. De manera adicional, el dispositivo asimétrico incluye una región de cuello que une la primera región de extremo expandible a la segunda región de extremo expandible, la región de cuello dimensionada y conformada para su colocación en el tabique auricular del paciente. El dispositivo asimétrico puede estar formado por una pluralidad de puntales longitudinales interconectados por una pluralidad de puntales sinusoidales circunferenciales.

Según un aspecto de la presente descripción, el extremo de entrada de la primera región de extremo expandible tiene una primera forma de sección transversal, por ejemplo, un círculo, y el extremo de salida de la segunda región de extremo expandible tiene una segunda forma de sección transversal diferente de la primera forma de sección transversal del extremo de entrada de la primera región de extremo expandible, por ejemplo, una forma de sección transversal que tiene un primer par de lados opuestos que se extienden paralelos y un segundo par de extremos opuestos que se curvan, en el estado expandido. Además, el dispositivo asimétrico tiene un eje longitudinal central. A partir de un primer perfil del dispositivo que tiene una primera orientación, el eje longitudinal central tiene una forma curva. Según otro aspecto de la presente descripción, el eje longitudinal central del dispositivo se encuentra en un único plano.

Además, el dispositivo asimétrico puede incluir un conducto que tiene una pared del lumen que define un lumen, donde la pared del lumen es resistente al crecimiento de tejido transmural y traslacional. Por ejemplo, el lumen puede tener un diámetro en la región del cuello en un intervalo de 5 mm a 6,5 mm, y puede proporcionar un flujo de alta velocidad a través del mismo, al tiempo que limita los émbolos paradójicos que pasan a través del lumen durante una inversión del gradiente de presión transitoria. El conducto puede incluir una capa de material biocompatible. El conducto puede tener un primer extremo que se extiende desde la región del cuello una primera distancia de al menos 3 mm hacia la

aurícula izquierda del paciente y un segundo extremo que se extiende desde la región del cuello una segunda distancia de al menos 3 mm hacia la aurícula derecha del paciente, evitando así que la formación de pannus estreche el lumen del conducto en la región del cuello. El segundo extremo del conducto puede extenderse desde la región del cuello una distancia de entre 3 mm a 15 mm en la aurícula derecha del paciente.

Además, el conducto puede estar dimensionado y conformado de modo que, cuando se implanta, el segundo extremo del conducto esté ubicado fuera de una vía de flujo de circulación natural de la sangre que entra en la aurícula derecha del paciente desde una vena cava inferior, reduciendo así el riesgo de que los émbolos arrastrados en el flujo desde la vena cava inferior se dirijan al segundo extremo del conducto. Además, la primera región extrema expandible del dispositivo asimétrico, en el estado desplegado expandido, puede formar un filtro que evite que los émbolos entren en el segundo extremo del conducto.

Según otro aspecto de la presente descripción, el dispositivo asimétrico para regular la distribución del volumen sanguíneo a través del tabique auricular de un paciente incluye una primera región de extremo expandible que puede pasar de un estado de suministro contraído a un estado desplegado expandido donde la primera región de extremo expandible se extiende hacia la aurícula izquierda del paciente y un extremo de entrada de la primera región de extremo expandible tiene una forma de sección transversal circular en el estado expandido, y una segunda región de extremo expandible que puede pasar de un estado de suministro contraído a un estado desplegado expandido donde la segunda región de extremo expandible se extiende hacia la aurícula derecha del paciente y un extremo de salida de la segunda región de extremo expandible tiene una forma de sección transversal en el estado expandido que tiene un primer par de lados opuestos que se extienden paralelos y un segundo par de extremos opuestos que se curvan. El dispositivo asimétrico puede tener un eje longitudinal central, donde a partir de un primer perfil del dispositivo que tiene una primera orientación, el eje longitudinal central es una línea recta; mientras que, a partir de un segundo perfil del dispositivo que tiene una segunda orientación, el eje longitudinal central tiene una forma curva. Por ejemplo, en la segunda orientación del segundo perfil del dispositivo, uno del primer par de lados opuestos que se extienden paralelos a la forma en sección transversal de la segunda región de extremo expandible en el estado expandido está más cerca de la primera región de extremo expandible.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las FIGS. 1A a 1C son, respectivamente, vistas en perspectiva, frontal y lateral de una derivación interauricular.

La FIG. 2 es una vista lateral de una realización alternativa de una derivación interauricular que tiene un recorte en su encapsulación polimérica para asegurar la derivación a un sistema de suministro.

Las FIGS. 3A y 3B son, respectivamente, una vista en planta del lado auricular derecho del tabique auricular, que ilustra la implantación de una derivación a través de una porción de la fosa oval, y una vista en perspectiva de una realización de la derivación de las FIGS. 1A-1C situada en la fosa oval del tabique auricular.

Las FIGS. 4A y 4B representan esquemáticamente la formación de pannus en una realización en forma de reloj de arena de una derivación interauricular colocada en la fosa oval ortogonal a la pared del tabique auricular, inmediatamente después de la implantación y después de la formación de pannus.

Las FIGS. 5A y 5B representan esquemáticamente la formación de pannus en una realización en forma de reloj de arena de una derivación interauricular colocada en la fosa oval no ortogonal a la pared del tabique auricular, inmediatamente después de la implantación y después de la formación de pannus.

Las FIGS. 6A a 6D ilustran varias perspectivas de una realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente invención. La FIG. 6E ilustra la derivación de las FIGS. 6A a 6D con respecto al tabique auricular en una configuración desplegada expandida.

Las FIGS. 7A a 7E ilustran diversas perspectivas de otra realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente invención. La FIG. 7F ilustra la derivación de las FIGS. 7A a 7E con respecto al tabique auricular en una configuración desplegada expandida.

Las FIGS. 8A a 8D ilustran diversas perspectivas de incluso otra realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente invención. La FIG. 8E ilustra la derivación de las FIGS. 8A a 8D con respecto al tabique auricular en una configuración desplegada expandida.

Las FIGS. 9A a 9D ilustran varias perspectivas de una realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente descripción. La FIG. 9E ilustra la derivación de las FIGS. 9A a 9D con respecto al tabique auricular en una configuración desplegada expandida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Se proporcionan derivaciones interauriculares para redistribuir los volúmenes de sangre interauricular y reducir la presión auricular izquierda, lo que puede ser ventajoso en el tratamiento de sujetos que sufren de insuficiencia cardíaca ("IC") u otros trastornos asociados con la presión auricular izquierda elevada. Una realización preferida del dispositivo

descrito incluye un anclaje, que puede ser un stent o marco en forma de reloj de arena o "diábolo", y un conducto, formado encapsulando el marco en un material biocompatible sintético. La derivación está configurada para alojarse de forma segura dentro de un pasaje formado en el tabique auricular, preferiblemente la fosa oval, y proporciona un flujo sanguíneo unidireccional desde la aurícula izquierda a la aurícula derecha, cuando la presión arterial en la aurícula izquierda excede la de la derecha.

Con referencia ahora a las FIGS. 1A a 1C, se describe una realización ilustrativa de una derivación interauricular. La derivación 10 puede construirse de manera similar a los diseños de derivación descritos en la patente de EE. UU. N.º 10,076,403, cedida al cesionario de la presente solicitud. Por ejemplo, la derivación 10 incluye el anclaje 12 que tiene tres regiones: región de extremo ensanchada o en forma de embudo 14, región de extremo ensanchada o en forma de embudo 18 y región de cuello 16 dispuesta entre las regiones de extremo 14 y 18. La región del cuello 16 está configurada para alojarse en una punción formada en el tabique auricular, preferentemente en la fosa oval. Las regiones de extremo ensanchadas 14 y 18 están configuradas para acoplarse parcialmente y sobresalir más allá de los lados derecho e izquierdo, respectivamente, del tabique auricular cuando se implantan. La derivación 10 comprende además un conducto, formado de manera ilustrativa encapsulando el anclaje 12 con material biocompatible 20 que cubre todo o sustancialmente todo el anclaje 12 para formar un conducto que define un lumen o pasaje interior 22.

La región ensanchada 14 está configurada para disponerse en la aurícula derecha, mientras que la región ensanchada 18 está configurada para disponerse en la aurícula izquierda. En una realización, el anclaje 12 incluye seis puntales longitudinales 24 interconectados por cinco puntales circunferenciales 26a-26e. Como se representa en las figuras, un conducto está formado por material biocompatible 20 que encapsula la totalidad del cuello 16, la región de extremo ensanchada 18 y la región de extremo ensanchada 14. El material biocompatible 20 se fija preferentemente al anclaje 12 utilizando un adhesivo biocompatible adecuado o intercalando el anclaje entre las capas interna y externa de material biocompatible utilizando técnicas de sinterización.

Las dimensiones radiales, las longitudes axiales y los contornos de la región del cuello 16 y las regiones de extremo ensanchadas 14 y 18 se seleccionan preferentemente para proporcionar un flujo laminar a través del interior de la derivación, para reducir la formación de corrientes de Foucault cuando se implanta y, por lo tanto, inhibir la formación de trombos; para inhibir la formación de pannus que podría obstruir la región del cuello; para promover el crecimiento interno de tejido alrededor del exterior de la región del cuello para asegurar la derivación contra la migración; para proporcionar una velocidad deseada de flujo sanguíneo entre las aurículas izquierda y derecha a diferenciales de presión fisiológica; y para prevenir la embolización paradójica retrógrada.

Como se señaló anteriormente, el cuello 16 de la derivación 10 está configurado preferiblemente para la implantación a través de la fosa oval del tabique auricular, y más preferiblemente cerca o en la porción central de la fosa oval. Como es conocido por los expertos en la técnica, la fosa oval es una porción adelgazada del tabique auricular formada durante el desarrollo fetal del corazón, que aparece como una hendidura en el lado derecho del tabique auricular y está rodeada por una porción más gruesa del tabique auricular. Si bien el tabique auricular en sí puede tener varios milímetros de espesor y ser muscular, la fosa oval puede tener solo aproximadamente un milímetro de espesor y está formada principalmente por tejido fibroso.

La derivación 10 puede tener una forma asimétrica para aprovechar las características naturales del tabique auricular cerca de la fosa oval, y para proporcionar características de flujo adecuadas. Por ejemplo, el anclaje puede tener forma de reloj de arena o diábolo donde un embudo de entrada de la AI se asemeja a una boquilla de forma cónica y un embudo de salida de la AD tiene forma de "campana", con el lumen de boca ancha de la campana en el puerto de salida de la AD en la AD. La entrada estrecha al embudo de salida en forma de campana conectado al orificio de la región del cuello puede configurarse para aproximarse a la superficie curva de una parábola. Este tipo de boquilla convergente-divergente se asemeja a la forma de una boquilla clásica de Laval utilizada en motores de cohetes. El flujo de izquierda a derecha se rige en gran medida por la convergencia suave de las líneas de corriente en el cono de entrada y la divergencia de las líneas de corriente que salen de la campana. Dicha configuración de boquilla es muy eficiente en la dirección de flujo directo que tiene un coeficiente de descarga que se asemeja a un tubo venturi clásico, por ejemplo, 0,95-0,98.

Con referencia ahora a la FIG. 1C, los puntos B y C están ubicados en el puntal circunferencial más a la izquierda 26E, que define el puerto de entrada de la AI. Los puntos A y D se encuentran en el puntal circunferencial 26d a lo largo del embudo de entrada de la AI proximal al puntal 26e. Los puntos H y E están ubicados en el puntal circunferencial 26b a lo largo del embudo de salida de la AD, y los puntos G y F están ubicados en el puntal circunferencial 26a, que define el puerto de salida de la AD. En realizaciones preferidas, el diámetro del lumen 22 en la región del cuello del orificio de derivación varía de 5 a 6,5 mm. La parte de la derivación que cruza la FO, limitada por los puntos ADEH puede tener una longitud axial de 3 mm, pero puede extenderse hasta 10 mm en pacientes con una FO más gruesa. La longitud diagonal entre los puntos AB, CD, EF y/o GH es preferiblemente ≥ 3 mm, de modo que el pannus no puede crecer traslacionalmente hacia adentro desde los extremos de la derivación y, por lo tanto, obstruir la región del cuello 16. Además, la longitud del componente horizontal entre los puntos AB, CD, EF y/o GH es preferentemente ≤ 15 mm, para evitar la interferencia con las estructuras cardíacas existentes cuando se implanta. Se ha determinado que se espera que proporcionar una longitud de segmentos EF y GH en general mayor de 5 mm garantice que la región final que se extiende hacia la aurícula derecha se disponga en general fuera de la trayectoria

de flujo de sangre que regresa de la vena cava inferior, que es más probable que tenga émbolos arrastrados que podrían causar una embolización paradójica. Los conos de embudo truncados delimitados por ABCD y/o EFGH pueden tener volúmenes ≤ 2 ml.

Otras realizaciones de la derivación pueden incluir anclajes con diferentes combinaciones y configuraciones de anillo circunferencial y elementos de puntal axial. Específicamente, dichas realizaciones pueden tener más o menos de 6 puntales longitudinales 24 y más o menos de cinco puntales circunferenciales 26a-26e. Estas configuraciones pueden producir otras geometrías de lumen de derivación. En otra realización, el anclaje 12 puede estar hecho de un polímero autoexpandible. Alternativamente, el anclaje no necesita ser autoexpandible y puede estar hecho de un metal biocompatible plásticamente deformable tal como acero inoxidable 316 L, aleaciones de cobalto y cromo o cualquier otro material adecuado conocido por los expertos en la técnica. Dicho anclaje de derivación deformable puede ser suministrado por un miembro de expansión, tal como un balón, que está configurado para lograr la geometría luminal deseada. El anclaje deformable puede diseñarse para expandirse prismáticamente o en ciertos sitios localizados donde las bisagras dúctiles están configuradas para una expansión más seleccionada como se enseña en la Patente de los Estados Unidos No. 6,242,762 de Shanley.

Con referencia ahora a la FIG. 2, se describe una realización alternativa de una derivación interauricular. La derivación 30 incluye el anclaje 31 es similar en construcción a la descrita para la realización de las FIGS. 1A-1C, y tiene regiones de extremo ensanchadas 32 y 33 y región de cuello 34. Cuando se implanta en el tabique interauricular de un paciente, la región de extremo ensanchada 32 está dispuesta en la aurícula derecha del paciente, mientras que la región de extremo ensanchada 33 está dispuesta en la aurícula izquierda del paciente, con la región de cuello 34 situada en un pasaje formado en el tabique interauricular. El anclaje 31 incluye puntales longitudinales 35 y puntales circunferenciales 36a-36e, y está encapsulado por material biocompatible 37. El anclaje 31 puede comprender un material autoexpandible o plásticamente deformable como se describe anteriormente en esta invención.

La derivación 30 de la FIG. 2 difiere de la realización anterior en que el material biocompatible 37, por ejemplo, ePTFE, incluye el recorte 38 adyacente al puntal circunferencial 36a. El recorte 38 puede extenderse proximalmente desde el puntal circunferencial 36a en una distancia de 0,5 mm a 2 mm, y más preferentemente de aproximadamente 1 mm, para permitir que el puntal circunferencial 36e se acople de forma liberable con un sistema de suministro durante el despliegue, por ejemplo, ganchos, como se describe en la patente de EE. UU. N.º 9,713,696 de Yacoby. El material biocompatible 37 puede recortarse manual o mecánicamente a partir del puntal circunferencial 36a para crear el recorte 38 o mediante corte por láser. De esta manera, la derivación 30 puede colocarse y reposicionarse en un pasaje formado en el tabique interauricular hasta que el médico esté satisfecho con la colocación del dispositivo, antes de ser liberada. En una realización preferida, el conducto formado por el material biocompatible 37 se extiende una distancia de al menos 3 mm más allá de la región del cuello 34 en la región del extremo ensanchado 32, para garantizar que el pannus no pueda crecer traslacionalmente a lo largo de la pared luminal lo suficientemente lejos como para ocluir parcialmente el área de flujo de la región del cuello 34. Además, la región extrema ensanchada 32 se extiende una distancia de al menos 5 mm hacia la aurícula derecha cuando se implanta en el tabique interauricular para garantizar que la entrada de la región extrema ensanchada 34 en general no esté alineada con las trayectorias de flujo generadas por la sangre que entra en la aurícula derecha desde la vena cava inferior, reduciendo así el riesgo de que los émbolos transportados desde las extremidades inferiores hacia la aurícula derecha causen una embolia paradójica al pasar a través de la derivación 30.

La derivación interauricular en forma de reloj de arena con características de flujo que se asemejan a un tubo venturi y un coeficiente de descarga de aproximadamente 0,96-0,97 puede tener un diámetro interior mínimo del orificio del cuello que oscila entre 5 mm y aproximadamente 6,5 mm. Tener un diámetro de orificio algo mayor, dentro de este intervalo, por ejemplo, 6,0 mm, soportará aproximadamente un 35 % más de flujo para cualquier gradiente de presión dado en comparación con una derivación de 5,1 mm. Esto no solo puede crear condiciones hemodinámicas mejoradas, sino que también proporciona un beneficio adicional para mantener el flujo de la derivación en caso de que se produzca algún estrechamiento de la derivación debido al crecimiento interno del pannus durante la cicatrización del dispositivo.

Además, pueden usarse ventajosamente varias geometrías de boquilla con altos coeficientes de descarga con respecto a una geometría de placa de orificio para proporcionar flujo laminar a través de la derivación. Estos incluyen, pero no se limitan a, diversas variaciones de tubos venturi, boquillas convergentes cónicas (con ángulos de convergencia de 20 a 80 grados), boquillas convergentes cilíndricas y la boquilla de tipo Addy con una pared de entrada curva convergente que conduce a una longitud de tubo cilíndrico que tiene un diámetro equivalente al diámetro del orificio. Los dos últimos parecen similares en apariencia al cuerno de una trompeta. En otra realización preferida, el lumen de derivación puede ser un tubo cilíndrico sin dilatación o con una dilatación mínima en los puertos de entrada o salida.

La sección transversal del lumen 22 (véase la FIG. 1B) no necesita ser circular y/o el lumen no necesita ser coaxial con un eje de línea horizontal recta cuando se ve longitudinalmente. Aunque estas últimas geometrías pueden ser difíciles de administrar a través de catéteres con secciones transversales lumbales circulares, pueden limitarse a dichos lúmenes de catéter y expandirse en geometrías longitudinales curvas o de sección transversal no circulares al desplegarse. Otras realizaciones preferidas incluyen cualquier combinación de geometrías de entrada, orificio y salida donde el área de sección transversal de la vena contracta del chorro de salida es 70 % o mayor en comparación con el área de orificio mínima, en el intervalo de gradientes de presión interauricular fisiológicos, teniendo así un coeficiente

de descarga más alto que una placa de orificio.

Una derivación con un solo embudo de entrada cónico AI, con un lumen en forma de reloj de arena, o con un lumen tubular, que tiene un coeficiente de descarga de 0,70 o mayor, en general tiene un túnel más largo de flujo arrastrado por la naturaleza de su longitud más larga, típicamente de 6 a 30 mm de largo, frente a una derivación de tipo malla de placa de orificio, que puede definirse por el espesor de la propia FO y es típicamente más corta que 6 mm, por ejemplo, 3 mm o menos. Para que se produzca una embolización paradójica, es decir, para que un émbolo paradójico se embolice desde el corazón hacia la circulación arterial sistémica, el émbolo paradójico debe pasar completamente o casi completamente a través de la derivación. Los émbolos pueden propagarse por su energía cinética residual contra un gradiente de izquierda a derecha o cuando no hay gradiente, o pueden transportarse cuando un gradiente de presión invertido crea un flujo a granel de derecha a izquierda. Dependiendo de la magnitud relativa de la energía cinética del émbolo y el estado direccional del flujo a granel, una derivación de lumen más larga tenderá a pasar menos émbolos en comparación con una derivación de placa de orificio con un lumen más corto. Es probable que este sea el caso en presencia de un flujo a granel normal de izquierda a derecha o cuando hay un flujo neto cero. Esto también es probable que sea cierto durante las inversiones del gradiente de presión muy transitorias, como durante la tos. Por lo tanto, en otra realización preferida, una derivación con una longitud de lumen de flujo de 6 a 30 mm, o más típicamente de 10 a 15 mm, en virtud de su mayor longitud de lumen, tendrá menos tendencia a la embolización paradójica que una derivación de malla de placa de orificio.

Con referencia ahora a la FIG. 3A, una ubicación preferida para implantar la derivación 10 de las FIGS. 1A-1C se describe. La FIG. 3A es una vista en planta del lado auricular derecho del tabique auricular 40, que incluye el sitio de implantación 41 ubicado en una posición central de la fosa oval 42. Preferentemente, el sitio de implantación 41 se selecciona de modo que la derivación pueda implantarse separada del limbo circundante 43, la vena cava inferior ("VCI") 44 y el tabique auricular 45. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3B, la región de extremo ensanchada 14 está configurada para implantarse en la aurícula derecha 46 y puede estrecharse para tener una forma más cilíndrica que la región de extremo ensanchada 18, que está configurada para implantarse en la aurícula izquierda 47. La forma más cilíndrica de la región de extremo ensanchada 14 puede reducir o inhibir el contacto entre la región de extremo ensanchada 14 y el limbo 43 de la fosa oval 42, es decir, entre la región de extremo ensanchada 14 y el margen prominente de la fosa oval, mientras aún se ancla el dispositivo 10 a través del tabique auricular 45. La forma más cilíndrica de la región de extremo ensanchada 14 puede reducir o inhibir además el contacto entre la región de extremo ensanchada 14 y el lado derecho del tabique auricular 40, así como el reborde 49 que separa el seno coronario de la VCI 44 (que se muestra en la FIG. 3A pero no la FIG. 3B).

Todavía con respecto a la FIG. 3A, una ubicación preferida para la implantación de la derivación puede ser ligeramente anterior a la línea central del eje largo de la fosa oval, es decir, ubicada en el lado derecho del óvalo. Esta ubicación deja un espacio potencial en el cuadrante superior izquierdo (posterior-superior) de la fosa, que se ha descubierto que es óptimo para cruzar la fosa y realizar procedimientos de cardiopatía estructural en la válvula mitral, incluida la reparación de borde a borde con el sistema de reparación de la válvula mitral transcáteter MitraClip® ofrecido por Abbott, Abbott Park, IL y la anuloplastia mitral con Cardioband, ofrecida por Valtech Cardio, Or Yehuda, Israel. Esta ubicación preferida también deja un espacio potencial en el cuadrante inferior izquierdo (posterior-inferior) de la fosa, que se ha descubierto que es óptimo para cruzar la fosa para realizar procedimientos estructurales de cardiopatía para ocluir el apéndice auricular izquierdo. Una derivación con forma de reloj de arena que ocupa la ubicación más pequeña posible en la fosa, como se describe en esta invención, facilita estos otros procedimientos.

Opcionalmente, con referencia a la FIG. 3B, la derivación 10 está configurada preferentemente para evitar la imposición de fuerzas mecánicas significativas sobre el tabique auricular 45, permitiendo así que el tabique se deforme naturalmente a medida que el corazón late. Por ejemplo, los grosores de las áreas musculares del tabique 45 pueden cambiar en más del 20 % entre la sístole y la diástole. Se cree que cualquier restricción mecánica significativa en el movimiento del tabique auricular 45 en dichas áreas conduciría al desarrollo de fuerzas relativamente grandes que actúan sobre el tabique y/o sobre el tejido auricular que entra en contacto con la derivación 10. Tales fuerzas podrían invocar una respuesta inflamatoria y/o hiperplasia en el tejido del tabique auricular, y posiblemente hacer que la derivación 10 finalmente pierda la permeabilidad. Sin embargo, al configurar la derivación 10 para que la región del cuello 16 pueda implantarse total o predominantemente en el tejido fibroso de la fosa oval 42 con una huella pequeña, se espera que la forma de reloj de arena de la derivación 10 sea lo suficientemente estable como para retenerse en el tabique, mientras se reducen las cargas mecánicas en el tabique auricular circundante 45. El crecimiento interno de tejido desde el tabique auricular 45 en las regiones 48 puede mejorar aún más la unión de la derivación 10 al tabique. Preferentemente, debe haber un borde sustancial de fosa alrededor de la derivación después de la implantación, por ejemplo, para un espesor de 1-2 mm, como se ilustra en la FIG. 3B.

Además, debido a que la región del cuello 16 de la derivación 10 es significativamente más estrecha que las regiones finales ensanchadas 14 y 18, la derivación 10 se "autoubicará" en una punción a través del tabique auricular 45, particularmente cuando se implanta a través de la fosa oval, con una tendencia a asumir una orientación donde su eje longitudinal es sustancialmente ortogonal al FO. En algunas realizaciones, la región del cuello 16 puede tener un diámetro adecuado para la implantación en la fosa oval, por ejemplo, que es menor que la fosa oval, y que también se selecciona para inhibir las velocidades de flujo sanguíneo que exceden un umbral predeterminado. La región de cuello 16 proporciona preferentemente un pasaje que tiene un diámetro entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7 mm, y más preferentemente entre aproximadamente 5 mm y aproximadamente 6,5 mm. Por ejemplo, diámetros de menos

de aproximadamente 4 mm pueden, en algunas circunstancias, no permitir un flujo sanguíneo suficiente a través de la derivación para descomprimir la aurícula izquierda, y pueden reducir la permeabilidad a largo plazo de la derivación. Por el contrario, los diámetros de más de aproximadamente 7 mm pueden permitir un flujo sanguíneo excesivo, lo que resulta en una sobrecarga de volumen ventricular derecho e hipertensión pulmonar. Preferentemente, el diámetro efectivo en el punto más estrecho en la derivación 10 es de aproximadamente 5 mm a 6,5 mm.

Los diámetros de las regiones de extremo ensanchadas 14 y 18 pueden seleccionarse además para estabilizar la derivación 10 en la punción a través del tabique auricular 45, por ejemplo, en la punción a través de la fosa oval 42. Por ejemplo, la región de extremo ensanchada 18 puede tener un diámetro de 10 a 20 mm en su punto más ancho, por ejemplo, aproximadamente 13 a 15 mm; y la región de extremo ensanchada 14 puede tener un diámetro de 9 a 15 mm en su punto más ancho, por ejemplo, aproximadamente 9 a 13 mm. El diámetro más grande de la región final ensanchada 14 puede seleccionarse para evitar cargar mecánicamente el limbo de la fosa oval 42, que de otro modo podría causar inflamación. El diámetro más grande de la región extrema ensanchada 18 puede seleccionarse para proporcionar un ángulo suficiente entre las regiones extremas ensanchadas 14 y 18 para estabilizar la derivación 10 en el tabique auricular, al tiempo que se limita la medida en que la región extrema ensanchada 18 sobresale en la aurícula izquierda (por ejemplo, inhibiendo la interferencia con el flujo de las venas pulmonares), y proporcionando suficiente flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda a través de la región del cuello 16.

La longitud de la región de extremo 14 puede seleccionarse para sobresalir en la aurícula derecha una distancia suficiente para inhibir el crecimiento interno de tejido que de otro modo puede interferir con la operación de la derivación 10. Los solicitantes han observado que el crecimiento hacia el interior del tejido a lo largo de una membrana impermeable de biomateriales específicos desde el extremo que entra en contacto con el tejido en general se detiene después de aproximadamente 3 mm. Por consiguiente, para garantizar que el crecimiento de tejido desde los extremos del conducto no se extienda y ocluya parcialmente el área de flujo de la región del cuello 16, la distancia R entre la porción más estrecha de la región del cuello 16 y el extremo de la región 14 debe ser de al menos 3 mm más la mitad del espesor de la región septal, es decir, la fosa oval, en contacto con el exterior de la derivación 10. Suponiendo que la fosa oval tiene un espesor de aproximadamente 3,0 mm, a continuación, la distancia mínima R debe ser de aproximadamente 4,5 mm, según lo observado por los solicitantes. Del mismo modo, la región de extremo 18 preferentemente no se acopla significativamente al lado izquierdo del tabique auricular 45, de modo que la distancia L también es preferentemente de al menos 4,5 mm. Debido a la variabilidad de paciente a paciente en el espesor de la FO, por ejemplo, debido a la salud general y la edad del paciente, y debido a que la región del cuello 16 puede no estar alineada con precisión con el punto medio de la FO, cada distancia R y L preferentemente se encuentra dentro de un intervalo de 3 a 6 mm.

Por consiguiente, para algunas realizaciones, las dimensiones generales de la derivación 10 pueden ser de aproximadamente 9-12 mm de largo (L+R, en la FIG. 3B) para evitar que el crecimiento de tejido desde los extremos del conducto, es decir, las regiones de extremo 14 y 18, ocluya parcialmente la región de cuello 16.

En otra realización preferida, independientemente de la forma geométrica del conducto, debe haber un mínimo de 3 mm de material resistente al crecimiento de tejido de traslación, es decir, que se extienda hacia adentro desde los extremos de las regiones finales para acomodar el crecimiento de tejido neoendocárdico sobre las superficies de derivación a partir de una ubicación en contacto con el tabique auricular, de modo que el crecimiento de tejido no pueda alcanzar el orificio (sitio de diámetro mínimo del lumen de derivación o área de sección transversal del lumen 22 que se muestra en la FIG. 1B). Con esta realización preferida, el diámetro mínimo del orificio de un dispositivo de derivación interauricular no se verá afectado en gran medida por la formación de pannus.

En otra realización preferida, debe haber un mínimo de 3 mm de longitud del conducto para que el tejido neoendocárdico crezca sobre las superficies lumbales de la derivación a partir de una ubicación en contacto con el tabique auricular, antes de llegar a los sitios de los puertos de entrada o salida del lumen de la derivación. Con una realización de este tipo, hay incluso menos potencial para que el pannus invada el lumen de la derivación. Con referencia ahora a las FIGS. 4A y 4B, la respuesta de cicatrización esperada invocada mediante la implantación de la derivación 10 de las FIGS. 1A-1C ortogonalmente a través de la FO, mientras que las FIGS. 5A y 5B corresponden a la implantación de la derivación de forma no ortogonal para que una superficie externa del cono de entrada de la AI entre en contacto con el tejido septal auricular. Las FIGS. 4A y 5A representan el posicionamiento de las derivaciones inmediatamente después del implante, mientras que las FIGS. 4B y 5B representan el posicionamiento de la derivación después de la finalización de la fase de cicatrización.

En cada una de las FIGS. 4A y 4B, la FO se muestra inclinada hacia la AD y cóncava hacia la AI. En pacientes con cardiomiopatía dilatada o fisiología restrictiva, incluida la mayoría de los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, independientemente de la etiología, la parte de la FO del tabique interauricular en general está arqueada hacia la aurícula derecha. Esto le da a la AI una forma en general cóncava o casi hemisférica en la región centrada en la FO. Por el contrario, el lado de la AD de la FO en general tiene forma convexa. Esta orientación de la FO se confirmó mediante ecocardiografía (n=178 exámenes) en los 38 pacientes implantados con la derivación con válvula tipo V-Wave Nitzan discutida en la parte de Antecedentes de la Invención de esta memoria descriptiva. En las mediciones de más de 100 pacientes que exhiben insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada ("ICfEP"), el volumen de la AI en general promedió 85 ml con un volumen mínimo de 54 ml, mientras que para un número similar de pacientes que exhiben insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida ("ICfER"), el volumen de la AI en general

promedió 104 ml con un volumen mínimo de 71 ml. Aunque la AI a menudo se aproxima por una esfera o un elipsoide, con frecuencia hay excepciones a esto, por ejemplo, donde la AI aparece aplastada cuando se ve en su dimensión anterior-posterior. Aunque no se cuantificó específicamente, la AD parecía ser similar en tamaño a la AI.

Aunque se producen excepciones al arqueamiento de la AD de la anatomía septal, en general lo hacen en presencia de insuficiencia ventricular derecha aislada o hipertensión pulmonar grave en ausencia de disfunción ventricular izquierda o enfermedad de la válvula mitral, por ejemplo, como ocurre en la hipertensión arterial pulmonar ("HAP"). En esos casos, la presión de la AD tiende a exceder la presión de la AI, lo que hace que la FO se incline en la dirección opuesta hacia la AI. Dichos pacientes en general no obtendrían ningún beneficio clínico de la derivación interauricular de izquierda a derecha. Sin embargo, los pacientes con hipertensión pulmonar grave en ausencia de insuficiencia cardíaca del lado izquierdo pueden beneficiarse de la derivación de derecha a izquierda como un medio para mejorar el bajo gasto cardíaco sistémico. Varias de las realizaciones descritas en esta descripción proporcionarían un rendimiento mejorado en comparación con las derivaciones de derecha a izquierda actualmente disponibles para esa población de pacientes.

Otra restricción geométrica es la presencia frecuente o la necesidad de colocar electroestimulación endocárdica transvenosa o cables de desfibrilación en o a través de la AD de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En el estudio de factibilidad de 38 pacientes realizado con la derivación tipo V-Wave Nitzan, el 74 % de los pacientes ya habían sido implantados con dispositivos de manejo del ritmo cardíaco antes de la derivación interauricular. A la mayoría de estos pacientes se les colocaron 2 o 3 cables eléctricos. Los cables entran con mayor frecuencia en la AD desde la vena cava superior ("VCS"). Los cables de estimulación auricular derecha en general forman un bucle y terminan anterio-lateralmente en el apéndice de la AD, pero en algunas circunstancias, están unidos a una parte muscular del tabique interauricular. Los cables de estimulación y desfibrilación del VD en general se extienden a lo largo de la pared lateral de la AD, a continuación, cruzan la válvula tricúspide y terminan en el tabique interventricular, el ápice del VD o el tracto de salida pulmonar. Los cables del VI entran en el seno coronario, que está justo debajo y es anterior al FO. Ocasionalmente, los cables deben colocarse desde sitios de origen inusuales y pueden entrar en la AD desde la vena cava inferior ("VCI"). Los cables en general se dejan con suficiente holgura para que no pongan tensión en sus extremos terminales cuando el corazón se mueve o cambia de posición. Gran parte de esta holgura da como resultado una red de exceso de material del cuerpo principal que a menudo se concentra en la AD.

Las observaciones del arqueamiento septal, el intervalo de dimensiones de la cámara observadas y las consecuencias de la colocación de múltiples cables endocárdicos transvenosos tienen implicaciones importantes para el diseño del dispositivo de derivación interauricular. Si una derivación sobresale en la cámara de la AI, preferentemente se coloca de modo que en general se proyecte ortogonalmente con respecto al FO como se muestra en la FIG. A. Se espera que la colocación ortogonal minimice el impacto en otras estructuras cardíacas críticas adyacentes o cercanas, como la raíz aórtica, el anillo de la válvula mitral, el techo y la pared posterior de la AI y las venas pulmonares. Alternativamente, si no se coloca de forma sustancialmente ortogonal, como se muestra en la FIG. 5A, la geometría de la derivación debe seleccionarse para evitar que la derivación interactúe con estas estructuras. Tener en cuenta adecuadamente estas consideraciones de diseño evitarán la erosión de la derivación en las estructuras cardíacas críticas y evitará el bloqueo del flujo a través de la derivación por el impacto luminal de las estructuras cardíacas adyacentes. Idealmente, la derivación también debe ocupar un espacio mínimo dentro de la AI y solo alterar mínimamente su patrón de flujo normal. La AI se llena desde las venas pulmonares durante la sístole ventricular y drena hacia el ventrículo izquierdo cuando la válvula mitral se abre durante la diástole. La sangre que proviene de las venas pulmonares superiores derechas tiende a fluir y abrazar el tabique interauricular evitando la estasis cerca del FO.

En una realización preferida de la derivación 10, el volumen de sangre desplazado por la porción de la derivación que sobresale en la AI, es decir, el volumen de sangre en la porción del lumen de la derivación que sobresale en la AI, debe ser menor o igual al 5 % del volumen diastólico de la AI esperado en la población de pacientes. Esto suele ser de 2,0 ml o menos en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca. Además, la derivación no debe sobresalir en la AI en más de 15 mm, o más típicamente de 3 a 10 mm. Estas consideraciones dimensionales también se pueden lograr junto con otras características de derivación que facilitan una orientación sustancialmente ortogonal, como un embudo de entrada de la AI.

Existen consideraciones similares para el lado de la AD del FO. La derivación debe ocupar un volumen mínimo y tener solo un pequeño efecto en los patrones de flujo normal. En una realización preferida, las mismas consideraciones de volumen de ocupación y distancia de protuberancia se aplican al lado de la AD de la derivación, es decir, el dispositivo y su lumen deben ocupar menos de o igual al 5 % del volumen diastólico de la AD, por ejemplo, 2,0 ml o menos en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca, y sobresalir en la AD en no más de, por ejemplo, 15 mm, o más típicamente de 3 a 10 mm. Estas consideraciones dimensionales también se pueden lograr junto con otras características de derivación que facilitan una orientación sustancialmente ortogonal, como el embudo de salida de la AD. Estos mismos criterios se aplican cuando la derivación se utiliza en una aplicación donde es deseable la derivación de la AD a la AI, por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar ("HAP"). La derivación debe sobresalir en la AD la menor cantidad necesaria para que no ensucie los cables de estimulación ni erosione su aislamiento eléctrico.

Como se describió anteriormente, se espera que la propensión a que el tromboembolismo venoso ("TEV") cruce en la dirección retrógrada a través de una derivación sea una función no solo de la cantidad y la duración del flujo de

derivación retrógrado desde la AD a la AI, sino también del resultado de los patrones de flujo en la AD. La vía de flujo en la AD adulta es compleja porque la sangre entra en la cámara desde múltiples fuentes que incluyen la vena cava inferior ("VCI"), la vena cava superior ("VCS"), el seno coronario y desde la AI a través de la derivación. Estas rutas de flujo incluyen cambios direccionales y asimetrías cuya topología se ha evaluado mediante imágenes Doppler de flujo de color y, más recientemente, a partir del mapeo de velocidad de resonancia magnética.

Dado que la gran mayoría de los TEV en pacientes adultos se originan en las extremidades inferiores y las venas pélvicas, el camino recorrido por los émbolos paradójicos es muy probable que sea similar a los vectores de flujo para la sangre que proviene de la VCI. Flujo desde los cursos de la vena cava inferior a lo largo de la pared posterior de la cámara de la AD antes de rodear el techo, donde se dirige hacia la válvula tricúspide corriendo a lo largo del tabique interauricular. El resto de la cavidad en general contiene sangre acumulada. Por lo tanto, la sangre que ingresa a la AD desde la VCI forma un vórtice en el sentido de las agujas del reloj que desciende a lo largo del lado de la AD del tabique interauricular en la mayoría de los pacientes con anatomía normal. Ventajosamente, este patrón de flujo de sangre hacia abajo desde el techo de la AD y a lo largo del tabique interauricular reduce el riesgo de acumulación de sangre en las proximidades de la región del cuello 16 de la derivación inventiva 10, reduciendo así el riesgo de formación de trombos locales debido a la estasis sanguínea. Además, estas observaciones de la vía de flujo sugieren que un trombo que se origina en la vena cava inferior tendrá una trayectoria que pasa muy cerca del orificio de la AD de un defecto septal auricular de tipo secundario de origen natural o una derivación de tipo malla de placa de orificio. Debido a que en este caso el trombo se presenta esencialmente por la trayectoria del flujo dentro de la AD hasta el orificio, incluso una pequeña inversión del flujo de derivación podría embolizar el trombo a través del orificio hacia la AI.

Preferentemente, la derivación incluye un puerto de salida (región de extremo 14) que se extiende una distancia en la AD, por ejemplo, de 3 a 15 mm, o más típicamente de 5 a 10 mm, suficiente para colocar el orificio del puerto de salida fuera de las vías de flujo naturales en la AD. En particular, el puerto de salida se proyecta parcial o completamente a través de la corriente de sangre procedente de la VCI que se enrolla a través del tabique interauricular. Por lo tanto, se espera que dicha geometría de derivación tenga un menor riesgo de embolización paradójica en comparación con una derivación de tipo malla de placa de orificio donde el puerto de salida se dirige a la corriente de flujo de la VCI en bucle que pasa.

Con referencia ahora a las FIGS. 6A a 6E, se proporciona una realización ejemplar de una derivación construida según los principios de la presente invención. La derivación 50 se construye de manera similar a la derivación 10 de las FIGS. 1A a 1C. Por ejemplo, la derivación 50 está formada por un marco metálico y encapsulada con un material biocompatible. Específicamente, la derivación 50 en general comprende un anclaje que tiene tres regiones: región de extremo ensanchada o en forma de embudo 51 que tiene un extremo de entrada 52, región de extremo ensanchada o en forma de embudo 54 que tiene un extremo de salida 55 y región de cuello 53 dispuesta entre las regiones de extremo 51 y 54. La región del cuello 53 está configurada para alojarse en una punción formada en el tabique auricular, preferentemente en la fosa oval. Las regiones de extremo ensanchadas 51 y 54 están configuradas para acoplarse parcialmente y sobresalir más allá de los lados derecho e izquierdo, respectivamente, del tabique auricular cuando se implantan. La derivación 50 comprende además un conducto, formado ilustrativamente encapsulando el anclaje con material biocompatible 56 que cubre todo o sustancialmente todo el anclaje para formar un conducto que define un lumen o pasaje interior.

La región ensanchada 51 está configurada para disponerse en la aurícula derecha, mientras que la región ensanchada 54 está configurada para disponerse en la aurícula izquierda. En una realización, el anclaje incluye seis puntales longitudinales 57 interconectados por cinco puntales circunferenciales 58a-58e. Los puntales longitudinales 57 evitan el acortamiento del anclaje durante la expansión, mientras que las curvas sinusoidales o serpentinas en los puntales circunferenciales 58a-58e permiten que el anclaje haga la transición entre un estado de suministro sustancialmente cilíndrico colapsado radialmente a un estado expandido, ensanchado y desplegado. Como se representa en las figuras, un conducto está formado por material biocompatible 56 que encapsula la totalidad de la región del cuello 53, la región del extremo ensanchado 54 y la región del extremo ensanchado 51. El material biocompatible 56 se fija preferentemente al anclaje utilizando un adhesivo biocompatible adecuado o intercalando el anclaje entre las capas interna y externa de material biocompatible utilizando técnicas de sinterización.

En una realización preferida, el anclaje comprende un material autoexpandible, tal como una aleación con memoria de forma, y los puntales circunferenciales 58a-58e se tratan para expandirse una cantidad predeterminada cuando se despliegan, de modo que junto con la encapsulación 56, el pasaje tiene un contorno que permite un flujo sustancialmente laminar entre la sección de extremo ensanchado 51 (en la aurícula izquierda) y la sección de extremo ensanchado 54 (en la aurícula derecha). Las curvas sinusoidales o serpenteantes en los puntales circunferenciales en la región de extremo ensanchado 52 están preferiblemente 180 grados fuera de fase con las curvas sinusoidales o serpenteantes en la región de cuello 53 y la región de extremo ensanchado 54, de modo que las curvas sinusoidales o serpenteantes no se extienden más allá de los extremos de los puntales longitudinales 57 en el estado de suministro colapsado o en el estado desplegado.

El anclaje puede comprender una armazón metálica biocompatible o un tubo metálico sólido cortado con láser hecho de nitinol, aleación de titanio, aleación de cobalto y cromo, MP35n, acero inoxidable 316, L605, Phynox/Elgiloy, cromo platino u otro metal biocompatible tal como lo conocen los expertos en la técnica. Si bien una realización preferida

emplea una aleación autoexpandible con memoria de forma, el anclaje puede comprender alternativamente un material elástico o plásticamente deformable, por ejemplo, expandible por globo, o puede ser una aleación con memoria de forma que responda a los cambios de temperatura para la transición entre el suministro contraído y los estados desplegados expandidos. El acabado de la superficie aplicado al material del anclaje se puede seleccionar para controlar la distancia, el grosor, la composición y/o el patrón de crecimiento de la formación de pannus, por ejemplo, las superficies externas del anclaje se pueden electropulir.

El material biocompatible 56 que forma el conducto preferentemente es resistente al crecimiento interno transmural y traslacional del material de pannus que tiene un espesor de tejido mayor que 0,6 mm. Por ejemplo, en los injertos vasculares de ePTFE experimentales, aquellos con una distancia internodal de 60 micrómetros mostraron una infiltración transmural rápida con células de músculo liso proliferantes y tejido de granulación, mientras que se observó que los injertos de ePTFE con una distancia internodal de 30 micrómetros desarrollaban solo una lámina delgada de endotelio de crecimiento lento que avanzaba solo unos pocos milímetros en el lumen del injerto desde la arteria adyacente. Las cubiertas de tela de poliéster poroso empleadas en algunos dispositivos de oclusión de defecto del tabique auricular ("DTA") serían malas opciones para su uso en la derivación de la presente invención, porque dichos materiales se enredan completamente con el tejido fibrótico penetrante. Se espera que cuando la derivación comprenda un anclaje hecho de, por ejemplo, nitinol electropulido, y el material biocompatible 56 pueda ser un polímero inerte tal como ePTFE con una distancia internodal de 30 micras o menos, o sea PTFE, de modo que el pannus crezca hasta un espesor no superior a aproximadamente 0,6 mm después de extenderse traslacionalmente una distancia de 3 mm desde el sitio de contacto con el tejido del Foramen Ovalis ("FO"). En tales casos, no se espera que el lumen interior del conducto se estreche más allá de un total de 1,2 mm desde su diámetro original y el cuello. A los efectos de esta patente, el término "estrechamiento luminal" se definirá como una pérdida del diámetro mínimo del lumen de derivación de más del 25 % y el término "obstrucción luminal" se define como el bloqueo total (pérdida del 100 % del diámetro del lumen) del lumen al flujo de sangre.

Los puntales circunferenciales 58a-58e y los puntales longitudinales 57 comprenden preferentemente una construcción unitaria, es decir, todo el anclaje se corta con láser a partir de un tubo de metal con memoria de forma. El material biocompatible 56 puede comprender, por ejemplo, una lámina de un polímero tal como politetrafluoroetileno expandido ("ePTFE"), politetrafluoroetileno ("PTFE") silicona, policarbonato uretano, DACRON (tereftalato de polietileno), polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE) o poliuretano. El material biocompatible también puede ser un conjunto de nanotubos de metal, cerámica, carbono o cualquier otro material biocompatible adecuado. Por ejemplo, el material biocompatible 56 puede comprender ePTFE con una distancia internodal de hasta 30 micrómetros, y puede aplicarse como capas internas y externas sinterizadas juntas para formar un conducto unitario. De manera alternativa, el material biocompatible 56 se puede aplicar al lumen interno y al exterior del anclaje utilizando técnicas de electrohilado. Alternativamente, se pueden usar otros procedimientos de encapsulación y otros polímeros adecuados que eviten el crecimiento interno transmural del tejido pannus, como entenderá un experto en la técnica. Las regiones metálicas desnudas del anclaje, y cualquier otra región del anclaje, opcionalmente pueden electropulirse o tratarse de otro modo para inhibir la formación de trombos usando procedimientos conocidos.

La derivación 50 difiere de la derivación 10 de las FIGS. 1A a 1C en que la derivación 80 se curva a lo largo del eje longitudinal central 81. Como se ilustra en la FIG. 6A, el extremo de entrada 52 en el puerto de entrada de la AI en la AI está en un primer plano, y el extremo de salida 55 en el puerto de salida de la AD en la AD está en un segundo plano diferente del primer plano, de tal manera que el primer y el segundo plano se intersectan en el punto J. Por ejemplo, el primer y el segundo plano pueden intersectar un ángulo entre 20 y 45 grados, por ejemplo, 30 grados. La FIG. 6A ilustra un primer perfil de la derivación 50 que tiene una primera orientación, mientras que la FIG. 6B ilustra un segundo perfil de derivación 80 que tiene una segunda orientación, mirando hacia el extremo de salida 83 de la derivación 80. Al comparar las FIGS. 6A y 6B, la segunda orientación del segundo perfil de la derivación 50 es de aproximadamente 90 grados con respecto a la primera orientación del primer perfil de la derivación 50 cuando la derivación 50 se gira alrededor del eje longitudinal central 59 de la derivación 50. Como se muestra en la FIG. 6A, a partir del primer perfil de la derivación 50, el eje longitudinal central 59 tiene una forma curvada, mientras que en la FIG. 6B, a partir del segundo perfil de la derivación 50, el eje longitudinal central 59 es una línea recta. Como entenderá un experto en la técnica, el eje longitudinal central 59 puede estar curvado de una manera tal que ningún perfil de la derivación 50 en ninguna orientación represente el eje longitudinal central 59 como una línea recta, por ejemplo, cuando el eje longitudinal central 59 tiene una forma helicoidal.

Las FIGS. 6C y 6D ilustran la derivación 50 desde vistas adicionales. La FIG. 6E ilustra la derivación 50 cuando se implanta en un orificio dentro del tabique auricular. Como se muestra en la FIG. 6E, la región de cuello 53 de la derivación 50 está situada en un pasaje formado en el tabique auricular TA, de modo que el extremo de entrada 52 de la derivación 50 está dispuesto dentro de la aurícula izquierda AI y el extremo de salida 55 de la derivación 50 está dispuesto dentro de la aurícula derecha AD del paciente. Por consiguiente, a medida que la sangre entra en la derivación 50 a través del extremo de entrada 52, el flujo sanguíneo se redirige a lo largo de la curvatura del eje longitudinal central 59 de la derivación 50, y sale de la derivación 50 a través del extremo de salida 55 hacia la aurícula derecha AD en un ángulo diferente de la dirección de la trayectoria del flujo sanguíneo a través del extremo de entrada 52. Por ejemplo, la sangre puede entrar en el extremo de entrada 52 de la derivación 50 desde dentro de la aurícula izquierda AI en un ángulo de entrada sustancialmente perpendicular al tabique auricular TA, y el extremo de salida de salida 55 de la derivación 50 en la aurícula derecha AD en un ángulo de salida con respecto al ángulo de entrada que es equivalente al ángulo donde el primer plano intersecta el segundo plano en el punto J.

Con referencia ahora a las FIGS. 7A a 7F, se proporciona una realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente invención. La derivación 60 se construye de manera similar a la derivación 50 de las FIGS. 6A a 6E. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 7A, el extremo de entrada 62 en la primera región de extremo ensanchado 61, por ejemplo, el puerto de entrada de la AI en la AI, está en un primer plano, y el extremo de salida 65 en la segunda región de extremo ensanchado 64, por ejemplo, el puerto de salida de la AD en la AD, está en un segundo plano diferente del primer plano, de modo que el primer y segundo planos se cruzan en el punto K. Por ejemplo, el primer y segundo planos pueden cruzarse en un ángulo entre 20 y 45 grados, por ejemplo, 30 grados. La derivación 60 puede, por ejemplo, estar formada por un marco de metal y encapsulada con un material biocompatible. La FIG. 7A ilustra un primer perfil de la derivación 60 que tiene una primera orientación, mientras que la FIG. 7B ilustra un segundo perfil de derivación 60 que tiene una segunda orientación, mirando hacia el extremo de salida 65 de la derivación 60. Al comparar las FIGS. 7A y 7B, la segunda orientación del segundo perfil de la derivación 60 es de aproximadamente 90 grados con respecto a la primera orientación del primer perfil de la derivación 60 cuando la derivación 60 se gira alrededor del eje longitudinal central 69 de la derivación 60. Como se muestra en la FIG. 7A, a partir del primer perfil de la derivación 60, el eje longitudinal central 69 tiene una forma curvada, mientras que en la FIG. 7B, a partir del segundo perfil de la derivación 60, el eje longitudinal central 69 es una línea recta. Como entenderá un experto en la técnica, el eje longitudinal central 69 puede estar curvado de una manera tal que ningún perfil de la derivación 60 en ninguna orientación represente el eje longitudinal central 69 como una línea recta, por ejemplo, cuando el eje longitudinal central 69 tiene una forma helicoidal.

La derivación 60 difiere de la derivación 50 en que el extremo de entrada 62 en el puerto de entrada de la AI en la AI tiene una forma de sección transversal diferente de la forma de sección transversal del extremo de salida 65 en el puerto de salida de la AD en la AD. Como se ilustra en la FIG. 7B, el extremo de salida 65 de la derivación 60 tiene una forma de sección transversal que tiene un primer par de lados opuestos que se extienden paralelos y un segundo par de extremos opuestos que se curvan. Por ejemplo, la forma de la sección transversal del extremo de salida 65 tiene dos extremos redondeados 70 y 71, opuestos entre sí, y dos partes aplanadas 72 y 73, opuestas entre sí. Alternativamente, la forma transversal del extremo de salida 65 de la derivación 60 puede ser una elipse o un óvalo. Además, como se muestra en la FIG. 7C, el extremo de entrada 62 de la derivación 60 tiene una forma de sección transversal de un círculo. Como se ilustra adicionalmente en FIGS. 7A y 7B, el eje longitudinal central 69 de la derivación 60 puede estar curvado de modo que el extremo redondeado 70 del extremo de salida 65 esté más cerca del extremo de entrada 62. Como entenderá un experto en la técnica, el eje longitudinal central 69 de la derivación 60 puede estar curvado de modo que el extremo redondeado 71 del extremo de salida 65 esté más cerca del extremo de entrada 62. El ancho del extremo de salida 65, por ejemplo, la distancia entre los extremos redondeados 70 y 71, puede ser igual al diámetro de la forma de la sección transversal del extremo de entrada circular 62. Por lo tanto, el extremo de salida 65 puede tener un área de sección transversal que es menor que el área de sección transversal del extremo de entrada circular 62 y, por lo tanto, como entenderá un experto en la técnica, la sangre puede salir del extremo de salida 65 a una velocidad más rápida que la sangre que entra en la derivación 60 a través del extremo de entrada 62. Según otro aspecto de la presente invención, el ancho del extremo de salida 65 puede ser mayor o menor que el diámetro de la forma en sección transversal del extremo de entrada circular 62, de modo que se pueda lograr una velocidad de flujo sanguíneo deseada en el extremo de salida 65.

Las FIGS. 7D y 7E ilustran la derivación 60 desde vistas adicionales en diferentes orientaciones. La FIG. 7F ilustra la derivación 60 cuando se implanta en un orificio dentro del tabique auricular. Como se muestra en la FIG. 7F, la región de cuello 63 de la derivación 60 está situada en un pasaje formado en el tabique auricular TA, de modo que el extremo de entrada 62 de la derivación 60 está dispuesto dentro de la aurícula izquierda AI y el extremo de salida 65 de la derivación 60 está dispuesto dentro de la aurícula derecha AD del paciente. Por consiguiente, a medida que la sangre entra en la derivación 60 a través del extremo de entrada 62, el flujo sanguíneo se redirige a lo largo de la curvatura del eje longitudinal central 69 de la derivación 60, y sale de la derivación 60 a través del extremo de salida 65 hacia la aurícula derecha AD en un ángulo diferente de la dirección de la trayectoria del flujo sanguíneo a través del extremo de entrada 62, y opcionalmente a una velocidad más rápida que la entrada del flujo sanguíneo a través del extremo de entrada 62. Por ejemplo, la sangre puede entrar en el extremo de entrada 62 de la derivación 60 desde dentro de la aurícula izquierda AI en un ángulo de entrada sustancialmente perpendicular al tabique auricular TA, y el extremo de salida de salida 65 de la derivación 60 en la aurícula derecha AD en un ángulo de salida con respecto al ángulo de entrada que es equivalente al ángulo donde el primer plano intersecta el segundo plano en el punto K.

Con referencia ahora a las FIGS. 8A a 8E, se proporciona una realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente invención. La derivación 80 se construye de manera similar a la derivación 60 de las FIGS. 7A a 7F. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 8A, el extremo de entrada 82 en la primera región de extremo ensanchado 81, por ejemplo, el puerto de entrada de la AI en la AI, está en un primer plano, y el extremo de salida 85 en la segunda región de extremo ensanchado 84, por ejemplo, el puerto de salida de la AD en la AD, está en un segundo plano diferente del primer plano, de modo que el primer y segundo planos se cruzan en el punto L. Por ejemplo, el primer y segundo planos pueden cruzarse en un ángulo entre 20 y 45 grados, por ejemplo, 30 grados. La derivación 80 puede, por ejemplo, estar formada por un marco de metal y encapsulada con un material biocompatible. La FIG. 8A ilustra un primer perfil de la derivación 80 que tiene una primera orientación, mientras que la FIG. 8B ilustra un segundo perfil de derivación 80 que tiene una segunda orientación, mirando hacia el extremo de salida 85 de la derivación 80. Al comparar las FIGS. 8A y 8B, la segunda orientación del segundo perfil de la derivación 80 es de aproximadamente 90 grados con respecto a la primera orientación del primer perfil de la derivación 80 cuando

la derivación 80 se gira alrededor del eje longitudinal central 89 de la derivación 80. Como se muestra en la FIG. 8A, a partir del primer perfil de la derivación 80, el eje longitudinal central 89 tiene una forma curvada, mientras que en la FIG. 8B, a partir del segundo perfil de la derivación 80, el eje longitudinal central 89 es una línea recta. Como entenderá un experto en la técnica, el eje longitudinal central 89 puede estar curvado de una manera tal que ningún perfil de la derivación 80 en ninguna orientación represente el eje longitudinal central 89 como una línea recta, por ejemplo, cuando el eje longitudinal central 89 tiene una forma helicoidal.

Además, como la derivación 60 de las FIGS. 7A a 7F, el extremo de salida 85 de la derivación 80 tiene una forma de sección transversal que tiene un primer par de lados opuestos que se extienden paralelos y un segundo par de extremos opuestos que se curvan. Por ejemplo, la forma de la sección transversal del extremo de salida 85 tiene dos extremos redondeados 90 y 91, opuestos entre sí, y dos partes aplanadas 92 y 93, opuestas entre sí. Alternativamente, la forma transversal del extremo de salida 85 de la derivación 80 puede ser una elipse o un óvalo. La derivación 80 difiere de la derivación 60 en que el eje longitudinal central 89 de la derivación 80 está curvado de tal manera que la parte aplanada 92 del extremo de salida 85 está más cerca del extremo de entrada 82. Como entenderá un experto en la técnica, el eje longitudinal central 89 de la derivación 80 puede estar curvado de manera que la parte aplanada 93 del extremo de salida 85 esté más cerca del extremo de entrada 82.

Las FIGS. 8C y 8D ilustran la derivación 80 desde vistas adicionales en diferentes orientaciones. La FIG. 8E ilustra la derivación 80 cuando se implanta en un orificio dentro del tabique auricular. Como se muestra en la FIG. 8E, la región de cuello 83 de la derivación 80 está situada en un pasaje formado en el tabique auricular TA, de modo que el extremo de entrada 82 de la derivación 80 está dispuesto dentro de la aurícula izquierda AI y el extremo de salida 85 de la derivación 80 está dispuesto dentro de la aurícula derecha AD del paciente. Por consiguiente, a medida que la sangre entra en la derivación 80 a través del extremo de entrada 82, el flujo sanguíneo se dirige a lo largo de la curvatura del eje longitudinal central 89 de la derivación 80, y sale de la derivación 80 a través del extremo de salida 85 hacia la aurícula derecha AD en un ángulo diferente de la dirección de la trayectoria del flujo sanguíneo a través del extremo de entrada 82, y opcionalmente a una velocidad más rápida que la entrada del flujo sanguíneo a través del extremo de entrada 82. Por ejemplo, la sangre puede entrar en el extremo de entrada 82 de la derivación 80 desde dentro de la aurícula izquierda AI en un ángulo de entrada sustancialmente perpendicular al tabique auricular TA, y el extremo de salida de salida 85 de la derivación 80 en la aurícula derecha AD en un ángulo de salida con respecto al ángulo de entrada que es equivalente al ángulo donde el primer plano intersecta el segundo plano en el punto L.

Con referencia ahora a la FIGS. 9A a 9E, se proporciona una realización ejemplar alternativa de una derivación construida según los principios de la presente descripción. La derivación 100 se construye de manera similar a la derivación 10 de las FIGS. 1A a 1C, excepto que el extremo de entrada 102 en la primera región de extremo ensanchado 101, por ejemplo, el puerto de entrada de la AI en la AI, tiene una forma de sección transversal diferente de la forma de sección transversal del extremo de salida 105 en la segunda región de extremo ensanchado 104, por ejemplo, el puerto de salida de la AD en la AD. La derivación 100 puede, por ejemplo, estar formada por un marco de metal y encapsulada con un material biocompatible.

La FIG. 9B ilustra la derivación 100 a partir de un perfil que tiene una orientación donde la derivación 100 de la FIG. 9A se gira 90 grados alrededor de la línea de puntos horizontal. Por consiguiente, los extremos redondeados 110 y 111 del extremo de salida 105 se representan como extremos opuestos del extremo de salida 105 en la FIG. 9B. Como se ilustra en la FIG. 9B, el extremo de entrada 102 de la derivación 100 tiene una forma de sección transversal de un círculo, y el extremo de salida 105 de la derivación 100 tiene una forma de sección transversal que tiene un primer par de lados opuestos que se extienden paralelos y un segundo par de extremos opuestos que se curvan. Por ejemplo, la forma de la sección transversal del extremo de salida 105 tiene dos extremos redondeados 110 y 111, opuestos entre sí, y dos partes aplanadas 112 y 113, opuestas entre sí. Alternativamente, la forma transversal del extremo de salida 105 de la derivación 100 puede ser una elipse o un óvalo.

Como se muestra en la FIG. 9B, el ancho del extremo de salida 105, por ejemplo, la distancia entre los extremos redondeados 110 y 111, puede ser aproximadamente igual al diámetro de la forma de la sección transversal del extremo de entrada circular 102. Por lo tanto, el extremo de salida 105 puede tener un área de sección transversal que es menor que el área de sección transversal del extremo de entrada circular 102 y, por lo tanto, como entenderá un experto en la técnica de la mecánica de fluidos, la sangre puede salir del extremo de salida 105 a una velocidad más rápida que la sangre que entra en la derivación 100 a través del extremo de entrada 102. Según otro aspecto de la presente descripción, el ancho del extremo de salida 105 puede ser mayor o menor que el diámetro de la forma en sección transversal del extremo de entrada circular 102, de modo que se pueda lograr una velocidad de flujo sanguíneo deseada en el extremo de salida 105.

La FIG. 9C ilustra la derivación 100 a partir de un perfil que tiene una orientación donde la derivación 100 de la FIG. 9A gira 90 grados alrededor del eje longitudinal central 109. Por consiguiente, las partes aplanadas 112 y 113 del extremo de salida 105 se representan como extremos opuestos del extremo de salida 105 en la FIG. 9C. La FIG. 9D ilustra la derivación 100 desde una vista adicional. La FIG. 9E ilustra la derivación 100 cuando se implanta con respecto al tabique auricular. Como se muestra en la FIG. 9E, la región de cuello 103 de la derivación 100 está situada en un pasaje formado en el tabique auricular TA, de modo que el extremo de entrada 102 de la derivación 100 esté dispuesto dentro de la aurícula izquierda AI y el extremo de salida 105 de la derivación 100 esté dispuesto dentro de la aurícula derecha AD del paciente. Por consiguiente, la sangre entra en la derivación 100 a través del extremo de entrada 102

y sale de la derivación 100 a través del extremo de salida 105 hacia la aurícula derecha AD a una velocidad más rápida que la entrada del flujo sanguíneo a través del extremo de entrada 102.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo asimétrico (50) para regular la distribución del volumen de sangre a través del tabique auricular de un paciente, comprendiendo el dispositivo:

una primera región de extremo expandible ensanchada (51) que tiene un extremo de entrada (52), estando configurada la primera región de extremo expandible ensanchada (51) para pasar de un estado de suministro contraído a un estado desplegado expandido donde la primera región de extremo expandible ensanchada (51) se acopla parcialmente a un lado izquierdo del tabique auricular y se extiende hacia la aurícula izquierda del paciente y el extremo de entrada (52) de la primera región de extremo expandible ensanchada (51) está en un primer plano;

una segunda región de extremo expandible ensanchada (54, 64) que tiene un extremo de salida (55), estando configurada la segunda región de extremo expandible ensanchada (54, 64) para pasar de un estado de suministro contraído a un estado desplegado expandido donde la segunda región de extremo expandible ensanchada (54, 64) se acopla parcialmente a un lado derecho del tabique auricular y se extiende hacia la aurícula derecha del paciente y el extremo de salida (55) de la segunda región de extremo expandible ensanchada (54, 64) está en un segundo plano; y

una región de cuello (53) que une la primera región de extremo expandible ensanchada (51) a la segunda región de extremo expandible ensanchada (54, 64), la región de cuello (53) configurada para su colocación en el tabique auricular del paciente,

donde los diámetros de las regiones de extremo expandibles ensanchadas primera y segunda (51, 54, 64) se seleccionan para estabilizar el dispositivo (50) en el tabique auricular, y

donde el primer plano se cruza con el segundo plano de tal manera que la sangre sale del extremo de salida (55) en un ángulo diferente de una dirección de la trayectoria de flujo sanguíneo a través del extremo de entrada (52).

2. El dispositivo según la reivindicación 1, donde el extremo de entrada (52) de la primera región de extremo expandible ensanchada (51) tiene una primera forma de sección transversal, y donde el extremo de salida (55) de la segunda región de extremo expandible ensanchada (54, 64) tiene una segunda forma de sección transversal diferente de la primera forma de sección transversal del extremo de entrada (52) de la primera región de extremo expandible ensanchada (51) en el estado expandido.

3. El dispositivo según la reivindicación 2, donde la primera forma en sección transversal del extremo de entrada (52) de la primera región de extremo expandible ensanchada (51) en el estado expandido es un círculo.

4. El dispositivo según la reivindicación 2, donde la segunda forma en sección transversal del extremo de salida (65) de la segunda región de extremo expandible ensanchada (64) en el estado expandido tiene un primer par de lados opuestos (72, 73) que se extienden paralelos y un segundo par de extremos opuestos (70, 71) que se curvan.

5. El dispositivo según la reivindicación 1, donde el primer plano intersecta el segundo plano en un ángulo entre 20 y 45 grados.

6. El dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un eje longitudinal central (59), donde a partir de un primer perfil del dispositivo que tiene una primera orientación, el eje longitudinal central (59) tiene una forma curva.

7. El dispositivo según la reivindicación 6, donde el eje longitudinal central (59) del dispositivo se encuentra en un solo plano.

8. El dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un conducto que tiene una pared del lumen que define un lumen, la pared del lumen resistente al crecimiento de tejido transmural y traslacional.

9. El dispositivo según la reivindicación 8, donde el conducto tiene un primer extremo que se extiende desde la región del cuello (53) una primera distancia de al menos 3 mm en la aurícula izquierda del paciente y un segundo extremo que se extiende desde la región del cuello (53) una segunda distancia de al menos 3 mm en la aurícula derecha del paciente, evitando así que la formación de pannus estreche el lumen del conducto en la región del cuello (53).

10. El dispositivo según la reivindicación 8, donde el conducto está configurado de modo que cuando se implanta, el segundo extremo del conducto está ubicado fuera de una vía de flujo de circulación natural de la sangre que entra en la aurícula derecha del paciente desde una vena cava inferior, reduciendo así el riesgo de que los émbolos arrastrados en el flujo desde la vena cava inferior se dirijan hacia el segundo extremo del conducto.

11. El dispositivo según la reivindicación 8, donde el lumen tiene un diámetro en la región del cuello (53) en un intervalo de 5 mm a 6,5 mm.

12. El dispositivo según la reivindicación 8, donde el lumen del conducto está configurado para proporcionar

un flujo de alta velocidad a través del mismo, al tiempo que limita los émbolos paradójicos que pasan a través del lumen durante una inversión del gradiente de presión transitoria.

13. El dispositivo según la reivindicación 8, donde el conducto comprende una capa de material biocompatible (56).

5 14. El dispositivo según la reivindicación 8, donde la primera región de extremo expandible ensanchada (51), en el estado desplegado expandido, forma un filtro que evita que los émbolos entren en el segundo extremo del conducto.

15. El dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además una pluralidad de puntales longitudinales (57) interconectados por una pluralidad de puntales sinusoidales circunferenciales (58a-58e).

10

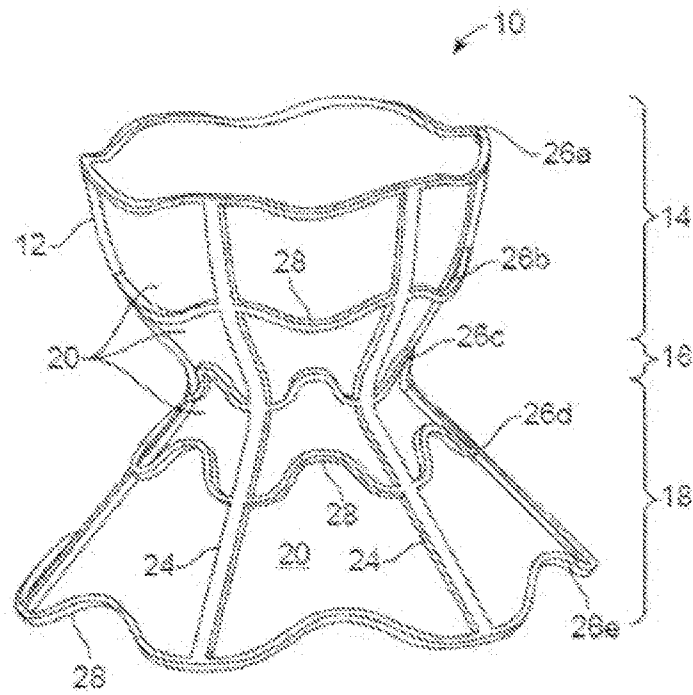


FIG. 1A

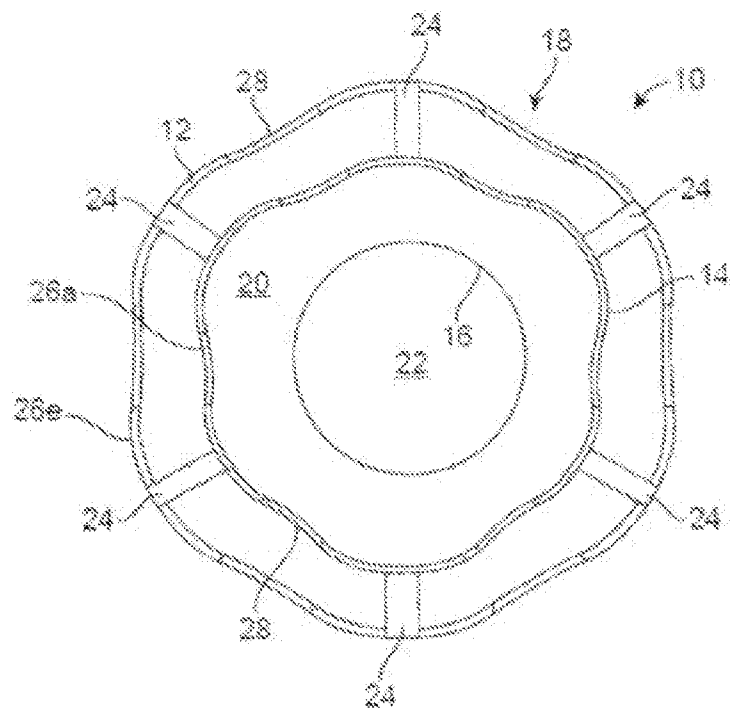


FIG. 1B

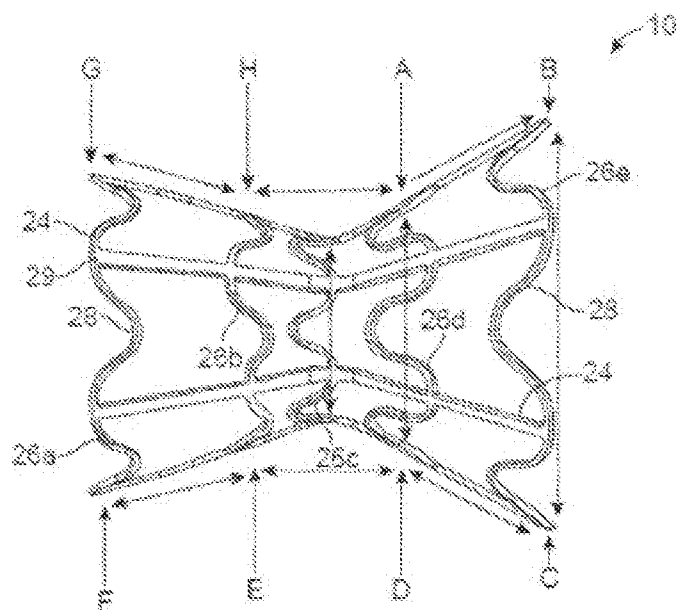


FIG. 1C

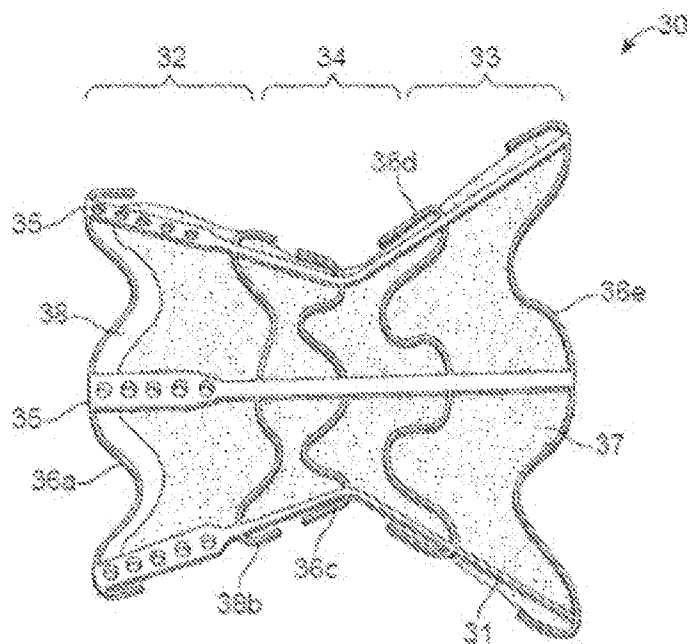


FIG. 2

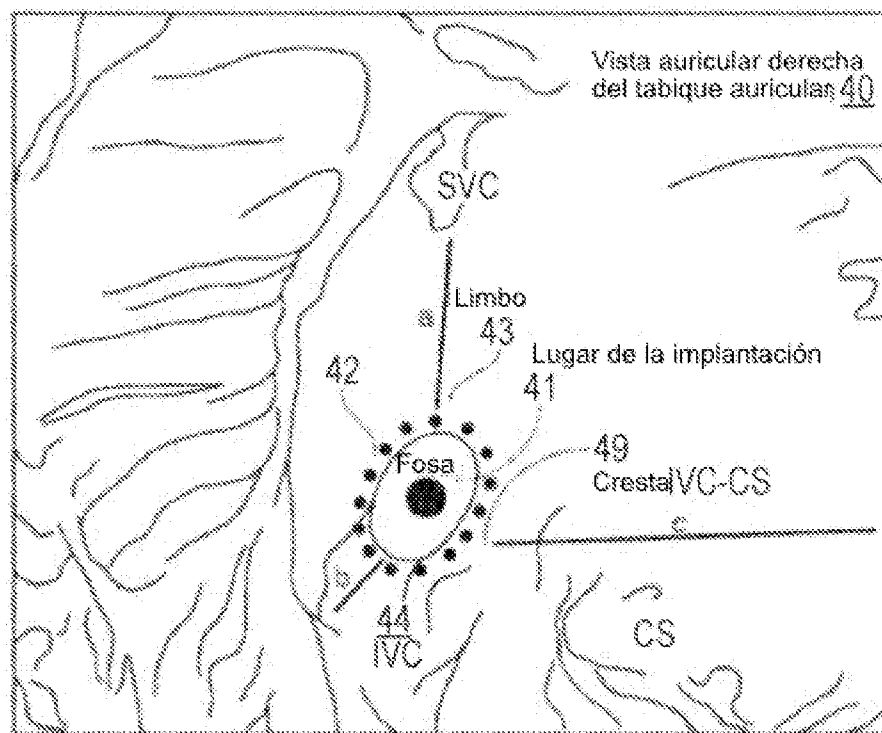


FIG. 3A

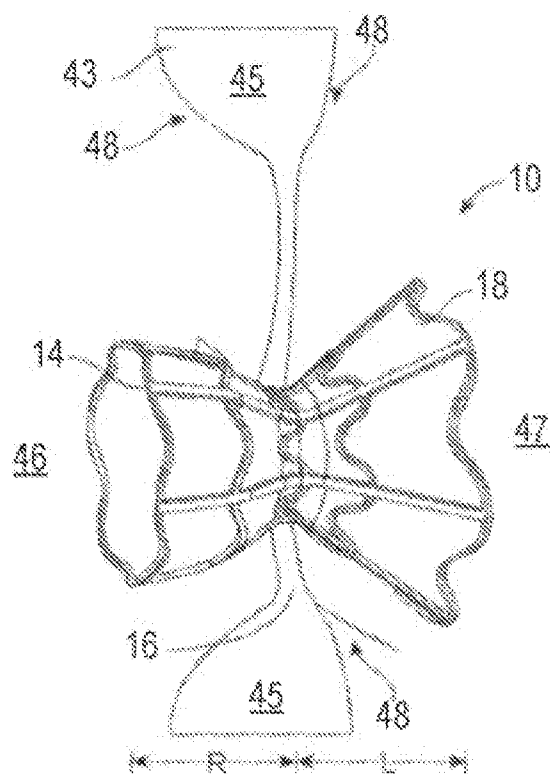


FIG. 3B

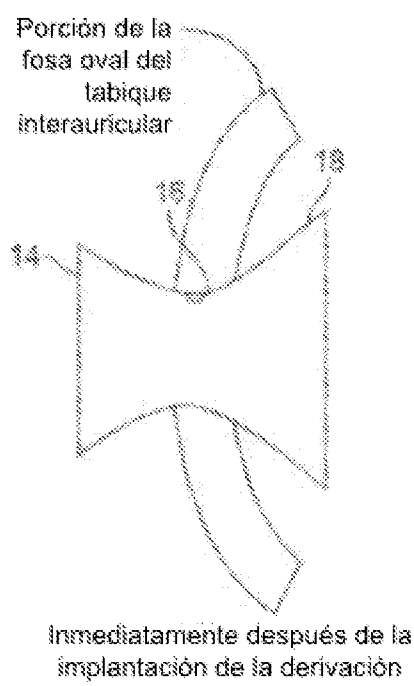


FIG. 4A

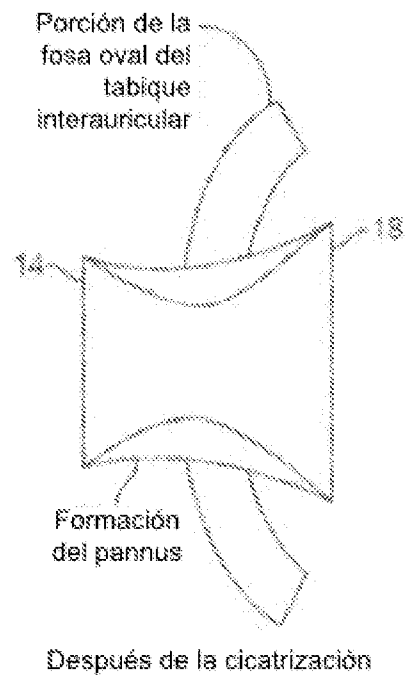


FIG. 4B

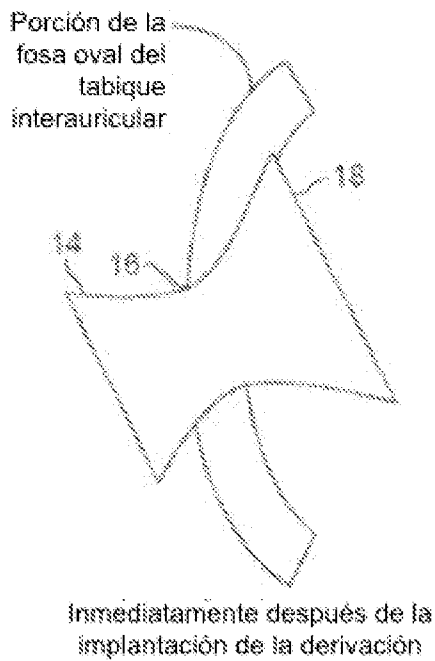


FIG. 5A

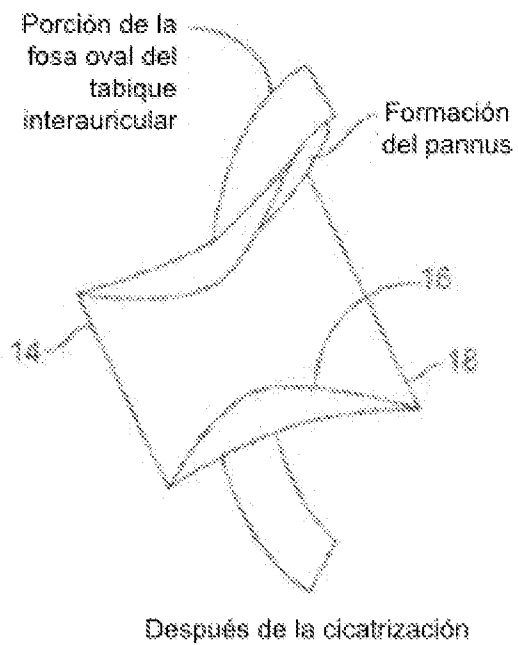


FIG. 5B

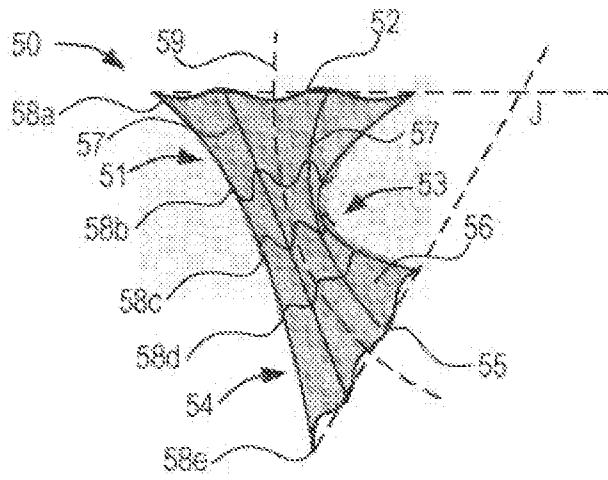


FIG. 6A

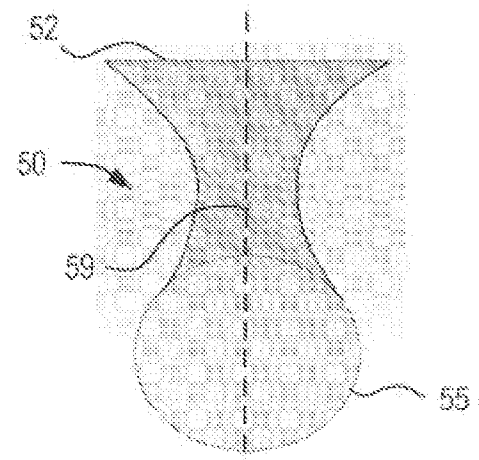


FIG. 6B

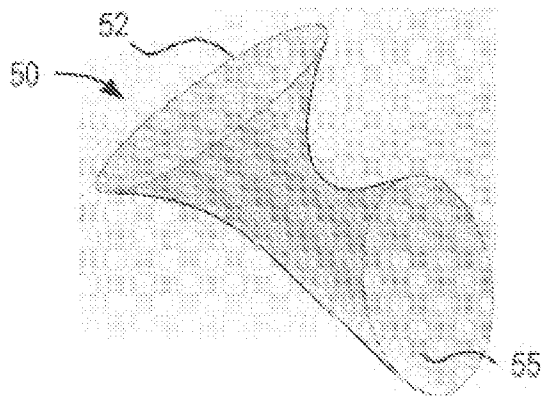


FIG. 6C

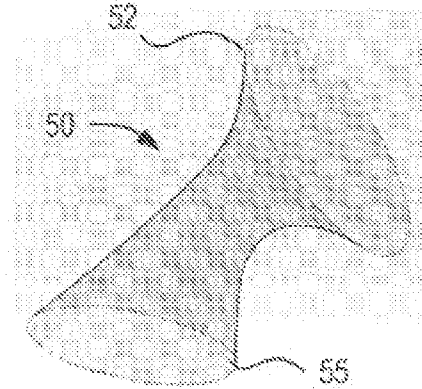


FIG. 6D

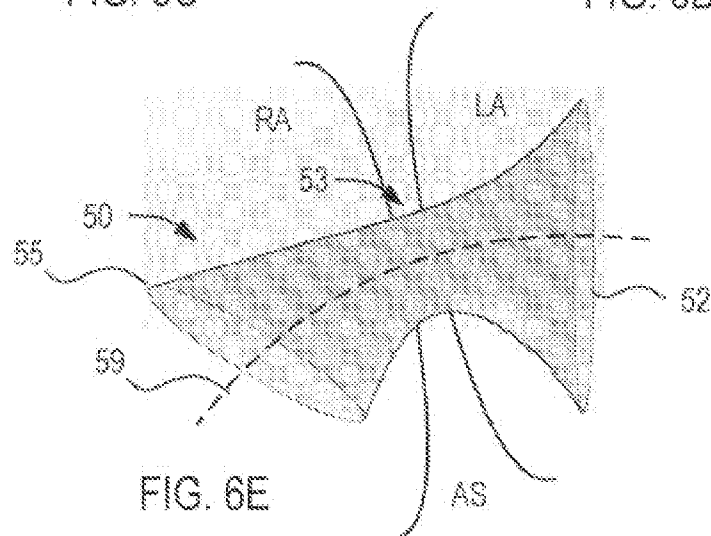


FIG. 6E

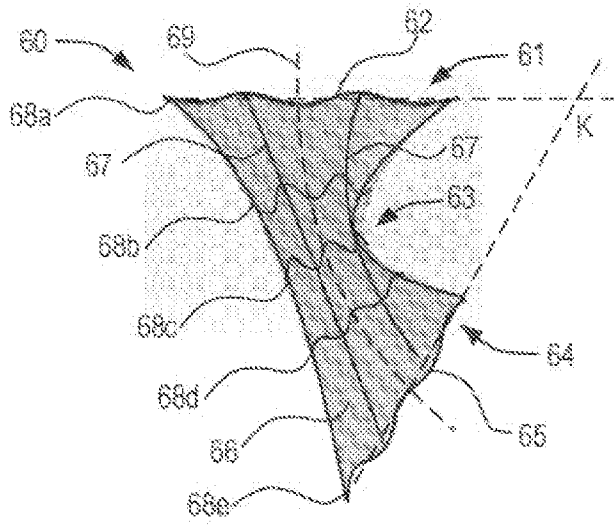


FIG. 7A

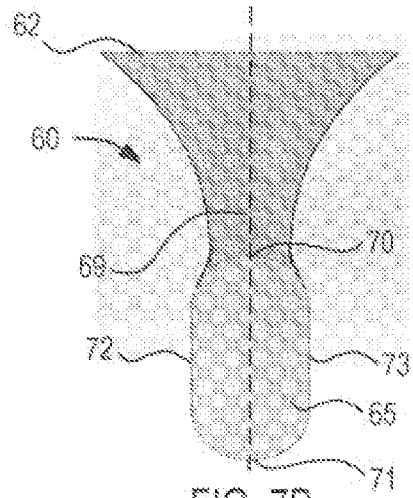


FIG. 7B

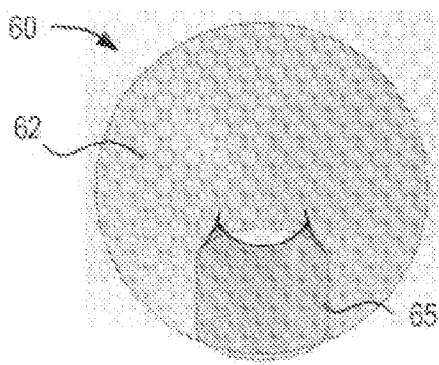


FIG. 7C

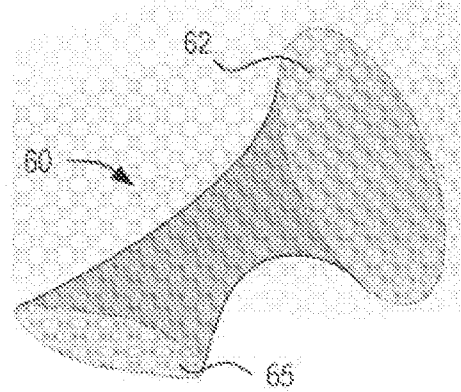


FIG. 7D

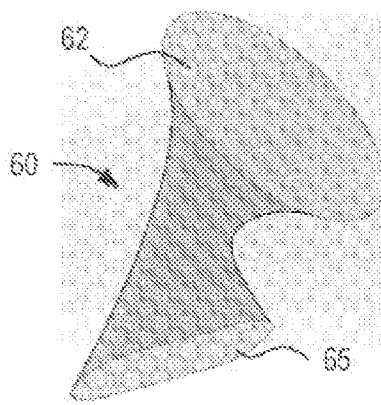


FIG. 7E

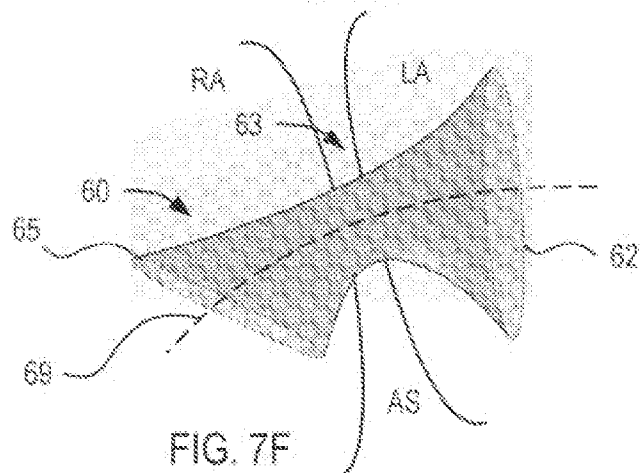


FIG. 7F

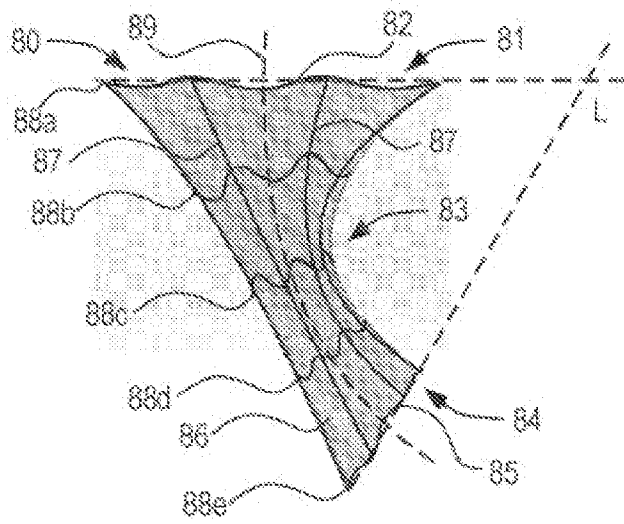


FIG. 8A

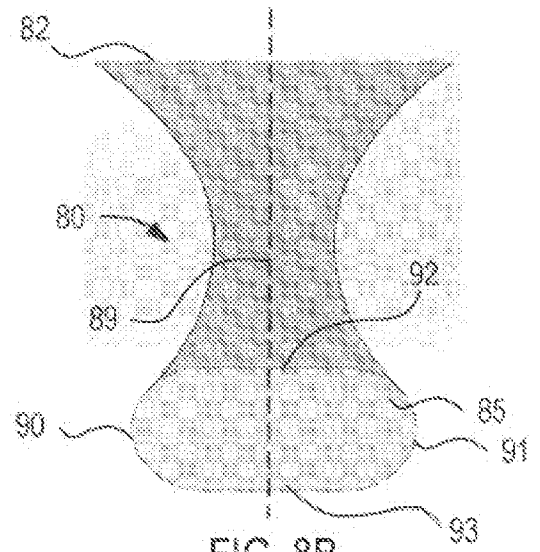


FIG. 8B

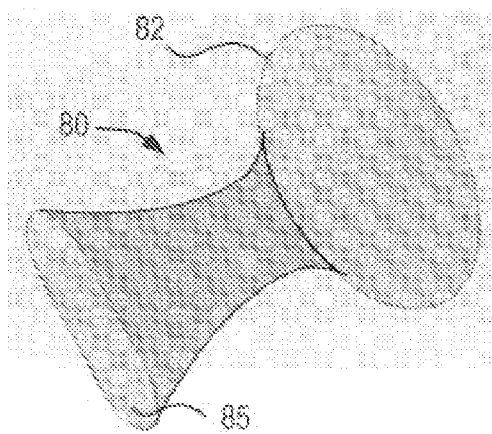


FIG. 8C

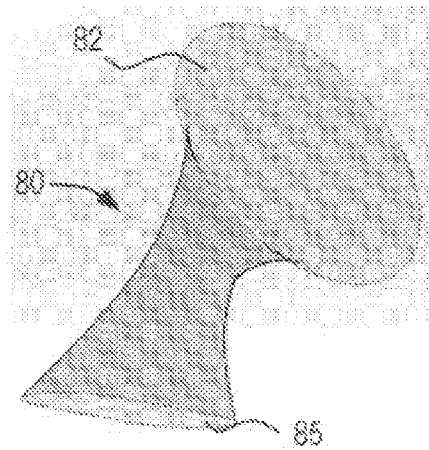


FIG. 8D

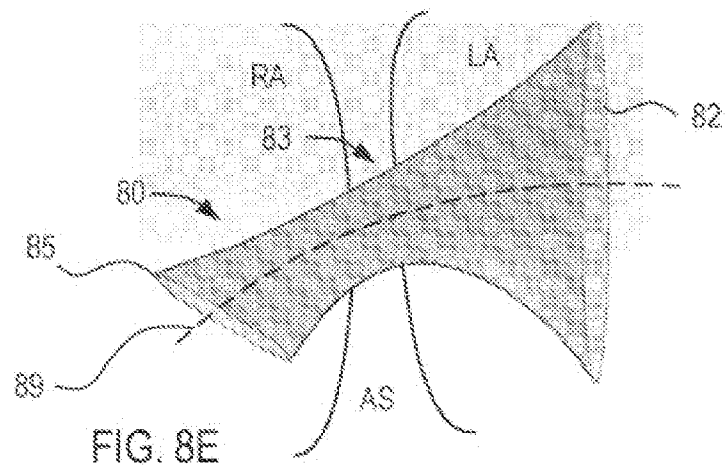


FIG. 8E

