

Fechas trascendentes de la Cardiología: Cómo nació el implante transcatéter de válvula aórtica (TAVI)

La que sigue será una historia escrita en primera persona, ya que su autor, Henning Rud Andersen, del Departamento de Cardiología, Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus, Dinamarca es el inventor del procedimiento conocido como TAVI (por sus siglas en inglés de *transcatheter aortic valve implantation*, implante transcatéter de válvula aórtica).

Henning Rud Andersen (nacido el 16 de abril de 1951) es un cardiólogo danés y profesor emérito de la Universidad de Aarhus.

Inventó una válvula cardíaca artificial que se puede insertar mediante un catéter.

Creció en Himmerland, en el noreste de Jutlandia, Dinamarca

Su padre fue jardinero y su madre ama de casa.

Inicialmente fue declarado no apto para asistir a la escuela secundaria.

Primero se formó como comerciante, pero posteriormente aprobó el examen de acceso a la universidad antes de obtener el título de licenciado en medicina (cand.med.) en 1982 y el de doctor en medicina (dr.med.) en 1991.

Andersen se formó en los departamentos de cardiología del Hospital Universitario de Odense y del Hospital Universitario de Aalborg, y luego obtuvo un puesto de investigador en el Hospital Municipal de Aarhus.

En 1996, se convirtió en jefe del Departamento de Cardiología B del Hospital Universitario de Aarhus, y más tarde en profesor del mismo.

Es conocido internacionalmente como el inventor de una válvula cardíaca artificial que se puede insertar en el corazón mediante un catéter introducido en la ingle, por vía femoral.

Este tratamiento también se conoce por la abreviatura TAVI, que significa implante transcatéter de válvula aórtica.

Andersen concibió la idea de la válvula cardíaca en 1989, y el procedimiento se realizó por primera vez en un ser humano en 2002.

El método fue aprobado en la UE en 2007 y en EE.UU. en 2012.

El uso de un catéter permite evitar una cirugía cardíaca mayor.

Por lo tanto, la TAVI puede tratar a pacientes que antes eran intratables y que normalmente fallecían en el plazo de un año.

En 2018, se estima que entre 600.000 y 700.000 personas en todo el mundo habían recibido el invento de Henning Rud Andersen.

Solo en el departamento de Andersen en el Hospital Universitario de Aarhus, el procedimiento se realizaba unas 300 veces al año.

Andersen también dirigió el proyecto de investigación DANAMI-2 de 2003 sobre coágulos intracardíacos, cuyos resultados han permitido que los pacientes con sospecha de trombo cardíaco reciban tratamiento en la ambulancia, lo que ha reducido significativamente la mortalidad.

Ha publicado más de 170 artículos científicos médicos.

Recibió el Premio de Investigación de la Sociedad Danesa de Cardiología, el Premio Científico del Fondo del Aniversario de la Universidad de Aarhus en 2003 y el Premio Conmemorativo del Fondo Brdr. Hartmanns en 2009.

Lo que sigue a continuación está escrito por el propio Andersen.

Antecedentes e historia del TAVI

Esta historia se remonta al Dr. Charles Dotter, el "padre de la radiología intervencionista".

Inventó la angioplastia transluminal percutánea y trató al primer paciente con una estenosis arterial severa en una pierna dilatándola con catéteres cónicos de 8 y 12 Fr.

Esto ocurrió en 1964 en Oregón, EE. UU.

Ese mismo año, Dotter impartió una conferencia sobre angioplastia en Fráncfort, Alemania, a la que asistió el Dr. Andreas Grüntzig.

Inspirado por Dotter, Grüntzig conceptualizó la construcción del nuevo catéter de dilatación con balón y se convirtió en un inventor pionero de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Grüntzig realizó la primera ACTP en humanos en 1977 en Zúrich, Suiza.

Tanto Charles Dotter como Andreas Grüntzig fueron nominados al Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1978, aunque no lo ganaron, por ser uno de los ejemplos más exitosos de medicina traslacional del siglo XX.

Poco después, el Dr. Julio Palmaz se inspiró en Andreas Grüntzig durante una conferencia en Nueva Orleans en 1978 y procedió a inventar el primer stent coronario expandible con balón.

La IDEA

La TAVI cobró vida en febrero de 1989 cuando concebí la idea de implantar válvulas cardíacas percutáneamente mediante cateterismo, sin cirugía.

Me inspiré al escuchar a Julio Palmaz durante una conferencia en Scottsdale, Arizona, EE. UU., en 1989.

Julio César Palmaz es un médico argentino especialista en radiología vascular en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio.

Es conocido por inventar el stent expandible, por el que obtuvo una patente en 1988.

Palmaz estaba dando una charla sobre cómo inventó e implantó stents coronarios expandibles con balón en animales.

Mientras escuchaba, de repente se me ocurrió la idea de aumentar considerablemente el diámetro del stent e insertar una válvula biológica colapsable en su interior.

Esto me permitiría implantar válvulas cardíacas artificiales utilizando la misma técnica de balón descrita por Grüntzig y Palmaz, sin cirugía.

Estaba muy entusiasmado con mi nueva idea.

Quería ser el primero en el mundo en implantar válvulas cardíacas sin cirugía cardíaca.

Así que, en mi vuelo de regreso a Dinamarca, formulé cinco requisitos para el método.

Debería ser:

- realizado mediante cateterismo retrógrado
- un procedimiento de tórax cerrado
- un procedimiento a corazón cerrado
- un procedimiento con corazón latiendo
- realizado sin derivación cardiopulmonar.

Primeros prototipos

De vuelta en Dinamarca, quise ponerme a trabajar de inmediato, así que no tuve tiempo de buscar apoyo de la industria, ingenieros o financiación.

Para construir los stents, compré diferentes alambres de hierro y acero en la ferretería local y conseguí alambres quirúrgicos de acero inoxidable en el hospital.

Inicialmente, los distintos alambres se doblaron en 15-16 bucles y se formaron en un círculo de ~25 mm de diámetro que se cerró extremo con extremo mediante soldadura.

Se probaron varios alambres con diferentes grosores y rigidez.

Los alambres más gruesos eran demasiado rígidos para la dilatación con balón y los más finos demasiado blandos para mantener la integridad arquitectónica del dispositivo.

La evaluación de estos parámetros mecánicos se realizó mediante simple observación visual y compresiones suaves con los dedos, sin mediciones exactas.

Descubrí que los alambres monofilamento de acero quirúrgico con un diámetro de 0,55 mm cumplían

mis criterios, que eran un diámetro mínimo del 90 % del stent después de la dilatación con balón en comparación con el diámetro máximo del balón y un retroceso <10 % después del desinflado del balón seguido de una compresión suave con los dedos.

Pronto aprendí que un solo anillo no sostenía adecuadamente la válvula.

Por lo tanto, probé dos y tres anillos atados uno encima del otro y descubrí que tres anillos eran la mejor opción.

En consecuencia, en la primera implantación en animales (FIA) el 18 de mayo de 1989 utilicé tres anillos.

Sin embargo, resultó que tres anillos eran un poco demasiado rígidos cuando la válvula se montaba en el interior, ya que creaban una pequeña constricción en el centro del balón durante la dilatación.

Por lo tanto, para los experimentos subsiguientes en 1989-1992, se utilizaron dos anillos.

Inicialmente, estos primeros stents de primera generación se doblaban con los dedos utilizando herramientas manuales sencillas de la ferretería.

Esto dio como resultado una flexión bastante irregular de los bucles.

Posteriormente, en los stents de segunda generación, se utilizó una barra de hierro con agujeros y pasadores para hacer que el plegado fuera mucho más regular.

Los stents de primera generación no se construyeron con tres bucles altos para los postes de la comisura de las válvulas tricúspides.

Más tarde, un joven médico en formación en cirugía cardíaca, J. Michael Hasenkam, recomendó fabricar el stent con tres bucles altos para los postes de la comisura.

Las válvulas biológicas se obtuvieron de corazones de cerdo que compré en el matadero local.

La válvula aórtica se cortó cuidadosamente y se montó dentro del stent.

Además, conté con la ayuda de Lars Lyhne Knudsen, un estudiante de medicina, para la fabricación de los stents y el montaje de las válvulas en su interior.

Ambos colaboraron en los experimentos y las implantaciones en animales.

Por lo tanto, les cedí el 25 % de mi patente para que la compartieran, convirtiéndonos así en tres propietarios de la misma.

En el laboratorio de animales, también conté con la ayuda de un anestesiólogo y un médico especializado en ecocardiografía.

De este modo, el enfoque multidisciplinario del equipo cardíaco para TAVI se estableció en el laboratorio de animales ya cuando se creó la TAVI en 1989.

A continuación, se construyó una vaina introductora de 75 cm de longitud y 41 Fr. con un diámetro externo de 13,6 mm a partir de dos tubos de plástico flexibles que se insertaban telescópicamente uno dentro del otro.

Un catéter de dilatación para valvuloplastia aórtica con balón de tres láminas de 12 Fr., reutilizado, se introdujo telescópicamente dentro del tubo de plástico interior.

En la punta de la vaina, se pegó un tubo de plástico rígido que alojaba el balón y la válvula engarzada durante la introducción vascular.

El tubo de plástico interior se utilizó para empujar el balón con la válvula engarzada hacia afuera del tubo de plástico rígido.

Debido a mis limitaciones económicas, solo disponía de un número limitado de catéteres con balón de diámetros aleatorios tras su uso en pacientes.

Lamentablemente, no siempre coincidían con el tamaño del anillo aórtico del animal.

Además, contenían contraste radiológico de su uso clínico previo, lo que hacía que el catéter y el balón fueran rígidos y frágiles.

Por otra parte, los catéteres no estaban contruidos con un solo balón circular.

En cambio, los catéteres con balón utilizados en mi institución estaban contruidos con tres balones longitudinales individuales.

Cada uno de los tres balones medía 70 mm de largo y tenía un diámetro de 12 a 15 mm.

Por lo tanto, las válvulas TAVI no eran completamente circulares al dilatarse e implantarse, sino que presentaban una forma algo triangular, debido a los tres pequeños balones.

Esto provocó un aumento de la fuga paravalvular, pero eran los únicos catéteres con balón disponibles.

Primera implantación. Prueba de concepto.
Utilizamos cerdos adultos para los implantes.

Dado que las arterias femorales de los cerdos tenían solo 3-4 mm de diámetro, se estableció un acceso retroperitoneal a la aorta abdominal y se suturó un injerto vascular grande de extremo a lado a la aorta en un ángulo de 45°.

Luego, la vaina introductora de 75 cm de longitud se insertó retrógradamente *a través* del injerto en la aorta.

El primer implante se realizó en un cerdo de 80 kg el 1 de mayo de 1989.

La suerte estuvo de nuestro lado y fue un éxito.

El tiempo transcurrido desde la concepción de la idea en Scottsdale hasta la prueba de concepto inicial fue de solo 2½ meses.

Perfeccionando la técnica

Después del primer procedimiento exitoso, realizamos una serie de implantaciones.

Todos los procedimientos fueron estudios de viabilidad agudos con animales eutanasiados después de completar el procedimiento y el corazón explantado para permitir la inspección.

Inicialmente, no todos los intentos tuvieron éxito.

A veces el cerdo moría antes de que se iniciara el cateterismo debido a una hemorragia fatal causada por la extensa cirugía abdominal.

Ocasionalmente, los balones rígidos de segunda mano se rompían antes de inflarse por completo.

A veces, los ostia coronarios se ocluían.

Otras veces la válvula se desplazaba y embolizaba porque los balones disponibles eran más pequeños que el anillo aórtico del cerdo.

En ocasiones, el balón inflado con la válvula dilatada era empujado aguas abajo hacia la aorta ascendente por el flujo sanguíneo.

De hecho, aprendimos por las malas que teníamos que comprar cerdos más pequeños si solo teníamos balones de 25 mm disponibles ese día.

La lección fue: *"¡Un tamaño de cerdo no se ajusta a todos los catéteres de balón de segunda mano!"*.

En un caso, el estudiante de medicina asistente montó la válvula al revés.

Esta válvula se implantó con éxito en la ubicación correcta, debajo de los orificios coronarios.

Inicialmente, estábamos satisfechos con la implantación, basándonos en la angiografía aórtica que mostraba un flujo sanguíneo adecuado en ambas arterias coronarias.

Sin embargo, la satisfacción duró poco, ya que pronto descubrimos que la válvula bloqueaba por completo el flujo sanguíneo desde el corazón.

Aprendí que debía verificar personalmente la orientación de la válvula en el balón, ¡y le advertí

seriamente al joven estudiante de medicina que no volviera a colocarla al revés!

También me di cuenta de que teníamos que detener temporalmente el flujo sanguíneo a través del ventrículo izquierdo para reducir el riesgo de embolización distal durante la implantación.

Por lo tanto, se desarrolló una nueva técnica experimental de cateterismo.

Se empalmaron dos catéteres vesicales blandos de 12 Fr. con un balón inflable de 40 mm en la punta.

Luego, utilizando cateterismo cardíaco derecho y la técnica de catéter de Swan-Ganz, este catéter se insertó y se hizo flotar en el tronco pulmonar común con el balón inflado a un diámetro pequeño.

Al inflar el balón a 40 mm, se bloqueó el tronco pulmonar, impidiendo el flujo sanguíneo hacia los pulmones y el corazón.

Después de unos segundos, el cerdo tenía un corazón latiendo en ritmo sinusal, pero sin flujo sanguíneo.

Entonces pudimos implantar la válvula sin riesgo de embolización distal.

En definitiva, todos estos desafíos de implantación se abordaron, comprendieron y mitigaron.

Estas preocupaciones siguen siendo relevantes incluso hoy en día, y ya se observaron en nuestros primeros trabajos.

La mayoría de las implantaciones se realizaron en el laboratorio de animales de experimentación, pero a veces nos colábamos en el laboratorio de cateterismo de cardiología clínica por la noche, cuando los pacientes se habían marchado, porque la calidad de los rayos X allí era mucho mejor

Experimentos sobre insuficiencia aórtica

Además del trabajo sobre la estenosis de la válvula aórtica, se desarrolló un nuevo modelo experimental para la insuficiencia aórtica.

El propósito fue estudiar cómo la válvula TAVI podría proteger el ventrículo izquierdo cuando se implantó en la aorta torácica descendente proximal en cerdos con insuficiencia aórtica grave.

Imitó los primeros implantes quirúrgicos de válvulas cardíacas en humanos que datan de 1952, cuando el Dr. Charles Hufnagel realizó la primera inserción de válvulas de bola enjauladas en la aorta torácica

descendente proximal en pacientes con insuficiencia de la válvula aórtica nativa.

Primero, se abrió a los cerdos a través de una laparotomía larga que continuó a través de una división larga del esternón que casi dividió al animal en dos mitades.

Luego se montó una sonda de flujo electromagnética en la aorta ascendente, y se insertaron catéteres pigtail desde las arterias carótidas hasta el ventrículo izquierdo y la aorta.

Se realizaron mediciones hemodinámicas y angiográficas basales.

Luego, la enorme vaina introductora de 75 cm de largo y 41 Fr. se insertó de forma retrógrada *a través* del injerto en la aorta abdominal, y la válvula TAVI se implantó en la parte proximal de la aorta torácica descendente.

Para crear insuficiencia aórtica, se insertó un tubo de plástico con un área de sección transversal interna de 100 mm² y con múltiples orificios laterales de forma retrógrada en la aorta ascendente y se colocó a través de la válvula aórtica nativa.

Esto creó una regurgitación aórtica aguda grave.

Luego se realizaron nuevas mediciones y angiografías.

Inicialmente, la válvula TAVI en la aorta torácica descendente proximal bloqueó el volumen de sangre de la parte inferior del cuerpo, 80-85% del volumen sanguíneo total, para que no regurgitara.

Luego, solo la sangre de la cabeza y las piernas delanteras, 15-20% del volumen sanguíneo total, podía regurgitar.

De este modo, la válvula TAVI “protegió” parcialmente el corazón con la válvula nativa gravemente insuficiente y resultó en una insuficiencia aórtica solo moderada.

Posteriormente, se insertó un catéter especial de fabricación propia desde la arteria carótida hasta la válvula TAVI.

El catéter podía desplazar los tres velos, eliminando la función de la válvula TAVI.

Esto permitió que el volumen de sangre de la parte inferior del cuerpo regurgitara a través de la válvula TAVI hacia el corazón, creando así una insuficiencia aórtica aguda y grave.

Se realizaron nuevas mediciones que mostraron un aumento de la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo gravemente insuficiente y “desprotegido”

El estudio confirmó los resultados clínicos obtenidos por el Dr. Hufnagel.

La diferencia radicaba en que él utilizó cirugía torácica clásica, mientras que nosotros empleamos técnicas basadas en catéteres.

El protocolo del estudio fue muy extenso y fisiológicamente exigente para los animales.

La mayoría de los cerdos murieron por complicaciones antes de que se completaran todas las mediciones.

De 24 experimentos con insuficiencia aórtica, solo 6 completaron el protocolo del estudio.

Las complicaciones fueron hemorragia fatal por los extensos procedimientos quirúrgicos ($n = 8$), arritmia maligna ($n = 6$), trombosis de la válvula TAVI implantada ($n = 3$) e hipertermia maligna ($n = 1$).

Estos resultados nunca se habían publicado antes porque creíamos que el modelo introducía un sesgo de selección excesivo, dadas las altas tasas de mortalidad y la variedad de modos de fallo.

Sin embargo, para información y documentación histórica, los datos se revelan ahora.

Experimentos in vitro

Al mismo tiempo, se realizó una prueba *in vitro simple*.

Se implantaron un total de 36 válvulas en aortas aisladas de cerdos utilizando balones de 25 mm ($n = 18$) y 31 mm ($n = 18$), respectivamente.

En seis válvulas dilatadas con balones de 25 mm y en seis válvulas dilatadas con balones de 31 mm, se midieron los gradientes de presión transvalvular utilizando circulación de solución salina a diferentes caudales de 5 a 8 L/min.

Ninguna de las válvulas se desplazó a estos caudales.

En otras 12 válvulas, se midió el volumen de fuga retrógrada

.

Para este estudio, las muestras aórticas con las válvulas implantadas se colgaron en posición vertical.

Se mantuvo una presión de solución salina de 100 mmHg por encima de la válvula cerrada mediante un depósito de fluido conectado a una bolsa de presión sanguínea clínica.

La fuga retrógrada se documentó midiendo el volumen de fluido que se filtró retrógradamente.

Ninguna de las 12 válvulas se desplazó durante estos experimentos a pesar de una diferencia de presión retrógrada de 100 mmHg.

Finalmente, las últimas 12 válvulas se probaron para la estabilidad mecánica de la prótesis para simular el desplazamiento..

Presentación científica

La invención de la TAVI se presentó por primera vez el 19 de mayo de 1990, en el simposio del 30.º aniversario de la Sociedad Danesa de Cardiología en Odense, Dinamarca.

En mayo de 1990, presentamos otro resumen al XII Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en Estocolmo, Suecia.

El resumen no fue aceptado para su presentación.

En junio de 1990, presentamos un manuscrito al Journal of the American College of Cardiology (JACC), que en ese momento tenía un factor de impacto de 5,9.

Dos de los cuatro revisores del JACC expresaron numerosas preocupaciones, tales como: « *falta de seguimiento a largo plazo, falta de información sobre la durabilidad a largo plazo, riesgo de desplazamiento, riesgo de formación de coágulos más grandes con embolización periférica y central, incluyendo embolización de coágulos a las arterias coronarias, riesgo de dilatación gradual o incluso necrosis de la porción de la aorta donde se implanta la válvula con posterior migración distal, falta de mediciones hemodinámicas con cálculo del área de la válvula de Gorlin*».

Por lo tanto, los dos revisores no recomendaron su publicación en JACC.

Posteriormente, el editor jefe revisó el manuscrito junto con un cardiólogo.

El editor no reveló el nombre del cardiólogo, pero nos indicó que se trataba de *un especialista en procedimientos intervencionistas*.

El cardiólogo respondió de manera muy diferente a los dos primeros revisores.

Escribió: « *Este es un manuscrito muy singular, con un enfoque sumamente creativo e innovador. Considero que está excelentemente escrito y que los datos se han recopilado y presentado con gran cuidado. Dado que el tema del informe es sumamente controvertido, podría existir cierta reticencia a publicar este trabajo en algunas revistas quirúrgicas. Sin embargo, creo que sería un error y que los datos deberían publicarse en una revista de prestigio. Debido a la calidad del trabajo y su posible relevancia a largo plazo, considero que el manuscrito debería publicarse. Creo que el Journal of the American College of Cardiology es el lugar apropiado*».

Finalmente, el editor jefe revisó personalmente el manuscrito y concluyó: « *Las deficiencias son tales que su publicación ahora es prematura. Los autores deben proporcionar un seguimiento más prolongado después de la colocación de esta válvula en condiciones pulsátiles* ».

Por lo tanto, nos escribió en julio de 1990: « *Lamento tener que rechazarlo, pero mi valoración general es que tiene una prioridad demasiado baja para su publicación en JACC*»

El siguiente manuscrito se envió a Circulation en otoño de 1990, después de haber realizado implantaciones adicionales en animales.

En ese momento, Circulation tenía un factor de impacto de 9,0.

Uno de los revisores de Circulation escribió: « *No veo ninguna utilidad posible en pacientes con estenosis aórtica calcificada* », y otro revisor afirmó: « *El informe actual es muy rudimentario* » y « *La estenosis aórtica no es un caso en el que esto pueda utilizarse* ».

De hecho, en nuestro manuscrito habíamos sugerido que « *los pacientes con estenosis aórtica calcificada tratados con valvuloplastia aórtica con balón también podrían beneficiarse de la implantación de la válvula-stent* ».

Al parecer, nuestra sugerencia provocó la reacción de ambos revisores.

El segundo revisor continuó: « *Deben abordarse las cuestiones relativas a la neointimalización, la calcificación, la trombogenicidad y el desplazamiento durante el seguimiento a largo plazo* ».

Un tercer revisor afirmó: « *Este artículo es un tanto efectista . Afirmar simplemente que esto se puede hacer de forma aguda es una práctica científica deficiente y creo que transmite un mensaje erróneo* ».

De hecho, nos resultó difícil responder científicamente a estas declaraciones de los revisores, por lo que el manuscrito fue rechazado y el editor nos escribió en febrero de 1991: « *Su prioridad sigue siendo demasiado baja para su publicación en Circulation* ».

Finalmente, en marzo de 1991, el manuscrito se envió al European Heart Journal, que en aquel entonces tenía un factor de impacto muy bajo, de tan solo 1,6.

El artículo fue aceptado y se publicó en mayo de 1992.

Esto ocurrió más de tres años después de que la idea cobrara vida en Scottsdale.

El siguiente artículo se publicó en 1993, también en una revista con un factor de impacto extremadamente bajo.

Se aceptó un resumen para una presentación en formato póster en 1992 en la 14.^a reunión científica de la Sociedad Europea de Cardiología en Barcelona, España.

Otro resumen fue aceptado para su presentación en formato póster en 1992 en la 65.^a reunión científica de la Asociación Americana del Corazón en Nueva Orleans.

Ninguna de las dos publicaciones ni los dos pósteres atrajeron mucha atención.

Parecía que la invención de la TAVI no podía publicarse en revistas internacionales de gran prestigio con altos factores de impacto ni presentarse como ponencias orales en congresos internacionales.

TAVI desde 1989 en adelante

Poco después de nuestra primera publicación sobre válvulas expandibles con balón en cerdos, el profesor Dusan Pavenik informó sobre una válvula

mecánica autoexpandible percutánea que se implantó con éxito en perros.

La válvula de primera generación de Pavenik era un diseño de bola enjaulada implantada en un procedimiento de dos pasos.

Posteriormente, Pavenik desarrolló una válvula de disco mecánica que podía implantarse en un procedimiento de un solo paso.

Durante los años siguientes, varios grupos confirmaron nuestro concepto utilizando válvulas biológicas expandibles con balón y autoexpandibles en estudios con animales.

El profesor Philippe Bonhoeffer realizó una evaluación preclínica con implantación de balón en la arteria pulmonar en un modelo de cordero, y en 2000 realizó la primera implantación percutánea de balón en humanos en un niño de 12 años con estenosis e insuficiencia de un conducto protésico desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar.

En 2001, Alain Cribier informó su experiencia con válvulas implantadas con balón en ovejas, y en 2002 realizó la implantación de FIM (por sus siglas en inglés de "*First In Man*") en un paciente adulto con una estenosis aórtica severamente calcificada.

En 2004, Cribier informó sobre la implantación en seis pacientes inoperables de alto riesgo utilizando el abordaje transseptal auricular anterógrado.

En la siguiente serie, Cribier utilizó abordajes tanto anterógrados como retrógrados.

Estas implantaciones se realizaron bajo sedación leve y anestesia local y sin circulación extracorpórea.

Los estudios fueron exitosos si se tiene en cuenta que los pacientes eran ancianos, tenían múltiples comorbilidades, estaban en la clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA) y varios de ellos estaban en shock cardiogénico.

Todos ellos habían sido considerados inoperables y rechazados para la cirugía por dos cirujanos cardíacos independientes.

Se dijo que *“tenían un pie en la tumba y el otro en una cáscara de plátano”*.

El cirujano cardíaco francés, el profesor Jacques Seguin, fue pionero en el desarrollo de una nueva válvula biológica autoexpandible (CoreValve).

Tras los primeros implantes en pacientes en la India en 2002, el profesor Eberhard Grube realizó el primer implante en humanos en Europa en 2005, seguido de un estudio de registro en 25 pacientes.

Estos procedimientos se realizaron con el paciente bajo anestesia general y con bypass femorofemoral extracorpóreo percutáneo.

Inicialmente, Cribier utilizó la vía venosa femoral percutánea, punción auricular transeptal, dilatación con balón del tabique auricular, acceso de la aurícula derecha a la izquierda, válvula mitral, ventrículo izquierdo y, finalmente, anterógrado a través de la válvula aórtica donde se avanzó el alambre guía de 260 cm de longitud y se capturó desde la arteria femoral y se exteriorizó a través de la vaina arterial.

El procedimiento era muy complejo y exigente y requería una amplia experiencia con el cateterismo cardíaco y, por lo tanto, las complicaciones eran comunes.

En consecuencia, el abordaje anterógrado se abandonó en gran medida con la llegada del procedimiento transfemoral en 2005.

Se desarrolló el acceso femoral, subclavio/transaxilar y transaórtico.

La primera implantación apical en un animal fue realizada en 2000 por el profesor John Webb en Vancouver, Canadá.

Posteriormente, se introdujo el acceso apical en humanos y pronto se convirtió en una vía preferida para los cirujanos cardíacos.

Recientemente, se ha introducido la arteria carótida como una vía de acceso alternativa.

Algunos pacientes también han sido tratados con acceso apical transcutáneo con aguja a través de un espacio intercostal, y se ha utilizado el acceso transcavo a la aorta abdominal en series pequeñas.

En 2020 se describió la primera implantación de TAVI en un modelo porcino a través de un abordaje septal interventricular.

Durante los últimos 10 años, se ha producido un desarrollo tremendo en válvulas, sistemas de administración, enfoques técnicos y en la experiencia de los médicos para adaptarse a las nuevas tecnologías.

Se han inventado nuevos dispositivos por médicos creativos, así como por la industria que desea entrar en este nuevo y muy lucrativo mercado multimillonario.

Esto ha dado lugar a muchos ensayos aleatorizados de gran tamaño.

El primer ensayo de este tipo comparó la TAVI transfemoral con el tratamiento médico, incluida la BAV, en pacientes no aptos para cirugía.

La TAVI redujo significativamente las tasas de mortalidad por cualquier causa, pero los accidentes cerebrovasculares mayores y los eventos vasculares mayores ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de TAVI.

Después de este primer estudio de referencia, se ha publicado una serie de ensayos aleatorizados que comparan la TAVI con la cirugía cardíaca en pacientes de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo para cirugía cardíaca.

La conclusión general es que la TAVI es superior o no inferior a la cirugía, y el seguimiento a 5 años confirmó estos resultados iniciales.

Por lo tanto, en pacientes de ≥ 75 años de edad, la totalidad de los datos demostró que la TAVI debería ser el tratamiento preferido independientemente del grado de riesgo quirúrgico.

Antes de la aparición de la TAVI, los pacientes con estenosis aórtica grave solo contaban con dos opciones de tratamiento: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica o tratamiento médico.

Esta situación cambió significativamente tras la aparición de la TAVI.

Actualmente, muchos más pacientes son derivados para evaluación, ya que la TAVI podría ser una opción para aquellos a quienes se les había denegado la cirugía previamente.

En muchos centros, incluido el mío, el tratamiento de primera elección para la estenosis aórtica es la TAVI en el 75-80% de los pacientes, y la SAVR (por sus siglas en inglés de *surgical aortic valve replacement*) en el 20-25% restante.

El número total de pacientes tratados por estenosis aórtica ha aumentado sustancialmente desde que podemos ofrecer tanto la SAVR como la TAVI.

El enfoque del equipo cardíaco

El enfoque multidisciplinario del equipo cardíaco TAVI se estableció en el laboratorio de animales en 1989 con la cooperación entre cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardíacos, anestesiólogos, médicos especializados en ecocardiografía y personal con formación especializada.

Esta colaboración temprana entre varias especialidades ha demostrado ser una gran ventaja para una colaboración clínica muy fructífera.

Ha aportado enormes beneficios al manejo de los pacientes.

En mi institución, fue natural para nosotros trasladar el enfoque del equipo cardíaco del laboratorio de animales al ámbito clínico.

Por lo tanto, muchos de los médicos que me asistieron en el laboratorio de animales se convirtieron en miembros de nuestro equipo cardíaco clínico de TAVI.

Nuestros dos primeros procedimientos clínicos se realizaron en 2006 con la técnica de acceso retrógrado a la arteria femoral y se llevaron a cabo en el laboratorio de cateterismo cardíaco.

Desafortunadamente, ambos pacientes fallecieron durante el procedimiento y nuestro programa de TAVI se suspendió.

Con una tasa de mortalidad del 100% para TAVI, nos dimos cuenta de que nuevamente teníamos que aprender de centros con más experiencia en el extranjero.

Por lo tanto, trajimos a varios de nuestros médicos, representantes de diferentes especialidades, a Estados Unidos y Canadá para aprender de expertos.

Además, recibimos asistencia presencial del profesor John Webb, de Vancouver, Canadá, cuando retomamos con éxito el programa en 2007.

Posteriormente, el equipo de TAVI decidió trasladar todos los procedimientos de TAVI del laboratorio de cateterismo cardíaco al departamento de cirugía cardíaca.

Se reconstruyó un quirófano para convertirlo en una amplia sala híbrida equipada con todas las instalaciones modernas para TAVI.

Actualmente, nuestros cirujanos cardíacos están capacitados para realizar cateterismos femorales e implantes valvulares, y nuestro cardiólogo asiste durante los procedimientos quirúrgicos de TAVI.

Los anesthesiólogos son responsables de la sedación, la monitorización hemodinámica y la estimulación cardíaca rápida y de respaldo.

También tienen la facultad de detener el procedimiento si se presenta hipotensión o arritmias graves que requieran corrección antes de que el procedimiento pueda continuar de forma segura.

Los médicos y enfermeros de diversas especialidades se han convertido esencialmente en médicos y enfermeros híbridos que realizan procedimientos quirúrgicos y cardiológicos de TAVI de forma conjunta, eliminando así las barreras del pasado.

Círculo TAVI cerrado

En 2011, mi padre, de 86 años, que sufría de estenosis aórtica grave y sintomática, fue tratado con un procedimiento TAVI transfemoral percutáneo).

Fue un éxito rotundo.

El mismo día de la intervención ya caminaba y fue dado de alta pocos días después.

Recuperó una vida normal sin síntomas cardíacos hasta su fallecimiento ocho años más tarde, a los 95 años.

Para mí, el ciclo se cerró.

Mi invento se convirtió en un gran logro personal y el mejor regalo que jamás pude darle a mi padre.

El mundo empresarial: La patente de Andersen

En 1989, recibimos asistencia del Instituto Danés de Tecnología (DTI) para redactar una solicitud de patente danesa.

El DTI es una institución gubernamental independiente sin ánimo de lucro cuyo objetivo es impulsar la producción de inventos daneses en empresas danesas.

El DTI solicitó asesoramiento independiente a un profesor y cardiólogo intervencionista danés.

Tras su evaluación, el DTI decidió patrocinar una solicitud de patente danesa e internacional.

La solicitud abarcaba los fundamentos esenciales de una válvula cardíaca plegable y expandible, incluyendo válvulas expandibles con balón y autoexpandibles.

Describía la implantación de válvulas cardíacas en las posiciones aórtica, pulmonar, mitral y tricúspide.

Sin embargo, la patente no se limitaba a las válvulas cardíacas.

El título era « *Prótesis valvular para implantación en el cuerpo y catéter para la implantación de dicha prótesis valvular* ».

Debido a su carácter innovador, también incluía la implantación percutánea de válvulas artificiales mediante catéter en todas las zonas del cuerpo donde se transportan fluidos.

La idea era novedosa, por lo que fue fácil obtener una patente mundial.

Era tan sólida que resultó imposible de eludir.

Posteriormente, grandes empresas la impugnaron —sin éxito— ante los tribunales de patentes. Intentaron alegar su invalidez y solicitar su

revocación para acceder al lucrativo mercado multimillonario protegido por la patente.

Sin embargo, la patente prevaleció y se mantuvo vigente en todos los litigios de patentes en Europa y Estados Unidos.

Pronto se la conoció como «la patente Andersen» en la industria y entre los abogados de patentes.

Con la solicitud de patente danesa en mano, contactamos con varias empresas danesas de dispositivos médicos.

Todas nos dijeron que les parecía muy interesante, pero declinaron participar en el proyecto.

Consideraron que los retos de desarrollo y los costes serían demasiado elevados.

Sería una inversión demasiado arriesgada y se prolongaría durante al menos 10 años antes de que se materializara un negocio rentable.

Posteriormente, contactamos con otras empresas europeas, con el mismo resultado desalentador.

En ese momento, el DTI concluyó que no lograríamos encontrar una empresa en Europa y,

por lo tanto, ya no podía seguir financiando nuestros esfuerzos para promover la invención con recursos del gobierno danés.

Nos vimos obligados a intentarlo por nuestra cuenta, sin más ayuda ni apoyo del DTI.

En 1992, tras 41 experimentos *in vivo*, nos dimos cuenta de que debíamos encontrar una empresa no europea con experiencia en válvulas cardíacas para desarrollar el invento.

Ya no podíamos lograr más fabricando válvulas y catéteres no estériles por nuestra cuenta y realizando únicamente estudios de viabilidad agudos no estériles.

Necesitábamos un patrocinio importante para continuar los experimentos con animales utilizando válvulas cardíacas estériles y los estudios de seguimiento a largo plazo.

Con la patente internacional y nuestros resultados científicos en mano, contacté a muchos de los grandes actores del mercado en ese momento; Johnson & Johnson (J&J), Medtronic, Baxter BV que en ese momento era propietaria de Edwards Lifesciences (Edwards), Boston Scientific, St. Jude

Medical, USCI-Bard, SCIMED, Trimeddyne, Meadox Surgimed, Pfizer, Astra Meditec y más.

Mis esfuerzos fueron en vano.

La respuesta de las empresas siempre era la misma:

“ Vaya, eso es interesante, nunca habíamos oído hablar de una válvula cardíaca percutánea, lo investigaremos”.

¿ Y a quiénes llamaban las empresas para pedir consejo?

¿Quiénes eran los expertos en válvulas cardíacas?

¡A los cirujanos cardíacos, por supuesto!

¿Y qué decían los cirujanos cardíacos? “

Es una idea absurda, con muy pocos pacientes que la necesiten, después de todo, no existe tal cosa como un paciente no quirúrgico.

Podemos operar a todos los pacientes y obtener resultados perfectos.

Aquí están las ocho razones principales por las que esto nunca, jamás va a funcionar.

Es una idea 'ridícula'", (repetido ocho veces, comentarios de los autores).

Se dijo que los cardiólogos no saben nada sobre la estenosis aórtica y no deberían tratar a estos pacientes, y

“ Es el proyecto más estúpido jamás escuchado... Nunca funcionará”.

Licencia de la patente a Stanford Surgical Technologies

En 1993, ya no podía costear los gastos anuales de mantenimiento de las patentes.

Necesitaba encontrar un patrocinador que las financiara o las perdería.

Una pequeña empresa, Stanford Surgical Technologies (SST), de California, me contactó en 1992 durante mi presentación de póster en la 65.^a Reunión de la Asociación Americana del Corazón.

SST quería comprar la patente, pero me negué a venderla.

En cambio, en 1993 decidí otorgarles una licencia a SST a cambio del pago de las tasas de patente, lo que permitiría mantenerla vigente.

Como aún éramos propietarios de la patente, creíamos que podíamos controlar su destino.

Esta estrategia la aprendí de la conferencia de Julio Palmaz en 1989.

Palmaz cedió los derechos de su patente a J&J, pero conservó la propiedad, una estrategia que le resultó rentable.

Durante mi visita a SST en California ese mismo año, hablamos sobre cómo podíamos avanzar juntos.

Mi objetivo final era llevar mi invento a un nivel mucho más alto y, finalmente, convertirlo en un tratamiento clínico para pacientes, y en ese momento consideré que SST era capaz de dar los primeros pasos conmigo.

Tras regresar a Dinamarca, SST me escribió:

« Nuestro primer objetivo es enviarle válvulas esterilizadas para los estudios crónicos de 1 a 2

meses que comentamos. Le mantendré informado sobre el progreso de este desarrollo».

Nunca recibí ni una sola válvula ni catéter de SST durante los años siguientes, a pesar de varias consultas que gradualmente se volvieron más insistentes.

Debido a nuestras limitaciones financieras y nuestra inexperiencia en el mundo empresarial y el derecho contractual, nuestra posición en las negociaciones del acuerdo de licencia con SST en 1993 era muy débil.

Por lo tanto, terminamos con un acuerdo muy deficiente.

No podíamos permitirnos contratar abogados independientes para que nos ayudaran en las negociaciones.

Las solicitudes de patente estuvieron a punto de caducar durante mis negociaciones con SST.

Retrasaron la redacción y firma del acuerdo hasta la fecha límite para el siguiente pago de las solicitudes de renovación de la patente, y estuvimos a punto de perderla.

Tuve que obtener préstamos bancarios privados con una hipoteca sobre mi propia casa para asegurar la vigencia de la patente durante 12 meses más, hasta que finalmente se formuló y firmó el acuerdo de licencia, una situación de la que SST se aprovechó enormemente.

Nuestro débil acuerdo de licencia otorgaba a SST una licencia exclusiva mundial, incluyendo el derecho a otorgar sublicencias y vender el acuerdo de licencia a otras empresas sin nuestra participación y sin la obligación de compartir los ingresos derivados de ello.

El acuerdo no incluía nada sobre los derechos de los inventores a participar en la empresa ni sobre nuestra participación en el desarrollo, la investigación científica o las publicaciones académicas.

Además, el acuerdo de licencia no incluía una cláusula sobre la obligación de SST de desarrollar la invención dentro de un plazo específico.

Incluso tenían la libertad de no hacer nada, lo cual resultó ser cierto.

Recibimos un pago inicial de \$20,000 para repartir entre los tres, y 5 años después comenzamos a recibir una cantidad fija de \$10,000 anuales.

El acuerdo también incluía una cláusula de regalías del 2.5% sobre las ventas, pero nunca llegamos a recibirlas.

Fue muy diferente del buen acuerdo que Julio Palmaz negoció con J&J cuando cedió la licencia de su patente de stent en 1988.

Palmaz recibió un pago inicial de \$10 millones más regalías durante 10 años, lo que, según Shawn, ascendió a "unos \$500 millones" cuando Palmaz vendió su patente a J&J en 1998.

Transferencia de la licencia de Stanford Surgical Technologies a Heartport.

SST fue fundada por cirujanos cardíacos del Hospital Universitario de Stanford.

Me prometieron desarrollar la tecnología y pagar los derechos de mantenimiento de las patentes.

Sin embargo, SST no reveló que ya habían inventado una nueva técnica quirúrgica: el Método Quirúrgico de Acceso Port-Access, una técnica

mínimamente invasiva para el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica.

Resultó que SST quería desarrollar su propia invención en lugar de mi dispositivo.

Pronto, SST cambió su nombre a Heartport para reflejar su propia invención, Heart-Port-Access, y transfirió el acuerdo de licencia de TAVI a la nueva empresa.

Dos años después, Heartport anunció que también había desarrollado una nueva tecnología de acceso port-access para la cirugía de revascularización coronaria (CABG).

Ahora poseían una tecnología para realizar tanto el reemplazo de válvula por acceso port-access combinado con la CABG por acceso port-access.

Me quedó claro por qué no desarrollaron la invención de TAVI, que era un potencial competidor de su propia invención y patentes.

En 1995, Heartport y St. Jude Medical anunciaron que habían *firmado un acuerdo mundial que incluía disposiciones para el desarrollo del producto, la concesión de licencias de patentes y el suministro de componentes, así como la venta por parte de St.*

Jude Medical de un nuevo producto desarrollado conjuntamente: el "Sistema de Válvula Cardíaca Mecánica Port-Access de St. Jude Medical, que incorpora la Tecnología Port-Access de Heartport".

Ahora era aún más evidente por qué nunca se había desarrollado la TAVI en SST/Heartport y por qué querían pagar la patente para asegurarse de que otras empresas no la desarrollaran.

El acuerdo de licencia permaneció registrado en sus archivos.

Me quejé enérgicamente varias veces al director ejecutivo de SST/Heartport, pero fue en vano.

Nunca respondió.

Heartport pagó las tasas anuales de la patente, lo que la mantuvo vigente, pero mi idea languideció durante 8 años y no se realizó ningún trabajo de desarrollo a pesar de su promesa.

En 2001, Heartport me escribió: «*Heartport, Inc. no había desarrollado un producto con licencia basado en las patentes licenciadas. Por la presente, le informo que firmamos un acuerdo de sublicencia con Percutaneous Valve Technologies en diciembre de 2000. La sublicencia cumple plenamente con el*

acuerdo original. Adjunto una copia del acuerdo de sublicencia. También adjunto dos comunicados de prensa».

Así pues, el acuerdo de licencia había pasado a manos de una nueva empresa y el acuerdo financiero entre ambas compañías nos había eludido.

Transferencia de la licencia de Heartport a Percutaneous Valve Technologies y Johnson & Johnson.

Tres semanas después, J&J adquirió Heartport por aproximadamente 70 millones de dólares, pero para entonces Heartport ya había vendido la parte cardiovascular del acuerdo de licencia a Percutaneous Valve Technologies (PVT) por un pago inicial de 1 millón de dólares, seguido de 2 millones dos años después, y el 3,5% de las acciones de PVT.

El resto del acuerdo de licencia fue adquirido por Ethicon, Inc., una filial de J&J, al igual que la propia Heartport.

En consecuencia, J&J había adquirido el 3,5% de las acciones de PVT y, por lo tanto, tenía un interés comercial en nuestro acuerdo de licencia de TAVI.

Paradójicamente, fue J&J quien adquirió los derechos exclusivos para presentar y tramitar nuevas solicitudes de extensión de patente cardiovascular, no PVT.

Esto generó mucha confusión cuando descubrimos que se habían presentado varias solicitudes de patente nuevas a nombre de los tres titulares de la patente, pero con Heartport asignada erróneamente a la misma y sin nuestro conocimiento.

También necesité comunicarme varias veces con las diferentes empresas para averiguar quién debía pagar ahora las tasas anuales de patente para garantizar la vigencia de nuestras patentes.

Resultó ser Ethicon y no PVT ni J&J.

Cuando me di cuenta de que Heartport no había desarrollado mi invento, contacté con J&J y les pregunté si estaban interesados.

En ese momento, ya habían presentado una de las solicitudes de patente de Alain Cribier sobre válvulas TAVI, pero aún no la habían desarrollado.

El vicepresidente de Desarrollo de Nuevos Negocios de J&J me llamó y me preguntó sobre nuestra patente y la licencia.

Estaba interesado en hablar sobre la concesión de licencias de la patente.

Me reuní con él y su covepresidente en California, junto con un grupo de personas clave de J&J.

Quería que J&J liberara la licencia de Heartport, dado que no la habían desarrollado.

Mi plan era ofrecer la licencia a J&J si estaban realmente interesados en desarrollarla.

Como ya habían presentado una de las solicitudes de patente de Cribier, esperaba que aceptaran.

El dictamen legal del grupo de J&J fue que no era posible liberar la licencia según las leyes de California.

Entonces sugerí que J&J simplemente comprara toda la empresa para obtener el control de la licencia.

A la gente de J&J le gustó la idea y se la recomendó a la alta dirección de la empresa, pero a la alta dirección no le interesó.

Fundamentos de las tecnologías de válvulas percutáneas

Los dos vicepresidentes de J&J se interesaron cada vez más.

Abandonaron J&J y comenzaron a negociar con Heartport para adquirir nuestro acuerdo de licencia.

Comprendieron que, para crear una nueva empresa exitosa, debían poseer la licencia de la patente de Andersen.

PVT fue fundada por cuatro personas: los dos exvicepresidentes de J&J, el profesor Marty Leon de Nueva York y el profesor Alain Cribier de Rouen, Francia.

PVT recaudó aproximadamente 19 millones de dólares en capital de inversión para adquirir la licencia y desarrollar la idea.

Varias empresas estadounidenses, como Medtronic, Boston Scientific Corp., J&J y Oxford Bioscience, junto con dos empresas israelíes, Aran Research & Development y Medica Venture Partners, invirtieron en PVT y todas ellas se convirtieron en miembros del consejo de administración.

Establecí una asociación sin ánimo de lucro con PVT, pero no tenía capital para invertir.

Gran parte del desarrollo inicial fue realizado por Aran Research and Development Ltd. en Israel.

Los implantes en animales se realizaron en París.

La implantación del FIM fue realizada por el profesor Alain Cribier en Rouen, Francia, en 2002 y fue un gran éxito.

Transferencia de la licencia de Percutaneous Valve Technologies a Edwards Lifesciences.

En 2004, Edwards adquirió PVT y el acuerdo de licencia por un pago inicial de 125 millones de dólares y hasta 30 millones adicionales al alcanzar hitos clave.

Adquirir PVT fue una decisión difícil para Edwards.

Edwards era el fabricante líder mundial de válvulas cardíacas quirúrgicas y sus clientes eran cirujanos cardíacos.

Varios miembros de su consejo asesor también eran cirujanos cardíacos.

Se oponían a la adquisición porque la TAVI no se centraba en la cirugía cardíaca, sino en la cardiología intervencionista, y no recomendaban a Edwards un cambio tan radical en su estrategia empresarial.

Cuando Alain Cribier realizó el FIM y una pequeña serie de implantaciones con la válvula PVT, el director ejecutivo de Edwards se percató de que su empresa estaba muy rezagada en el desarrollo interno de la TAVI, y que PVT les llevaba varios años de ventaja .

El director ejecutivo de Edwards reconoció que PVT podría vender su empresa por una suma considerable a uno de los competidores de Edwards, lo que la superaría y dejaría a Edwards como una empresa menor en el mercado de válvulas cardíacas.

El director ejecutivo de PVT tenía una clara preferencia por Edwards para desarrollar su tecnología, ya que Edwards era la empresa líder mundial en válvulas cardíacas.

Poseían toda la experiencia necesaria, pero también era consciente de que Medtronic, Boston Scientific y J&J, que ya formaban parte del consejo de administración de PVT, contaban con una

situación financiera mucho más sólida y podían adquirir PVT por una suma enorme, superando así la oferta de Edwards.

Entonces, el director ejecutivo de PVT orquestó una estrategia muy ingeniosa.

Primero, llamó al director ejecutivo de Edwards y concertó una reunión confidencial.

El director ejecutivo de PVT propuso una estrategia para resolver el problema de las ofertas excesivas de las empresas más ricas.

Ambos directores ejecutivos acordaron que Edwards presentara una oferta de 125 millones de dólares en efectivo, sin ningún documento de términos y condiciones.

Ambos predijeron que las demás empresas no podrían igualar tal oferta en efectivo con tan poco tiempo de antelación.

Todo dependía del momento oportuno y del capital.

Tras una planificación minuciosa, el director ejecutivo de PVT, de forma inesperada, dio a las demás empresas solo 72 horas para decidir si

presentaban una oferta superior en efectivo o la rechazaban.

Les mostró el contrato que Edwards ya había firmado.

Como era de esperar, las demás empresas no podían tomar una decisión así en 72 horas, especialmente no en efectivo y sin la oportunidad de negociar un acuerdo preliminar.

Obviamente, el contrato se adjudicó a Edwards.

Desarrollo posterior de TAVI en Edwards Lifesciences

PVT se trasladó de su sede en Nueva Jersey a la sede de Edwards en Irvine, California, junto con personal clave de PVT, quienes se integraron a Edwards.

El equipo de PVT estableció su propia unidad de investigación y desarrollo dentro de la empresa Edwards, donde tuvieron total libertad para desarrollar la TAVI.

Para mi gran decepción, Edwards decidió llamar a la válvula "válvula Cribier-Edwards".

Esta elección de nombre me enfureció, ya que tanto PVT como Edwards habían reconocido en varias ocasiones que la válvula TAVI se basaba en mi invención y en la patente de Andersen.

Tras tensas reuniones cara a cara con Edwards, donde argumentaron que Cribier era muy famoso y yo no, lo cual era cierto, finalmente aceptaron mi punto de vista y el nombre pronto se cambió a la válvula Edwards SAPIEN, más neutral.

Edwards continuó invirtiendo, desarrollando y perfeccionando la tecnología TAVI, convirtiéndola en un tratamiento que salva vidas para miles de pacientes.

También se convirtió en un enorme éxito financiero para la empresa.

Continué siendo socio en esta historia de éxito no comercial con Edwards.

La patente original seguía siendo nuestra, pero no recibimos nada del acuerdo entre PVT y Edwards, ni regalías por las ventas anuales de la válvula SAPIEN de Edwards, que solo en 2021 se estimaron en 3.500 millones de dólares.

La lucha por las patentes: Corevalve contra Edwards Lifesciences

En 2007, se inició una disputa por patentes entre la empresa francesa CoreValve Inc. (CoreValve) y la patente de Andersen.

CoreValve había desarrollado una válvula TAVI autoexpandible que infringía la patente de Andersen, ya que éramos los titulares de los derechos de propiedad intelectual del diseño.

Esta disputa dio lugar a una batalla legal con múltiples litigios en Europa y Estados Unidos durante los siguientes siete años.

En primer lugar, CoreValve alegó que la patente de Andersen era inválida y debía ser revocada.

Presentaron una demanda por infracción de patente contra nosotros, los titulares de la patente, en Londres.

En 2005, CoreValve, que por aquel entonces tenía su sede en París, se puso en contacto conmigo.

Me invitaron a firmar un contrato de consultoría y me prometieron una generosa remuneración por mis servicios.

Sin embargo, durante ese período ya colaboraba con Edwards y realizaba implantaciones en animales en Irvine, California, impartía charlas educativas en la empresa y conferencias científicas en los simposios de Edwards en Europa y Estados Unidos.

Por lo tanto, consideré que no podía trabajar con dos empresas competidoras.

CoreValve no me informó de que planeaban presentar una demanda por infracción de patente contra nosotros tres, los titulares de la patente, en Londres.

Nos enteramos por primera vez cuando recibimos una carta personal estrictamente confidencial del Tribunal Superior de Justicia de Londres en 2007, en la que se nos requería que compareciéramos en Londres para defender nuestra patente.

No podía creer que me hubieran ofrecido un puesto de consultor en CoreValve y que, poco después, me convirtiera en el objetivo de una demanda por infracción de patente.

Poco antes de que comenzaran las audiencias judiciales en Londres, Edwards sugirió que podrían defender la patente con sus abogados de forma

gratuita para nosotros tres, los titulares de la patente.

No teníamos abogados propios y no podíamos permitirnos contratar representación legal.

Afortunadamente, no aceptamos de inmediato el deseo de Edwards de adquirir la propiedad de las patentes de Andersen.

En ese momento, Edwards ya había invertido una enorme cantidad de dinero en desarrollo y ensayos clínicos y había obtenido la aprobación para la comercialización en Europa en 2006, por lo que las patentes tenían un valor extremadamente alto para ellos.

Por lo tanto, les convenía enormemente que las patentes se mantuvieran vigentes en los litigios, ya que no querían compartir el mercado europeo y estadounidense con otras empresas.

Al mismo tiempo, Edwards había presentado una demanda contra CoreValve en Düsseldorf, Alemania, alegando que la patente de CoreValve infringía las patentes de Andersen.

CoreValve se había trasladado de París a Irvine, California, y la disputa continuó en Estados Unidos.

En 2008, Edwards presentó una nueva demanda por infracción de patentes contra CoreValve en Estados Unidos.

La demanda solicitaba medidas cautelares y una indemnización por daños y perjuicios por la infracción de la familia de patentes de Andersen.

La lucha por las patentes: Medtronic contra Edwards Lifesciences

En 2009, Medtronic adquirió CoreValve por 700 millones de dólares más dos pagos por hitos de 75 millones de dólares y continuó la batalla legal por la patente en EE. UU. con mayor agresividad.

En 2010, un jurado federal estadounidense dictaminó que la patente de Andersen era válida y que Medtronic la había infringido deliberadamente.

El jurado otorgó a Edwards 72 millones de dólares en concepto de daños y perjuicios y 1,3 millones de dólares como regalías razonables, y la determinación de intencionalidad permitió a Edwards solicitar daños y perjuicios aumentados hasta tres veces esa cantidad.

Medtronic apeló el fallo, pero en 2012 el Tribunal de Apelaciones de EE. UU. confirmó la decisión.

El Tribunal de Apelaciones también ordenó espontáneamente al Tribunal Federal que reconsiderara la solicitud de Edwards de una orden judicial preliminar que prohibiría la fabricación y venta del sistema ReValving de Medtronic en los EE. UU. porque el juez encontró que *“Hay evidencia de que Medtronic puede haber intentado acumular dispositivos infractores en los Estados Unidos después del veredicto (fallo judicial de 2010, comentario de los autores) como parte de un plan más amplio para superar a Edwards en el mercado de THV”*.

Se celebraron varias audiencias judiciales en EE. UU., donde J. Michael Hasenkam nos representó a los tres titulares de patentes y compareció ante el tribunal en Wilmington, Delaware, para apoyar a Edwards.

En 2014, el Tribunal Federal dictó la orden judicial que obligaba a Medtronic a cesar las ventas en EE. UU. en un plazo de 7 días.

El Tribunal también ordenó: *«Las partes deberán entablar de inmediato conversaciones para determinar conjuntamente un mecanismo mediante el cual se pueda proporcionar un número suficiente de dispositivos CoreValve Generación 3 a los*

hospitales y clínicas que ya están capacitados en su uso».

El Tribunal ordenó que, en un plazo de 36 días, «*las partes informarán al tribunal por teleconferencia sobre el estado de sus conversaciones*».

El Tribunal no esperaba que las conversaciones culminaran en un acuerdo general en tan poco tiempo, pero quería asegurarse de que se hubieran iniciado las negociaciones entre las dos empresas.

Acuerdo de licencia cruzada de patentes

El día 35, Edwards y Medtronic anunciaron que habían finalizado un acuerdo completo para desestimar todos los casos pendientes a nivel mundial en el campo de las válvulas transcatéter y quirúrgicas durante los 8 años de vigencia del acuerdo.

Según los términos de un acuerdo de licencia cruzada de patentes, Edwards había otorgado a Medtronic el derecho a fabricar y vender el sistema Medtronic ReValving bajo la licencia de Edwards.

Medtronic realizó un pago único a Edwards de 750 millones de dólares en efectivo.

Además, Medtronic paga a Edwards regalías continuas hasta abril de 2022.

Los pagos de regalías se basan en un porcentaje de las ventas de CoreValve de Medtronic, sujeto a un pago anual mínimo de 40 millones de dólares.

Así, tanto Edwards como Medtronic se beneficiaron de su negocio multimillonario basado en mi invención y establecieron un acuerdo por el cual Medtronic continúa pagando regalías a Edwards hasta varios años después del vencimiento de la patente de Andersen.

Me sentí decepcionado, porque, después de todo, se trataba de mi invención y propiedad intelectual sobre la que las dos empresas estaban negociando.

Anticipaba que serían justos, se pondrían en contacto con nosotros y rectificarían nuestro contrato de licencia defectuoso para que el acuerdo también beneficiara a los innovadores, pero no fue así.

Esta es una lección importante para los nuevos inventores.

Supervivencia de las patentes de Andersen

Cuando comenzaron los litigios en 2007, nadie imaginaba que TAVI alcanzaría un éxito financiero tan rotundo.

Sin embargo, sabíamos que el éxito financiero, tanto para Edwards como para nosotros, dependía del valor de mi invención y de la vigencia de la patente Andersen.

Por lo tanto, Edwards y nosotros, los tres titulares de la patente, formamos una alianza para asegurar que la patente Andersen prevaleciera en todos los litigios.

Si lográbamos el éxito junto con Edwards, los tres titulares de la patente deberíamos recibir una participación justa y sustancial en el resultado, si lo hubiere, mientras nuestra alianza se mantuviera.

Además, nos comprometimos con Edwards a participar en reuniones con la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) y a ayudarlo a extender la vigencia de las patentes Andersen más allá de la fecha de vencimiento prevista.

Nuestras reuniones con la USPTO fueron exitosas y lograron extender la vigencia de las patentes por dos años y medio, hasta 2016.

Durante siete años, trabajamos arduamente junto con Edwards en los litigios de patentes, participando en innumerables reuniones en Europa y Estados Unidos.

En 2014, las patentes de Andersen finalmente prevalecieron y se mantuvieron vigentes en todos los litigios y en todos los países.

Hasta el momento, ambas partes cumplimos con las obligaciones de nuestra colaboración.

Edwards recibió una cuantiosa compensación económica de más de mil millones de dólares.

Sin embargo, inesperadamente, esta compensación no nos fue entregada, a pesar de lo prometido.

Para los nuevos inventores, es importante recordar y aprender de esta maniobra.

Tras el fallo de 2012, Edwards había prevalecido sobre Medtronic en todos los litigios anteriores.

Todos los jueces estadounidenses habían declarado unánimemente que Medtronic había infringido deliberadamente las patentes de Andersen.

Además, los jueces de varios tribunales estadounidenses se indignaron con Medtronic al descubrir que la empresa había presentado pruebas engañosas, y un juez afirmó que *«Medtronic era plenamente consciente de que su declaración ante los tribunales era falsa en el momento de realizarla»*.

Asimismo, el Tribunal Supremo denegó la apelación de Medtronic.

Esta era la situación antes del fallo judicial definitivo de 2014.

Con tal posición jurídica, la probabilidad de que Edwards prevaleciera y Medtronic perdiera el fallo judicial definitivo debió ser evidente para ambas empresas.

Además, estaban agotadas tras siete años de interminables y costosas batallas por patentes en Europa y Estados Unidos.

Por lo tanto, especulamos que se dieron las condiciones para un acuerdo voluntario anticipado,

y hoy creemos que dichas negociaciones sobre las patentes de Andersen ya se habían iniciado en secreto mucho antes del fallo definitivo de 2014.

En 2014, nos reunimos con la jefa de asuntos legales de Edwards en Dinamarca unas semanas antes de que el acuerdo con Medtronic se hiciera público, algo que nos sorprendió gratamente.

La abogada nos informó de que el litigio con Medtronic seguía en curso y que probablemente se prolongaría durante años, con un resultado totalmente impredecible.

Nos dijo que, si Edwards y nosotros perdíamos el litigio, los tres innovadores no recibiríamos nada conforme a nuestro acuerdo de colaboración.

Al interrogar a la abogada, afirmó tener información adicional que no podía revelarnos debido a las normas de confidencialidad estadounidenses.

Hoy sospechamos que sabía perfectamente que el acuerdo entre Edwards y Medtronic ya estaba cerrado y solo faltaba su publicación, mientras que las negociaciones con nosotros podían concluirse para que Edwards se ahorrara una gran cantidad de dinero que nos correspondía según nuestro acuerdo de colaboración.

Entonces, nos sugirió que pusiéramos fin a nuestra colaboración de siete años para que los tres titulares de patentes al menos recibiéramos alguna compensación de Edwards, en lugar de esperar varios años y arriesgarnos a perderlo todo.

Nos oponíamos porque habíamos luchado arduamente junto con Edwards durante 7 años y, hasta entonces, habíamos prevalecido en todos los litigios similares contra CoreValve y Medtronic tanto en Europa como en EE. UU.

Por lo tanto, predijimos que volveríamos a prevalecer en el litigio final, que podría recompensarnos con una gran parte de la indemnización de Edwards.

La abogada llamó varias veces a la sede de Edwards en EE. UU. durante la reunión y luego comenzó a amenazarnos con un litigio costoso y de un año de duración en los tribunales estadounidenses si no aceptábamos su propuesta.

Jamás imaginé que yo, el inventor de TAVI, sería amenazado con un litigio por la empresa líder mundial en válvulas cardíacas, especialmente después de haber trabajado tan arduamente juntos durante tantos años para defender las patentes de

Andersen y llevar la invención a la fase clínica y financiera.

Sin embargo, la creciente presión legal sobre nosotros por parte de la abogada y la sede de Edwards en California se hizo tan fuerte que cedimos.

Esto puso fin prematuramente a nuestra asociación con Edwards.

Para nuestra sorpresa y consternación, pocas semanas después, y no años después como nos explicó la abogada, el acuerdo entre Edwards y Medtronic se hizo público repentinamente.

Entonces nos dimos cuenta de que nos habían apartado de una parte justa y sustancial de la indemnización de mil millones de dólares que Edwards debía recibir, pocas semanas antes de que se anunciara el acuerdo.

Perdimos nuestra colaboración y una compensación justa, y Edwards se ahorró una enorme cantidad de dinero.

Hoy creemos que la abogada de Edwards sabía perfectamente que el acuerdo con Medtronic ya

estaba cerrado cuando viajó a Dinamarca para poner fin a nuestra colaboración prematuramente.

Este tipo de estrategias de las empresas hacia los inventores son un ejemplo que conviene recordar para los nuevos inventores.

Cuando nos asociamos con Edwards, desconocíamos que, como titulares de la patente, teníamos derecho a resolver la disputa con la contraparte (CoreValve y Medtronic), ya que normalmente es el titular de la patente, y no el licenciataria, quien puede negociar un acuerdo en litigios de patentes.

Si bien a Edwards no le habría gustado, dado que había invertido una gran cantidad de dinero, probablemente podríamos haber negociado un acuerdo mucho mejor con Medtronic y Edwards si hubiéramos ofrecido a Medtronic un acuerdo de licencia cruzada que nos compensara con una suma sustancial.

Dado el gran interés de ambas compañías en la patente y la enorme oportunidad de negocio que esta representaba, podríamos haber negociado un acuerdo de licencia con ambas y haber recibido regalías dobles de por vida.

Sin embargo, los abogados de Edwards no nos informaron sobre nuestros derechos legales para resolver la disputa con Medtronic, y no contábamos con abogados independientes que nos asesoraran.

En cambio, Edwards negoció unilateralmente un acuerdo millonario con Medtronic y les vendió una licencia cruzada sin que nosotros participáramos.

Esto también es importante para los nuevos inventores.

Mantengan la propiedad de su patente para poder controlar su destino y contraten a sus propios abogados.

Este fue el trasfondo del éxito de Julio Palmaz cuando finalmente vendió su patente a J&J en 1998 por una suma enorme.

Un médico en los tribunales de patentes

En lugar de fama y fortuna, la invención del TAVI me brindó una experiencia vital increíblemente singular, que jamás habría obtenido de otra manera.

Se trató de la vida en los tribunales de patentes de varios países alrededor del mundo, todos abarrotados de abogados y jueces, muchos de ellos vestidos con túnicas medievales negras y largas

pelucas blancas, debatiendo y juzgando sobre mi propiedad intelectual.

También se celebró una declaración aquí en Dinamarca, donde Medtronic/CoreValve envió a un grupo de sus abogados para interrogar a los tres titulares de patentes daneses en una sala de conferencias de un hotel que se había convertido oficialmente en una sala de audiencias estadounidense para la declaración.

Estábamos acompañados por un grupo de abogados de Edwards sentados al otro lado de la mesa.

Los tres fuimos interrogados individualmente durante varias horas y todo quedó grabado en vídeo durante las audiencias.

Posteriormente, nuestra colaboración con Edwards consistió en participar en audiencias judiciales en todo el mundo y en reuniones con sus abogados, así como en entregar toda la información relevante y todos los datos brutos, incluidos los primeros prototipos de las válvulas.

El espacio de trabajo del equipo legal de Edwards, denominado "La Sala de Guerra", era un hervidero de gente, ordenadores y documentos ubicado en un

hotel junto al edificio del tribunal en Wilmington, Delaware, EE. UU.

En la sala del tribunal, los abogados de Medtronic tergiversaron la redacción y alegaron que mi idea, estudios y publicaciones eran inútiles y, por lo tanto, la patente de Andersen era inválida.

Los abogados de Edwards, por otro lado, afirmaron que los datos, las publicaciones y la patente eran válidos y que el diseño de Medtronic/CoreValve estaba incluido en la patente de Andersen porque describía claramente tanto válvulas expandibles con balón como autoexpandibles.

En consecuencia, Edwards alegó que CoreValve infringía las patentes de Andersen y los tribunales le dieron la razón.

Después de siete años de audiencias judiciales, la patente finalmente prevaleció en 2014, lo que poco después dio lugar al acuerdo de licencia cruzada entre Edwards y Medtronic, que sigue vigente hasta 2022.

Discusión

En 1989, en Scottsdale, aprendí de Julio Palmaz que un inventor nunca debe rendirse.

Debe luchar por su idea y su propiedad intelectual, incluso cuando todo parezca inútil.

Resultó ser un buen consejo, porque cuando un inventor concibe una idea disruptiva y "descabellada", debe esperar resistencia y escepticismo, incluso de sus propios colegas y de las sociedades académicas.

Un invento tan disruptivo como el TAVI crea un cambio de paradigma y transforma el concepto mundial de normalidad, y genera resistencia y molestia cuando el inventor afirma que las reglas establecidas ya no definen el juego.

Cuando el inventor anuncia que la cirugía cardíaca ya no es necesaria para implantar válvulas cardíacas artificiales, muchos colegas no le creerán, e incluso algunos reaccionarán con enojo.

Esta reacción es generalizada, incluso a nivel de editores y comités de revisión de revistas científicas.

En mi caso, la incredulidad y el rechazo generalizado duraron 17 años antes de que la primera válvula comercial llegara al mercado.

Esto ilustra cuánto hay que esforzarse y luchar por una idea, y durante ese tiempo el tiempo corre en contra de la patente.

Consejos para inventores

Es importante que presentes una solicitud de patente antes de contactar con una empresa.

De lo contrario, no tendrás nada que ofrecer ni con qué negociar.

La empresa podría simplemente quedarse con tu invención sin coste alguno.

Además, la invención tendrá mayor valor para la empresa si ya la has protegido mediante una solicitud de patente o una patente.

Debes insistir en que la empresa firme un acuerdo de confidencialidad.

Sin embargo, ten en cuenta que esto podría no ser de gran utilidad para ti.

Si la empresa incumple el acuerdo de confidencialidad, la única opción es iniciar un litigio, que será muy largo y costoso.

Mientras tanto, el plazo de la patente seguirá corriendo.

Debes contratar a tus propios abogados desde el principio.

Si no puedes permitirte, la empresa debe aceptar sufragar los gastos de tu representación independiente.

Si no aceptan, no debes negociar con ellos.

Recuerda que pueden ser muy fríos y sin escrúpulos, y no querrán que el inventor se encuentre en una posición legal sólida durante las negociaciones.

Lamentablemente, quieren aprovecharse de tu situación financiera relativamente precaria, tu inexperiencia en el mundo de los negocios y el derecho contractual, y tu deseo de que tu idea se desarrolle y, finalmente, se implemente.

También debes exigir que la empresa invierta y desarrolle tu invención en un plazo determinado; de lo contrario, la licencia debe devolverse gratuitamente para que puedas encontrar otra empresa, y no debes aceptar compensarlos por sus gastos.

Si no tienen éxito en el desarrollo de tu idea, es su responsabilidad.

Ese es el riesgo que asumen.

Debes insistir en recibir una compensación adecuada con un pago inicial, pagos por hitos, regalías y participación accionaria en la empresa.

Si se trata de una pequeña empresa emergente como PVT, es preferible adquirir participación accionaria que obtener dinero de la empresa, ya que la empresa emergente necesita el capital para el desarrollo de tu invención.

La participación accionaria aumentará de valor si tu invención resulta ser un éxito financiero, ya sea dentro de la propia empresa o a través de una empresa más grande que la adquiera.

Ese fue el caso de PVT cuando Edwards la compró.

Es importante destacar que la licencia y el acuerdo financiero deben permanecer vigentes de por vida, incluso después de la expiración de su patente.

Esto se puede ilustrar con mi propia historia de TAVI.

El tiempo transcurrido desde la solicitud de patente hasta las ventas comerciales fue largo.

Nuestra solicitud de patente danesa se presentó en 1990, la solicitud europea en 1991 y la solicitud estadounidense en 1993 y nuevamente en 1994.

Las patentes europea y estadounidense se otorgaron en 1995.

La primera aprobación para ventas comerciales en Europa se otorgó tanto a Edwards como a CoreValve en 2007 y para ventas en EE. UU. a Edwards en 2011 y a Medtronic en 2014.

En consecuencia, el tiempo desde la primera solicitud de patente hasta las primeras ventas comerciales en Europa fue de 17 años, y en EE. UU. de 21 años, que es la vida útil de una patente.

Es bastante normal que la transición de un paradigma dominante como la cirugía cardíaca para el tratamiento de la estenosis aórtica a un nuevo paradigma como TAVI puede durar 15 a 20 años o más.

Esto significa que su patente puede expirar antes de que comiencen las ventas comerciales y usted no

recibe regalías por las ventas si el acuerdo está relacionado con la patente y no es de por vida.

Sin embargo, su idea, invención y propiedad intelectual se mantienen vigentes de por vida, por lo que las regalías también deberían serlo mientras la empresa obtenga ingresos de su invención.

En nuestro caso, nunca recibimos regalías por ventas.

Sin embargo, aún hoy, en 2021, Medtronic y Edwards pagan regalías basadas en las ventas de mi invención.

Esto demuestra que, en el mundo de las grandes multinacionales, las regalías pueden otorgarse entre empresas mucho después de que las patentes hayan expirado.

Por lo tanto, las mismas reglas deberían aplicarse también a los inventores menos privilegiados.

Consejos para empresas

A diferencia de nosotros, los médicos e innovadores, las industrias parecen emplear a un gran contingente de abogados cuyo trabajo consiste en garantizar que la empresa pague lo menos posible, o nada, por la invención original.

Por lo tanto, pueden aprovecharse de nosotros, o incluso engañarnos, si sus líderes no se responsabilizan del trato que la empresa da a los inventores.

Incluso en 1993, una pequeña empresa como SST había contratado a su propio Asesor Jurídico Jefe de Patentes.

Era mucho más astuto que yo en la formulación de la ley contractual y sabía cómo ejercer la máxima presión financiera.

De hecho, puede que sea su función dentro de la empresa, pero en última instancia, siempre es responsabilidad del director ejecutivo y del consejo de administración controlar a los abogados y garantizar que los inventores reciban un trato justo, respetuoso y correcto.

Cuando una empresa compra una patente, una licencia o una sublicencia y firma un acuerdo, también compra el historial de investigación científica.

En el caso de TAVI, nos llevó más de seis años de arduo trabajo y lucha para crear el enorme valor de la invención y la sólida patente.

Por lo tanto, la licencia no es simplemente un trozo de papel que se puede vender a otra empresa sin reconocer el arduo trabajo de los innovadores.

Inicialmente, el valor comercial de una invención y una patente/licencia es bajo porque nadie sabe si se convertirá en un éxito comercial.

Por lo tanto, el pago inicial al inventor también puede ser bajo.

En nuestro caso, fue un pago inicial de \$20,000, lo cual era justo en ese momento.

Cuando Heartport vendió la licencia a PVT, el valor había aumentado a \$3 millones más el 3.5% de las acciones de PVT, y cuando Edwards compró PVT por \$125 millones más \$30 millones, el valor de la licencia había aumentado significativamente, pero esto no se reflejó en regalías para los titulares de la patente.

Cuando Edwards desarrolló la invención e inició las ventas comerciales, el valor de la patente y la licencia aumentó drásticamente con nuestra ayuda.

Por lo tanto, también debería haberse compartido con los inventores.

Lo mismo sucedió cuando Edwards otorgó una licencia cruzada de la invención a Medtronic varios años después de que la patente hubiera expirado.

Ninguna de las dos compañías rectificó el acuerdo de licencia original defectuoso ni compartió el valor del dispositivo con los inventores.

Consejos para inventores y empresas

Espero que mi historia empresarial sirva de inspiración y de advertencia para los nuevos inventores y también para las empresas.

Los médicos se forman en ciencias naturales y médicas, no en derecho.

Destacamos por generar ideas y productos innovadores que las empresas necesitan y de los que pueden beneficiarse al desarrollarlos más allá de la fase inicial de innovación.

Inventores y empresas deben encontrar una mejor manera de colaborar en el futuro para desarrollar nuevos tratamientos y productos.

Nos necesitamos mutuamente, y toda buena colaboración debe ser mutuamente beneficiosa.

Hasta ahora, la invención del TAVI ha supuesto un cambio radical en la práctica clínica, generando un gran valor para los pacientes.

Ha provocado un importante cambio de paradigma y ha transformado radicalmente la forma en que tratamos a los pacientes con estenosis aórtica en todo el mundo.

Ha salvado miles de vidas y ha generado negocios multimillonarios para varias empresas e inversores, pero los inventores y la institución académica donde se inventó el TAVI no obtuvieron una ventaja ni remotamente comparable de este éxito.

En el futuro, la cooperación entre inventores académicos y empresas debería ser transparente y parcialmente pública para facilitar nuestra libertad académica de enseñar y publicar.

De lo contrario, los inventores académicos se ven atados de manos y pies y no pueden informar la verdad tal como la perciben.

Ya en 1993, los abogados de SST formularon cláusulas de confidencialidad y todas las empresas sucesivas involucradas en la licencia y las patentes enviaron nuevos acuerdos con cláusulas de confidencialidad que nos vimos obligados a firmar.

Como médicos, apenas entendíamos de qué se trataba todo aquello.

Nuestros acuerdos de confidencialidad con Edwards son vitalicios, por lo que la historia actual de TAVI jamás podría contarse sin infringir algunas de las cláusulas secretas del acuerdo.

Por ejemplo, hoy no tengo permitido decir la verdad de que en 2007 formamos una sociedad para defender nuestra patente, ni revelar cómo ayudamos a Edwards durante muchos años en litigios en Europa y EE. UU. para asegurar que la patente de Andersen prevaleciera y se mantuviera vigente.

Del mismo modo, no tengo permitido revelar cómo ayudamos a Edwards en reuniones con la USPTO para prolongar con éxito la vigencia de la patente de Andersen.

Además, no debo explicar cómo se manipuló nuestra asociación con Edwards, lo que provocó su abrupta finalización y nos impidió recibir la cuantiosa indemnización que nos correspondía según el acuerdo.

Sin embargo, esta información comercial es crucial para el aprendizaje de los nuevos inventores y solo puede divulgarse si no estamos sujetos a cláusulas de confidencialidad.

Resumen

Cuando un inventor académico concibe una idea innovadora con potencial para revolucionar el panorama científico y generar un cambio de paradigma, debe estar preparado para el escepticismo, la resistencia y la irritación que pueda generar al afirmar que las reglas establecidas ya no rigen el juego.

Su desarrollo estará plagado de altibajos.

Algunos colegas no le creerán e incluso reaccionarán con enojo si cuestiona su propio campo.

La respuesta es generalizada, llegando incluso a editores y comités de revisión de revistas científicas, e incluso a figuras influyentes dentro de sus propios colegas y sociedades académicas.

Al mismo tiempo, debe luchar por su propiedad intelectual, incluso cuando parezca inútil.

La industria debe comprender que el inventor académico no se rige por el mundo de los abogados, los contratos y las patentes como las empresas.

Por lo tanto, recae sobre la empresa la responsabilidad de establecer un código de conducta adecuado que garantice un trato justo para el inventor.

Esta ética empresarial beneficiará a empresas, inventores y pacientes.

Abstracto

Esta historia trata sobre la invención del implante transcatóter de válvula aórtica (TAVI) y las personas que lo transformaron de un concepto y un dispositivo primitivo en un tratamiento revolucionario que salva vidas a cientos de miles de pacientes con estenosis de la válvula aórtica.

Es un ejemplo inspirador de una nueva tecnología disruptiva que comenzó con una idea que la mayoría descartó.

La historia describe los altibajos desde la idea, el diseño, la construcción, las pruebas en animales, la prueba de concepto, los obstáculos para la publicación científica, la patente, el acuerdo de

licencia, la cooperación con varias empresas, las batallas legales en los tribunales de patentes de Europa y Estados Unidos, y finalmente cómo las empresas multinacionales eludieron financieramente al inventor.

También es una historia sobre las dificultades y batallas que el inventor experimentó al verse inmerso en un mundo de abogados y disputas de patentes.

Espero que mi historia personal y mi trayectoria sirvan de inspiración y advertencia para los nuevos inventores.

Palabras clave: transcatóter, estenosis aórtica, invención, desarrollo, historia, patente, TAVI, TAVR

* Henning Rud Andersen. Wikipedia. https://da.wikipedia.org/wiki/Henning_Rud_Andersen

* * Andersen HR. How Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Was Born: The Struggle for a New Invention. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 29;8:722693. doi: 10.3389/fcvm.2021.722693. PMID: 34660724; PMCID: PMC8511628.