

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume

73

Suplemento
Supplement

1

Abril-Junio
April-June

2003

Artículo:

Nueva generación de bioprótesis del
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Nueva generación de bioprótesis del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Alejandro Juárez Hernández,* Tomás Efraín Sánchez Pérez**

Resumen

El INC ha sido pionero en México en producir prótesis cardíacas. Desde los años 70 ha producido e implantado más de 2,500 bioprótesis, primero de duramadre y posteriormente de pericardio bovino. Actualmente está iniciando la producción de una nueva generación de bioprótesis, tanto de pericardio bovino como porcino, con y sin soporte, a las que se les ha agregado un sistema para reducir la calcificación, producto de investigación del Departamento de Biotécnica Aplicada. Se reportan en este trabajo los primeros casos operados con una de estas nuevas prótesis, el implante de injertos completos para sustitución de aorta ascendente y de arteria pulmonar.

Summary

NEW GENERATION OF BIOPROSTHESES AT THE NATIONAL INSTITUTE OF CARDIOLOGY (INCICH)

The INC has been a pioneer in producing cardiac bioprosthetic in Mexico. Since the 1970's it has produced and implanted more than 2,500 bioprostheses, first made of duramater and later on, made of cattle pericardium. Nowadays, it is working on the production of a new generation of bioprostheses of cattle pericardium as well as of pigs with or without support; to these, a system to reduce calcification has been added, as a result of research being performed at the Applied Biotehnics Department. In this work we report the first cases operated with one of these new prostheses, the implant of complete grafts to substitute the ascending aorta and pulmonary artery.

Palabras clave: Bioprótesis. Pericardio bovino. Calcificación.

Key words: Bioprostheses. Cattle pericardium. Calcification.

Antecedentes

El Departamento de Biotécnica Aplicada del INC ha investigado durante varios años la posibilidad de incorporar nuevos elementos a sus prótesis para elaborar una nueva generación de bioprótesis, para poner esta tecnología al servicio de sus pacientes, sin tener que recurrir obligadamente a adquirir vía importación, —con sus consiguientes costos prohibitivos para ellos— estos productos en el extranjero. Además, conscientes de que el problema principal de las prótesis biológicas es el de la calcificación y que por tanto es indispensable para prolongar la vida útil de dichas prótesis, usar un sistema anticalcificante; durante 5 años se investigó un sistema para tal fin, el cual está listo para agregarse a esta nueva generación de prótesis.

Estos nuevos modelos serían tres básicamente: una **bioprótesis porcina** y una de **pericardio bovino**, ambos con un anillo flexible, fabricado con una aleación de metales llamada genéricamente “base cobalto” y un polímero, ambos por supuesto biocompatibles y de grado médico. A estos nuevos modelos se les adicionará en su elaboración el mencionado sistema ya terminado en el INC sobre **anticalcificación**, para evitar el depósito de sales de calcio, complicación omnipresente en todos los tejidos biológicos que se usan en la elaboración de bioprótesis. Este sistema de anticalcificación, ya comprobado *in vitro* e *in vivo*, pretende, junto con las demás características antes mencionadas alargar considerablemente la vida útil de estas prótesis.

* Cirujano adjunto Departamento Cirugía INC. Jefe del Departamento Biotécnica Aplicada.

** Ing. Biomédico Departamento Biotécnica Aplicada.

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.).

Además de estos modelos se desarrolló simultáneamente otro, una **prótesis porcina sin soporte** a la cual se le sometió como a los modelos con soporte, a todas las pruebas de funcionamiento y también se preparó con la misma metodología de anticalcificación. Esta prótesis tiene a su vez varios modelos, uno preparado para ser implantado directamente en posición aórtica, pero otro modelo consta de la raíz completa, para su implante también en posición aórtica, pero para sustitución completa de ella en casos de aneurismas de la raíz, con técnica de Bentall y de Bonno.

Material y métodos

El diseño de estas prótesis ya ha sido elaborado en los años recientes en el Departamento de Biotecnología Aplicada del INC. La base ha sido el diseño y manufactura de un anillo **DISCONTINUO**, el cual servirá de soporte al resto de la prótesis, fabricado con una aleación de metales, que ya está comprobado que es perfectamente biocompatible y de grado médico, más la adición de un polímero que complementa el anillo, para darle forma y altura a los valles de los postes de sostén de las valvas; éste también de un material usado en medicina y por tanto también biocompatible y de grado médico. Estos anillos serán la base en donde se colocará una válvula aórtica porcina o unas valvas hechas exprofeso con pericardio bovino. Estos materiales biológicos son tratados con un aldehído para conservar la colágena formando una serie de puentes que garantizan su correcta preservación y con ello permitir que se mantengan dúctiles y por lo tanto flexibles para su función de válvula dentro del corazón humano.

Estos materiales, tanto el alambre metálico como el polímero, tienen que ser moldeados y unidos para formar una estructura de base y este proceso tiene una serie de pasos para darle la forma milimétricamente exacta a cada uno de los postes y valles del anillo y una vez hecho este paso, el alambre metálico tiene que ser sometido a una maniobra, con una máquina *ad hoc*, que le da la forma circular. Una particularidad es que **NO** puede ser soldado, pero sus extremos deben estar sólidamente unidos, para lo cual se ha ideado una estructura del mismo metal, hueca, con la cual se unen con presión dichos extremos.

Para el modelo de pericardio, además se ha ideado una forma especial de los postes que sostienen la unión de las valvas.

La UNAM

Dado que el **INC** no tiene todos los recursos y la infraestructura para una acción de tal envergadura, ha decidido apoyarse en una institución que sí los tiene, la **UNAM**, la cual a través de tres de sus institutos más prestigiados y especializados ha accedido de una manera solidaria y totalmente desinteresada a cooperar ampliamente con el **INC** con sus especialistas para elaborar las maquinarias, equipos y todo el material necesario para esta obra, con cuyo concurso se dará feliz término a este ambicioso, necesario y trascendental proyecto. Es precisamente en este capítulo en donde se inserta la actuación de los centros mencionados de la **UNAM**. El **CCADET** (Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico) aportando el probador para las pruebas dinámicas de las prótesis, así como el equipo para la elaboración de los anillos metálicos. El **IIMAS** (Instituto de Investigación en Matemáticas Aplicadas y Sistemas) desarrollando el modelo matemático para investigar las posibilidades de “vida útil” de las prótesis; y el **IIM** (Instituto de Investigación en Materiales), con la tecnología para la fabricación del material metálico y del polímero, así como para la manufactura de los anillos de este polímero. Además, con la investigación y desarrollo de las pruebas físicas, químicas y mecánicas de los biomateriales con que se harán las prótesis.

Procedimiento de validación

Es indispensable tener una serie de procedimientos para cada uno de estos pasos. El primero es hacer una serie de pruebas químicas y físicas a los tejidos biológicos, además de las revisiones visuales con microscopía. Además, una vez terminados los modelos, es necesario hacer pruebas hidrodinámicas para valorar una serie de parámetros que muestren que las prótesis son funcionalmente correctas. En este renglón, también se tiene incluido el lograr un modelo matemático que pueda predecir de alguna manera cuál será el comportamiento futuro de estas prótesis.

Estas pruebas (NOM)⁸ deben ser las de **área de apertura máxima**, del **gasto** (cantidad de flujo que pasa a través de la válvula cuando están abiertas las valvas), los **gradientes de presión** (la fuerza ejercida en los postes cada vez que se abre y cierra), la **corriente de fuga** (cantidad de flujo que retrocede antes de que las valvas se cierren por completo) y una de las pruebas más importantes, la de **fatiga acelerada**, en un equipo es-

pecial en donde es colocada la prótesis y funcionando para simular sístole y diástole cardíacas a grandes frecuencias (entre 5,000 y 7,000 ciclos por minuto) y durante períodos de varias semanas en forma continua y que muestren a los exámenes posteriores de los sistemas computarizados de vigilancia continua de este período, (que simula años de uso de la prótesis), que además de haber mantenido una situación hemodinámica correcta, mantuvo también una buena situación física de sus diversos componentes y esto comprobará, asimismo las teorías del modelo matemático.

Sistema anticalcificante

Como se mencionaba arriba, la calcificación es el talón de Aquiles de las bioprótesis y hoy en día todos los laboratorios que fabrican bioprótesis cardíacas están dedicados a investigar las causas de la calcificación y por supuesto a encontrar la solución a este grave problema.

Desde 1969 el Dr. Alain Carpentier¹ visionario cirujano francés, era consciente de él y abordó el problema introduciendo el uso del glutaraldehído (GA), no sólo como una forma de preparar (tanizar) el tejido biológico, sino también para reducir la reacción inmune que puede producir un xenoinjerto.

Sin embargo y a pesar de los muchos estudios realizados por múltiples investigadores, aún no se conocen totalmente los mecanismos de la calcificación, aunque se ha avanzado un buen tramo en este camino. Uno de los factores en que coinciden los investigadores es en el doble papel que juega el GA en dicho proceso, tanto de fijar las fibras de colágena y sus puentes, como en el de colaborar para atraer moléculas de calcio y por tanto dañar al tejido (Chanda).²

Por ello uno de los métodos que algunos autores promueven, es el de preparar el tejido SIN usar GA, como Abolhoda³ con el no react anticalcification process, o la foto-oxidación⁴ preconizada por Grabenwoger.

Otros procesos tratan de combatir la permanencia del GA, como S. Carpentier que ha preconizado el uso de Fe, para mitigarlo.⁵ Vyawahare que propone el uso de ethanol,⁶ Parker⁷ a su vez, el ácido amino oleico (AOA) para el mismo fin. En nuestro Departamento, revisando toda esta información de la literatura universal, buscamos un método diferente. No creo que la solución en este momento –el futuro sin embargo puede a largo plazo ser diferente– sea cambiar el método de preparación, pues a pesar de sus complicaciones, la fijación con GA sigue siendo la más útil y confiable, pues no sólo taniza el tejido, sino que además lo esteriliza. Lo diferente estriba en eliminar al GA una vez que ha cumplido su doble cometido.

Se eligió para tal fin un aminoácido (glicina), porque está demostrado que puede bloquear los radicales aldehído y que este aminoácido, en altas concentraciones, puede agotar a estos grupos aldehídicos.

El proceso de anticalcificación constó de dos partes, una *in vitro* y otra *in vivo*, demostrando fehacientemente que con este mecanismo el GA era eliminado, como se demostró *in vitro* (Figs. 1, 2 y 3).

In vivo, se realizó en cobayos en 3 grupos a los que se les implantó un segmento de pericardio tratado con GA en diversos tiempos y tratado o no con el aminoácido y luego sacrificados a 1, 3 y 6 meses y retirado el segmento de tejido implantado, el cual fue estudiado con el método de absorción atómica para determinar la cantidad



Fig. 1. Concentración GA máxima.



Fig. 2. Concentración GA intermedia.



Fig. 3. Concentración GA mínima.

de calcio depositado en esas muestras. Los resultados se muestran en las *Figuras 4, 5 y 6*, que sin lugar a dudas comprueban que mientras menos tiempo de exposición del tejido al GA, la glicina elimina fácilmente los restos del GA y por tanto la calcificación será menor.

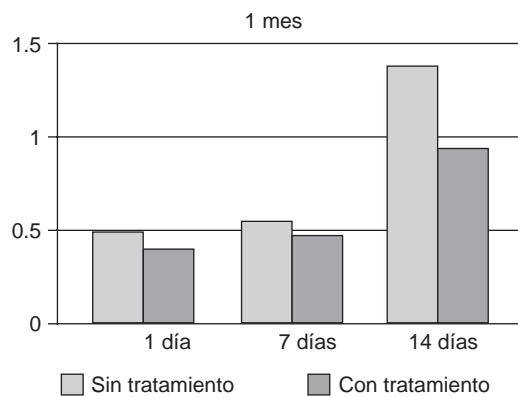


Fig. 4. 1 mes.

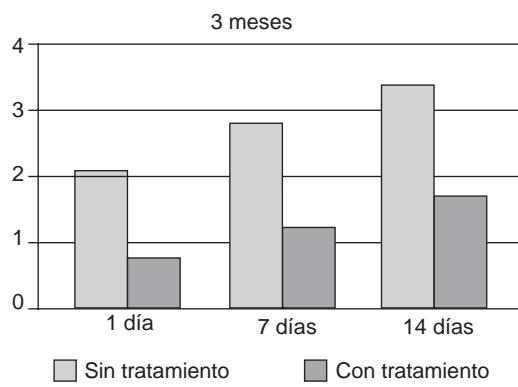


Fig. 5. 3 meses.

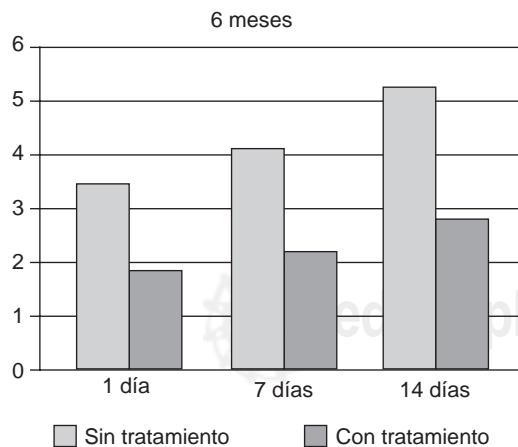


Fig. 6. 6 meses.

Otro cambio que se hizo fue el no almacenar los productos así tratados nuevamente en aldehídos, como se ha hecho tradicionalmente, ya que entonces se volvería a impregnar con ellos y el tratamiento anticalcificante no serviría de nada. Se decidió conservarlos en glicerol, puesto que éste es bien conocido como un antiséptico eficaz que ayuda a mantener el tejido flexible y estéril.

Además en el laboratorio de pruebas se comprobó que las prótesis funcionaban correctamente (*Fig. 7*) cotejando las constantes mencionadas antes y que el gradiente era incluso menor al de varios modelos en el mercado (*Tabla I*).

Con todos estos resultados, se inició la implantación de los modelos sin soporte con injerto completo para sustitución en varios de ellos del tronco de la arteria pulmonar. De éstos se han implantado hasta la fecha 6, todos en niños con diversas patologías en su mayoría congénitas, pero también uno para sustituir la aorta ascendente, en un infante con diagnóstico de endocarditis aórtica con absceso del anillo. En la *Tabla II* se muestran los diagnósticos de estos pacientes y en las *Figuras 8, 9 y 10* las fotografías de los ecos transoperatorios y del paciente con endocarditis aórtica, operado con uno de estos injertos.

El resultado inmediato ha sido excelente. La hemodinamia de estos injertos ha sido normal y todos los pacientes han sido dados de alta hospitalaria en condiciones óptimas. Por supuesto que el seguimiento aún es muy limitado, pues el más antiguo apenas tiene once meses y el último 3 semanas, por lo que el fenómeno esperado de anticalcificación aún no se puede determinar, pero sí el de funcionalidad. Será necesario seguir a estos pacientes para que el tiempo decida

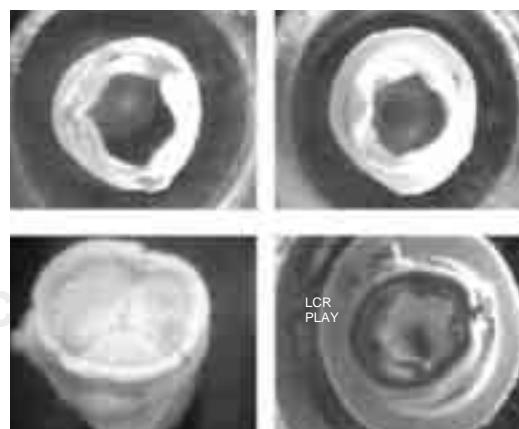


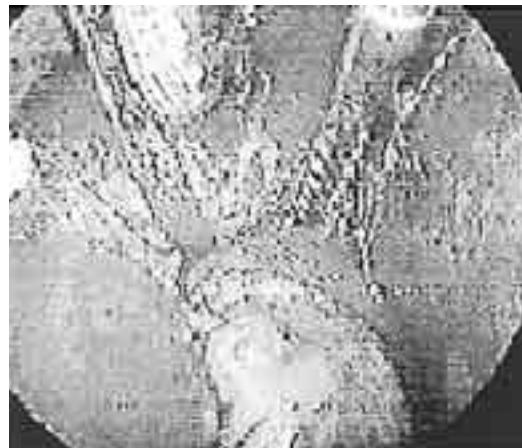
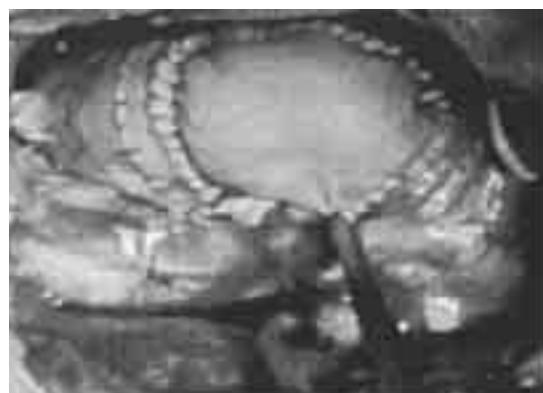
Fig. 7. Buena apertura y óptima funcionalidad.

Tabla I. Gradientes.

Ø	INC	Hancock	Carpentier	Medtronic
21	7.16	8.9	7.2	8.8
22	8.75	8.8	7.3	7.3
23	6.14	7.9	7	7.7
24	6.5	7.5	6.9	6.5
25	6.5	6.9	6.7	6.9
26	6.1	6.7	6.6	6.8

Tabla II. Diagnósticos.

Nueva generación de bioprótesis INC primeros casos clínicos		
M - 8a	Tetralogía de Fallot	09-01-02
M - 6a	Endocarditis aórtica	21-02-02
M - 1a	Ausencia V pulmonar	27-03-02
M - 10a	Ausencia V pulmonar	17-07-02
F - 4a	Tetralogía de Fallot	25-09-02
M - 13a	Tetralogía de Fallot	14-11-02

**Fig. 8.** Implante.**Fig. 9.** Eco transoperatorio.**Fig. 10.** Implante aórtico y eco transoperatorio.

si el sistema de anticalcificación ha sido lo efectivo que se espera.

De todas maneras, la herramienta que significa para el INC y creemos para el país, esta nueva generación de prótesis, será un arma im-

portante para ofrecer alivio a muchos pacientes y con ello, el INC seguirá cumpliendo fielmente su misión de servicio social a las clases desprotegidas del país, como fue su intención desde su fundación.

Referencias

1. CARPENTIER A: *Biological Factors affecting long term results of valvular heterografts*. JTCVS 1969; 58: 467-83.
2. CHANDA J: *Prevention of calcification of heart valve bioprostheses: An experimental study in rat*. Ann Thorac Surg 1995 Aug; 60 (Supl): S339-42.
3. ABOLHODA A: *Calcification of bovine pericardium: Glutaraldehyde versus no react biomodification*. Ann Thorac Surg 1996; 62: 169-74.
4. GRABENWOGER M: *Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic valve material*. Ann Thorac Surg 1996; 62: 772-77.
5. CARPENTIER SM: *Calcium mitigation in bioprosthetic tissues by iron pretreatment: the challenge of Iron teaching*. Ann Thorac Surg 1995; 60: S332-338.
6. VYAVAHARE N: *Prevention of bioprosthetic heart valve calcification by ethanol preincubation*. Circulation 1997; 95(2): 479-88.
7. PARKER GT: *Calcification of porcine valves: A successful new method of antiminerallization*. Ann Thorac Surg 1992; 53: 207-16.
8. NOM-063-SSA1-1993. *Especificaciones sanitarias de las válvulas cardíacas*.

