

11205 6
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA**

**ESTUDIO EXPERIMENTAL EN PERROS DE
UNA PROTESIS ENDOVASCULAR: SAQ.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGIA CLINICA**

PRESENTA:

DR. VICTOR BERNAL DOLORES

TUTOR:

DR. JOSE NAVARRO ROBLES

CO-TUTOR:

DR. ARTURO ABUNDES VELAZCO



IMSS

MEXICO D. F.

**TESTS CON
FALLA DE ORIGEN**

279663

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

**ESTUDIO EXPERIMENTAL EN PERROS DE UNA
PRÓTESIS ENDOVASCULAR: SAQ.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. VICTOR BERNAL DOLORES

TUTOR.

DR. JOSE NAVARRO ROBLES

CO-TUTOR:

DR. ARTURO ABUNDES VELAZCO

MEXICO D.F.

1999

DR. RUBEN ARGUERO SANCHEZ.

Director del Hospital de Cardiología

CMN S. XII

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de la División de

Enseñanza e Investigación Médica

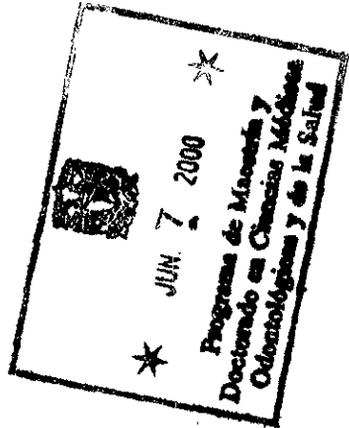


HOSP. F. CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

DR. ALONSO PEÑA GONZALEZ

Subjefe de la División de

Enseñanza e Investigación Médica



DR. DAVID SKROME KADLUBIK

Profesor titular del curso

de Cardiología Clínica.

INDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5 - 6
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7 - 8
4. RESULTADOS	9 - 10
5. DISCUSIÓN	11
6. CONCLUSIONES	12
7. BIBLIOGRAFÍA	13 - 15
8. CUADROS	16 - 17

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de una prótesis endovascular llamada SAQ, en perros.

Material y métodos: En 5 perros criollos de peso entre 8 y 30 kg., y bajo anestesia general intravenosa y estudio fluoroscópico; por vía arterial femoral percutánea se implantaron 14 prótesis endovasculares (stents) llamados SAQ, en arterias periféricas, con diámetro entre 3.0 y 3.5 mm. ; se evaluaron las siguientes características: a) Tránsito del SAQ por guía de Myler, b)Facilidad de expansión, c) Liberación del SAQ., d) Apariencia angiográfica, e) Calidad del flujo sanguíneo de acuerdo a los criterios de perfusión del estudio TIMI. Posteriormente se mantuvieron en observación clínica durante 18 meses en promedio y posteriormente se les realizó evaluación angiográfica y fueron sacrificados para el estudio anatomopatológico.

Resultados: Se consideró el tránsito de la guía de Myler al lecho arterial seleccionado como muy buena (100% de éxito); la expansión completa del SAQ se alcanzó con 4 atmósferas en todos los casos; la adherencia del stent fue exitosa en el 80% de los casos y la visibilidad con fluoroscopia convencional adecuada sin necesidad de utilizar medio de contraste. Durante el seguimiento de 18 meses, no se observó ninguna alteración clínica que sugiriera la oclusión del flujo en las arterias tratadas y durante el estudio angiográfico de control, se encontró expansión al 100% de los stent.

Conclusiones: El comportamiento físico del SAQ, es satisfactorio ya que se expande al 100% a bajas atmósferas y la retracción no fue superior al 10%, mantiene una adecuada fuerza radial, y no existió evidencia clínica en ninguno de los perros durante el seguimiento a 18 meses de retracción clínica, el cual fue corroborado posteriormente por el estudio angiográfico.

INTRODUCCIÓN

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) fue desarrollada desde los años 70 inicialmente con el Dr. Andreas Gruntzig¹, quien obtuvo resultados favorables en lesiones coronarias por aterosclerosis, el desarrollo posterior de esta técnica ha sido impresionante, ya que en la actualidad se realizan igual o mayor número de ACTP que cirugías de revascularización². En lesiones aterosclerosas bien seleccionadas la tasa de éxito es cercana al 90 por ciento³ y las complicaciones mayores son bajas; así también se abaten costos hospitalarios. Uno de los problemas fundamentales de la ACTP es su alta tasa de reestenosis en los primeros tres meses, reportándose del orden del 30 a 50 por ciento⁴. Se han probado otros tipos de dispositivos intervencionistas para el tratamiento de las oclusiones coronarias como aterotomos y energía láser, con el fin de reducir la incidencia de complicaciones y de reestenosis. Hasta el momento solamente el implante de stents (férula endovascular) aplicado en lesiones no tratadas previamente con ACTP ha demostrado reducción de reestenosis con significancia estadística⁵⁻⁶.

En la actualidad se emplean varios tipos de stents intracoronarios para el tratamiento de las complicaciones post-ACTP del tipo de la disección, oclusión aguda, flujo lento o atrapado (bailout) y ante resultados subóptimos. Están en estudio nuevos diseños con materiales diferentes (acero inoxidable, tantalio, etc.), stents con heparina o fármacos que inhiben el crecimiento endotelial y que pueden limitar el desarrollo de reestenosis, o bien stents radioactivos o biodegradables, entre otros.

Uno de los inconvenientes del uso de los stents es la necesidad de emplear anticoagulantes durante las primeras 24 a 48 horas posteriores al procedimiento, lo que incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas; sin embargo, con mejores técnicas de implante, la tendencia actual es limitar su uso¹¹.

No se cuenta hasta el momento con ningún tipo de stent de manufactura mexicana; los disponibles son de importación lo que implica un gasto enorme a las Instituciones y por ende a nuestro país ya que los gastos del material para realizar ACTP convencional son aproximadamente de \$10,000.00 y si se requiere el implante de un stent, el costo aumenta \$10,000.00, por cada uno.

Las limitaciones de recursos económicos hacen muy difícil la aplicación de esta nueva técnica en nuestro país. Es por tanto que diseñamos una férula endovascular, que denominamos: SAQ, fabricado a base de un monofilamento de acero inoxidable (con calidad para aplicaciones médicas) que tiene un diámetro de 0.06 pulgadas; inicialmente diseñamos un molde adecuado con implementos técnicos apropiados para "cerrarlo" sobre el balón de angioplastia y dejarlo fijo a éste y listo para su liberación. Hemos realizado pruebas que muestran que el stent tiene un bajo perfil una vez montado en el catéter-balón de angioplastia, con adecuada flexibilidad y gran facilidad para su liberación al insuflar el balón con discreta retracción desinflado del balón, no mayor al 10%. Las diferencias de esta prótesis endovascular a las ya fabricadas mediante monofilamento de acero inoxidable radican fundamentalmente en su diseño ya que este proporciona probablemente un mayor soporte sobre la pared arterial. El objetivo de este estudio es demostrar la seguridad y eficacia de la prótesis endovascular SAQ en perros.

MATERIAL Y METODOS

En cinco perros criollos con peso entre 8 y 30 kg, bajo anestesia general con droperidol 1.0 mg-kg vía intravenosa, pentobarbital sódico 20 mg-kg por la misma vía y sulfato de atropina 0.04 mg-kg vía subcutánea y con medicación concomitante como heparina endovenosa a dosis de 5 U-kg, dosis única y ticlopidina oral, a dosis de 125 mgr c-12 hrs por 8 días. Con apoyo fluoroscópico y por la vía femoral percutánea, se implantaron 14 stents en arterias periféricas elegidas con diámetro entre 3.0 y 3.5 mm. En el primer perro se implantaron tres SAQ (carótida izquierda, subclavia izquierda y mesentérica superior). Al segundo se le implantaron dos SAQ (subclavia derecha y arteria renal derecha). Al tercero se le implanto tres SAQ (subclavia izquierda, renal derecha y rama de la mesentérica superior). En el cuarto colocamos tres SAQ (en arterias renales derecha e izquierda y subclavia derecha). Al quinto perro se le implantaron tres SAQ (arterias renales derecha e izquierda, y carótida izquierda).

En las 14 arterias tratadas se evaluaron las siguientes características:

DURANTE EL IMPLANTE:

- a) Tránsito del SAQ por la guía de Myler.
- b) Facilidad de expansión
- c) Liberación del SAQ.
- d) Apariencia angiográfica post-implante.
- e) Calidad del flujo sanguíneo de acuerdo a los criterios de perfusión del estudio TIMI.

Se mantuvieron a los 5 perros en observación clínica en la Unidad de Cirugía Experimental y Bioterio del Centro Médico Nacional Siglo XXI en tiempo promedio de 18 meses, durante el cual se les realizó biometría hemática completa, así como tiempos de coagulación y estudio de coproparasitoscópico y se administró antiparasitarios de acuerdo a los resultados, indicados por el médico veterinario encargado.

Al término del seguimiento, se les realizó la evaluación angiográfica y posteriormente se sacrificaron con administración de cloruro de potasio a dosis letal.

RESULTADOS:

COMPORTAMIENTO DE LA PROTESIS SAQ DURANTE LA INSTALACIÓN:

(5 perros, 14 arterias tratadas):

En estas 14 arterias tratadas los resultados fueron los siguientes:

- a) Tránsito de la guía de Myler al lecho arterial seleccionado fue calificada como muy buena (100% de éxito) siempre y cuando la guía no presentara acodamientos o fracturas anormales en cuyo caso se dificultaba el traslado del SAQ pudiendo deformarse y desplazarse del balón (en tres ocasiones ocurrió, resolviéndose al cambiar la guía).
- b) Presión mínima de expansión total, en todos los casos en promedio al llegar a 4 atmósferas se logra expandir totalmente el SAQ.
- c) La adherencia del SAQ a la arteria tratada en el momento del retiro del catéter balón se calificó como buena siendo exitosa en el 80% (en dos casos se desplazó el SAQ del sitio elegido al retiro del catéter balón en uno por elección de una arteria mayor de 3.5 mm y en otro por expansión irregular del SAQ por mala posición del mismo sobre el catéter balón).
- d) Apariencia angiográfica post implante, la visibilidad del SAQ mediante fluoroscopia convencional es buena lográndose identificar el SAQ sin medio de contraste y por otro lado se apreció un diámetro arterial igual o mayor al sitio adyacente tratado en todos los sitios tratados.
- e) Calidad del flujo sanguíneo, se calificó como buena ya que en más del 80% de los casos se logró un TIMI III. El tercer perro se complicó durante el procedimiento con extravasación del medio en la última arteria tratada (probablemente por tener la arteria un diámetro más pequeño que el SAQ liberado de 3.5 mm) pero sin manifestaciones clínicas.

RESULTADO DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y DE CONTROL ANGIOGRAFICO

Evolución clínica; en el primer, tercero, cuarto y quinto perro durante el seguimiento a los 18 meses no se observan complicaciones. El segundo caso se complicó con un gran hematoma y sangrado femoral e ilíaca izquierda (sitio de punción) con choque y muerte en las primeras 24 horas no relacionadas a los sitios de las arterias tratadas mediante SAQ.

Sólo a dos perros (primero y cuarto) se les realizó control angiográfico; se observó expansión del 100% de los 6 SAQ, con flujo TIMI III. Se encuentra pendiente el reporte anatomopatológico de los mismos.

La evaluación anatomopatológica de las arterias subclavia y renal derecha del perro número dos, mostró integridad de la pared en el sitio implantado y buena expansión del SAQ.

DISCUSIÓN:

Este estudio experimental en modelo animal destaca que las propiedades del SAQ son satisfactorias ya que se obtiene una fuerza radial, la expansión se inicia con pocas atmósferas de manera uniforme, la retracción es comparada a la reportada en otros modelos, la flexibilidad es suficiente para adaptarse a las curvas arteriales, una de sus limitaciones de carácter menor, es la necesidad de insuflar el balón a menos de 0.5 atmósferas para obtener una adecuada adherencia del SAQ a algunos balones de bajo perfil.

El desarrollo del stent SAQ tiene como uno de sus objetivos fundamentales el de contar con una alternativa de prótesis endovascular con la misma seguridad y eficacia en nuestro país a los existentes en el mercado internacional.

Al momento del reporte de este estudio, se encuentra pendiente el estudio acucioso de las piezas anatomopatológicas, con lo cual se determinará el grado de proliferación endotelial, que con otro tipo de prótesis endovasculares se ha incrementado el grado de reestenosis.

CONCLUSIONES

1. El comportamiento físico del SAQ fue satisfactorio, ya que logra una expansión adecuada a bajas atmósferas, con retracción aceptable no superior al 10% y adecuada fuerza radial
2. Consideramos que el tránsito por la guía de Myler y la facilidad de expansión, así como su liberación son buenas y similares a las prótesis endovasculares utilizadas comercialmente.
3. No existió evidencia clínica en los 4 perros de retracción del SAQ, durante el seguimiento a 18 meses.
4. El control angiográficos de los 6 SAQ a 18 meses demostró que la calidad del flujo de sangre se encontraba sin alteraciones a los 18 meses.
5. Con base en lo anterior establecemos que el SAQ mostró propiedades físicas en el modelo animal adecuadas para ser evaluados con seguridad en el ser humano.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-68.
- 2) ACC/AHA Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):2033-2054.
- 3) Myler RK, Shaw RE, Stestzer SH, et al. Lesion morphology and Coronary Angioplasty: Current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(17):1541-1552.
- 4) Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MG, et al. And the multivessel angioplasty prognosis grupe. Coronary morphology and clinical determinants of procedure outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-1202.
- 5) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A Randomized comparison of coronary-Stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 6) Serruys PW, Jaeger P, Kiemenei F, et al. A comparison of ballon-expandable-Stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
- 7) Dean SL, Roubin GS *Cardiology Clinics. Contemporary Interventional Techniques.* 1994;12.
- 8) Kiemeneij F, Laarman GJ, Wieken R, et al. Emergency coronary stentig with the Palmaz-Schatz Stent for failed transluminal coronary

- 9) Puel J, Juillière Y, Bertrand ME, Rickards AF, Sigwart U, Serruys PW. Early and late assessment of stenosis geometry after coronary arterial stenting. *Am J Cardiol* 1988;61: 546-553.
- 10) Van der Geissen WJ, Serruys PW, Visser WJ, Verdouw PD, van Schalkwijk WP, Jongkind JF. Endothelialization of intravascular stents. *J Interven Cardiol* 1988; 1: 109-120.
- 11) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meir B, Goy J-J, Vogt P, Kappenberger L, Sigwart U. Angiographic follow-up after placement of self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324: 13-17.
- 12) Van der Giessen WJ, Serruys PW, van Beusekom HMM, van Woerkems LJ, van Loon H, Soei LK, Strauss BH, Verdouw PD. Coronary stenting with a new radiopaque, balloon-expandable endoprosthesis in pigs. *Circulation* 1991;83: 188-98.
- 13) Van der Geissen WJ, Slager CJ, van Beusekom HMM, van Ingen Schenau DS, Huijts RS, Schuurbiens JC, de Klein WJ, Serruys PW, Verdouw PD. Development of a polymer endovascular prosthesis and its implantation in porcine arteries. *J Interven Cardiol* 1992; 5: 15-85.
- 14) De Jaegere PP, de Feyter PJ, van der Giessen WJ, Serruys PW, Roelandt J. Intracoronary stents a review of the clinical experience. *The Thoraxcentre Journal* 1993; 5:4-9.
- 15) van der Giessen WJ, van Beusekom HMM. Future developments in coronary stents. *The Toraxcentr Jornal* 1993; 5: 10-13.
- 16) De Jaegere PP, de Feyter PJ, van der Geissen WJ, Serruys PW. Endovascular stents: Preliminary clinical results and future developments *Clin Cardiol* 1993; 16: 369-38.

- 17) De Jaegere PP, de Feyter PJ, van der Geissen WJ, Serruys PW. Intracoronary stents: A review of the experience with five different devices in clinical use. *J Intervent Cardiol* 1994; 7: 117-128.
- 18) Ruygrok PN, Serruys PW. Intracoronary stenting. From concept to custom. *Circulation* 1996; 94: 882-890.
- 19) Van Beusekom HMM, Serruys PW, van der Geissen WJ. Coronary Stent coatings. *Coronary art Disease* 1994; 5: 590-596.
- 20) Serruys PW, Strauss BH, van Beusekom HM, van der Geissen WJ. Stenting of coronary arteries. Has a modern Pandora's Box been opened? *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 143B-154B.

CUADRO 1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PERROS.

NÚMERO	SEXO	EDAD (AÑOS)	PESO (KG)	BH,TP,TPT	CPS
01	MACHO	2	23	NORMAL	AC, IB
02	MACHO	7	8	7.8	MC
03	MACHO	8	30	NORMAL	AC,TC
04	MACHO	5	10	NORMAL	AC,DC
05	MACHO	3	15	NORMAL	AC

CUADRO 2.- ARTERIAS TRATADAS Y EVOLUCIÓN DURANTE 18 MESES.

NÚMERO	ARTERIAS TRATADAS	COMPLICACIÓN AGUDA	SEGUIMIENTO 18 MESES
01	CI, SI, MS	NINGUNA	EXCELENTE
02	SD, RD	HI, CH	FALLECIÓ 24 HR
03	SI, RD, MS	NINGUNA	EXCELENTE
04	RI, RD, SD	NINGUNA	EXCELENTE
05	RI, RD, CI	NINGUNA	EXCELENTE

CUADRO 1

NORMAL: BH DENTRO DE PARÁMETROS NORMALES, TP Y TPT NORMALES., CPS: COPROPARASITOSCÓPICO, AC: ANCYLOSTOMA CANINUM, IB: ISOSPORA BIGEMIA, MC: MICROSPORUM CANINUM, TC: TOXOCARA CANINUM. DC: DIPHYLLIDIUM CANINUM.

CUADRO 2

CI: CARÓTIDA IZQUIERDA, SI: SUBCLAVIA IZQUIERDA, MS: MESENTÉRICA SUPERIOR, SD: SUBCLAVIA DERECHA, RD: RENAL DERECHA, RI: RENAL IZQUIERDA, HI: HEMATOMA INGUINAL, CH: CHOQUE HIPOVOLÉMICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION

Diciembre 15, 1997

DR. ARTURO ABUNDES VELASCO
P r e s e n t e

Estimado Dr. Abundes,

Con relación al protocolo de investigación N° 070497/24, titulado: "APLICACION DE UNA FERULA INTRA-TRAVASCULAR O STENT A-Q (SAQ) PARA EL TRATAMIENTO DE OBSTRUCCIONES ATROSCLEROSAS CORONARIAS", queremos señalar que,

Dicho protocolo, después de someterse al dictamen elaborado por el Comité de Investigación y Ética de nuestro hospital, y por haber sufrido las modificaciones pertinentes para el caso en cuestión, ha sido aprobado para que se lleve a cabo bajo los auspicios de nuestras instalaciones, haciendo uso de nuestros propios recursos materiales y humanos, con los pacientes, que bajo pleno conocimiento de la importancia de este estudio de investigación científica, hayan decidido aceptar su inclusión al protocolo. De la misma manera, queremos recalcar el compromiso que los autores adquieren para con los sujetos de investigación, así como para con nuestro hospital y nuestro Instituto, dentro de las más estrictas -- normas de la Ética profesional.

Queremos ofrecer una disculpa por haber diferido el dictamen final, ya que si bien este se había expresado verbalmente a los autores, las modificaciones que se realizaron a este proyecto por parte de uno de los miembros del Comité, sufrieron un retraso fuera de lo habitual.

Atentamente

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES
Jefe de la División de
Educación Médica e Investigación