

Introducción

El presente reporte constituye una recopilación de los resultados del proyecto de innovación tecnológica desarrollado durante el año 2016 por parte de la empresa “GALAZ SCIENCE AND ENGINEERING SA DE CV”. Este reporte comprende la serie de entregables descritos en la propuesta **231312** con título **DISEÑO, OPTIMIZACIÓN Y DESARROLLO DE UN IMPLANTE ENDOVASCULAR CORONARIO PARA PREVENCIÓN DE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO** para el programa de estímulos a la innovación PEI 2016 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

El proyecto se desarrolló en conjunto con las siguientes instituciones vinculadas:

- TECNOLÓGICO DE MONTERREY, CAMPUS CIUDAD DE MÉXICO
- UNIVERSIDAD ESTATAL DE SONORA
- INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

Cabe mencionar que este trabajo fue presentado en el XVII Congreso Nacional de Cardiología celebrado en Veracruz del 2 al 5 de Noviembre de 2016. El trabajo fue premiado con el 1er lugar en la categoría de trabajos libres.

El proyecto contempló el uso de animales de laboratorio para la ejecución de las pruebas clínicas. Los protocolos de investigación así como las aprobaciones del comité de ética se encuentran en los entregables de parte del Instituto Nacional de Cardiología.

Presentación de este trabajo en el XVII Congreso Nacional de Cardiología

El resultado de este trabajo fue presentado como trabajo libre en el XVII Congreso Nacional de Cardiología bajo la siguiente cita:

Diseño y fabricación de un stent coronario e inicio de pruebas en animales de experimentación. Abundes-Velasco A, Romero-Ibarra JL, Sandoval Jones JP, Galaz-Mendez R, Ulacia-Flores P, Peña-Duque MA, Sanchez-Pérez E, Rodríguez-Cortés V, Martínez-Ríos MA. XVII Congreso Nacional de Cardiología, Veracruz, México Nov 2-5, 2016.

Este trabajo obtuvo el 1er lugar del congreso recibiendo el “Premio a la Investigación en Tecnología y Desarrollo Dr. Carlos Pérez Treviño” otorgado por la Asociación Nacional de Cardiólogos de México.



Figura 1. Reconocimiento al 1er lugar en el XVII Congreso Nacional de Cardiología 2016 por el trabajo de investigación producto de este proyecto.

La cita se puede consultar en la revista Mexicana de Cardiología Vol. 27 año 2016, suplemento 5 en la sección de trabajos libres.

<http://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2016/hs165a.pdf>

electromiografía del Servicio de Cardiología intervencionista. Con resultados comparados con la media nacional.

Diseño y fabricación de un stent coronario e inicio de pruebas en animales de experimentación
 Abundes Velasco Arturo, Romero Ibarra José Luis, Sandoval Jones Juan Pablo, Galaz Méndez Ramsés, Ulacia Flores Paola, Peña Duque Marco Antonio, Sánchez Pérez Efraín, Rodríguez Cortés Verónica, Martínez Ríos Marco Antonio. *Instituto Nacional de Cardiología.*

Antecedentes: La cardiopatía isquémica es la principal causa de morbimortalidad en México. En países desarrollados la modalidad más frecuente de revascularización es mediante el implante de stents coronarios en más del 80% de los casos, en México es apenas del 40%, principalmente por los costos de este procedimiento. El desarrollo tecnológico en nuestro país incidiría en una menor dependencia de las importaciones de insumos médicos. **Material y métodos:** Iniciamos desde finales del 2014 en el Instituto Nacional de Cardiología, asociados a CSE Biomedical y el TEC de Monterrey, en el diseño y desarrollo de un stent coronario mexicano. Se acordaron las características óptimas que debería tener el stent. Se realizaron propuestas de diseño y fabricación; plataforma Co-Cr, grosor de struts de 80 µm de grosor, expandido por balón y con un desempeño igual o superior a los stents de segunda generación. **Resultados:** Se seleccionó el diseño geométrico por pruebas de elemento finito por computadora (*Figura 1*) y se evaluó el comportamiento físico teórico del mismo, se realizaron cambios en el diseño hasta encontrar el equilibrio de valores más deseados (fuerza radial, flexibilidad, deformación longitudinal etc.). Se mandó fabricar mediante corte láser y tubo de Cr-Co de 80 µm de diámetro y con las especificaciones del diseño final, 30 piezas (*Figura 2*), con tratamiento de pasivación, revenido y electropulido. Con 15 de ellas se realizaron pruebas *in vitro* de acuerdo con el ISO internacional (*Figura 3*) (fuerza radial, flexibilidad, deformación a la elongación, acortamiento longitudinal etc.) mostrando características muy adecuadas y consistentes a las pruebas computacionales. El resto de los prototipos serán esterilizados y montados en un balón de 3.0 × 20 mm mediante un equipo de *clipping* especial (*Figura 4*). Realizamos el primer implante en la aorta abdominal de conejo en forma exitosa, mostrando buena navegabilidad, expansión uniforme, respecto a vasos secundarios y flujo sanguíneo normal (*Figura 5*).

www.medigraphic.com/revmexcardiol

Figura 2. Párrafo del resumen del trabajo libre presentado en el Congreso Nacional de Cardiología como parte de este proyecto

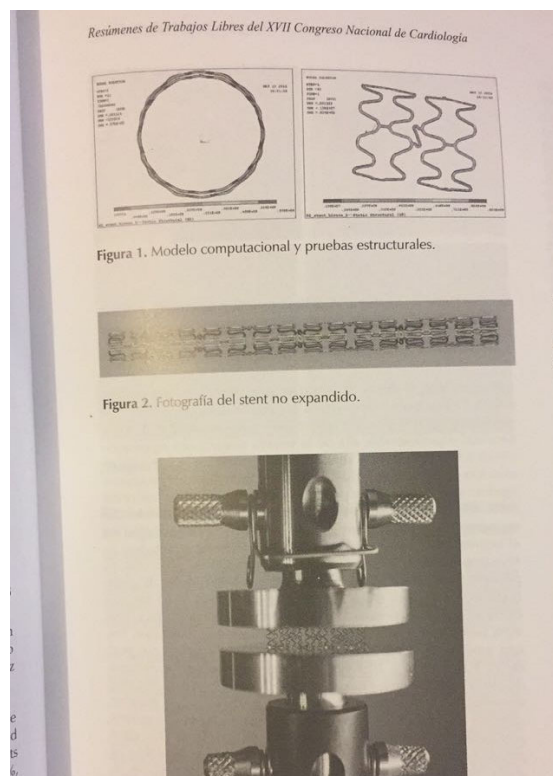


Figura 3. Párrafo del resúmen del trabajo libre presentado en el Congreso Nacional de Cardiología como parte de este proyecto

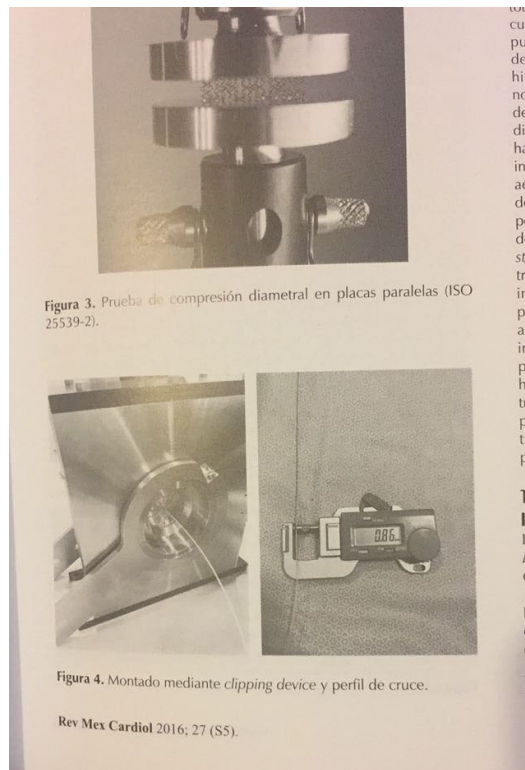


Figura 4. Párrafo del resúmen del trabajo libre presentado en el Congreso Nacional de Cardiología como parte de este proyecto

ENTREGABLES COMPROMETIDOS POR PARTE DE LA EMPRESA PROPONENTE “GALAZ SCIENCE AND ENGINEERING SA DE CV”

Análisis de la ingeniería estructural de la tecnología de stents coronarios diseñados en México

Desarrollo de dibujos conceptuales

A continuación se presenta una serie de imágenes que resúmen las conclusiones de los dibujos conceptuales y fundamentos de los diseños preliminares del modelo del stent coronario que fue desarrollado en el proyecto:

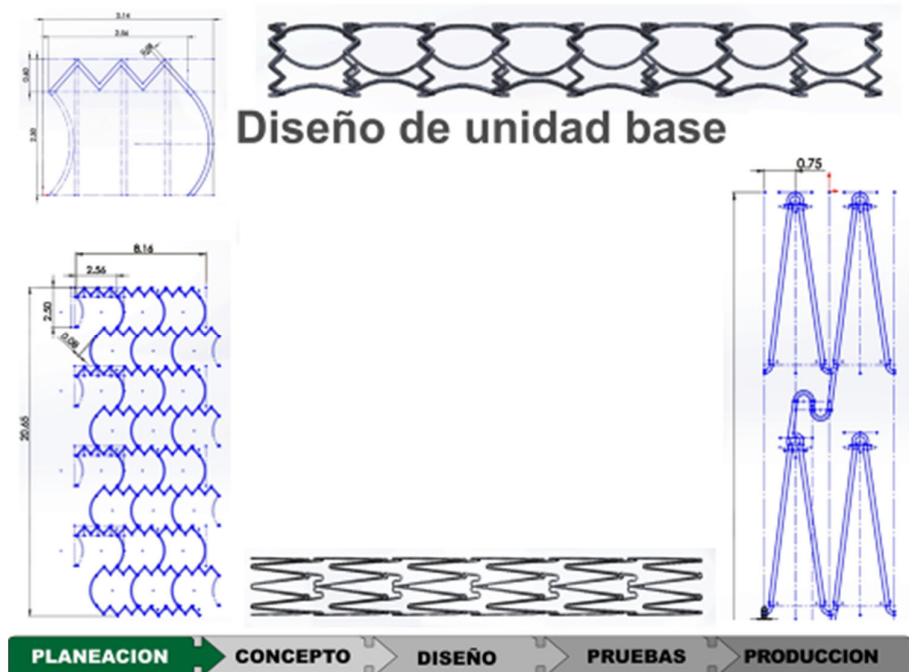


Figura 5. Diseños conceptuales preliminares

Etapa de Planeación

Primeros
20 años

Próximos
20 años

De lo mecánico a lo biológico

ACTP

Rotablación
Aterectomía

Stent
liberador
de fármaco

Manipulación genética

Stents bioabsorbibles medicados

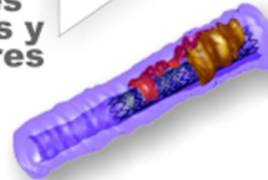
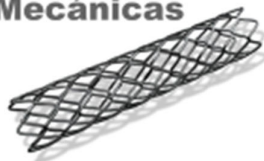
Stent

Stents bioabsorbibles

Radiación

Soluciones
Mecánicas

Soluciones
Biológicas y
Moleculares



Se analizaron las tendencias de los stents, el mercado y las justificaciones técnicas para comenzar con la definición del stent que se desea desarrollar

Figura 6. Alternativas de diseño del stent coronario

Etapa de Conceptualización

FUNCIONES	Estándar	Mediano plazo	Largo plazo
Expandir	Con balón	Con balón	Con balón
Sostener (Forma)	N/A	N/A	N/A
Sostener (Material)	Cr-Co	Ti-Al-V	Ti-Al-V
Difundir medicamento	Añadir a superficie	Polímero biodegradable en la pared del stent	Medicamento direccionado
Remodelación de la placa	Plataforma metálica	Plataforma mixta	Ing. biológica para regenerar tejido
Mantener el patrón hemodinámico	Dirección en favor del flujo	Perfil hemodinámico	Mantener característica pulsátil del vaso

Versión: 26 Mar 2015 Concepto
 Azul Estándar a corto plazo
 Rojo Innovación a mediano plazo
 Verde Innovación a largo plazo

Figura 7. Matriz morfológica del diseño preliminar en distintas etapas

Etapa de Conceptualización

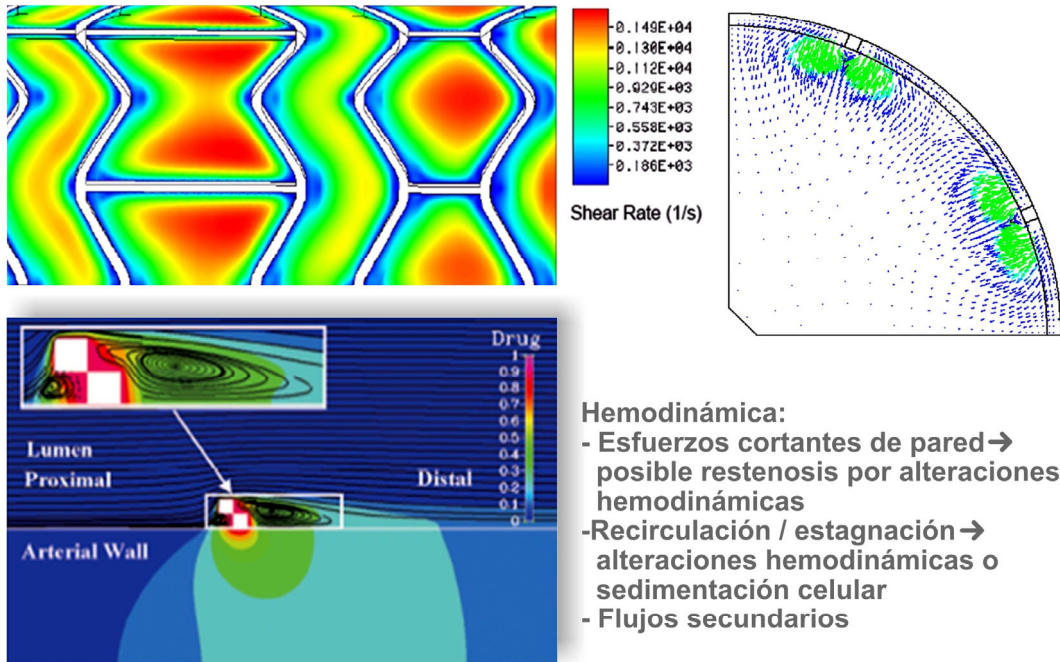
Se realizó una descomposición funcional del stent, definiendo sus funciones principales y mediante un análisis morfológico se determinaron las opciones de implementación y definiéndose los conceptos de stent por desarrollar

Matriz Morfológica

Soluciones		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Función Principal	Expandir	Stent expandibles con balón	Stent autoexpandibles (Nitinol)	Stent autoexpandible por tenacidad	Stent mixto	Por mecanismo	No invasivo, a la medida				
	Sostener (Forma)	Coronas individuales	Coronas intercaladas	Anillos circulares	Alzado sinuado	Celdas no homogéneas	Por difusión-molde	Por resina mezcla			
	Sostener (Material)	Acero Inoxidable	Polímeros bioabsorbibles-magnesio	Cromo-Cobalto	Platino-Cromo	Titanio	Platino-Iridio	Titanio-Al-Vanadio			
	Difundir Medicamento	Añadir en la superficie del Stent	Polímero biodegradable en la pared del Stent	Reservorios	Medicamento direccionado	Bioabsorbibles liberadores de fármacos					
	Remodelación de la Placa	Plataforma metálica	Plataforma bioabsorbible	Polaridad	Por estatina	Stent con cubierta de carbocilil	Stent bioactivo (Titanio-Oxido nítrico)	Stent con anticuerpos anti-CD34	Ing biológica para regenerar tejido		
	Mantener el patrón del flujo fisiológico	Struts direccionados en favor del flujo	Con perfil Hemodinámico	Combinado	Mantener la características pulsátil del vaso						

Figura 8. Matriz morfológica del diseño preliminar en distintas etapas

Factores hemodinámicos

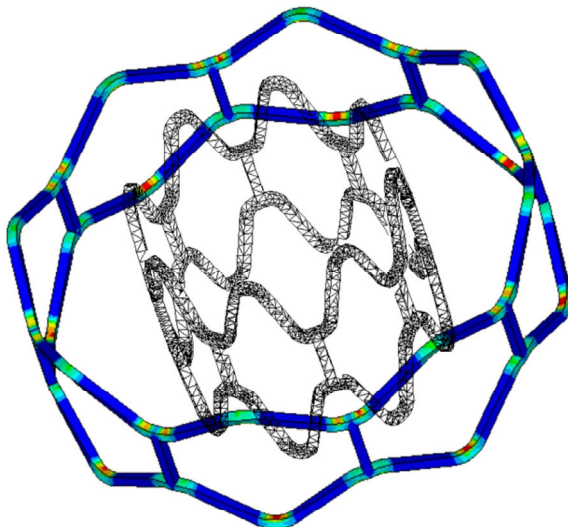


- Hemodinámica:**
- Esfuerzos cortantes de pared → posible restenosis por alteraciones hemodinámicas
 - Recirculación / estagnación → alteraciones hemodinámicas o sedimentación celular
 - Flujos secundarios

Figura 9. Consideración de factores hemodinámicos en el diseño conceptual

INGENIERÍA

Factores estructurales



- Análisis**
- FEM
 - Concentración de esfuerzos por contacto → Restenosis
 - Expansión libre vs. Contacto

Validación de esfuerzos residuales vs. fatiga mecánica

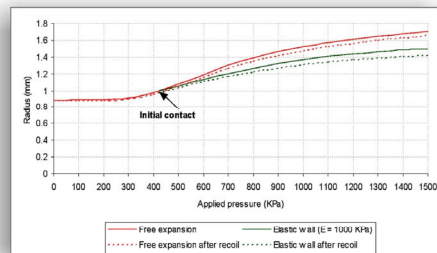


Figura 10. Consideración de factores estructurales en el diseño conceptual

Factores biológicos

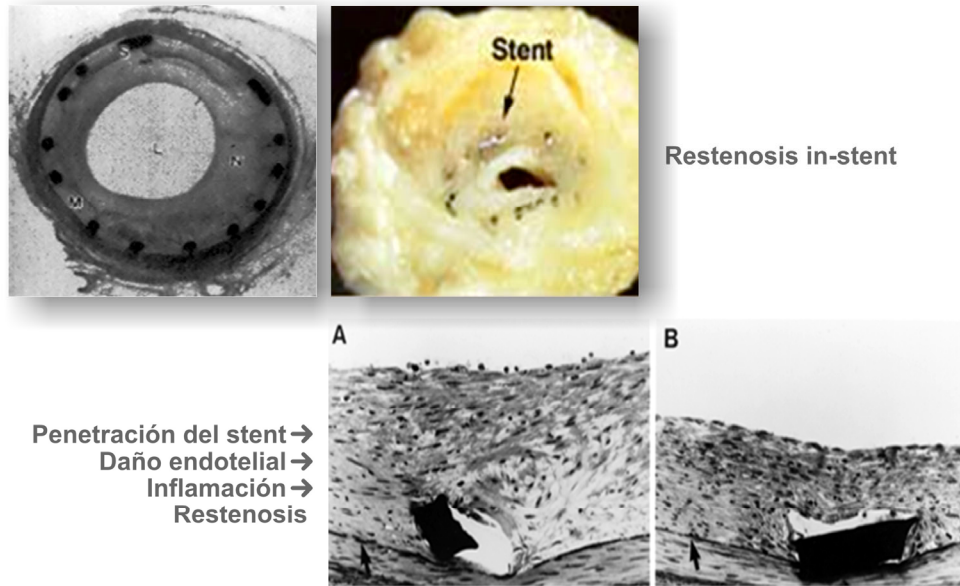
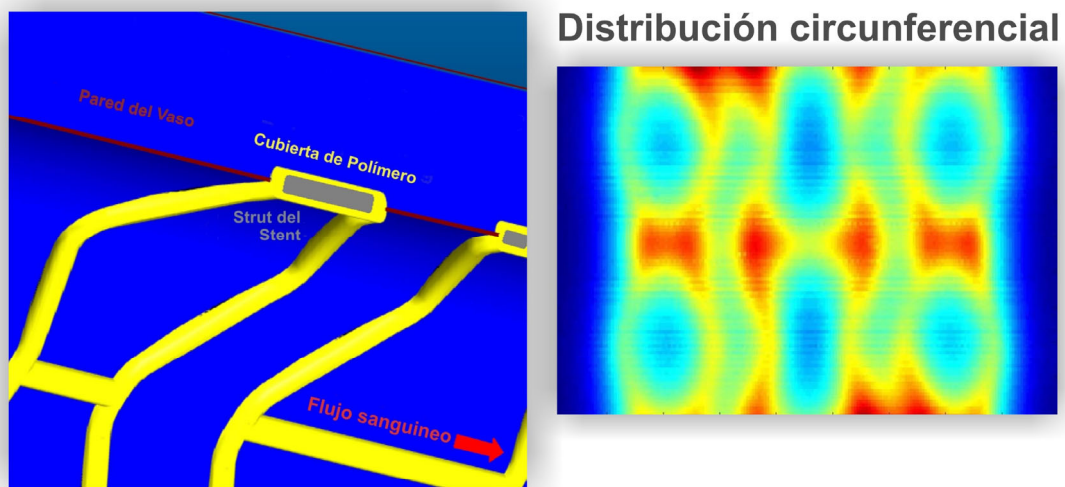


Figura 11. Consideración de factores biológicos en el diseño conceptual

Factores de difusión de fármacos



Análisis de difusión de masa para la liberación de fármaco en la pared vascular utilizando software de simulación térmica

Figura 12. Consideración de factores de difusión de fármaco en el diseño conceptual

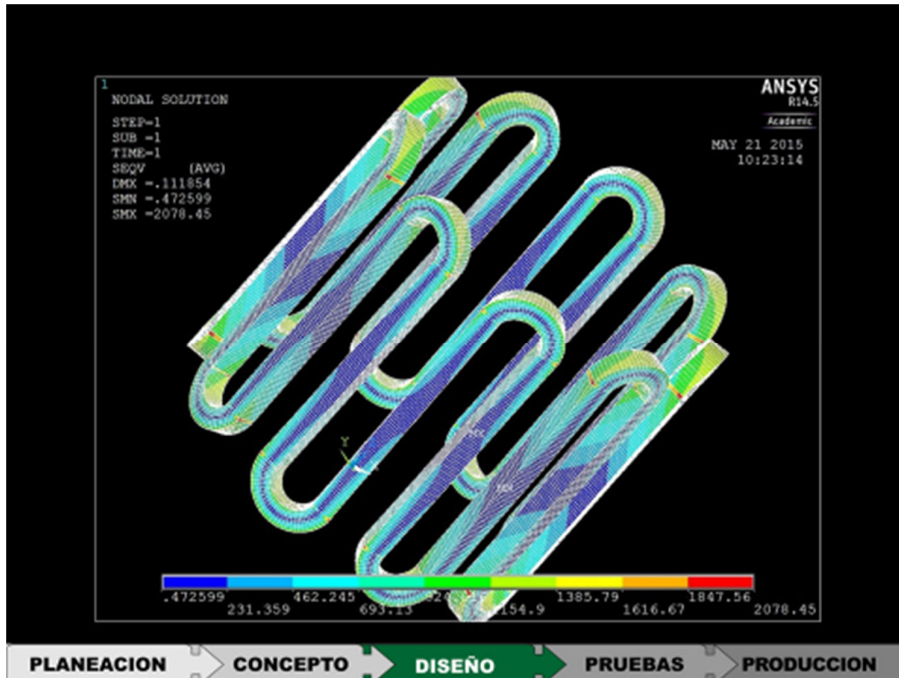


Figura 13. Análisis estructurales preliminares de los diseños

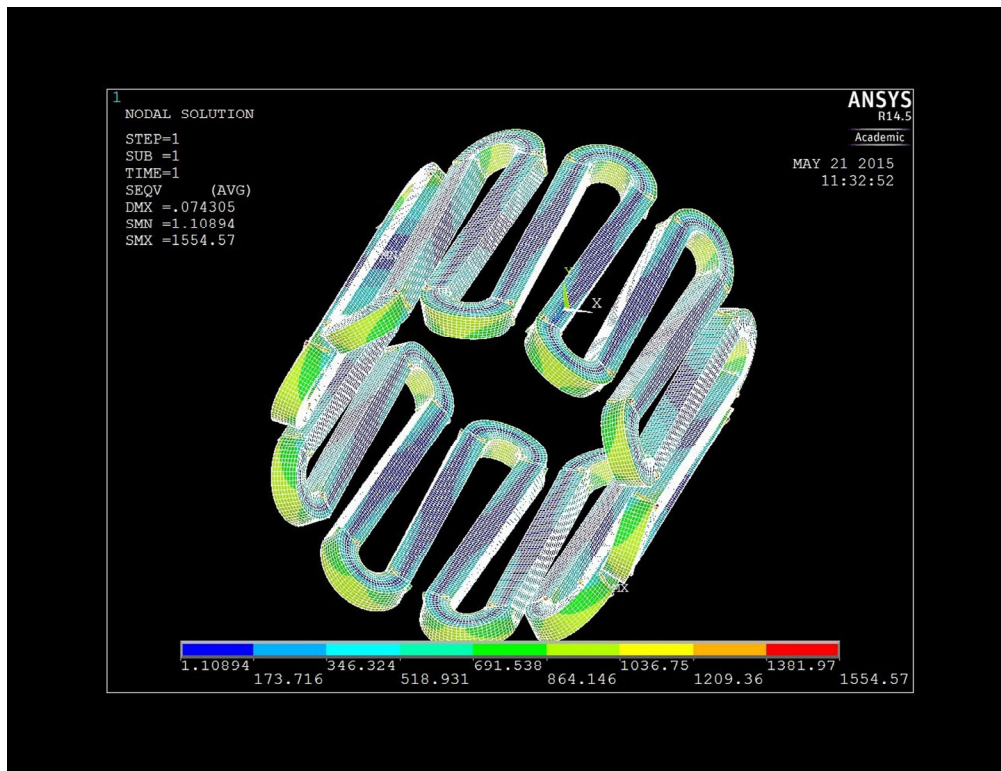


Figura 14. Análisis estructurales preliminares de los diseños

Documentación de las juntas con los cardiólogos para el desarrollo de los diseños

Dentro del marco del desarrollo de este proyecto se establecieron una serie de juntas entre las entidades participantes con el siguiente organigrama:

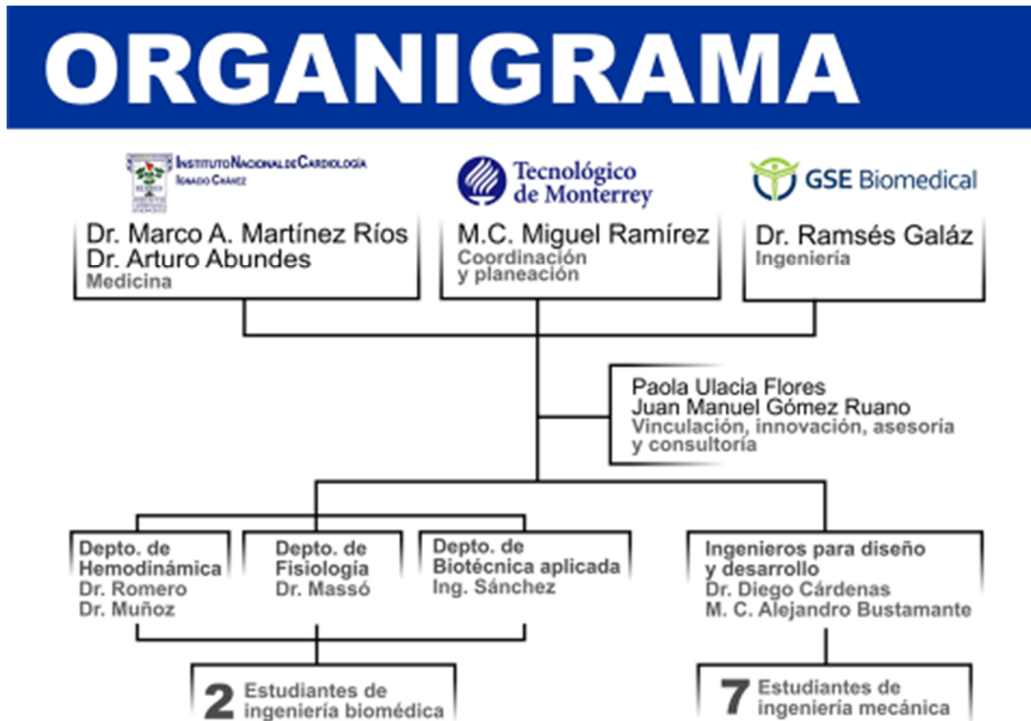


Figura 15. Organigrama del equipo de trabajo del proyecto.

La empresa proponente GALAZ SCIENCE AND ENGINEERING SA DE CV (GSE Biomedical) lideró la parte de la ingeniería en el proyecto.



Figura 16. Juntas de trabajo con el equipo de cardiólogos del Instituto Nacional de Cardiología y las universidades vinculadas.



Figura 17. Presentación del proyecto ante el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con las conclusiones del plan de trabajo

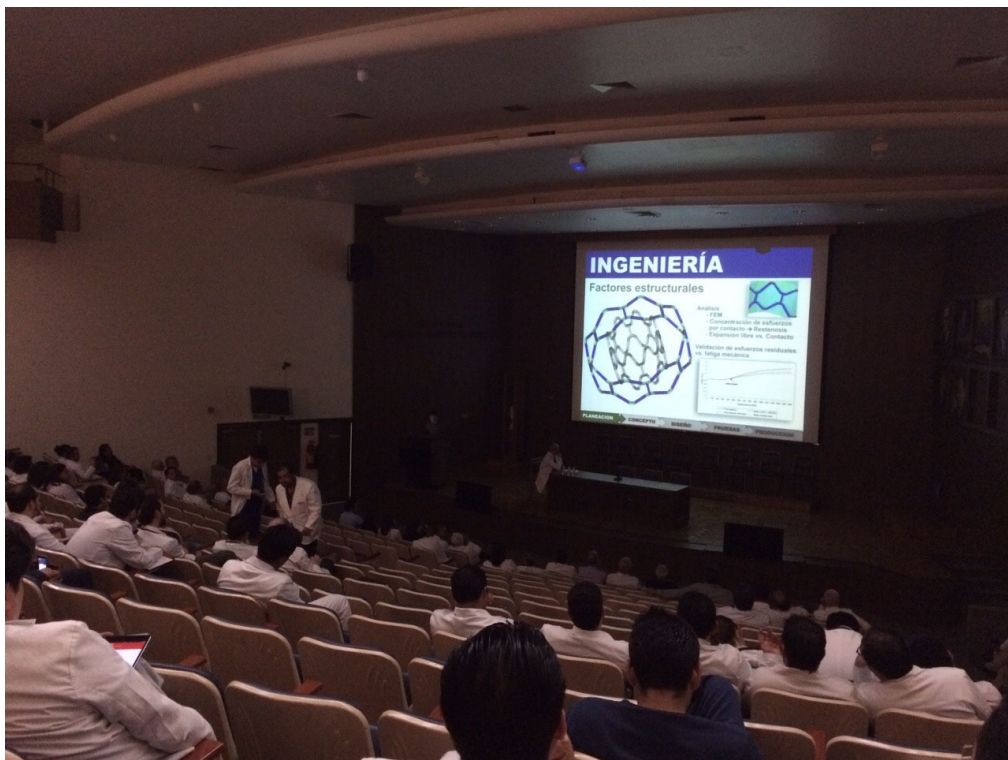


Figura 18. Presentación del proyecto ante el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con las conclusiones del plan de trabajo



Figura 19. Presentación del proyecto ante el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con las conclusiones del plan de trabajo



Figura 20. Presentación del proyecto ante el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con las conclusiones del plan de trabajo. En la imagen el Dr. Marco Antonio Martínez Ríos, director del Instituto Nacional de Cardiología presenta el proyecto.



Figura 21. Presentación del proyecto ante el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con las conclusiones del plan de trabajo. En la imagen el Dr. Ramsés Galaz Mendez, director de la empresa proponente y responsable técnico presentando el proyecto.



Figura 22. Presentación del proyecto ante el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con las conclusiones del plan de trabajo. En la imagen el Dr. Jose Luis Romero Ibarra, cardiólogo intervencionista del Instituto Nacional de Cardiología presenta el proyecto.

En la etapa de conceptualización se realizaron sesiones de trabajo con la metodología de diseño “Quality Function Deployment”, a continuación se presentan algunos de los resultados resumidos.

Etapa de Conceptualización

QFD

0.3	Newton/mm	Fuerza axial (ISO 25539)
1.4	Newton metro (15% del D expandido)	Resistencia a la flexión (ASTM F2942, ASTM F2009 e IS)
4	% acortamiento máximo permitido	Acorchamiento longitudinal (ISO 25539)
0	% de espacimenes sujetos a corrosión	Susceptibilidad a corrosión (ASTM F2129)
6	Atmósferas	Presión de expansión (ISO 25539)
>1	Newton/mm	Resistencia compresión longitudinal (ASTM F2042)
7	Newton/mm	Resistencia a la migración batióvil (ISO 25539)
2	% regresión diametral máximo permitido	Efecto regresión elástica (recoil) (ASTM F2079)
7	micras	Rugosidad Acabado superficial
70	micras	Espesor de vigas (mas)
100	% de espacimenes después de 10 mil de ciclos	Resistencia a fatiga mecánica (ASTM F2077)
7	Toque mínimo	Resistencia a la torsión (ASTM F2042)
7	Newtons	Resistencia stent montado en globo (ASTM F2384)
>=10%	Área metal vs área total (%)	Superficie area stent (ISO 25539, ASTM F2081)
1	Índice de asimetría	Asimetría en la expansión longitudinal (ISO 25539)
30	Radio de curvatura mínimo aceptable (grados)	Adaptabilidad a curvatura sin colapso (ISO 25539) ender

Figura 23. Tabla de resultados de la matriz QFD del proyecto

Etapa de Conceptualización

QFD

Quality Function Deployment

Con ayuda de la herramienta QFD se determinaron los requerimientos o características técnicas que debe de tener el stent a desarrollar y sus valores objetivo



Figura 24. Tabla de resultados de la matriz QFD del proyecto

Planteación de modelos de análisis estructural por computadora

Para lograr los objetivos del proyecto se estableció que los modelos de análisis estructural para el diseño del implante se basarían en modelos de plasticidad metálica basándose en las propiedades mecánicas de la aleación Cromo Cobalto L605. A continuación se muestran imágenes de los análisis estructurales desarrollados entre las instituciones participantes. Estas imágenes serán explicadas en las secciones correspondientes con mayor detalle:

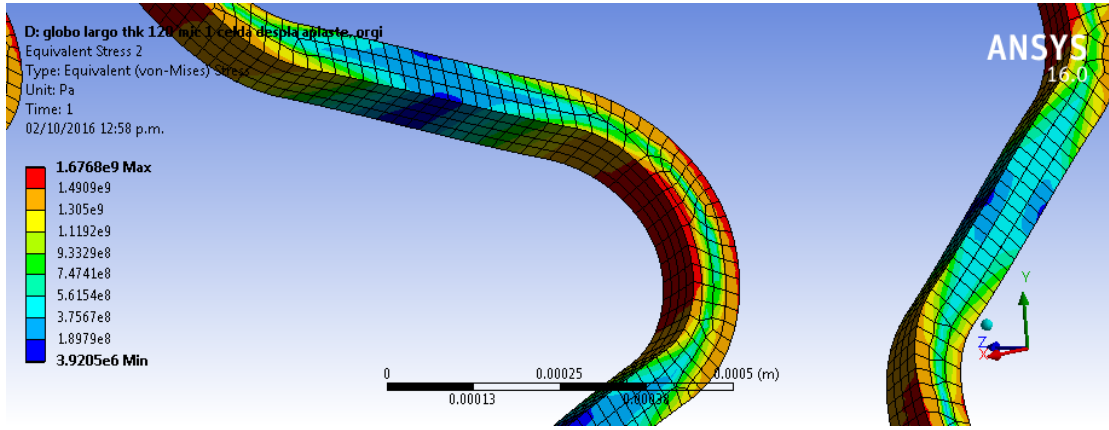


Figura 25. Modelo numérico de análisis estructural de plasticidad de la deformación del stent coronario.

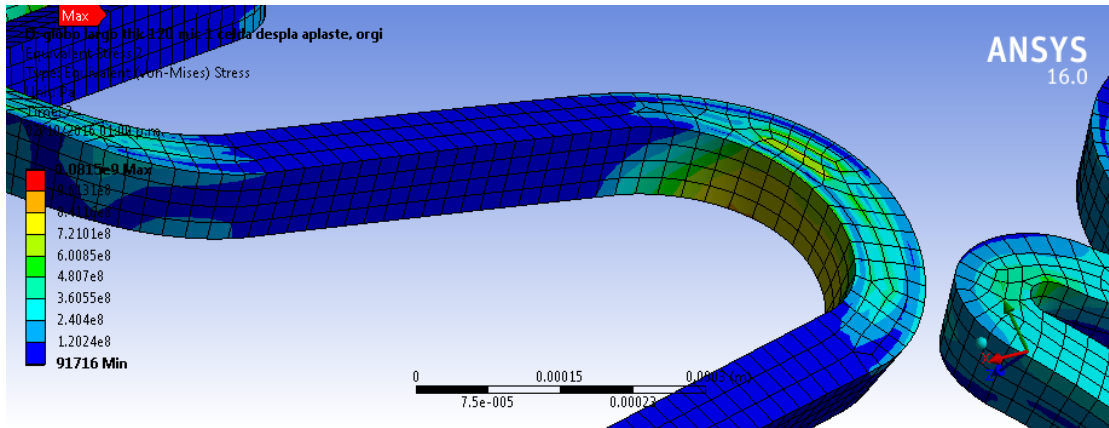


Figura 26. Modelo numérico de análisis estructural de plasticidad de la deformación del stent coronario.

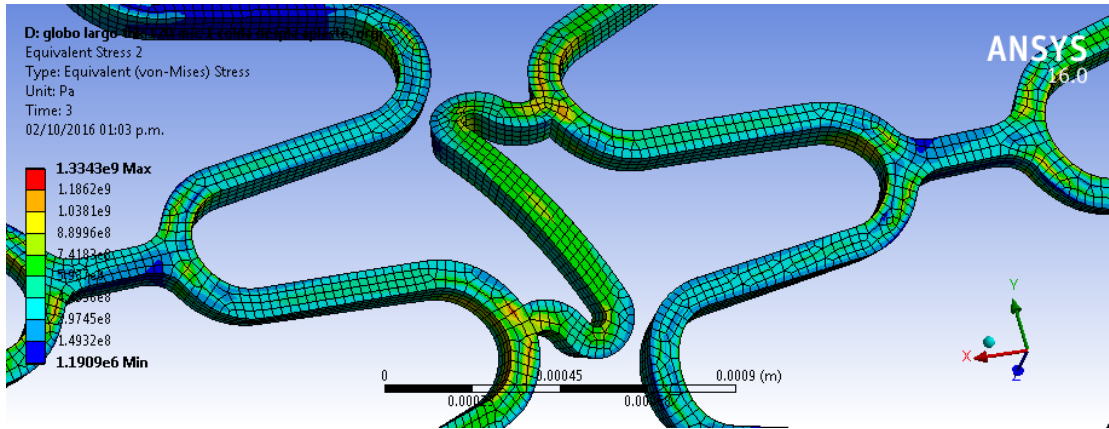


Figura 27. Modelo numérico de análisis estructural de plasticidad de la deformación del stent coronario.

Planteación de los modelos ingenieriles de curvas de esfuerzo deformación de los materiales seleccionados

Similarmente, se establecieron parámetros de propiedades mecánicas de los materiales basándose en curvas de esfuerzo-deformación de aleaciones específicas de Cromo Cobalto L605. Estas imágenes serán explicadas en las secciones correspondientes con mayor detalle:

PM 2539
Parametertabelle:

Geschwindigkeit E-Modul	: 0,0002 1/s	Teile-Nr	: 29913-01
Geschwindigkeit Rp, ReH	: 0,0012 1/s	Auftrags-Nr	: 254570
Geschwindigkeit im Fließbereich	: 0,0025 1/s	Prüfer	: My
Prüfgeschwindigkeit	: 0,005 1/s	Einspannlänge	: 70 mm

Ergebnisse:

Nr	L0 mm	EMod N/mm ²	Rp 0,2 N/mm ²	Rm N/mm ²	Ag %	A %
1	50	233993	1117	1430	11,1	16,8

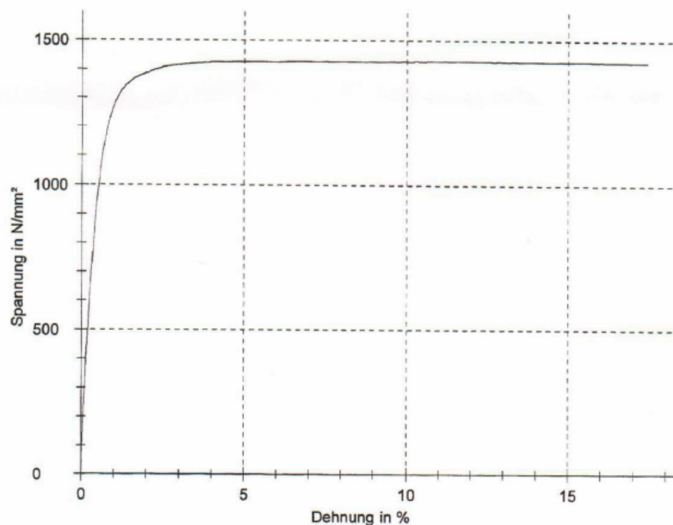


Figura 28. Curva esfuerzo-deformación del material para la fabricación del stent coronario.

Determinación de características de desempeño ingenieril a través del QFD desarrollado

Stent Coronario INC



Figura 29. Características de desempeño ideales determinadas por el proceso de diseño conceptual del método QFD.

Stent Coronario INC



Figura 30. Características de desempeño ideales determinadas por el proceso de diseño conceptual del método QFD.

Etapa de Planeación

Se determinó que se quiere desarrollar un stent que cumpla con las siguientes necesidades del cliente y usuario:

- Bajo perfil
- No liberación iónica
- Baja fatiga mecánica
- Facilidad de montaje
- Baja o nula corrosión
- Alta biocompatibilidad
- Suficiente fuerza radial
- Poca proliferación celular
- Flexibilidad y maniobrabilidad
- Área de celda apropiada p/droga
- Mínimo acortamiento longitudinal
- Expansión uniforme radial y longitudinal
- Mínima área de superficie y respeto a vasos secundarios



Figura 31. Características de desempeño ideales determinadas por el proceso de diseño conceptual del método QFD.

OBJETIVOS DE DISEÑO

Fuerza Radial

ISO 25539 **.26 N/mm** **.30 N/mm** N/mm

Efecto de regresión elástica (recoil)

ASTM F2079 **3.5%** **2.0%** % de regresión diametral máximo permitido

Presión de expansión

ISO 25539 **8 atm** **6 atm** Atmósferas

Resistencia a la flexión

ASTM F2942, ASTM F 2606 e ISO 25539 **1.40 Nm** **1.36 Nm** Nm

Acortamiento longitudinal

ISO 25539 **6%** **4%** % De acortamiento máximo permitido

Figura 32. Características de desempeño ideales determinadas por el proceso de diseño conceptual del método QFD.

Susceptibilidad a la corrosión

ASTM F2129 **0%** **0%** % de especímenes sujetos a corrosión

Resistencia a la compresión longitudinal

ASTM F2942 **?** **N/mm** **>1 N/mm** N/mm

Espesor de vigas

<80µm **70µm** Micras

Superf. hemodinámicamente compatible

-µm **-µm** Micras

Resistencia a la fatiga mecánica

ASTM F2477 **100%** **100%** % de especímenes después de 10 millones de ciclos

Área superficial del stent

ASTM F2081 & ISO 25539 **10%** **<10%** Área de metal vs área total (%)

Adaptabilidad a curvatura sin colapso

ISO 25539 **<30°** **30°** Radio de curvatura mínimo aceptable (grados)

Figura 33. Características de desempeño ideales determinadas por el proceso de diseño conceptual del método QFD.

Diseños realizados en computadora (Diseños CAD) de las geometrías de los patrones de malla a ser cortados para la correcta expansión de los stents.

Dibujos CAD en Solidworks de las distintas iteraciones de diseño

El diseño de un stent sin duda representa grandes retos y las consideraciones de diseño a tener en cuenta son variadas dada la complejidad de un dispositivo implantable en constante interacción con el cuerpo. Para un óptimo desempeño clínico es necesario que el diseño cuente con requerimientos especializados en el área de materiales, soporte y expansión, y biocompatibilidad. En la siguiente tabla se presenta un resumen de las características deseadas e identificadas como primordiales en la propuesta de diseño.

Tabla. 1 Requerimientos de diseño para el stent

Categoría	Requerimiento
Fuerza radial	El stent deberá soportar la fuerza radial de contracción natural de la arteria junto con la rigidez que dicte la consistencia de la placa aterosclerótica.
Material	Por lo general la fabricación de estos implantes endovasculares es de acero inoxidable 316L, Nitinol, u otras aleaciones específicas a base de titanio que son hemocompatibles El stent deberá ser radiopaco. La selección del material debe también obedecer a la característica de poder ser visto con rayos X. El cardiólogo intervencionista sólo cuenta con el aparato de cineangiografía y el medio de contraste para verificar la correcta colocación y expansión del dispositivo.
Navegabilidad	El diseño del stent deberá ser lo suficientemente flexible en su estado comprimido encima del globo de angioplastia para poder navegar en la red arterial hasta llegar a la zona de la lesión en las arterias. El stent deberá pasar a través de la arteria femoral, y posteriormente recorrer la red arterial, dependiendo la arteria afectada, hasta llegar a la región dañada.
Geometría	<p>La relación del contacto del metal con el tejido arterial debe minimizarse. Todas aquellas células que se encuentren tapadas por el metal del stent carecerán de irrigación sanguínea y por lo tanto su oxigenación se ve afectada. Esto puede conllevar a crecimiento de tejido derivado de procesos inflamatorios.</p> <p>El stent debe procurar una distribución homogénea del patrón de la malla debido a que hoy en día los stents son recubiertos de un polímero que cuenta con una droga (paclitaxel) que es un inhibidor de crecimiento celular. Esto tiene una aplicación muy práctica en la prevención de la restenosis in-stent. La distribución correcta del patrón de la malla metálica contribuye a la distribución homogénea del fármaco hacia la pared arterial.</p>
Expansión	<p>El diseño debe tener un marcador o seña que indique la posición exacta y el ángulo de rotación del stent para liberar la expansión de la ramificación lateral en el sentido correcto.</p> <p>La estructura debe poder expandirse minimizando las contracciones longitudinales. A este efecto se le llama relación de Poisson, y se presenta comúnmente en muchos diseños de stents. Se puede minimizar colocando más estructuras de soporte longitudinales a lo largo del diseño. La razón para hacer esto es que la expansión radial normalmente provoca la contracción longitudinal del stent, y esto puede dañar al endotelio severamente y también provocar la ruptura de la placa aterosclerótica aumentando el riesgo de una trombosis instantánea que se traduzca en un infarto agudo al miocardio</p>
Fabricación	El proceso de fabricación del stent deberá partir de un diseño de un solo tubo. Es decir, se pretende fabricar el corte de la malla metálica con láser generando una geometría que abra la ramificación lateral con la misma geometría de corte a partir de un solo tubo. Esto no sólo simplifica y abarata el proceso de construcción de los dispositivos, sino que también previene problemas de manufactura y problemas de aspectos clínicos al momento de la colocación de los dispositivos. En otras palabras, no es deseable tener procesos de manufactura adicionales ya que las dimensiones son muy pequeñas y los procesos de micro-soldadura no serían confiables para la unión de las ramificaciones ya que los cambios de fase en la microestructura no soportarían los esfuerzos cíclicos. Por otra parte, un stent de doble tubo soldado simplemente no cabría dentro de las ramificaciones del árbol coronario.
Biocompatibilidad	La superficie del stent deberá ser hemocompatible, la característica principal de la superficie es que debe ser lo suficientemente lisa y suave para evitar la acumulación de residuos celulares, reducir la fricción de la sangre con el metal y por lo tanto reducir los problemas asociados a las zonas de recirculación, vórtices y alteraciones de los esfuerzos cortantes en la sangre.
Desempeño	El diseño deberá resistir por lo menos el número de ciclos necesarios contra fatiga mecánica para el tiempo de vida restante cuya edad típica para su implantación es de 55 años. Es decir, deberá estar diseñado para resistir una vida promedio de 30 años

(esperanza de vida de 80 años menos 55 años de edad típica de implantación) con un factor de seguridad de 5. El corazón late aproximadamente 100,000 veces por día. Este cálculo arroja un criterio de fatiga de alrededor de 4.5×10^9 ciclos.

El diseño debe contribuir a una mejor perfusión sanguínea que el método tradicional de colocación de doble stent. En sí, esto es el aspecto más fundamental de este proyecto de investigación. Se debe reducir los niveles de esfuerzos cortantes, maximizar la velocidad hemodinámica al no obstaculizar el paso de la sangre con geometrías accidentadas, minimizar las zonas de recirculación y vórtices.

Diseño por computadora de geometría base

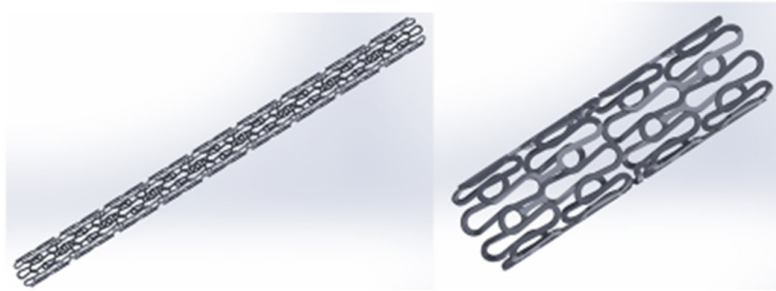


Figura 34. Diseños preliminares por computadora de la geometría base del stent

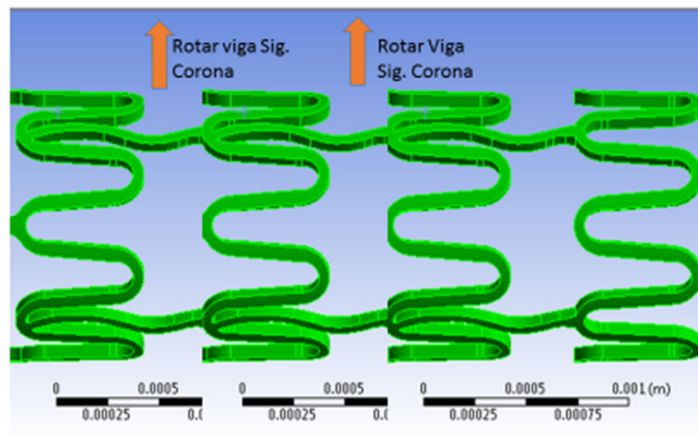


Figura 35. Diseños preliminares por computadora de la geometría base del stent

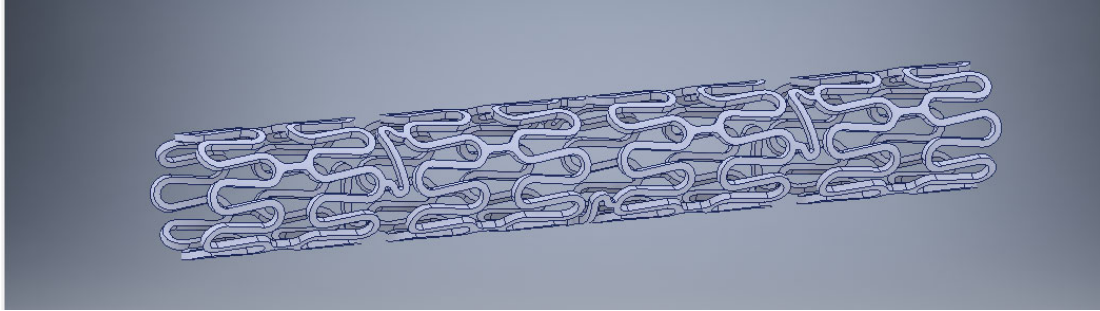


Figura 36. Diseños preliminares por computadora de la geometría base del stent

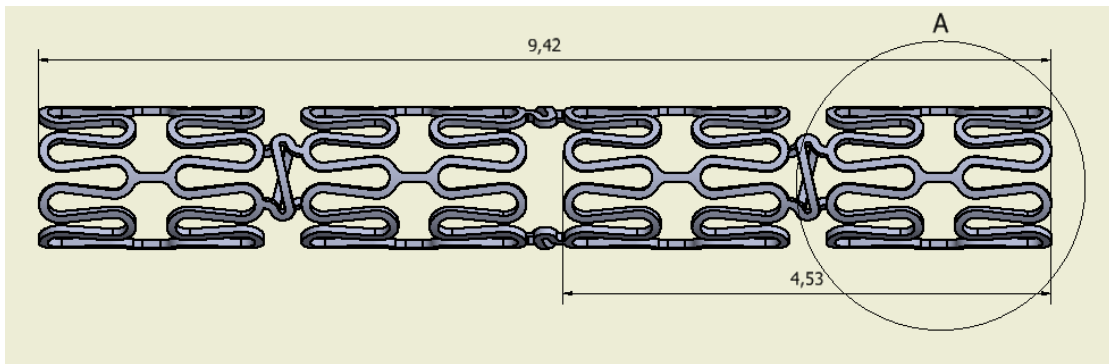


Figura 37. Diseños preliminares por computadora de la geometría base del stent

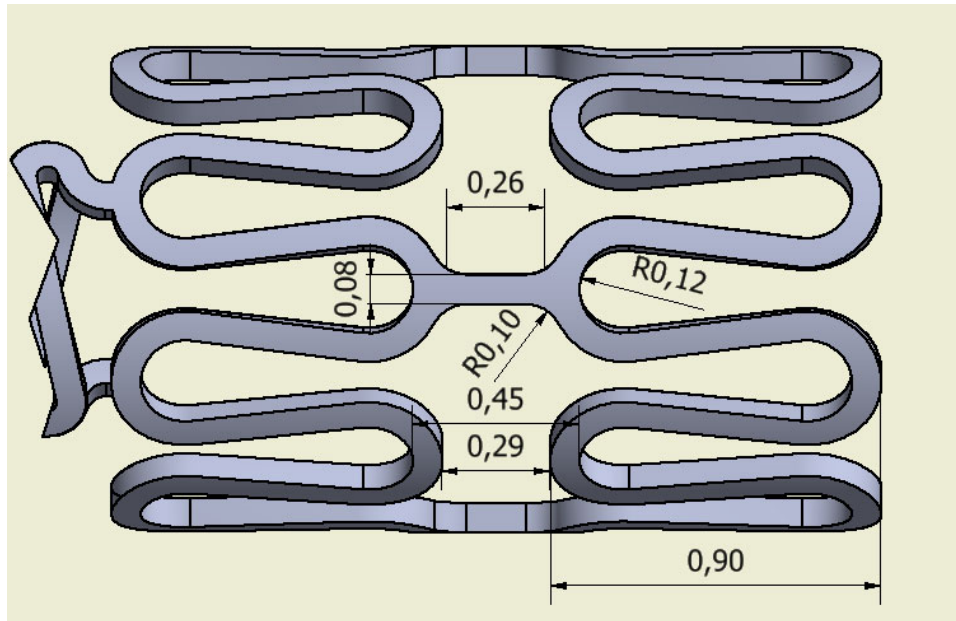


Figura 38. Diseños preliminares por computadora de la geometría base del stent

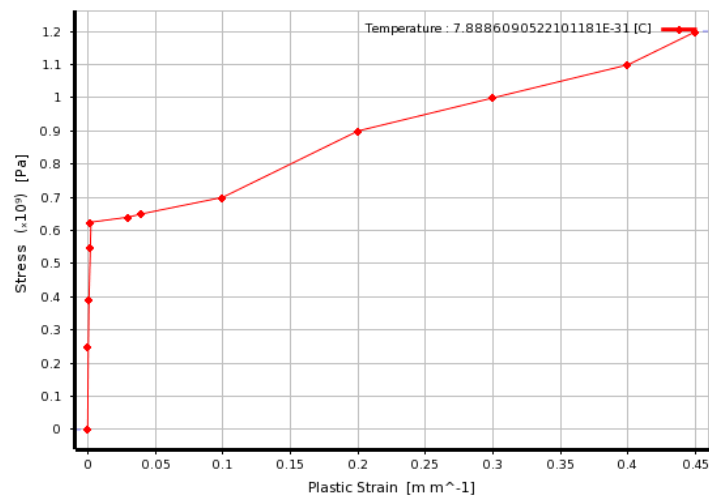
Análisis estructurales por elementos finitos de los diseños de geometrías de mallas de los stents para verificar el correcto desempeño

Análisis estructurales (stent solo)

Tomadas en cuenta las características anatómicas de la red arterial es necesario comenzar con el proceso de diseño por computadora que representa un paso esencial para refinar el diseño. Debido a la complejidad del dispositivo y de su avanzado proceso de manufactura es necesario que los cambios de diseño se comprueben y refinen en base a la simulación por computadora de elementos finitos. Los análisis de cada iteración presentada se realizaron siguiendo el mismo método descrito a continuación.

Metodología de las Simulaciones por Elemento Finito

Debido a la forma cilíndrica del stent y a la configuración de un patrón repetitivo es posible aprovechar la simetría del mismo para realizar los análisis de elemento finito, usando únicamente un cuarto del stent, de esta manera las simulaciones se resuelven de manera más rápida y es posible extrapolar estos resultados al stent completo. Para comenzar con las simulaciones es necesario modelar el material de fabricación de los stents, que es aleación de cromo-cobalto L605 definido como un material elástico isotrópico con la propiedad de endurecimiento multi-lineal isotrópico porque sólo se aplica un ciclo de carga, es decir la presión de expansión en la cara interna una sola vez. A continuación se pueden ver los valores de las propiedades del material, así como la gráfica de Esfuerzo /Deformación que determina el límite elástico que debe ser sobrepasado con la expansión, para que una vez que el stent alcance su diámetro final, no sufra un retroceso elástico.



	Valor	Unidades
Módulo de Young	2.43E+11	Pa
Radio de Poisson	0.3	

Figura 39. Gráfica de Esfuerzo/ Deformación de Co-Cr L605

Una vez que se definió como geometría a analizar una cuarta parte del stent con dos celdas, el primer paso es crear la malla tetraédrica sobre la geometría con un refinamiento automático con tamaño de elemento de 0.02 mm para tener los puntos necesarios para el análisis. Este refinamiento genera aproximadamente 93,237 elementos y 179,765 nodos para esta geometría en particular.

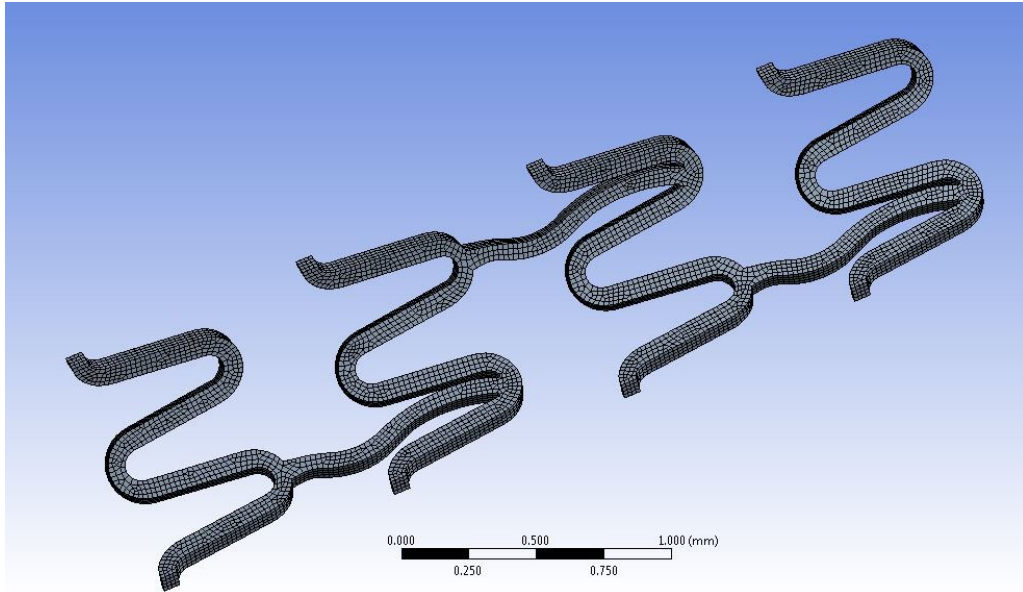


Figura 40. Malla tetraédrica sobre un cuarto de stent.

Para analizar el funcionamiento del stent se realizaron tres simulaciones distintas: compresión, extensión y flexión. La definición del material así como la malla son constantes en todas las simulaciones, sin embargo los parámetros del diseño de geometría del stent varían de acuerdo a la simulación a realizar.

Expansión

El análisis de expansión del stent puede ser considerado uno de los más importantes debido a que permite conocer el comportamiento del implante con el globo de angioplastia. La presión necesaria que infla al globo y posteriormente expande al stent debe de corresponder con la empleada comúnmente por los médicos para realizar dicho procedimiento la cual varía de las 8 a las 15 atm.

Para este caso, es necesario crear un sistema de coordenadas cilíndrico y ubicarlo en el centro del stent, direccionando Z en el sentido del eje Y del sistema de coordenadas global, los ejes X coinciden en ambos sistemas de coordenadas, y el eje Y es el eje cilíndrico del sistema de coordenadas cilíndricas con dirección en sentido contrario a la manecillas del reloj.

Como se mencionaba, se utiliza solo un cuarto del stent, por lo que es necesario crear una simetría como región cíclica de la geometría. De esta manera, los resultados se pueden extrapolar al stent completo. Las condiciones de frontera que deben definirse son desplazamiento y presión. El desplazamiento se define en un punto de las vigas intermedias en la geometría, estableciendo como desplazamiento cero al eje Y y eje Z. Esto con la intención de que la geometría se mantenga fija en estas direcciones y únicamente se desplace en el eje X. La presión se establece como presión normal a la cara interna de la geometría. En los ajustes de análisis es posible seleccionar el número de pasos que se desean en la simulación, y de acuerdo a este número es posible asignar una magnitud a la presión distinta en cada paso. Finalmente, se seleccionan los datos que se requieren como información de la solución para analizar los resultados. Posteriormente se soluciona la simulación de la geometría.

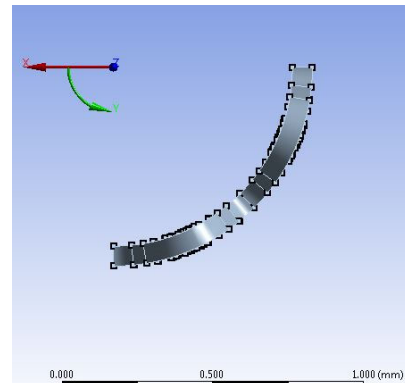


Figura 41. Definición del sistema de coordenadas cilíndrico.

El objetivo de esta simulación es colocar el stent en su configuración inicial comprimida, para posteriormente generar la presión que el globo generaría sobre la cara interna del stent al expandirse y observar la dinámica del stent ante esta presión, así como los cambios generados en su diámetro. Lo ideal es observar que el stent se expande sin deformaciones a determinadas presiones, la presión que el globo genera en condiciones normales.

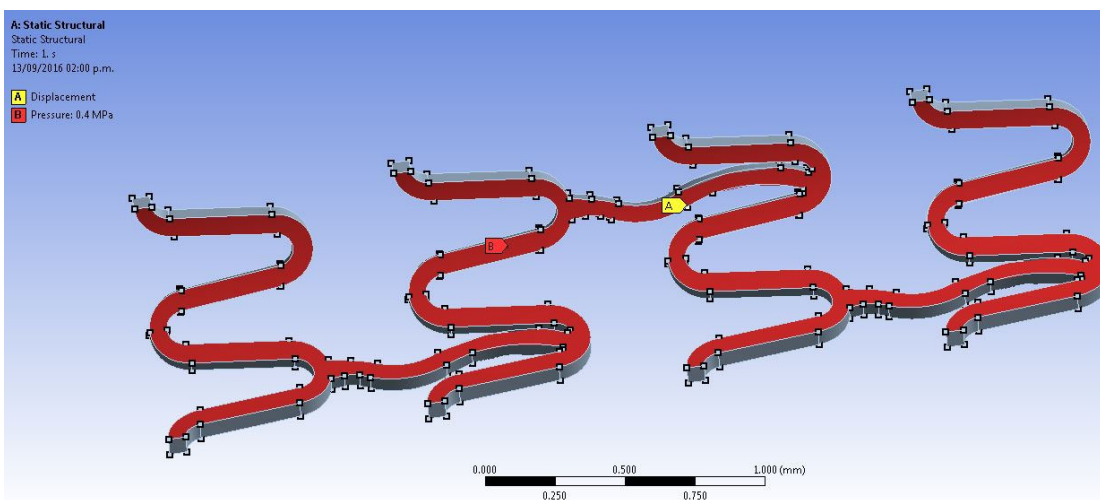


Figura 42. Definición de las condiciones de frontera para simulación de extensión de stent.

Flexión

Esta simulación está orientada a verificar el correcto desempeño del stent considerando que el mismo requiere tener propiedades que permitan una navegabilidad adecuada ya que el dispositivo pasará por diferentes redes arteriales con curvaturas de diversos radios. Para simular la flexión del stent se utiliza una geometría de dos celdas completas. Se selecciona el material y crea la malla. Las condiciones de frontera en esta simulación serían un punto de soporte fijo, tres fuerzas y un desplazamiento. El soporte fijo se define en un punto o la cara de una de las coronas que pasan sobre el eje z, la corona seleccionada debe ser preferentemente la inferior. La intención de definir este punto de soporte fijo es, como el nombre lo dice, mantener ese punto estático. Enseguida se definen 3 fuerzas. La fuerza B se ubica sobre el mismo eje que el punto de soporte fijo pero en la corona superior. Dicha fuerza debe definirse con dirección hacia el exterior del stent, como se muestra en la figura. La fuerza C se localiza en la corona contraria a la corona de la fuerza B sobre el mismo eje y. La dirección de esta fuerza es hacia el exterior del stent, como se muestra, siendo contraria a la fuerza dirección de la fuerza B. Finalmente, la fuerza D se localiza sobre el mismo eje z que la fuerza C, pero en la corona inferior con dirección hacia el interior del stent. La magnitud de la fuerza de los vectores se define como componentes y son únicamente en el eje Y. En la sección de ajustes de análisis, se puede definir el número de pasos que se desea en la simulación. De acuerdo a este número de pasos, se puede definir las magnitudes de las fuerzas, una magnitud por paso en cada uno de los componentes del vector. Es necesario definir un desplazamiento en el mismo punto o cara donde se encuentra la fuerza D. Este es empleado para definir movilidad nula en la dirección y, es decir que el punto se mantenga fijo sobre ese eje, sin embargo el desplazamiento en el resto de los ejes es posible.

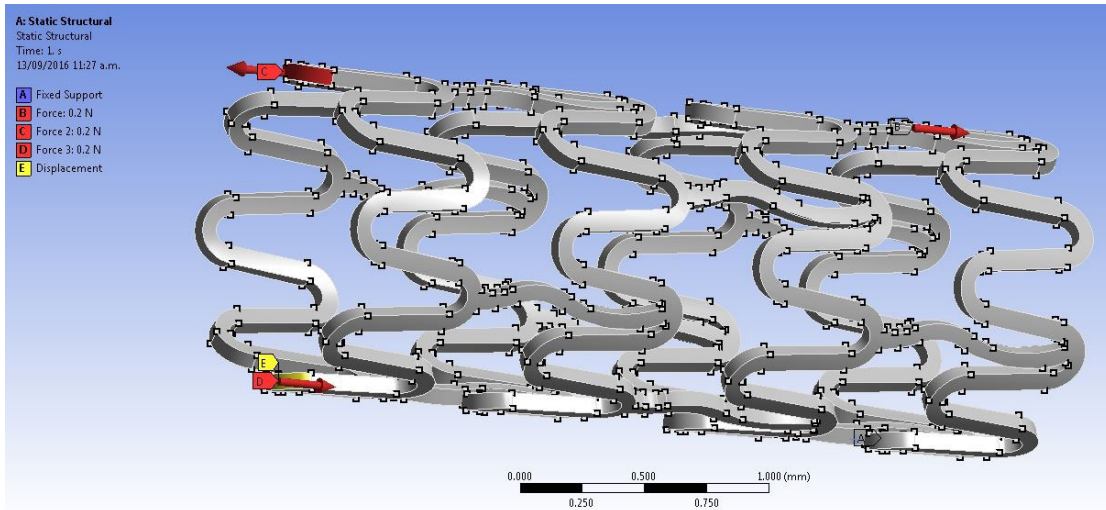


Figura 43. Definición de las condiciones de frontera para simulación de flexión de stent.

Una vez definidas las condiciones de frontera, solo es necesario definir qué información de la solución se requiere, y finalmente resolver la simulación.

Compresión

Para la simulación de compresión del stent es necesario utilizar una geometría de dos celdas del stent expandido. Este análisis es de utilidad debido a que la arteria ejerce siempre una fuerza de reacción hacia el stent una vez que éste se expande dentro de la misma, por lo tanto es necesario asegurar que dicha fuerza no provoque el retroceso elástico del implante, sino que más bien el stent sea capaz de comprimirse cierto porcentaje de su diámetro final y volver a expandirse. Se selecciona al igual que en los casos pasados, el material y se genera la malla en la geometría.

En este caso para generar la compresión del stent es necesario que en las condiciones de frontera se definan dos desplazamientos. Un desplazamiento en la cara inferior y otro en la cara superior del stent. Para seleccionar la cara, es necesario crear una selección de nodos para cada cara. Cuando se define el desplazamiento se selecciona este conjunto de nodos antes definidos. Ambas fuerzas tienen la dirección del desplazamiento hacia el interior del stent. Finalmente se seleccionan los datos que se desean en la información de solución, como deformaciones y estrés. Para este caso es importante tener los resultados de fuerza de reacción.

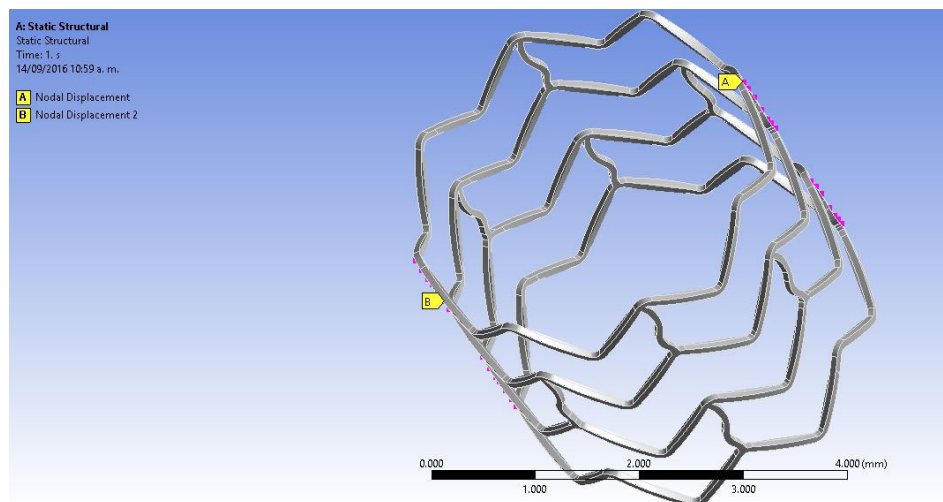


Figura 44. Definición de las condiciones de frontera para simulación de compresión con geometría de stent expandido.

Utilizando esta metodología de simulación se evaluaron los resultados de las iteraciones de diseño propuestas descritas a continuación. En el caso de la expansión se evaluaron los resultados de las gráficas de deformación total (mm) para aproximar el radio final de expansión de la geometría probada y de estrés equivalente (Von Mises) para evaluar si la geometría al expandirse sobrepasa el límite elástico evitando así el retroceso elástico ya mencionado. En el caso de la flexión se evalúa la deformación total (mm) y el estrés equivalente (Von Mises) para verificar que al flexionar no existe una deformación que pueda afectar la anatomía de la red arterial. Para el caso de la compresión, se evalúa de igual manera la deformación total y el estrés equivalente del stent para valorar qué presiones son necesarias para que el stent retomara su geometría original una vez expandido.

La idea básica de diseño fue crear coronas que pudieran alcanzar los distintos diámetros de expansión que se tienen en la red arterial con niveles de presión similares a los ya utilizados para otros dispositivos del mercado y que dichas coronas se unieran a través de vigas de interconexión con una forma de “s” de manera que se pudiera dar flexibilidad al diseño así como una adecuada expansión longitudinal evitando que se esta parte de la geometría se expanda radialmente para no incurrir en lesiones en el tejido. Los diseños aquí mostrados fueron realizados en un software de diseño 3D siempre tomando en cuenta el diseño del stent en su versión comprimida para evaluar con el proceso descrito anteriormente su expansión, flexión y compresión.

En la figura se muestra la primera iteración de diseño que cumple con esa idea básica, el diseño consta de 8 coronas a lo largo de la circunferencia con una viga de interconexión intercalada, es decir con cuatro a lo largo de la circunferencia, con un diámetro externo de 1.32 mm. En esta primera aproximación el grosor de las vigas fue de 80 micras y la longitud de celda de 4.53 mm con una viga de interconexión en “s” perpendicular a las coronas que mantuviera el mismo grosor.

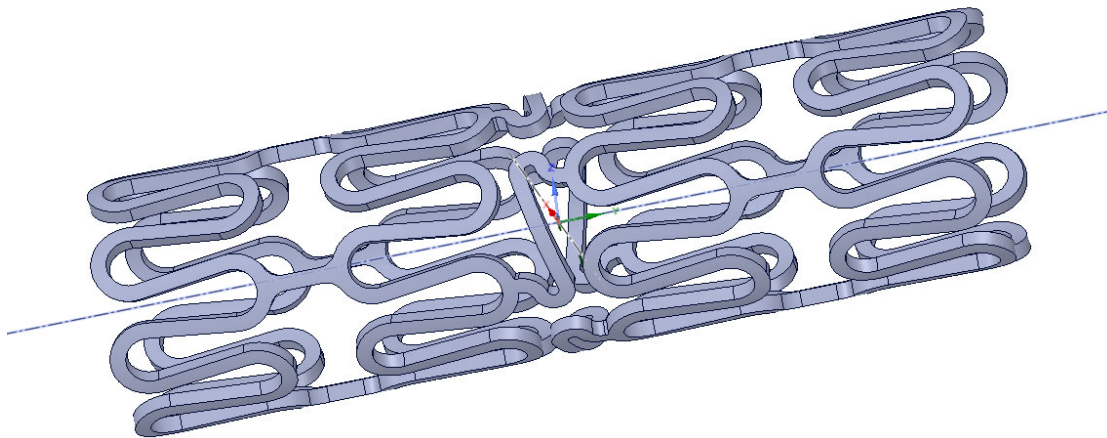


Figura 45. Celda de iteración 1 de stent; diseño con ocho coronas a lo largo de la circunferencia con longitud de celda de 4.53 mm y vigas de interconexión en forma de “s”. Diseño no expandido.

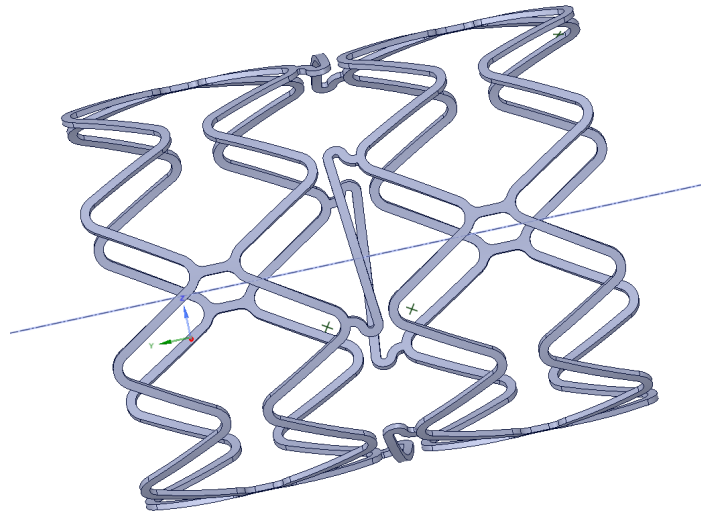


Figura 46. Diseño de stent expandido de iteración 1.

La longitud total del stent es de 19.48 mm con la longitud de celda de 4.53 mm, que genera un área superficial total de 26.72 mm². Considerando el contacto del stent con el tejido de la red arterial se obtiene una relación tejido/metal de 8.24 representando un porcentaje de contacto metal del 12.12%.

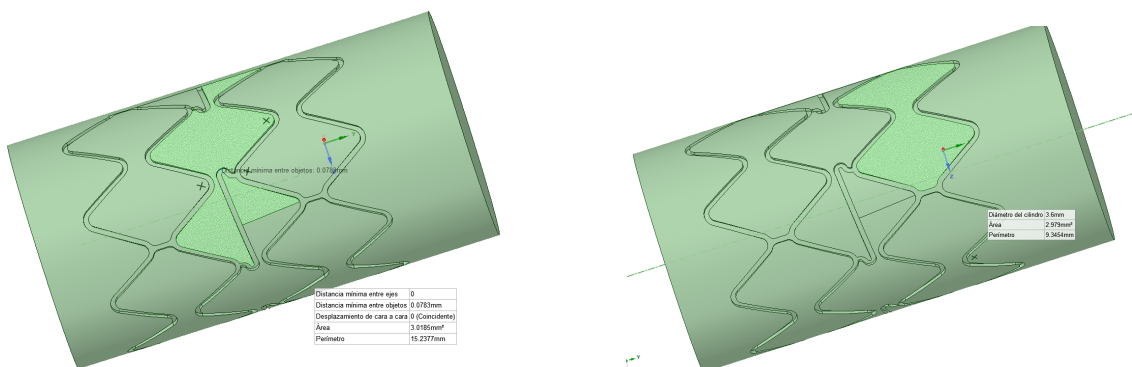


Figura 47. Representación de áreas superficiales y la relación tejido/metal del stent.

Para visualizar las propiedades mecánicas del stent diseño se realizó un análisis de expansión y flexión. El análisis de expansión se realizó de acuerdo a las indicaciones anteriores. Es posible exportar la geometría deformada a un archivo CAD, dando la posibilidad de medirlo, manipularlo y obtener una mejor idea de su aspecto dentro del cuerpo humano.

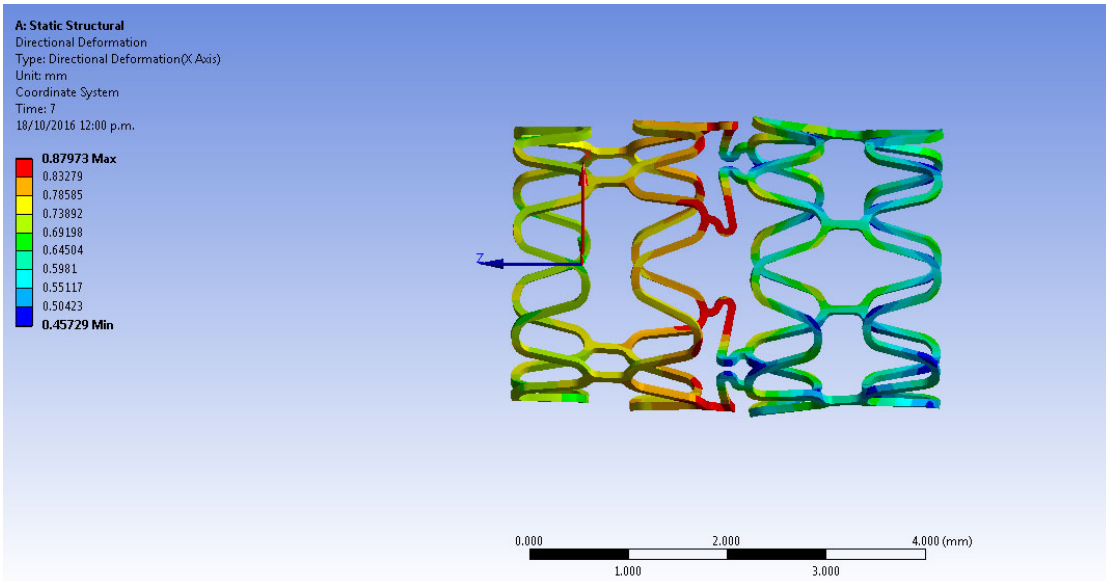


Figura 48. Análisis de expansión de iteración 1. Vista lateral del diseño.

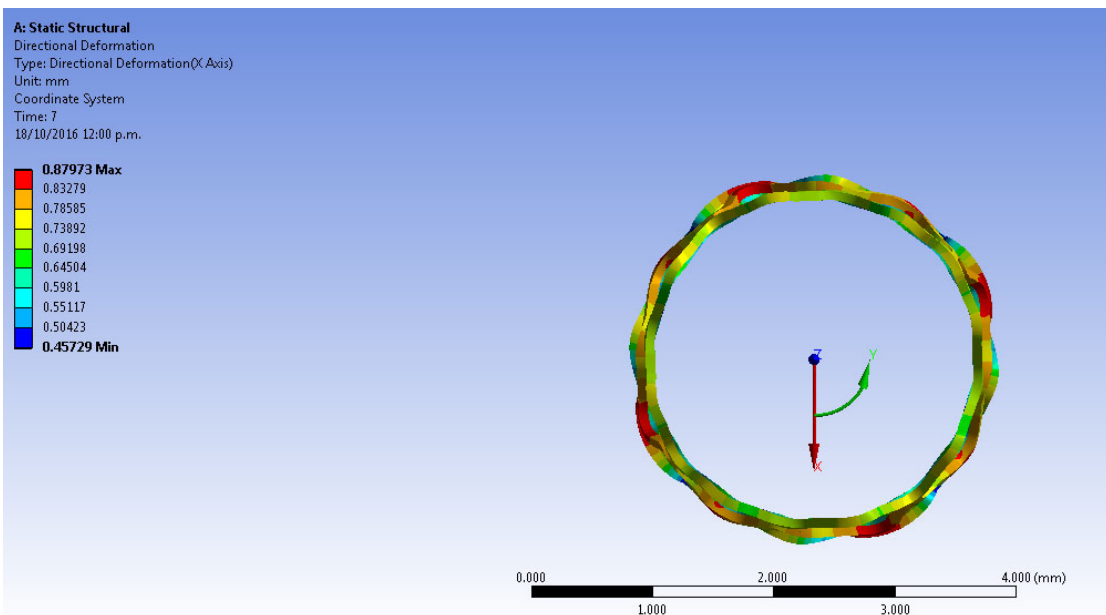


Figura 49. Resultados de deformación del análisis de expansión de iteración 1. Vista frontal.

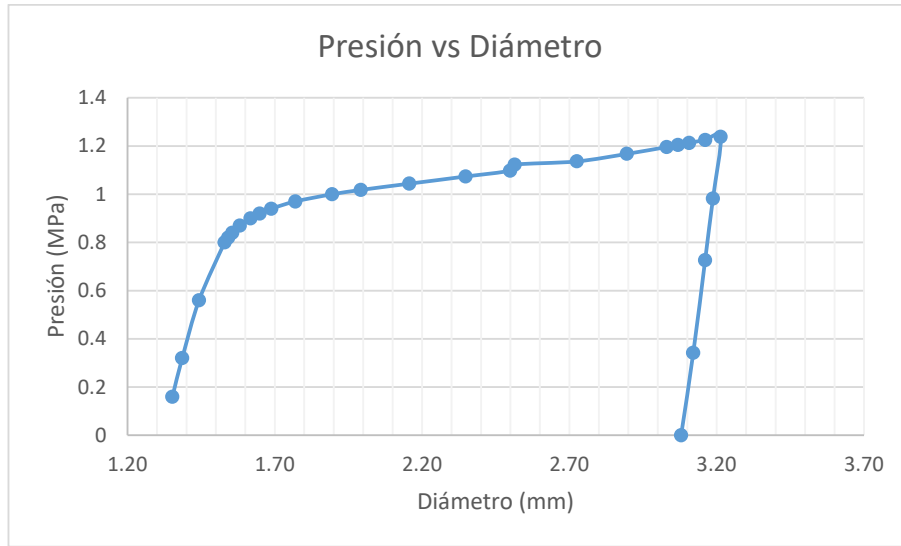


Figura 50. Gráfica de del cambio en la presión de acuerdo al cambio del diámetro del stent durante la expansión del mismo.

La gráfica mostrada en la figura 50 muestra los datos obtenidos del análisis de expansión de la iteración 1. En esta gráfica se puede observar cómo se va expandiendo el diámetro del stent de acuerdo a la presión que le es impartida en su cara interior. La presión máxima aplicada fue de 1.238 MPa, la cual expande el stent hasta 3.21 mm de diámetro. En la gráfica es posible observar cómo la presión es retirada luego de su punto máximo, y se presenta un retroceso elástico en el diámetro del stent de 0.13mm.

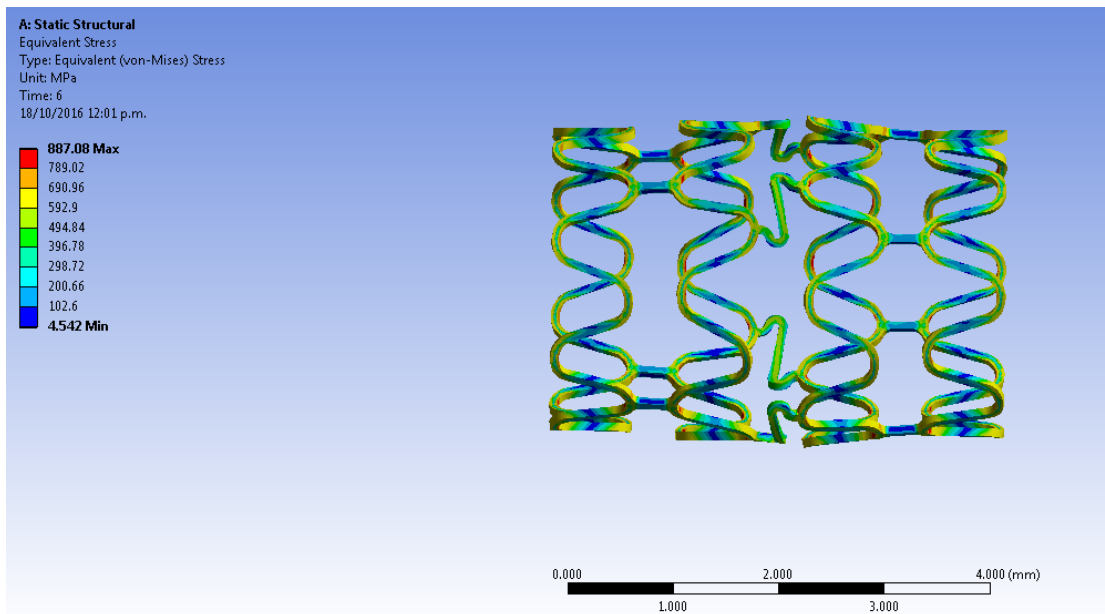


Figura 51. Resultados de estrés equivalente en stent del análisis de expansión de iteración 1.

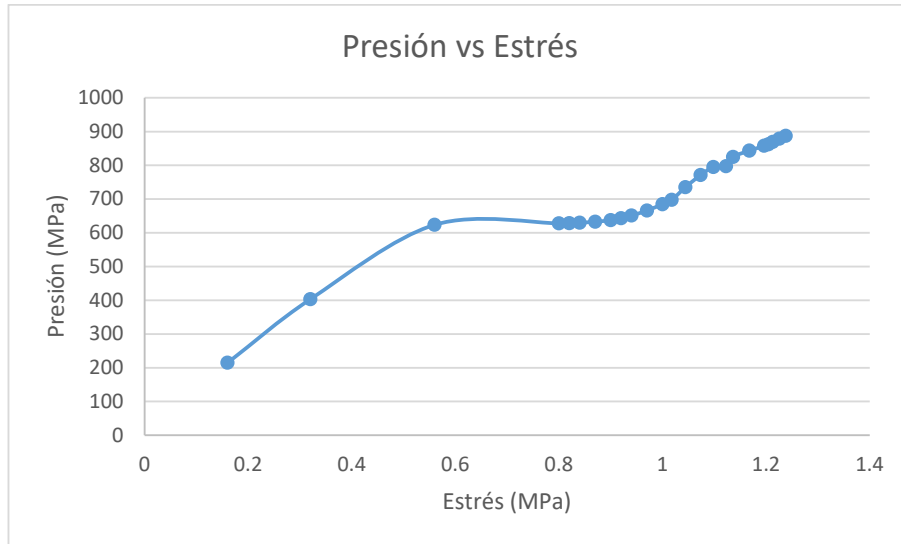


Figura 52. Gráfica presión vs estrés a partir de los datos obtenidos del análisis de expansión.

La gráfica 52 muestra los resultados del análisis de expansión en cuanto a la relación de la presión aplicada y el estrés generado.

Se realizó también un análisis de la flexión de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el análisis. En las figuras 53-55 se muestran los resultados del análisis de flexión, donde se genera una fuerza máxima de 0.6 Newton generando un ángulo de flexión de 4.18°. Esto nos muestra un valor de flexibility measurement de 0.025921.

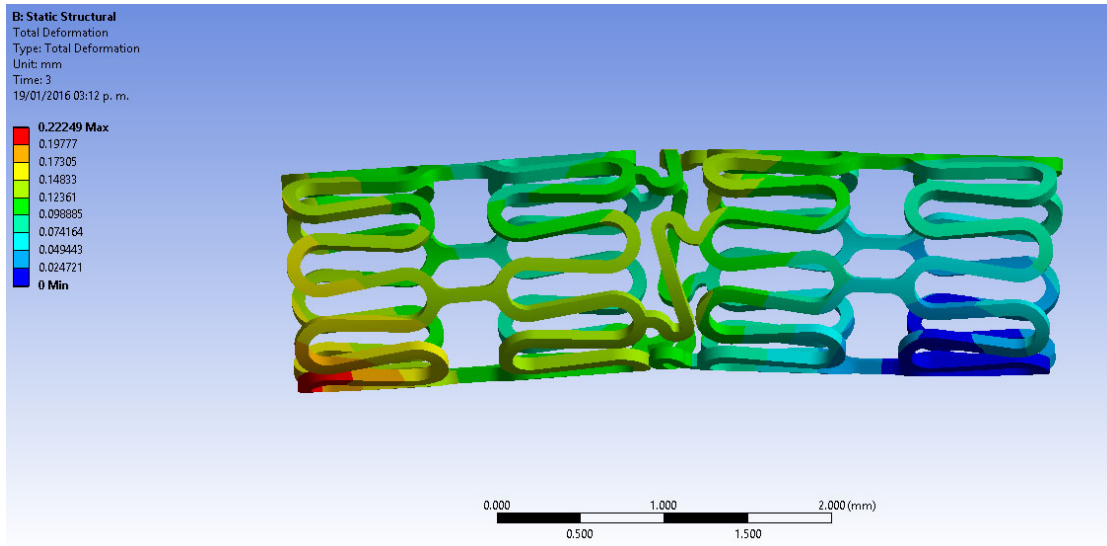


Figura 53. Resultados de deformación del análisis de flexión de iteración 1. Vista lateral. Datos en mm.

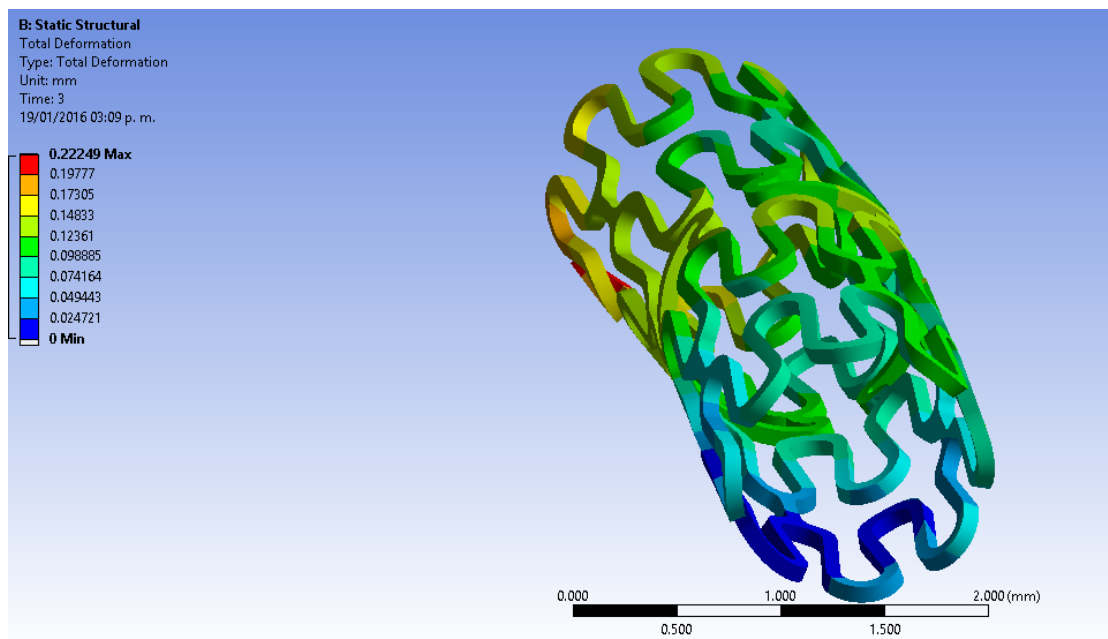


Figura 54. Resultados de deformación del análisis de flexión de iteración 1. Datos en mm.

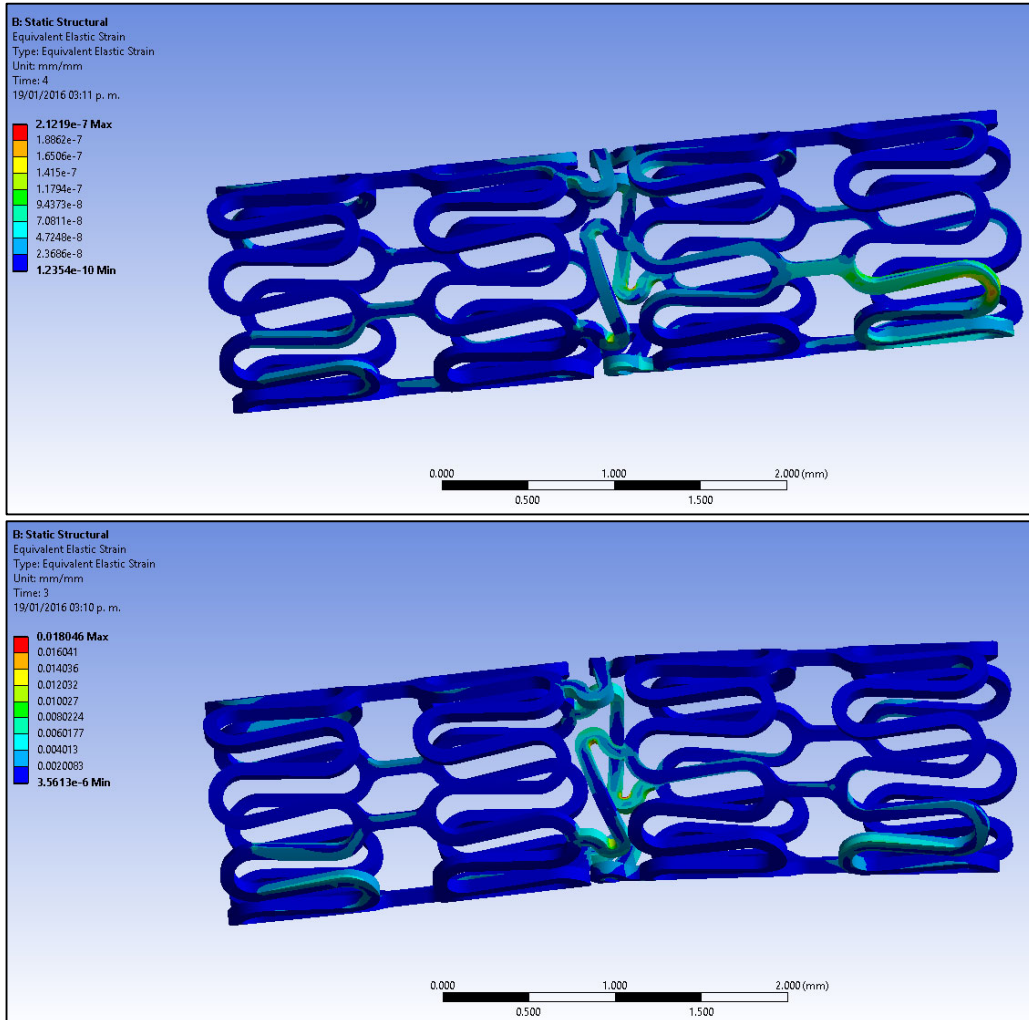


Figura 55. Resultados de tensión elástica equivalente en análisis de flexión de iteración 1.

Partiendo de los resultados del análisis de la iteración uno, se diseñó una segunda iteración. En el proceso de diseño de esta segunda iteración, se realizó un análisis más detallado, por lo que se hicieron varias iteraciones dentro de esta misma. Primero, se definió el diseño de la corona, variando el ángulo del ápice.

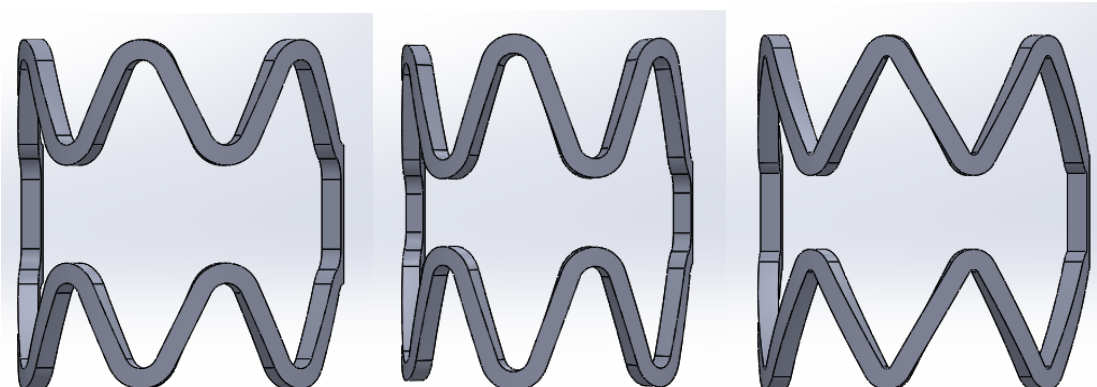


Figura 56. Variaciones de la iteración 2 con respecto al ángulo del ápice de la corona. De izquierda a derecha: Iteración 2.1, Iteración 2.2 e iteración 2.3.

Además del diseño de los ápices, se varió el grosor del stent, generando varias iteraciones como se muestra en la siguiente tabla con los valores evaluados. Todos los diseños fueron con ocho coronas a lo largo de la circunferencia del stent.

<i>Iteración</i>	<i>versión</i>	<i>Grosor</i>	<i>Ápice</i>
4	1	60 mm	40 mm
5	1	65 mm	45 mm
5	2	70 mm	50 mm
6	1	60 mm	40 mm
6	2	65 mm	45 mm
6	3	70 mm	50 mm

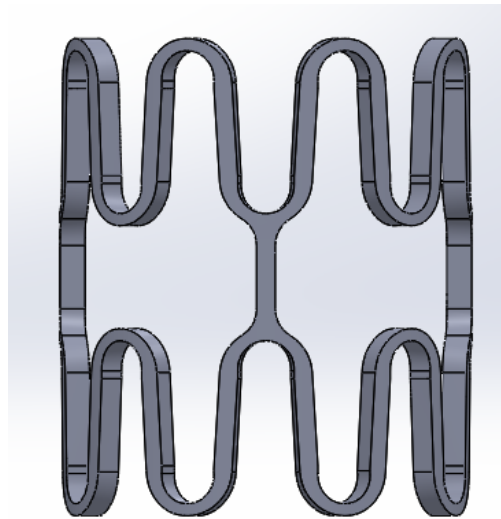


Figura 57. Iteración base para las variaciones mostradas

Una vez analizadas las iteraciones mostradas en la tabla 1, se seleccionó la iteración 6 versión 3 y fue utilizada como base para probar varios diseños de vigas de interconexión. De esta manera el grosor es de 70 mm y el ápice de 50 mm. La iteración 1 cuenta con vigas de interconexión en forma de "s", la iteración 2 continúa con el concepto de vigas de interconexión con forma de "s", por lo que los siguientes diseños propuestos cuentan con esta forma en la viga de interconexión organizados de manera distinta. Las variaciones consisten el posicionamiento de la viga de interconexión con respecto a su lugar de origen y fin.

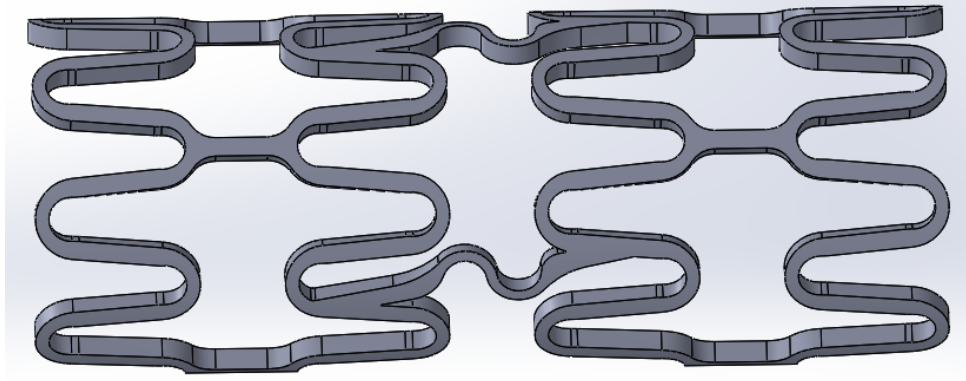


Figura 58. Iteración 6.3 con viga de interconexión valle pico diagonal.

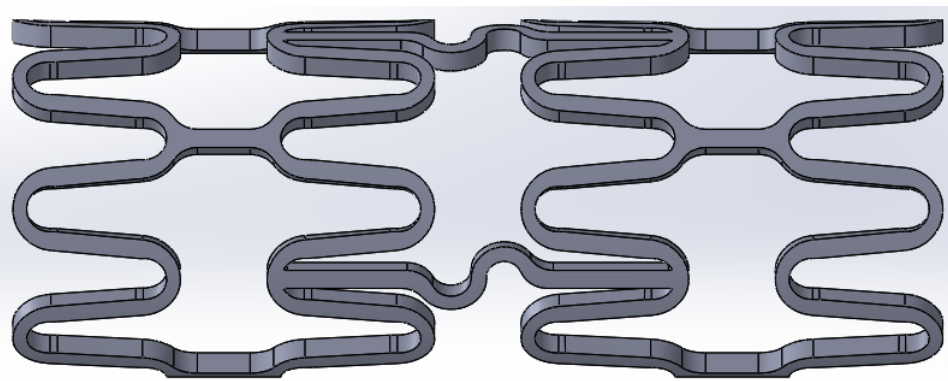


Figura 59. Iteración 6.3 con viga de interconexión valle valle.

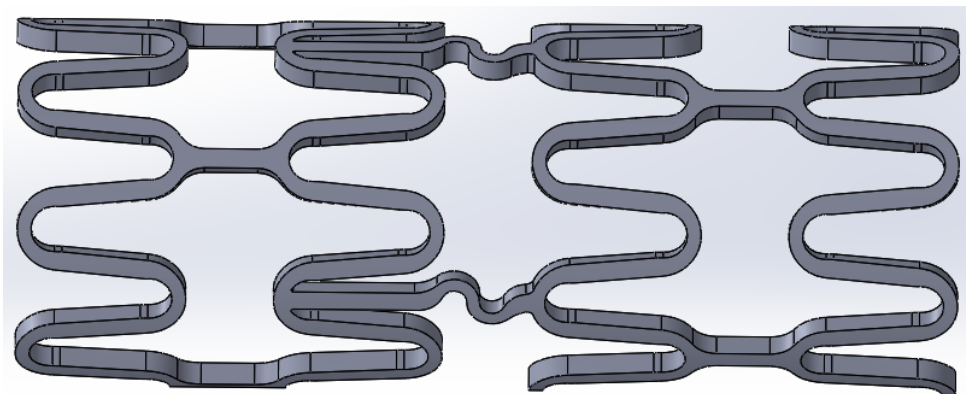


Figura 60. Iteración 6.3 con viga de interconexión valle pico.

Las figuras 58-60 muestran las posiciones de las vigas de interconexión analizadas: valle-pico diagonal, valle-valle y valle-pico. Luego de su análisis se seleccionó la última opción: valle-pico. En esta configuración las coronas se encuentran posicionadas con un ligero desplazamiento de una con respecto a la otra para que se encuentre en valle de un ápice frente al pico de un ápice de la otra corona. Como se mencionó anteriormente, la viga de interconexión cuenta con una forma en "s", la cual fue modificada hasta llegar al diseño propuesto en la figura 61.

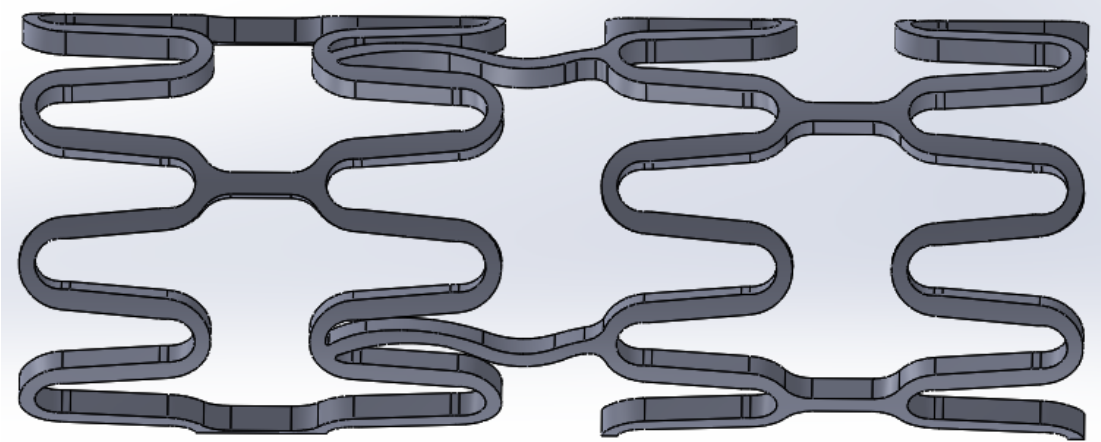


Figura 61. Iteración 6.3 con viga de interconexión valle pico y modificación en la forma en "s" de la viga.

Finalmente, luego del análisis por partes y detallado se dio lugar a la propuesta de iteración dos, llegando al diseño de la figura 61. El diseño final de la iteración 2 se muestra en la figura 62 como plano bidimensional. El diseño consta de 8 coronas a lo largo de la circunferencia con una viga de interconexión intercalada, es decir con cuatro a lo largo de la circunferencia, con un radio externo de 1.32 mm. El grosor final de la propuesta fue de 80 micras y la longitud de las coronas de 0.620 mm con una viga de interconexión en "s" que mantuviera el mismo grosor con una longitud de 0.878 mm.

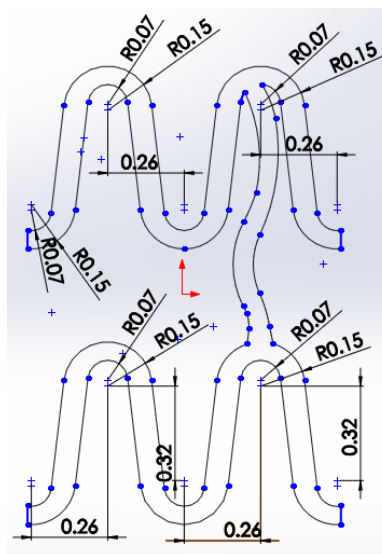


Figura 62. Plano bidimensional de la segunda iteración de diseño

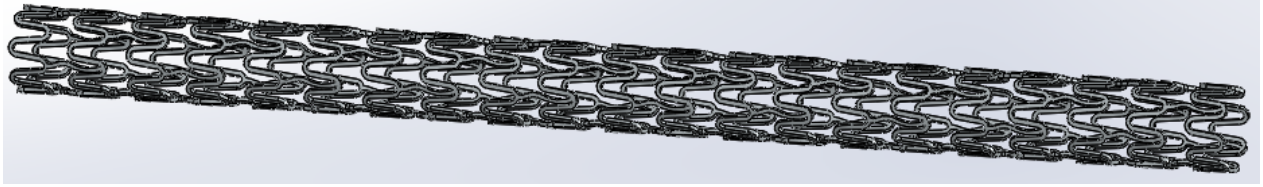


Figura 63. Representación tridimensional de la segunda iteración de diseño, donde se aprecia la longitud del stent, la forma de las vigas de interconexión así como su patrón intercalado de distribución.

Una vez que la geometría se encuentra dibujada en computadora se exporta al programa de simulación y análisis estructural para evaluar sus gráficas de deformación y esfuerzo, que determinan las modificaciones que debe sufrir el diseño para cumplir con las especificaciones.

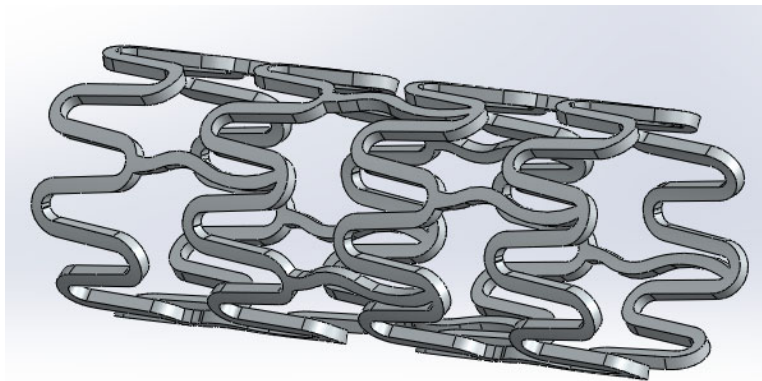


Figura 64. Representación tridimensional de la segunda iteración

En la figura 65 se muestra una de las geometrías expandidas recuperadas, donde se puede observar dos vistas de la misma y la peculiaridad de que la corona se expande formando un octágono y no un círculo perfecto. Esto se debe a que los ápices de las coronas son la parte que sufre una mayor deformación debido al poco soporte que tienen. Este efecto sin duda podría causar penetración indebida a lo largo de la pared coronaria, sin embargo se piensa que esto se reducirá notablemente cuando las vigas de interconexión estén en su posición, dando soporte a los ápices, ayudando a que la expansión del stent sea lo más uniforme y circular posible.

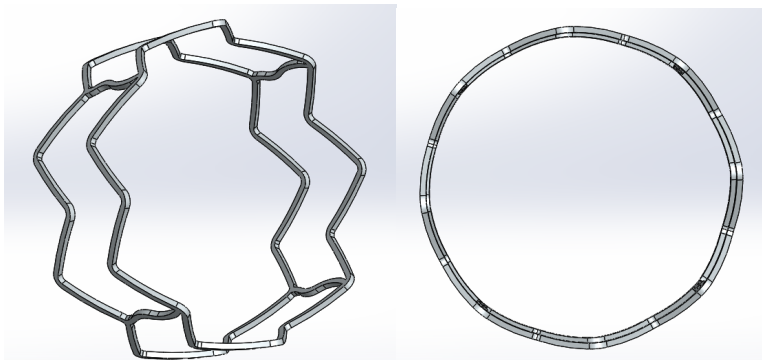


Figura 65. Vista isométrica y frontal de la geometría expandida en la simulación de elementos finitos

A pesar de que el importar la geometría al software de diseño puede ayudar a la visualización del stent expandido, esto tiene la limitante de que como la simulación comprende sólo un cuarto de un stent por lo que la geometría completa no es posible apreciarla. Es por ello que la simulación de compresión donde partimos de stent expandido es mejor realizarla con esta geometría del stent ya expandido. Cabe mencionar que las vigas de interconexión tanto rectas como en de forma de “s” cumplen su función de manera estructural sin ser afectadas notoriamente por la expansión radial por lo que la longitud y ancho de las mismas se conservó como en la geometría inicial en la aproximación.

Resultado de simulaciones de segunda iteración

Al realizar la simulación de la compresión longitudinal obtenemos como resultados que la fuerza de compresión longitudinal es de 0.1136 N al 25% en la reducción del diámetro final. A continuación se muestran las gráficas de los resultados, donde podemos ver la fuerza de reacción (compresión longitudinal), la fuerza medida y el estrés generado en el stent, de acuerdo al cambio en el desplazamiento axial.

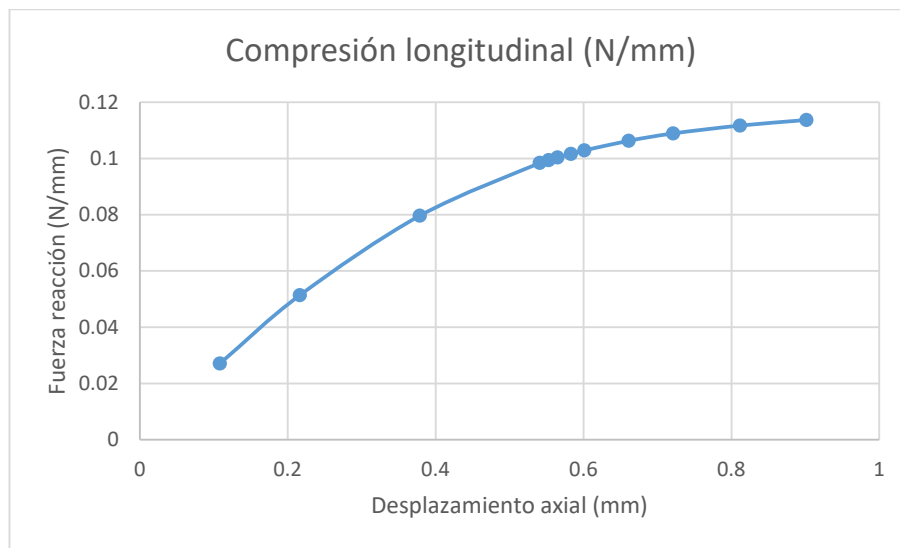


Figura 66. Gráfica de compresión longitudinal al realizar la simulación de compresión.

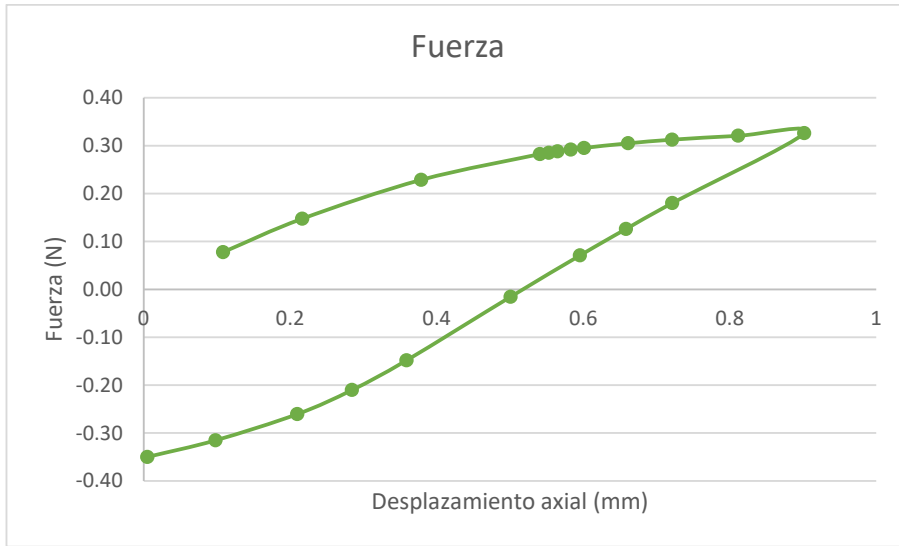


Figura 67. Resultados de fuerza contra desplazamiento axial en análisis de compresión longitudinal.

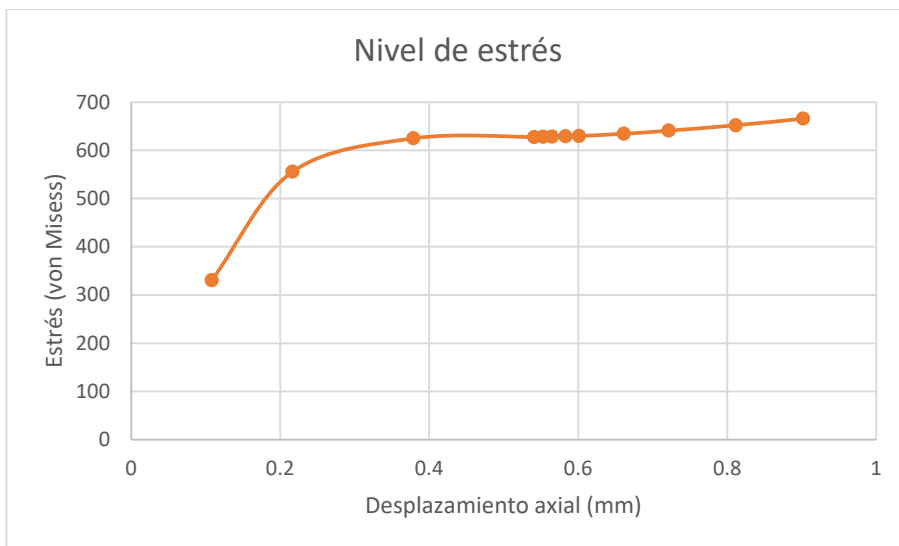


Figure 68. Resultados de nivel de estrés de acuerdo al desplazamiento axial en el análisis de compresión axial del stent.

Finalmente, el diseño presentado para la manufactura del stent es la iteración 1 ya que integra mejores características de acuerdo a las necesidades de diseño de stent.

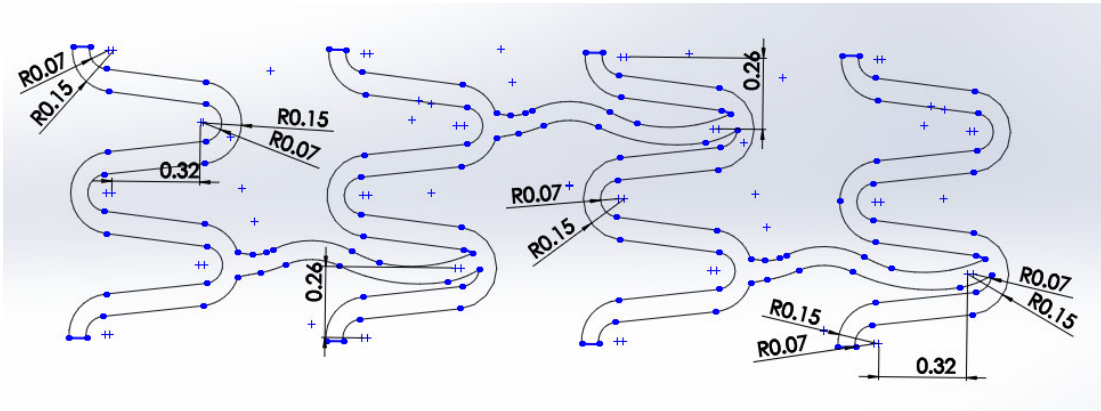


Figura 69. Plano bidimensional de la primera iteración de diseño (8 coronas, interconexiones en “s” alternadas, 80 micras de espesor)

Diseño final de la segunda iteración

Como se ha mencionado anteriormente, debido a las características particulares del stent es posible extrapolar los datos obtenidos de dos celdas de stent al stent completo. El diseño final es el mostrado en la iteración 1. Se probaron variaciones de los parámetros del stent, como largo de corona o de vigas, sin embargo, los parámetros que mostraron mejor desempeño fueron los ya mostrados.

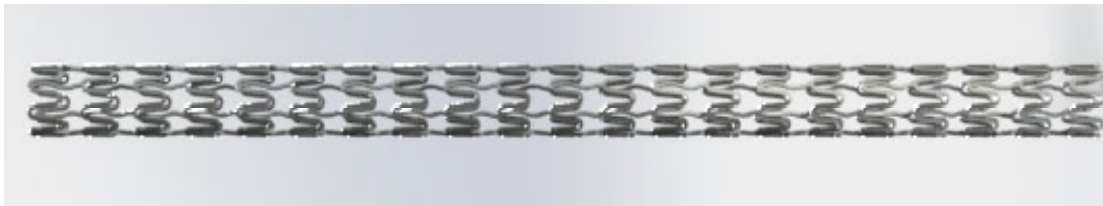


Figura 70. Diseño final del stent en su segunda iteración.

El diseño final de la malla del stent se muestra en la figura 30, es importante notar que el diseño final contempla la inclusión de unos marcadores con forma elíptica en el inicio y fin del stent, así como en la parte media del mismo, que servirán como base para los marcadores radiopacos que ayuden al médico al correcto posicionamiento del stent. El patrón de estos marcadores es distinto en el inicio y fin para poder reconocerlos, en donde la malla es más densa se cuenta con dos marcadores centrales a diferencia del extremo opuesto que cuenta con tres marcadores.

Estos marcadores también son incluidos en las vigas en “s” centrales para que el doctor pueda posicionar con exactitud esta unión en donde se encuentra la bifurcación en la parte lateral para dale continuidad al flujo sanguíneo. La longitud final del stent es de 28 mm, con la misma cantidad de coronas de ambas geometrías.

Una vez que el diseño se encuentra terminado, el siguiente paso es la manufactura del mismo. Para el cumplimiento de este objetivo es necesario un plano bidimensional referenciado y acotado para que el proceso de corte del tubo pueda lograrse, en el anexo A se muestra dicho plano.

Expansión de una celda con vigas de interconexión

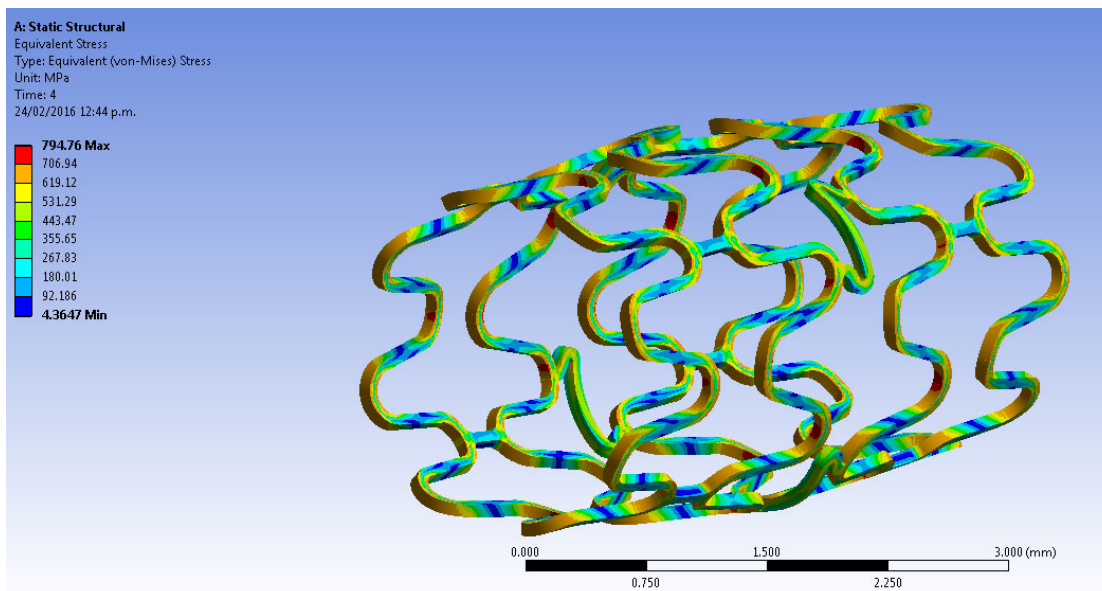


Figura 71. Expansión del stent, con 12 atm de presión el diámetro final es de 3.6mm y el nivel de recoil es del 4.2%.

Flexión del stent

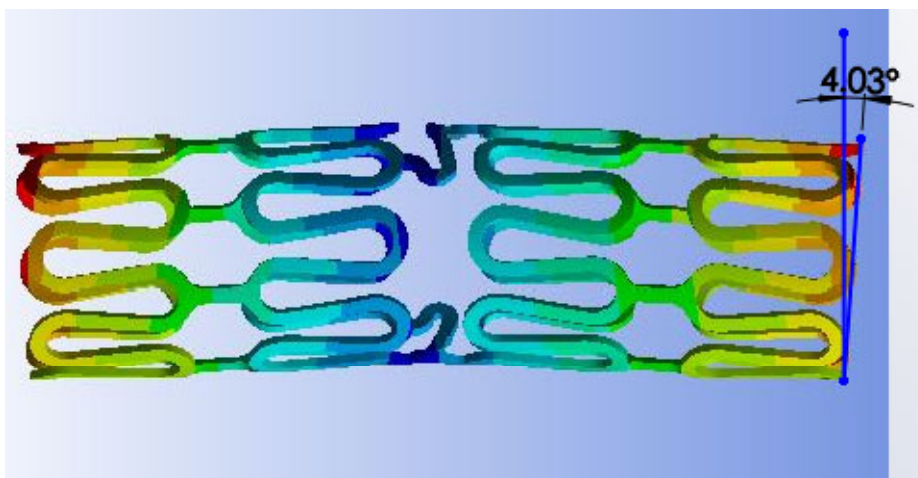


Figura 72. Flexión del stent. Con 0.05N de fuerza aplicada hubo una angulación de 4.03%.

Compresión diametral

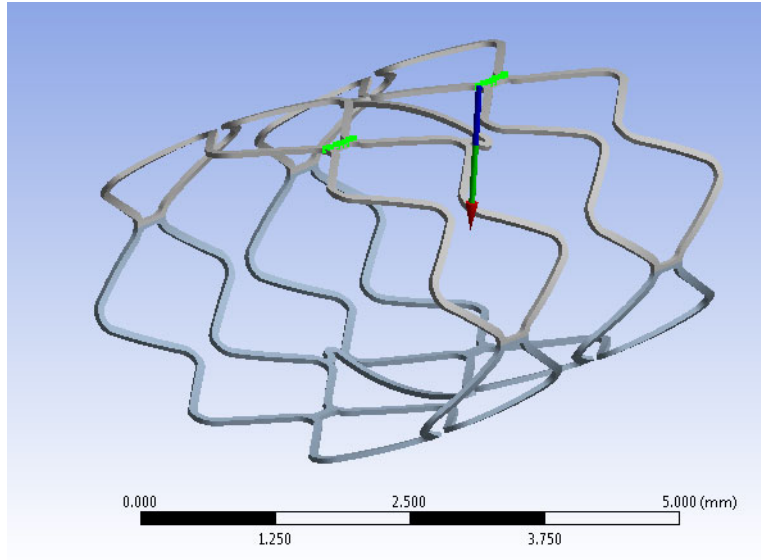


Figura 73. Compresión diametral del stent. Fuerza para reducir 25% del diámetro: 0.04 N/mm

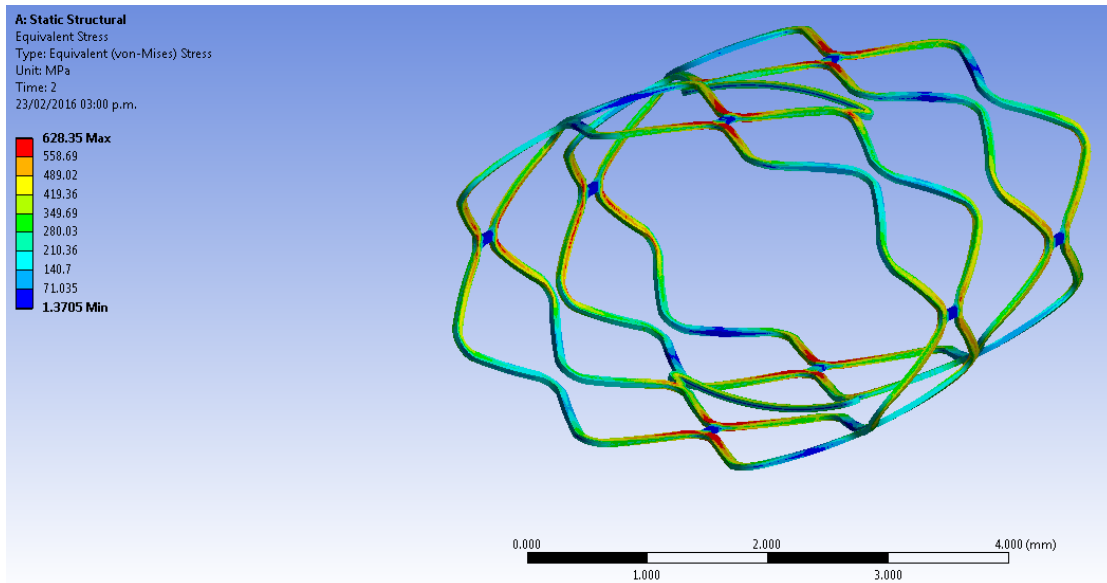


Figura 74. Sin deformación permanente, máximo estrés 628.35 MPa

Análisis de desplazamientos y esfuerzos de Von Mises

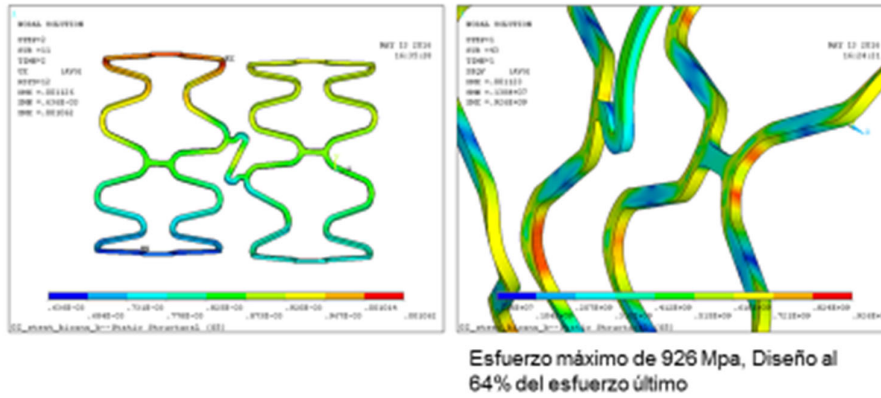


Figura 75. Comparativo de desplazamientos según análisis de esfuerzos de Von Mises.

Análisis estructural

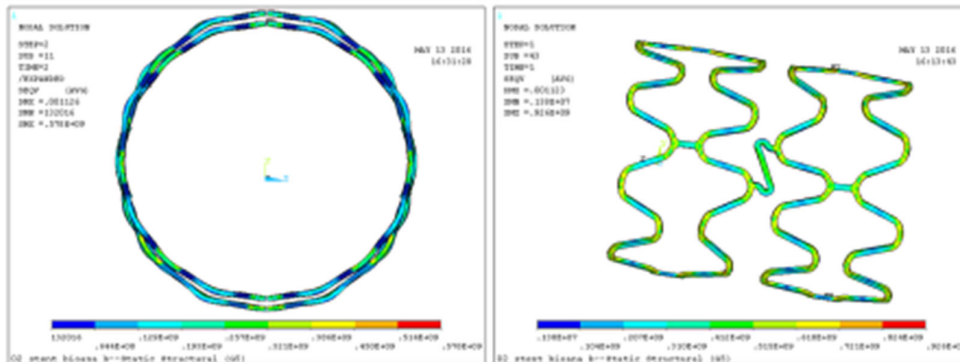


Figura 76. Comparativo de desplazamientos según análisis de esfuerzos de Von Mises.

Análisis estructurales (stent con balón)

El análisis de la geometría se realizó posteriormente ante la expansión de una estructura cilíndrica para representar al balón de angioplastia en lugar de la aplicación directa de una presión sobre la superficie interna del stent.

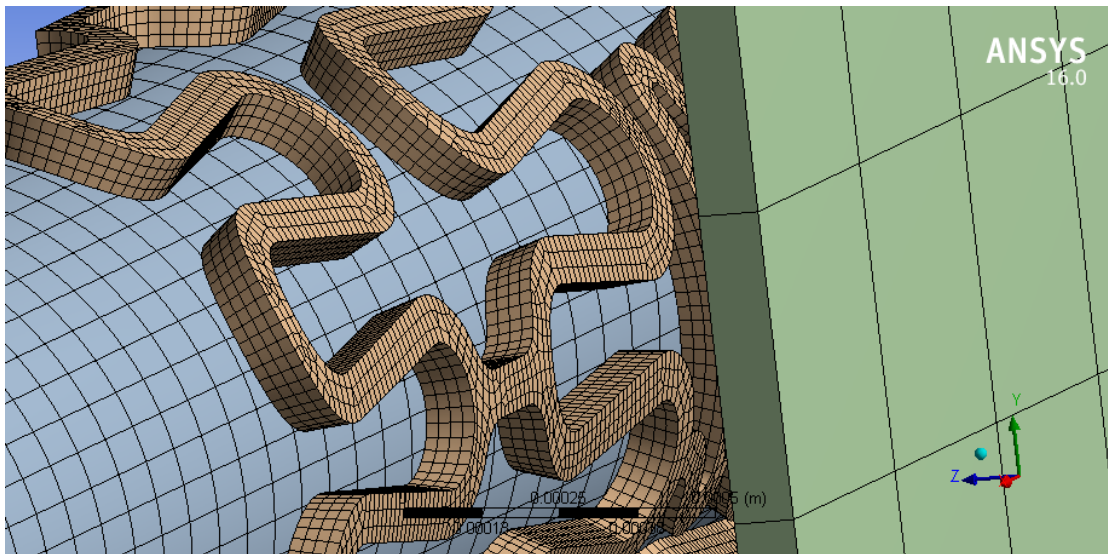


Figura 77. Modelo de malla del stent en interacción con un balón de angioplastía.

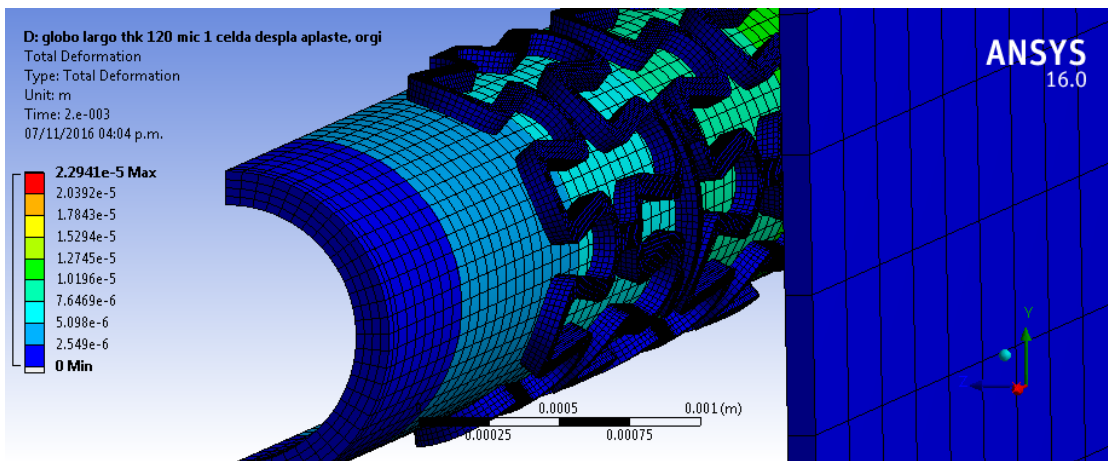


Figura 78. Modelo de malla del stent en interacción con un balón de angioplastía.

Comparativo simulación por computadora vs experimental

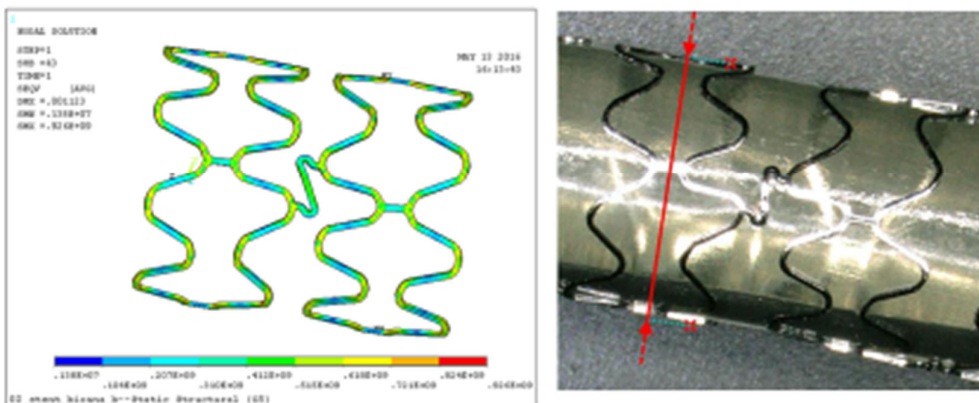


Figura 79. Comparativo de la simulación por computadora de la expansión con balón vs experimento mostrando una excelente correlación de los resultados.

Comparativo simulación por computadora vs experimental

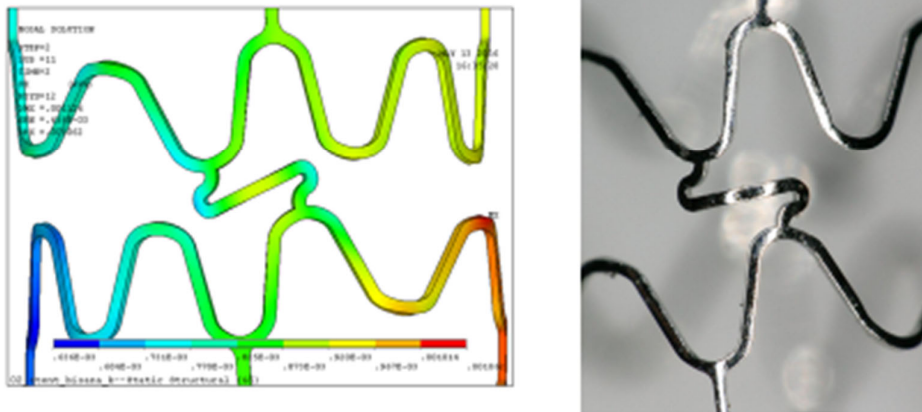


Figura 79. Comparativo de la simulación por computadora de la expansión con balón vs experimento mostrando una excelente correlación de los resultados.

Modelo estructural elasto-plástico por elemento finito (planteamiento del modelo)

El modelo fue planteado utilizando modelos elasto-plásticos del tipo plasticidad con endurecimiento isotrópico (Isotropic Hardening Plasticity), un análisis de contacto entre la interface del stent con el balón y un modelo de malla metálico acorde con la proporción geométrica de los componentes. El balón tenía un modelo hiperelástico de pared delgada con el modo de alta deformación activado. El modelo se ejecutó en 2 pasos: el primero fue la aplicación de presión interna al balón para inflarlo junto con el stent. El segundo paso fue la relajación de los componentes al retirar la presión para evaluar el efecto de recoil.

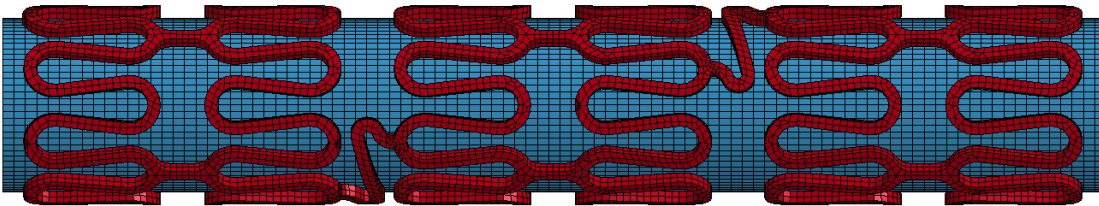


Figura 80. El modelo fue planteado utilizando modelos elasto-plásticos del tipo plasticidad con endurecimiento isotrópico (Isotropic Hardening Plasticity)

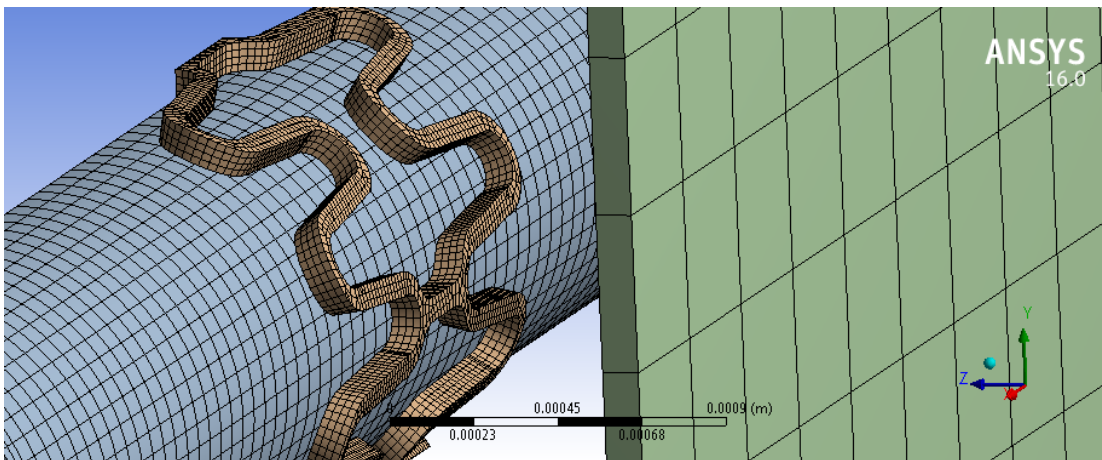


Figura 81. El modelo fue planteado utilizando modelos de análisis de contacto en la interface balón-stent.

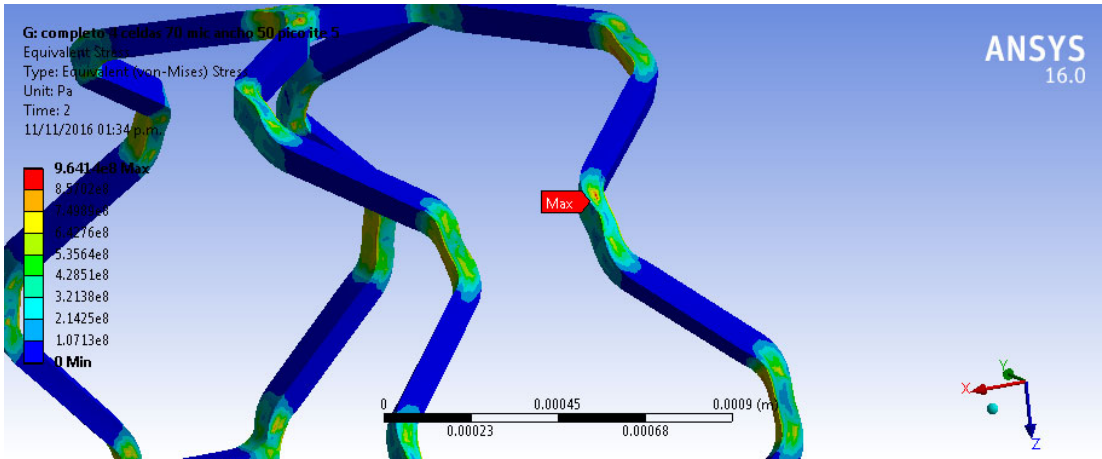


Figura 82. El modelo fue planteado utilizando modelos elastoplásticos del tipo plasticidad con endurecimiento isotrópico (Isotropic Hardening Plasticity)

Curvas de convergencia

Para validación del modelo se establecieron diversas iteraciones del análisis de elemento finito para demostrar la convergencia del mismo, evitando errores de no-convergencia se logró un resultado adecuado del modelo.

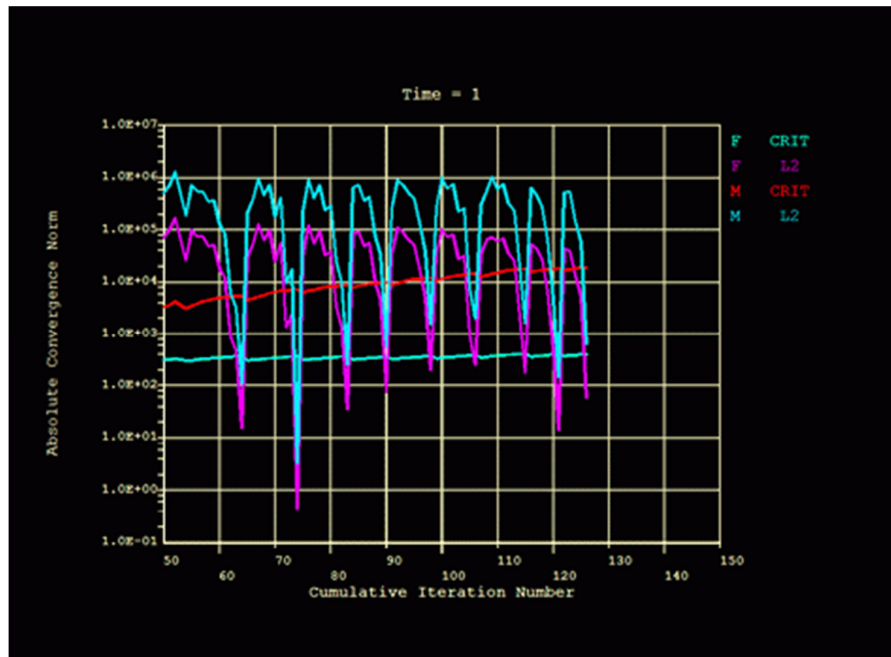


Figura 83. Curvas de convergencia del modelo de elemento finito

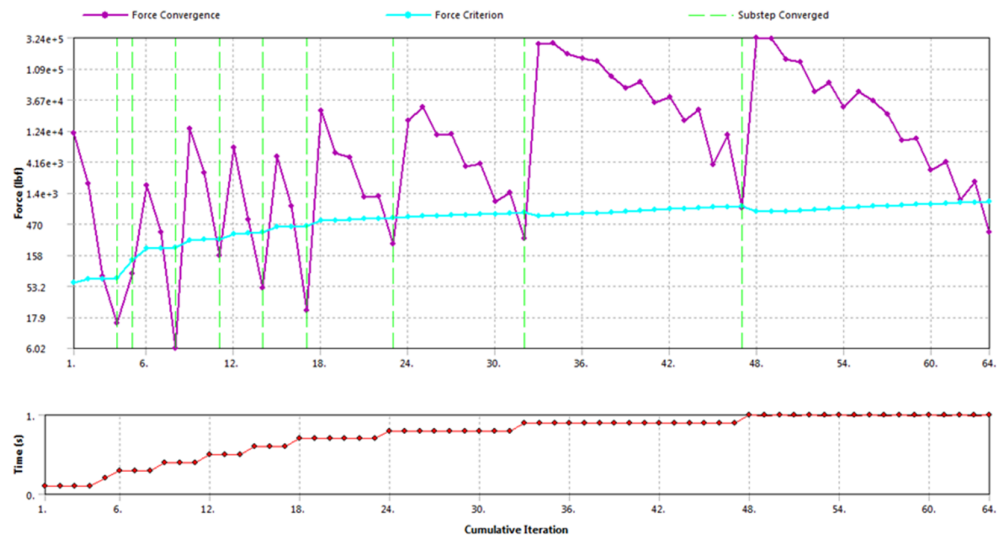


Figura 84. Curvas de convergencia del modelo de elemento finito

Reporte de los hallazgos: recoil, compresión longitudinal, fuerza de expansión, curvas presión-diámetro, compresión diametral entre placas

Otro resultado importante dentro del análisis del Stent es el acortamiento radial que ocurre entre el paso 1 de expansión del globo, y el paso 2 de desinflado del mismo. Debido a que el Stent atraviesa un proceso de plasticidad en el paso 1, a la hora de desinflar el globo la deformación plástica permanecerá, pero el componente elástico se recuperará. La siguiente figura muestra el desplazamiento radial del Stent en función de paso de carga. Hay que recordar que este análisis es estático, pero con la opción de grandes desplazamientos. Para este diseño el Springback es del 15.8% tomado como la razón de la diferencia de expansión dividida entre el diámetro final que el Stent alcanza en el paso 1.

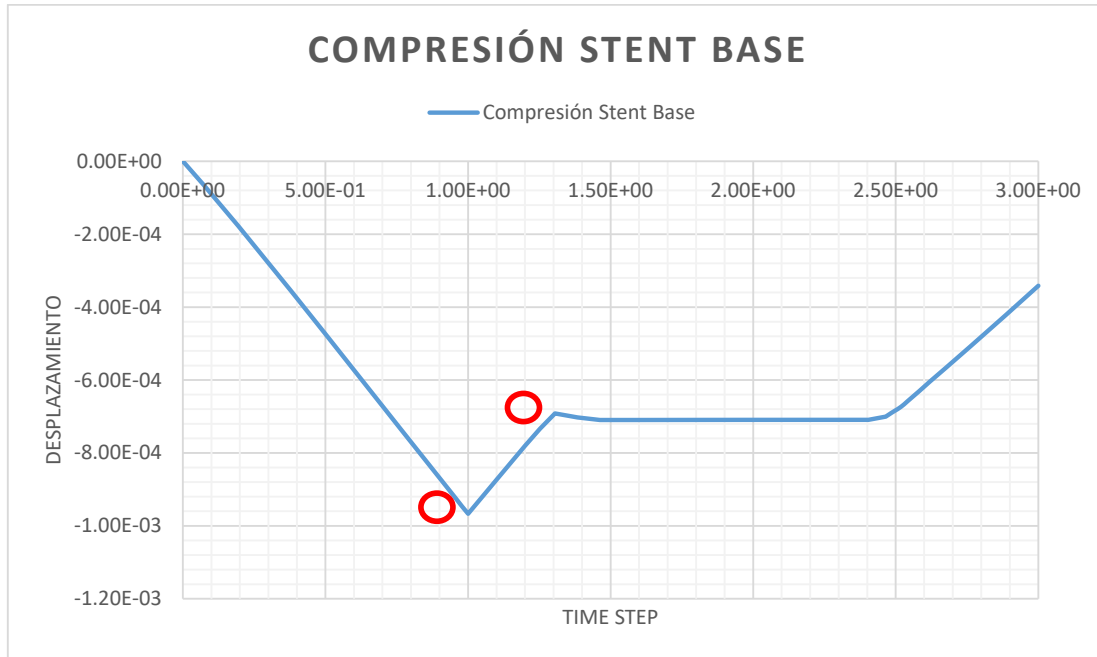


Figura 85. Compresión radial stent vs tiempo.

Acortamiento Longitudinal (Foreshortening)

Al igual que el acortamiento radial, el acortamiento longitudinal es una medida de interés para evaluar el desempeño del Stent. Este fenómeno no solo se debe al efecto Poisson del material, sino a la misma configuración geométrica del Stent, en cuanto a sus curvaturas en los anillos y la geometría de los puentes de interconexión.

Como se observa a continuación, el desplazamiento en el eje X global dividido entre la longitud inicial nos otorga el porcentaje de acortamiento longitudinal del Stent. Con una longitud inicial de 4.53 mm, el porcentaje de acortamiento es del 10.2%.

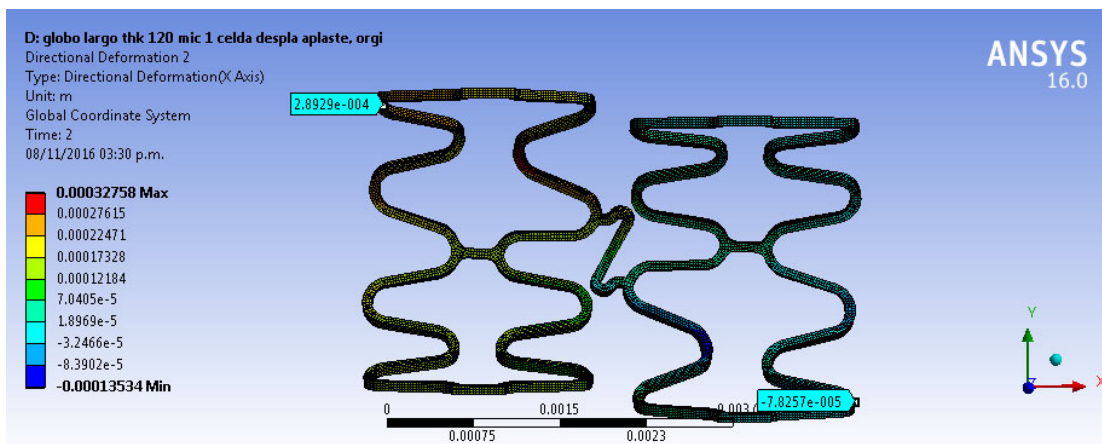


Figura 86 Desplazamiento Longitudinal en Paso 2

Expansión en función de la Presión

Para esta primera iteración, se desarrolla una simulación en el Software LS-Dyna™ para evaluar la expansión en función de la presión. Debido a que la rigidez del Stent disminuye conforme este se expande hasta presentar una situación de colapso, su análisis no puede ser observado adecuadamente a través de una simulación estática, inclusive si esta tiene la opción de grandes desplazamientos. El software antes mencionado es utilizado ampliamente en la simulación de eventos con grandes deformaciones, como procesos de formado, choques o explosiones, de ahí la idoneidad de su utilización.

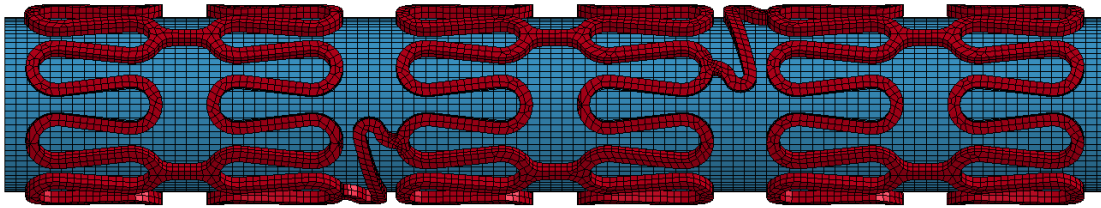


Figura 87. Modelo FEM LS-Dyna

Presión (MPa) vs. Diámetro (mm)

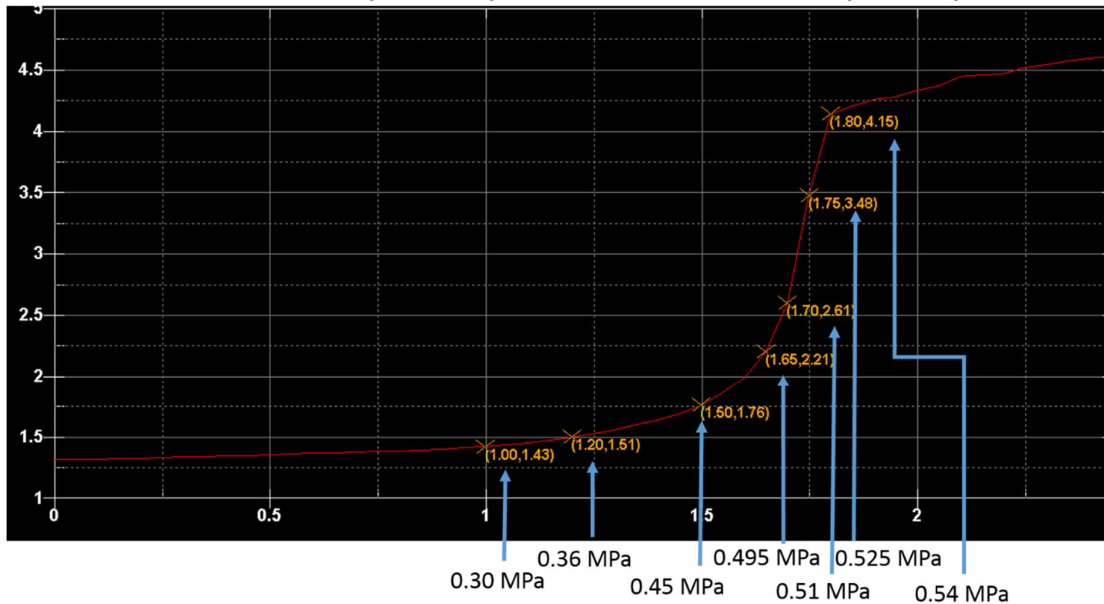


Figura 88. Resultados de Presión vs. Diámetro de Expansión

Debido a que este análisis sería utilizado como base para futuras optimizaciones, se obtuvo también las reacciones en el eje Z de la Zona B (simetría del Stent) como referencia comparativa a la simulación de LS-Dyna™. Para el inflado total a un diámetro final de 3.32 mm la fuerza de reacción que se obtuvo fue de 4.7349 N, y ya normalizado por su longitud inicial, sería de 1.045 N/mm. El número anterior será la base que se utilizara para obtener la presión de apertura de las demás modificaciones.

Fabricación de los prototipos de los stents

Fotografías de los prototipos cortados y electropulidos

Como parte fundamental del proyecto, los stents fueron fabricados con un proveedor extranjero en función del patrón de la malla diseñada en las etapas anteriores. El proceso de fabricación comprendió el envío del diseño, corte láser de los prototipos, recocido, electropulido y la inspección final dimensional.

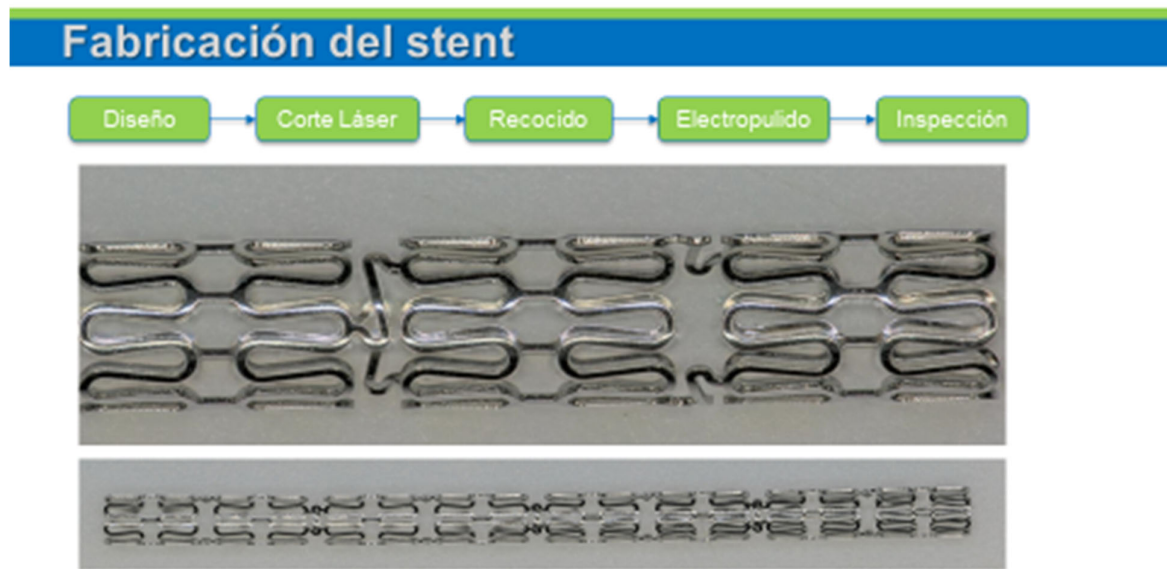


Figura 89. Fotografías de microscopio digital de los prototipos de stent fabricados después de las etapas de corte láser, recocido, electropulido

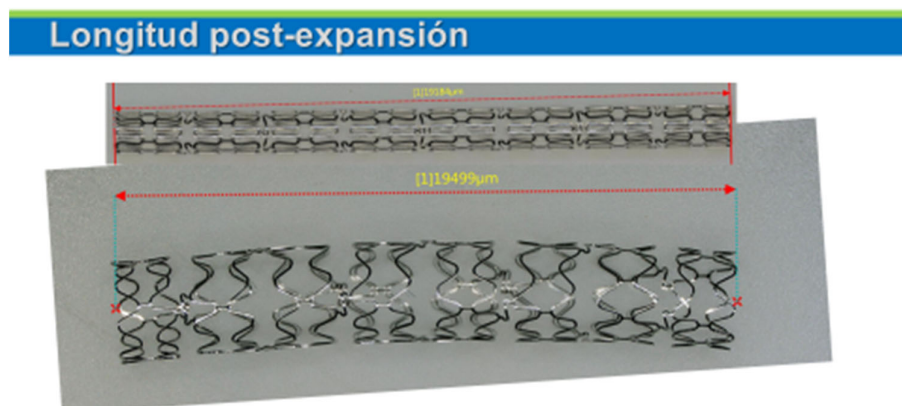


Figura 90. Fotografías de microscopio digital de los prototipos de stent fabricados después de la expansión en donde se mide la longitud final.

Uniformidad diametral

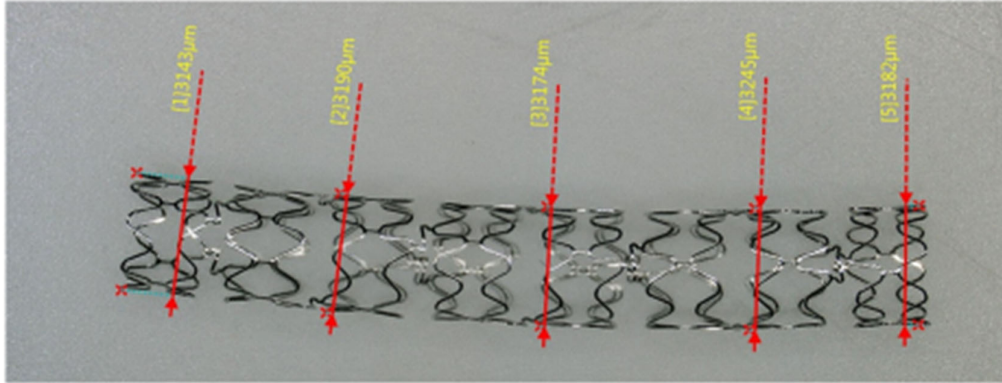


Figura 91. Fotografías de microscopio digital de los prototipos de stent fabricados después de la expansión en donde se mide la uniformidad diametral.

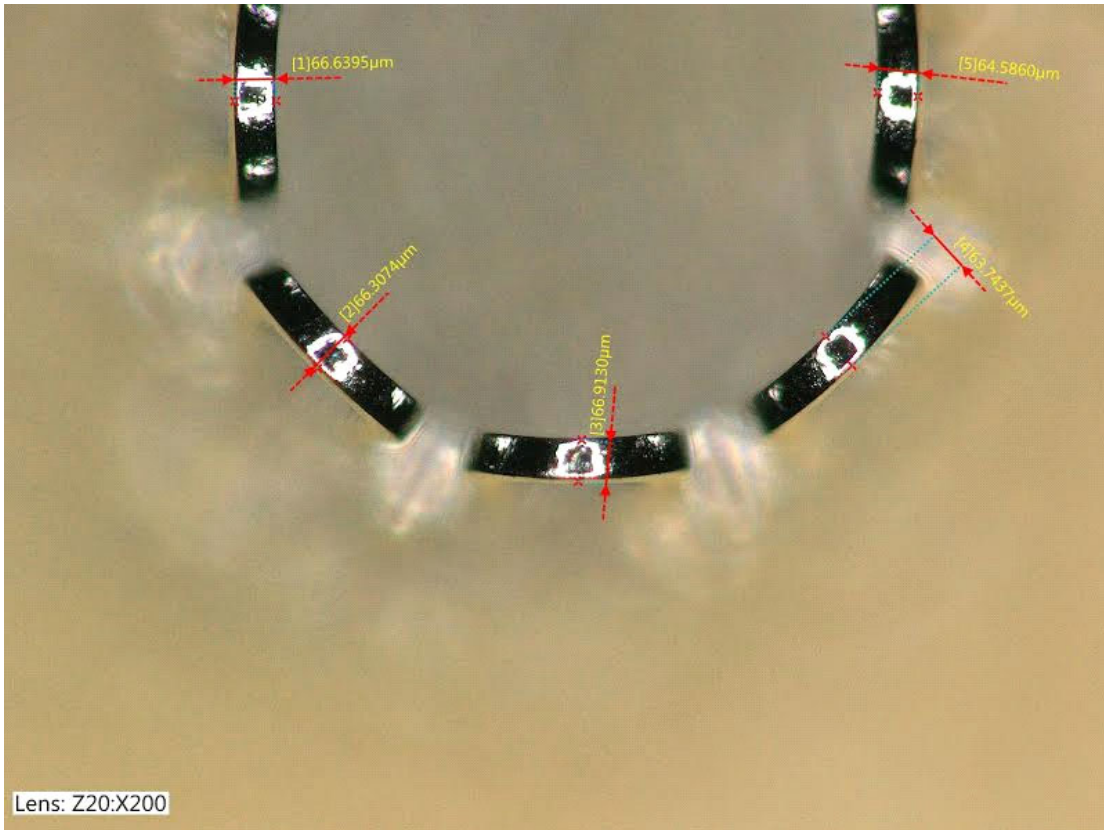


Figura 92. Fotografías de microscopio digital de los prototipos de stent fabricados después de la expansión en donde se mide el espesor de pared después de los procesos de electropulido.

Expansión del stent, vigas de interconexión

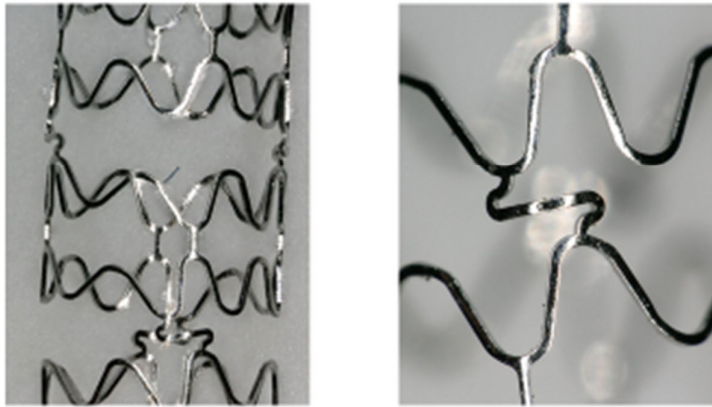


Figura 93. Prototipos fabricados del stent, post-expansión.

Comparativo simulación por computadora vs experimental

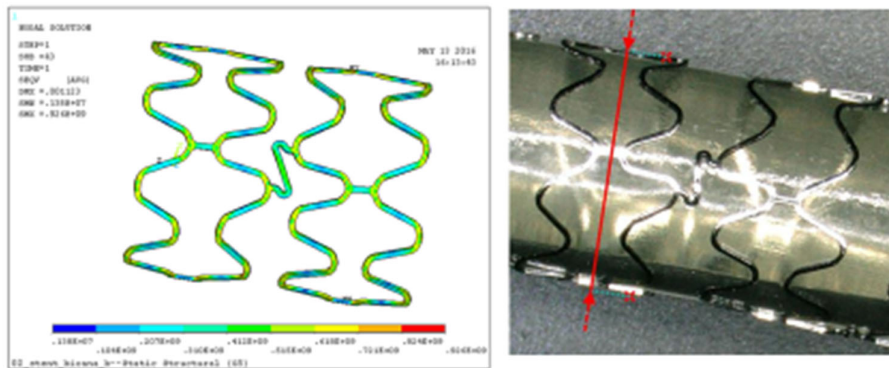


Figura 94. Prototipos fabricados del stent, post-expansión.

Comparativo simulación por computadora vs experimental

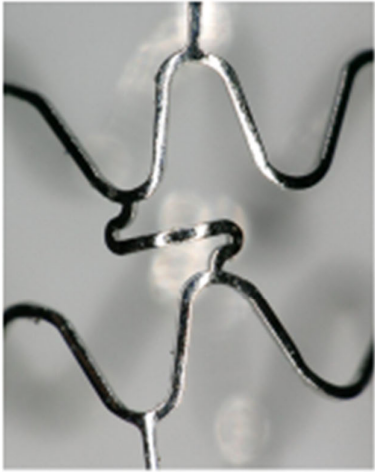
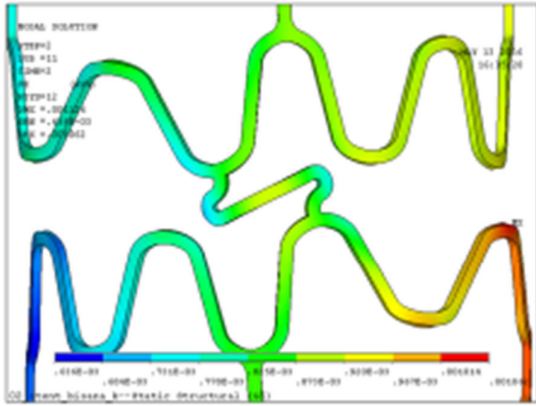


Figura 95. Prototipos fabricados del stent, post-expansión.

Evidencia de toda la adquisición y construcción de los equipos necesarios para el desarrollo y ejecución del proyecto de investigación

Fotografías del equipo de laboratorio adquirido.



Figura 96. Centro de maquinado para fabricación de los múltiples aditamentos especializados para el desarrollo de pruebas experimentales de los stents.



Figura 97. Equipo de impresión 3D por método de esterolitografía para impresión de modelos anatómicos tridimensionales para las múltiples pruebas.

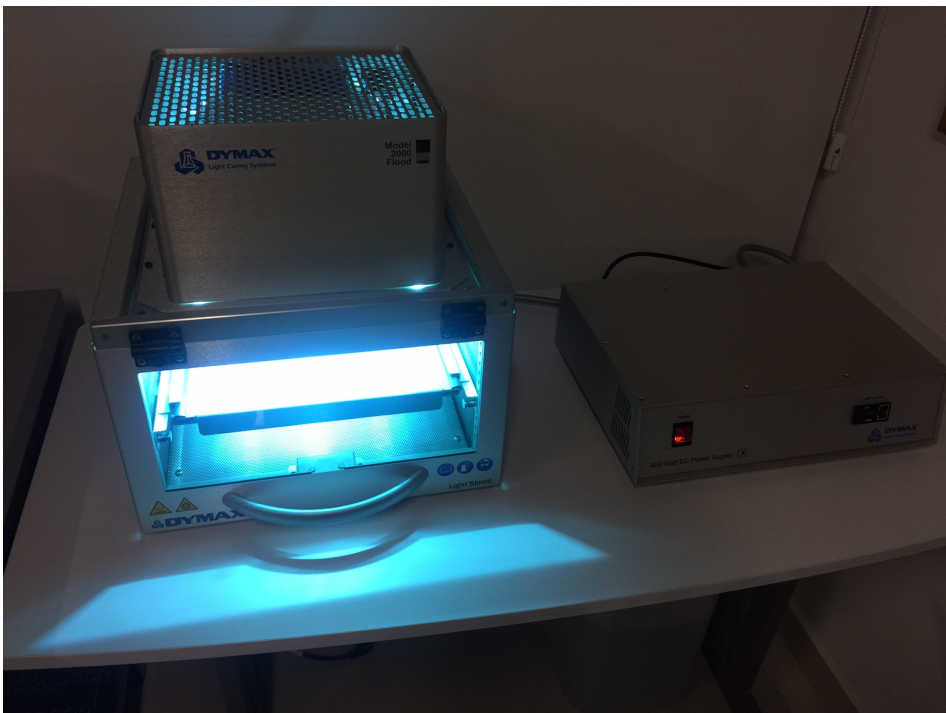


Figura 98. Equipo de curación por luz ultravioleta para post-procesamiento de prototipos impresos en 3D por el método de estereolitografía

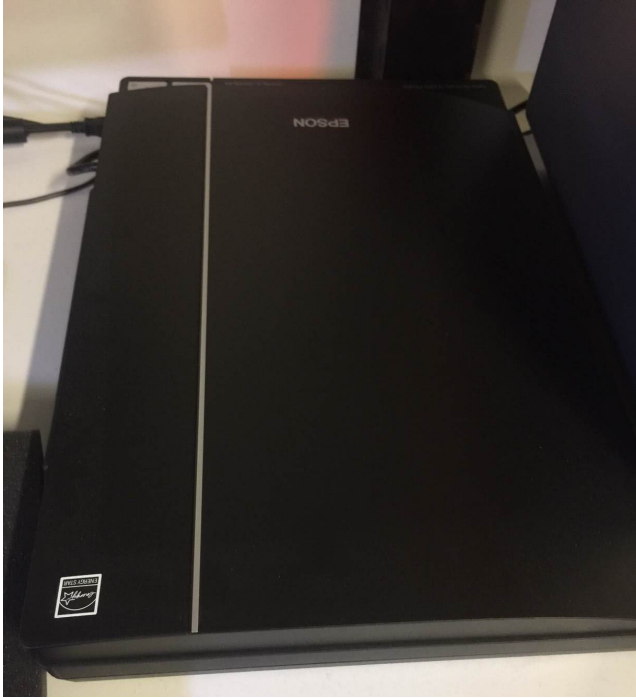


Figura 99. Escáner que forma parte del equipo de pruebas de mapeo de distribución de presiones



Figura 100. Hoja de calibración FUJIFILM para el sistema de mapeo de distribución de presiones



Figura 101. Plancha de calibración FUJIFILM para el sistema de mapeo de distribución de presiones

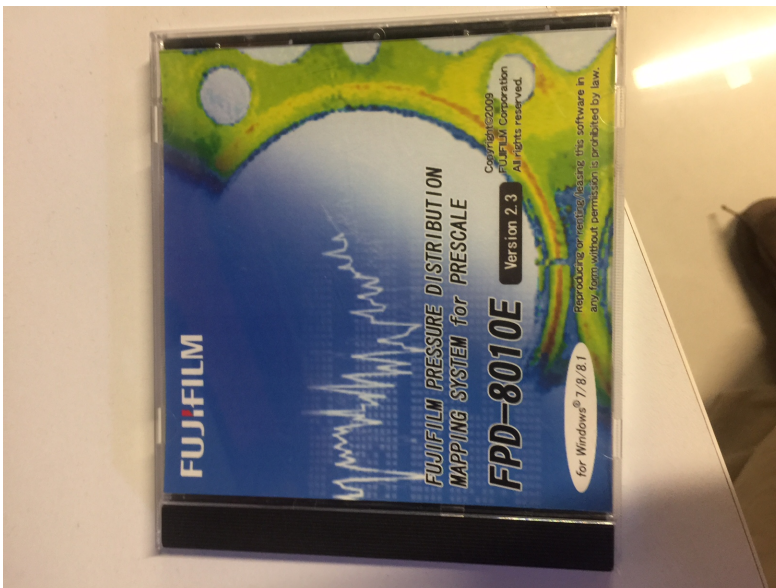


Figura 102. Software Prescale FUJIFILM para el sistema de mapeo de distribución de presiones



Figura 103. Sensor de torque dinámico de 1NM para realización de pruebas de torque en rotación del catéter dentro de los modelos anatómicos vasculares.

Fabricación de prototipos de pruebas experimentales para la verificación de los flujos hemodinámicos y navegabilidad

Fabricación de un modelo experimental de flujo en acrílico transparente de 6mm de espesor para visualización de partículas



Figura 104. Modelo de acrílico transparente para colocación del stent coronario en diámetro de 3.2mm para visualización de partículas. Los resultados del uso de este aditamento se presentan en secciones posteriores.



Figura 105. Modelo en acrílico transparente para desarrollo de pruebas de “cruzabilidad” del catéter/stent ante la presencia de un modelo de una obstrucción o estenosis arterial. Los resultados del uso de este aditamento se presentan en secciones posteriores en la sección de los entregables de las instituciones vinculadas.



Figura 106. Modelo en acrílico transparente del árbol coronario modelo con tortuosidades para desarrollar las diferentes pruebas de navegabilidad. Los resultados del uso de este aditamento se presentan en secciones posteriores en la sección de los entregables de las instituciones vinculadas.

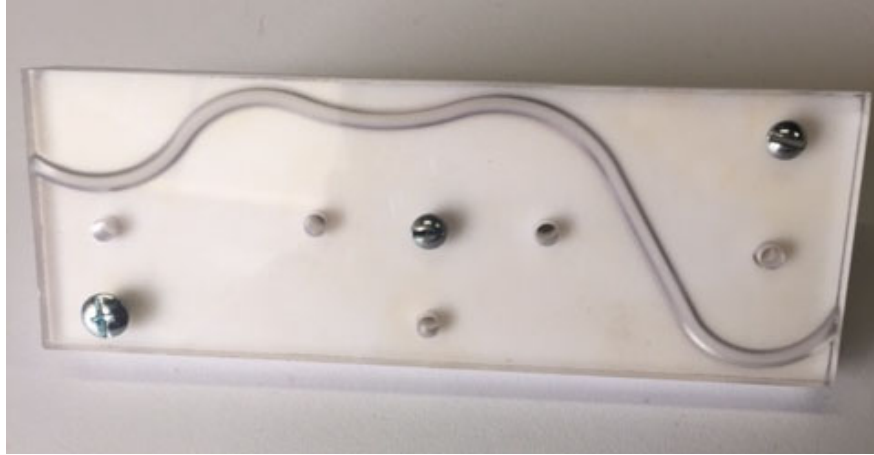


Figura 107. Modelo en acrílico transparente y teflón de una tortuosidad típica de árbol coronario para el desarrollo de pruebas de navegabilidad.

Fabricación de prototipos de estructuras de modelos anatómicos para el guiado y posicionamiento correcto de los stents

Modelo 3D de árbol coronario

Para la evaluación de la navegación del stent en la tortuosidad coronaria se realizó una reconstrucción 3D de un árbol coronario para establecer ángulos de navegación críticos en los modelos experimentales.

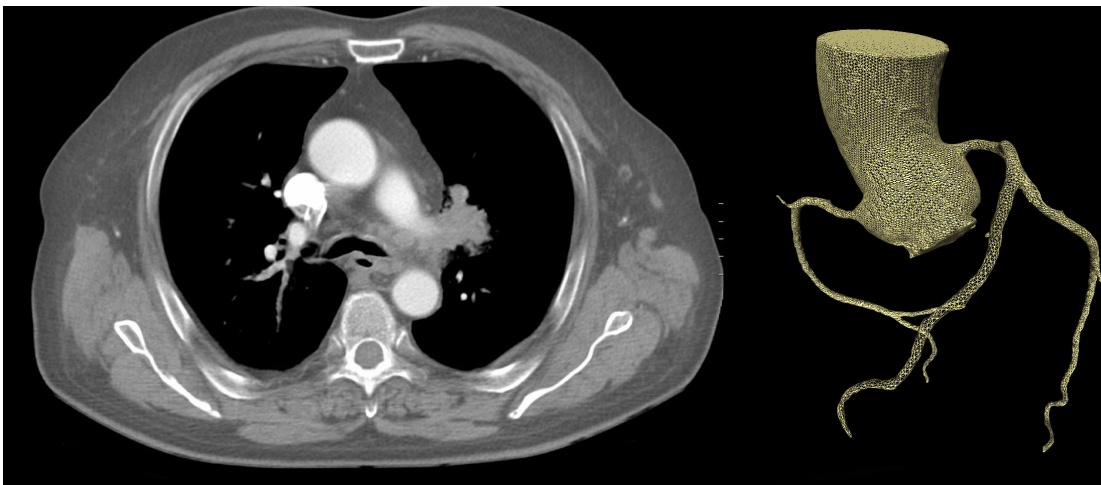


Figura 108. Modelo de árbol coronario reconstruido mediante imágenes seccionales DICOM de Tomografía AngioTAC para la evaluación de la navegabilidad del stent coronario.

Impresión 3D de árbol coronario en resina transparente



Figura 109. Impresión 3D del modelo de árbol coronario reconstruido mediante imágenes seccionales DICOM de Tomografía AngioTAC para la evaluación de la navegabilidad del stent coronario.

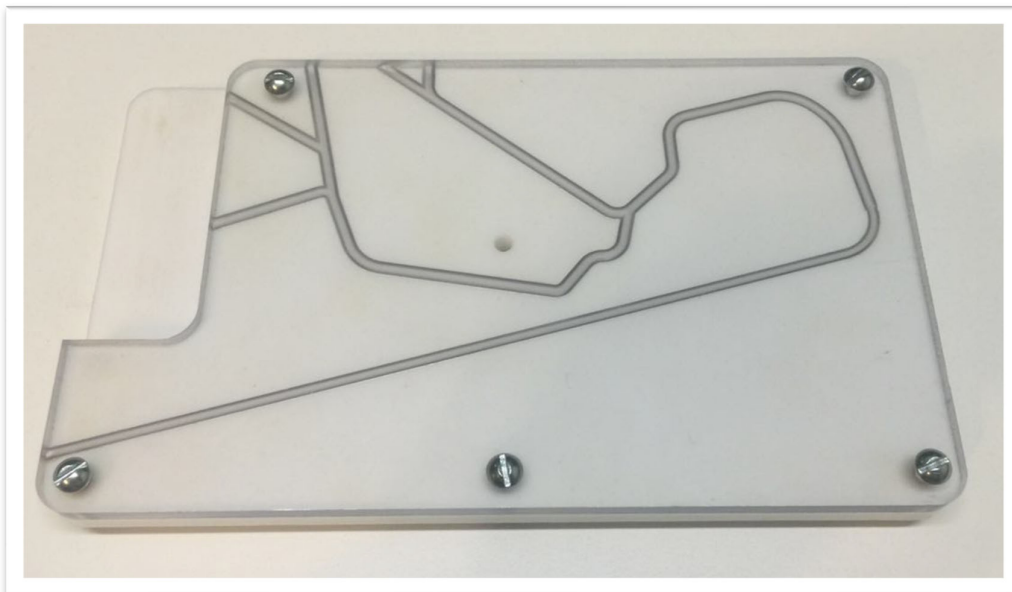


Figura 110. Fabricación de aditamento de acrílico y teflón para evaluación de navegabilidad en tortuosidad coronaria bajo ángulos críticos. Los resultados del uso del aditamento se presentan en secciones posteriores.

Acceso, liberación y extracción



Figura 111. Fabricación de aditamento de acrílico y teflón para evaluación de navegabilidad en tortuosidad coronaria bajo ángulos críticos. Los resultados del uso del aditamento se presentan en secciones posteriores.

Resultados de curvas de presiones de expansión de los stents

Pruebas de desempeño de curvas experimentales de los stents

Para el desarrollo de este entregable se elaboró un circuito que tomaba lectura de los niveles de presión del aparato suflador que inyectaba líquido al catéter y así poder realizar las curvas de presiones de expansión del stent. El circuito formaba parte de un sistema de control en donde se controlaba la presión basado en el posicionamiento del actuador de la jeringa del suflador. Un motor controla la posición del actuador de la jeringa en función de una retroalimentación del sensor de presión. Con esto, fue posible recrear una curva de presiones de expansión basada en la lectura de la presión en atmósferas y una medición física manual del diámetro de la superficie externa del stent. La medición del diámetro se realizó con métodos sin contacto para no alterar la medición misma. Se utilizó un microscopio de inspección óptica digital para realizar tales mediciones.

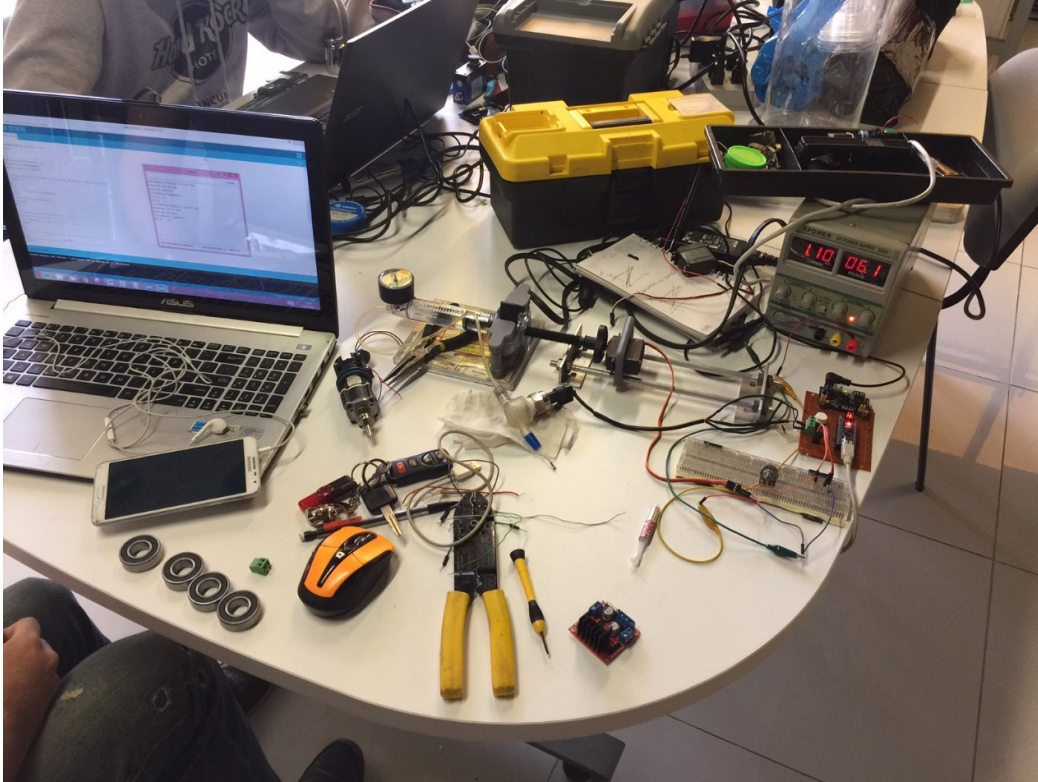


Figura 112. Desarrollo del sistema de control para mover el suflador en función de una presión de lectura.

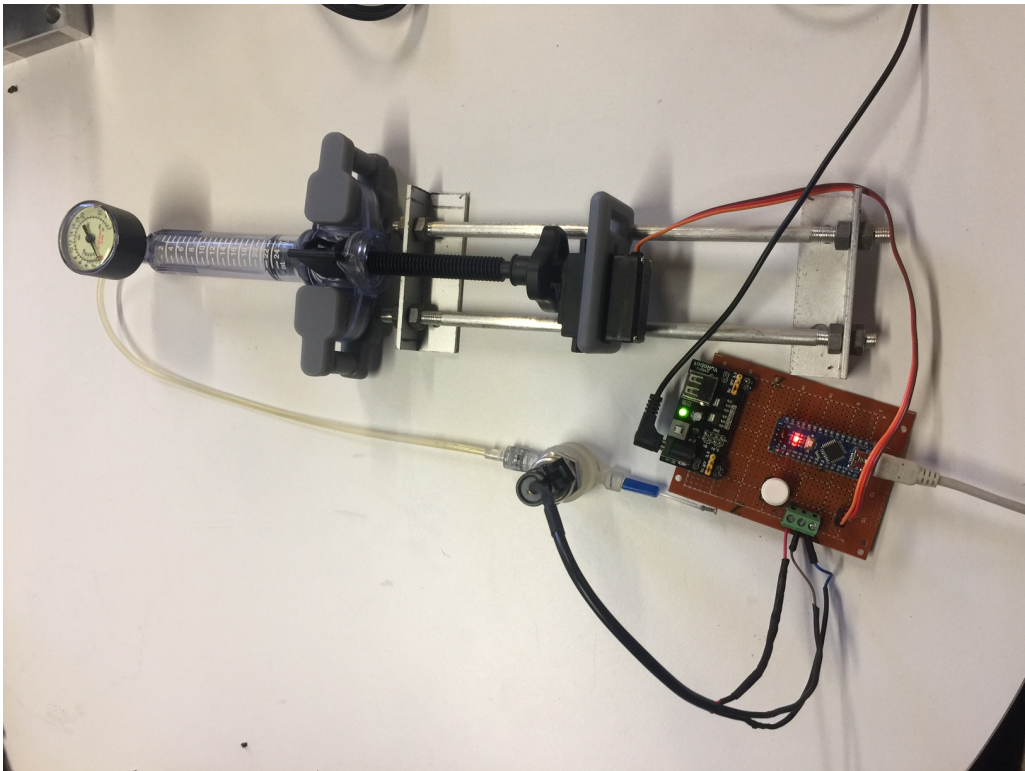


Figura 113. Sistema de control de presión en función del posicionamiento del actuador de la jeringa del suflador.

Pruebas preliminares de expansión in-vitro

Prueba	Resultado	
Primera prueba de expansión in-vitro con balón nominal de 3mm		
Presión de expansión	6 atm	
Presión/ Diámetro externo	Máxima	10 atm / 3.304 mm
	Relajación	0 atm / 3.151 mm
Recoil (regresión elástica diametral)	4.6%	

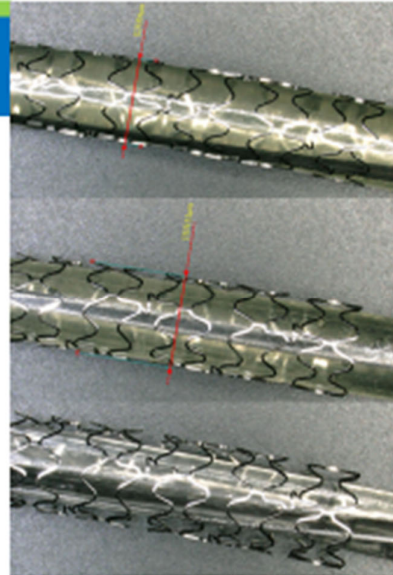


Figura 114. Resultados de la medición de diámetros de expansión en función de la presión aplicada y medición con microscopía digital.

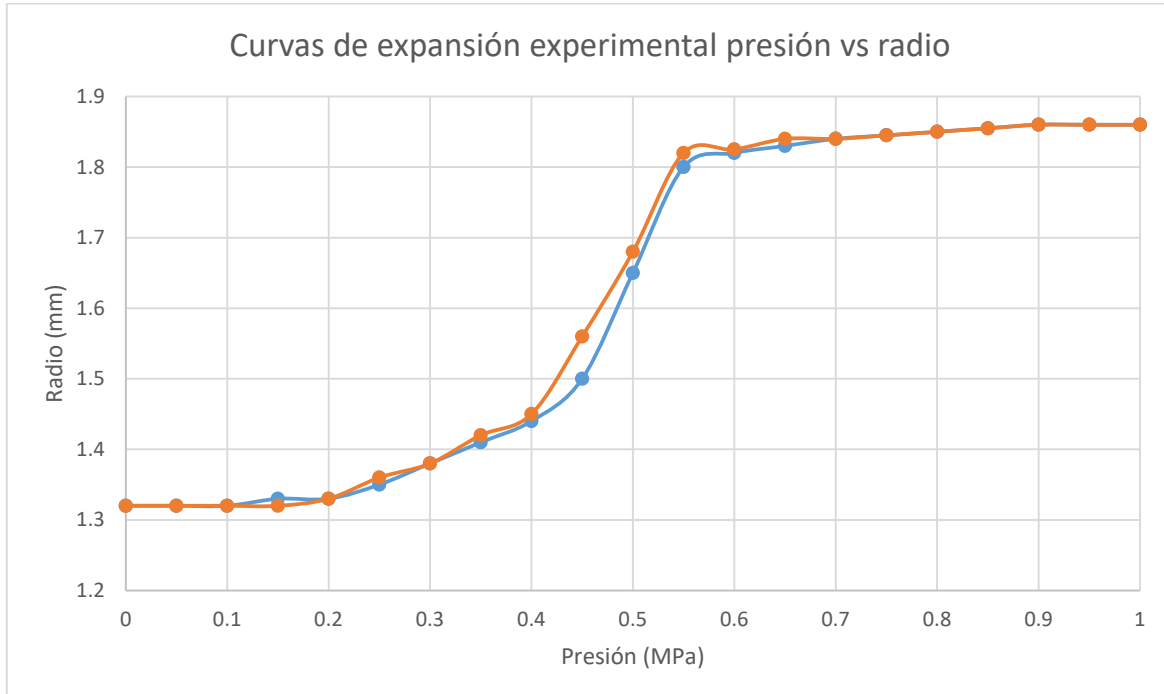


Figura 115. Resultados experimentales de las curvas de expansión de 2 stents en radio en milímetros contra presión en megapascuales. Las lecturas fueron controladas en incrementos de 0.050 MPa de presión y la medición del diámetro se realizó con microscopía digital.

Presión (MPa) vs. Diametro (mm)

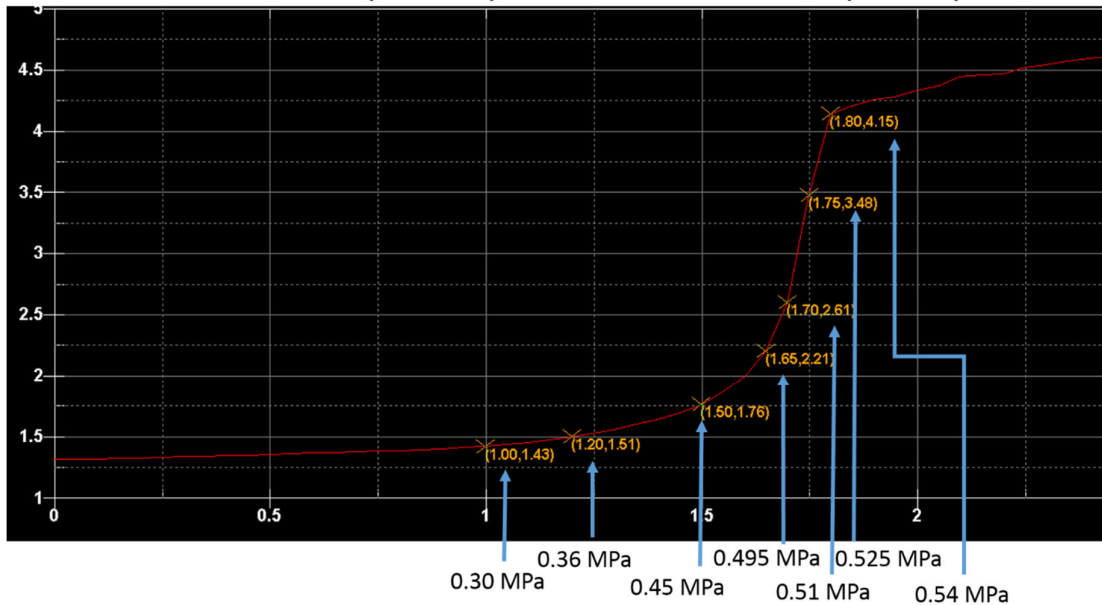


Figura 116. Resultados de la misma curva de expansión de radio (mm) vs. presión (MPa) basado en simulaciones por computadora. Los resultados son muy similares a los experimentales.

Resultados de todas las pruebas estandarizadas ASTM e ISO asociadas al desempeño

Fuerza Radial

Uno de los aspectos más importantes del desarrollo de los stent coronarios, objetivo principal de este proyecto es poder realizar una evaluación del desempeño mecánico del dispositivo bajo las siguientes variables:

Fuerza radial – Esta es la variable crítica más importante y se mide bajo estándares ISO como la fuerza necesaria para comprimir el stent entre dos placas paralelas. Adicionalmente, el stent deberá poder colapsarse fácilmente sobre el balón y mantenerse en esa posición. Este último concepto se llama fuerza de aposición y montaje del stent sobre el balón de angioplastia.

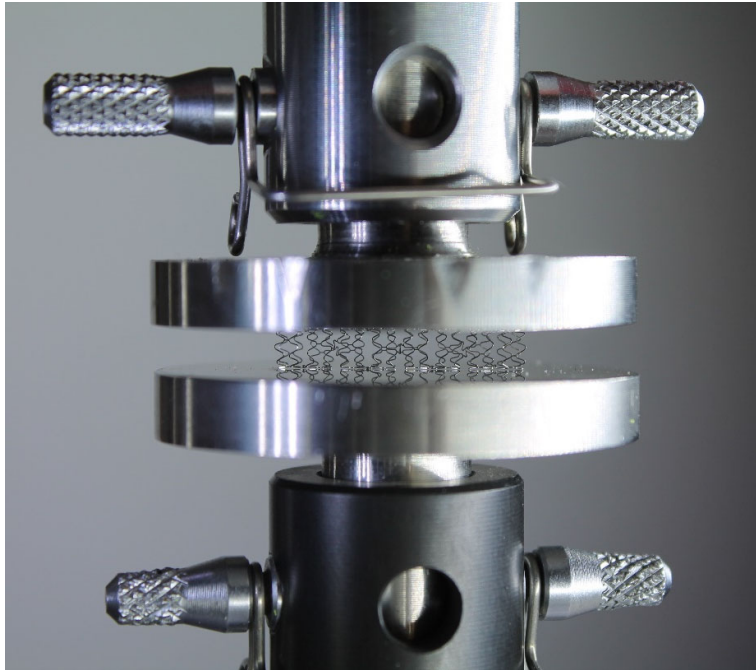


Figura 117. Montaje del stent entre dos placas paralelas para evaluar las fuerzas de compresión radial en una máquina de pruebas universales.

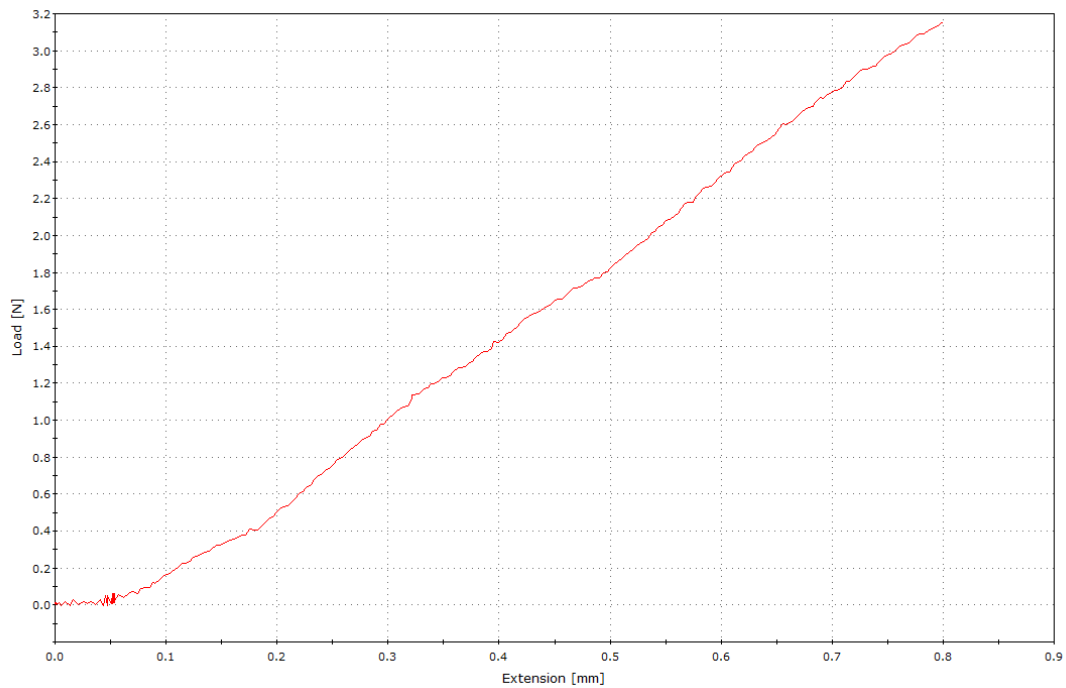
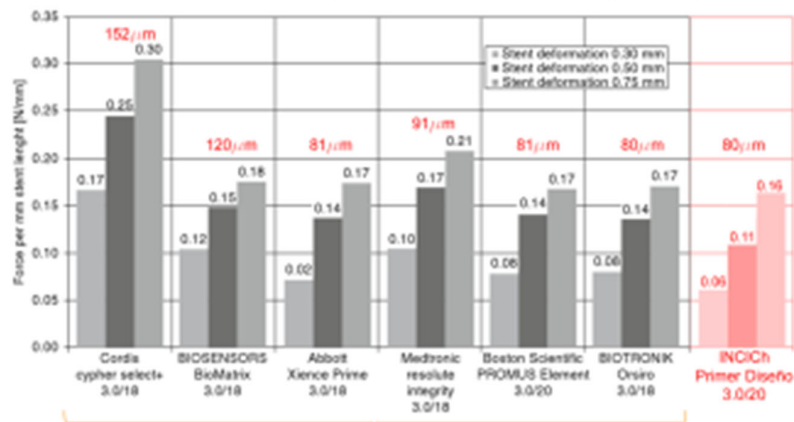


Figura 118. Resultados de uno de los especímenes bajo compresión radial entre placas paralelas. La prueba mide el nivel de desplazamiento en milímetros contra carga mecánica en Newtons.

Pruebas de desempeño preliminares

Comparación de desempeño en compresión diametral entre placas paralelas (ISO 25539-2)



W. Schmidt, P. Lanzer. Catheter-Based Cardiovascular Interventions: A Knowledge-Based Approach, p.462. 2013. Springer

Figura 119. Resultados del promedio de pruebas desarrolladas en los stents coronarios producto del diseño de este proyecto. El stent de este proyecto (señalado en color rojo como INCICh por las siglas del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez) se comporta muy similarmente a otros stents del mercado con marcas como Abbott, Medtronic y Boston Scientific.

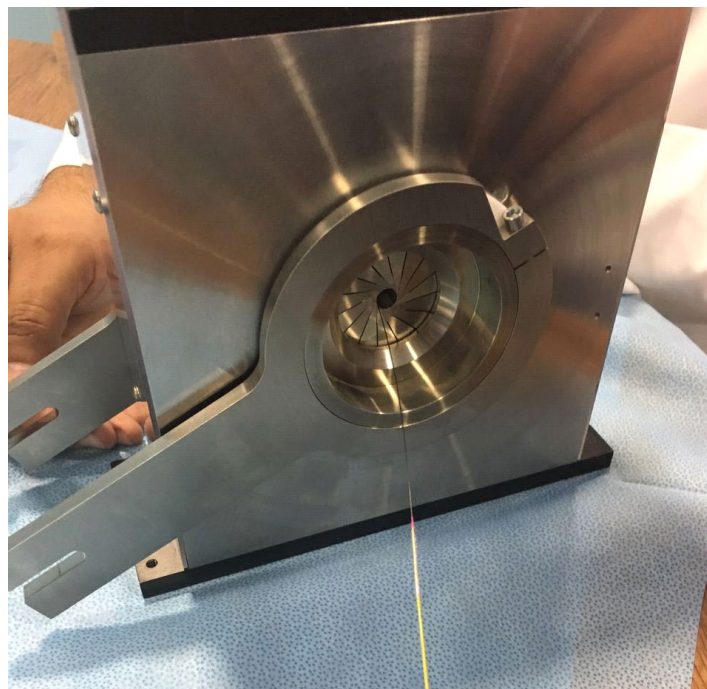


Figura 120. Prueba de compresión radial para montaje en mecanismo tipo iris. El stent deberá colapsarse y mantenerse fijo al balón de angioplastia después de la compresión.

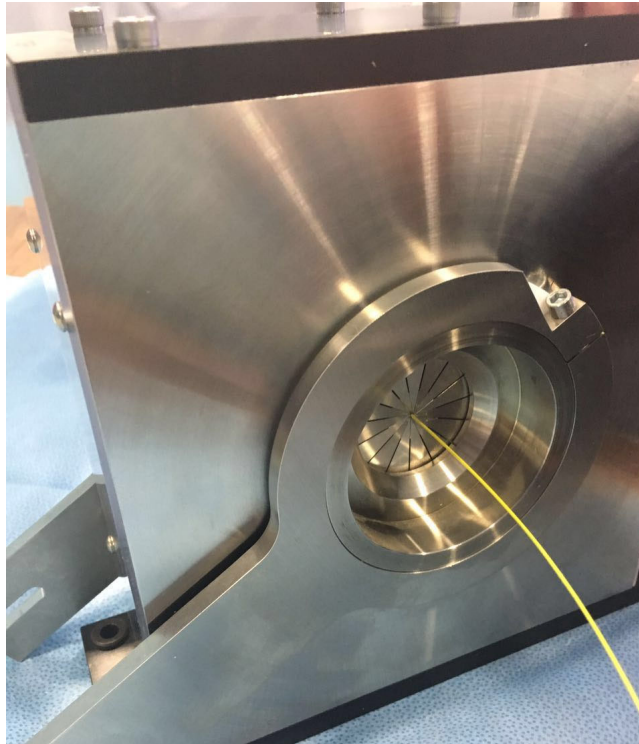


Figura 121. Prueba de compresión radial del stent y montaje sobre el balón de angioplastia.



Figura 122. Verificación del diámetro final del ensamble del stent sobre el balón. En los resultados se obtuvo un promedio de 0.85mm. Los pasajes de oclusión arterial ante la presencia de una estenosis oscilan entre 1.2 hasta 2.5mm de diámetro, así que el ensamble cabe perfectamente.

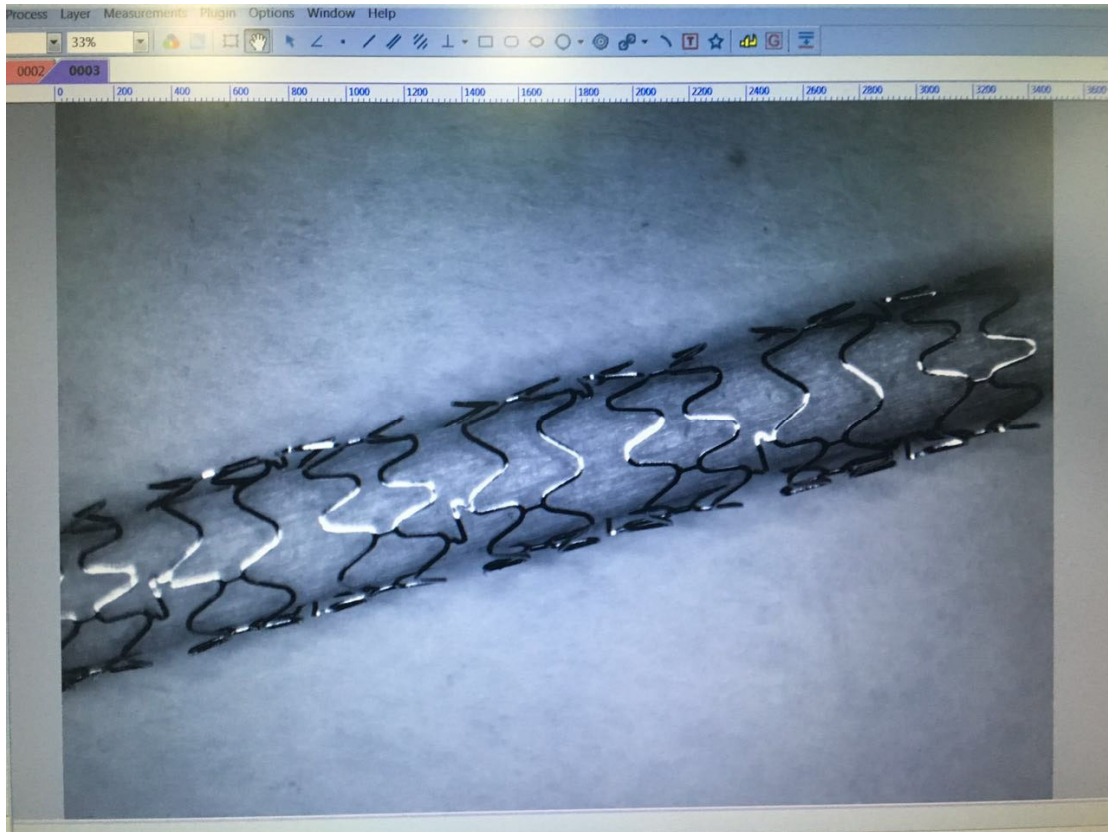


Figura 123. Validación por microscopía digital del nivel de aposición del stent sobre el balón de angioplastia posterior a la compresión radial.

Susceptibilidad a la corrosión

La corrosión es un fenómeno que puede estar presente cada vez que un metal existe dentro de una solución salina altamente corrosiva como lo es la sangre. Para ello se realizaron pruebas de corrosión en ambientes simulados basados en normas ASTM para la validación de los niveles de corrosión presentes en el metal por un período terapéutico de 12 semanas. La prueba consistió en sumergir los especímenes en un baño térmico con una solución salina fosfada (PBS) con un pH de 7.4 ± 0.2 a una temperatura controlada de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ por un período de 12 semanas. Se buscaba evaluar los cambios superficiales del metal así como la cantidad perdida de metal debido a la corrosión. Ahora bien, el stent pudo haber presentado corrosión previa durante el proceso de electropulido. Lo que se realizó fue una evaluación el antes y después en las zonas en donde se observaban defectos superficiales más críticos.

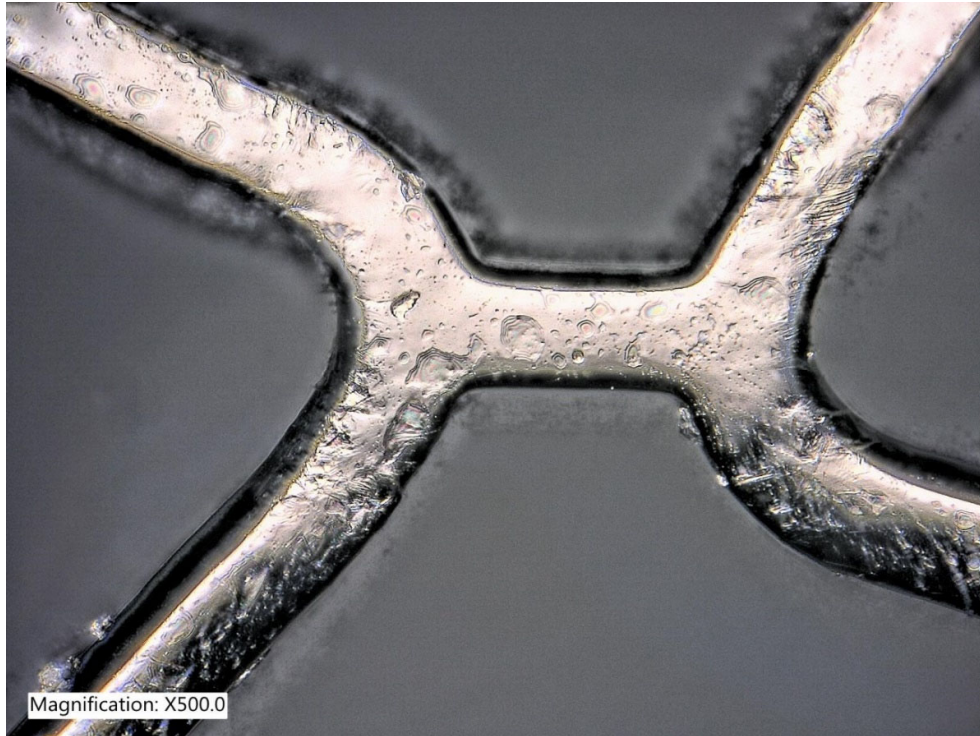


Figura 124. Defectos superficiales normales del metal por el proceso de electropulido del stent.

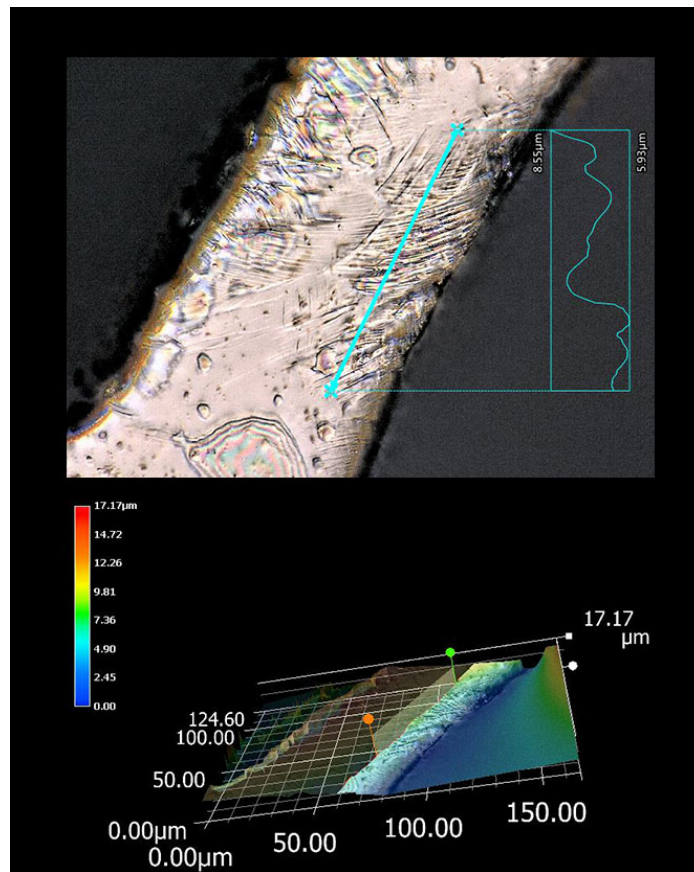


Figura 125. Defectos superficiales medidos mediante microscopía digital de alta potencia. Los cambios de la geometría superficial posterior a la solución salina no fueron perceptibles o bien estuvieron dentro del promedio de picos y valles de hasta 8 micras.

Presión de expansión

Como se comentó en apartados anteriores, la presión de expansión es un procedimiento común realizado para determinar la cantidad de presión necesaria para expandir un stent. Si un stent es muy rígido, favorecerá el valor de la compresión radial y tendrá un mejor desempeño ante estenosis muy rígidas, pero a la vez desfavorecerá la navegabilidad, el porcentaje de regresión elástica y aumentará el riesgo de provocar una ruptura del balón de angioplastia. Se busca entonces que las pruebas de desempeño del stent montado en un balón no excedan las 10 atmósferas (o alrededor de 1 MPa) para inflar completamente un balón, se busca que el porcentaje de regresión elástica sea menor al 8% en promedio y se busca que el stent pueda navegar fácilmente ante las diversas angulaciones de la tortuosidad coronaria. Anteriormente ya se había discutido que las pruebas preliminares de presión de expansión no rebasaban las 10 atmósferas de presión (o alrededor de 1 MPa).



Figura 126. Las pruebas preliminares de expansión indican una presión de expansión de 6 atmósferas con un porcentaje de regresión elástica de 4.6%. Ambos datos aceptables para un stent coronario.

Comparativo simulación por computadora vs experimental

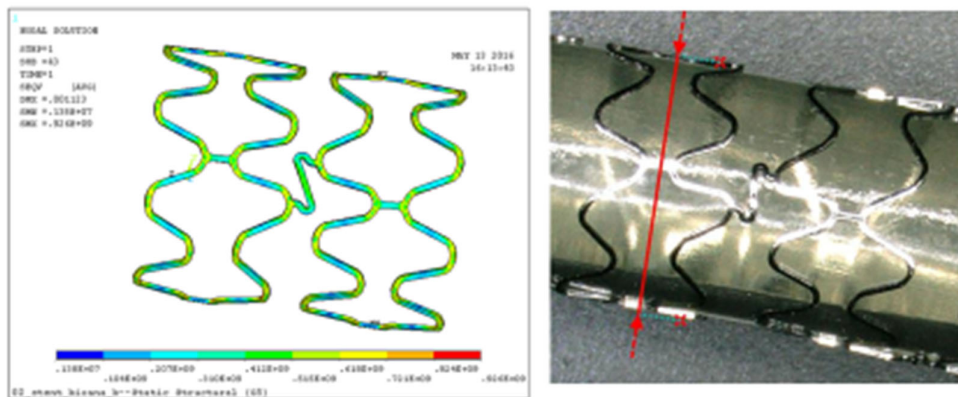


Figura 127. Comparativo de la expansión por simulación en computadora vs. Experimental. Ambos modelos producen resultados muy similares.

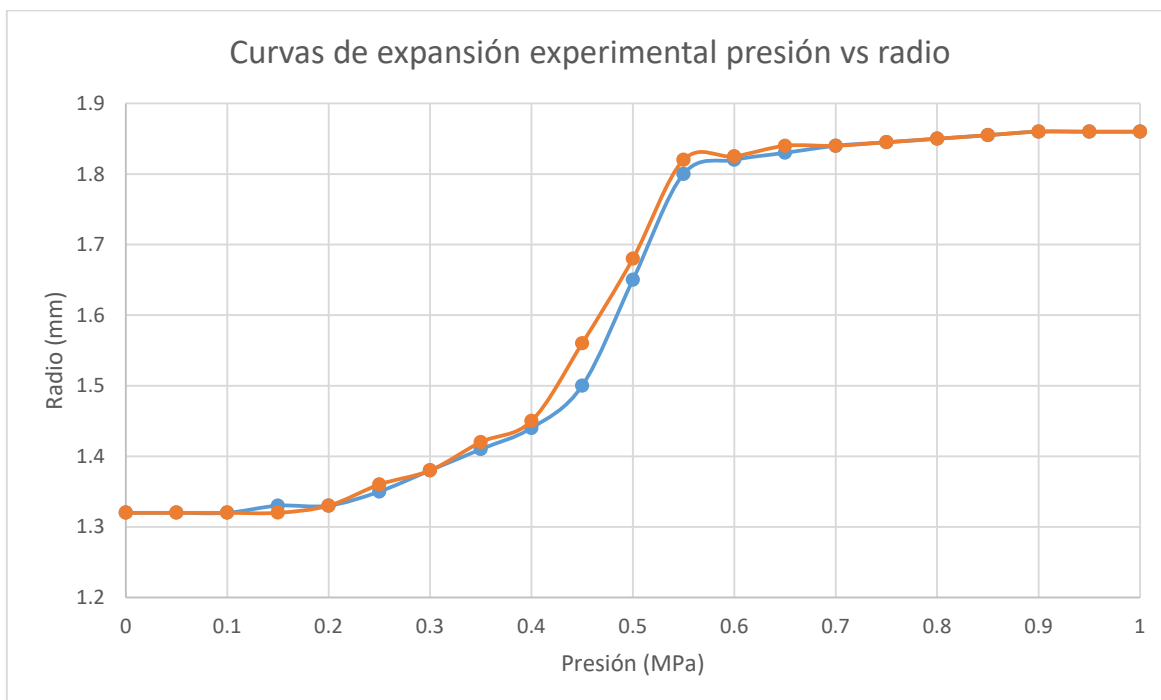


Figura 128. Resultados de las curvas de expansión por presión de los stents en donde el 95% del radio final ocurre a las 6 atmósferas de presión (o alrededor de 0.6 MPa)

Resistencia a la flexión

La resistencia a la flexión en 3 puntos se mide en función del diámetro del stent bajo la norma ISO 25539. En este caso el criterio que se buscó que la flexión de 1 diámetro a 12 mm de distancia entre puntos externos aplicando una fuerza central. El punto para determinar el paro de la prueba era la compresión

en distancia de un diámetro y evaluar el nivel de resistencia mecánica en ese punto. Para ello se construyó el siguiente aditamento:

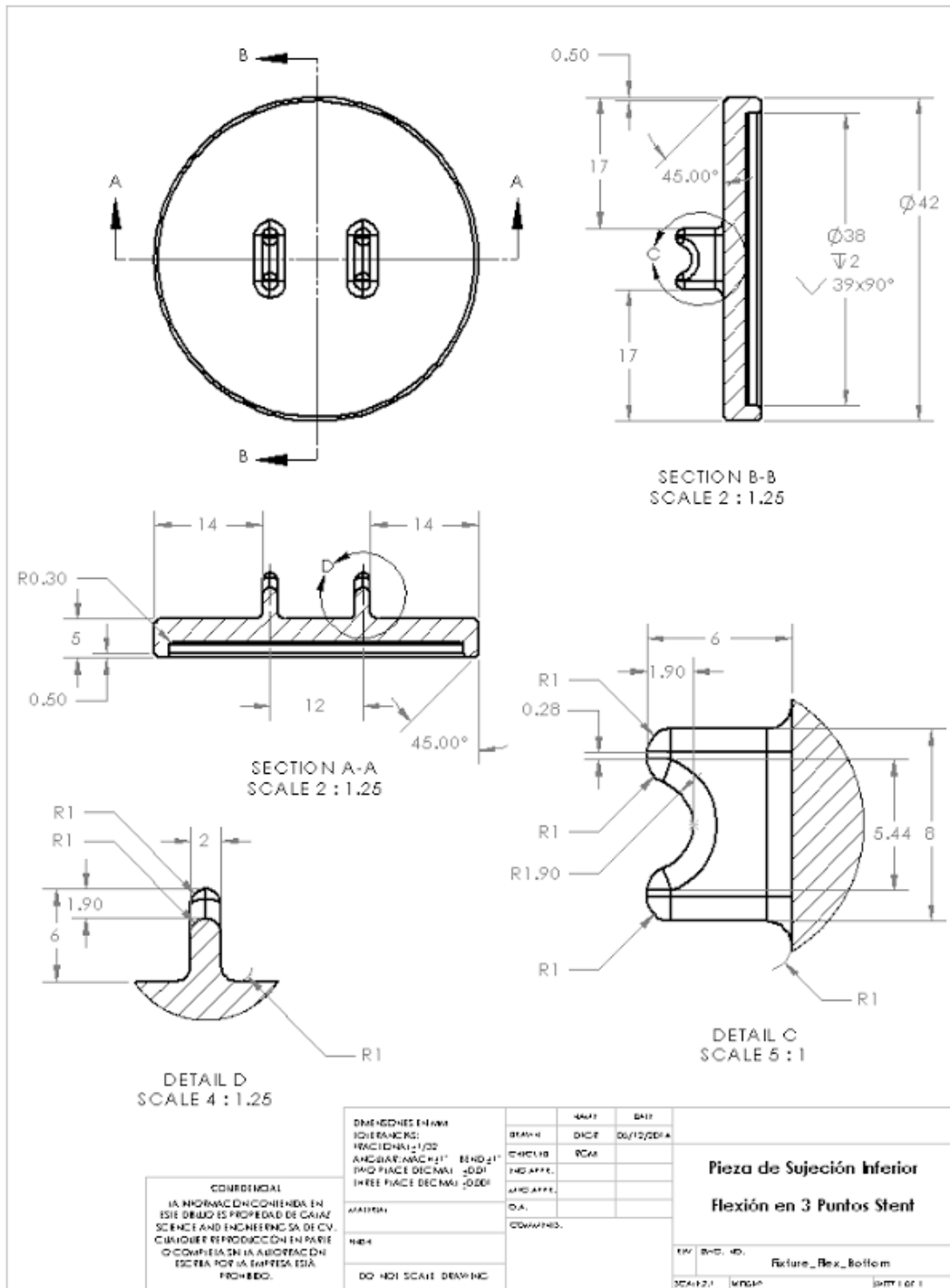


Figura 129. Plano ingenieril del aditamento para prueba de flexión en 3 puntos.

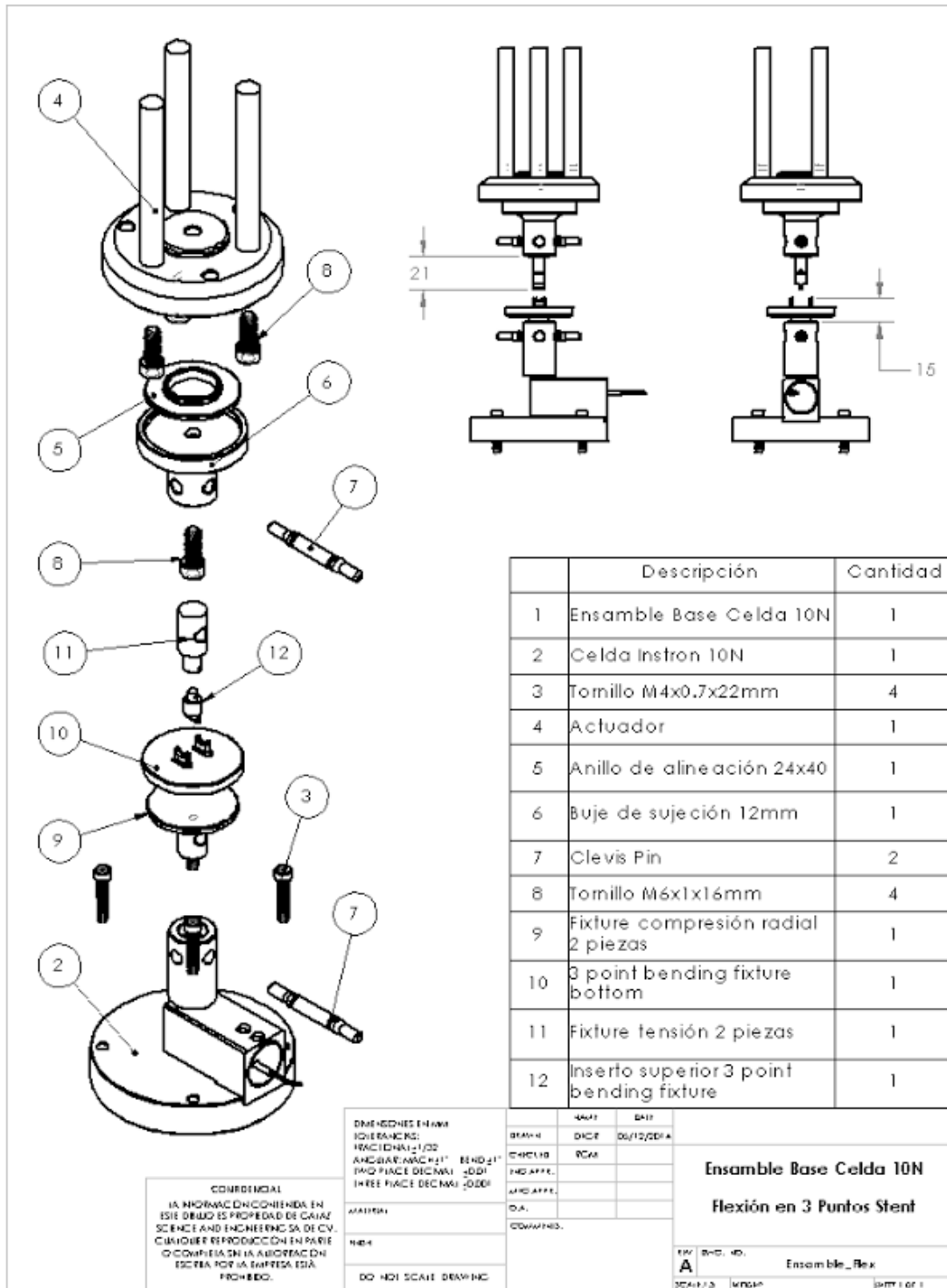


Figura 130. Plano ingenieril del ensamble de la prueba de 3 puntos con la celda de carga.

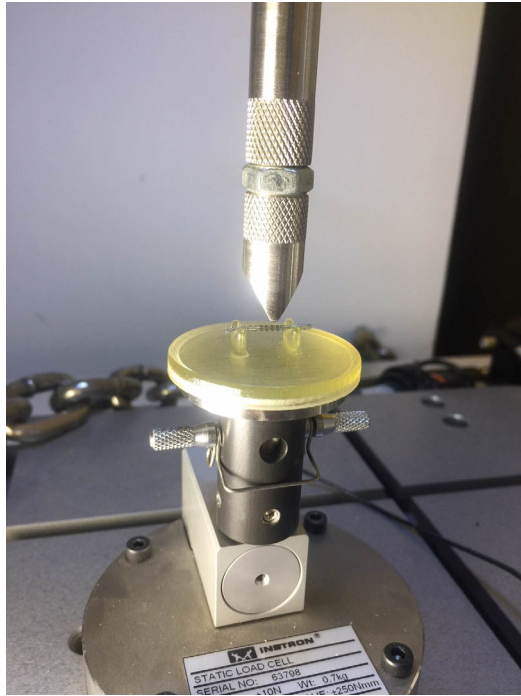


Figura 131. Preparación de prueba de flexión en 3 puntos.

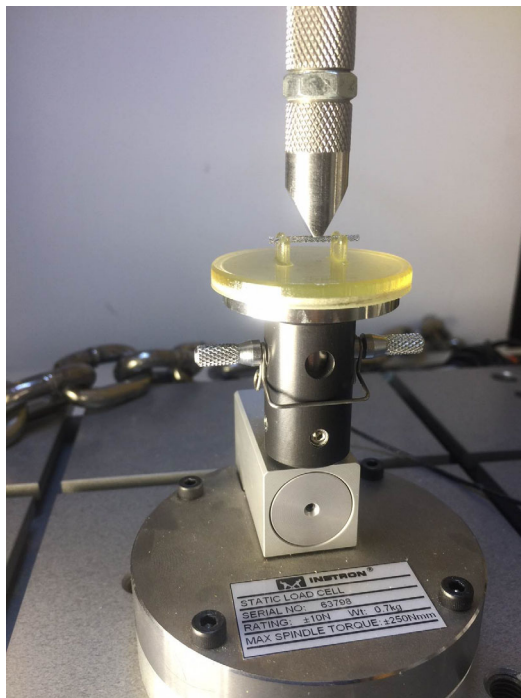


Figura 132. Preparación de prueba de flexión en 3 puntos.



Figura 133. Prueba de flexión en 3 puntos.



Figura 134. Prueba de flexión en 3 puntos hasta 1 diámetro de flexión. Los resultados arrojaron un valor de hasta 0.37 Newtons ante la compresión de 1 diámetro. Este dato no significa en general un valor bajo o alto en flexión. Es una característica estandarizada del stent. La habilidad de navegar dependerá mucho del radio de curvatura y ángulo de la arteria coronaria.

Acortamiento longitudinal

El tema de acortamiento longitudinal del stent puede ocurrir en 2 instancias. La primera es durante la expansión del balón ya que puede tener un efecto tipo Poisson de acortamiento longitudinal. En el caso de este stent el acortamiento longitudinal no es significativo, menos de un milímetro de diferencia entre la versión original vs. La expadida como lo muestra la figura 135.

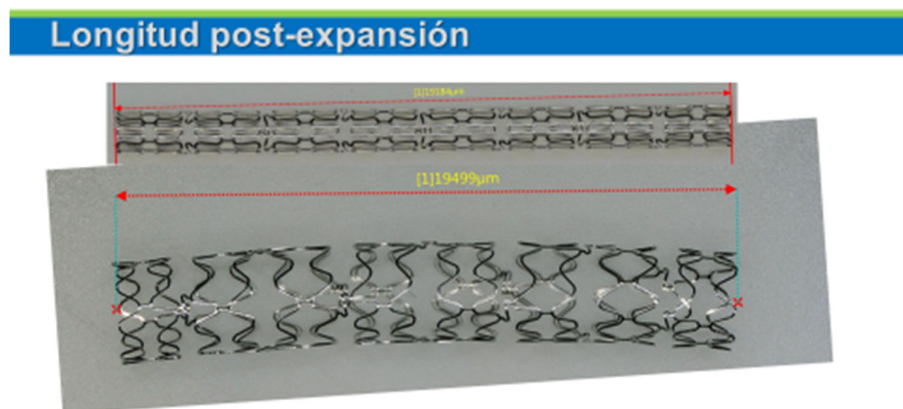


Figura 135. Comparación de los stents y sus longitudes en versiones colapsada y expandida. Existe un nivel de diferencia longitudinal menor a 1mm a lo largo del stent coronario post-expansión.

La segunda instancia de acortamiento longitudinal es el colapso de la malla ante un atoramiento u obstrucción dentro de la arteria que pudiéser provocar un colapso de la malla. El criterio que se adoptó fue que que el stent no sufra un colapso de más de 10% ante la aplicación de 0.20 N de fuerza longitudinal.

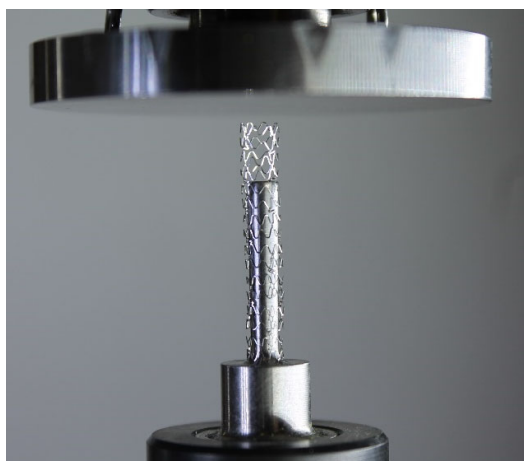


Figura 136. Inicio de resistencia de compresión longitudinal mediante la prueba estandarizada ISO 25539-2 para evaluar la resistencia a la deformación longitudinal durante el proceso de colocación del stent en la placa aterosclerótica.



Figura 138. Final de la prueba de resistencia de compresión longitudinal mediante la prueba estandarizada ISO 25539-2 para evaluar la resistencia a la deformación longitudinal durante el proceso de colocación del stent en la placa aterosclerótica.

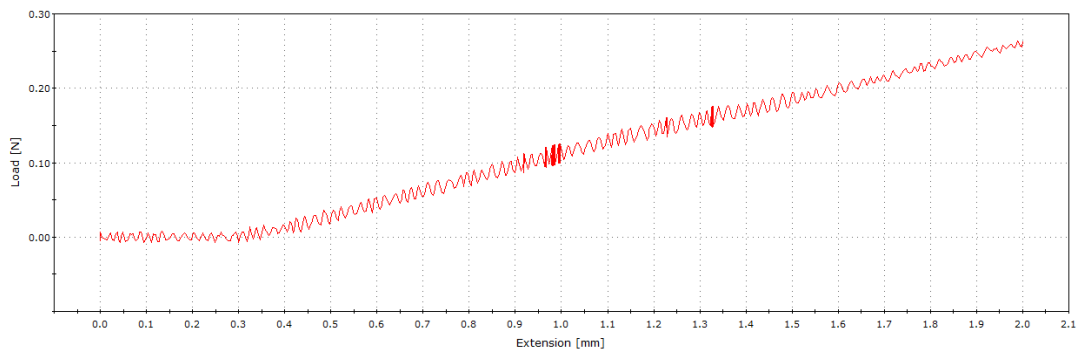


Figura 139. Gráfica de resultados de compresión longitudinal vs. Fuerza. El stent cumple con el criterio adoptado. La fuerza de 0.20N provocó un colapso ligeramente menor al 10%.

Resultados de las pruebas de medición de campo de velocidad

En una prueba sencilla bajo microscopía digital se buscó validar el análisis numérico (que se presenta a continuación después de las siguientes dos imágenes) para determinar zonas de propensión a baja velocidad, es decir zonas de estagnación de la sangre. Se alimentó a un torrente líquido transparente una serie de partículas de 20 micras y se buscó determinar en que zonas se establecían zonas de baja velocidad que atrapasen a las partículas.

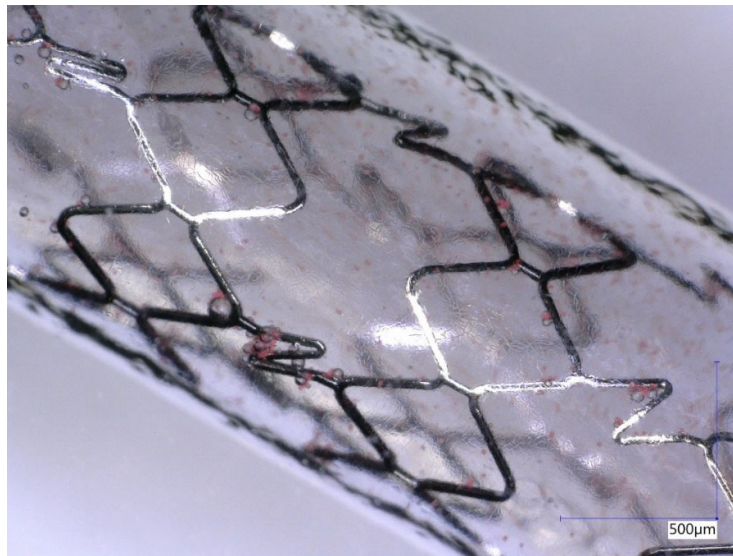


Figura 137. Torrente líquido transparente mostrando zonas de estagnación mediante partículas de color rojo. Los asentamientos ocurren en las vigas de interconexión y en algunas vigas de coronas.

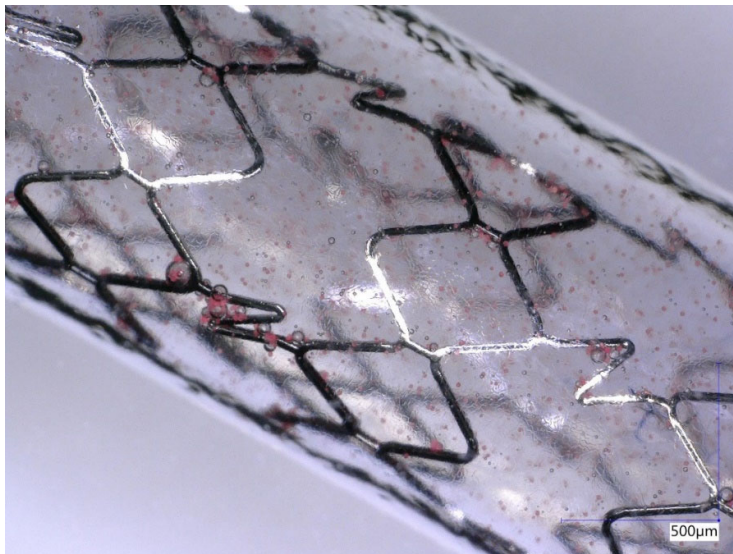


Figura 138. Torrente líquido transparente mostrando zonas de estagnación mediante partículas de color rojo. Los asentamientos ocurren en las vigas de interconexión y en algunas vigas de coronas.

Comparación con modelos CFD. Los modelos numéricos de dinámica de fluidos computacionales determinaron un torrente sanguíneo con ciertas zonas propensas a formar zonas de baja velocidad. Este fenómeno se considera normal mas sin embargo se busca minimizar para evitar efectos de hiperplasia neointima o restenosis provocada por la presencia del stent. Los modelos que a continuación se presentan son modelos numéricos con las condiciones de velocidad, presión, viscosidad y geometría apropiadas para el stent coronario.

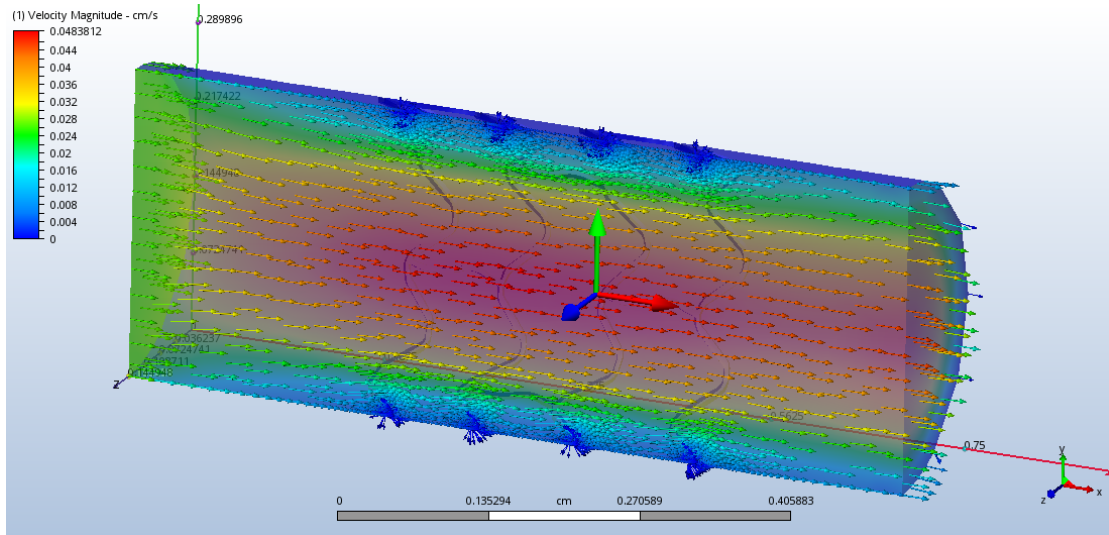


Figura 139. Modelo de dinámica de fluidos computacionales del flujo sanguíneo alrededor del stent.

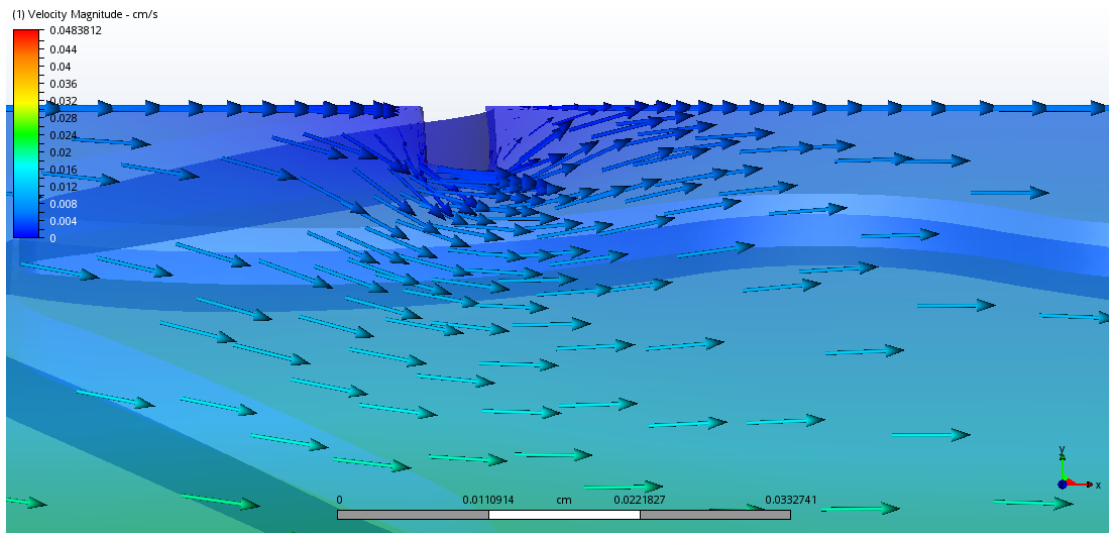


Figura 140. Modelo de dinámica de fluidos computacionales del flujo sanguíneo alrededor del stent.

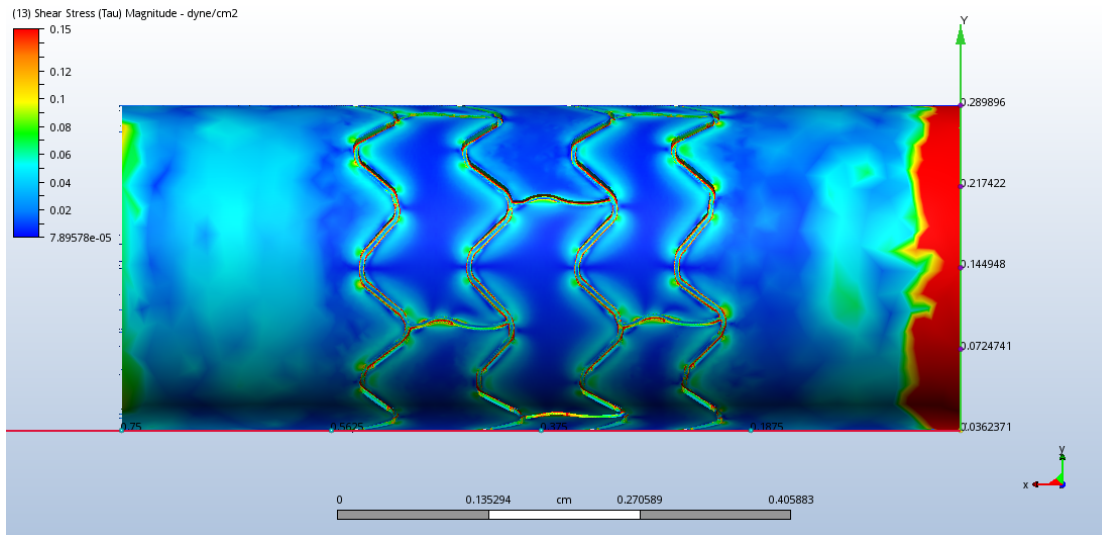


Figura 141. Modelo de dinámica de fluidos computacionales del flujo sanguíneo alrededor del stent. Se observan zonas de estagnación de la sangre cercano a las vigas estructurales del stent como observado en los experimentos.

Resultados de desempeño clínico en modelos animales

Para este entregable en extenso es necesario ver el reporte emitido por la institución vinculada Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Aquí se presentan las imágenes a manera de resumen. Favor de leer por completo el protocolo aplicado en animales por parte del Instituto Nacional de Cardiología en el reporte adicional a este documento.



Figura 142. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de conejo Nueva Zelanda. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.



Figura 143. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de conejo Nueva Zelanda. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.



Figura 144. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de conejo Nueva Zelanda. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.



Figura 145. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.



Figura 146. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.



Figura 147. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.

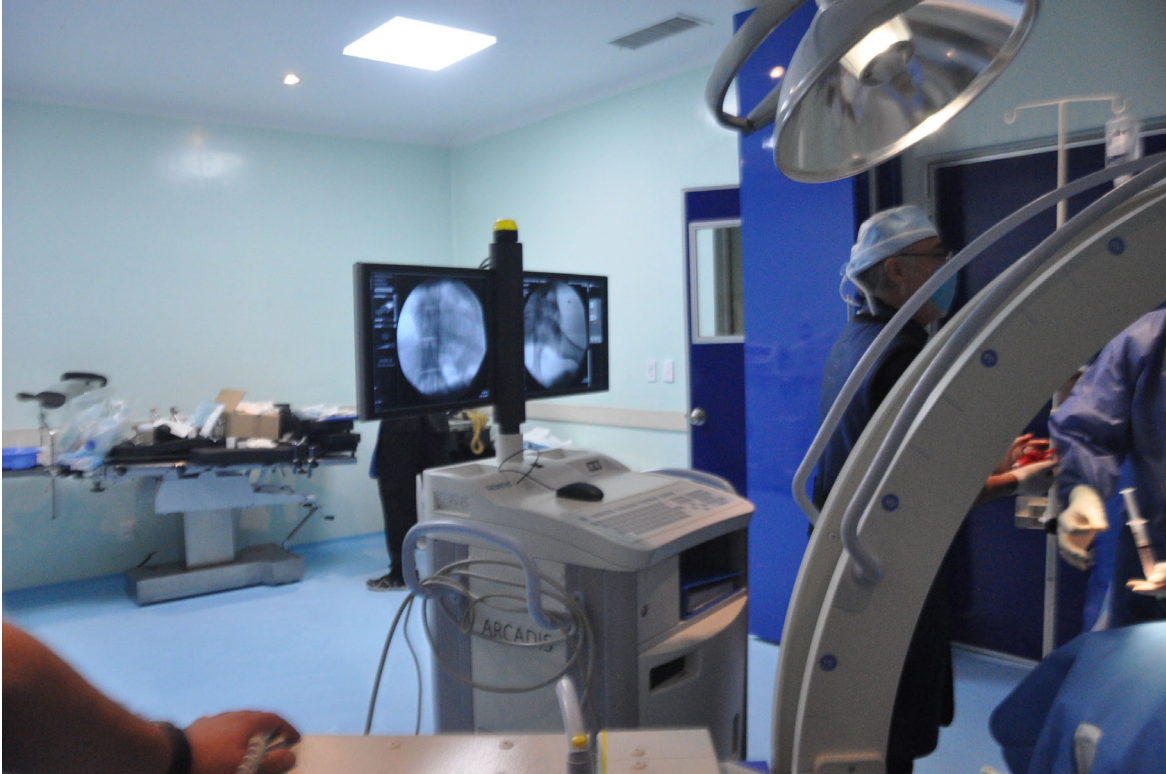


Figura 148. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.



Figura 149. Grupo de cardiólogos intervencionistas realizando los procedimientos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.

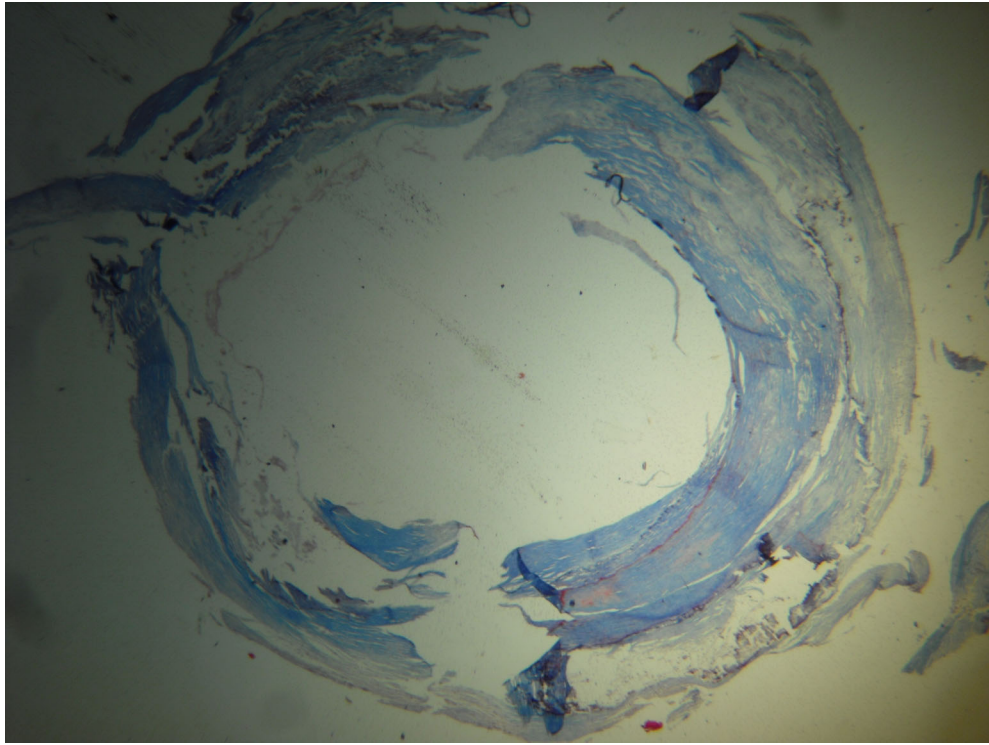


Figura 150. Cortes histológicos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.

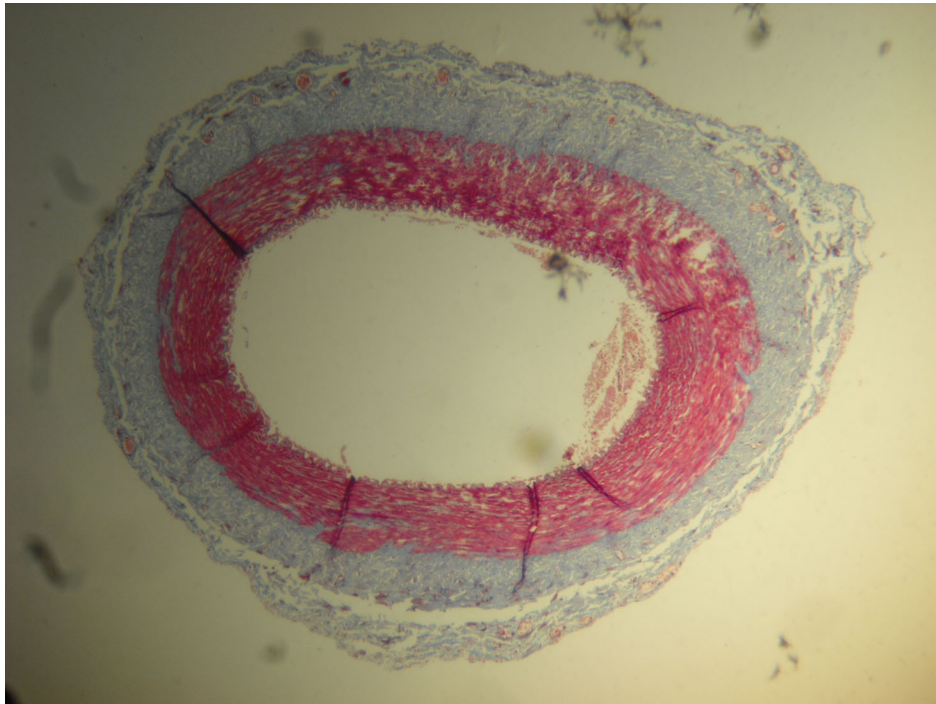


Figura 151. Cortes histológicos de implantación en modelo animal de cerdo Yorkshire. Más información del entregable en la sección de entregables presentada por el Instituto Nacional de Cardiología.

Resultados de las actividades a desarrollar de pruebas de ensamble en cuartos limpios,

El proceso final antes de implantación en los animales del dispositivo consistió en almacenar el catéter en un tubo de plástico que utilizan en los propios catéteres de balón de angioplastia. El stent fue montado en un ambiente de cuarto limpio (quirófano) y esterilizado con autoclave. El proceso de ensamble en cuarto limpio o quirófano previo a la implantación fue el siguiente:

1. Montaje del stent sobre el balón utilizando el crimpeador radial
2. Verificación de la aposición del stent sobre el balón utilizando microscopía digital
3. Validación del diámetro final del ensamble del stent sobre el balón
4. Almacenamiento en tubo final del catéter
5. Esterilización en cámara de óxido de etileno
6. Utilización final en la implantación.

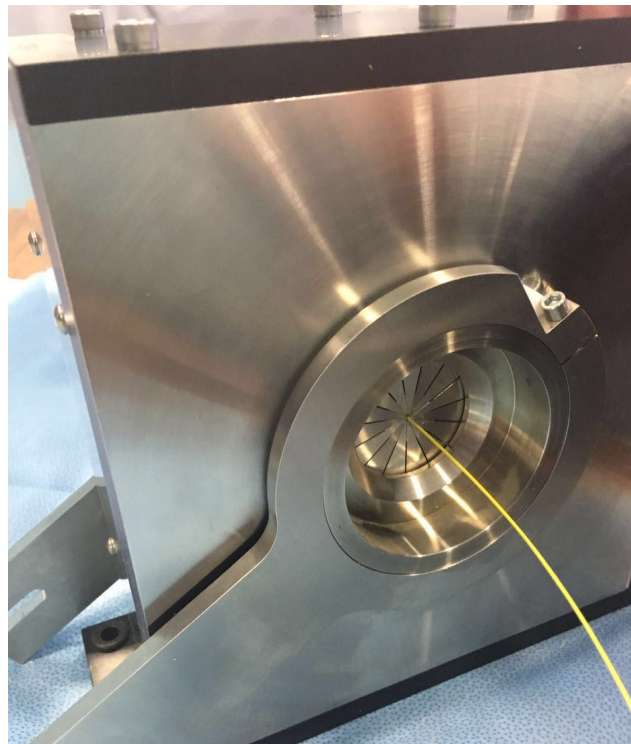


Figura 152. Crimpeo del stent adentro de la sala de hemodinamia en ambiente controlado



Figura 153. Almacenamiento del ensamble en tubo final del catéter previo a meterlo a cámara de esterilización

Adicionalmente, se trabajó en un diseño futuro de empaque para los procesos de validación del empaque de barrera estéril una vez que este proyecto entre en una etapa de planta piloto. Se pretenden utilizar los protocolos de validación dictados por la norma ISO 11607 para la validación y esterilización del producto. Se presentan imágenes del empaquetado tipo blíster que se desarrollará en etapas futuras del proyecto.

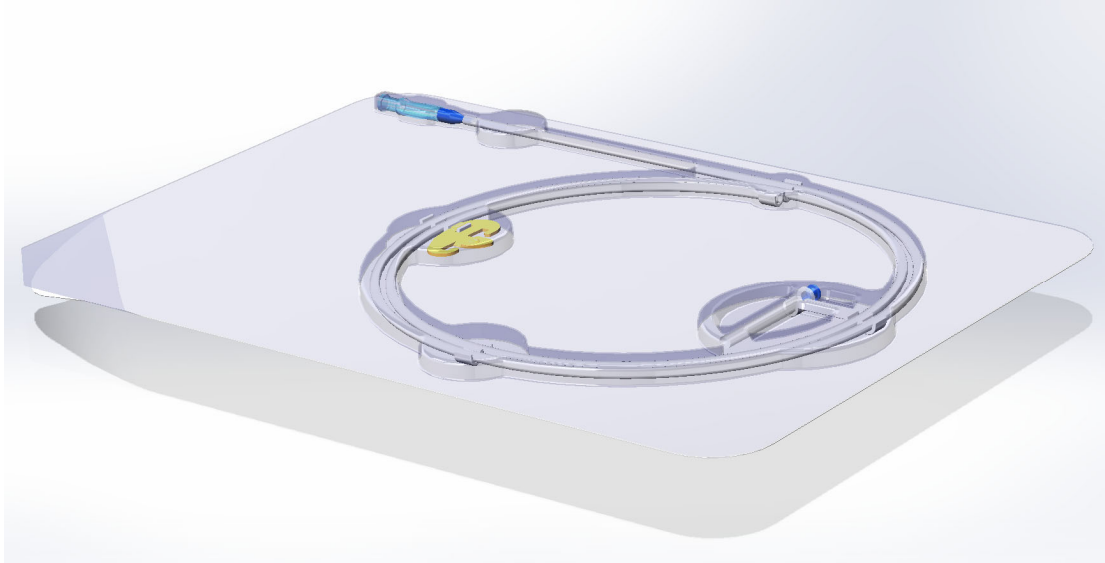


Figura 154. Diseño de empaque tipo blíster para barrera estéril del producto en etapas futuras. El empaque contendrá el tubo de almacenamiento del catéter y accesorios necesarios para la implantación.

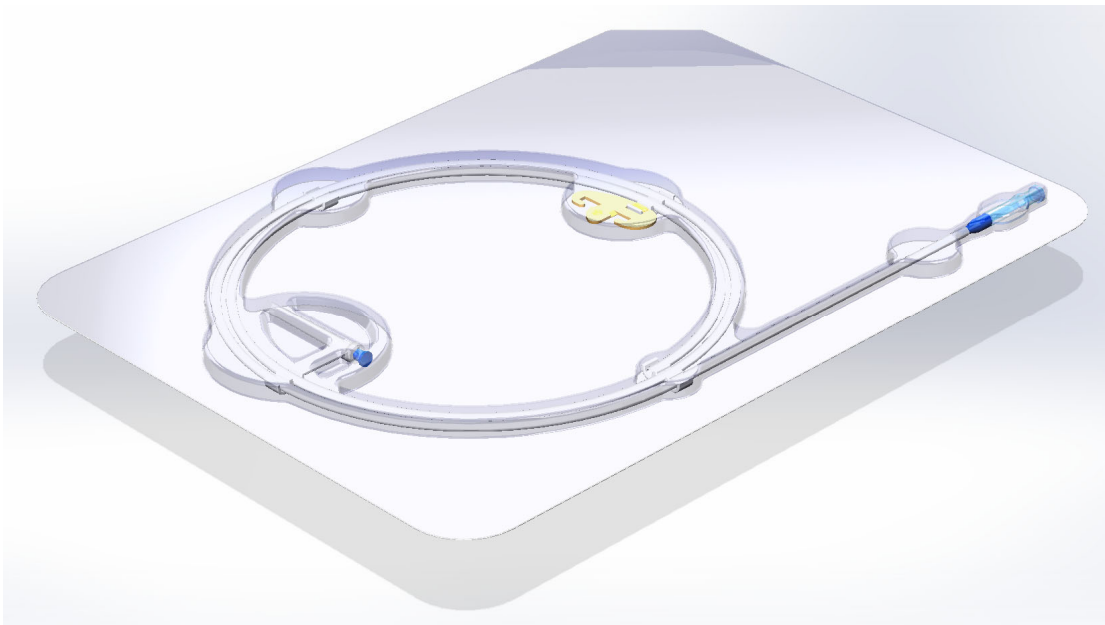


Figura 155. Diseño de empaque tipo blíster para barrera estéril del producto en etapas futuras. El empaque contendrá el tubo de almacenamiento del catéter y accesorios necesarios para la implantación.

Solicitud de una patente de los dispositivos desarrollados en este proyecto ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Redacción y solicitud de la patente. Se solicitó ante el IMPI una patente con los modelos de geometrías descritos en el proyecto. Se presenta la solicitud de una patente con título **IMPLANTE ENDOVASCULAR CORONARIO EXPANDIBLE POR BALÓN** con número **MX/a/2016/016960** y la redacción de las reivindicaciones de la patente.



Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial



INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
 Dirección Divisonal de Patentes
 OFICINA REGIONAL DEL NORTE

<input checked="" type="checkbox"/> Solicitud de Patente <input type="checkbox"/> Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad <input type="checkbox"/> Solicitud de Registro de Diseño Industrial, especifique cuál: <input type="checkbox"/> Modelo Industrial <input type="checkbox"/> Dibujo Industrial	Uso exclusivo del IMPI No. de expediente No. de folio de entrada Fecha y hora de presentación
---	--

Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor El solicitante es el causahabiente

1) Nombre (s): **RAMSÉS GALAZ MENDEZ; PAOLA ULACIA FLORES; ARTURO ABUNDES VELASCO; DIEGO ERNESTO CÁRDENAS FUENTES; ANDREA SILLER GONZÁLEZ; ADRIANA TORRES FLORES; ALICIA DE HOYOS REYES**

2) Nacionalidad (es): **MEXICANA (TODOS)**

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: **CERRADA BARAKALDO #59, COL. BANÚS, C.P. 83106**

Población, Estado y País: **HERMOSILLO, SONORA, MÉXICO**

4) Teléfono (clave): 5) Fax (clave):

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): **RAMSÉS GALAZ MENDEZ; PAOLA ULACIA FLORES; ARTURO ABUNDES VELASCO; DIEGO ERNESTO CÁRDENAS FUENTES; ANDREA SILLER GONZÁLEZ; ADRIANA TORRES FLORES; ALICIA DE HOYOS REYES**

7) Nacionalidad (es): **MEXICANA (TODOS)**

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: **CERRADA BARAKALDO #59, COL. BANÚS, C.P. 83106**

Población, Estado y País: **HERMOSILLO, SONORA, MÉXICO**

9) Teléfono (clave): 10) Fax (clave):

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)

11) Nombre (s): 12) R G P:

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal:

Población, Estado y País: 14) Teléfono (clave): 15) Fax (clave):

16) Personas Autorizadas para oír y recibir notificaciones:

17) Denominación o Título de la Invención:
IMPLANTE ENDOVASCULAR CORONARIO EXPANDIBLE POR BALÓN

18) Fecha de divulgación previa: 05 NOV 2016
Día Mes Año

19) Clasificación Internacional: uso exclusivo del IMPI

20) Divisonal de la solicitud: 21) Fecha de presentación

Número	Figura jurídica	Día Mes Año
--------	-----------------	-------------

22) Prioridad Reclamada:

País	Día Mes Año	Fecha de presentación Día Mes Año
		No. de serie

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas	No. Hojas
<input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tarifa	<input type="checkbox"/> Documento de cesión de derechos
<input type="checkbox"/> Descripción y reivindicación (es) de la invención	<input type="checkbox"/> Constancia de depósito de material biológico
<input type="checkbox"/> Dibujo (s) en su caso	<input type="checkbox"/> Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
<input type="checkbox"/> Resumen de la descripción de la invención	<input type="checkbox"/> Documento (s) de prioridad
<input type="checkbox"/> Documento que acredita la personalidad del apoderado	<input type="checkbox"/> Traducción
	TOTAL DE HOJAS

Observaciones:
SE ANEXA DOCUMENTO SOLICITANDO EL 50% DE DESCUENTO SOBRE LA TARIFA Y COMPROBANTE DE DIVULGACIÓN PREVIA

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

RAMSÉS GALAZ MENDEZ **HERMOSILLO, SONORA A 8 DE DICIEMBRE DE 2016**
Nombre y firma del solicitante o su apoderado Lugar y fecha

Página 1 de 2
IMPI-00-009

Figura 156. Solicitud de la patente número MX/a/2016/016960

ENDOPRÓTESIS VASCULAR CORONARIA METÁLICA EXPANDIBLE POR BALÓN

Abstract

Dispositivo metálico implantable (stent) para tratamiento de lesiones y obstrucciones en las arterias coronarias humanas o cualquier otra arteria o vasculatura del cuerpo humano. El dispositivo comprende una estructura metálica hecha a base de una aleación metálica biocompatible. La función principal del dispositivo es la de abrir y mantener abierta una obstrucción vascular a través de una expansión radial hacia afuera de la misma estructura. El dispositivo puede contener una multiplicidad repetida de estructuras base o celdas unitarias individuales que están unidas por estructuras metálicas onduladas en el sentido longitudinal y en un ángulo del sentido longitudinal. Estas conexiones proveen de flexibilidad necesaria a la estructura metálica al momento de introducir y pasar la estructura a través de la tortuosidad de la vasculatura. El implante o stent es un cuerpo o estructura de la presente invención que tiene estructuras anulares onduladas unidas por otras estructuras longitudinales y es fabricada en una sola pieza de metal de pared delgada mediante técnicas de manufactura por corte láser o ataque químico o por electrodeposición. El stent está fabricado de una sola pieza de metal y por lo tanto provee una multiplicidad de celdas geométricas de estructura cerrada que forman una estructura metálica continua.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

El ámbito o campo tecnológico en donde se aplica la presente invención para su utilización práctica es el de implantes endovasculares para fines médicos y de salud.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La aterosclerosis (acúmulo de lípidos o grasas y células inflamatorias en las paredes de las arterias junto con producción de colágeno en las mismas) produce estrechamientos que impiden que la sangre fluya dentro de las arterias coronarias, lo que puede causar angina de pecho o infarto de miocardio. No se suelen presentar síntomas hasta que la estenosis (estrechamiento) de la arteria coronaria se hace tan grave que causa un desequilibrio entre las necesidades del músculo cardiaco y el aporte de oxígeno a dicho músculo, es decir, llega menos oxígeno del necesario para que el músculo pueda ejercer su función de forma correcta.

Existen fármacos muy eficaces para evitar la progresión de estos estrechamientos, pero a veces no es suficiente o estos fármacos se dan tardíamente, y es necesario resolver el problema mecánicamente, es decir, realizando alguna técnica que devuelva el interior del vaso a su tamaño normal y permita así que llegue la suficiente cantidad de sangre al músculo cardiaco para que realice de forma adecuada su función. Existen dos formas de tratamiento que persiguen este objetivo:

Cirugía: conectando a las arterias coronarias otras arterias o venas que permiten el paso de sangre a través de ellas y evitan

que la sangre fluya por la zona estrechada. Es lo que se denomina bypass o injertos coronarios.

Angioplastia coronaria e implante de stent: se realiza una coronariografía en la cual se introduce un catéter hasta la arteria estrechada. En la zona del estrechamiento se introduce un 'balón' desinflado que posteriormente se hincha y dilata la arteria (la abre de nuevo). Para evitar que se cierre de nuevo, se coloca un stent, que se adapta a las paredes de la arteria y las mantiene abiertas. También se puede realizar sólo una angioplastia (dilatación de la arteria con balón) sin colocación de stent, pero actualmente se realiza en un mínimo porcentaje de casos dado el alto porcentaje de pacientes en los que vuelve a cerrarse la arteria al poco tiempo.

Cabe mencionar que los stents son dispositivos metálicos de diferentes diseños que se introducen en las arterias coronarias y actúan apuntalando su pared. De esta forma se evita la oclusión o cierre brusco de la arteria posterior (Higueras, L. (2012) Fundación Española del Corazón), algunos de estas tecnologías se detallan en los siguientes documentos.

La solicitud de patente europea EP2368531 A1 provee un stent expandible para implantar en un lumen del cuerpo, tal como una

arteria coronaria, la arteria periférica, u otro lumen del cuerpo; el stent incluye un patrón de mariposa al cual están unidos unos enlaces de conexión; el stent posee una estructura no-direccional, en la que uno o ambos extremos son más flexibles que la parte central; también puede contar con un recubrimiento de fármaco para que sea liberado una vez introducido en el lumen del cuerpo.

La patente de origen Chino con número CN103948459 se refiere a un stent biodegradable que adopta una estructura integral tubular de malla formada mediante la conexión de una unidad central en un extremo, la unidad central comprende una pluralidad de unidades en su región central, en donde las unidades comprenden una pluralidad de estructuras en forma de W, las estructuras adyacentes a dichas estructuras están escalonadas y funcionan como conexión entre dos estructuras en forma de W adyacentes; a fin de formar una estructura de soporte un extremo inferior de la estructura en forma de W se extiende a los dos lados del stent. El stent tiene propiedades mecánicas más estables, y puede proporcionar soporte por un período de tiempo más largo.

La solicitud de patente US2014155986 se refiere a un stent expandible para implantar en un lumen del cuerpo, tales como una arteria coronaria, la arteria periférica, u otro lumen del cuerpo. La invención proporciona un stent intravascular que tiene una pluralidad de anillos cilíndricos conectados por enlaces

ondulantes y cuenta con un alto grado de flexibilidad en dirección longitudinal, contando con una cobertura adecuada a la pared del vaso y una fuerza radial suficiente para mantener abierta una arteria u otro lumen del cuerpo.

A pesar que en el estado del arte existe una pluralidad de endoprótesis vasculares, como las mencionadas en los párrafos anteriores, la presente invención es distinta debido a que comprende una estructura más estable a base de dos mallas con geometría similar.

Los implantes endovasculares coronarios o stents son dispositivos médicos en forma de estructuras tubulares metálicas, en ocasiones cubiertos de algún polímero medicado, que se insertan a través de vía percutánea hasta las arterias coronarias u otras vasculaturas en el cuerpo para expandir una región obstruida por alguna condición patológica como una estenosis o bien por alguna lesión inflamatoria como las placas ateroscleróticas. La estructura metálica ayuda a la expansión de la luz arterial en las zonas donde estas lesiones pueden presentar una estenosis u obstrucción. El stent se ensambla a sobre un catéter intracoronario que en su extremo proximal tiene un balón inflable en forma cilíndrica y un par de marcadores radiopacos. El stent se coloca sobre ese balón y se colapsa mediante un aditamento de compresión radial uniforme. Una vez introducido el ensamble del

catéter con el balón, La estructura metálica se expande por medio de la interacción de contacto con un balón de angioplastia que se expande mediante líquido inyectado a presión a través del interior del catéter. El stent se expande en la misma forma cilíndrica que toma el balón durante el inflado. El stent se aposiciona sobre el tejido interno de la pared arterial y sobre la lesión o placa aterosclerótica y mantiene una fuerza radial suficiente para expandir la arteria y abrir la luz arterial constantemente y reestablecer la perfusión sanguínea normal. Posteriormente, el catéter es desinflado y retirado de la zona, dejando colocado el stent metálico en la zona de la lesión o placa aterosclerótica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los detalles característicos de la prótesis endovascular coronaria o stent, de la presente invención, se muestran claramente en la siguiente descripción, figuras y ejemplos, los cuales son meramente una de las modalidades preferentes de la realización de la presente invención, por lo que no deben considerarse como una limitante.

Breve descripción de las figuras:

Figura 1. Muestra una vista de la geometría plana de la malla del stent de la endoprótesis vascular que muestra sus diferentes secciones y el arreglo típico de la estructura de la malla.

Figura 2. Muestra una vista en acercamiento de lo que forma el patrón repetitivo de la geometría del stent mostrando detalle de las vigas de interconexión con forma de "s" en ángulo.

Figura 3. Muestra una vista del patrón de la malla en su modo tubular ya una vez fabricado el stent. Se muestra como existe el patrón de la malla geométrica y muestra el arreglo de las coronas y las vigas de interconexión en forma de "s" alternadas en cada corona.

Figura 4. Muestra una vista a detalle de la geometría de la celda de la segunda sección, mostrando la malla suave.

Figura 5. Muestra una vista a detalle de la geometría de la viga de interconexión en forma de "s".

Figura 6. Muestra una vista a detalle de la geometría de la viga de interconexión en forma de "s" que une ambas secciones del endoprótesis vascular.

Figura 7. Muestra una vista a detalle del marcador radiopaco que forma un patrón distinto en los extremos del endoprótesis vascular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención es una endoprótesis vascular coronaria, mostrada en la figura 1, conocida como stent, para tratar las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias, dicha endoprótesis se comprende una estructura tubular metálica en forma de malla con una multiplicidad de estructuras geométricas repetidas a lo largo de la longitud, dichas mallas están formadas por celdas individuales (10) (11), que forman estructuras anulares como coronas como forma base repetida. Las coronas están interconectadas por vigas longitudinales continuas y fabricadas mediante el mismo proceso de corte láser o ataque

químico del stent, dichas vigas conforman las celdas en conjunto con unas coronas, como se muestra en la figura 3 y figura 4 respectivamente. Las coronas son estructuras para la expansión radial del implante y se forman por vigas metálicas que forman ondulaciones a lo largo de toda la circunferencia del implante mismo. La altura, el número y el ángulo de las ondulaciones son específicos para alcanzar distintos diámetros de expansión y distintos niveles de fuerza radial durante el proceso de expansión radial del implante. La longitud de las ondulaciones permite que la endoprótesis tenga radios de expansión específicos que se acoplen a la anatomía exacta de las arterias coronarias con una misma presión de expansión aplicada mediante un globo de angioplastia. Estas secciones permanecen unidas por medio de una viga de interconexión flexible con forma de "s" para aumentar su flexibilidad sin inducir deformaciones plásticas en la viga metálica.

La viga de interconexión en "s" tiene una orientación casi horizontal (12) formando un ángulo mayor a 60° grados con respecto de la viga vertical que sostiene dicha forma de "s", como se muestran en la figura 5 y en la figura 6. Estas vigas de interconexión en "s" descritas comprenden la unión entre celdas (3) a lo largo de la endoprótesis vascular con la misma geometría y tamaño para ambas mallas de la misma (13), siguiendo un patrón intercalado o no (18) promoviendo un diseño abierto en toda la malla comprendida por la endoprótesis vascular.

La endoprótesis vascular se caracteriza por que se conserva el mismo grosor (9) a lo largo de todas las geometrías que comprenden el diseño.

Ejemplos

Ejemplo 1. Modo preferente para la realización de uso de la endoprótesis vascular coronaria (stent).

Los implantes endovasculares coronarios o stents son dispositivos médicos en forma de estructuras tubulares metálicas, en ocasiones cubiertos de algún polímero medicado, que se insertan a través de vía percutánea hasta las arterias coronarias u otras vasculaturas en el cuerpo para expandir una región obstruida por alguna condición patológica como una estenosis o bien por alguna lesión inflamatoria como las placas ateroscleróticas. La estructura metálica ayuda a la expansión de la luz arterial en las zonas donde estas lesiones pueden presentar una estenosis u obstrucción. El stent se ensambla a sobre un catéter intracoronario que en su extremo proximal tiene un balón inflable en forma cilíndrica y un par de marcadores radiopacos. El stent se coloca sobre ese balón y se colapsa mediante un aditamento de compresión radial uniforme. Una vez introducido el ensamble del catéter con el balón, La estructura metálica se expande por medio de la interacción de contacto con un balón de angioplastia que se expande mediante líquido inyectado a presión a través del interior del catéter. El stent se expande en la misma forma cilíndrica que toma el balón durante el inflado. El stent se aposiciona sobre el tejido interno de la pared arterial y sobre la lesión o placa aterosclerótica y mantiene una fuerza radial suficiente para expandir la arteria y abrir la luz arterial constantemente y reestablecer la perfusión sanguínea normal. Posteriormente, el catéter es desinflado y retirado de la zona, dejando colocado el stent metálico en la zona de la lesión o placa aterosclerótica.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito suficiente mi invención, considero como una novedad y por lo tanto reclamo como de mi exclusiva propiedad, lo contenido en las siguientes cláusulas:

1. Una endoprótesis vascular para tratar lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias **caracterizada porque** se comprende de una malla con un patrón geométrico específico para el soporte de fuerzas radiales, dichas mallas están formadas por celdas de geometrías particulares; las celdas forman en conjunto una estructura anular tipo corona. Las coronas están formadas por un cierto número de ondulaciones de alturas y ángulos específicos para controlar el nivel de fuerza radial del implante. La malla puede contener una multiplicidad repetida de estructuras base o celdas unitarias individuales que están unidas por estructuras metálicas onduladas en el sentido longitudinal y en un ángulo del sentido longitudinal. Estas conexiones proveen de flexibilidad necesaria a la estructura metálica al momento de introducir y pasar la estructura a través de la tortuosidad de la vasculatura. El implante o stent es un cuerpo o estructura de la presente invención que tiene estructuras anulares onduladas unidas por otras estructuras longitudinales y es fabricada en una sola pieza de metal de pared delgada mediante técnicas de manufactura por corte láser o ataque químico o por electrodeposición.

2. La endoprótesis vascular para tratar lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada porque** sobre el implante es posible colocar una tinta radiopaca.
3. La endoprótesis vascular para tratar lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada porque** sobre el implante es posible recubrir con un polímero o laca bioabsorbible medicada con fármacos antiproliferativos.
4. La endoprótesis vascular para tratar lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada porque** las vigas de interconexión entre coronas tiene una forma de "s" mayor a 60° con respecto al sentido longitudinal de la estructura tubular para incrementar la flexibilidad de navegación del mismo.
- 5.

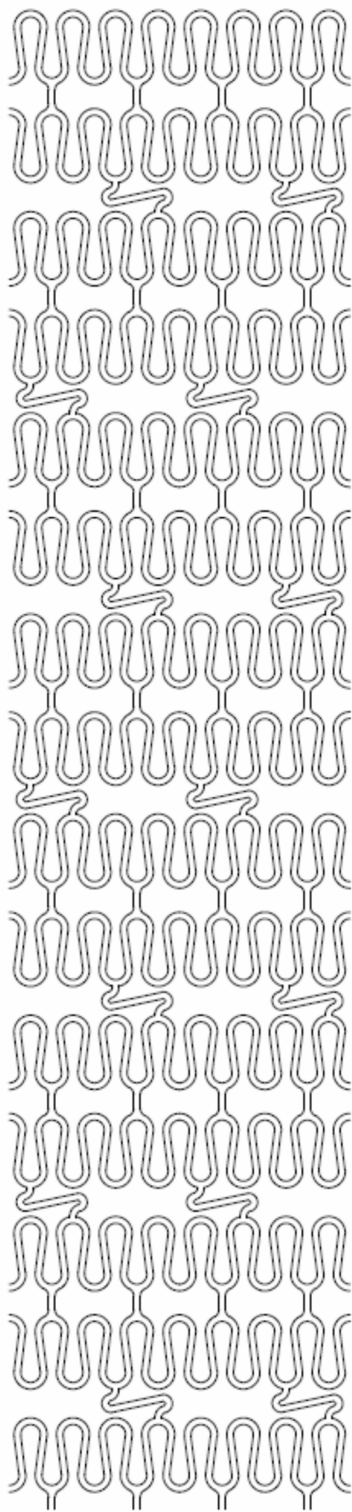


Figura 1.

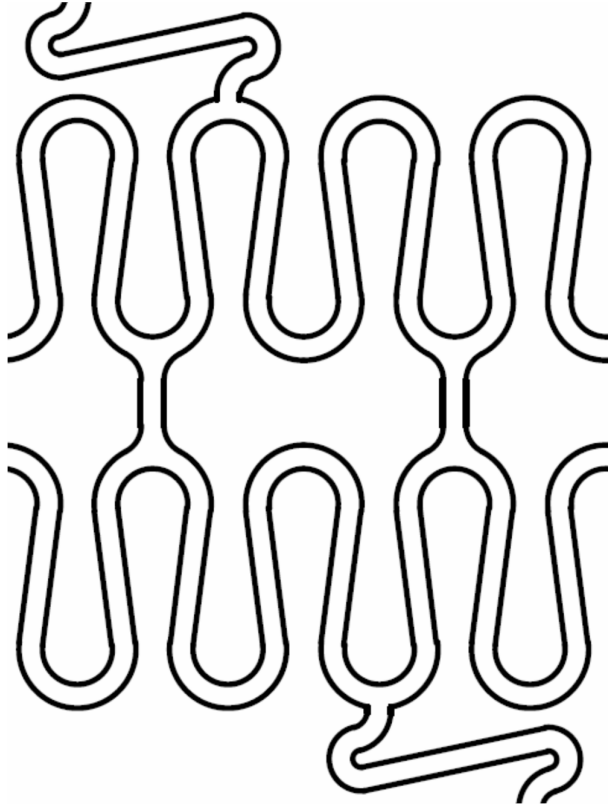


Figura 2



Figura 3

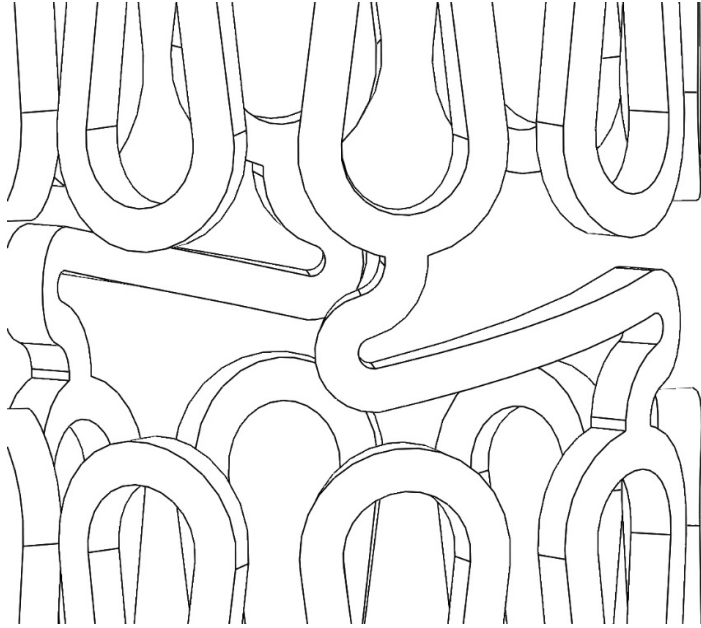


Figura 4

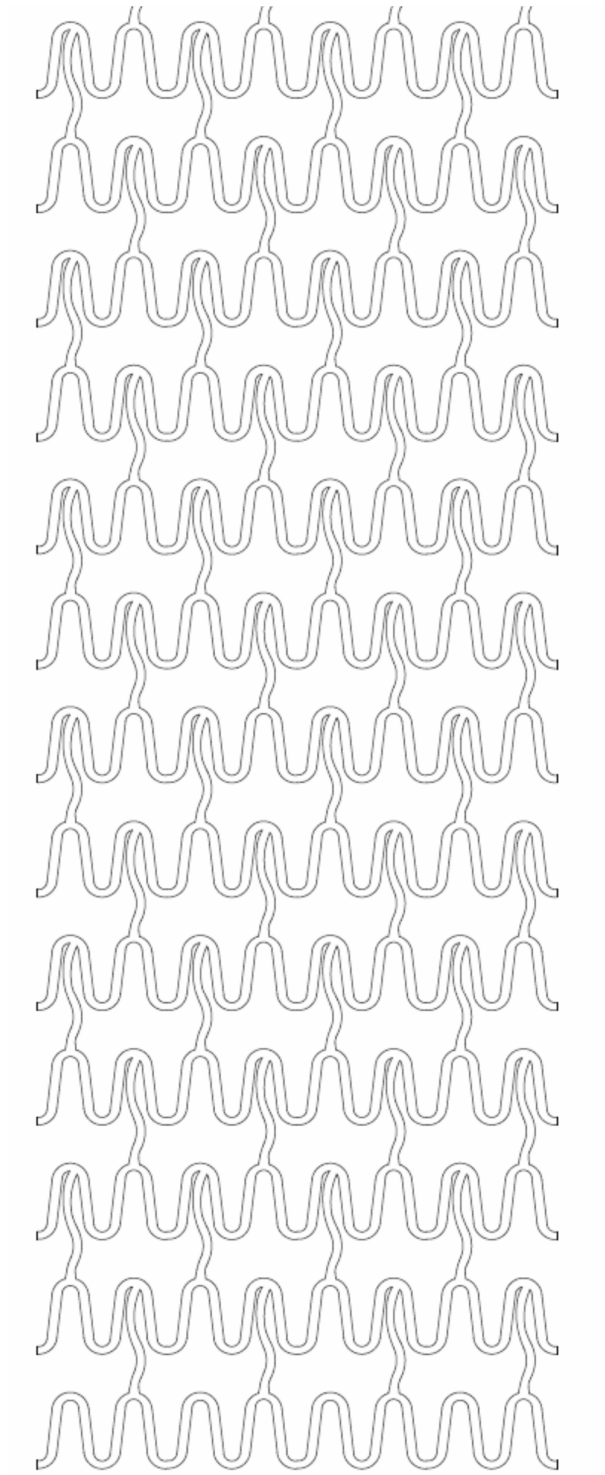


Figura 5

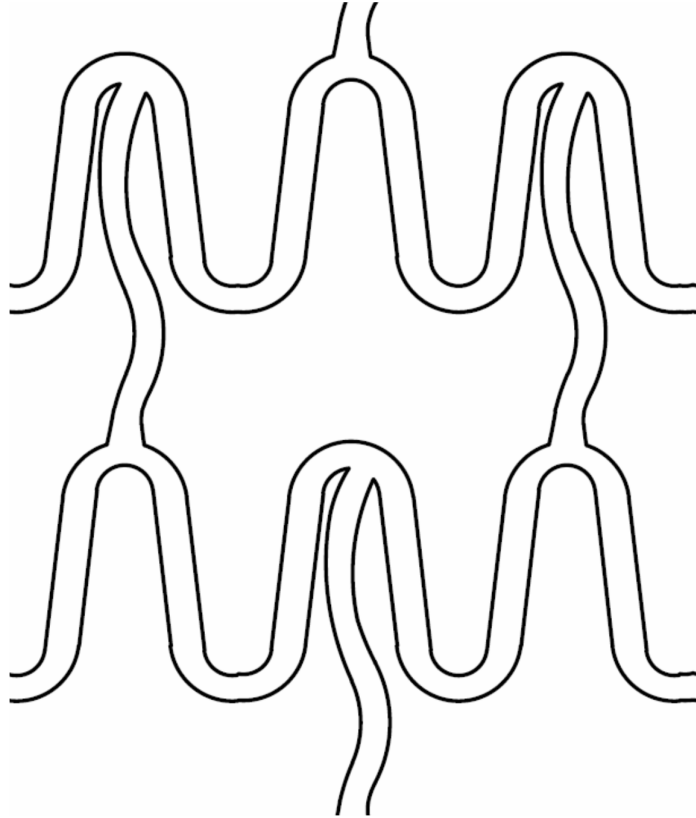


Figura 6

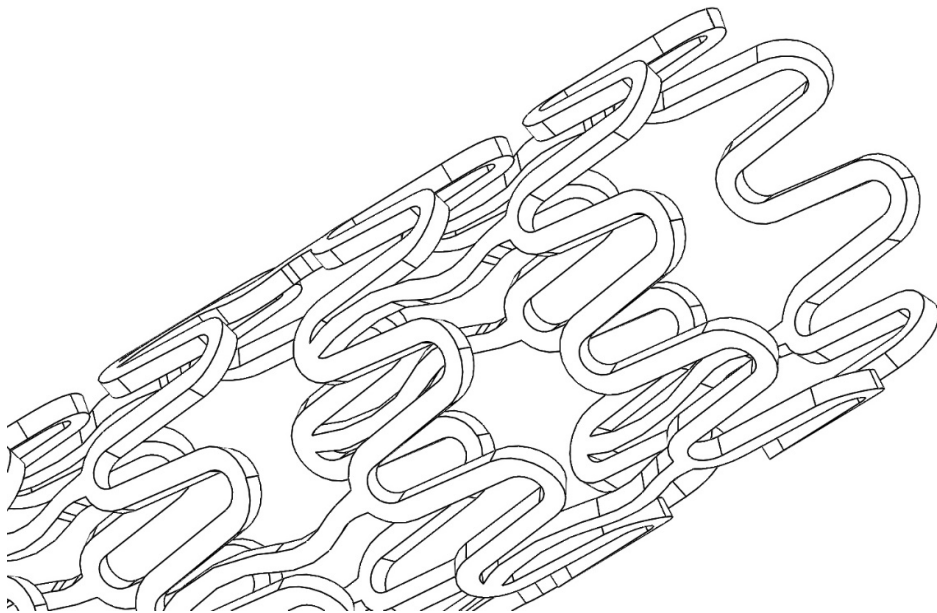


Figura 7

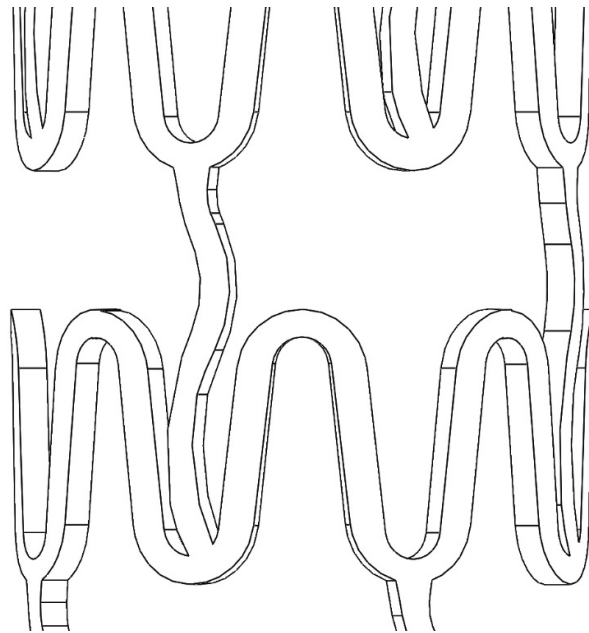


Figura 8

Entregables comprometidos ITESM CAMPUS CIUDAD DE MÉXICO

Reporte evidencial del análisis y simulación por el método de elementos finitos de la función estructural del implante

Reporte evidencial de la optimización topológica y paramétrica del diseño de los implantes en función de las variables de desempeño requeridas

Reporte evidencial de la simulación del flujo hemodinámico así como conclusiones de desempeño hemodinámico del implante

Entregables comprometidos INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

Documento de protocolo de pruebas clínicas en animales del implante así como las aprobaciones del comité de ética, NOM-062-ZOO-1999

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México, a 8 de febrero de 2016.

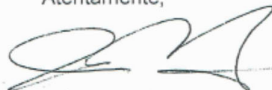
Dr. Arturo Abundes Velasco
Investigador Responsable del Proyecto
Departamento de Hemodinámica
Presente.

Doctor Abundes:

Me permito informar a usted, que su propuesta de proyecto de investigación titulada: **Evaluación del desempeño clínico y vascular del stent coronario INC en los modelos experimentales: conejo, perro y cerdo**, ha sido revisada y aprobada con el número **16-957**, por el Comité de Investigación, en su sesión ordinaria del 26 de enero de 2016.

Le envío un cordial saludo.

Atentamente,



Dr. Jesús Vargas Barrón
Director de Investigación.

c.c.p. Subdirección de Investigación Básica y Tecnológica
Expediente

JVB'ehg



Ciudad de México, a 5 de febrero de 2016

Dr. Arturo Abundes Velasco
Departamento de Hemodinámica
Presente.

Dr. Abundes:

El Comité de Investigación en sesión reglamentaria revisó el protocolo:
Evaluación del desempeño clínico y vascular del stent coronario INC en los modelos experimentales: conejo, perro y cerdo, en el que usted funge como responsable, y resolvió:

- Aprobarlo y turnarlo al Comité de Ética en Investigación
- Aprobarlo, no requiere sanción del Comité de Ética en Investigación
- Solicitar su revisión y nuevo envío

Título del proyecto:

Evaluación del desempeño clínico del stent coronario INC en los modelos experimentales: conejo, perro y cerdo.

Laboratorio:

Departamento de Bioterio y Cirugía Experimental y Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Datos del investigador responsable:

- Co-investigador: Dr. José Luis Romero Ibarra

Título: Cardiólogo Intervencionista

e-mail: jlromeroibarra@gmail.com

Datos de los co-investigadores:

- Nombre: Dr. Arturo Abundes Velasco
- Título: Investigador principal del proyecto y Jefe del Servicio de Hemodinámica Adultos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Teléfono INCICH: 011 52 (55) 5573 5255
- Teléfono móvil: 011 521 (55) 2335 1838
- Correo electrónico: aabundes@att.net.mx
- Fax: 011 52 (55) 5573 0994

- Co-investigador: Dr. Javier Molina

Título: Anestesiólogo cardiovascular

e-mail:

- Co-investigador: Dra. María del Carmen Lesprón

Título: Anestesióloga cardiovascular

e-mail:

- Co-investigador: Dr. Fraustro Aranda

Título: Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

- Co-investigador: R4 de hemodinámica

- Co-investigadora: Dra. Verónica Graullera Rivera

Título: Médico Veterinario y Zootecnista Especialista en Docencia y Certificado por el Consejo Nacional de Medicina Veterinaria: ANIMALES DE LABORATORIO.

e-mail: grauvero@yahoo.com.mx

- Co-investigador: Dr. Cristian David Méndez Suárez

Título: Médico Veterinario y Zootecnista Especialista en Medicina y Cirugía de Perros y Gatos

e-mail: ecocardiovet@gmail.com

- Asesor: Dr. Fernando Melesio Viniegra-Rodríguez

MVZ Especialista en Docencia y Bioterio

e-mail: paleoliticomelesio@yahoo.com.mx y fm.viniegra@hotmail.com

- Cuidador: Florencio Hernández Lizardi
Título: Técnico de laboratorio y/o bioterio
e-mail: flizardi_2010@hotmail.com

- Cuidador: Pavel Arévalo Graullera
Título: Estudiante
e-mail:

Evaluación clínica y por ultrasonido intracoronario del stent coronario INC en la enfermedad arterial coronaria

Institución:

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Investigadores principales:

Dr. Arturo Abundes Velasco
Dr. Felipe Alonso Masso Rojas
Ing. Miguel de Jesús Ramírez
Ing. Ramses Galaz

Subinvestigadores:

Dr. José Luis Romero Ibarra
Dr. Carlos Muñoz Consuegra
T. R. Emmanuel Fernández Castillo

Contacto:

Dr. Arturo Abundes Velasco

Departamento de Cardiología Intervencionista. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Calle Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14900, Tel. (55)5573 2963, ext 1250

Email: abundesva@yahoo.com.mx

EVALUACIÓN CLÍNICA Y POR ULTRASONIDO INTRACORONARIO DE STENT CORONARIO INC EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.

Parte I. Protocolo experimental en animales de laboratorio:

Evaluación del desempeño clínico y vascular del stent coronario INC en los modelos experimentales: conejo, perro y cerdo

Introducción

Muchos descubrimientos científicos no pueden aplicarse directamente en el ser humano sin una previa comprobación en un ser vivo, por lo que es imprescindible realizar el presente protocolo experimental previamente en animales de laboratorio, con la finalidad de evaluar el desempeño vascular del stent coronario INC con apego a los lineamientos establecidos por el Comité de Bioética Institucional y las normas internacionales de uso y cuidado de animales experimentales.

Marco Jurídico Vigente

Los animales experimentales han aportado tanto en medicina humana como veterinaria nuevos conocimientos científicos que han repercutido en mejorar la salud y calidad de vida de la población. A fin de proteger los derechos animales y respetar la normatividad vigente, se debe considerar los principios bioéticos para el uso de los mismos, tanto en la investigación, enseñanza y en pruebas experimentales, su uso es aceptable solamente si contribuye de manera efectiva a la mejor comprensión de principios biológicos fundamentales o al desarrollo de conocimientos que puedan beneficiar a los humanos y a los animales.

En el campo de la investigación biomédica se utilizan modelos animales para

experimentación, pero debe apreciarse el valor de estas especies al asegurar su protección, respeto, cuidado, y al utilizar la mínima cantidad de animales que sea posible. Son numerosos los avances en Medicina y Cirugía en humanos y en las mismas especialidades en Veterinaria como consecuencia directa de los experimentos realizados en animales.

Estos principios están sustentados en diversos documentos oficiales como son: *Guide for Care and Use of Laboratory Animals*, 8th Ed. NRC, USA., la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio, la Ley de protección a los animales del D. F., la Ley Federal de Sanidad Animal,

así como en las recomendaciones emitidas por la *International Organization for Standardization (ISO)* en el documento ISO 25539 “*Cardiovascular implants*” – *endovascular devices, Part I. Endovascular prosthesis*.

Con relación al marco jurídico ampliado y concentrado en las leyes, normas, reglamentos, instructivos, manuales, guías y acuerdos autorizados ha permitido demostrar en la actualidad que la operación en los bioterios, serán considerados para el desarrollo de este protocolo de investigación. La norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio hace referencia que es atribución de la SAGARPA formular y aplicar, expedir las disposiciones y medidas zoonosanitarias necesarias para verificar y certificar el cumplimiento de las mismas. Es función de la Secretaría fomentar la producción y cuidado y uso de los animales de laboratorio mediante la aplicación de técnicas tendientes a garantizar la producción, proteger la salud y favorecer el buen uso de los animales de laboratorio. En el capítulo I, relativo al objetivo y campo de aplicación, se hace referencia que la Norma es de observancia a nivel nacional de manera obligatoria, además aplicable a los bioterios.

Eutanasia en animales de experimentación

Respecto a la eutanasia en animales, es un método que requiere un manejo adecuado y cuidadoso, preferiblemente en un ambiente conocido y seguro, que tiene por objetivo conseguir una muerte rápida en inconsciencia, minimizando el miedo y el estrés del animal de experimentación de forma reproducible, irreversible y segura. Los animales de experimentación se someten a eutanasia por diversos motivos: al final de un experimento o cuando pudieran exponerse a efectos adversos graves; para obtener sangre u otros tejidos con un fin científico; cuando los niveles de dolor, angustia y sufrimiento sobrepasen el nivel previsto; cuando el campo de estudio sea la salud o el bienestar de los animales.

El personal que participe en una eutanasia debe tener un conocimiento de la técnica y debe saber reconocer los signos de la muerte: cese del latido cardiaco y la respiración, ausencia de reflejos y en los animales de laboratorio pequeños, la disminución de la temperatura corporal por debajo de 25° C. Los agentes utilizados en la eutanasia de animales causan la muerte por tres métodos básicos: hipoxia, directa o indirecta, depresión neurológica directa de neuronas necesarias para las funciones vitales (fármacos) e interrupción física de la actividad cerebral y destrucción de las neuronas necesarias para las funciones vitales.

Justificación

La experimentación humana en las primeras fases de una nueva investigación requiere demostrar la seguridad del uso de estos nuevos dispositivos en el modelo *in vivo*.

Los ejemplos quirúrgicos más recientes son las operaciones a corazón abierto para solucionar defectos congénitos, cirugía de revascularización coronaria, sistema de trasplante de órganos, perfusión de distintas partes del organismo con medicamentos para el tratamiento del cáncer y alimentación por infusión endovenosa.

Con el objeto de desarrollar recursos tecnológicos propios en el Instituto Nacional de Cardiología, que beneficien a una población creciente de pacientes con cardiopatía isquémica se requiere desarrollar un stent coronario de alta tecnología, empleando material de calidad, con la finalidad de reducir el riesgo de mortalidad y complicaciones atribuibles a la cardiopatía isquémica con un costo accesible.

Es imprescindible probar este dispositivo en un número adecuado de sujetos animales experimentales, cuyo modelo pueda ser comparable con el ser humano para obtener una validez clínica y estadística para garantizar su uso con seguridad en el humano.

Objetivos

- Primarios

Evaluar el desempeño del stent coronario INC en animales de experimentación para mantener el flujo sanguíneo miocárdico y determinar la respuesta vascular del huésped y del dispositivo implantado.

La evaluación de la seguridad y eficacia de este dispositivo endovascular en la fase preclínica en 3 diferentes modelos animales permitirá determinar la posibilidad emplearlo con fines de investigación clínica.

- Secundarios

- 1) Evaluar la capacidad del sistema liberador para acceder al segmento vascular deseado.
- 2) Evaluar la maniobrabilidad y visualización fluoroscópica del sistema liberador y del dispositivo endovascular.
- 3) Verificar la eficacia y exactitud del sistema de liberación en el sitio del implante.
- 4) Caracterizar la capacidad del sistema liberador de retirar el balón desinflado después del implante del stent INC.
- 5) Evaluar la adecuada expansión y adosamiento del stent.
- 6) Evaluar la hemotasia funcional del sistema liberador y del accesovascular.
- 7) Evaluar la posición, integridad estructural del material, y funcionalidad del implante en el evento agudo y en el seguimiento a mediano y largoplazo.
- 8) Evaluar las características histopatológicas del segmento vascular en el sitio del implante (hiperplasia neointimal).
- 9) Reportar eventos adversos relacionados.

Material y métodos

Los requerimientos que son necesarios para el desarrollo del protocolo experimental dentro del Bioterio deberán ser cubiertos de manera satisfactoria para evitar sesgos posteriores en los resultados de los estudios y proyectos de investigación. Por lo que se utilizará un ambiente controlado, con el mejor trato y una nueva ética científica basada en los objetivos de enseñanza e investigación, las variables físico-ambientales requeridas tomando en consideración el marco jurídico vigente, permisos legales y aspectos administrativos del proyecto.

Las instalaciones del Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología cumplen satisfactoriamente los requerimientos de espacio físico, fisiología y biología del sujeto experimental. El personal que estará a cargo del cuidado de los animales de experimentación realizará funciones zootécnicas dependiendo del modelo animal (conejo, perro o cerdo), proveyendo el espacio adecuado, con libertad de movimiento, confortable, cerrado a prueba de fuga, alimento especial para animales de laboratorio y agua libre de gérmenes. El área destinada para realizar el procedimiento de colocación del stent INC guiado por fluoroscopia en los diferentes modelos de experimentación, será la sala de cateterismo cardíaco del Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología. El procedimiento se realizará en 3 modelos animales diferentes: 3 conejos, 4 perros y 2 cerdos.

Datos de los animales: Conejo

- Género/ Especie / Cepa / Raza seleccionada: Conejo Nueva Zelanda, variedad blanco (*Oryctolagus cuniculus*)
- Origen de los animales: Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Avícola de la UNAM (CEIEPAv)
- Cantidad:(por experimento): 6 conejos
- Raza: Nueva Zelanda
- Sexo: Macho
- Edad:(rango): 6 meses
- Peso:(rango): 3,5-4,0 kg

La raza de conejo Nueva Zelanda es la más utilizada en la investigación debido a que el conejo de laboratorio presenta hipercolesterolemia, a los pocos días de la administración de una dieta alta en colesterol*, siendo además muy sensible a la inducción de lesiones

aterosclerosas, este animal es el mayormente utilizado por los investigadores, para el estudio de aterosclerosis. El consumo diario de alimento es aproximadamente el 5% del peso del animal, mientras el consumo diario de agua representa alrededor del 10% del peso. La dieta típica en el conejo de laboratorio contiene aproximadamente 15% de proteína, 40- 50% de carbohidratos, 2% de grasa vegetal y 15-25% de fibra.

*El aceite de palma contiene mayor relación de ácido grasos saturados/poliinsaturados, produciendo diferencias en el contenido de ácido palmítico y ácido linoleico de los triglicéridos.

Datos de los animales: Perro

- Género/ Especie / Cepa / Raza seleccionada: Perro raza Náhuatl (con consanguinidad aproximadamente de 22%)
- Origen de los animales: Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
- Cantidad:(por experimento): 4 perros
- Sexo: Hembra
- Edad:(rango): 4-6 años
- Peso:(rango): 18-22 kg

El perro de laboratorio Náhuatl que se empleará en el protocolo de investigación es de stirpe consanguínea, que se ha criado en el bioterio y está bajo los cuidados de profesionales veterinarios los cuales mantienen uniformidad en el registro. El perro Náhuatl posee un tamaño corporal con estructuras anatómicas que permite la colocación de stents de tamaño 2.5 a 3.0 mm en vasos sanguíneos con diámetro favorable a nivel de la arteria subclavia y renales. Otras ventajas del uso de perros en cirugía experimental es su menor propensión a trombosis, los vasos sanguíneos son muy elásticos y resisten a la agresión quirúrgica. Todos los sistemas y aparatos del perro presentan entidades nosológicas son parecidas al hombre, esto es, comparten muchas enfermedades que padece la especie humana, incluyendo conducta y comportamiento animal.

Datos de los animales. Cerdo

- Género/ Especie / Cepa / Raza seleccionada: CerdoYorkshire-1
- Origen de los animales: Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina de la UNAM (CEIEPP)
- Cantidad:(por experimento): 2 cerdos adultos

- Sexo: Hembra
- Edad:(rango): 6 meses
- Peso:(rango): 60 kg

El cerdo de la raza Yorkshire-1 tiene color de piel clara que permite evaluar clínicamente la posibilidad de reacciones cutáneas o alteraciones dermatológicas como manifestaciones de una enfermedad sistémica. Asimismo, se eligió trabajar con hembras de esta raza porcina debido a que son animales que tienen un comportamiento que favorece el manejo en protocolos experimentales. Es importante mencionar que este espécimen porcino también posee un escaso contenido grado a nivel del tejido celular subcutáneo y que características como el peso que alcanza a los 6 meses (60-70 kg) y longitud propia de la especie guarda similitud con las dimensiones del corazón y arterias coronarias.

Objetivo de los experimentos:

Evaluar el desempeño clínico del stent coronario INC en animales de experimentación en relación a las siguientes propiedades biomecánicas: capacidad de navegación, maniobrabilidad, expansión simétrica del stent, adecuado adosamiento a la pared vascular, compromiso de ramas secundarias en el momento de la colocación del stent en el modelo animal, y se evaluará la tasa de reestenosis, pérdida luminal tardía medida por ultrasonido intravascular (IVUS) y cambios histopatológicos en relación a la proliferación neointimal y reestenosis en el modelo del perro a los 3 meses y en el cerdo a los 6 meses.

Protocolo en animales de experimentación

Protocolo en conejo. Se utilizará conejos de la raza Nueva Zelanda que se obtendrán del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Avícola de la UNAM (CEIEPAV). Se conseguirá 4 conejos al destete (2 meses), los cuales recibirán una dieta con alto contenido en grasa saturadas (1% de colesterol y 6% de aceite de cacahuete) por 6 semanas (suplementación de la dieta con aceite de palma). Se utilizará el conejos adulto la raza Nueva Zelanda, variedad blanco de 3,5 a 4,0 kg. para realizar el procedimiento en la sala de cateterismo cardiaco del Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología. Se administrará anestesia general vía intravenosa empleando una vena marginal de la oreja, utilizando premedicación con atropina y anestesia con Xilacina al 2% a 0.1 mg/kg, Ketamina al 5% a 75 mg/kg IV e isoflurano. Se administrará dipirona 10 mL/100 kg de peso como analgésico. Logrado un plano anestésico estable, se expondrá la arteria femoral mediante punción o disección por planos. Una vez expuesta, la arteria se canalizará mediante un introductor de 4 Fr (1,3 mm), a través de la cual se administrará 50 UI/kg de heparina no

fraccionada y se realizará una angiografía de control a través de dicha cánula, mediante la inyección de medio de contraste no iónico y de baja osmolaridad (Iopamirol). Después de visualizar la anatomía de la aorta abdominal por fluoroscopia (15 cps) se avanzará un filamento guía de 0,014" a través del introductor femoral hasta alcanzar el cayado aórtico; sobre este filamento guía se utilizará un balón de 3,0 mm de diámetro y se insuflará al valor nominal (8 atm) para lograr la desendotelización del segmento aórtico y/o arterias ilíacas. Después se implantará 2 stents INC montados en un balón 3.0x18 mm, empalmados a 14 atm. Se obtendrá imágenes por ultrasonido intravascular (IVUS) con una sonda Atlantis SR 40 MHz de Boston Scientific con *pull-back* a 1 mm/s en el segmento donde se implantó el stent para evaluar la expansión simétrica, retracción elástica y adosamiento completo del stent INC. Una vez finalizado el procedimiento, la arteria femoral se ligará y la herida se cerrará por planos. Finalmente, se suministrará la eutanasia en los 4 conejos con 20 mEq de cloruro de potasio (KCL). Se corroborará la eutanasia por medios clínicos y con monitorización directa del electrocardiograma, presión arterial invasiva y saturación de oxígeno.

Protocolo en perros. Se utilizará perros de la raza Náhuatl que se obtendrán del Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología. Se utilizará 4 perros consanguíneos los cuales recibirán una dieta con alto contenido en colesterol. Se medirán niveles de colesterol y triglicéridos antes del procedimiento y a los 3 meses. Para realizar el procedimiento se administrará anestesia general utilizando premedicación con atropina y anestesia con Xilacina 2% a 0.1 mg/kg, Ketamina al 5% a 75 mg/kg IV e isoflurano. Se administrará dipirone 10 mL/100 kg de peso como analgésico. Logrado un plano anestésico estable, se realizará punción de la arteria femoral y se colocará un introductor de 6 Fr y se administrará heparina no fraccionada 50 UI/kg IA. A través de un catéter guía 6 Fr se realizará una angiografía de los vasos renales y subclavios empleando medio de contraste no iónico y de baja osmolaridad (Iopamirol). Después de visualizar la anatomía vascular por fluoroscopia se utilizará un balón de 3,0 mm de diámetro y se insuflará al valor nominal (8 atm) para lograr la desendotelización del segmento vascular. Después se implantará 1 stent INC montados en un balón 3.0x18 mm a 14 atm. Se obtendrá imágenes por ultrasonido intravascular (IVUS) con una sonda Atlantis SR 40 MHz de Boston Scientific con *pull-back* a 1 mm/s en el segmento donde se implantará el stent INC para evaluar la expansión simétrica, retracción elástica y adosamiento completo del stent INC. Una vez terminado el procedimiento se retirará el introductor femoral. Los perros de experimentación recibirán aspirina 5 mg/kg y clopidogrel por 3 meses y después se realizará otro estudio angiográfico con ultrasonido intravascular (IVUS) de control para evaluar la proliferación neointimal del stent INC, pérdida luminal tardía y complicaciones asociadas. Al terminar el procedimiento se realizará eutanasia con inyección directa de cloruro de potasio a dosis respuesta (1 mEq/kg). Se corroborará la

eutanasia por medios clínicos y con monitorización directa del electrocardiograma, presión arterial invasiva y saturación de oxígeno. Después se realizará estudio histopatológico de los segmentos vasculares con el stent INC, los cuales se fijarán con metacrilato y se efectuarán cortes del extremo proximal, medio y distal del stent con un micrótopo de 5 µm. Se realizarán tinciones con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson para evaluar las características histopatológicas de cada segmento vascular y el análisis morfométrico de la hiperplasia neointimal a nivel de los struts.

Protocolo en cerdos. Se utilizará cerdos de la raza Yorkshire-1 que se obtendrán del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina de la UNAM (CEIEPP), en el estado de Jilotepec, Estado de México. Los 2 cerdos de la raza Yorkshire-1 serán alimentados con una dieta con alto contenido en grasas saturadas. Se realizarán medición de niveles de colesterol y triglicéridos antes del procedimiento y a los 6 meses. Para realizar el procedimiento se administrará anestesia general utilizando premedicación con atropina y anestesia con Xilacina 2% a 0.1 mg/kg, Ketamina al 5% a 75 mg/kg IV e isoflurano. Se administrará dipirona 10 mL/100 kg de peso como analgésico. Mediante abordaje femoral derecho o izquierdo se colocará introductor arterial 6 Fr, y a través del acceso femoral se avanzará un filamento guía y el catéter balón con el stent INC para su implante e nivel vascular. Logrado el plano anestésico estable se realizará punción de la arteria femoral y se colocará un introductor de 6 Fr y se administrará heparina no fraccionada 60 UI/kg IA, y a través de un catéter guía 6 Fr se realizará una angiográfica coronaria empleando medio de contraste no iónico y de baja osmolaridad (Iopamirol). Después de visualizar la anatomía coronaria se utilizará un balón de 3,0 mm de diámetro y se insuflará al valor nominal (8 atm) para lograr la desendotelización del segmento vascular. Después se implantará 1stents INC montado en un balón 3.0x15 mm a 14 atm. Se obtendrá imágenes por ultrasonido intravascular (IVUS) con una sonda Atlantis SR 40 MHz de Boston Scientific con *pull-back* a 1 mm/s en el segmento donde se implantará el stent INC para evaluar la expansión simétrica, retracción elástica y adosamiento completo del stent INC. Una vez terminado el procedimiento se retirará el introductor femoral. Los cerdos de experimentación recibirán aspirina 5 mg/kg y clopidogrel por 6 meses y después se realizará otro estudio angiográfico con ultrasonido intravascular (IVUS) de control para evaluar la proliferación neointimal del stent INC, pérdida luminal tardía y complicaciones asociadas. Al terminar el procedimiento se realizará eutanasia con inyección directa de cloruro de potasio a dosis respuesta (1 mEq/kg). Se corroborará la eutanasia por medios clínicos y con monitorización directa del electrocardiograma, presión arterial invasiva y saturación de oxígeno., se realizará estudio histopatológico de los segmentos vasculares con el stent INC, los cuales se fijarán con metacrilato y se efectuarán cortes del extremo proximal, medio y

distal del stent con un micrótopo de 5 μm . Se realizarán tinciones con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson para evaluar las características histopatológicas de cada segmento vascular y el análisis morfométrico de la hiperplasia neointimal a nivel de los struts.

Análisis estadístico

Para las variables de tipo continuo se determinará el tipo de distribución; en aquellas que muestren distribución normal se utilizará la media y desviación estándar, y para su análisis se utilizará la prueba de análisis de varianza (ANOVA). Las variables con distribución no gaussiana se analizarán mediante pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis). Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Fecha de inicio de los experimentos:

Marzo 2016

Fecha de finalización de los experimentos:

Agosto 2016

Racionalidad y propósito del proyecto, sus beneficios científicos o valor docente previsto

El principal propósito del estudio es evaluar el desempeño clínico del stent coronario INC en el modelo experimental de conejo, perro y cerdo, con el objetivo de validar su eficacia y seguridad en el modelo animal antes del uso en humanos.

Presupuesto

Para el protocolo experimental se requiere:	Costo
<ul style="list-style-type: none"> - 6 conejos de la raza Nueva Zelanda, variedad blanco: \$150 por espécimen - Adquisición: 1 quincena de noviembre 2015 - Se requiere: 6 especímenes 	\$900
<ul style="list-style-type: none"> - Alimento para conejos: Conejina LabRabbit 5321(Mazuri) presentación: 22.5 kg, costo unitario: \$554 - Consumo promedio diario: 150 g/día - Se requiere: 2 bultos para 2 meses 	\$1,108
<ul style="list-style-type: none"> - 4 perros de la raza Náhuatl consanguínea: pertenecen a un protocolo Institucional - Se requiere: 4 especímenes 	-----
<ul style="list-style-type: none"> - Alimento para perros de trabajo (HillsPetNutrition), presentación: 22.7 kg, costo unitario: \$1,250 - Consumo promedio diario: 500 g/día - Se requiere: 4 bultos para 3 meses 	\$5,000
<ul style="list-style-type: none"> - Alimento para perros en mantenimiento (Hills Pet Nutrition), presentación: 18.2 kg, costo unitario: \$979 - Se requiere: 5 bultos para 3 meses 	\$4,895
<ul style="list-style-type: none"> - 2 cerdos de la raza Yorkshire-1 de 22 a 28 días (8-9 Kg): \$5,000 por espécimen - Adquisición: 2 quincena de noviembre 2015 - Se requiere: 2 especímenes 	\$10,000
<ul style="list-style-type: none"> - Alimento para cerdos en destete: Carnerina 1 (Malta Cleyton), presentación: 40 kg, costo unitario: \$398 - Se requiere: 1 bultos 	\$398
<ul style="list-style-type: none"> - Alimento para cerdos en mantenimiento: Carnerina 5 (Malta Cleyton), presentación: 40 kg, costo unitario: \$398 - Se requiere: 18 bultos para 6 meses 	\$7,164
<ul style="list-style-type: none"> - Cuidados especiales de los animales de laboratorio: - Se contratará 1 cuidador en noviembre y diciembre: \$6,000 - Se contratará 2 cuidadores por 8 meses: \$12,000 	\$96,000
Medicamentos <ul style="list-style-type: none"> - Benzo-biotic: Penicilina G procaínica 5 mi U.I. penicilina 	

<p>benzatínica 15 mi U.I. y dihidroestreptomina 25 g.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis ponderal: 11-22 mg/kg IM Se recomienda 1 mL/10 kg en porcinos Se recomienda 0.5 mL/5 kg en caninos y conejos - Administrar: 2 días antes y 5 días después del procedimiento - Se requiere: 2 frascos de 100 mL: \$414 por frasco - Aminolite (concentrado de vitaminas y aminoácidos) para aplicación endovenosa durante el procedimiento - Dosis ponderal: 2 mL/kg - Se requiere: 1 envase de 500 mL: \$188 - Angesin (Dipirona 500 mg/mL) - Dosis ponderal: Se recomienda 10 mL/100 kg de peso cada 8-12 hrs x 3 días en porcinos Se recomienda 0.8 ml/20 kg de peso cada 8-12 hrs x 3 días en caninos y conejos - Se requiere 2 frascos de 100 mL: \$189 - Anestesia general con Isoflurano - Costo aproximado por hr: \$80 - Se requiere aproximadamente 20 hrs - Xilacina 20 (Clorhidato de xilacina 2 g) - Dosis ponderal Se recomienda 2-3 mg/kg, equivalentes a 5,0-7,5 mL por cada 50 kg en porcinos (IV) Se recomienda 0.5-1 mg/kg, equivalentes a 0,12-0,25 mL por cada 5 kg en caninos y conejos (IV) - Se requiere 1 frasco de 100 mL: \$636 - Coplavix (clopidogrel 75 mg / aspirina 100 mg), 1 caja: \$1,169 - 1 tableta al día por especimen porcino - Se requiere 12 cajas de 28 tabletas: 	<p>\$ 828</p> <p>\$188</p> <p>\$378</p> <p>\$1,600</p> <p>\$636</p> <p>\$14,028</p>
<p>Dispositivos endovasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stent coronario INC - Se requiere 30 stents: costo de producción aproximado por pieza \$3,500 	<p>\$105,000</p>
TOTAL	\$250,000

Pruebas de gabinete para monitoreo: Se realizará pruebas de laboratorio

Se realizará análisis clínicos de: perfil de lípidos completo (colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos), y química sanguínea (glucosa, creatinina y BUN).

La toma de muestras se realizará de la siguiente forma:

CERDOS

Edad	Dieta normal (2 cerdos)	Dieta aterogénica (2 cerdos)
	A los 5 días de su ingreso	A los 5 días de su ingreso
	3 a 5 días antes del primer procedimiento	3 a 5 días antes del primer procedimiento
	A los 180 días posteriores al procedimiento	A los 180 días posteriores al procedimiento

El procedimiento de angioplastia con colocación del stent INC en animales de experimentación se realizará en el Laboratorio de cateterismo del Bioterio en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", para ello se requiere el apoyo del Departamento de Anestesiología Cardiovascular y el uso de anestésicos generales, intubación endotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio durante el procedimiento. Después de realizar el procedimiento se dará seguimiento clínico a los animales de experimentación de acuerdo a este esquema:

Nº	Especimen	Seguimiento	Área de la jaula
6	Conejo Nueva Zelanda	1 mes	0.28 m ²
4	Perro Nahuátl	3 meses	1.1 m ²
2	Cerdo Yorkshire-1	6 meses	2.2 m ²

Temperatura: 18-29° C y humedad relativa 40-70%

Evaluación del resultado de la angiografía y ultrasonido intracoronario

Las angiografías coronarias basal, post-intervención y de seguimiento a 6 meses se analizarán mediante angiografía cuantitativa con el empleo de un sistema automático de detección de bordes (CMS versión 6.0, Medis Medical Imaging Systems), y mediante ultrasonido intracoronario (IVUS), por dos experimentados observadores independientes, que no tengan acceso a la información sobre el implante del stent inicial. Todas las determinaciones se realizaran tras la administración de nitroglicerina intracoronaria. En todos los casos se obtendrán los siguientes parámetros cuantitativos medidos por ultrasonido intracoronario (IVUS): Diámetro y área de referencia del vaso, diámetro y área

luminal mínima (ALM) antes y después de la intervención (intrastent), área de ateroma, carga de la placa (relación entre el área de ateroma / ALM), y la pérdida luminal tardía (diferencia entre el diámetro luminal mínimo al final de la intervención y el diámetro luminal mínimo en el seguimiento). Se realizará, además, un análisis cuantitativo del diámetro y longitud del stent implantado, así como del área del «segmento», que incluye el segmento en que se implante el stent y un margen proximal y distal de 5 mm respecto a éste. Se considerará a la intervención exitosa si la estenosis residual angiográfica es <10%, con un flujo TIMI 3 y TMP 2 o 3. Las restenosis angiográficas binarias se definirán como una estenosis mayor del 50% del diámetro en el área del segmento. La revascularización de la lesión diana (TLR; restenosis clínica) se definirá como cualquier intervención de revascularización, percutánea o quirúrgica, realizada sobre la lesión diana y acompañada de signos o síntomas de isquemia. Los eventos adversos cardiacos mayores (MACE) durante el seguimiento se definen como muerte, infarto de miocardio o revascularización de la lesión diana de acuerdo a la Academic Research Consortium (ARC)

Después de realizar las mediciones angiográficas y por ultrasonido intravascular se realizará eutanasia en los animales de experimentación con estricto apego a los lineamientos establecidos por el Comité de Bioética Institucional y las normas internacionales de uso y cuidado de animales experimentales.

Estudio histopatológico

Se realizará estudio histopatológico con tinciones especiales (hematoxilina y eosina y tricrómica de Masson) para evaluar la presencia de aterosclerosis en sus diferentes fases evolutivas (véase abajo), el grado de hiperplasia neointimal y el componente celular de la respuesta vascular al implante del stent INC.

Las muestras serán analizadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y se utilizará un parafina para la fijación del tejido y un micrótopo de 5 µm para los cortes histológicos.

Análisis con microscopía de barrido de alta resolución.

La imágenes con microscopía de barrido de alta resolución serán obtenidas con apoyo del Departamento de Microscopía del Instituto de Investigaciones Materiales de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Uso de agentes peligrosos

Declarar utiliza alguno de estos agentes:

- Infecciosos
- Radioisótopos
- Carcinógenos
- Tóxicos químicos
- Vectores virales
- Animales modificados genéticamente
- Animales silvestres
- Animales experimentales con sustancias tóxicas
- Animales experimentales con material radiactivo
- Animales experimentales con material infeccioso
- Otros agentes peligrosos

Se utilizará agentes de medio de contraste iodados, no iónicos y de baja osmolaridad de uso aprobado en humanos, que han demostrado ser seguros. También se realizará el procedimiento de colocación del stent INC guiado por fluoroscopia mediante rayos "X" en animales experimentales. Se adoptarán las medidas de protección radiológica estándar al momento del procedimiento.

Compromiso para el Cuidado - Uso ético de los animales de laboratorio.

Declaro haber leído y completado el presente formulario, comprometiéndome a cumplir y hacer cumplir este protocolo de investigación de acuerdo con los principios éticos de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio adoptados por la Disposición número 2/2015 del Consejo Directivo, INGEBI-CONICET. Asimismo, me comprometo a promover el entrenamiento adecuado del personal a mi cargo involucrado en el uso de animales de experimentación, según las categorías establecidas por el reglamento del INGEBI sobre Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

Referencias

- 1) Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Institute of Laboratory Animal Resources Commission on LifeSciences National Research Council. National Academy Press, Washington, D.C. 1999.
- 2) NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- 3) Ley de protección a los animales del Distrito Federal. Publicado en la *Gaceta Oficial del Distrito Federal* del 26 de febrero de 2002.
- 4) Ley Federal de Sanidad Animal. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 25 de julio de 2007 Texto vigente. Última reforma publicada DOF 07-06-2012.
- 5) ISO 25539 “Cardiovascular implants” – endovascular devices, Part I. Endovascular prosthesis.
- 6) Yazdani S., Nakano M, Otsuka F, et al. Modelos animales de reparación vascular y reendotelización. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(E):20-28
- 7) Álvarez-Gómez de Segura I, et al. Anestesia y analgesia en los perros y gatos. Editorial del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid. 2010, Madrid, España.
- 8) Álvarez-Gómez de Segura I, et al. Métodos de anestesia, analgesia y eutanasia. Capítulo 14. Editorial del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid. 2003, p. 1-34.
- 9) Fernández A, Berrocal D, González G., et al. Reestenosis y expansión asimétrica de stents en la aorta de conejos hipercolesterolémicos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:174- 179.
- 10) Caballero L. El conejo, un modelo animal para el estudio de la aterosclerosis. Una corta revisión.
- 11) 2010. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/2512/1.html>

Reporte evidencial de la asesoría clínica para el diseño conceptual del dispositivo. (ISO 25539)

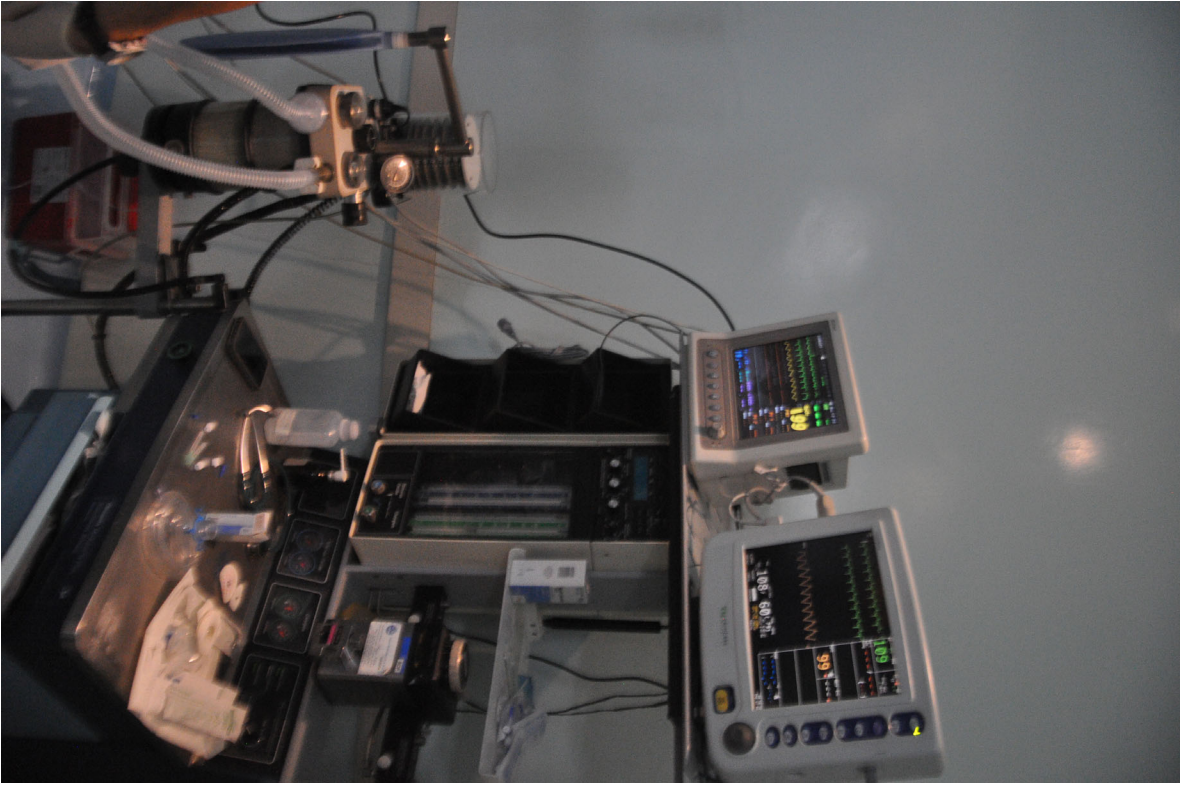
Reporte evidencial de los resultados de requerimientos clínicos indispensables (Fuerza radial, Geometría, Acortamiento longitudinal, Navegabilidad, Flexibilidad)

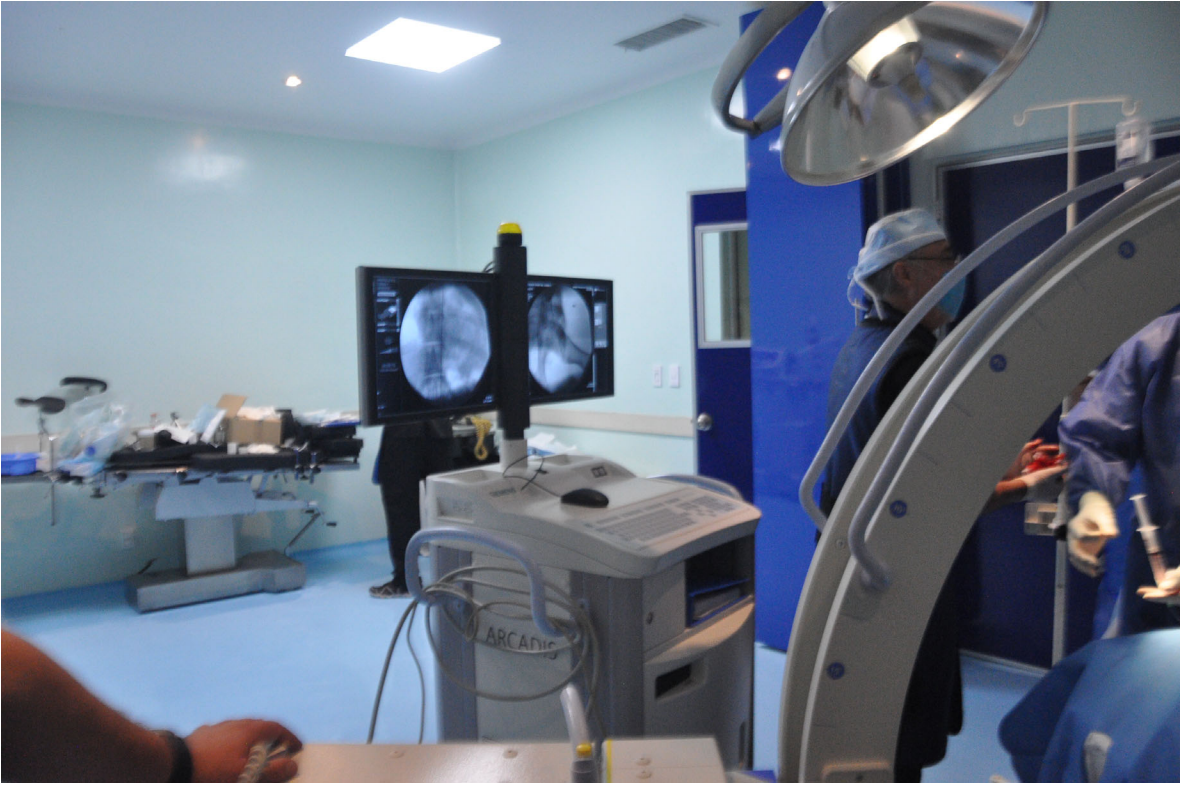
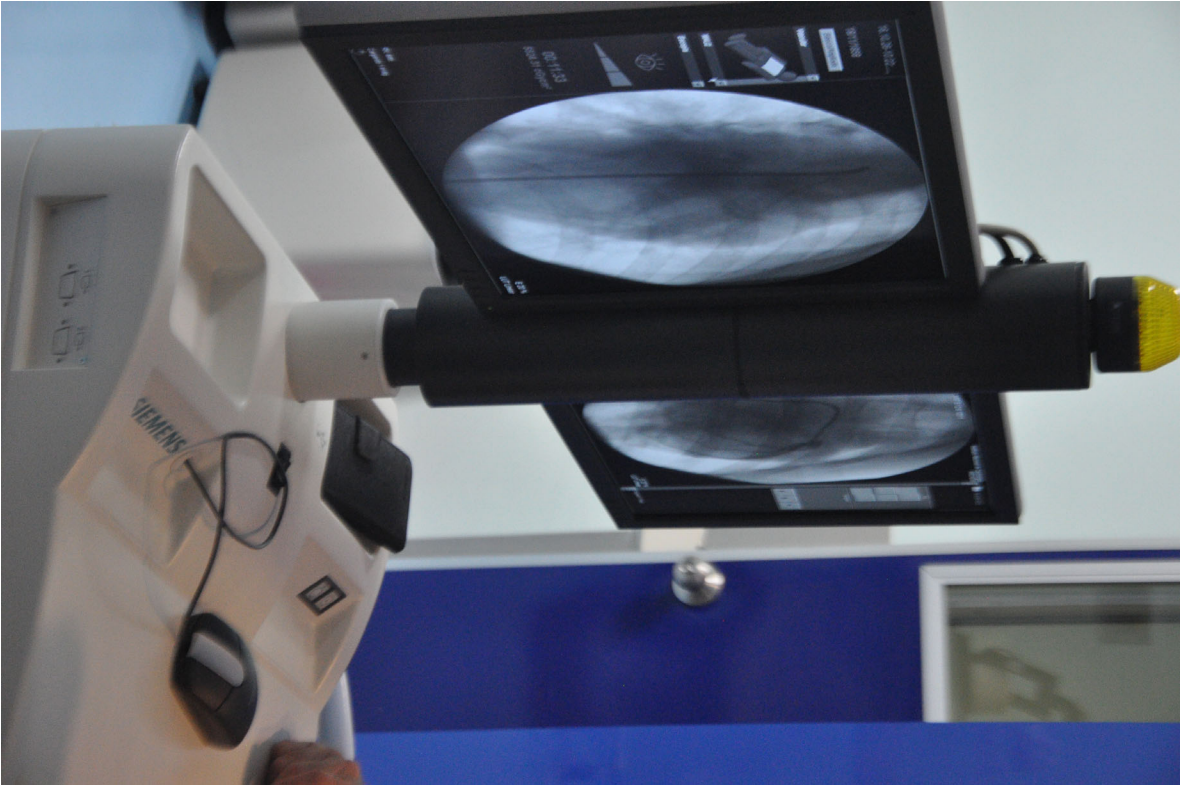
Reporte de resultados de las pruebas clínicas en modelos animales. Esto incluye los estudios de angiografía

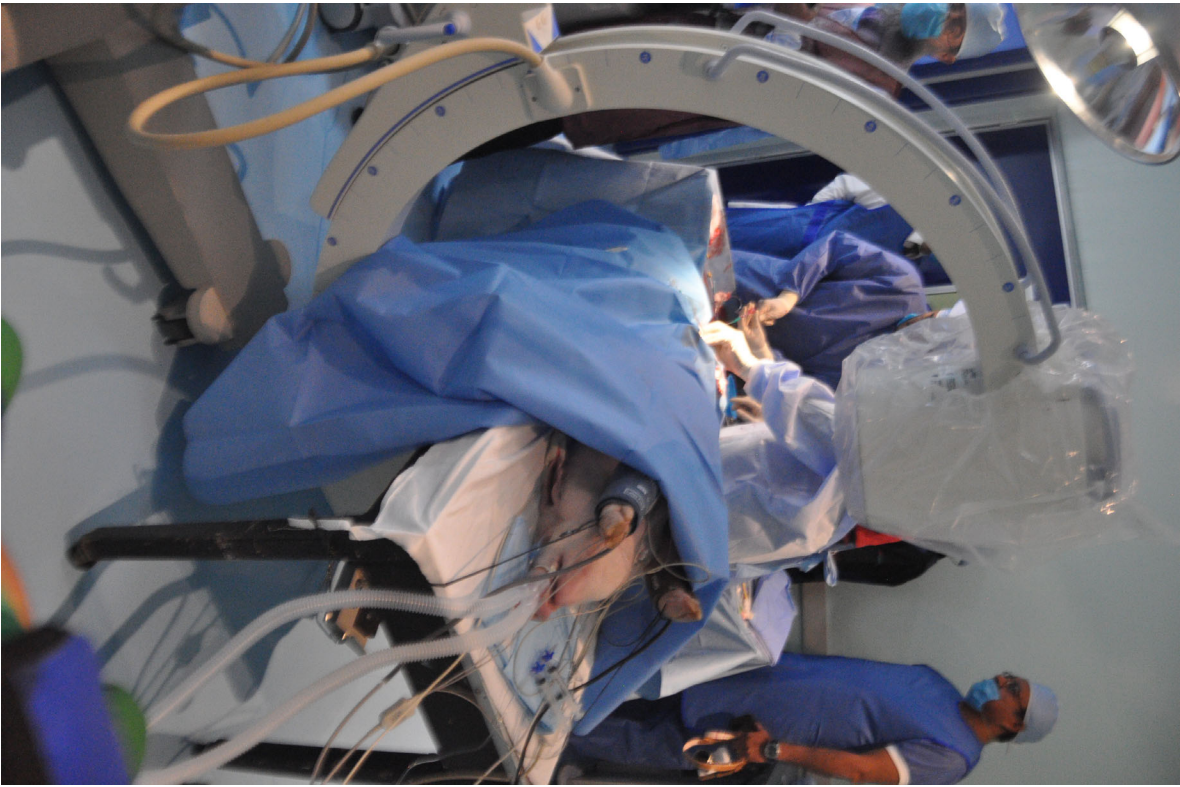




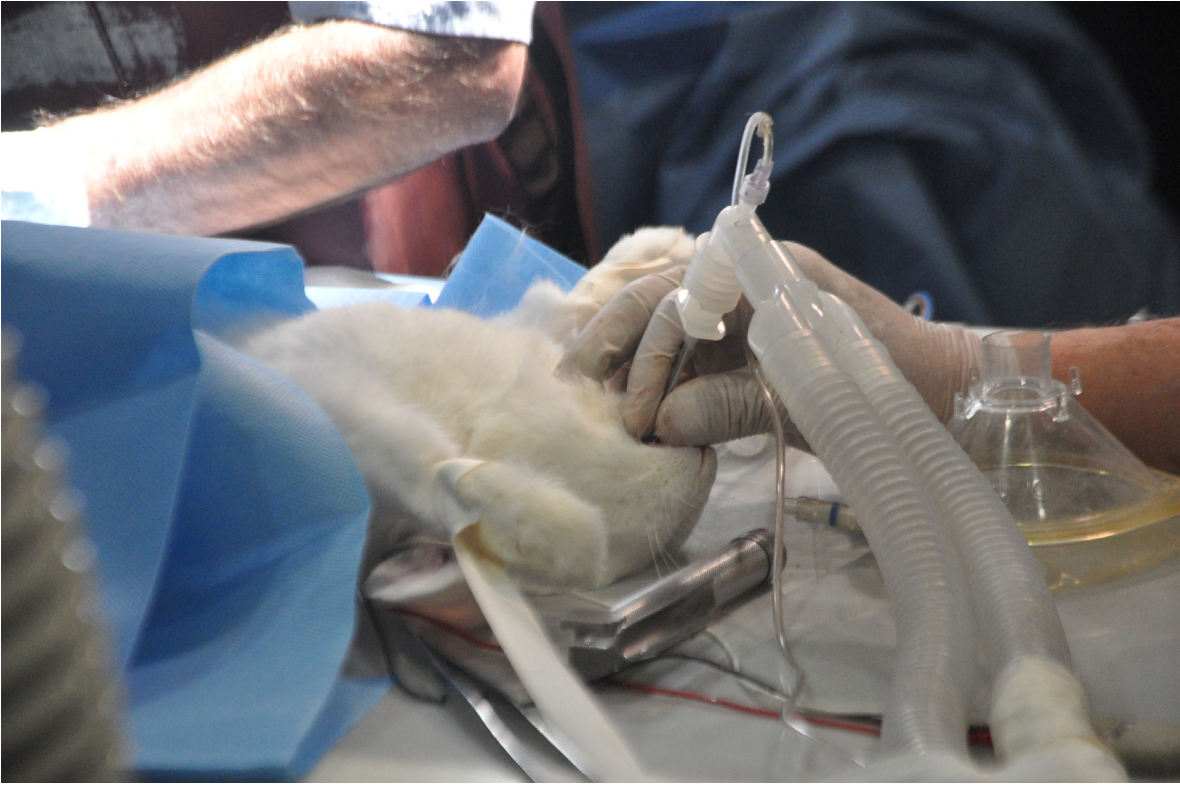














Reporte del protocolo veterinario en términos de cuidados y alimentación específica de los animales

Reporte evidencial del seguimiento y evaluación clínica post-implantación del stent en modelos animales (histopatologías)

Reporte final de los resultados del desempeño clínico del dispositivo y sus conclusiones (basado en el ISO 25539)

Entregables comprometidos UNIVERSIDAD ESTATAL DE SONORA

Reporte evidencial de la fabricación de los aditamentos específicos para cada prueba estandarizada

8.6.1.2 Stent length to diameter relationship

8.6.1.3 Profile effect/flaring (balloon expandable stents)

8.6.1.4 Simulated use

8.6.2.2 Conformability to vessel wall

8.6.2.7 Recoil (balloon expandable stents)

8.6.3.4 Corrosion

8.6.3.5.2 Stress/strain analyses

8.6.3.5.3 Fatigue safety factor determination

8.6.3.5.4 Fatigue durability testing

8.6.4.2 Dimensional verification

8.6.4.3 Stent diameter to balloon inflation pressure (balloon expandable stents)

8.6.4.6 Stent length to diameter relationship

8.6.5.2 Crush resistance test with a radially applied load (balloon expandable stents)

8.6.5.3 Crush resistance with parallel plates

8.6.5.4 Flex/kink

8.6.5.5 Local compression

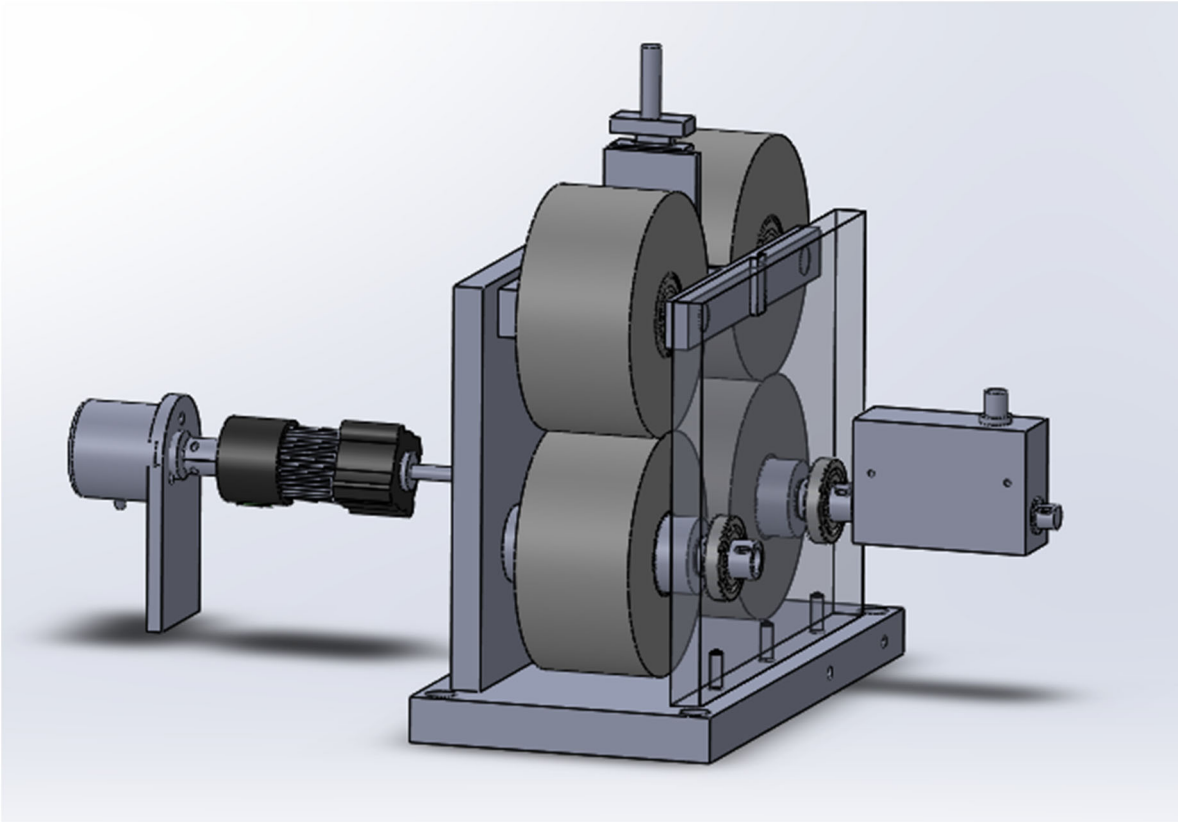
8.6.5.8 Stent-free surface area and stent outer surface area

8.5.1.4 Dimensional verification

8.5.1.5 Dislodgement force (pre-mounted balloon expandable stents)

8.5.1.7 Profile/Diameter test

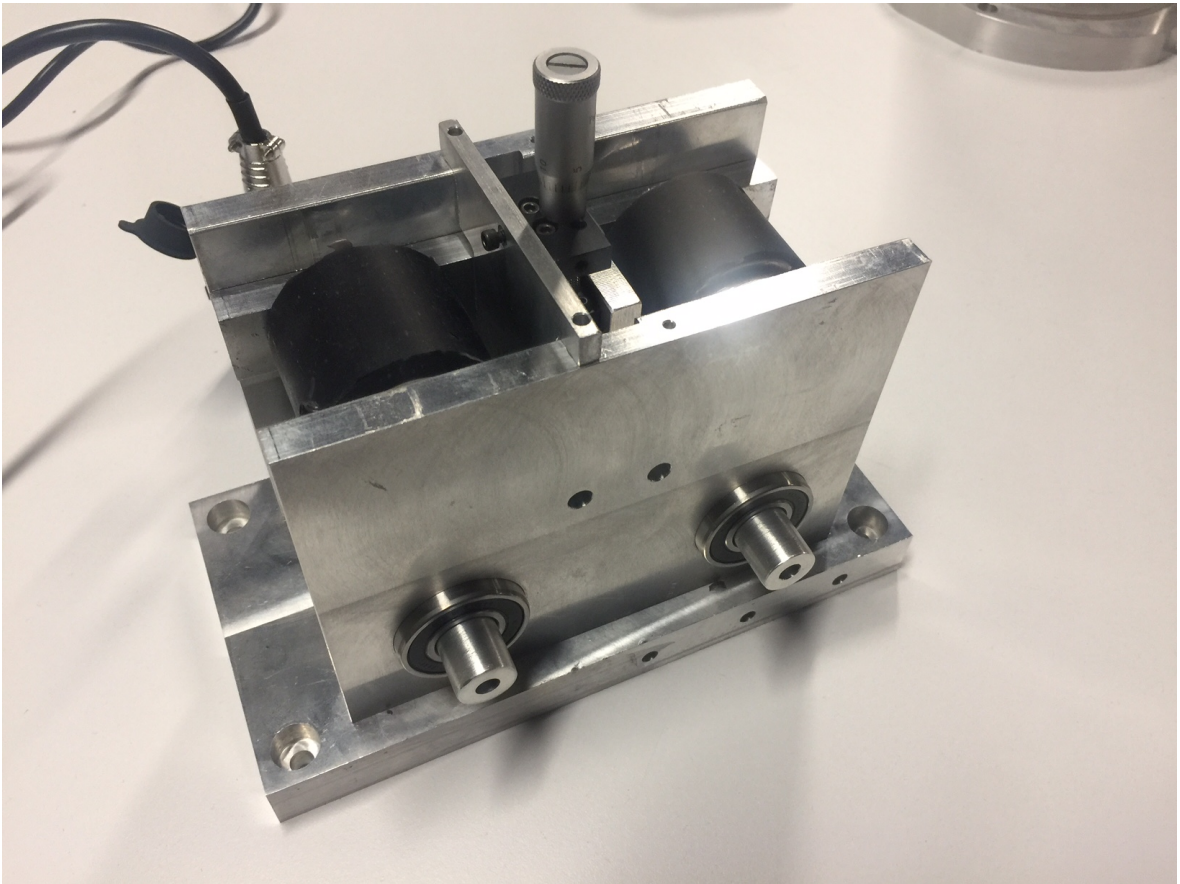
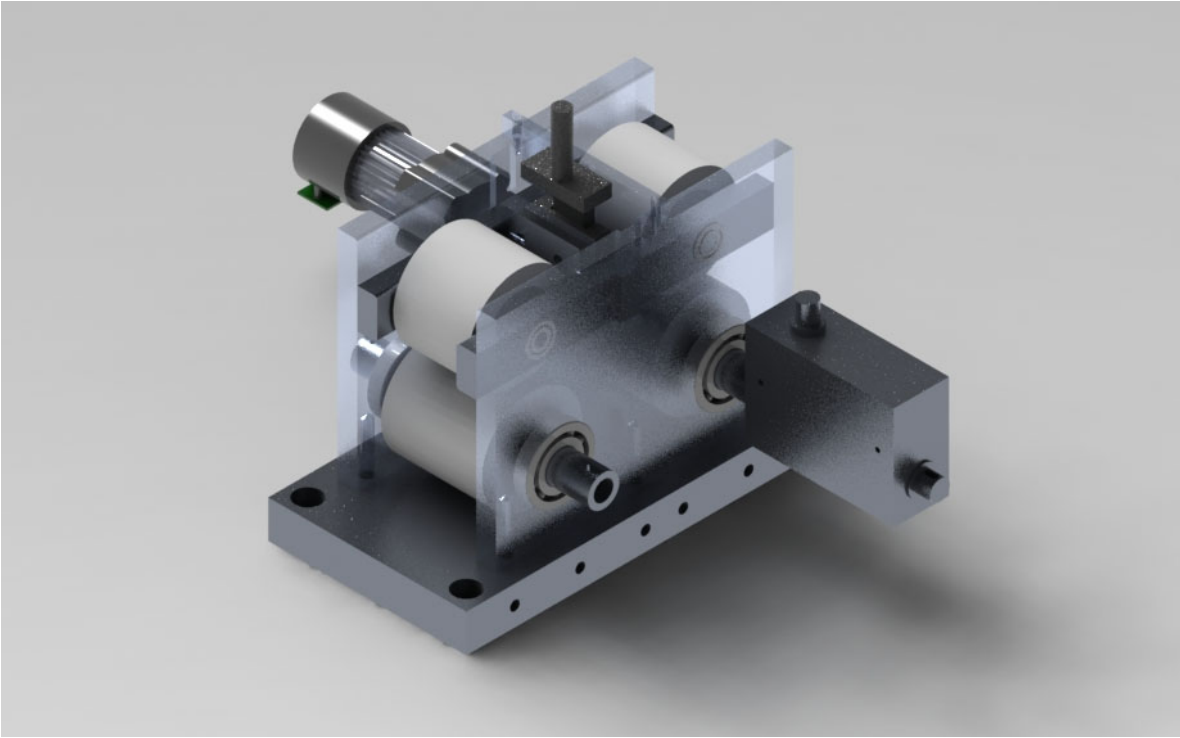
8.5.1.8 Pushability

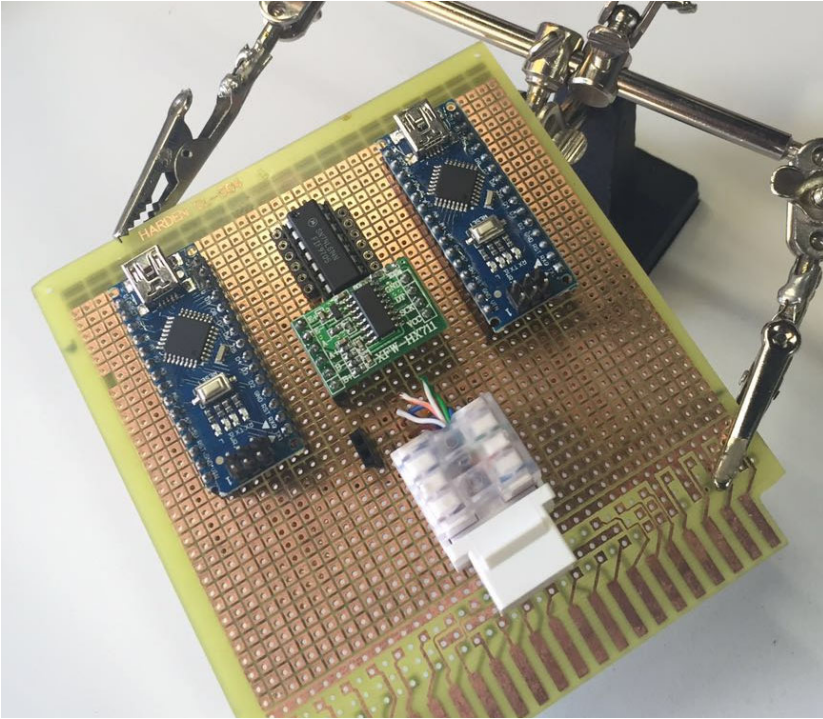


8.5.1.9 Simulated use

8.5.1.10 Torquability

8.5.1.12 Trackability





8.5.2.3 Balloon inflation time (balloon expandable or balloon assisted stents)

8.5.2.4 Balloon deflation time (balloon expandable or balloon assisted stents)

8.5.2.5 Balloon rated burst pressure (RBP) (balloon expandable or balloon assisted stents)

8.5.2.6 Balloon rated fatigue (balloon expandable stents)

8.5.2.7 Component dimension compatibility

8.5.2.8 Dimensional verification

8.5.3.8 Tubing tensile strength

Reporte de resultados de curvas de esfuerzo-deformación de las aleaciones SS316L y CoCr L605

Reporte evidencial de la ingeniería de manufactura para el ensamble y montaje del implante sobre la guía de presión