Diseño y fabricación del *stent* coronario INC-1 y pruebas iniciales en animales de experimentación

Design and manufacture of a coronary stent INC-1 and initial tests in experimental animal model

Arturo Abundes-Velasco¹, Gian M. Jiménez-Rodríguez², José L. Romero-Ibarra³, Juan P. Sandoval-Jones², Efraín Sánchez-Pérez¹, Ramsés Galaz-Méndez⁴, Paola Ulacia-Flores⁴, Julio I. Farjat-Pasos², Jorge Padilla-Ibarra², Sebastián Aceves-Díaz González¹, Marco A. Martínez-Ríos², Marco A. Peña-Duque^{1*} y David A. Rodríguez-Parra¹

¹Subdirección de Proyectos de Innovación y Desarrollo, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Servicio de Hemodinámica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ³Servicio de Cardiología Intervencionista, Hospital Star Médica Querétaro, Querétaro; ⁴Dirección General y Departamento de Ingeniería Biomédica, GSE Biomedical, Hermosillo, Sonora, México

Resumen

En esta publicación se describen el diseño y el desarrollo de un *stent* coronario (INC-1), la forma en que se determinaron las características biofísicas deseadas, el diseño y las pruebas computacionales por elemento finito, su fabricación, así como las pruebas mecánicas a las que se sometió el prototipo y por último las primeras experiencias en modelos animales. La plataforma del *stent* desarrollado fue de cobalto y cromo L605 (Co-Cr), con struts de 80 µm de grosor, expandido por balón. La colocación del *stent* coronario INC-1 se realizó en un modelo de conejo y uno canino con el objetivo de evaluar el éxito técnico y de seguridad del *stent* en relación con las propiedades biomecánicas (capacidad de navegación, maniobrabilidad, expansión simétrica del *stent*) y de seguridad (fijación a la pared vascular y ausencia de compromiso de ramas secundarias y formación de trombos en el momento de la colocación del *stent* en el modelo animal). Se obtuvo éxito técnico y de seguridad del *stent* después del implante guiado por fluoroscopia, lo que demostró adecuada capacidad del sistema liberador, excelente maniobrabilidad, adecuada visualización fluoroscópica, expansión simétrica y fijación completa a la pared vascular, capacidad para retirar el balón desinflado después del implante, e integridad funcional y sin complicaciones vasculares. La evolución clínica fue favorable a tres semanas del seguimiento planeado.

Palabras clave: *Stent. Nuevo stent metálico. Infarto de miocardio. Intervención coronaria percutánea.*

Abstract

In this paper we describe our coronary stent (INC-1) design and development, the way that we found the specific characteristics needed for our device including biophysics aspects, design, finite element testing, manufacturing and mechanic trials we submitted and animal models experiences. The stent platform was cobalt-chromium L605 (Co-Cr), with struts thickness of 80 µm, balloon expandable. We placed the coronary stent INC-1 on a rabbit and dog models so we can evaluate efficacy

Correspondencia:

*Marco A. Peña-Duque

E-mail: marcopduque@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 28-05-2019

Fecha de aceptación: 10-12-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000237

Disponible en internet: 23-01-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(2):163-168

www.archivoscardiologia.com

and security of the device in relationship to its biomechanical properties including navigation capacity, traceability, symmetric expansion and safety. As well as endothelial attachment, thrombogenicity and lack of involvement of secondary branches in these models. We succeeded in efficacy and safety of the device after fluoroscopy-guided implant proving excellent capacity of release system, traceability, fluoroscopic visualization, symmetric expansion and complete endothelial attach. Also, we obtained a good post-implant balloon withdrawal, functional integrity and no vascular complications. We observed adequate clinical evolution 3 weeks after the stent implantation.

Key words: Stent. Novel bare metal stent. Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention.

Introducción

Se diagnostican 5.4 millones de nuevos casos de enfermedades cardiovasculares en el plano mundial, la mayor parte de ellos relacionada con aterosclerosis coronaria, y causan más de medio millón de muertes anuales y un gasto económico de miles de millones de dólares¹. El panorama en México no es diferente y se calcula que la cardiopatía isquémica tiene una incidencia anual del 1% en pacientes de 45 a 54 años y del 4% en individuos de 75 a 84 años², además de que constituye la principal causa de morbilidad.

Está bien establecido ahora el papel que tienen los *stents* coronarios en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, tanto en su comportamiento agudo como en el crónico, y es la modalidad más frecuente en la actualidad para realizar una revascularización coronaria^{3,4}.

La aplicación del intervencionismo coronario como conducta terapéutica de la cardiopatía isquémica en este país ha sido limitada. De acuerdo con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), México ocupaba el último en la utilización de este recurso en los 35 países miembros de la OECD en 2013⁵; asimismo, los resultados de los registros nacionales del síndrome isquémico coronario agudo (RENASICA I, II y III)⁶⁻⁸, que han incluido a 20,647 enfermos, han mostrado que la utilización de este recurso terapéutico sólo ocurre en el 29% de los pacientes, lo cual se atribuye al elevado costo de los insumos requeridos (*stents*, sala de fluoroscopia, etc.), entre otros factores, y el gasto en salud derivado del empleo de esta terapéutica resulta muy oneroso y por lo tanto no puede cubrir en forma adecuada esta necesidad.

México acusa un rezago considerable en la inversión en ciencia y tecnología, calculado en aproximadamente el 0.44% del producto interno bruto (PIB); en EE.UU., el gasto en relación con el PIB es de 2.79%. Esto se refleja en el desarrollo y la dependencia tecnológica, por lo que es urgente mejorar esta brecha que en realidad acentúa la desigualdad⁹.

Material y métodos

Fase I: características deseadas y diseño inicial

El diseño y desarrollo del *stent* coronario INC-1 comenzaron a finales del 2014 en el Instituto Nacional de Cardiología, en asociación con GSE Biomedical y el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, con el apoyo de CONACYT. Para ello se integró un grupo multidisciplinario, se concertaron reuniones semanales con puntualidad (12 en total) en las que se establecieron tareas específicas y se resolvieron requerimientos técnicos, para lo cual se empleó como guía la metodología basada en *quality function deployment* (QFD)¹⁰; con esta herramienta se confrontaron las necesidades del “cliente”, en este caso los cardiólogos intervencionistas, contra los requerimientos y limitaciones técnicos o de ingeniería y se compararon con el objetivo máximo a alcanzar, tras tomar en consideración las características biofísicas de los *stents* comerciales de última generación. Entre los requerimientos que solicitaron los “clientes” o cardiólogos intervencionistas destacaron los siguientes: baja fatiga mecánica, escasa o nula corrosión, ausencia de liberación iónica, magnetismo o hidrofobicidad favorable, efecto galvánico nulo, flexibilidad y maniobrabilidad, perfil bajo, suficiente fuerza radial, acortamiento longitudinal mínimo, expansión uniforme radial y longitudinal, facilidad de montaje, área de celda apropiada para la liberación del fármaco, área de superficie mínima, alta biocompatibilidad y mínima proliferación celular.

Se acordaron las características que debería tener el *stent* INC: plataforma de cobalto y cromo L605 (Co-Cr), de acuerdo con la norma internacional (*Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)*), con *struts* de 80 µm de grosor, expandido por balón y con un desempeño igual o superior a los *stents* de segunda generación, según lo exigido en la norma *ISO 25539 Vascular stents*¹¹.

Se realizaron dibujos CAD en el programa SolidWorks de las distintas iteraciones de diseño, además de

Figura 1. En la imagen superior se muestra el análisis estructural por elemento finito (modelo numérico de análisis estructural de plasticidad de la deformación del stent coronario). En la imagen inferior se observa el modelo estructural final del stent.

múltiples pruebas, hasta definir el modelo más adecuado para las necesidades y requerimientos solicitados antes de la fabricación; al final se encontró el equilibrio de valores más favorables en relación con la fuerza radial, flexibilidad, deformación longitudinal, entre otros.

Fase II: prototipos y pruebas físicas *in vitro*

Se fabricaron 30 *stents* en un laboratorio certificado por la FDA mediante corte con láser sobre un tubo de Co-Cr L605, de 80 μm de espesor, con las especificaciones del diseño final (Fig. 1); se llevó a cabo tratamiento de pasivación y electropulido. Con 15 piezas se efectuaron pruebas *in vitro* de acuerdo con la norma ISO (está disponible la carpeta de evidencia)¹¹:

1. Cambio de longitud posexpansión.
2. Uniformidad diametral longitudinal.
3. Uniformidad de la expansión de los *struts* del stent, comportamiento de las vigas de interconexión, en comparación con las obtenidas en la simulación computacional.
4. Prueba de compresión diametral entre placas paralelas o fuerza radial y su comparativo con diferentes *stents* comerciales según la norma ISO 25539-2¹¹ (Fig. 2).
5. Prueba de compresión longitudinal.
6. Prueba de migración.

Fase III: inicio de la experiencia en fase animal

En esta etapa inicial se llevó a cabo una prueba preliminar del stent en dos modelos animales (un

conejo y un canino) para evaluar la seguridad y la eficacia; con posterioridad se condujo un protocolo en cerdos con seguimiento de cuatro a seis meses, clínico, angiográfico y ultrasonográfico intracoronario, con apego a los lineamientos establecidos por el comité de bioética institucional y las normas internacionales de uso y cuidado de animales experimentales¹²⁻¹⁵.

Con base en lo anterior, se colocó el stent coronario INC en un modelo de conejo de raza Nueva Zelanda de 4.4 kg en la aorta abdominal y en un modelo canino de raza náhuatl de 22 kg en la arteria renal derecha. El objetivo fue evaluar el éxito técnico respecto de las siguientes propiedades biomecánicas: capacidad de navegación, maniobrabilidad, expansión simétrica del stent, fijación adecuada a la pared vascular, sin compromiso de ramas secundarias, y facilidad del retiro del balón; asimismo, se evaluó la seguridad de este último en relación con la integridad vascular, calidad del flujo sanguíneo, trombosis y compromiso de ramos secundarios. Se tomaron en cuenta las recomendaciones del consenso de evaluaciones preclínicas de *stents*¹⁶.

Procedimiento técnico

El procedimiento se efectuó en el laboratorio de cirugía experimental del bioterio del Instituto Nacional de Cardiología en un quirófano que cuenta con un equipo portátil de fluoroscopia (Siemens Arcadis varic modelo 08677051), con los cuidados de asepsia, antisepsia y anestesia general balanceada (propofol e isoflurano), a través de abordaje percutáneo femoral en ambos modelos con un introductor 4 Fr en el conejo y 6 Fr en el perro; se obtuvieron angiografías para definir los diámetros de los *stents*, después se evaluaron las propiedades biomecánicas del stent para determinar su éxito técnico y de seguridad y se implantó un stent INC de 3.0 x 20 mm en la aorta abdominal del conejo y uno de 3.5 x 20 mm en la arteria renal derecha del perro. Se obtuvo una angiografía de control, además de ultrasonido intravascular (sonda *Opti Cross* de Boston Scientific), del stent de la arteria renal del modelo canino y en ambos se estableció seguimiento clínico por tres semanas.

Resultados

Se consiguió la elaboración eficiente y guiada mediante el QFD de los fundamentos deseados del stent INC-1. En relación con los resultados del comportamiento mecánico (fuerza radial, flexibilidad, deformación a la elongación, acortamiento longitudinal, entre otros), el stent

Figura 2. Comparación del desempeño a la compresión diametral entre placas paralelas (fuerza radial) y los notificados con *stents* comerciales y los obtenidos del *stent* INC.

mostró características muy adecuadas y consistentes con las pruebas computacionales virtuales evaluadas mediante elemento finito. (Los resultados completos de las pruebas computacionales y mecánicas, bajo los lineamientos del estándar ISO 25539-2, fueron los entregables de un proyecto de la empresa GSE apoyado por el programa de estímulos a la innovación de CONACYT, cuya carpeta de evidencia está disponible).

En ambos modelos (conejo y canino), mediante el implante guiado por fluoroscopia, se demostró el éxito técnico satisfactorio en todos los parámetros evaluados, entre ellos una adecuada capacidad del sistema liberador para alcanzar el sitio de implante por abordaje percutáneo, y consecución de una adecuada maniobrabilidad y una visualización fluoroscópica aceptable, con eficacia y exactitud de la liberación en el sitio del implante, lo que confirmó la expansión simétrica y la fijación completa a la pared vascular. Además, se obtuvo un resultado satisfactorio en seguridad, ya que en los dos modelos se respetó la anatomía vascular tratada, con integridad de ésta, sin extravasación, con flujo angiográfico final normal y sin evidencia de trombos (Fig. 3A).

El ultrasonido intravascular (sonda *Opti Cross* de *Boston Scientific*) aplicado al *stent* de la arteria renal del modelo canino corroboró la adecuada expansión y fijación del *stent* a la pared vascular, simetría en tres segmentos analizados y diámetros logrados congruentes con el diámetro del balón seleccionado de 3.5 mm (Fig. 3B).

Discusión

El intervencionismo coronario con colocación de *stents* ha demostrado ser una terapéutica segura y

Figura 3. A: Imagen fluoroscópica de la liberación del *stent* sobre el balón en la arteria renal derecha del perro y la imagen angiográfica final con un resultado óptimo. **B:** Imagen ultrasonográfica con resultado de aposición, fijación y expansión adecuados.

eficaz en el tratamiento de la cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria, que es la causa más común de discapacidad y mortalidad mundial¹⁷. Este proyecto se ha ideado con la finalidad de contar con un desarrollo tecnológico nacional que promueva no sólo la obtención de un producto más accesible para la población mexicana, sino también la innovación y la menor dependencia del extranjero.

Los objetivos del Instituto Nacional de Cardiología se basan en los principios de asistencia, educación,

investigación y desarrollo tecnológico delineados desde sus inicios por el doctor Ignacio Chávez. Con base en estas necesidades se ha creado en el instituto la Subdirección de Innovación y Desarrollo Tecnológico.

Existen antecedentes de desarrollos de *stents* en México¹⁸⁻²⁰; sin embargo, la mejoría tecnológica ha sido muy importante en los últimos años, de tal forma que existen recomendaciones y requisitos para el diseño y las pruebas computacionales, mecánicas y preclínicas que garantizan los mejores resultados clínicos en la actualidad¹⁶⁻²¹.

De acuerdo con lo anterior se justifica plenamente realizar este proyecto para diseñar, fabricar y probar un *stent* coronario con todas las recomendaciones modernas; en una segunda etapa se fusionarán los esfuerzos con instituciones o empresas que desarrollen este proyecto para la producción industrial y comercial, de tal forma que se beneficie a los pacientes, al instituto, a las empresas mexicanas y al país, tanto para la disminución de la dependencia tecnológica del extranjero como para la creación de nuevos empleos y desarrollo de capital humano calificado. Se creará así un círculo virtuoso de este programa y el *stent* coronario será por tanto el primero de otros proyectos tecnológicos a desarrollarse en el área de la salud cardiovascular.

No se incluyó la descripción puntual y detallada de los procesos de ingeniería (diseño, pruebas de elemento finito, etc.) para fines de esta publicación, sólo los aspectos de esta área más importantes para el conocimiento médico; tales resultados se proporcionaron a CONACYT de manera detallada (se cuenta con la carpeta de evidencia) que justificó la realización de ingeniería de este proyecto.

Conclusión

En este documento se describió la forma en la que se concibió y fabricó el *stent* INC-1, cuyas primeras pruebas se realizaron de modo satisfactorio. La finalidad fue desarrollar recursos tecnológicos propios en el Instituto Nacional de Cardiología, que benefician a una población creciente de pacientes con cardiopatía isquémica. Es por ello que se ha desarrollado un *stent* coronario metálico de alta tecnología, con material de calidad y certificación para empleo médico y un diseño de celdas novedoso. El siguiente paso es el desarrollo de un *stent* que libere medicamentos.

Es imprescindible probar este dispositivo en un número suficiente de animales de experimentación, cuyo modelo pueda ser comparable con el ser humano para obtener una validez clínica y estadística y garantizar su

uso con seguridad; más adelante será posible desarrollar un protocolo en individuos humanos de acuerdo con las normas éticas y científicas internacionales²².

Financiamiento

Para la realización de este trabajo se recibió financiamiento a través de la empresa GSE, apoyado por el programa de estímulos a la innovación de CONACYT.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. OMS/WHO2011: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS2011_Full.pdf?ua=1.
2. WHO noncommunicable diseases: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf
3. Patel MR. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017. Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *JACC* 2017;69(17):2212-2241.
4. Martínez Ríos MA, coordinador. Infarto agudo del miocardio: documento de postura. Academia Nacional de México: Intersistemas, 2014.
5. "Cardiac procedures", in *Health at Glance 2013: OECD Indicators*, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-37-en.
6. Por el Grupo Cooperativo RENASICA. *Arch Cardiol Mex*. 2002; 72(Supl. 2):S45-S64.
7. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez Bermúdez P. RENASICA II. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75(Supl. 1):S6-S19.
8. Martínez-Sánchez C. Clinical management and hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Mexico: The Third National Registry of Acute Coronary Syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2016.04.007>.
9. Maravert AMI, Molina HJA, Molina RJA. El gasto en investigación y desarrollo experimental (GIDE) en México, promotor del crecimiento económico. (Spending on research and experimental development, promoter of economic growth). <https://www.uv.mx/iesca/files/2016/11/11CA201601.pdf>
10. What is quality function deployment (QFD)? <https://asq.org/quality-resources/qfd-quality-function-deployment>.
11. ISO 25539-2:2008 Cardiovascular implants-Endovascular devices-Part 2: Vascular stents. <https://www.iso.org/standard/35887.html>
12. Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences National Research Council. National Academy Press, Washington, D.C. 1999.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

14. Ley de protección a los animales del Distrito Federal. Publicado en la *Gaceta Oficial del Distrito Federal* del 26 de febrero de 2002.
15. 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.
16. Schwartz RS, Edelman E, Virmani R, Carter A, Granada JF, Kaluza GL, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies updated consensus recommendations for preclinical evaluation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008; 1(2):143-153. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.789974.
17. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38):2949-3003.
18. Abundes VA, Quintana PG, Navarro RJ, Ledesma VM, Autrey CA. Estudio piloto preliminar en humanos con la prótesis endovascular (stentsaq). Resultados inmediatos y a mediano plazo. *Arch Inst Mex Cardiol.* 2000; 70:377-383.
19. Abundes A, Navarro J, Montoya S, Ledesma M, Farell J. Use of new platinum coronary stent (ATLAS STENT) in 169 nonselected patients with complex lesions: immediate and mid-term results. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2001;53(1):122.
20. Abundes VA, Arizmendi E, Montoya S. Resultados inmediatos y a largo plazo del implante de un nuevo stent coronario de platino (stent Atlas) en pacientes con enfermedad arterial coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1205-1208.
21. Karanasiou GS, Papafakis MI, Conway C, Michalis LK, Tzafiri R, Edelman ER, et al. Stents: biomechanics, biomaterials, and insights from computational modeling. *Annals of Biomedical Engineering* 2017; 45(4):853-872. DOI: 10.1007/s10439-017-1806-8
22. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of percutaneous cardiovascular interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *European Heart Journal* 2015;36:2608-2620. doi:10.1093/eurheartj/ehv203