

SJM Epic™



**Classic Performance,
Epic Protection**

A la at. Servicio Cirugía Cardíaca

Introducción

Nuestra misión específica que debemos aportar ***Las Mejores Soluciones para La Enfermedad Valvular Cardíaca en Todo el Mundo***. Este objetivo implica que ofrezcamos a nuestros clientes productos que satisfagan sus necesidades en todos los segmentos de mercado: válvulas mecánicas, biológicas y reparación. Si bien St. Jude Medical es líder mundial en válvulas mecánicas, juega un papel menos importante aunque creciente, en el mercado de válvulas biológicas; un 18% aproximadamente. De las 260.000 intervenciones valvulares que se realizarán en 1999, unas 63.000 (24%) serán con válvulas biológicas lo que representa una oportunidad importante de crecimiento. Debido a la creciente longevidad de la población mundial y la disponibilidad de productos tisulares avanzados, se espera que este porcentaje crezca a razón de un 4% anual hasta el año 2003, llegando hasta las 80.000 intervenciones con biológicas en todo el mundo.

En 1996 SJM adquirió la línea Biocor de válvulas biológicas, lo que le permitió un acceso inmediato al mercado de las válvulas con soporte, y propició la plataforma sobre la que construir sus propias válvulas biológicas en el futuro. La válvula SJM EpicTM con la nueva tecnología de impregnación LinxTM permitirán una mayor penetración en el segmento de las válvulas con soporte con una innovadora oferta y un producto único.

CALCIFICACIÓN

La mineralización tisular o calcificación, es la principal causa de disfunción de las válvulas biológicas. Entre un 20 y un 30% de las bioprótesis implantadas se calcifican, y deben sustituirse en algún momento de los 10 años que siguen a su implante. No es de extrañar el elevado número de investigaciones que este tema suscita.

Mecanismos de fallo de las válvulas biológicas:

- Calcificación de las valvas con/sin desgarro secundario
- Fallo mecánico de la estructura de la valva sin calcificación (Fatiga)
- Roturas de la valva relacionadas con el diseño

Las siguientes estadísticas ilustran la importancia de cada mecanismo

De 90 válvulas porcinas explantadas por reintervención en el Bigham and Women's Hospital durante un periodo de 4.5 años, se obtuvieron los siguientes hallazgos

Defecto valvular	Nº de válvulas	Porcentaje	Patología asociada
Calcificación + desgarro secundario	42 13	66% 21%	Regurgitación (Insuficiencia) Estenosis
Defecto sin calcificación (Fatiga)	8	13%	Regurgitación pura
Desgarros por diseño	0		Son muy raros
	63	70%(del total)	

El 70% de las válvulas explantadas (63) presentaban defecto tisular primario. De ellas, el 87% (55) mostraban calcificación; y sólo un 13% (8) se debía a fenómenos de fatiga. Aunque las válvulas pericárdicas fijadas con glutaraldehído también se calcifican, sufren más desgarros por diseño que las porcinas. Las proporciones de fallos de válvulas pericárdicas por distintos mecanismos, no son todavía bien conocidas. El depósito de hidroxapatita cálcica está se asocia con homoinjertos y con otros tipos de válvulas biológicas; así como con otros biomateriales y dispositivos médicos experimentales y de uso clínico, sean cardiovasculares o no. Se incluyen las bombas mecánicas, las válvulas mecánicas de polímeros, y la enfermedad cardiaca en general.

CALCIFICACIÓN: TIPOS Y CARACTERÍSTICAS

Calcificación fisiológica versus patológica

La calcificación es un fenómeno normal o fisiológico en la formación de hueso, dentina y esmalte dental. La mineralización fisiológica es un proceso activo, dirigido y que consume energía. La fase mineral cristalina predominante presente en el hueso y otros tejidos normalmente mineralizados, es la **hidroxiapatita cálcica** $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. La calcificación que tiene lugar en tejidos blandos es anormal o patológica.

La calcificación patológica puede ser de 2 tipos:

Metastásica, en pacientes con hipercalcemia y tejidos previamente normales

Distrófica, que ocurre en pacientes normocálcicos sobre tejidos necróticos o dañados

La acumulación distrófica de hidroxiapatita cálcica sobre tejidos blandos alterados, dañados, o necróticos es frecuente en las enfermedades cardiovasculares, de hecho se usa el término *enfermedades calcificantes* para describir la calcificación distrófica que aparece en la aterosclerosis, estenosis valvular aórtica, artritis por depósito de cristal, cálculos dentales, calcificación isquémica miocárdica, y la calcificación asociada con el implante de dispositivos médicos.

Se pueden calcificar:

- los tejidos cardiovasculares naturales (homoinjertos valvulares y tejido asociado, válvulas de tejido autólogo con soporte, en estenosis aórtica calcificada, aterosclerosis),
- los sustratos biológicos desnaturalizados químicamente (válvulas biológicas)
- los materiales totalmente sintéticos.

CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

La calcificación distrófica a su vez puede ser :

Intrínseca: Dentro de los límites del tejido o biomaterial (dentro del tejido valvular) provocando una destrucción nodular de la esponjosa (capa media de la valva).

Estrínseca: Se forma fuera del tejido de la válvula, dentro de elementos o sobre tejidos que no son de la válvula y que se han fijado a la misma; tales como un trombo, vegetaciones endocárdicas, pseudoíntima. Es muy raro que la calcificación extrínseca conduzca a fallo valvular, por lo que se investiga con menos intensidad.

La calcificación distrófica puede aparecer de forma progresiva en válvula nativa, siendo causa corriente de enfermedad valvular en pacientes mayores. **Es la principal causa de fallo valvular en bioprótesis cardiacas.**

La calcificación tiene un aspecto nodular, a menudo friable, con masas blanco amarillentas por encima y por dentro del tejido, y contribuye a la rigidez y estenosis de las valvas; lo que convierte a la válvula en insuficiente o regurgitante. Lo que naturalmente compromete el gasto cardiaco y la hemodinámica.

CALCIFICACIÓN INTRÍNSECA Y VÁLVULAS CARDIACAS BIOLÓGICAS

La causa primaria del deterioro de las válvulas biológicas es la calcificación intrínseca. Además, la calcificación patológica está generalmente aumentada en los lugares que sufren deformaciones mecánicas intensas y dinámicas, potenciándose en situaciones de tensión anormal, como por ejemplo en la válvula aórtica bicúspide.

Las causas de calcificación se agrupan en dos grandes áreas: los factores relacionados con el metabolismo del paciente y los relacionados con la estructura y química de la válvula.

- Factores relacionados con el paciente

-Se calcifican más deprisa en niños y adultos jóvenes que en ancianos. Se cree que la captación del calcio está aumentada en pacientes jóvenes, y que el metabolismo fosfocálcico presenta diferencias relacionadas con la edad.

-Fallo renal.

-Embarazo.

- Factores relacionados con la válvula

Hay tres factores relacionados con el implante que se cree contribuyen al enlace de calcio y fósforo, provocando la calcificación:

-Fijación con Glutaraldehido

-Muerte celular

-Degeneración de la matriz colágeno/elastina

1 Fijación con Glutaraldehido

La fijación tisular con Glutaraldehido tiene una positiva experiencia clínica a largo plazo y ha demostrado ser el agente de fijación de elección:

Enmascara la respuesta inmunitaria del huésped (paciente)

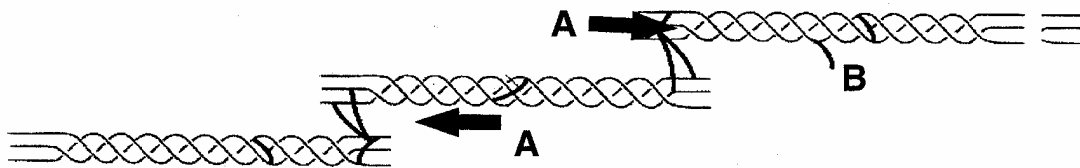
Esteriliza el tejido

Establece enlaces cruzados con el colágeno (Muy importante).

El colágeno tiene una estructura en triple hélice que es flexible y aporta fuerza al tejido. Las moléculas de colágeno están organizadas siguiendo un patrón escalonado en el tejido. Al tiempo que las moléculas de glutaraldehído se unen al colágeno, otras moléculas de glutaraldehído pueden unirse entre sí para formar una cadena, la cual crea puentes o enlaces entre las moléculas de colágeno. Estos enlaces cruzados estabilizan el tejido.

El enlace cruzado del glutaraldehído es estable pero el proceso de enlace puede ser imperfecto. Ocasionalmente puede dar lugar a aldehídos libres, también llamados radicales libres, que son químicamente activos y citotóxicos. Los radicales libres potencian la calcificación de dos maneras; por un lado matan células lo que provoca la aparición de nuevos residuos celulares grasos, (lipídicos) que atraen al calcio; por otro lado atraen fosfolípidos que a su vez atraen calcio.

Además los enlaces cruzados de glutaraldehído endurecen el tejido. Esta rigidez se traduce en un incremento en las tensiones de apertura y cierre de las valvas.



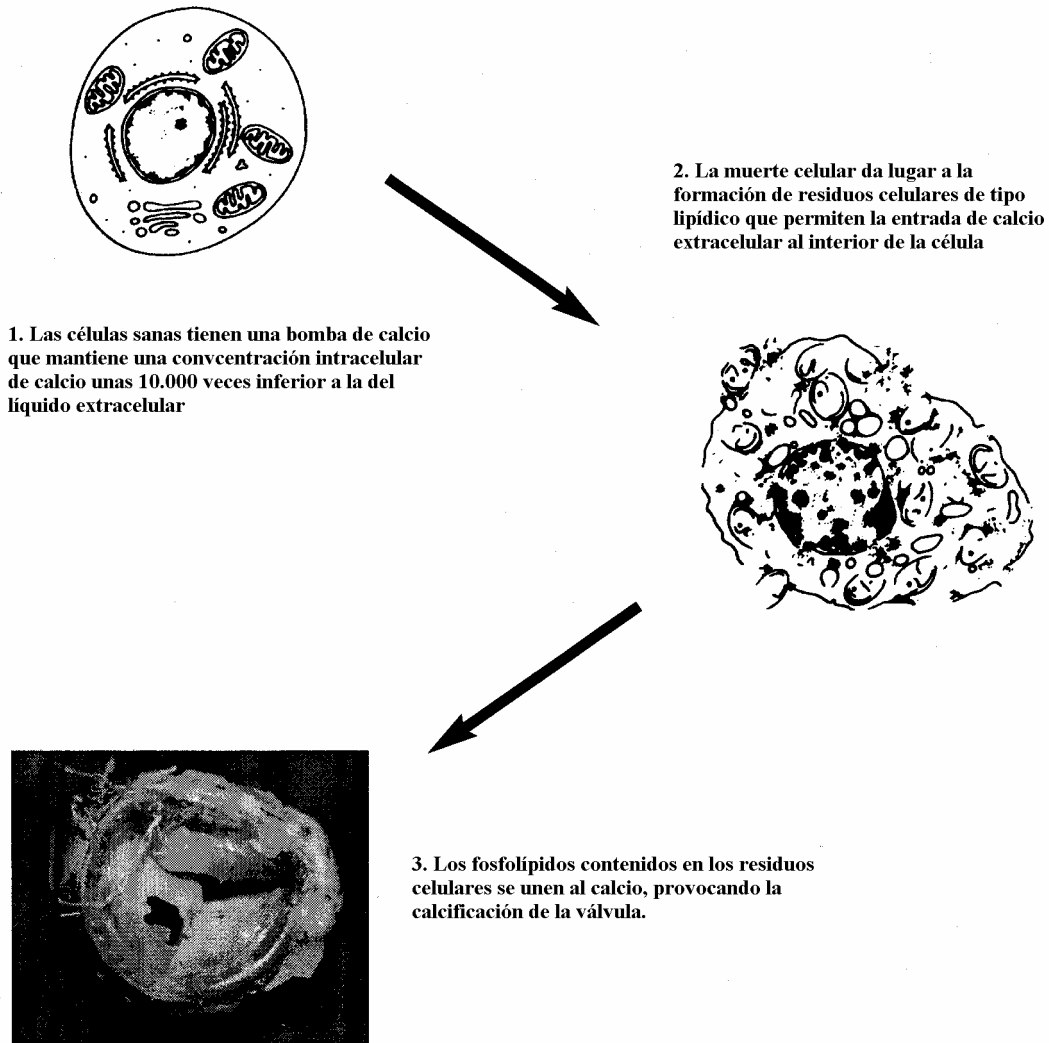
A. El glutaraldehído se usa para crear enlaces cruzados en los tejidos bioprotésicos (tendiendo puentes entre las moléculas de colágeno).

B. Los radicales libres son citotóxicos

2 Muerte celular

El líquido extracelular tiene un contenido en calcio 10.000 veces superior al que existe en el interior de la célula. Las células vivas tienen una serie de componentes que actúan como una “bomba de calcio”; que mantiene esta menor concentración intracelular de calcio, transportando iones cálcicos de forma activa y continuada fuera de la célula, a través de la membrana o pared celular. Los tejidos desvitalizados que se usan para fabricar las válvulas, no tienen esta función de bomba para sacar calcio de la célula (la célula no está viva). Además, al morir la célula se originan residuos celulares compuestos de fosfolípidos, lípidos y colesterol; que actúan como puntos de fijación del calcio sobre los que se forman sales de calcio, y eventualmente depósitos mineralizados.

A medida que estos depósitos se van agregando, se extiende la calcificación por toda la válvula.



3 Deformación de la matriz Colágeno/Elastina

Estudios clínicos y experimentales sugieren claramente que la actividad dinámica y las tensiones mecánicas promueven la calcificación. La calcificación de las válvulas biológicas es más pronunciada en las áreas de flexión de las valvas, allí donde la tensión es máxima (o sea, en las comisuras y bases de las valvas).

La deformación de la matriz de Colágeno/Elastina se ve afectada por dos factores:

- Tensión mecánica
- Técnicas de preservación tisular

-Tensión Mecánica

Se ha observado que los depósitos de calcio empiezan en las zonas de flexión, donde las fuerzas dinámicas son máximas, así como la tensión a la que está sometido el tejido de dichas zonas. El patrón de calcificación se correlaciona con la magnitud de tensión o stress y con la forma de deformación tisular. Por ejemplo las comisuras de una válvula, una zona sujeta a la más alta tensión, son frecuentemente una zona de concentración de calcio. Por lo que la reducción de la tensión mediante el diseño es extremadamente importante.

Sin embargo esta tensión mecánica no basta para que se produzcan depósitos de calcio en la válvula biológica. Estudios de laboratorio muestran que aparece calcificación en valvas implantadas en tejido subcutáneo de ratas, a pesar de la ausencia de actividad dinámica. Por tanto los factores metabólicos juegan un papel predominante que parece acelerarse con la tensión mecánica.

-Técnicas de preservación tisular

Pueden afectar la matriz de colágeno/elastina haciéndola más o menos susceptible a la calcificación tisular. Actualmente se están estudiando algunas ideas para preservar la matriz de colágeno/elastina y reducir así el potencial de calcificación; entre ellas la presión mínima de fijación, tecnologías anticalcificación, alternativas a la fijación por glutaraldehído, y tecnologías de ingeniería tisular y genética.



Introducción a la Tecnología Linx™

Desde principios de los 60 se vienen investigando, sobre modelo animal, distintas estrategias anticalcificación entre las que se incluyen:

- Tratamiento previo de las válvulas, bien con sales metálicas bien con detergentes
- Bifosfonatos
- Sistemas de liberación controlada de fármacos
- Enlace covalente con agentes anticalcificantes

Todas ellas fueron sólo parcialmente efectivas en implantes realizados en rata. Varias compañías ofrecen tecnologías anticalcificantes que varían según el grado de efectividad, tejidos sobre los que actúan, y mecanismo de actuación.

Tecnología Linx™

Tecnología originalmente investigada y patentada por el dr. Robert Levy durante su estancia en la Universidad de Michigan. Cardiólogo pediatra en el Children's Hospital de Filadelfia, es bien conocido por sus investigaciones y trabajos publicados acerca de diferentes temas entre los que se incluye la calcificación bioprotésica, tecnologías anticalcificación y tecnologías tisulares avanzadas. Colaboró con SJM bajo contrato exclusivo en 1992, para comercializar la tecnología Linx™, protocolo de tratamiento para valvas basado en el etanol.

En este proceso las válvulas fijadas con glutaraldehído se tratan con una solución de etanol al 95% durante un periodo de 24 horas. El tratamiento resultó eficaz para reducir la calcificación en las valvas, pero no así para el tejido de la raíz. Por tanto se aplicará a productos con muy poca cantidad de raíz, como son las válvulas con soporte. Si bien su mecanismo de actuación no es del todo bien conocido, el etanol parece el único agente capaz de actuar de diversas formas sobre el tejido de la valva, para combatir la calcificación. El etanol se ha mostrado eficaz para:

- Reducir la toxicidad del glutaraldehído, que parece potenciar la calcificación.
- Extracción del 99% del colesterol y del 94% de los fosfolípidos, considerados lugares de posible fijación del calcio.
- Evitar la subsecuente captación de lípidos.
- Cambiar la estructura de triple hélice del colágeno, lo que aumenta la resistencia a la calcificación, comprobado mediante espectroscopia por infrarrojos.

Proceso del Tratamiento Linx™

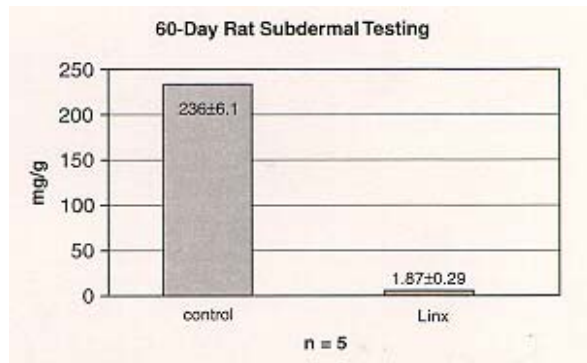
1. Se fijan las valvas con Glutaraldehido.
2. Se ensambla y se fija la válvula al soporte.
3. Se trata la válvula con Etanol al 95% (Tecnología Linx™) durante 24 horas.
4. Se esteriliza la válvula.
5. Se envasa en un medio al 3% de Formaldehido.

Resultados de la tecnología Linx™

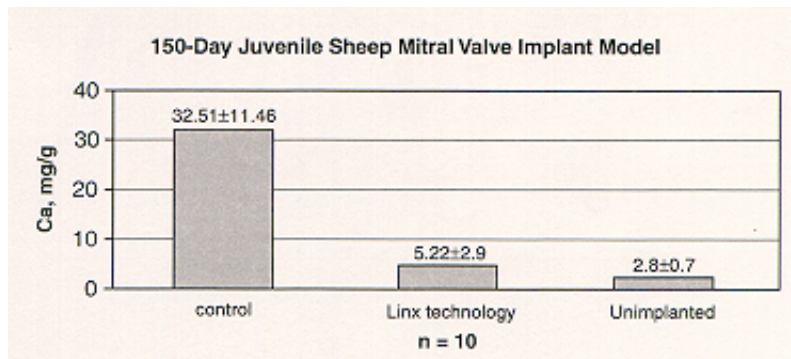
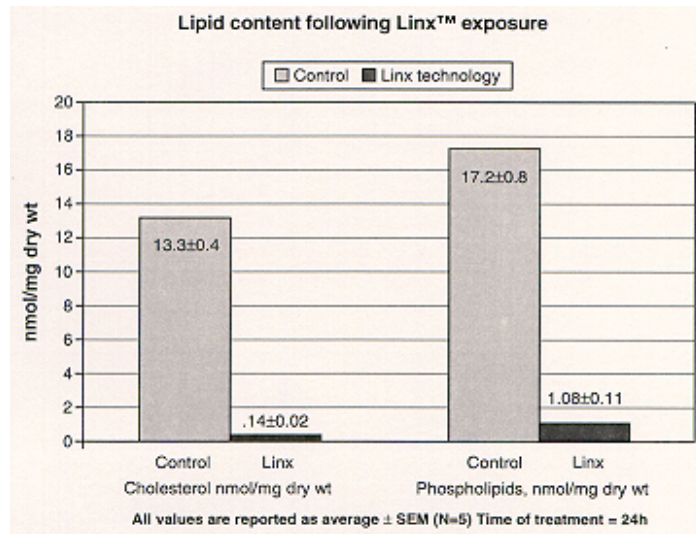
Los resultados de los estudios sobre eficacia y mecánica, fueron desarrollados por el Dr. Robert Levy. Demuestran, que la tecnología Linx™ produce una disminución de la mineralización tanto en ratas como en ovejas. Los estudios mecánicos soportan la idea que la tecnología Linx™ tiene un efecto multicomponente sobre el tejido valvular que contribuye al incremento de la resistencia a la calcificación.

Test subdérmico en ratas

La tecnología Linx™ produjo una inhibición completa de la calcificación en las valvas de cerdos implantadas 60 días antes de forma subdérmica en ratas, con niveles de calcio comparables a tejido bioprostético no implantado. (Vyavahare N, et al. Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification By Ethanol Preincubation. Efficacy and Mechanisms Circulation. 1997;95:479-88.)

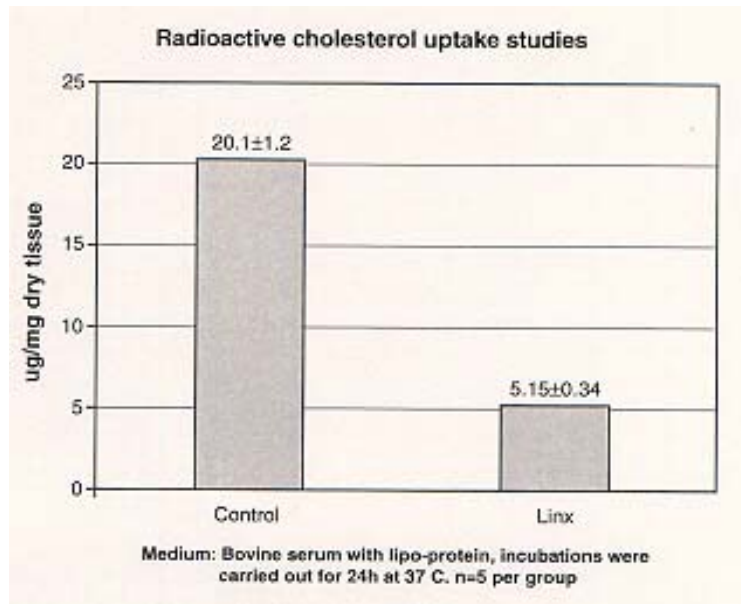


La tecnología Linx™, extrajo el 99% del colesterol y un 94% de fosfolípidos de las valvas in vitro, eliminando el calcio de los puntos de enlace. . (Vyavahare N, et al. Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification By Ethanol Preincubation. Efficacy and Mechanisms Circulation. 1997;95:479-88.)



También disminuyó la calcificación de la valva comparada con la de la válvula control implantada. Se cree que el modelo de oveja joven a 150 días, se asemeja mucho a lo que ocurre con las válvulas implantadas en humano por un largo periodo de tiempo. (Vyavahare N, et al. Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification by Ethanol Preincubation. Efficacy and Mechanisms Circulation. 1997;95:479-88.)

Linx no sólo extrajo el colesterol y los fosfolípidos, también redujo en gran medida la capacidad de las valvas de absorber lípidos después del tratamiento, como demuestran los estudios de captación intracelular de colesterol radiactivo in vitro. (Vyavahare N, et al. Prevention of calcification of glutaraldehyde-cross-linked porcine aortic cusps by ethanol preincubation: Mechanistic studies of protein structure and water-biomaterial relationships. J. Biomed Mater Res, 40, 577-585,1998.)



Mantenimiento de la Integridad Tisular

Los análisis de aminoácidos, la desnaturalización térmica y los estudios de degradación enzimática, confirman que la tecnología Linx mantiene la integridad tisular. Las pruebas in vitro no mostraron cambio en el comportamiento hemodinámico, ni evidenciaron deterioro estructural de la válvula tras 200 millones de ciclos, según la comparación con las válvulas control.

Otras Tecnologías Anticalcificantes St. Jude Medical

Tecnología Bilinx™

Combinación del tratamiento Linx™ (etanol), y **cloridio de aluminio**. Desarrollado y patentado también por el dr. Levy. El tratamiento Linx™ se aplica a valvas y raiz, el aluminio se aplica sólo al tejido de la raiz. Esta tecnología se aplicará a los productos con valvas y raiz aórtica (válvulas sin soporte).

El cloridio de aluminio bloquea la actividad enzimática necesaria para la calcificación, evitando así la propagación del cristal.

Tecnología EnCap™

Desarrollada y patentada por dr. Robert Frater en el Hospital Albert Einstein (NY).

Los tejidos fijados con glutaraldehido se tratan con propilén glicol al 95-100%. Se trata de inactivar los radicales libres de glutaraldehido usando múltiples alcoholes funcionales, haciendo así más biocompatibles los tejidos. Esta biocompatibilidad añadida puede mejorar la respuesta de curación del paciente, permitiendo realmente una endotelización de la superficie tisular. Se usa en los parches pericárdicos SJM®.

Estrategia de Producto

La SJM Epic representa la evolución de la línea de producto valvular tisular con soporte. Incorpora el diseño ya comprobado de Biocor, y la tecnología Linx™ exclusiva de SJM que nos permitirán la diferenciación atajando un problema importantes de las válvulas biológicas:

La calcificación. Lo que podría aumentar la durabilidad de la válvula .

Descripción del producto

Válvula porcina con soporte y de triple diseño compuesto con tecnología Linx™ en las valvas. Disponible en configuraciones aórtica y mitral.

Patentes

Dr. Robert Levy: Patentes sobre el tratamiento con Etanol como anticalcificante de tejidos derivados de animales.

Posicionamiento

La Epic se posicionará como sigue:

Válvula tisular porcina con soporte, innovadora; que ofrece al cirujano y sus pacientes beneficios exclusivos en términos de diseño probado, tecnología anticalcificante.

Especificaciones de producto

Serie Aórtica, del 21 al 31; EJEMPLO **EL-21A**

Serie Mitral, del 25 al 35; EJEMPLO **EL-25M**

Los tamaños 31A y 35M, son bajo pedido especial, no incluyéndose en el stock habitual.

Método de Fijación

Glutaraldehido a mínima presión, 4%.

Tecnología Anticalcificante

Tratamiento con Etanol durante 24 horas después de la fabricación (Linx™), desarrollada y patentada por el Dr. Robert Levy en la Univ. de Michigan. Comercializada bajo licencia por SJM.

Caducidad

Tres años.

Solución de conservación

Formaldehido al 3%.

Posición de implante

Anillo de sutura supra anular, con soporte intra anular.

Radiopacidad

Aro de acero inoxidable en el interior del anillo de sutura.

Embalaje

Caja blanca con indicadores de calor/congelación en un lateral. La parte superior de la caja lleva una banda azul-verde y un etiquetado claro para diferenciarla de otros productos tisulares de SJM.

Accesorios

Set de medidores: SET UNIVERSAL DE MEDIDORES PARA BIOLÓGICAS.

Modelo B804: Mangos metálicos de acero inoxidable, anillos medidores de plástico y bandeja de esterilización.

Modelo B803: Mangos de plástico, anillos medidores, **sin** bandeja.

SJM EPIC

CARACTERÍSTICAS Y BENEFICIOS

Característica: Tecnología Linx.

Beneficio: Estudios en oveja y rata, muestran reducción de la calcificación en las valvas sin afectar su integridad. Efecto múltiple sobre los tejidos que aumenta su resistencia a la calcificación.

Característica: Diseño comprobado; 15 años de experiencia clínica.

Beneficio: Basada en el diseño de la Biocor con soporte, que lleva 15 años de uso clínico.

Característica: Perfil anatómico y suturabilidad.

Beneficio: Muy bajo perfil que facilita el implante aórtico y mitral. El anillo de sutura contiene relleno de poliéster que disminuye el arrastre al suturar.

Característica: Triple diseño compuesto.

Beneficio: Elimina la valva coronaria derecha que tiene músculo septal, mejorando el flujo. Elimina también un punto de potencial stress y de iniciación por tanto, de calcificación.

Característica: Escudo pericárdico bovino.

Beneficio: Asegura que la valva nunca contacte con el poliéster del anillo y soporte, dicho contacto produciría abrasión de la valva y deterioro precoz de la misma.

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS	BENEFICIOS
Tecnología Linx™	Disminuye la calcificación, para aumentar la durabilidad
Diseño probado	Comportamiento probado a largo plazo de la Biocor, proporciona seguridad al cirujano
Suturabilidad y Perfil anatómico	Facilita la implantación
Triple diseño compuesto	Sin músculo septal, lo que mejora el flujo y elimina puntos de stress para mejor durabilidad
Protección pericárdica	Evita el contacto con el poliéster y el deterioro precoz

Pruebas realizadas con SJM Epic™

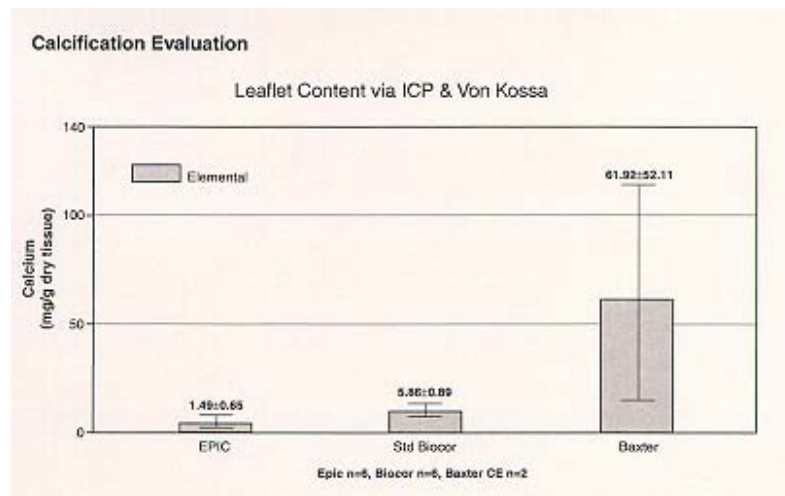
Para asegurar la eficacia, y la integridad del diseño de los materiales empleados en la válvula SJM Epic™, se realizaron test *en vivo* e *in vitro* de acuerdo con la FDA e ISO 5840. A continuación, mostramos un corto sumario con algunos de los test que fueron desarrollados.

TEST	PROPOSITO	RESULTADO
Desnaturalización Térmica	Demostrar que <i>Linx</i> no afecta a la disminución de la tª tisular	No cambia la estabilidad tisular.
Estudios de degradación enzimática.	<i>Linx</i> , no afecta a la integridad tisular, contra la degradación enzimática.	No se incrementa la degradación enzimática.
Evaluación aminoácido, (ctd de lisina)	Demostrar que <i>Linx</i> mantienen la integridad tisular, no comprometiendo el cross-linking del Glutaraldehido	La cantidad de lisina libre fue comparable con los controles, no afectando la integridad tisular.
Test de aceleración vital	Evaluar la durabilidad después de 200 millones de ciclos.	Resultados comparables a controles
Resistencia del anillo	Verificar los requerimientos fisiológicos del anillo.	Pasado, resiste tres veces lo requerido.
Test de flujo in vitro	Determinar si <i>Linx</i> afecta la hemodinámica de la válvula.	Similar a la SJM Biocor, no afectando.
Citotoxicidad, sensibilización intracutanea, implantación muscular...	Determinar la biocompatibilidad tanto in vitro e un vivo	Pasado. Todos los resultados obtuvieron rangos aceptables, indicando total biocompatibilidad.

Test in vivo.

También fue evaluada la SJM Epic™ in vivo utilizando ovejas de 5 meses como modelos mitrales. El estudio fue desarrollado por BioSurg.Inc, un laboratorio independiente de investigación animal en Winter, California.

PROPOSITO	RESULTADO
Evaluación de la seguridad y eficacia.	El mecanismo, demostró que era seguro y eficaz no dando el tratamiento <i>Linx</i>
Evaluar la eficacia de la tecnología	Es efectiva en la mitigación de la calcificación de las valvas.
Evaluar parámetros hemodinámicos	Similar al control y válvulas de la competencia



Resultados del modelo mitral en oveja joven a los 5 meses, mostrando calcificación mínima de la Epic