



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

**Metodología para la
realización de pruebas
hidrodinámicas y de
durabilidad en sustitutos de
válvulas aórticas**

INFORME DE ACTIVIDADES PROFESIONALES

Que para obtener el título de

Ingeniero en Sistemas Biomédicos

P R E S E N T A

Julio Cesar Morales Esquivel

ASESOR DE INFORME

Ing. Tomás Efraín Sanchez Perez



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2024

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	4
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA.....	5
Presentación.....	5
Historia.....	5
Organización.....	6
Descripción del puesto de trabajo.....	6
ANTECEDENTES.....	8
El Corazón.....	8
Anatomía.....	8
Circulación sistémica y pulmonar.....	9
Válvulas cardíacas.....	9
Ciclo Cardíaco.....	10
Gasto Cardíaco.....	11
Valvulopatías.....	12
Estenosis Aórtica.....	12
Insuficiencia Aórtica.....	13
Sustitutos de válvulas aórticas.....	13
Sustitutos Quirúrgicos de Válvulas Aórticas (SAV).....	15
Sustitutos de Válvulas Aórticas mediante técnicas Transcatéter (TAV).....	19
Nuevos enfoques.....	22
CONTEXTO PROFESIONAL Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	23
Mortalidad y Morbilidad.....	23
Investigación y desarrollo.....	24
Dispositivos en desarrollo TAV y SAV.....	24
Proceso de Validación.....	25
Regulación.....	26
Regulación de Sustitutos Valvulares.....	26
METODOLOGÍA.....	27
Descripción de los probadores.....	28

Probador hidrodinámico (<i>Pulse Duplicator</i>).....	29
Probador de durabilidad (<i>HiCycle</i>)	35
Fijación aórtica.....	38
Implementación del protocolo.....	41
Operación de los probadores	41
Identificación de los requerimientos para la evaluación <i>in vitro</i>	42
Ambiente Operacional de un sustituto de válvula cardíaca.....	42
Evaluación Hidrodinámica.....	43
Evaluación de Durabilidad.....	47
RESULTADOS.....	50
Áreas no relacionadas al flujo	50
Resultados Gráficos	52
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFÍA.....	57
ANEXO.....	63
Explicación de las gráficas hidrodinámicas	63
Diagramas de flujo realizados	64

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en el mundo y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existe un alarmante promedio de 17.9 millones de fallecimientos anuales [1]. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran las valvulopatías, definidas como defectos que comprometen el funcionamiento de las válvulas cardiacas y cómo una opción para su tratamiento se busca reemplazar la válvula nativa con dispositivos capaces de replicar su comportamiento (de las cuatro válvulas cardiacas, la válvula aórtica es la que más se reemplaza [2] [7]). Se estima que para el año 2050, más de 1 millón de pacientes necesitará un reemplazo valvular [3] [4].

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el reemplazo valvular es un procedimiento caro que oscila entre los 500,000 MXN y 900,000 MXN. Por esa razón, para gran parte de la población en México es difícil tener acceso a servicios de atención eficaces y equitativos que sean congruentes con su condición socioeconómica. Con la intención de reducir significativamente el costo de un reemplazo valvular, en el área de innovación tecnológica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se encuentran en desarrollo dos sustitutos de válvulas aórticas, cada uno diferenciado por su técnica de implantación (quirúrgicamente o por técnicas transcatóter) y riesgo asociado según las características del paciente.

Así, la justificación de mi trabajo se encuentra en la etapa de validación ya que antes de comenzar con su implantación es necesario comprobar que ambos sustitutos tienen una función adecuada dentro del marco regulatorio internacional debido a que en dispositivos cardiovasculares es muy rara la existencia de documentos probatorios para su validación en el país.

La validación de los sustitutos ocurre a partir de la evaluación *in vitro* (con ayuda de equipo especializado) para caracterizar el comportamiento hidrodinámico (en condiciones fisiológicas) y durabilidad. En ese sentido, en el presente documento se describe el proceso de evaluación e implementación de una metodología para la correcta evaluación *in vitro* en sustitutos de válvulas aórticas debido a que las fuentes de variabilidad se pueden encontrar en cualquier parte durante la realización de las pruebas.

OBJETIVOS.

1. Comprender el funcionamiento de los probadores adquiridos por el Área de Innovación Tecnológica Cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” para la evaluación *in vitro* de sustitutos de válvulas aórticas.
2. Implementar una metodología para operar y calibrar el equipo utilizado para la evaluación hidrodinámica y de durabilidad de los sustitutos de válvulas aórticas. La metodología debe resumirse a pasos simples con la intención de hacer que la evaluación sea un proceso reproducible por personal técnico.
3. Identificar los requerimientos necesarios según la normativa internacional para la evaluación *in vitro* en sustitutos de válvulas aórticas. La correcta comprensión de resultados permitirá disminuir los errores y obtener datos congruentes.
4. Realizar pruebas hidrodinámicas y de durabilidad en sustitutos de válvulas aórticas. En estas primeras etapas, para implementar un plan de trabajo es necesario asegurar que se tiene la capacidad de emitir reportes que cumplan según los requerimientos de la norma ISO 5840 y que, además se comprende el proceso de evaluación.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

Presentación

El Instituto Nacional de Cardiología (INC) es el centro que forma el mayor número de especialistas cardiovasculares en el país. Además, es un centro de referencia de tercer nivel multidisciplinario (el primero en el mundo [5]) pues, las funciones que desempeña son [6]:

1. Atención médica especializada
2. Educación profesional superior
3. Investigación científica

Historia

En 1924, la medicina en el país se comenzó a separar en especialidades y el departamento de cardiología se convirtió en la primera especialidad en dar servicio. Dicho departamento estuvo bajo el mando del Dr. Ignacio Chávez [7].

El 18 de abril de 1944 se inauguró el Instituto Nacional de Cardiología en avenida Cuauhtémoc, por el entonces presidente de la República Manuel Ávila Camacho en una ceremonia que reunió a la comunidad científica de todo el continente, fue tal el éxito que se consideró el Primer Congreso Iberoamericano de Cardiología [5]. Sin embargo, no fue hasta 1976 que se comenzó con la construcción del complejo que se conoce en la actualidad [7].

Después de casi 50 años de vida, en el INC aproximadamente 2,500 médicos de todo el mundo han hecho estancias y residencias de estudio (de los cuales 900 cardiólogos han sido mexicanos) [7].

Los hallazgos que se le atribuyen al INC son tan importantes que cimentan las bases de procedimientos médicos que al día de hoy se siguen realizando en el mundo. Por ejemplo, el cateterismo y la realización de valvuloplastias [7].

Organización.

Se tiene una organización jerárquica (como se muestra en el esquema 1) para delegar funciones.



Esquema 1. Organigrama del Instituto Nacional de Cardiología [8], [9]. Se tiene señalado en rojo la relación desde la dirección general hasta el área dónde realicé mi trabajo profesional.

Descripción del puesto de trabajo

En la dirección de investigación se tienen los objetivos de desarrollar proyectos relacionados al tema cardiovascular con el trabajo conjunto entre las diferentes áreas dentro del INC. Sin embargo, la interacción puede darse en diferentes enfoques y niveles, de ahí que la dirección se ramifique en subdirecciones con objetivos aún más específicos.

Mi lugar de trabajo está dentro del Área de Innovación Tecnológica Cardiovascular, comúnmente llamada AINTEC (por sus siglas) que, es un área vinculada al desarrollo de proyectos ingenieriles para el tratamiento y diagnóstico de diferentes cardiopatías. Por esa razón, el AINTEC dispone de equipamiento muy diverso que le permite el avance en general de los proyectos (equipos de manufactura aditiva, corte láser y área de maquinado) y equipamiento enfocado a procesos muy específicos de un proyecto en desarrollo (probadores para pruebas hidrodinámicas y de durabilidad, sistema de impregnación, arreglo óptico para corte de pericardio etc.).

Cada proyecto en marcha dentro del AINTEC está orientado a distintos objetivos, como, por ejemplo:

- Desarrollo de un stent¹ coronario.
- Desarrollo de una válvula aórtica de tejido biológico para su implantación por procedimiento quirúrgico (SAV).
- Desarrollo de una válvula aórtica de tejido biológico para su implantación por técnicas transcatóter (TAV).

En fin, mi puesto de trabajo estuvo enfocado en los equipos utilizados para la evaluación hidrodinámica y de durabilidad en de los sustitutos de válvulas aórticas (quirúrgicos y transcatóter). Por esa razón durante mi estadía profesional (que comprende de enero del 2023 a octubre del 2023) tuve que comprender el funcionamiento, calibración y mantenimiento (correctivo y preventivo) del equipo. Posteriormente fue necesaria la revisión de distinto tipo de bibliografía que me permitiera dar el correcto uso al equipo, como lo son:

- Contexto actual de los sustitutos de válvulas cardíacas
- Normas regulatorias para la evaluación hidrodinámica y de durabilidad (*in vitro*²)
- Marcos de referencia del comportamiento idóneo de un sustituto valvular aórtico.

Una vez comprendido lo anterior simplifiqué toda la información en diagramas de proceso y guías rápidas que le permitieran al personal técnico del AINTEC realizar pruebas reproducibles y que al mismo tiempo cumplieran con la normativa internacional.

Además estuve inmerso en el diseño CAD, recibí una capacitación por parte del fabricante de los probadores *Pulse Duplicator* y *HiCycle* (Vivitro Labs Inc., Victoria, BC Canadá), presencié pruebas preclínicas en modelos porcinos en dónde se implantaron los sustitutos que se evaluaron y tuve la oportunidad de conocer los procesos para la realización de válvulas biológicas y dispositivos TAV en la planta de Medtronic Tijuana que, es una empresa de renombre que comercializa dispositivos cardiovasculares por todo el mundo. Todas las actividades mencionadas anteriormente me permitieron integrar el conocimiento adquirido y así, realizar la evaluación en más de 30 sustitutos valvulares aórticos.

¹ Pequeño tubo de malla que generalmente se utiliza para mantener abiertas las arterias y vasos del cuerpo.

² Pruebas realizadas en dispositivos de laboratorio y fuera de organismos vivos

ANTECEDENTES

Todos los seres vivos necesitan nutrientes y un mecanismo que les permita remover desechos del organismo. Para los organismos unicelulares resulta una actividad sencilla pues, existe una constante interacción con el ambiente [10]. Sin embargo, el cuerpo humano es un organismo más complejo que no tiene la capacidad de realizar este intercambio de una manera directa. Para ello, se tiene el aparato cardiovascular, compuesto por el corazón y vasos sanguíneos que, en esencia mediante su acción conjunta se produce el intercambio entre las células y la sangre y posteriormente entre la sangre y el ambiente [10].

El Corazón

El corazón es una bomba que recibe y eyecta sangre durante toda la vida (unas 100 000 veces por día, es decir, 35 000 000 de latidos por año [2]). La sangre llega por las venas a una presión baja y posteriormente, con los movimientos de contracción dentro de las cámaras cardiacas se le transfiere energía (aumentando su presión) para ser expulsada hacia distintas partes del cuerpo [10].

Anatomía

Tabla 1. Anatomía del corazón [2]	
	Tamaño (Largo x Ancho x Espesor)
	12 x 9 x 6 [cm]
	Peso
	Mujeres: 250 [g] Hombres: 300 [g]
	Localización
	Sobre el diafragma, dos tercios del corazón se encuentran a la izquierda de la línea media del cuerpo.
	Paredes
	Epicardio, Miocardio y Endocardio
	Cavidades
	Aurículas: Izquierda y Derecha (reciben sangre) Ventriculos: Izquierdo Derecho (eyectan sangre)

Figura 1. Anatomía del Corazón [11]

Circulación sistémica y pulmonar

Como se mencionó anteriormente, el corazón bombea sangre durante toda la vida. Este proceso ocurre en dos circuitos diferenciados según el lado por dónde se recibe y expulsa la sangre, denominados, circulación sistémica (lado izquierdo) y circulación pulmonar (lado derecho). A pesar de eso, el intercambio se produce con el ordenamiento en serie de ambos circuitos pues, en la circulación pulmonar, la sangre se oxigena para luego regresar al corazón y mediante la circulación sistémica ser distribuida a todas partes del cuerpo (a excepción de los pulmones) [2].

Válvulas cardíacas

La eficiencia del corazón está muy relacionada con la sincronización y funcionamiento de las válvulas cardíacas que, reaccionan ante los diferentes cambios de presión para permitir el paso del flujo en una sola dirección [2]. Básicamente, con la apertura de la válvula, el flujo sanguíneo se mueve de un sitio de mayor presión hacia uno con menor presión y cuando el diferencial de presión se da en el sentido opuesto, la válvula comienza con su cierre.

Válvulas Auriculoventriculares (AV)

El nombre es designado por su localización, es decir, una válvula auriculoventricular (AV) es aquella que se encuentra entre la aurícula y el ventrículo. Tal es el caso de las válvulas mitral y tricúspide. Este tipo de válvulas permiten el paso del flujo dentro de las cavidades del corazón, es decir, cuando una válvula AV se encuentra abierta, el flujo pasará de la aurícula hacia el ventrículo [2].

Válvulas Semilunares (SL)

El nombre está relacionado al aspecto a medialuna de las valvas. Tal es el caso de las válvulas aórtica y pulmonar. Este tipo de válvulas permiten la eyección del flujo hacia fuera del corazón, a distintas partes del cuerpo. La apertura de las válvulas SL se produce durante la contracción ventricular debido a que la presión dentro de los ventrículos supera a la presión fuera del corazón [2].

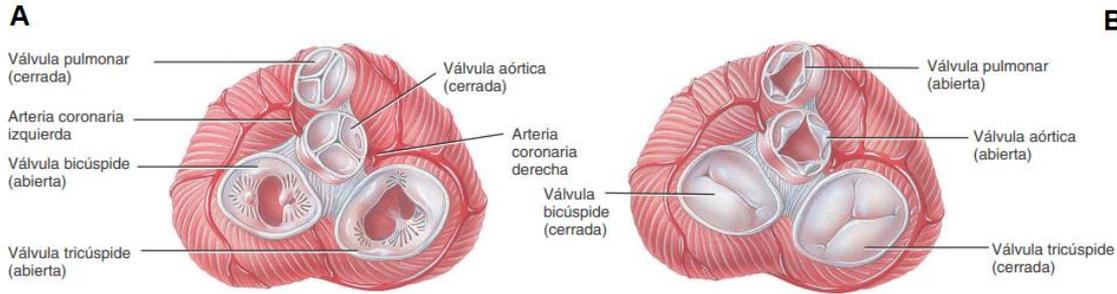
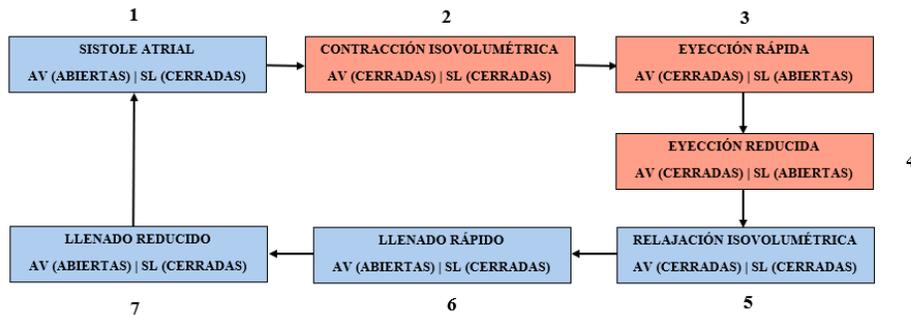


Figura 2. Vista superior de las válvulas cardiacas. A. Válvulas AV (abiertas) y SL (cerradas), es decir, la sangre fluye de las aurículas a los ventrículos. B. Válvulas AV (cerradas) y SL (abiertas), es decir, la sangre es eyectada hacia fuera del corazón. Imagen modificada de [2]

Ciclo Cardiaco

El ciclo cardiaco se define como el conjunto de eventos durante un latido, dividido en: sístole y diástole. La sístole se relaciona a la contracción y eyección ventricular, mientras que la diástole se relaciona al resto del ciclo cardiaco, incluida la relajación y llenado ventricular [10].



Esquema 2. Descripción del ciclo cardiaco en términos del estado de las válvulas cardiacas auriculoventriculares (AV) y semilunares (SL). Remarcado en azul se tiene la etapa diastólica y en rojo la etapa sistólica (tomando como referencia el ventrículo).

Así, con ayuda del esquema 2, el corazón puede ser visualizado cómo un mecanismo de bombeo simultáneo que constantemente direcciona la sangre a distintas partes del cuerpo, es decir, ambos lados del corazón reciben y eyectan sangre de manera simultánea. Para el desarrollo de este informe nos enfocaremos en el lado izquierdo del corazón cuyo comportamiento es el observado en la figura 3.

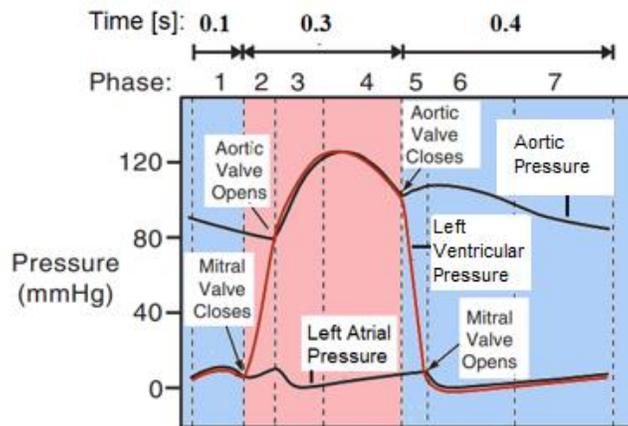


Figura 3. Ciclo cardíaco de la circulación sistémica. El tiempo que se toma como referencia es de una persona con una frecuencia cardíaca de 75 [bpm] (Rango Normal). Imagen modificada de [10]

Gasto Cardíaco

Generalmente, la actividad del corazón se expresa en términos de su gasto cardíaco que, es la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo (izquierdo o derecho) por minuto [2], [10].

La expresión para determinar el gasto cardíaco es [2]:

$$GC \left[\frac{ml}{min} \right] = SV \left[\frac{ml}{latido} \right] \times FC \left[\frac{latidos}{min} \right] \dots (1)$$

SV → Volumen de Sangre eyectado por el ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco

FC → Frecuencia Cardíaca

GC → Gasto cardíaco

La frecuencia cardíaca es una razón del número de ciclos cardíacos realizados por el corazón durante un minuto. Así, se tiene la siguiente caracterización de desempeño:

- Bradicardia (Frecuencia Baja). Una frecuencia por debajo de los 50 [bpm]
- Frecuencia Normal. Una frecuencia entre 60 [bpm] y 80 [bpm]
- Taquicardia (Frecuencia Alta). Una frecuencia superior a los 100 [bpm]

El gasto cardíaco en un adulto está en un promedio de 5 a 6 [L/min] [2], [10].

Valvulopatías

Generalmente hay dos defectos que complican el comportamiento de las válvulas: estenosis e insuficiencia [2], [10] y de las cuatro válvulas cardiacas, la válvula aórtica es la que más se reemplaza [2].

Estenosis Aórtica

La estenosis es una disminución en el orificio por dónde pasa el flujo sanguíneo ocasionado por la acumulación de calcio que, también se adhiere a las valvas e impide que sigan su trayectoria de apertura por completo (disminuyendo su diámetro) [10]. Además, con la estenosis se tienen gradientes de presión más altos debido a que el flujo sanguíneo aumenta su velocidad (por la disminución del diámetro). Físicamente la expresión para determinar el flujo (F) es: [10]

$$F = V \times A \dots (2)$$

Dónde V es la velocidad y A es el área por dónde pasa el flujo (en este caso el orificio calcificado de la válvula). De manera que, si el flujo permanece sin cambios y el área por dónde pasa disminuye, la velocidad aumentará (una variable muy relacionada a la turbulencia) [10]. Algunos autores mencionan la existencia de cambios significativos en la hemodinamia cuando el área valvular esta reducida a más o menos una cuarta parte [12].

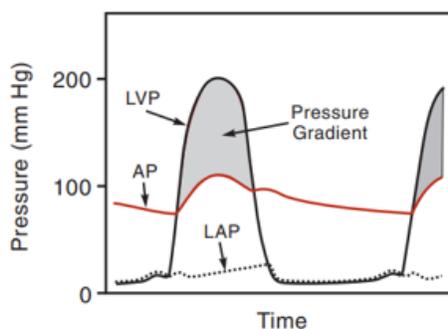


Figura 4. Ejemplificación de la estenosis aórtica. Se observa un gradiente de presión alto (gris) pues, la presión en el ventrículo izquierdo es mucho mayor a la presión aórtica (presiones en ambos lados de la válvula aórtica). Figura modificada de [10]

Insuficiencia Aórtica

La insuficiencia está relacionada al cierre parcial de las valvas, es decir, la válvula no se cierra por completo causando que la sangre fluya en sentido retrogrado (regurgitación) [10]. Específicamente en la insuficiencia aórtica, la sangre también entra desde la aorta al ventrículo izquierdo durante el periodo del ciclo cardiaco en dónde la válvula aórtica, se supone debe permanecer cerrada. Por lo anterior, la sincronización del lado izquierdo del corazón se compromete pues: 1. No hay relajación isovolumétrica (válvula mitral y válvula aórtica cerradas). 2. El volumen de sangre en el ventrículo aumenta debido a que el llenado se da por ambos lados. 3. El flujo sanguíneo durante la eyección disminuye [10].

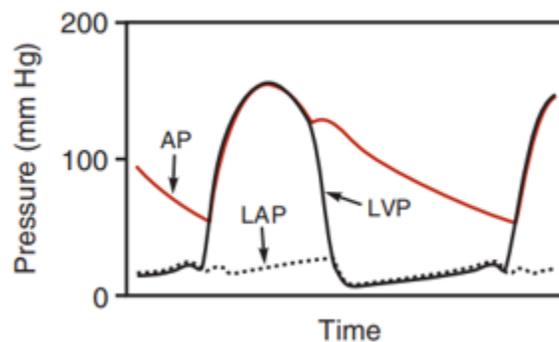


Figura 5. Insuficiencia Aórtica. Se observa un incremento en la presión aórtica (rojo) y ventricular (negro) debido al sobrellenado ventricular, además la presión aórtica durante el periodo de relajación tiene una caída muy pronunciada. Figura modificada de [10]

Sustitutos de válvulas aórticas

Normalmente se recomienda un sustituto valvular cardiaco cuando la función de la válvula nativa compromete la vida del paciente. En la mayoría de los casos, es la última opción de tratamiento, incluso antes de reemplazo se busca una reparación valvular [13] pues, al día de hoy, no existe un sustituto valvular que pueda replicar el comportamiento de una válvula nativa [14], [15]. Sin embargo, las valvulopatías van en aumento [16] y el reemplazo valvular se hace necesario debido a que puede restaurar el comportamiento del flujo sanguíneo y así, prolongar la vida [17]. Aproximadamente el 45 % de las enfermedades valvulares afectan a

la aorta y si no hay un reemplazo valvular cuando la estenosis es grave, el 80 % de los pacientes morirán en un lapso de 2 a 5 años [18], [19].

Los requerimientos idóneos para un sustituto valvular son: 1. Que la sangre fluya sin obstrucciones a través de la válvula abierta 2. Minimizar la regurgitación 3. Biocompatibilidad 4. Durabilidad [20], [21]. Todo lo anterior, sin comprometer las actividades que realice el paciente durante su vida cotidiana.

Según el procedimiento, existen dos tipos para la selección de un sustituto valvular:

1. Por cirugía de corazón: SAVR (*Surgical Aortic Valve Replacement*)
2. Por cateterismo cardíaco: TAVR (*Transcatheter Aortic Valve Replacement*)

De hecho, la Asociación Americana de Cardiología proporciona una guía para la elección del procedimiento (Tabla 2 [12]) relacionada a los riesgos y condición del paciente.

Tabla 2. Recomendaciones para la elección de SAVR versus TAVR [12].	
Descripción	Recomendación
Pacientes menores a 65 años o con una esperanza de vida superior a los 20 años.	SAVR
Pacientes cuya edad está dentro del rango de los 65 a 80 años.	SAVR / TAVR
Pacientes mayores a 80 años o más jóvenes en dónde la esperanza de vida es inferior a los 10 años.	TAVR
Pacientes que requieren un reemplazo valvular cuya anatomía no permite el procedimiento TAVR.	SAVR
Pacientes de cualquier edad con un riesgo quirúrgico muy alto o prohibitivo	TAVR (Sólo si la esperanza de vida supera los 12 meses)
Pacientes en dónde la esperanza de vida por cualquiera de los dos procedimientos sea menor a los 12 meses.	Ningún procedimiento, se recomienda atención paliativa.

En general, el procedimiento está relacionado con el tipo de sustituto valvular a utilizar, de ahí el origen de su nombre: TAV (*Transcatheter Aortic Valve*) o SAV (*Surgical Aortic Valve*). Cada sustituto tiene características muy específicas que hacen necesaria su explicación por separado. Además, como se mencionó en la descripción del puesto de trabajo, realicé las pruebas *in vitro* de ambos sustitutos valvulares.

Sustitutos Quirúrgicos de Válvulas Aórticas (SAV)

Se dice que son sustitutos quirúrgicos debido al procedimiento utilizado para su implantación, en dónde es necesaria una cirugía. A grandes rasgos, es un procedimiento de 3 a 5 horas en dónde se realiza un corte en el pecho (de aproximadamente 25 cm) con la intención de tener un acceso directo al corazón para retirar la válvula dañada y posteriormente suturar el SAV (mecánico o biológico) en su lugar [17].

Hay dos tipos de sustitutos utilizados para el reemplazo valvular por procedimiento quirúrgico:

- Sustitutos mecánicos (válvulas mecánicas). Hechos de materiales resistentes (por lo que son muy duraderos) cuya implantación implica el uso de anticoagulantes de por vida [20], además, algunos diseños generan ruido [22].
- Sustitutos biológicos (válvulas biológicas). Hechos con tejido animal, aunque su implantación no requiere el uso de anticoagulantes de por vida (sólo durante los primeros tres meses [23]), su durabilidad es menor respecto a las válvulas mecánicas debido a la degeneración del colágeno y calcificación de las valvas[20].

Los dispositivos SAV aún son los más utilizados para el reemplazo valvular [24], [25] en una proporción del 80% para válvulas biológicas [26] y a medida que avanza la medicina, se espera que el uso de válvulas mecánicas disminuya [3]. Es tanta la variedad en el mercado que, desde el primer reemplazo valvular en la década de 1950, al día de hoy, se tienen más de 50 diseños [27].

Generalmente el punto de partida para la elección de una válvula mecánica o biológica está en términos de su durabilidad y la edad del paciente. Las válvulas biológicas son recomendadas en pacientes mayores de 65 años, en tanto las válvulas mecánicas en pacientes menores de 50 años [12], [28]. Aún existe cierta incertidumbre en pacientes dentro del rango de 50 a 65 años y entran en consideración otros factores como el estilo de vida, preferencias o incluso, la anatomía y la hemodinamia esperada. Sin embargo, si se logra aumentar la durabilidad de las válvulas biológicas la elección será sencilla.

Las principales causas del deterioro están relacionadas a un daño no estructural y son:

1. Endocarditis. Es una infección que afecta a las cavidades y válvulas del corazón ocasionada por la implantación de un cuerpo externo en un área infectada [26], [29].



Figura 6. Endocarditis en SAV: (A) mecánica y (B) biológica. Imagen modificada de [26]

2. Panus. Es el crecimiento de tejido en el SAV que, en cierta forma, es una respuesta natural del cuerpo para cicatrizar. El crecimiento de un panus moderado disminuye el riesgo de regurgitación y trombosis (ya que se sella por completo la sutura). Sin embargo, el deterioro está relacionado a la presencia de panus sobre las valvas del SAV debido a que se engrosan, aumentan su rigidez y comprometen su trayectoria de apertura y cierre (causando estenosis e insuficiencia) [23].

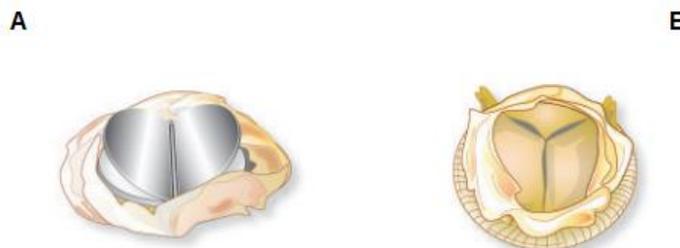


Figura 7. Panus en SAV: (A) mecánica y (B) biológica. Imagen modificada de [26]

3. Trombosis. Es la formación de coágulos ocasionada por la interacción de una válvula artificial y la sangre.



Figura 8. Trombosis en SAV: (A) mecánica y (B) biológica. Imagen modificada de [26]

A diferencia del daño no estructural que, está presente en ambos tipos de SAV (mecánicos y biológicos), el daño estructural está mayormente relacionado a válvulas biológicas.



Figura 9. Deterioro estructural en un SAV biológico. Imagen modificada de [26]

Sustitutos mecánicos

Una válvula mecánica es un sustituto valvular quirúrgico cuyas valvas y estructuras de soporte son de algún material resistente y duradero, normalmente carbón pirolítico [14], por sus propiedades de biocompatibilidad, gran resistencia a la trombosis y al desgaste. Las válvulas mecánicas marcan el inicio del reemplazo valvular como una opción a valvulopatías graves pues, han sido utilizadas desde 1952 y dentro de las opciones que se tienen al **día** de hoy es una de las opciones más confiables [27]. La principal ventaja de una válvula mecánica es su durabilidad, por tal motivo son la opción idónea para pacientes jóvenes ya que la probabilidad de una reintervención es muy baja [26].

El mecanismo de acción de una válvula mecánica aún representa un área de oportunidad debido a que cuando ocurre la apertura, la sangre no fluye libremente (hay turbulencia) y durante el cierre, al ser tan abrupto, existe regurgitación [26], es decir, físicamente hay una pérdida de energía. Además, en distintos puntos de la válvula existen esfuerzos cortantes que dañan la sangre y activan la coagulación [3], [30]. Por las razones anteriores, es necesario una terapia anticoagulante de por vida que, implica un cambio permanente en el estilo de vida del paciente [4], [26], [31].

Sustitutos biológicos

En 1960, las válvulas biológicas llegaron al mercado como una opción a las válvulas mecánicas por su similitud morfológica [23] y capacidad para imitar de mejor manera los patrones de flujo de una válvula nativa [3], [32].

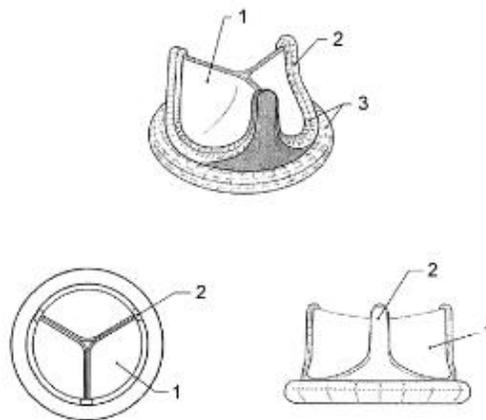


Figura 10. Ejemplos de sustituto de valvular biológico (1) valvas (2) soporte (3) recubrimiento. Imagen modificada de [33]

Las valvas de una válvula biológica están hechas a partir de tejido animal [14], [34], normalmente se trata de pericardio bovino ya que tiene una mejor hemodinamia y gradientes de presión más bajos [26].

Sin embargo, la vida útil de una válvula biológica es 10 a 15 años [3], [26], [32] debido a la degeneración o calcificación en donde grandes depósitos de calcio se empiezan a adherir y endurecer aumentando la probabilidad de que se manifieste la insuficiencia (por el rompimiento de las valvas) y/o estenosis (por el endurecimiento del calcio y posterior

disminución de diámetro valvular) [23]. Es necesario mencionar que la calcificación ocurre con el tiempo y que incluso en periodos tempranos (posteriores a la implantación), a nivel histológico habrá presencia de calcio [3], [23], [32]. Por tal motivo, no son un dispositivo idóneo en pacientes jóvenes [3], [23], [26], [35], [36].

Tabla 3. Tasa de disfunción de una válvula biológica [23]	
Durabilidad	Probabilidad de falla
5 años	Menor al 1%
10 años	20% - 30%
15 años	Mayor al 50 %

Sustitutos de Válvulas Aórticas mediante técnicas Transcatéter (TAV)

Para tratar la estenosis aórtica se tiene como solución idónea el TAVR por ser un procedimiento menos invasivo en comparación con los métodos convencionales [37]. Básicamente, el procedimiento consiste en insertar un catéter³ al sistema arterial del cuerpo y direccionarlo hasta el corazón para una posterior expansión⁴ [38]. Normalmente la incisión puede hacerse desde diferentes puntos del cuerpo con la intención de tener una mejor ruta: [39]

1. Por la arteria femoral (método transfemoral)
2. Por una arteria grande en el pecho (método transaórtico/subclavio)
3. Por la punta del ventrículo izquierdo (método transapical)

Una de las desventajas de este procedimiento es que, a diferencia de los procedimientos a corazón abierto donde es posible remover las deposiciones de calcio en las valvas y raíz aórtica [40], existe una distorsión para el despliegue de la TAV, es decir, debido a la calcificación no siempre se tienen geometrías circulares y pueden existir casos con

³ Dispositivo médico de forma cilíndrica flexible (el diámetro está en el rango de 14 Fr a 18 Fr) que facilita el recorrido y entrega del TAV. Sobre el catéter viene montado y comprimido el dispositivo TAV.

⁴ La expansión puede darse de 2 maneras: 1) Expandibles por balón (se inyecta solución desde el catéter para inflar el balón y expandir el TAV al diámetro deseado) 2) Auto expandibles (TAVS hechas de nitinol).

geometrías elípticas. A causa de eso, aumentan los gradientes de presión, los esfuerzos cortantes y el fluido tiende a ser turbulento [37], [40].

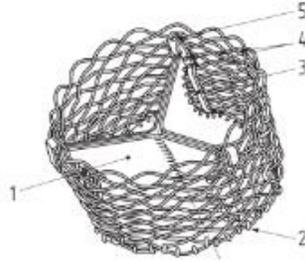
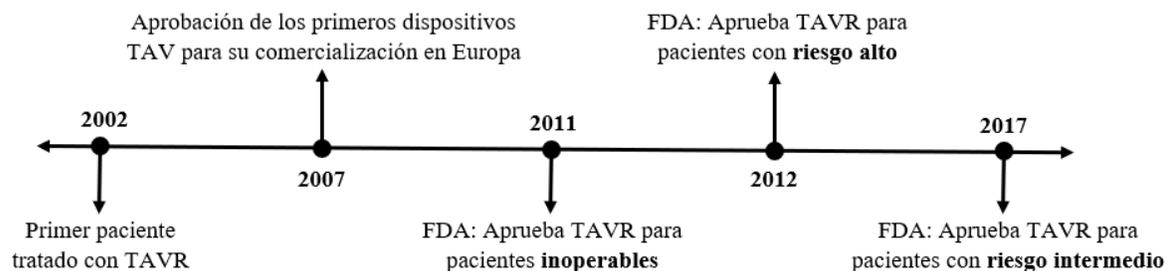


Figura 11. Ejemplo de un sustituto de válvula aórtica transcater (1) valvas (2) extremo ventricular (3) postes (4) hoyos de sujeción (5) extremo aórtico. Imagen modificada de [41]

En la actualidad, todos los dispositivos TAV aprobados para su comercialización consisten en un dispositivo compuesto de una estructura de soporte y valvas hechas a partir de tejido animal [42]. Por el tipo de material del que están hechas sus valvas, los riesgos asociados de deterioro son similares a los de una válvula biológica [43]. No obstante, también hay riesgos específicos al TAV, como lo son:

- Daño durante la compresión. Un objetivo del diseño de dispositivos TAV es tener un perfil de cruce menor, esto se logra mediante la compresión radial del dispositivo sobre un sistema de entrega (catéter). Sin embargo, se ha demostrado que pueden existir daños mecánicos durante la compresión [44], [45] y el despliegue en el sitio de entrega [46], [47] pues, las fibras de colágeno se fragmentan [48]. El daño de las valvas aumenta en perfiles más pequeños [45] y con la duración de la compresión [48].
- Fuga paravalvular. Se refiere a la fuga de sangre alrededor del anillo.
- Mayor regurgitación. Con los dispositivos TAV, la regurgitación aumenta aproximadamente en un 5 % [49].
- Migración de la válvula. La mayoría de las TAV se sobreexpanden contra la raíz aórtica y las valvas calcificadas para mantener la válvula en su lugar debido a que la migración ocurre por un anclaje incorrecto [19].

Más de 150,000 pacientes se han beneficiado desde la primera implantación de un TAV en 2002 [37], [50]. Al inicio estos dispositivos se colocaban en pacientes de edad muy avanzada y con alto riesgo de operación (o incluso inoperables). Al día de hoy, el procedimiento ha sido aprobado por la FDA para pacientes con riesgo intermedio [19], [22], [37], [51]. Sin embargo, debido a la falta de bibliografía que respalde su durabilidad aún tiene sus limitaciones para ser considerada una alternativa en pacientes jóvenes [19].



Esquema 3. Perspectiva de los dispositivos TAV para el tratamiento de Estenosis Aórtica. Diagrama hecho a partir de la información [19] . El nivel de riesgo se basa en la probabilidad de muerte por un procedimiento SAVR: 1) Bajo (menor al 4%) 2) Intermedio (4% al 7%) 3) Alto (8% en adelante) [39]

Aún no se dispone de evidencia clínica para respaldar la durabilidad de un TAV debido a que el procedimiento fue formalmente aceptado por la Unión Europea y Estados Unidos entre 2007 y 2011. En ese sentido, se espera que se publique evidencia entre el 2020 y 2025 de protocolos clínicos a largo plazo para respaldar la durabilidad de 10 a 15 años [52]. Hay evidencias en pruebas clínicas que reportan una vida funcional de 5 a 8 años [53], [54], [55], [56]. Además, para evaluar la durabilidad en pruebas clínicas es necesario que la población de pacientes seleccionada para el protocolo tenga una esperanza de vida mayor respecto a la durabilidad esperada del dispositivo TAV [53].

Nuevos enfoques

El diseño de sustitutos de válvulas cardiacas sigue siendo un área de oportunidad ya que el objetivo es extender la durabilidad y replicar el comportamiento de una válvula nativa. Con ese fin, existen diferentes enfoques para aumentar las ventajas y disminuir los riesgos asociados. Sin embargo, aunque este reporte se enfoca en los sustitutos existentes cuya función y eficiencia está comprobada, es importante mencionar las perspectivas futuras en el campo del reemplazo valvular.

a) Válvulas poliméricas (PHV)

Algunos autores remarcan que el mercado de las SAV convencionales será reemplazado por las PHV (*Polimeric Heart Valve*) pues, combinan la durabilidad de las válvulas mecánicas y el rendimiento hidrodinámico de las válvulas biológicas, además, la fabricación de válvulas poliméricas puede automatizarse [3]. Incluso, también está la alternativa de hacer dispositivos TAV con valvas poliméricas. Sin embargo, ambos sustitutos diseñados bajo este enfoque aún se encuentran en desarrollo [42]. Como ejemplo se tiene la válvula Tria (Foldax Inc., Salt Lake City, UT, USA) que, aunque es la primera PHV implantada en humanos (2019), aún está en el proceso de validación clínica [57].

b) Válvulas por Ingeniería de tejidos (TEHV)

Como alternativa a los sustitutos convencionales (SAV y TAV) se argumenta que el avance de la ciencia permite la inclusión de un nuevo sustituto diseñado por ingeniería de tejidos, TEHV (*Tissue Engineering Heart Valve*). Una TEHV idónea debería cumplir con todos los requerimientos planteados de durabilidad y función, y a diferencia de los sustitutos de válvulas cardiacas mencionados anteriormente se espera que en pacientes pediátricos se tenga la capacidad de crecer y adaptarse hasta la adultez. La justificación de una TEHV consiste en el diseño de un andamio para la implantación de células. Algunos enfoques más avanzados implican la recelularización con células completamente del paciente con el objetivo de promover el desarrollo de propiedades similares a las valvas nativas. Con esto, se espera que el crecimiento del tejido ocurra después de la implantación en el paciente [20]. Pero, aún es un enfoque muy nuevo.

CONTEXTO PROFESIONAL Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Mortalidad y Morbilidad

Según la OMS [1], las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, con aproximadamente 17.9 millones de defunciones por año. De igual manera, en México, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y según el INEGI [58], tan sólo en el primer semestre del 2023 se registraron 97,187 defunciones. Se estima que para el año 2050, más de 1 millón de pacientes necesitará un reemplazo valvular [3], [4].

Tan sólo en el INC, según su portal de transparencia [59], las cifras relacionadas a valvulopatías entre el periodo de 2011 y 2021 son:

Periodo	Morbilidad		Mortalidad	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
2011	242	4.22	18	5.88
2012	304	5.38	23	6.55
2013	295	5.3	19	5.96
2014	279	4.94	18	6.10
2015	316	5.55	20	6.35
2016	326	5.63	26	7.43
2017	291	5.21	37	10.45
2018	339	6.34	25	8.04
2019 ENE-MAR	85	6.05	53	5.95
2020 JUL-SEPT	26	2.97	3	3.95
2020 OCT-DIC	---	---	3	4.11
2021 ENE-MAR	18	2.21	---	---
2021 ABRIL-JUN	56	5.33	7	11.67

Investigación y desarrollo

Es necesario tener en cuenta que el reemplazo valvular es un procedimiento caro que oscila entre los 500,000 MXN y 900,000 MXN por lo que es una opción muy relacionada a la posición socioeconómica del paciente y en países en desarrollo (cómo México) la mayoría de los habitantes no tiene acceso.

Dispositivos en desarrollo TAV y SAV

Actualmente, el Área de Innovación Tecnológica Cardiovascular se encuentra desarrollando dos sustitutos valvulares:

- Sustituto valvular para su implantación por técnicas transcáteter hecho de una estructura de Cr-Co y valvas de pericardio porcino.



Figura 12. TAV INC. A la izquierda se observa la estructura hecha de una aleación Cr-Co y a la derecha uno de los primeros diseños con pericardio bovino.

- Sustituto valvular quirúrgico flexible hecho con una estructura de Cr-Co y valvas de pericardio bovino.



Figura 13. SAV INC

Regulación

El organismo regulador más importante es la Organización Internacional de Normalización (ISO por sus siglas en inglés) que conjunta diversas organizaciones nacionales con el objetivo de establecer estándares a nivel mundial. Sin embargo, la mayoría de las veces, es sólo documentación informativa y no obligatoria cuyo objetivo de ser publicada es proporcionar un panorama general del avance y los requisitos mínimos de cualquier dispositivo que se revise [60]. Los documentos ISO se apoyan en bibliografía especializada. Normalmente este tipo de bibliografía son normas o procedimientos técnicos muy detallados para la realización y validación de pruebas [60].

El enfoque de las normas ISO es utilizado para el desarrollo de dispositivos por parte de los fabricantes y como una herramienta de evaluación por parte de los organismos regulatorios [14].

Regulación de Sustitutos Valvulares

En Estados Unidos, la FDA implementó un esquema de clasificación basado en el riesgo que define los requerimientos para la comercialización de dispositivos médicos. Bajo ese esquema, un sustituto de válvula cardíaca es clase III⁵, para dicha clase se requiere una aprobación previa a su comercialización (PMA) que, en esencia es una solicitud que reúne toda la información del dispositivo (descripción, pruebas preclínicas, pruebas clínicas, riesgos asociados etc.) para validar científicamente la seguridad y eficacia antes de su comercialización [20].

En Europa, no existe supervisión directa de ningún organismo gubernamental, la regulación está bajo la supervisión de organizaciones privadas con fines de lucro conocidas como organismos notificados que emiten la marca *Conformité Européene* (CE) para permitir la comercialización dentro de la Unión Europea. La regulación en Europa es más favorable para el fabricante debido a que sólo se debe asegurar que el dispositivo funciona según el objetivo de su diseño y que es seguro en el paciente [20].

⁵ Un dispositivo que mantiene la vida y que por su impacto en la salud y seguridad del paciente es considerado de riesgo alto [74]

Sin embargo, para sustitutos valvulares, las normas ISO 5840 son adoptadas como normas armonizadas y están respaldadas por la comisión europea y, de igual manera, son reconocidas por la FDA [14].

Las series ISO 5840 se componen de tres partes (o documentos especializados):

- *ISO 5840-1, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements*
- *ISO 5840-2, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses —Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes* (para dispositivos SAV)
- *ISO 5840-3, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses —Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques* (para dispositivos TAV)

La importancia de esta norma consiste en la identificación de características importantes para la evaluación hidrodinámica y de durabilidad. Sin embargo, no se especifica un procedimiento sistemático para la realización de las pruebas.

METODOLOGÍA

Mi trabajo puede segmentarse en tres etapas:

1. Comprender el funcionamiento de los probadores

En esta etapa tuve que adaptarme a las necesidades del departamento debido a que los probadores llegaron durante mi estadía profesional y pese a la capacitación que recibió el personal del AINTEC por parte del fabricante se requería prestar más atención para identificar el nivel de control en la realización de las pruebas, la calibración y el mantenimiento del equipo. Por esa razón, recurrí a la lectura de manuales (para la operación del equipo y de software) y bibliografía que me permitiera entender el contexto de los sustitutos valvulares que se están desarrollando en el AINTEC. En este paso realicé las primeras pruebas *in vitro*.

2. Implementar un protocolo para la realización de pruebas *in vitro*

Una vez que comprendí la operación del equipo tuve que simplificar toda la información a un algoritmo sencillo que permitiera que el personal técnico fuera capaz de operar ambos probadores sin ningún problema. Para este paso realicé diagramas de proceso y guías rápidas con una descripción sencilla cuya intención fue aumentar la repetibilidad y reducir la probabilidad de error.

3. Identificar los parámetros para llevar a cabo las pruebas según la documentación regulatoria.

En este paso pude relacionar el conocimiento adquirido de los probadores y la realización de pruebas con la normativa regulatoria. De alguna manera, conjunté mi experiencia teórica y práctica para tener la capacidad de realizar pruebas *in vitro* que ratificaran el desempeño de los sustitutos valvulares según los requerimientos de la norma ISO 5840.

Descripción de los probadores

El uso de probadores se justifica durante todas las etapas antes del inicio de protocolos clínicos (en humanos) de algún sustituto de válvula cardiaca. Específicamente en el AINTEC se adquirieron dos probadores:

1. *Pulse Duplicator* (Vivitro Labs Inc., Victoria, BC, Canadá): Proporciona acceso en tiempo real a la realización de pruebas preliminares que permiten el análisis para mejorar el rendimiento mecánico y hemodinámico. (Es el sistema de prueba hidrodinámica cardiovascular *in vitro* más utilizado en el mundo) [63].

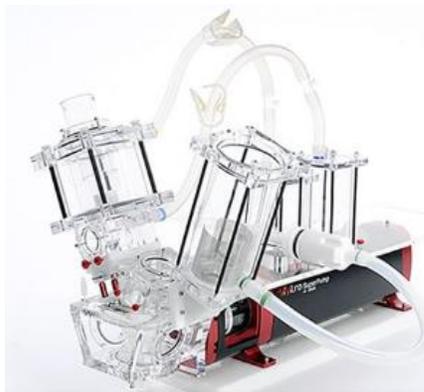


Figura 14. Probador Hidrodinámico (*Pulse Duplicator*) [64]

2. *HiCycle* (Vivitro Labs Inc., Victoria, BC, Canadá): Proporciona datos respecto a la durabilidad del sustituto de válvula cardiaca y así, buscar modos de falla potenciales en ciclos de muestreo más cortos a los establecidos en la norma para ser corregidos antes de un muestreo para su validación [63].



Figura 15. Probador de durabilidad (*HiCycle*) [65].

Probador hidrodinámico (*Pulse Duplicator*)

Las características de flujo positivo y retrógrado generalmente se obtienen por la realización de pruebas *in vitro* en un duplicador de pulsos. Las pruebas de flujo pulsátil son las más utilizadas y confiables para la caracterización del rendimiento hidrodinámico pues, permiten simular condiciones fisiológicas muy parecidas a las esperadas *in vivo* [14], [21], [66], [67]. Además, las pruebas de flujo pulsátil permiten la medición de flujo y diferencial de presión, parámetros importantes para determinar el EOA [14].

Componentes

El duplicador de pulsos se compone de:

- Bomba pulsátil (1) y controlador de la bomba (8)
- Modelo de corazón izquierdo: Cavidad ventricular (2), atrial (3), aórtica (4), espacio destinado para colocar la válvula aórtica (5), cámaras para simular la viscoelasticidad de los vasos (6) y resistencia periférica (7)
- Otros componentes: Adaptador de impedancia viscoelástica (9), computadora (10), flujómetro (11), Interfaz de entrada/salida (12) y un sistema de filtrado para los transductores de presión (13).

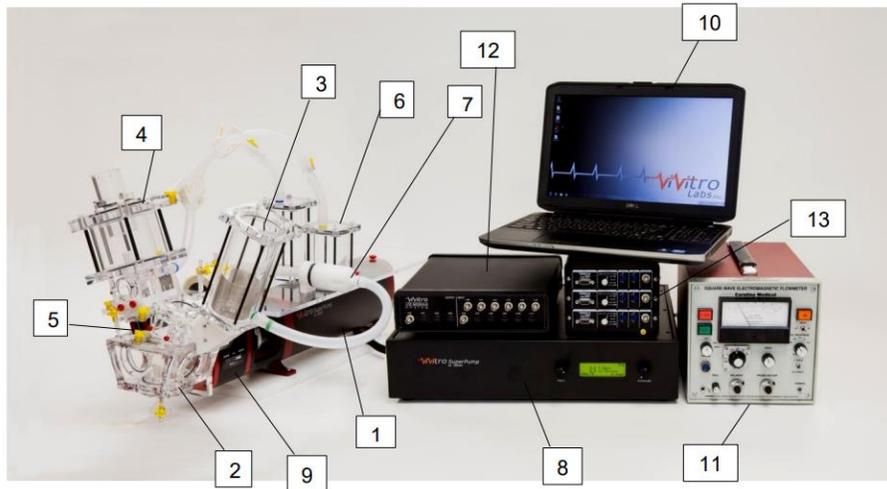


Figura 16. Componentes del probador hidrodinámico *Pulse Duplicator*

Funcionamiento

A grandes rasgos, el duplicador de pulsos puede visualizarse cómo dos sistemas que trabajan en conjunto:

- Sistema Inferior

Es el encargado de la apertura y cierre sincronizado de la válvula aórtica y mitral. En este sistema controlamos (con ayuda del software y el controlador) la carrera, velocidad de avance y retroceso que queremos que realice el pistón. En otras palabras, con la carrera se controla el volumen latido (volumen de eyección) y con la velocidad de avance y retroceso la duración de la sístole y diástole que, no siempre duran lo mismo y están relacionadas a diferentes cardiopatías.

- Sistema Superior

Es el que permite condicionar los parámetros para la realización de las pruebas y además es dónde se montan los sustitutos valvulares para realizar las mediciones de flujo y presión. En ese sistema se requiere solución salina debido a que el flujómetro es electromagnético (localizado justo antes de la válvula aórtica y a la salida del ventrículo) y sin otro tipo de solución no funciona.

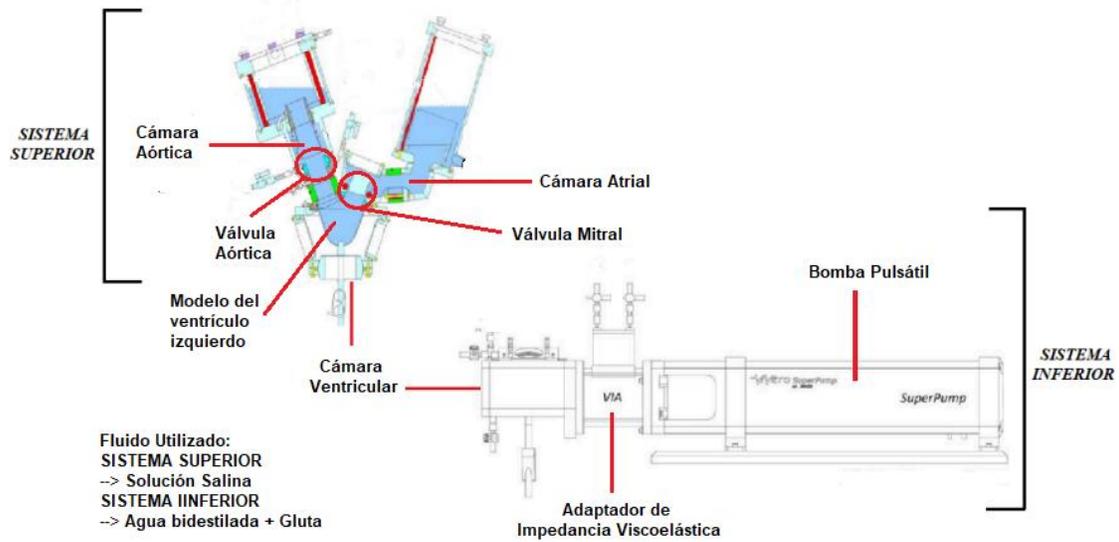


Figura 17. Diagrama de los componentes del Pulse Duplicator. Imagen modificada de [64]

Es importante entender que ambos sistemas se encuentran llenos de fluido y que la intercomunicación se da a partir de la reacción del modelo de ventrículo izquierdo que, es un modelo de silicón flexible que se relaja y comprime continuamente. Así, el mecanismo de cierre y apertura de las válvulas lo describiré en dos secciones relacionadas a la eyección y relajación del modelo del ventrículo izquierdo.

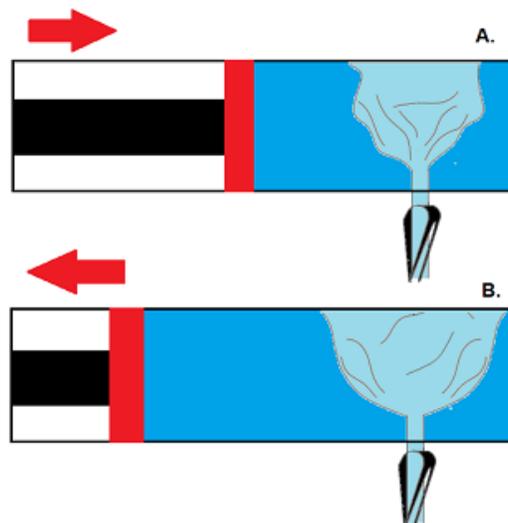


Figura 18. Intercomunicación del sistema inferior con el sistema superior. A. Eyección ventricular B. Relajación ventricular. Las flechas en rojo señalan la dirección del pistón.

Eyección ventricular: En esa etapa, la eyección ventricular es producida por el avance del pistón (Figura 18 punto A). Este comportamiento aumenta la presión del ventrículo a tal punto que:

1. La válvula mitral comienza con su cierre (cuando la presión ventricular es mayor que la presión atrial).
2. La válvula aórtica comienza con su apertura (cuando la presión ventricular es mayor que la presión aórtica).

Relajación ventricular: En esa etapa, la relajación ventricular es producida por el retroceso del pistón (Figura 18 punto B). Este comportamiento disminuye la presión del ventrículo a tal punto que:

1. La válvula aórtica comienza con su cierre (cuando la presión ventricular es menor que la presión aórtica).
2. La válvula mitral comienza con su apertura (cuando la presión ventricular es menor que la presión atrial).

Acondicionamiento fisiológico

Una vez que se entiende el mecanismo de cierre y apertura valvular es posible explicar el acondicionamiento fisiológico.

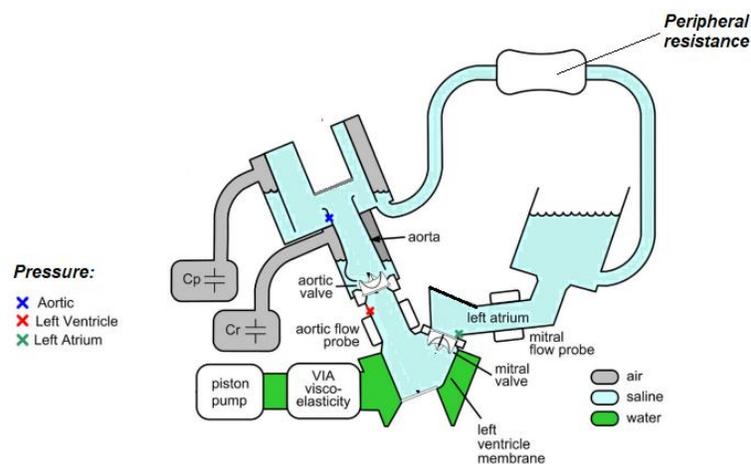


Figura 19. Funcionamiento para la realización de pruebas. Imagen modificada de [32]

El acondicionamiento fisiológico es importante para la realización de las pruebas y como un sistema holístico, es el producto de controlar distintas variables resistivas en diferentes etapas del muestreo. Dichas variables son:

- Adaptador de impedancia viscoelástico (VIA)

Es un sistema que permite introducir aire al sistema inferior con la intención de amortiguar el movimiento del pistón y con ello, llegar a ondas de presión fisiológicas y sin ruido.

- Viscoelasticidad de los vasos

El sistema superior del probador posee dos cámaras que actúan como un resorte (compuestas de aire y solución salina) para simular la viscoelasticidad de los vasos (se maneja mucho el anglicismo “*compliance*”). Dicha viscoelasticidad se define como una relación de los diámetros exteriores durante la sístole y diástole [33] pues, hay evidencia que demuestra que la apertura y cierre valvular no sólo son producto del gradiente de presión, si no que la dilatación de la aorta es un factor para inicializar la apertura de las valvas [68], [69], [70]. Sin embargo, en el probador no hay un parámetro que nos permita controlar de manera cuantitativa la viscoelasticidad, si no que durante las pruebas se inyecta aire hasta llegar al comportamiento fisiológico deseado. Sólo es importante tomar en cuenta que a menor presencia de aire se simularan vasos más rígidos (y viceversa).

- Resistencia periférica

Es un dispositivo mecánico que disminuye el área interna del conducto (en la figura 20 se observa como zona en blanco donde el fluido pasa de la manguera roja a la verde) para aumentar su presión. Este dispositivo es utilizado para controlar el flujo y la presión del fluido en el conducto. La disminución del área interna del conducto produce un aumento en la velocidad del fluido y, según el principio de Bernoulli, esto se traduce en un aumento de la presión.

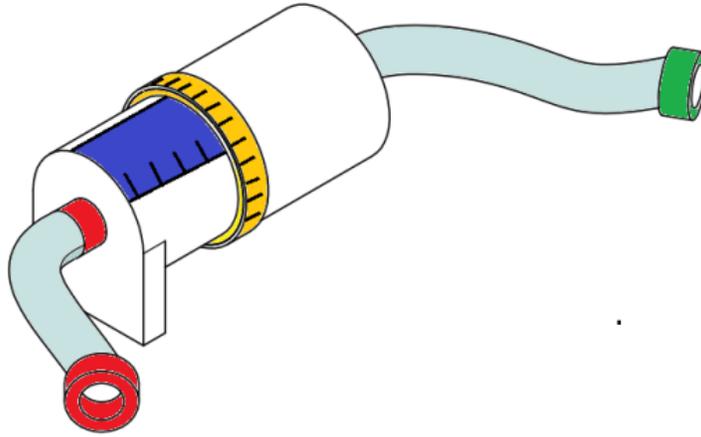


Figura 20. Controlador de resistencia periférica. La resistencia periférica está graduada en dos sentidos de medición (señaladas en color azul y amarillo). La medición señalada en azul nos proporciona una referencia del área interna del conducto que se tiene, su rango es de 0 (cerrada por completo) a 8 (área mayor que el área de la manguera). La medición señalada en amarillo nos permite avanzar en el rango de la medición señalada en azul (de 0 a 8).

De esa manera, el operador tiene la libertad de manipular los elementos resistivos para llegar a las condiciones fisiológicas deseadas.

Mi criterio para manejar esos parámetros fue que con la VIA controlaba de manera visual el aspecto del ventrículo durante la eyección y relajación (procurando que se expandiera y comprimiera en la misma proporción), es decir, verificaba que no estuviera sobre comprimido o sobre expandido. Posteriormente, con la resistencia periférica cerraba el conducto gradualmente hasta llegar a las presiones deseadas. Y finalmente, con las cámaras viscoelásticas de los vasos controlaba la sujeción de la válvula aórtica, es decir, que se mantuviera en su sitio de implantación.

Con la experiencia me percaté que cada variable resistiva debe manipularse en distintas etapas de la prueba por lo que caractericé los parámetros para implementarlos en el protocolo.

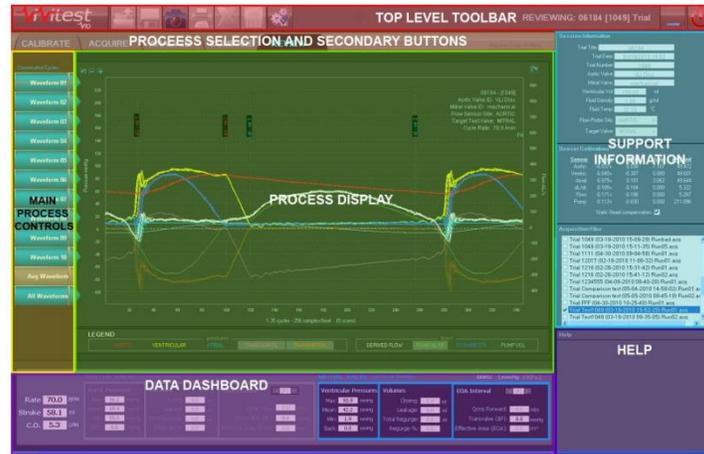


Figura 21. Interfaz en el probador hidrodinámico. Señalado en amarillo se tienen las gráficas de presiones (aórtica, atrial y ventricular) y flujo en tiempo real. Señalado en amarillo se tienen los datos del muestreo (presión aórtica media, gasto volumétrico, volumen latido etc.) y en azul los valores de calibración [64].

Probador de durabilidad (*HiCycle*)

Este probador evalúa la durabilidad de los sustitutos valvulares. Esta evaluación se realiza para determinar la función continua de la válvula en un periodo razonable de tiempo. El flujo pulsátil se ejerce sobre las válvulas a una frecuencia dentro de un rango de 500 a 1650 ciclos/minuto reduciendo así, el tiempo de muestreo real que ratifique que la válvula funciona de manera correcta en cuestión de meses.

Componentes

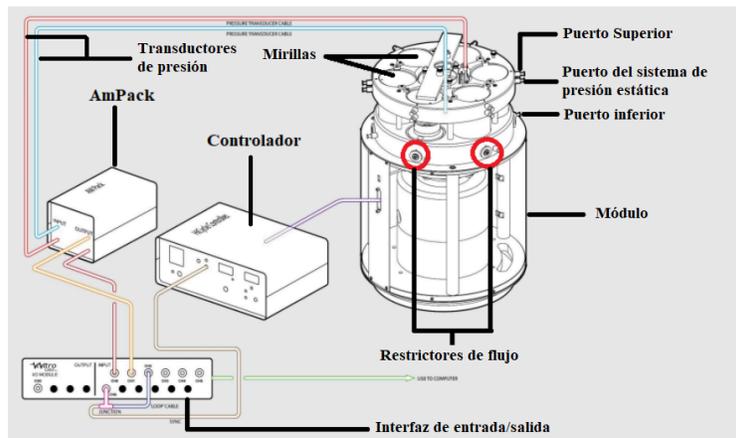


Figura 22. Componentes del probador de durabilidad. Los puertos y los restrictores de flujo se encuentran en todas las cámaras [65]

Funcionamiento

El probador de durabilidad utiliza un agitador electro dinámico para controlar 6 pistones localizados dentro de las cámaras (dónde se colocan las muestras) cuya función es producir la apertura y cierre constante de las válvulas. En cada extremo de la cámara se tiene posicionado un transductor de presión que permite mapear la señal durante la apertura y cierre valvular.

A diferencia del probador hidrodinámico, en este probador sólo controlamos la amplitud, frecuencia y temperatura.

Acondicionamiento de muestreo

El acondicionamiento de muestreo puede dividirse en 3 etapas:

1. Montaje de las pruebas

El fabricante menciona que el agitador es muy sensible y que cualquier descompensación podría comprometer los resultados. Por tal motivo existe un acomodamiento espacial relacionado con el número de muestras a evaluar.



Figura 23. Configuración de montaje para mantener balanceado el sistema Nota: Es recomendable que el mismo tipo y tamaño de muestra sea usado en cada cámara de prueba. [65]

Algo de lo que me percaté es que todo el sistema debe estar lleno de fluido pues, existe una constante comunicación entre las cámaras que permite el paso de fluido durante todo el muestreo. Además, el objetivo de la evaluación es evaluar todas las válvulas en las mismas condiciones y la presencia de aire significa un parámetro aleatorio que puede comprometer el rendimiento de las válvulas.

2. Control del módulo

Con ayuda del controlador del agitador se establece el muestreo, mi recomendación es fijar primero la amplitud (a una baja frecuencia) y posteriormente la frecuencia para asegurar que el muestreo se llevó a cabo de una manera eficiente.

Con la amplitud controlamos la trayectoria de las valvas (a mayor amplitud se tendrá mayor apertura) y solo basta con girar la perilla de amplitud hasta simular un comportamiento adecuado en cuanto a la apertura y cierre valvular. Posteriormente, fijamos la frecuencia de muestreo que, por recomendación del fabricante es de 1080 [bpm].

Puede sonar un poco ambiguo el control de la amplitud, pero es un parámetro cualitativo que se obtiene a partir de una evaluación hidrodinámica previa ya que es posible observar la apertura y cierre valvular en una situación fisiológica importante. Es decir, sólo basta que en la evaluación de durabilidad la trayectoria de las valvas sea parecida a la trayectoria observada en la evaluación hidrodinámica.

Cabe mencionar que como se tienen grandes frecuencias de muestreo es imposible observar a detalle el comportamiento por lo que me apoyé del uso de un estroboscopio para visualizar detalladamente la trayectoria de las valvas durante el muestreo para verificar que el acondicionamiento fuera el mismo en toda la prueba.

3. Ajuste de presiones

Una vez que se tiene el comportamiento deseado de amplitud y frecuencia se comienza con el ajuste de presiones. Dicho ajuste es un proceso iterativo realizado en cada cámara del probador y que, consiste en direccionar los transductores de presión a una cámara (para mapear la señal) y girar cada restrictor de flujo del probador hasta alcanzar las presiones deseadas. Dicho de otro modo, girando los mecanismos que controlan el paso de fluido entre las cámaras se puede aumentar o reducir la presión a través de las válvulas.



Figura 24. Interfaz del software para el probador de durabilidad. Se muestran las gráficas en tiempo real cuando el transductor es colocado en la cámara deseada. En el panel de resultados nos apoyamos para ajustar las presiones [65].

Fijación aórtica

La elaboración de los modelos de fijación aórtica es a partir de la inyección de silicón en una plantilla (proporcionada por el proveedor) que define las dimensiones exteriores (para permitir la interacción con los probadores y cumplir con su función de junta o empaque). Sin embargo, las dimensiones interiores deben ser propuestas (con el diseño de un mandril) y difieren según el tipo de sustituto valvular a utilizar. Por esa razón, tuve que prestar atención a la realización de los anillos (comúnmente llamados modelos de fijación aórtica) ya que es un proceso muy relacionado con el nivel sujeción de los sustitutos valvulares en el lugar de medición para la realización de las pruebas con alta fidelidad anatómica.

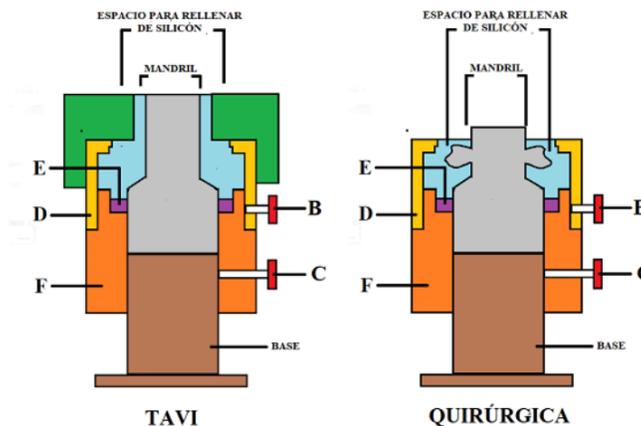


Figura 25. Diagrama que ejemplifica los mandriles personalizados para moldear anillos/juntas de silicón para TAV y Válvula Quirúrgica. Nota: Señalado en azul se tiene el espacio para la inyección de silicón.

Para la elaboración de anillos para dispositivos SAV simplemente se tomó en cuenta el diámetro interior de la válvula y las dimensiones del anillo de costura (aunque la intención en un futuro es hacer que se tenga la curvatura del anillo) pues, hasta el momento ha proporcionado buenos resultados.

Para los dispositivos TAV encontré que en un borrador publicado en 2019 de la ISO 5840:3 se incluyen especificaciones más detalladas para la fijación aórtica, en dónde se propone un nuevo diseño que incluye una pared de fijación y un nódulo opcional que simula la calcificación [71].

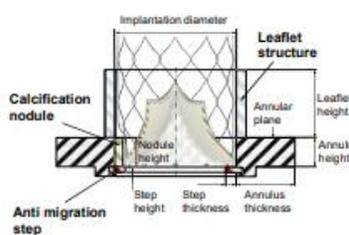


Figura 26. Representación esquemática del anillo de fijación aórtica [71].

La justificación de hacer un dispositivo con esas dimensiones es que la pared de fijación actúa como un sello alrededor de la válvula (lo que resulta en una menor regurgitación y fuga para valvular) y que el tamaño del nódulo de calcificación es directamente proporcional con el volumen de regurgitación [71].

Tabla 5. Especificaciones del modelo de fijación aórtica para dispositivos TAV [71]		
Diámetro de Implantación		Diámetro mínimo y máximo especificados para el despliegue del dispositivo
Altura	Grosor	Mínimo 4 [mm]
	Altura	5-7 [mm]
Pared de fijación	Grosor	1-2 [mm]
	Altura	0.5 * Diámetro de Implantación
Nódulo de calcificación	Grosor	Mínimo 4 [mm]
	Altura	Igual a la altura del anillo
	Saliente radial	Mínimo 1.5 [mm]
	Chaflan	Máximo 1.5 [mm]

De esa manera, opté por hacer el diseño CAD de un mandril considerando algunas medidas de la Tabla 5 y, además, agregué unas pequeñas salientes para tener una mejor fijación de la TAV. Cabe mencionar que hacer paredes gruesas y diámetros pequeños de implantación tienden a deformar la TAV y que, de igual manera, una pared delgada y un diámetro de implantación grande no fijan correctamente la TAV. Idóneamente, la prueba debe realizarse lo más parecido a la realidad, es decir, el dispositivo TAV debería acoplarse al diseño del anillo mediante su expansión con ayuda de un catéter-balón, pero los catéteres-balón son dispositivos excesivamente caros para el muestreo (alrededor de 30,000.00 MXN). Por tal motivo, y mediante un método empírico de diseño y técnicas de manufactura aditiva opté por hacer que el dispositivo TAV tuviera una buena fijación aórtica sin necesidad de utilizar un catéter-balón. De esa manera diseñé un mandril con una pared de fijación de 3 [mm] y un diámetro de implantación menor en 0.5 [mm], por ejemplo, si el dispositivo TAV mide 25 [mm], el anillo de implantación será de 24.5 [mm].

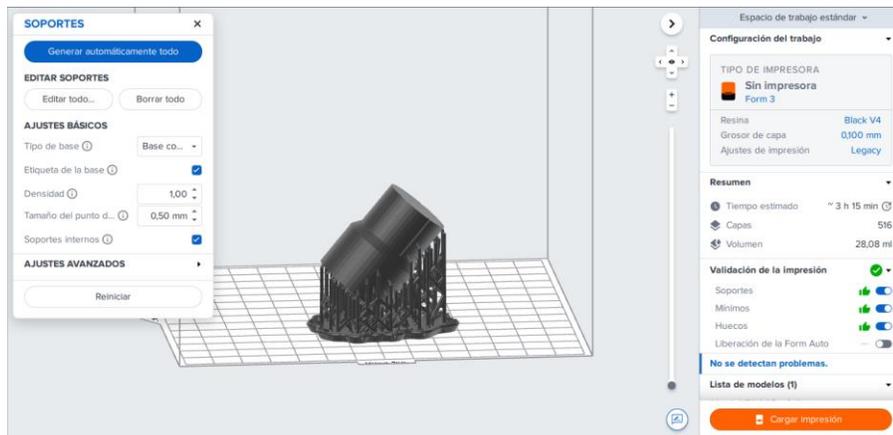


Figura 27. Mandril de TAV listo para imprimir. Además del mandril hice modificaciones en la plantilla proporcionada por el proveedor para que fuera compatible con el diseño de fijación aórtica propuesto.



Figura 28. Modelo de fijación aórtica para la realización de las pruebas en dispositivos TAV

Para la elaboración de los anillos encontré algunos documentos en dónde se mencionan aspectos importantes a considerar, como lo son:

- La dureza Shore mínima del anillo debe ser mayor a 10 A [71], [72].
- Las mezclas de silicón que se curan con otra dureza Shore son utilizadas para simular condiciones fisiológicas distintas (un anillo altamente calcificado tendrá una dureza mayor). Por lo que sí se conoce la dureza del anillo *in vivo*, es recomendable crear un anillo de muestreo de silicón que esté en ese rango de dureza[72].
- Una vez colocado el sustituto valvular en el anillo de silicón, se puede inyectar una pequeña porción de silicón sellador líquido alrededor del interfaz dispositivo/anillo para simular tejido en crecimiento (pannus), previniendo la migración de la válvula durante el muestreo [72].
- Los dispositivos SAV pueden suturarse al anillo de silicón (para tener más fijación) [72].

Implementación del protocolo

En esta etapa comencé con la propuesta de un plan de trabajo para hacer posible que cualquier miembro del AINTEC pudiera utilizar los equipos. Con ese propósito y basado en la curva de aprendizaje adquirida, comencé a dividir en subprocesos la operación de ambos probadores y la elaboración de modelos de fijación aórtica.

Operación de los probadores

En realidad, la obtención de ondas no es una ciencia exacta, si no un procedimiento de ajuste continuo de los probadores. De modo que, para la evaluación *in vitro* fue necesaria una estandarización en los protocolos de operación para aumentar la repetibilidad. Así, comencé a redactar guías rápidas y diagramas de proceso para el mantenimiento, calibración y ajuste de los probadores (y también para la elaboración de anillos de fijación aórtica).

La intención de hacer guías rápidas es simplificar cada subproceso a tareas secuenciales y la intención de realizar diagramas de proceso es para establecer un orden secuencial entre los subprocesos. De esa manera el operador tiene una idea de lo que está haciendo y al mismo

tiempo las acciones que realiza (al ser reproducibles sin alta probabilidad de error) no comprometen los resultados. Los diagramas de proceso vienen en el anexo a este informe.

Identificación de los requerimientos para la evaluación *in vitro*

Una vez comprendido el funcionamiento del equipo fue necesario conocer los parámetros para realizar las pruebas. Para ello, tuve que identificar las secciones de la norma ISO 5840:2 e ISO 5840:3 (para dispositivos SAV y TAV) y a partir de eso, condicionar las pruebas en el AINTEC según los requerimientos internacionales. Cabe aclarar que en las ediciones ISO consultadas se sigue el mismo procedimiento, pero hay algunos parámetros y cosas a considerar (propios de cada sustituto). En ese sentido, tuve que estructurar la información y conjuntarla en una sola metodología.

Ambiente Operacional de un sustituto de válvula cardiaca

En ambos documentos ISO revisados encontré una tabla (Tabla 6) que describe los parámetros fisiológicos en condiciones normales y en diferentes cardiopatías. Sin embargo, para el desarrollo de las pruebas, sólo fue necesario incluir los parámetros en condiciones normales (normotensivas). Está tabla fue de gran ayuda pues, con ella identifiqué el rango esperado de comportamiento en los probadores. Señalado en rojo se tienen las presiones para las pruebas hidrodinámicas y en azul para las pruebas de durabilidad.

Tabla 6. Ambiente operacional de un sustituto de válvula cardiaca [33], [41]						
Parámetro	Descripción					
Temperatura	34 [°C] a 42 [°C]					
Frecuencia	30 [bpm] a 200 [bpm]					
Gasto Cardíaco	3 [L/min] a 15 [L/min]					
Volumen latido	25 [ml] a 100 [ml]					
Presión	Presión arterial durante la sístole [mmHg]		Presión arterial durante la diástole [mmHg]		Diferencial de presión a través de la válvula cerrada	
					Aórtica [mmHg]	
	TAV	SAV	TAV	SAV	TAV	SAV
Normotensivas	120	100-130	80	65 – 85	100	95

Evaluación Hidrodinámica

El objetivo de esta prueba es proporcionar información respecto al comportamiento del sustituto valvular en condiciones relevantes de análisis [33], [41]. La evaluación hidrodinámica se desglosa en distintos enfoques con el objetivo de especificar y determinar:

1. Área efectiva (EOA)
2. Gradiente de presión
3. Volumen regurgitante

Cada enfoque tiene una metodología diferente que requiere ser explicada por separado.

Concepto de Áreas valvulares

Antes de comenzar con las metodologías de muestreo es necesario mencionar que existen diferentes métodos para calcular el área valvular aórtica, los cuáles ayudan a evaluar la gravedad de la estenosis [15]. A continuación, se caracterizan 3 conceptos diferentes relacionados al área valvular y que además tomé en cuenta para la interpretación de resultados.

a) IOA

Es el área del orificio, teóricamente es el espacio destinado a la implantación de la válvula y no se toma en cuenta el funcionamiento, es una medida geométrica para caracterizar el tamaño de las válvulas por su diámetro.

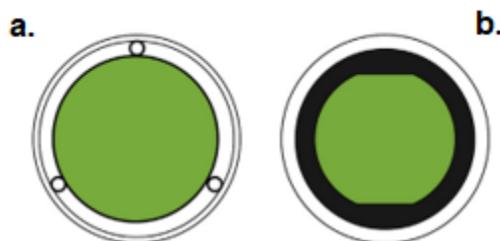


Figura 29. Representación esquemática del IOA: a. Válvula biológica b. Válvula mecánica. Imagen modificada de [14]

b) GOA

Es el área teórica disponible para el flujo. Sin embargo, no caracteriza las propiedades del flujo, es decir, hay diferentes configuraciones de flujo para una misma GOA [15].

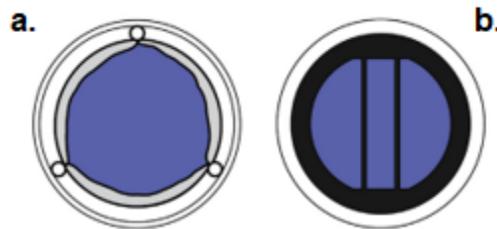


Figura 30. Representación esquemática del GOA: a. Válvula biológica b. Válvula mecánica. Imagen modificada de [14]

c) EOA

Considerado cómo el parámetro idóneo para evaluar el rendimiento de un sustituto valvular pues, es dependiente del grado de calcificación, pudiendo variar sensiblemente de un paciente a otro [15]. Físicamente, es el área mínima de sección transversal del flujo que pasa a través de la válvula, debe asumirse que el área del tracto es circular, con flujo laminar y que, además, el área y flujo son medidos en el mismo sitio [15].

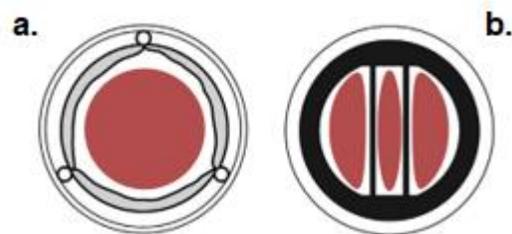


Figura 31. Representación esquemática del EOA: a. Válvula biológica b. Válvula mecánica. Imagen modificada de [14]

Para las pruebas *in vitro* (siguiendo como referencia los documentos ISO 5840) se utiliza el concepto de EOA debido a que es el área de flujo real que pasa por la válvula [14].

Requerimientos mínimos de desempeño

Esta sección de los documentos ISO es la ideal para evaluar de manera binaria (aprobado/no aprobado) el comportamiento del sustituto valvular debido a que se proporciona un marco de referencia (Tabla 7) para realizar la prueba y posteriormente para evaluar el resultado obtenido [[33], [41]]. Las condiciones de prueba están basadas en un adulto normal y saludable:

- *Flujo pulsátil, frecuencia cardiaca = 70 [bpm], gasto cardiaco = 5 [l/min], presión aórtica media (MAP) = 100 [mmHg] y duración sistólica = 35 % [33], [41].*

Además, en diversos reportes de muestreo que revisé [3], [14], [21], [63], [71] pude darme cuenta que se siguen los mismos parámetros ya que se espera que todos los sustitutos valvulares en el mercado cumplan con estos criterios.

Tabla 7. Requerimientos mínimos de desempeño								
Dispositivos SAV mecánicos y biológicos [15]								
Tamaño (TAD, [mm])	19	21	23	25	27	29	31	
EOA [cm ²]	0.70	0.85	1.00	1.20	1.40	1.60	1.80	
Regurgitación total [%]	10	10	10	15	15	20	20	
Dispositivos TAV [41]								
Diámetro desplegado	17	19	21	23	25	27	29	31
EOA [cm ²]	0.70	0.85	1.05	1.25	1.45	1.70	1.95	2.25
Regurgitación transvalvular [%]	10	10	10	10	10	10	10	10
Regurgitación total [%]	15	15	20	20	20	20	25	25

Evaluación del diferencial de presión

La norma ISO establece que, para un mismo tamaño, se debe realizar la prueba en cuatro gastos cardiacos diferentes que estén entre un rango de 2 [L/min] y 7 [L/min], además, la frecuencia cardiaca debe ser normal y la misma en los 4 ensayos [33], [41].

Aunque se mencionan las condiciones de una manera cualitativa, no hay un marco de referencia cuantitativo, se delega al criterio de quién realiza la prueba (con la responsabilidad de justificar su decisión). Por tal motivo, propuse los siguientes parámetros:

Tabla 8. Evaluación del diferencial de presión [21]			
Ensayo	Frecuencia [bpm]	Gasto Cardíaco [L/min]	Presión Aórtica media [mmHg]
1	70	2	100
2	70	3.5	100
3	70	5	100
4	70	7	100

La tabla 8 es una metodología propuesta para que algunos laboratorios, fabricantes de válvulas y la FDA realizaran la evaluación hidrodinámica de un mismo sustituto valvular con la intención de comparar sus resultados [21]. De ahí que mi justificación sea:

- Se eligieron esos parámetros a partir de la revisión de un estudio muy robusto en el que participaron las empresas y organismos más grandes en el campo de válvulas cardíacas. Además, el estudio siguió cómo marco de referencia las series del documento ISO 5840.

Evaluación del volumen regurgitante

Ambos documentos ISO recalcan que, para un mismo tamaño se deben hacer 9 ensayos, cada uno con el mismo gasto cardíaco, y que los parámetros para cada ensayo son una combinación de fijar tres presiones medias aórticas y tres frecuencias cardíacas (baja, normal y alta) [[33], [41]].

Sin embargo, también existe cierta ambigüedad de los parámetros para realizar las pruebas pues, se menciona que es decisión del operador la elección y que sólo basta con proporcionar una justificación.

Así que, bajo ese contexto comencé a revisar bibliografía y encontré que Vivitro Labs Inc (Victoria, BC Canadá), un laboratorio de renombre cuya especialidad es la realización de

pruebas *in vitro* (además de ser los fabricantes de los probadores adquiridos por el AINTEC) presta su servicio para realizar esa evaluación (condiciones desglosadas en la tabla 9)

Tabla 9. Evaluación del volumen regurgitante [63]			
Ensayo	Frecuencia [bpm]	Gasto Cardíaco [L/min]	Presión Aórtica media [mmHg]
1	45	5	80
2	45	5	120
3	45	5	160
4	70	5	80
5	70	5	120
6	70	5	160
7	120	5	80
8	120	5	120
9	120	5	160

De manera que, decidí seguir las recomendaciones ya que los rangos propuestos son congruentes con los conceptos mencionados a lo largo del informe.

También, con el objetivo de caracterizar y evaluar la fuga paravalvular realicé la evaluación en dos prototipos diferentes del dispositivo TAV: 1. Sólo con un faldón de pericardio 2. Agregando un faldón de PET (que actúa como sello).

Evaluación de Durabilidad

El objetivo de esta prueba es asegurar que el dispositivo cumple con los requisitos mínimos de vida funcional según su tipo (biológica, mecánica o TAV) [33], [41]. A partir del uso de probadores de durabilidad acelerada el fabricante puede simular la función del dispositivo a elevadas frecuencias de muestreo (comúnmente las opciones del mercado están en un rango de 600 a 1200 [bpm]) [73]. Actualmente, no existe un modelo computacional que pueda reemplazar de manera confiable las pruebas de desgaste acelerado [19].

Número de ciclos

La vida útil del sustituto es variable según el tipo de válvula que sea evaluada. Para ello se tiene la siguiente información de los requerimientos mínimos de durabilidad:

- 1) Válvulas mecánicas: 400 millones de ciclos [33]
- 2) Válvulas biológicas: 200 millones de ciclos [33]
- 3) Dispositivos TAV y nuevos enfoques de diseño: 200 millones [41]

Condiciones de carga

El gradiente trans valvular a lo largo del tiempo se utiliza para evaluar y cuantificar el deterioro estructural hemodinámico de la válvula [73]. Así que se debe tomar como referencia mínima el diferencial de presión a través de la válvula cerrada en condiciones normotensivas:

- Para dispositivos SAV: 95 [mmHg]
- Para dispositivos TAV: 100 [mmHg]

Además, se deben tener las siguientes consideraciones [33], [41]:

- I. Las valvas deben seguir la trayectoria completa de movimiento para el cierre y apertura de la válvula.
- II. El diferencial de presión se debe mantener al menos durante el 95 % de todos los ciclos de la prueba y, se debe mantener al menos durante el 5 % de la duración de cada ciclo.

Procedimiento de la prueba

Cómo se mencionó anteriormente, la importancia de la prueba de durabilidad es evaluar la vida funcional del sustituto valvular. Sin embargo, la prueba de durabilidad requiere atención periódica que se extiende a métodos cualitativos y aún más importante, métodos cuantitativos. A continuación, se describen ambos métodos:

a) Método cualitativo

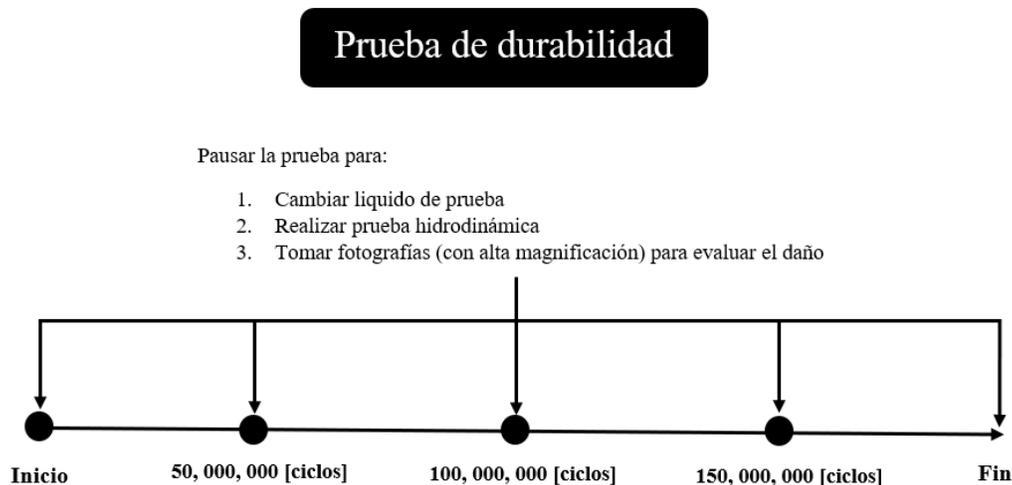
Se define como una metodología basada en la observación. De esa manera, la inspección visual debe realizarse en diferentes niveles:

- Diariamente para verificar que la válvula sigue una correcta trayectoria de apertura y cierre.
- Cuando sea necesario pausar el equipo, se debe realizar una inspección más detallada (con ayuda de equipo óptico de alta resolución) para identificar la presencia de daño. Dicho daño debe caracterizarse con ayuda de un criterio (para aprobarlo o rechazarlo) implementado por quién realiza la prueba [33], [41].

b) Método cuantitativo

Esta metodología va de la mano con el uso de ambos probadores. Con las pruebas hidrodinámicas se realiza un análisis del rendimiento de la válvula y con las pruebas de durabilidad se le induce fatiga al sustituto valvular. Por tal motivo, se pueden obtener evaluaciones más completas durante la vida funcional del sustituto valvular.

Así, la metodología propuesta por la ISO es realizar ambos métodos de la siguiente manera:



Esquema 5. Metodología para la prueba de durabilidad. Esquema realizado a partir de la información en [33], [41].

RESULTADOS

Uno de los objetivos de este informe es respaldar todo el trabajo hecho durante mi estancia profesional y al mismo justificar cada decisión.

Para las pruebas hidrodinámicas, los resultados se desglosan en dos secciones, una sección dedicada a la obtención de áreas no relacionadas al flujo y una sección destinada a los informes que demuestran la eficiencia del dispositivo que, en esencia es la captura de pantalla del software en dónde se muestran los parámetros de prueba y los resultados (en forma gráfica y numérica).

En cuanto a las pruebas de durabilidad basta con mencionar que se están llevando muestreos cortos con la finalidad de tener un marco de referencia en cuanto al comportamiento de las válvulas, hasta ahorita el muestreo más grande ha sido la simulación de 1 año (siguiendo los requerimientos de la ISO 5840) y en el presente la intención es seguir con muestreos aún mayores.

También he tenido una constante comunicación con el personal técnico para la capacitación relacionada a el uso del equipo y condiciones de muestreo que ratifiquen la realización de pruebas *in vitro* confiables y hasta el momento se han observado buenos resultados en el protocolo.

Áreas no relacionadas al flujo

Cómo se mencionó anteriormente, el área valvular geométrica (GOA) es el espacio teóricamente disponible para el flujo. Dicha área se obtiene por planimetría, un concepto que permite determinar el área a partir de una imagen de la apertura valvular, en dónde se debe tomar en cuenta que la imagen se adquirió desde un plano paralelo para evitar la distorsión en la medición.

El área geométrica (GOA) proporciona una referencia en cuanto a la congruencia de los resultados en pruebas hidrodinámicas ya que la relación entre EOA y GOA se denomina coeficiente de contracción [15], [33], [41]:

$$CC= EOA/GOA \dots (3)$$

El coeficiente de contracción es un valor que depende del flujo y el grado de apertura de la válvula. En casos muy particulares de estenosis aórtica los valores de GOA y EOA pueden ser similares, pero generalmente el coeficiente de contracción es < 1 (normalmente $0.70 < CC < 0.90$ [14]).

Para obtener las áreas valvulares no relacionadas al flujo realicé la prueba bajo las condiciones fisiológicas de un adulto sano (según los requerimientos mínimos de desempeño de la ISO 5840 [33] [41]) para capturar un video del comportamiento de la válvula e identificar el instante de mayor apertura y así, con ayuda de un software de medición calibrar (con ayuda del IOA) y posteriormente obtener el área geométrica (GOA).

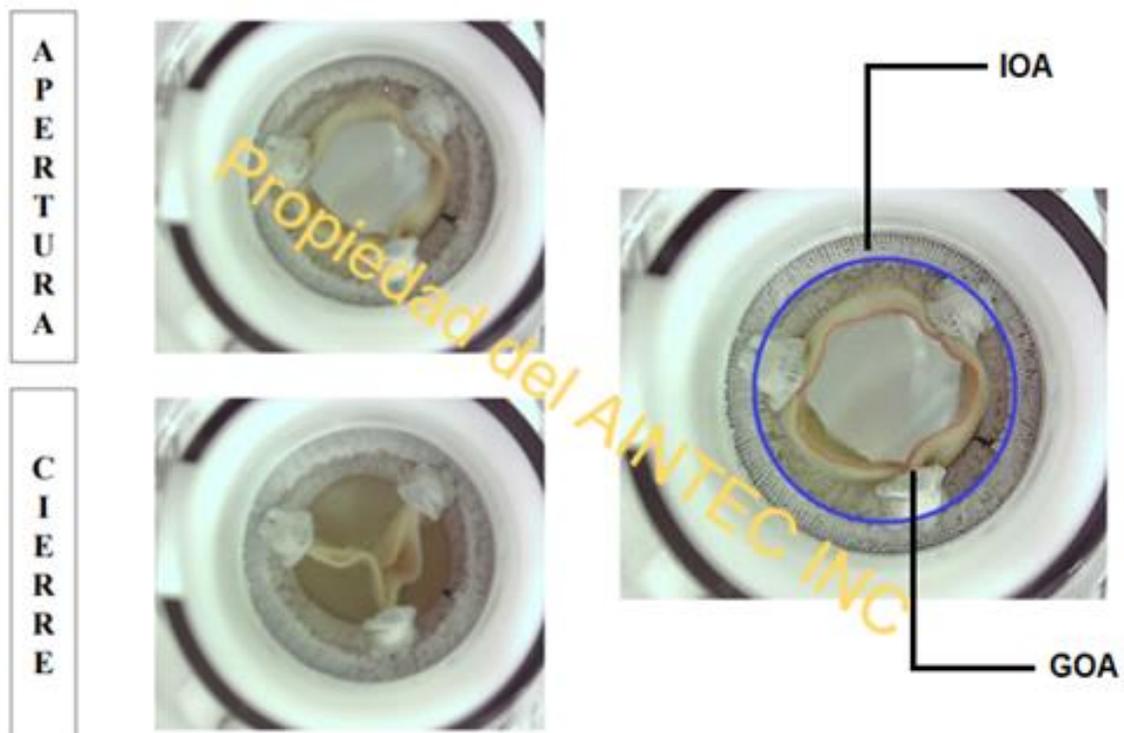


Figura 32. Análisis de áreas no relacionadas al flujo de una válvula biológica de 23 [mm].

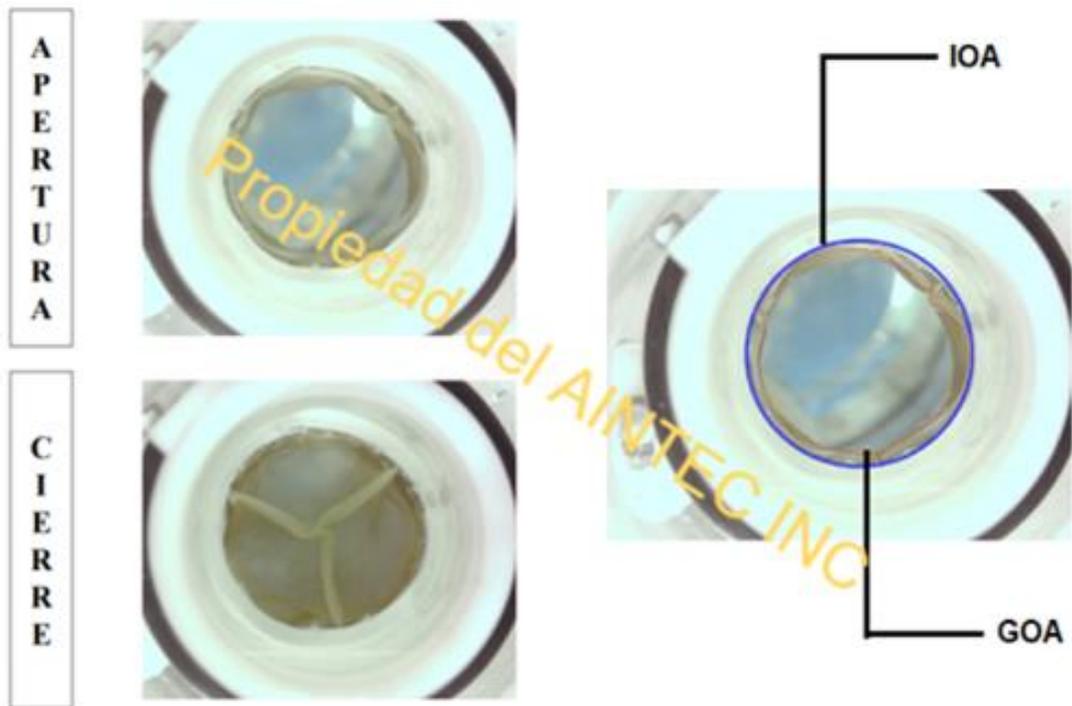


Figura 33. Análisis de áreas no relacionadas al flujo de un dispositivo TAV de 25 [mm]

Resultados Gráficos

Los resultados gráficos respaldan todo el trabajo hecho ya que son un parámetro cuantitativo de la eficiencia del protocolo que diseñé e implementé pues, en las gráficas también se adjuntan las condiciones del muestreo que, no se modifican y son capturadas por el software al momento de la medición. Cada archivo gráfico captura el muestreo de 10 ciclos seguidos, por lo que un análisis de las 10 gráficas puede realizarse en conjunto o por separado. Por ejemplo, en la figura 34, se observa una superposición de los 10 ciclos que indica la repetibilidad del muestreo.

Además, las gráficas se observan sin ruido, lo que indica que no hay presencia de aire en los transductores y que el acondicionamiento fisiológico se llevó a cabo de manera progresiva hasta llegar al estado de evaluación deseado.



Figura 34. Resultados de un ensayo realizado a un dispositivo TAV de 25 [mm]. 1) Señal de presión aórtica (rojo). 2) Señal de presión ventricular (amarillo) 3) Señal de flujo (azul). Nota. En esta imagen se encuentra traslapado el comportamiento de la válvula durante 10 ciclos. Sin embargo, también se puede realizar el análisis individualmente.

La intención de colocar esa grafica como ejemplo es porque los parámetros del muestreo son parecidos a los utilizados para evaluar el rendimiento mínimo de desempeño en un adulto sano. En comparativa se tiene:

- Condición objetivo. Flujo pulsátil, frecuencia cardiaca = 70 [bpm], gasto cardiaco a 5 [l/min], presión aórtica media (MAP) = 100 [mmHg] y duración sistólica = 35 % [3], [14], [21], [63], [71].
- Condición obtenida. Flujo pulsátil, frecuencia cardiaca = 70 [bpm], gasto cardiaco a 5 [l/min], presión aórtica media (MAP) = 97.9 [mmHg] y duración sistólica = 36 %

Es importante mencionar que los sustitutos valvulares del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” aún se encuentran en el proceso de diseño, pero los resultados obtenidos (bajo el criterio mencionado en la tabla 7) demuestran un panorama positivo ya que tienen un mejor rendimiento al esperado por la norma ISO 5840, además de ser congruentes con dispositivos similares en el mercado.



Figura 35. Amplificación del panel que captura las condiciones del muestreo para la obtención de las gráficas en la figura 34.

Algo que debo mencionar es que para cada sustituto valvular realicé 14 ensayos a diferentes condiciones de muestreo (ejemplificadas en la figura 36), además cada ensayo esta respaldado por 10 gráficas. Es decir, para cada prueba hidrodinámica se tiene un banco de 140 gráficas que ratifican los resultados obtenidos.

Nombre	Cámaras Compliance						Diámetro Exterior			26 [mm]		Fecha		Resultados		
	Cámaras Compliance		Parámetros de control				Presión Aórtica			Volumen		Regurgitación		Resultados		
	Output [ml]	Source [ml]	Frecuencia [bpm]	V. Latido [ml/stroke]	Sim. C.O [L/min]	[%] Sistólico	Mínima [mmHg]	Máxima [mmHg]	M.A.P [mmHg]	Cierre [ml]	Fuga [ml]	Total [ml]	[%]	Qrms [ml/s]	ΔP [mmHg]	EOA [cm ²]
General	E1		70		5.0	35			100							
Diferencial Presión	E2		70		2.0	35			100							
	E3		70		3.5	35			100							
	E4		70		5.0	35			100							
	E5		70		7.0	35			100							
	Volumen Regurgitante	E6		45		5.0	35			80						
E7			45		5.0	35			120							
E8			45		5.0	35			160							
E9			70		5.0	35			80							
E10			70		5.0	35			120							
E11			70		5.0	35			160							
E12			120		5.0	35			80							
E13			120		5.0	35			120							
E14			120		5-0	35			160							

Figura 36. Plantilla para la captura de datos en la evaluación hidrodinámica. 1) Ensayos destinados a la evaluación general 2) Ensayos destinados a la evaluación del diferencial de presión 3) Ensayos destinados a la evaluación del volumen regurgitante. Nota. Las celdas con valor numérico establecen las condiciones de muestreo y las celdas en blanco para capturar los resultados en cada ensayo.

Durante mi trabajo profesional en el Instituto pude realizar más de 30 evaluaciones en diferentes sustitutos valvulares.



Figura 37 Acomodamiento del área de probadores: HiCycle System (Izquierda). Pulse Duplicator (Derecha).
Cada área cuenta con el equipo necesario para su uso y calibración exclusivo.

CONCLUSIONES

Mi formación en la Facultad de Ingeniería me permitió adaptarme a las necesidades en mi puesto de trabajo y considero que entregué buenos resultados pues, al día de hoy, con la metodología y protocolo que realicé, en mi lugar de trabajo se tiene la capacidad para evaluar sustitutos de válvulas cardiacas dentro del marco internacional.

El plan de estudios para la carrera de Ingeniería en Sistemas Biomédicos cimentó en mí el deber ser como profesional de la salud y por esa razón agradezco infinitamente a cada una de las materias que cursé para mi desarrollo. Las materias específicas de sistemas biomédicos me brindaron:

1. Herramientas para el entendimiento en la revisión de bibliografía cardiovascular muy específica (biología celular y tisular, fisiopatología, anatomía y fisiología)
2. Perspectiva en el desarrollo de dispositivos médicos (aspectos legales de las organizaciones de la atención médica, introducción a la ingeniería en sistemas biomédicos)
3. Entendimiento en cuánto al comportamiento teórico de los probadores y de un sustituto valvular cardiaco en el campo ingenieril (biotermofluidos y biomateriales).
4. Seguridad para acondicionar las pruebas *in vitro* e interpretar los resultados (biotermofluidos, biomateriales, transductores y bioseñales).

5. Ayuda para implementar una traducción de requerimientos en la elaboración de guías rápidas (ergonomía)

Las materias de diseño y manufactura asistida por computadora en conjunto con ingeniería de materiales me permitieron proponer buenos modelos de fijación aórtica para la realización de las pruebas. Además, para elaborar los diagramas de proceso (o flujo) utilicé el enfoque de materias de programación para el diseño de un algoritmo en la realización de las pruebas.

De alguna manera, el trabajo que realicé me da experiencia dentro del campo laboral y cómo ejemplo encontré que laboratorios especializados alrededor del mundo ofrecen trabajo para la realización de pruebas *in vitro* en sustitutos de válvulas cardíacas. Sin embargo, la adaptabilidad y disposición a cumplir los objetivos planteados durante mi trabajo profesional podrían trasladarse a diferentes campos pues, las materias que cursé serán las herramientas que me permitan aprender dentro del ambiente laboral.

Ya que en el país no hay un laboratorio que pueda realizar pruebas de este tipo (a excepción del AINTEC), los resultados de mi informe justifican de buena manera mis acciones y trabajo.

También quiero agradecer al AINTEC por permitirme ser parte del equipo y vincularme con algunos procesos en la etapa preclínica del desarrollo de sus dispositivos como: las pruebas *in vitro*, los procedimientos en modelos porcinos, la capacitación recibida por el fabricante de los probadores y la visita a Medtronic Tijuana (para conocer los procesos en la elaboración de sustitutos de válvulas cardíacas).

La facultad hizo de mí una persona consiente y capaz de solucionar problemas. En ese sentido, durante mi vida profesional trataré de ejercer con los valores inculcados por mis profesores, familiares y amigos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Organización Mundial de la Salud, “Enfermedades Cardiovasculares”, https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.
- [2] R. Me, “Principios de Anatomía y Fisiología”.
- [3] J. R. Stasiak *et al.*, “Design, development, testing at ISO standards and: In vivo feasibility study of a novel polymeric heart valve prosthesis”, *Biomater Sci*, vol. 8, núm. 16, pp. 4467–4480, ago. 2020, doi: 10.1039/d0bm00412j.
- [4] P. Zilla, J. Brink, P. Human, y D. Bezuidenhout, “Prosthetic heart valves: Catering for the few”, *Biomaterials*, vol. 29, núm. 4, pp. 385–406, feb. 2008, doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.09.033.
- [5] Gobierno de México, “Historia del INC”, <https://www.sibic.org.mx/historia-del-inc>.
- [6] WebMaster, “Presentación”, https://www.cardiologia.org.mx/el_instituto/presentacion/.
- [7] WebMaster, “Antecedentes Históricos”, https://www.cardiologia.org.mx/el_instituto/antecedentes_historicos/.
- [8] Instituto Nacional de Cardiología, “Manual de Organización Específico del Instituto Nacional de Cardiología ‘Ignacio Chávez’ ”, https://www.cardiologia.org.mx/contenido/normateca_institucional/docs/pdf/otras_disposiciones_normativas/manual_de_organizacion_especifico.pdf.
- [9] A. Galed, H. Rodríguez, M. Angel, y B. Saucedo, “Sistema de impregnación de fármaco a stents coronarios mediante atomización ultrasónica P R E S E N T A UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE INGENIERÍA”.
- [10] “Richard E Klabunde - Cardiovascular Physiology Co_230721_114540 (3)”.
- [11] The Texas Heart Institute, “Anatomía del corazón”, <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/anatomia-del-corazon/>.
- [12] C. M. Otto *et al.*, “2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”, el 2 de febrero de 2021, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
- [13] Mayo Clinic, “Cirugía de las válvulas cardíacas”, 16. [https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/heart-valve-surgery/about/pac-20384901#:~:text=Reemplazo%20con%20v%C3%A1lvula%20mec%C3%A1nica&text=Para%20reemplazar%20una%20v%C3%A1lvula%20card%C3%ADaca,\(v%C3%A1lvula%20de%20tejido%20biol%C3%B3gico\)](https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/heart-valve-surgery/about/pac-20384901#:~:text=Reemplazo%20con%20v%C3%A1lvula%20mec%C3%A1nica&text=Para%20reemplazar%20una%20v%C3%A1lvula%20card%C3%ADaca,(v%C3%A1lvula%20de%20tejido%20biol%C3%B3gico)).
- [14] A. P. Durko *et al.*, “Characteristics of Surgical Prosthetic Heart Valves and Problems Around Labelling: A Document From the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

(EACTS)–The Society of Thoracic Surgeons (STS)–American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force”, *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 108, núm. 1, pp. 292–303, jul. 2019, doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.03.020.

- [15] D. R. Javier, E. Ferrari, A. Cirujano, y S. Cirugía Cardiovascular, “Septiembre-octubre-noviembre-diciembre 2017 EL ÁREA VALVULAR AÓRTICA Y EL CONCEPTO DE EVALUACIÓN HEMODINÁMICA”.
- [16] Medica Sur, “TAVI”, <https://medicasur.com.mx/es/ms/TAVI> .
- [17] Cirugía Cardiovascular, “Cirugía Valvular Aórtica Corazón Abierto”, <https://cirugiacardiovascular.com.mx/operacion-a-corazon-abierto/cirugia-cardiotoracica/operacion-a-corazon-abierto/cirugia-valvular-aortica-corazon-abierto/>.
- [18] M. Moore, J. Chen, P. J. Mallow, y J. A. Rizzo, “The direct health-care burden of valvular heart disease: Evidence from US national survey data”, *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, vol. 8, pp. 613–627, oct. 2016, doi: 10.2147/CEOR.S112691.
- [19] O. M. Rotman, M. Bianchi, R. P. Ghosh, B. Kovarovic, y D. Bluestein, “Principles of TAVR valve design, modelling, and testing”, el 2 de noviembre de 2018, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/17434440.2018.1536427.
- [20] B. L. Zhang, R. W. Bianco, y F. J. Schoen, “Preclinical Assessment of Cardiac Valve Substitutes: Current Status and Considerations for Engineered Tissue Heart Valves”, el 7 de junio de 2019, *Frontiers Media S.A*. doi: 10.3389/fcvm.2019.00072.
- [21] C. Wu *et al.*, “In-Vitro Pulsatile Flow Testing of Prosthetic Heart Valves: A Round-Robin Study by the ISO Cardiac Valves Working Group”, *Cardiovasc Eng Technol*, vol. 10, núm. 3, pp. 397–422, sep. 2019, doi: 10.1007/s13239-019-00422-5.
- [22] J. Sathananthan *et al.*, “Long-Term Durability of Transcatheter Heart Valves: Insights From Bench Testing to 25 Years”, *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 13, núm. 2, pp. 235–249, ene. 2020, doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.049.
- [23] R. F. Siddiqui, J. R. Abraham, y J. Butany, “Bioprosthetic heart valves: Modes of failure”, agosto de 2009. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03190.x.
- [24] K. M. Kim *et al.*, “Evolving trends in aortic valve replacement: A statewide experience”, *J Card Surg*, vol. 33, núm. 8, pp. 424–430, ago. 2018, doi: 10.1111/jocs.13740.
- [25] M. B. Leon, T. M. Nazif, y V. Bapat, “Interpreting National Trends in Aortic Valve Replacement: Let the Buyer Beware*”, el 17 de abril de 2018, *Elsevier USA*. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.025.
- [26] S. J. Head, M. Çelik, y A. P. Kappetein, “Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement”, el 21 de julio de 2017, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/eurheartj/ehx141.
- [27] L. P. Dasi, H. A. Simon, P. Sucusky, y A. P. Yoganathan, “Fluid mechanics of artificial heart valves”, febrero de 2009. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.05099.x.

- [28] N. Glaser, V. Jackson, M. J. Holzmann, A. Franco-Cereceda, y U. Sartipy, “Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years”, *Eur Heart J*, vol. 37, núm. 34, pp. 2658–2667, sep. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv580.
- [29] Mayo Clinic, “Endocarditis”, <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/endocarditis/symptoms-causes/syc-20352576>.
- [30] D. Poli *et al.*, “Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study”, *Int J Cardiol*, vol. 267, pp. 68–73, sep. 2018, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.042.
- [31] The Texs Heart Institute, “Anticoagulantes”, <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/anticoagulantes/>.
- [32] J. H. Lee *et al.*, “Fluid–Structure Interaction Models of Bioprosthetic Heart Valve Dynamics in an Experimental Pulse Duplicator”, *Ann Biomed Eng*, vol. 48, núm. 5, pp. 1475–1490, may 2020, doi: 10.1007/s10439-020-02466-4.
- [33] “ISO 5840-1-2005 (1)”.
- [34] K. B. Allen *et al.*, “Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation”, doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.
- [35] T. Rodríguez-Gabella, P. Voisine, R. Puri, P. Pibarot, y J. Rodés-Cabau, “Aortic Bioprosthetic Valve Durability Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration”, 2017.
- [36] P. Johansen, H. Engholt, M. Tang, R. F. Nybo, P. D. Rasmussen, y J. E. Nielsen-Kudsk, “Fracturing mechanics before valve-in-valve therapy of small aortic bioprosthetic heart valves”, *EuroIntervention*, vol. 13, núm. 9, pp. e1026–e1031, oct. 2017, doi: 10.4244/EIJ-D-17-00245.
- [37] E. Sirois, W. Mao, K. Li, J. Calderan, y W. Sun, “Simulated Transcatheter Aortic Valve Flow: Implications of Elliptical Deployment and Under-Expansion at the Aortic Annulus”, *Artif Organs*, vol. 42, núm. 7, pp. E141–E152, jul. 2018, doi: 10.1111/aor.13107.
- [38] Mayo Clinic, “Sustitución de válvula aórtica mediante transcáteter (TAVR)”, <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/transcatheter-aortic-valve-replacement/multimedia/img-20204758>.
- [39] American Heart Association, “What is TAVR?”, <https://www.heart.org/-/media/Files/Health-Topics/Answers-by-Heart/Answers-by-Heart-SPANISH/What-is-TAVR-Spanish.pdf>.
- [40] P. S. Gunning, N. Saikrishnan, L. M. Mcnamara, y A. P. Yoganathan, “An in vitro evaluation of the impact of eccentric deployment on transcatheter aortic valve hemodynamics”, *Ann Biomed Eng*, vol. 42, núm. 6, pp. 1195–1206, 2014, doi: 10.1007/s10439-014-1008-6.
- [41] “INTERNATIONAL STANDARD ISO 5840-3 Cardiovascular implants-Cardiac valve prostheses-Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques Implants

cardiovasculaires-Prothèses valvulaires-Partie 3: Valves cardiaques de substitution implantées par des techniques transcathéter COPYRIGHT PROTECTED DOCUMENT”, 2013.

- [42] O. M. Rotman, B. Kovarovic, M. Bianchi, M. J. Slepian, y D. Bluestein, “In Vitro Durability and Stability Testing of a Novel Polymeric Transcatheter Aortic Valve”, *ASAIO Journal*, vol. 66, núm. 2, pp. 190–198, feb. 2020, doi: 10.1097/MAT.0000000000000980.
- [43] B. Amahzoune, P. Bruneval, B. Allam, A. Lafont, J. N. Fabiani, y R. Zegdi, “Traumatic leaflet injury during the use of percutaneous valves: A comparative study of balloon- and self-expandable valved stents”, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 43, núm. 3, pp. 488–493, mar. 2013, doi: 10.1093/ejcts/ezs359.
- [44] F. Khoffi y F. Heim, “Mechanical degradation of biological heart valve tissue induced by low diameter crimping: An early assessment”, *J Mech Behav Biomed Mater*, vol. 44, pp. 71–75, abr. 2015, doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.01.005.
- [45] S. H. Alavi, E. M. Groves, y A. Kheradvar, “The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets”, *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 97, núm. 4, pp. 1260–1266, 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.11.009.
- [46] C. Convelbo, H. El Hafci, H. Petite, y R. Zegdi, “Traumatic leaflet injury: Comparison of porcine leaflet self-expandable and bovine leaflet balloon-expandable prostheses”, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 53, núm. 5, pp. 1062–1067, may 2018, doi: 10.1093/ejcts/ezx451.
- [47] W. De Buhr, S. Pfeifer, J. Slotta-Huspenina, E. Wintermantel, G. Lutter, y W. A. Goetz, “Impairment of pericardial leaflet structure from balloon-expanded valved stents”, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 143, núm. 6, pp. 1417–1421, jun. 2012, doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.001.
- [48] P. Kiefer *et al.*, “Crimping may affect the durability of transcatheter valves: An experimental analysis”, *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 92, núm. 1, pp. 155–160, jul. 2011, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.020.
- [49] P. Généreux *et al.*, “Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: The new achilles’ heel? A comprehensive review of the literature”, el 19 de marzo de 2013, *Elsevier USA*. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1039.
- [50] Z. G. Zhao, H. Jilaihawi, Y. Feng, y M. Chen, “Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy”, el 17 de febrero de 2015, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrcardio.2014.161.
- [51] A. Cribier, “The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR)”, *Glob Cardiol Sci Pract*, vol. 2016, núm. 4, 2016, doi: 10.21542/gcsp.2016.32.
- [52] M. Arsalan y T. Walther, “Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation”, el 1 de junio de 2016, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrcardio.2016.43.

- [53] L. Søndergaard *et al.*, “Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk”, *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, núm. 5, pp. 546–553, feb. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.083.
- [54] D. J. Blackman *et al.*, “Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses”, *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, núm. 5, pp. 537–545, feb. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.078.
- [55] E. W. Holy *et al.*, “Long-term durability and haemodynamic performance of a self-expanding transcatheter heart valve beyond five years after implantation: A prospective observational study applying the standardised definitions of structural deterioration and valve failure”, *EuroIntervention*, vol. 14, núm. 4, pp. e390–e396, jul. 2018, doi: 10.4244/EIJ-D-18-00041.
- [56] M. Barbanti *et al.*, “Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement”, *J Am Heart Assoc*, vol. 7, núm. 15, ago. 2018, doi: 10.1161/JAHA.117.008440.
- [57] Foldax, “Foldax News”, <https://www.foldax.com/news>.
- [58] INEGI, “Estadísticas Defunciones Registradas”, https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_En-Jn.pdf.
- [59] WebMaster, “Estadísticas”, https://www.cardiologia.org.mx/transparencia/transparencia_focalizada/estadisticas/.
- [60] W. Schmidt *et al.*, “Standardization of in vitro testing for cardiovascular implants in the era of European Medical Device Regulation”, *Current Directions in Biomedical Engineering*, vol. 6, núm. 3, pp. 330–333, sep. 2020, doi: 10.1515/cdbme-2020-3085.
- [61] Diario Oficial de la Federación, “NORMA Oficial Mexicana NOM-063-SSA1-1993, Que establece las especificaciones sanitarias de las válvulas cardíacas.”, feb. 1995.
- [62] Diario Oficial de la Federación, “Aviso de cancelación de 37 normas oficiales Mexicanas”, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5106101&fecha=20/08/2009#gsc.tab=0, ago. 2009.
- [63] “A Guide to ISO 5840 Testing”, 2016. [En línea]. Disponible en: www.ViVitroLabs.com
- [64] Vitro Labs, “Pulse Duplicator”, <https://vivotrolabs.com/product/pulse-duplicator/>.
- [65] “HiCycle System User Manual HiCycle System AR Series User Manual”, 2014. [En línea]. Disponible en: www.ViVitrolabs.com
- [66] J. Fredrick Cornhill, “An aortic-left ventricular pulse duplicator used in testing prosthetic aortic heart valves”.
- [67] A. P. Y~ganathan, W. H. Corcoran, y E. C. Harrmn, “PRESSURE DROPS ACROSS PROSTHETIC AORTIC HEART VALVES UNDER STEADY AND PULSATILE FLOW-IN VITRO MEASUREMENTS*”.

- [68] R. Gnyaneshwar, R. Krishna Kumar, y K. R. Balakrishnan, "Dynamic Analysis of the Aortic Valve Using a Finite Element Model", 2002.
- [69] D. C. Pang *et al.*, "Significant increase of aortic root volume and commissural area occurs prior to aortic valve opening.", *J Heart Valve Dis*, vol. 9, núm. 1, pp. 9–15, ene. 2000.
- [70] I. Vesely, "Aortic root dilation prior to valve opening explained by passive hemodynamics.", *J Heart Valve Dis*, vol. 9, núm. 1, pp. 16–20, ene. 2000.
- [71] J. Oldenburg, S. Kaule, S. Siewert, K. P. Schmitz, M. Stiehm, y N. Grabow, "Impact of aortic annulus geometry according to ISO 5840:2019 (draft) on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses", en *Current Directions in Biomedical Engineering*, Walter de Gruyter GmbH, sep. 2020. doi: 10.1515/cdbme-2020-3117.
- [72] mkilduff, "Valve Mounting Procedure - final", 2015. [En línea]. Disponible en: <http://www.henryschein.com/>
- [73] J. Mehilli, "Lessons Learned From In Vitro Durability Testing of Transcatheter Heart Valves", el 27 de enero de 2020, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.033.
- [74] Administración de los Alimentos y Medicamentos de los EE.UU, "¿Cómo se clasifica mi dispositivo médico?", <https://www.fda.gov/media/152077/download>.

ANEXO

Explicación de las gráficas hidrodinámicas

El trabajo de los operadores culmina hasta la obtención de resultados, pero decidí añadir a este informe la interpretación de las gráficas mapeadas en el software para tener una perspectiva de los resultados y al menos en las primeras etapas de mi trabajo, fue necesario tomarlo en cuenta para concluir si se realizaron de buena manera las pruebas. De ese modo, considero que es importante mencionarlo pues, tiene una relación directa con los ajustes en el software y el más mínimo error puede comprometer toda la prueba.

Una vez que los datos del muestreo han sido capturados, el software proporciona ciertos marcadores que se deben colocar manualmente para extraer la presión relevante y parámetros de flujo. El procedimiento es diferente para cada tipo de válvula (mitral o aórtica) y de su localización depende la determinación del área efectiva (EOA)

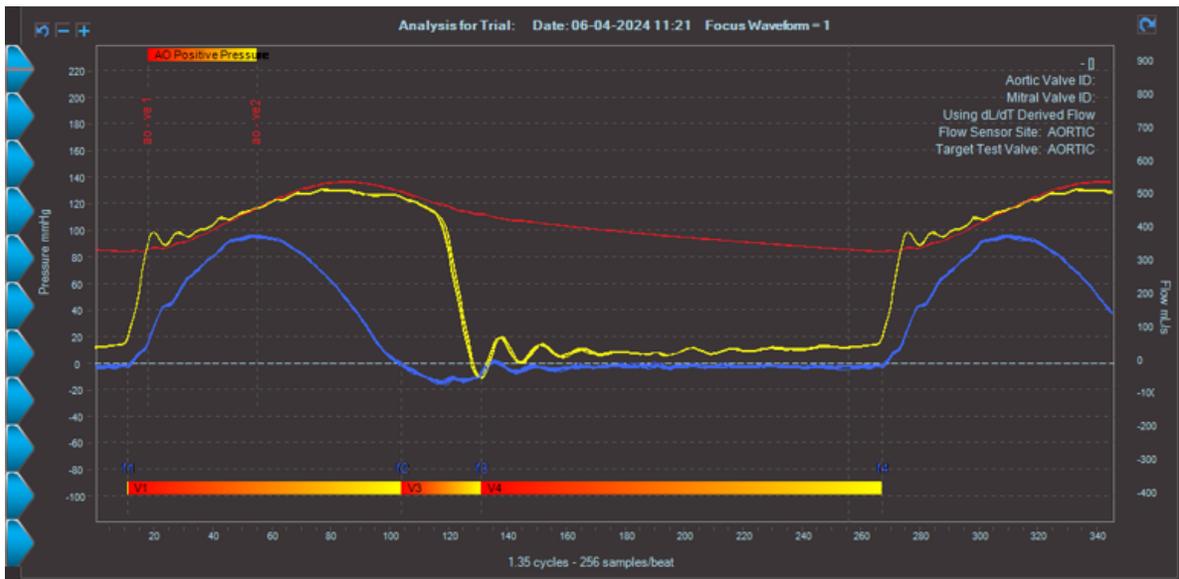


Figura 38. Resultados gráficos de una evaluación para un dispositivo TAV de 26 [mm] de diámetro. 1) Señal de presión aórtica (rojo) 2) Señal de presión ventricular (amarillo) 3) Señal de flujo (azul)

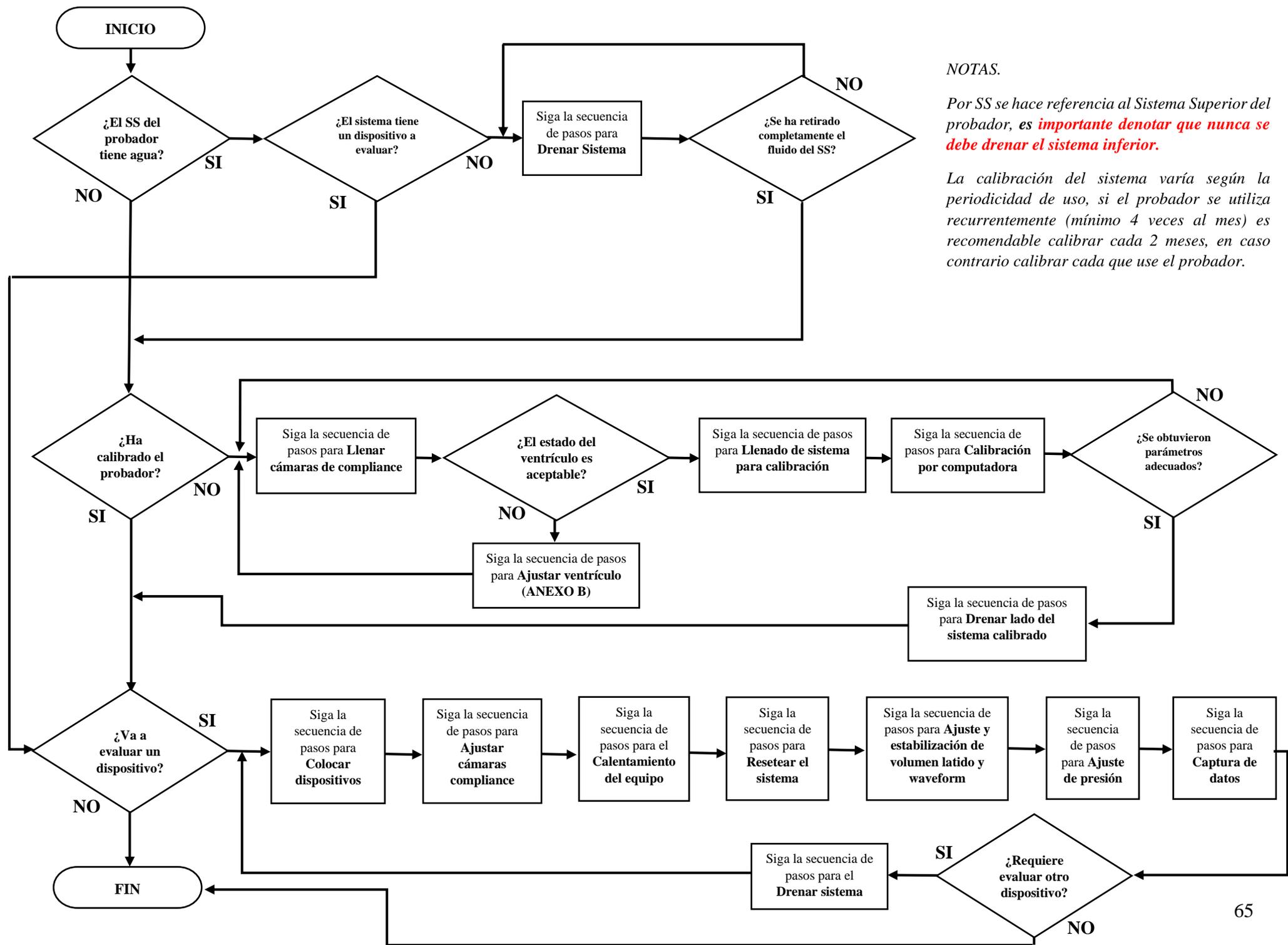
En la siguiente tabla se proporciona una descripción de cada marcador y su importancia para determinar el área efectiva.

Tabla 10. Caracterización de los marcadores		
Marcador	Punto en el tiempo	Colocación del marcador
Marcadores de flujo		
f 1	Inicio del flujo positivo	Primer cruce por cero de la señal del flujo
f 2	Fin del flujo positivo	Segundo cruce por cero de la señal del flujo
f 3	Fin del flujo de cierre	Si hay un cruce por cero después del fin del flujo positivo. Si el cruce por cero no ocurre, una extrapolación lineal de la pendiente más alta del flujo retrógrado (negativo) se utiliza como referencia.
f 4	Fin del flujo de fuga	Cruce por cero de la señal del flujo (parecido al marcador f1, pero del ciclo siguiente)
Marcadores de presión		
ao-ve1	Inicio del diferencial de presión positivo	Punto donde la señal de presión ventricular es mayor que la señal de presión aórtica
ao-ve2	Fin del diferencial de presión positivo	Punto donde la señal de presión ventricular es menor que la señal de presión aórtica. La señal de flujo también es máxima en ese punto
Etapas entre marcadores		
Etapas	Marcador de Inicio	Marcador de fin
Gradiente de presión positiva	ao-ve1	ao-ve1
Flujo positivo	f 1	f 2
Volumen de cierre	f 2	f 3
Volumen de fuga	f 3	f 4
Volumen regurgitante	f 2	f 4

Diagramas de flujo realizados

Es importante mencionar que cada acción remarcada en negritas está descrita en un documento que desglosa la metodología a pasos secuenciales.

PULSE DUPLICATOR



NOTAS:

Por SS se hace referencia al Sistema Superior del probador, es **importante denotar que nunca se debe drenar el sistema inferior.**

La calibración del sistema varía según la periodicidad de uso, si el probador se utiliza recurrentemente (mínimo 4 veces al mes) es recomendable calibrar cada 2 meses, en caso contrario calibrar cada que use el probador.

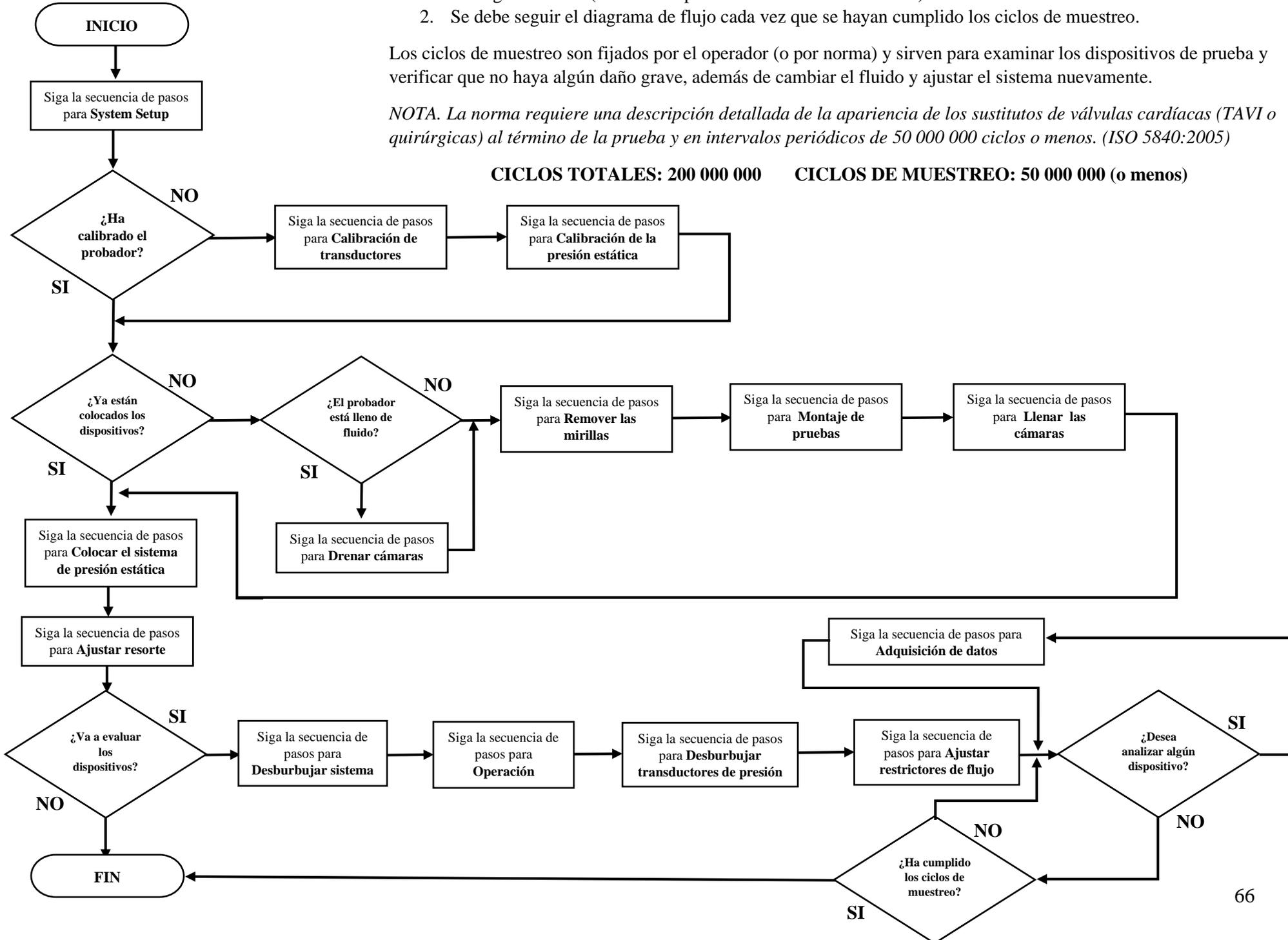
HI CYCLE SYSTEM

1. Se recomienda calibrar el probador antes de cada prueba pues, el tiempo de duración de cada muestreo está en el rango de meses (de ahí la importancia de calibrar el sistema)
2. Se debe seguir el diagrama de flujo cada vez que se hayan cumplido los ciclos de muestreo.

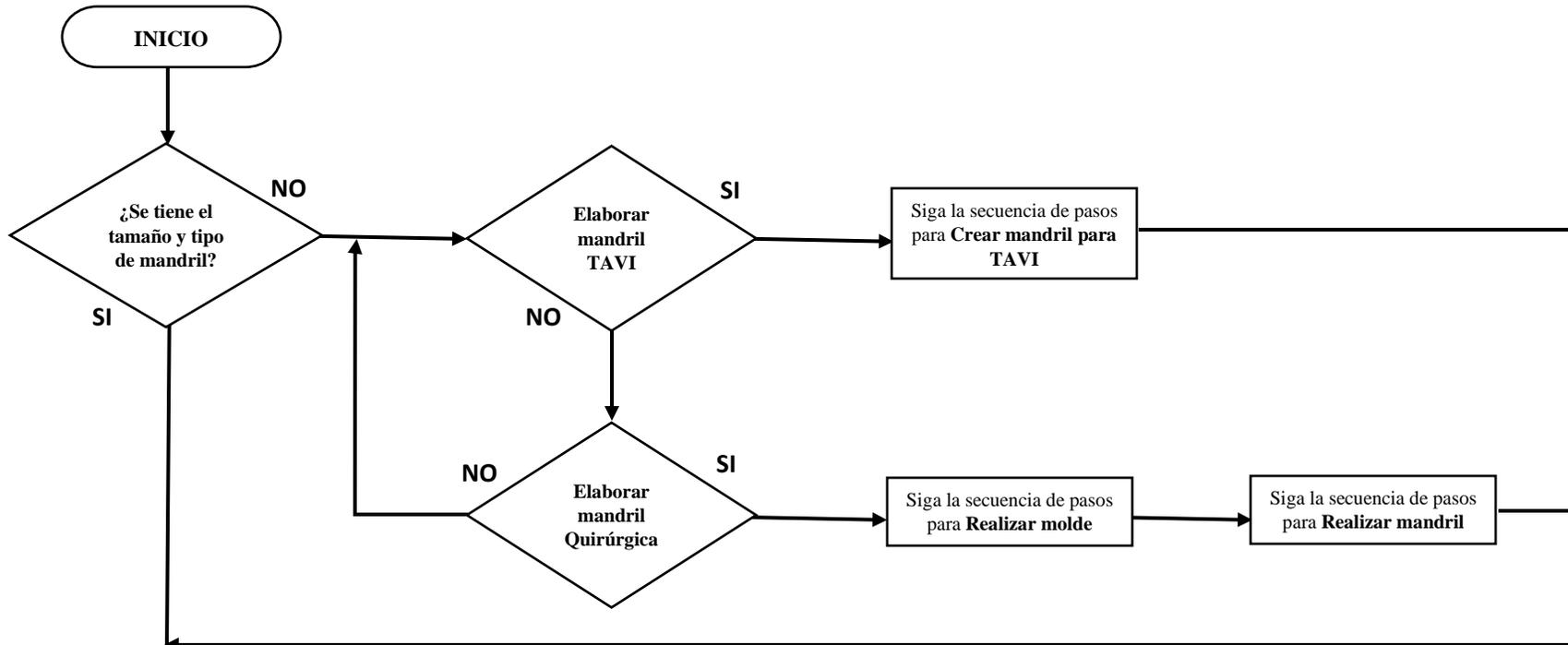
Los ciclos de muestreo son fijados por el operador (o por norma) y sirven para examinar los dispositivos de prueba y verificar que no haya algún daño grave, además de cambiar el fluido y ajustar el sistema nuevamente.

NOTA. La norma requiere una descripción detallada de la apariencia de los sustitutos de válvulas cardíacas (TAVI o quirúrgicas) al término de la prueba y en intervalos periódicos de 50 000 000 ciclos o menos. (ISO 5840:2005)

CICLOS TOTALES: 200 000 000 CICLOS DE MUESTREO: 50 000 000 (o menos)

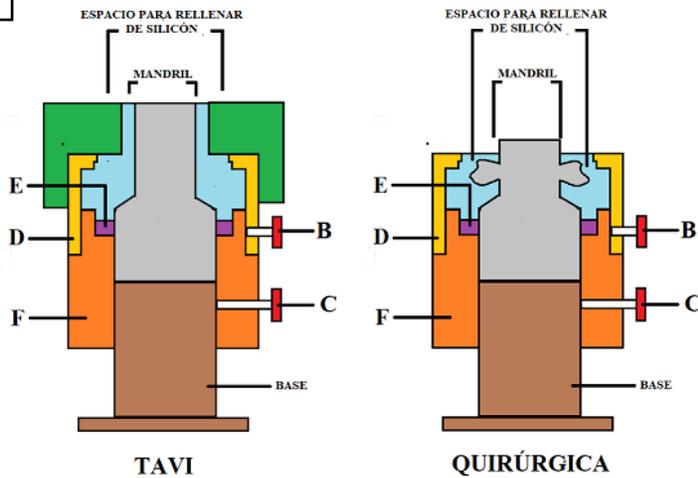


ANILLOS SOPORTES



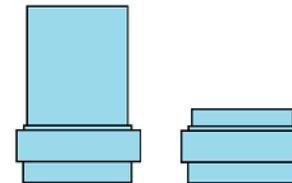
Siga la secuencia de pasos para **Elaborar anillos**

FIN

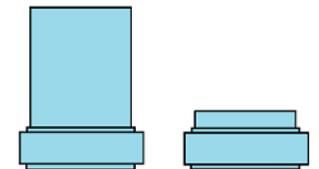


Al momento de armar la plantilla de vitro labs es importante tener en cuenta que:

CASO 1



CASO 2



El probador *HI CYCLE* tiene un funcionamiento correcto si los anillos de silicón son elaborados **SIN AGREGAR LA PIEZA E** en la plantilla de vitro labs (Caso 1)

El probador *PULSE DUPLICATOR* tiene un funcionamiento correcto con anillos de silicón elaborados en cualquier escenario. (Caso 1 y 2)