



10

Int. Cl. B29D, A61F

433725

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: DAVID GOLDFARB

Domicilio: 5706 E. Horseshoe Road, PARADISE VALLEY,
Arizona 85253 Estados Unidos.

Enunciado: UNA ESTRUCTURA VASCULAR PROTEICA DE POLITE
TRAFLUOROETILENO.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
nº 517.415 del 24 de octubre del 1.974.

l.a.

.....,



Extracto de la descripción

Un injerto vascular protético con paredes de un grueso inferior a 0,8 milímetros y formadas por politetrafluoroetileno sumamente dilatado de una superestructura microscópica de nudos y fibrillas unidas entre sí, cuyos nudos se hallan separados en forma sustancialmente uniforme por una distancia media mayor que un hematíe típico. La superestructura del injerto regula el crecimiento celular transmural hacia dentro y asegura el establecimiento y mantenimiento de una tenue neointimación viable.

El presente invento se refiere a estructuras vasculares protéticas y, más particularmente, a prótesis vasculares fabricadas a partir de politetrafluoroetileno sumamente dilatado.

Con frecuencia es necesario en cirugía cardiovascular desviar o reemplazar vasos sanguíneos, ya sean venas o arterias, para asegurar un flujo sanguíneo adecuado y equilibrado a órganos, extremidades o zonas particulares del cuerpo.

En los primeros años de este siglo se efectuaron inútiles intentos para implantar vasos protéticos o artificiales fabricados a partir de vidrio y metal. Con la disponibilidad de materiales sintéticos inertes tales como nylon, Orlon, Dacron y Teflon (politetrafluoroetileno o PTFE) durante fines de 1940 y comienzos de 1950, se lograron importantes reemplazamientos arteriales con crecientes grados de éxito.

Los cirujanos cardiovasculares disponen en la actualidad de vasos tricotados y tejidos de Dracon y Teflon que pueden usarse como reemplazamientos de arterias que posean diámetros interiores relativamente grandes (aproximadamente 7 milímetros). No obstante, no se ha dispuesto de ninguna



prótesis arterial de pequeño tamaño clínicamente aceptable; y los cirujanos han hallado necesario raspar y limpiar marginalmente vasos importantes o superficiales, tales como la vena safena, que sirvan a modo de repuestos para arterias defectuosas de pequeño diámetro interior.

5

Un objeto principal del presente invento es proporcionar una estructura vascular protética capaz de reemplazar o desviar vasos sanguíneos naturales que posean diámetros interiores relativamente pequeños así como aquellos vasos de diámetro interno intermedio y grande.

10

El trasplante de venas safenas desde las piernas del paciente a partes más críticas del sistema cardiovascular implica numerosos inconvenientes. Todo el procedimiento quirúrgico se prolonga indebidamente al tener que extirpar primero el repuesto venoso de una parte del cuerpo del paciente, preparar después el repuesto para su implantación, y finalmente implantar el vaso sucedáneo en otro punto del sistema cardiovascular del paciente. La exposición prolongada a la anestesia y las incisiones múltiples se combinan para aumentar la probabilidad de infección y molestias post-operativas.

15

20

La cirugía cardiovascular requiere con frecuencia injertos de diversos largos y diámetros para conseguir, por ejemplo: la derivación de arteria femoral a arteria poplítea, el paso de la arteria coronaria, el paso de la arteria renal, etc. Ocasionalmente, no obstante, en especial en pacientes de más edad, las propias venas sáfenas resultan inadecuadas para uso como repuestos; y en algunos casos solamente segmentos inaceptablemente cortos de las venas sáfenas están disponibles para trasplante.

25

30

Otro objeto del presente invento es proporcionar una



estructura vascular artificial que puede prefabricarse en diversos largos y diámetros, eliminando por ende incisiones innecesarias, reduciendo al mínimo la exposición a la anestesia, conservando recursos quirúrgicos ya limitados, y asegurando un amplio suministro de repuestos vasculares de reducido diámetro interior.

Operaciones tales como la desviación femoral/poplítea requieren injertos especialmente largos que idealmente disminuyen en área de sección transversal de sus extremos proximal a distal. Hasta ahora, se han utilizado venas safenas trasplantadas para llevar a cabo este procedimiento de desviación. Dado que el flujo sanguíneo a través de la vena safena tiene un carácter unidireccional, es necesario invertir la vena cuando se usa como sustituto arterial. El diámetro interior de una vena safena naturalmente disminuye entre sus extremos proximal y distal. La inversión de la vena para su implantación entre las arterias femoral y poplítea se traduce en una correspondiente inversión de esta disminución o ahusamiento de suerte que el extremo de menor diámetro debe injertarse a la arteria femoral relativamente grande mientras se injerta el extremo de mayor diámetro a la arteria poplítea relativamente pequeña. El ahusamiento invertido de una vena safena implantada produce la retardación del flujo sanguíneo en tanto que la turbulencia que induce discontinuidades en las uniones de la desviación contribuye al estasis y trombosis asociada.

Otro objeto del presente invento es proporcionar una estructura vascular protética de reducido diámetro interior que puede fabricarse en segmentos relativamente largos, cuyos segmentos disminuyen en diámetro interior entre los ex-



tremos proximal y distal a fin de facilitar su implantación como repuestos de arteria periférica y asegurar una simulación hemodinámica casi igual del vaso natural correspondiente.

5 La superficie interior de los vasos sanguíneos naturales se caracteriza por una fina capa delicada de células endoteliales conocida como la íntima. La función primaria de esta capa es proporcionar una capa intermedia suave entre la corriente sanguínea y la pared del vaso. Por ejemplo, una arteria rota, después de cicatrizada, puede presentar salientes ásperos o irregulares de la pared al interior de la corriente sanguínea. Como quiera que la íntima natural se reestablece sobre la zona herida, sirve para disminuir la severidad en las transiciones de paredes irregulares y por ende asegurar un flujo sanguíneo laminar.

15 En tanto que la superficie exterior de una prótesis de vaso queda herméticamente cubierta por el crecimiento fibroso como resultado de los procesos de rechazo normal, la superficie interior queda típicamente aislada de la corriente sanguínea por una capa a la que se ha hecho referencia, con diversos grados de precisión, como la neointimación o pseudo-intimación. Para ser clasificada como una verdadera neointimación, sería necesario que la superficie interior del vaso artificial estuviera cubierta de un revestimiento extremadamente fino de células endoteliales viables. Aunque dicho revestimiento variaría en espesor de punta a punta, tendría un grueso típicamente inferior a diez células. No ha existido hasta ahora ninguna prótesis de vaso conocida de cualquier tamaño o configuración que, al ser implantada, soportase el desarrollo y mantenimiento de una auténtica capa de neointimación. Por consiguiente, la interfase vaso/sangre asociada

20

25

30



con el estado de las prótesis de la técnica actual se caracteriza por una pseudointimación consistente en el mejor de los casos en unas cuantas islas irregularmente distribuidas de desarrollo endotelial pero formadas en gran medida por una fibrina compacta que ha sido abundantemente esculpida por la corriente sanguínea. Ocasionalmente, porciones de esta pseudointimación se fracturarán o particularán e introducirán embolias en la corriente sanguínea del paciente.

La formación y mantenimiento de una auténtica neointimación requiere una fuente extravascular continua de nutrimento que suplemente cualquier nutrimento que pudiera ser suministrado mediante difusión a partir de la corriente sanguínea contigua. En injertos extremadamente cortos (inferiores a 2 a 3 centímetros), se ha observado un crecimiento celular hacia dentro a lo largo de las superficies interiores desde las líneas de sutura en los extremos del injerto. En tales casos, el crecimiento del tejido, aumentado por el crecimiento capilar hacia dentro, puede proporcionar una ruta de nutrición continua capaz de soportar una neointimación viable. No obstante, es tan grande el espesor de esta capa de tejido interior que virtualmente ocluye todos los injertos excepto aquellos de gran diámetro interior. No solamente es imprevisible el crecimiento hacia dentro de este tipo sino que puede esperarse o tolerarse del todo solamente en injertos muy cortos de diámetro interior relativamente grande.

Se han llevado a cabo grandes esfuerzos tendentes a la fabricación de una estructura vascular porosa que permita un crecimiento hacia dentro de tejido transmural uniforme suficiente para asegurar la formación y nutrición continua de una auténtica capa de neointimación. La culminación de este



esfuerzo de la técnica anterior está representada por injertos tejidos a máquina a partir de hebras consistentes en fibras de Dacron o Teflon estrechamente entrelazadas. Las hebras utilizadas en la fabricación de estos injertos tejidos, si bien resultan extremadamente pequeñas en base a las normas de la industria de confección de prendas, son enormes cuando son vistas en el contexto de un sistema hemodinámico bajo presión. Como ciertamente ocurre en cualquier género tricotado o tejido, el tamaño mínimo de los intersticios entre las hebras está determinado por el diámetro de las propias hebras. Como quiera que estos intersticios o vanos son muy grandes en los injertos tejidos, es necesario coagular previamente el injerto sumergiéndolo en sangre a fin de evitar un escape transmural excesivo después de la implantación.

El gran tamaño de las hebras usadas en los injertos tejidos de la técnica anterior y la estrechez con que se entrelazan las fibras constituyentes hace cada hebra individual virtualmente impenetrable al crecimiento celular hacia dentro y virtualmente fuera de circunmigración celular. Desde el punto de vista de un fibroblasto simple, una prótesis de vaso tejida semeja dos o tres estructuras gigantescas separadas por vanos igualmente gigantescos que han sido llenados por el proceso de coagulación con masas de fibrina coagulada y materia proteínica. Vista sobre una base microscópica similar, la pared interior del injerto tejido aparece como una serie de grandes cilindros ásperos de material inerte separados por cavidades de anchura y profundidad iguales o mayores que el diámetro de los cilindros. Cuando la sangre fluye a través de un vaso protético de este tipo, se llenan las cavidades con sangre que se mueve lentamente en tanto que la irregula-



5 ridad y resalte de las hebras promueve un flujo sanguíneo turbulento. La trombosis a lo largo y ancho de la pared del injerto y en su superficie interior, combinada con el gran tamaño y separación de las hebras tejidas, sirve para iniciar la formación de una capa de pseudointimación irregular mientras que al propio tiempo bloquea e inhibe el crecimiento celular transmural hacia dentro del tipo necesario para el soporte de una neointimación viable uniforme.

10 Por consiguiente, un objeto principal del presente invento es proporcionar una prótesis vascular homogéneamente porosa caracterizada por pequeños nudos unidos entre sí por fibrillas extremadamente finas que forman una superestructura abierta que permitirá un crecimiento celular transmural hacia dentro uniforme y controlado y asegurará por ende el estable-
15 cimiento y mantenimiento de una tenue neointimación viable así como una firme integración estructural del injerto dentro del cuerpo.

20 Otro objeto del presente invento es proporcionar una prótesis vascular porosa caracterizada por una superestructura que resulta sustancialmente impermeable al flujo de líquidos de viscosidad relativamente elevada tales como la sangre a presiones normales.

25 En resumen, el invento constituye un dispositivo vascular protético formado a partir de un tubo de politetrafluoroetileno de reducido diámetro interior que ha sido calentado, dilatado y sinterizado para conferirle una superestructura microscópica de nudos uniformemente distribuidos unidos entre sí por fibrillas y caracterizados por: (a) una distancia internodular media que es (i) suficientemente grande
30 de para permitir la migración transmural de hematíes típicos



5 y fibroblasto, y (ii) suficientemente pequeña para inhibir el flujo sanguíneo transmural a presiones normales y un crecimiento hacia dentro de tejido excesivo; y (b) un grueso de pared medio que es (i) suficientemente pequeño para proporcionar una conformidad mecánica apropiada a las estructuras cardiovasculares contiguas, y (ii) suficientemente grande, tomado conjuntamente con la distancia internodular asociada, para impedir la filtración y el crecimiento de tejido hacia dentro excesivo, con el fin de permitir un flujo nutritivo
10 transmural uniforme, y asegurar resistencia mecánica y facilidad de implantación.

El invento se pone particularmente de manifiesto en las reivindicaciones adjuntas; no obstante, otros objetos y ventajas, junto con métodos para realizar y utilizar el invento, se comprenderán mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con las siguientes ilustraciones en las cuales:

la fig. 1 es una fotomicrográfica, tomada a 250X, de una sección a través de la pared de un injerto vascular que incorpora el presente invento tras haber sido implantado como un segmento de arteria femoral por un periodo de ocho meses;

la fig. 2 es una fotomicrográfica, tomada por medio de un microscopio electrónico de exploración a 1000X, que muestra la superestructura de nudos y fibrillas que caracteriza prótesis de vasos de politetrafluoroetileno sumamente dilatado que incorpora el presente invento;

la fig. 3 es una estilización macroscópica de un segmento de injerto que muestra el plano en sección visto en la fig. 1.



Refiriéndonos a la fig. 1, puede observarse que el injerto del presente invento consiste en una pared 1 que posee una superficie exterior 2 y una superficie interior 3. Se han aplicado denominaciones numéricas correspondientes a la vista macroscópica del injerto representado en la fig. 3 donde la sección de corte a través muestra el plano de la pared 1 que se ilustra en la fotomicrográfica de la fig. 1.

El injerto representado generalmente en la fig. 3 se caracteriza además por un extremo proximal 4 y un extremo distal 5. Por convención, el flujo sanguíneo a través del injerto es en la dirección indicada por la flecha 6, es decir, del extremo proximal 4 al extremo distal 5.

Como puede verse en la fig. 1, la superficie interior 3 de la pared del injerto 1 se halla cubierta por una capa uniforme de células endoteliales que forman la neointimación 7. La superficie exterior 2 se halla cubierta por una envoltura uniforme firmemente adherida 8 de materia colágena que incluye un sustancial crecimiento capilar hacia dentro (no representado).

La pared del injerto 1 es una superestructura formada por nudos o nódulos de politetrafluoroetileno 9 que aparecen en la fig. 1 como islas irregularmente configuradas de material blanco inerte. Los nódulos de politetrafluoroetileno 9 se hallan unidos entre sí por medio de finas fibrillas que, en razón de sus diámetros extremadamente pequeños y su disafinidad a la mancha fotográfica, no son visibles en la fig. 1.

La fig. 2 ilustra la superestructura nódulo/fibrilla de la fig. 1 antes de su implantación. Los nódulos de politetrafluoroetileno y las muchas fibrillas recíprocamente unidas 10 pueden observarse claramente en ausencia de crecimiento



5 celular hacia dentro y a una ampliación de aproximadamente 2,4 veces mayor que la de la fig. 1. Por otra parte, el injerto implantado de la fig. 1 ha sido completa y uniformemente penetrado por fibroblastos que poseen núcleos celulares que aparecen en la fotomicrográfica como puntos negros 11. Los núcleos de las células endoteliales que forman la neointimación 5 aparecen como puntos negros 11a en la fig. 1. Como puede observarse, la neointimación es aproximadamente de un espesor de ocho células.

10 Durante muchos años han sido conocidos métodos y técnicas para dilatar el politetrafluoroetileno. Una de las más recientes publicaciones que tratan tales métodos y productos resultantes se encuentra en la patente japonesa núm. 13.560/67 depositada el 1 de Noviembre de 1963 y oficialmente publicada en 1 de Agosto de 1967. El politetrafluoroetileno parcialmente dilatado ha sido utilizado para proporcionar aislamiento eléctrico en cables y formar elementos estructurales de escasa fricción tales como cojinetes y anillos de pistón, disponer un cierre hermético en sistemas líquidos, y, sin éxito clínicamente significativo o reproducible, para repuestos de vasos artificiales. Véase por ejemplo la patente japonesa No. 13.560/67; Soyer et al, "Una nueva prótesis venosa", Cirugía, Vol. 72, pág. 864 (Diciembre 1972); y Matsumoto et al, "Una nueva prótesis vascular para arteria de pequeño calibre", Cirugía, Vol. 74, pag. 519 (Octubre 1973).

20 El procedimiento básico para dilatar politetrafluoroetileno es muy simple: Se somete primero la resina constituyente a cizallamiento por ejemplo mediante extrusión a la configuración geométrica deseada. A continuación se caldea el producto extrusionado a una temperatura inferior a la temperatura

30



de sinterización de 327°C y se estira o dilata físicamente a lo largo de al menos un eje. Después se reduce o restringe físicamente el elemento dilatado contra contracción y se sinteriza mediante una breve exposición a temperaturas superiores a los 327°C, cristalizando por ende la estructura dilatada y proporcionando una resistencia tensil moderada de hasta aproximadamente 6500 lbs/pulg² (457,60 kg/cm²). A medida que se estira el extrusionado crudo, el politetrafluoroetileno no poroso se separa en nódulos sólidos 9 de politetrafluoroetileno que permanecen estructuralmente unidos entre sí por medio de fibrillas de politetrafluoroetileno 10 que son extraídas de los nódulos durante la expansión. Véase fig. 2. El tamaño y distribución de nódulo en el producto final se ve afectado de modo adverso por: una expansión muy rápida, una expansión irregular, un caldeo insuficiente, un caldeo no uniforme, y fuerzas de expansión irregularmente distribuidas. La distancia entre nódulos 9 es directamente proporcional a la extensión a la cual se ha dilatado el producto extrusionado. Cuando se dilata convenientemente el politetrafluoroetileno a lo largo de un eje, no se observa virtualmente cambio dimensional alguno en la dirección ortogonal. El vector direccional 12 en las figs. 1, 2 y 3, indica el eje a lo largo del cual se expanden típicamente los injertos que incorpora el presente invento.

Como puede verse en las figs. 1 y 2, los nódulos 9 son crudamente elipsoidales en configuración con su eje principal dispuesto aproximadamente en ángulos rectos con respecto al eje de expansión 12. Los nódulos 9 son de tamaño casual pero generalmente uniforme y se hallan distribuidos en un patrón homogéneo a lo largo y ancho de la pared 1. Además,



los nódulos son extremadamente pequeños, típicamente inferiores a varias veces el tamaño de un fibroblasto o hematíe normal.

5 Dado que los ejes menores de los nódulos elipsoidales 9 son transversales respecto a la dirección generalmente radial típica del crecimiento celular hacia dentro, los fibro-
blastos invasores jamás encuentran ninguna barrera masiva de politetrafluoroetileno. Se cree que el tamaño y orientación
10 de los nódulos 9, junto con su configuración ahusada, facilita la migración celular y el crecimiento hacia dentro. Para evitar un impedimento sustancial al crecimiento hacia dentro, la dimensión del eje menor medio de los nódulos 9 es inferior a tres veces la mayor dimensión de un hematíe típico, o sea, inferior a aproximadamente 18 micras.

15 Se ha comprobado que la distancia internodular media, medida a lo largo del eje de expansión 12, debe enmarcar en límites de valores relativamente estrechos, a saber, entre aproximadamente 6 y 80 micras. Como será apreciado por los expertos en la técnica, el término "medio" cuando se usa conjun-
20 tamente con distancia internodular y tamaño de nódulo no puede utilizarse o interpretarse con precisión estadística; más bien se pretende que el término connote una dimensión nominal o típica derivada de una muestra amplia. A título de ejemplo, en los casos en que se dice que la distancia internodular me-
25 dia es de 30 micras, se espera que algunos de los nódulos estén separados por solamente unas cuantas micras en tanto que otros podrían estar separados por 90 o 100 micras. En el injerto ideal, cada nódulo 9 presentaría una forma de balón de fútbol alargado perfecta y estaría separado de sus vecinos
30 por fibrillas uniformemente distribuidas 10 de iguales largos.



Desgraciadamente, tal perfección raramente se consigue, si es que se consigue alguna vez, en un entorno microscópico.

En los casos en que la distancia internodular media es inferior a la mayor dimensión de un hematíe típico, o aproximadamente 6 micras, se ha observado un crecimiento celular hacia dentro inadecuado. En tales casos, la superestructura nódulo/fibrilla es tan estrechamente compacta que excluye el establecimiento o la nutrición continuada de una neointimación viable.

Asociada con distancias internodulares muy grandes se encuentra una pérdida de resistencia tensil y una integridad estructural total. El injerto se hace progresivamente más plegable y progresivamente más difícil de manejar durante la intervención quirúrgica. Los injertos excesivamente dilatados se hallarán sujetos a deformación y merma en la línea de sutura. Por otra parte, un crecimiento celular hacia dentro excesivo ha sido observado en injertos con una distancia internodular superior a aproximadamente 80 micras. Cuando el diámetro interior del injerto es críticamente reducido, una penetración celular excesiva de este tipo puede conducir a la formación de una pseudointimación o un espesamiento inaceptable de la neointimación con una oclusión inherente del lumen.

Cuando la distancia internodular media se extiende más allá por ejemplo de 150 a 200 micras, la superestructura del injerto se hace progresivamente más permeable al flujo sanguíneo y se caracteriza por una sustancial coagulación intersticial y un progresivo decrecimiento y un crecimiento celular hacia dentro no uniforme. Por último, si fuera posible reproducir distancias internodulares comparables en tamaño a los vanos intersticiales del tamaño que caracteriza los



injertos tejidos, entonces sería inhibido virtualmente todo el crecimiento transmural, y el soporte de una auténtica neointimación resultaría imposible.

5 Justamente como los nódulos 9 deben ser de tales tamaño, configuración y orientación que eviten el impedimento sustancial al crecimiento celular hacia dentro, también deben estar distribuídos de forma sustancialmente uniforme a todo lo largo y ancho y sección transversal del injerto. Se ha comprobado que los cúmulos o agrupamientos de nódulos estrechamente compactos pueden servir a modo de barreras para el crecimiento hacia dentro. También se ha encontrado particularmente crítico para la creación y soporte de una neointimación viable, que los nódulos inmediatamente contiguos a y que definen la superficie interior 3 del injerto estén uniformemente distribuídos, o sea ni agrupados de manera que bloqueen el flujo de nutrición a la neointimación ni tan ampliamente espaciados como para definir profundas trombosis que induzcan a irregularidades en la pared interior 3.

20 Un fenómeno al que se hace referencia como "efecto de piel" se atribuye a la distribución de fuerza no uniforme que tiene lugar durante la extrusión o la expansión de las estructuras tubulares del tipo que incorpora el presente invento. El efecto de piel implica una concentración relativamente elevada de nódulos en un plano circunferencial determinado, 25 de ordinario bien sea la superficie interior 3 o la superficie exterior 2. Se observa un ligero efecto de piel sobre la superficie exterior 2 del segmento de injerto representado en la fig. 1, en tanto que la superficie interior 3 se caracteriza por un patrón de nódulo regular abierto. El efecto de piel limitado observado en la superficie exterior 2 es obvia-

30



mente aceptable en grado toda vez que, según claramente muestra la fig. 1, no ha afectado adversamente el crecimiento celular hacia dentro.

5 En algunos casos, el efecto de piel es un fenómeno extremadamente localizado, si bien en otros casos puede observarse sobre toda la superficie interior o exterior del injerto. Un efecto de piel que pudiera ser aceptable en la superficie exterior del injerto podría bien ser inaceptable en la superficie interior en razón de la mayor criticalidad para establecer una superestructura regular que permita un flujo nutritivo amplio y uniforme a y un soporte mecánico para la neointimación 7.

15 El grueso de pared es otro factor que afecta al establecimiento y mantenimiento de una neointimación viable en los injertos que incorpora el presente invento. Para cualquier distancia internodular particular dentro de los límites aceptables, el grueso de la pared del injerto puede hacerse tan grande que excluya la completa migración celular transmural y el crecimiento hacia dentro.

20 La nutrición de los fibroblastos en la pared 1 así como de las células endoteliales que forman la neointimación 7 depende principalmente del crecimiento capilar hacia dentro, que normalmente se desarrolla bien dentro de la tercera y cuarta semanas tras la implantación del injerto. La difusión de nutrimentos a partir de la propia corriente sanguínea, en especial durante el periodo que sigue inmediatamente a la im-
25 plantación, y la difusión transmural de la nutrición también contribuyen al crecimiento del tejido.

30 Existe un límite al cual penetrará el crecimiento celular hacia dentro desde la superficie exterior 2 al inte-



rior de la pared de un injerto. La profundidad o extensión de la difusión alimenticia es también limitada. En los casos en que la pared de un injerto particular sea demasiado gruesa (considerando la distancia internodular), se formará una
5 capa calcificante no alimentada dentro de la pared del injerto en cualquier zona hasta entonces removida de la superficie exterior 2 que esté fuera de los límites del crecimiento celular hacia dentro normal y que esté demasiado lejos de la superficie interior 3 para recibir nutrimentos por difusión
10 a partir de la corriente sanguínea. Esta capa calcificante, de por sí un resultado de un flujo alimenticio inadecuado, actúa a modo de barrera, que inhibe además el crecimiento hacia dentro de nuevas células. Dentro de los límites aceptables de distancias internodulares medias, se ha comprobado que los
15 gruesos de pared superiores a aproximadamente 0,8 milímetros resultan excesivos.

Si bien gruesos de pared excesivos pueden dar como resultado un injerto inaceptablemente tieso o uno que inhiba el crecimiento interior transmural, un grueso de pared insuficiente se traduce en un injerto blando, no manejable o en
20 uno que permita un crecimiento interior celular excesivo. Así, los gruesos de pared y las distancias internodulares son los dos principales determinantes de flexibilidad y resistencia del injerto y también constituyen los dos factores principales que se combinan para regular la extensión y uniformidad
25 del crecimiento interior transmural.

Los injertos que incorpora el presente invento, al poseer gruesos de pared comprendidos en los límites entre 0,2 y 0,8 milímetros y caracterizarse por distancias internodulares comprendidas entre 6 y 80 micras, han mostrado ex-
30



celentes propiedades mecánicas y han dado como resultado un crecimiento interior controlado suficiente para asegurar el soporte de una tenue neointimación viable que no restringe excesivamente el lumen del injerto. Se ha comprobado que los injertos que caen fuera de estos límites son marginal o clínicamente inaceptables. Los injertos que enmarcan en estos límites preferidos se caracterizan por una resistencia tensil moderadamente elevada comprendida en los límites entre 2500 y 6500 lbs/pulg² (176 y 457 kgs/cm²) y una densidad media entre 0,2 y 0,5 gramos por milímetro.

En la parte de introducción respectiva fué puesto de manifiesto que se han utilizado con frecuencia injertos de vena safena invertida para desviar los segmentos enfermos de arterias periféricas. Esto requiere una anastomosis del injerto a las arterias que poseen diámetros sustancialmente diferentes. La arteria proximal siempre posee un diámetro mayor que la arteria distal, como ocurre por ejemplo en el caso de la común desviación arteria femoral-a-arteria poplítea realizada con el fin de dirigir el flujo sanguíneo en torno a la obstrucción en la arteria femoral superficial. La arteria femoral posee normalmente un diámetro de 6 a 8 milímetros en tanto que la arteria poplítea posee típicamente un diámetro entre 3 y 4 milímetros. Si se utiliza una prótesis de diámetro constante o una vena safena invertida para efectuar la desviación, se presenta un súbito cambio de area en sección transversal en uno o ambos extremos del injerto. Desde un punto de vista hemodinámico, estos cambios de area súbitos son extremadamente inconvenientes por el hecho de que tienden a producir turbulencia con bolsas de estasis, que originan el depósito de placas sanguíneas, fibrina y materiales celulares y por ende



la formación de trombos que últimamente pueden propagar la
oclusión del vaso. Estos problemas son eliminados de acuerdo
con una forma de realización del presente invento en la cual
el diámetro interior de la prótesis va gradualmente en dismi-
5 nución a todo lo largo desde el diámetro del vaso mayor proxi-
mal al diámetro del vaso menor distal. La disminución de diá-
metro del injerto promueve la aerodinamización de la sangre
y asegura un flujo laminar en lugar de turbulento. Dicha dis-
minución de diámetro también se traduce en un flujo sanguíneo
10 acelerado con un aumento inherente de la velocidad de los ele-
mentos de la sangre; en oposición a la deceleración que carac-
teriza el flujo a través de la vena safena invertida. Por lo
tanto, los injertos ahusados del presente invento no solo fa-
cilitan el crecimiento y mantenimiento de una neointimación
15 viable sino que también promueven un flujo sanguíneo laminar
acelerado con la resultante eliminación de coagulación debida
a estasis y turbulencia.

Además de las ventajas biomédicas, hemodinámicas y
mecánicas significativas que acompañan el uso de las prótesis
20 de vaso del tipo que aquí se describe, se realizan asimismo
numerosos beneficios quirúrgicos, de procedimiento y post-
operativos. La cirugía cardiovascular que busca un sucedáneo
de vaso de pequeño diámetro interior ha necesitado hasta aho-
ra la recogida inicial de la vena safena para uso a modo de
25 injerto. Esto implica las siguientes fases que se hacen inne-
cesarias por el presente invento:

1. incisión en la ingle y disección proximal de la
vena safena del paciente;

2. incisión en el muslo inferior y disección distal
30 de la vena safena del paciente;



3. incisiones múltiples en el muslo medio para completar la disección de la vena safena;

4. remoción de la vena safena y cuidadosa ligación de todas las ramificaciones;

5 5. inversión de la vena safena antes de la implantación de tal manera que las válvulas venosas no obstruyan el flujo arterial, precisando por ende la delicada anastomosis del pequeño extremo distal (aproximadamente 3 milímetros) de la vena a una arteria proximal sustancialmente mayor y, en el caso de un repuesto de arteria periférica, anastomosis del extremo proximal relativamente grande de la vena a una arteria distal de diámetro interior muy reducido;

10 6. inspección cuidadosa de posibles escapes de las diversas ramificaciones del injerto o de las que quedan en el muslo del paciente; y

15 7. cierre de las múltiples incisiones necesarias por la remoción de la vena safena.

El uso de injertos de politetrafluoroetileno dilatado del tipo aquí descrito y reivindicado no solo elimina estos procedimientos quirúrgicos innecesarios, sino que también acorta el tiempo de operación y anestesia entre una y dos horas, elimina la incomodidad post-operativa y posible infección resultante de numerosas heridas de las piernas y conserva en extremo los recursos de hospital y quirúrgicos ya limitados.

25 La fabricación de estructuras vasculares protéticas que incorpora el presente invento es extremadamente simple y puede realizarse fácilmente con el equipo de laboratorio más rudimentario, teniendo en cuenta por supuesto que se precisa un equipo más sofisticado para una producción en serie y un control de calidad. Los parámetros básicos físicos, químicos

30



5 y de procedimiento para dilatar el politetrafluoroetileno se presentan y tratan en la patente japonesa previamente citada No. 13.560/67; no obstante, se facilitará un ejemplo que ilustra la técnica fundamental que implica la confección de injertos de politetrafluoroetileno de pequeño diámetro interior que poseen la estructura reivindicada.

10 El politetrafluoroetileno es extrusionado para formar tubos de un diámetro interior medio de aproximadamente 4 milímetros y un espesor medio de pared de aproximadamente 0,5 milímetros. Los tubos no sinterizados de este tipo, identificados por el número de fabricación S16882-7, puede obtenerse de la W. S. Shamban Company (71 Mitchell Road, Newberry Park, California, 91320). El producto extrusionado no sinterizado, que es muy frágil, es cortado cuidadosamente con una
15 hoja de afeitar en largos de, por ejemplo, 7,3 centímetros. Se insertan pequeños tapones de aluminio de virtualmente cualquier configuración en el extremo de los tubos y se aseguran al mismo mediante alambre de acero estrechamente arrollado. De este modo se confina un segmento extremo relativamente
20 corto entre el tapón insertado y el alambre de acero inoxidable. Estos tapones proporcionan puntos para manipulación y adherencia durante las fases posteriores de caldeo, alargamiento y sinterización.

25 La estructura de tubo y tapón es colocada en un horno uniformemente caldeado durante aproximadamente una hora a 275°C. A continuación, se retira la estructura del horno, se cogen los tapones y se estiran manualmente hasta obtener un largo tubular de 23 centímetros. El tiempo necesario para la remoción y alargamiento debe hacerse lo más corto posible para
30 reducir los efectos del enfriamiento. El alargamiento debe



llevarse a cabo a una velocidad uniforme y moderada y los tapones deben separarse a lo largo de un eje común de expansión para asegurar una distribución de fuerza uniforme. Típicamente, esta operación manual ha requerido menos de diez segundos y ha producido buenos resultados.

La estructura alargada se asegura después contra contracción restringiendo los tapones en la separación deseada. Esto puede lograrse de cualquier número de formas obvias, como por ejemplo utilizando tapones con extremos ampliados que se colocan en un órgano que presenta ranuras en forma de U separadas por la deseada distancia de 23 centímetros.

Mientras se encuentra aún retraída, la estructura alargada es devuelta al horno durante aproximadamente cuarenta y cinco segundos a 400°C , durante cuyo tiempo la superestructura nódulo/fibrilla es sinterizada y queda fijada. Los injertos alargados son luego cortados a los largos deseados y después de la esterilización se hallan listos para su implantación.

En grandes aplicaciones comerciales, la expansión se logra mecánicamente en el propio horno a velocidades estrechamente controladas y es seguida inmediatamente por sinterización. No obstante, se han obtenido excelentes injertos, tales como el representado en la fig. 1, mediante las simples técnicas de laboratorio citadas anteriormente.

La fabricación de injertos ahusados tales como los usados para repuesto de arteria periférica implica la fase adicional de reconformar un tubo sinterizado de largo y diámetro deseados sobre un mandril de acero inoxidable ahusado que ha sido caldeado a aproximadamente 300°C . Después de dejar enfriar toda la estructura, el injerto ligeramente re-dila-



tado retiene la forma del mandril y puede ser retirado para uso sin nuevo tratamiento térmico.

5 Resultará evidente para los expertos en la técnica que la estructura vascular protética descrita puede modificarse de numerosas formas y puede asumir muchas estructuras y configuraciones aparte de las específicamente expuestas y descritas anteriormente. Por ejemplo, la estructura protética básica puede hacerse de diversos largos y de diámetros hasta de aproximadamente 40 milímetros sin afectar la integridad estructural u operatividad del injerto. También pueden producirse diversas configuraciones secundarias, tales como injertos bifurcados. Dado que los injertos que incorpora el presente invento son sustancialmente impermeables al flujo sanguíneo transmural, resultará obvio para los ordinariamente expertos en la técnica que los pacientes no precisan ser heparinizados para evitar el escape a través del injerto. Por consiguiente, se pretende por medio de las reivindicaciones adjuntas cubrir aquellas modificaciones del invento que enmarquen en el verdadero espíritu y alcance respectivos.

15 20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una estructura vascular protética de politetrafluoroetileno sumamente dilatado, que posee:

- 25 (i) una configuración macroscópicamente tubular con extremos proximal y distal, y
- (ii) una superestructura microscópica de nódulos irregularmente espaciados de diversos tamaños y formas unidos entre sí por fibrillas;

30 incluyendo dicha estructura vascular:



a. un grueso medio de pared comprendido en los límites de entre 0,2 y 0,8 milímetros;

b. una distribución sustancialmente uniforme de nódulos a lo largo y ancho de dicha configuración tubular;

5 c. una densidad media comprendida en los límites de entre 0,2 y 0,5 gramos por milímetro; y

d. una distancia media entre dichos nódulos suficientemente reducida para impedir el flujo sanguíneo transmural y la trombosis pero no inferior a la dimensión
10 máxima de un hematíe medio;

con lo cual se disponen medios para transportar suavemente el flujo de sangre entre al menos dos puntos en un organismo viviente mientras se asegura y controla el crecimiento interior celular a través de la pared de la configuración tubular para
15 promover y alimentar una tenue neointimación viable sobre la superficie interior respectiva y adherir firmemente dicha estructura vascular protética al tejido contiguo de dicho organismo viviente.

20 2. La estructura vascular protética según la reivindicación 1, en la cual dichos nódulos son generalmente elipsoidales en configuración y poseen una dimensión media a lo largo de sus ejes menores inferior a tres veces la dimensión máxima de un hematíe medio.

25 3. La estructura vascular protética según la reivindicación 2, en la cual los ejes mayores de dichos nódulos se hallan en una orientación generalmente radial con respecto a la configuración tubular.

30 4. La estructura vascular protética según la reivindicación 1, en la cual la configuración tubular respectiva posee un diámetro interior medio inferior a 8 milímetros.



5. La estructura vascular protética según la reivindicación 4, en la cual la configuración tubular respectiva posee un diámetro interior medio de entre 2 y 6 milímetros.

5 6. La estructura vascular protética según la reivindicación 1, en la cual la configuración tubular respectiva posee un diámetro interior medio inferior a 40 milímetros.

10 7. La estructura vascular protética según la reivindicación 1, que posee además una resistencia tensil comprendida en los límites de entre 2500 y 6500 lbs/pulg² (176 y 457 kgs/cm²).

15 8. La estructura vascular protética según la reivindicación 1, en la cual la configuración tubular respectiva se proyecta en disminución desde un primer diámetro interior en el extremo proximal a un segundo diámetro interior en el extremo distal.

20 9. La estructura vascular protética según la reivindicación 6, en la cual dicho primer diámetro interior se halla comprendido en los límites de entre 5 y 8 milímetros y el segundo diámetro interior se halla en los límites de entre 2 y 6 milímetros.

10. Una estructura vascular protética de politetrafluoroetileno sumamente dilatado, que posee:

(i) una configuración macroscópicamente tubular con extremos proximal y distal, y

25 (ii) una superestructura microscópica de nódulos irregularmente espaciados de diversos tamaños y formas unidos entre sí mediante fibrillas;

incluyendo dicha estructura vascular:

30 a. un diámetro interior medio comprendido en los límites de entre 2 y 6 milímetros;



b. un grueso de pared medio comprendido en los límites de entre 0,2 y 0,8 milímetros;

5 c. una distribución sustancialmente uniforme de nódulos generalmente elipsoidales que poseen los ejes mayores dispuestos en una orientación generalmente radial con respecto a la configuración tubular y una dimensión de eje menor medio inferior a 18 micras;

d. una densidad media comprendida en los límites de entre 0,2 y 0,5 gramos por milímetro; y

10 e. una resistencia tensil comprendida en los límites de entre 2500 y 6500 lbs/pulg² (176 y 457 kgs/cm²);
con lo cual se disponen medios para transportar suavemente el flujo de sangre entre al menos dos puntos en un organismo viviente mientras se asegura y controla el crecimiento interior
15 celular a través de la pared de la configuración tubular para promover y alimentar una tenue neointimación viable sobre la superficie interior respectiva y adherir firmemente dicha estructura vascular protética al tejido contiguo de dicho organismo viviente.

20 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UNA ESTRUCTURA VASCULAR PROTEICA DE POLITETRAFLUOROETILENO.

25

30





1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintisiete
páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 10 de enero del 1975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

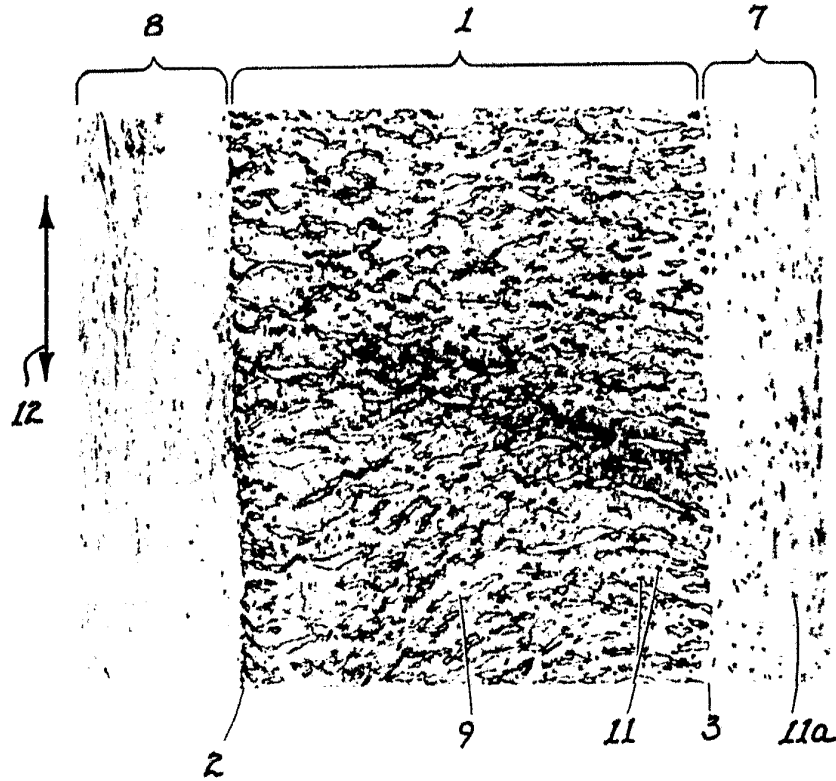


fig. 1

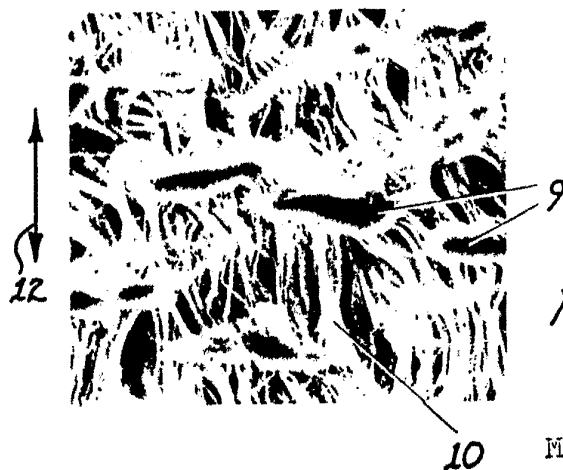


fig. 2

ESCALA VARIABLE
 Madrid, 10 enero 1.975
 BERNARDO UNGRIA

P.P.

30 ENE 1975

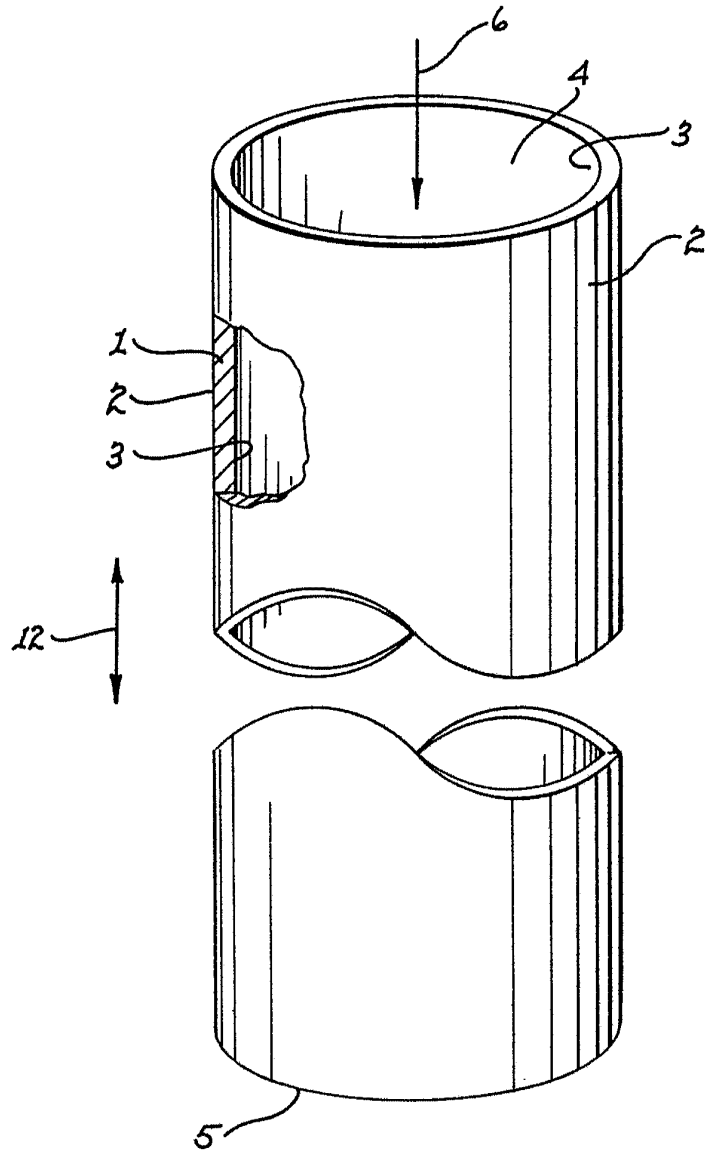


fig. 3

ESCALA VARIABLE
Madrid, 10 enero 1.975
BERNARDO VINGRIA
P.P.