OCLUSION PERCUTÁNEA DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE

Experiencia en La Paz
(Kardiozentrum/Instituto Nacional del Tórax en alianza estratégica)

Dra Alexandra Heath
(PhD)
Cardióloga Pediatra
Intervencionista

Clasificación de grandes alturas

- **ALTURA INTERMEDIA : 1500 - 2500 m**
- **GRANDES ALTURAS : 2500 - 4270 m.**
- **MUY GRANDES ALTURAS: 4270 - 5490 m.**
- **ALTURAS EXTREMAS : > 5490 m**

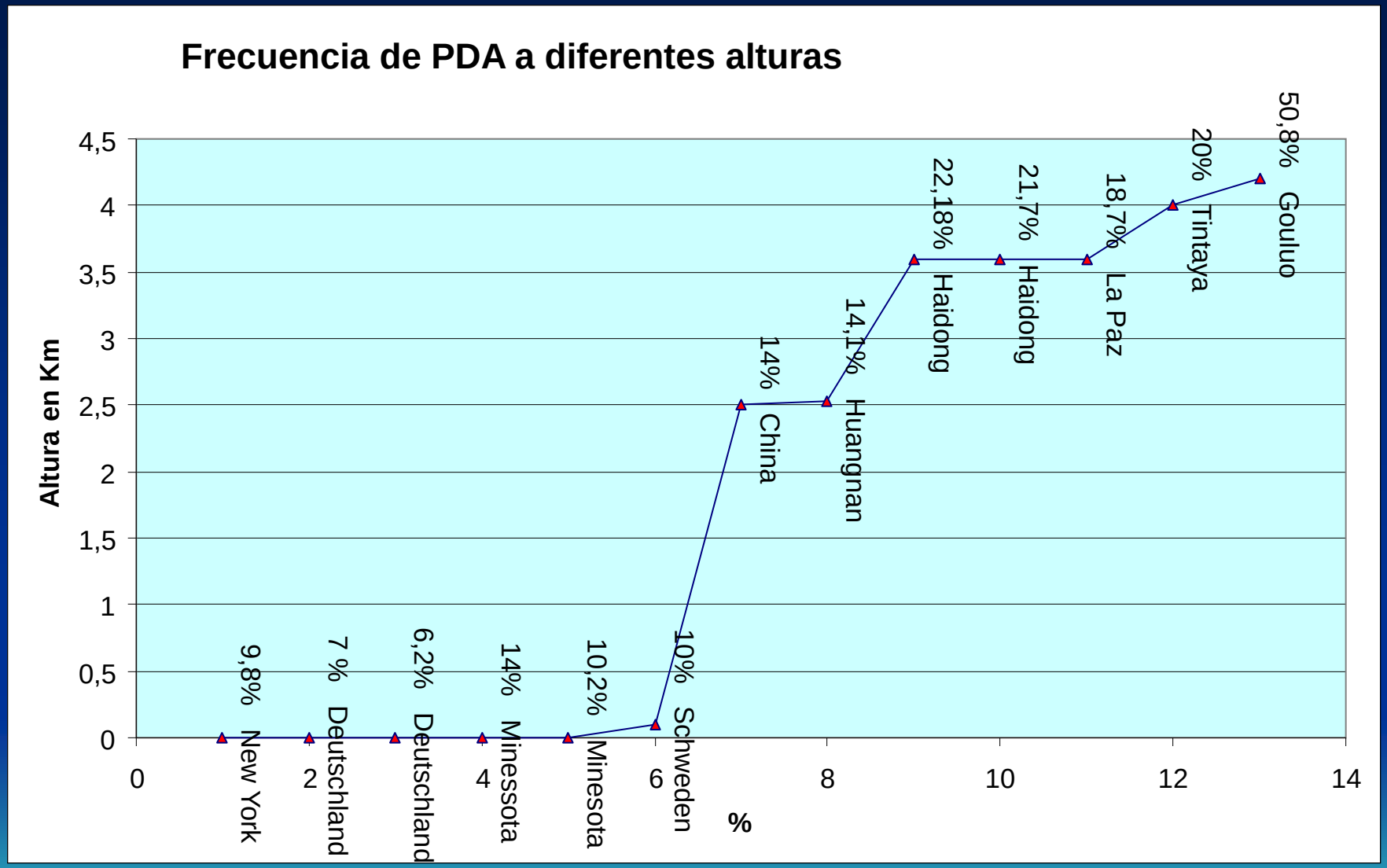
- **60% de la población boliviana**
- **150 millones de personas en todo el mundo**

Prevalencia de Cardiopatías congénitas

- **A NIVEL MUNDIAL: 0.62 a 0.9 % Recién nacidos vivos ***
- **GRANDES ALTURAS: hasta 2.5 % Recién nacidos vivos ****
- **La incidencia relativa de las CC en la altura es variable según la serie estudiada.**
- **Probable mayor prevalencia del Ductus permeable y defectos del Ostium secundum (CIA-FOP).**

**Botto LD,Correa A, Ericson JD. Pediatrics 107:E32,2001*

*** Chen Yu Miao el al. JACC 1988;12 (1): 224-8*

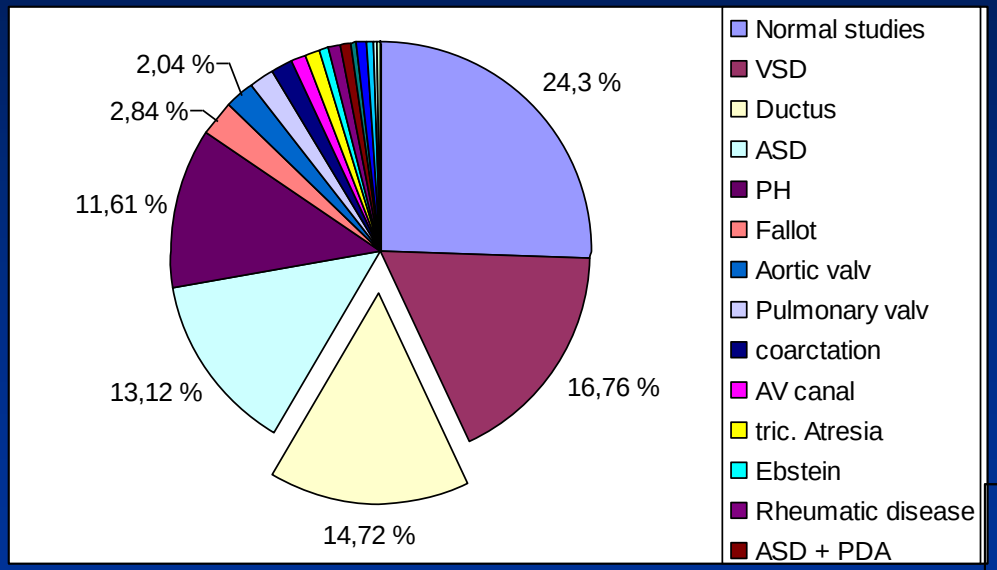

Frecuencia de PDA a diferentes alturas
Altura en Km
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0
2
4
6
8
10
12
14
%
9,8% New York
7 % Deutschland
6,2% Deutschland
14% Minessota
10,2% Minesota
10% Schweden
14% China
14,1% Huangnan
22,18% Haidong
21,7% Haidong
18,7% La Paz
20% Tintaya
50,8% Gouluo

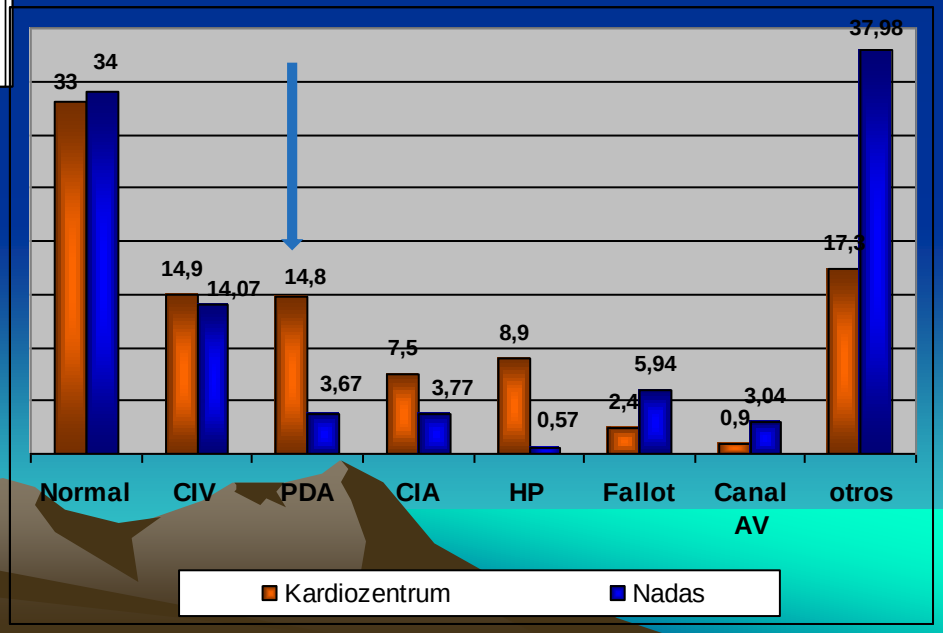
Prevalencia de Ductus

- **Chen-Yu Miao y Cols: Ductus permeable y CIA 10 veces mas frecuentes que a nivel del mar (Shanghay Vs Qinghay).*** ***Chen Yu Miao el al. JACC 1988;12 (1): 224-8***

- **Ward M y cols: Ductus permeable 15 veces mas frecuente que a nivel del mar (Lima Vs. Cerro de Pasco) * * ** *Ward M, West JB. High Altitode Medicine Phisiology. Arlnold Ed.*
- ***London 2000***

Prevalencia de Ductus en Kardiozentrum (La Paz - Bolivia a 3600m), sobre 3000 pacientes





Saturación de Oxigeno a diferentes alturas

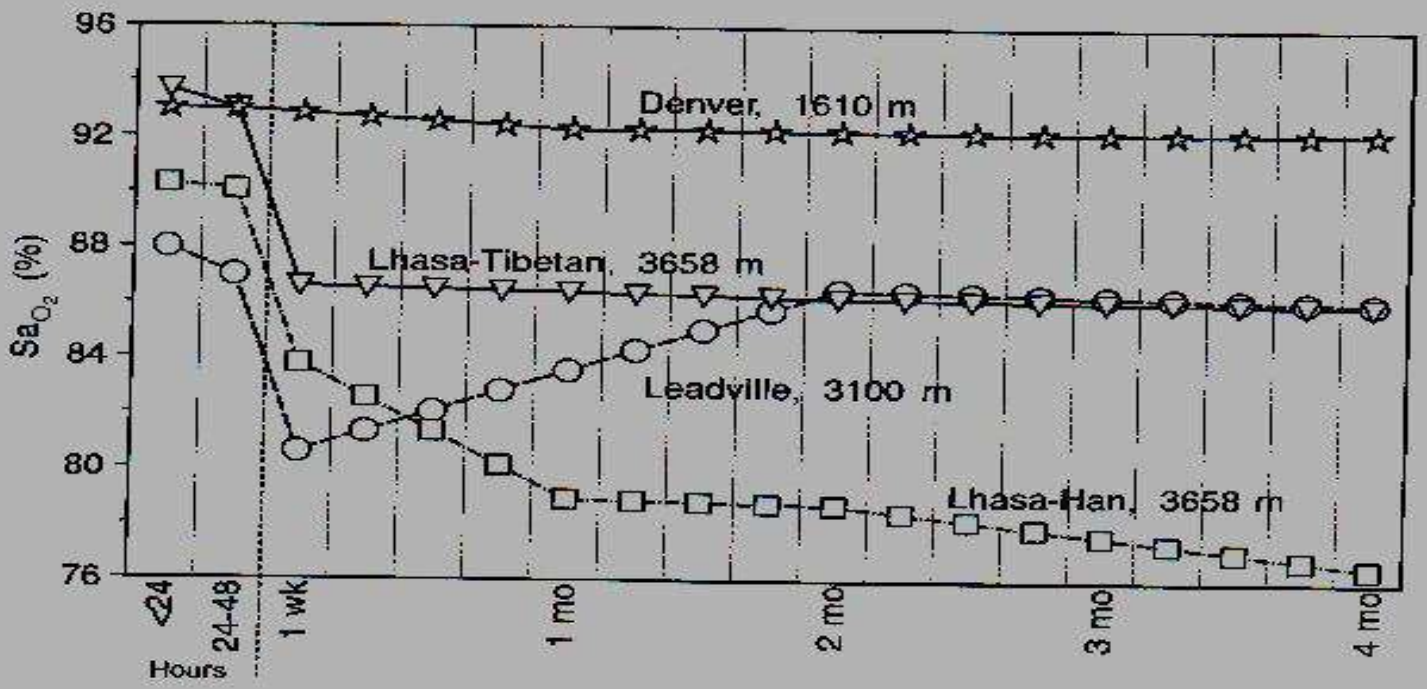


FIG. 1. Arterial oxygen saturation in quietly sleeping infants falls with higher altitude.

Niermeyer S High Altitude Medicine & Biology 2003;4(2)

PECULIARIDADES HEMODINÁMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DE LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS EN LA ALTURA

- Transición cardiorrespiratoria neonatal mas “lenta”.
- Regresión mas lenta de la muscularización vascular pulmonar.
- PaO2 y Saturación de O2 mas baja que a nivel del mar.
- PAP “normal”, mayor que a nivel del mar.

POR LO QUE:

- Mayor patencia del Ductus y F. Oval/CIA OS.
- Los shunts de I-D desarrollan ICC con menos frecuencia.
- Los shunts de I-D desarrollan mas rápidamente Hipertensión arterial pulmonar
- La hipertensión arterial pulmonar no reactiva suele ser tardía

Presión Pulmonar, disminución postnatal

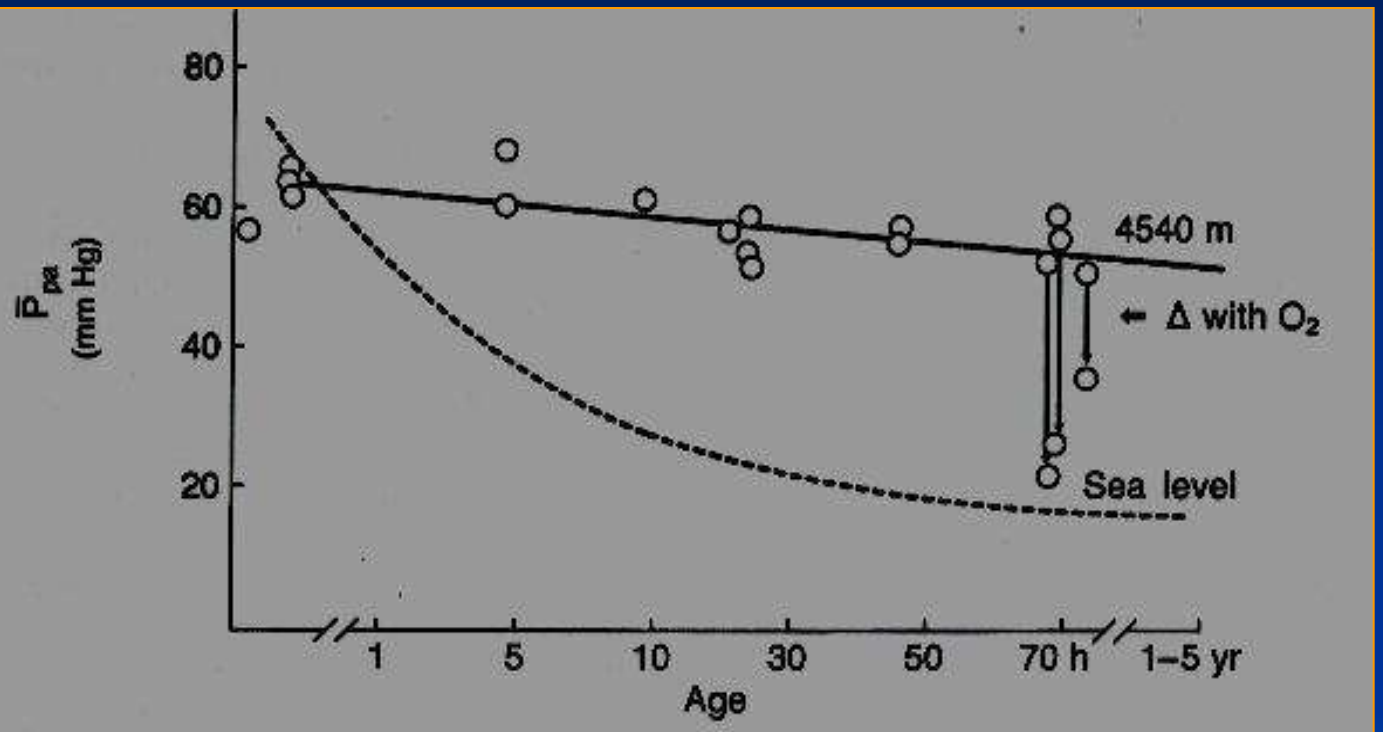
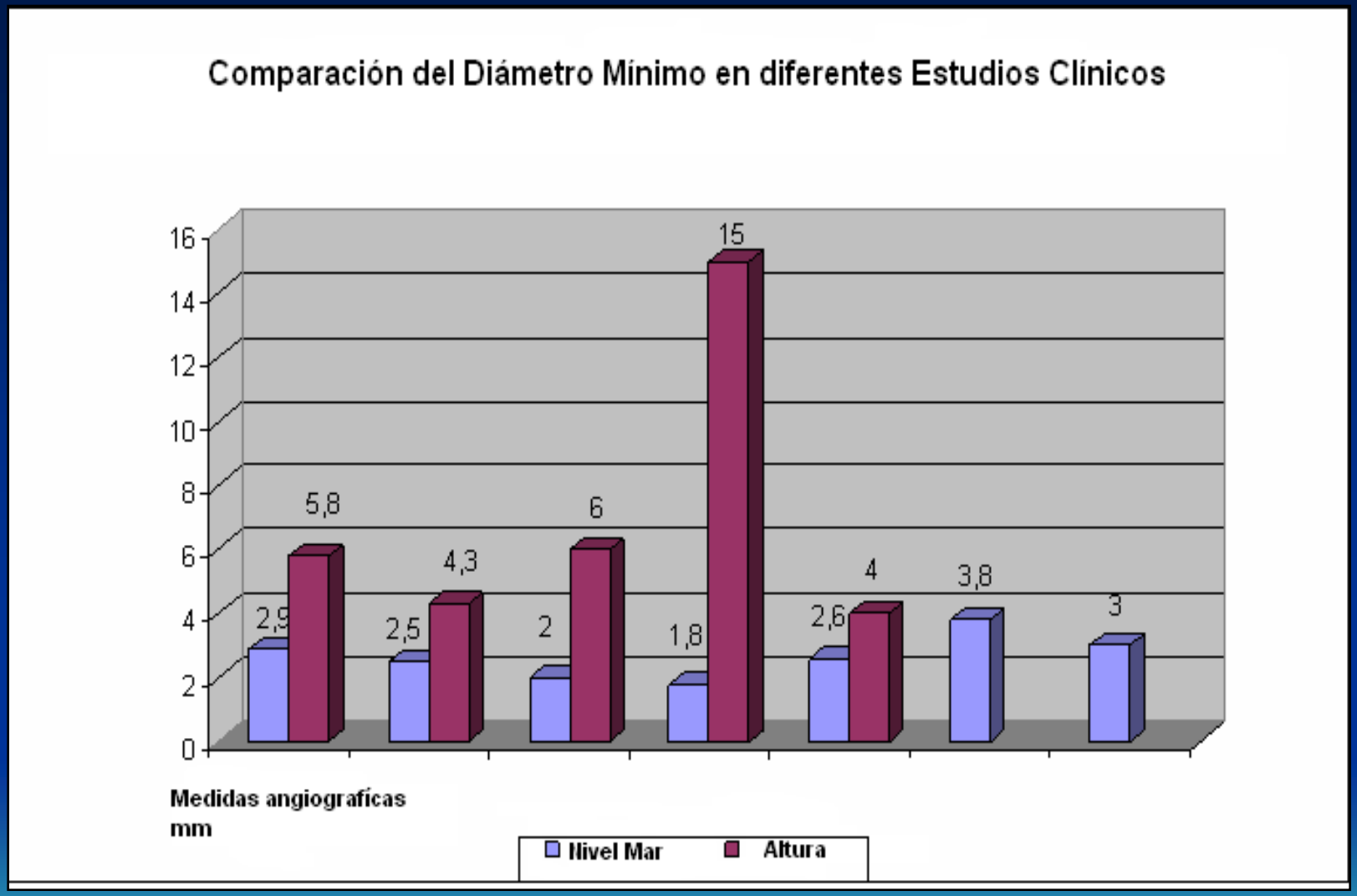
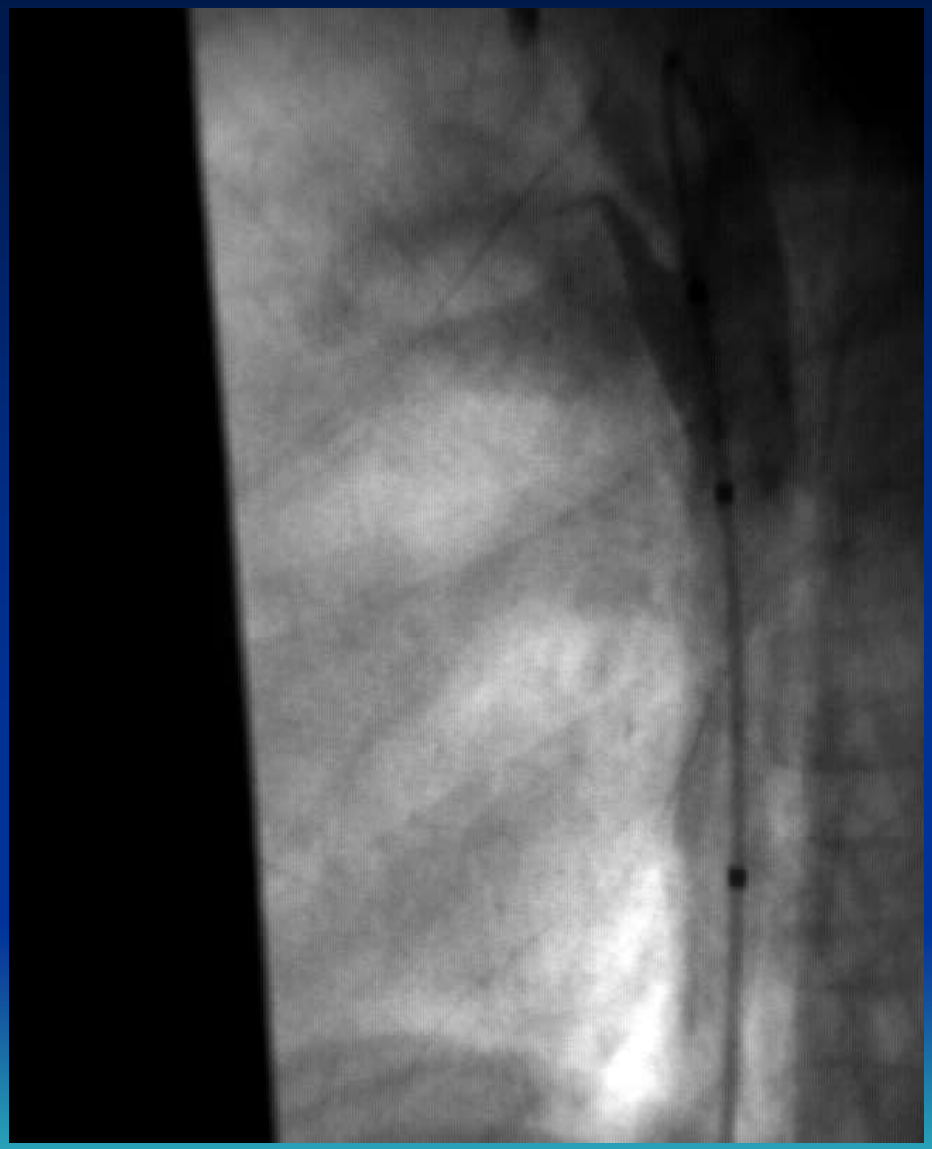
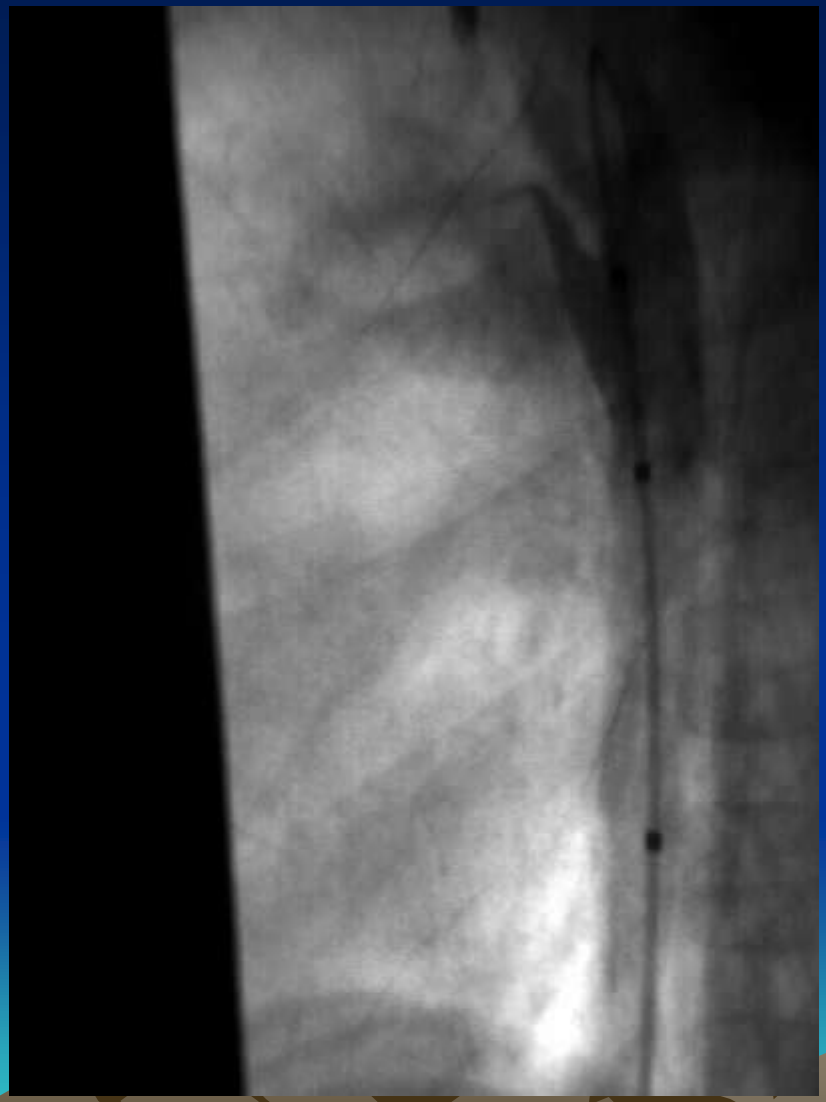


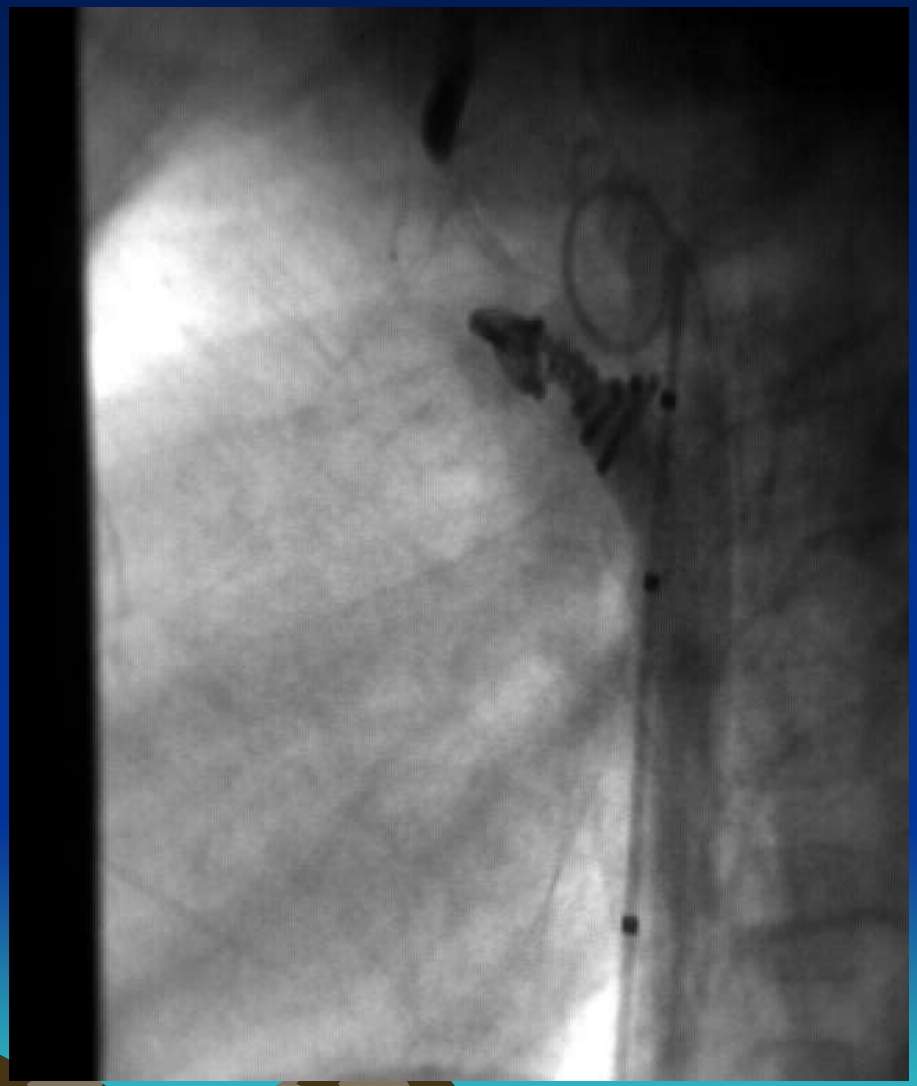
FIG. 4. Greater postnatal fall in pulmonary artery pressure at sea level than at 4540 m in Peru.

Gamboa R, Marticorena E. Arch Ins Biol Andina 1971; 4:55
Niermeyer S High Altitude Medicine & Biology 2003;4(2)


Comparación del Diámetro Mínimo en diferentes Estudios Clínicos
16
14
12
10
8
6
4
2
0
2,9
5,8
2,5
4,3
2
6
1,8
15
2,6
4
3,8
3
Medidas angiografícas
mm
Nivel Mar
Altura







Nitocclud PDA-Coil

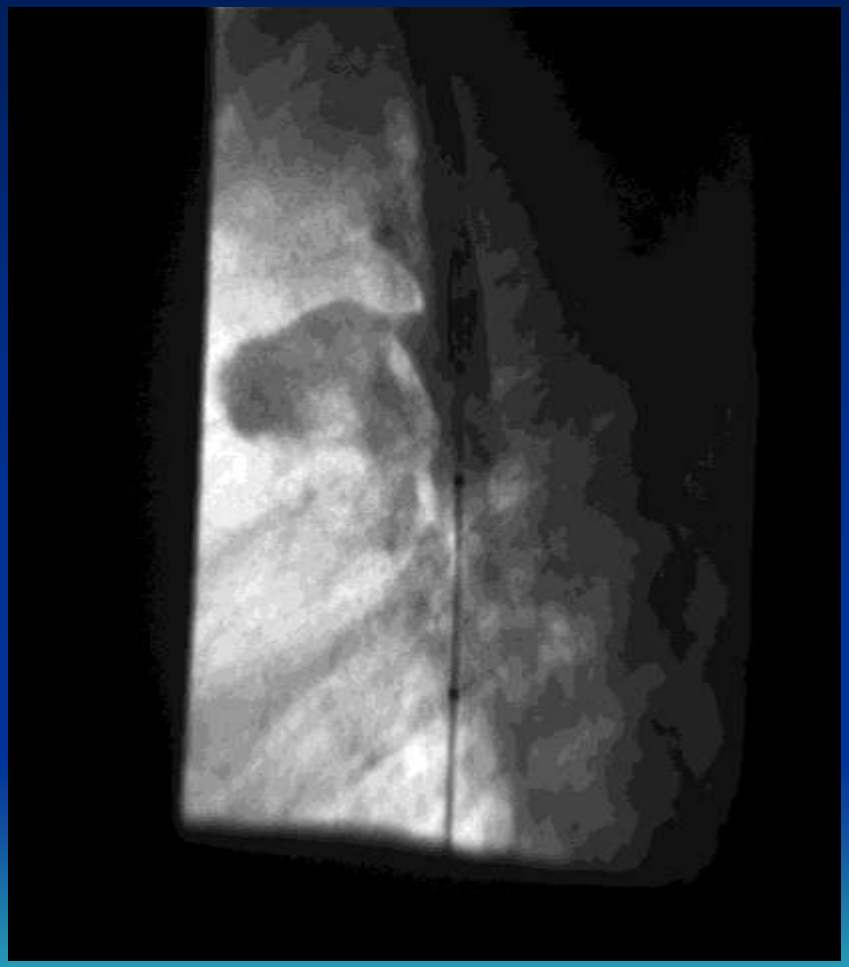
17 Pacientes
Periodo:
junio del 2004
diciembre del 2006

Edad: 1 año 2 meses a 13 años
(5 años)
75% FEM

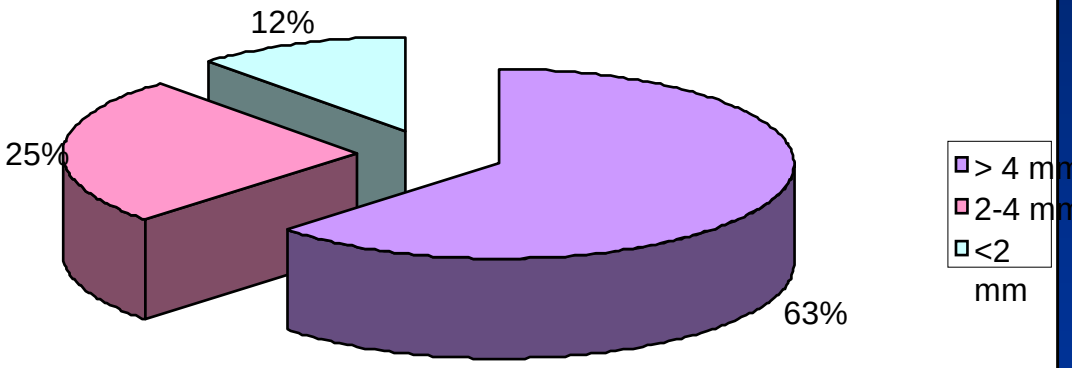
Diámetro mínimo: 1,8 mm (1 mm a 4 mm)
Ampolla aórtica: 5,9 (1,9 a 11,5)
Largo: 9,2 mm (2,9 a 20)

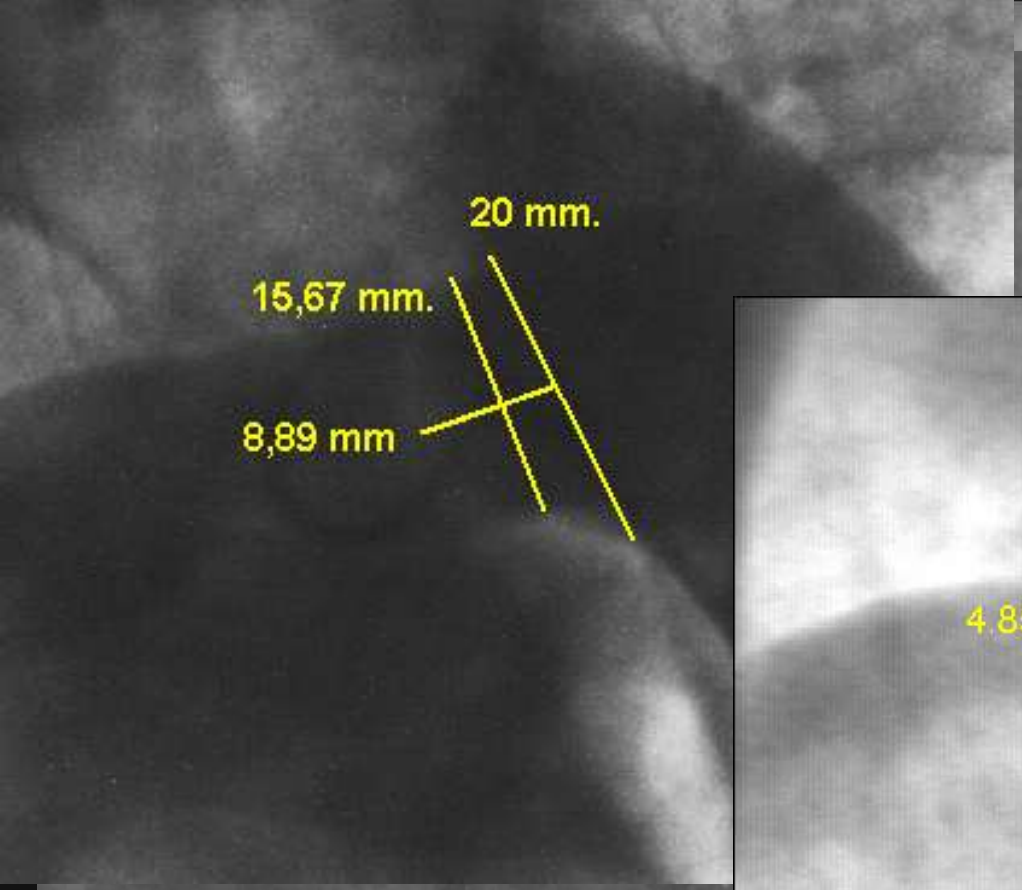
Embudo o cónica	A	6
Corta	B	0
Tubular	C	6
Doble estrechez o compleja	D	1
Reloj de arena	E	4

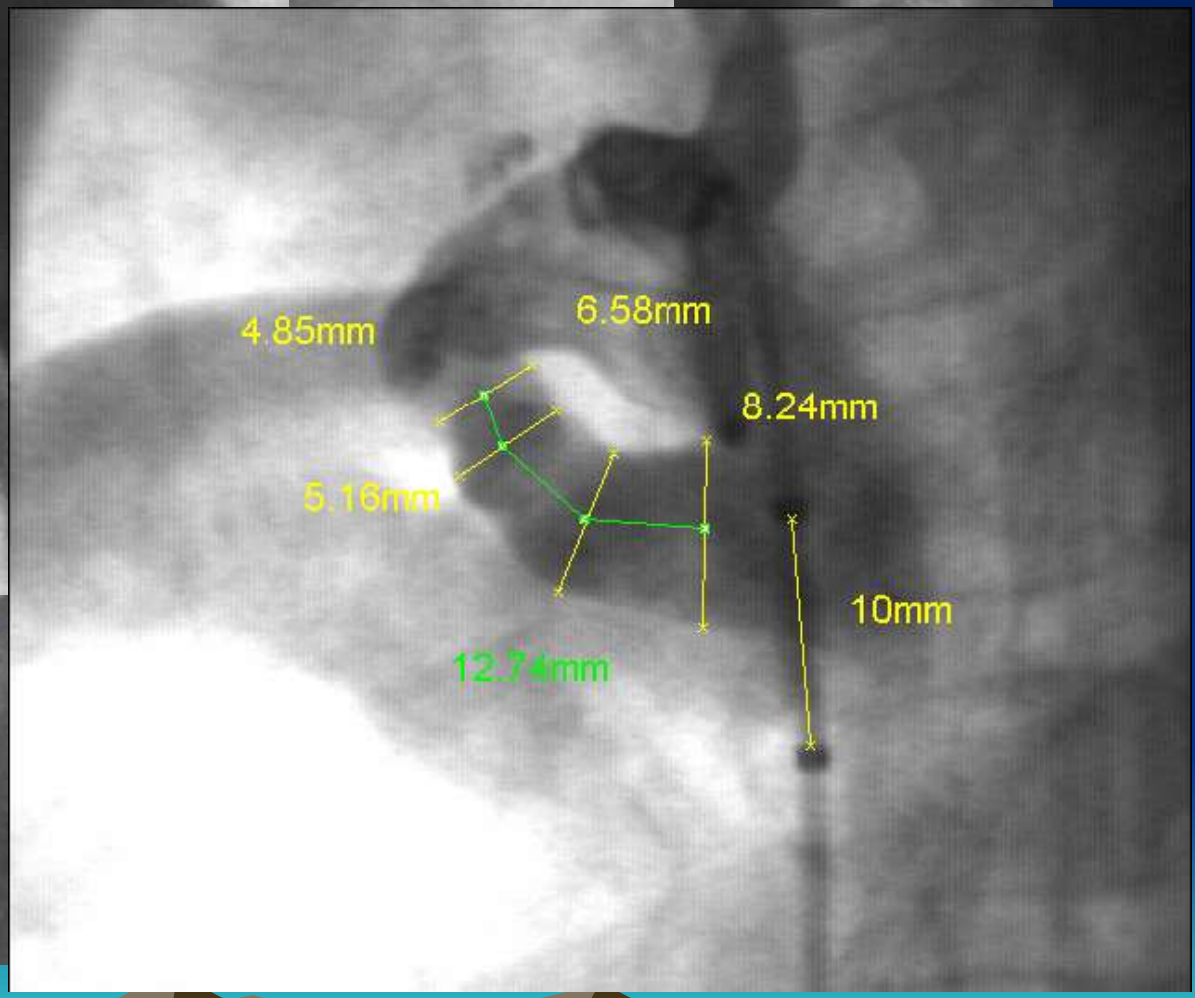
VDB Caso 8: Cierre inmediato

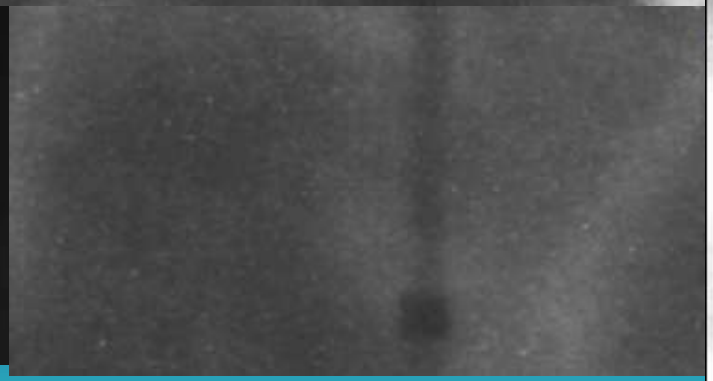


Kardiozentrum: Distribución porcentual según diámetro mínimo en mm




20 mm.
15,67 mm.
8,89 mm


4.85mm
6.58mm
8.24mm
5.16mm
10mm
12.74mm

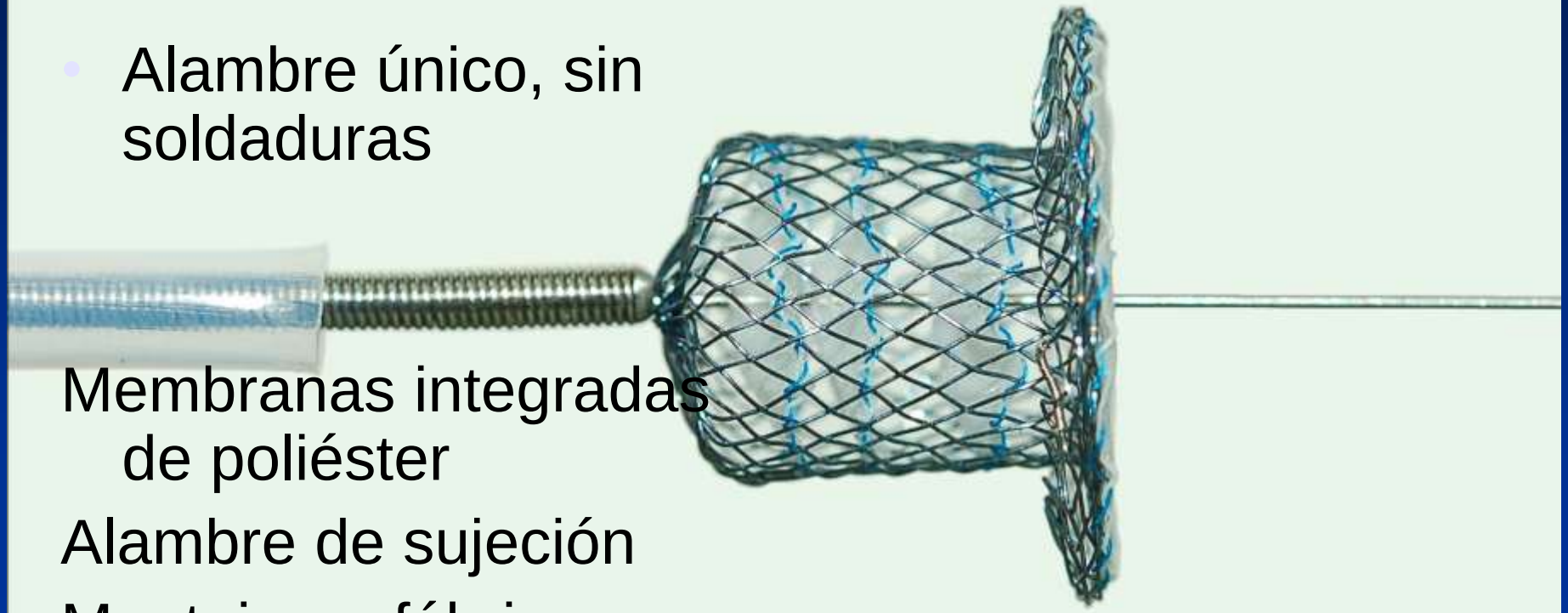


El dispositivo ideal

- Amigable para el usuario
- Utilizable con introductores pequeños
- Materiales biocompatibles
- Visualización angiográfica y ecocardiográfica óptimas
- Fácil recuperación en caso de embolización
- Rápida endotelización
- Costos accesibles
- Normatización de calidad completa

Nitocclud - PDA-R

- Alambre único, sin soldaduras



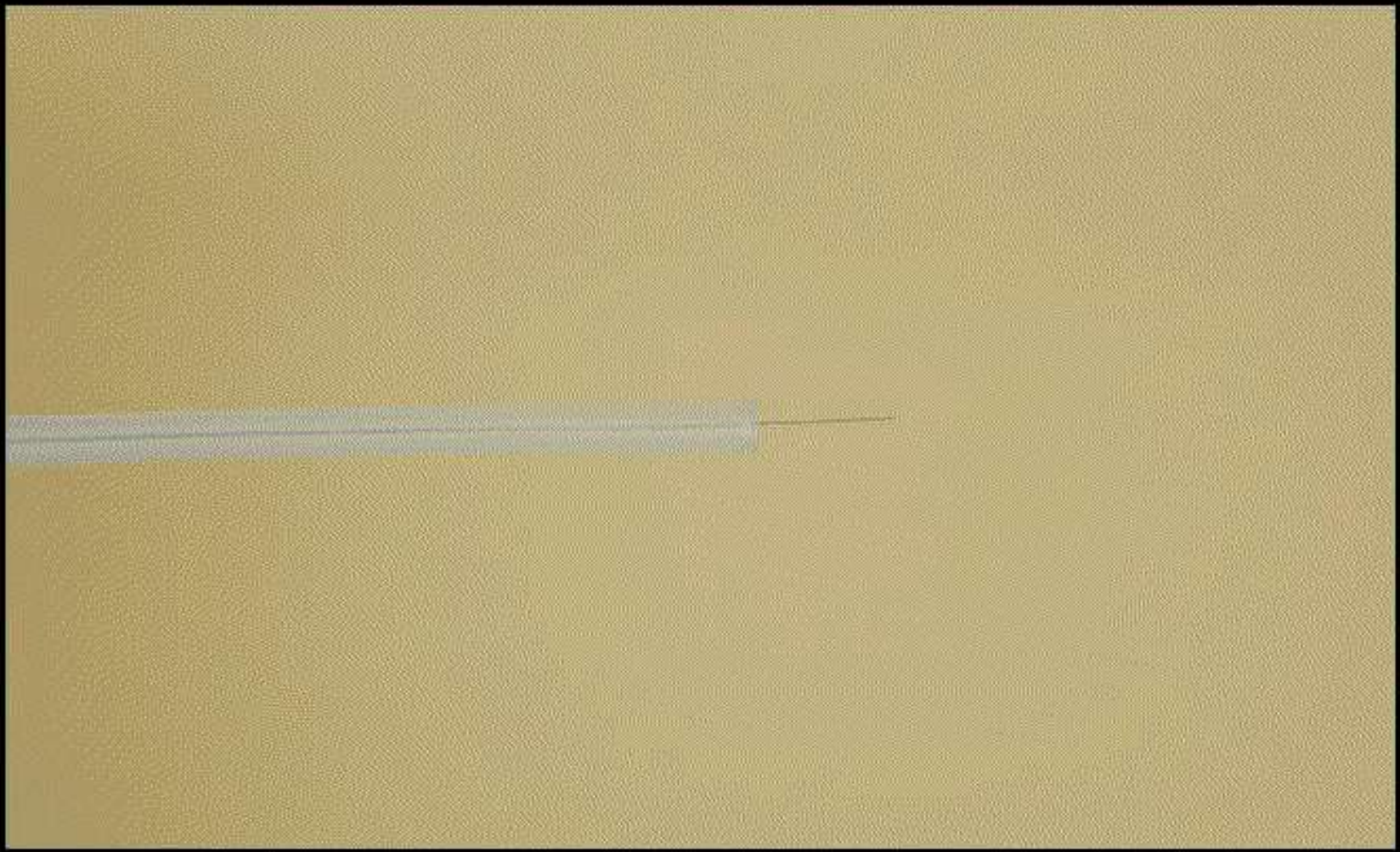
Membranas integradas de poliéster

Alambre de sujeción

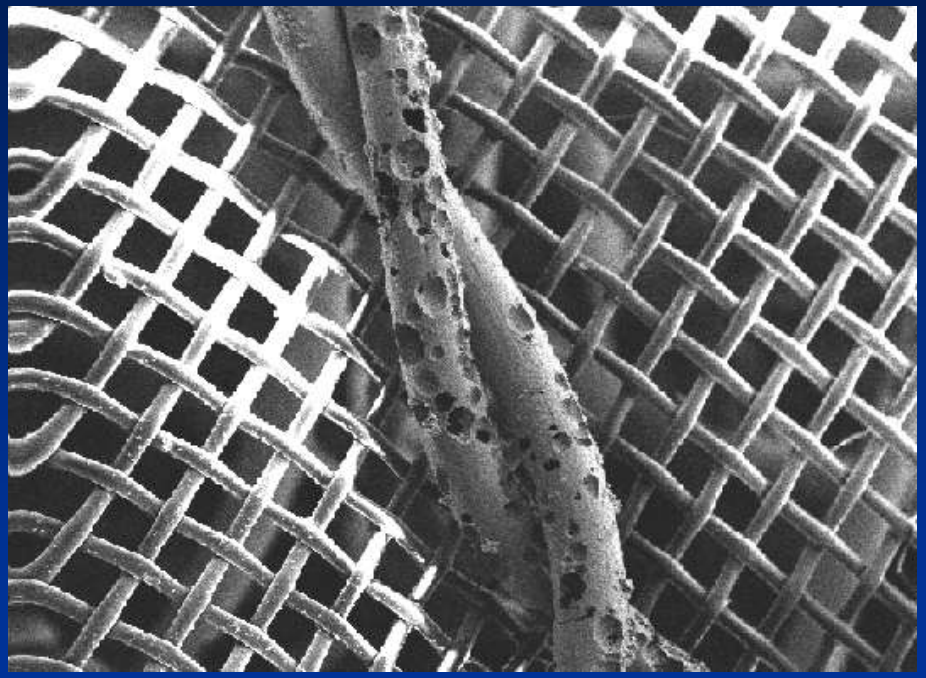
Montaje en fábrica

Sistema de liberación pull out

Configuración del Device

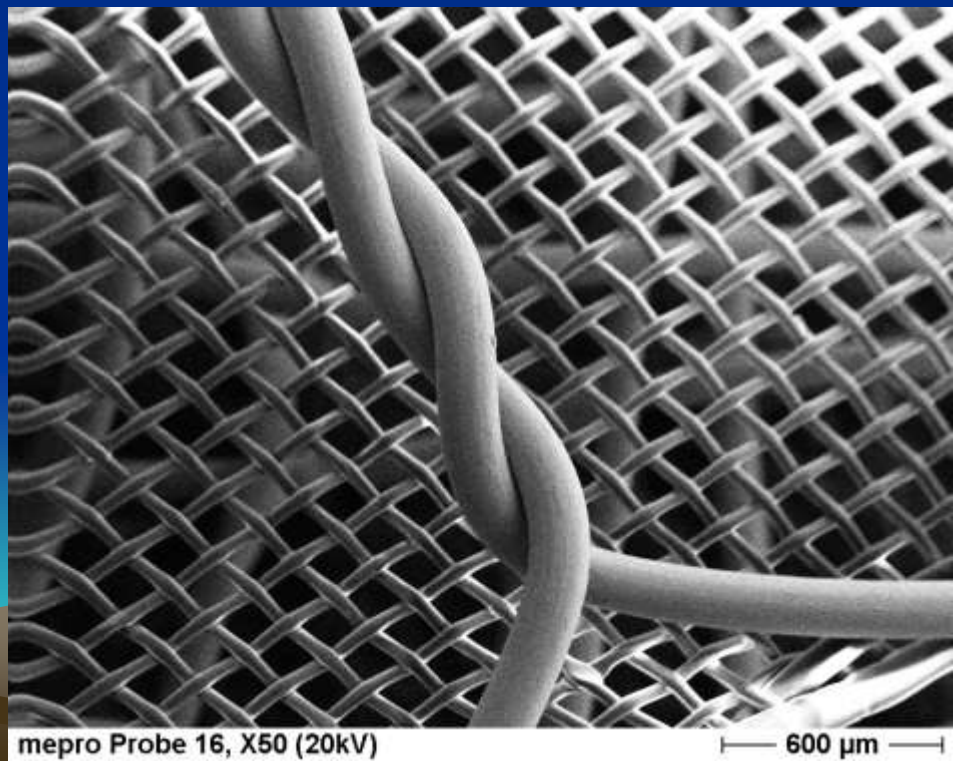


Por qué fabricarlo en La Paz?



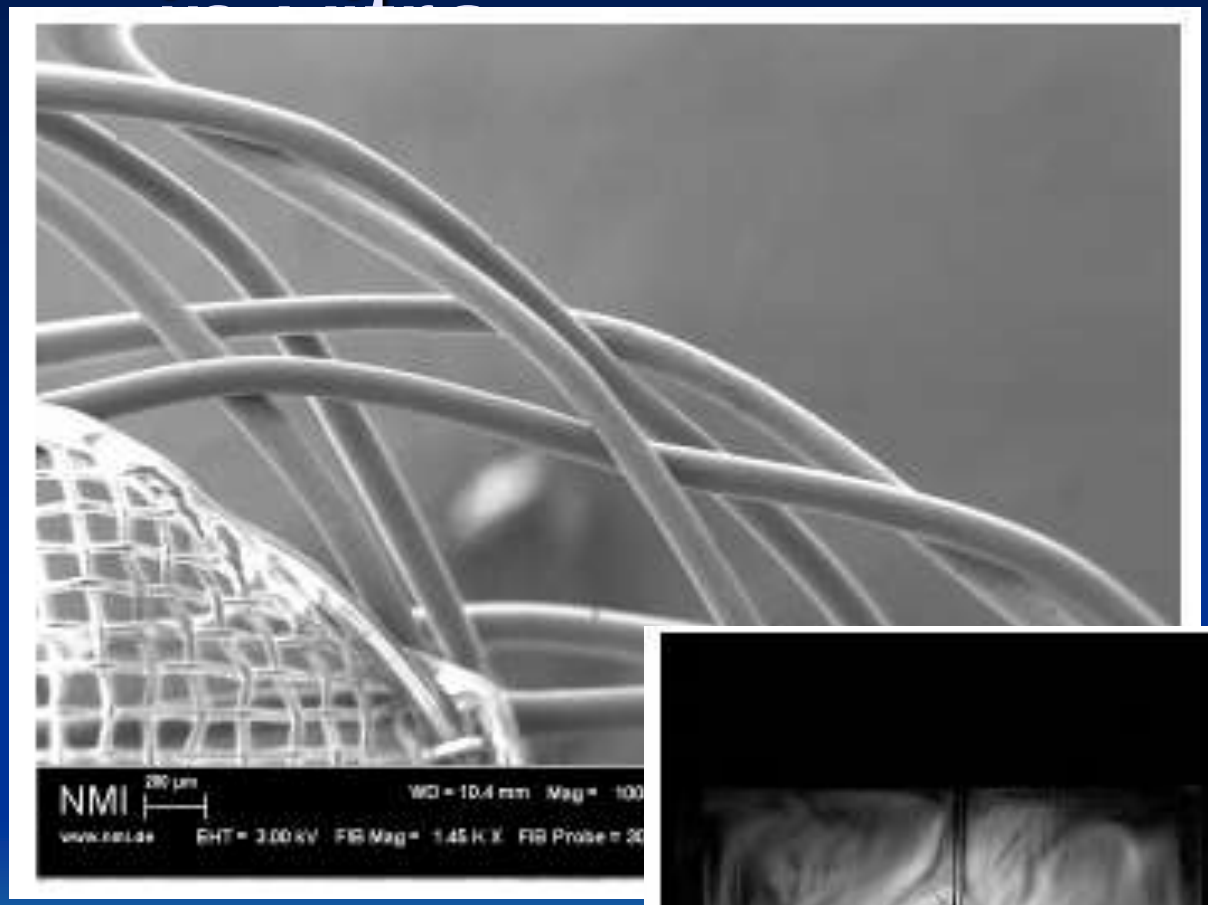
→ Dispositivo fabricado a nivel del mar

Dispositivo fabricado en La Paz →



Fase I:Pruebas de desempeño in vitro

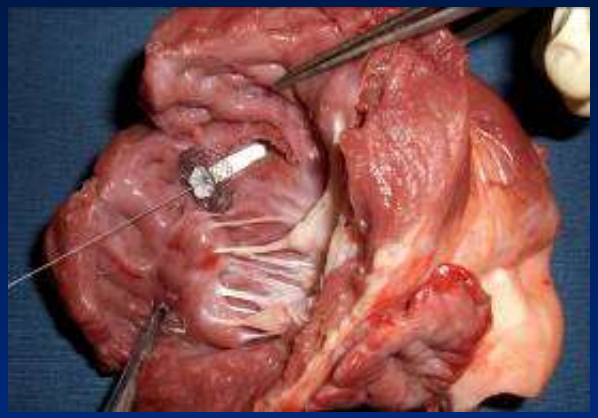
Montaje del test de pull-out

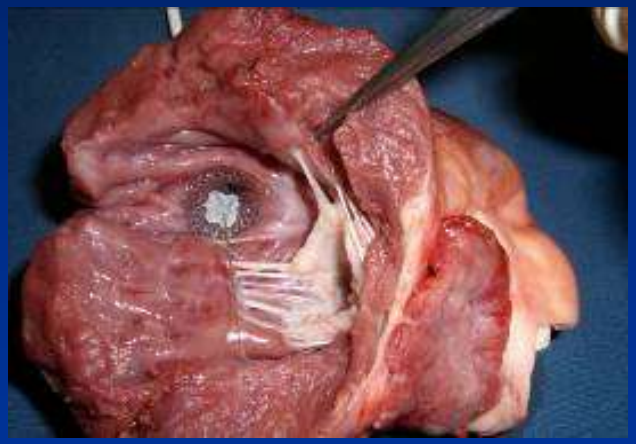


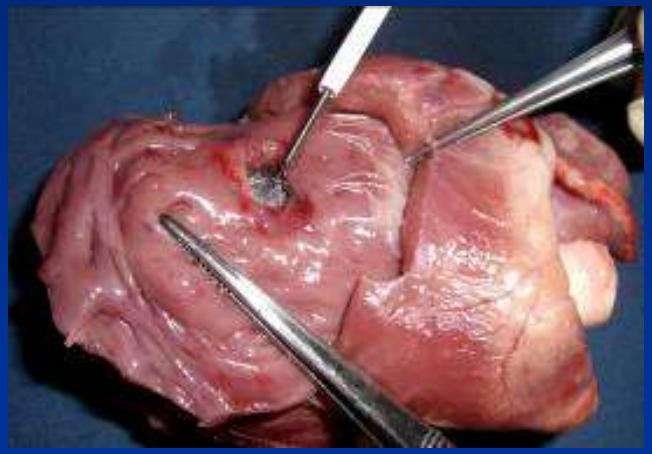
RMN – Corrosión y compatibilidad

Fase II experimental, porcinos. Objetivo:

Factibilidad de uso, configuración, reconfiguración, sistema de liberación







Lang N, Schmitz C, Lehner A, Fuchs F, **Heath A, Freudenthal F**, Wintersperger BJ, Huber A, Thein E, Netz H, Kozlik.Feldmann R. Preclinical Evaluatation of a new Self-Expanding Device for Closure of Muscular Ventricular Septal defects in a Pig Model: **Catheterization and Cardiovascular Interventions 75:408-415 (2010)**

Fase II experimental: Comprobar tiempo de endotelización

Dispositivo endotelizado tras 58 días en posición PFO, modelo porcino
Kozlik.Feldmann R, Lang N, **Freudenthal F**. Evaluation of a new hybrid technique for closure of muscular ventricular septal defects in a long term setting. **J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138:365-373**.

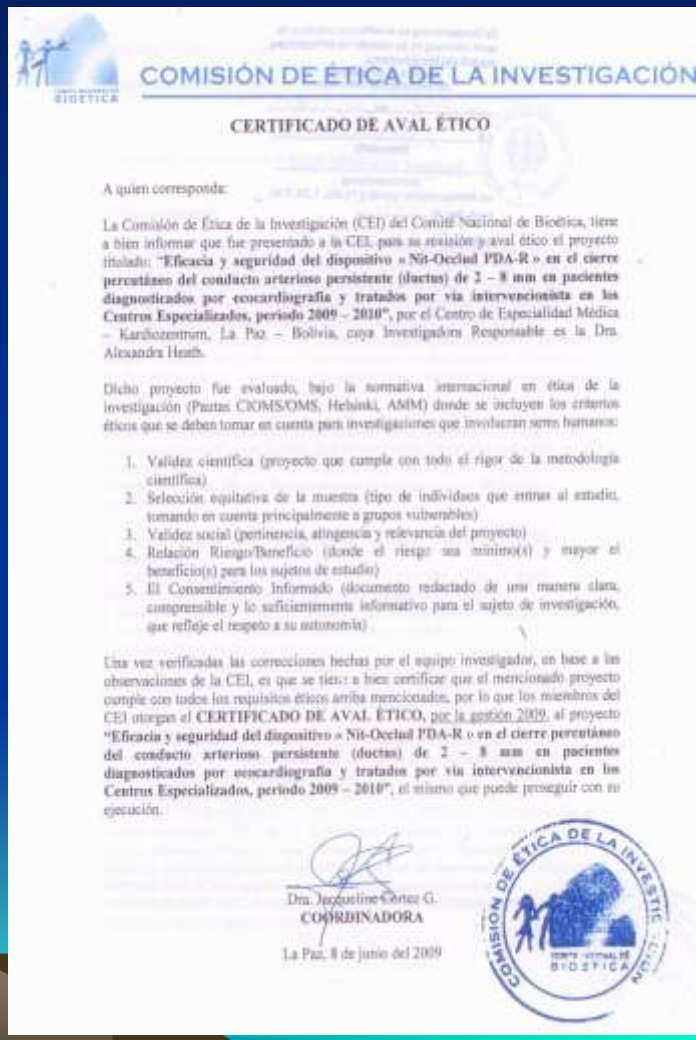
Fase III clínica: ESTUDIO CLINICO

Aspectos regulatorios y éticos:

Normas de fabricación ISO 9001, ISO13485

Producto registrado y autorizado en Bolivia y varios otros países, incluyendo Argentina

Aval ético del comité de ética UMSA



COMISIÓN DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO

A quien corresponda:

La Comisión de Ética de la Investigación (CEI) del Comité Nacional de Bioética, tiene a bien informar que fue presentado a la CEI, para su revisión y aval ético el proyecto titulado: **"Eficacia y seguridad del dispositivo « Nit-Occlud PDA-R » en el cierre percutáneo del conducto arterioso persistente (ductus) de 2 – 8 mm en pacientes diagnosticados por ecocardiografía y tratados por vía intervencionista en los Centros Especializados, periodo 2009 – 2010"**, por el Centro de Especialidad Médica – Kardiozentrum, La Paz – Bolivia, cuya Investigadora Responsable es la Dra. Alexandra Heath.

Dicho proyecto fue evaluado, bajo la normativa internacional en ética de la investigación (Pautas CIOMS/OMS, Helsinki, AMM) donde se incluyen los criterios éticos que se deben tomar en cuenta para investigaciones que involucran seres humanos:

1. Validez científica (proyecto que cumple con todo el rigor de la metodología científica)
2. Selección equitativa de la muestra (tipo de individuos que entran al estudio, tomando en cuenta principalmente a grupos vulnerables)
3. Validez social (pertinencia, atingencia y relevancia del proyecto)
4. Relación Riesgo/Beneficio (donde el riesgo sea mínimo(s) y mayor el beneficio(s) para los sujetos de estudio)
5. El Consentimiento Informado (documento redactado de una manera clara, comprensible y lo suficientemente informativo para el sujeto de investigación, que refleje el respeto a su autonomía)

Una vez verificadas las correcciones hechas por el equipo investigador, en base a las observaciones de la CEI, es que se tiene a bien certificar que el mencionado proyecto cumple con todos los requisitos éticos arriba mencionados, por lo que los miembros del CEI otorgan el **CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO**, por la gestión 2009, al proyecto **"Eficacia y seguridad del dispositivo « Nit-Occlud PDA-R » en el cierre percutáneo del conducto arterioso persistente (ductus) de 2 – 8 mm en pacientes diagnosticados por ecocardiografía y tratados por vía intervencionista en los Centros Especializados, periodo 2009 – 2010"**, el mismo que puede proseguir con su ejecución.

Dra. Jacqueline Cortez G.
COORDINADORA

La Paz, 8 de junio del 2009

COMISIÓN DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA

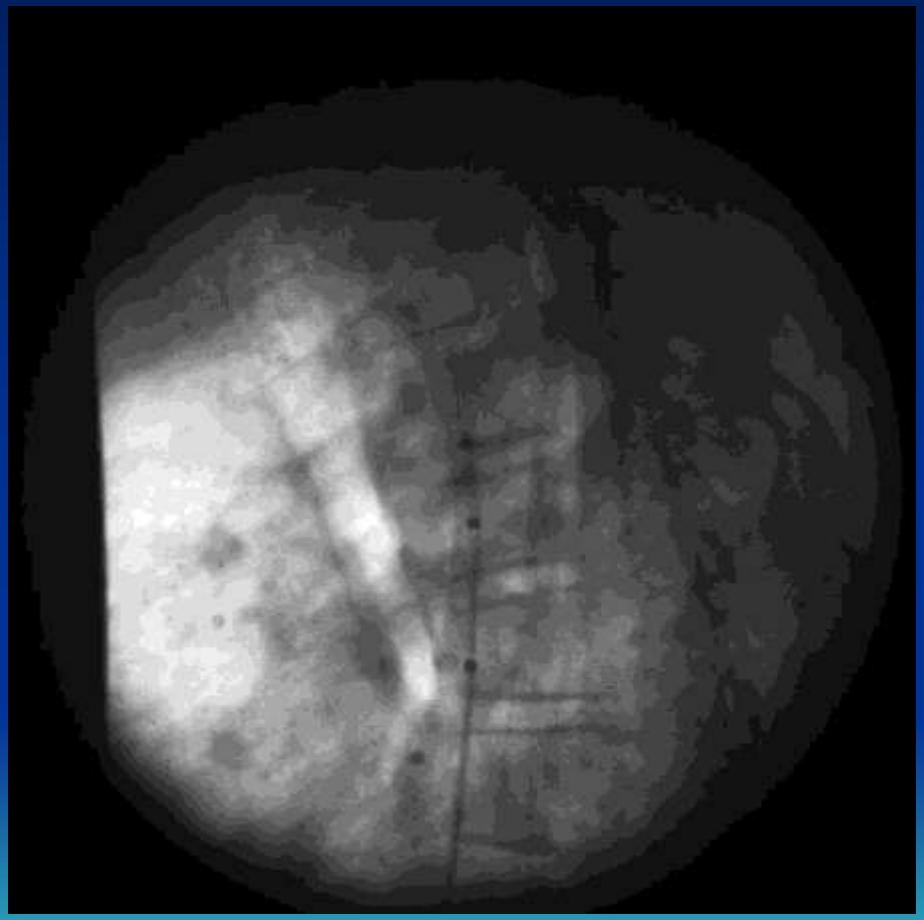
ESTUDIO CLINICO

Diseño

Muestra basada en caso consecutivo durante un año, aplicando criterios de inclusión y exclusión.

Estudio de intervención terapéutica, abierto, no randomizado, efectuado en dos centros (Kardiozentrum/INT y CMQBB)

Objetivo: Comprobar la eficacia y seguridad del PDA-R



Fase III: Experiencia clínica en La Paz, n:184

Edad: 9,1 años(11 m a 31 años)

Peso: 27,6 Kg (5,2-69)

PPS previa al cierre: 55,3 mmHg (21-112)

PPS post cierre: 42,7 mmHg (16-87)

DM ductal: 5,3 mm (1,5 -15,6)

Freudenthal FP, Heath A, Villanueva J, Mendes J, Vicente X, von Alvensleben I, Echazú G, Navarro J, Lang N, Kozlik-Feldmann R. Chronic hypobaric hypoxia, patent arterial duct and a new interventional technique to close it. **Cardiol Young. 2012 Apr;22(2):**128-35. doi: 10.1017/S1047951111000990. Epub 2011 Jul 21.
.

ESTUDIO CLINICO
Pacientes

Criterios de inclusión:

Más de 8 Kg.

DM 2 a 8 mm.

PPS máximo 2/3 de PAS

PDA como única CC

Consentimiento de los padres

Criterios de exclusión

S. Eisenmenger

Embarazo

Defectos hematológicos, oncológicos

Métodos

PROCEDIMIENTO

- Sedación: Midazolam / Fentanyl
- Ingreso femoral arterial y venoso
- Heparinización, 1 dosis 50 UI/Kg
- Cefazolina 100mg/Kg TID
- Iopamiron 1-10ml/Kg

CONTROL

Orina a las 24 Hrs

Clínico y ecocardiográfico

24 hrs.

1 semana

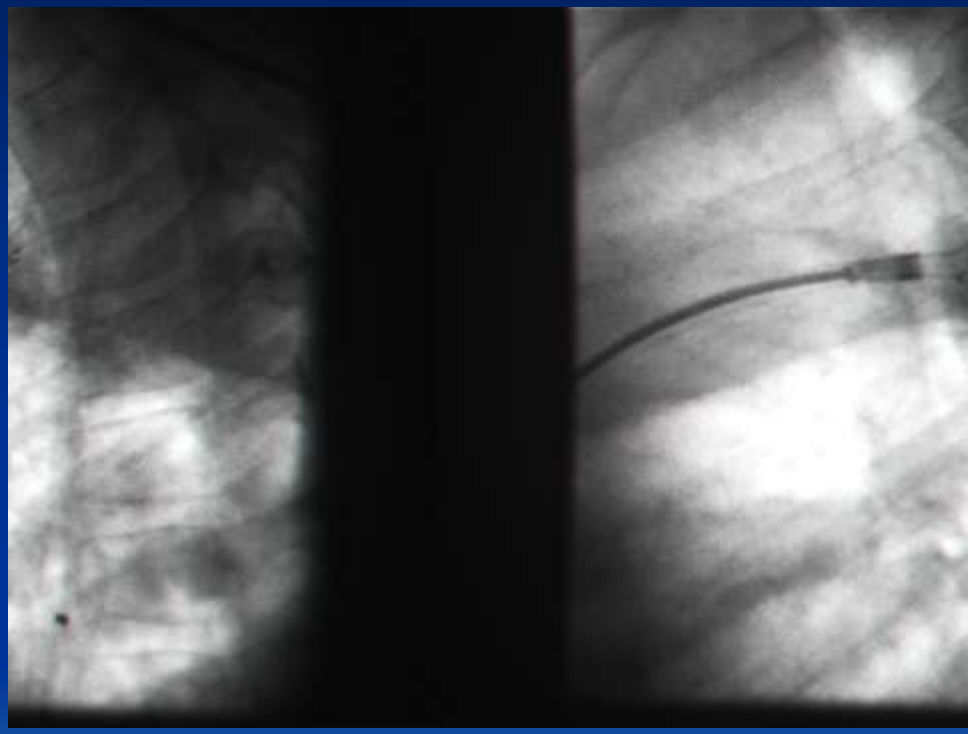
1 mes

3 meses

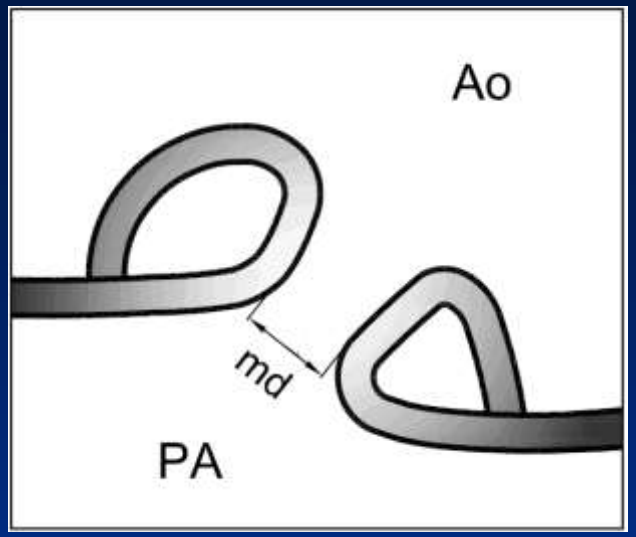
6 meses

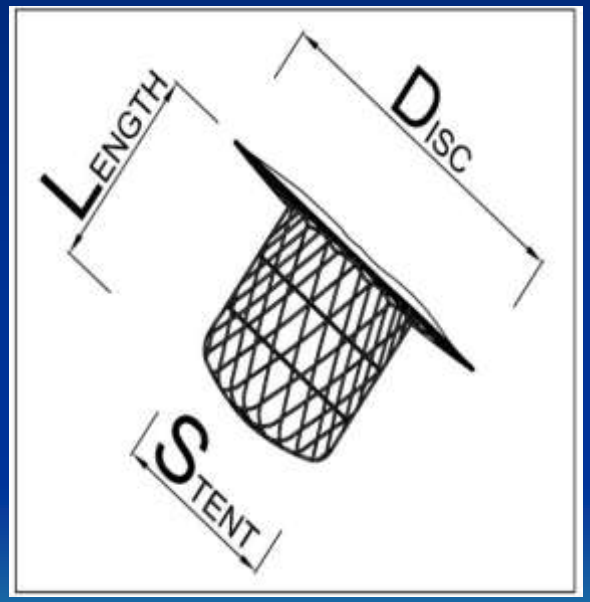
Técnica

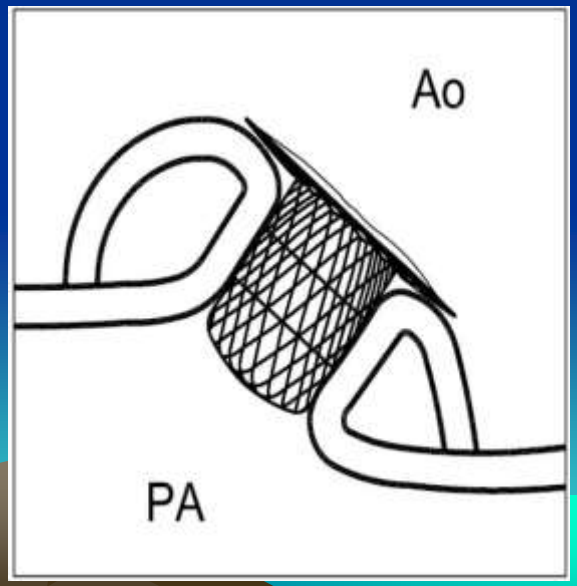
- Se atraviesa el ductus avanzando un introductor largo por vía femoral venosa
- Se empuja el dispositivo hasta aorta descendente
- Se expone el disco de retención, acoplándolo a la ampolla aórtica
- Se desarrolla el stent, el que se adosa a las paredes ductales
- Previa angiografía de control, se retira el alambre de sujeción para la liberación del dispositivo



Elección del dispositivo: 1,5 a 2 x DM ductal

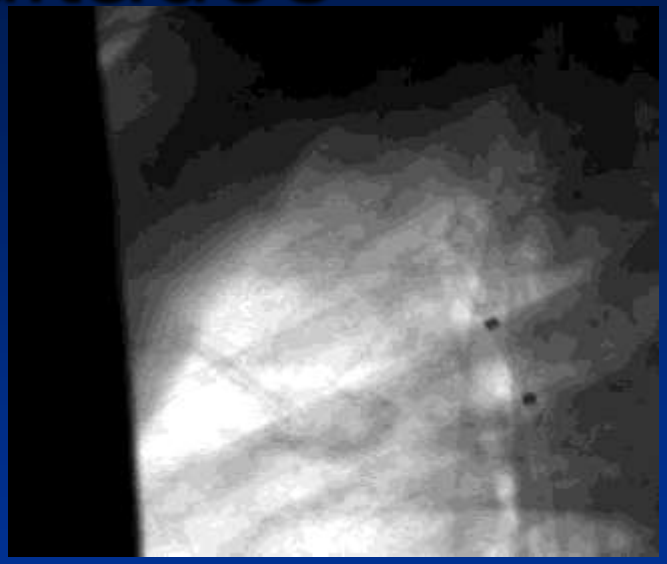






Resultados

Hospitalización: 24 h



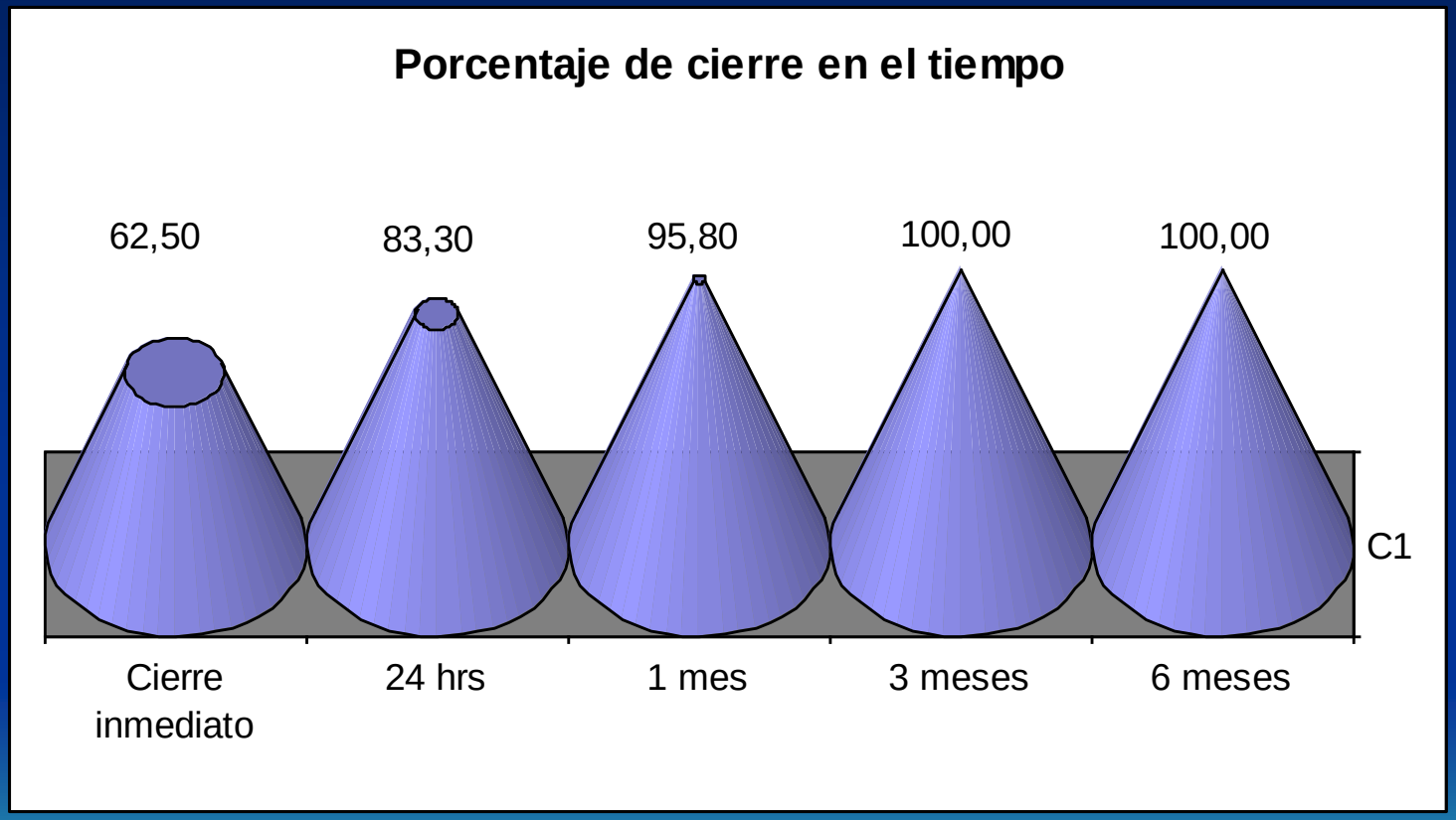
Ingresos

F arterial: 4,7 F (4-8)

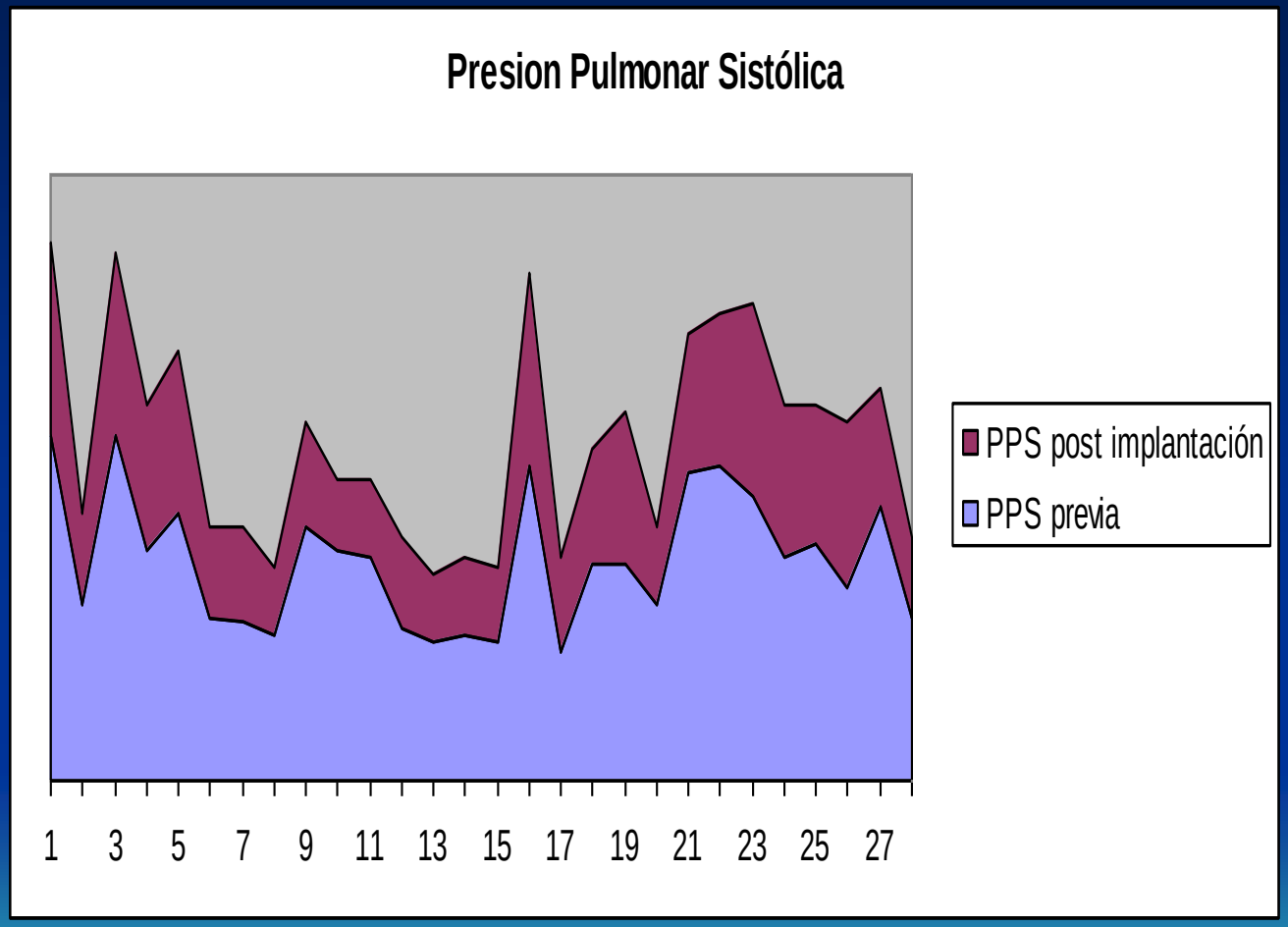
F venoso: 5,6 F (4-8)

T fluoroscopía:14,7 min (3-53)

Criterio de efectividad del dispositivo



PRESION PULMONAR

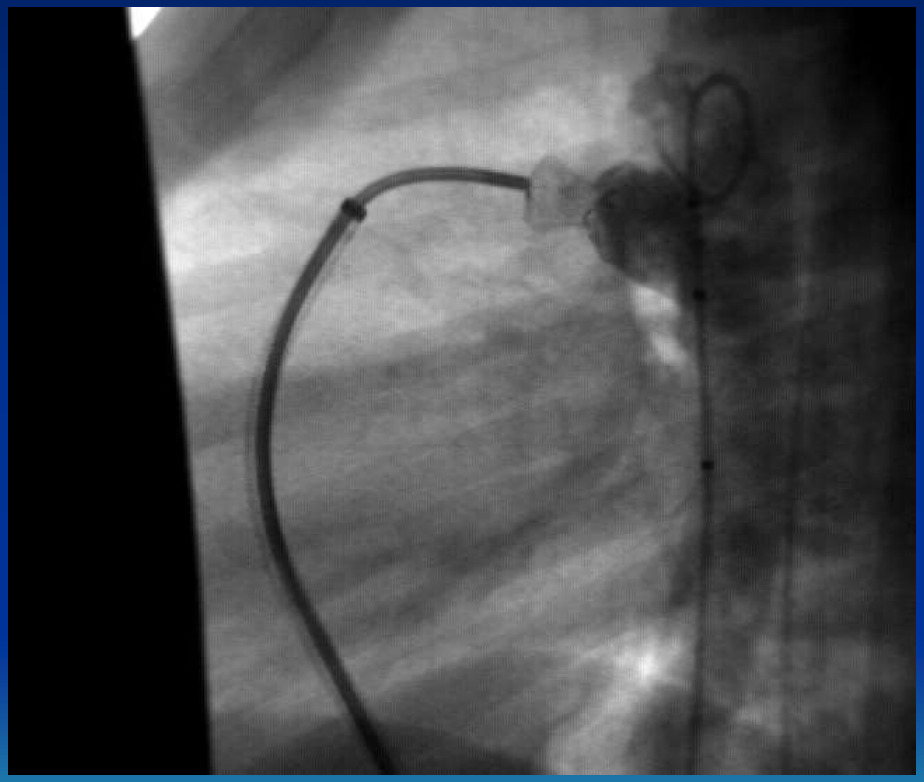


PPS pre: 36,3 mmHg (21 a 57)

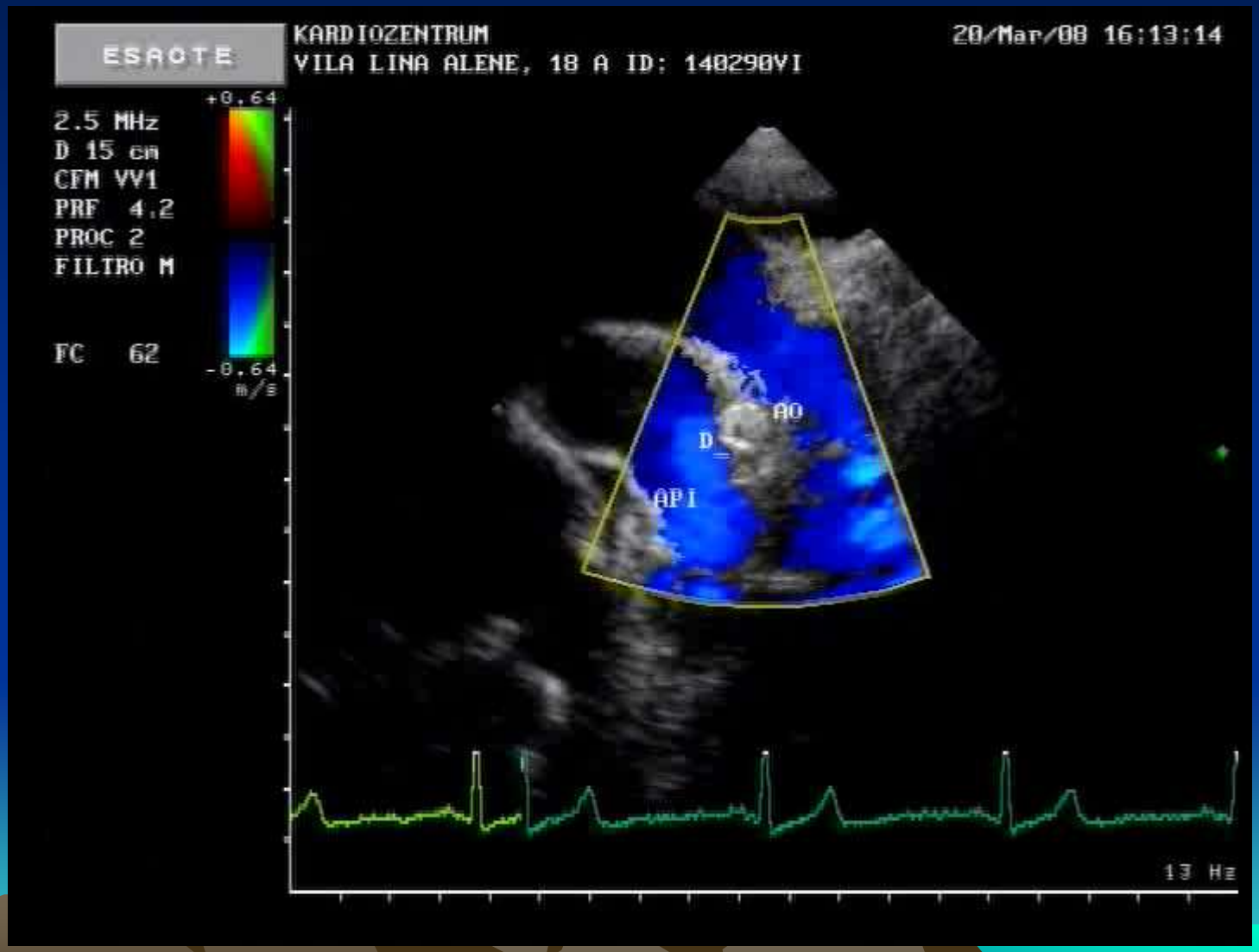
PPS post: 19 mmHg (11 a 39)

Criterio de seguridad del dispositivo

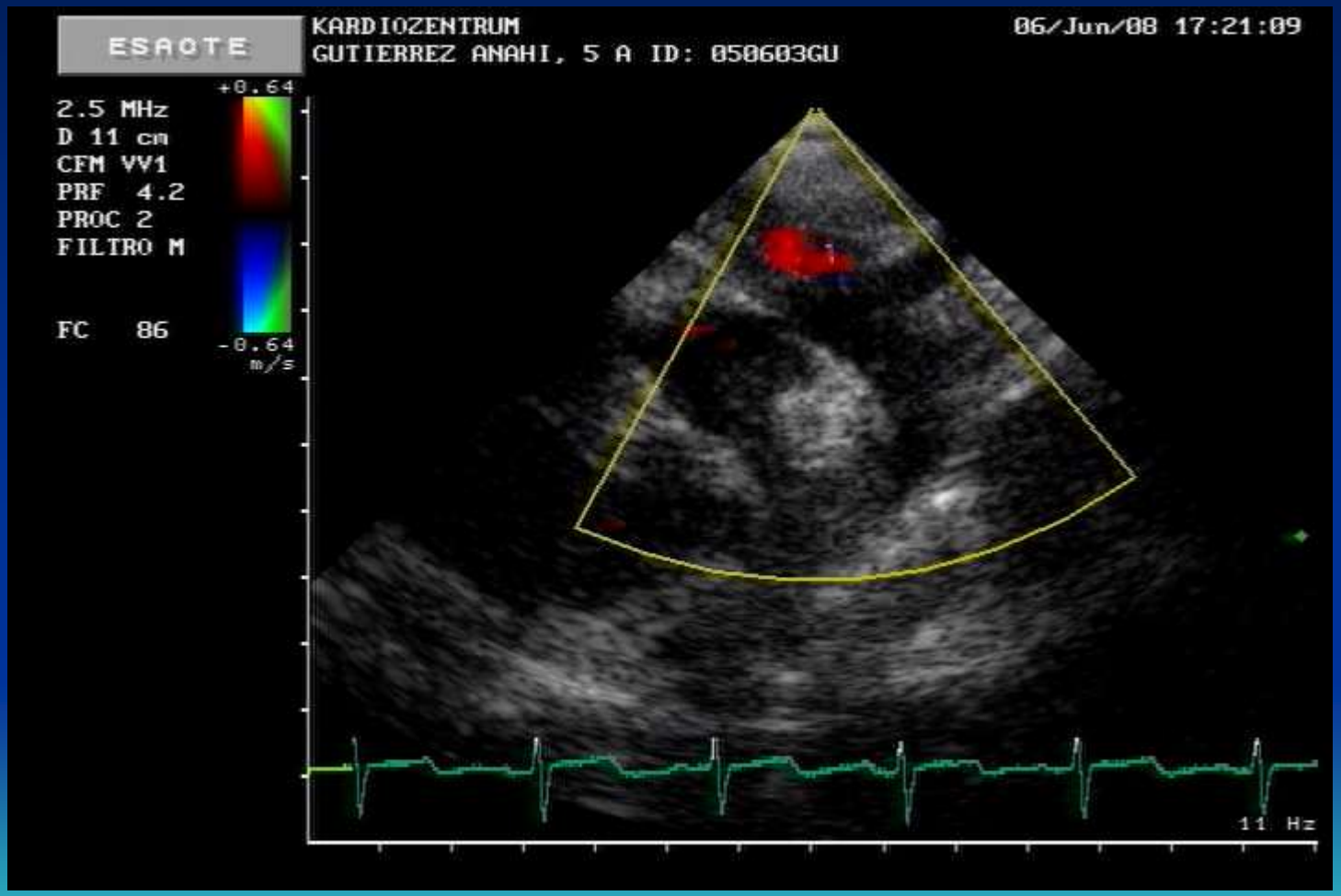
- **Mortalidad 0**
- **Ningún caso de hemólisis**
- **Embolizaciones durante la curva de aprendizaje**
- **Ningún caso de obstrucción mecánica de aorta descendente o API**
- **Dos casos de disminución del pulso femoral**



Criterio de seguridad: Visualización



Visualización ecocardiográfica



Complicaciones

- Embolizaciones:

Caso 1: T21, 11 a, DM: 2,5 mm, HP, aorta descendente, rescate intervencionista

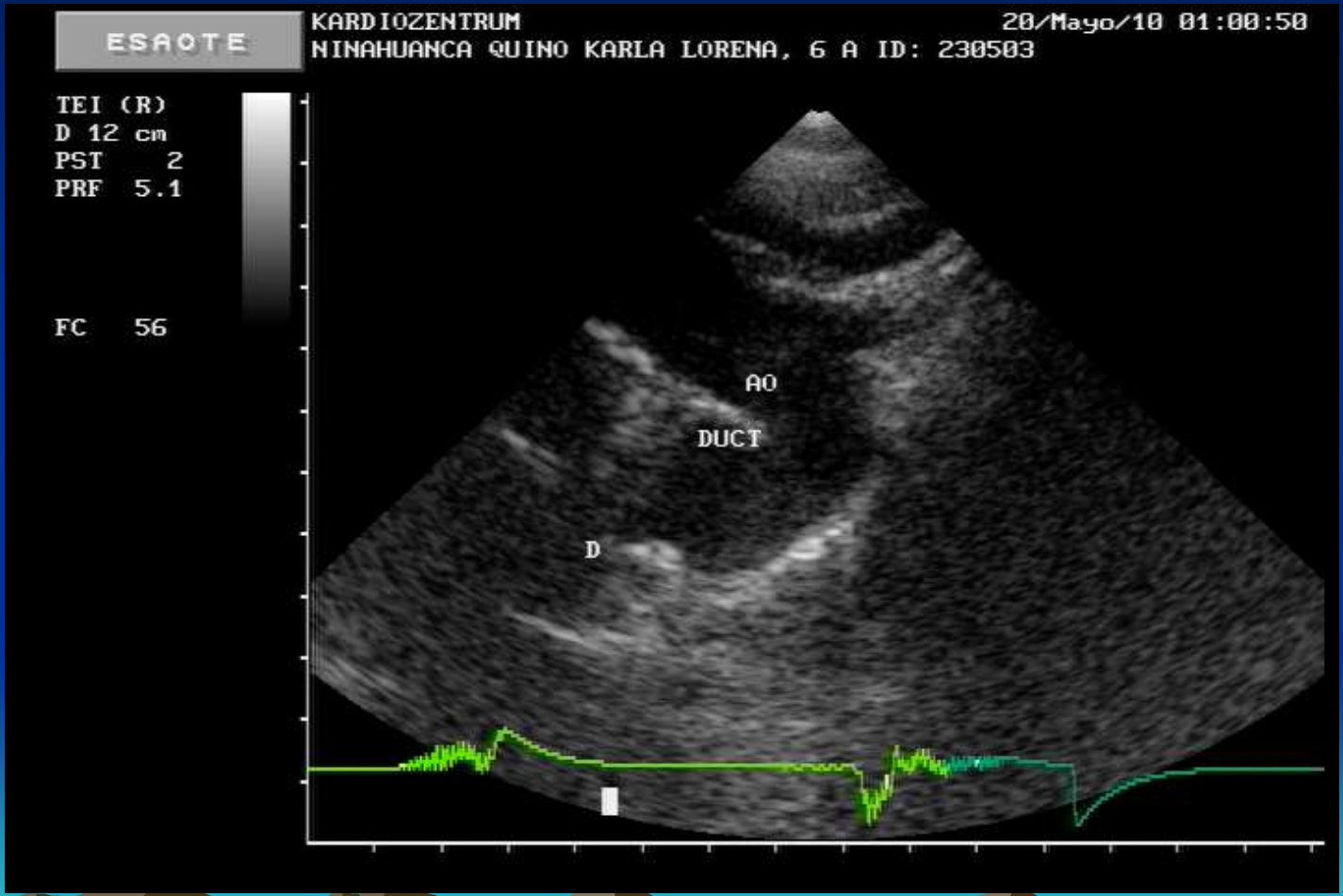
Caso 2: T21, 10 a, DM: 7 mm, HP, aorta descendente, rescate intervencionista

Caso 3: T21, 5 a, DM 6,5 mm, HP, APD, cirugía

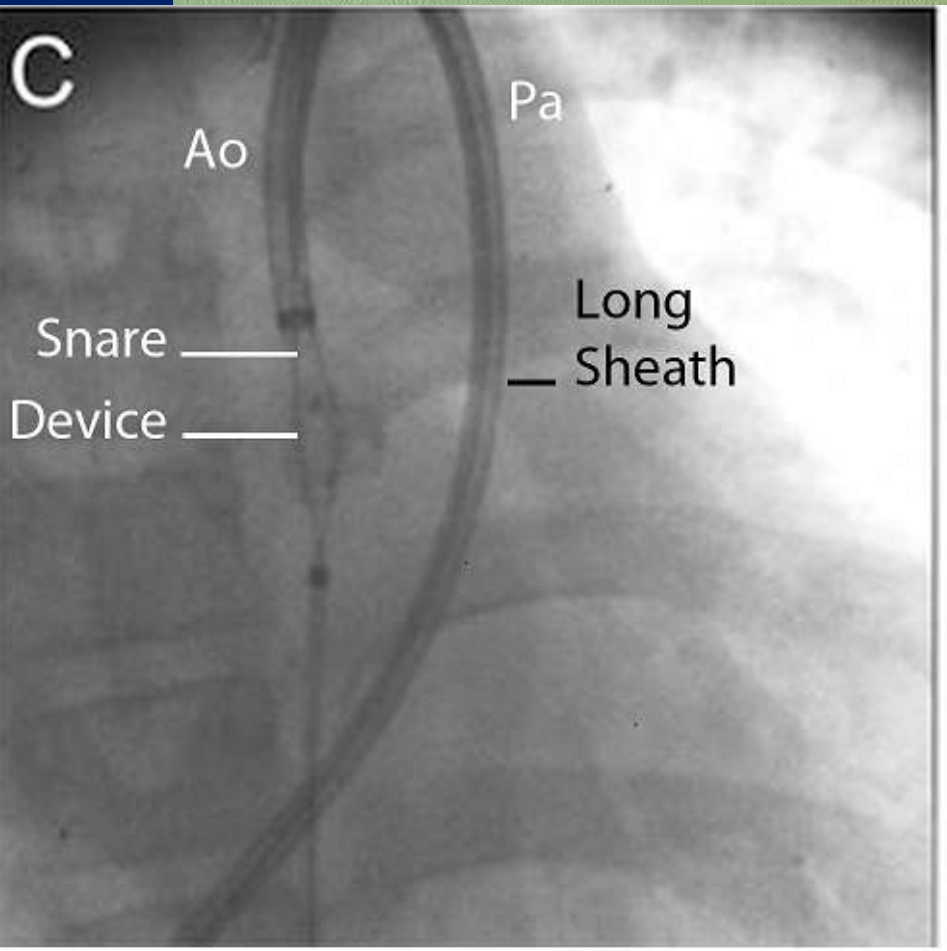
Caso 4: 29 a, DM: 13mm, HP, AP, rescate intervencionista

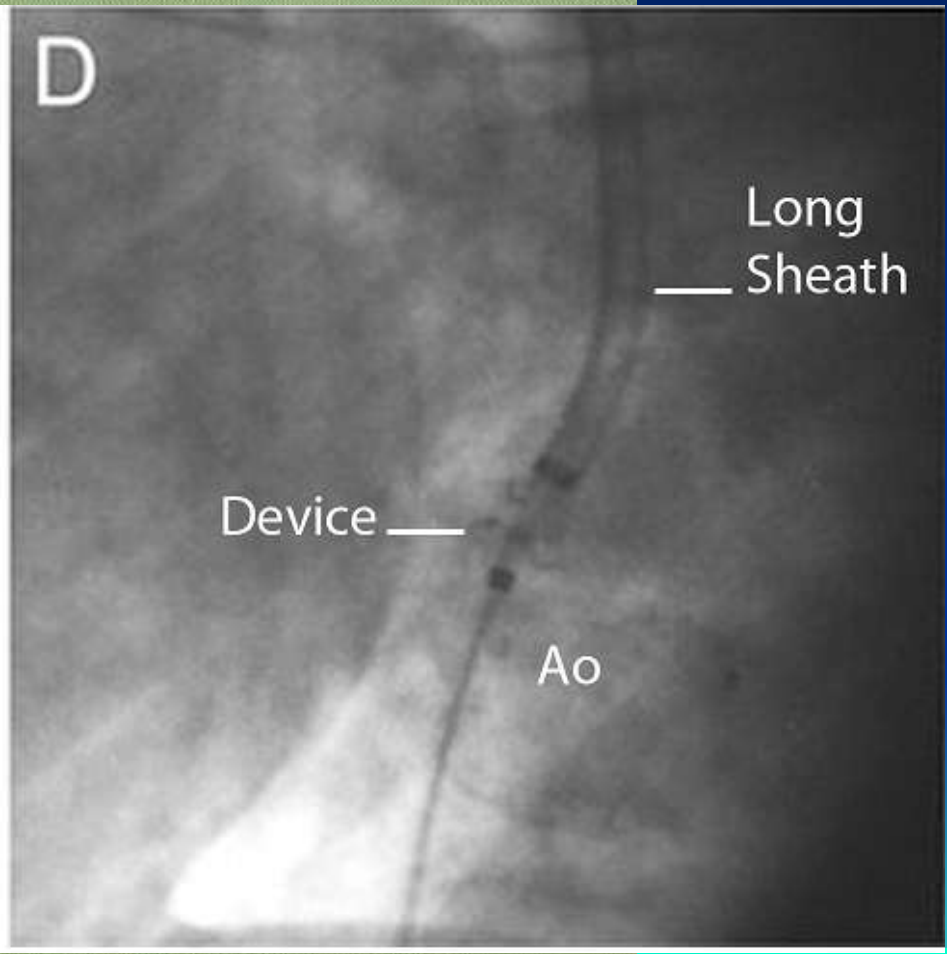
Caso 5: 9 a, DM 8 mm, Aorta descendente, cirugía

Imagen ecocardiográfica con dispositivo embolizado



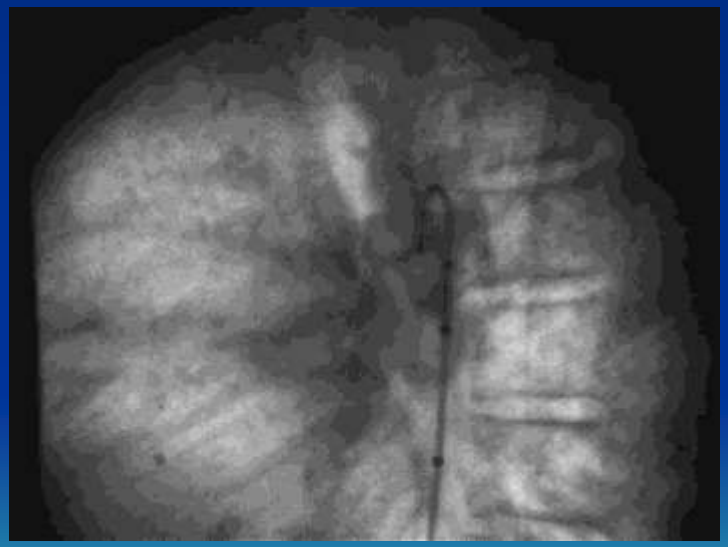
Recuperación

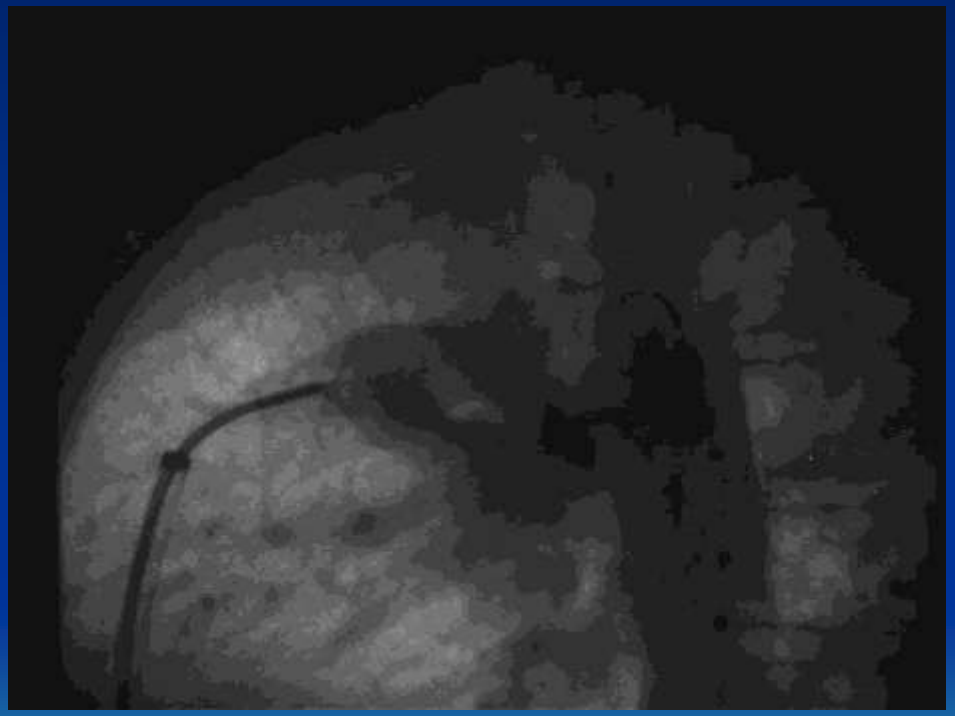


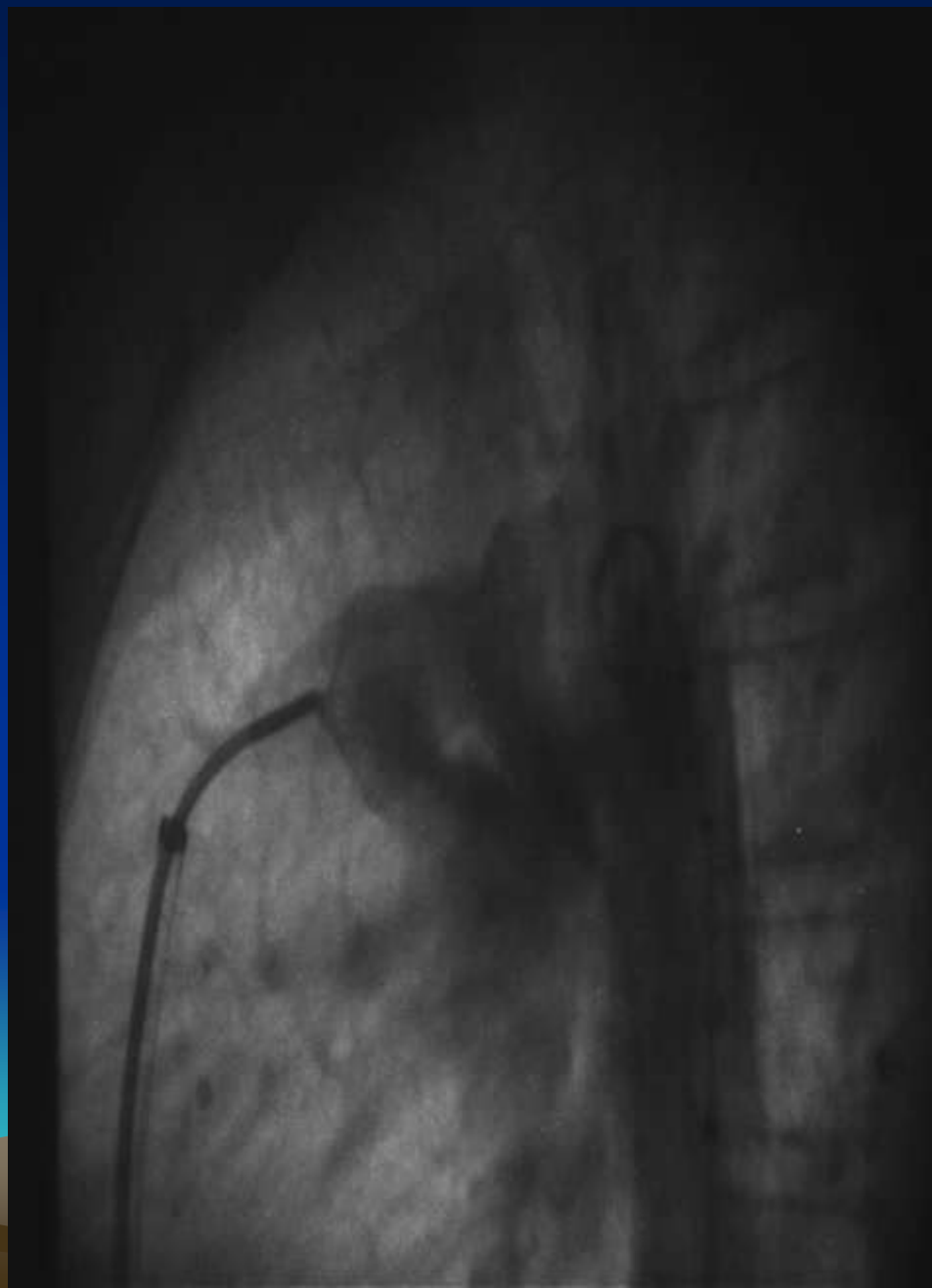


Alternativa: Ball Type

Para pacientes con presión pulmonar mayor a 2/3







CONCLUSIONES

El PDA-R es eficaz y seguro en el cierre de PDAs de 2 a 8 mm en pacientes con peso superior a 10 Kg, según recomendaciones del fabricante

Para ductus mayores a 8mm o cuando la PPS sobrepasa los 2/3 se pueden presentar complicaciones, por lo que es recomendable usar el Ball type

Heath A, Lang N, Levi DS, Granja M, Villanueva J, Navarro J, Echazú G, Kozlik-Feldmann R, del Nido P, **Freudenthal F**. Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus at high altitude with a novel nitinol device. **Catheter Cardiovasc Interv. 2012 Feb 15;79(3**):399-407. doi: 10.1002/ccd.23302. Epub 2011 Dec 12.

ESTADO ACTUAL
Nit-Occlud PDA-R

- Hasta la fecha se han vendido 2524 PDA-R en todo el mundo y miles de coils
- Se han implantado 840 PDA-R en latinoamérica

Los países donde se implantado PDA-R se muestran a continuación:

CE

DINAMED
Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud

REGISTERED ISO 13485

FDA

AMVISA
AMVISA

ANMAT
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Document Control Center – WO66-G609
Silver Spring, MD 20993-0002

pfm medical ag
c/o PFM Medical Inc.
Mr. Salvadore Palomares
Director of Regulatory Affairs
1815 Aston Ave, Suite 106
Carlsbad, CA 92008

August 16, 2013

Re: P120009
Nit-Occlud® PDA
Filed: May 4, 2012
Amended: September 14, 2012; January 24, 2013; May 20, 2013; and June 24, 2013
Procode: MAE

Dear Mr. Palomares:

The Center for Devices and Radiological Health (CDRH) of the Food and Drug Administration (FDA) has completed its review of your premarket approval application (PMA) for the Nit-Occlud® PDA. This device is a permanently implanted prosthesis indicated for percutaneous, transcatheter closure of small to moderate size patent ductus arteriosus with a minimum angiographic diameter less than 4 mm. We are pleased to inform you that the PMA is approved. You may begin commercial distribution of the device in accordance with the conditions of approval described below.

The sale and distribution of this device are restricted to prescription use in accordance with 21 CFR 801.109 and under section 515(d)(1)(B)(ii) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act). The device is further restricted under section 515(d)(1)(B)(ii) of the act insofar as the labeling must specify the specific training or experience practitioners need in order to use the device. FDA has determined that these restrictions on sale and distribution are necessary to provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device. Your device is therefore a restricted device subject to the requirements in sections 502(q) and (r) of the act, in addition to the many other FDA requirements governing the manufacture, distribution, and marketing of devices.

Expiration dating for this device has been established and approved at 3 years

This is to advise you that the protocol you used to establish this expiration dating is considered an approved protocol for the purpose of extending the expiration dating as provided by 21 CFR 814.39(a)(7).

Continued approval of this PMA is contingent upon the submission of periodic reports, required

Equipo de trabajo

Kardiozentrum

Dr F Freudenthal

Dr Jorge Villanueva

Dra I von Alvensleben

Tec M Siñani

Enf S Padilla

CMQBB

Dr. J Navarro

Dr. G Echazú

Dra. Erika Perez

Dr. C Brockmann

Agradecimiento especial a:

Pfm
Cooperación técnica alemana

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!!