

ESTADO DE LA CUESTIÓN

Propuesta sobre las características de los implantes vaginales

G. Escribano Patiño, en nombre del grupo de expertos participantes en el foro de debate*

Servicio de Urología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Como resultado de «Los debates sobre salud femenina de AMS»¹, celebrados en Barcelona en mayo de 2013 y en Madrid en marzo de 2014, y haciéndose eco del reto propuesto por la FDA y las sociedades científicas el grupo de expertos reunidos, liderado por el Dr. Gregorio Escribano, realiza la siguiente propuesta sobre las características que deben cumplir los implantes vaginales para la corrección quirúrgica del prolapso de órganos pélvicos (POP):

- La calidad de la malla es determinante en los resultados quirúrgicos, por lo que en la elección de un implante pélvico no deben prevalecer únicamente los criterios económicos.
- Una vez establecida la premisa anterior, no hay que olvidar que, además de la calidad de la malla, en los resultados quirúrgicos influye la técnica quirúrgica utilizada, pues el mismo tipo de implante puede dar resultados muy diferentes dependiendo de si se coloca de una u otra manera. En la cirugía con mallas para la corrección del POP se debe utilizar un sistema de anclajes adecuados y que sea lo menos invasivo posible.
- La malla ideal no existe. Sin embargo, para buscar el implante óptimo hay que procurar, en la medida de lo posible, que reúna las características señaladas en la tabla 1.
- Los implantes con los que se han obtenido mejores resultados son aquellos cuyo material es de polipropileno, configurados en monofilamento, macroporosos (poro >75 micrones) y de bajo peso. La combinación de estas propiedades en una malla favorece, al formarse nuevo colágeno, su integración en el tejido, e impide su encapsulación.
- Existe un consenso general entre los organismos y sociedades científicas (FDA, IUGA, AGOS y AUA) sobre la necesidad de que las empresas realicen una serie de estudios adecuadamente diseñados, previos a la comercialización de nuevos implantes pélvicos, para ofrecer un grado máximo de seguridad. El correcto cumplimiento de este proceso de investigación debe ser el principal criterio en la elección de una malla en la cirugía de reconstrucción del suelo pélvico.
- Este grupo de trabajo está de acuerdo con el documento de consenso de la segunda mesa redonda sobre implantes

Tabla 1. Implante ideal

• Biocompatible	• Blando, maleable
• Bioestable	• Extensible-memoria
• No carcinógeno	• Inocuidad de los bordes
• Inerte	• No liberación de micropartículas
• Resistente a la infección	• Bajo gramaje (peso)
• Permeable-poroso	• Fácil de fabricar y esterilizar
• Sólido	

que la International Urogynecological Association (IUGA) publicó en 2012, en el que se describen con detalle los procesos de investigación recomendados antes y después de la comercialización de las mallas². Estas directrices, que incluyen una propuesta de pasos acreditativos mínimos para la introducción de nuevos productos en el mercado, coinciden con las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) y de otros organismos científicos. Dicho documento ha sido traducido al español y publicado en la revista *Suelo Pélvico* (2013)³.

- Los objetivos de la investigación precomercialización fijados en el documento de consenso de la IUGA, así como el periodo de tiempo que se estima que las compañías precisan para alcanzar estos objetivos, son los siguientes:
 - Contar con una descripción precisa de las características del producto, acompañada de los resultados de los estudios de toxicidad del nuevo polímero (0-6 meses).
 - Disponer de resultados de estudios preclínicos para conocer la respuesta inflamatoria del huésped al implante (0-12 meses).
 - Realizar estudios anatómicos en cadáveres (6-12 meses).
 - Obtener datos procedentes de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo (12-24 meses).
- El documento de consenso de la segunda mesa redonda sobre implantes de la IUGA publicado en 2012 establece la necesidad de hacer una descripción precisa y estandarizada de los productos.

La idoneidad del producto se valorará en función de si cumple una serie de condiciones en cada uno de los siguientes ámbitos:

*E. Bataller, E. Castañeda, D. Castro, M. Espuña, I. Fernández, I. Galmés, J. Jiménez Calvo, C.M. Marina García-Tuñón, R. Martínez García, J.C. Martínez Escoriza, L. Ortiz Quintana, R. Usandizaga

- Propiedades físicas del producto.
- Propiedades biológicas del producto.
- Estudios anatómicos en el cadáver.
- Estudios de cohorte bien estructurados.
- Compromiso de un registro obligatorio.

Al establecerse estas medidas, quedarían excluidas las compañías de fabricación o comercialización de mallas que no estén dispuestas a invertir los recursos necesarios para su cumplimiento, y se homogeneizarían los criterios de las empresas que mantengan el proceso de fabricación de estos materiales.

Propiedades físicas

- Para la terminología de la descripción física de las mallas en la cirugía del suelo pélvico, se utiliza como referencia la usada en el implante de mallas en la cirugía de hernia, según las guías publicadas por el grupo de W.S. Cobb⁴.
- La FDA publicó en septiembre de 2011 un documento sobre las características físicas de las mallas que se emplean en la cirugía de suelo pélvico. El documento puede consultarse en la web de esta agencia reguladora⁵.
- Las mallas se clasifican en función de tres variables: naturaleza del material utilizado, proceso de fabricación y propiedades físicas.
- Las características del material utilizado se detallan pormenorizadamente en el consenso de la segunda mesa redonda sobre implantes de la IUGA, publicado en 2012². Estas características se recogen en la tabla 2.
- En cuanto al proceso de fabricación de la malla, debe diferenciarse entre tejido y tricotado, pues varían las propiedades mecánicas de la malla. Por otra parte, la mayoría de mallas que se fabrican en la actualidad son de polipropileno, si bien también pueden ser de fluoruro de polivinilideno, ácido poliláctico o mezclas de componentes.
- La Sociedad Americana para Pruebas y Materiales define la terminología para describir los materiales textiles que pueden aplicarse a la descripción de los implantes: peso relativo (densidad, en g/m²), peso (fuerza por anchura, en N/cm), cambio de dimensión (en condiciones específicas: mecánicas, químicas, biológicas), contracción o encogimiento, resistencia, deformación, rigidez (de tensión, de flexión) y elasticidad⁶.
- En la cirugía con malla de la hernia de pared abdominal y por tanto, al ser extrapolable, en la cirugía con mallas del suelo pélvico, existen unas características clave:
 - Fuerza de tensión y rigidez en el plano de la muestra.
 - Fuerza y rigidez tras aplicar una distensión perpendicular en el plano del implante.
 - Rigidez de tensión.

Tabla 2. Clasificación de las mallas: variables

- Naturaleza en la composición de los polímeros y filamentos
- Resistencia a la degradación de los polímeros (permanentes o reabsorbibles)
- Forma de presentación (tricotado o tejido)
- Diámetro del filamento
- Dimensiones de poro y densidad
- Dimensiones exactas y peso
- Área de todos los filamentos de la malla que se va a implantar
- Gráfico de la tensión de deformación, en el plano del material y perpendicular al mismo, determinado por:
 - Fuerza de tensión y rigidez
 - Fuerza de distensión
 - Fuerza de doblamiento: rigidez de tensión

Fuente: Slack et al. 2012².

Propiedades biológicas

Los experimentos con animales permiten valorar la respuesta del huésped tras el implante en unas condiciones controladas. En este tipo de experimentos se valoran fundamentalmente la respuesta inmunitaria, la inflamación y las condiciones quirúrgicas en las que se ha llevado a cabo el estudio.

Es importante tener en cuenta las peculiaridades del animal elegido. Por ejemplo, los resultados en estudios realizados con conejos no son fácilmente extrapolables al ser humano.

Los estudios con animales presentan otra serie de limitaciones, entre ellas la ausencia de enfermedad de base (POP) y la ausencia de factores de riesgo. Además, al ser cuadrúpedos, los animales presentan unas características anatómo-fascio-musculares muy distintas del humano.

Estos estudios deben incluir documentación comprensible sobre cambios físicos, problemas surgidos en el proceso curativo y los datos histológicos de la respuesta inflamatoria.

Estudios anatómicos en cadáver

- El objetivo de los estudios realizados en cadáver es simular la realidad mediante un control anatómico laparoscópico o abierto. Se trata de una cirugía de acceso visual muy limitado (cirugía ciega), pero ayuda a valorar el sitio de implante y el riesgo de lesión.

- El documento de consenso de la segunda mesa redonda sobre implantes de la IUGA publicado en 2012 establece como aceptable un mínimo de cuatro cadáveres.
- Este mismo documento también recomienda que, para mantener la elasticidad, los cadáveres se mantengan en una solución de etanol-glicerol o congelados.

Ensayos clínicos

- Sería deseable que los ensayos clínicos fuesen controlados y aleatorizados, a fin de obtener el máximo nivel de evidencia. Concretamente, el grupo de trabajo del documento de consenso de la IUGA publicado en 2012 propone realizar un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo antes de registrar un producto.
- Estos ensayos clínicos deberían incluir variables de eficacia principales y secundarias. Las variables principales de eficacia deberían ser los cambios en el estadio POP-Q y los cambios en la puntuación ICS. Entre las variables de eficacia secundarias más relevantes figuran los cambios en la calidad de vida, los cambios en el POP-Q a los 6 y a los 12 meses, la recuperación, el éxito a los 12 meses, la incidencia de problemas y la hospitalización.
- Los métodos de análisis de los ensayos clínicos han de ser rigurosos.
- Debe hacerse un buen control de los efectos adversos leves, moderados y severos.

Compromiso de registro de los 1.000 primeros casos

- El documento de consenso de la segunda mesa redonda sobre implantes de la IUGA publicado en 2012 recalca la necesidad de elaborar un registro obligatorio de las 1.000 primeras pacientes intervenidas tras la comercialización de la malla. Este compromiso de registro debe ser llevado a cabo por las autoridades regulatorias.
- La finalidad de dicho registro es compensar la limitación de tamaño que presentan los ensayos clínicos. Por ejemplo, los estudios de cohorte no permiten el registro de eventos con una frecuencia inferior al 1%. Un registro a gran escala permite la identificación temprana de problemas para orientar estudios posteriores.
- El seguimiento ha de realizarse durante un mínimo de 12 meses.
- El registro debe adaptarse a las necesidades locales.

Consideraciones finales

- El grupo de trabajo considera de gran importancia la recomendación de la IUGA de llevar a cabo estudios observacionales tras la comercialización (registros de vigilancia posmarketing). Estos estudios deberían ser a gran

escala y tener un seguimiento mínimo de 12 meses y una duración total estimada de 30-42 meses. Poder disponer de estudios adecuadamente diseñados, que comparen los resultados del nuevo producto con la cirugía sin malla, se considera de gran valor para evaluar la seguridad del producto.

- El grupo aconseja incluir un párrafo que haga referencia a estas recomendaciones en los textos de los protocolos o guías de práctica clínica sobre POP que se elaboren. Para completar la información, se propone que se incluya como anexo el texto del documento de consenso de la IUGA traducido al español³.
- El grupo considera importante diferenciar entre las complicaciones secundarias a la colocación de una malla inadecuada y las complicaciones secundarias a la técnica quirúrgica. No hay que olvidar que en las complicaciones secundarias a la propia intervención influyen diversas variables, y una muy importante es la experiencia del cirujano. Cuando está indicada, la corrección con mallas de los defectos del suelo pélvico por un cirujano experimentado constituye una técnica sumamente eficaz y segura; en cambio, en manos de un cirujano inexperto este tipo de intervención se convierte en un procedimiento con un alto riesgo de fracasos y complicaciones. Por este motivo, el grupo de expertos reunidos recalca la importancia de la formación y acreditación del cirujano antes de realizar una cirugía de mallas.
- Recientemente (29 de abril de 2014) la FDA ha publicado un documento con unas notificaciones y una propuesta de reclasificación de las mallas utilizadas en la cirugía de reconstrucción del POP. A continuación se esboza el contenido de dicho documento y se señala la bibliografía necesaria para obtener más información:
 - El 20 de octubre de 2008 la FDA emitió un comunicado para alertar de las complicaciones asociadas a la colocación transvaginal de una malla quirúrgica para tratar el POP y la incontinencia urinaria de esfuerzo⁷. Este documento iba dirigido a profesionales de la salud.
 - El 13 de julio de 2011 emitió un nuevo comunicado de actualización sobre las complicaciones asociadas a la colocación transvaginal de una malla quirúrgica para tratar el POP⁸. En esta ocasión el documento se dirigía a médicos, pacientes y proveedores de productos-mallas.
 - Ambos comunicados han dado lugar a una sucesión de estudios y trabajos y una inmensa cantidad de debates en torno a esta cuestión.
 - En la actualidad, la FDA ha puesto en marcha dos proyectos con el objetivo de evaluar los riesgos para la salud del uso de mallas en la cirugía reconstructiva del POP. Dependiendo de sus resultados, las mallas utilizadas en la cirugía del POP transvaginal podrían ser reclasificadas, y pasar de ser consideradas un dispositivo de riesgo

moderado (clase II) a un dispositivo de alto riesgo (clase III). En este caso, se solicitaría a los fabricantes que sometieran sus productos a un estudio premercado diseñado por la FDA para evaluar su seguridad y eficacia⁹.

- Por otra parte, cuando la malla forma parte de un kit, existen instrumentos complementarios o utilizados para la inserción, colocación, fijación, etc. de la malla. El riesgo de estos productos debe ser evaluado de forma separada al de las mallas. La FDA propone su reclasificación: de ser considerados dispositivos de bajo riesgo (clase I), pasan a serlo como dispositivos de riesgo moderado (clase II).
- Desde enero de 2012, la FDA tutela 522 estudios de control posmercado para evaluar la seguridad y eficacia de las mallas usadas en la reparación transvaginal del POP.
- Para más información se recomienda consultar las siguientes fuentes:
 - FDA Medical Devices¹⁰.
 - FDA. Proposed order «Reclassification of surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair and surgical instrumentation for urogynecologic surgical mesh procedures; designation of special controls for urogynecologic surgical mesh instrumentation»¹¹.
 - FDA. Proposed order «Pre-market approval for surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair»¹².
 - FDA. Urogynecologic Surgical Mesh Implants¹³.
- En conclusión, a partir de los conocimientos actualmente disponibles, el grupo de trabajo considera que los implantes para la cirugía del suelo pélvico han de reunir una serie de propiedades físicas y biológicas óptimas. Además, deben haber sido sometidos a estudios pre y poscomercialización estandarizados y adecuadamente diseñados, cuyos resultados avalen su seguridad y eficacia. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Bataller E, Castañeda E, Castro D, Escribano G, Espuña M, Fernández I, et al. Los debates sobre salud femenina de AMS. Barcelona: Ed. Mayo, S.A., 2014.
2. Slack M, Ostergard D, Cervigni M, Deprest J. Consensus of the 2nd IUGA Grafts Roundtable: optimizing safety and appropriateness of graft use in transvaginal pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J.* 2012; 23 Supl 1: S15-S26.
3. Descripción estandarizada de las mallas con injerto y pasos recomendados antes de la introducción de productos sanitarios para la cirugía del prolapso. *Suelo Pélvico.* 2012; 8(2). Ediciones Mayo, 2013.
4. Cobb WS, Peindl RM, Zerey M, Carbonell AM, Heniford BT. Mesh terminology. *Hernia.* 2009; 13(1): 1-6.
5. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Obs-treticsandGynecology/Devices/UCM270402.pdf>
6. <http://www.astm.org>
7. US Food and Drug Administration. FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. 13 de julio de 2011 (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm061976.htm>).
8. US Food and Drug Administration. FDA safety communication: update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. US Food and Drug Administration, 13 de julio de 2011 (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm>).
9. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm395192.htm>
10. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>
11. <https://www.federalregister.gov/articles/2014/05/01/2014-09907/reclassification-of-surgical-mesh-for-transvaginal-pelvic-organ-prolapse-repair-and-surgical>
12. <https://www.federalregister.gov/articles/2014/05/01/2014-09909/effective-date-of-requirement-for-premarket-approval-for-surgical-mesh-for-transvaginal-pelvic-organ>
13. <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/urogynsurgicalmesh/default.htm>