

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 695**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2013** **PCT/CA2013/000031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013** **WO13106908**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2013** **E 13738530 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 2809153**

54 Título: **Aparato para prueba, evaluación, y mantenimiento de corazones extraídos para trasplante**

30 Prioridad:

17.01.2012 US 201261587452 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

24.07.2023

73 Titular/es:

**TEVOSOL, INC. (100.0%)
10937 120 St NW
Edmonton, AB T5H 3R3, CA**

72 Inventor/es:

**FREED, DARREN H.;
MUNDT, PAUL H.;
ALI, AYYAZ;
LARGE, STEPHEN y
COLAH, SIMON**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 946 695 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para prueba, evaluación, y mantenimiento de corazones extraídos para trasplante

Campo de la invención

5 La presente invención es pertinente a un sistema de perfusión para la perfusión ex vivo y mantenimiento de corazones de donantes extraídos, y más particularmente, a la evaluación pretrasplante de corazones de donantes extraídos para su idoneidad para el trasplante.

Antecedentes de la invención

10 La insuficiencia cardíaca afecta a 10 % de los norteamericanos y es el principal diagnóstico de alta hospitalaria. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se acompaña por una perspectiva de supervivencia que es comparable a la de un cáncer importante. Hay opciones de rehabilitación limitadas disponibles para los pacientes que están sufriendo de insuficiencia cardíaca, y pocas estrategias realmente reimpulsan el corazón. El trasplante cardíaco sigue siendo la intervención terapéutica de referencia para los pacientes con insuficiencia cardíaca en etapa terminal, con un número cada vez mayor de individuos que se agregan a la lista de espera de trasplantes cada año. Sin embargo, la aplicación más amplia de esta intervención para preservar la vida está limitada por la disponibilidad de donantes. Los datos del
15 Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón muestran que el trasplante cardíaco está en declive progresivo en los donantes adecuados (2007, Overall Heart and Adult Heart Transplantation Statistics). Doscientos cincuenta y ocho canadienses han muerto durante la última década (2000 - 2010; Heart and Stroke Foundation of Canada) mientras que esperaban un trasplante de corazón. De manera similar, en los Estados Unidos, 304 pacientes murieron solo en 2010 mientras que esperaban un trasplante de corazón (Organ Procurement and
20 Transplantation Network, US Dept. of Health & Human Services). Este fenómeno se debe principalmente a una escasez de donantes de órganos adecuados, y está siendo experimentada en todo el mundo.

El tiempo es esencial para el retiro de un corazón desde un donante y su trasplante exitoso a un receptor. Los siguientes principios generalmente se aplican para la conservación óptima de corazón de donante durante el período de tiempo entre el retiro desde el donante y el trasplante: (i) minimización de la inflamación y edema celular, (ii)
25 prevención de acidosis intracelular, (iii) prevención de lesión provocada por radicales libres de oxígeno, y (iv) provisión de sustrato para regeneración de compuestos de fosfato de alta energía y ATP durante la reperfusión. Las dos fuentes principales de corazones de donantes para trasplante son los pacientes que respiran que han sufrido una pérdida irreversible de la función cerebral como resultado de un traumatismo craneal cerrado o hemorragia intracerebral y se clasifican como donantes con "muerte de tronco encefálico", y los pacientes que han sufrido una muerte circulatoria y
30 están denominados como donantes "sin latidos de corazón".

Los donantes de órganos con muerte de tronco encefálico pueden mantenerse bajo respiración artificial durante periodos de tiempo extendidos para proporcionar una estabilidad hemodinámica relativa a lo largo de sus cuerpos hasta el punto de recuperación de órgano. Por lo tanto, la perfusión cardíaca no está comprometida y teóricamente se mantiene la funcionalidad del órgano. Sin embargo, la muerte de tronco encefálico en sí misma puede afectar
35 profundamente la función cardíaca. La respuesta humoral a la muerte de tronco encefálico se caracteriza por un marcado aumento en las catecolaminas circulantes. Las respuestas fisiológicas a esta "tormenta de catecolaminas" incluyen vasoconstricción, hipertensión y taquicardia, todo lo cual aumenta la demanda de oxígeno de miocardio. En la circulación coronaria los niveles aumentados significativos de catecolaminas que circulan a lo largo del sistema vascular inducen vasoconstricción que a su vez compromete el suministro de oxígeno al miocardio y puede llevar a
40 isquemia subendocárdica. Este desequilibrio entre el suministro y demanda de oxígeno de miocardio es un factor implicado en la deficiencia de la función cardíaca observada después de la muerte de tronco encefálico (Halejcio-Delophont et al., 1998, Increase in myocardial interstitial adenosine and net lactate production in brain-dead pigs: an in vivo microdialysis study. Transplantation 66(10): 1278-1284; Halejcio-Delophont et al., 1998, Consequences of brain death on coronary blood flow and myocardial metabolism. Transplant Proc. 30(6):2840-2841). El daño miocárdico
45 estructural que se produce después de la muerte de tronco encefálico se caracteriza por miocitólisis, necrosis de banda de contracción, hemorragia subendocárdica, edema e infiltración de células mononucleares intersticiales (Baroldi et al., 1997, Type and extent of myocardial injury related to brain damage and its significance in heart transplantation: a morphometric study. J. Heart Lung Transplant 16(10):994-1000). A pesar de que no existe un agravio cardíaco directo, los donantes con muerte de tronco encefálico a menudo exhiben una función cardíaca reducida y las opiniones
50 actuales es que solo el 40 % de los corazones se pueden recuperar de esta población de donantes para trasplante.

Se han desarrollado criterios bien definidos para extraer órganos para trasplante desde donantes sin latidos de corazón (Kootstra et al., 1995, Categories of non-heart-beating donors. Transplant Proc. 27(5):2893-2894 Bos, 2005, Ethical and legal issues in non-heart-beating organ donation. Transplantation, 2005. 79(9): p. 1143-1147). Los donantes sin
55 latidos de corazón tienen una función cerebral mínima pero no cumplen con los criterios para la muerte de tronco encefálico y por lo tanto, no pueden declararse legalmente muertos de tronco encefálico. Cuando está claro que no hay esperanza de una recuperación significativa del paciente, los médicos y la familia deben estar de acuerdo en retirar las medidas de soporte. Hasta este punto de la atención, los pacientes sin latidos de corazón a menudo son soportados con ventilación mecánica así como medicación inotrópica o vasopresora intravenosa. Sin embargo, solo aquellos con falla de un único órgano de sistema (sistema neurológico) pueden ser considerados para la donación de

órganos. El retiro del soporte vital, más comúnmente el cese de la ventilación mecánica, es seguido por un paro cardíaco anóxico después del cual, el paciente debe permanecer asistólico durante cinco minutos antes de que se permita la obtención del órgano. Consecuentemente, los donantes sin latidos de corazón están necesariamente expuestos a períodos variables de isquemia caliente después de un paro cardíaco que puede dar como resultado diversos grados de daño de órgano. Sin embargo, siempre que la duración de tiempo de la isquemia caliente no sea excesiva, muchos tipos de órganos, es decir, riñones, hígados, y pulmones, extraídos desde donantes sin latidos de corazón pueden recuperar la función después del trasplante con tasas de éxito que se aproximan a las de los órganos trasplantados de donantes con latidos de muerte de tronco encefálico.

Se han desarrollado numerosos aparatos, sistemas y métodos de perfusión para el mantenimiento y transporte ex vivo de órganos extraídos. La mayoría emplea condiciones hipotérmicas para reducir el metabolismo de los órganos, menores requerimientos de energía de órganos, retrasar el agotamiento de las reservas de fosfato de alta energía, retrasar la acumulación de ácido láctico, y retrasar los deterioros morfológicos y funcionales asociados con la interrupción de suministro de sangre oxigenada. Los órganos extraídos generalmente se perfunden en estos sistemas con soluciones conservantes que comprenden antioxidantes y piruvato a bajas temperaturas para mantener su funcionalidad fisiológica. Sin embargo, se ha encontrado que se producen cantidades crecientes de radicales libres y enzimas catalíticas durante el mantenimiento extendido de órganos extraídos en sistemas hipotérmicos presurizados pulsantes. Las presiones de perfusión fluctuantes en tales sistemas pueden dañar los órganos lavando su revestimiento endotelial vascular y traumatizando los tejidos subyacentes. Adicionalmente, los órganos extraídos eluirán cantidades crecientes de constituyentes intracelulares, endoteliales y de membrana dando como resultado su debilitamiento fisiológico adicional.

Las deficiencias de los aparatos, sistemas y métodos hipotérmicos han sido reconocidas por los expertos en estas técnicas, y se han desarrollado aparatos, sistemas y métodos alternativos para la conservación y mantenimiento de órganos extraídos a temperaturas en el rango de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, comúnmente denominadas como temperaturas "normotérmicas". US-A-6, 046 046 divulga un aparato de perfusión de órganos, y más particularmente, un aparato de perfusión y método y composiciones químicas para extender el período de conservación de un órgano que ha sido extraído a temperaturas normotérmicas, permitiendo que el órgano siga funcionando. Los sistemas normotérmicos típicamente usan productos de perfusión basados en la formulación de Viaspan complementada con uno o más de albúmina sérica como una fuente de proteína y coloide, oligoelementos para potenciar la viabilidad y función celular, piruvato y adenosina para soporte de fosforilación oxidativa, transferrina como un factor de unión; insulina y azúcares para soporte metabólico, glutatión para depurar radicales libres tóxicos así como una fuente de impermeable, ciclodextrina como una fuente de impermeable, depurador, y potenciador de la unión celular y factores de crecimiento, una alta concentración de Mg^{++} para el soporte de metabolismo de microvasos, mucopolisacáridos para potenciación de factor de crecimiento y hemostasia, y factores de crecimiento endotelial (Viaspan comprende lactobionato de potasio, KH_2PO_4 , $MgSO_4$, rafinosa, adenosina, glutatión, alopurinol, e hidroxietil almidón). Se han desarrollado y usado otras soluciones de perfusión normotérmicas (Muhlbacher et al., 1999, Preservation solutions for transplantation. Transplant Proc. 31(5):2069-2070). Aunque los riñones e hígados extraídos se pueden mantener más de doce horas en sistemas normotérmicos, se ha hecho evidente que el baño normotérmico, y mantenimiento de corazones extraídos mediante perfusión pulsada más de 12 horas dan como resultado deterioro y debilitamiento irreversible de la funcionalidad fisiológica de los corazones. Otra desventaja de usar sistemas normotérmicos de perfusión pulsada continua para el mantenimiento de corazones extraídos es el tiempo requerido para extirpar el corazón desde un donante, montarlo en el sistema de perfusión normotérmico y luego iniciar y estabilizar el proceso de perfusión. Después de que se ha estabilizado el corazón extirpado, se determina su funcionalidad fisiológica y si se cumplen los criterios de trasplante, entonces el corazón extirpado se transporta lo más rápido posible a una instalación de trasplante.

Resumen de la invención

La presente divulgación es pertinente a un sistema de perfusión para el mantenimiento y evaluación pretrasplante de un corazón de donante extirpado, que comprende un contenedor de cubierta dura, un soporte removible para posicionar y montar sobre el mismo un corazón extirpado, el soporte removible acoplable de manera estable con el contenedor de cubierta dura, un suministro de una solución del producto de perfusión, un aparato de perfusión para recibir, acondicionar, y suministrar la solución del producto de perfusión al sistema de perfusión, un dispositivo electrocardiográfico cooperable con el aparato de perfusión, y una tapa acoplable de manera sellada con el contenedor de cubierta dura. La tapa tiene una pluralidad de puertos para acoplar de manera sellada conductos interconectables. El contenedor de cubierta dura y/o la tapa tienen puertos para acoplarse de manera sellada a su través de los conductos para comunicarse con (i) el suministro de una solución del producto de perfusión, y (ii) una pluralidad de conductos interconectables con uno o más de un ventrículo izquierdo del corazón, un ventrículo derecho del corazón, una aurícula izquierda del corazón, y una aurícula derecha del corazón; y para acoplar de manera sellada a su través conductores para comunicarse con el dispositivo electrocardiográfico, que son interconectables con el corazón. El aparato de perfusión comprende además una primera infraestructura de conductos para transportar una porción del suministro de la solución del producto de perfusión desde el aparato de perfusión hasta la aurícula derecha de un corazón, estando dicha primera infraestructura de conductos en comunicación con una bomba, un sensor de flujo, y una pinza ajustable de manera controlable para restringir un flujo del suministro de la solución del producto de perfusión a su través de la primera infraestructura de conductos, una segunda infraestructura de conductos para transportar una porción del suministro de la solución del producto de perfusión desde el aparato de perfusión hasta la aorta de un

corazón, o alternativamente desde la aorta al aparato de perfusión, estando dicha segunda infraestructura de conductos en comunicación con una bomba, un sensor de flujo, y una pinza ajustable de manera controlable para restringir un flujo del suministro de la solución del producto de perfusión a su través de la segunda infraestructura de conductos, y una tercera infraestructura de conductos para transportar una porción del suministro de la solución del producto de perfusión desde la vena pulmonar de un corazón al aparato de perfusión, estando dicha tercera infraestructura de conductos en comunicación con una bomba, un sensor de flujo, y una pinza ajustable de manera controlable para restringir un flujo del suministro de la solución del producto de perfusión a su través de la tercera infraestructura de conductos. El sistema de perfusión comprende además un microprocesador para comunicarse con y cooperar con dichas bombas, dichos sensores de flujo, dichas pinzas ajustables, y dicho dispositivo electrocardiográfico.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describirá en conjunto con referencia a los siguientes dibujos en los cuales:

La figura 1 es una ilustración esquemática de un aparato de prueba, evaluación, y mantenimiento de ejemplo para corazones de donantes extraídos, de acuerdo con una realización de la presente divulgación;

La figura 2 es una vista en perspectiva que muestra la parte frontal de un corazón extirpado de ejemplo conectado al aparato de ejemplo ilustrado en la figura 1;

La figura 3 es una vista en perspectiva que muestra la parte posterior del corazón extirpado de ejemplo conectado al aparato de ejemplo;

La figura 4 es un gráfico que muestra los efectos de presión de bomba creciente (RPM) en las siguientes presiones de flujo de producto de perfusión a través de un corazón extirpado montado en el aparato de ejemplo: presión arterial diastólica (dbp), presión arterial izquierda (lap), tasa de flujo de producto de perfusión en la aurícula izquierda (flujo), presión arterial sistólica (sbp), y presión arterial media (mbp);

La figura 5 es un gráfico que muestra los efectos de la presión de bomba creciente (RPM) concurrente de infusión de dopamina en las siguientes presiones de flujo de producto de perfusión a través del corazón extirpado: presión arterial diastólica (dbp), presión arterial izquierda (lap), tasa de flujo de producto de perfusión en la aurícula izquierda (flujo), presión arterial sistólica (sbp), y presión arterial media (mbp);

La figura 6 es un gráfico que muestra una familia de bucles de presión/volumen obtenidos a partir del ventrículo izquierdo durante el estudio de los efectos de presiones de flujo de producto de perfusión crecientes que se muestra en la figura 5;

La figura 7 es un gráfico que muestra una familia de bucles de presión/volumen obtenidos a partir del ventrículo izquierdo durante el estudio de los efectos de infusión de dopamina concurrente con presiones de flujo de producto de perfusión crecientes que se muestra en la figura 5;

La figura 8 es un gráfico que muestra una familia de bucles de presión/volumen obtenidos a partir del ventrículo derecho durante el estudio de los efectos de presiones de flujo de producto de perfusión crecientes que se muestra en la figura 5;

La figura 9 es un gráfico que muestra una familia de bucles de presión/volumen obtenidos a partir del ventrículo derecho durante el estudio de los efectos de infusión de dopamina concurrente con presiones de flujo de producto de perfusión crecientes que se muestra en la figura 5;

La figura 10 es un gráfico que muestra los cambios en concentraciones de lactato en el corazón extirpado durante el estudio que se muestra en la figura 4;

La figura 11 es un gráfico que muestra los cambios en el pH en el corazón extirpado durante el estudio que se muestra en la figura 4; y

La figura 12 es una ilustración esquemática de un aparato de prueba, evaluación, y mantenimiento de ejemplo para corazones de donantes extraídos de acuerdo con otra realización de la presente divulgación.

Descripción de la invención

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por los expertos normales en la técnica a la cual pertenece esta invención. Con el fin de que la invención descrita en este documento pueda entenderse completamente, se proporcionan en este documento los siguientes términos y definiciones.

Se entenderá que la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" implican la inclusión de un entero o grupos de enteros establecidos pero no la exclusión de cualquier otro entero o grupo de enteros.

El término "alrededor" o "aproximadamente" significa dentro de 20 %, preferiblemente dentro de 10 %, y más preferiblemente dentro de 5 % de un valor o rango dado.

El término "poscarga" significa la tensión media producida por una cámara del corazón con el fin de contraerse. También se puede considerar como la 'carga' contra la que el corazón debe expulsar sangre. Por lo tanto la poscarga es una consecuencia de la elasticidad de grandes vasos aórticos, reflexión de onda y resistencia de vasos pequeños (poscarga ventricular izquierda) o parámetros similares de arteria pulmonar (poscarga ventricular derecha).

El término "precarga" se refiere al estiramiento de un único miocito cardíaco inmediatamente antes de la contracción y por lo tanto está relacionado con la longitud del sarcómero. Dado que la longitud de sarcómero no se puede determinar en el corazón intacto, se usan otros índices de precarga tales como volumen o presión diastólica final ventricular. Como ejemplo, la precarga aumenta cuando se aumenta el retorno venoso.

El término "miocito cardíaco" significa una célula de músculo cardíaco.

El término "volumen sistólico" (SV) significa el volumen de sangre expulsado por el ventrículo derecho/izquierdo en una única contracción. Es la diferencia entre el volumen diastólico final (EDV) y el volumen sistólico final (ESV). Matemáticamente, $SV = EDV - ESV$. El volumen sistólico se afecta por cambios en la precarga, poscarga e inotropía (contractilidad). En corazones normales, el SV no está fuertemente influenciado por la poscarga mientras que en los corazones que fallan, el SV es altamente sensible a los cambios de poscarga.

El término "trabajo sistólico" (SW) se refiere al trabajo realizado por el ventrículo izquierdo o derecho para expulsar el volumen sistólico hacia la aorta o arteria pulmonar, respectivamente. El área encerrada por el bucle de presión/volumen es una medida del trabajo sistólico ventricular, que es un producto del volumen sistólico y la presión media de arteria aórtica o pulmonar (poscarga), dependiendo de si se está considerando el ventrículo izquierdo o el derecho.

El término "fracción de eyección" (EF) significa la fracción de volumen diastólico final que se expulsa fuera del ventrículo durante cada contracción. Matemáticamente, $EF = SV/EDV$. Los ventrículos sanos típicamente tienen fracciones de eyección superiores a 0.55. Una EF baja usualmente indica disfunción sistólica y la insuficiencia cardíaca grave puede dar como resultado EF inferior a 0.2. EF también se usa como un indicador clínico de la inotropía (contractilidad) del corazón. La inotropía creciente lleva a un aumento en EF, mientras que la inotropía decreciente disminuye EF.

El término "relación de volumen de presión sistólica final" (ESPVR) describe la presión máxima que se puede desarrollar por el ventrículo izquierdo a cualquier volumen ventricular izquierdo dado, o alternativamente, por el ventrículo derecho a cualquier volumen ventricular derecho dado. Esto implica que el bucle de PV no puede cruzar la línea que define ESPVR para cualquier estado contráctil dado. La pendiente de ESPVR (Ees) representa la elastancia sistólica final, que proporciona un índice de contractilidad miocárdica. La ESPVR es relativamente insensible a los cambios en precarga, poscarga y frecuencia cardíaca. Esto la convierte en un índice mejorado de la función sistólica sobre otros parámetros hemodinámicos similares a la fracción de eyección, gasto cardíaco y volumen sistólico. La ESPVR se vuelve más empinada y se desplaza hacia la izquierda a medida que aumenta la inotropía (contractilidad). La ESPVR se vuelve más plana y se desplaza hacia la derecha a medida que disminuye la inotropía.

El término "relación de trabajo sistólico reclutable de precarga" (PRSW) significa una medida de contractilidad cardíaca, y es la relación lineal entre SW y EDV.

El término "área de presión-volumen" (PVA) significa la energía mecánica total generada por contracción ventricular. Esto es igual a la suma del trabajo sistólico (SW), abarcado dentro del bucle de PV, y la energía potencial elástica (PE). Matemáticamente, $PVA = PE + SW$.

El término "perfusión de Langendorff" se refiere a un método de perfusión de un corazón extirpado con una solución oxigenada rica en nutrientes de una manera inversa a través de la aorta. La presión de retroceso hace que la válvula aórtica se cierre forzando de esa manera la solución hacia los vasos coronarios, que normalmente suministran sangre al tejido cardíaco. Esto alimenta nutrientes y oxígeno al músculo cardíaco, permitiéndole seguir latiendo durante varias horas después de su retiro desde el animal.

El término "corazón de trabajo", como se usa en este documento, se refiere a la perfusión coronaria clínica ex vivo a lo largo de un corazón extirpado mediante llenado ventricular a través de la aurícula izquierda y eyección desde el ventrículo izquierdo a través de la aorta accionada por la función contráctil del corazón y el ritmo cardíaco regular. El corazón extirpado se une mediante cánulas a un depósito de producto de perfusión y bombas circulatorias en una preparación de Langendorff. El flujo de producto de perfusión a través del corazón extirpado en el modo de "corazón de trabajo" está en la dirección opuesta al flujo de producto de perfusión durante la perfusión de Langendorff.

El término "isquemia" significa una condición que se produce cuando el flujo sanguíneo y oxígeno se mantienen alejados del corazón.

El término "conducto" como se usa en este documento significa cánula.

La presente divulgación es pertinente a un sistema de perfusión para evaluar corazones extirpados después del suministro a instalaciones de trasplante, para determinar su idoneidad para el trasplante, y para mantener corazones extirpados seleccionados hasta el trasplante.

La presente divulgación se relaciona con un aparato para recibir, mantener y evaluar un corazón de donante extirpado bajo perfusión de Langendorff continua y modo de perfusión de "corazón de trabajo" periódica. El aparato de ejemplo generalmente comprende un contenedor de cubierta dura, un soporte removible para posicionar y retener un corazón extirpado, depósito de cubierta blanda removible para un producto de perfusión, y una tapa acoplable de manera sellada con el contenedor de cubierta dura. La tapa está provista de una pluralidad de puertos para conductos que se acoplan de manera sellable para interconectar: (i) el depósito de cubierta blanda con un suministro de producto de perfusión calentado y oxigenado, (ii) el depósito de cubierta blanda con una bomba de salida, (iii) el corazón extirpado con una cánula de perfusión insertada en su aorta, (iv) el corazón extirpado con una cánula de perfusión insertada en su arteria pulmonar, (v) el corazón extirpado con una cánula de perfusión insertada en su vena pulmonar, (vi) el corazón extirpado con una cánula de perfusión insertada en su vena cava, y (vii) el corazón extirpado con una cánula insertada en su vena cava para suministro de soluciones de no producto de perfusión. La tapa también puede estar provista de puertos para sondas y conductores para unir a las cánulas y/o al corazón. Alternativamente, los puertos para las sondas y conductores pueden proporcionarse integralmente en una superficie del depósito de cubierta dura.

La presente divulgación se relaciona con un sistema para recibir, perfundir y mantener y evaluar un corazón de donante extirpado. El sistema generalmente comprende el aparato divulgado anteriormente interconectado con: (i) un sistema de procesamiento de producto de perfusión, (ii) un sistema de bombeo de producto de perfusión bidireccional, (iii) sensores de flujo para monitorizar el flujo de producto de perfusión hacia y desde una aorta, arteria pulmonar, vena pulmonar, y vena cava del corazón instalado, (iv) un aparato de ECG interconectable con el corazón instalado, y (v) sondas que interconectan el corazón instalado con instrumentos para monitorizar la funcionalidad fisiológica del corazón usando índices independientes de carga e índices dependientes de carga. Los sistemas de procesamiento de producto de perfusión adecuados se ejemplifican mediante máquinas cardiopulmonares comúnmente usadas para cirugías de derivación coronaria.

Otra realización de ejemplo de la presente divulgación que no forma parte de la presente invención se relaciona con métodos para: (i) mantener un corazón extirpado instalado mientras que se conserva su funcionalidad fisiológica mediante perfusión de Langendorff continua a temperaturas normotérmicas que oscilan desde aproximadamente 24 °C a aproximadamente 35 °C, y (ii) evaluar el corazón extirpado instalado para el trasplante bajo flujo de perfusión hacia adelante usando índices independientes de carga ejemplificados por las relaciones de volumen de presión sistólica final de ventrículo izquierdo, relaciones de volumen de presión sistólica final de ventrículo derecho, relaciones de trabajo sistólico reclutable de precarga de ventrículo izquierdo, relaciones de trabajo sistólico reclutable de precarga de ventrículo derecho, y constantes de relajación isovolumétrica medidas como Tau. Los métodos divulgados en este documento pueden incorporar mediciones y evaluaciones de índices dependientes de carga en combinación con los índices independientes de carga. Índices dependientes de carga adecuados se ejemplifican mediante la presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, presión arterial media, entre otros. Los métodos divulgados en este documento para uso con el sistema de perfusión pueden utilizar soluciones de perfusión conocidas por los expertos en estas técnicas, que son útiles para la perfusión de corazones extirpados. Soluciones de perfusión adecuadas se ejemplifican mediante sangre completa, sangre completa enmendada con citrato y/o fosfato y/o dextrosa, soluciones de Krebs modificadas, Viaspan, soluciones de Viaspan modificadas, y similares.

Un uso de ejemplo del sistema de perfusión generalmente compromete las etapas de selección, preparación, y equilibrio de una solución del producto de perfusión, configurar el sistema interconectando el sistema de procesamiento de producto de perfusión y el sistema de bombeo de producto de perfusión bidireccional con cánulas que subsecuentemente se interconectan con los puertos apropiados en la tapa del aparato de recepción, mantenimiento, y evaluación, cebar el sistema interconectado con la solución del producto de perfusión, instalar un corazón extirpado en el soporte proporcionado con el aparato y luego instalar las cánulas apropiadas en la aorta, arteria pulmonar, vena pulmonar, y vena cava del corazón, sacar todo el aire desde dentro del corazón y de las cánulas, y luego comenzar la perfusión de Langendorff a una temperatura normotérmica desde el rango de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C.

Debe anotarse que los niveles de hematocrito, Ca^{++} , K^+ , NaHCO_3 , Na^+ , pO_2 , CO_2 , y glucosa en el producto de perfusión deben equilibrarse antes de que inicie la perfusión. En el caso de usar sangre de donante CPD de banco, las concentraciones perturbadas de K^+ y Ca^{++} pueden no permitir un cebado homeostático. Esto se puede ajustar mediante hemofiltración usando solución de Ringers como el enjuague. Idealmente todos estos valores deben iniciar dentro de los rangos fisiológicos normales y deben monitorizarse mediante un análisis continuo de gases en sangre en línea. El propósito principal del producto de perfusión es evitar provocar edema tisular y mantener la homeostasis iónica para conservar la función cardíaca.

El sistema de bombeo de producto de perfusión bidireccional permite que el aparato proporcione un flujo de perfusión de Langendorff a través de la raíz aórtica aislada durante las fases iniciales de reanimación, estabilización, y mantenimiento, y luego conmutar la dirección de flujo de producto de perfusión a un modo de "corazón de trabajo" durante la fase de evaluación pretrasplante de la funcionalidad fisiológica del corazón durante la cual la precarga es decir, presión auricular puede establecerse en un nivel constante como también puede ser la poscarga es decir,

presión arterial. El control de estos parámetros está regulado por ordenador con un algoritmo de control muy estricto para asegurar que el corazón no se sobrediestra y por lo tanto evitar daño potencial. Estas presiones se pueden controlar con precisión para imitar formas de onda de presión fisiológica durante los ciclos cardíacos normales.

El presente sistema y métodos proporcionan evaluaciones funcionales tanto del ventrículo derecho como del ventrículo izquierdo (sistemas y métodos actuales sólo proporcionan evaluaciones funcionales limitadas del ventrículo izquierdo). Además de evaluar la funcionalidad fisiológica, el presente sistema y métodos proporcionan evaluaciones morfológicas a través de ecocardiografía y angiografía. La combinación de evaluaciones morfológicas con evaluaciones de la funcionalidad de ventrículo derecho y ventrículo izquierdo basadas en una combinación de índices independientes de carga e índices dependientes de carga mejora en gran medida la capacidad de un médico para tomar decisiones con respecto a la idoneidad de los corazones de donantes para el trasplante. Además, esto permitirá el tratamiento direccionado de la disfunción orgánica de tal manera que se puedan recuperar y utilizar más corazones.

Ejemplo 1

Un sistema 10 de ejemplo se muestra en las figuras 1-3. El sistema comprende:

(1) un aparato de perfusión, mantenimiento, y evaluación que comprende un contenedor de cubierta dura (no se muestra) que aloja: (i) un soporte de retiro para sostener un corazón extirpado, (ii) un depósito 20 de cubierta blanda para recibir y distribuir un producto de perfusión a diversos puntos de entrada en un corazón 100 extirpado, y (iii) una tapa 95 que es acoplable de manera sellada con el contenedor de cubierta dura;

(2) un sistema 30 de procesamiento de producto de perfusión que comprende: (i) un depósito 31 para recibir producto de perfusión de salida desde el aparato de perfusión, mantenimiento, y evaluación y para recibir producto de perfusión fresco, (ii) una bomba 33 de rodillos, y (iii) un intercambiador 35 de calor para ajustar la temperatura del producto de perfusión dentro del rango de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 35 °C, (iv) un oxigenador (no se muestra pero podría ser una máquina independiente o alternativamente, acoplado con el intercambiador de calor) para acondicionar y equilibrar el producto de perfusión antes de su transporte al depósito 20 de cubierta blanda en el contenedor de cubierta dura;

(3) una bomba 40 de salida de producto de perfusión interconectada con el depósito 20 de cubierta blanda y el corazón 100 extirpado;

(4) una máquina 90 de ECG conectable al corazón 100 con conductores 91 y 92 para monitorizar la actividad eléctrica del corazón 100;

(5) equipo de monitorización para detectar, registrar y/o mostrar y/o transmitir datos de índices independientes de carga (no se muestran);

(6) equipo de monitorización para detectar, registrar y/o mostrar y/o transmitir datos de índices dependientes de carga (no se muestran);

(7) equipo de ordenador para recibir y procesar los datos de índices independientes de carga y los datos de índices dependientes de carga.

La tapa 95 de aparato está provista de una pluralidad de puertos para conductos de acoplamiento sellables para interconectarse con diversos puntos de entrada en el corazón 100 para permitir una perfusión de "corazón de trabajo" y perfusión de Langendorff controlables con precisión. El depósito de cubierta blanda está dotado con tres salidas para: (i) recibir producto de perfusión oxigenado y calentado desde el sistema 30 de procesamiento de producto de perfusión a través del conducto 38 (también denominado como una cánula); (ii) precargar la aurícula derecha a través de conductos 70 y 76 a través de la vena cava 180 usando presión suministrada por la bomba 33 de rodillos del sistema 30 de procesamiento de producto de perfusión; y (iii) recibir un flujo de producto de perfusión expulsado desde el ventrículo izquierdo a través de la aorta 150 hacia el conducto 41 y luego retornado al depósito 20 de cubierta blanda desde el ventrículo izquierdo bajo la resistencia proporcionada (es decir, poscarga) por la bomba 40 hacia las líneas 27, 27a y 21.

El producto de perfusión que sale del depósito 20 de cubierta blanda a través del conducto 70 se divide en dos flujos en la unión 70a, a través de conductos 76 y 72, que están presurizados por la bomba 33 de rodillos. El producto de perfusión que fluye a través del conducto 76 y que entra en la aurícula derecha a través de la vena cava 180 fluye hacia el ventrículo derecho durante la perfusión de "modo de corazón de trabajo" y luego a través de la arteria 170 pulmonar desde donde se transporta por el conducto 36 de vuelta al sistema 30 de procesamiento de producto de perfusión para acondicionamiento. Durante la perfusión de Langendorff, el flujo de producto de perfusión a través del conducto 72 se dirige al conducto 21 a través de la unión 21a y luego se bombea hacia la aorta 150 a través del conducto 41 mediante una bomba 40 centrífuga. La presión de flujo desde el depósito 20 de cubierta blanda a través del conducto 72 se monitoriza mediante el sensor 71 de flujo, mientras que la presión de flujo desde el ventrículo derecho hacia el conducto 36 para retornar al sistema 30 de procesamiento de producto de perfusión se monitoriza por el sensor 37 de flujo. Los puertos 28, 42 y 74 de presión integrados monitorizan y controlan las presiones de producto de perfusión en la conexión del conducto 21 con la bomba centrífuga (es decir, bomba de poscarga) 40, en

la conexión del conducto 41 con la aorta 150, y en la conexión de la línea 73 con la vena 160 pulmonar, respectivamente. La pinza 26 en el conducto 72 está abierta durante la perfusión de Langendorff mientras que la pinza 25 en la línea 21 está cerrada provocando de esa manera que el producto de perfusión se suministre solo a la aorta 150 y a la raíz aórtica, proporcionando flujo sanguíneo coronario, el efluente que emerge desde el seno coronario, se recolecta en la aurícula derecha y retorna a través del ventrículo derecho y la arteria 170 pulmonar al depósito 31 de cubierta dura a través del conducto 36. En el modo de Langendorff, el flujo sanguíneo coronario se puede estimar a través del sensor 37 de flujo en el conducto 36. Durante la perfusión de "modo de corazón de trabajo", la pinza 26 en el conducto 72 está cerrada mientras que la pinza 25 en línea 21 está abierta provocando de esa manera que el producto de perfusión circule desde el conducto 27 a través de la unión 72a hacia el conducto 73 para suministrar a la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar desde donde fluye hacia el ventrículo izquierdo y sale a través de la aorta 150 en la línea 41 y es bombeada por el corazón al depósito de cubierta blanda a través del conducto 21 con la bomba 40 centrífuga suministrando una poscarga estrictamente regulada.

Los tres sensores 28, 42, 74 de presión, los dos medidores 37 y 71 de flujo, junto con las señales de activación de ECG aumentan el sistema de control de automatización de ordenador para ajustar las velocidades de motor de bomba, posicionamiento de pinza, operación de sistema de perfusión, y modos de prueba para el ventrículo izquierdo. El sistema de automatización incluye controladores de velocidad de motor con retroalimentación, hardware de lectura de sensores y sincronización de componentes de sistema a través de un ordenador personal que ejecuta los algoritmos de computación. Durante la perfusión y mantenimiento de un corazón extirpado, el corazón se asegura en la plataforma en el contenedor de cubierta dura que se llena con producto de perfusión mantenido a una temperatura normotérmica para permitir la fluoroscopia a través de la cámara y la ecocardiografía a través de la solución salina. El producto de perfusión fluye desde la arteria pulmonar (ventrículo derecho) hacia el depósito de cubierta dura por gravedad. El producto de perfusión se bombea por rodillos desde este depósito a través de un oxigenador con un calentador integrado al depósito de cubierta blanda (ejemplificado por la bolsa de depósito Affinity de Medtronic). Durante la perfusión de Langendorff y perfusión de corazón de trabajo, la bomba centrífuga acoplada magnéticamente (ejemplificada por la bomba BXP-80 de Medtronic) proporcionará flujo a las arterias coronarias o resistencia a la aorta, respectivamente. La monitorización de la presión auricular, presión aórtica y flujo a través del corazón durante el modo de trabajo permite la evaluación de la función cardíaca mientras que varía la resistencia al flujo (es decir, poscarga), como se muestra en la figura 4.

Los mapas de presión-volumen de los ventrículos se obtienen desplegando un cable de presión en un ventrículo seleccionado a través de puertos de acceso de tubería en la tubería externa a la cámara de perfusión. Los perfiles de flujo de salida y presión aórtica se monitorizan con un sensor de flujo adicional colocado en el conducto 41 de salida aórtica para derivar una curva de pseudopresión-volumen de forma menos invasiva y continua. De manera similar, un medidor de flujo colocado en el conducto 76 de flujo de entrada de aurícula derecha y un sensor de presión colocado en el conducto 36 de salida de ventrículo derecho permiten el registro de gráficos continuos de pseudopresión-volumen.

La ecocardiografía del corazón se realiza a través de la cámara de perfusión llenada de producto de perfusión. Si es requerido, se hace coincidir un bloque de gel de coincidencia acústica maleable al radio de la cámara de perfusión para permitir el acoplamiento acústico. Hay un riesgo de que la conducción de ondas de sonido a través de la cámara de perfusión de policarbonato pueda ser insuficiente para permitir la generación de imágenes. La mitigación de este riesgo puede incluir una pared de cámara más delgada, material de pared diferente o mejora de conducción adicional. La angiografía se realiza colocando un catéter guía por la cánula aórtica y acoplado el ostium de la arteria coronaria bajo guía fluoroscópica. Durante la fluoroscopia, el contraste se inyecta por el catéter guía y el producto de perfusión se desperdicia del sistema antes de ingresar al depósito de cubierta dura si el volumen de contraste sobrecargaría el sistema de perfusión.

Ejemplo 2

El estudio divulgado en este ejemplo fue conducido en el Instituto de Bodiagnóstico (NRC, Winnipeg, MB, Canadá). El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado de Animales local cumpliendo con las directrices establecidas por el Consejo Canadiense de Cuidado de Animales.

Fueron obtenidos cinco cerdos domésticos que pesaban 40-45 kg de una fuente comercial y se aclimataron en la instalación de alojamiento de animales durante una semana antes del estudio. En los días de estudio, los animales fueron premedicados por vía intramuscular, usando atropina 0.05 mg/kg, Midazolam 0.4 mg/kg y Ketamina 20 mg/kg. Inmediatamente después de la sedación, fue inducida anestesia general usando Isoflurano a 5 % en oxígeno a través de una máscara. Fue aplicada aspersión endotraqueal de Xilocaína en la laringe y los cerdos fueron intubados endotraquealmente con tubos Portex® de 7,5 mm u 8 mm (Portex es una marca registrada de Smiths Medical ASD Inc., Keane, NH, Estados Unidos) y ventilados mecánicamente. Fue colocado un catéter IV en una vena de oreja y fue administrado fluido suplementario (solución salina a 0.9 %). Durante la cirugía, los animales fueron mantenidos con isoflurano a 2.0-2.5 %. Los parámetros fisiológicos continuos incluyendo ECG, BP, y CO₂ de respiración final fueron monitorizados (monitor portátil veterinario PM-9000, Mindray Corp, Nanshan, China) y se mantuvieron dentro de límites aceptables.

Se ingresó al pecho de cada cerdo a través de una esternotomía en línea media y se preparó el corazón para la recuperación. Fueron administrados 300 u/kg de heparina al comienzo del procedimiento. La donación después de un paro circulatorio fue simulada a través del inicio de un paro cardíaco hipóxico a través del cese de la ventilación mecánica. Una vez detenido el animal, fue observado un período de punto muerto de 15 min. Luego fue lograda la protección miocárdica inicial mediante la infusión de 250 ml de Plegisol® (Plegisol es una marca registrada de Hospira Inc., Lake Forest, IL, Estados Unidos), 4 ml de KCl (1M) y 250 ml de sangre autóloga en la raíz aórtica aislada a 8 °C. Fueron agregados 50 mg de lidocaína al depósito para evitar la fibrilación una vez que fue iniciada la perfusión ex vivo. Fueron extirpadas secciones largas de aorta, arteria pulmonar y vena cava superior con el corazón para asegurar un espacio adecuado para la canulación con el sistema de perfusión ex vivo. El corazón fue pesado inmediatamente después del retiro del cuerpo. Fueron desangrados los cerdos a través de la aorta torácica, y fueron retornados 1600 ml de sangre al depósito del sistema de perfusión mediante el succionador de bomba.

Después de la escisión, fue cosida una cánula de cono flexible a la aurícula izquierda y fue insertada una cánula arterial Xvivo® (Xvivo es una marca registrada de Xvivo Perfusion AB, Gotemburgo, Suecia) en la aorta ascendente. Fueron aseguradas cánulas con conectores de 3/8" a cada una de la vena cava superior, arteria pulmonar, la vena cava inferior, y fueron sobrecosidas. El corazón fue transferido a la plataforma de perfusión donde todas las cánulas fueron aseguradas a tubería de PVC de 3/8". El corazón estaba suspendido dentro de un gran embudo con un protector contra salpicaduras superior unido. Las pinzas de aseguramiento unidas al mástil de la plataforma estabilizaron todas las líneas, dejando el corazón sin restricciones en todos los lados (figuras 2, 3). Fueron insertadas sondas de flujo Biomedicus (Bio-Probe DP38, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, Estados Unidos) en la línea de aurícula izquierda y línea de aurícula derecha.

El cebado de solución salina fue desplazado con sangre de cerdo para dejar un cebado de sangre con un hematocrito de 20 – 24 %. Fueron agregados bicarbonato de sodio y glucosa para llevar el cebado dentro de los rangos sanguíneos fisiológicos normales. Después de la canulación, se desaireó el corazón mediante el llenado auricular desde la bolsa venosa y fue hecha una conexión libre de aire al circuito. La perfusión fue iniciada después de un promedio de 18 ± 6 minutos desde el momento del suministro de cardioplejía en el donante. Fue comenzada la perfusión retrógrada de Langendorff a 300-500 ml/min con una presión de 50-60 mmHg desde la bomba centrífuga para lograr el flujo sanguíneo coronario. La sangre venosa desde el seno coronario fue retornada al depósito venoso de cubierta dura a través de la línea de arteria pulmonar. Fue insertada una línea de entrada de aire en la arteria pulmonar a través de un conector en Y de 3/8" para evitar un efecto sifón. El flujo de gas de barrido fue ajustado a una $FiO_2 = 0.6$, 100-200 ml/min O_2 y 10-15 ml/min CO_2 lograron un intercambio de gases suficiente. Las presiones arteriales de aurícula izquierda, aurícula derecha, aorta y pulmonar fueron monitorizadas continuamente registrando la presión arterial diastólica (dbp), presión arterial izquierda (lap), tasa de flujo de producto de perfusión en la aurícula izquierda (flujo), presión arterial sistólica (sbp), y presión arterial media (mpp). Si fuera requerida fibrilación ventricular, se desfibrilaba el corazón con 10 julios.

Después de 15 min de perfusión de Langendorff estable, fue instituida gradualmente la precarga biventricular. Cuando el corazón inició a expulsar contra el flujo retrógrado la velocidad de bomba centrífuga fue reducida a 100 - 200 rpm, lo cual proporcionó poscarga al ventrículo izquierdo que expulsaba (figura 4). A medida que fue aumentada la precarga al liberar las pinzas de rodillos, la salida biventricular aumentaba y la poscarga fue ajustada para proporcionar presión diastólica (figura 4). Cuando las mediciones con las sondas de flujo Biomedicus indicaron que el corazón estaba expulsando, fue insertado un catéter de presión/volumen combinado de 8 electrodos multisección Ventri-Cath (Millar Instruments Inc., Houston, TX, Estados Unidos) a lo largo del eje longitudinal del ventrículo izquierdo con el electrodo proximal al nivel de la válvula aórtica. De manera similar, fue insertado otro catéter en el ventrículo derecho a través de la arteria pulmonar. Los datos fueron recolectados a una tasa de muestreo de 200 Hz con Lab chart 7 (AD Instruments, Bella Vista, NSW, Australia), usando un módulo Powerlab AD. Fue obtenida una familia de bucles de presión/volumen comprimiendo manualmente el flujo de entrada de aurícula izquierda o flujo de entrada de aurícula derecha. Subsecuentemente, fue iniciada una infusión de dobutamina en 2.5 ug/kg/min a 5 ug/kg/min para permitir la evaluación de la reserva contráctil y fue generado un nuevo conjunto de bucles de presión/volumen de la misma forma que antes (figura 7).

Durante 5 h de perfusión, las variables fisiológicas del producto de perfusión se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el modo de trabajo, la relación de volumen de presión sistólica final de ventrículo izquierdo (LV ESPVR) fue 23.1 ± 11.1 y la relación de trabajo sistólico reclutable de precarga de ventrículo izquierdo (LV PRSW) fue 67.8 ± 7.2 (figura 6). Ambas medidas aumentaron significativamente después de la infusión de dobutamina. La LV ESPVR aumentó a 45.1 ± 12.2 , $p=0.01$, mientras que la LV PRSW aumentó a 102.5 ± 18.2 , $p = 0.03$ (figura 7). La relación de volumen de presión sistólica final de ventrículo derecho (RV ESPVR) y la relación de trabajo sistólico reclutable de precarga de ventrículo derecho (RV PRSW) también fueron medidas en 2 animales (figura 8). La RV ESPVR aumentó desde 4.1 ± 2.3 a 11.9 ± 4.1 después de la infusión de dobutamina, mientras que la RV PRSW aumentó desde 6.7 ± 2.4 a 8.7 ± 4.6 después de la infusión de dobutamina (figura 9).

Los corazones resucitados mostraron desplazamientos significativos hacia arriba y hacia la izquierda de su LV ESPVR y RV ESPVR, aumentos significativos en su LV PRSW y RV PRSW, y una rigidez mínima. Dos corazones recuperaron el ritmo sinusal después de la reperfusión, mientras que los tres restantes requirieron desfibrilación. Pequeños bolos de bicarbonato de sodio, y glucosa fueron los únicos fármacos agregados por el técnico investigador.

El circuito fue efectivo durante los modos de reperfusión y trabajo mientras que demostraba ser exitoso en el mantenimiento de la función cardíaca en más de cinco horas. El uso de la bomba Biomedicus para suministrar el flujo de Langendorff y proporcionar poscarga al corazón de trabajo fue simple y efectivo. Las presiones diastólicas podían manipularse efectivamente con una respuesta cardíaca instantánea a la perfusión coronaria aumentada en la fase de trabajo. La bolsa venosa proporcionó precargas adecuadas y efectivas para la aurícula izquierda y la aurícula derecha, y estas podían ajustarse fácilmente cuando cualquiera de las aurículas iniciaba a estirarse.

El catéter de conductancia fue insertado simplemente a través de hilos de bolsa alrededor de la arteria innominada y PA, pero en varias ocasiones quedó restringido por las trabéculas ventriculares. No obstante, las conformaciones de los bucles PV capturados fueron sobresalientes en este modelo. No hubo evidencia de trombos en los circuitos en el lavado. Los gases sanguíneos se mantuvieron muy estables con solo pequeñas adiciones de glucosa y bicarbonato de sodio sin ningún aumento notable en el lactato sérico.

Después de 5 h, el corazón fue retirado de la plataforma, pesado, diseccionado y fueron tomadas biopsias. Fue usado el software de análisis estándar PVAN (Millar Instruments, Houston, TX, Estados Unidos) para el análisis de datos (figuras 10, 11).

Ejemplo 3

Se muestra un sistema 200 de ejemplo para el mantenimiento y monitorización de órganos extraídos en la figura 12. El sistema 200 de mantenimiento y monitorización de órganos extraídos comprende:

(1) un aparato de mantenimiento y perfusión de órganos que comprende un contenedor 220 de cubierta dura que aloja un soporte de retiro (no se muestra) para montar en el mismo un corazón 300 extirpado, y una tapa que acoplable de manera sellada con el contenedor 220 de cubierta dura. El contenedor 220 de cubierta dura también sirve como un depósito para una solución del producto de perfusión para permitir la inmersión, baño y perfusión totales de un corazón 300 extirpado montado en el soporte removible;

(2) un sistema 230 de procesamiento de producto de perfusión que comprende: (i) una bomba 233 para circular la solución del producto de perfusión desde el contenedor 220 de cubierta dura a través de (ii) un intercambiador 234 de calor para ajustar la temperatura del producto de perfusión dentro del rango de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 35 °C, y (iii) un oxigenador 235 para acondicionar y equilibrar el contenido de oxígeno de la solución del producto de perfusión antes de su transporte de vuelta al contenedor 220 de cubierta dura;

(3) una bomba 240 de precarga de producto de perfusión interconectada al contenedor 220 de cubierta dura para proporcionar un flujo de la solución del producto de perfusión en la aurícula izquierda y la aurícula derecha suministrada a través de un puerto 284 de presión integrado y luego se divide en dos líneas 287, 288 por un conector 286 en "Y", con la línea 287 suministrando la solución del producto de perfusión en la aurícula derecha y la línea 288 suministrando la solución del producto de perfusión en la aurícula izquierda;

(4) una bomba 250 de poscarga de producto de perfusión interconectada al contenedor 220 de cubierta dura para proporcionar un flujo de la solución del producto de perfusión en la aorta 350;

(5) una máquina 290 de ECG conectable al corazón 300 con conductores 291 y 292 para monitorizar la actividad eléctrica del corazón 300;

(6) equipo de monitorización para detectar, registrar y/o mostrar y/o transmitir datos de índices independientes de carga (no se muestran);

(7) equipo de monitorización para detectar, registrar y/o mostrar y/o transmitir datos de índices dependientes de carga (no se muestran);

(8) equipo de ordenador (no se muestra) para recibir y procesar los datos de índices independientes de carga y los datos de índices dependientes de carga.

La tapa de aparato está provista de una pluralidad de puertos para acoplar de manera sellada conductos para interconectarse con diversos puntos de entrada en el corazón 300 para permitir una perfusión de "corazón de trabajo" y perfusión de Langendorff controlables con precisión.

El contenedor 220 de cubierta dura está provisto de al menos cuatro puertos. Dos de los puertos están interconectados a una infraestructura de conductos para el transporte de un flujo de la solución del producto de perfusión desde el contenedor 220 de cubierta dura a través del intercambiador 234 de calor y oxigenador 235 y luego de vuelta al contenedor 220 de cubierta dura mediante la presión proporcionada por la bomba 233.

Otro de los puertos interconecta el contenedor 220 de cubierta dura con la bomba 240 de precarga de producto de perfusión. La bomba 240 de precarga de producto de perfusión proporciona un flujo presurizado controlable de solución del producto de perfusión desde el contenedor 220 de cubierta dura hacia la aurícula derecha a través de la línea 287 aurícula izquierda a través de la línea 288. El puerto 284 de presión integrado interpuso la bomba 240 de precarga de producto de perfusión y el conector 286 en Y, se comunica con y coopera con el equipo de ordenador

para regular de manera controlable la salida presurizada de solución del producto de perfusión desde la bomba 240 de precarga de producto de perfusión.

Un sensor 275 de flujo se interpone en la línea 287 para permitir la monitorización electrónica de la tasa de flujo de la solución del producto de perfusión suministrada desde la bomba 240 de precarga de producto de perfusión. Una pinza 276 de oclusión parcial servoaccionada se interpone en la línea 287 entre el sensor 275 de flujo y el conector 286 en Y para regular el flujo y presión de solución del producto de perfusión suministrada a la aurícula derecha. Un puerto 277 de presión se interpone entre el sensor 275 de flujo y la aurícula derecha para monitorizar y comunicar la tasa de flujo y/o presión de la solución del producto de perfusión suministrada a la aurícula derecha por la línea 287. El sensor 275 de flujo, pinza 276, y puerto 277 de presión se comunican con y cooperan con el equipo de ordenador para ajustar y controlar las tasas de flujo de la solución del producto de perfusión desde la bomba 240 de precarga de producto de perfusión hacia la aurícula derecha.

Un sensor 244 de flujo se interpone en la línea 288 para permitir la monitorización electrónica de la tasa de flujo de la solución del producto de perfusión suministrada desde la bomba 240 de precarga de producto de perfusión. Una pinza 226 de oclusión parcial servoaccionada se interpone en la línea 288 entre el sensor 244 de flujo y el conector 286 en Y para regular el flujo y presión de solución del producto de perfusión suministrada a la aurícula izquierda. Un puerto 274 de presión se interpone entre el sensor 244 de flujo y la aurícula izquierda para monitorizar y comunicar la tasa de flujo y/o presión de la solución del producto de perfusión suministrada a la aurícula izquierda por la línea 288. El sensor 244 de flujo, pinza 226, y puerto 274 de presión se comunican con y cooperan con el equipo de ordenador para ajustar y controlar las tasas de flujo de la solución del producto de perfusión desde la bomba 250 de precarga de producto de perfusión hacia la aurícula izquierda.

Otro de los puertos interconecta el contenedor 220 de cubierta dura con una infraestructura de conductos que es conectable a la aorta 350 del corazón 300 para el mantenimiento de, monitorización de, y evaluación del funcionamiento del ventrículo izquierdo del corazón 300. El flujo presurizado de solución del producto de perfusión a través de esta infraestructura de conductos se regula de manera controlable mediante una bomba 250 de poscarga, un sensor 271 de flujo, y un puerto 242 de presión interpuestos en el contenedor 220 de cubierta dura y la aorta 350. La bomba 250 de poscarga, el sensor 271 de flujo, y el puerto 242 de presión se comunican con y cooperan con el equipo de ordenador para ajustar y controlar las tasas de flujo de la solución del producto de perfusión que fluye a través de la infraestructura de conductos.

Durante la perfusión de "modo de corazón de trabajo", la solución del producto de perfusión es bombeada al corazón 300 por la bomba 240 de precarga a través de las líneas 287, 288 hacia la aurícula derecha y la aurícula izquierda respectivamente. La solución del producto de perfusión luego se transfiere al ventrículo 340 derecho y luego sale a través de la arteria 360 pulmonar a través del conducto 236 de vuelta al depósito del contenedor 220 de cubierta dura. La tasa de flujo y presión de la solución del producto de perfusión a través del puerto 238 de presión hacia el conducto 236 en donde la tasa de flujo y presión de la solución del producto de perfusión se monitorizan mediante el medidor 237 de flujo y se regulan mediante la pinza 239. La solución del producto de perfusión que ingresa a la aurícula izquierda a través de la línea 288 se transfiere al ventrículo 320 izquierdo y luego sale a través de la aorta 350 hacia la infraestructura de conducto a través del puerto 242 de presión, sensor 271 de flujo, bomba 250 de poscarga y luego al contenedor 220 de cubierta dura.

Durante la perfusión de Langendorff, el flujo de solución del producto de perfusión se dirige desde el contenedor 220 de cubierta dura hacia la infraestructura de conducto a través de la bomba 250 de poscarga, sensor 271 de flujo, puerto 242 de presión, y luego hacia la aorta y la raíz aórtica. El efluente de solución del producto de perfusión fluye a través del seno coronario hacia la aurícula derecha, luego hacia el ventrículo derecho y sale a través de la arteria 360 pulmonar hacia el contenedor 220 de cubierta dura a través del conducto 236. En el modo de Langendorff, el flujo sanguíneo coronario se puede estimar a través del sensor 237 de flujo en el conducto 236.

Los cuatro sensores 275, 244, 237, y 271 de presión, las tres pinzas 226, 276, junto con las señales de activación de ECG aumentan el sistema de control de automatización de ordenador para ajustar velocidades de motor de bomba, posicionamiento de pinza, operación de sistema de perfusión, y modos de prueba para el ventrículo izquierdo. El sistema de automatización incluye controladores de velocidad de motor con retroalimentación, hardware de lectura de sensores y sincronización de componentes de sistema a través de un ordenador personal que ejecuta los algoritmos de computación. Durante la perfusión y mantenimiento de un corazón 300 extirpado, el corazón se asegura en la plataforma (no se muestra) en el contenedor 220 de cubierta dura que se llena con una solución del producto de perfusión mantenida a una temperatura normotérmica para permitir la fluoroscopia a través de la cámara y ecocardiografía a través de la solución salina. La solución del producto de perfusión fluye desde la arteria pulmonar (ventrículo derecho) hacia el depósito de cubierta dura bajo la presión proporcionada por la bomba 240 de precarga de producto de perfusión. La solución del producto de perfusión se bombea desde el contenedor 220 de cubierta dura por la bomba 233 a través de un intercambiador 234 de calor y un oxigenador 235 y luego de vuelta al contenedor 220 de cubierta dura.

Los mapas de presión-volumen de los ventrículos se obtienen desplegando un cable de presión en un ventrículo seleccionado a través de puertos de acceso de tubería en la tubería externa a la cámara de perfusión. Los perfiles de presión y flujo de salida aórticos se monitorizan con un sensor de flujo adicional colocado en el conducto 41 de salida

aórtico para derivar una curva de pseudopresión-volumen de manera menos invasiva y de una manera continua. De manera similar, un medidor de flujo colocado en el conducto 76 de flujo de entrada de aurícula derecha y un sensor de presión colocado en el conducto 36 de salida de ventrículo derecho permiten el registro de gráficos continuos de pseudopresión-volumen.

- 5 La ecocardiografía del corazón se realiza a través de la cámara de perfusión llenada de producto de perfusión. Si es requerido, se hace coincidir un bloque de gel de coincidencia acústica maleable al radio de la cámara de perfusión para permitir el acoplamiento acústico. Hay un riesgo de que la conducción de ondas de sonido a través de la cámara de perfusión de policarbonato puede ser insuficiente para permitir la generación de imágenes. La mitigación de este riesgo puede incluir una pared de cámara más delgada, material de pared diferente o mejora de conducción adicional.
- 10 La angiografía se realiza colocando un catéter guía por la cánula aórtica y acoplando el ostium de la arteria coronaria bajo guía fluoroscópica. Durante la fluoroscopia, el contraste se inyecta por el catéter guía y el producto de perfusión se desperdicia del sistema antes de ingresar al depósito de cubierta dura si el volumen de contraste sobrecargaría el sistema de perfusión.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de perfusión para mantenimiento y evaluación pretrasplante de un corazón de donante extirpado, que comprende:
un contenedor (220) de cubierta dura;
- 5 un soporte removible para posicionar y montar sobre el mismo un corazón extirpado, el soporte removible acoplable de manera estable con el contenedor de cubierta dura;
un suministro de una solución del producto de perfusión;
un aparato de perfusión para recibir, acondicionar, y suministrar la solución del producto de perfusión al sistema de perfusión;
- 10 un dispositivo (290) electrocardiográfico cooperable con el aparato de perfusión;
una tapa (95) acoplable de manera sellada con el contenedor de cubierta dura, teniendo la tapa una pluralidad de puertos para acoplar de manera sellada conductos interconectables;
en donde el contenedor de cubierta dura y/o la tapa tienen puertos para acoplarse de manera sellada a su través de los conductos para comunicarse con:
- 15 (i) el suministro de una solución del producto de perfusión, y
(ii) una pluralidad de conductos interconectables con uno o más de un ventrículo izquierdo del corazón, un ventrículo derecho del corazón, una aurícula izquierda del corazón, y una aurícula derecha del corazón;
y para acoplar de manera sellada a su través conductores para comunicarse con el dispositivo electrocardiográfico, que son interconectables con el corazón;
- 20 y en donde el aparato de perfusión comprende además:
una primera infraestructura de conductos para transportar una porción del suministro de la solución del producto de perfusión desde el aparato de perfusión hasta la aurícula derecha de un corazón, estando dicha primera infraestructura de conductos en comunicación con una bomba, un sensor de flujo, y una pinza ajustable de manera controlable para restringir un flujo del suministro de la solución del producto de perfusión a su través de la primera infraestructura de conductos;
- 25 una segunda infraestructura de conductos para transportar una porción del suministro de la solución del producto de perfusión desde el aparato de perfusión a la aorta de un corazón, o alternativamente desde la aorta al aparato de perfusión, estando dicha segunda infraestructura de conductos en comunicación con una bomba, un sensor de flujo, y una pinza ajustable de manera controlable para restringir un flujo del suministro de la solución del producto de perfusión a su través de la segunda infraestructura de conductos; y
- 30 una tercera infraestructura de conductos para transportar una porción del suministro de la solución del producto de perfusión desde la vena pulmonar de un corazón al aparato de perfusión, estando dicha tercera infraestructura de conductos en comunicación con una bomba, un sensor de flujo, y una pinza ajustable de manera controlable para restringir un flujo del suministro de la solución del producto de perfusión a su través de la tercera infraestructura de conductos; y
- 35 un microprocesador para comunicarse con y cooperar con dichas bombas, dichos sensores de flujo, dichas pinzas ajustables, y dicho dispositivo electrocardiográfico.
- 40 2. Un sistema de perfusión como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un depósito (20) para la solución del producto de perfusión de suministro, dicho depósito acoplable de manera sellada con el contenedor de cubierta dura.
3. Un sistema de perfusión como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende adicionalmente un aparato (35, 234) para ajustar de manera controlable la temperatura de la solución del producto de perfusión.
4. Un sistema de perfusión como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente un aparato (235) para ajustar de manera controlable el contenido de oxígeno de la solución del producto de perfusión.
- 45 5. Un sistema de perfusión como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente un aparato para transportar de manera controlable el producto de perfusión desde el contenedor de cubierta dura a la aurícula derecha, y opcionalmente a la aurícula izquierda, de un corazón cuando se monta sobre el soporte removible.

6. Un sistema de perfusión como se reivindica en la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un aparato para transportar de manera controlable el producto de perfusión (i) desde el contenedor de cubierta dura a la aorta de un corazón y (ii) desde la aorta al contenedor de cubierta dura.
- 5 7. Un sistema de perfusión como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la primera infraestructura de conductos transporta adicionalmente una porción del suministro de la solución del producto de perfusión a la aurícula izquierda de un corazón.
8. Un sistema de perfusión como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, que comprende además un corazón de donante extirpado.

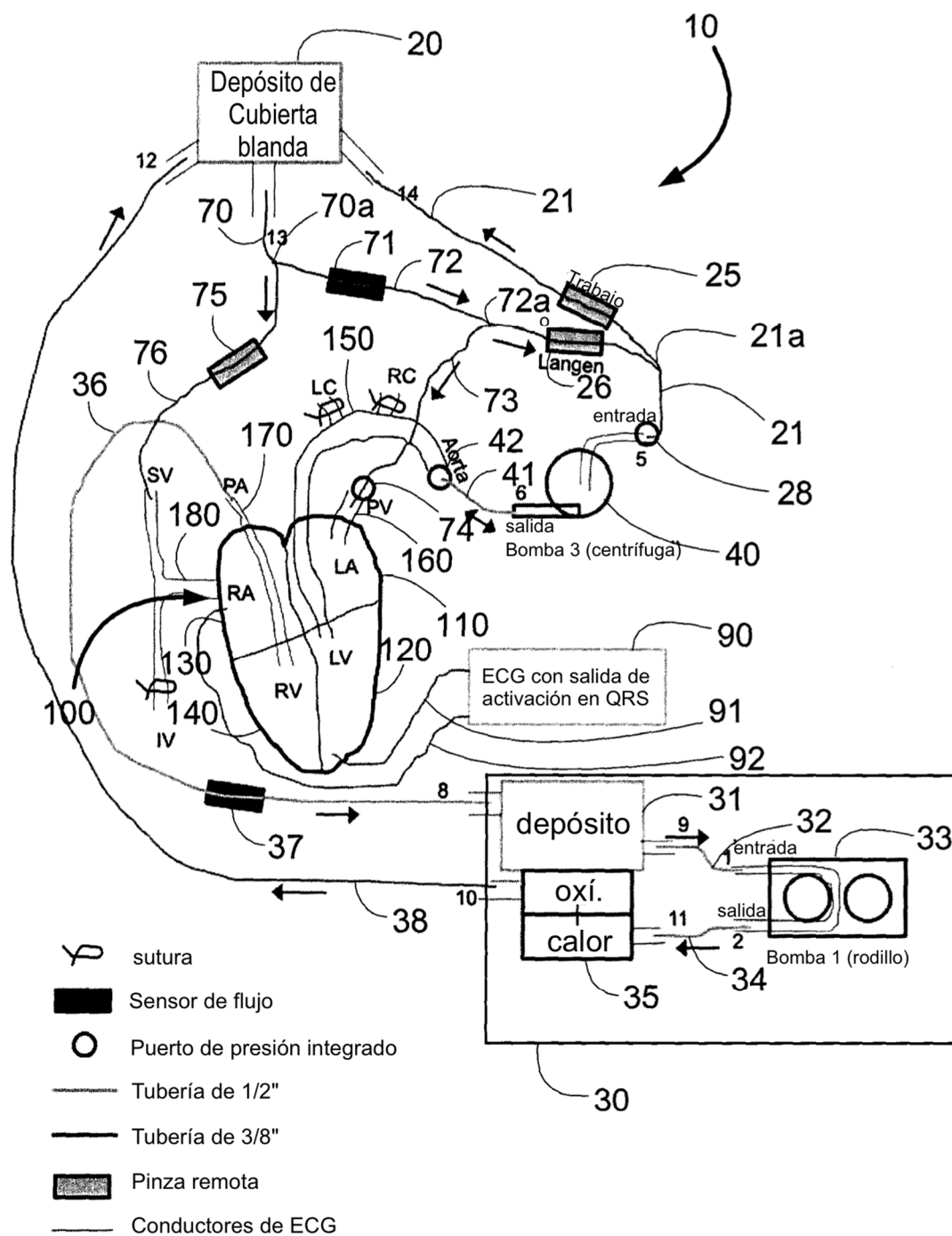


Fig. 1

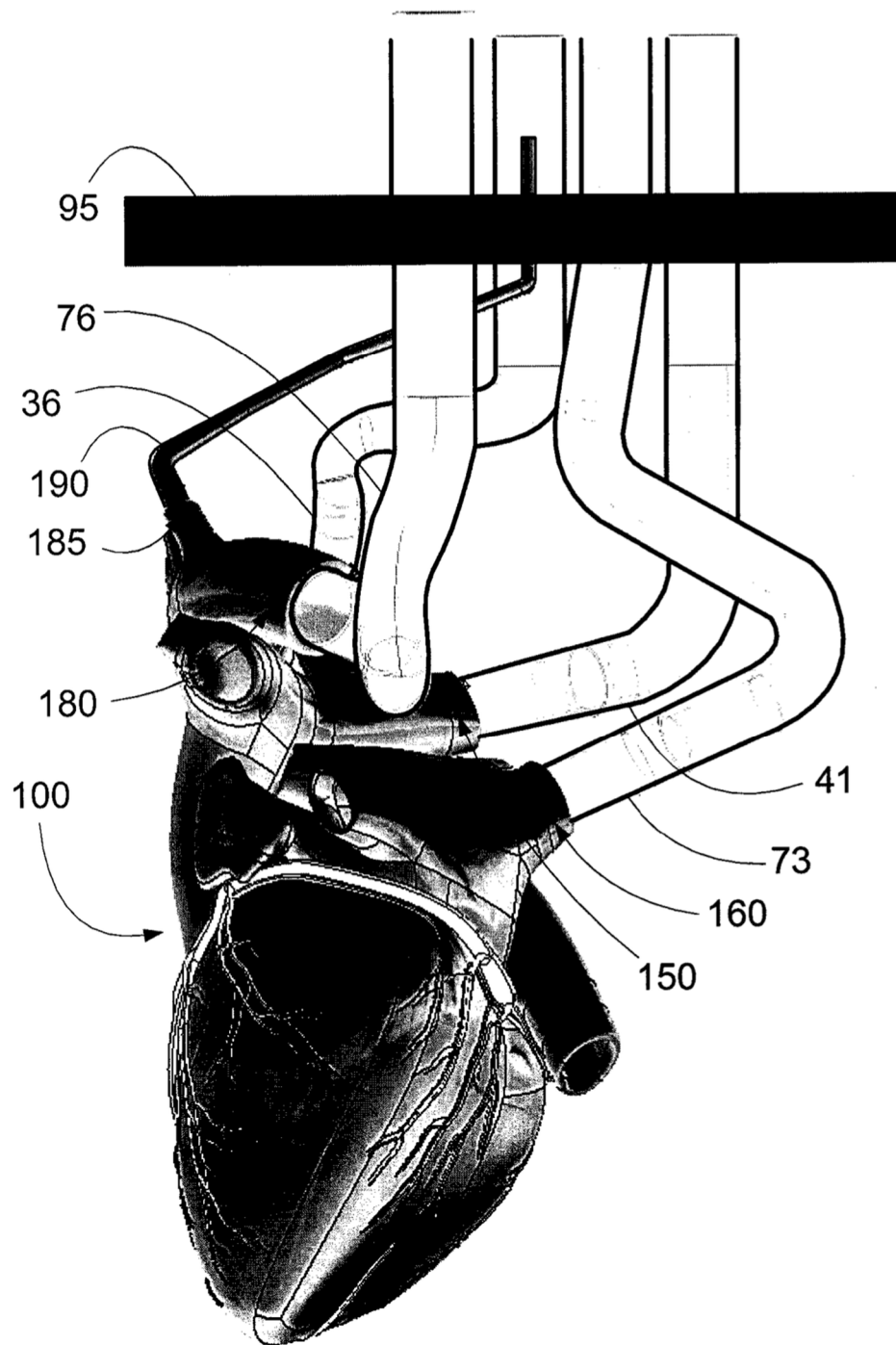


Fig. 2

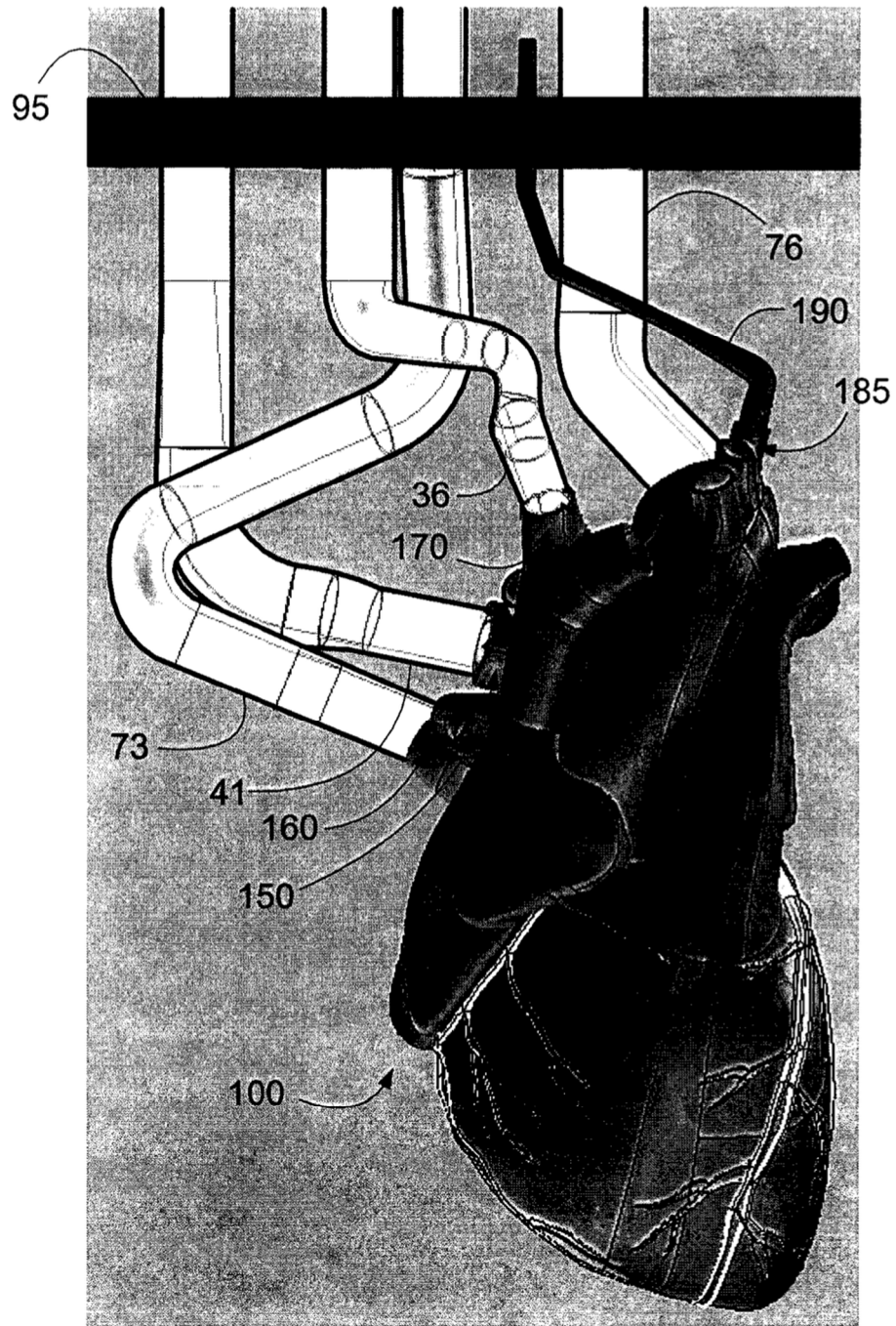


Fig. 3

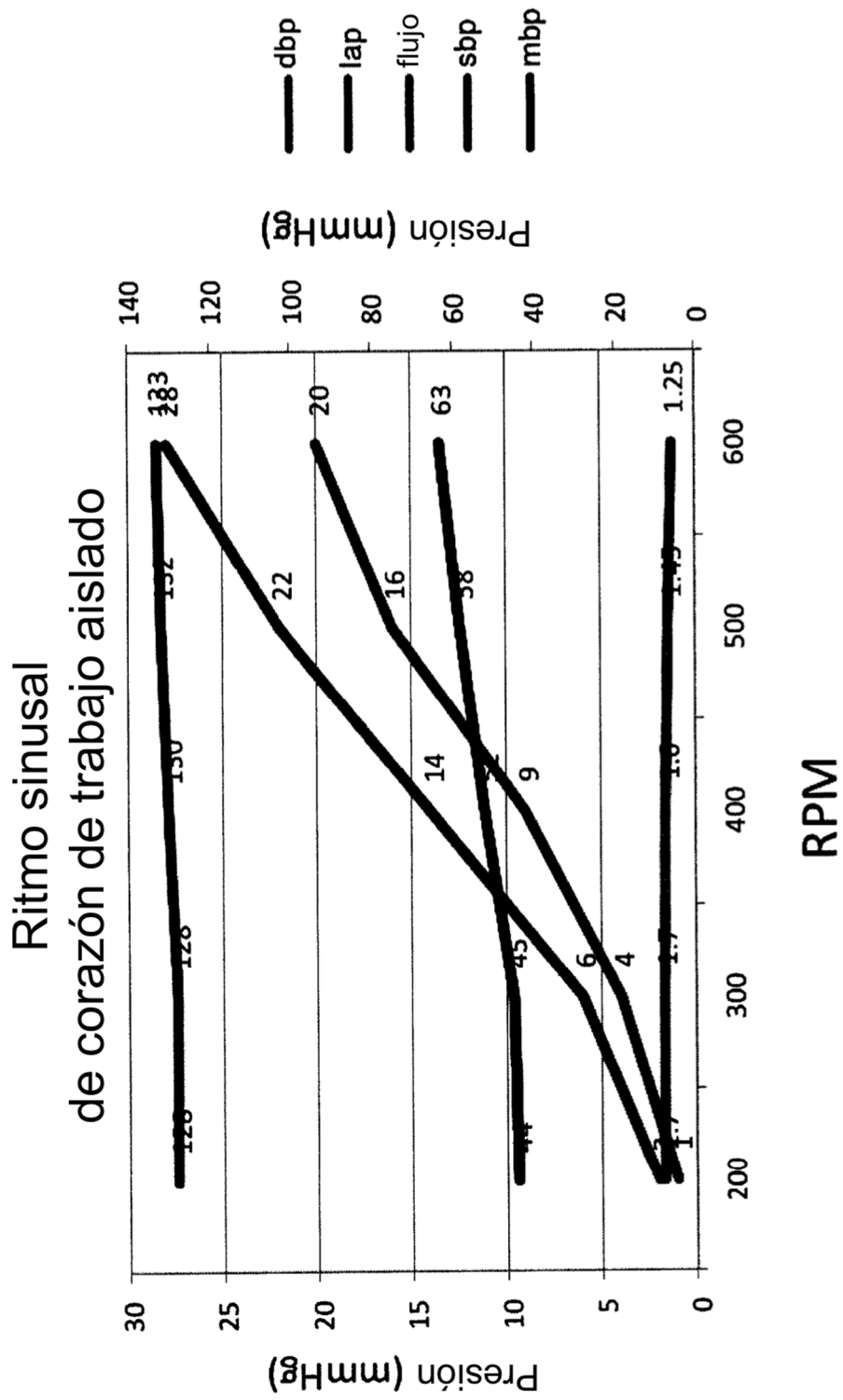


Fig. 4

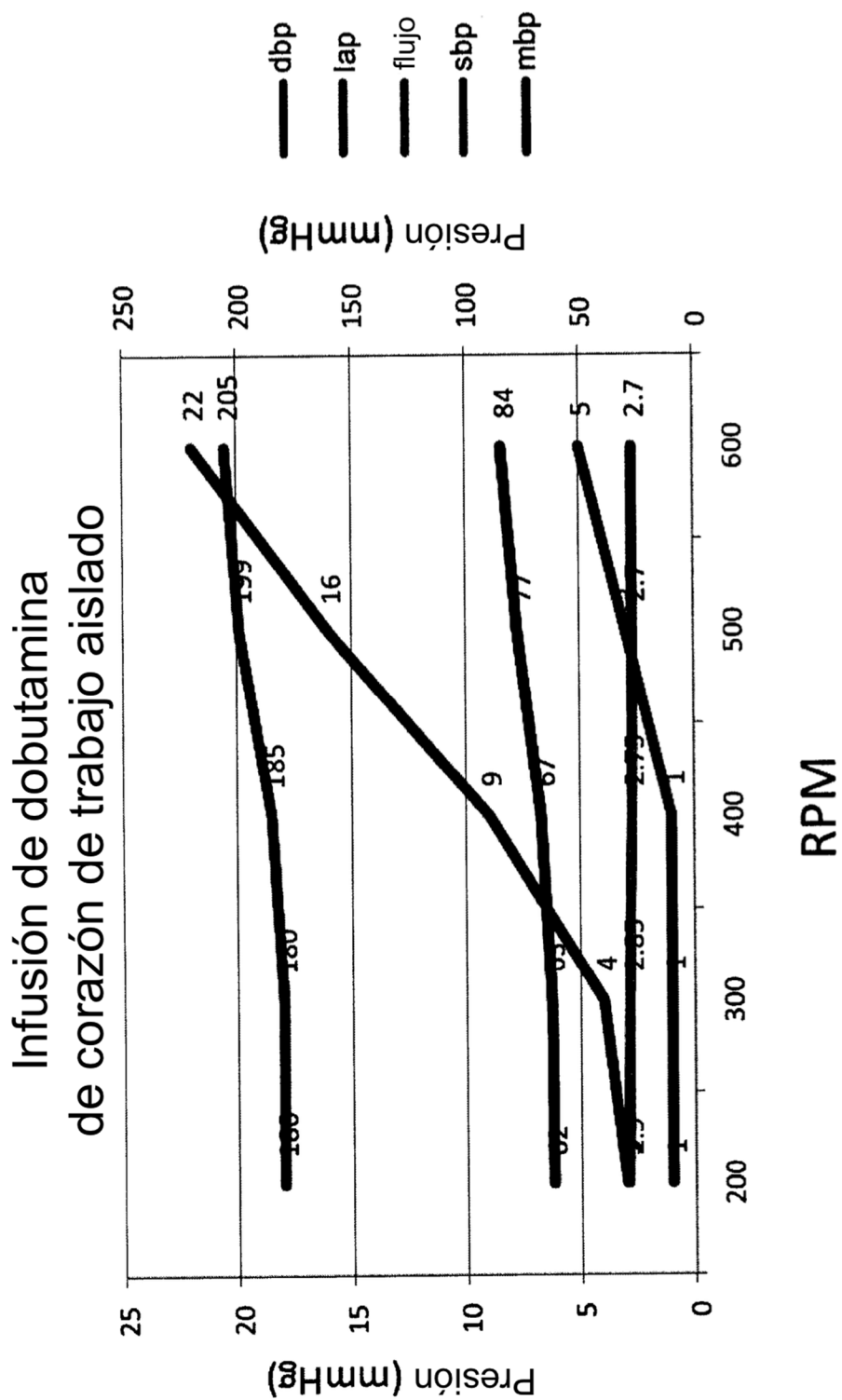


Fig. 5

Ritmo sinusal

$$\text{ESPVR: } P_{es} = 27.911 \cdot (V_{es} - 2.816)$$

$$\text{EDPVR: } P_{ed} = 5.926 \cdot V_{ed} + 9.721$$

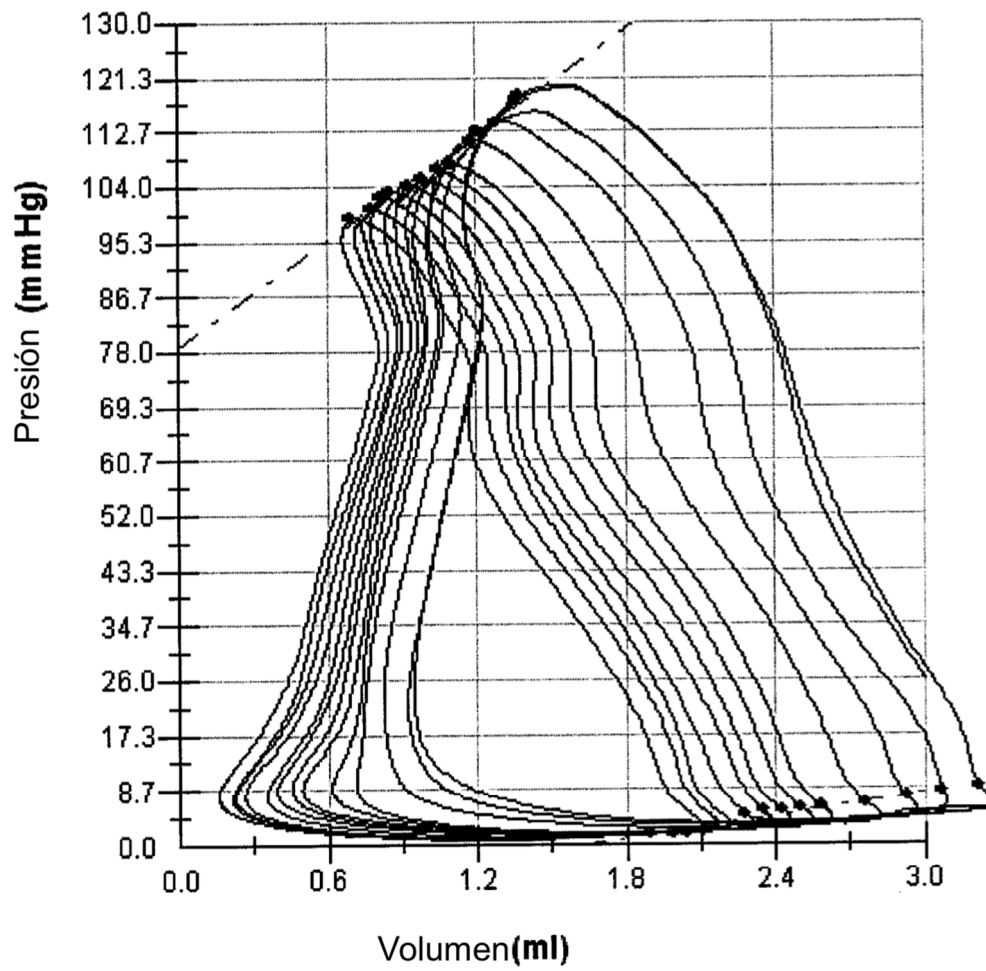


Fig. 6

Bucle de PV de dopamina

$$\text{ESPVR: } P_{es} = 31.444 \cdot (V_{es} - 3.261)$$
$$\text{EDPVR: } P_{ed} = 2.702 \cdot V_{ed} + 1.940$$

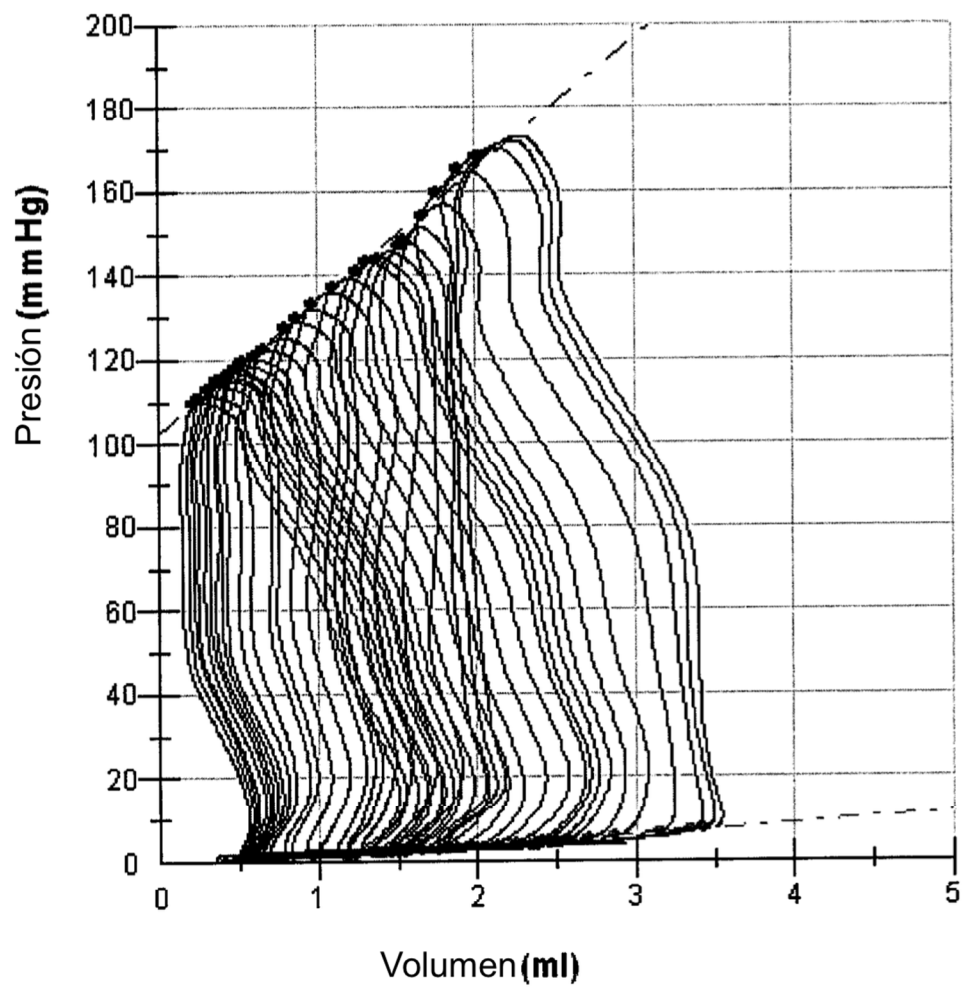


Fig. 7

Ritmo sinusal

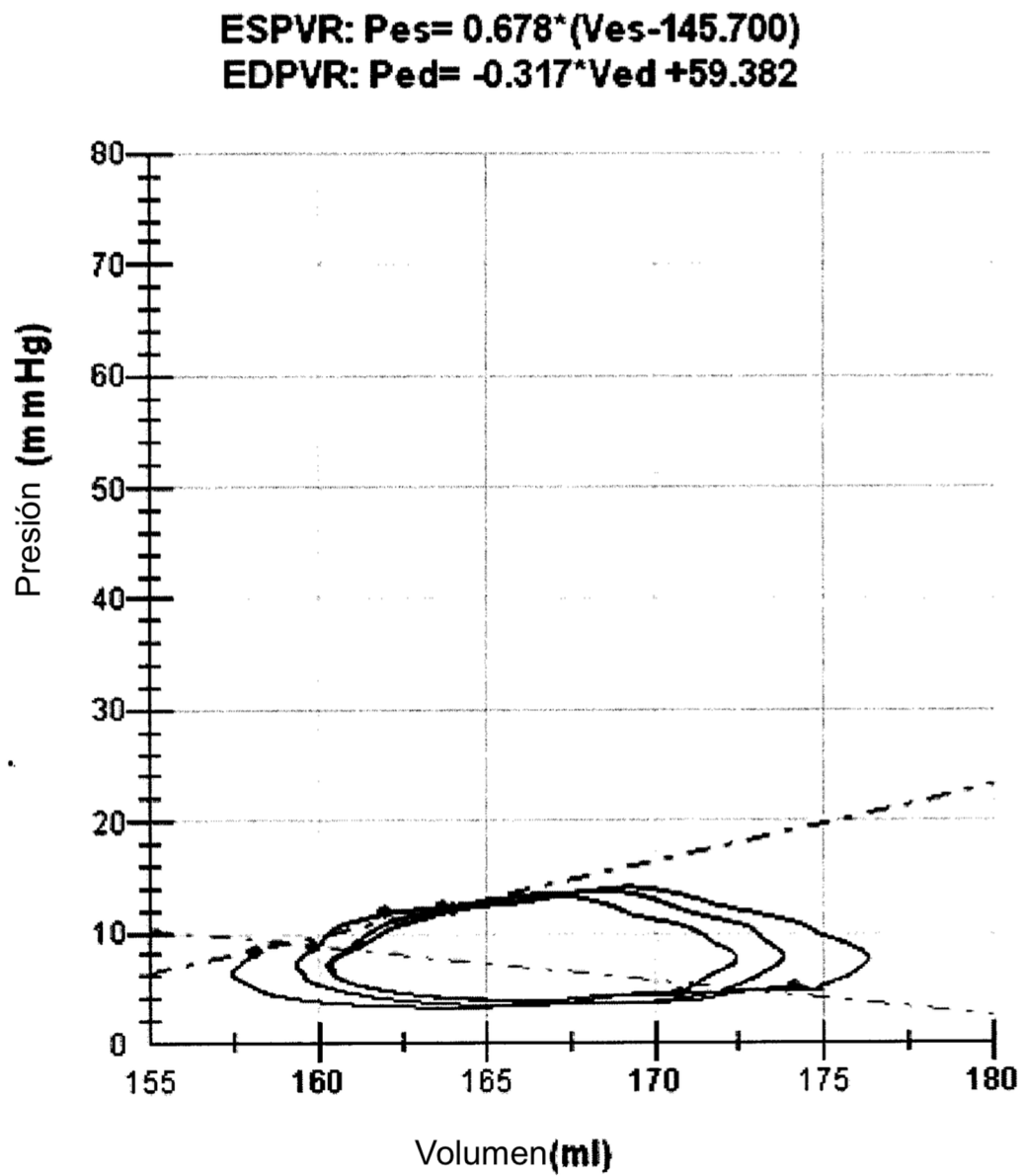


Fig. 8

Bucle de PV de dopamina

$$\text{ESPVR: } P_{es} = 1.139 \cdot (V_{es} - 144.943)$$

$$\text{EDPVR: } P_{ed} = 0.287 \cdot V_{ed} + 42.926$$

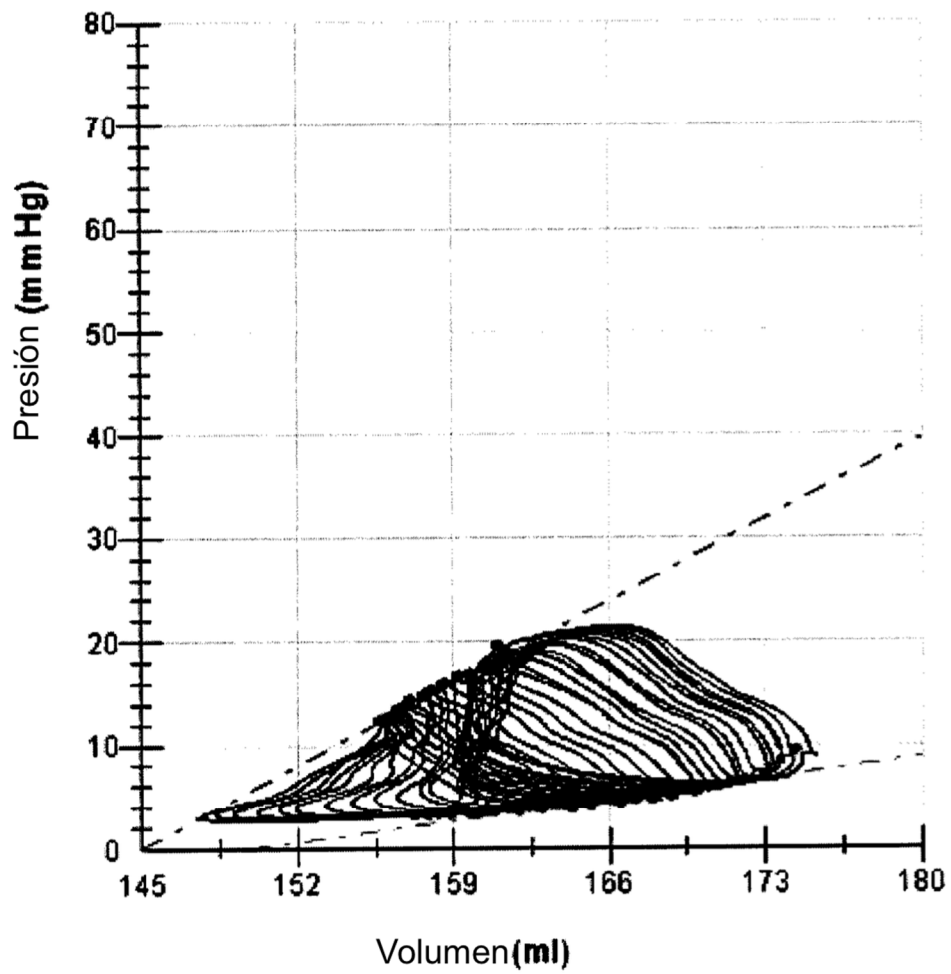


Fig. 9

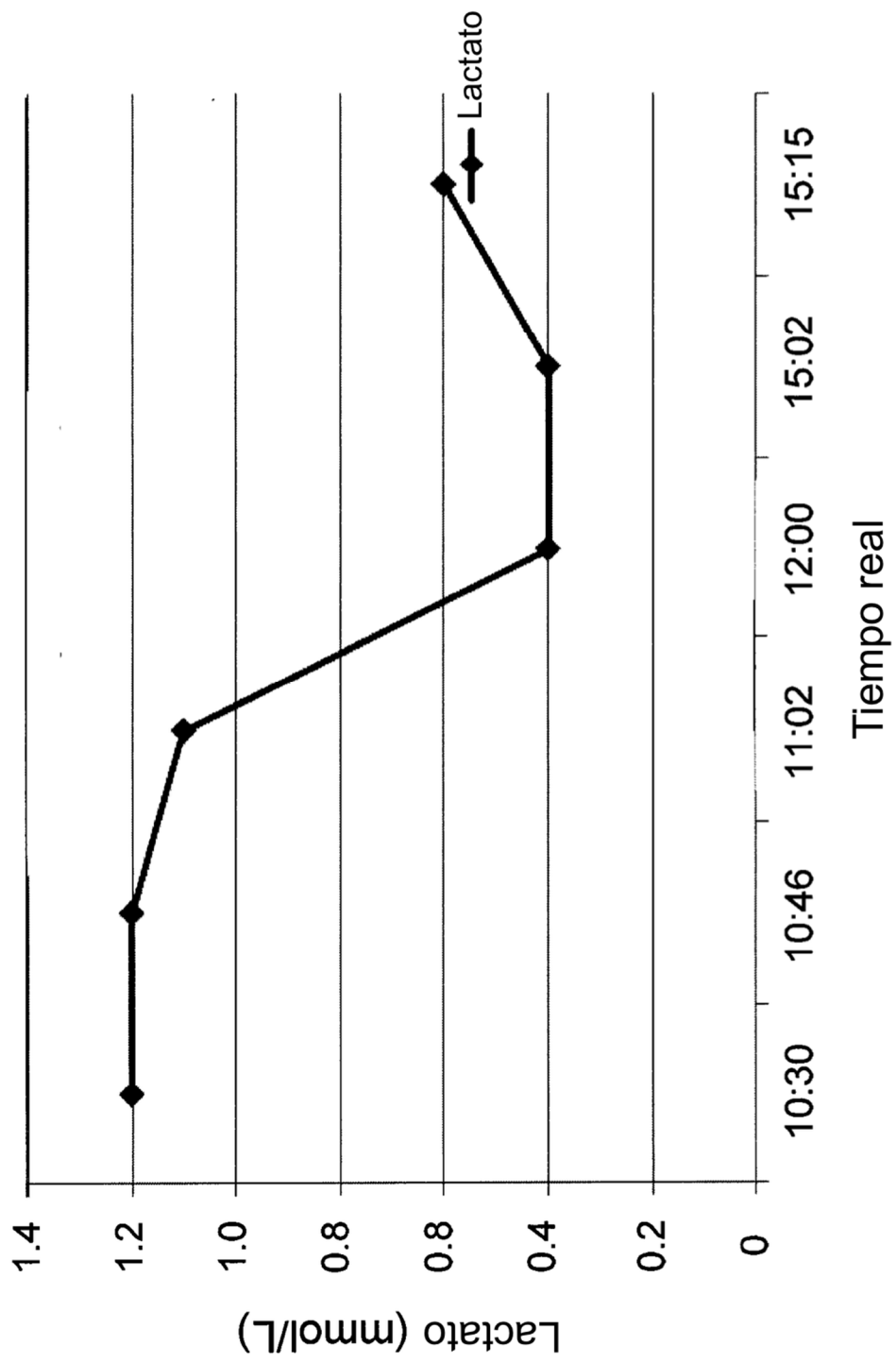


Fig. 10

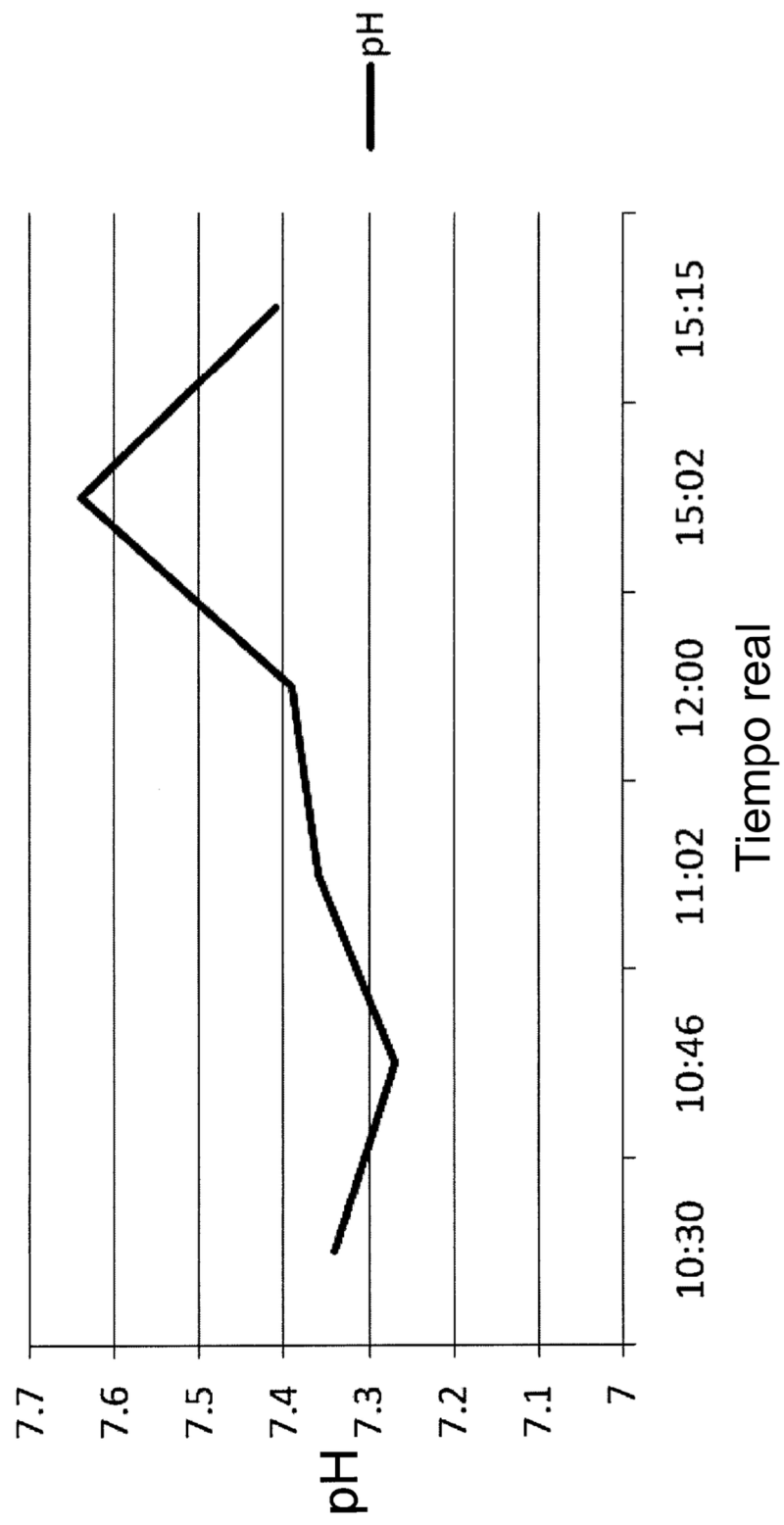


Fig. 11

