

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 924**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2008** **E 17172411 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024** **EP 3251505**

54 Título: **Métodos para el cuidado de órganos ex vivo que utilizan el lactato como indicador del estado de los órganos del donante**

30 Prioridad:

25.04.2007 US 790405

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2024

73 Titular/es:

**TRANSMEDICS, INC. (100.0%)
200 Minuteman Road, Suite 302
Andover MA 01810, US**

72 Inventor/es:

**HASSANEIN, WALEED;
KHAYAL, TAMER;
ELBETANONY, AHMED;
LEZBERG, PAUL;
CECERE, GIOVANNI;
SOUSA, DENNIS y
HANSEN, ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 989 924 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

Métodos para el cuidado de órganos ex vivo que utilizan el lactato como indicador del estado de los órganos del donante

5

Campo de la invención

La invención se refiere en general a procedimientos para la preservación de órganos ex vivo. En diversas realizaciones, la invención se refiere a procedimientos para indicar una perfusión y un suministro de oxígeno adecuados a las células del miocardio.

10

Antecedentes de la invención

Las técnicas actuales de conservación de órganos implican típicamente el almacenamiento hipotérmico del órgano en una solución de perfusión química en hielo. En el caso de un corazón, típicamente se detiene y se enfría con la solución cardiopléjica de almacenamiento en un estado hipotérmico no funcional. Estas técnicas conocidas utilizan diversas soluciones cardiopléjicas, ninguna de las cuales protege el corazón suficientemente del daño al miocardio debido a la isquemia. Dichas lesiones son particularmente indeseables cuando un órgano, tal como un corazón, está destinado a su trasplante de un donante a un receptor. Además del daño miocárdico debido a la isquemia, la reperfusión de un corazón puede exacerbar la lesión del miocardio y puede lesionar el endotelio vascular y el músculo liso coronario, lo que puede ocasionar disfunción coronaria vasomotora.

15

20

Usando abordajes convencionales, dichas lesiones aumentan en función del tiempo que un órgano se mantiene ex vivo. Por ejemplo, en el caso de un corazón, típicamente puede mantenerse ex vivo durante unas cuantas horas solamente antes de que se vuelva inutilizable para el trasplante. Este plazo relativamente breve limita el número de receptores a los que se puede llegar desde un lugar donante determinado, restringiendo así el grupo de receptores para un corazón extraído. Incluso dentro del límite de tiempo de pocas horas, el corazón puede sufrir daños significativos. Un problema importante es que puede no haber ninguna indicación aparente del daño. Debido a esto, se pueden trasplantar órganos subóptimos, lo que da lugar a una disfunción orgánica posterior al trasplante u otras lesiones. Por tanto, sería deseable desarrollar técnicas que puedan prolongar el tiempo durante el cual puede conservarse un órgano en un estado sano ex vivo. Dichas técnicas reducirían el riesgo de fracaso del trasplante y ampliarían los grupos potenciales de donantes y receptores.

25

30

La conservación efectiva de un órgano ex vivo también proporcionaría muchos otros beneficios. Por ejemplo, una conservación ex vivo prolongada permitiría un control y unas pruebas funcionales más cuidadosas del órgano extraído. Esto, a su vez, permitiría la detección más temprana y la posible reparación de defectos en el órgano recolectado, reduciendo aún más la probabilidad de fracaso del trasplante. La capacidad de realizar reparaciones simples del órgano también permitiría salvar muchos órganos con defectos menores, mientras que las técnicas de trasplante actuales exigen que se desechen.

35

40

Además, se puede lograr una adaptación más eficaz entre el órgano y un receptor particular, reduciendo además la probabilidad de un eventual rechazo del órgano. Las técnicas actuales de trasplante se basan principalmente en la compatibilidad de los tipos de sangre del donante y el receptor, que por sí sola es un indicador relativamente poco fiable de si el receptor rechazará o no el órgano. Una prueba más preferida para la compatibilidad orgánica es una prueba de adaptación del antígeno leucocitario humano (HLA), pero los enfoques actuales de conservación isquémica de órganos en frío excluyen el uso de esta prueba, que a menudo puede requerir 12 horas o más para completarse.

45

La preservación prolongada y fiable de órganos ex vivo también proporcionaría beneficios fuera del contexto del trasplante de órganos. Por ejemplo, el cuerpo de un paciente, en su conjunto, puede tolerar típicamente niveles mucho más bajos de quimioterapia, bioterapia y radioterapia que muchos órganos concretos. Un sistema de preservación de órganos ex vivo permitiría extraer un órgano del cuerpo y tratarlo de forma aislada, reduciendo el riesgo de dañar otras partes del cuerpo.

50

55

Existe la necesidad de un indicador sensible para determinar el estado de un órgano donado, especialmente su estado de perfusión. El lactato, también llamado ácido láctico, es un subproducto o producto final del metabolismo anaerobio en células, tejidos u órganos vivos. El lactato se genera cuando hay poco o ningún oxígeno en la célula para metabolizar glucosa para la producción básica de energía a través de la vía de la glucólisis. Muchos trabajos clínicos y científicos han descrito la determinación del lactato total como una indicación de estrés, traumatismo o lesión corporal, o de alguna forma de estado de hipoperfusión.

60

La patente US 6,673,594 B1 divulga un sistema de cuidado de órganos que comprende un sensor de viabilidad que detecta las características de los fluidos del perfusato saliente indicativo de la viabilidad de un órgano, como el nivel de lactato.

65

En vista de lo anterior, se necesitan procedimientos mejorados para evaluar el estado de perfusión de un órgano ex vivo.

Compendio de la invención

5

La invención aborda las deficiencias de la técnica anterior proporcionando, en diversas realizaciones, un método para evaluar la idoneidad de un corazón ex vivo en un sistema de cuidado de órganos para trasplante según la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones ventajosas.

- 10 Las características y ventajas de la invención se describen con más detalle a continuación con respecto a modos de realización ilustrativos de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- 15 Las siguientes figuras muestran ejemplos ilustrativos de un sistema de cuidado de órganos y métodos de cuidado de órganos en los que números de referencia similares se refieren a elementos similares. Estos ejemplos representados pueden no estar dibujados a escala y deben entenderse como ilustrativos de la invención y no como limitantes, definiéndose en cambio el alcance de la invención por las reivindicaciones adjuntas.

20

La FIG.1 es un diagrama esquemático de un sistema portátil de preservación de órganos.

La FIG.2 es un diagrama que representa un corazón extraído.

- 25 La FIG. 3 es un diagrama conceptual que representa el corazón extraído de la FIG. 2 interconectado con el sistema de cuidado de órganos de la FIG. 1 en una configuración de modo de flujo normal.

La FIG. 4 es un diagrama conceptual que representa el corazón recolectado de la FIG. 2 interconectado con el sistema de cuidado de órganos de la FIG. 1 en una configuración de modo de flujo retrógrado.

30

Las FIGS. 5A-5F muestran diversas vistas de un conjunto de la cámara de órganos del tipo empleado en el sistema de preservación de órganos de la FIG.1.

- 35 Las FIGS. 6A-6F muestran diversas vistas de un conjunto calentador de perfusión del tipo empleado en el sistema de preservación de órganos de la FIG.1.

La FIG. 7 muestra una vista más detallada de un elemento calentador resistivo ilustrativo del tipo empleado en el conjunto calentador de las FIGS. 6A-6F.

- 40 Las FIGS. 8A-8C muestran varias vistas de un conjunto de interfaz de bomba de fluido de perfusión.

La FIG. 9 muestra una vista en perspectiva de un lado del conductor de la bomba de un conjunto de bomba de fluido de perfusión del tipo representado en la FIG. 1, junto con un soporte para montaje con el conjunto de interfaz de la bomba de perfusión.

45

La FIG. 10 muestra una vista lateral del conjunto de interfaz de bomba de fluido de perfusión de las FIGS. 8A-8C acoplado con el lado del controlador de bomba del conjunto de bomba de fluido de perfusión de la FIG. 9.

- 50 La FIG. 11 representa un diagrama de bloques de un plan de control ilustrativo para controlar el funcionamiento del sistema de preservación de órganos de la FIG. 1.

La FIG. 12 es un diagrama de bloques de un subsistema de adquisición de datos ilustrativo del tipo que puede emplearse con el sistema ilustrativo de preservación de órganos de la FIG. 1

- 55 La FIG. 13 es un diagrama de bloques de un subsistema de control de calentamiento ilustrativo del tipo que se puede emplear para mantener la temperatura del líquido de perfusión en el sistema ilustrativo de preservación de órganos de la FIG. 1.

- 60 La FIG. 14 es un diagrama de bloques de un subsistema de administración de energía ilustrativo del tipo que puede emplearse en el sistema ilustrativo de preservación de órganos de la FIG. 1.

La FIG. 15 es un diagrama de bloques de un subsistema de control de bombeo ilustrativo del tipo que puede emplearse para controlar el funcionamiento de un conjunto de la bomba de líquido de perfusión en el sistema ilustrativo de preservación de órganos de la FIG. 1.

65

La FIG. 16 es un gráfico que representa una onda r con la que se sincroniza el subsistema de control de

bombeo de la FIG. 15.

Las FIG. 17A-17J representan pantallas de visualización ejemplares del tipo que puede emplearse con una interfaz del operador.

5

Las FIGS. 18A y 18B muestran una aplicación ejemplar del sistema de la FIG. 1.

Las FIGS. 19A-19C muestran varias vistas del sistema de las FIGS. 18A y 18B con su parte superior quitada y el panel frontal abierto.

10

La FIG. 20A es una vista en perspectiva frontal del sistema de las FIGS. 18A y 18B con la parte superior retirada, el panel frontal abierto y el módulo desechable de un solo uso retirado.

15

La FIG. 20B es una vista lateral de una ranura formada en una cuenca del módulo de uso múltiple de la FIG. 20A para acoplarse con una proyección correspondiente en el módulo desechable de un solo uso.

La FIG. 21A muestra un soporte de montaje para recibir y bloquear en su lugar el módulo desechable de un solo uso dentro del módulo multiuso de la FIG. 20A.

20

Las FIGS. 21B y 21C muestran la instalación del módulo desechable de un solo uso en el módulo multiuso utilizando el soporte de montaje de la FIG. 21A.

Las FIGS. 22A-22C muestran mecanismos ejemplares para realizar automáticamente interconexiones electroópticas entre el módulo desechable de un solo uso y el módulo multiuso durante la instalación de las FIGS. 21B y 21C.

25

Las FIGS. 23A-23C muestran varias vistas del sistema de las FIGS. 18A y 18B con todas las paredes externas eliminadas.

30

La FIG. 23D es un diagrama conceptual que muestra las interconexiones entre los circuitos impresos de las FIGS. 23A-23C.

Las FIGS. 24A-24E muestran diversas vistas en perspectiva desde arriba de un módulo desechable de un solo uso.

35

Las FIGS. 25A-25C muestran diversas vistas en perspectiva desde abajo del módulo desechable ilustrativo de un solo uso de las FIGS. 24A-24D.

Las FIGS. 26A y 26B representan el funcionamiento de una válvula selectora del modo de flujo.

40

Las FIGS. 27A y 27B muestran varias vistas superiores del módulo desechable de un solo uso de las FIGS. 19A-19C con la parte superior quitada de la cámara de órganos ilustrativa.

Las FIGS. 28A-28C muestran diversas vistas de un sensor de hematocrito y saturación de oxígeno ejemplar del tipo empleado en el módulo desechable ilustrativo de un solo uso de las FIGS. 19A-19C.

45

La FIG. 29A es un diagrama de flujo que representa un proceso del lado del donante para extraer un órgano de un donante y colocarlo en el sistema de preservación de órganos de la FIG. 1.

50

La FIG. 29B es un diagrama que representa un corazón extraído con los puntos de sutura y canulación.

La FIG. 30 es un diagrama de flujo que representa un proceso del lado del receptor para extraer un órgano del sistema de cuidado de órganos de la FIG. 1 y trasplantarlo a un receptor.

55

La FIG. 31 representa un gráfico que muestra la estabilidad electrolítica para un órgano sometido a perfusión en modo anterógrado.

La FIG. 32 representa un gráfico que muestra la estabilidad electrolítica para un órgano sometido a perfusión en modo retrógrado.

60

La FIG. 33 representa un gráfico que muestra el perfil de gasometría arterial para un órgano sometido a perfusión.

La FIG. 34 representa una tabla que muestra la perfusión adecuada en un órgano de trasplante.

65

La FIG. 35 representa una tabla que muestra la perfusión inadecuada en un órgano de trasplante.

Descripción ilustrativa

Como se describió anteriormente en resumen, la invención proporciona generalmente abordajes mejorados para la preservación de órganos ex vivo. Más particularmente, en diversas realizaciones, la invención se orienta a procedimientos mejorados relacionados con el mantenimiento de un órgano en un entorno portátil ex vivo. Un sistema de conservación de órganos mantiene un corazón latiendo en condiciones fisiológicas normales o cerca de ellas. Con este fin, el sistema hace circular un líquido de perfusión oxigenado y enriquecido con nutrientes por el corazón a una temperatura, presión y caudal próximos a los fisiológicos. El sistema emplea una solución de líquido de perfusión que imita con más precisión las condiciones fisiológicas normales. El líquido de perfusión se basa en productos sanguíneos o la solución se basa en un sustituto sanguíneo sintético. La solución puede contener un hemoderivado en combinación con un producto sucedáneo de la sangre.

Estos sistemas de preservación de órganos permiten que un órgano, como un corazón, se mantenga ex vivo durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, superiores a 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 horas o más. Dichos tiempos de mantenimiento ex vivo prolongados amplían el grupo de posibles receptores para los órganos de los donantes, haciendo que la distancia geográfica entre los donantes y los receptores sea menos importante. Los tiempos de mantenimiento ex vivo prolongados también proporcionan el tiempo necesario para una mejor adaptación genética y de HLA entre los órganos donantes y los receptores de órganos, aumentando la probabilidad de un resultado favorable. La capacidad de mantener el órgano en un estado funcional casi fisiológico también permite a un médico evaluar la función del órgano ex vivo, lo que aumenta aún más la probabilidad de éxito del trasplante. En algunos casos, el tiempo de mantenimiento prolongado permite a los operadores médicos realizar reparaciones en órganos de donantes con defectos menores. Según otra ventaja, los tiempos de mantenimiento de órganos ex vivo aumentados permiten que se extraiga un órgano de un paciente, se trate aisladamente ex vivo y después se devuelva al cuerpo de un paciente. Dicho tratamiento puede incluir, entre otros, tratamientos quirúrgicos, quimioterapia, bioterapia, terapia génica y/o radioterapia.

Sistemas, procedimientos y dispositivos ilustrativos se describen a continuación en el siguiente orden. En primer lugar se describen los componentes de un sistema de preservación de órganos ilustrativo 100. En segundo lugar se comenta el funcionamiento ilustrativo del sistema 100. En tercer lugar se describe con más detalle un subconjunto de los componentes del sistema 100. En cuarto lugar se analizan los sistemas y procedimientos de control ilustrativos para el sistema 100. En quinto lugar se describe una interfaz del usuario ilustrativa. En sexto lugar se analizan los elementos mecánicos del sistema 100 con más detalle con respecto a una aplicación ejemplar. En séptimo lugar se describen procedimientos ejemplares para emplear el sistema 100 durante un procedimiento de extracción, transporte y trasplante de órganos. En octavo lugar se presentan soluciones ilustrativas de perfusión, de nutrición y conservantes adecuadas para su uso con el sistema 100.

Pasando a las realizaciones ilustrativas, la FIG. 1 representa un diagrama esquemático de un sistema de cuidado de órganos portátil 100. La FIG. 2 muestra un dibujo conceptual de un corazón 102, que se puede conservar/mantener ex vivo mediante el sistema de preservación de órganos 100 de la invención. En referencia a las FIGS. 1 y 2, el sistema ilustrativo 100 incluye un conjunto de la cámara de órganos 104 para contener el corazón 102 durante su mantenimiento ex vivo, un depósito 160 para contener, desespumar y filtrar el líquido de perfusión 108, el portal 774 para cargar líquido de perfusión 108 en el depósito 160 y un portal 762 para aplicar productos terapéuticos al líquido 108 contenido en el depósito 160, una bomba del líquido de perfusión 106 para bombear/hacer circular líquido de perfusión 108 hacia y desde el corazón extraído 102; un conjunto calentador 110 para mantener la temperatura del líquido de perfusión 108 a temperaturas fisiológicas o cerca de ellas; una válvula selectora del modo de flujo 112 para alternar entre los modos de flujo aórtico normal y retrógrado (también llamados "modo de flujo normal" y "modo de flujo retrógrado", respectivamente); un oxigenador 114 para volver a oxigenar el líquido de perfusión 108 después de su salida del corazón 102; un subsistema de nutrición 115 para reponer nutrientes 116 en el líquido de perfusión 108 a medida que los metaboliza el corazón 102 y para proporcionar conservantes 118 adicionales al líquido de perfusión para reducir, por ejemplo, la isquemia y/u otras lesiones del corazón relacionadas con la reperfusión 102. El sistema ilustrativo 100 incluye también diversos sensores, que incluyen, entre otros: sensores de temperatura 120, 122 y 124; sensores de presión 126, 128, 130 y 132; sensores del caudal de perfusión 134, 136 y 138; un sensor 140 de oxigenación del líquido de perfusión; y los electrodos sensores 142 y 144 y la fuente de desfibrilación 143. El sistema 100 incluye además: diversos componentes empleados para mantener condiciones de flujo adecuadas hacia y desde el corazón 102; una interfaz del operador 146 para ayudar a un operador a controlar el funcionamiento del sistema 100 y el estado del corazón 102, y para permitir que el operador seleccione diversos parámetros operativos; un subsistema de alimentación 148 para proporcionar energía con tolerancia a errores al sistema 100; y un controlador 150 para controlar el funcionamiento del sistema de preservación de órganos 100.

Haciendo referencia también a las FIGS. 3 y 4, según el ejemplo ilustrativo de realización, el sistema 100 puede mantener el corazón 102 en dos modos de funcionamiento: un modo de flujo normal, mostrado en la FIG. 3, y un modo de flujo retrógrado mostrado en la FIG. 4. Generalmente, en el modo de flujo normal de la FIG. 3, el

sistema 100 hace circular el fluido de perfusión 108 al corazón 102 de la misma manera que circularía la sangre en el cuerpo humano. Más particularmente, en referencia a las FIGS. 1-3, el líquido de perfusión entra en la aurícula izquierda 152 del corazón 102 a través de la vena pulmonar 168. El líquido de perfusión 108 fluye fuera del ventrículo derecho 154 a través de la arteria pulmonar 164 y fuera del ventrículo izquierdo 156 a través de la aorta 158. En el modo de flujo normal, el sistema 100 bombea el líquido de perfusión al corazón 102 con un caudal casi fisiológico de entre aproximadamente 1 litro/minuto y aproximadamente 5 litros/minuto. Este modo es útil, por ejemplo, para realizar pruebas funcionales para verificar que el corazón 102 esté libre de defectos, tanto antes como después del transporte a una ubicación donante.

Alternativamente, en el modo de flujo retrógrado, mostrado en la FIG. 4, el sistema 100 hace circular el líquido de perfusión 108 al corazón 102 a través de la aorta 158, a través del seno coronario 155 y demás vasculatura coronaria del corazón, y desde el ventrículo derecho 154 del corazón 102 a través de la arteria pulmonar 164. Como se discute en más detalle a continuación con respecto a las FIGS. 24A y 24B, el sistema 100 también proporciona un flujo de goteo 769 a la aurícula izquierda 152 a través de la válvula de goteo 768. El flujo de goteo se proporciona en cantidad suficiente para humedecer la aurícula izquierda 152 y el ventrículo izquierdo 156. En determinadas aplicaciones, el flujo de goteo es inferior a aproximadamente 5 mL/min, inferior a aproximadamente 1 mL/min o inferior a aproximadamente 0,1 mL/min. En este modo de funcionamiento, el sistema 100 reduce el caudal del líquido de perfusión 108 a entre aproximadamente 300 mililitros/minuto y aproximadamente 1 litro/minuto. Los inventores han descubierto que la trayectoria de flujo retrógrado de la FIG. 4, junto con la velocidad de flujo reducida, reduce el daño al corazón 102 durante periodos prolongados de mantenimiento ex vivo. Por tanto, el corazón 102 se transporta a un lugar donante en el modo de flujo retrógrado.

Habiendo descrito brevemente los modos de flujo normal y retrógrado, se describirá a continuación el sistema 100 con más detalle operativamente. Haciendo referencia de nuevo a las FIGS. 1-4, en una práctica, el corazón 102 se extrae de un donante y se canula en el conjunto de la cámara de órganos 104. El líquido de perfusión 108 se prepara para su uso dentro del sistema 100 cargándolo en el depósito 160 a través del portal 774 y, opcionalmente, tratándolo con productos terapéuticos a través del portal 762. La bomba 106 bombea el líquido de perfusión cargado 108 desde un depósito 160 al conjunto calentador 110. El conjunto calentador 110 calienta el líquido de perfusión 108 hasta una temperatura fisiológica normal o cerca de ella. Según un modo de realización, el conjunto calentador 110 calienta el líquido de perfusión a entre aproximadamente 32 °C y alrededor de 37°C. El conjunto calentador 110 tiene un canal de flujo interior con una superficie de flujo en sección transversal que es aproximadamente igual a la superficie interior de la sección transversal de los conductos de líquido que llevan el líquido de perfusión 108 dentro y/o fuera del conjunto calentador 110, para minimizar la perturbación del flujo de líquido. Desde el conjunto calentador 110, el líquido de perfusión 108 fluye a la válvula selectora del modo de flujo 112.

Inicialmente, la válvula selectora del modo de flujo 112 está situada en modo retrógrado para dirigir el líquido de perfusión 108 desde el conjunto calentador 110 hacia el conjunto de la cámara de órganos 104 a través de una primera interfaz 162. También llamada interfaz de la aorta o interfaz del ventrículo izquierdo, la interfaz 162 incluye la canulación al tejido vascular del ventrículo izquierdo a través de una abertura 228b situada en el conjunto de la cámara de órganos 104 (como se muestra en las FIGS. 5A-5B). A medida que el corazón 102 se calienta, comienza a latir, lo que hace que el corazón 102 bombee el líquido de perfusión 108 a través de la vasculatura coronaria 155 y fuera del corazón 102 a través del ventrículo derecho 154 por una segunda interfaz 166. La segunda interfaz 166, también llamada interfaz de la arteria pulmonar o interfaz del ventrículo derecho, incluye la canulación al tejido vascular del ventrículo derecho a través de una abertura 228c situada en el conjunto de la cámara de órganos 104 (como se muestra en las FIGS. 5A-5B). Como se mencionó anteriormente, en el modo de flujo retrógrado el líquido no se bombea activamente dentro o fuera del lado izquierdo del corazón, excepto un goteo relativamente pequeño 769 de líquido de perfusión, que se administra para humedecer la aurícula izquierda 152 y el ventrículo izquierdo 156, como se describe a continuación con referencia a las FIGS. 24A-24E.

En respuesta a que la válvula selectora del modo de flujo 112 está situada en la posición de modo normal, dirige el líquido de perfusión 108 hacia la aurícula izquierda 152 del corazón 102 a través de una tercera interfaz 170. La tercera interfaz 170, también denominada interfaz de la vena pulmonar o interfaz de la aurícula izquierda, incluye la canulación al tejido vascular de la aurícula izquierda 152 a través de una abertura 228a situada en el conjunto de la cámara de órganos 104 (como se muestra en las FIGS. 5A-5B). El corazón 102 expulsa después el líquido de perfusión 108 a través del ventrículo izquierdo 156 por la interfaz de la aorta 162 y a través del ventrículo derecho 154 por la interfaz de la arteria pulmonar 166.

Cada una de las interfaces 162, 166 y 170 se pueden canular al corazón 102 estirando tejido vascular (por ejemplo, un muñón de aorta) sobre el extremo de la interfaz, y después atando o asegurando de otro modo el tejido a la interfaz. El tejido vascular es preferentemente un segmento corto de un vaso sanguíneo (por ejemplo, un muñón de aorta 158) que permanece conectado al corazón 102 después de que el corazón 102 se ha cortado y explantado del donante. Por ejemplo, la interfaz de la aorta 162 se canula a un pequeño segmento de la aorta cortada 158 que se ha formado cortando la aorta 158 en un lugar por debajo del seno coronario

155. En ciertas aplicaciones, los segmentos vasculares cortos pueden tener de aproximadamente 12,7 cm (5 pulgadas) a aproximadamente 25,4 cm (10 pulgadas) de longitud o más. Los segmentos también pueden ser más cortos que aproximadamente 12,7 cm (5 pulgadas). Los segmentos pueden tener aproximadamente 5,08 cm (2 pulgadas) a aproximadamente 10,16 cm (4 pulgadas) de longitud, o aproximadamente 2,54 cm (1 pulgada) a aproximadamente 5,08 cm (2 pulgadas) de longitud; en otras aplicaciones, los segmentos pueden tener menos de 1,27 cm (1/2 pulgada) o menos de aproximadamente 0,635 cm (1/4 de pulgada).

De forma alternativa, la canulación puede realizarse fijando la interfaz directamente a la aurícula o al ventrículo correspondiente, como puede ser preferente en aplicaciones en las que el corazón 102 se prepara para la explantación cortando un vaso sanguíneo entero sin dejar ninguna porción de muñón del vaso conectada al corazón 102. Por ejemplo, se puede formar una canulación de la aurícula izquierda 152 insertando la interfaz 170 directamente en la aurícula izquierda 152 y sujetando la interfaz 170 en su lugar, sin necesidad de atarla a ningún tejido de la vena pulmonar 168.

Haciendo continua referencia a la FIG. 1, en ambos modos de flujo el líquido de perfusión 108 fluye desde la interfaz de la arteria pulmonar 166 al oxigenador 114. El oxigenador 114 recibe gas desde una fuente externa o incorporada 172 a través de un regulador de gas 174 y una cámara de flujo de gas 176, que puede ser una válvula solenoide modulada por duración del impulso que controla el flujo de gas, o cualquier otro dispositivo de control de gases que permita un control preciso del caudal de gas. Un manómetro de presión de gas 178 proporciona una indicación visual de lo llena que está la reserva de gas 172. El transductor 132 proporciona información similar al controlador 150. El controlador 150 puede regular automáticamente el flujo de gas al oxigenador 114 en función, por ejemplo, del contenido de oxígeno del líquido de perfusión determinado en el sensor 140. Según diversas realizaciones ilustrativas, el oxigenador 114 es un oxigenador de membrana convencional, tal como el Liliput 2 fabricado por Dideco, una división de Sorin Biomedical, o el MINIMAX PLUS.T.M. fabricado por Medtronic, Inc. En el ejemplo ilustrativo, el gas incluye una mezcla de oxígeno y dióxido de carbono. Una composición ejemplar de dicha mezcla contiene aproximadamente un 85 % de O₂, aproximadamente un 1 % de CO₂ y el resto es N₂. Después de la reoxigenación, el oxigenador 114 devuelve el fluido de perfusión 108 al depósito 160. Según el ejemplo ilustrativo, el sensor 140 determina la cantidad de luz absorbida o reflejada por el líquido de perfusión 108 cuando se aplica a una longitud de onda múltiple para proporcionar una determinación óptica de la saturación de oxígeno. Dado que el líquido de perfusión 108 está basado en hemoderivados en ciertas realizaciones, puede contener glóbulos rojos (es decir, células portadoras de oxígeno). Por consiguiente, el sensor 140 también proporciona una señal 145 indicativa de una determinación del hematocrito del líquido de perfusión 108. En ejemplos alternativos, la solución 108 está formada por un sucedáneo sintético de la sangre, mientras que en otras realizaciones la solución 108 puede contener un hemoderivado en combinación con un producto sucedáneo de la sangre.

Además, en ambos modos de flujo, el subsistema nutricional 115, que incluye un suministro de soluciones de mantenimiento 116/118 y una bomba de infusión 182, infunde el fluido de perfusión 108 con nutrientes 116, como glucosa, a medida que la solución de perfusión 108 fluye a través del sistema 100 y, en algunos ejemplos, mientras se encuentra en el depósito 160. Las soluciones de mantenimiento 116/118 también incluyen un suministro de productos terapéuticos y conservantes 118 para reducir la isquemia y otras lesiones del corazón 102 relacionadas con la reperusión.

Tanto el modo de flujo normal como el retrógrado se describen con más detalle a continuación con referencia a las FIGS. 24A-26B.

Según el modo de ejemplo ilustrativo, el sistema 100 se ceba antes de introducir un órgano en el conjunto de la cámara de órganos 104. Durante el cebado, se inserta una solución de cebado (descrita a continuación) en la cámara de órganos 160 y se bombea a través del sistema 100. En una aplicación ejemplar, el cebado se produce durante un período de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 minutos. Las interfaces de canulación 162, 166 y 170 en el conjunto de la cámara de órganos 104 están derivadas para permitir el flujo del líquido de perfusión 108 en modo normal a través del sistema 100, sin que esté presente el corazón de donante 102. A continuación, se carga sangre (o un sucedáneo sintético de la sangre) en el depósito 160. La sangre puede ser la sangre extraída del donante durante la extracción del corazón 102 u obtenida a partir de sangre conservada, compatible y con determinación de grupo. El sistema 100 hace circular después la sangre (o el sucedáneo de la sangre) a través del sistema 100 para calentarla, oxigenarla y filtrarla. Se proporcionan nutrientes, conservantes y/u otros productos terapéuticos a través de la bomba de infusión 182 del subsistema de nutrición 115. También se pueden inicializar y calibrar diversos parámetros a través de la interfaz del operador 146 durante el cebado. Una vez que el sistema 100 esté funcionando adecuadamente, se puede reducir o poner a cero la velocidad de la bomba y se puede canular el corazón 102 en el conjunto de la cámara de órganos 104. Después se puede aumentar la velocidad de la bomba. El cebado del sistema 100 se describe con más detalle a continuación con referencia al diagrama de flujo de la FIG. 29A.

Como se muestra en la FIG. 1, el sistema 100 también incluye diversas cámaras de distensibilidad 184, 186 y 188. Las cámaras de distensibilidad 184, 186 y 188 son esencialmente pequeños acumuladores de líquido en línea con paredes elásticas flexibles diseñados para simular la distensibilidad vascular del cuerpo humano,

ayudando al sistema a imitar con mayor precisión el flujo sanguíneo del cuerpo humano, por ejemplo, proporcionando contrapresión de flujo y/o filtrando/reduciendo los picos de presión de líquido debidos, por ejemplo, a los cambios de caudal y/o al bombeo de la bomba 106. Según la realización ilustrativa, la cámara de distensibilidad 184 está situada entre una salida 112a de la válvula de modo 112 y el depósito 160 y funciona en combinación con una abrazadera ajustable 190 durante el modo de flujo normal para proporcionar contrapresión a la aorta 158 para que el líquido de perfusión fluya al seno coronario 155 para alimentar el corazón 102. En la realización ilustrativa, la contrapresión de líquido proporcionada a la aorta 158 está entre aproximadamente 55 mm Hg y aproximadamente 85 mm Hg, que se hallan dentro de un intervalo casi fisiológico aceptable de tensión arterial aórtica media (que típicamente se sitúa entre aproximadamente 80 mm Hg y aproximadamente 100 mm Hg). La contrapresión a la aorta 158 ayuda al sistema 100 a simular unas condiciones fisiológicas normales. La cámara de distensibilidad 186 está situada entre una salida 112b de la válvula de modo 112 y la interfaz de canulación de la vena pulmonar 170 del conjunto de la cámara de órganos 104. La función principal de la cámara de distensibilidad 186 es proporcionar contrapresión a la aurícula izquierda 152 y suavizar los picos de presión/flujo causados por la acción de bombeo de la bomba de líquido de perfusión 106, que suministra sangre al corazón sin causar picos sustanciales de presión de líquido. En el ejemplo ilustrativo, la contrapresión de líquido proporcionada a la aurícula izquierda 152 está entre aproximadamente 0 mm Hg y aproximadamente 14 mm Hg, que es aproximadamente la misma que la presión auricular izquierda en condiciones fisiológicas normales. La cámara de distensibilidad 188 está situada entre una salida de una válvula unidireccional 310 y una entrada 110a del calentador 110. La función principal de la cámara de distensibilidad 188 también es suavizar los picos de presión/flujo causados por la acción de bombeo de la bomba de líquido de perfusión 106 y proporcionar contrapresión de líquido a la arteria pulmonar 164. En la realización ilustrativa, la contrapresión de líquido proporcionada a la arteria pulmonar 164 está entre aproximadamente 0 mm Hg y aproximadamente 25 mm Hg, que se hallan dentro de un intervalo casi fisiológico aceptable de tensión arterial media (entre aproximadamente 0 mm Hg y aproximadamente 12 mm Hg).

Las cámaras de distensibilidad 184, 186 y 188 proporcionan los beneficios descritos anteriormente mediante su tamaño y forma y los materiales utilizados en su diseño. Las cámaras 184, 186 y 188 están dimensionadas para contener aproximadamente 20 mL a aproximadamente 100 mL de líquido 108, y están conformadas en una configuración ovalada para permitirles recibir líquido 108 y dilatarse para amortiguar los picos de presión y proporcionar contrapresión al corazón 102. En ciertas aplicaciones, el material utilizado para las cámaras 184, 186 y 188 incluye al menos una membrana flexible, seleccionada de modo que las cámaras tengan una dureza durométrica Shore A (ASTM D2240 00) de aproximadamente 10 (más flexible) a aproximadamente 60 (menos flexible), teniendo ciertas realizaciones preferentes una dureza de entre aproximadamente 30 (\pm aproximadamente 8) y aproximadamente 50 (\pm aproximadamente 8). En la realización ilustrativa, la cámara de distensibilidad 184 tiene una dureza Shore A de aproximadamente 50 (\pm aproximadamente 8) y la cámara de distensibilidad 186 tiene una dureza Shore A de aproximadamente 30 (\pm aproximadamente 8). En la realización ilustrativa, la cámara de distensibilidad 188 tiene una configuración de doble capa, con una cámara interior que tiene una dureza Shore A de aproximadamente 50 (\pm aproximadamente 8) y una camisa exterior que tiene una dureza Shore A de aproximadamente 30 (\pm aproximadamente 8). De forma alternativa, la cámara interior puede tener menos dureza (por ejemplo, aproximadamente 30, \pm aproximadamente 8) y la camisa exterior puede tener más dureza (por ejemplo, aproximadamente 50, \pm aproximadamente 8).

Habiendo proporcionado una visión general operativa del sistema 100, se describen a continuación con más detalle el conjunto de la cámara de órganos 104, el conjunto calentador de perfusión 110 y un conjunto de interfaz del cabezal de la bomba 192 para interconectar con la bomba 106. Las FIGS. 5A-5F representan varias vistas del conjunto de cámara de órganos ilustrativo 104 de la FIG. 1. Como se muestra más claramente en las FIGS. 5A-5D, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye una carcasa 194, una tapa exterior 196 y una tapa intermedia 198. La carcasa incluye un fondo 194e y una o más paredes 194a-194d para contener el corazón 102. La tapa intermedia 198 cubre una abertura 200 a la carcasa 194 para encerrar sustancialmente el corazón 102 dentro de la carcasa 194. Como se muestra más claramente en las FIGS. 5E y 5F, la tapa intermedia 198 incluye un marco 198a y una membrana flexible 198b suspendida dentro del marco 198a. La membrana flexible 198b, preferentemente, es transparente, pero puede ser opaca, translúcida o sustancialmente transparente. Según una característica, la membrana flexible incluye suficiente material de membrana en exceso para ponerse en contacto con el corazón 102 cuando está contenido dentro de la carcasa 195. Esta característica permite a un operador médico tocar/examinar el corazón 102 indirectamente a través de la membrana 198b, o aplicar una sonda ecográfica al corazón 102 a través de la membrana 198b, mientras se mantiene la esterilidad de la carcasa 195. La membrana 198b puede estar hecha, por ejemplo, de cualquier plástico polimérico flexible adecuado, por ejemplo poliuretano. La membrana 198b también puede tener almohadillas/contactos conductores integrados eléctricamente 199a y 199b a través de los cuales se puede detectar la actividad eléctrica del corazón mediante electrodos tales como los electrodos 142 y 144, y/o a través de los cuales se pueden suministrar señales de desfibrilación o estimulación, como se describe con más detalle a continuación. De forma alternativa, los contactos 199a y 199b pueden ser electrodos que incluyen la totalidad o una parte de la funcionalidad de los electrodos 142 y 144. Como se muestra en la FIG. 5C, la tapa exterior 196 se abre y se cierra sobre la tapa intermedia 198 independientemente de la tapa intermedia 198. Preferentemente, la tapa exterior 196 es lo bastante rígida para proteger el corazón 102 del contacto físico, indirecto o indirecto. La tapa exterior 196 y la cámara 194 también pueden estar hechas de cualquier polímero plástico adecuado, por

ejemplo, policarbonato.

Según una aplicación, la carcasa 194 incluye dos secciones de bisagra 202a y 202b, y el marco de la tapa intermedia 198a incluye dos secciones correspondientes de bisagra acopladas 204a y 204b, respectivamente. Las secciones de bisagra 202a y 202b de la carcasa 194 se acoplan con las secciones de bisagra 204a y 204b en el marco de la tapa intermedia 198a para permitir que la tapa intermedia 198 se abra y se cierre con respecto a la abertura 200 de la carcasa 194. Como se muestra más claramente en las FIGS. 5D y 5F, el conjunto de la cámara de órganos 104 también incluye dos pestillos 206a y 206b para asegurar la tapa intermedia 198 cerrada sobre la abertura 200. Como se muestra en las FIGS. 5E y 5F, los pestillos 206a y 206b encajan de forma giratoria en la sección de bisagra del pestillo 208a y 208b, respectivamente, en la pared 194c de la carcasa 194. Como se muestra más claramente en las FIGS. 5A y 5E, el marco de la tapa intermedia 198a también incluye una sección de bisagra 210. La sección de bisagra 210 encaja de forma giratoria con una sección de bisagra acoplada 212 en la tapa exterior 196 para permitir que la tapa exterior 196 se abra sin abrir la tapa intermedia 198. Como se muestra mejor en las FIGS. 5B, 5D y 5F, la tapa exterior 196 también incluye dos recortes 214a y 214b para permitir que los pestillos 206a y 206b sujeten el borde 216 del marco de la tapa intermedia 198a. Como se muestra en las FIGS. 5B, 5D y 5F, el conjunto de la cámara de órganos 104 también incluye un pestillo 218, que encaja de forma giratoria en una parte de bisagra 220 en la pared 194c de la carcasa 194. En funcionamiento, el pestillo 218 se acopla a una pestaña 221 en el borde 225 de la tapa exterior 196 para asegurar la tapa exterior 196 cerrada sobre la tapa intermedia 198.

Como se muestra más claramente en las FIGS. 5E y 5F, la tapa intermedia también incluye dos juntas 198c y 198d. La junta 198d encaja entre una periferia del marco de la tapa intermedia 198a y una periferia de la tapa exterior 196 para formar un cierre hermético frente a líquidos entre la tapa intermedia 198 y la tapa exterior 196 cuando la tapa exterior 196 está cerrada. La junta 198c encaja entre un borde exterior 194f de la carcasa 194 y el marco de la tapa intermedia 198a para formar un cierre hermético frente a líquidos entre la tapa intermedia 198 y la periferia 194f de la carcasa 194 cuando la tapa intermedia 198 está cerrada.

Opcionalmente, el conjunto de la cámara de órganos 104 incluye una almohadilla 222 o un conjunto de saco dimensionado y conformado para encajar sobre una superficie interior inferior 194g de la carcasa 194. Preferentemente, la almohadilla 222 está hecha de un material lo bastante elástico como para amortiguar el corazón 102 frente a vibraciones mecánicas y sacudidas durante el transporte, por ejemplo, una espuma de celda cerrada. Según una característica, la almohadilla 222 incluye un mecanismo para posicionar de forma ajustable un par de electrodos, como los electrodos 142 y 144 de la FIG. 1. Según la realización ilustrativa, el mecanismo incluye dos aberturas pasantes 224a y 224b para hacer pasar cables eléctricos desde el lado inferior de la almohadilla 222 a los electrodos correspondientes 142 y 144 en la superficie de contacto de la almohadilla con el corazón. Hacer pasar los cables eléctricos a través de la almohadilla 222 a los electrodos 142 y 144 permite que los electrodos 142 y 144 se sitúen de manera ajustable dentro de la almohadilla 222 para dar cabida a corazones de diversos tamaños. En otras realizaciones, el mecanismo puede incluir, sin limitación, una o más ranuras, hendiduras, protuberancias, aberturas pasantes, aberturas parcialmente pasantes, ganchos, ojales, parches adhesivos o similares, orientados de forma diferente. En ciertos ejemplos, la almohadilla 222 puede estar configurada con una o más estructuras en forma de camisa que permiten insertar un electrodo dentro de la almohadilla 222, proporcionando de este modo una superficie similar a una membrana de la almohadilla 222 situada entre el electrodo y el corazón 102.

En algunos ejemplos ilustrativos, la almohadilla 222 está configurada como un conjunto de almohadilla, incluyendo el conjunto uno o más electrodos, tales como los electrodos 142 y 144, situados de manera ajustable en la almohadilla 222 o sobre la misma. Según una ventaja, la configuración almohadilla/electrodos de la invención facilita el contacto entre los electrodos y el corazón 102 colocado sobre la almohadilla 222, sin suturar de forma temporal o permanente ni conectar mecánicamente de otro modo los electrodos al corazón 102. El propio peso del corazón 102 también puede ayudar a estabilizar los electrodos durante el transporte. Según el ejemplo ilustrativo, los electrodos 142 y 144 incluyen uno o más sensores para monitorizar una o más señales eléctricas del corazón y/o desfibriladores para proporcionar una señal eléctrica al corazón. Como se muestra en las FIGS. 1 y 5C, el conjunto de la cámara de órganos 104 incluye conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b, que se montan en las aberturas 234a-234b, respectivamente, de la pared 194b de la carcasa 194. Se proporciona una cubierta 226 para proteger las conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b cuando no se usan.

Como se describe con más detalle a continuación en referencia a la FIG. 15, las conexiones de interfaz 235a y 235b transmiten señales eléctricas, tales como señales de ECG, de los electrodos 142 y 144 desde la carcasa 194, por ejemplo, al controlador 194 y/o a la interfaz del operador 146. Como se describe con más detalle a continuación con referencia a la FIG. 22A, las conexiones de interfaz 235a y 235b también pueden acoplarse a una fuente de desfibrilación, que puede proceder de instrumental externo o de circuitos dentro del sistema 100, y que puede enviar una señal de desfibrilación o estimulación 143 a través de los electrodos 142 y 144 al corazón 102.

Como se muestra más claramente en las FIGS. 5E y 5F, el conjunto de la cámara de órganos 104 incluye una interfaz de membrana resellable 230, que se monta en una abertura de interfaz 232. La interfaz 230 incluye un

marco 230a y una membrana de polímero resellable 230b montada en el marco 230a. La membrana 230b puede estar hecha de silicona o de cualquier otro polímero adecuado. En funcionamiento, la interfaz 230 se utiliza para proporcionar cables de estimulación, cuando sea necesario, al corazón 102, sin tener que abrir las tapas de la cámara 196 y 198. La membrana 230b cierra herméticamente alrededor de los cables de estimulación para mantener un entorno cerrado alrededor del corazón 102. La membrana 230b también se vuelve a cerrar herméticamente en respuesta a la extracción de los cables de estimulación.

Como se muestra en las FIGS 5A y 5B, el conjunto de la cámara de órganos 104 incluye aberturas 228a-228c para recibir la interfaz de la aorta 162, la interfaz de la arteria pulmonar 166 y la interfaz de la vena pulmonar 170, descritas anteriormente con referencia a las FIGS. 1-4, y a continuación con referencia a las FIGS. 24A-28C. Como se muestra en la FIG. 5D, el conjunto de la cámara de órganos 104 también incluye un drenaje 201 para drenar el líquido de perfusión 108 de la carcasa 194 de vuelta al depósito 160, y receptáculos de montaje 203A-203d para montar el conjunto de la cámara de órganos 104 en el módulo de un solo uso (que se muestra en 634 en la FIG. 19A).

Las FIGS. 6A-6F representan varias vistas del conjunto calentador de fluido de perfusión 110 de la FIG. 1. Como se muestra en las FIGS. 6A y 6B, el conjunto calentador 110 incluye una carcasa 234 que tiene una entrada 110a y una salida 110b. Como se muestra tanto en la vista transversal longitudinal de la FIG. 6D como en la vista transversal lateral de la FIG. 6E, el conjunto de calentador 110 puede incluir un canal de flujo 240 que se extiende entre la entrada 110a y la salida 110b. El conjunto calentador 110 se puede conceptualizar como dividido en mitades simétricas superior 236 e inferior 238. Por consiguiente, sólo la mitad superior se muestra en una vista en despiece ordenado en la FIG. 6F.

Refiriéndonos ahora a las FIGS. 6D-6F, el canal de flujo 240 está formado entre la primera 242 y la segunda 244 placas del canal de flujo. La entrada 110a hace fluir el líquido de perfusión al canal de flujo 240 y la salida 110b hace fluir el líquido de perfusión fuera del calentador 110. La primera 242 y segunda 244 placas del canal de flujo tienen superficies de contacto sustancialmente bioinertes con el líquido de perfusión 108 (que puede contener un hemoderivado en ciertas realizaciones) para proporcionar contacto directo con el líquido de perfusión que fluye a través del canal 240. Las superficies de contacto con el líquido se pueden formar a partir de un tratamiento o recubrimiento sobre la placa o pueden ser la propia superficie de la placa. El conjunto calentador 110 incluye calentadores eléctricos primero y segundo 246 y 248, respectivamente. El primer calentador 246 está situado adyacente a una primera placa calentadora 250 y transmite calor a la misma. La primera placa calentadora 250, a su vez, transmite el calor a la primera placa del canal de flujo 242. De manera similar, el segundo calentador 248 está situado adyacente a una segunda placa calentadora 252 y transmite el calor a la misma. La segunda placa calentadora 252 transmite el calor a la segunda placa del canal de flujo 244. Según la realización ilustrativa, las placas calentadoras primera 250 y segunda 252 están hechas de un material, tal como aluminio, que conduce y distribuye calor desde el primer 246 y el segundo 248 calentadores eléctricos, respectivamente, de manera relativamente uniforme. La distribución de calor uniforme de las placas calentadoras 250 y 252 permite que las placas del canal de flujo estén hechas de un material bioinerte, tal como titanio, lo que reduce la inquietud con respecto a su característica de distribución de calor.

Refiriéndose en particular a las FIGS. 6E y 6F, el conjunto calentador 110 también incluye las juntas tóricas 254 y 256 para formar un cierre hermético frente a líquidos entre las respectivas placas del canal de flujo 242 y 244 y la carcasa 234 para formar el canal de flujo 240.

El conjunto calentador 110 incluye además los primeros soportes de montaje 258 y 260. El soporte de montaje 258 se monta en el lado superior 236 del conjunto calentador 110 sobre una periferia del calentador eléctrico 246 para intercalar el calentador 246, la placa calentadora 250 y la placa del canal de flujo 242 entre el soportes de montaje 258 y la carcasa 234. Los pernos 262a-262j encajan a través de los orificios pasantes correspondientes en el soporte 258, el calentador eléctrico 246, la placa calentadora 250 y la placa del canal de flujo 242, y se enroscan en las tuercas correspondientes 264a-264j para fijar todos esos componentes a la carcasa 234. El soporte de montaje 260 se monta en el lado inferior 238 del conjunto calentador 110 de manera similar para fijar el calentador 248, la placa calentadora 252 y la placa del canal de flujo 244 a la carcasa 234. Se encaja una almohadilla elástica 268 dentro de una periferia del soporte 258. De forma similar, se encaja una almohadilla elástica 270 dentro de una periferia del soporte 260. Se ajusta un soporte 272 sobre la almohadilla 268. Los pernos 278a-278f encajan a través de los orificios 276a-276f, respectivamente, en el soporte 272 y se enroscan en las tuercas 280a-280f para comprimir la almohadilla elástica 268 contra el calentador 246 para proporcionar una transferencia de calor más eficiente a la placa calentadora 250. La almohadilla elástica 270 se comprime contra el calentador 248 de manera similar mediante el soporte 274.

Como se mencionó con respecto a la FIG. 1, y como también se muestra en la FIG. 6A, el conjunto calentador ilustrativo 110 incluye los sensores de temperatura 120 y 122 y el sensor doble 124. El sensor doble 124 en la práctica incluye un sensor de doble termistor para proporcionar tolerancia a errores, determina la temperatura del líquido de perfusión 108 que sale del conjunto calentador 110 y proporciona estas temperaturas al controlador 150. Como se describe con más detalle con respecto al subsistema de calentamiento 149 de la FIG. 13, las señales de los sensores 120, 122 y 124 pueden emplearse en un bucle de retroalimentación para

- controlar las señales de impulso al primer 246 y/o segundo 248 calentadores para controlar la temperatura de los calentadores 256 y 248. Además, para garantizar que las placas calentadoras 250 y 252 y, por tanto, las superficies de contacto con la sangre 242 y 244 de las placas calentadoras 250 y 252 no alcancen una temperatura que pudiera dañar el líquido de perfusión, el conjunto calentador ilustrativo 110 también incluye
- 5 sensores de temperatura/cables conductores 120 y 122 para controlar la temperatura de los calentadores 246 y 248, respectivamente, y proporcionar estas temperaturas al controlador 150. En la práctica, los sensores unidos a los sensores/cables conductores 120 y 122 están basados en RTD (dispositivos de temperatura por resistencia). Como también se comenta con más detalle con respecto a la FIG. 13, las señales de los sensores unidos a los sensores/cables conductores 120 y 122 se pueden emplear en un bucle de realimentación para
- 10 controlar adicionalmente las señales de activación al primer 246 y/o segundo 248 calentador para limitar la temperatura máxima de las placas calentadoras 250 y 252. Como protección contra errores, hay sensores para cada uno de los calentadores 246 y 248, de modo que si uno falla, el sistema puede continuar operando con la temperatura del otro sensor.
- 15 Como se describe con más detalle a continuación con respecto a la FIG. 13, el calentador 246 del conjunto calentador 110 recibe del controlador 150 señales de activación 281a y 281b (colectivamente 281) por el cable de activación correspondiente 282a. De forma similar, el calentador 248 recibe del controlador 150 señales de activación 283a y 283b (colectivamente 283) por el cable de activación 282b. Las señales de activación 281 y 283 controlan la corriente y, por tanto, el calor generado por los respectivos calentadores 246 y 248. Más
- 20 particularmente, como se muestra en la FIG. 7, los cables de impulso 282a incluyen un par alto y uno bajo, que se conectan a través de un elemento resistivo 286 del calentador 246. Cuanto mayor sea la corriente transmitida a través del elemento resistivo 286, más se calienta el elemento resistivo 286. El calentador 248 funciona de la misma manera con respecto al cable de impulso 282b. Según las realizaciones ilustrativas, el elemento 286 tiene una resistencia de aproximadamente 5 ohmios. Sin embargo, en otras realizaciones
- 25 ilustrativas, el elemento puede tener una resistencia de entre aproximadamente 3 ohmios y aproximadamente 10 ohmios. Como se comenta con más detalle a continuación con respecto a las FIGS. 11 y 13, los calentadores 246 y 248 se pueden controlar independientemente desde el procesador 150.
- Según la realización ilustrativa, los componentes de la carcasa del conjunto calentador 110 están hechos de
- 30 un plástico moldeado, por ejemplo, policarbonato, y pesan menos de aproximadamente 454 g (una libra). Más particularmente, la carcasa 234 y los soportes 258, 260, 272 y 274 están todos hechos de un plástico moldeado, por ejemplo, policarbonato. Según otra característica, el conjunto calentador es un conjunto desechable de un solo uso.
- 35 En funcionamiento, el conjunto calefactor ilustrativo 110 utiliza entre aproximadamente 1 vatio y aproximadamente 200 vatios de potencia, y está dimensionado y conformado para hacer la transición del fluido de perfusión 108 que fluye a través del canal 240 a una velocidad de entre aproximadamente 300 mL/min y aproximadamente 5 L/min desde una temperatura de menos de aproximadamente 30 °C a una temperatura de
- 40 al menos unos 37 °C en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 25 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos o incluso menos de aproximadamente 10 minutos, sin causar sustancialmente hemólisis de células, ni desnaturalizar proteínas ni dañar de otro modo ninguna porción de producto sanguíneo del líquido de perfusión.
- Según una característica, el conjunto calentador 110 incluye componentes de la carcasa, tales como la carcasa
- 45 234 y los soportes 258, 260, 272 y 274, que están hechos de un policarbonato y pesan menos de aproximadamente 2,27 kg (5 lb). En otras realizaciones, el conjunto calentador puede pesar menos de aproximadamente 1,81 kg (4 lb), menos de aproximadamente 1,36 kg (3 lb), menos de aproximadamente 0,91 kg (2 lb), o incluso menos de aproximadamente 0,45 kg (1 lb). En la realización ilustrativa, el conjunto calentador 110 tiene una longitud 288 de aproximadamente 16,76 cm (6,6 pulgadas), sin incluir los puertos de entrada
- 50 110a y salida 110b, y una anchura 290 de aproximadamente 6,88 cm (2,7 pulgadas). El conjunto calentador 110 tiene una altura 292 de aproximadamente 6,6 cm (2,6 pulgadas). El canal de flujo 240 del conjunto de calentador 110 puede tener una anchura nominal 296 de aproximadamente 3,81 cm (1,5 pulgadas), una longitud nominal 294 de aproximadamente 8,89 cm (3,5 pulgadas), y una altura nominal 298 de aproximadamente 0,18 cm (0,07 pulgadas). La altura 298 y la anchura 296 se seleccionan para proporcionar
- 55 un calentamiento uniforme del líquido de perfusión 108 a medida que pasa a través del canal 240. La altura 298 y la anchura 296 también se seleccionan para proporcionar una superficie en sección transversal dentro del canal 240 que es aproximadamente igual a la superficie de la sección transversal interior de los conductos de líquido que llevan el líquido de perfusión 108 hacia y/o desde el conjunto calentador 110. En una configuración, la altura 298 y el ancho 296 se seleccionan para proporcionar un área de sección transversal
- 60 dentro del canal 240 que es aproximadamente igual al área de sección transversal interior del conducto de fluido de entrada 792 (mostrado más adelante con referencia a la FIG. 25C) y/o sustancialmente igual al área de sección transversal interior del conducto de fluido de salida 794 (mostrado más adelante con referencia a la FIG. 24E).
- 65 Las proyecciones 257a-257d y 259a-259d están incluidas en el conjunto calentador 110 y se utilizan para recibir un adhesivo activado por calor para fijar el conjunto de calentamiento a la unidad multiuso 650 (referenciada

en la FIG. 20A).

Las FIGS. 8A-8C muestran varias vistas de un conjunto de interfaz de bomba 300 según un ejemplo ilustrativo. La FIG. 9 muestra una vista en perspectiva de un extremo del impulsor de la bomba del conjunto de bomba de fluido de perfusión 106 de la FIG. 1, y la FIG. 10 muestra el conjunto de interfaz de bomba 300 acoplado con el extremo del impulsor de la bomba del conjunto de bomba de fluido de perfusión 106, según un ejemplo ilustrativo. Con referencia a las FIGS. 8A-10, el conjunto de la interfaz de la bomba 300 incluye una carcasa 302 que tiene un lado exterior 304 y un lado interior 306. El conjunto de la interfaz 300 incluye una entrada 308 y una salida 310. Como se muestra más claramente en la vista inferior de la FIG. 8B y en la vista despiezada de la FIG. 8C, el conjunto de la interfaz de la bomba 300 también incluye juntas tóricas interior 312 y exterior 314, dos membranas deformables 316 y 318, un soporte 320 en forma de rosquilla, y medios anillos 319a y 319b que encajan entre la junta tórica 314 y el soporte 320. Los medios anillos 319a y 319b pueden estar hechos de espuma, plástico u otro material adecuado.

La junta tórica interior 312 encaja en una ranura anular a lo largo de una periferia del lado interior 306. La primera membrana deformable 316 se monta sobre la junta tórica interior 312 en interconexión estanca a los líquidos con el lado interior 306 de la carcasa 302 para formar una cámara entre un lado interior de la primera membrana deformable 316 y el lado interior 306 de la carcasa 302. Una segunda membrana deformable 318 encaja en la parte superior de la primera membrana deformable 316 para proporcionar tolerancia a errores en el caso de que la primera membrana deformable 316 se rompa o desgarre. De forma ilustrativa, las membranas deformables 316 y 318 están hechas de una película delgada de poliuretano (aproximadamente 0,005 cm [0,002 pulgadas] de grosor). Sin embargo, se puede emplear cualquier material adecuado de cualquier grosor adecuado. Con referencia a las FIGS. 8A y 8B, el soporte 320 se monta sobre la segunda membrana deformable 318 y los anillos 319a y 319b y se fija a la carcasa 302 a lo largo de una periferia del lado interior 306. Los elementos de fijación roscados 322a-322i fijan el soporte 320 a la carcasa 302 por medio de las respectivas aberturas roscadas 324a-324i en el soporte 320. Como se muestra en la FIG. 8B, la junta tórica exterior 314 encaja en una ranura anular en el soporte 320 para proporcionar un cierre estanco a los líquidos con el conjunto de la bomba 106. Antes de insertar la junta tórica 314 en la ranura anular en el soporte 320, se colocan en la ranura los medios anillos 319a y 319b. La junta tórica 314 se comprime después y se coloca dentro de la ranura anular en el soporte 320. Después de situarla dentro de la ranura anular, la junta tórica 314 se expande dentro de la ranura para sujetarse a sí misma y los medios anillos 319a y 319b en su lugar.

El conjunto de la interfaz de la bomba 300 también incluye puntos de fijación por calor 321a a 321c, que se proyectan desde su lado exterior 304. Como se describe con más detalle a continuación con referencia a las FIGS. 21A-21C y 24A-24C, los puntos 321a-321c reciben un pegamento caliente para fijar por calor el conjunto de la interfaz de la bomba 300 a un soporte en forma de C 656 del chasis del módulo desechable de un solo uso 635.

Como se muestra en la FIG. 8C, la salida de fluido 310 incluye un alojamiento de salida 310a, un conector de salida 310b, una bola reguladora de flujo 310c y un puerto de salida 310d. La bola 310c está dimensionada para encajar dentro del puerto de salida 310d pero no para pasar a través de una abertura interior 326 de la salida 310. El conector 310b está unido al puerto de salida 310d (por ejemplo, mediante epoxi u otro adhesivo) para capturar la bola 310c entre la abertura interior 326 y el conector 310b. El alojamiento de salida 310a está unido de manera similar al conector 310b.

En funcionamiento, el conjunto de la interfaz de la bomba 300 está alineado para recibir una fuerza de bombeo desde un impulsor de la bomba 334 del conjunto de la bomba de líquido de perfusión 106 y trasladar la fuerza de bombeo al líquido de perfusión 108, haciendo circular de este modo el líquido de perfusión 108 al conjunto de la cámara de órganos 104. Según la realización ilustrativa, el conjunto de la bomba de líquido de perfusión 106 incluye una bomba pulsátil que tiene un impulsor 334 (descrito con más detalle a continuación con respecto a la FIG. 9), que entra en contacto con la membrana 318. La entrada de líquido 308 extrae líquido de perfusión 108, por ejemplo, del depósito 160, e introduce el líquido en la cámara formada entre la membrana interior 316 y el lado interior 306 de la carcasa 302 en respuesta a que el impulsor de la bomba se mueva en dirección contraria a las membranas deformables 316 y 318, deformando de este modo las membranas 316 y 318 en la misma dirección. A medida que el impulsor de la bomba se aleja de las membranas deformables 316 y 318, la carga hidrostática del líquido 108 dentro del depósito 160 hace que el líquido de perfusión 108 fluya desde el depósito 160 al conjunto de la bomba 106. A este respecto, el conjunto de la bomba 106, la válvula de entrada 191 y el depósito 160 están orientados para proporcionar una alimentación por gravedad del líquido de perfusión 108 al conjunto de la bomba 106. Al mismo tiempo, se arrastra la bola reguladora de flujo 310c dentro de la abertura 326 para evitar arrastrar también el líquido de perfusión 108 hacia la cámara a través de la salida 310. Hay que señalar que la válvula de salida 310 y la válvula de entrada 191 son válvulas unidireccionales en el modo de realización ilustrado, pero en modos de realización alternativos las válvulas 310 y/o 191 son válvulas bidireccionales. En respuesta al movimiento del impulsor de la bomba 334 en dirección a las membranas deformables 316 y 318, la bola reguladora de flujo 310c se mueve hacia el accesorio 310b para abrir la abertura interior 326, lo que permite que la salida 310 expulse líquido de perfusión 108 fuera de la cámara formada entre el lado interior 306 de la carcasa 302 y el lado interior de la membrana deformable 316. Una válvula de entrada

unidireccional separada 191, mostrada entre el depósito 160 y la entrada 308 en la FIG. 1, evita que cualquier fluido de perfusión sea expulsado fuera de la entrada 308 y fluya de regreso al depósito 160.

5 Como se analiza con más detalle a continuación con respecto a las FIGS. 18A-27B, en ciertos ejemplos el sistema de cuidado de órganos 100 se divide mecánicamente en una unidad desechable de un solo uso (mostrada en 634 en las FIGS. 19A-19C y 24A-25C) y una unidad multiuso no desechable (mostrada en 650 en la FIG. 20A). En dichas realizaciones, el conjunto de la bomba 106 se monta rígidamente en el módulo multiuso 650, y el conjunto de la interfaz de la bomba 300 se monta rígidamente en el módulo desechable de un solo uso 634. El conjunto de la bomba 106 y el conjunto de la interfaz de la bomba 300 tienen conexiones interconectadas correspondientes, que se acoplan entre sí para formar un cierre estanco a los líquidos entre los dos conjuntos 106 y 300.

Más particularmente, como se muestra en la vista en perspectiva de la FIG. 9, el conjunto de la bomba de líquido de perfusión 106 incluye un carcasa del impulsor de la bomba 338 que tiene una superficie superior 340 y un impulsor de la bomba 334 alojado dentro de un cilindro 336 de la carcasa 338. La carcasa del impulsor de la bomba 338 también incluye un puerto de acoplamiento 342, que incluye una ranura 332 dimensionada y conformada para acoplarse con una pestaña 328 que se proyecta desde el conjunto de la interfaz de la bomba 300. Como se muestra en la FIG. 10, la superficie superior 340 de la carcasa del impulsor de la bomba 338 se monta en un soporte 346 en la unidad del módulo multiuso no desechable 650. El soporte 346 incluye los elementos 344a y 344b para entrar en contacto con las proyecciones cónicas 323a y 323b, respectivamente, del conjunto de la interfaz de la bomba 300. El soporte 346 también incluye un recorte 330 dimensionado y conformado para alinearse con el puerto de acoplamiento 342 y la ranura 332 en la carcasa del impulsor de la bomba 338.

25 Operativamente, el cierre entre el conjunto de la interfaz de la bomba 300 y el conjunto de la bomba de líquido 106 está hecho en dos etapas, ilustradas con referencia a las FIGS. 9 y 10. En una primera etapa, la pestaña 328 se sitúa dentro del puerto de acoplamiento 342, mientras que las proyecciones cónicas 323a y 323b se sitúan en el lado en sentido horario junto a los elementos correspondientes 344a y 344b en el soporte 346. En una segunda etapa, como se muestra por el flechas 345, 347 y 349 en la FIG. 9, el conjunto de interfaz de bomba 300 y el conjunto de bomba de fluido 106 giran en direcciones opuestas (por ejemplo, girando el conjunto de interfaz de bomba 300 en sentido antihorario mientras se mantiene fijo el conjunto de bomba 106) para deslizar la brida 328 en la ranura 332 del puerto de acoplamiento 342. Al mismo tiempo, las proyecciones ahusadas 323a y 323b se deslizan debajo de las formas de soporte 344a y 344b, respectivamente, acoplando las superficies internas de las formas de soporte 344a y 344b con superficies exteriores ahusadas de las proyecciones ahusadas 323a y 323b para arrastrar el lado interior 306 del conjunto de interfaz de bomba 300 hacia el impulsor de bomba 334 y para enclavar la brida 328 con los puertos de acoplamiento 342 y las proyecciones ahusadas 323a y 323b con las formas de soporte 344a y 344b para formar el sello hermético a los fluidos entre los dos conjuntos 300 y 106.

40 Habiendo descrito el sistema ilustrativo de preservación de órganos 100 desde un punto de vista del sistema, operativo y de componentes, se comentan a continuación los sistemas y procedimientos de control ilustrativos para lograr el funcionamiento del sistema 100. Más particularmente, la FIG. 11 representa un diagrama de bloques de un plan de control ilustrativo para el sistema 100. Como se describió anteriormente con referencia a la FIG. 1, el sistema 100 incluye un controlador 150 para controlar el funcionamiento del sistema 100. Como se mostró, el controlador 150 se conecta e interactúa con los seis subsistemas siguientes: una interfaz del operador 146 para ayudar a un operador a vigilar y controlar el sistema 100 y a controlar el estado del corazón 102; un subsistema 147 de adquisición de datos que tiene varios sensores para obtener datos relacionados con el corazón 102 y con el sistema 100, y para transmitir los datos al controlador 150; un subsistema de administración de energía 148 para proporcionar energía con tolerancia a errores al sistema 100; un subsistema de calentamiento 149 para proporcionar energía controlada al calentador 110 para calentar el líquido de perfusión 108; un subsistema de tratamiento de datos 151 para almacenar y mantener datos relativos al funcionamiento del sistema 100 y con respecto al corazón 102; y un subsistema de bombeo 153 para controlar el bombeo del líquido de perfusión 108 a través del sistema 100. Hay que señalar que, aunque el sistema 100 se describe conceptualmente con referencia a un único controlador 150, el control del sistema 100 puede estar distribuido en diversos controladores o procesadores. Por ejemplo, cualquiera de los subsistemas descritos o todos ellos pueden incluir un procesador/controlador específico. Opcionalmente, los procesadores/controladores específicos de los diversos subsistemas pueden comunicarse con un controlador/procesador central y a través de él.

60 Las FIGS. 12-17J ilustran la interacción de los diversos subsistemas de la FIG. 11. Con referencia en primer lugar al diagrama de bloques de la FIG. 12, el subsistema 147 de adquisición de datos incluye sensores para obtener información relativa al funcionamiento del sistema 100 y del corazón 102, y para comunicar esa información al controlador 150 para su procesamiento y uso por parte del sistema 100. Como se describe con respecto a la FIG. 1, los sensores del subsistema 147 incluyen, entre otros: sensores de temperatura 120, 122 y 124; sensores de presión 126, 128 y 130; sensores de caudal 134, 136 y 138; el sensor de oxigenación/hematocrito 140; y electrodos 142 y 144. El subsistema de adquisición de datos 147 también

incluye: un conjunto de sensores Hall 388 y un codificador del eje 390 del conjunto de la bomba de perfusión 106; sensores de batería 362a-362c para detectar si las baterías 352a-352c, respectivamente, están suficientemente cargadas; un sensor de disponibilidad de energía externa 354 para detectar si hay alimentación de CA externa disponible; un sensor de la batería 370 del módulo de la interfaz del operador para detectar el estado de carga de la batería del módulo de la interfaz del operador; y un sensor de presión de gas 132 para detectar el flujo de gas desde la cámara de flujo de gas 176. Ahora se describirá cómo el sistema 100 usa la información del subsistema de adquisición de datos 147 con respecto a los subsistemas de calentamiento 149, administración de energía 148, bombeo 153, tratamiento de datos 151 e interfaz del operador 146, que se muestran con más detalle en las FIGS. 13-17J, respectivamente.

El subsistema de calentamiento 149 se representa en el diagrama de bloques de la FIG. 13. Con referencia continua también a la FIG. 1, el subsistema de calentamiento 149 controla la temperatura del líquido de perfusión 108 dentro del sistema 100 mediante un abordaje de doble bucle de realimentación. En el primer bucle 251 (el bucle de la temperatura del líquido de perfusión), el sensor con termistor de la temperatura del líquido de perfusión 124 proporciona dos señales (con tolerancia a errores) 125 y 127 al controlador 150. Las señales 125 y 127 son indicativas de la temperatura del líquido de perfusión 108 cuando sale del conjunto calentador 110. El controlador 150 regula las señales de activación 285 y 287 a los impulsores 247 y 249, respectivamente. Los impulsores 247 y 249 convierten las correspondientes señales de nivel digital 285 y 287 del controlador 150 en señales de activación del calentador 281 y 283, respectivamente, que tienen niveles de corriente suficientes para activar el primer 246 y segundo 248 calentadores para calentar el líquido de perfusión 108 dentro de un intervalo de temperatura seleccionado por el operador. En respuesta a que el controlador 150 detecte que las temperaturas del líquido de perfusión 125 y 127 están por debajo del intervalo de temperatura seleccionado por el operador, ajusta las señales de activación 281 y 283 al primer 246 y segundo 248 calentadores, respectivamente, a un nivel suficiente para continuar calentando el líquido de perfusión 108. Por el contrario, en respuesta a que el controlador 150 detecte que las temperaturas del líquido de perfusión 125 y 127 están por encima del intervalo de temperatura seleccionado por el operador, reduce las señales de activación 281 y 283 al primer 246 y segundo 248 calentadores, respectivamente. En respuesta a la detección de que la temperatura del líquido de perfusión 108 está dentro del intervalo de temperatura seleccionado por el operador, el controlador 150 mantiene las señales de activación 281 y 283 a niveles constantes o sustancialmente constantes.

Preferentemente, el controlador 150 varía las señales de activación 281 y 283 sustancialmente del mismo modo. Sin embargo, no tiene por qué ser así. Por ejemplo, cada calentador 246 y 248 puede responder de manera diferente a una señal de impulso de nivel de tensión o corriente particular. En tal caso, el controlador 150 puede impulsar cada calentador 246 y 248 a un nivel ligeramente diferente para obtener la misma temperatura de cada uno. Según una característica, los calentadores 246 y 248 tienen cada uno un factor de calibración asociado, que el controlador 150 almacena y emplea para determinar el nivel de una señal de activación concreta que debe proporcionar a un calentador concreto para lograr un resultado de temperatura concreto. En ciertas configuraciones, el controlador 150 fija uno de los termistores del sensor doble 124 como el termistor predeterminado, y utilizará la lectura de temperatura del termistor predeterminado en los casos en que los termistores proporcionen dos lecturas de temperatura diferentes. En ciertas configuraciones, cuando las lecturas de temperatura están dentro de un intervalo predefinido, el controlador 150 usa la más alta de las dos lecturas. Los impulsores 247 y 249 aplican las señales de activación del calentador 281 y 283 a los conductores de activación correspondientes 282a y 282b en el conjunto calentador 110.

En el segundo bucle 253 (el bucle de temperatura del calentador), los sensores de temperatura del calentador 120 y 122 proporcionan señales 121 y 123, indicativas de las temperaturas de los calentadores 246 y 248, respectivamente, al controlador 150. Según la realización ilustrada, se establece un máximo de temperatura para los calentadores 246 y 248 (por ejemplo, de manera predeterminada o por selección del operador), por encima del cual no se permite que aumenten las temperaturas de los calentadores 246 y 248. A medida que las temperaturas de los calentadores 246 y 248 aumentan y se aproximan al máximo de temperatura, los sensores 121 y 123 lo indican al controlador 150, que baja entonces las señales de activación 281 y 283 a los calentadores 246 y 248 para reducir o detener el suministro de energía a los calentadores 246 y 248. Por lo tanto, mientras que una señal de baja temperatura 125 o 127 del sensor de temperatura de fluido de perfusión 124 puede hacer que el controlador 150 aumente la potencia a los calentadores 246 y 248, los sensores de temperatura de calentador 120 y 122 aseguran que los calentadores 246 y 248 no se impulsen en un grado que haga que sus respectivas placas calentadoras 250 y 252 se calienten lo suficiente como para dañar el fluido de perfusión 108. Según diversas realizaciones ilustrativas, el controlador 150 está configurado para mantener la temperatura del fluido de perfusión entre aproximadamente 32 °C y alrededor de 37°C, o entre unos 34 °C y alrededor de 36°C. De acuerdo con un modo de realización ilustrativo adicional, el controlador 150 se ajusta para limitar la temperatura máxima de las placas calentadoras 250 y 252 a menos de aproximadamente 38 °C, 39 °C, 40 °C, 41 °C, o 42 °C.

Como puede verse, el segundo bucle 253 está configurado para invalidar el primer bucle 251, si es necesario, de manera que las lecturas de temperatura de los sensores de temperatura 120 y 122 que indican que los calentadores 246 y 248 se aproximan a la temperatura máxima permisible invalidan el efecto de cualquier señal

de temperatura baja del sensor de temperatura del líquido de perfusión 124. A este respecto, el subsistema 149 garantiza que la temperatura de las placas calentadoras 250 y 252 no se eleve por encima de la temperatura máxima permisible, incluso si la temperatura del líquido de perfusión 108 no ha alcanzado el valor de temperatura seleccionado por el operador. Esta función de invalidación es particularmente importante durante situaciones de error. Por ejemplo, si los dos sensores de temperatura del líquido de perfusión 124 fallan, el segundo bucle 253 impide que el conjunto calentador 110 se sobrecaliente y dañe el líquido de perfusión 108 conmutando el control exclusivamente a los sensores de temperatura del calentador 120 y 122 y bajando el punto de ajuste de la temperatura a un bajo más valor. Según una característica, el controlador 150 tiene en cuenta dos constantes de tiempo asignadas a los retardos asociados con las determinaciones de temperatura de los calentadores 246 y 248 y del líquido de perfusión 108 para optimizar la respuesta dinámica de los controles de temperatura.

La FIG. 14 representa un diagrama de bloques del sistema de administración de energía 148 para proporcionar energía con tolerancia a errores al sistema 100. Como se muestra, el sistema 100 se puede alimentar con una de cuatro fuentes: por una fuente de CA externa 351 (por ejemplo, 60 Hz, 120 VCA en Norteamérica o 50 Hz, 230 VCA en Europa) o por cualquiera de las tres baterías independientes 352a-352c. El controlador 150 recibe datos de un sensor de disponibilidad de tensión de la línea de CA 354, que indica si hay tensión de CA 351 disponible para su uso por parte del sistema 100. En respuesta a que el controlador 150 detecte que no hay tensión de CA 351 disponible, el controlador 150 indica a los circuitos de conmutación de energía 356 que proporcionen energía del sistema alta 358 de una de las baterías 352a-352c. El controlador 150 determina a partir de los sensores de carga de las baterías 362a-362c cuál de las baterías disponibles 352a-352c está más cargada, y después pone esa batería en funcionamiento por medio de la red de conmutación 356.

De forma alternativa, en respuesta a que el controlador 150 detecte que hay tensión de CA externa 351 disponible, determina si debe usar la tensión de CA disponible 351 (es decir, después de su rectificación) para proporcionar energía al sistema 358 y para proporcionar energía al módulo de la interfaz del usuario 146, para cargar una o más de las baterías 352a-352c y/o para cargar la batería interna 368 del módulo de la interfaz del usuario 146, que también tiene su propio cargador y controlador de carga interno. Para usar la tensión de CA disponible 351, el controlador 150 conduce la tensión de CA 351 a la fuente de alimentación 350 mediante señales a través del sistema de conmutación 364. La fuente de alimentación 350 recibe la tensión de CA 351 y la convierte en corriente CC para proporcionar energía al sistema 100. La fuente de alimentación 350 es universal y puede manejar cualquier frecuencia o tensión de red comúnmente utilizada en todo el mundo. Según la realización ilustrativa, en respuesta a una indicación de batería baja de uno o más de los sensores de batería 362a-362c, el controlador 150 también dirige la energía a través de la red de conmutación 364 y el circuito de carga 366 a la batería adecuada. En respuesta a que el controlador 150 reciba una señal de batería baja del sensor 370, también o de forma alternativa dirige un tensión de carga 367 a la batería 368 de la interfaz del usuario. Según otra característica, el subsistema 148 de administración de energía selecciona las baterías para alimentar el sistema 100 en orden de carga mínima primero, conservando las baterías más cargadas. Si el usuario retira la batería que se está utilizando en ese momento para alimentar el sistema 100, el subsistema 148 de administración de energía cambia automáticamente a la siguiente batería menos cargada para continuar alimentando el sistema 100.

Según otra característica, el subsistema de administración de energía 148 también emplea un mecanismo de bloqueo para evitar que se retire más de una de las baterías 352a-352c del sistema 100 en un momento dado. Si se retira una batería, las otras dos se bloquean mecánicamente en su lugar dentro del sistema 100. A este respecto, el sistema 148 proporciona un nivel de tolerancia a errores para ayudar a garantizar que siempre esté disponible una fuente de energía 358 para el sistema 100.

El subsistema de bombeo 153 de la FIG. 11 se describirá ahora con más detalle con referencia a las FIGS. 15 y 16. Más particularmente, la FIG. 15 es un diagrama de bloques conceptual que representa el subsistema de bombeo ilustrativo 153, y la FIG. 16 muestra un ECG ejemplar 414 de un corazón 102 sincronizado con una onda ejemplar 385 que representa la salida de bombeo del subsistema 153. El ECG 414 que se muestra en la FIG. 16 tiene picos P, Q, R, S, T y U. El subsistema de bombeo 153 incluye la bomba de líquido de perfusión 106 conectada interoperativamente al conjunto de la interfaz de la bomba 300, como se describió con más detalle anteriormente con referencia a las FIGS. 8A-10. Como se muestra en la FIG. 15, el controlador 150 acciona el subsistema de bombeo 153 enviando una señal de activación 339 a un motor de la bomba trifásico sin escobillas 360 utilizando la realimentación del sensor Hall. La señal de activación 339 hace girar el eje del motor de la bomba 337, haciendo de este modo que el tornillo de la bomba 341 mueva arriba y/o abajo el impulsor de la bomba 334. Según la realización ilustrativa, la señal de activación 339 se controla para cambiar una dirección de giro y una velocidad de giro del eje del motor 337 para hacer que el impulsor de la bomba 334 se mueva hacia arriba y hacia abajo cíclicamente. Este movimiento cíclico bombea el líquido de perfusión 108 a través del sistema 100.

En funcionamiento, el controlador 150 recibe una primera señal 387 de los sensores Hall 388 situados integralmente dentro del eje del motor de la bomba 337 para indicar la posición del eje del motor de la bomba 337 con el fin de conmutar la corriente del bobinado del motor. El controlador 150 recibe una segunda señal

de más resolución 389 de un sensor codificador del eje 390 que indica una posición de giro precisa del tornillo de la bomba 341. A partir de la posición actual de la fase de conmutación del motor 387 y la posición de giro actual 389, el controlador 150 calcula la señal de activación adecuada 339 (magnitud y polaridad) para provocar el cambio de giro necesario en el eje del motor 337 para provocar el cambio de posición vertical adecuado en el tornillo de la bomba 341 para lograr la acción de bombeo deseada. Variando la magnitud de la señal de activación 339, el controlador 150 puede variar la velocidad de bombeo (es decir, con qué frecuencia se repite el ciclo de bombeo) y variando los cambios de la dirección de giro, el controlador 150 puede variar el volumen de expulsión de bombeo (por ejemplo, variando hasta dónde se mueve el impulsor de la bomba 334 durante un ciclo). En términos generales, la velocidad de bombeo cíclico regula la velocidad pulsátil a la que se proporciona el líquido de perfusión 108 al corazón 102, mientras que (para una velocidad determinada) la carrera de bombeo regula el volumen del líquido de perfusión 108 proporcionado al corazón 102.

Tanto la velocidad como el volumen de expulsión afectan al caudal, e indirectamente a la presión, del líquido de perfusión 108 hacia y desde el corazón 102. Como se mencionó con respecto a la FIG. 1, el sistema incluye tres sensores de caudal 134, 136 y 138, y tres sensores de presión 126, 128 y 130. Como se muestra en la FIG. 15, los sensores 134, 136 y 138 proporcionan las señales de caudal 135, 137 y 139 correspondientes al controlador 150. De forma similar, los sensores 126, 128 y 130 proporcionan las señales de presión 129, 131 y 133 correspondientes al controlador 150. El controlador 150 emplea todas estas señales en la retroalimentación para asegurar que los comandos que está enviando a la bomba de perfusión 106 tienen el efecto deseado en el sistema 100. En algunos casos, y como se comenta a continuación con más detalle con referencia a las FIGS. 17A-17J, el controlador 150 puede generar diversas alarmas en respuesta a una señal que indica que un caudal o presión de fluido particular está fuera de un intervalo aceptable. Además, el empleo de múltiples sensores permite que el controlador 150 distinga entre un problema mecánico (por ejemplo, un bloqueo de conductos) en el sistema 100 y un problema biológico en el corazón 102.

El sistema de bombeo 153 puede configurarse para controlar la posición del impulsor de la bomba 334 durante cada momento del ciclo de bombeo para permitir una tasa de bombeo y perfiles volumétricos ajustados con precisión. Esto a su vez permite que el sistema de bombeo 153 suministre líquido de perfusión 108 al corazón con cualquier patrón pulsátil deseado. Según una realización ilustrativa, la posición rotacional del eje 337 es detectada por el codificador del eje 390 y ajustada por el controlador 150 al menos en unos 100 incrementos por revolución. En otra realización ilustrativa, el codificador del eje 390 detecta la posición de giro del eje 337 y el controlador 150 la ajusta al menos unos 1000 incrementos por revolución. Según otra realización ilustrativa, la posición rotacional del eje 337 es detectada por el codificador de eje 390 y ajustada por el controlador 150 al menos en unos 2000 incrementos por revolución. La posición vertical del tornillo de la bomba 341 y, por tanto, del impulsor de la bomba 334 está calibrada inicialmente a una posición cero o básica, correspondiente a una posición de referencia del tornillo de la bomba 341.

Según la realización ilustrativa, la precisión posicional del subsistema de bombeo 153 permite que el controlador 150 regule con precisión el bombeo del líquido de perfusión 108 a través del corazón 102. Este proceso de sincronización del flujo pulsátil del líquido de perfusión a la frecuencia natural del corazón se denomina en el presente documento "sincronización de onda r", que se describe con referencia continua a las FIGS. 2, 15 y 16. Un corazón que funciona normalmente tiene un ciclo de bombeo en dos fases, diástole y sístole. Durante la fase diastólica, también llamada "fase de reposo", las aurículas del corazón 157 y 152 se contraen, haciendo que se abran las válvulas entre las aurículas 157 y 152 y los ventrículos 154 y 156 para permitir que la sangre fluya a los ventrículos 154 y 156 y los llene. Durante la fase sistólica, los ventrículos llenos expulsan la sangre y las aurículas 157 y 152 se abren y se llenan de sangre. La expansión y contracción cíclica del corazón 102 durante este proceso se puede representar mediante un gráfico de la forma de onda del ECG ventricular del corazón, que se muestra en 414 en la FIG. 16. La FIG. 16 representa la forma de onda del ECG 414 sincronizada con una onda ejemplar 385 representativa de una salida de bombeo por parte del subsistema 153.

El subsistema de bombeo 153 está configurado para proporcionar la salida máxima en un momento que dará como resultado la administración de líquido 108 al corazón 102 en el momento más beneficioso. En la realización ilustrada, en el modo retrógrado, el subsistema de bombeo 153 está configurado para bombear líquido 108 hacia el corazón 102 de manera que la salida máxima de la bomba 382 se produce durante la fase diastólica del corazón, que comienza después del pico S que se muestra en la FIG. 16 y es cuando el ventrículo izquierdo 156 ha terminado de expulsar el líquido de perfusión 108 a través de la aorta 158. La sincronización de la salida de la bomba de este modo permite al usuario maximizar la inyección del líquido de perfusión 108 a través de la aorta 158 y hacia el seno coronario 155. El bombeo sincronizado se realiza iniciando el bombeo en el punto 377 de la onda 385, que es un punto anterior al punto 382 y corresponde al pico del impulso de la onda r del corazón 380 y el centro de la sístole ventricular. El punto 377 se selecciona para tener en cuenta el retardo entre el momento en que se envía una señal desde el controlador 150 para comenzar a bombear el líquido y el momento de la llegada real del líquido bombeado 108 al corazón 102. En otro ejemplo, durante el modo de flujo normal donde el lado izquierdo del corazón se llena y expulsa fluido de perfusión (como se describe con más detalle con referencia a la FIG. 24A), el controlador 150 sincroniza el subsistema de bombeo 153 para comenzar a bombear en un período de tiempo fijo después de la onda r 380, de modo de coincidir

con el ciclo de llenado natural de la aurícula izquierda 152. El operador puede ajustar y afinar la sincronización mediante una rutina preprogramada en el software operativo del sistema 100 y/o accionando manualmente los controles del área de visualización de la interfaz del usuario 410, como se describe con más detalle a continuación en referencia a las FIGS. 17A-17J.

5

Para lograr la salida sincronizada de la bomba, el controlador 150 predice cuándo se producirán los impulsos de la onda r del corazón 380 y hace que la bomba bombee en el momento adecuado durante el ECG 414. Para hacer esta predicción, el controlador 150 determina la duración de varios impulsos de la onda r 380 a partir de las señales eléctricas 379 y 381 obtenidas de los electrodos 142 y 144, respectivamente. A partir de estos impulsos, el controlador 150 determina el tiempo que transcurre desde un impulso 380 al siguiente, y utiliza esta información para calcular una media móvil del período que separa dos impulsos de la onda r secuenciales. A partir de esta información, el controlador 150 proyecta el momento de la siguiente onda r (y a partir de la proyección determina el tiempo antes o después de la onda r proyectada en que debería comenzar el bombeo para lograr una salida óptima) sumando el tiempo medio que separa dos impulsos secuenciales de ondas r al momento de la onda r anterior 380. Basándose en esta media móvil del tiempo de separación entre ondas r, el controlador 150 tiene la opción de ajustar el tiempo de salida de la bomba en relación con las ondas r posteriores, como se refleja en el movimiento de la onda 385 hacia la izquierda o la derecha a lo largo del ECG 414, indicado por la flecha 383 en la FIG. 16. El ajuste de la onda 385 permite de este modo al usuario ajustar y personalizar el tiempo de salida de la bomba 106 para optimizar el llenado del corazón. Además, también se puede ajustar la bomba 106 para aumentar o disminuir el volumen de expulsión de la bomba para personalizar el volumen de líquido 108 proporcionado por la bomba 106, y esto puede hacerse de forma conjunta o independiente de la sincronización de la onda r.

10

15

20

25

Hay que señalar que, aunque el subsistema 153 se sincroniza particularmente con el ciclo de la onda r 385, no tiene por qué ser así. En modos de realización ilustrativos alternativos, el subsistema 153 puede bombear en sincronía con cualquier característica disponible del corazón, incluyendo presiones de líquido dentro o fuera de una cámara o vaso determinado. Además, el subsistema 153 se puede programar para bombear con cualquier patrón arbitrario, ya sea periódico o no.

30

Con referencia de nuevo a la FIG. 11, el subsistema de tratamiento de datos 151 recibe y almacena datos e información del sistema de los demás subsistemas. Los datos y demás información se pueden descargar a un dispositivo de memoria portátil y organizarlos en una base de datos, como lo desee un operador. Un operador puede acceder a los datos e información almacenados y visualizarlos a través del subsistema de interfaz del operador 146.

35

Pasando ahora al subsistema de interfaz del operador 146, las FIGS. 17A-17J muestran diversas pantallas de visualización ilustrativas del subsistema de interfaz del operador 146. Las pantallas de visualización de las FIGS. 17A-17J permiten al operador recibir información del sistema 100 y enviarle comandos. La FIG. 17A representa una pantalla de visualización de "página de inicio" de nivel superior 400 según un ejemplo ilustrativo. Desde la pantalla de visualización 400 un operador puede acceder a todos los datos disponibles del subsistema de adquisición de datos 147, y puede enviar cualquier comando deseado al controlador 150. Como se describe con más detalle en referencia a las FIGS. 17B-17J, la pantalla 400 de la FIG. 17A también puede permitir que el operador acceda a pantallas de visualización más detalladas para obtener información, proporcionar comandos y configurar parámetros seleccionables por el operador.

40

45

Con referencia continuada a la FIG. 1, la pantalla de visualización 400 incluye un área de visualización 402, que muestra una serie de indicaciones numéricas y gráficas relativas al funcionamiento del sistema 100. En particular, el área de visualización 402 incluye una lectura numérica de la presión aórtica de salida (PAo) 404 del líquido de perfusión 108 que sale de la interfaz de la aorta 162 en el conjunto de la cámara de órganos 104, una representación de la forma de onda 406 de la presión del líquido aórtico (PAo) 404, y una imagen de alarma de PAo 408 que indica si la presión del líquido 404 es demasiado alta o demasiado baja (la alarma 408 se muestra "desconectada" en la FIG. 17A). La pantalla de visualización 400 también incluye un área de visualización 410 que tiene una indicación numérica 412 de la frecuencia a la que late el corazón 102, un ECG 414 del corazón 102, una imagen de alarma de frecuencia cardíaca (FC) 416 que indica si la FC 412 se halla por encima o por debajo de los umbrales establecidos por el operador, y un registro de tiempo 418 que indica cuánto tiempo ha estado funcionando el sistema 100, incluido el tiempo de cebado (que se analiza con más detalle a continuación con referencia a la FIG. 29A). Una pantalla numérica 419 muestra la cantidad de tiempo durante la cual el sistema 100 ha estado soportando el corazón 102. La alarma indicadora 413 indica cuándo se supera un límite de tiempo preestablecido por el operador.

50

55

60

La pantalla de visualización 400 incluye varias áreas de visualización adicionales 420, 424, 432, 438, 444, 450, 456, 460, 462, 466, 472, 480 y 482. El área de visualización 420 muestra una lectura numérica de la presión arterial pulmonar (PAP) 422. La PAP 422 es una indicación de la presión del líquido de perfusión 108 que fluye desde la arteria pulmonar 164 del corazón, determinada por el sensor de presión 130. El área de visualización 420 también proporciona un indicador de alarma de PAP 424, que señala cuando el PAP 422 está fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El área de visualización 426 indica la temperatura (Temp) 428 del

65

líquido de perfusión 108 cuando sale del calentador 110. El área de visualización 426 también incluye un indicador de alarma de Temp 430, que señala en respuesta a que la Temp 428 esté fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El límite superior del intervalo preestablecido por el operador se muestra en 427. El área de visualización 432 muestra una lectura numérica del hematocrito (Hto) 434 del líquido de perfusión 108 y un indicador de alarma de Hto 436 para señalar al operador si el Hto 434 cae por debajo de un umbral preestablecido por el operador. El área de visualización 438 muestra la saturación de oxígeno (SO₂) 440 del líquido de perfusión 108. El área de visualización 438 también incluye una alarma de SO₂ 442 para indicar si el SO₂ 440 del líquido de perfusión 108 cae por debajo de un umbral preestablecido por el operador. El área de visualización 444 indica el caudal de salida de la aorta (CAo) 446 del líquido de perfusión 108 cuando fluye fuera de la aorta 158. El CAo 446 se determina mediante el sensor de caudal 134. La alarma de CAo 448 indica si el caudal 446 cae fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El área de visualización 450 muestra el caudal de la cámara de órganos (CF) 452. El CF 452 es una indicación del caudal del líquido de perfusión 108 cuando sale de la cámara de órganos 104, determinado por el sensor de caudal 136. El área de visualización 450 también incluye una alarma de CF 454, que señala en respuesta al CF 454 cuando cae fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El área de visualización 456 incluye un gráfico 458 para indicar cuándo se está produciendo una transferencia de archivos a la tarjeta de memoria.

El área de visualización 460 muestra una representación gráfica 459 del grado de carga de cada una de las baterías 352a-352c (descrito anteriormente con referencia a la FIG. 14). El área de visualización 460 también proporciona una indicación numérica 461 del tiempo restante durante el cual las baterías 352a-352c pueden continuar alimentando el sistema 100 en el modo de funcionamiento actual. El área de visualización 462 identifica si el módulo de la interfaz del operador 146 está funcionando de forma inalámbrica 464, junto con una representación gráfica 463 de la intensidad de la conexión inalámbrica entre el módulo de la interfaz del operador 146 y el resto del sistema 100. El área de visualización 462 también proporciona la indicación gráfica 467 de la carga restante en la batería del módulo de la interfaz del operador 368 (descrita anteriormente con referencia a la FIG. 14) y una indicación numérica 465 del tiempo restante durante el cual la batería 368 del módulo de la interfaz del operador puede alimentarlo en un modo de funcionamiento inalámbrico. El área de visualización 466 indica el caudal 468 de oxígeno desde la cámara de flujo de gas 176. También proporciona una indicación gráfica 469 de lo lleno que está un depósito de oxígeno incorporado, y una indicación numérica 470 del tiempo restante antes de que se agote el depósito de oxígeno incorporado. El área de visualización 472 muestra la frecuencia cardíaca del corazón 102, y el plazo 476 para el cual se ha canulado el corazón 102 en el sistema 100. Este campo es un duplicado del campo 419 mencionado anteriormente. Las áreas de visualización 480 y 482 muestran la hora y fecha actuales, respectivamente, de funcionamiento del sistema 100.

Al accionar un dial (o un ratón, u otro dispositivo de control), como el dial 626 que se muestra en la FIG. 18A, en la interfaz del operador 146, se abre un menú de configuración 484, como el que se muestra en la pantalla de visualización 401 de las FIGS. 17B. Como se muestra, al acceder al menú de configuración 484 se cubren las áreas de visualización 402 y 410, de modo que ya no muestran las representaciones gráficas de la presión 406 y la frecuencia cardíaca 414, aunque continúan mostrando información alfabética/numérica crítica. Como también se muestra, todas las demás áreas de visualización permanecen sin cambios. Esto permite que un operador ajuste el funcionamiento del sistema 100 mientras continúa controlando información crítica. Según una característica, el menú de configuración 484 permite al operador preprogramar los parámetros operativos deseados para el sistema 100. Utilizando la pantalla de visualización 401, el operador puede ver/editar alarmas del modo operativo y diastólico (o retrógrado) seleccionando los campos 488 y 490, respectivamente. El operador puede fijar opciones gráficas determinada de ECG y PAI seleccionando los campos 492 y 494. Además, el operador puede fijar el caudal de oxígeno y la temperatura del líquido de perfusión seleccionando los campos 496 y 498, respectivamente. Seleccionar el campo 500 permite al operador fijar la hora y la fecha, mientras que seleccionar el campo 502 permite al operador seleccionar el idioma en el que se muestra la información. En la parte inferior del campo de visualización 484, el operador tiene la opción de volver 504 a la pantalla de visualización 400, cancelar 506 cualquier cambio realizado en los ajustes operativos, guardar 508 los cambios como nuevos valores predeterminados o restablecer 510 los ajustes operativos a los valores predeterminados de fábrica.

Con referencia a las FIGS. 17C-17D, seleccionando el campo de ver/editar alarmas de modo de trabajo 488 causa que el diálogo de alarmas de modo de trabajo 512 de FIG. 17D se abra dentro del campo de visualización 484 de FIG. 17C. El diálogo del modo operativo 512 muestra los parámetros asociados con el modo de flujo normal (descrito anteriormente con referencia a las FIGS. 1 y 3) e incluye un campo para fijar umbrales numéricos para cada una de las alarmas del modo de flujo normal. Más específicamente, el diálogo 512 incluye: campo de alarma de CF 514; campo de alarma de PAP 516; campo de alarma de PAo 518; campo de alarma de PAI 520; campo de alarma de temperatura del líquido de perfusión 524; campo de alarma de SO₂ 526; campo de alarma de Hto 528; y campo de alarma de FC 530. Seleccionando un campo de alarma determinado y/o accionando las flechas hacia arriba 532 o hacia abajo 534, un operador puede ajustar los umbrales superiores y/o inferiores aceptables para cada uno de los parámetros asociados con cada una de las alarmas. El diálogo 512 también incluye gráficos de alarma 536a-536i, cada uno de los cuales está asociado con una alarma determinada del modo de flujo normal. El operador puede activar/desactivar cualquiera de las alarmas

anteriores del modo de flujo normal seleccionando el gráfico de alarma asociado 536a-536i. Cualquier cambio realizado usando el diálogo 512 se refleja en los campos correspondientes en la pantalla de visualización 400 de la FIG. 17A.

- 5 Con referencia a las FIGS. 17A, 17B y 17E, al seleccionar el campo 490 de ver/editar alarmas del modo no operativo se abre el cuadro de diálogo 538 de alarmas del modo de reposo de la FIG. 17E dentro del campo de visualización 484 de la FIG. 17C. El diálogo del modo de reposo 538 muestra los parámetros asociados con el modo de flujo retrógrado (descrito anteriormente con referencia a las FIGS. 1 y 4) e incluye un campo para fijar umbrales numéricos para cada una de las alarmas del modo de flujo retrógrado. Según el ejemplo ilustrativo, las alarmas disponibles para los modos de flujo normal y retrógrado son similares, pero no necesariamente iguales. Además, incluso para aquellas que son iguales, los umbrales pueden diferir. En consecuencia, el operador puede seleccionar diferentes alarmas y/o diferentes umbrales para cada modo de flujo de funcionamiento. Más específicamente, el diálogo 538 incluye: campo de alarma de CF 540; campo de alarma de PAP 542; campo de alarma de CAo 544; campo de alarma de PAo 546; campo de alarma de PAI 548; campo de alarma de temperatura del líquido de perfusión 550; campo de alarma de SO2 552; campo de alarma de Hto 556; y campo de alarma de FC 558. Seleccionando un campo de alarma determinado y accionando las flechas hacia arriba 560 y/o hacia abajo 562, un operador puede ajustar los umbrales numéricos superiores y/o inferiores aceptables para cada uno de los parámetros asociados con cada una de las alarmas. El diálogo 538 también incluye gráficos de alarma 564a-564i, cada uno de los cuales está asociado con una alarma determinada del modo de flujo normal. El operador puede activar/desactivar cualquiera de las alarmas anteriores del modo de flujo normal seleccionando el gráfico de alarma asociado 564a-564i. Como es el caso del diálogo 512, cualquier cambio realizado usando el diálogo 538 se refleja en los campos correspondientes en la pantalla de visualización 400 de la FIG. 17A. En una aplicación, el sistema 100 se puede configurar para cambiar automáticamente entre conjuntos de límites de alarma para un modo de flujo determinado al cambiar el modo de flujo.

- Con referencia a las FIGS 17A, 17B, 17F y 17G, la interfaz del operador 146 también proporciona mecanismos gráficos para ajustar diversos parámetros. Por ejemplo, como se indicó anteriormente en referencia a la FIG. 16, una ventaja del área de visualización del usuario 402 es que permite al operador controlar (y ajustar) el bombeo del subsistema 153. El área de visualización 410 identifica la forma de onda del ECG 414 del corazón 102, y la pantalla 402 muestra en la forma de onda 406 la presión del líquido que fluye a través de la aorta. En estas dos pantallas, el operador puede controlar el efecto del perfil de bombeo sobre el ECG 414 del corazón, lo que permite al usuario ajustar el volumen de expulsión del subsistema de bombeo 153, para ajustar la velocidad del subsistema de bombeo 153 (y por tanto el caudal del líquido 108 bombeado a través del sistema 100), para imponer manualmente, o ajustar un tiempo de activación del subsistema (por ejemplo, imponiendo un retardo fijo entre la onda r 380 y el inicio del ciclo de bombeo), o programar automáticamente el subsistema de bombeo 153 para bombear en un momento predeterminado a lo largo de la forma de onda del ECG del corazón 414, según sea necesario para llenar adecuadamente el corazón en función de si el corazón se está perfundiendo en modo retrógrado o normal. Estos ajustes de bombeo pueden realizarse mediante el uso de varios marcos gráficos de la interfaz del operador 146. A modo de ejemplo, en respuesta a un operador que selecciona la opción de marco gráfico de ECG 492 situada en el campo de visualización 484 de la pantalla de visualización 401, la interfaz del operador 146 muestra el diálogo 568 de la FIG. 17F. El diálogo 568 muestra una representación gráfica 572 del ECG 414 junto con un cursor 570. La posición del cursor 570 indica el punto en el que el subsistema de bombeo 153 iniciará una carrera de bombeo de salida (es decir, la parte del ciclo de bombeo en la que el motor de la bomba 106 impulsará el líquido de perfusión 108 al corazón 102) con respecto al ECG 414 del corazón 102. Haciendo girar un mando mecánico 626 (que se muestra en las FIGS. 18A y 18B) en la interfaz del operador 146, el operador mueve la posición del cursor 570 para ajustar cuándo iniciará el subsistema de bombeo 153 la carrera de bombeo de salida con relación al impulso de onda r 380. Como se describió anteriormente con respecto a las FIGS. 15 y 16, el subsistema de bombeo 153 recibe una señal de la onda r 380 de los sensores de ECG 142 y 144. El subsistema de bombeo 153 usa la señal de la onda r 380 junto con la información de ajuste de bombeo del cursor 570 para sincronizar el bombeo de líquido de perfusión con el latido del corazón 102. En otro ejemplo, en respuesta a un operador que presiona el botón de ajuste de la bomba 625, la interfaz del operador 146 muestra el diálogo 574 de la FIG. 17G. Desde el diálogo 574, el operador puede seleccionar el puntero 576 y girar el mando 626 para encender y apagar el motor de la bomba 106. Además, el operador puede seleccionar el gráfico de barras 578 y girar el mando 626 para ajustar el volumen de líquido que se bombea, que se muestra en litros/minuto.

- La interfaz del operador 146 también proporciona diversos mensajes de advertencia/recordatorio. A modo de ejemplo, en la FIG. 17H, la interfaz del operador 146 muestra un mensaje para recordarle al operador que se conecte a la alimentación de CA para recargar las baterías. Este mensaje aparece, por ejemplo, en respuesta a que el controlador 150 detecte una situación inminente de batería baja. La interfaz del operador 146 muestra el mensaje de la FIG. 17I para confirmar que el usuario desea entrar en el modo de espera y para recordar al operador que inserte un dispositivo de memoria portátil, como un disco magnético u óptico, una unidad de disco portátil, una tarjeta de memoria flash u otro dispositivo de memoria adecuado, para descargar y almacenar información con respecto a un uso particular del sistema 100. La interfaz del operador 146 muestra los mensajes de error, tales como el mensaje de error de la FIG. 17J, en respuesta a la incidencia de un error

identificable. Los mensajes de error de la FIG. 17J incluyen, por ejemplo, información del error 580 para ayudar a un técnico de mantenimiento a diagnosticar y/o reparar el error.

5 Habiendo descrito los sistemas y procedimientos de control ilustrativos para lograr el funcionamiento del sistema 100, se analizarán ahora elementos mecánicos ilustrativos del sistema 100, junto con una división ilustrativa de componentes entre el módulo desechable 634 de un solo uso y las unidades del módulo multiuso 650. Más particularmente, las FIGS. 18A-18B muestran una implementación mecánica 600 del sistema de la FIG. 1, según un ejemplo ilustrativo. Como se muestra, la aplicación ilustrativa 600 incluye una carcasa 602 y un carro 604. La carcasa 602 se divide conceptualmente en secciones de carcasa superior 602a e inferior 602b, e incluye los lados delantero 606a, trasero 606b, izquierdo 606c y derecho 606d. El carro 604 incluye una plataforma 608 y ruedas 610a-610d para transportar el sistema 600 de un lugar a otro. Un pestillo 603 asegura la carcasa 602 al carro 604. Para ayudar más a la portabilidad, el sistema 600 también incluye un asa 610 articulada en la sección superior 602a del lado izquierdo 606c de la carcasa 602, junto con dos asas 612a y 612b montadas rígidamente en la sección inferior 602b de los lados izquierdo 606c y derecho 606d de la carcasa 602.

La carcasa 602 incluye además una parte superior extraíble 614, y un panel delantero 615 que tiene un panel superior 613 y un panel medio 616 articulado a un panel inferior 617 mediante las bisagras 616a y 616b. La parte superior 614 incluye las asas 614a y 614b para facilitar su extracción. En el modo de realización ilustrado, el panel superior 613 está atornillado, empernado o unido de otro modo a la parte superior 614, de modo que la extracción de la parte superior 614 también extrae el panel 613.

Como se muestra en la FIG. 18A, el sistema 600 incluye un cable de alimentación de CA 618, junto con un bastidor 620 para asegurar el cable de alimentación 618, ambos situados en la sección inferior 602b del lado izquierdo 606c de la carcasa 602. Un conmutador de restablecimiento del software 622, también situado en la sección inferior 602b del lado izquierdo 602c, permite a un operador reiniciar el software y la electrónica del sistema.

Como se muestra en las FIGS. 18A y 18B, la aplicación 600 también incluye el módulo de la interfaz del operador 146, junto con una base 623 para sujetar el módulo de la interfaz del operador 146. El módulo de la interfaz del operador 146 incluye una pantalla 624 para mostrar información a un operador, por ejemplo, por medio de las pantallas de visualización de las FIGS. 17A-17J. Como se mencionó anteriormente, el módulo de la interfaz del operador 146 también incluye un mando giratorio y pulsable 626 para seleccionar entre los diversos parámetros y pantallas de visualización de las FIGS. 17A-17J. El mando 626 también se puede usar para fijar parámetros para el control automático del sistema 100, así como para proporcionar control manual sobre el funcionamiento del sistema 100. Por ejemplo, el botón 626 se puede usar para dar instrucciones al controlador 150 para aumentar el caudal del líquido de perfusión, el caudal del gas, etc. Como también se analizó anteriormente con respecto a las FIGS. 1, 14 y 17A-17J, el módulo de la interfaz del operador 146 incluye su propia batería 368 y puede retirarse de la base 623 y usarse en un modo inalámbrico. Mientras está en la base 623, las conexiones de alimentación permiten que se cargue el módulo de la interfaz del operador 146. Como se muestra, el módulo de la interfaz del operador también incluye botones de control 625 para controlar la bomba, silenciar o deshabilitar alarmas, entrar o salir del modo de espera, entrar en el modo de sincronización del ECG o ajustarlo e iniciar el reloj de perfusión, que inicia la visualización de los datos obtenidos durante la preservación de órganos.

Como se muestra en la FIG. 18B, la aplicación ilustrativa 600 también incluye un compartimento de baterías 628 y un alojamiento para el depósito de oxígeno 630, ambos situados en la sección inferior 602b del lado derecho 606d de la carcasa 602. Como se muestra, el compartimento de baterías 628 alberga las tres baterías del sistema 352a-352c, descritas anteriormente con respecto a la FIG. 14. Según una característica, el compartimento de baterías 626 incluye tres bloqueos de batería 632a-632c. Como se describió anteriormente con respecto a la FIG. 14, los bloqueos de batería 632a-632c interactúan mecánicamente de modo que solo una de las tres baterías 352a-352c se puede retirar en un momento dado.

El módulo desechable 634 y la unidad multiuso 650 están hechos de un material duradero pero ligero. En algunos ejemplos ilustrativos, se usa plástico de policarbonato para construir uno o más de los componentes de las unidades 634 y 650. Para reducir aún más el peso, el chasis 635 y el chasis de módulo multiuso 602 están hechos de materiales de bajo peso tales como, por ejemplo, compuestos epoxídicos de fibra de carbono, mezclas de plástico ABS y policarbonato, nailon reforzado con vidrio, acetal, ABS solo, aluminio o magnesio. Según un modo de realización ilustrativo, el peso del sistema 600 completo es inferior a aproximadamente 38,55 kg (85 libras), incluyendo el módulo multiuso, corazón, baterías, depósito de gas y líquidos de cebado, nutrición, conservantes y perfusión, e inferior a aproximadamente 22,68 kg (50 libras), excluyendo dichos elementos. Según otro modo de realización ilustrativo, el peso del módulo desechable 634 es inferior a aproximadamente 5,44 kg (12 libras), excluyendo todas las soluciones. Según un modo de realización ilustrativo adicional, el módulo multiuso 650, excluyendo todos los líquidos, las baterías 352a-352c y la reserva de oxígeno 172, pesa menos de aproximadamente 22,68 kg (50 libras).

Con referencia continua a las FIGS. 19A-19C, se muestran varias vistas de la implementación 600 de las FIGS. 18A y 18B con la parte superior 614 y el panel frontal superior 613 retirados y el panel medio frontal 616 abierto, según un ejemplo ilustrativo. Con referencia a las FIGS. 19A-19C, el sistema 100 está estructurado como un módulo desechable de un solo uso 634 (mostrado y descrito en detalle a continuación con referencia a las

5

10

FIGS. 24A-25C) y un módulo de uso múltiple 650 (mostrado sin el módulo de un solo uso en la FIG. 20). Como se analiza con más detalle a continuación, según una característica del ejemplo ilustrativo, todos los componentes del sistema 100 en contacto con la sangre están incluidos en el módulo desechable de un solo uso 634, de modo que después de su uso se puede desechar todo el módulo de un solo uso 634, instalar un nuevo módulo 634 y tener el sistema 100 disponible para su uso de nuevo en un plazo muy breve.

15

Según el ejemplo ilustrativo, el módulo de un solo uso 634 incluye un chasis 635 para sostener todos los componentes del módulo de un solo uso 634. Como se describe con más detalle con respecto a las FIGS. 24A-25C, los componentes del módulo de un solo uso 634 incluyen el conjunto de cámara de órganos 104, descrito anteriormente en detalle con respecto a las FIGS. 5A-5F, el depósito de fluido de perfusión 160, el oxigenador 114, la interfaz de bomba de fluido de perfusión 300 y todos los diversos conductos de flujo de fluido y componentes de monitorización periférica 633.

20

25

Como se muestra en las FIGS. 19A-20A, con la parte superior 614 retirada y el panel delantero 616 abierto, un operador tiene fácil acceso a muchos de los componentes de los módulos desechable 634 y multiuso 650. Por ejemplo, el operador puede instalar, retirar y ver los niveles de reserva de nutriente 116 y de conservante 118 del subsistema de nutrición 115. El operador también puede controlar el funcionamiento de la bomba de infusión 182 de nutrientes 116 y conservantes 118. El operador también puede canular un órgano, tal como el corazón 102, en el conjunto de la cámara de órganos 104. Como se describe con detalle a continuación con referencia a las FIGS. 21A-21C, esta configuración también proporciona al operador un acceso suficiente para instalar y/o retirar el módulo de un solo uso 634 hacia/desde el módulo multiuso 650.

30

35

La FIG. 20A muestra una vista en perspectiva delantera del módulo multiuso 650 con el módulo de un solo uso 634 retirado. Como se muestra, el módulo de uso múltiple 650 incluye: el carro 604; la sección inferior 602b de la carcasa 602, junto con todos los componentes montados externamente en ella, junto con los contenidos en ella (descritos con más detalle a continuación, con referencia a las FIGS. 21A-21C y 23A-23C); la sección superior 602a de la carcasa 602 y todos los componentes montados externamente en ella, incluyendo la cubierta superior 614, las manijas 610, 612a y 612b, y el panel frontal 616; el módulo de interfaz del operador 146; y el conjunto de motor de bomba de fluido de perfusión 106. Como se describe con detalle a continuación con referencia a las FIGS. 21A-21C, el módulo multiuso 650 también incluye un conjunto de soporte 638 para recibir y bloquear en su lugar el módulo de un solo uso 634.

40

45

50

55

Como se muestra en la FIG. 20A, según otra característica, la sección superior 602a de la carcasa 602 incluye una cubeta estanca a los líquidos 652, que está configurada para capturar cualquier líquido de perfusión 108 y/o solución nutritiva 116 y/o conservante 118 que pueda fugarse involuntariamente. La cubeta 652 también evita que cualquier líquido 108 o solución 116/118 fugado pase a la sección inferior 602b de la carcasa 602. De esta forma, la cubeta 652 protege los componentes electrónicos del sistema 100 de dicho líquido 108 o solución 116/118 fugados. Los componentes protegidos incluyen, por ejemplo, la placa de alimentación 720 que se muestra y explica con más detalle a continuación con referencia a las FIGS. 23C y 23D. La cubeta 652 incluye una sección 658, que se extiende sobre la bomba de líquido de perfusión 106 y la protege de cualquier líquido fugado involuntariamente. Según otra característica, la cubeta 652 está dimensionada para dar cabida a todo el volumen de líquido de perfusión 108 (incluyendo las soluciones de mantenimiento 116/118) contenido

60

65

dentro del sistema 100 en cualquier momento concreto.

Con referencia también a la FIG. 20B, según una característica adicional dila realización ilustrativa, un lado exterior 659 de la parte que cubre la bomba 658 de la cubeta 652 incluye una ranura 660. Como se describe con más detalle a continuación con referencia a las FIGS. 21A-21C y 24A, la ranura 660 se acopla a una proyección 662 en el módulo de un solo uso 634 durante la instalación del módulo de un solo uso 634 en el módulo multiuso 650.

Volviendo ahora a la instalación del módulo de un solo uso 634 en el módulo de uso múltiple 650, la FIG. 21A muestra una vista detallada del conjunto de soporte 638 mencionado anteriormente situado en el módulo de uso múltiple 650 para recibir y bloquear en su lugar el módulo de un solo uso 634. La FIG. 21B muestra una vista en perspectiva lateral de la instalación del módulo de un solo uso 634 en el conjunto de soporte 638 y en el módulo multiuso 650, y la FIG. 21C muestra una vista lateral del módulo de un solo uso 634 instalado dentro del módulo multiuso 650. Con referencia a las FIGS. 21A y 21B, el conjunto de soporte 638 incluye dos soportes de montaje 642a y 642b, que se montan en un lado interior de un panel trasero 654 de la sección superior de la carcasa 602a mediante los orificios de montaje 644a-644d y 646a-646d, respectivamente. Una barra transversal 641 se extiende entre los soportes de montaje 642a y 642b y se une de forma giratoria a ellos. Los brazos de bloqueo 643 y 645 están separados a lo largo de y se extienden radialmente desde la barra transversal 641. Cada brazo de bloqueo 643 y 645 incluye una proyección de bloqueo que se extiende hacia abajo respectiva 643a y 645b. Una palanca 639 se une y se extiende radialmente hacia arriba desde la barra transversal 641. Al accionar la palanca 639 en la dirección de la flecha 651 se hacen girar los brazos de bloqueo 643 y 645 hacia la parte trasera 606b de la carcasa 602. Al accionar la palanca 639 en la dirección de la flecha 653 se hacen girar los brazos de bloqueo 643 y 645 hacia la parte delantera 606a de la carcasa 602.

Como se describió anteriormente con respecto a la FIG. 10, el conjunto de la interfaz de la bomba de perfusión 300 incluye cuatro puntos sobresalientes de fijación por calor 321a-321d. Como se muestra en la FIG. 24A, durante el montaje, las proyecciones 321a-321d se alinean con las aberturas correspondientes 657a-657d y se fijan por calor a través de las aberturas 657a-657d en las proyecciones 321a-321d para montar rigidamente el lado exterior 304 del conjunto de la interfaz de la bomba 300 en el soporte en forma de C 656 del chasis del módulo de un solo uso 635.

Con referencia a las FIGS. 10, 20B, 21A, 21B y 24A, durante la instalación, en una primera etapa, el módulo de un solo uso 634 se hace bajar dentro del módulo multiuso 650 mientras se inclina hacia adelante el módulo de un solo uso 634 (que se muestra en la FIG. 21B). Este proceso desliza la proyección 662 de la FIG. 24A en la ranura 660 de la FIG. 20 B. Como se muestra en la FIG. 10, también sitúa la pestaña 328 del conjunto de la interfaz de la bomba 300 dentro del puerto de acoplamiento 342 del conjunto de la bomba de perfusión 106, y las proyecciones cónicas 323a y 323b del conjunto de la interfaz de la bomba 300 en el lado en sentido horario de los correspondientes elementos 344a y 344b del soporte del conjunto de la bomba 346. En una segunda etapa, se hace girar el módulo de un solo uso 634 hacia atrás hasta que las bases del brazo de bloqueo 672 y 674 del chasis del módulo de un solo uso 635 se acoplan con las proyecciones 643 y 645 del brazo de bloqueo con resorte 638, lo que obliga a las proyecciones 643 y 645 a girar hacia arriba (dirección 651), hasta que las proyecciones de bloqueo 643a y 645a superan la altura de las bases del brazo de bloqueo 672 y 674, en cuyo momento los resortes hacen que el brazo de bloqueo 638 gire hacia abajo (dirección 653), permitiendo que las proyecciones de bloqueo 643a y 645a encajen de forma extraíble en las bases del brazo de bloqueo 672 y 674 del chasis de módulo desechable 635. Este movimiento hace que la superficie curvada de 668 de la proyección 662 del chasis del módulo desechable de la FIG. 24A gire y se acople con un lado plano 670 de la ranura 660 de la cubeta de la FIG. 20B. Se puede usar la palanca 639 para girar el brazo de bloqueo 638 hacia arriba (dirección 651) para liberar el módulo de un solo uso 635.

Como se muestra en la FIG. 10, este movimiento también hace que el conjunto de la interfaz de la bomba 300 gire en sentido antihorario con relación al conjunto de la bomba 106 para deslizar la pestaña 328 en la ranura 332 del puerto de acoplamiento 342 y, al mismo tiempo, deslizar las proyecciones cónicas 323a y 323b bajo los respectivos elementos del soporte 344a y 344b. Cuando las proyecciones cónicas 323a y 323b se deslizan bajo los respectivos elementos del soporte 344a y 344b, las superficies interiores de los elementos del soporte 344a y 344b se acoplan con las superficies exteriores cónicas de las proyecciones cónicas 323a y 323b para tirar del lado interior 306 del conjunto de la interfaz de la bomba 300 hacia el impulsor de la bomba 334 para formar el cierre estanco a los líquidos entre el conjunto de la interfaz de la bomba 300 y el conjunto de la bomba 106. La palanca 639 puede bloquearse en su lugar para sujetar el módulo desechable 634 de forma segura dentro del módulo multiuso 650.

Como se mencionó brevemente anteriormente con referencia a la FIG. 20A, el acoplamiento del módulo de un solo uso 374 en el módulo multiuso 650 forma interconexiones eléctricas y ópticas entre la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 del módulo multiuso 650 y la placa de circuitos delantera 637 del módulo de un solo uso 634. Las conexiones eléctricas y ópticas permiten que el módulo multiuso 650 alimente y controle el módulo de un solo uso 634 y obtenga información del mismo. La FIG. 22A es un dibujo conceptual que muestra varios acopladores ópticos y conectores electromecánicos en la placa de circuitos delantera 637 del módulo

desechable de un solo uso 634 utilizados para comunicarse con los correspondientes acopladores ópticos y conectores electromecánicos de la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 del módulo multiuso 650. Dado que esta correspondencia es de uno por uno, los diversos acopladores ópticos y conectores electromecánicos se describen solo con referencia a la placa de circuito frontal 637, en lugar de representar también la placa de circuito frontal 650.

Según la realización ilustrativa, la placa de circuitos delantera 637 recibe señales desde la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de acopladores ópticos y conectores electromecánicos. Por ejemplo, la placa de circuitos delantera 637 recibe energía 358 (como también se muestra en la FIG. 14) desde la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de los conectores electromecánicos 712 y 714. La placa de circuitos delantera 637 la energía a los componentes del módulo de un solo uso 634, tal como los diversos sensores y transductores del módulo de un solo uso 634. Opcionalmente, la placa de circuitos delantera 637 convierte la energía a niveles adecuados antes de su distribución. La placa de circuitos de la interfaz delantera 636 también proporciona las señales de activación del calentador 281a y 281b de la FIG. 13 a las conexiones correspondientes 282a del calentador 246 de la FIG. 6E a través de los conectores electromecánicos 704 y 706. De forma similar, los conectores electromecánicos 708 y 710 transmiten las señales de activación del calentador 283a y 283b de la FIG. 13 a las conexiones correspondientes en 282b del calentador 248. La placa de circuitos delantera 637 puede recibir un comando de desfibrilación desde la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través del conector electromecánico 687. En respuesta, la placa de circuitos delantera 637 genera la señal de desfibrilación 143 con niveles adecuados de corriente y tensión y, como se muestra en la FIG. 5E, transmite la señal 143 al conjunto de la cámara de órganos 104 a través de las conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b.

En otro modo de realización ilustrativo, el comando de desfibrilación se puede enviar desde una fuente externa (no mostrada), en lugar de a través de la placa de circuitos 636. A modo de ejemplo, y con referencia a la FIG. 5E y la FIG. 1, se puede enchufar un dispositivo de desfibrilación externo en el acoplador eléctrico 613 mostrado en la FIG. 24E, que está conectado a las conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b. El dispositivo externo de desfibrilación envía una señal de desfibrilación 143 a través del acoplador 613 y las conexiones de interfaz 235a y 235b a los electrodos 142 y 144. Los electrodos 142 y 144 envían después la señal 143 al corazón 102. Este modo de realización alternativo permite al usuario proporcionar desfibrilación (y estimulación) sin hacer pasar la señal 143 a través de las placas de circuitos 618, 636 y 637. Un dispositivo externo de desfibrilación ilustrativo puede incluir el Desfibrilador Portátil Zoll M-Series.

Según la realización ilustrativa, la placa de circuitos delantera 637 recibe señales de temperatura, presión, caudal de líquido, oxigenación/hematocrito y sensores de ECG, amplifica las señales, convierte las señales a un formato digital y las proporciona a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de acopladores ópticos. Por ejemplo, la placa de circuitos delantera 637 proporciona la señal de temperatura 121 del sensor 120 de la placa calentadora 250 (que se muestra en las FIGS. 6A y 13) a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través del acoplador óptico 676. De manera similar, la placa de circuitos delantera 637 proporciona la señal de temperatura 123 del sensor 122 de la placa calentadora 252 (que se muestra en las FIGS. 6A y 13) a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través del acoplador óptico 678. La placa de circuitos delantera 637 también proporciona las señales de temperatura del líquido de perfusión 125 y 127 del sensor con termistor 124 (que se muestra en las FIGS. 6A y 13) a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de los respectivos acopladores ópticos 680 y 682. Las señales de presión del líquido de perfusión 129, 131 y 133 se proporcionan desde los respectivos transductores de presión 126, 128 y 130 a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de los respectivos acopladores ópticos 688, 690 y 692. La placa de circuitos delantera 637 también proporciona señales del caudal de líquido de perfusión 135, 137 y 139 de los respectivos sensores de caudal 134, 136 y 138 a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de los respectivos acopladores ópticos 694, 696 y 698. Adicionalmente, la placa de circuitos delantera 637 proporciona señales de saturación de oxígeno 141 y de hematocrito 145 del sensor de saturación de oxígeno 140 a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636 a través de los respectivos acopladores ópticos 700 y 702.

En algunos ejemplos ilustrativos, uno o más de los sensores anteriores están cableados directamente a la placa principal del sistema 718 (descrita a continuación con referencia a la FIG. 23D) para su procesamiento y análisis, eludiendo así totalmente la placa de la interfaz delantera 636 y la placa delantera 637. Esto puede ser deseable cuando el usuario prefiere reutilizar uno o más de los sensores antes de desecharlos. En uno de tales ejemplos, los sensores de caudal 134, 136 y 138 y el sensor de oxígeno y hematocrito 140 están acoplados eléctricamente directamente a la placa principal de sistema 718 a través del acoplador eléctrico 611 mostrado en la FIG. 23C, evitando así cualquier conexión con las placas de circuito 636 y 637.

Como se describió anteriormente con respecto a las FIGS. 11-16, el controlador 150 emplea las señales proporcionadas a la placa de circuitos de la interfaz delantera 636, junto con otras señales, para transmitir datos y controlar de otro modo el funcionamiento del sistema 100. Como se describe con respecto a las FIGS. 17A-17J, el controlador 150 también muestra información de sensores, y puede mostrar al operador diversas alarmas relacionadas con la información de los sensores a través del módulo de la interfaz del operador 146.

La FIG. 22B ilustra el funcionamiento de un par de conectores electromecánicos ejemplares del tipo empleado para las interconexiones eléctricas entre las placas de circuitos 636 y 637. De manera similar, la FIG. 22C ilustra el funcionamiento de un par de acopladores ópticos del tipo empleado para las interconexiones acopladas ópticamente entre las placas de circuito 636 y 637. Una ventaja tanto de los conectores eléctricos como de los acopladores ópticos empleados es que garantizan la integridad de la conexión, incluso cuando el sistema 100 se transporta por terreno accidentado, por ejemplo, cuando rueda por la plataforma de un aeropuerto o se transporta en avión en condiciones climáticas adversas, o se transporta en una ambulancia por caminos accidentados. Además, los acopladores ópticos aíslan eléctricamente los sensores de temperatura, presión y ECG del resto del sistema 100, lo que evita que una señal de desfibrilación dañe el sistema 100. La energía para la placa delantera 637 está aislada en una fuente de alimentación de CC situada en la placa de la interfaz delantera 636.

Como se muestra en la FIG. 22B, los conectores electromecánicos, tales como el conector 704, incluyen una porción, tal como la porción 703, ubicada en la placa de circuito de interfaz frontal 636, y una porción, tal como la porción 705, ubicada en la placa de circuito frontal 637. La parte 703 incluye una cabeza ensanchada 703a montada en un vástago sustancialmente recto y rígido 703b. La cabeza 703 incluye una superficie sustancialmente plana orientada hacia fuera 708. La porción 705 incluye un pasador sustancialmente recto y rígido 705 que incluye un extremo 705a para entrar en contacto con la superficie 708 y un extremo cargado con resorte 705b. El pasador 705 puede moverse axialmente hacia dentro y hacia fuera como se muestra por la flecha direccional 721 mientras todavía mantiene contacto eléctrico con la superficie 708 de la cabeza agrandada 703a. Esta característica permite que el módulo de uso único 634 mantenga un contacto eléctrico con el módulo de uso múltiple 650 incluso cuando se experimentan perturbaciones mecánicas asociadas con el transporte sobre terreno accidentado. Una ventaja de la superficie plana 708 es que permite una fácil limpieza de la superficie interior del módulo multiuso 650. Según la realización ilustrativa, el sistema 100 emplea un conector para la interconexión eléctrica entre los módulos desechable de un solo uso 634 y multiuso 650. Un conector ilustrativo es el n.º de referencia 101342 fabricado por Interconnect Devices. Sin embargo, se puede usar cualquier conector adecuado.

Se usan acopladores ópticos, tales como los acopladores ópticos 684 y 687 de la placa de circuitos delantera 637, e incluyen los homólogos correspondientes, tales como los acopladores ópticos 683 y 685 de la placa de circuitos de la interfaz delantera 636. Las partes transmisoras ópticas y receptoras ópticas de los acopladores ópticos pueden estar situadas en cualquiera de las dos placas de circuitos 636 o 637. Por ejemplo, en el caso de la señal de ECG 379, el transmisor óptico 684 está situado en la placa de circuitos 637 para recibir la señal eléctrica 379 y transmitirla ópticamente al receptor óptico 683 de la placa de circuitos 636. En el caso en que la señal del desfibrilador se transmite a través de las placas de circuitos 636 y 637 (en lugar de hacerlo directamente a la placa principal 718), el transmisor óptico 685 de la placa de circuitos 636 transmite ópticamente la señal al receptor óptico 687 de la placa de circuitos 637.

Como en el caso de los conectores electromecánicos empleados, la tolerancia permisible de la alineación óptica entre los transmisores ópticos y los receptores ópticos correspondientes permite que las placas de circuitos 636 y 637 permanezcan en comunicación óptica incluso durante el transporte por terreno accidentado. Según el ejemplo ilustrativo, el sistema 100 usa acopladores ópticos fabricados bajo los números de referencia 5FH485P y/o 5FH203PFA por Osram. Sin embargo, se puede usar cualquier acoplador adecuado.

Los acopladores y conectores facilitan la transmisión de datos dentro del sistema 100. La placa de circuitos de la interfaz delantera 636 y la placa delantera 637 transmiten datos relativos al sistema 100 de forma rítmica. Como se muestra en la FIG. 22C, la placa de circuito 636 transmite a la placa frontal 637 una señal de reloj que está sincronizada con el reloj del controlador 150. La placa de circuitos delantera 637 recibe esta señal horaria y la usa para sincronizar su transmisión de datos del sistema (tales como temperaturas, presiones, ECG, detección de ondas r u otra información deseada) con el ciclo horario del controlador 150. Un procesador digitaliza estos datos en la placa de circuitos delantera 637 según la señal horaria y una secuencia preestablecida de tipo de datos y dirección de origen (es decir, tipo y ubicación del sensor que proporciona los datos). La placa de circuitos de la interfaz delantera 636 recibe los datos de la placa delantera 637 y transmite el conjunto de datos a la placa principal 618 para su uso por parte del controlador 150 en la evaluación, visualización y control del sistema, como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 11, 12 y 14. Se pueden agregar acopladores ópticos adicionales entre el módulo multiuso y el módulo de un solo uso para la transmisión de datos de control desde el módulo multiuso al módulo de un solo uso, los cuales datos incluyen señales de control del calentador o señales de control de la bomba.

Habiendo descrito las interconexiones mecánicas, eléctricas y ópticas entre el módulo de un solo uso 634 y el módulo multiuso 650, se analizarán ahora otros componentes adicionales del módulo multiuso 650 con respecto a las FIGS. 23A-23D, seguido de una descripción de la disposición mecánica de los componentes del módulo de un solo uso 634 con respecto a las FIGS. 24A-28C. Como se muestra en las FIGS. 23A-23D, con las paredes de la carcasa 602 retiradas, además de los componentes comentados anteriormente, el módulo multiuso 650 incluye una reserva de gas incorporada 172, situada en la sección inferior 602b de la carcasa

602. La reserva de gas 172 se representa en las FIGS. 23A-23D como un depósito, sujeto dentro del alojamiento del depósito de gas 630 por una estructura de soporte 712, en la que se apoya el depósito 172. Opcionalmente, la reserva de gas 172 puede asegurarse adicionalmente dentro del alojamiento del depósito de gas 630 mediante un conjunto de correas y hebillas 714 u otro mecanismo adecuado. Con referencia particular a la FIG. 23B y como se describió anteriormente con referencia a la FIG. 1, la reserva de gas 172 proporciona gas al sistema 100 a través del regulador de gas 174 y la cámara de flujo de gas 176. El sensor de presión de gas 132 determina la presión de gas en la reserva de gas 172, y el manómetro de presión de gas 178 proporciona una indicación visual del nivel de la reserva de gas 172. Adicionalmente, una conexión eléctrica entre el controlador 150 y la cámara de flujo de gas 176 permite que el controlador 150 regule automáticamente el flujo de gas al oxigenador 114.

Como se muestra más claramente en la FIG. 23C, el alojamiento de las baterías 628 alberga las baterías 352a-352c. Como se indicó anteriormente con referencia a la FIG. 14, se usa un mecanismo de bloqueo para evitar que se retire más de una de las baterías 352a-352c del alojamiento de las baterías 628 en un momento dado mientras el sistema 100 está funcionando.

Como se analizó anteriormente, el sistema 100 incluye diversas placas de circuitos interconectadas para facilitar la distribución de energía y la transmisión de datos hacia, desde y dentro del sistema 100. Particularmente, como se analizó anteriormente con referencia a las FIGS. 22A-22E y como se muestra en la FIG. 23C, el módulo multiuso 650 incluye una placa de circuitos de la interfaz delantera 636, que se acopla ópticamente y electromecánicamente a la placa de circuitos delantera 637 del módulo de un solo uso 650. Como también se muestra en la FIG. 23C, el sistema 100 incluye además una placa principal 718, una placa de circuitos de alimentación 720, y una placa de interfaz de las baterías 711 situada en el módulo multiuso 650. La placa principal 718 está configurada para permitir que el sistema 100 sea tolerante a errores, en cuanto que si surge un error en el funcionamiento de una placa de circuitos determinada (como se muestra en la FIG. 23D), la placa principal 718 guarda los parámetros de bombeo y calentamiento en la memoria no volátil. Cuando el sistema 100 se reinicia, puede volver a capturar y continuar funcionando según dichos parámetros.

Con referencia al dibujo conceptual de la FIG. 23D, el cableado 731 suministra energía (tal como energía de CA 351) desde una fuente de alimentación 350 a la placa de circuitos de alimentación 720 por medio de los conectores 744 y 730. La fuente de alimentación 350 convierte la energía de CA a CC y distribuye la energía de CC como se describió anteriormente con referencia al subsistema de alimentación de la FIG. 14. Con referencia también a las FIGS. 14 y 22A, la placa de circuitos de alimentación 720 transmite la energía de CC y una señal de datos 358 a través de los respectivos cables 727 y 729 desde los conectores 726 y 728 a los conectores correspondientes 713 y 715 de la placa de circuitos de la interfaz delantera 636. El cable 729 transmite tanto energía como una señal de datos a la placa de la interfaz delantera 636. El cable 727 transporta energía al calentador 110 a través de la placa de la interfaz delantera 636. Los conectores 713 y 715 encajan con los conectores correspondientes 712 y 714 (descritos anteriormente con respecto a la FIG. 22A) de la placa de circuitos delantera 637 del módulo de un solo uso 634 para proporcionar energía al módulo de un solo uso 634.

Como se muestra en la FIG. 23D, la placa de circuitos de alimentación 720 también proporciona energía de CC 358 y una señal de datos de los conectores 732 y 734, respectivamente, de la placa de circuitos de alimentación 720 a los conectores correspondientes 736 y 738 de la placa de circuitos principal 718 a través de los cables 733 y 735. Con referencia también a las FIGS. 14 y 19A, el cable 737 transmite energía de CC 358 y una señal de datos de un conector 740 de la placa de circuitos principal 718 al módulo de la interfaz del operador 146 a través de un conector 742 de la base del módulo de la interfaz del operador 623. La placa de circuitos de alimentación 720 también proporciona energía de CC 358 y una señal de datos de los conectores 745 y 747 a través de los cables 741 y 743 a los conectores 749 y 751 de una placa de interfaz de la batería 711. El cable 741 transporta la señal de energía de CC y el cable 743 transmite la señal de datos. La placa de interfaz de la batería 711 distribuye energía de CC y datos a las baterías 352a, 352b y 352c. Las baterías 352a, 352b y 352c contienen circuitos electrónicos que les permiten comunicarse entre sí para controlar su carga respectiva, como se describió anteriormente con referencia a la FIG. 14, de modo que el controlador 150 puede vigilar y controlar la carga y descarga de las baterías 352a-352c.

Según algunas realizaciones ilustrativas, el controlador 150 está situado en la placa de circuitos principal 718 y realiza todo el control y el procesamiento requeridos por el sistema 100. Sin embargo, en otros modos de realización ilustrativos, el controlador 150 está distribuido, situando alguna funcionalidad de procesamiento en la placa de circuitos de la interfaz delantera 636, alguna en la placa de circuitos de alimentación 720, y/o alguna en el módulo de la interfaz del operador 146. Se proporciona un cableado adecuado entre las diversas placas de circuitos, dependiendo de si el controlador 150 está distribuido dentro del sistema 100 y el grado en que lo está.

Como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 19A-19C y 23A-23C, el sistema 100 se divide mecánicamente en el módulo desechable de un solo uso 634 y el módulo multiuso 650. Como también se describió anteriormente, de acuerdo con el modo de realización ilustrativo, el módulo de un solo uso 634 incluye

todos o sustancialmente todos los elementos/conjuntos en contacto con el líquido de perfusión 108 del sistema 100, junto con diversos componentes periféricos, conductos de flujo, sensores y componentes electrónicos de apoyo para actuar sobre los componentes en contacto con la sangre. Como se analizó anteriormente con referencia a las FIGS. 22A y 23D, de acuerdo con el modo de realización ilustrativo, el módulo 634 no incluye un procesador, sino que depende del controlador 150, que puede, por ejemplo, estar distribuido entre la placa de circuitos de la interfaz delantera 636, la placa de circuitos de alimentación 720, el módulo de la interfaz del operador 146 y la placa de circuitos principal 718, para el control. Sin embargo, en otros modos de realización ilustrativos, el módulo de un solo uso 634 puede incluir su propio controlador/procesador, por ejemplo, en la placa de circuitos delantera 637.

Con referencia a las FIGS. 24A-28C, se describirá a continuación el módulo de un solo uso 634 en cuanto a los componentes incluidos en el mismo. Después de eso, se rastrean modos ejemplares de flujo anterógrado y retrógrado a través de los componentes descritos.

Con referencia en primer lugar a la FIG. 24A, el módulo desechable 634 incluye un chasis 635 que tiene secciones superior 750a e inferior 750b. La sección superior 750a incluye una plataforma 752 para sostener diversos componentes. La sección inferior 750b sostiene la plataforma 752 e incluye estructuras para la conexión giratoria con el módulo multiuso 650. Más particularmente, la sección inferior del chasis 750b incluye el soporte en forma de C 656 para montar rigidamente el conjunto de la interfaz de la bomba de líquido de perfusión 300, y la proyección 662 para deslizar y encajar a presión en la ranura 660 de la FIG. 20B. La sección inferior del chasis 750b también proporciona estructuras para montar el oxigenador 114. Como se muestra en las FIGS. 25A y 25C, la sección inferior 750b incluye además estructuras para montar el conjunto calentador 110. Adicionalmente, el depósito 160 se monta en la parte inferior de la plataforma 725 y se extiende dentro de la sección inferior del chasis 750b. Diversos sensores, tales como el sensor de saturación de O₂ y hematocrito 140 (que se muestra en la FIG. 24A y se describe con detalle a continuación con referencia a las FIGS. 28A-28C), el sensor de caudal 136 (que se muestra en la FIG. 24A), el sensor de caudal 138 (que se muestra en la FIG. 25B), están situados dentro de la sección inferior del chasis 750b y/o se montan en la misma. La cámara de distensibilidad de la presión de flujo 188 (que se muestra en la FIG. 25B) también se encuentra en la sección inferior del chasis 750b. Como se muestra en la FIG. 24D, la sección inferior del chasis 750b también monta la placa de circuito frontal 637. Los conductos situados en la sección inferior del chasis 750b se describen con más detalle a continuación con referencia a las vías de flujo normal y retrógrada a través del módulo de un solo uso 634.

Con referencia a las FIGS. 24A-25C, y como se mencionó anteriormente, la sección superior del chasis 750a incluye la plataforma 752. La plataforma 752 incluye las asas 752a y 752b formadas en la misma para ayudar a instalar y retirar el módulo de un solo uso 634 del módulo multiuso 650. De forma alternativa, dichas asas pueden estar situadas en la plataforma 757 para permitir un acceso más fácil durante la instalación del módulo de un solo uso en el módulo multiuso. Como se muestra más claramente en la FIG. 24C, una plataforma en ángulo 757 se monta sobre la plataforma 752. El conjunto de la cámara de órganos 104 se monta en la plataforma en ángulo 757. Según el ejemplo ilustrativo, con el módulo de un solo uso 634 instalado dentro del módulo multiuso 650, la plataforma 757 forma un ángulo de unos 10° a unos 80° con respecto a la horizontal, para proporcionar un ángulo de funcionamiento óptimo para el corazón 102 cuando se coloca dentro del conjunto de la cámara de órganos 104. En algunos modos de realización ilustrativos, la plataforma 757 forma un ángulo de unos 20° a unos 60°, o de unos 30° o a unos 50° con respecto a la horizontal. La válvula selectora del modo de flujo 112, el sensor de caudal 134 y las cámaras de distensibilidad de la presión de flujo del líquido de perfusión 184 y 186 también se montan sobre la plataforma inclinada 757.

Con referencia a la FIG. 24E, en la plataforma 752 se montan varios puertos de líquidos. Por ejemplo, un puerto de toma de muestras de líquidos 754 permite que un operador tome muestras del flujo que entra y/o sale de la aorta 158 a través de la interfaz de canulación 162 en el conjunto de la cámara de órganos 104. Un puerto de toma de muestras de líquido 755 permite al operador tomar muestras del flujo que entra en la aurícula izquierda 152 a través de la interfaz 170 en el conjunto de la cámara de órganos 104. Adicionalmente, un puerto de líquidos 758 permite al operador tomar muestras del flujo coronario que sale de la arteria pulmonar 164 a través de la interfaz de la arteria pulmonar 166 en la cámara de órganos 104. Según la realización ilustrativa, el operador gira la válvula respectiva 754a, 755a o 758a para obtener flujo desde los puertos de toma de muestras 754, 755 y 758. El flujo desde el puerto concreto seleccionado se proporciona en una sola salida común 764. Según una característica, solo se proporciona flujo en la salida 764 desde el puerto más a la izquierda seleccionado. A modo de ejemplo, si el operador abre los dos puertos 755 y 758, solo se proporciona flujo desde el puerto 755 en la salida 764. De esta forma, el sistema 100 reduce la probabilidad de que un operador mezcle muestras de varios puertos.

El módulo de un solo uso 634 también incluye un puerto general de inyección 762, accionable con la válvula 762a, para permitir al operador inyectar medicamentos en el líquido de perfusión 108, por ejemplo, a través del depósito 160. Tanto los puertos de toma de muestras 764 como los de inyección 762 se montan en la plataforma 752. También se encuentra en la sección superior del chasis 750a un puerto de infusión 766, accionable con la válvula 766a, para hacer fluir los líquidos nutritivo 116 y conservante 118 al líquido de perfusión 108. La

sección superior del chasis 750a también incluye un tubo 774 para cargar la sangre extraída del donante en el depósito 160. Como se muestra en la FIG. 24D, el módulo de un solo uso 634 también incluye tapas no ventiladas 776 para reemplazar las tapas ventiladas en puertos de líquido seleccionados que se usan mientras se hace pasar un gas de esterilización a través del módulo de un solo uso 634 durante la esterilización. Preferentemente, dicha esterilización tiene lugar antes de acondicionar el módulo de un solo uso 634 para su venta.

La sección superior del chasis 750a también incluye la abrazadera de flujo 190 para regular la contrapresión aplicada a la aurícula izquierda 152 cuando el corazón 102 se canula y funciona en el modo de flujo normal en el conjunto de la cámara de órganos 104. La sección superior del chasis 750a incluye además una válvula de goteo 768. La válvula de goteo 768 se puede abrir y cerrar con el mango 768a para regular un pequeño flujo de líquido hacia la aurícula izquierda 152 para humedecer la aurícula izquierda 152 durante el modo de flujo retrógrado. La sección superior del chasis 750a también incluye los puertos 770 para la infusión de soluciones adicionales y 772 para purgar el oxigenador 114, accionables con las respectivas válvulas 770a y 772a.

Como se muestra más claramente en las FIGS. 24A y 24D, la sección superior del chasis 750 incluye además las sondas de presión de flujo 126, 128 y 130. Como se describió anteriormente con referencia a la FIG. 1, la sonda 126 determina la presión del líquido de perfusión 108 que entra y sale de la aorta 158. La sonda 128 determina la presión del líquido de perfusión 108 que fluye hacia la aurícula izquierda 152 a través de la vena pulmonar 168. La sonda 130 determina la presión del líquido de perfusión 108 que sale de la arteria pulmonar 164. Cada sonda incluye un conector respectivo 126a, 128a y 130a (que se muestra acortado por claridad) para transmitir una señal respectiva 129, 131 y 133 a la placa de circuitos delantera 637.

Con referencia particularmente a la vista lateral en sección transversal del módulo de un solo uso 654 de la FIG. 24C, el depósito 160 incluye varios componentes. Más específicamente, el depósito 160 incluye cuatro entradas: 782, 784, 786 y 788. La entrada 782 transfiere líquido de perfusión 108 desde el drenaje 201 de la cámara de órganos 194 al depósito 160. La entrada 784 recibe sangre extraída del tubo 774. La entrada 786 recibe líquido de perfusión oxigenado 108 del oxigenador 114, y la entrada 788 recibe líquido de perfusión 108 de la aorta 158 a través de la abrazadera de contrapresión 190. El depósito 160 también tiene una salida 790, que proporciona el líquido de perfusión a la válvula de entrada unidireccional 191. El depósito 160 incluye además un antiespumante 778 y un filtro 780. El antiespumante 778 elimina las burbujas del líquido de perfusión 108 cuando entra en el depósito 160. Según la realización ilustrativa, el antiespumante está hecho de espuma de poliuretano porosa con un revestimiento antiespumante. El filtro 780 es un fieltro de poliéster que filtra desechos, partículas de sangre, émbolos y burbujas de aire del líquido de perfusión cuando entra en el depósito 160.

Como se mencionó anteriormente en el resumen, el sensor de saturación de O₂ y hematocrito 140 empleado en el módulo de un solo uso 634 incluye ventajas importantes sobre los abordajes de la técnica anterior. Las FIGS. 28A-28C representan un modo de realización ilustrativo del sensor de saturación de O₂ y hematocrito 140. Como se muestra en la FIG. 28A, el sensor 140 incluye una sección en forma de cubeta en línea del tubo 812 conectada al conducto 798, que tiene al menos una ventana ópticamente transparente a través de la cual un sensor de infrarrojos puede proporcionar luz infrarroja. Los sensores ilustrativos utilizados en el tubo en forma de cubeta en línea 812 son los fabricados por Datamed, BLOP4. Como se muestra en la vista en sección transversal de la FIG. 28B, la cubeta 812 es un componente moldeado de una sola pieza que tiene los conectores 801a y 801b. Los conectores 801a y 801b están configurados para unirse a los receptáculos de conexión 803a y 803b, respectivamente, de los extremos del conducto 798a y 798b. Esta interconexión entre la cubeta 812 y los extremos del conducto 798a y 798b está configurada para proporcionar un área de flujo con una sección transversal sustancialmente constante dentro del conducto 798 y la cubeta 812. La configuración reduce de este modo, y en algunas realizaciones elimina sustancialmente, las discontinuidades en las interfaces 814a y 814b entre la cubeta 812 y el conducto 798. La reducción/eliminación de las discontinuidades permite que el líquido de perfusión hemoderivado 108 fluya a través de la cubeta con una lisis reducida de glóbulos rojos y una turbulencia reducida, lo que permite una lectura más precisa de los niveles de oxígeno del líquido de perfusión. Esto también reduce el daño al líquido de perfusión 108 causado por el sistema 100, que finalmente reduce el daño hecho al corazón 102 mientras lo perfunde el sistema 100.

Según la realización ilustrativa, la cubeta 812 está hecha de un material transmisor de luz, tal como cualquier vidrio o polímero transmisor de luz adecuado. Como se muestra en la FIG. 28A, el sensor 140 también incluye un transceptor óptico 816 para dirigir ondas de luz al líquido de perfusión 108 que pasa a través de la cubeta 812 y para determinar la transmisión y/o la reflectancia de la luz para determinar la cantidad de oxígeno del líquido de perfusión 108. Como se ilustra en la FIG. 28C, en algunas realizaciones hay un transmisor de luz situado a un lado de la cubeta 812 y hay un detector para determinar la transmisión de luz a través del líquido de perfusión 108 situado en un lado opuesto de la cubeta 812. La FIG. 28C representa una vista superior en sección transversal de la cubeta 812 y el transceptor 816. El transceptor 816 se ajusta alrededor de la cubeta 812 de tal manera que las superficies planas interiores del transceptor 811 y 813 se acoplan contra las superficies planas de la cubeta 821 y 823, respectivamente, mientras que la superficie convexa interior 815 del transceptor 816 se acopla con la superficie convexa 812 de la cubeta 819. En funcionamiento, cuando se

transmite luz ultravioleta desde el transceptor 816, se desplaza desde la superficie plana 811 a través del líquido 108 que hay dentro de la cubeta 812, y la recibe la superficie plana 813. La superficie plana 813 se puede configurar con un detector para determinar la transmisión de luz a través del líquido 108.

- 5 Se describirá ahora la vía de flujo de líquido a través del módulo de un solo uso 634 en los modos de flujo normal y retrógrado con referencia a las FIGS. 24A-24D y a la FIG. 25A. Como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 1-4, el sistema 100 puede mantener el corazón 102 en dos modos de funcionamiento; un modo de flujo normal, que se muestra en la FIG. 3, y un modo de flujo retrógrado que se muestra en la FIG. 4. Como se mencionó anteriormente con respecto a la FIG. 1, para cambiar entre los modos de flujo normal y
- 10 retrógrado, el sistema 100 proporciona la válvula selectora del modo de flujo 112, que se muestra con detalle en las FIGS. 26A y 26B. Para operar en el modo de flujo normal, el operador pone el mango 112e de la válvula selectora del modo de flujo en la posición indicada en la FIG. 24A. Esto tiene el efecto de alinear las vías de flujo a través de la válvula selectora 112 como se muestra en la FIG. 26A. Específicamente, en el modo de flujo normal, el líquido puede entrar por el puerto 112b, pasar a través del canal de flujo 112f y salir por el puerto 112c. Adicionalmente, el líquido puede entrar por el puerto 112d, pasar a través del canal de flujo 112g y salir por el puerto 112a. Para operar en el modo de flujo retrógrado, el operador pone el mango 112e de la válvula selectora del modo de flujo en la posición indicada en la FIG. 24B. Esto tiene el efecto de alinear las vías de flujo a través de la válvula selectora 112 como se muestra en la FIG. 26B. Específicamente, en el modo de flujo retrógrado, el líquido puede entrar por el puerto 112b, pasar a través del canal de flujo 112h y salir por el puerto
- 20 112d.

- Con referencia a la FIG. 24A, en el modo de flujo normal, el depósito 160 proporciona el líquido de perfusión 108 a la válvula de entrada unidireccional 191 del conjunto de la interfaz de la bomba de perfusión 300. Con referencia a la FIG. 25A, la bomba de perfusión 106 bombea el líquido de perfusión 108 fuera de la válvula de salida 310. Con referencia a la FIG. 25C, el líquido de perfusión 108 fluye después a través del conducto 792 y la cámara de distensibilidad 188 y entra por la entrada 110a del conjunto calentador 110. El conjunto calentador 110 calienta el líquido de perfusión 108 y luego lo expulsa por la salida del calentador 110b. Con referencia a la FIG. 24A, el líquido de perfusión caliente 108 fluye desde la salida del calentador 110b en la sección inferior del chasis 750b a través de la placa del chasis 752 y hasta el puerto 112b de la válvula selectora del modo 112 a través del conducto 794. Con referencia también a la FIG. 24D, el líquido de perfusión 108 sale del puerto de válvula de modo 112c, a través de la cámara de distensibilidad 186, el conducto 796 y el sensor de presión 128 a la interfaz de canulación de la vena pulmonar 170 en el conjunto de la cámara de órganos 104.

- 35 Con referencia a la FIG. 24A, en el modo de flujo normal, el corazón 102 bombea el líquido de perfusión 108 fuera de la arteria pulmonar 164 a través de la interfaz de la arteria pulmonar 166 y el sensor de presión 130. El conducto 796 hace fluir después el líquido de perfusión 108 desde la interfaz de la arteria pulmonar 166 a través de la placa 752 y a través del sensor de saturación de O₂ y hematocrito 140. Con referencia también a las FIGS. 25A y 25C, el conducto 798 hace fluir después el líquido de perfusión 108 desde el sensor 140 a través del sensor de caudal 136 hacia el oxigenador 114. El conducto 800 hace fluir el líquido de perfusión 108 desde el oxigenador 114 de vuelta al depósito 160 a través de la entrada del depósito 786.

- Con referencia a las FIGS. 24A, 24D y 24E, en el modo de flujo normal, el corazón 102 también bombea el líquido de perfusión 108 fuera de la aorta 158 a través de la interfaz de la aorta 162 y el sensor de presión 126.
- 45 El conducto 802 hace fluir el líquido de perfusión 108 desde el sensor de presión 126 a través del sensor de caudal 134 y de vuelta al puerto 112d de la válvula selectora del modo de flujo 112. Una abrazadera 804 mantiene el conducto 802 en su lugar. Un conducto 806 hace fluir el líquido de perfusión 108 fuera del puerto 112a desde la válvula selectora del modo de flujo 112 a través de la cámara de distensibilidad 184 y la abrazadera de ajuste de contrapresión 190. Como se mencionó anteriormente, la abrazadera 190 se puede ajustar para restringir el flujo a través del conducto 806 para ajustar la contrapresión experimentada por la aorta 158 durante el modo de flujo normal para simular de forma más realista las condiciones fisiológicas normales. La cámara de distensibilidad 184, que se puede expandir y contraer cuando se bombea líquido de perfusión 108 dentro y fuera de ella, interactúa con la abrazadera 190 para amortiguar los picos de presión de flujo, para mejorar aún más la simulación de condiciones fisiológicas casi normales. La abrazadera posterior a la carga
- 50 190 está configurada para emular estrechamente la resistencia vascular sistémica del cuerpo humano que afecta a la presión aórtica, la presión auricular izquierda y el flujo coronario. Un conducto 808 devuelve el líquido de perfusión 108 al depósito 160 a través de la entrada del depósito 788.

- En el modo de flujo retrógrado, la válvula selectora del modo de flujo 112 se coloca como se muestra en la FIG. 24B. Con referencia a la FIG. 24B, el depósito 160 proporciona el líquido de perfusión 108 a la válvula de entrada 191. Como se muestra en la FIG. 25A, la bomba de perfusión 106 bombea el líquido de perfusión 108 fuera de la válvula de salida 310. Como se muestra en la FIG. 25C, el líquido de perfusión 108 fluye después a través del conducto 792 y la cámara de distensibilidad 188 y entra por la entrada 110a del conjunto calentador 110. El conjunto calentador 110 calienta el líquido de perfusión 108 y luego lo expulsa por la salida del calentador 110b. Con referencia a la FIG. 24B, el líquido de perfusión caliente 108 fluye desde la salida del calentador 110b en la sección inferior del chasis 750b a través de la placa del chasis 752 y hasta la entrada
- 60 65

112b de la válvula selectora del modo 112 a través del conducto 794. Con referencia también a la FIG. 24D, el líquido de perfusión 108 fluye por la salida de la válvula de modo 112d, por el conducto 802, a través del sensor de caudal 134, el sensor de presión 126 y hasta la aorta 158 a través de la interfaz de la aorta 162. El líquido de perfusión 108 fluye después a través del seno coronario 155 y el resto de la vasculatura coronaria.

5

Con referencia a la FIG. 24B, en el modo de flujo retrógrado, el corazón 102 bombea el líquido de perfusión 108 fuera de la arteria pulmonar 164 a través de la interfaz de la arteria pulmonar 166 y el sensor de presión 130. El conducto 796 hace fluir después el líquido de perfusión desde la interfaz de la arteria pulmonar 166 a través de la placa 752 y hasta el sensor de saturación de O₂ y hematocrito 140. Con referencia también a las FIGS. 25A y 25C, el conducto 798 hace fluir después el líquido de perfusión 108 desde el sensor 140 a través del sensor de caudal 136 hacia el oxigenador 114. El conducto 800 hace fluir el líquido de perfusión 108 desde el oxigenador 114 de vuelta al depósito 160 a través de la entrada del depósito 786. En el modo de flujo retrógrado, sustancialmente no se bombea líquido de perfusión dentro o fuera de la aurícula izquierda 152 a través de la vena pulmonar 168 y la interfaz de la vena pulmonar 170, con la excepción de una pequeña cantidad de líquido de perfusión desviada por la válvula de goteo 768 desde el conducto 794 alrededor de la válvula selectora del modo de flujo 112 hacia la cámara de distensibilidad 186. Como se mencionó anteriormente, el flujo de goteo proporciona suficiente líquido de perfusión 108 para mantener la aurícula izquierda 152 humedecida durante el flujo retrógrado.

10

15

20

Como se describió anteriormente, el ejemplo ilustrativo del sistema 100 tiene uno o más sensores o sondas para determinar el flujo y la presión del líquido. Las sondas y/o sensores pueden obtenerse de fuentes comerciales convencionales. Los sensores de caudal 134, 136 y 138 son sensores de flujo ultrasónicos convencionales, tales como los que suministra Transonic Systems Inc., Ithaca, N.Y. Las sondas de presión del líquido 126, 128 y 130 pueden ser sensores convencionales de presión por extensímetro disponibles de MSI o G.E. Thermometrics. De forma alternativa, se puede incrustar un chip transductor de presión previamente calibrado en los conectores de la cámara de órganos y conectarlo a un lugar de recogida de datos tal como la placa delantera 637.

25

30

Habiendo descrito los componentes eléctricos y mecánicos y la funcionalidad de los modos de realización ilustrativos del sistema 100 y ciertos modos de funcionamiento de los mismos, se describirá a continuación el sistema 100 con referencia a los procedimientos ilustrativos de extracción y trasplante de órganos de las FIGS. 29A y 29B. Más particularmente, la FIG. 29A es un diagrama de flujo 900 que representa metodologías ilustrativas para extraer el corazón del donante 102 y canularlo en el sistema 100 en una ubicación donante. La FIG. 29B representa puntos de atención concretos para manejar el corazón 102 en preparación para la canulación, y la FIG. 30 es un diagrama de flujo 902 de metodologías ilustrativas para sacar el órgano del donante 102 del sistema 100 y trasplantarlo a un paciente en un lugar receptor.

35

40

Como se muestra en la FIG. 29A, el proceso de obtención y preparación del corazón 102 para su canulación y transporte comienza proporcionando un donante de órganos adecuado 904. El donante de órganos se lleva a una ubicación donante, después de lo cual el proceso de recibir y preparar el corazón del donante 102 para su canulación y transporte continúa por dos vías interrelacionadas 906 y 908. La vía 906 implica principalmente preparar el corazón del donante 102 para su trasplante, mientras que la vía 908 implica principalmente preparar el sistema 100 para recibir el corazón del donante 102 y después transportar el corazón 102 mediante el sistema 100 al lugar receptor.

45

50

55

Con referencia particular a la FIG. 29A, la primera vía 906 incluye desangrar al donante 910, parar el corazón del donante 914, explantar el corazón 916 y preparar el corazón 102 para su canulación 918 en el sistema 100. En particular, en la etapa de desangramiento 910, se extrae la sangre del donante y se reserva para poder usarla para perfundir el corazón 102 durante la conservación en el sistema 100. Este etapa se realiza insertando un catéter en la vasculatura arterial o venosa del donante para permitir que la sangre del donante fluya fuera del donante y se recoja en una bolsa de extracción de sangre. Se deja fluir la sangre del donante hasta que se recoge la cantidad necesaria de sangre, típicamente de 1,0 a 2,5 litros, después de lo cual se retira el catéter. La sangre extraída por desangramiento se filtra después y se agrega a un depósito de líquido 160 del sistema 100 en preparación para su uso con el sistema 100. De forma alternativa, la sangre se puede extraer del donante y filtrar de leucocitos y plaquetas en una sola etapa que usa un aparato que tiene un filtro integrado con la cánula y la bolsa de extracción de sangre. Un ejemplo de dicho filtro es un filtro Pall BC2B. Una vez extraída la sangre del donante, se inyecta en el corazón del donante 102 en la etapa 914 una solución cardiopléjica para detener temporalmente su latido en preparación para extraer el corazón 102.

60

Una vez que se para el corazón 102, el corazón 102 se explanta 916 del donante y se prepara 918 para cargarlo en el sistema 100. En general, las etapas de explantar el corazón 916 y prepararlo para la carga 918 implican cortar las conexiones entre la vasculatura del corazón 102 y la cavidad torácica interior del donante, suturar varias de las conexiones cortadas y después levantar el corazón 102 de la cavidad torácica.

65

Más particularmente, como se muestra en la FIG. 29B, se cortan las arterias pulmonares derecha e izquierda 164a y 164b, y se practica una ligadura de la arteria pulmonar derecha 164a con un hilo quirúrgico 901a u otro

mecanismo adecuado. La ligadura impide que fluya líquido a través del extremo cortado 903a de la arteria pulmonar izquierda 164a. Como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 24A-24B, la arteria pulmonar izquierda 164b permanece sin suturar para permitir su canulación al conjunto de la cámara de órganos 104, permitiendo así que el líquido de perfusión 108 fluya a través de la arteria pulmonar izquierda 164b, a través de la interfaz de canulación de la arteria pulmonar 170 y de vuelta al depósito 160. Las venas pulmonares izquierdas 168b y 169b y las venas pulmonares derechas 168a y 169a también se cortan, y todas, excepto una única vena pulmonar 169b, se ligan con hilo quirúrgico 901b, 901c y 901d, respectivamente. Esto evita que el líquido fluya a través de los extremos cortados 903b y 903c de las venas pulmonares derechas 168a y 169a, o a través del extremo cortado 903d de la vena pulmonar izquierda 168b, pero permite la canulación de la vena pulmonar no ligada al conjunto de la cámara de órganos 104 a través de la interfaz de la vena pulmonar 170. Como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 24A-24B, esta disposición permite que el líquido de perfusión 108 fluya a través de la arteria pulmonar derecha 164b, a través de la interfaz de la arteria pulmonar 166 y de vuelta al oxigenador 114. De forma alternativa, la sangre se puede expulsar del ventrículo derecho mediante la canulación del tronco arterial pulmonar. El tronco arterial pulmonar no se muestra, pero incluye el segmento de la arteria pulmonar 164 entre las ramas 164a y 164b de la arteria pulmonar 164 y el ventrículo derecho 159. La vena cava superior 161 también se corta y, una vez que el corazón está conectado al sistema 100 y comienza a latir, se liga con hilo 901e para evitar que fluya líquido por su extremo 903e. La vena cava inferior 163 se corta de manera similar y se liga con hilo 901f o se sutura para evitar que fluya líquido por su extremo 903f. La aorta 158 también se corta (en el modo de realización ilustrado, en un punto por debajo del seno coronario 155) pero no se liga, lo que permite su canulación al conjunto de la cámara de órganos 104. En un ejemplo, la aorta 158 se canula a un conector aórtico, que se puede fijar fácilmente a la interfaz de la aorta 170.

Con referencia continua al diagrama de flujo de la FIG. 29A, después de cortar y ligar adecuadamente la vasculatura del corazón, el corazón 102 se carga en el sistema 100 insertándolo en el conjunto de la cámara de órganos 104 y canulando la aorta 158, la arteria pulmonar izquierda 164b y una vena pulmonar 169b a los puntos adecuados en el conjunto de la cámara de órganos 104.

A menudo, los corazones obtenidos de donantes que también han donado los pulmones carecen de una parte o de la totalidad de la aurícula izquierda 152. En esta situación, el corazón 102 todavía se puede instrumentar y perfundir en el modo retrógrado canulando la aorta 158 y la arteria pulmonar derecha 164a o el tronco arterial pulmonar (que no se muestra, pero se ha descrito anteriormente), y permitiendo que la porción restante de la aurícula izquierda 152 permanezca abierta durante el período de conservación.

Con referencia continuada a la FIG. 29A, durante la preparación del corazón a través de la vía 906, el sistema 100 se prepara siguiendo las etapas de la vía 908, por lo que está cebado y a la espera de recibir el corazón 102 para su canulación y transporte tan pronto como se prepare el corazón 102. Transfiriendo rápidamente el corazón 102 del donante al sistema 100, y perfundiendo después el corazón 102 con el líquido de perfusión 108, un operador médico puede reducir al mínimo el tiempo que el corazón 102 se ve privado de oxígeno y otros nutrientes, y reducir así la isquemia y otros efectos nocivos que surgen durante las técnicas actuales de preservación de órganos. En ciertos ejemplos, el tiempo entre la infusión del corazón 102 con solución cardiopléjica y el inicio del flujo de líquido de perfusión 108 a través del corazón 102 mediante el sistema 100 es inferior a unos 15 minutos. En otros ejemplos ilustrativos, el tiempo intermedio es inferior a una 1/2 hora, inferior a aproximadamente 1 hora, inferior a unas 2 horas o incluso inferior a unas 3 horas. De manera similar, el tiempo transcurrido entre el trasplante del corazón a un sistema de preservación de órganos 100 y llevar el corazón 102 a una temperatura casi fisiológica (por ejemplo, entre aproximadamente 34 °C y alrededor de 37 °C) ocurre en un breve período de tiempo con el fin de reducir la isquemia dentro de los tejidos del corazón. En algunos ejemplos ilustrativos, el plazo es inferior a aproximadamente 5 minutos, mientras que en otras aplicaciones puede ser inferior a una 1/2 hora, inferior a aproximadamente 1 hora, inferior a aproximadamente 2 horas o incluso inferior a aproximadamente 3 horas. Según algunos ejemplos ilustrativos, el corazón se puede transferir directamente desde el donante al sistema 100, sin el uso de cardioplejía, y en dichas aplicaciones el plazo para iniciar el flujo de líquido de perfusión caliente 108 y/o el plazo hasta que el corazón que alcanza una temperatura casi fisiológica es igualmente inferior a aproximadamente 5 minutos, inferior a una 1/2 hora, inferior a aproximadamente 1 hora, inferior a aproximadamente 2 horas o incluso inferior a aproximadamente 3 horas. En una aplicación, el corazón del donante no se para antes de su extracción del donante, y se instrumenta en el sistema 100 mientras el corazón 102 todavía está latiendo.

Como se muestra en la FIG. 29A, el sistema 100 se prepara en la vía 908 a través de una serie de pasos, que incluyen la preparación del módulo de un solo uso 634 (paso 922), el cebado del sistema 100 con solución de cebado (paso 924), el filtrado de la sangre del donante y su adición al depósito 160 del sistema 100 (paso 912), y la conexión del corazón 102 al sistema 100 (paso 904). En particular, la etapa 922 de preparación del módulo de un solo uso 634 incluye el montaje del módulo desechable de un solo uso 634. Los conjuntos adecuados se muestran, por ejemplo, en las FIGS. 24A-24D, en las FIGS. 25A-25C y en la FIG. 26. Después de ensamblar el módulo 634, o proporcionarlo en el conjunto adecuado, se inserta en el módulo multiuso 650 por el proceso descrito anteriormente con referencia a las FIGS. 21A-21C.

En la etapa 924, el sistema cargado 100 se ceba con solución de cebado, como se describe con más detalle a continuación con referencia a la Tabla 1. Según una característica, para ayudar en el cebado, el sistema 100 proporciona un conducto de derivación de órganos 810 que se muestra instalado en el conjunto de cámara de órganos 104 en la FIG. 27A. Como se representa, el conducto de derivación incluye tres segmentos 810a-810c. El segmento 810a se conecta a la interfaz de canulación de la arteria pulmonar 170. El segmento 810b se conecta a la interfaz de canulación de la aorta 810b y el segmento 810c se conecta a la interfaz de canulación de la vena pulmonar 166. Utilizando el conducto de derivación 810 así conectado/canulado en el conjunto de la cámara de órganos 104, un operador puede hacer que el sistema 100 haga circular el líquido de perfusión 108 a través de todas las vías utilizadas durante el funcionamiento real. Esto permite que el sistema 100 esté minuciosamente probado y cebado antes de canular el corazón 102 en su lugar.

En la siguiente etapa 912, la sangre del donante se filtra y se agrega al depósito 160. El proceso de filtración ayuda a reducir el proceso inflamatorio a través de la eliminación total o parcial de leucocitos y plaquetas. Adicionalmente, la sangre del donante se mezcla con una o más soluciones nutritivas 116 y/o conservantes 118 para formar el líquido de perfusión 108. En la etapa 926, el sistema 100 se ceba con el líquido de perfusión 108 bombeándolo a través del sistema 100 en el modo de flujo retrógrado, como se describió anteriormente en referencia a la FIG. 24B, y con el conducto de derivación 810 en su lugar. Mientras el líquido de perfusión 108 circula a través del sistema 100 en la etapa de cebado 926, se calienta a la temperatura deseada a medida que pasa a través del conjunto calentador 110. El intervalo de temperatura deseado y las aplicaciones de calentamiento se describieron anteriormente con referencia a las FIGS. 6A a 6E y con respecto a la FIG. 13. En la etapa 920, después de que el sistema 100 esté cebado con el líquido de perfusión 108, se retira el conducto de derivación 810 y se instrumenta el corazón 102, como se describió anteriormente y se muestra en la FIG. 27B, en el sistema 100.

Después de que el corazón 102 esté instrumentado en el sistema 100, se activa la bomba 104 y se coloca la válvula del modo de flujo 112 en el modo de flujo retrógrado (descrito anteriormente con referencia a las FIGS. 1 y 4) para bombear el líquido de perfusión 108 en el modo de flujo retrógrado a través de la aorta hacia la vasculatura del corazón 102. El bombeo del líquido de perfusión caliente enriquecido con oxígeno y nutrientes 108 a través del corazón 102 permite que el corazón 102 funcione ex vivo en un estado fisiológico casi normal. En particular, el líquido de perfusión caliente 108 calienta el corazón 102 a medida que lo perfunde, lo que puede hacer que el corazón 102 reanude su latido en su forma natural. En algunos casos, es deseable ayudar al corazón 102 a reanudar su latido, lo que se puede hacer practicando un masaje manual o administrando una señal de desfibrilación 143 (que se muestra en la FIG. 22E) al corazón 102. Esto se puede hacer como se describió anteriormente con referencia al conjunto de la cámara de órganos de las FIGS. 5A-5F y a la interfaz del operador 146 de las FIGS. 17A-17J.

Una vez que el corazón está instrumentado en el sistema 100 en la etapa 920, las etapas posteriores 928 y 930 permiten al operador someter a prueba el corazón 102 y el sistema 100, y evaluar su estado respectivo. De manera ilustrativa, la etapa 928 implica evaluar las señales de ECG 379 y 381 de los sensores 142 y 144 (situados como se muestra en la FIG. 27A), respectivamente, así como los niveles de hematocrito 145 y saturación de oxígeno 141 del líquido de perfusión 108 desde el sensor 140. Como se describe con más detalle en referencia a la FIG. 12 y a las FIGS. 17A-17I, el operador puede controlar también los flujos de líquido, las presiones y las temperaturas del sistema 100 mientras el corazón 102 está canulado. Como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 5E y 5F, la etapa de prueba 928 también puede incluir que el operador toque/examine el corazón 102 levantando una tapa exterior 196 de la cámara de órganos 104 y tocando/examinando el corazón 102 indirectamente a través de la membrana flexible 198b. Durante la etapa de evaluación 930, basándose en los datos y otra información obtenida durante las pruebas 928, el operador determina si debe ajustar las propiedades del sistema 100 (por ejemplo, flujos de líquido, presiones y temperaturas) y cómo hacerlo, y si debe proporcionar al corazón 102 desfibrilación adicional u otros modos de tratamiento necesarios. El operador realiza dichos ajustes en la etapa 932, después repite las etapas 928 y 930 para volver a someter a prueba y volver a evaluar el corazón 102 y el sistema 100. En ciertos ejemplos, el operador también puede optar por realizar intervenciones quirúrgicas, terapéuticas u otras en el corazón 102 durante la etapa de ajuste 932. Por ejemplo, el operador puede realizar una evaluación de la idoneidad fisiológica del corazón, como por ejemplo, realizar una ecografía u otra prueba de imagen, obtener un ecocardiograma o una prueba de diagnóstico en el corazón, determinar los niveles de gases arteriales y otras pruebas de evaluación.

En otra aplicación, durante o después de la etapa 932, el sistema 100 permite que un operador médico evalúe el órgano para determinar su compatibilidad con un receptor previsto después de la explantación pero antes de la implantación en el donante. Por ejemplo, el operador puede realizar una prueba de compatibilidad de antígenos de histocompatibilidad (HLA) con el órgano mientras el órgano está canulado en el sistema 100. Dichas pruebas pueden requerir 12 horas o más y se realizan para garantizar la compatibilidad del órgano con el receptor previsto. La conservación de un órgano usando el sistema 100 descrito anteriormente puede permitir tiempos de conservación que excedan el tiempo necesario para completar una compatibilidad de HLA, lo que potencialmente da lugar a mejores resultados después del trasplante. En el ejemplo de prueba de compatibilidad de HLA, la prueba de HLA se puede realizar en el corazón mientras se bombea una solución de

conservación en el corazón.

Según ejemplo ilustrativo adicional, después de que el corazón está funcionando según lo determinado por la etapa 932, el operador puede realizar intervenciones quirúrgicas en el corazón o proporcionar tratamiento terapéutico o de otro tipo, tal como tratamientos inmunosupresores, quimioterapia, pruebas y terapias genéticas o radioterapia. Debido a que el sistema 100 permite perfundir el corazón 102 a una temperatura, caudal de líquido y niveles de saturación de oxígeno casi fisiológicos, el corazón 102 se puede mantener después de la etapa de ajuste 932 durante un largo período de tiempo (por ejemplo, durante un período de al menos 3 días o más, mayor que al menos 1 semana, al menos 3 semanas, o un mes o más) para permitir una evaluación y tratamiento repetidos.

Según el ejemplo ilustrativo, las etapas de prueba 928, evaluación 930 y ajuste 932 se pueden realizar con el sistema 100 funcionando en el modo de flujo retrógrado, o se pueden realizar con el sistema 100 funcionando en el modo de flujo normal. En el modo de flujo normal, el operador puede someter a prueba la función del corazón 102 en condiciones fisiológicas de flujo sanguíneo normales o casi normales. Basándose en la evaluación 930, los valores del sistema 100 se pueden ajustar en la etapa 932, si es necesario, para modificar el flujo, el calentamiento y/u otras características para estabilizar el corazón 102 en la etapa 934 en preparación para su transporte al lugar receptor en la etapa 936. Después de que el corazón 102 y el sistema 100 se someten a prueba y se evalúan para asegurar el rendimiento adecuado, el sistema 100 con el corazón 102 cargado se transporta al lugar receptor en la etapa 936.

Con referencia ahora a la FIG. 30, la primera fase 942 del proceso de trasplante implica la repetición de las etapas de prueba 928 y evaluación 930 realizadas justo antes de abandonar el lugar donante 936. Si la función y características del corazón 102 no son aceptables, el sistema 100 puede ajustarse 942 según corresponda, por ejemplo, para proporcionar una oxigenación de líquidos o niveles de nutrición adecuados, o para aumentar o disminuir la temperatura apropiada del líquido. Como se indicó anteriormente, se pueden realizar intervenciones quirúrgicas y/u otras terapéuticas/correctivas en el corazón 102, junto con las pruebas 928 y la evaluación 930. Según el ejemplo ilustrativo, se pueden realizar pruebas en el lugar receptor en el modo de flujo retrógrado, en el modo de flujo normal o en una combinación de ambos.

En la etapa 946, después de completar las pruebas, el sistema 100 se pone en el modo de flujo normal/anterógrado. En ciertas realizaciones, esta etapa 946 no se inicia hasta que se han canulado la aurícula izquierda 152 y la vena pulmonar 164, hay un volumen operativo adecuado en el sistema, el corazón presenta actividad eléctrica estable, la AGB y los electrolitos están dentro de los intervalos aceptables, SvO₂ es > 80 % y la temperatura de la sangre se halla entre aproximadamente 34 °C. y alrededor de 36 °C. La etapa 946 se puede lograr disminuyendo y/o deteniendo el bombeo retrógrado del sistema 100, y luego reiniciando el bombeo en modo directo. En ciertos ejemplos, antes de reiniciar en el modo anterógrado, el usuario abre el puerto de toma de muestras aórtico 754a, libera la abrazadera de control de la presión 190 girándola en sentido antihorario, después aumenta el caudal de la bomba 106 a aproximadamente 1,0 L/min, configura la válvula de control de flujo 112 en flujo normal/anterógrado y aumenta el caudal de la bomba 106 a aproximadamente 2,0 L/min para permitir que la sangre 102 desplace el aire de las líneas de perfundido (por ejemplo, 802) del sistema 100 y pase por el lado izquierdo del corazón 102 y hacia abajo por la línea de retorno al depósito 808. El usuario cierra después el puerto de toma de muestras aórtico 754a.

El caudal del líquido de perfusión 108 expulsado desde la bomba 106 se aumenta después en la etapa 950 a un nivel elegido por el médico (típicamente entre aproximadamente 1 L/min y aproximadamente 5 L/min) para aproximarse al caudal fisiológico proporcionado por la corazón 102 mientras funciona en el modo de latido normal. El corazón 102 y el sistema 100 se someten a prueba nuevamente en la etapa 952 de modo similar al descrito anteriormente con respecto a las etapas 928 y 930. El médico también puede optar por realizar otras pruebas o evaluaciones del corazón, por ejemplo, ecocardiograma, determinaciones de electrolitos, determinaciones de enzimas cardíacas, determinaciones de metabolitos, evaluación ecográfica intravascular, evaluación del bucle de presión-volumen y evaluación de presión de Millar.

En la tercera fase 946 en el lugar receptor, el corazón 102 se prepara para la implantación en el receptor. Esta fase incluye la etapa 956 de apagar la bomba 106 para detener el flujo del líquido de perfusión 108. A continuación, en la etapa 958, se para el corazón 102, por ejemplo inyectándole una solución cardiopléjica de modo similar a lo que se hace en la etapa 914 en el lugar donante. En la etapa 960, el corazón 102 se descanula y se retira del conjunto de la cámara de órganos 106. En la etapa 962, el corazón 102 se trasplanta al paciente receptor, retirando primero las suturas 901a-901f, después insertando el corazón 102 en la cavidad torácica del receptor y suturando las diversas vesículas cardíacas (a saber, 158, 164a, 164b, 168a, 168b, 169a, 169b y 903a-903f) a sus vesículas homólogas adecuadas del receptor.

Aunque se han descrito dispositivos y procedimientos externos para desfibrilar el corazón, enviar señales de estimulación al corazón y realizar análisis de química sanguínea a partir de muestras tomadas del líquido de perfusión, también puede ser beneficioso integrar estas funciones en el sistema portátil. Dichas funciones incluyen desfibrilación, estimulación, detección de ECG de diagnóstico y análisis de química sanguínea.

Como se describió anteriormente, el sistema 100 emplea una solución de cebado y también emplea un líquido de perfusión 108 que combina una solución de complemento nutritivo 116 y una solución conservante 118 con un hemoderivado o hemoderivado sintético para formar el líquido de perfusión 108. A continuación se describen las soluciones de cebado, complemento 116 y conservante 118.

Según ciertos ejemplos, se seleccionan y dosifican soluciones con determinados solutos y concentraciones para permitir que el órgano funcione en condiciones fisiológicas o casi fisiológicas. Por ejemplo, dichas condiciones incluyen mantener la función del órgano a una temperatura fisiológica y/o cerca de ella, o conservar un órgano en un estado que permita un metabolismo celular normal, tal como la síntesis de proteínas.

En ciertos ejemplos, las soluciones se forman a partir de composiciones combinando componentes con un fluido, a partir de soluciones más concentradas por dilución, o a partir de soluciones más diluidas por concentración. En modos de realización ilustrativos, las soluciones adecuadas incluyen una fuente de energía, uno o más estimulantes para ayudar al órgano a continuar su función fisiológica normal antes y durante el trasplante, y uno o más aminoácidos seleccionados y en proporción para que el órgano continúe su metabolismo celular durante la perfusión. El metabolismo celular incluye, por ejemplo, la síntesis de proteínas mientras funciona durante la perfusión. Algunas soluciones ilustrativas tienen una base acuosa, mientras que otras soluciones ilustrativas no son acuosas, por ejemplo, son a base de disolvente orgánico, a base de líquido iónico, o a base de ácido graso.

Las soluciones pueden incluir uno o más componentes ricos en energía para ayudar al órgano a realizar su función fisiológica normal. Estos componentes pueden incluir materiales ricos en energía que son metabolizables y/o componentes de dichos materiales que un órgano puede usar para sintetizar fuentes de energía durante la perfusión. Las fuentes ejemplares de moléculas ricas en energía incluyen, por ejemplo, uno o más hidratos de carbono. Los ejemplos de hidratos de carbono incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos o combinaciones de los mismos, o precursores o metabolitos de los mismos. Aunque no pretende ser limitante, los ejemplos de monosacáridos adecuados para las soluciones incluyen octosas, heptosas, hexosas, tales como fructosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa, pentosas tales como ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa, tetrasas tales como eritrosa y treosa, y triosas tales como gliceraldehído. Aunque no pretende ser limitante, los ejemplos de disacáridos adecuados para las soluciones incluyen (+)-maltosa (4-O-(α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranososa), (+)-celobiosa (4-O-(β -D-glucopiranosil)-D-glucopiranososa), (+)-lactosa (4-O-(β -D-galactopiranosil)- β -D-glucopiranososa), sacarosa (2-O-(α -D-glucopiranosil)- β -D-fructofuranósido). Aunque no pretende ser limitante, los ejemplos de polisacáridos adecuados para las soluciones incluyen celulosa, almidón, amilosa, amilopectina, sulfomucopolisacáridos (tales como sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulodexida, mesoglucanos, sulfatos de heparano, idosanos, heparinas y heparinoides) y glucógeno. En algunos ejemplos, se usan monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tanto de aldosas como de cetosas o una combinación de los mismos. En las soluciones descritas en el presente documento se pueden emplear uno o más isómeros, incluso enantiómeros, diastereómeros y/o tautómeros de monosacáridos, disacáridos y/o polisacáridos, incluso los descritos y no descritos en el presente documento. En algunos ejemplos, uno o más monosacáridos, disacáridos y/o polisacáridos pueden haberse modificado químicamente, por ejemplo, mediante derivatización y/o protección (con grupos protectores) de uno o más grupos funcionales. En algunos ejemplos, se prefieren hidratos de carbono, tales como dextrosa u otras formas de glucosa.

Otras posibles fuentes de energía incluyen adenosina trifosfato (ATP), coenzima A, piruvato, dinucleótido de flavina y adenina (FAD), cloruro de pirofosfato tiamina (cocarboxilasa), dinucleótido de adenina y β -nicotinamida (NAD), fosfato de dinucleótido de adenina y β -nicotinamida (NADPH) y derivados fosfatados de nucleósidos, es decir, nucleótidos, incluso mono, di y trifosfatos (p. ej., UTP, GTP, GDF y UDP), coenzimas u otras biomoléculas con funciones celulares metabólicas similares, y/o metabolitos o precursores de los mismos. Por ejemplo, se contemplan derivados de fosfato de adenosina, guanosina, timidina (5-Me-uridina), citidina y uridina, así como otros nucleósidos de origen natural y modificados químicamente.

En algunos ejemplos, se proporcionan uno o más hidratos de carbono junto con una fuente de fosfato, tal como un nucleótido. El hidrato de carbono ayuda a que el órgano produzca ATP u otras fuentes de energía durante la perfusión. La fuente de fosfato se puede proporcionar directamente a través de ATP, ADP, AMP u otras fuentes. En otros ejemplos ilustrativos, se proporciona un fosfato a través de una sal de fosfato, tal como glicerofosfato, fosfato de sodio u otros iones fosfato. Un fosfato puede incluir cualquier forma del mismo en cualquier estado iónico, incluidas formas protonadas y formas con uno o más contraiones.

Las soluciones pueden incluir uno o más estimulantes de órganos para facilitar la función fisiológica normal del órgano durante la perfusión. En algunos ejemplos ilustrativos, cuando el órgano trasplantado es un corazón, se proporcionan estimulantes cardiovasculares para permitir que el corazón continúe funcionando (por ejemplo, continúe latiendo) durante la perfusión y el trasplante. Dichos estimulantes pueden incluir, por ejemplo, catecolaminas, tales como epinefrina y/o norepinefrina, que facilitan el latido del corazón. Se pueden usar otros estimulantes cardiovasculares, tales como ciertas formas de péptidos y/o polipéptidos (por ejemplo,

vasopresina, antropleurina A y antropleurina B), y/o agentes bloqueantes β_1/β_2 -adrenorreceptores (tales como CGP 12177), buplinalol, pindolol, alprenolol y glucósidos cardíacos. También se pueden usar uno o más productos naturales, como digitálicos (digoxina), palustrina y/o ácido ferúlico. Se pueden incluir estimulantes como los mencionados anteriormente con las soluciones o los puede agregar el usuario en el punto de uso.

5

En algunos casos se proporcionan componentes adicionales para ayudar al órgano a llevar a cabo su metabolismo durante la perfusión. Estos componentes incluyen, por ejemplo, formas o derivados de adenina y/o adenosina, que pueden usarse para la síntesis de ATP, para mantener la función endotelial, y/o para atenuar la isquemia y/o la lesión por reperfusión. Según ciertas aplicaciones, se proporciona una fuente de iones de

10

Las soluciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más aminoácidos, preferentemente diversos aminoácidos, para respaldar la síntesis de proteínas por parte de las células del órgano. Los aminoácidos adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los aminoácidos naturales. Los aminoácidos pueden estar en diversas formas enantioméricas o diastereoméricas. Por ejemplo, las soluciones pueden emplear D o L-aminoácidos, o una combinación de los mismos, es decir, soluciones enantioenriquecidas en más isómeros D o L o soluciones racémicas. Los aminoácidos adecuados también pueden ser aminoácidos no naturales o modificados, tales como citrulina, ornitina, homocisteína, homoserina, β -aminoácidos tales como

15

20

Ciertas soluciones ejemplares incluyen algunos aminoácidos naturales, pero no todos. En algunas realizaciones, las soluciones incluyen aminoácidos esenciales. Por ejemplo, se puede preparar una solución con uno o más de los siguientes aminoácidos o con todos ellos:

25

Glicina

Alanina

30

Arginina

Ácido aspártico

Ácido glutámico

35

Histidina

Isoleucina

40

Leucina

Metionina

Fenilalanina

45

Prolina

Serina

50

Treonina

Triptófano

Tirosina

55

Valina

Acetato de lisina

60

En ciertos ejemplos no se incluyen en las soluciones aminoácidos no esenciales y/o semiesenciales. Por ejemplo, en algunos ejemplos no se incluyen asparagina, glutamina y/o cisteína. En otros ejemplos, la solución contiene uno o más aminoácidos no esenciales y/o semiesenciales. En consecuencia, en otros ejemplos se incluyen asparagina, glutamina y/o cisteína.

65

Las soluciones también pueden contener electrólitos, particularmente iones de calcio para facilitar reacciones enzimáticas, la contractilidad cardíaca y/o la coagulación dentro del órgano. Se pueden usar otros electrólitos,

tales como sodio, potasio, cloruro, sulfato, magnesio y otras especies inorgánicas y orgánicas cargadas, o combinaciones de las mismas. Cabe señalar que se puede proporcionar cualquier componente previsto a continuación, cuando la valencia y la estabilidad lo permitan, en forma iónica, en forma protonada o no protonada, en forma de sal o de base libre, o como sustituyentes iónicos o covalentes en combinación con otros componentes que hidrolizan el componente y permiten que esté disponible en soluciones acuosas, según sea adecuado y apropiado.

En ciertos ejemplos, las soluciones contienen componentes amortiguadores. Por ejemplo, los sistemas amortiguadores adecuados incluyen ácido 2-morfolinoetanosulfónico monohidratado (MES), ácido cacodílico, $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ (pK_a1), ácido cítrico (pK_a3), bis(2-hidroxietil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano (Bis-Tris), ácido N-carbamoilmetilimidinoacético (ADA), 3-bis[tris(hidroximetil)metilamino] propano (Bis-Tris Propano) (pK_a1), piperazina-1,4-bis (ácido 2-etanosulfónico) (PIPES), ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), imidazol, ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES), ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico (MOPS), $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (pK_a2), ácido N-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico (TES), ácido N-(2-hidroxietil)-piperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES), ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-2-hidroxipropanosulfónico (HEPPSO), trietanolamina, N-[tris(hidroximetil)metil] glicina (Tricina), tris(hidroximetil)aminoetano (Tris), glicinamida, N,N-bis(2-hidroxietil) glicina (Bicina), glicilglicina (pK_a2), ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), o una combinación de los mismos. En algunos ejemplos, las soluciones contienen bicarbonato de sodio, fosfato de potasio o amortiguador TRIS.

Las soluciones pueden incluir otros componentes para ayudar a mantener el órgano y protegerlo contra la isquemia, la lesión por reperusión y otros efectos nocivos durante la perfusión. En ciertas realizaciones ejemplares, estos componentes pueden incluir hormonas (por ejemplo, insulina), vitaminas (por ejemplo, una multivitamina para adultos, tal como multivitamina MVI-Adult) y/o esteroides (por ejemplo, dexametasona y SoluMedrol).

En otro aspecto, se proporciona un hemoderivado con la solución para respaldar al órgano durante el metabolismo. Ejemplos de hemoderivados adecuados pueden incluir sangre completa, y/o uno o más componentes de la misma, tales como suero sanguíneo, plasma, albúmina y glóbulos rojos. En ejemplos en los que se usa sangre completa, la sangre puede pasarse a través de un filtro reductor de leucocitos y plaquetas para reducir los pirógenos, los anticuerpos y/u otros elementos que puedan causar inflamación en el órgano. Por tanto, en algunos ejemplos, la solución emplea sangre completa que se ha empobrecido al menos parcialmente en leucocitos y/o sangre completa que se ha empobrecido al menos parcialmente en plaquetas.

Las soluciones se proporcionan preferentemente a una temperatura fisiológica y se mantienen así durante toda la perfusión y la recirculación. Tal como se utiliza en el presente documento, "temperatura fisiológica" se refiere a temperaturas entre aproximadamente 25 °C y alrededor de 37.°C, por ejemplo, entre unos 30 °C y alrededor de 37.°C, como entre aproximadamente 34. °C y alrededor de 37.°C

La tabla 1 establece los componentes que se usan en una solución acuosa de cebado ejemplar. Las cantidades de componentes de la tabla 1 están en relación con los demás y con la cantidad de disolvente acuoso empleado en la solución (unos 500 mL en el modo de realización ejemplar) y pueden escalarse según corresponda. En ciertas realizaciones, la cantidad de disolvente acuoso varía \pm aproximadamente un 10 %.

Tabla 1

Composición de la solución de cebado ejemplar (aproximadamente 500 mL de solución acuosa)		
Componente	Cantidad	Especificación
Manitol	12,5 g.	\pm aproximadamente un 10 %
Cloruro sódico	4,8 g.	\pm aproximadamente un 10 %
Cloruro de potasio	185 mg.	\pm aproximadamente un 10 %
Sulfato de magnesio heptahidrato	185 mg.	\pm aproximadamente un 10 %
Glicerofosfato de sodio	900 mg .	\pm aproximadamente un 10 %.

La solución de cebado ejemplar se agrega al sistema 100 a través de la etapa de cebado 924, como se describe más completamente con referencia a la FIG. 29A.

Con respecto a la solución de complemento nutritivo 116, en ciertas realizaciones incluye uno o más hidratos de carbono y también puede incluir una fuente de fosfato. La solución de complemento nutritivo 116 se mantiene típicamente a un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, por ejemplo aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,0.

La tabla 2 establece los componentes que se usan en una solución ejemplar de complemento nutritivo 116. En algunos ejemplos, la solución nutritiva 116 incluye además glicerofosfato de sodio. Las cantidades de componentes de la tabla 2 están en relación con la cantidad de disolvente acuoso empleado en la solución 116

(aproximadamente 500 mL) y pueden escalarse según corresponda. En algunos ejemplos, la cantidad de disolvente acuoso varía aproximadamente un $\pm 10\%$.

Tabla 2

5

Componentes de la solución nutritiva ejemplar (aproximadamente 500 mL)		
Componente	Cantidad	Especificación
Dextrosa	40 g .	\pm aproximadamente un 10 %.

En ciertos ejemplos, la solución nutritiva 116 incluye uno o más hidratos de carbono y también puede incluir una fuente de fosfato. La solución nutritiva 116 se mantiene típicamente a un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, por ejemplo aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,0.

10

La solución de conservación 118 puede incluir uno o más conservantes. En un ejemplo ejemplar, se incluyen uno o más estimulantes cardiovasculares para facilitar la función fisiológica normal del corazón 102 durante la perfusión y el trasplante. Dichos estimulantes pueden incluir, por ejemplo, catecolaminas, tales como epinefrina y/o norepinefrina, que facilitan el latido del corazón.

15

Se pueden agregar otros componentes a la solución de conservación 118, incluso, por ejemplo, adenosina, magnesio, fosfato, calcio y/o fuentes de los mismos. En algunos casos se proporcionan componentes adicionales para ayudar al órgano a llevar a cabo su metabolismo durante la perfusión. Estos componentes incluyen, por ejemplo, formas de adenosina, que pueden usarse para la síntesis de ATP, para mantener la función endotelial, y/o para atenuar la isquemia o la lesión por reperfusión. Los componentes también pueden incluir otros nucleósidos, tales como guanosina, timidina (5-Me-uridina), citidina y uridina, así como otros nucleósidos modificados de forma natural y química, incluidos los nucleótidos de los mismos. Según algunas aplicaciones, se proporciona una fuente de iones de magnesio con una fuente de fosfato, y en ciertas realizaciones, con adenosina para potenciar adicionalmente la síntesis de ATP en las células del órgano perfundido. También se puede añadir diversos aminoácidos para respaldar la síntesis de proteínas por parte de las células del corazón 102. Los aminoácidos aplicables pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los aminoácidos naturales, así como los mencionados anteriormente.

20

La tabla 3 establece los componentes que se pueden usar en una solución 118 para conservar un órgano como se describe en el presente documento. La solución 118 puede incluir uno o más de los componentes descritos en la tabla 3.

25

Tabla 3

Componente de la composición ejemplar de la solución conservante	
Componente	Intervalos de concentración ejemplares en solución conservante
Alanina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Arginina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Asparagina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Ácido aspártico	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Cisteína	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Cistina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Ácido glutámico	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Glutamina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Glicina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Histidina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Hidroxiprolina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Isoleucina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Leucina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Lisina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Metionina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Fenilalanina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Prolina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Serina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Treonina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Triptófano	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Tirosina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Valina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Adenina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
ATP	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L
Ácido adenílico	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L

ADP	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L
AMP	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L
Ácido ascórbico	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
D-Biotina	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Vitamina D-12	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Colesterol	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Dextrosa (Glucosa)	aproximadamente 1 g/L-aproximadamente 150 g/L
Multivitamínico para adultos	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 20 mg/L o vial de 1 unidad
Epinefrina	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 1 g/L
Ácido fólico	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Glutatión	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Guanina	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Inositol	aproximadamente 1 g/L-aproximadamente 100 g/L
Riboflavina	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Ribosa	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Tiamina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Uracilo	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Cloruro de calcio	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
NaHCO ₃	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Sulfato de magnesio	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Cloruro de potasio	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Glicerofosfato de sodio	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Cloruro sódico	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Fosfato de sodio	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Insulina	aproximadamente 1 UI-aproximadamente 150 UI
Albúmina sérica	aproximadamente 1 g/L-aproximadamente 100 g/L
Piruvato	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 100 g/L
Coenzima A	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Suero	aproximadamente 1 mL/l-aproximadamente 100 mL/l
Heparina	aproximadamente 500 U/l-aproximadamente 1500 U/l
Solumedrol	aproximadamente 200 mg/L-aproximadamente 500 mg/L
Dexametasona	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 1 g/L
FAD	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
NADP	aproximadamente 1 ug/L-aproximadamente 10 g/L
Adenosina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
Guanosina	aproximadamente 1 mg/L-aproximadamente 10 g/L
GTP	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L
GDP	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L
GMP	aproximadamente 10 ug/L-aproximadamente 100 g/L

- La tabla 4 establece los componentes que se usan en una solución conservante ejemplar 118. Las cantidades indicadas en la tabla 4 describen cantidades preferentes en relación con otros componentes de la tabla y pueden escalarse para obtener composiciones en cantidad suficiente. En algunos ejemplos, las cantidades indicadas en la tabla 4 pueden variar en \pm aproximadamente un 10 % y aún se pueden usar en las soluciones descritas en el presente documento.

Tabla 4

Componentes de la solución conservante ejemplar	
Componente	Cantidad
Adenosina	aproximadamente 675 mg-aproximadamente 825 mg
Cloruro de calcio dihidratado	aproximadamente 2100 mg-aproximadamente 2600 mg
Glicina	aproximadamente 315 mg-aproximadamente 385 mg
L-Alanina	aproximadamente 150 mg-aproximadamente 200 mg
L-Arginina	aproximadamente 600 mg-aproximadamente 800 mg
L-Ácido aspártico	aproximadamente 220 mg-aproximadamente 270 mg
L-Ácido glutámico	aproximadamente 230 mg-aproximadamente 290 mg
L-histidina	aproximadamente 200 mg-aproximadamente 250 mg
L-Isoleucina	Aproximadamente 100 mg-Aproximadamente 130 mg
L-Leucina	aproximadamente 300 mg-aproximadamente 380 mg
L-Metionina	aproximadamente 50 mg-aproximadamente 65 mg
L-Fenilalanina	aproximadamente 45 mg-aproximadamente 60 mg
L-Prolina	aproximadamente 110 mg-aproximadamente 140 mg

L-Serina	aproximadamente 80 mg-aproximadamente 105 mg
L-Treonina	aproximadamente 60 mg-aproximadamente 80 mg
L-Triptófano	aproximadamente 30 mg-aproximadamente 40 mg
L-Tirosina	aproximadamente 80 mg-aproximadamente 110 mg
L-Valina	aproximadamente 150 mg-aproximadamente 190 mg
Acetato de lisina	Aproximadamente 200 mg-Aproximadamente 250 mg
Sulfato de magnesio heptahidrato	aproximadamente 350 mg-aproximadamente 450 mg
Cloruro de potasio	aproximadamente 15 mg-aproximadamente 25 mg
Cloruro sódico	aproximadamente 1500 mg-aproximadamente 2000 mg
Dextrosa	Aproximadamente 25 mg-Aproximadamente 120 mg
Epinefrina	Aproximadamente 0,25 mg-Aproximadamente 1,0 mg
Insulina	aproximadamente 75 unidades-aproximadamente 150 unidades
MVI-Adultos	1 vial unitario
SoluMedrol	aproximadamente 200 mg-500 mg
Bicarbonato de sodio	aproximadamente 10-25 mEq

En la ejemplo ejemplar de una solución 118, los componentes de la tabla 4 se combinan en las cantidades relativas indicadas en la misma por aproximadamente 1 L de líquido acuoso para formar la solución 118. En algunos ejemplos, los componentes de la tabla 4 se combinan en las cantidades relativas indicadas en la misma por aproximadamente 500 mL de líquido acuoso y después se combinan con la solución 116, también aproximadamente 500 mL, para proporcionar una solución de mantenimiento 116/118 de aproximadamente 1 L de líquido acuoso. En algunos ejemplos, la cantidad de líquido acuoso de las soluciones 116, 118 y/o 116/118 puede variar \pm aproximadamente un 10 %. El pH de la solución 118 puede ajustarse para que esté entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0, por ejemplo aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,6. La solución 118 se puede esterilizar, por ejemplo mediante autoclave, para mejorar la pureza.

La tabla 5 presenta otra solución conservante ejemplar 118, que comprende un medio de cultivo de tejidos que tiene los componentes identificados en la tabla 5 y combinado con un líquido acuoso, que se puede usar en el líquido de perfusión 108 como se describe en el presente documento. Las cantidades de componentes indicadas en la tabla 5 están en relación con los demás y con la cantidad de solución acuosa utilizada. En algunos ejemplos se usan aproximadamente 500 mL de líquido acuoso. En otros ejemplos, se usa aproximadamente 1 L de líquido acuoso. Por ejemplo, la combinación de aproximadamente 500 mL de solución conservante 118 con 500 mL de solución nutritiva 116 proporciona una solución de mantenimiento 116/118 de aproximadamente 1 l. En algunos ejemplos, la cantidad de solución acuosa puede variar \pm aproximadamente un 10 %. Las cantidades de componentes y la cantidad de solución acuosa se pueden escalar según corresponda para su uso. El pH de la solución conservante 118, en este modo de realización, puede ajustarse para que sea de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0, por ejemplo de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 7,6.

Tabla 5

Composición de otra solución conservante ejemplar (aproximadamente 500 mL de solución acuosa)		
Componente de cultivo de tejidos	Cantidad	Especificación
Adenosina	750 mg	\pm aproximadamente un 10 %
Cloruro de calcio dihidratado	2400 mg	\pm aproximadamente un 10 %
Glicina	350 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Alanina	174 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Arginina	700 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Ácido aspártico	245 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Ácido glutámico	258 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Histidina	225 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Isoleucina	115,5 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Ileucina	343 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Metionina	59 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Fenilalanina	52 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Prolina	126 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Serina	93 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Treonina	70 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Triptófano	35 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Tirosina	92 mg	\pm aproximadamente un 10 %
L-Valina	171,5 mg	\pm aproximadamente un 10 %
Acetato de lisina	225 mg	\pm aproximadamente un 10 %
Sulfato de magnesio heptahidrato	400 mg	\pm aproximadamente un 10 %
Cloruro de potasio	20 mg	\pm aproximadamente un 10 %

Cloruro sódico	1750 mg	± aproximadamente un 10 %
----------------	---------	---------------------------

Dado que los aminoácidos son los componentes básicos de las proteínas, las características únicas de cada aminoácido imparten determinadas propiedades importantes a una proteína, tal como la capacidad de proporcionar estructura y catalizar reacciones bioquímicas. La selección y concentración de los aminoácidos incluidos en las soluciones conservantes respaldan las funciones fisiológicas normales, como el metabolismo de los azúcares para proporcionar energía, regulación del metabolismo proteico, transporte de minerales, síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN), regulación de la glucemia y respaldo de la actividad eléctrica, además de proporcionar estructura proteica. Además, las concentraciones de aminoácidos específicos halladas en las soluciones conservantes se pueden usar para estabilizar de forma predecible el pH de la solución de mantenimiento 116/118 y el líquido de perfusión 108.

Ciertas realizaciones de la solución conservante 118 incluyen epinefrina y diversos aminoácidos. En ciertos ejemplos, la solución conservante 118 incluye electrolitos, tales como calcio y magnesio.

En un ejemplo, se prepara una solución de mantenimiento 116/118 a partir de la combinación de la solución conservante 118, que incluye uno o más aminoácidos, y la solución nutritiva 116, que incluye uno o más hidratos de carbono, tales como glucosa o dextrosa. La solución de mantenimiento 116/118 también puede tener aditivos, tales como los descritos en el presente documento, administrados en el punto de uso justo antes de la infusión en el sistema de perfusión de órganos. Por ejemplo, los aditivos adicionales que se pueden incluir con la solución o que el usuario puede agregar en el punto de uso incluyen hormonas y esteroides, como dexametasona e insulina, así como vitaminas, como un multivitamínico para adultos, por ejemplo multivitaminas para adultos para infusión, como MVI-Adult. Se pueden incluir también moléculas pequeñas y biomoléculas grandes adicionales con la solución, o el usuario puede agregarlas en el punto de uso en el puerto 762, por ejemplo, productos terapéuticos y/o componentes típicamente asociados con la sangre o con el plasma sanguíneo, tales como la albúmina.

En algunos ejemplos, los productos terapéuticos que se pueden incluir en las composiciones, soluciones y sistemas descritos en el presente documento incluyen hormonas, tales como hormonas tiroideas, por ejemplo, hormonas tiroideas T3 y/o T4. Entre otros productos terapéuticos que se pueden incluir figuran fármacos tales como antiarrítmicos, por ejemplo, para tratamiento cardíaco, y bloqueantes β . Por ejemplo, en ciertos ejemplos se añaden una o más hormonas tiroideas, uno o más antiarrítmicos y uno o más bloqueantes β a la solución nutritiva 116, a la solución conservante 118 y/o a las soluciones de mantenimiento 116/118, ya sea antes o durante la perfusión del órgano. Los productos terapéuticos anteriores también se pueden añadir directamente al sistema, por ejemplo, al líquido de perfusión 108, antes o durante la perfusión del órgano.

Con referencia adicional a la tabla 4, ciertos componentes usados en la solución de conservación ejemplar 118 son moléculas, tales como moléculas orgánicas pequeñas o biomoléculas grandes, que se inactivarían, por ejemplo por descomposición o desnaturalización, si se sometieran a esterilización. Según el sistema 100, los componentes inactivables de la solución 118 se pueden preparar por separado de los restantes componentes de la solución 118. La preparación por separado implica la purificación por separado de cada componente mediante técnicas conocidas. Los restantes componentes de la solución 118 se esterilizan, por ejemplo, en autoclave, y después se combinan con los componentes biológicos.

La tabla 6 enumera ciertos componentes biológicos que se pueden purificar por separado y añadirlos a las soluciones descritas en el presente documento después de la esterilización, según este proceso de dos etapas. Estos componentes adicionales o complementarios se pueden añadir a las soluciones 118, 116, 116/118, a la solución de cebado o a una combinación de las mismas individualmente, en diversas combinaciones, todas a la vez como una composición o como una solución combinada. Por ejemplo, en ciertos ejemplos, la epinefrina, la insulina y el MVI-Adulto, enumerados en la tabla 6, se añaden a la solución de mantenimiento 116/118. En otro ejemplo se añaden a la solución de cebado SoluMedrol y bicarbonato sódico, enumerados en la tabla 6. Los componentes adicionales también pueden combinarse en una o más combinaciones o todos juntos y ponerlos en solución antes de añadirlos a las soluciones 116, 118, 116/118, y/o a la solución de cebado. En algunos ejemplos, los componentes adicionales se agregan directamente al líquido de perfusión 108 a través del puerto 762. Las cantidades de componentes indicadas en la tabla 6 están en relación con los demás y/o con las cantidades de componentes indicadas en una o más de las tablas 1-5, así como con la cantidad de solución acuosa utilizada en la preparación de las soluciones 116, 118, 116/118, y/o la solución de cebado y puede escalarse según corresponda para la cantidad de solución requerida.

Tabla 6

Componentes biológicos ejemplares añadidos antes del uso			
Componente	Cantidad	Tipo	Especificación
Epinefrina	aproximadamente 0,50 mg	Hormona catecolamínicas	± aproximadamente un 10 %

Insulina	aproximadamente 100 unidades	Hormona	± aproximadamente un 10 %
MVI-Adultos	Vial unitario de 1 mL	Vitamina	± aproximadamente un 10 %
SoluMedrol	aproximadamente 250 mg	Esteroides	± aproximadamente un 10 %
Bicarbonato de sodio	Aproximadamente 20 mEq.	Amortiguador	± aproximadamente un 10 %

En un ejemplo, se proporciona una composición para uso en una solución de mantenimiento 116/118 que comprende uno o más hidratos de carbono, uno o más estimulantes orgánicos y diversos aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina ni cisteína. La composición también puede incluir otras sustancias, tales como las usadas en las soluciones descritas en el presente documento.

En otro ejemplo, se proporciona un sistema para perfundir un órgano, tal como un corazón, que comprende un órgano y una composición sustancialmente libre de células, que comprende uno o más hidratos de carbono, uno o más estimulantes de órganos y diversos aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina ni cisteína. Sustancialmente libre de células incluye sistemas que están sustancialmente libres de materia celular, en particular, sistemas que no están derivados de células. Por ejemplo, sustancialmente libre de células incluye composiciones y soluciones preparadas a partir de fuentes no celulares.

En otro aspecto, las soluciones 116 y 118 se pueden proporcionar en forma de un kit que incluye una o más soluciones de mantenimiento de órganos. Una solución de mantenimiento ejemplar puede incluir componentes identificados anteriormente en una o más soluciones líquidas para su uso en un líquido de perfusión de órganos 108. En ciertos ejemplos, la solución de mantenimiento 116/118 puede incluir múltiples soluciones, tales como una solución de conservación 118 y una solución nutritiva 116 y/o una composición o solución complementaria, o puede incluir componentes secos que se pueden regenerar en un líquido para formar uno o más soluciones 116/118. El kit también puede comprender componentes de las soluciones 116 y/o 118 en una o más soluciones concentradas que, tras su dilución, proporcionan una solución de conservación, nutritiva y/o complementaria como se describe en el presente documento. El kit también puede incluir una solución de cebado. En un ejemplo ejemplar, la solución de mantenimiento incluye una solución de conservación 118 y una solución nutritiva 116 tal como las descritas anteriormente, y una solución de cebado tal como la descrita anteriormente.

En ciertos ejemplos, el kit se proporciona en un paquete único, en el que el kit incluye una o más soluciones (o componentes necesarios para formular una o más soluciones mezclándolos con un líquido adecuado) e instrucciones para la esterilización, flujo y control de temperatura durante la perfusión y el uso y demás información necesaria o adecuada para aplicar el kit a la perfusión de órganos. En ciertas realizaciones se proporciona un kit solamente con una única solución 116, 118 y/o 116/118 (o un conjunto de componentes secos para su uso en una solución tras mezclarlos con un líquido adecuado), y la solución única 116, 118 y/o 116/118 (o el conjunto de componentes secos) se proporciona junto con un juego de instrucciones y demás información o materiales necesarios o útiles para utilizar la solución 116, 118 y/o 116/118 en el sistema 100.

En otro aspecto, los sistemas, soluciones y procedimientos se pueden usar para administrar productos terapéuticos a un órgano durante la perfusión. Por ejemplo, una o más de las soluciones y/o sistemas descritos anteriormente pueden incluir uno o más fármacos, productos biológicos, vectores de terapia génica u otros productos terapéuticos que se administran al órgano durante la perfusión. Los productos terapéuticos ejemplares adecuados pueden incluir fármacos, productos biológicos o ambos. Los fármacos adecuados pueden incluir, por ejemplo, antifúngicos, antimicrobianos o antibióticos, antiinflamatorios, antiproliferativos, antivirales, esteroides, retinoides, NSAID, vitamina D3 y análogos de la vitamina D3, antagonistas del calcio, neutralizadores del complemento, inhibidores de la ECA, inmunosupresores y otros fármacos. Los productos biológicos adecuados pueden incluir proteínas; los productos biológicos adecuados también pueden incluir vectores cargados con uno o más genes para la aplicación de terapia génica.

Por ejemplo, los esteroides adecuados incluyen, sin limitación, hormonas esteroideas androgénicas y estrogénicas, antagonistas de los receptores de andrógenos e inhibidores de la 5- α -reductasa, y corticoesteroides. Entre los ejemplos específicos figuran, entre otros, alclometasona, clobetasol, flucinolona, flucortolona, diflucortolona, fluticasona, halcinonida, mometasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona, y diversos ésteres y acetónidos de las mismas.

Los retinoides adecuados incluyen, sin limitación, retinol, retinal, isotretinoína, acitretina, adapaleno, tazaroteno y bexaroteno.

Los NSAID adecuados incluyen, sin limitación, naproxeno, suprofen, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina, celecoxib y rofecoxib.

Los análogos de la vitamina D3 adecuados incluyen, sin limitación, doxercalciferol, seocalcitol, calcipotrieno, tacalcitol, calcitriol, ergocalciferol y calcifediol.

Los antivirales adecuados incluyen, sin limitación, trifluridina, cidofovir, aciclovir, penciclovir, famciclovir, valciclovir, ganciclovir y docosanol.

- 5 Los inhibidores de la anhidrasa carbónica humana adecuados incluyen, sin limitación, metazolamida, acetazolamida y dorzolamida.

Los agentes antiproliferativos adecuados incluyen, sin limitación, 5-FU, taxol, daunorrubicina y mitomicina.

- 10 Los antibióticos (antimicrobianos) adecuados incluyen, sin limitación, bacitracina, clorhexidina, digluconato de clorhexidina, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, lomefloxacina, metronidazol, minociclina, moxifloxacina, mupirocina, neomicina, ofloxacina, polimixina B, rifampicina, riflozacin, tetraciclina, tobramicina, triclosán y vancomicina. Los profármacos antivirales y antibacterianos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar infecciones sistémicas que respondan adecuadamente.

- 15 En ciertos ejemplos, un sistema de soluciones para uso en un líquido de perfusión 108, que comprende una primera cámara que contiene una primera solución, tal como una solución de conservación 118, que incluye uno o más estimulantes cardiovasculares y diversos aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina ni cisteína, y una segunda cámara que contiene una segunda solución, tal como una solución nutritiva 116, que
20 incluye uno o más hidratos de carbono, tales como dextrosa. El sistema también puede incluir un sistema de esterilización para esterilizar la primera solución y la segunda solución antes de usar las soluciones para perfundir un corazón. En algunos ejemplos, una o más de las soluciones 118 y 116 incluye uno o más productos terapéuticos. En algunos ejemplos, el sistema de soluciones incluye una tercera cámara que comprende una solución de cebado, tal como se describió anteriormente, que puede tener uno o más hidratos de carbono. En
25 ciertos ejemplos, la primera solución 118 incluye epinefrina, adenosina, insulina, uno o más inmunosupresores, una multivitamina y/o uno o más electrolitos.

- Se dispone de ciertos datos experimentales para describir ciertos ejemplos de las soluciones descritos en el presente documento y su uso en la perfusión de órganos. Ciertos datos se establecen en las FIGS. 31-33. La
30 FIG. 31 representa un gráfico que demuestra la estabilidad electrolítica para un órgano sometido a perfusión en el modo anterógrado según un ejemplo de realización del sistema 100. En el ejemplo asociado con la FIG. 31, el órgano es un corazón 102 en el que la perfusión se realiza en modo anterógrado (como se describió anteriormente) bombeando líquido de perfusión 108 que contiene la solución 116/118 a la aurícula izquierda 152 que sale por la aorta 158. El caudal de perfusión es de aproximadamente 30 mL/h. Como se puede ver en
35 la FIG. 31, los niveles de varios electrolitos: sodio, potasio, calcio y cloruro, así como glucosa disuelta, permanecen a niveles estables a lo largo del ciclo de perfusión, desde antes de canular el órgano al sistema de perfusión 100 hasta seis horas después de la canulación en el sistema 100.

- La FIG. 32 representa un gráfico que demuestra la estabilidad electrolítica para un órgano sometido a perfusión retrógrada según otro modo de realización del sistema 100. En una realización asociada con la FIG. 32, el
40 órgano es un corazón en el que se produce la perfusión bombeando el líquido de perfusión 108 que contiene la solución 116/118 en la aorta 158 y a través del seno coronario 155. El caudal de perfusión es de aproximadamente 30 mL/h. Como se puede ver en la FIG. 32, los niveles de varios electrolitos: sodio, potasio, calcio y cloruro, así como glucosa disuelta, permanecen a niveles estables a lo largo del ciclo de perfusión,
45 desde antes de canular el órgano al sistema de perfusión 100 hasta seis horas después de la canulación. La FIG. 32 también demuestra que los niveles de electrolitos y glucosa permanecen a niveles similares a los del estado fisiológico normal basal (BL) para el órgano.

- La FIG. 33 representa un gráfico que muestra el perfil de gasometría arterial para un órgano sometido a
50 perfusión. Como se puede ver en la FIG. 33, los niveles de diversos gases en la sangre: dióxido de carbono y oxígeno, y el pH permanecen a niveles estables a lo largo del ciclo de perfusión de seis horas. La FIG. 33 también demuestra que los niveles de dióxido de carbono, oxígeno y pH se mantienen a niveles similares a los de dos determinaciones basales (BL) para el estado fisiológico normal del órgano. Las FIGS. 31-33 demuestran la capacidad de los presentes sistemas y procedimientos para mantener un órgano en condiciones fisiológicas
55 o casi fisiológicas estables.

- Según la invención, se usa lactato como indicador del estado de perfusión del corazón del donante aislado. En la sangre arterial lactato se mide como un construido en el sistema de atención de órganos 100 arterial en línea sonda analizador de lactato. El lactato de la sangre venosa (que ha pasado por el seno coronario) se determina
60 usando una técnica similar a la anterior. El diferencial de lactato V-A se calcula con la siguiente fórmula: diferencial de lactato V-A = lactato en sangre venosa (seno coronario) - lactato en sangre arterial.

El diferencial V-A indica el estado de perfusión.

- 65 **Si el diferencial V-A tiene un valor negativo (-), la sangre venosa (seno coronario) tiene menos lactato que la sangre arterial. Esto indica que el corazón está metabolizando efectivamente lactato, que es un signo de**

adecuada perfusión y suministro de oxígeno a las células del miocardio.

Si el diferencial V-A tiene un valor cero (0), el lactato en el lado venoso es igual al de la sangre arterial. Esto indica que las células del miocardio no producen ni metabolizan lactato. Este estado indica una perfusión adecuada para las células del miocardio, sin embargo, se necesitan determinaciones seriales para validar que este estado de equilibrio no está cambiando.

Si el diferencial V-A tiene un valor positivo (+), las células del miocardio se ven privadas de oxígeno y están comenzando a producir lactato como subproducto del metabolismo anaeróbico. Para abordar este problema, el operador aumentaría el flujo coronario para asegurar una perfusión adecuada y aumentar la tasa de suministro de oxígeno y sustrato a las células del miocardio.

Están indicadas determinaciones seriales (al menos cada hora) del diferencial de lactato V-A para todo el período de mantenimiento de un corazón aislado en el sistema de preservación de órganos 100 para ofrecer al operador una evaluación continua del estado de perfusión de ese corazón. Las determinaciones seriales permiten al operador evaluar los datos de tendencia para el diferencial de lactato V-A.

La FIG 34 representa un diferencial de lactato en serie que indica una perfusión adecuada. El eje vertical indica el valor de lactato (mmol/l) y el eje horizontal es el tiempo (minutos). La siguiente tabla proporciona los valores de lactato arterial (lactato A), lactato venoso (lactato V) y diferencial de lactato V-A (Dif. lactato VA) y el tiempo, en minutos, en el reloj de perfusión.

Tabla 7

Lactato A	Dif. lactato VA	Lactato V	Perfusión Tiempo
1,87	0	1,87	0
			20
			40
1,63	-0,24	1,39	60
			80
			100
1,01	-0,08	0,93	120
			140
0,91	-0,08	0,83	160

Tabla de lactato en serie de la información correspondiente a la Figura 34.

Es notable que el diferencial V-A es cero o inferior durante todo el tiempo de perfusión. Esto indica que hay una perfusión adecuada y que las células del miocardio no producen lactato. En una realización, la lectura en serie puede proporcionar la tendencia del diferencial V-A. Además, la tendencia a la disminución de los valores de lactato indica que las células miocárdicas están metabolizando lactato. Estas indicaciones se asocian con resultados positivos después del trasplante.

La FIG. 35 es un ejemplo de evaluación en serie del diferencial de lactato V-A de un corazón humano en un sistema de preservación de órganos 100. Destacan los valores crecientes de lactato, que indican que las células miocárdicas están creando lactato, y los valores positivos del diferencial de VA. Esto indica una perfusión inadecuada y se asoció a una lesión isquémica del corazón donante que dio lugar a una decisión clínica de no ser apto para el trasplante. Además, la tendencia de valores de lactato crecientes indica producción de lactato e indica que las células del miocardio carecen de suficiente oxígeno.

Tabla 8

Lactato A	Dif. lactato VA	Lactato V	Perfusión Tiempo
1,32	-0,06	1,26	10
1,45	0,11	1,56	30
4,54	0,11	4,65	150
4,81			180
8,1	-0,1	8	250
8,7	-0,5	8,2	280

Tabla de lactato en serie de la información correspondiente a FIG 35.

El diferencial de lactato en serie se puede usar en combinación con otros parámetros fisiológicos para evaluar

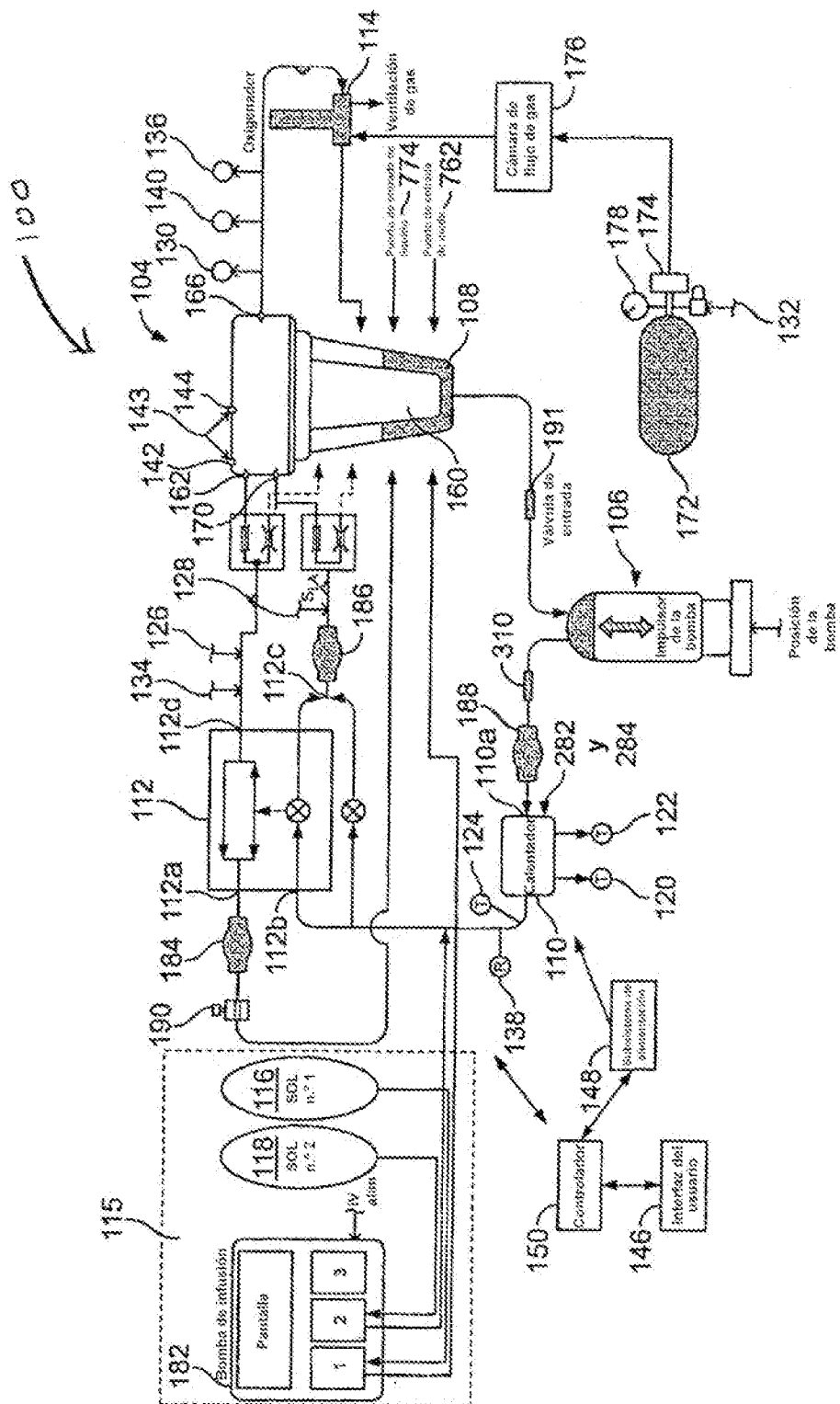
la idoneidad del tejido miocárdico para un trasplante. Por ejemplo, la permeabilidad vascular coronaria de un corazón aislado en el sistema de preservación de órganos 100 se puede evaluar usando la combinación de presión aórtica alta (presión de perfusión) y diferencial de lactato V-A en serie.

- 5 Particularmente, la presencia de presión aórtica elevada observada en un corazón en el sistema de preservación de órganos 100, combinada con un diferencial de lactato V-A elevado, ascendente o neutro puede indicar estrechamiento vascular coronario del corazón perfundido. Esto se puede explicar por las presiones elevadas como un signo de alta resistencia al flujo sanguíneo y, a su vez, suministro de oxígeno bajo o
- 10 inadecuado a las células del miocardio que da como resultado la producción de lactato y el diferencial V-A anómalo.

Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito en combinación con diversas realizaciones ilustrativas, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar la idoneidad de un corazón ex vivo (102) en un sistema de preservación de órganos (100) para trasplante, el método comprende:
5 encaje de un corazón en un conjunto de cámara de órgano protectora de un sistema de cuidado de órganos (100);
10 conectar un primer conducto de fluido con una primera interfaz (162) del sistema de cuidado de órganos a una aorta del corazón y un segundo conducto de fluido con una segunda interfaz (170) del sistema de cuidado de órganos a una vena pulmonar del corazón;
15 bombear un fluido de perfusión (108) hacia el corazón, proporcionando un flujo del fluido de perfusión fuera del corazón;
20 medir el valor de lactato del fluido que se dirige al corazón con un sensor de lactato A en el primer conducto de fluido conectado a la aorta del corazón, medir el valor de lactato del fluido que se aleja del corazón con un sensor de lactato V en el segundo conducto de fluido conectado a la vena pulmonar del corazón, y restar el valor de lactato del fluido que se dirige al corazón del valor de lactato del fluido que se aleja del corazón para determinar un diferencial V-A de lactato;
25 determinar el diferencial de lactato V-A varias veces durante el curso de una perfusión cardíaca;
30 medir la presión del líquido que llega al corazón; y
35 evaluar el estado del corazón mediante el diferencial de lactato V-A seriado y la presión del fluido que llega al corazón para evaluar la idoneidad del corazón para un trasplante.
40 2. El método de la reivindicación 1, en donde el conjunto de cámara de órganos es desechable.
45 3. El método de la reivindicación 1, comprendiendo además seleccionar, mediante una válvula selectora de modo de flujo (112), entre hacer fluir un fluido de perfusión a la primera interfaz o a la segunda interfaz.
50 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dos valores de cero o menos del diferencial de Lactato V-A en los dos momentos diferentes indican que el corazón ex vivo es apto para el trasplante.
55 5. El método de la reivindicación 1, calculando además el diferencial de lactato al menos una vez por hora.
60 6. El método de la reivindicación 1, comprendiendo además el cálculo del diferencial de lactato en un intervalo de tiempo periódico.
65 7. El método de la reivindicación 6, en donde el intervalo de tiempo periódico es inferior a una hora.
70 8. El método de la reivindicación 6, en donde la duración total del cálculo del primer valor de lactato y del segundo valor de lactato es superior a una hora.



WOL

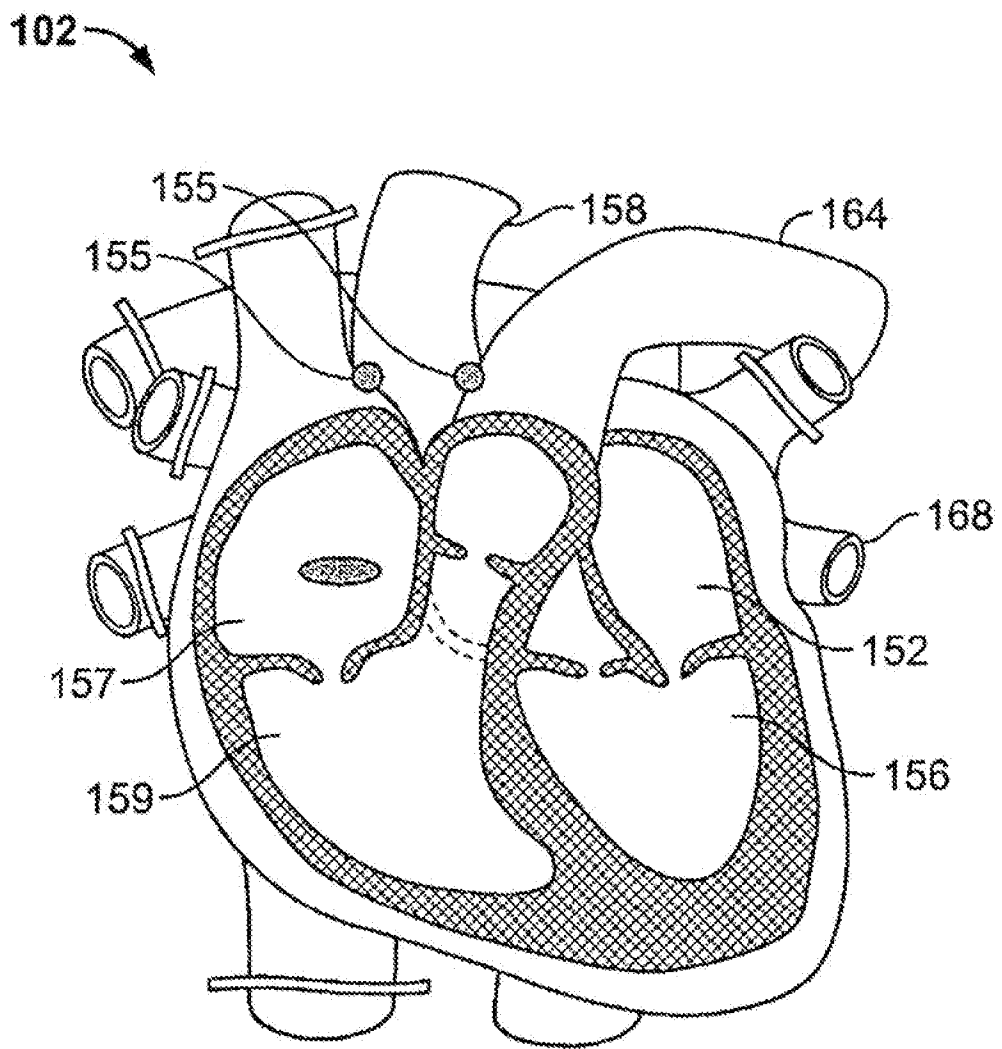


FIG. 2

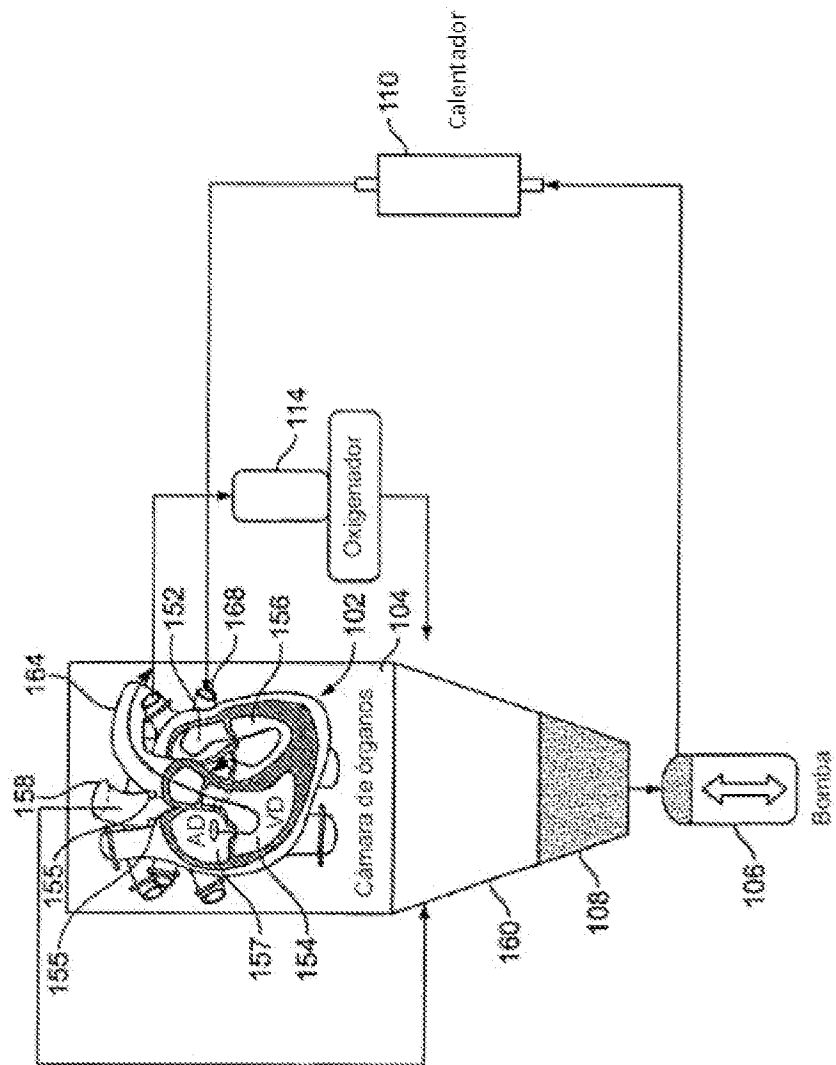


FIG. 3

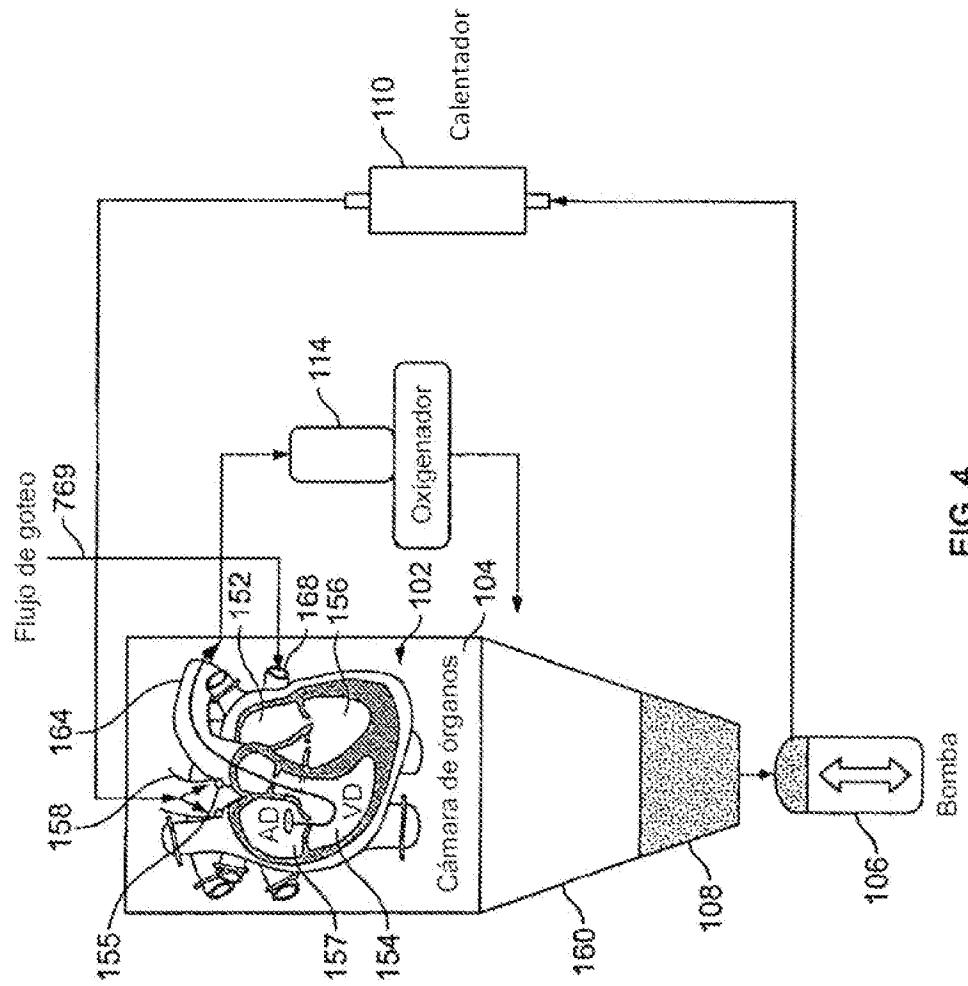


FIG. 4

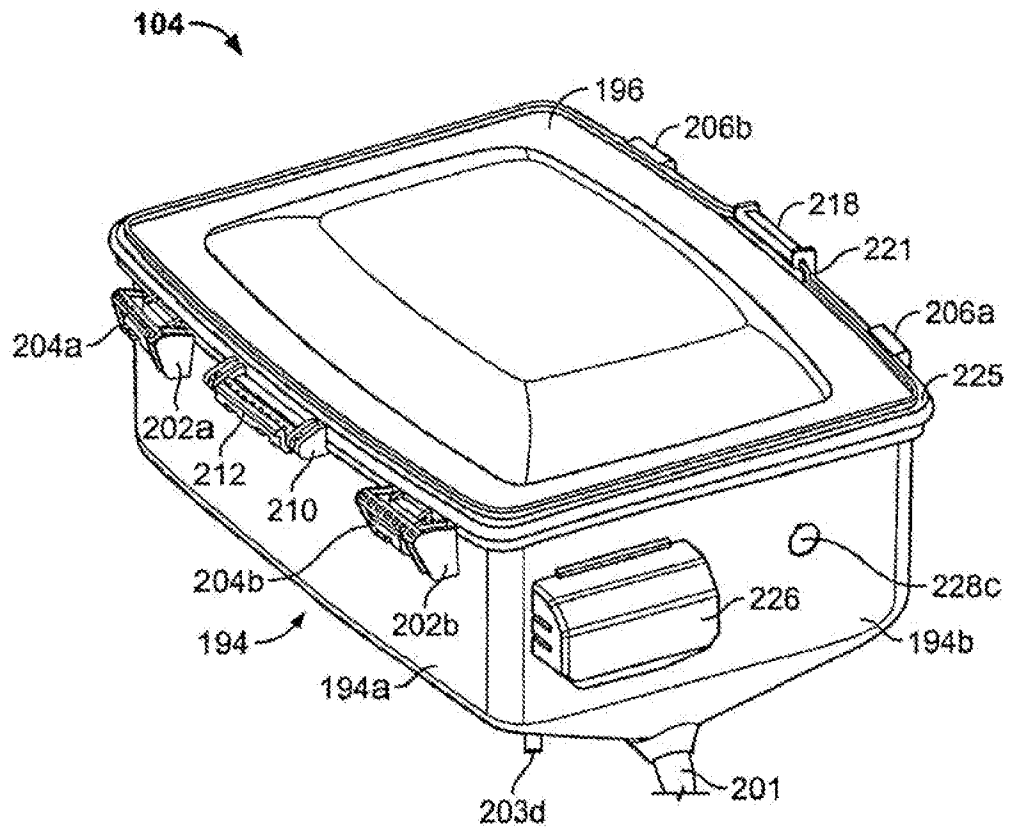


FIG. 5A

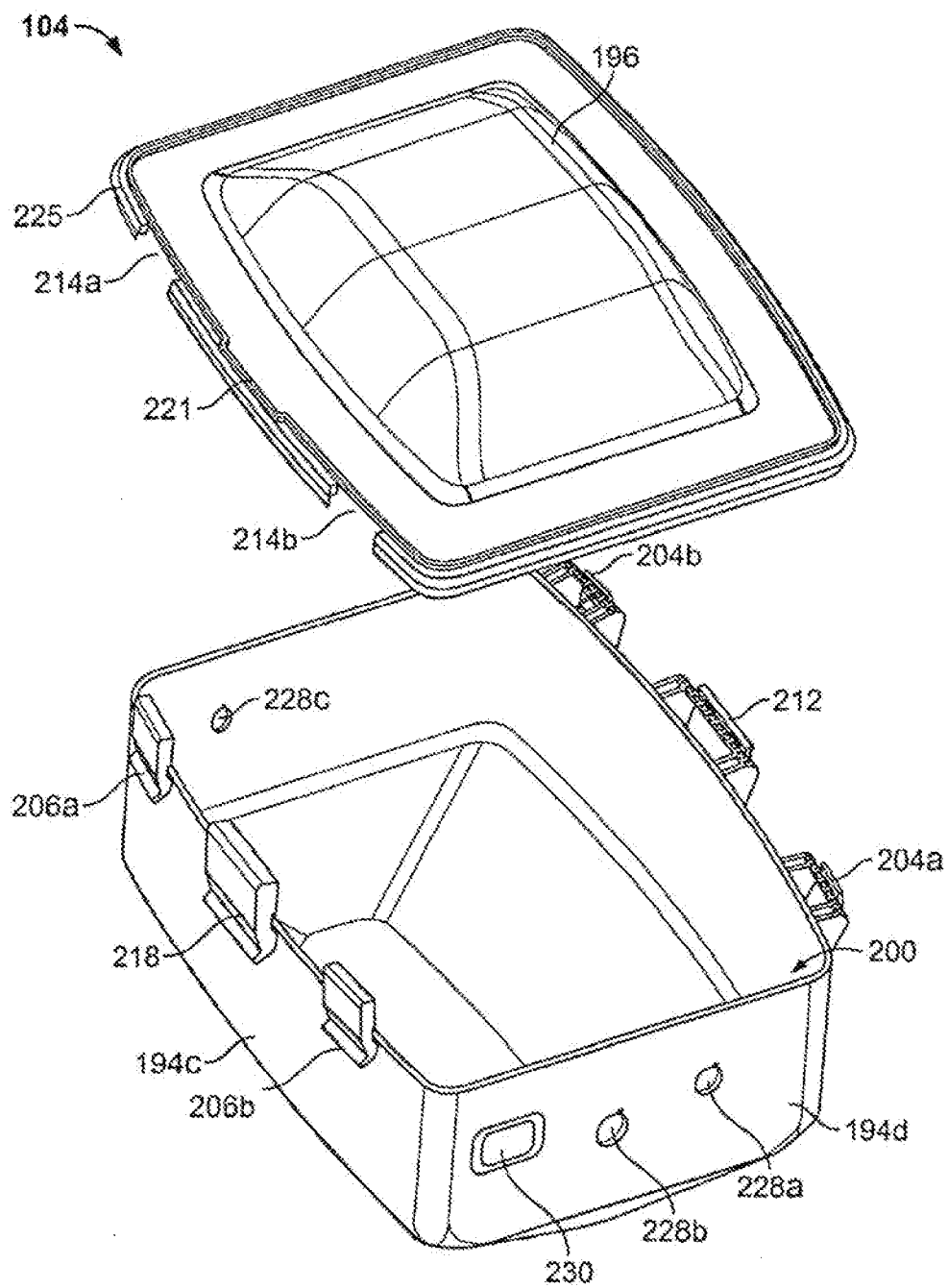


FIG. 5B

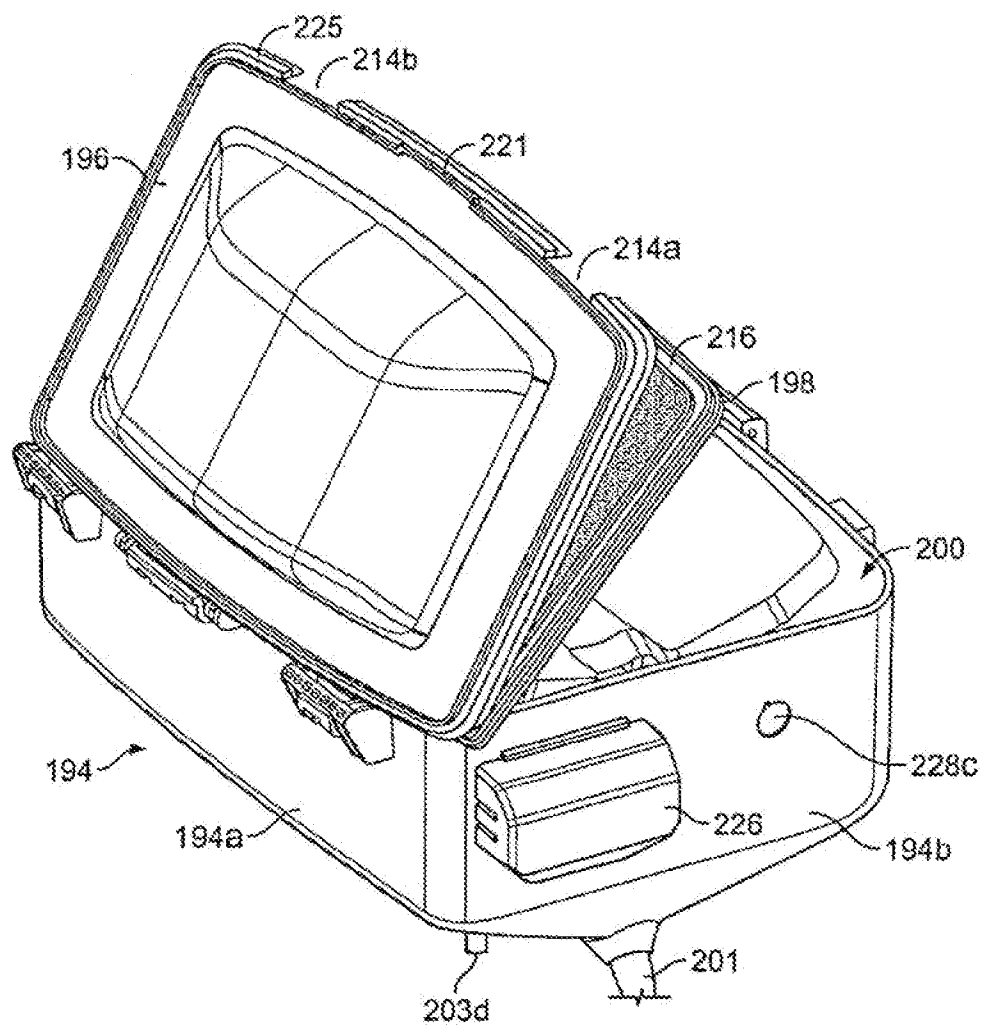


FIG. 5C

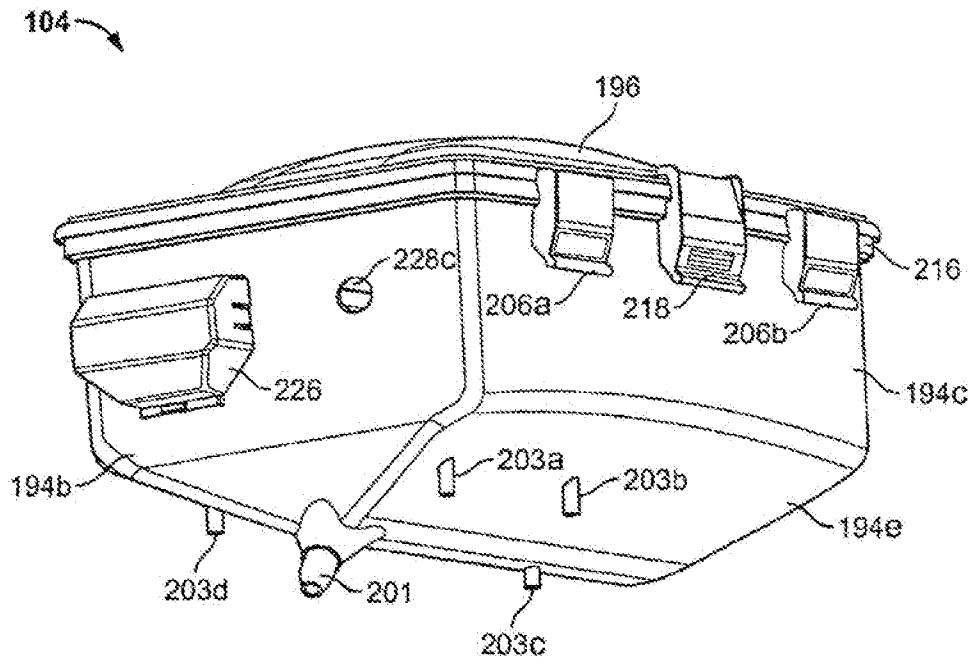


FIG. 5D

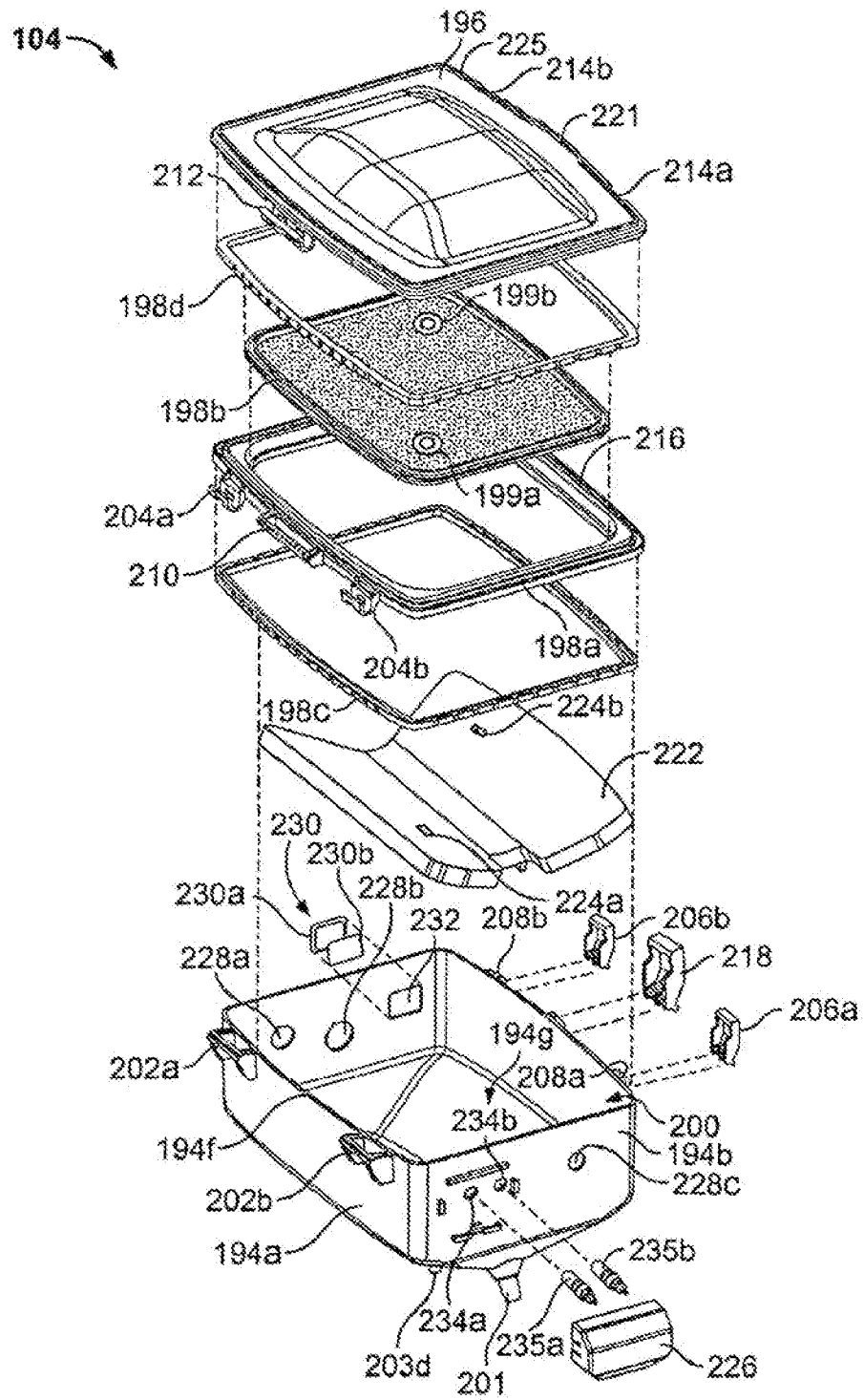


FIG. 5E

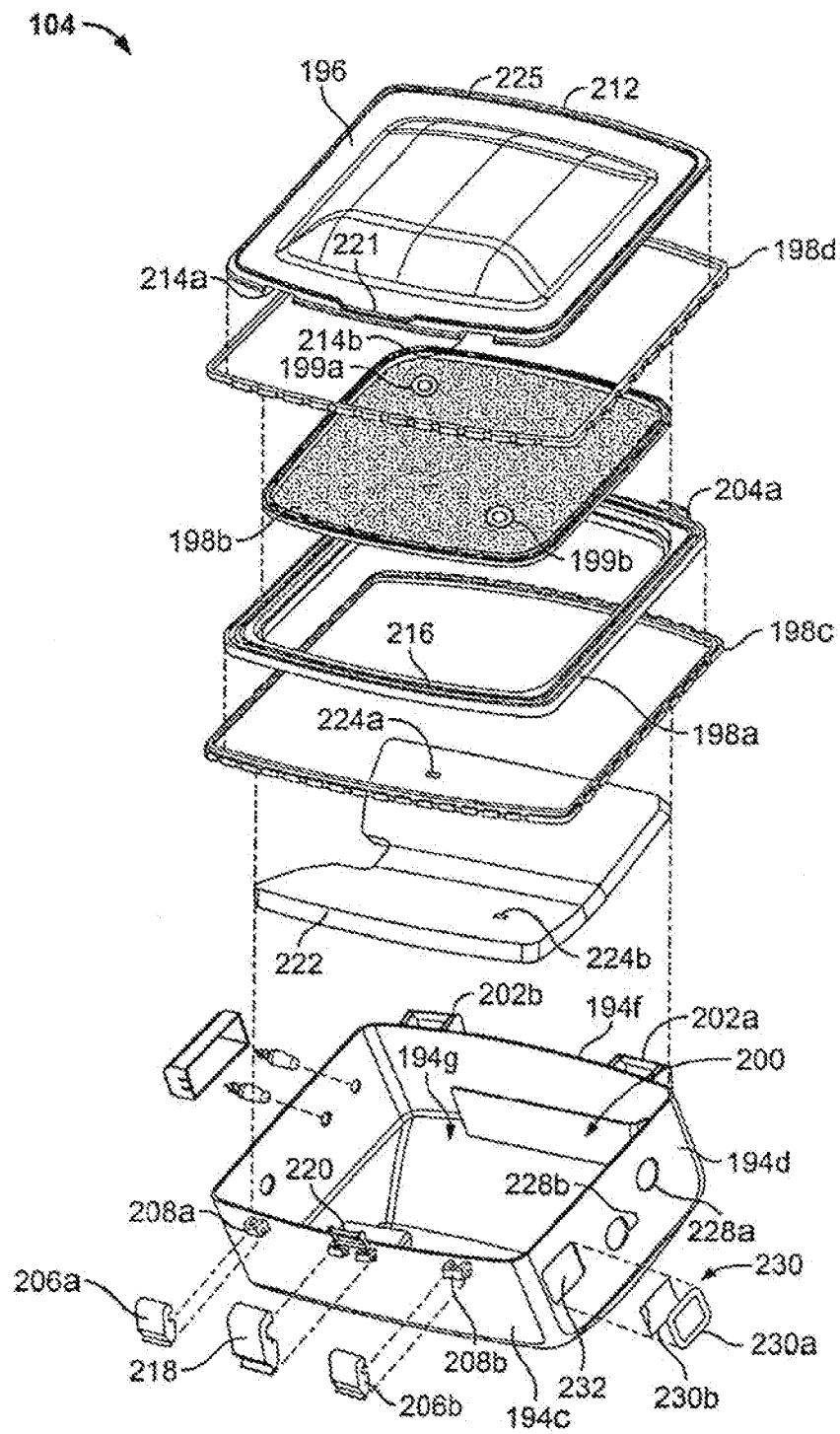


FIG. 5F

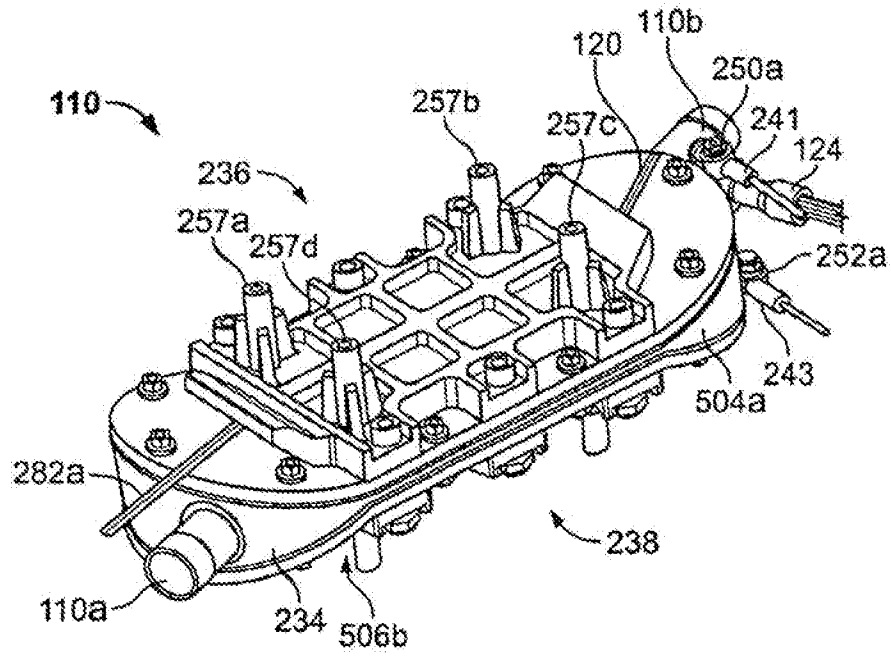


FIG. 6A

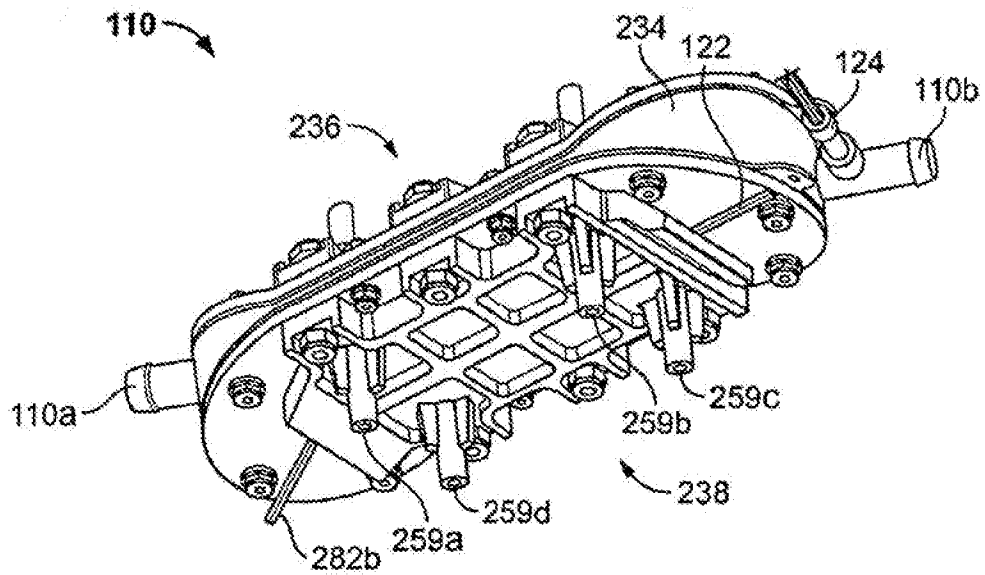


FIG. 6B

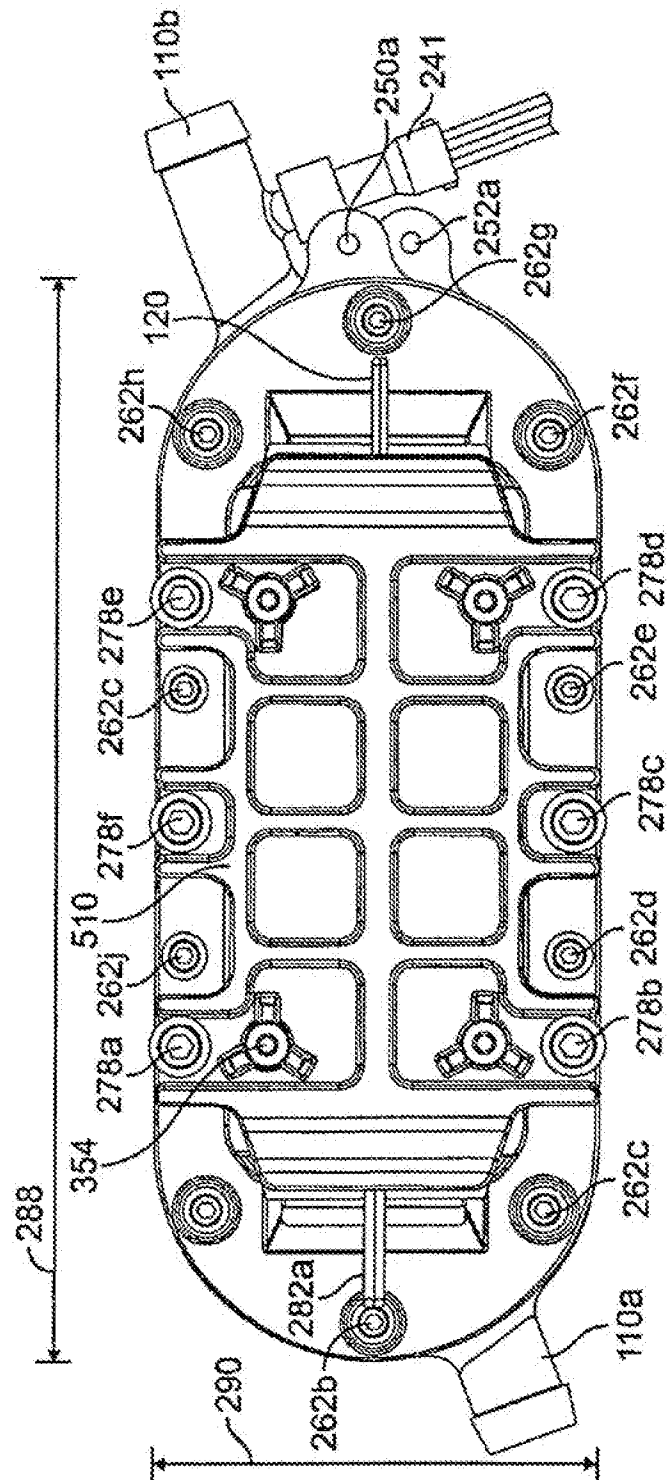


FIG. 6C

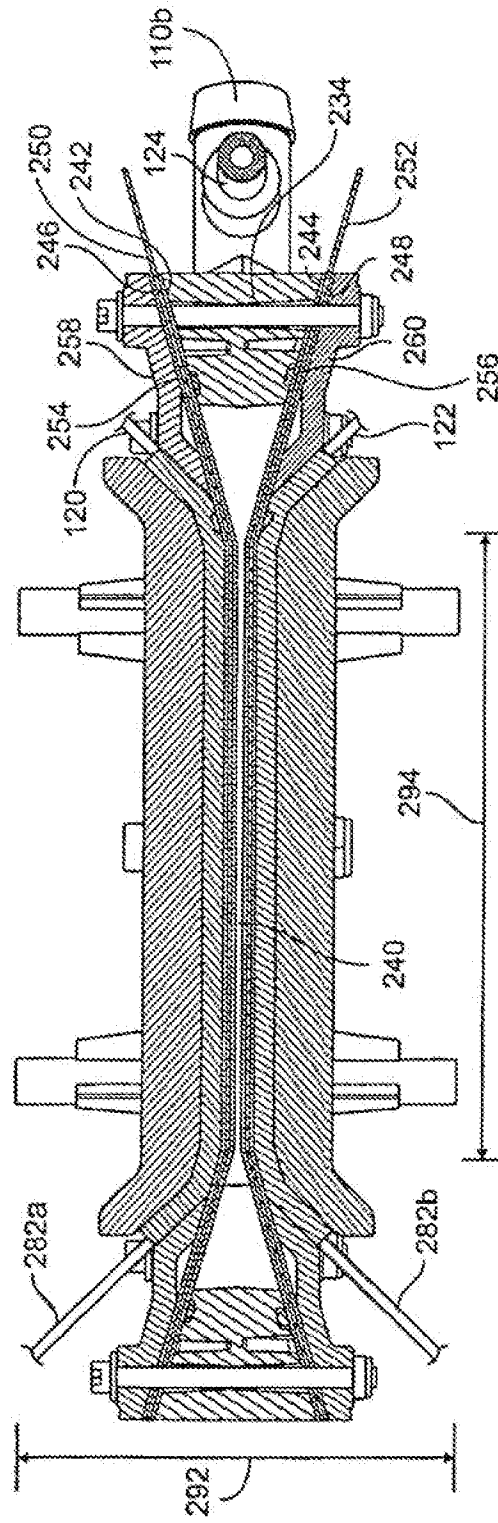


FIG. 6D

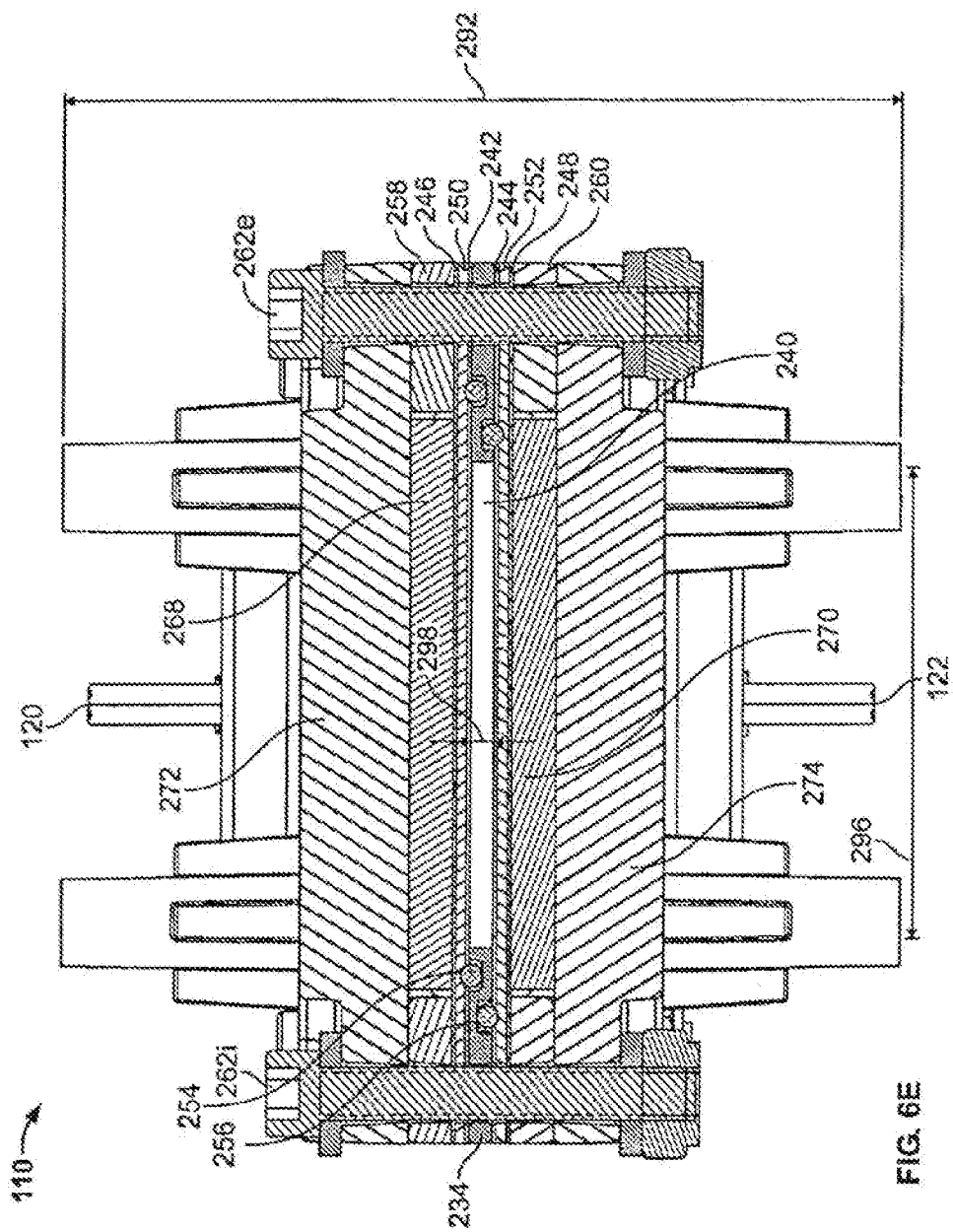


FIG. 6E

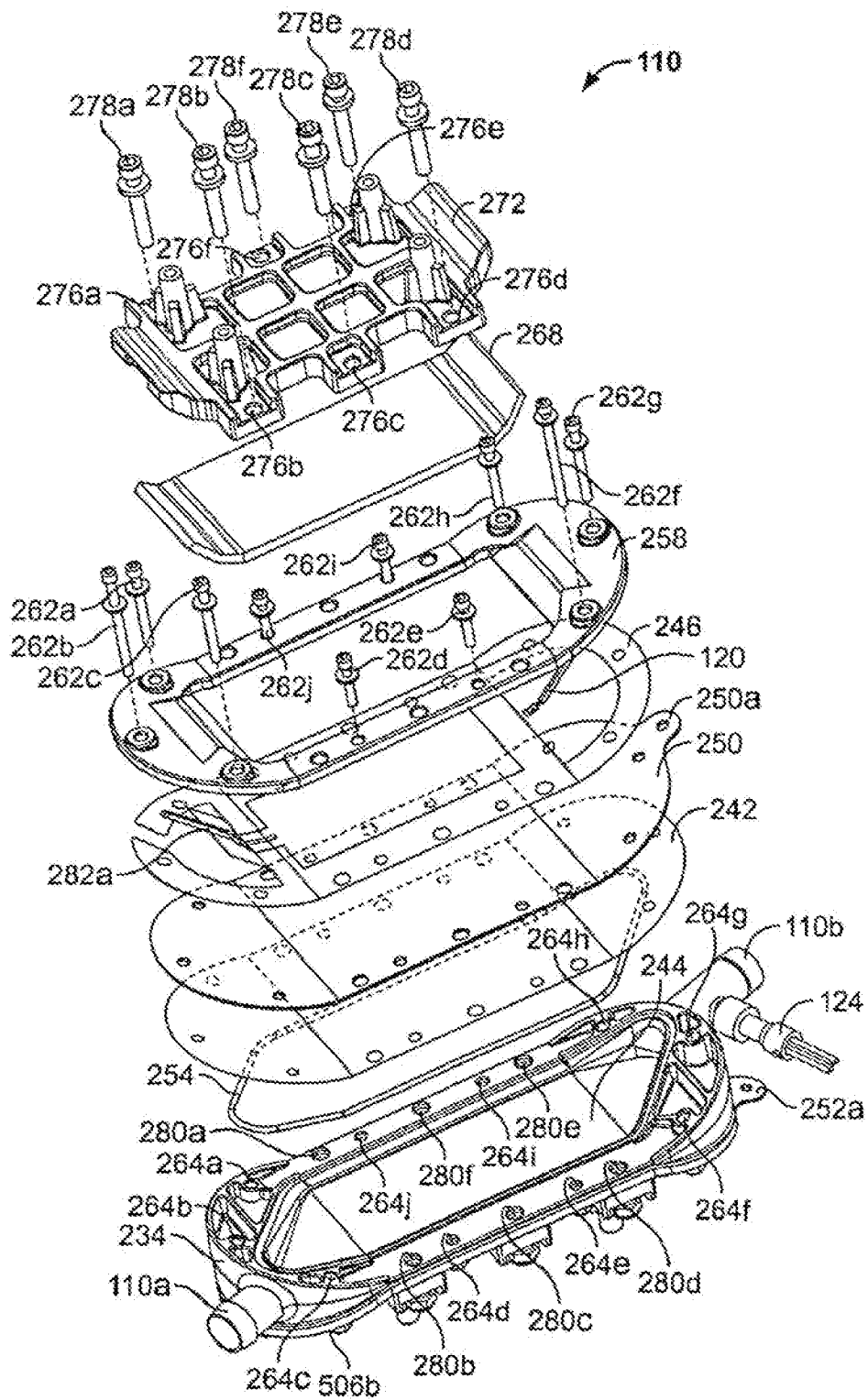


FIG. 6F

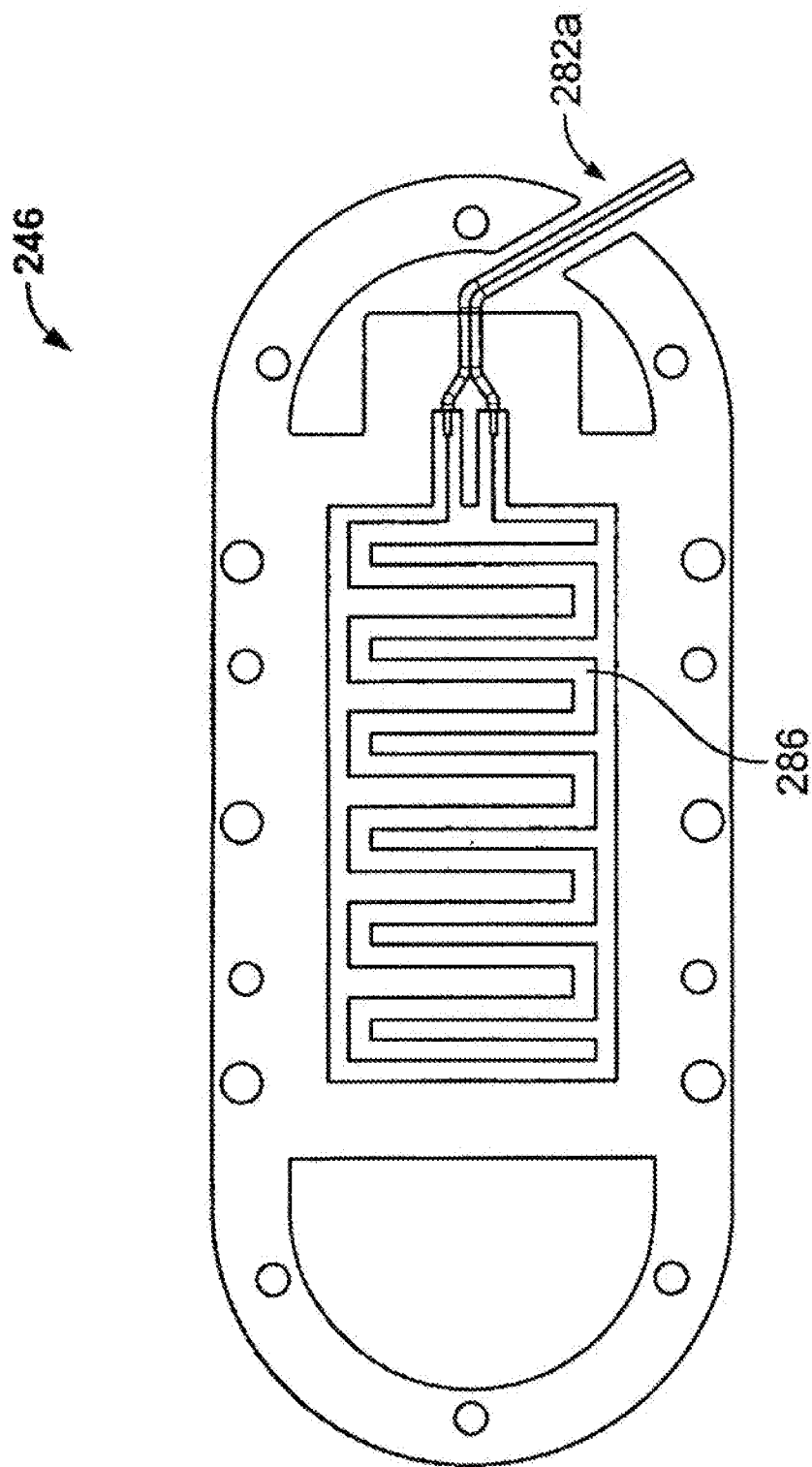


FIG. 7

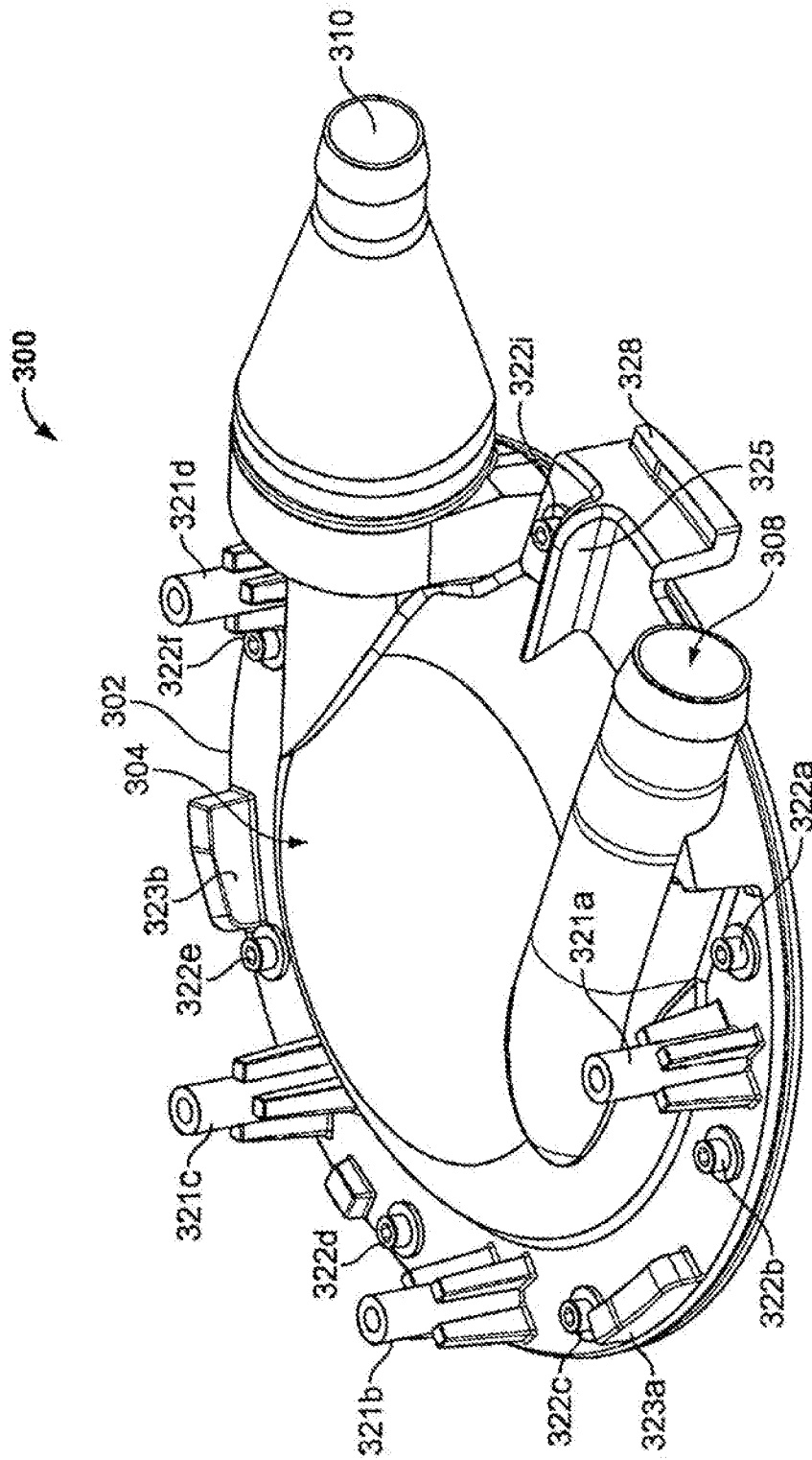


FIG. 8A

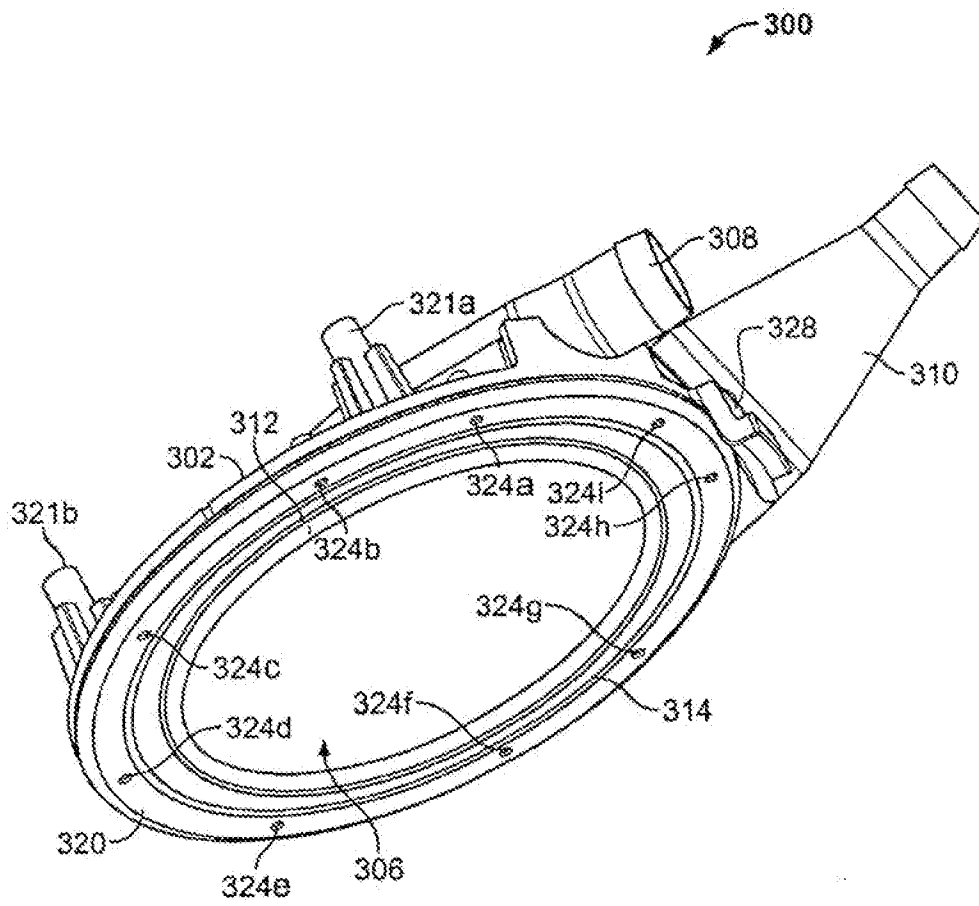


FIG. 8B

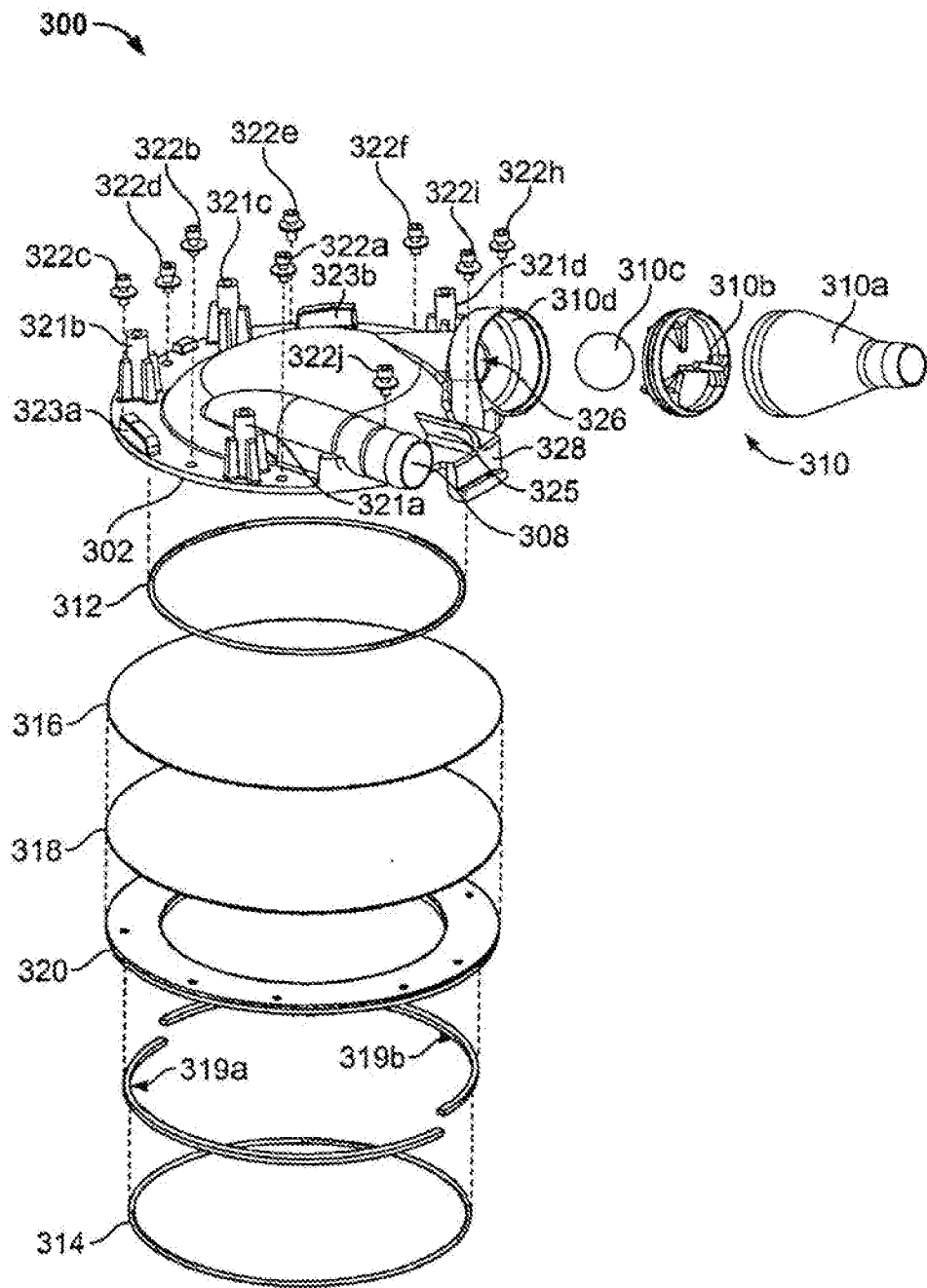


FIG. 8C

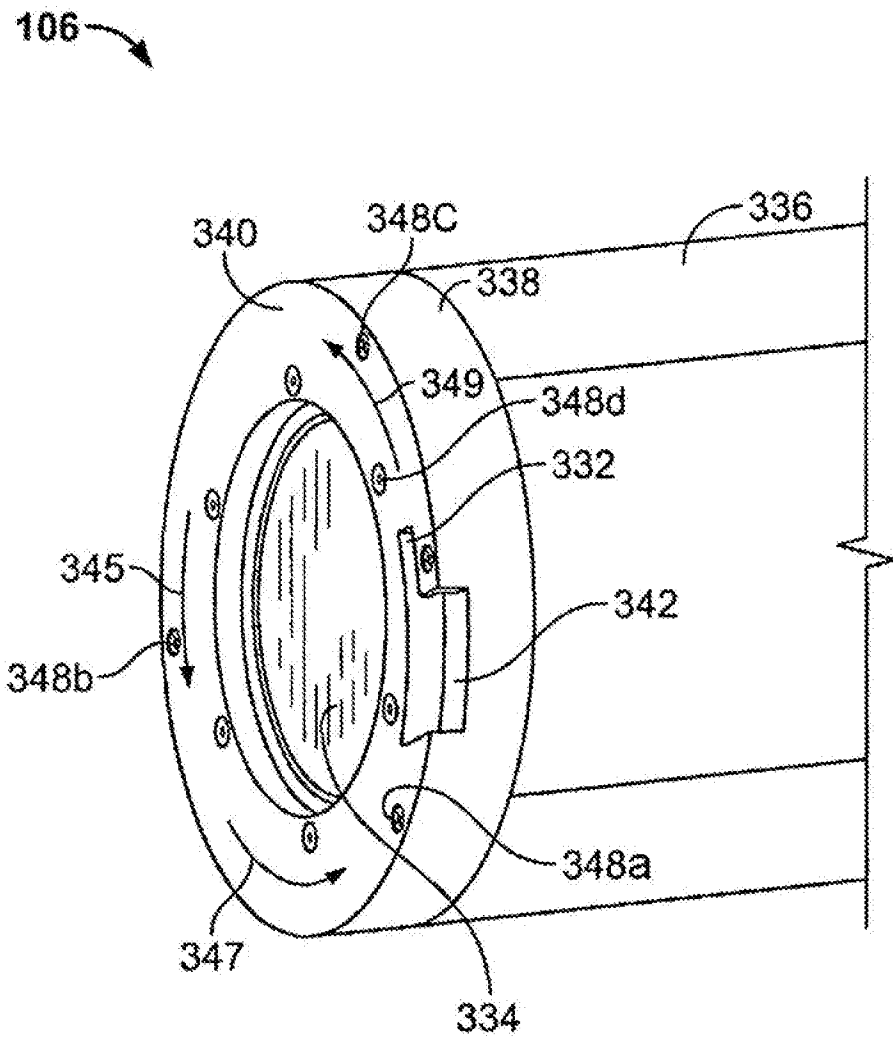


FIG. 9

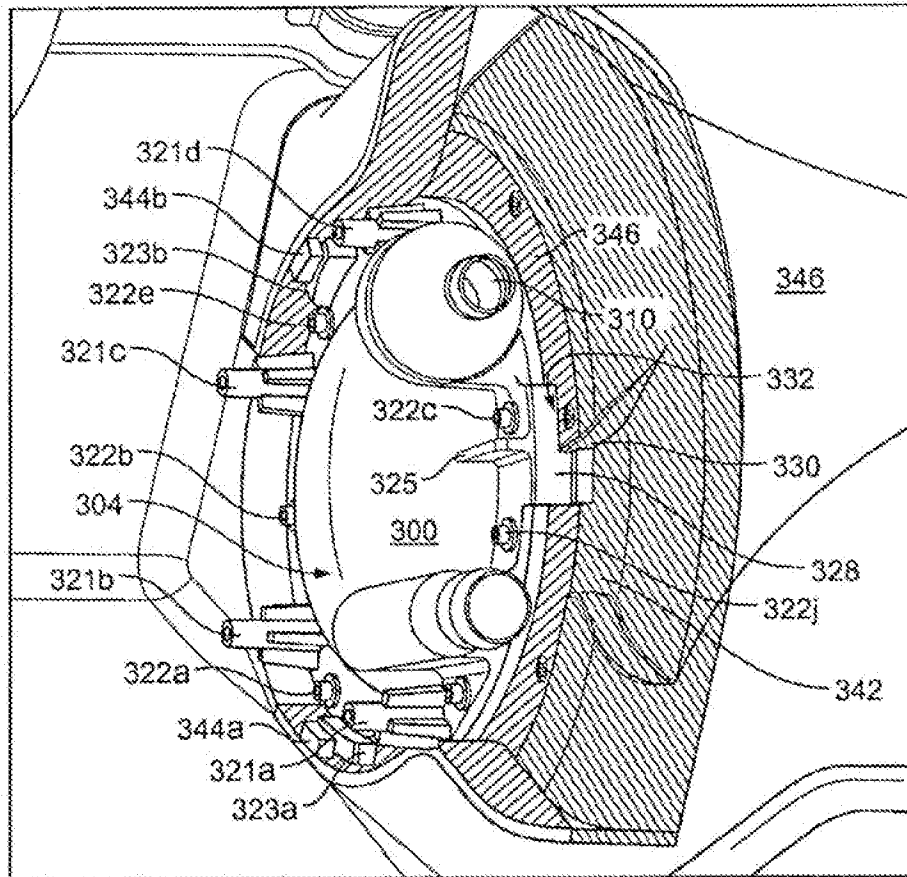


FIG. 10

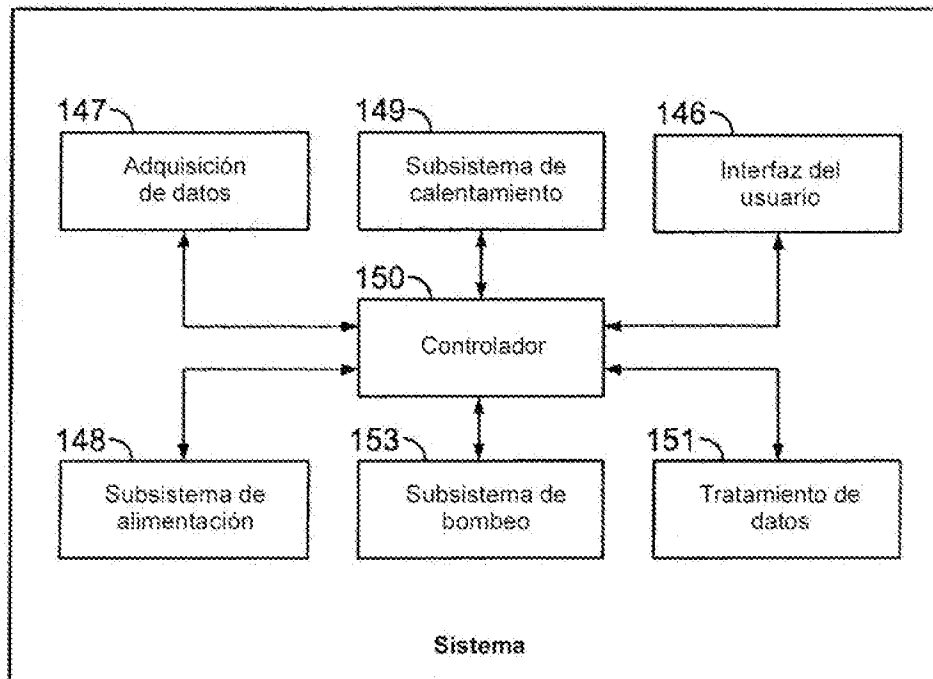


FIG. 11

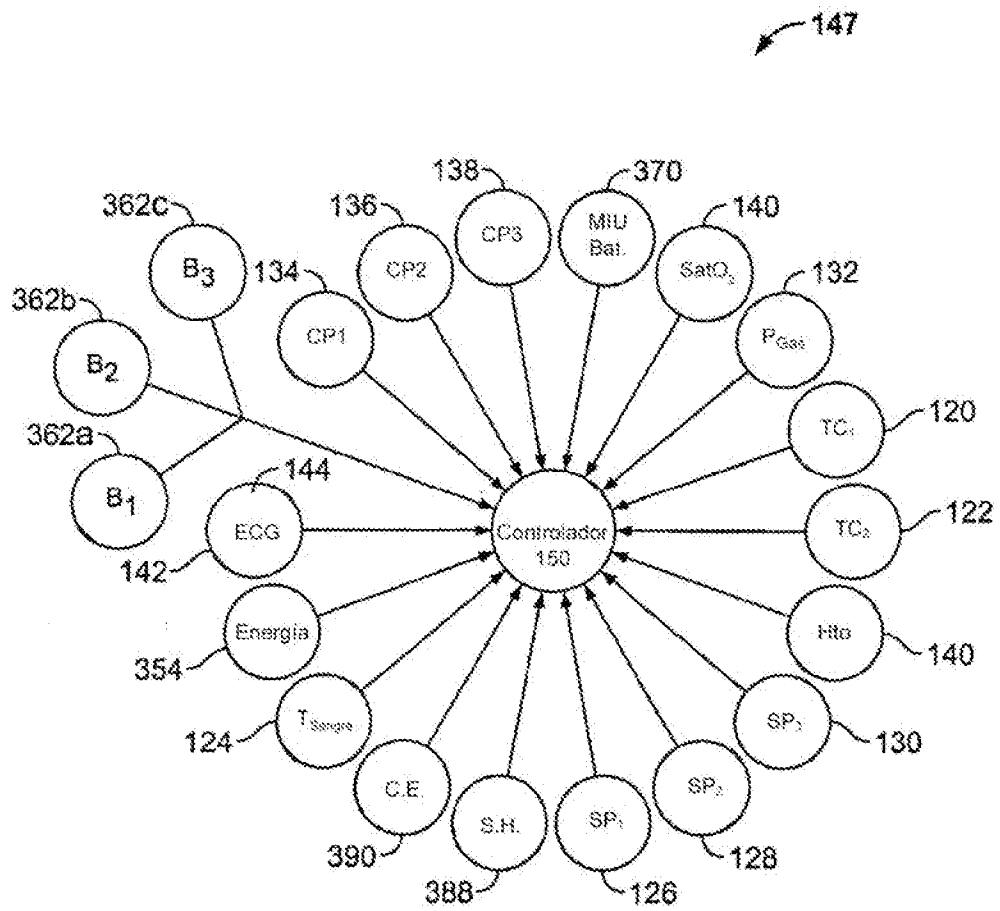
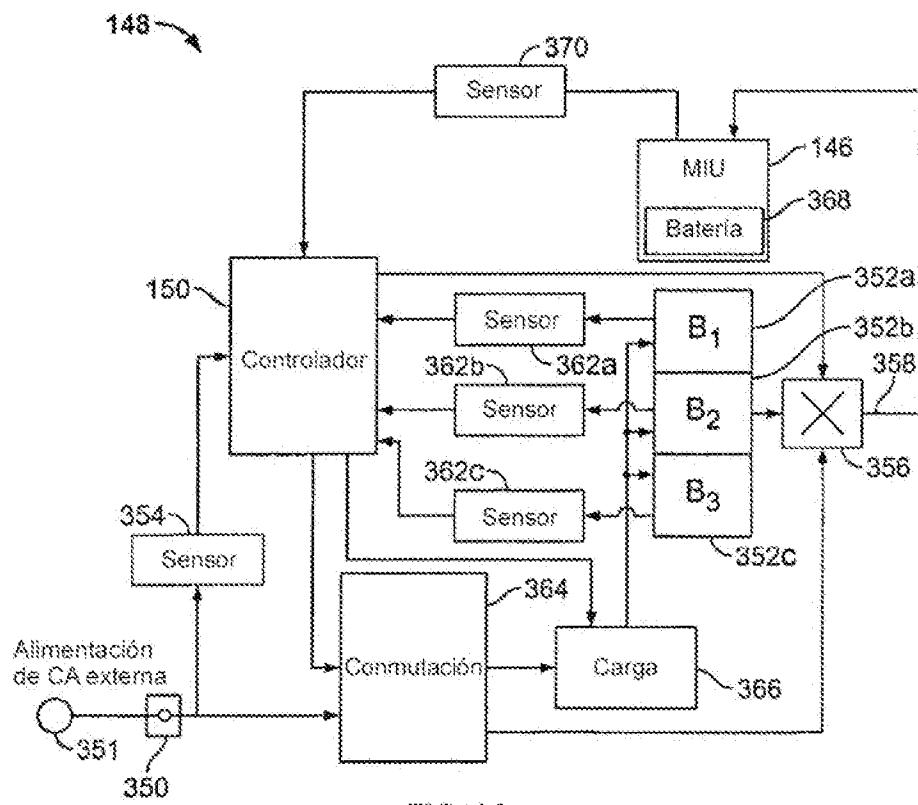
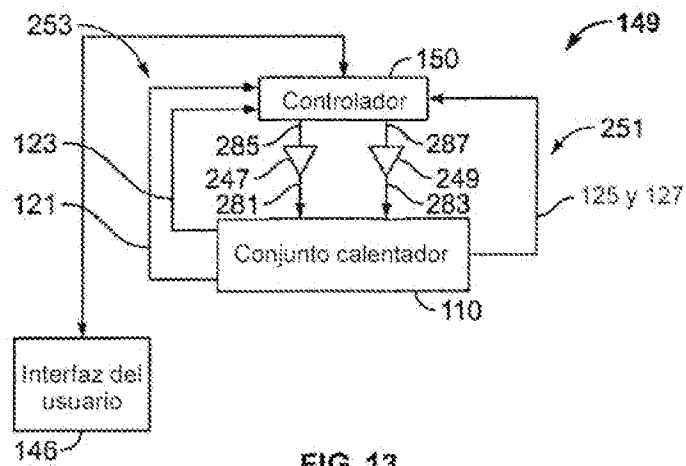


FIG. 12



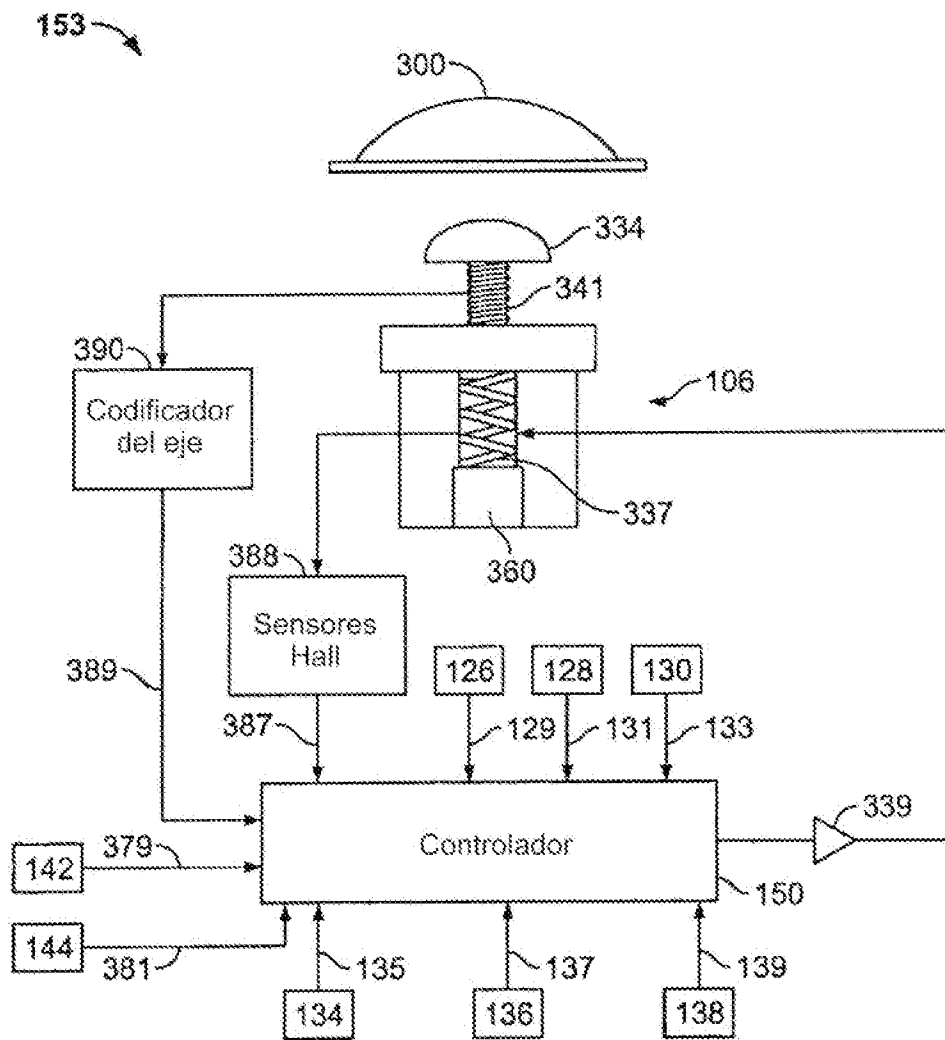


FIG. 15

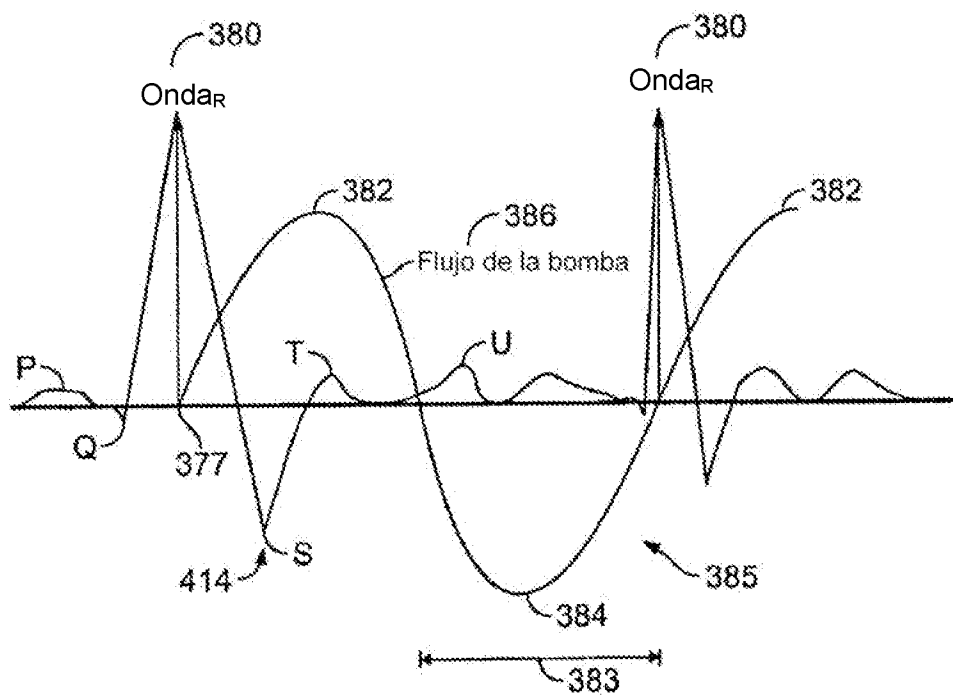


FIG. 16

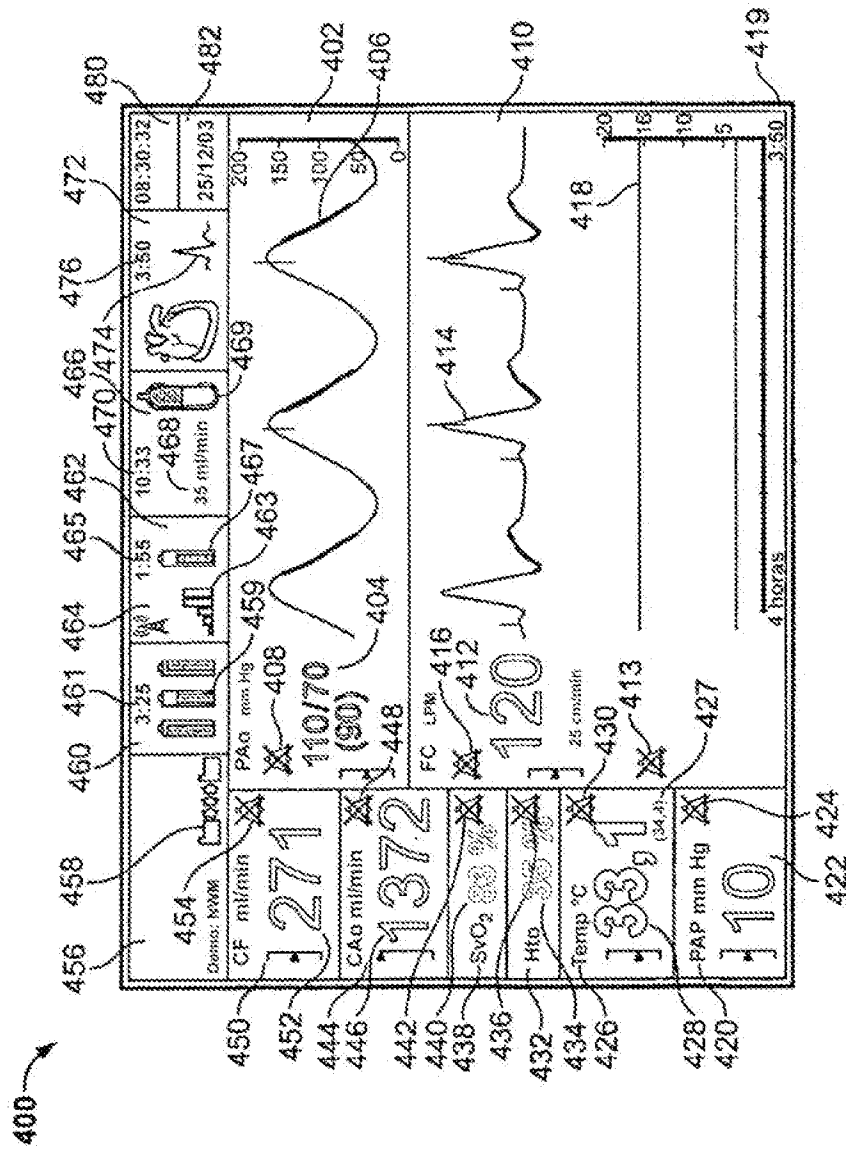
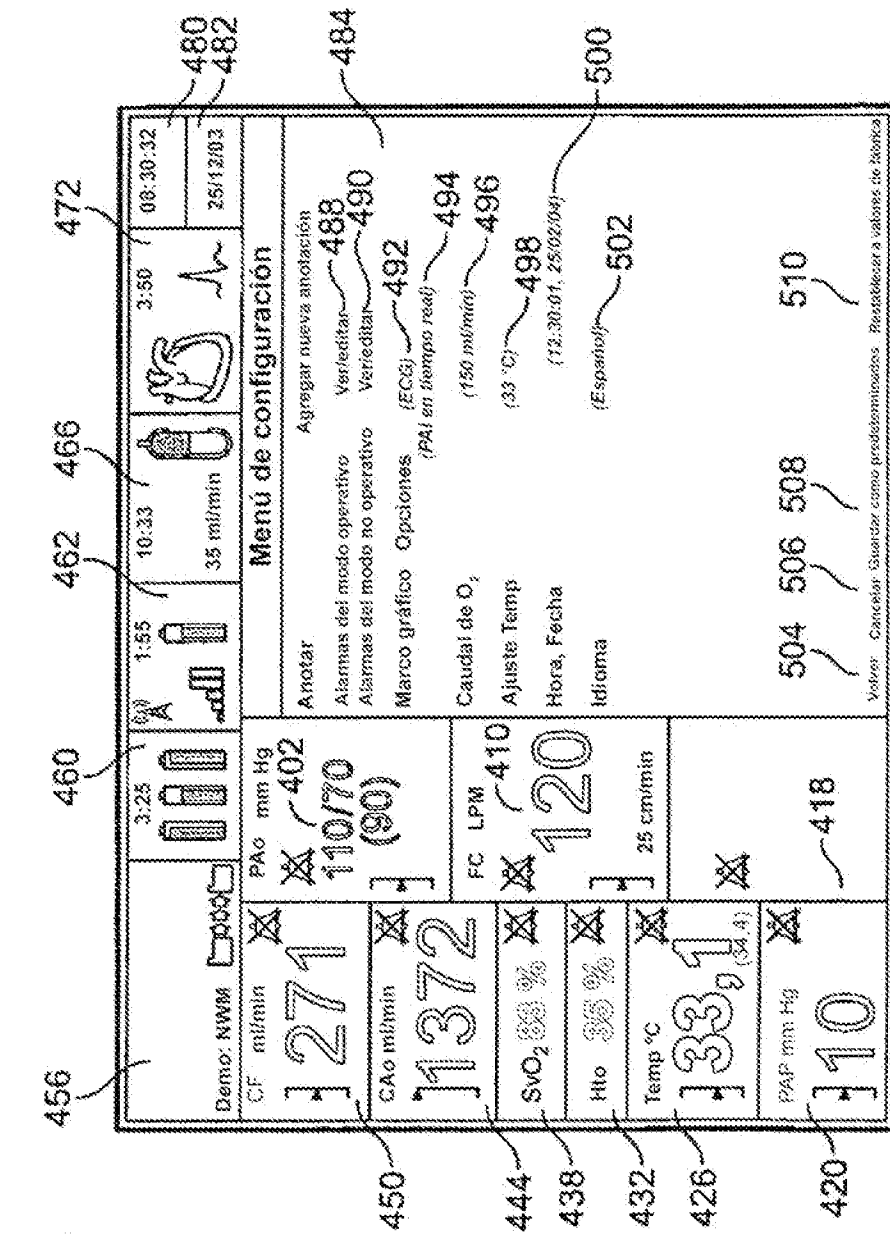


FIG. 17A



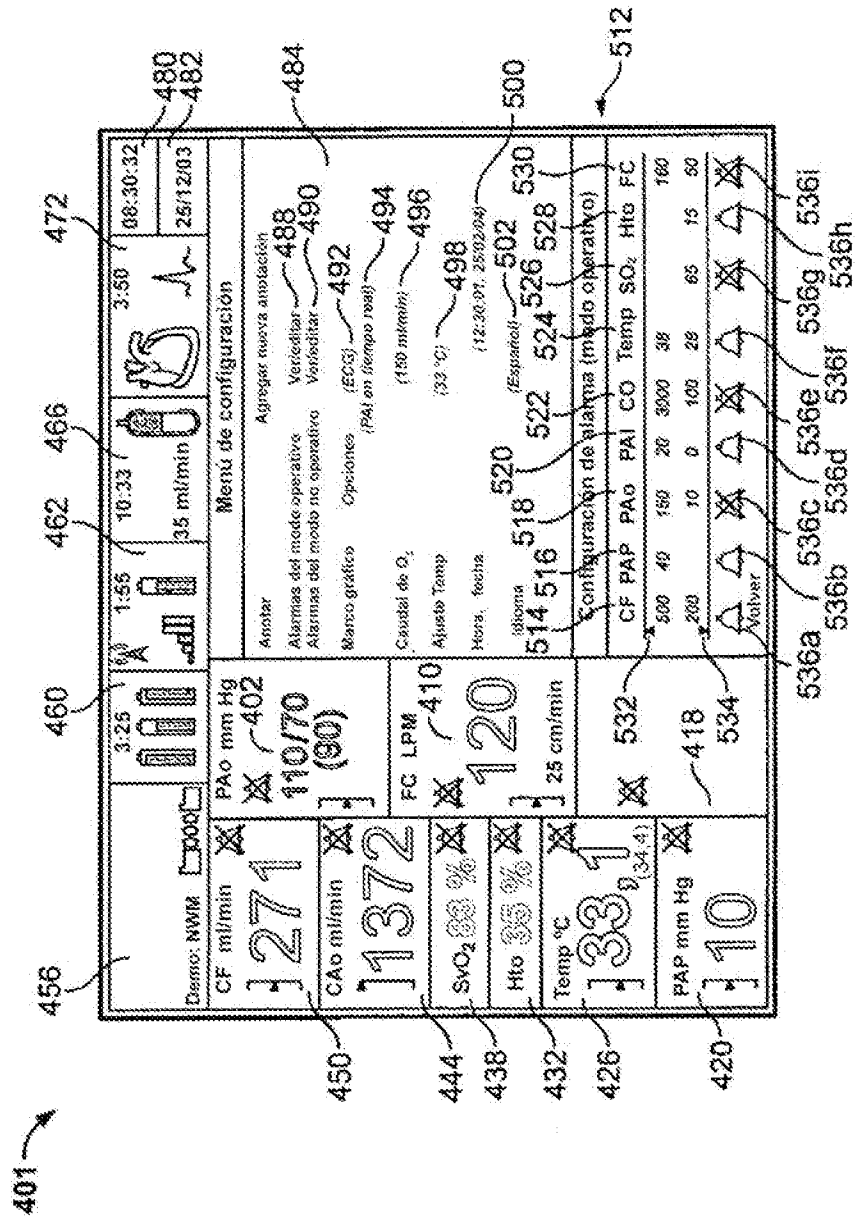


FIG. 17C

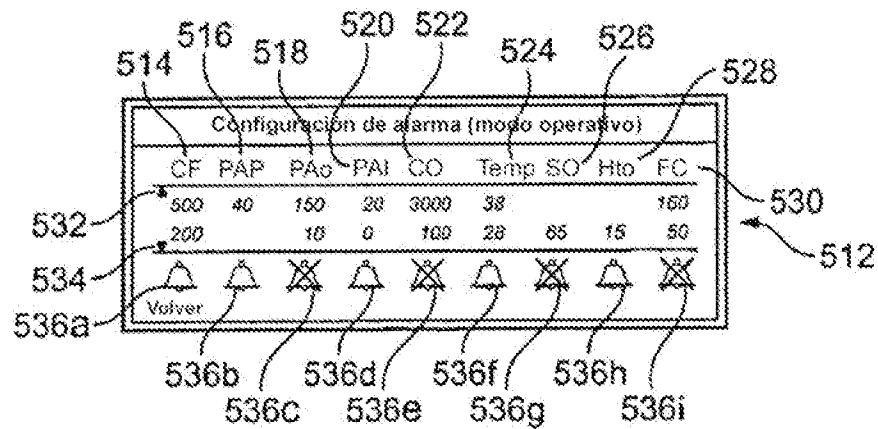


FIG. 17D

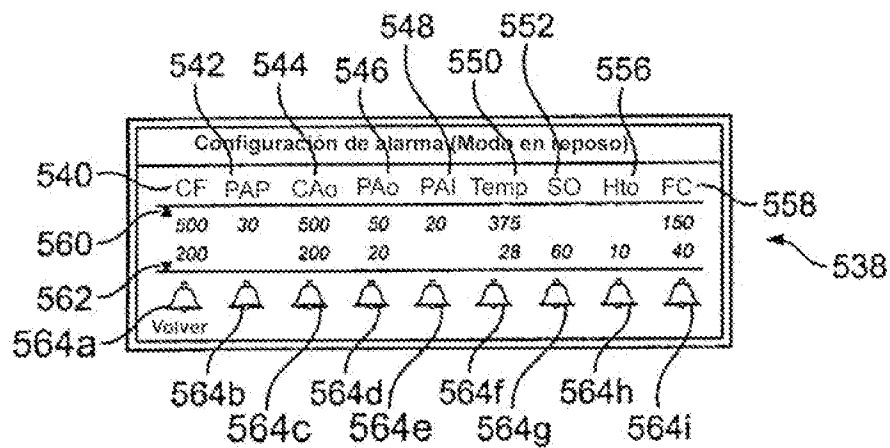


FIG. 17E

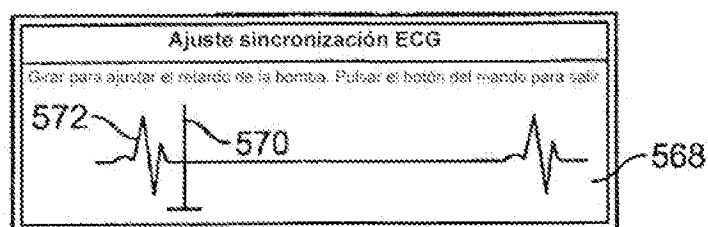


FIG. 17F

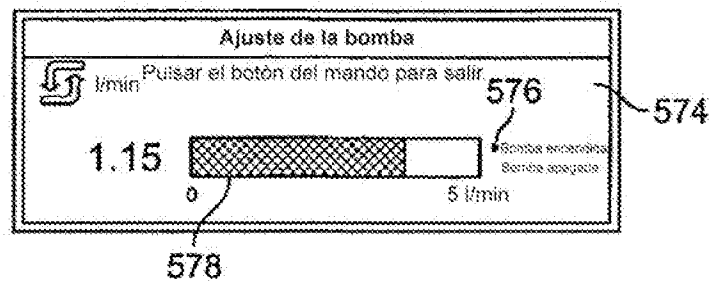


FIG. 17G

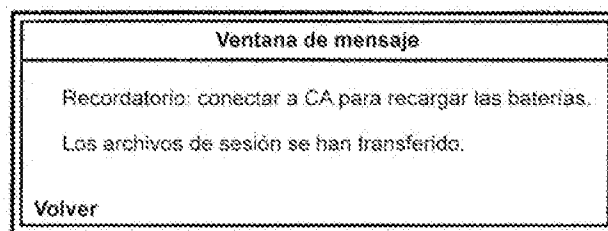


FIG. 17H

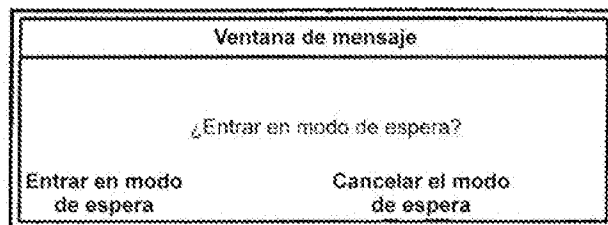


FIG. 17I

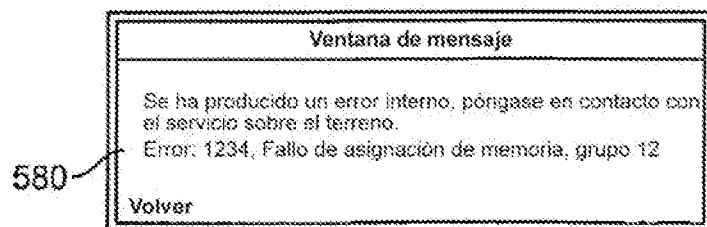


FIG. 17J

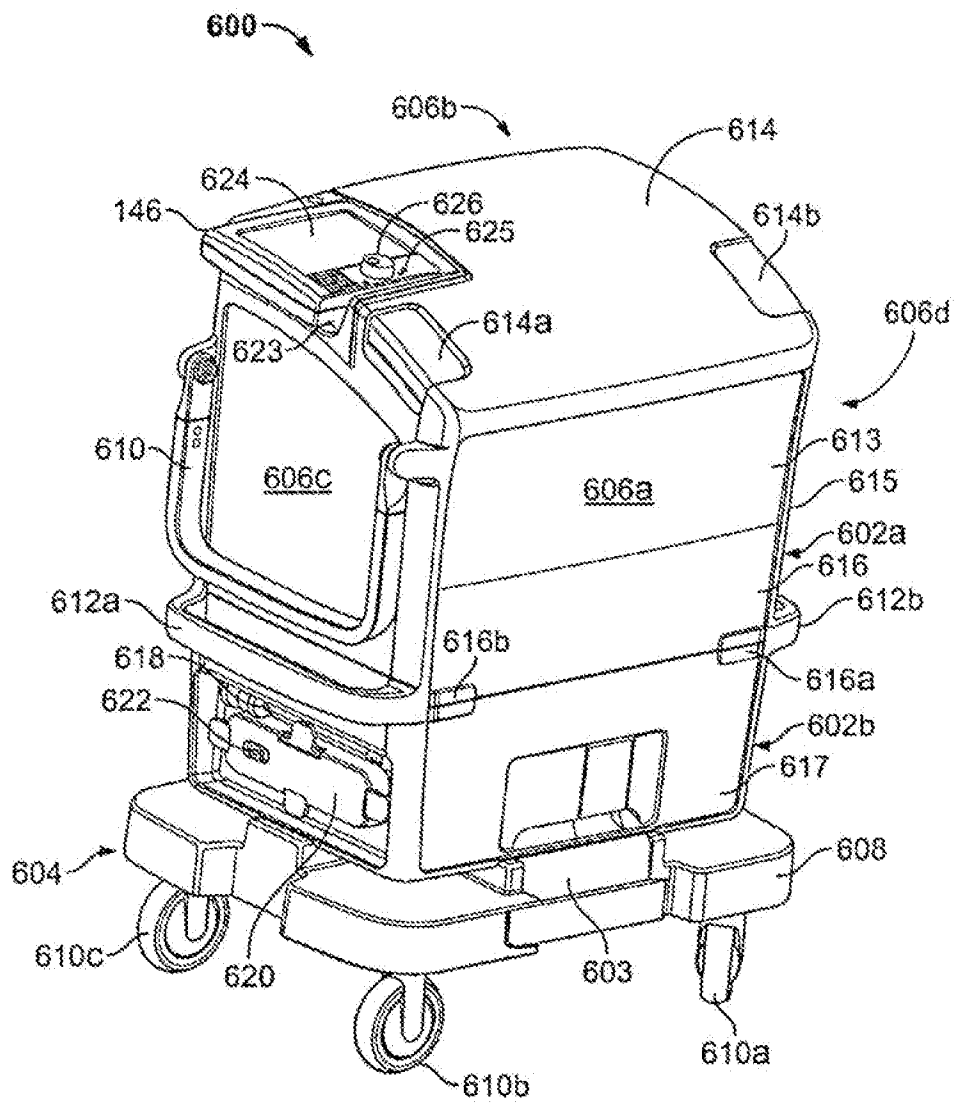


FIG. 18A

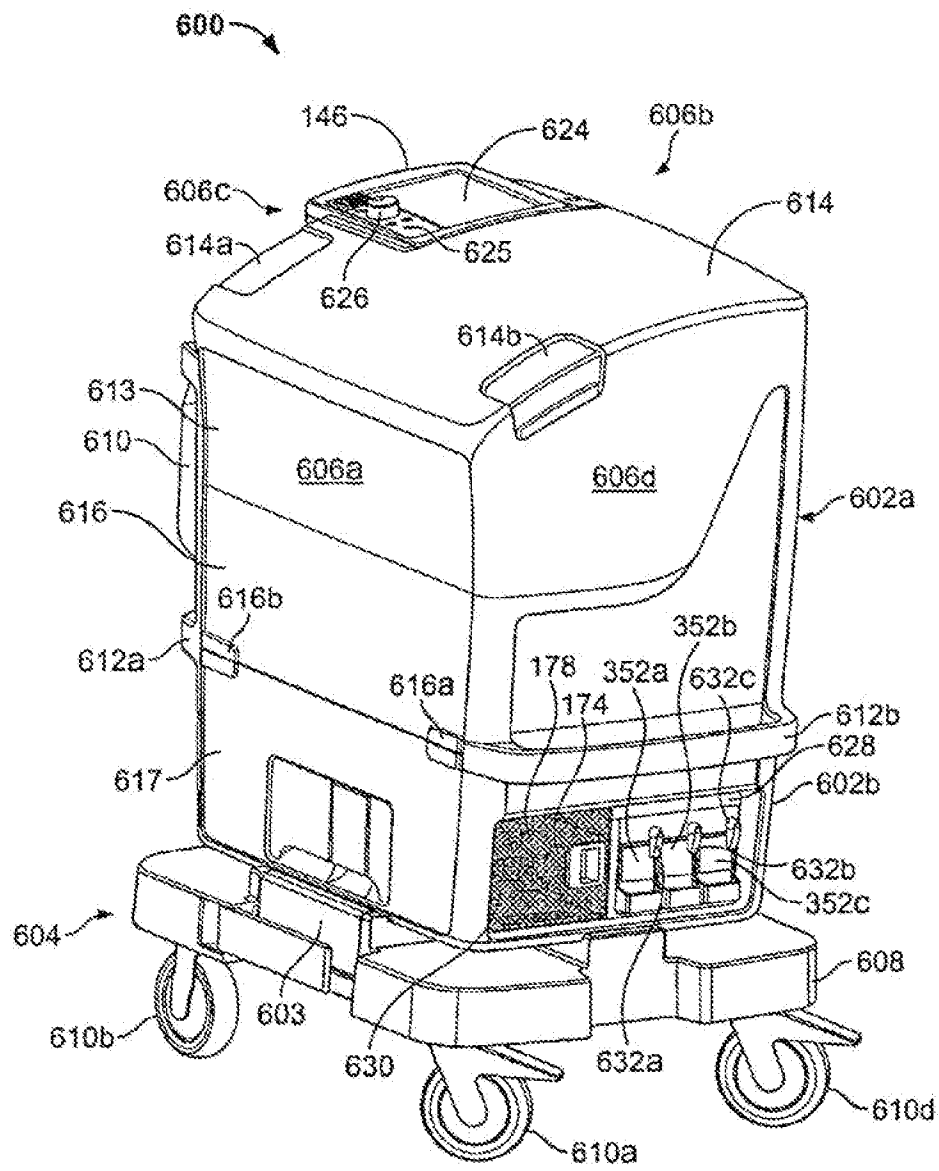


FIG. 18B

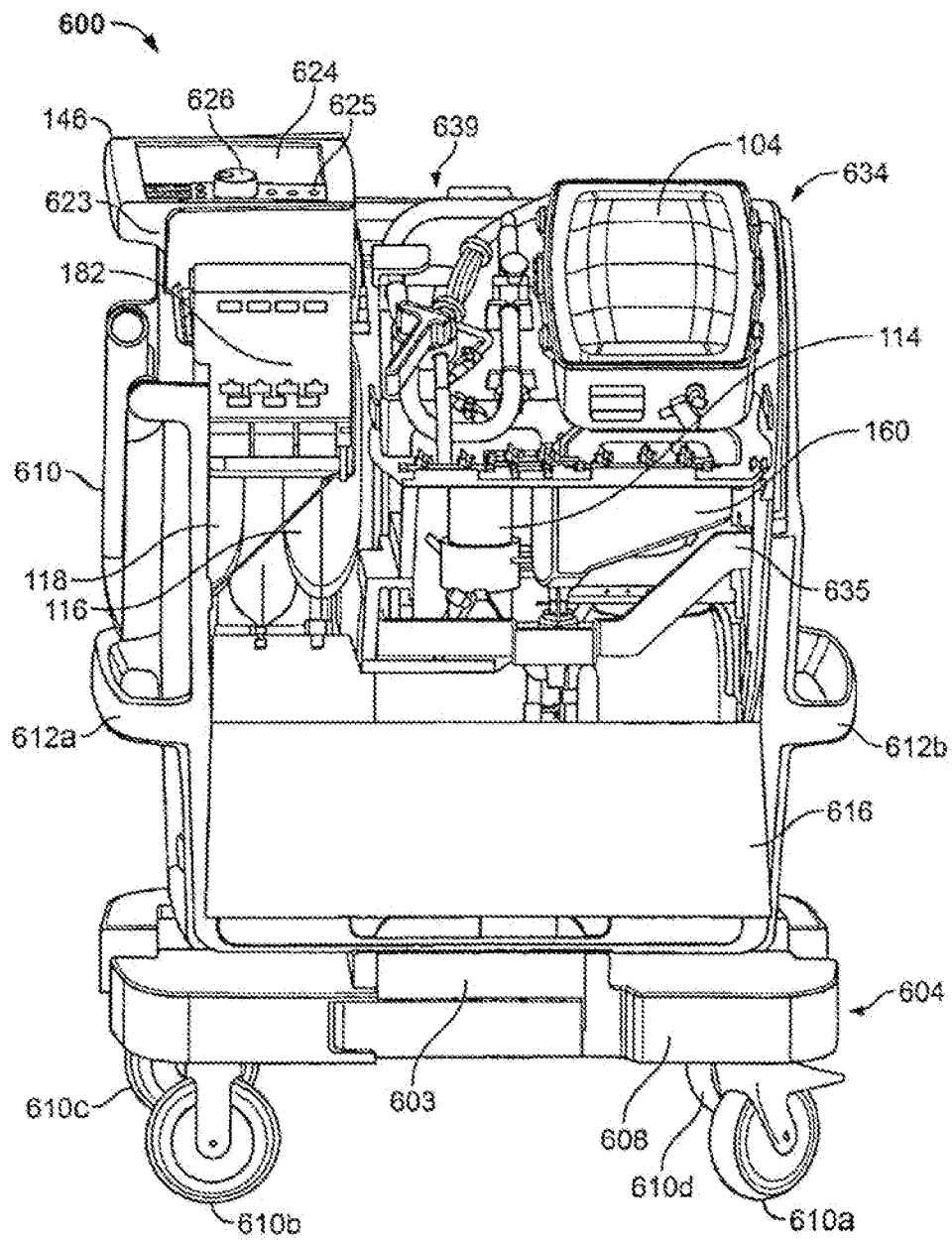


FIG. 19A

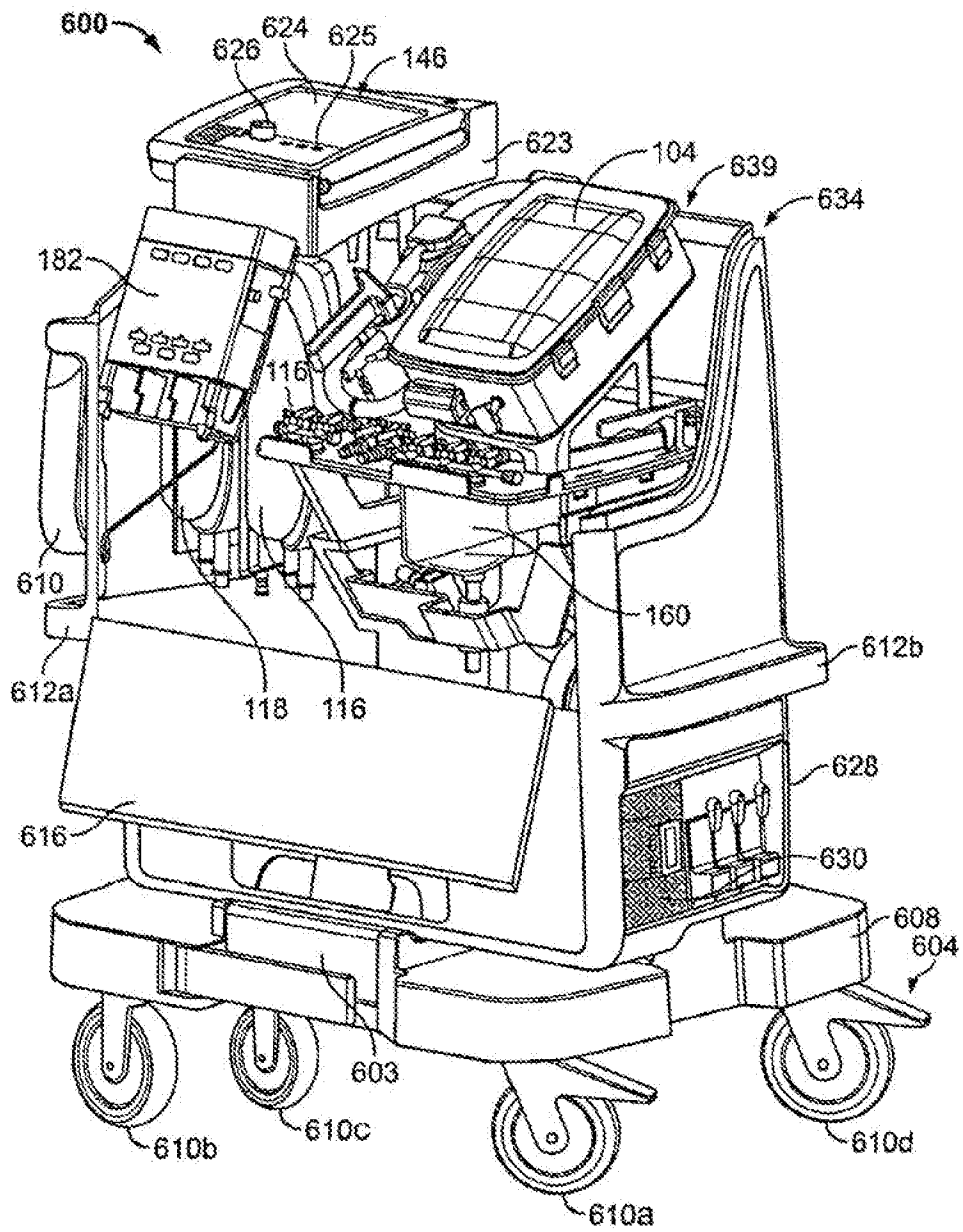


FIG. 19B

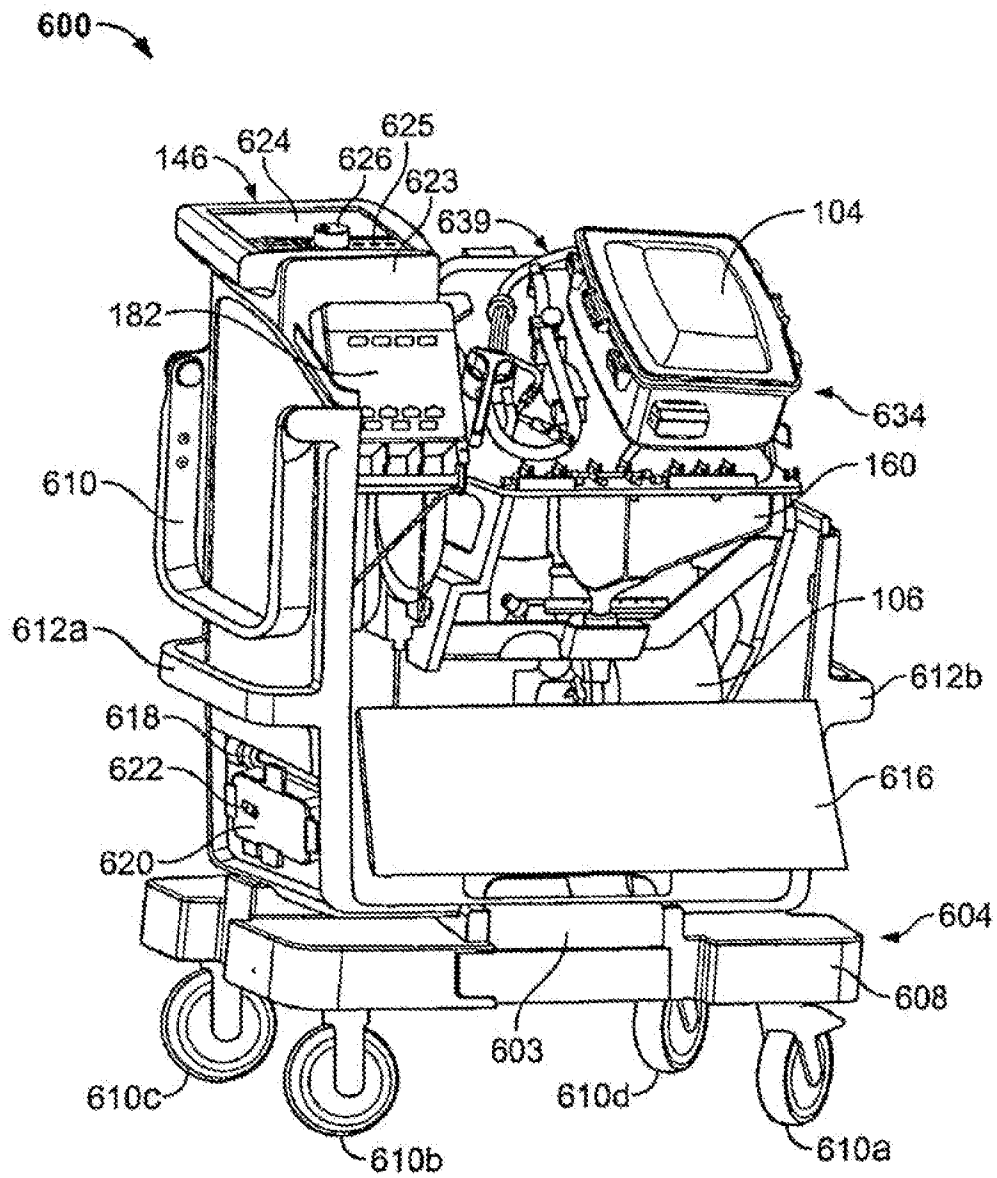


FIG. 19C

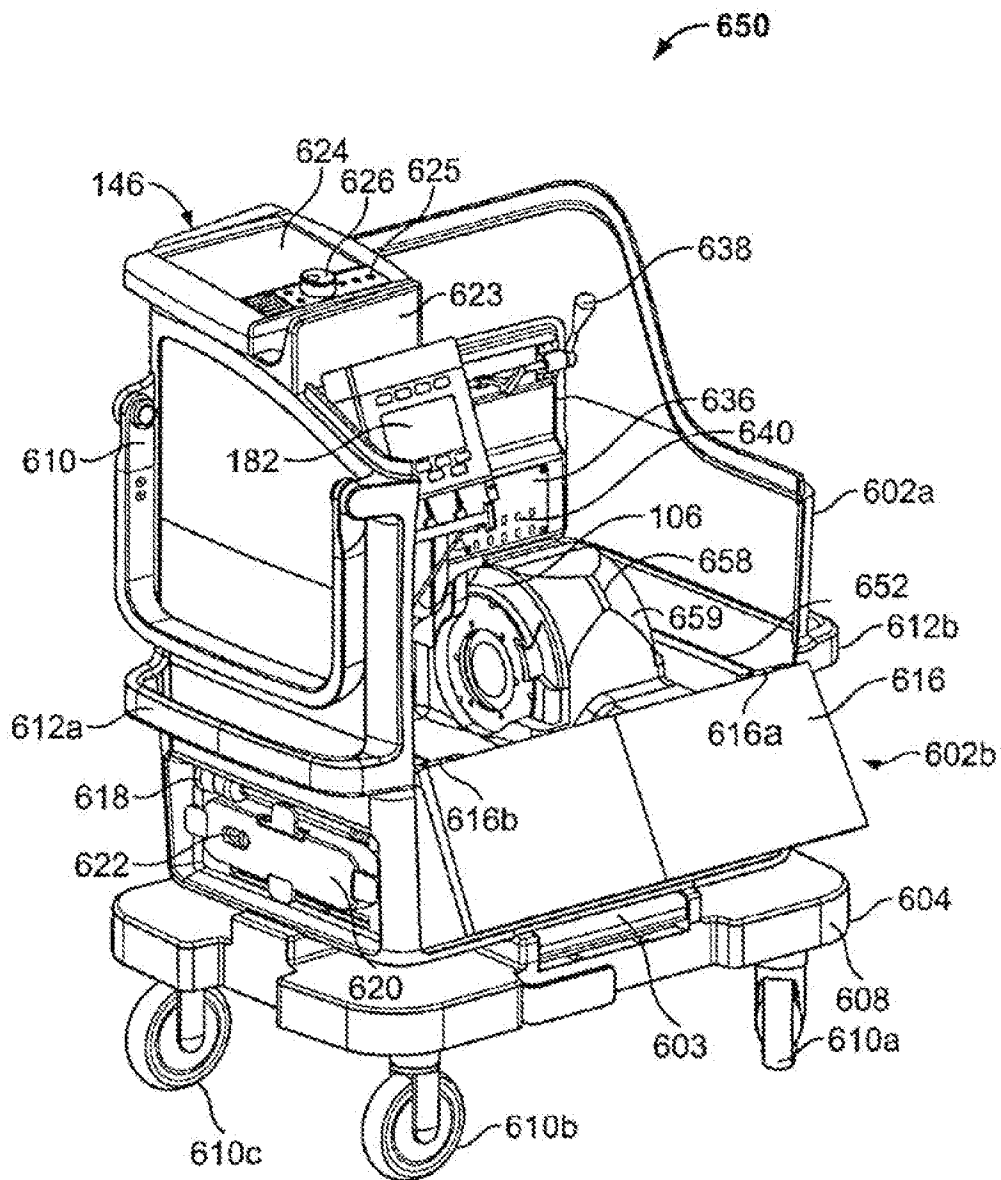


FIG. 20A

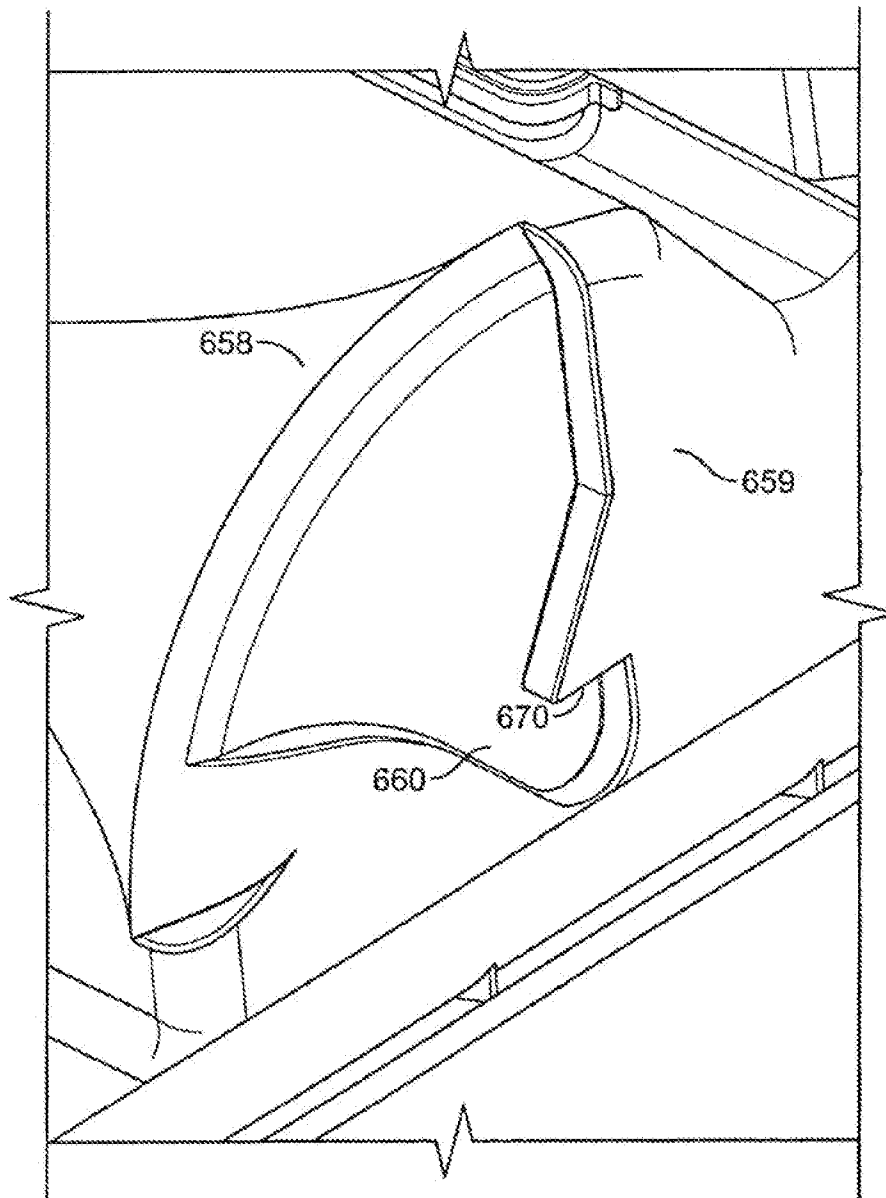


FIG. 20B

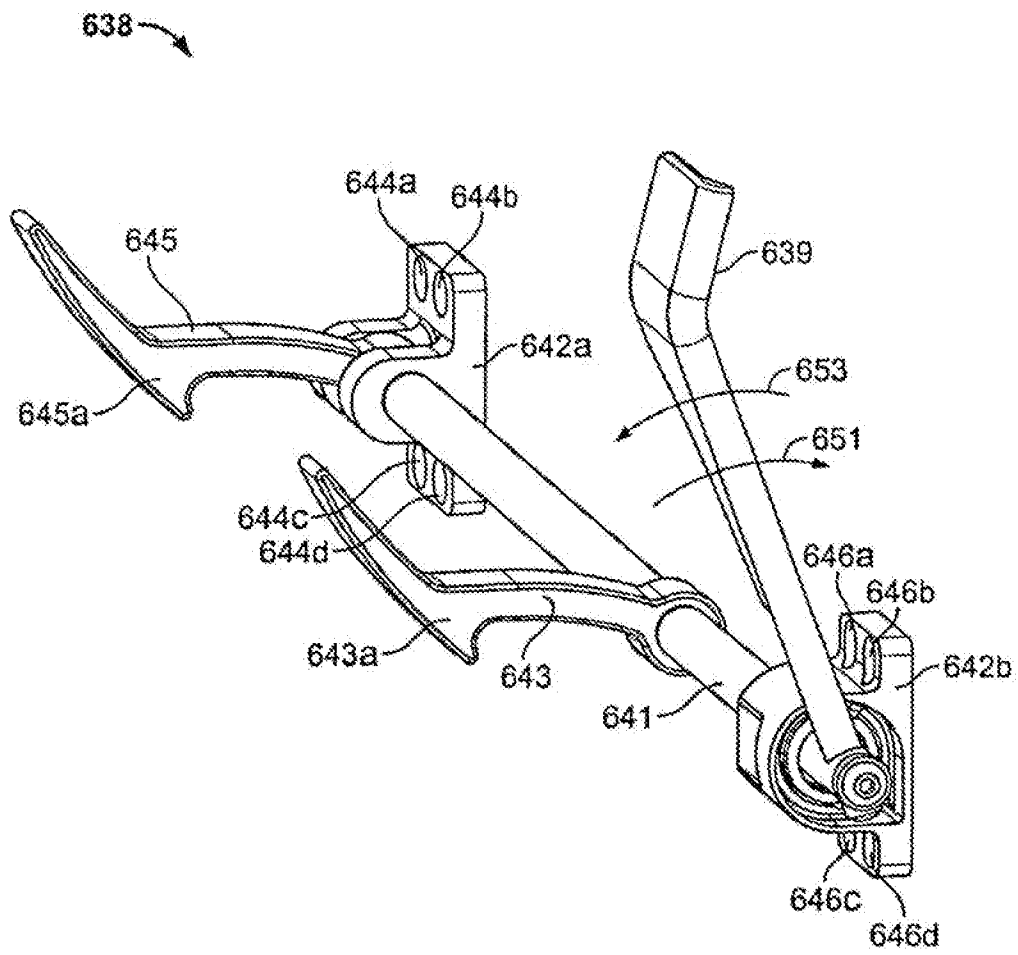


FIG. 21A

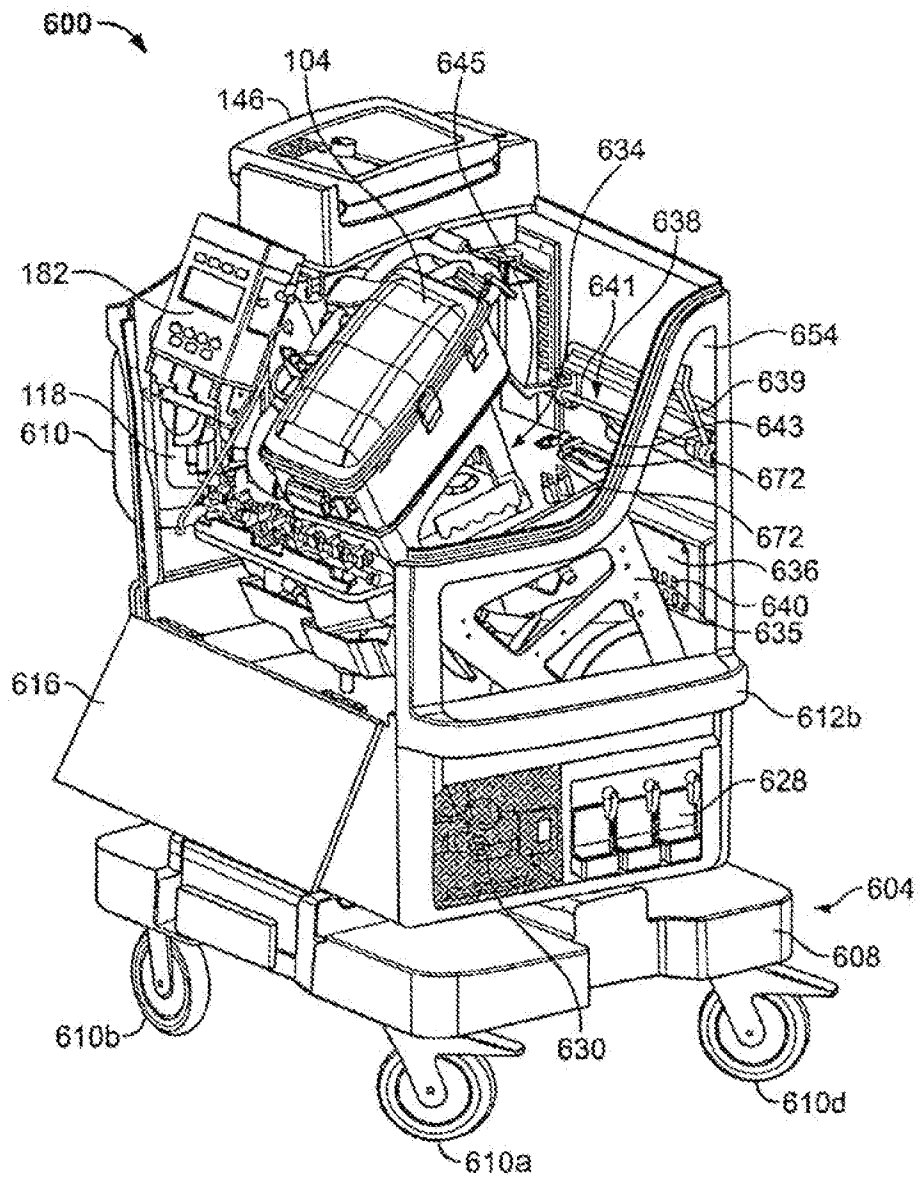


FIG. 21B

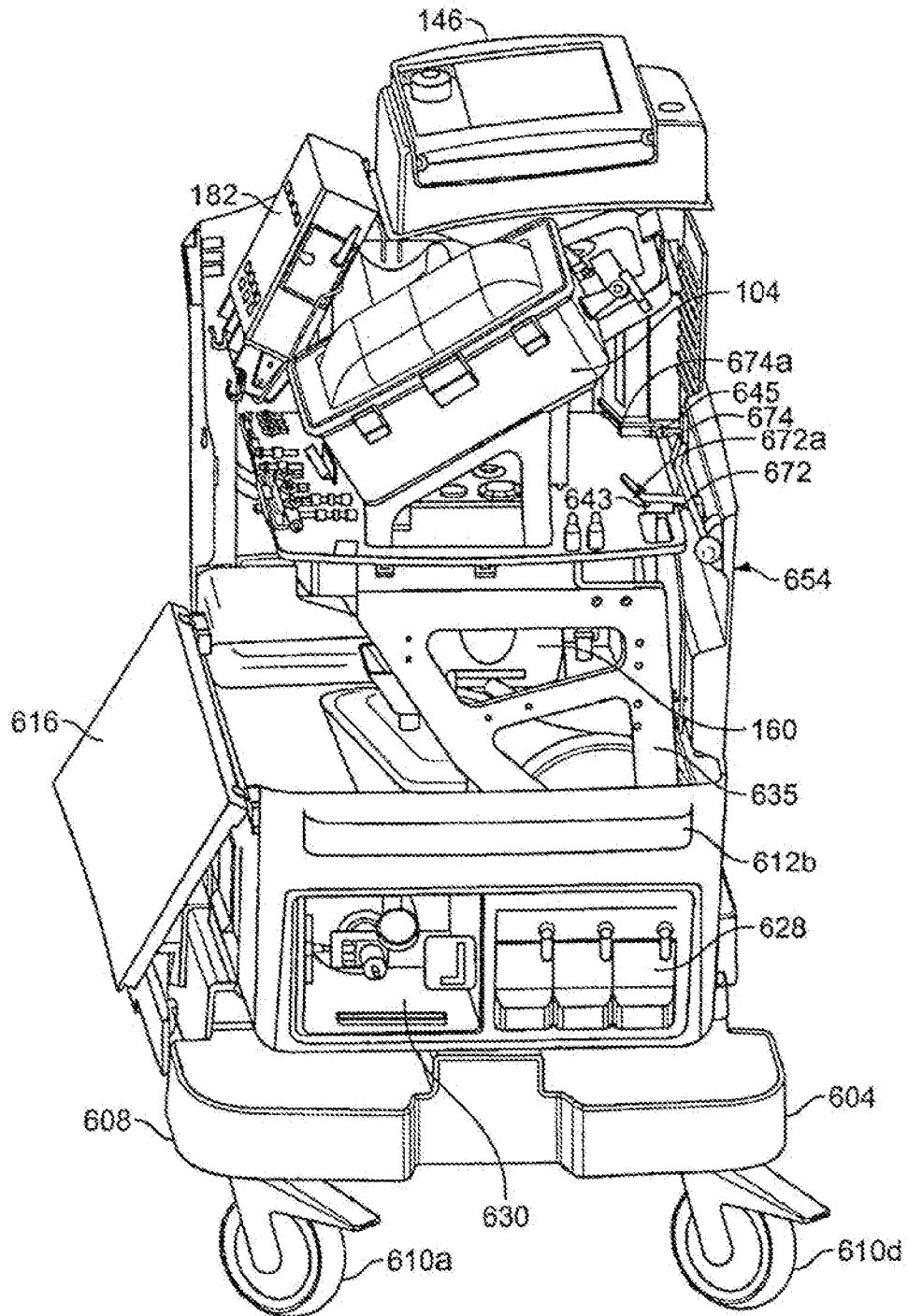


FIG. 21C

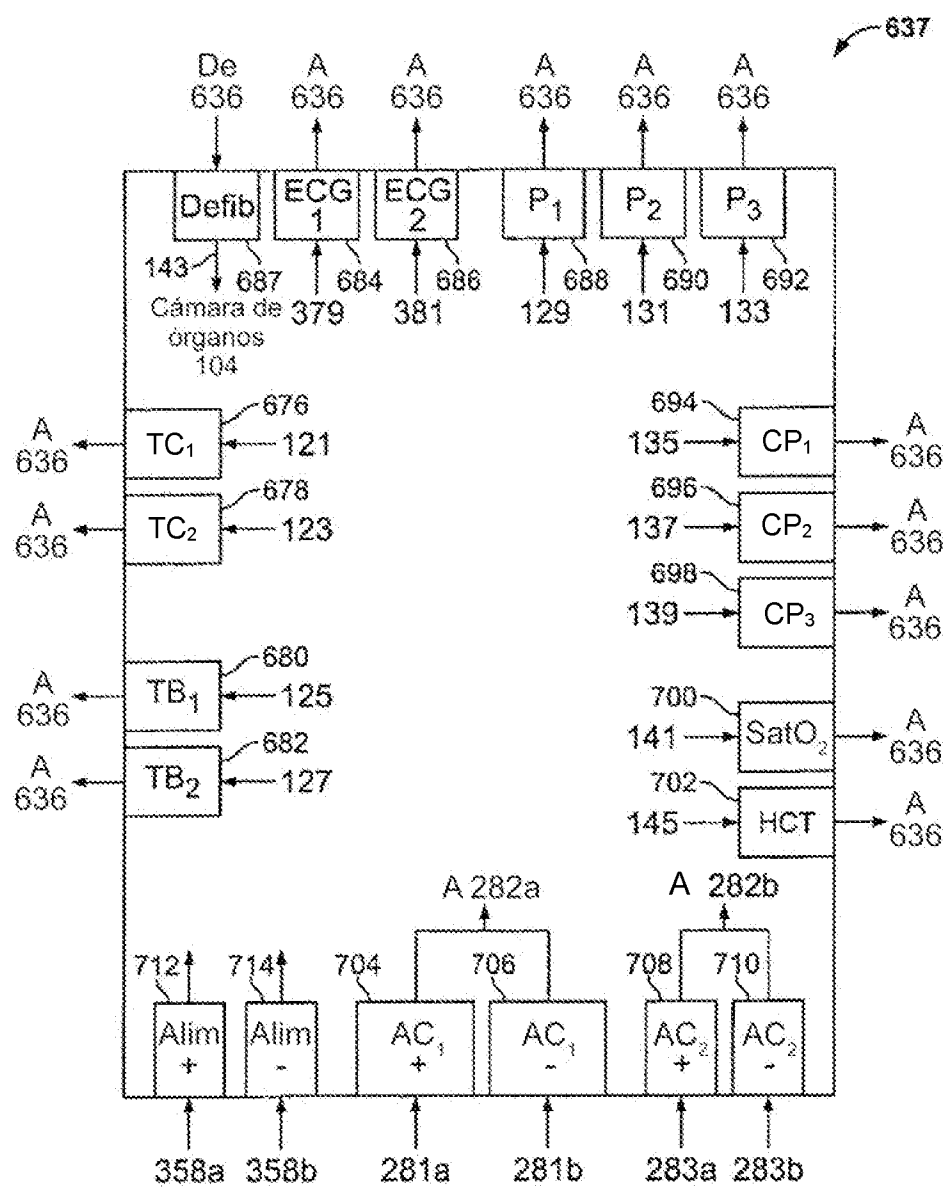


FIG. 22A

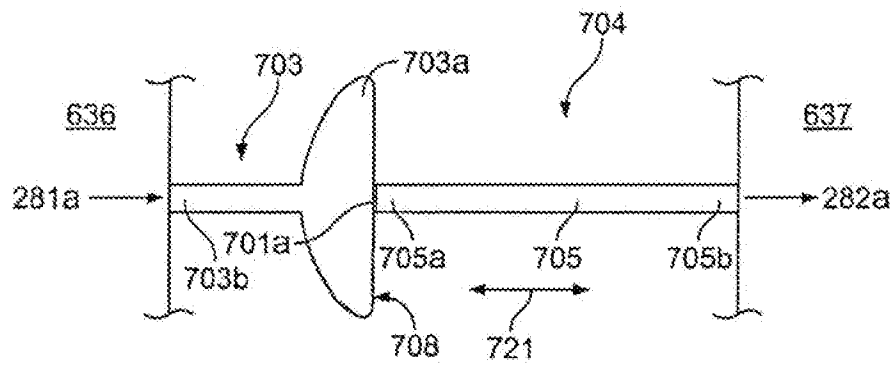


FIG. 22B

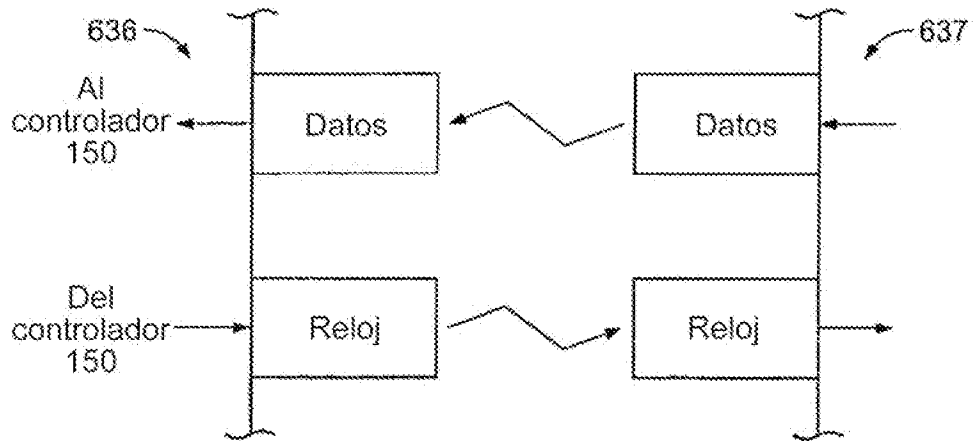


FIG. 22C

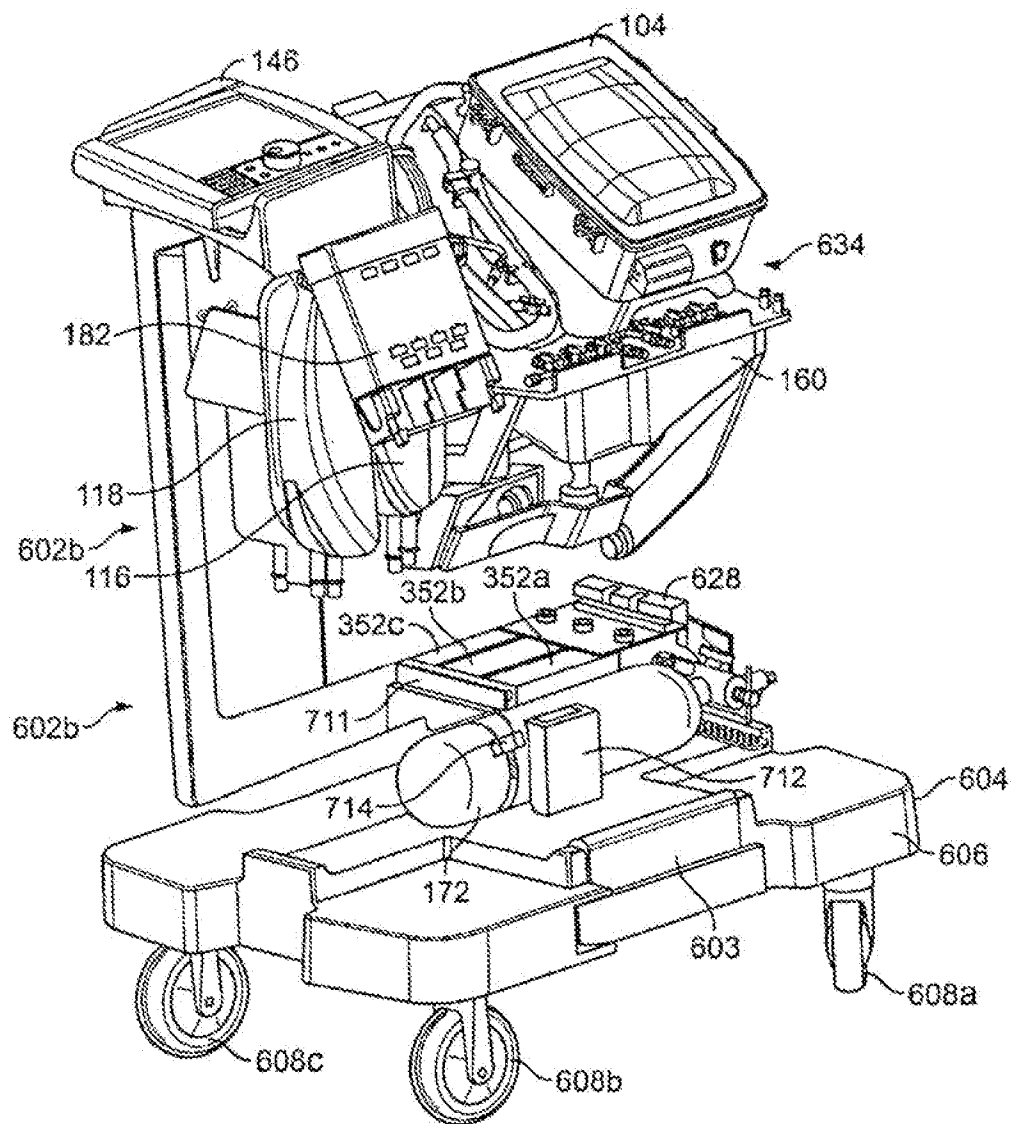


FIG. 23A

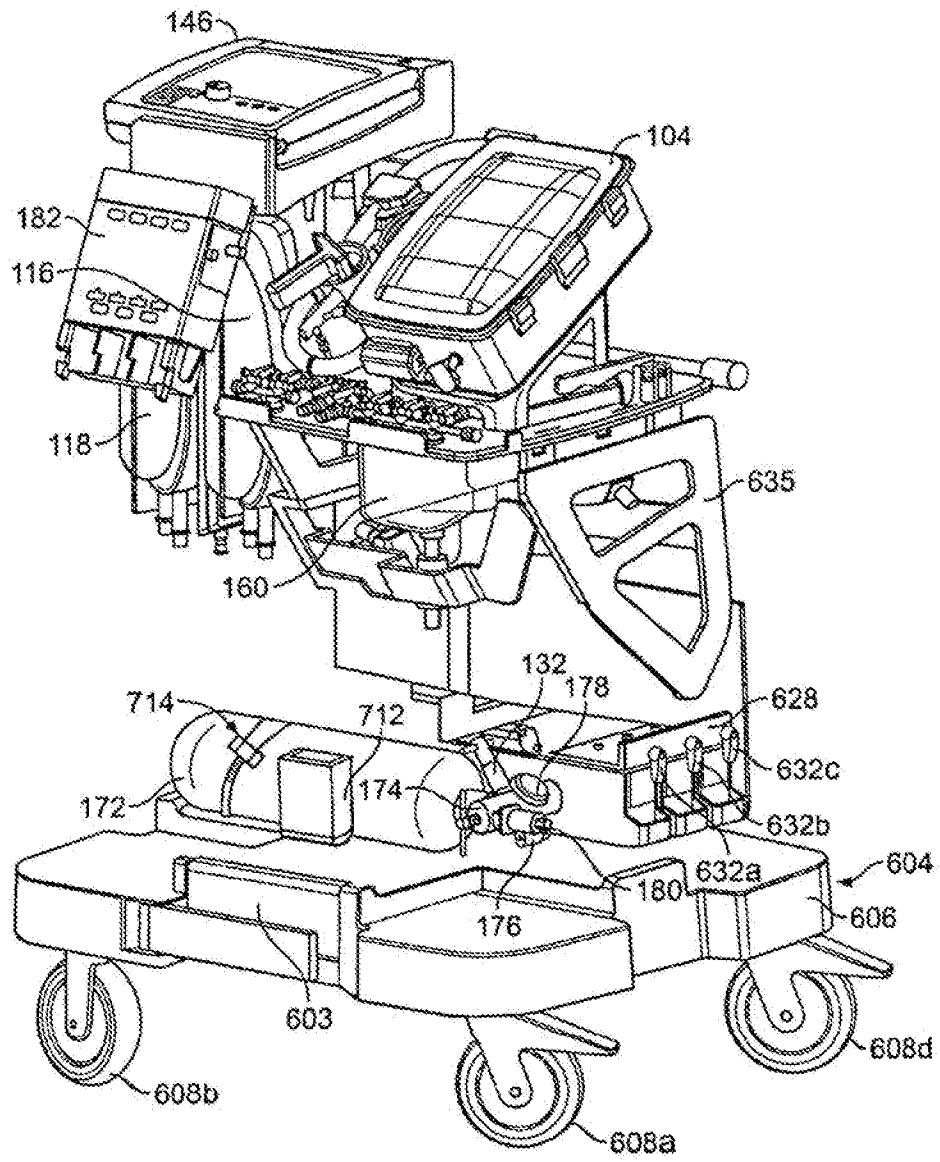


FIG. 23B

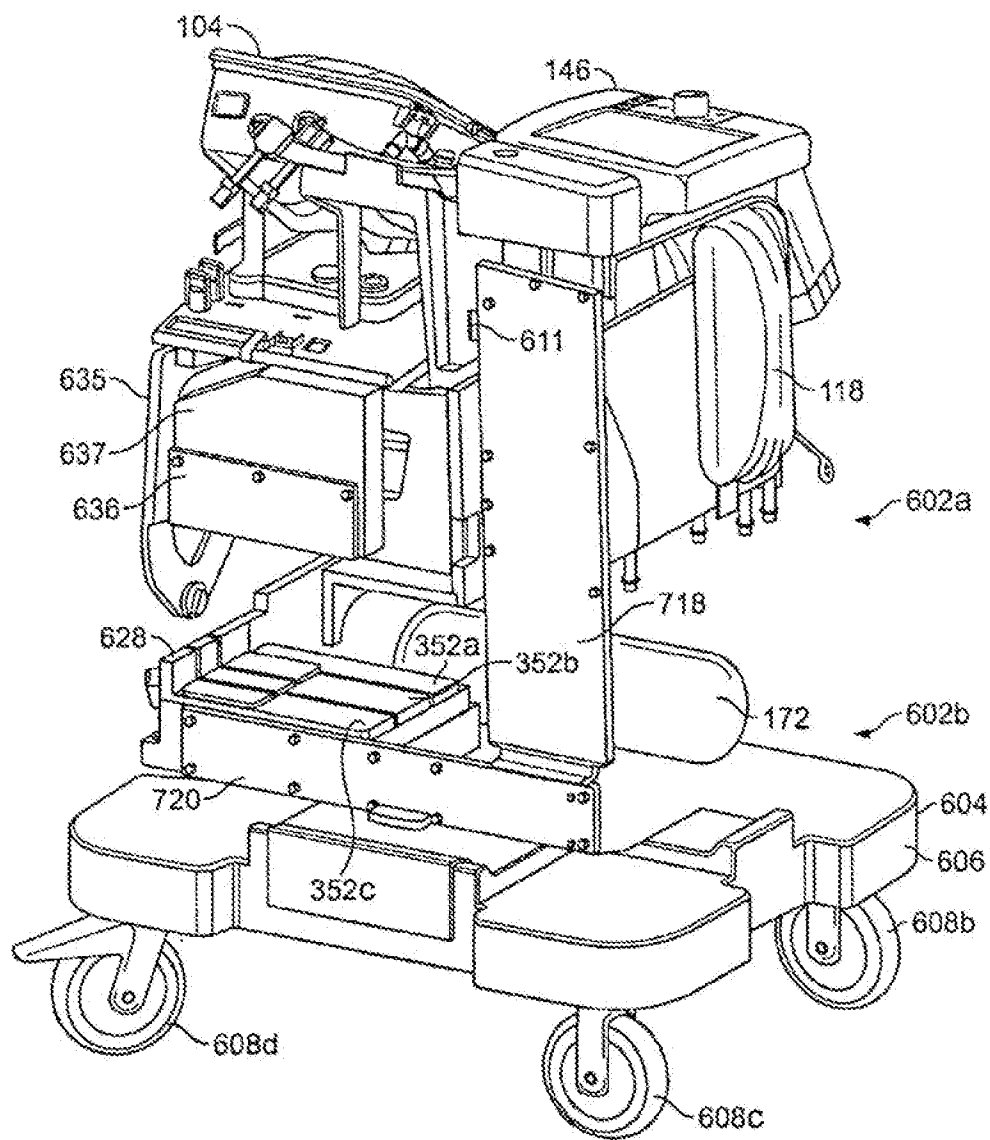


FIG. 23C

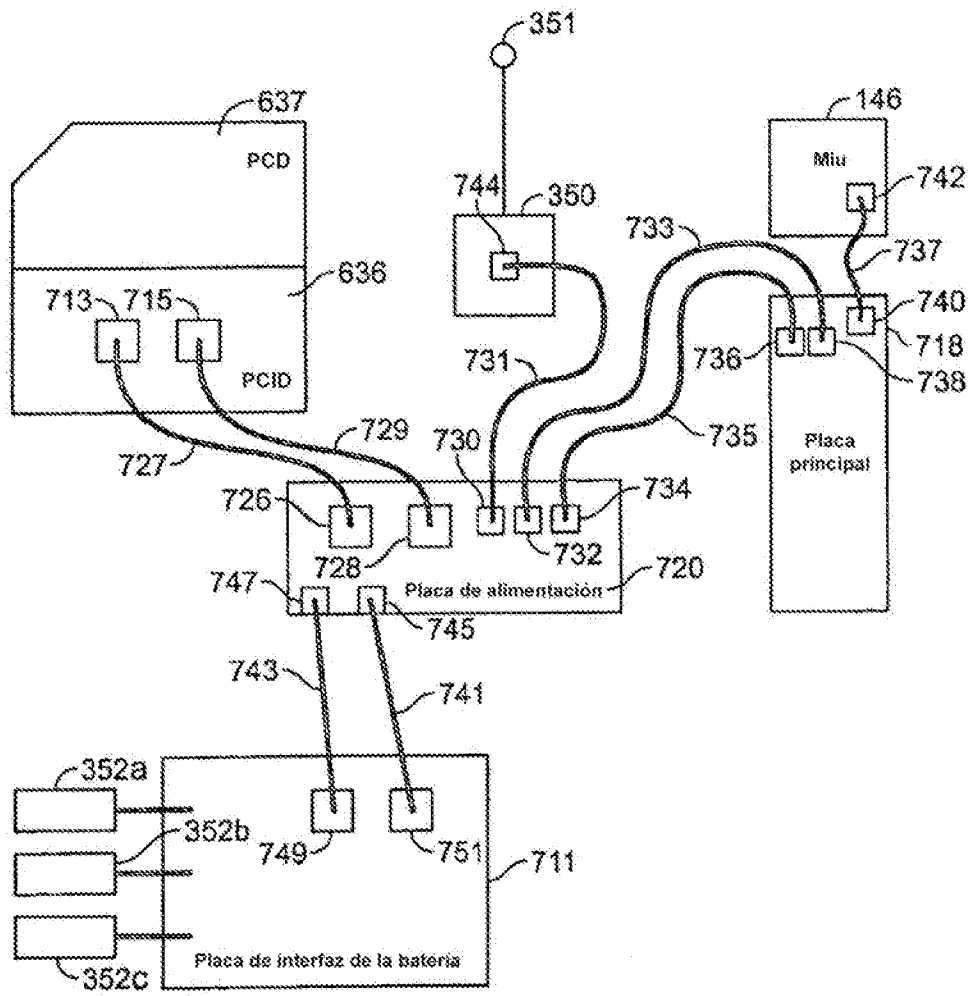


FIG. 23D

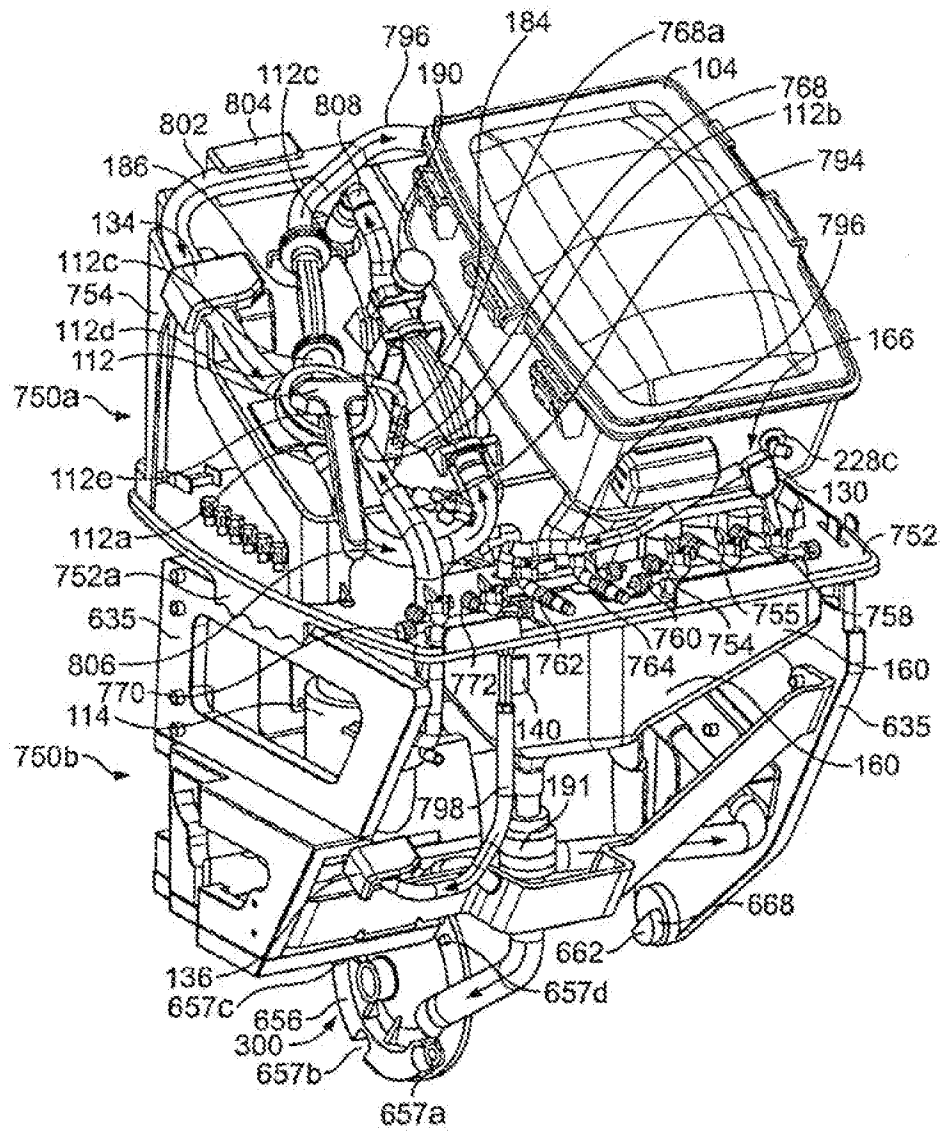


FIG. 24A

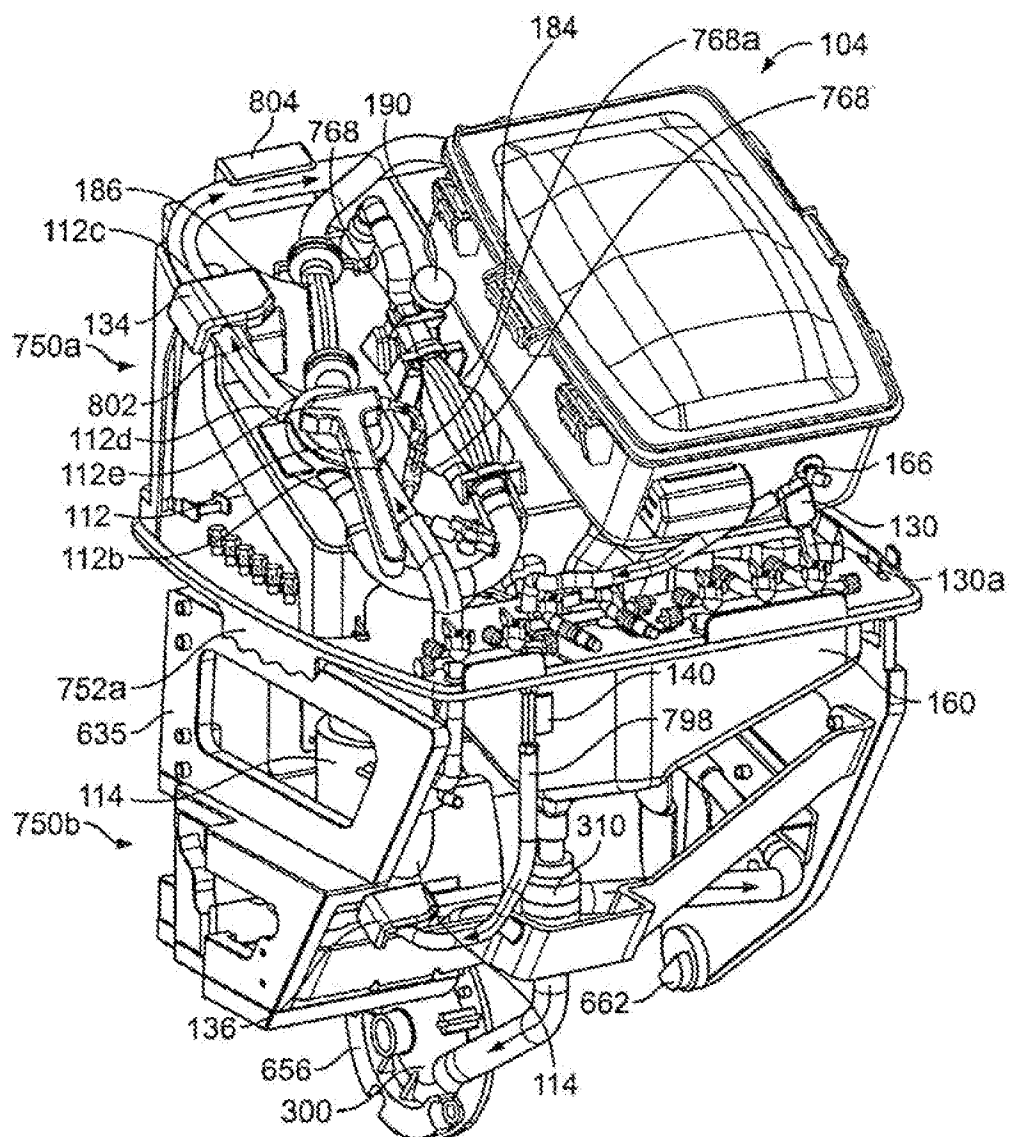


FIG. 24B

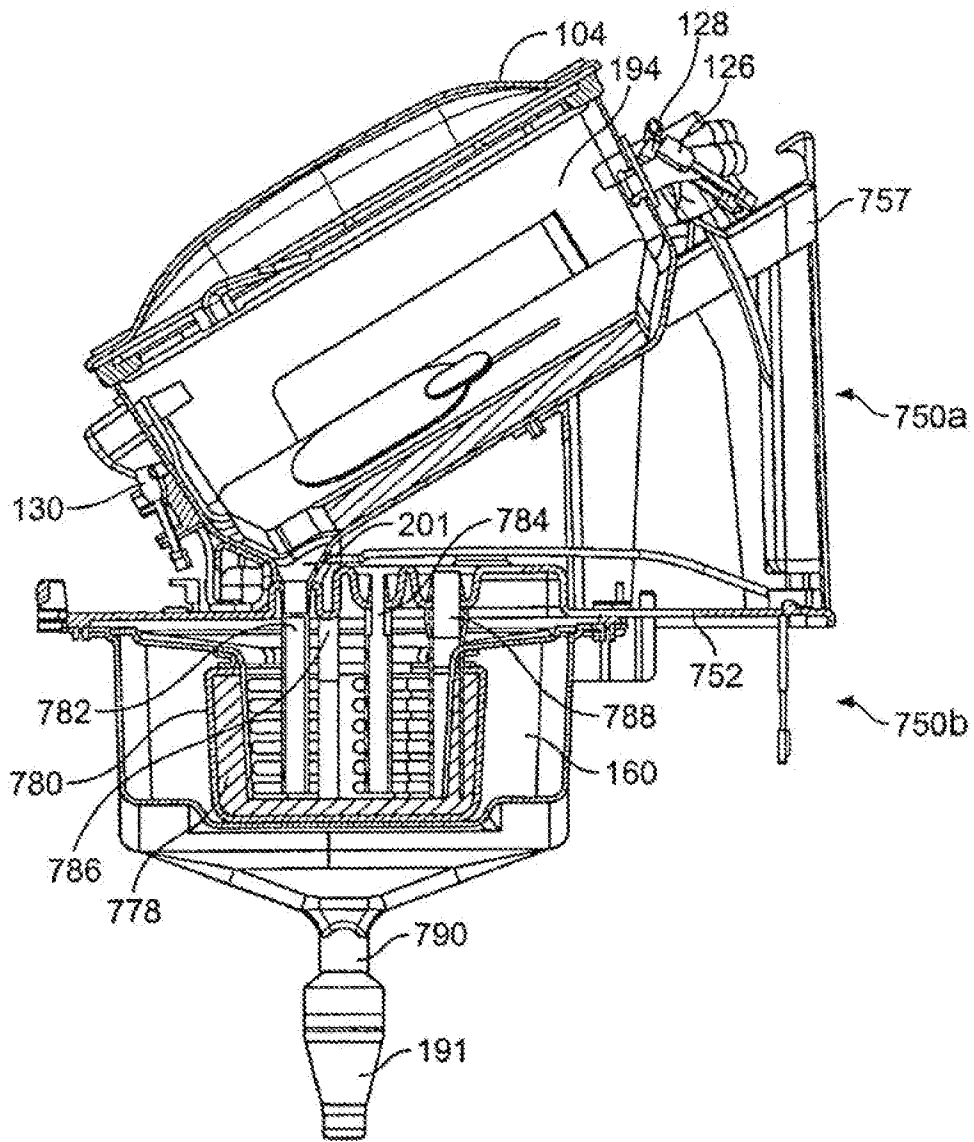


FIG. 24C

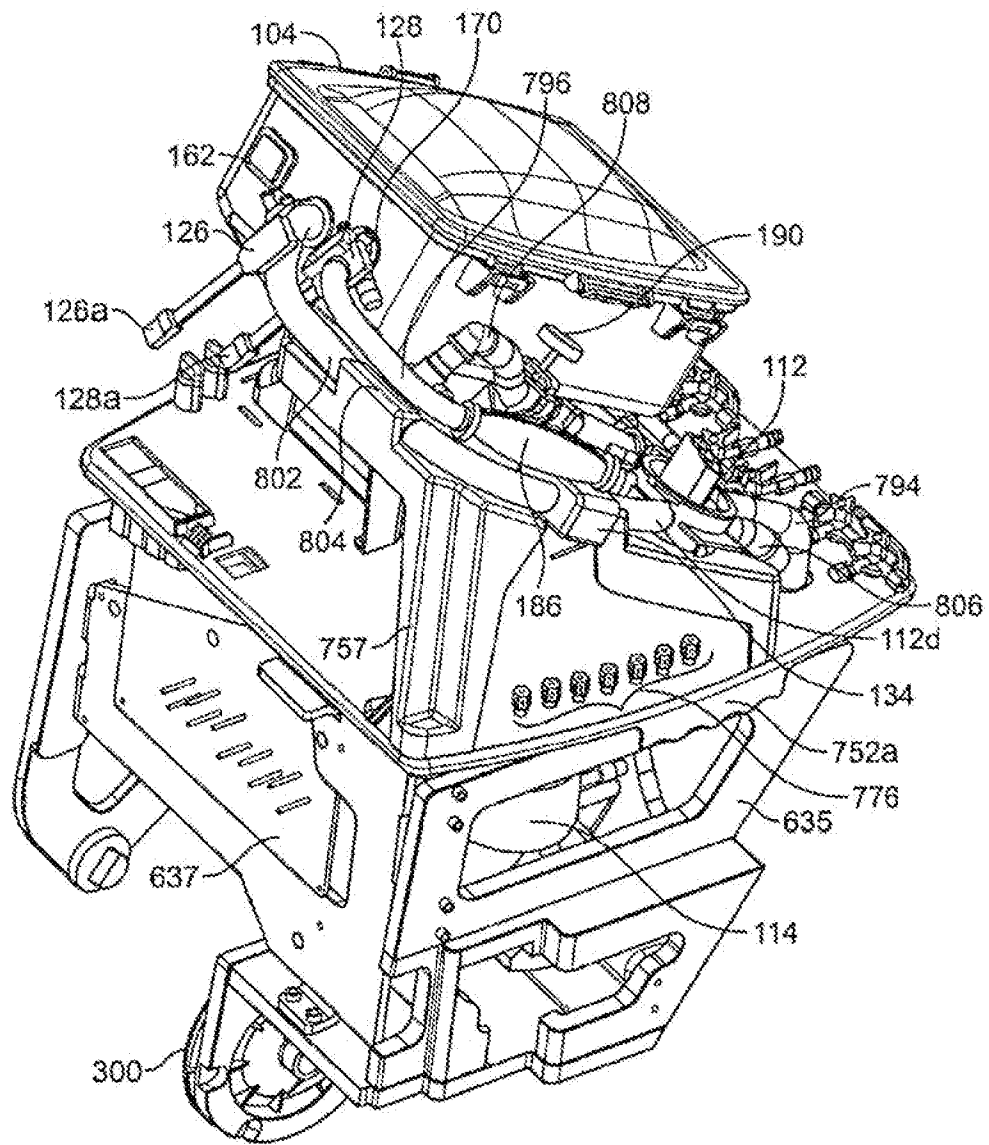


FIG. 24D

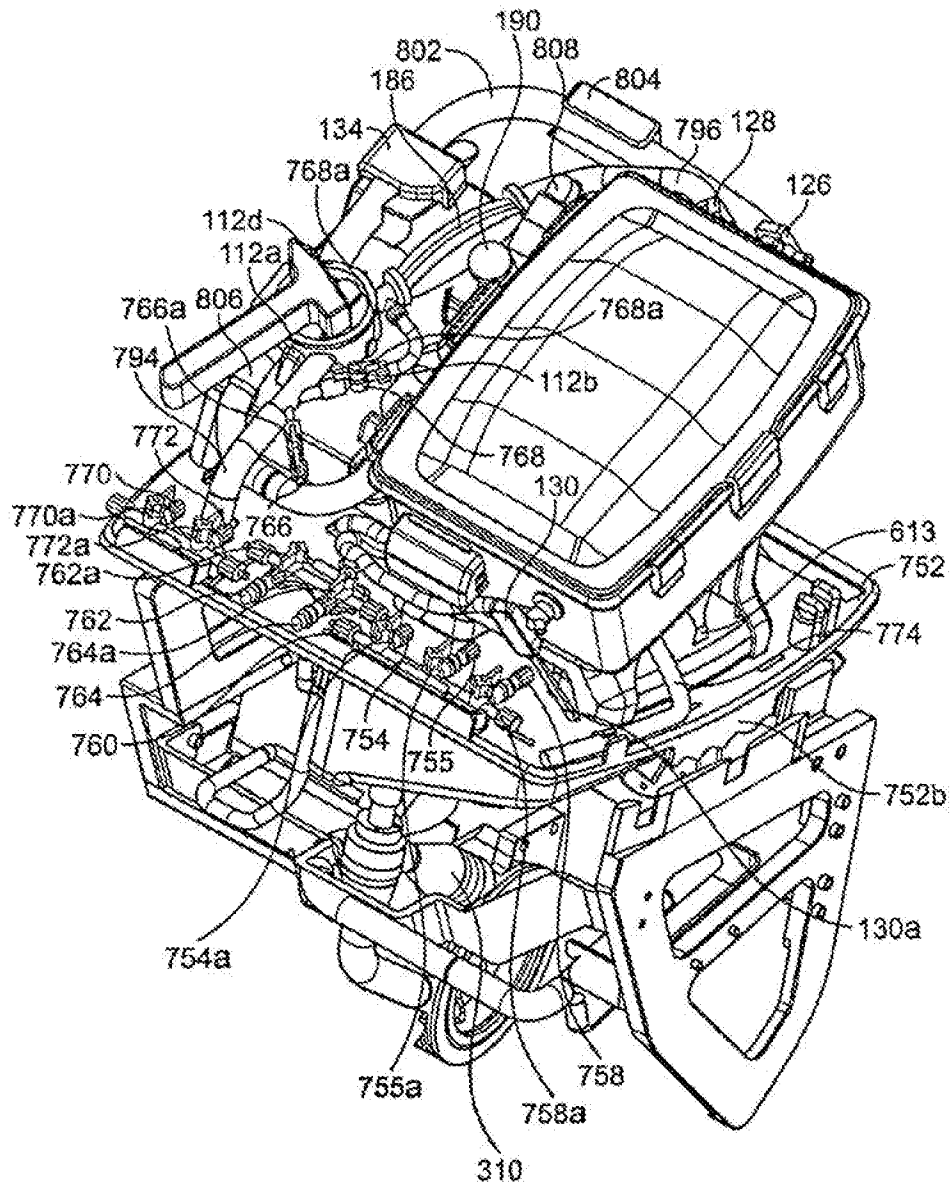


FIG. 24E

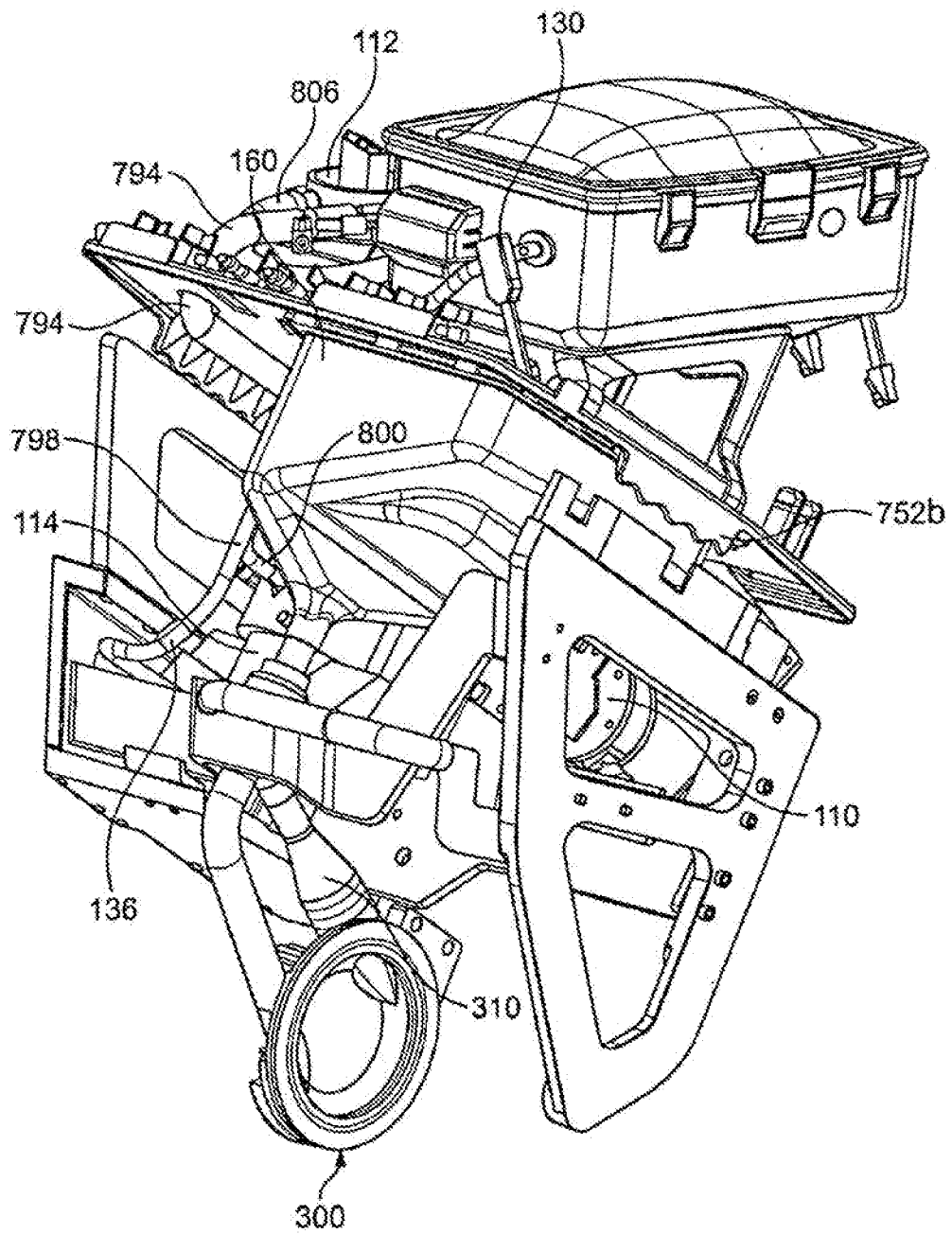


FIG. 25A

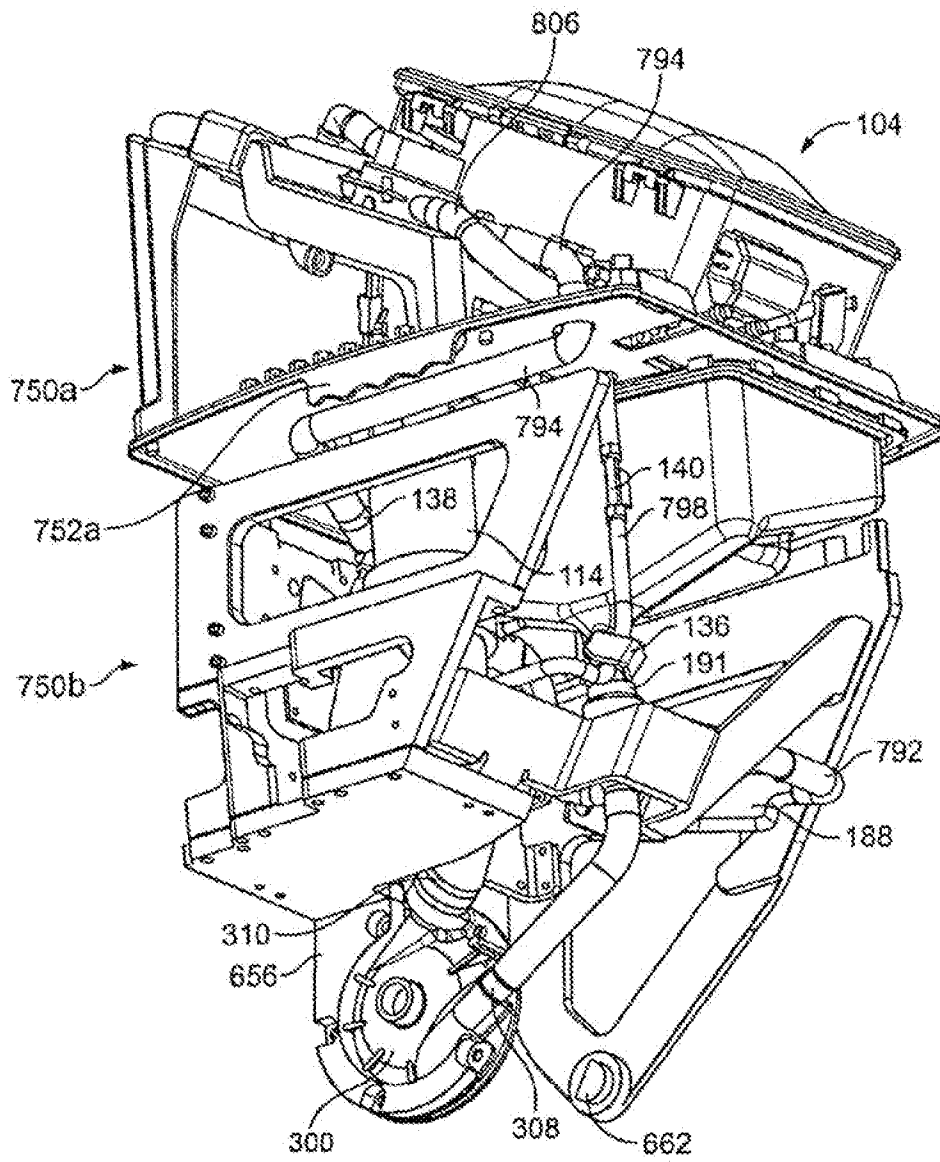


FIG. 25B

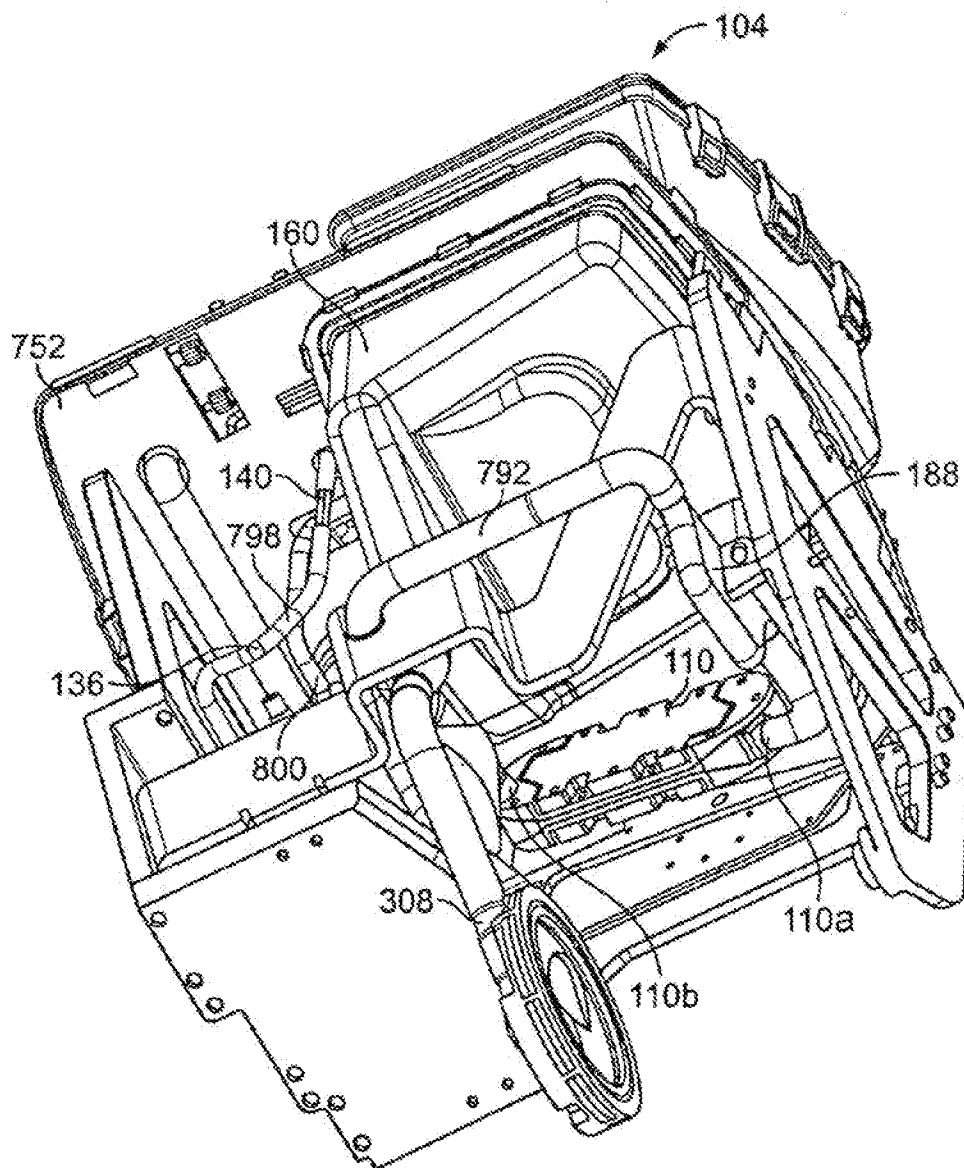


FIG. 25C

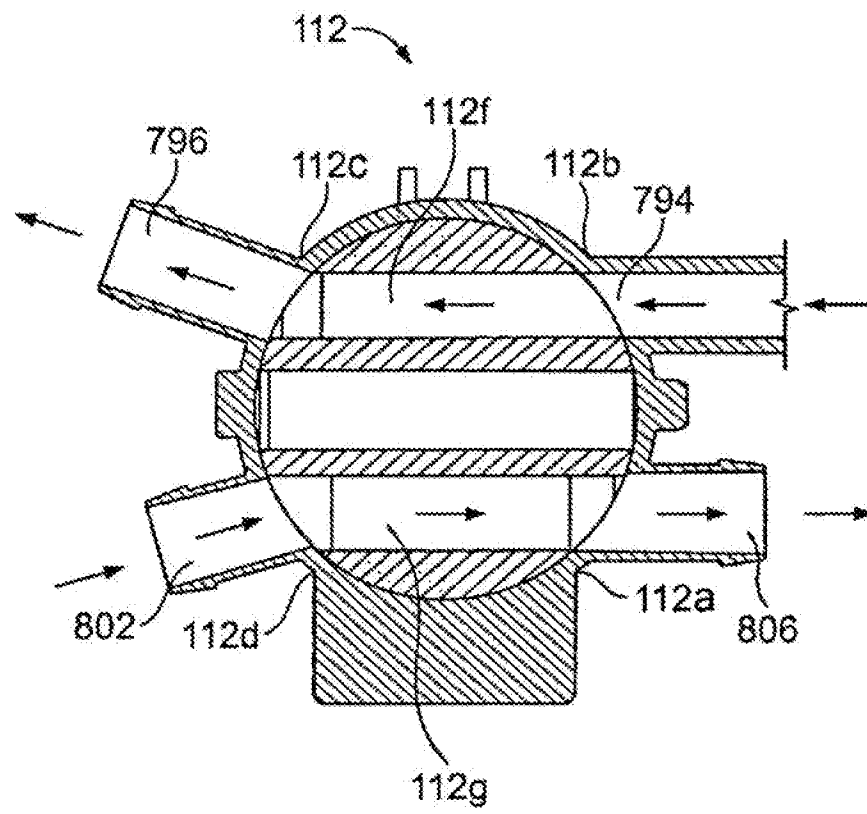


FIG. 26A

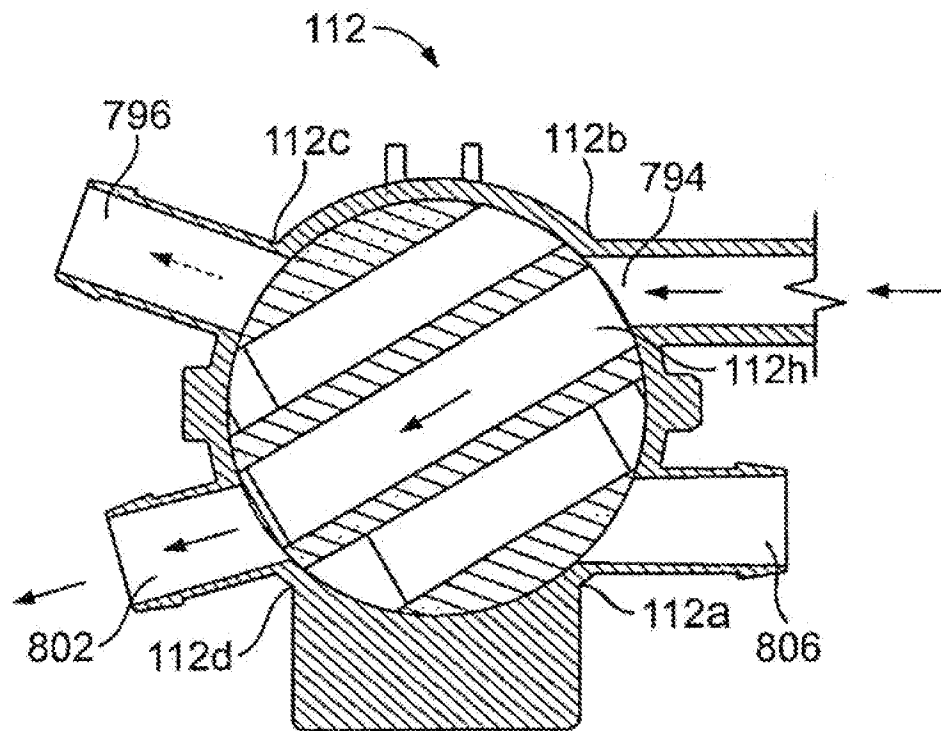


FIG. 26B

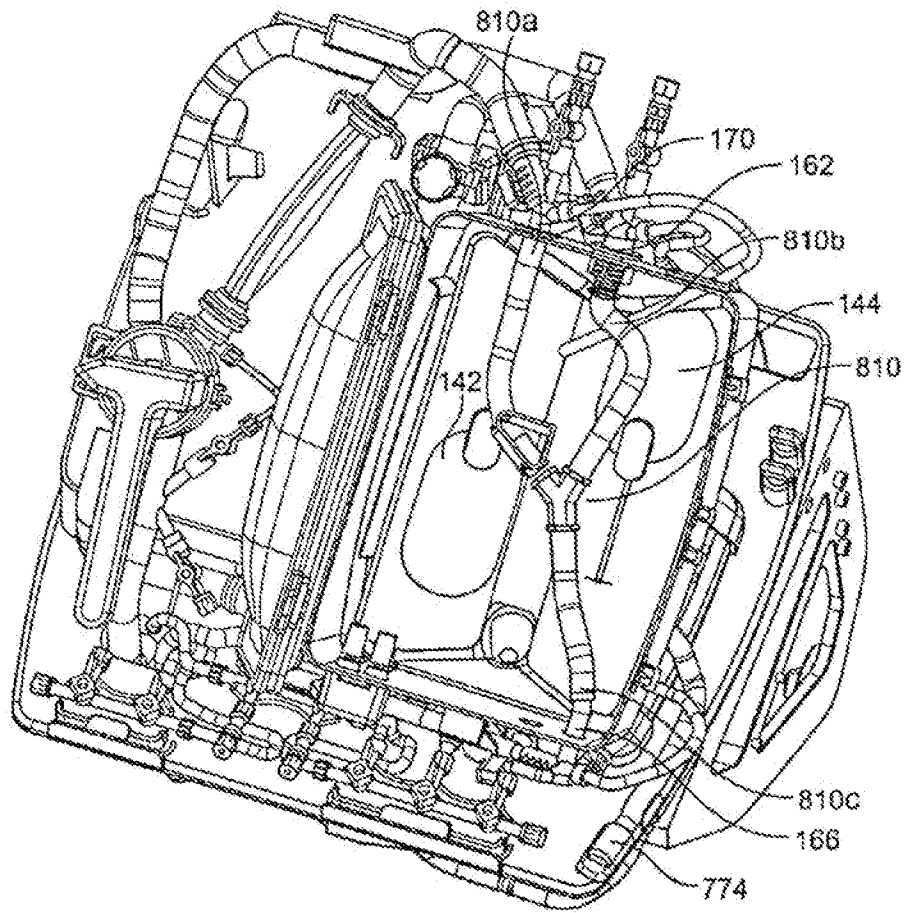


FIG. 27A

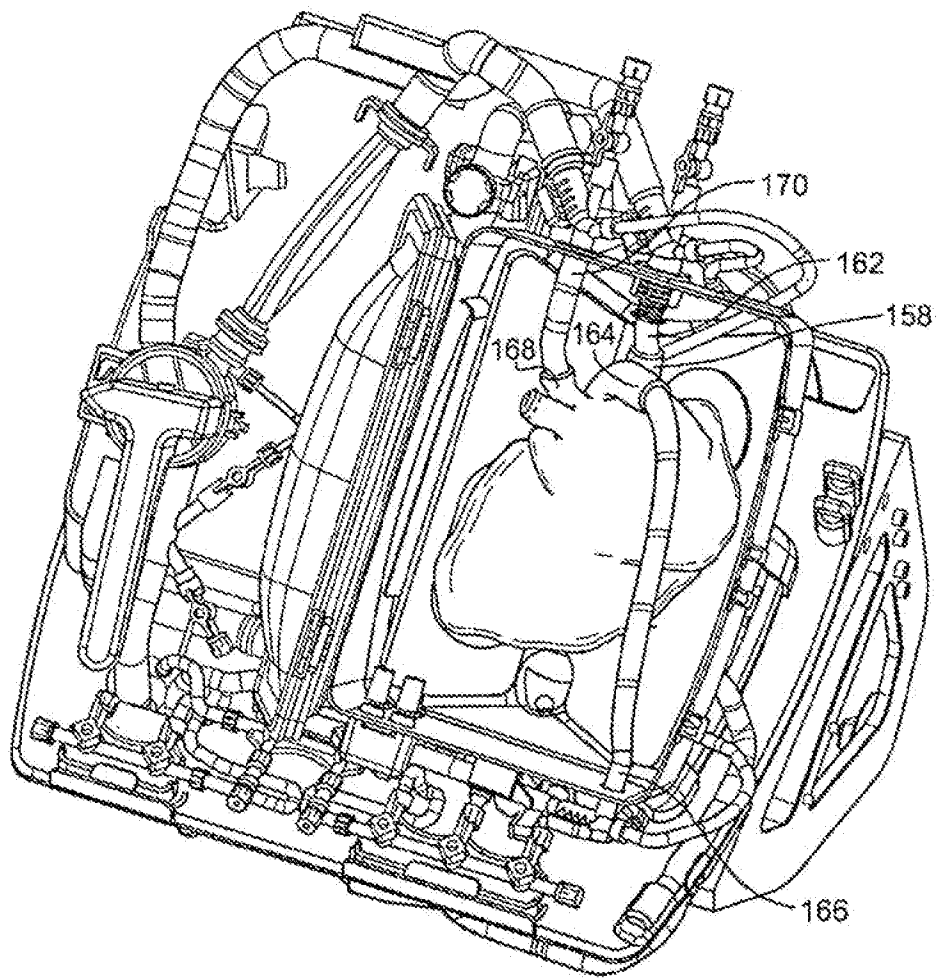


FIG. 27B

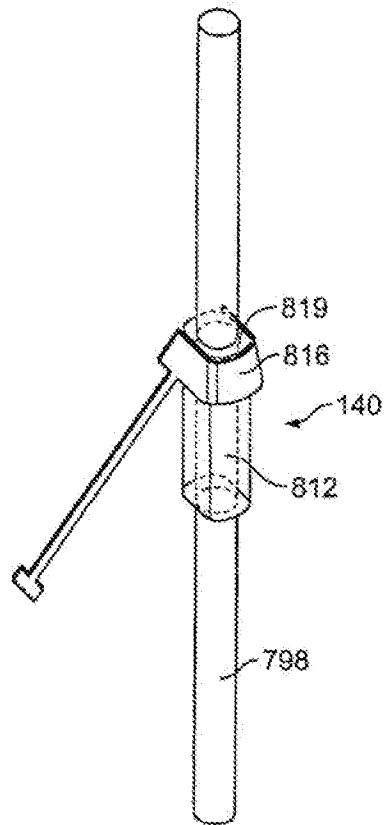


FIG. 28A

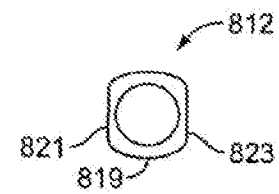
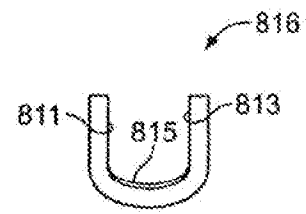


FIG. 28C

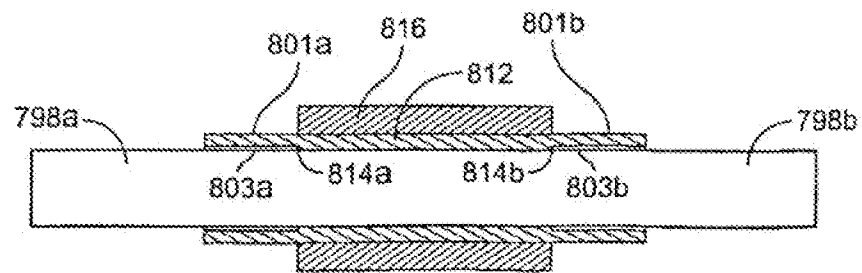


FIG. 28B

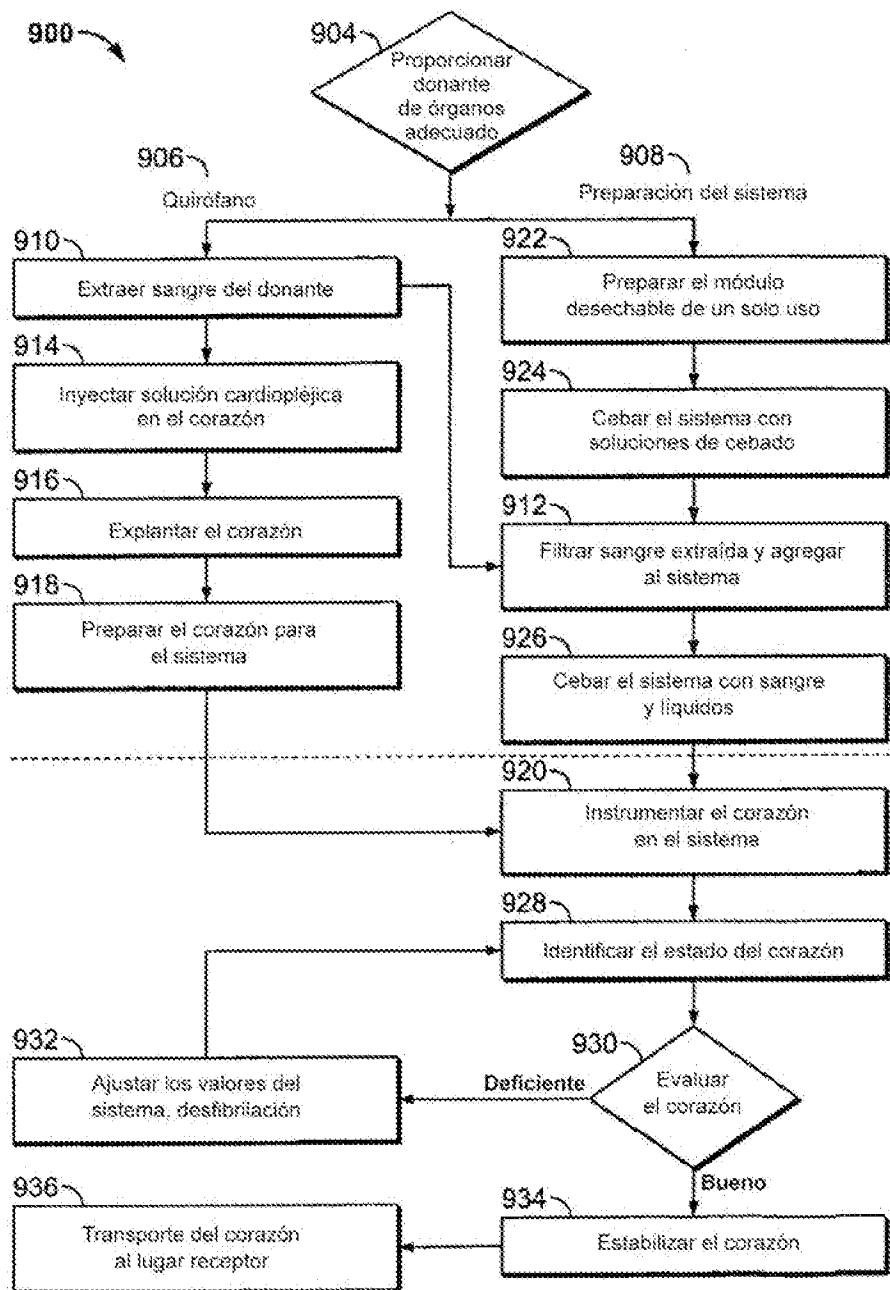


FIG. 29A

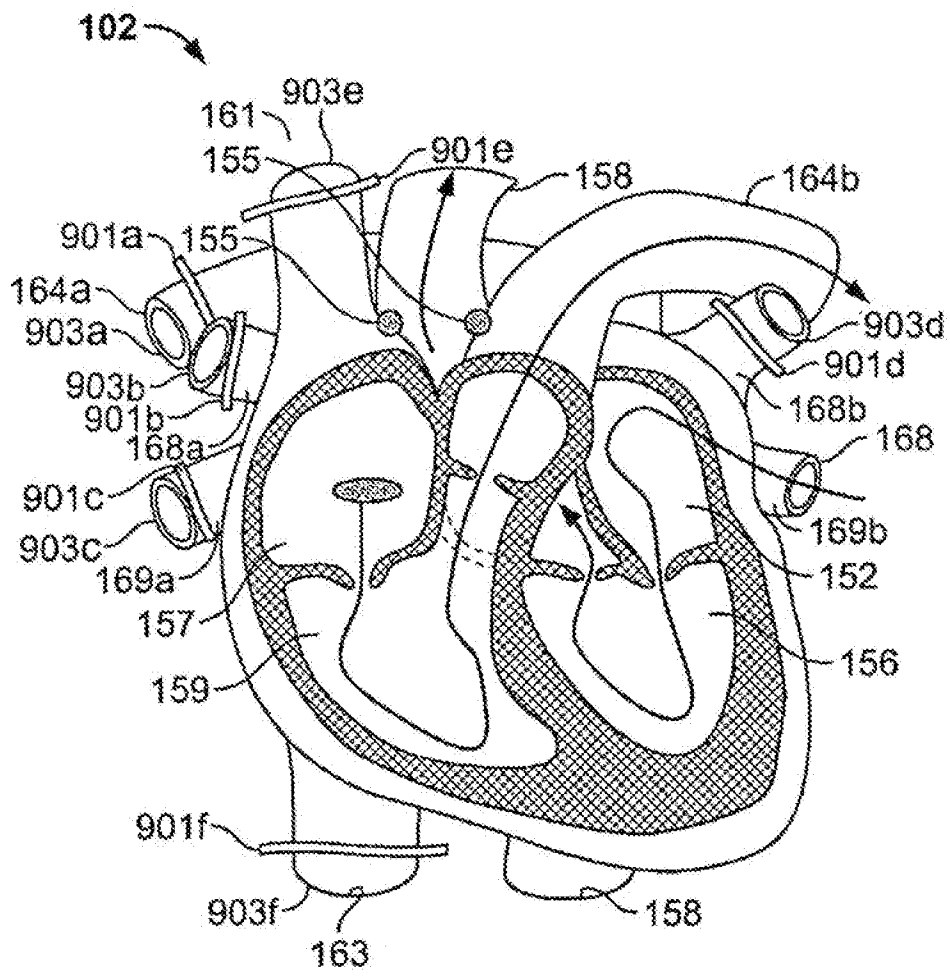


FIG. 29B

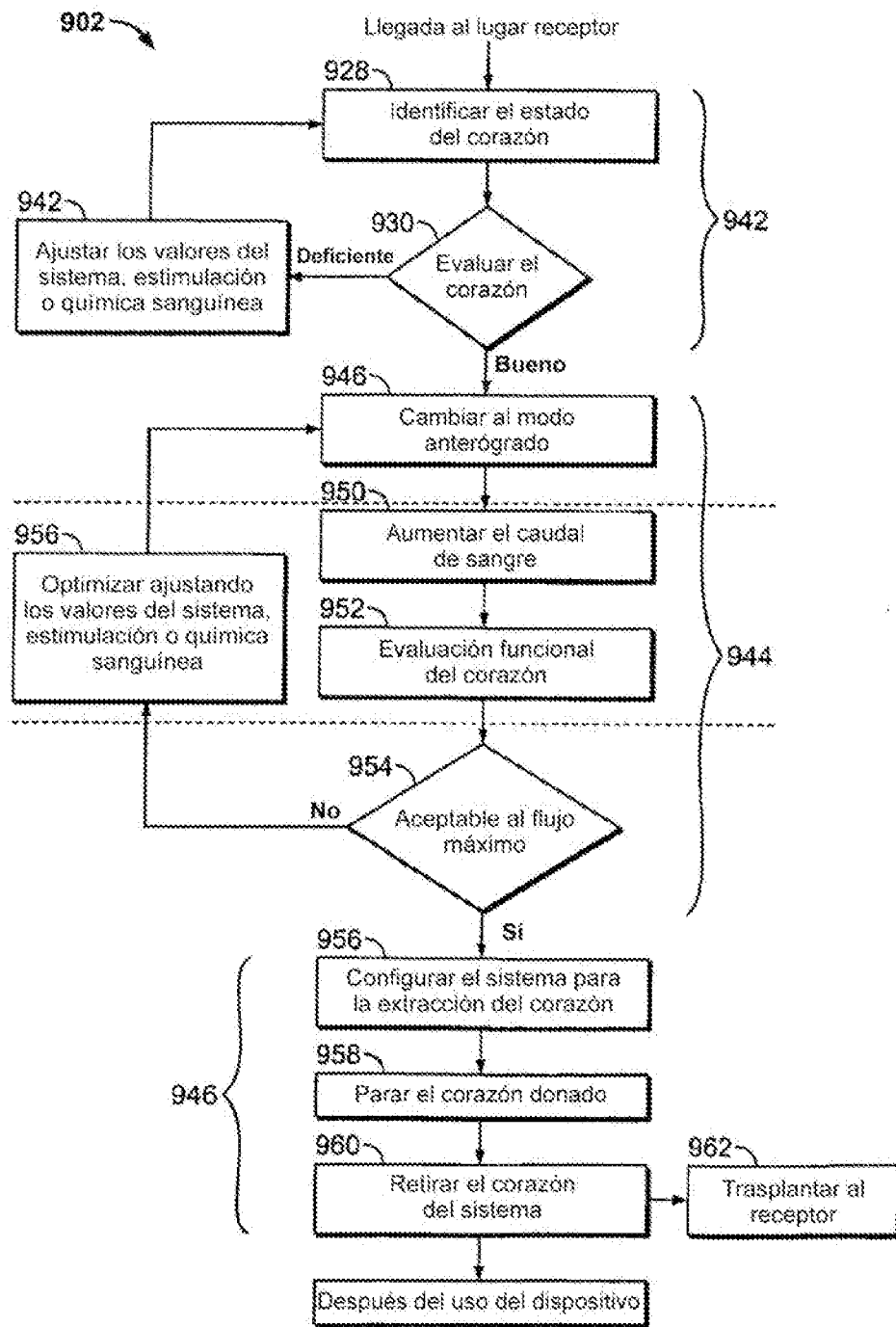


FIG. 30

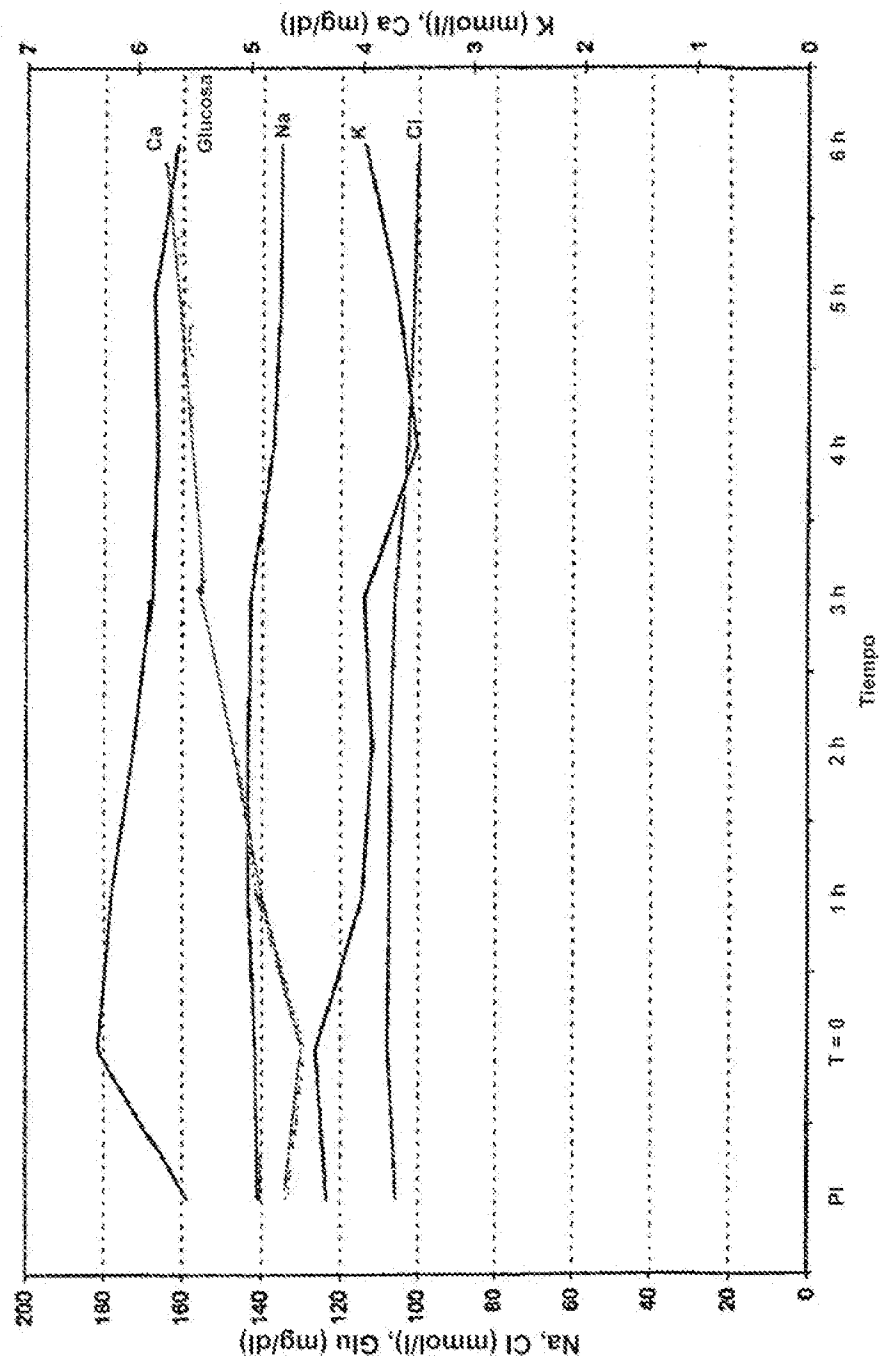


Fig. 31

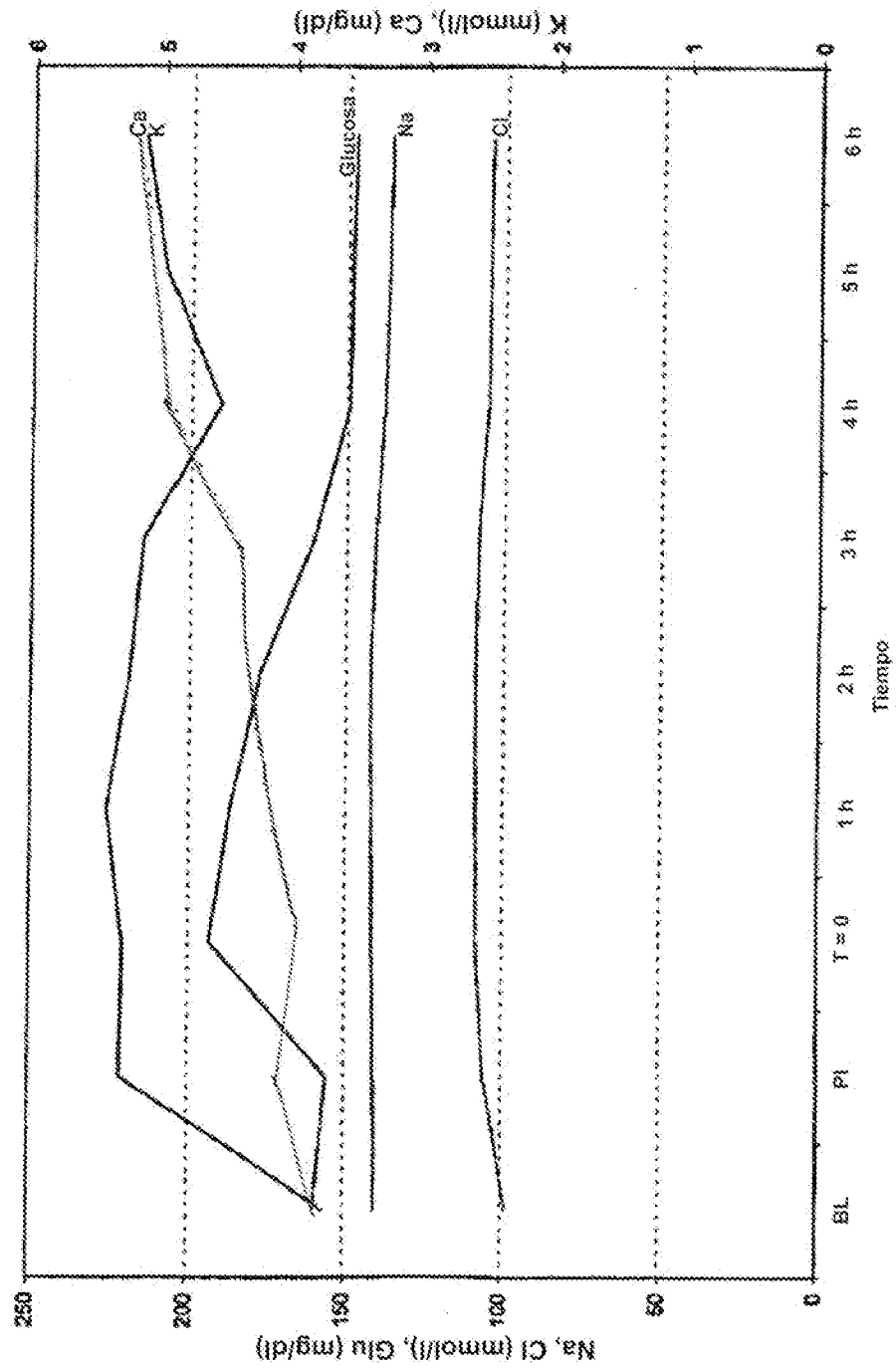


Fig. 32

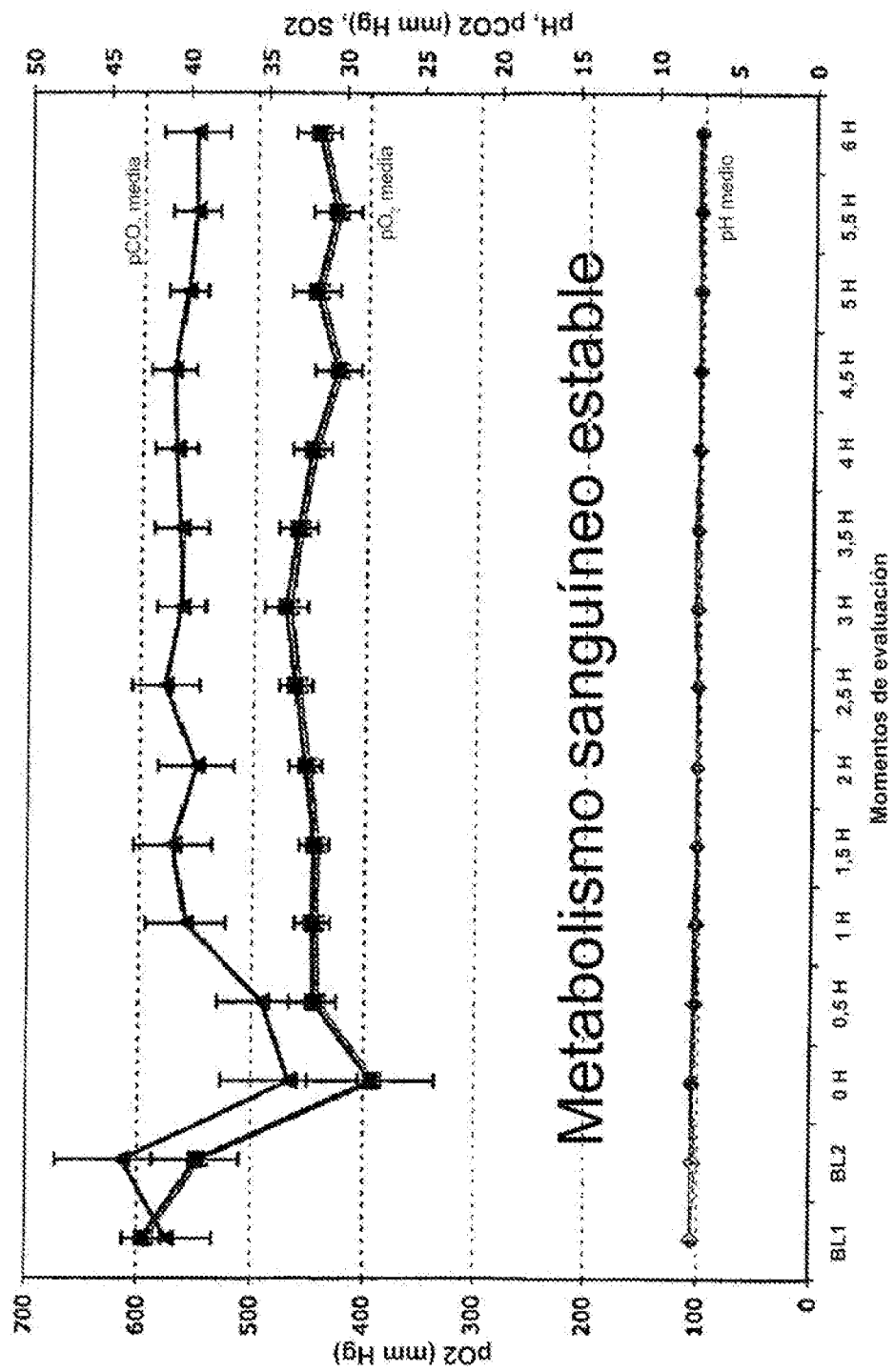


Fig. 33

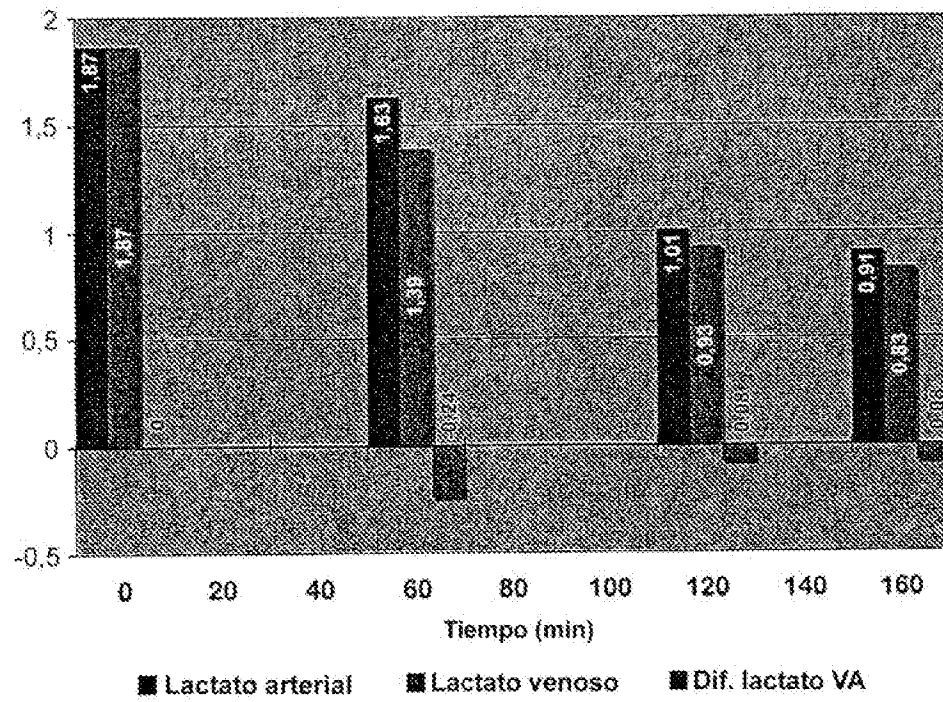


Figura 34

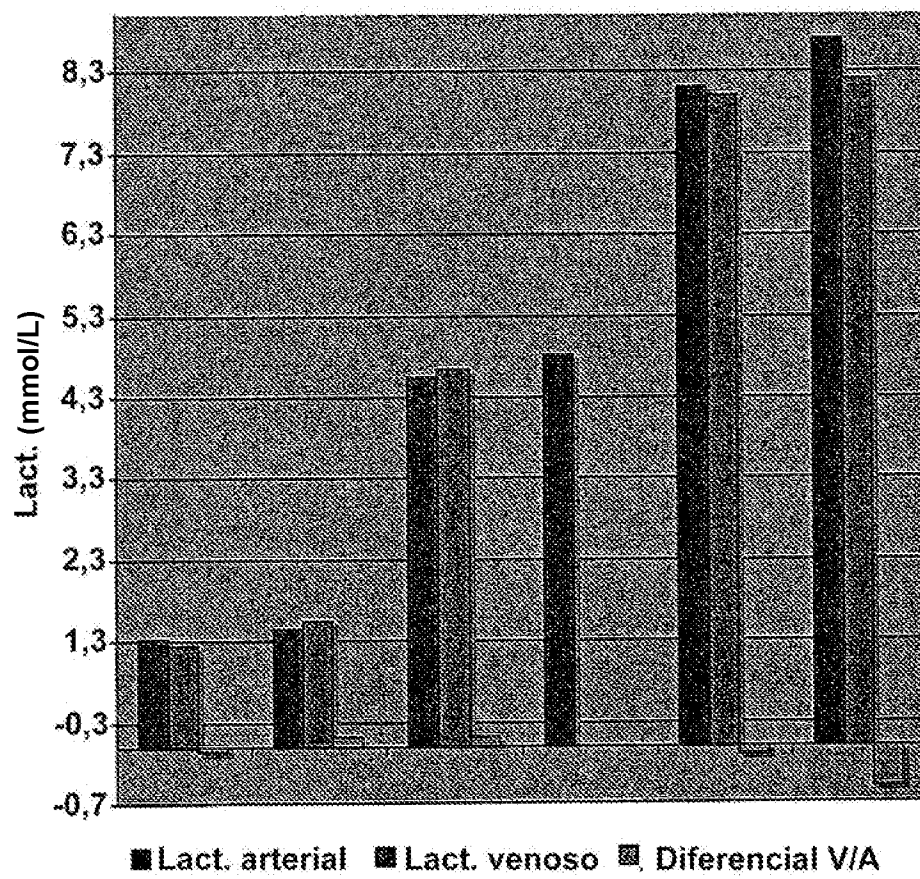


Figura 35