

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 850**

51 Int. Cl.:

**A01N 1/02** (2006.01)

**A61M 1/14** (2006.01)

**A61M 16/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2007 PCT/US2007/009652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2007 WO 2007/124044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07755790 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 1942726**

54 Título: **Procedimientos para el cuidado de órganos ex vivo**

30 Prioridad:

**19.04.2006 US 793472 P**

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

**20.07.2017**

73 Titular/es:

**TRANSMEDICS, INC. (100.0%)  
200 MINUTEMAN ROAD, SUITE 302  
ANDOVER MA 01810, US**

72 Inventor/es:

**KYI, STANLEY;  
HAVNER, ROBERT;  
HASSANEIN, WALEED;  
KHAYAL, TAMER;  
SALEH, HESHAM;  
FATTAH, IHAB ABDEL y  
TRACHTENBERG, JON**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 625 850 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

Procedimientos para el cuidado de órganos *ex vivo*

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a procedimientos para el cuidado de órganos *ex vivo*. Más particularmente, en diversas realizaciones, la invención se refiere al cuidado de un órgano *ex vivo* en condiciones fisiológicas o casi fisiológicas.

10

**Antecedentes de la invención**

Las actuales técnicas de conservación de órganos implican normalmente el almacenamiento hipotérmico del órgano en una solución de conservación química en hielo. Estas técnicas utilizan diversas soluciones, ninguna de las cuales protege suficientemente el órgano de daños resultantes de isquemia. Dichas lesiones son particularmente indeseables cuando un órgano está destinado a ser trasplantado de un donante a un receptor.

15

Usando enfoques convencionales, dichas lesiones aumentan en función del periodo de tiempo que un órgano es mantenido *ex vivo*. Por ejemplo, en el caso de un pulmón, normalmente puede ser conservado *ex vivo* solamente durante de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas antes de que se vuelva inutilizable para trasplante. Un corazón normalmente puede ser conservado *ex vivo* solamente durante de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas antes de que se vuelva inutilizable para trasplante. Estos periodos de tiempo relativamente breves limitan el número de receptores a los que se puede llegar desde un sitio donante dado, restringiendo de este modo el conjunto de receptores para un órgano extraído. Incluso dentro de los límites de tiempo, los órganos pueden resultar, no obstante, dañados significativamente. Un problema significativo es que puede no haber ninguna indicación observable del daño. Debido a esto, se pueden trasplantar órganos en condiciones inferiores a las óptimas, dando como resultado disfunción u otras lesiones de órganos postrasplante. De este modo, sería deseable desarrollar técnicas que puedan prolongar el tiempo durante el cual se puede conservar un órgano en un estado sano *ex vivo*. Dichas técnicas reducirían el riesgo de insuficiencia del órgano postrasplante y ampliarían potenciales conjuntos de donantes y receptores.

30

La conservación eficaz de un órgano *ex vivo* proporcionaría también numerosos beneficios más. Por ejemplo, la conservación *ex vivo* prolongada permitiría una monitorización más cuidadosa y ensayos funcionales del órgano extraído. Esto permitiría, a su vez, la detección más temprana y la potencial reparación de defectos en el órgano extraído, reduciendo aún más la probabilidad de insuficiencia del órgano postrasplante. La capacidad de realizar reparaciones sencillas en el órgano permitiría también que muchos órganos con defectos menores se guardaran, mientras que las actuales técnicas de trasplante requieren que sean desechados.

35

Además, se puede conseguir una concordancia más eficaz entre el órgano y un receptor particular, reduciendo adicionalmente la probabilidad de eventual rechazo de órganos. Las actuales técnicas de trasplante dependen principalmente de la concordancia de los tipos sanguíneos de donante y receptor, que, por sí mismo, es un indicador relativamente no fiable de si el órgano será o no rechazado por el receptor. Un ensayo más preferido para compatibilidad de órganos es un ensayo de concordancia de antígeno leucocitario humano (HLA), pero los actuales enfoques de conservación de órganos isquémica en frío excluyen el uso de este ensayo, que a menudo requiere 12 horas o más para completarse.

45

Un cuidado de órganos *ex vivo* prolongado y fiable también proporcionaría beneficios fuera del contexto del trasplante de órganos. Por ejemplo, el cuerpo de un paciente, como un todo, puede tolerar normalmente niveles mucho más bajos de quimioterapia, bioterapia y radioterapia que muchos órganos particulares. Un sistema de cuidado de órganos *ex vivo* permitiría que un órgano fuera extirpado del cuerpo y tratado en aislamiento, reduciendo el riesgo de daño a otras partes del cuerpo.

50

La solicitud de patente PCT publicada No. 99/15011 se refiere al mantenimiento de un órgano extraído en un estado funcional y viable antes de la implantación. El aparato de perfusión de órganos incluye una cámara de conservación para almacenar el órgano durante el periodo de conservación. Se proporciona un circuito de perfusión que tiene una primera vía para proporcionar un fluido oxigenado al órgano, y una segunda vía para extraer fluido empobrecido del órgano. El aparato de perfusión también incluye un dispositivo asociado de forma operativa con el circuito de perfusión para mantener el órgano a una temperatura sustancialmente normotérmica.

55

La solicitud de patente de Estados Unidos No. 5.656.420 se refiere a la prolongación del tiempo de supervivencia de

60

tejido pulmonar de mamífero sometido a isquemia, mediante la cual dicho tejido es perfundido con una solución de conservación que comprende una dosis terapéutica del opioide delta DADLE ([D-Ala<sup>2</sup>,D-Leu<sup>5</sup>]-encefalina) en condiciones hipotérmicas.

- 5 El artículo publicado de N. C. Wright; D. N. Hopkinson; T. E. Shaw; y T. L. Hooper titulado: "A porcine ex vivo paracorporeal model of lung transplantation" describe una técnica que permite la perfusión de un pulmón de cerdo ventilado y aislado con un circuito veno-venoso extracorpóreo a partir de un animal de soporte. Los detalles de publicación de este artículo son: Laboratory animals, vol, 34, no. 1, 2000, páginas 56-62, XP002450330 Reino Unido.
- 10 El artículo publicado de MACCHIARINI P; MAZMANIAN G-M; ORIOL R; DE MONTPREVILLE V; DULMET E; FATTAL S; Y COL titulado "Ex vivo lung model of pig-to-human hyperacute xenograft rejection" se refiere al rechazo hiperagudo de pulmón en la combinación de xenotrasplante de cerdo a ser humano. Los detalles de publicación son JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, vol 114, no. 3, 1997 páginas 315-325, XP002450331 Estados Unidos.
- 15 El artículo publicado de EGAN Y COL se refiere a la evaluación ex vivo de pulmones humanos para idoneidad del trasplante. Los detalles de publicación son: THE ANNALS OF THORACIC SURGERY, ELSEVIER, ESTADOS UNIDOS, vol. 81, no. 4,1 abril de 2006, páginas 1205-1213, XP005350148.
- 20 En vista de lo anterior, se necesitan sistemas, procedimientos y dispositivos mejorados para el cuidado de un órgano ex vivo.

### **Resumen de la invención**

- 25 Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para perfundir un pulmón tal como se detalla en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se describen realizaciones ventajosas.

La invención aborda las deficiencias en el estado de la técnica proporcionando, en diversas realizaciones, sistemas, procedimientos, soluciones y dispositivos mejorados relacionados con el cuidado de órganos ex vivo portátil.

- 30 En un aspecto de la invención, la invención incluye un procedimiento para perfundir uno o más pulmones ex vivo durante un periodo de tiempo prolongado en un modo de mantenimiento del estado "de equilibrio". El procedimiento generalmente incluye la etapa de conectar los pulmones dentro de un circuito de perfusión de fluido, que incluye una bomba, una fuente de fluido, y una interfaz de flujo de fluido que permite que el fluido fluya dentro y fuera de los pulmones. El procedimiento también incluye las etapas de hacer fluir un fluido de perfusión al interior de los pulmones a través de una interfaz de arteria pulmonar y hacer fluir el fluido de perfusión fuera de los pulmones a través de una interfaz de vena pulmonar, ventilar los pulmones a través de una interfaz traqueal, que proporciona respiraciones periódicas que incluyen inspiración y espiración alternas de gas dentro y fuera de los pulmones, similares a la inspiración y la espiración por pulmones in-vivo, y proporcionar un gas respiratorio, que tiene una composición predeterminada de componentes gaseosos, a los pulmones para su uso en el metabolismo por los pulmones. En este procedimiento, el sistema de perfusión es llevado a un estado de equilibrio, donde el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones incluye componentes gaseosos en una primera composición que es sustancialmente constante a lo largo del tiempo, y el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones incluye componentes gaseosos en una segunda composición que es sustancialmente constante a lo largo del tiempo. Dado que los pulmones están separados del resto del cuerpo del donante, no es necesario suministrar requisitos metabólicos para el resto del cuerpo, de modo que, durante la perfusión en los sistemas descritos en el presente documento, se usa menos intercambio de gases que en pulmones in-vivo, y el requisito de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono se reduce. La composición de componentes gaseosos en el gas respiratorio se selecciona, por lo tanto, para proporcionar el oxígeno y el dióxido de carbono adecuados a los pulmones para metabolismo y control del pH del fluido de perfusión en una cantidad que se aproxima a los niveles fisiológicos.

- En una realización, se usa un enfoque de suministro de oxígeno traqueal para implementar el modo de mantenimiento. De acuerdo con este enfoque, uno o más pulmones explantados se dotan de instrumentos dentro del circuito de perfusión y se perfunden mediante un fluido de perfusión que está oxigenado a un nivel deseado antes de iniciar la perfusión de los pulmones. Durante la perfusión, el fluido de perfusión oxigenado fluye al interior de los pulmones explantados mediante la interfaz de arteria pulmonar y fluye fuera de los pulmones mediante la interfaz de vena pulmonar. Además, el gas respiratorio es suministrado a los pulmones mediante la primera fuente de gas a través de la interfaz traqueal, de modo que los pulmones explantados sean ventilados mediante un gas respiratorio en respiraciones periódicas a través de la interfaz traqueal con periodos de inspiración y espiración alternos. En particular, el gas de ventilación/respiratorio suministra una composición predeterminada de componentes gaseosos a

través de la interfaz traqueal. En ciertas implementaciones, el gas que fluye a través de la interfaz traqueal es una combinación que tiene al menos oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el oxígeno es de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% y el dióxido de carbono es de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% de la combinación. En una realización, la combinación de gas de ventilación/respiratorio es aproximadamente el 14% de oxígeno y aproximadamente el 5% de dióxido de carbono, y el resto es nitrógeno. En este modo, el gas que sale de los pulmones es retirado de los pulmones mediante la interfaz traqueal, por ejemplo, a través de una válvula de salida ubicada a lo largo de un conducto que se extiende desde la interfaz traqueal. Después de perfundir los pulmones durante un periodo de tiempo en este modo, se produce el estado de equilibrio cuando las primera y segunda composiciones gaseosas son sustancialmente la misma. Tras alcanzar el estado de equilibrio, los componentes de oxígeno y dióxido de carbono en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones y en el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones alcanzan una composición sustancialmente constante. Además, los pulmones se perfunden con el fluido de perfusión y se ventilan a través del conducto traqueal, mientras que el oxígeno, el dióxido de carbono y otros gases se mantienen en el fluido de perfusión a una composición de componentes gaseosos sustancialmente constante, y el gas suministrado a los pulmones a través de la interfaz traqueal difiere de la segunda composición gaseosa en una cantidad suficiente para suministrar el requisito metabólico de los pulmones, y, en ciertas realizaciones, las dos composiciones gaseosas difieren en una cantidad aproximada para soportar el requisito metabólico.

En otra realización, se usa un enfoque de respiración de nuevo de volumen traqueal aislado para implementar el modo de mantenimiento. En esta realización, uno o más pulmones explantados se dotan de instrumentos en primer lugar dentro del circuito de perfusión y se perfunden con un fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones mediante la interfaz de arteria pulmonar y fluye fuera de los pulmones mediante la interfaz de vena pulmonar. Una fuente de gas de ventilación se proporciona a los pulmones a través de la interfaz traqueal, y una o más mezclas de gas respiratorio, que contienen cada una una composición predeterminada de componentes gaseosos, se suministran al fluido de perfusión mediante un dispositivo de intercambio gaseoso (por ejemplo, un oxigenador) en el circuito de perfusión. En una realización ejemplar, un gas suministrado al dispositivo de intercambio gaseoso se premezcla para incluir una composición gaseosa deseada para infusión en el fluido de perfusión. En otra realización, gases que tienen diferentes composiciones son liberados de forma controlable desde las fuentes de gas apropiadas al oxigenador 1042 a velocidades y volúmenes que permiten que se obtenga la composición de mezcla gaseosa deseada.

En ciertas realizaciones, puede suministrarse una fuente de gas respiratorio al dispositivo de intercambio gaseoso que incluye una composición gaseosa de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 7% de dióxido de carbono, de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 14% de oxígeno, y siendo el resto nitrógeno. En este modo, la fuente de gas de ventilación se proporciona en un volumen aislado que establece una interfaz con otros fluidos y se intercambia con otros gases solamente a través de los alvéolos de los pulmones. En ciertas realizaciones, el volumen de gas aislado es proporcionado por una bolsa flexible. En ciertas realizaciones, el volumen de gas aislado es proporcionado por una manguera. Los componentes gaseosos en el volumen de gas aislado son capaces de alcanzar una composición constante mediante intercambio con los componentes gaseosos en el fluido de perfusión. El dióxido de carbono espirado es arrastrado de los pulmones por el fluido de perfusión circulante y es sustancialmente retirado del fluido de perfusión mediante mezcla con las una o más mezclas de gas que contienen oxígeno suministradas a través del dispositivo de intercambio gaseoso. En funcionamiento, los pulmones son ventilados durante la perfusión en este modo aplicando una fuerza de compresión al volumen aislado. A medida que el volumen aislado se comprime, sus componentes fluyen a través de la interfaz traqueal y al interior de los pulmones, donde los pulmones se hinchan y los componentes gaseosos se intercambian con componentes gaseosos en el fluido de perfusión a través de los alvéolos en los pulmones hinchados. A medida que la fuerza de compresión se retira de la manguera o bolsa flexible, los pulmones espiran. La aplicación y retirada de la fuerza de compresión se repite hasta que los componentes gaseosos que fluyen al interior de la interfaz traqueal alcanzan el equilibrio con los componentes en el fluido de perfusión.

Tras alcanzar un estado de equilibrio en el enfoque de respiración de nuevo de volumen traqueal aislado, los componentes de oxígeno y de dióxido de carbono en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones incluyen una composición sustancialmente constante y los componentes gaseosos en el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones también incluyen una composición sustancialmente constante. En ciertas realizaciones, una composición constante de un componente se consigue cuando la composición del componente varía a lo largo del tiempo en una cantidad menor de aproximadamente el 3%, menor de aproximadamente el 2%, menor de aproximadamente el 1% a lo largo del tiempo en una ubicación de muestreo dada dentro del sistema. Aunque en un estado de equilibrio en la técnica de volumen traqueal aislado, la composición de oxígeno y de dióxido de carbono en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones puede diferir de la composición de dichos componentes en el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones. En ciertas realizaciones, las composiciones de dichos

componentes en el fluido entrante difieren de las composiciones en el fluido saliente en cantidades sustancialmente equivalentes a la cantidad que resulta del metabolismo pulmonar. En ciertas realizaciones, el componente de oxígeno se mantiene durante la perfusión a una presión parcial en estado de equilibrio que es mayor en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones que en el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones. En ciertas realizaciones, el componente de dióxido de carbono se mantiene durante la perfusión a una presión parcial en estado de equilibrio que es menor en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones que en el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones.

En ciertas realizaciones del modo de mantenimiento, la composición de componentes gaseosos en el fluido de perfusión se selecciona para proporcionar presiones parciales en estado de equilibrio de los componentes gaseosos dentro del fluido circulante en un intervalo entre una composición gaseosa arterial predeterminada y una composición gaseosa venosa predeterminada. En ciertas realizaciones, la composición gaseosa arterial predeterminada es composición gaseosa de sangre arterial fisiológica, y la composición gaseosa venosa predeterminada es composición gaseosa de sangre venosa fisiológica. Por ejemplo, la composición del componente de oxígeno en el fluido de perfusión puede estar a una presión parcial que es mayor que una composición del componente de oxígeno en sangre venosa fisiológica y menor que una composición del componente de oxígeno en sangre arterial fisiológica. Más específicamente, esta presión parcial del componente de oxígeno en el fluido de perfusión puede estar entre aproximadamente 60 mmHg y aproximadamente 100 mmHg, entre aproximadamente 80 mmHg y aproximadamente 90 mmHg, o entre aproximadamente 83 mmHg y aproximadamente 85 mmHg. Además, la composición del componente de dióxido de carbono en el fluido de perfusión está a una presión parcial que es menor que una composición del componente de dióxido de carbono en sangre venosa fisiológica y mayor que una composición del componente de dióxido de carbono en sangre arterial fisiológica. Más específicamente, esta presión parcial del componente de dióxido de carbono en el fluido de perfusión puede estar entre aproximadamente 40 mmHg y aproximadamente 50 mmHg, o entre aproximadamente 42 mmHg y aproximadamente 50 mmHg.

En ciertas realizaciones del modo de mantenimiento, una o más sustancias terapéuticas son suministradas a los pulmones durante la perfusión. Las una o más sustancias terapéuticas pueden seleccionarse de entre fármacos antimicrobianos, vasodilatadores y antiinflamatorios. Las una o más sustancias terapéuticas también pueden seleccionarse de entre isuprel, flolan, prostaciclina y donadores de óxido nítrico. Además, las una o más sustancias terapéuticas pueden administrarse a los pulmones a través de la interfaz traqueal mediante un nebulizador, o al fluido de perfusión a través de una bolsa de solución de mantenimiento, o por inyección directamente al interior del depósito de fluido de perfusión en el punto de uso.

En ciertas realizaciones del modo de mantenimiento, el fluido de perfusión se mantiene y se proporciona a los pulmones a una temperatura cercana a la fisiológica. De acuerdo con una implementación, el fluido de perfusión emplea un fluido de perfusión basado en producto sanguíneo para imitar de forma más precisa las condiciones fisiológicas normales. En realizaciones alternativas, se usa una solución de sustituto sanguíneo sintético, mientras que en otras realizaciones, la solución puede contener un producto sanguíneo en combinación con un producto sustituto sanguíneo. El fluido de perfusión puede incluir un producto sanguíneo, tal como sangre completa, y puede estar parcial o completamente empobrecido en leucocitos y/o plaquetas.

En ciertas realizaciones, pueden realizarse una o más ensayos en los pulmones mientras se mantienen en el circuito de perfusión para cuidado *ex vivo*. Por ejemplo, se pueden medir los niveles de un gradiente de oxígeno arterio-venoso (AV) entre el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones y el que fluye fuera de los pulmones, Los niveles de saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones y el que fluye fuera de los pulmones también pueden medirse, al igual que la velocidad de ventilación de resistencia vascular pulmonar, volumen corriente, presión respiratoria máxima y presión positiva al final de la espiración (PEEP).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, la invención incluye un sistema de cuidado de pulmones para perfundir uno o más pulmones *ex vivo*. El sistema ejemplar incluye un módulo de usos múltiples portátil y una estructura desechable de un solo uso que está dimensionada y conformada para engancharse con el módulo de usos múltiples. El módulo de un solo uso también incluye un conjunto de cámara del pulmón montado en la estructura desechable. El sistema ejemplar también incluye una bomba adaptada para suministrar un fluido de perfusión al conjunto de cámara del pulmón. El conjunto de cámara del pulmón incluye una interfaz de arteria pulmonar para permitir un flujo del fluido de perfusión al interior de los pulmones, una interfaz traqueal para permitir ventilación de los pulmones, y una interfaz de vena pulmonar para permitir que el fluido de perfusión fluya fuera de los pulmones. Además, el módulo de un solo uso puede incluir una fuente de gas respiratorio que tiene una composición de componentes gaseosos predeterminada. En ciertas realizaciones, la fuente de gas respiratorio está incluida en el módulo de usos múltiples.

En ciertas realizaciones, la interfaz de vena pulmonar del sistema de cuidado de pulmones incluye una parte de la aurícula izquierda del donante, que es amputada del donante en el momento del explante de los pulmones. Una parte de la aurícula izquierda, conocida como manguito auricular izquierdo, se deja colgando libremente de los pulmones y está expuesta al conjunto de cámara del pulmón para permitir que el fluido de perfusión fluya desde los pulmones hasta el conjunto de cámara del pulmón. En ciertas realizaciones, la interfaz de vena pulmonar incluye una canulación al manguito auricular izquierdo. En un ejemplo de canulación al manguito auricular izquierdo, se forma una conexión semisellable entre el manguito auricular izquierdo y una cánula que dirige el fluido de perfusión a un depósito. La conexión semisellable puede estar formada por un dispositivo conector que empareja la cánula con el manguito auricular izquierdo, y la conexión puede ser liberable. En un aspecto, el dispositivo conector incluye una primera superficie para acoplar el manguito auricular izquierdo y una segunda superficie para acoplar la cánula. En un aspecto, la primera superficie del dispositivo conector incluye una pluralidad de perforaciones para acoplar una pluralidad de partes del manguito auricular izquierdo. El manguito auricular izquierdo también puede extenderse verticalmente por encima de los pulmones y encajar de forma semisellable dentro de una cánula que se extiende verticalmente, donde la cánula tiene una sección transversal con un diámetro que es mayor que un diámetro del manguito auricular izquierdo. La cánula puede encajar de forma holgada alrededor del manguito auricular izquierdo. En otras prácticas, la canulación del manguito auricular izquierdo puede formarse sellando una parte de punta de la cánula sustancialmente dentro de un bolsillo formado por el manguito auricular izquierdo. En otra realización más, la interfaz de vena pulmonar incluye el manguito auricular izquierdo dispuesto en una interfaz en forma de copa dentro del conjunto de cámara del pulmón para permitir que el fluido de perfusión fluya desde los pulmones y fuera del conjunto de cámara del pulmón mediante un conducto de salida acoplado a la interfaz en forma de copa. La interfaz en forma de copa puede incluir adicionalmente múltiples aberturas a alturas respectivas a lo largo de una pared lateral de la interfaz, y las aberturas están en comunicación fluida con una válvula selectora. La válvula selectora se usa para extraer de forma controlable el fluido de perfusión en la interfaz en forma de copa fuera del conjunto de cámara del pulmón a través de una seleccionada de las múltiples aberturas y a través del conducto de salida. Por lo tanto, el fluido de perfusión es capaz de llenar la interfaz en forma de copa a una altura donde la abertura seleccionada está ubicada, con el fin de crear un nivel deseado de contrapresión sobre las venas pulmonares.

En ciertas realizaciones del conjunto de cámara del pulmón, una carcasa está montada dentro del conjunto de cámara del pulmón para soportar los pulmones. La carcasa impide sustancialmente que los pulmones contacten con al menos una pared del conjunto de cámara del pulmón. La carcasa puede ser rígida o flexible, y está configurada para distribuir el peso de los pulmones de la forma más uniforme posible alrededor de la superficie de los pulmones. De esta manera, se cree que la presión sobre los alvéolos de los pulmones puede reducirse. En una práctica, la carcasa incluye una membrana flexible, tal como un paño, una malla u otra tela, que suspende los pulmones dentro del conjunto de cámara del pulmón. En otra práctica, la carcasa tiene una forma de una caja torácica rígida o flexible que tiene, opcionalmente, una estructura de diafragma y/o acolchado.

El sistema también puede incluir un calentador para mantener el fluido de perfusión proporcionado al pulmón a una temperatura cercana a la fisiológica. El sistema puede incluir adicionalmente un dispositivo de intercambio gaseoso en comunicación fluida con al menos un suministro de gas y el fluido de perfusión, estando el dispositivo de intercambio gaseoso adaptado para modular de forma controlable la composición de un componente gaseoso en el fluido de perfusión. En ciertas realizaciones, el dispositivo de intercambio gaseoso (por ejemplo, un oxigenador) incluye un conmutador de selección de gas para seleccionar de entre una pluralidad de suministros de gas para modular la composición de un componente gaseoso en el fluido de perfusión. El sistema puede incluir además un dispositivo de respiración para proporcionar un suministro de gas a través de la interfaz traqueal. Para hacer funcionar el sistema en el modo traqueal aislado, un compartimento de volumen puede estar canulado a un conducto traqueal de los pulmones y adaptado para ventilar los pulmones durante la perfusión,

En otro aspecto, se describe un procedimiento para hacer funcionar un circuito de perfusión en un modo de evaluación. Uno o más pulmones pueden ser evaluados para idoneidad para trasplante durante el modo de evaluación. El procedimiento incluye posicionar los pulmones en un circuito de perfusión *ex vivo*, hacer fluir un fluido de perfusión al interior de los pulmones a través de una interfaz de arteria pulmonar, y hacer fluir el fluido de perfusión fuera de los pulmones a través de una interfaz de vena pulmonar, estando el fluido de perfusión a una temperatura fisiológica. Además, el procedimiento incluye proporcionar gas que contiene oxígeno a los pulmones a través de una interfaz traqueal. Los niveles de oxígeno en el gas pueden ajustarse para permitir la evaluación a diversos niveles de composición de oxígeno. El gas puede comprender aproximadamente el 100% de oxígeno, menos del 100% de oxígeno, menos de aproximadamente el 75% de oxígeno, menos de aproximadamente el 50% de oxígeno, menos de aproximadamente el 25% de oxígeno, o nada de oxígeno. En ciertas realizaciones, este gas puede ser de la misma composición que el aire ambiente.

60

El modo de evaluación es útil, por ejemplo, para realizar ensayos para evaluar la capacidad de transferencia de gas de los pulmones determinando la saturación de oxígeno o dióxido de carbono o la presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión tanto antes como después de que fluya a través de los pulmones. Para realizar este ensayo en el modo de evaluación, se usa una fuente de gas con bajo contenido de oxígeno para ajustar el contenido de gas del fluido de perfusión de modo que el fluido se asemeje al de la sangre venosa periférica. La composición gaseosa sanguínea del fluido de perfusión se monitoriza a continuación tomando mediciones de muestra de saturación o presión parcial de oxígeno de componentes de gas en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones mediante la interfaz de arteria pulmonar y que fluye fuera de los pulmones mediante la interfaz de vena pulmonar. Las mediciones de saturación o presión parcial de oxígeno de la arteria pulmonar y la vena pulmonar resultantes, recogidas durante un periodo de tiempo después de que comienza la ventilación, se comparan a continuación entre sí para identificar una diferencia máxima que es representativa de la capacidad de transferencia de gas de los pulmones.

Pueden realizarse otras evaluaciones en los pulmones dotados de instrumentos. Estas evaluaciones incluyen medir una concentración de oxígeno inspirado fraccional, medir un gradiente de oxígeno arterio-venoso (AV) entre el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones y el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones, medir un gradiente de oxígeno arterial alveolar (AA), medir un volumen corriente, medir la saturación o oxígeno de hemoglobina sanguínea o la presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión que fluye al interior y fuera de los pulmones, y medir la PEEP.

En ciertos ejemplos del modo de evaluación, se aplica una fuerza de succión a través de la interfaz traqueal para limpiar los alvéolos de los pulmones de restos. Los restos de los alvéolos pulmonares también pueden limpiarse haciendo que los pulmones inspiren respiraciones que son de volumen variable. Por ejemplo, en respiración en suspiros, las respiraciones incluyen una primera respiración que tiene un volumen que es mayor que el volumen de al menos dos respiraciones siguientes.

En otro aspecto, se describen composiciones y soluciones para infusión en un fluido de perfusión que se usa para perfundir los pulmones antes del trasplante. Las soluciones incluyen una composición sustancialmente libre de células, donde las composiciones comprenden uno o más carbohidratos que incluyen dextrano, y una pluralidad de aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina o cisteína.

Además, se describen: un conjunto de cámara del pulmón dimensionado y configurado para contener uno o más pulmones durante cuidado *ex vivo*; un depósito para contener y opcionalmente, desespumar y/o filtrar un volumen de fluido de perfusión; una bomba de fluido de perfusión para bombear/hacer circular fluido de perfusión hasta y desde los pulmones extraídos; un conjunto calentador para mantener la temperatura del fluido de perfusión en o cerca de temperaturas fisiológicas; un dispositivo de intercambio gaseoso para intercambiar gases con el fluido de perfusión en el sistema; un subsistema nutricional para reponer nutrientes en el fluido de perfusión a medida que son metabolizados por los pulmones y para proporcionar conservantes al fluido de perfusión para reducir, por ejemplo, isquemia, edema y/u otras lesiones relacionadas con reperfusión a los pulmones; un subsistema sensor para monitorizar, por ejemplo, temperatura, presión, caudal y/u oxigenación del fluido de perfusión, y/o los diversos componentes empleados para mantener las condiciones de flujo adecuadas hasta y desde los pulmones; una interfaz del operador para ayudar a un operador a hacer funcionar el sistema de monitorización y/o el estado de los pulmones, y/o para permitir al operador ajustar diversos parámetros de funcionamiento; un subsistema de potencia para proporcionar potencia tolerante a averías al sistema de cuidado de órganos; y un subsistema de control para controlar el funcionamiento del sistema de cuidado de órganos.

Operativamente, en una práctica, los pulmones se extraen de un donante y se dotan de instrumentos para el conjunto de cámara del pulmón mediante procesos descritos anteriormente. La bomba de fluido de perfusión bombea fluido de perfusión desde un depósito hasta el conjunto calentador. El conjunto calentador calienta el fluido de perfusión a o cerca de una temperatura fisiológica normal. De acuerdo con una realización, el conjunto calentador calienta el fluido de perfusión a entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 37° C, o entre aproximadamente 34° C y 37° C. Desde el conjunto calentador, el fluido de perfusión fluye hasta una primera interfaz en el conjunto de cámara del pulmón. También denominada interfaz de arteria pulmonar, la primera interfaz está canulada al tejido vascular de la arteria pulmonar mediante un conducto ubicado dentro del conjunto de cámara del pulmón. El fluido de perfusión fluye a continuación fuera de los pulmones a través de la vena pulmonar mediante una segunda interfaz en el conjunto de cámara del pulmón. La segunda interfaz, también denominada interfaz de vena pulmonar, conecta con el resto del circuito de perfusión tal como se ha descrito anteriormente. Opcionalmente, se permite drenar a la vena pulmonar directamente en el conjunto de cámara del pulmón sin canulación. Desde la interfaz de vena pulmonar, el fluido de perfusión fluye de vuelta a un depósito de fluido, donde puede ser infundido con nutrientes antes de la recirculación a través del circuito de perfusión.

- Cuando es aplicable (por ejemplo, durante el modo de volumen traqueal aislado), un dispositivo de intercambio gaseoso se posiciona dentro del circuito de perfusión entre el depósito de fluido y el conjunto de cámara del pulmón. El dispositivo de intercambio gaseoso recibe un gas procedente de una fuente de gas externa o incorporada y aplica
- 5 gas (por ejemplo, oxígeno, una mezcla de oxígeno y dióxido de carbono, o una mezcla de oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno) al fluido de perfusión antes de hacer fluir el fluido al interior de los pulmones. Como alternativa, los niveles de oxígeno y otros gases sanguíneos pueden determinarse extrayendo muestras de fluido del fluido de perfusión y analizando las muestras en un analizador de gas sanguíneo disponible en el mercado o usando sensores de presión parcial incorporados en el sistema. El sistema puede incluir uno o más sensores de saturación de
- 10 oxígeno para medir el nivel de saturación de oxígeno del fluido de perfusión para garantizar que el fluido de perfusión se mantiene a niveles de oxígeno fisiológicos u otros definidos por el usuario. En las realizaciones donde el fluido de perfusión está basado en un producto sanguíneo, contiene glóbulos rojos (es decir, células que transportan oxígeno). Opcionalmente, los sensores de oxígeno también proporcionan una medición del hematocrito de la concentración de glóbulos rojos en el fluido de perfusión.
- 15 El subsistema nutricional infunde el fluido de perfusión con un suministro de soluciones de mantenimiento a medida que el fluido de perfusión fluye a través del sistema, y en algunas realizaciones, mientras está en el depósito. De acuerdo con una característica, las soluciones de mantenimiento incluyen nutrientes, tales como glucosa. De acuerdo con otra característica, las soluciones de mantenimiento incluyen un suministro de sustancias terapéuticas, vasodilatadores, estabilizantes endoteliales, y/o conservantes para reducir edema y proporcionar soporte endotelial a los pulmones.
- 20 De acuerdo con otra práctica, el fluido de perfusión incluye sangre extraída del donante a través de un proceso de exanguinación durante la extracción de los pulmones. Inicialmente, la sangre procedente del donante se carga en el depósito y las ubicaciones de canulación en el conjunto de cámara del pulmón se evitan con un conducto de derivación para permitir un flujo en modo normal del fluido de perfusión a través del sistema sin que esté presente un pulmón. Antes de canular los pulmones extraídos, el sistema puede cebarse haciendo circular la sangre del donante exanguinado a través del sistema para calentarla y/o filtrarla, y, si se desea, oxigenarla.
- 25 En una realización, el módulo de usos múltiples portátil incluye una carcasa portátil construida sobre un bastidor portátil, y el módulo desechable de un solo uso incluye una estructura desechable, tal como una carcasa o un marco. Para reducir el peso, en una configuración, la estructura desechable junto con diversos componentes del módulo de un solo uso están formadas de plástico moldeado tal como policarbonato, y el bastidor del módulo de usos múltiples está formado de materiales moldeados tales como policarbonato o materiales compuestos de fibra de carbono. De acuerdo con una característica, la estructura desechable de un solo uso cargada pesa menos de aproximadamente
- 30 12 libras y el módulo de un solo uso cargado pesa menos de aproximadamente 18 libras. De acuerdo con otra característica, la carcasa y el bastidor de usos múltiples descargados con componentes pesa menos de aproximadamente 50 libras, y cuando está cargada con un módulo de usos múltiples, baterías, gas, soluciones de mantenimiento, fluido de perfusión y un órgano, pesa aproximadamente 85 libras o menos. De acuerdo con otra
- 35 ventaja, el sistema de la invención que incluye módulos tanto de un solo uso como de usos múltiples, exclusivos de cualquier fluido de perfusión, nutriente, conservante u otros, baterías y suministro de gas, pesa menos de aproximadamente 65 libras.
- 40 La estructura desechable de un solo uso (por ejemplo, marco o carcasa) está dimensionada y conformada para engancharse con el bastidor portátil del módulo de usos múltiples para interoperación eléctrica, mecánica, de gas y fluido con el módulo de usos múltiples. De acuerdo con una característica, los módulos de usos múltiples y de un solo uso se comunican entre sí mediante una interfaz óptica, que entra en alineamiento óptico automáticamente en el momento en que el módulo desechable de un solo uso es instalado en el módulo de usos múltiples portátil. De acuerdo con otra característica, el módulo de usos múltiples portátil proporciona potencia al módulo desechable de
- 45 un solo uso mediante conexiones accionadas por resorte, que también se conectan automáticamente en el momento en que el módulo desechable de un solo uso es instalado en el módulo de usos múltiples portátiles. De acuerdo con una característica, la interfaz óptica y las conexiones accionadas por resorte garantizan que la conexión de potencia y de datos entre los módulos individuales y múltiples no se pierden debido a empujones, por ejemplo, durante el transporte sobre terreno rugoso.
- 50 En diversas configuraciones, el conjunto de cámara del pulmón se monta en la estructura desechable.
- 55 En una configuración, los diversos sensores asociados con el conjunto calentador, el dispositivo de intercambio gaseoso y/o la bomba de fluido de perfusión están incluidos en el módulo de un solo uso desechable. Sin embargo, éste no es necesariamente el caso, por ejemplo, con respecto a sensores que no contactan con el fluido de
- 60

perfusión. De acuerdo con un ejemplo, el módulo desechable de un solo uso emplea un sensor de oxígeno que incluye una cubeta en línea a través de la cual pasa el fluido de perfusión, una fuente óptica para dirigir luz en el fluido de perfusión que pasa a través de la cubeta, y un sensor óptico para medir una cualidad óptica del fluido de perfusión que pasa a través de la cubeta. Preferentemente, la cubeta en línea se fija de forma continua o de forma sustancialmente continua a un conducto de flujo de fluido de perfusión para reducir la turbulencia en el fluido de perfusión y proporciona una o más mediciones precisas. La configuración continua o sustancialmente continua también reduce el daño a cualesquiera componentes basados en sangre del fluido de perfusión.

De acuerdo con una configuración adicional, el módulo de un solo uso desechable incluye la pluralidad mencionada anteriormente de cámaras de distensibilidad en línea ubicadas, por ejemplo, en una salida de la bomba de fluido de perfusión, una salida del dispositivo de intercambio gaseoso o una salida del conjunto calentador. En una configuración adicional, el módulo de un solo uso desechable incluye una pluralidad de orificios para muestrear fluidos del conjunto de cámara del pulmón.

En un aspecto adicional, se divulga un procedimiento de transporte de uno o más pulmones ex vivo, que incluye las etapas de colocar los pulmones para trasplante en una cámara protectora de un sistema de cuidado de órganos portátil, bombear un fluido de perfusión al interior de los pulmones mediante una arteria pulmonar de los pulmones, proporcionar un flujo del fluido de perfusión fuera de los pulmones mediante una vena pulmonar de los pulmones, y transportar los pulmones en el sistema de cuidado de órganos portátil desde un sitio de donante hasta un sitio de receptor mientras se bombea el fluido de perfusión al interior de una arteria de los pulmones.

Éstas y otras características y ventajas de la invención se describen con más detalle a continuación con respecto a realizaciones ilustrativas de la invención.

**Breve descripción de los dibujos**

Las siguientes figuras representan realizaciones ilustrativas de la invención en las cuales números de referencia similares se refieren a elementos similares. Estas realizaciones representadas pueden no estar dibujadas a escala y deben entenderse como ilustrativas de la invención y no como limitantes, estando a cambio el alcance de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas.

La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de cuidado de órganos portátil de acuerdo con un ejemplo ilustrativo.  
 La figura 2 es un diagrama que representa un corazón extraído.  
 La figura 3 es un diagrama conceptual que representa el corazón extraído de la figura 2 interconectado con el sistema de cuidado de órganos de la figura 1 en una configuración de modo de flujo normal.  
 La figura 4 es un diagrama conceptual que representa el corazón extraído de la figura 2 interconectado con el sistema de cuidado de órganos de la figura 1 en una configuración de modo de flujo retrógrado.  
 Las figuras 5A-5F muestran diversas vistas de un conjunto de cámara de órganos del tipo empleado en el sistema de cuidado de órganos de la figura 1.  
 Las figuras 6A-6F muestran diversas vistas de un conjunto calentador por perfusión del tipo empleado en el sistema de cuidado de órganos de la figura 1.  
 La figura 7 muestra una vista más detallada de un elemento calentador resistivo ejemplar del tipo empleado en el conjunto calentador de las figuras 6A-6F.  
 Las figuras 8A-8C muestran diversas vistas de un conjunto de interfaz de bomba de fluido de perfusión.  
 La figura 9 muestra una vista en perspectiva de un lado del impulsor de bomba de un conjunto de bomba de fluido de perfusión del tipo representado en la figura 1, junto con un soporte para montaje con el conjunto de interfaz de bomba de perfusión.  
 La figura 10 muestra una vista lateral del conjunto de interfaz de bomba de fluidos de perfusión de las figuras 8A-8C emparejado con el lado del impulsor de bomba del conjunto de bomba de fluido de perfusión de la figura 9.  
 La figura 11 representa un diagrama de bloques de un esquema de control ilustrativo para controlar el funcionamiento del sistema de cuidado de órganos de la figura 1.  
 La figura 12 es un diagrama de bloques de un subsistema de adquisición de datos ejemplar del tipo que puede emplearse con un sistema de cuidado de órganos ilustrativo de la figura 1.  
 La figura 13 es un diagrama de bloques de un subsistema del control de calentamiento ejemplar del tipo que puede emplearse para mantener la temperatura del fluido de perfusión en el sistema de cuidado de órganos ilustrativo de la figura 1.  
 La figura 14 es un diagrama de bloques de un subsistema de gestión de potencia ejemplar del tipo que puede emplearse en el sistema de cuidado de órganos ilustrativo de la figura 1.  
 La figura 15 es un diagrama de bloques de un subsistema de control de bombeo ejemplar del tipo que

puede emplearse para controlar el funcionamiento de un conjunto de bomba de fluido de perfusión en el sistema de cuidado de órganos ilustrativo de la figura 1.

La figura 16 es una gráfica que representa una onda r con la cual el subsistema de control de bombeo de la Figura 15 se sincroniza.

5 Las figuras 17A-17J representan pantallas de visualización ejemplares del tipo que pueden ser empleadas con una interfaz del operador.

Las figuras 18A y 18B muestran una implementación ejemplar del sistema de la figura 1.

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

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

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

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

Las figuras 21B y 21C muestran la instalación de un módulo desechable de un solo uso en el módulo de usos múltiples usando el soporte de montaje de la figura 21A.

20 Las figuras 22A-22C muestran mecanismos ejemplares para establecer automáticamente interconexiones electro-ópticas entre el módulo desechable de un solo uso y el módulo de usos múltiples durante la instalación de las figuras 21B y 21C.

Las figuras 23A-23C muestran diversas vistas del sistema de las figuras 18A y 18B con todas las paredes externas retiradas.

La Figura 23D es un diagrama conceptual que muestra las interacciones entre las placas de circuitos de las figuras 23A-23C.

25 Las Figuras 24A-24E muestran diversas vistas en perspectiva superior de un módulo desechable de un solo uso.

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

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

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

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

35 La figura 29A es un diagrama de flujo que representa un proceso en el lado del donante para extirpar un órgano de un donante y colocarlo en el sistema de cuidado de órganos de la figura 1.

La figura 29B es un diagrama que representa un corazón extraído con sitios de sutura y canulación.

La figura 30 es un diagrama de flujo que representa un proceso en el lado del receptor para retirar un órgano del sistema de cuidado de órganos de la figura 1 y trasplantarlo en un receptor.

40 La figura 31 representa un gráfico que demuestra la estabilidad de los electrolitos para un órgano que está experimentando perfusión en modo directo.

La figura 32 representa un gráfico que demuestra la estabilidad de los electrolitos para un órgano que está experimentando perfusión en modo retrógrado.

La figura 33 representa un gráfico que demuestra el perfil de gas sanguíneo arterial para un órgano que está experimentando perfusión.

45 La figura 34 es un diagrama esquemático de un sistema de cuidado de pulmones portátil con un módulo desechable configurado.

La figura 35A es un diagrama que representa un par de pulmones extraídos.

La figura 35B es un diagrama que representa un único pulmón extraído.

50 La figura 36 es un diagrama que representa una parte del circuito pulmonar de un cuerpo a partir de la cual puede extraerse al menos un pulmón.

La figura 37 es un diagrama de flujo que representa un proceso ejemplar para implementar un modo de funcionamiento de mantenimiento dentro del sistema de cuidado de pulmones de la figura 34.

La figura 38 es un diagrama de flujo que representa otro proceso ejemplar para implementar un modo de funcionamiento de mantenimiento dentro del sistema de cuidado de pulmones de la figura 34.

55 La figura 39 muestra datos de medición ejemplares recopilados durante un modo de funcionamiento de mantenimiento del sistema de cuidado de pulmones.

La figura 40 es un diagrama de flujo que representa un proceso ejemplar para implementar un modo de funcionamiento de evaluación dentro del sistema de cuidado de pulmones de la figura 34.

60 La figura 41 muestra una realización del módulo desechable configurado para conservar los pulmones extraídos de la figura 35A.

La figura 42 muestra otra realización del módulo desechable configurado para conservar los pulmones extraídos de la figura 35A.

La figura 43 muestra otra realización más del módulo desechable configurado para conservar los pulmones extraídos de la figura 35A.

5 La figura 44 representa una vista superior y una vista de perfil de un conjunto de cámara del pulmón ejemplar empleado en el módulo desechable de un solo uso ilustrativo de las figuras 41-43.

La figura 45 representa una vista superior y una vista de perfil de otro conjunto de cámara del pulmón ejemplar empleado en el módulo desechable de un solo uso ilustrativo de las figuras 41-43.

10 La figura 46 representa una vista superior y una vista de perfil de otro conjunto de cámara del pulmón ejemplar empleado en el módulo desechable de un solo uso ilustrativo de las figuras 41-43.

La figura 47 representa una vista superior y una vista de perfil de otro conjunto más de cámara del pulmón ejemplar empleado en el módulo desechable de un solo uso ilustrativo de las figuras 41-43.

La figura 48A y la figura 48B muestran diversas vistas de un dispositivo conector ejemplar usado para canular el par de pulmones extraídos de la figura 35A.

15 La figura 49A y la figura 49B muestran diversas vistas de otro dispositivo conector ejemplar usado para canular el par de pulmones extraídos de la figura 35A.

La figura 50A y la figura 50B muestran diversas vistas de otro dispositivo conector ejemplar más usado para canular el par de pulmones extraídos de la figura 35A.

20 La figura 51A representa una disposición ilustrativa para canular el par de pulmones extraídos de la figura 35A.

La figura 51B representa una interfaz en forma de copa ejemplar.

La figura 52 representa una pantalla ilustrativa para visualización y representación gráfica en tiempo real de datos recopilados del sistema de cuidado de pulmones de la figura 34.

25 La figura 53 es un diagrama de flujo que representa un proceso en el lado del donante para pulmones de un donante y colocarlos en el sistema de cuidado de pulmones de la figura 34.

La figura 54 es un diagrama de flujo que representa un proceso en el lado del receptor para retirar pulmones del sistema de cuidado de pulmones de la figura 34 y trasplantarlos en un receptor.

### **Descripción detallada**

30

Como se ha descrito anteriormente en resumen, la invención proporciona en general enfoques mejorados para el cuidado de órganos *ex vivo*. Más particularmente, en diversas realizaciones, la invención está dirigida a mejorar sistemas y procedimientos para el mantenimiento de un órgano en un entorno portátil *ex vivo*. De acuerdo con una mejora, el sistema de mantenimiento de órganos mantiene un corazón latiendo en o cerca de condiciones fisiológicas normales. Con este fin, el sistema hace circular un fluido de perfusión enriquecido con nutrientes, oxigenado hacia el corazón a temperatura, presión y caudal cercanos a los fisiológicos. En otras realizaciones, el sistema mantiene otros órganos, tales como uno o más pulmones, en o cerca de condiciones fisiológicas normales. De acuerdo con una implementación, el sistema emplea una solución de fluido de perfusión que imita más exactamente las condiciones fisiológicas normales. En un ejemplo, el fluido de perfusión es un producto basado en sangre. En ejemplos alternativos, la solución está basada en un sustituto sanguíneo sintético. En otras realizaciones la solución puede contener un producto sanguíneo en comparación con un producto sustituto sanguíneo. El producto sanguíneo puede derivarse de sangre del donante o sangre de un banco de sangre.

45 De acuerdo con diversas realizaciones ilustrativas, las mejoras de la invención permiten que un órgano sea mantenido *ex vivo* durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, que superan 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 o más horas. Dichos tiempos de mantenimiento *ex vivo* prolongados expanden la reserva de receptores potenciales para órganos de donantes, haciendo que la distancia geográfica entre los donantes y los receptores sea menos importante. Los tiempos de mantenimiento *ex vivo* prolongados de la invención también proporcionan el tiempo necesario para una mejor comparación genética y de HLA entre los órganos del donante y los receptores de órganos, incrementando la probabilidad de un resultado favorable. La capacidad de mantener el órgano en una condición de funcionamiento cercana a la fisiológica también permite que un facultativo evalúe la función del órgano *ex vivo*, incrementando adicionalmente la probabilidad del éxito del trasplante. En algunos aspectos, el tiempo de mantenimiento prolongado permite que los operadores médicos realicen reparaciones en los órganos del donante con defectos menores. De acuerdo con otra ventaja, los tiempos de mantenimiento de órganos *ex vivo* incrementados de la invención permiten que un órgano sea extirpado de un paciente, tratado aisladamente *ex vivo*, y luego puesto de nuevo en el cuerpo del paciente. Dicho tratamiento puede incluir, sin limitación, tratamientos farmacéuticos, terapias con gas, tratamientos quirúrgicos, quimioterapias, bioterapias, terapias genéticas y/o de radiación.

60 Los procedimientos ilustrativos de la invención se describen a continuación en el siguiente orden. En primer lugar, se

describen los componentes de un sistema de cuidado de órganos ilustrativo 100 para uso con un corazón. En segundo lugar, se describe un 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 describen los sistemas y procedimientos de control ilustrativos para el sistema 100. En quinto lugar, se describe una interfaz de usuario 5 ilustrativa. En sexto lugar, se describen las características mecánicas del sistema 100 con mayor detalle con respecto a una implementación ejemplar. En séptimo lugar, se describen procedimientos ejemplares para emplear el sistema 100 durante un procedimiento de extracción, transporte y trasplante de un órgano. En octavo lugar, se describen implementaciones ilustrativas de un sistema 1000 que adapta el sistema 100 para conservar pulmones, y en noveno lugar se presentan soluciones de perfusión, nutricionales y conservantes ilustrativas adecuadas para uso 10 con el sistema 1000.

Volviendo a los ejemplos ilustrativos, la figura 1 representa un diagrama esquemático de un sistema de cuidado de órganos portátil 100. La figura 2 muestra un dibujo conceptual de un corazón 102, el cual puede ser conservado/mantenido *ex vivo* por el sistema de cuidado de órganos 100 de la invención. Con referencia a las 15 figuras 1 y 2, el sistema ilustrativo 100 incluye un conjunto de cámara de órganos 104 para contener el corazón 102 durante el mantenimiento *ex vivo*, un depósito 160 para mantener, desespumar y filtrar el fluido de perfusión 108, una boquilla 774 para la carga del fluido de perfusión 108 en el depósito 160 y una boquilla 762 para aplicar sustancias terapéuticas al fluido 108 contenido en el depósito 160, una bomba de fluido de perfusión 106 para bombear/hacer circular el fluido de perfusión 108 hacia y desde el corazón extraído 102; un conjunto calentador 110 20 para mantener la temperatura del fluido de perfusión 108 en o cerca de temperaturas fisiológicas; una válvula selectora del modo de flujo 112 para conmutar entre los modos de flujo normal y aórtico retrógrado (también denominados "modo de flujo normal" y " modo de flujo retrógrado", respectivamente); un oxigenador 114 para reoxigenar el fluido de perfusión 108 después de ser expulsado por el corazón 102; un subsistema nutricional 115 para reponer los nutrientes 116 en el fluido de perfusión 108 a medida que son metabolizados por el corazón 102 y 25 para proporcionar conservantes adicionales 118 al fluido de perfusión para reducir, por ejemplo, la isquemia y/o otras lesiones relacionadas con la reperusión en el corazón 102. El sistema ilustrativo 100 también incluye una pluralidad de sensores, incluyendo sin limitación: sensores de temperatura 120, 122 y 124; sensores de presión 126, 128, 130 y 132; sensores de caudal de perfusión 134, 136 y 138; un sensor de oxigenación del fluido de perfusión 140; y electrodos sensores 142 y 144, y una fuente de desfibrilación 143. El sistema 100 incluye además: diversos 30 componentes empleados para mantener condiciones de flujo adecuadas hacia y desde el corazón 102; un interfaz del operador 146 para ayudar a un operador en la monitorización del funcionamiento del sistema 100, y el estado del corazón 102, y para permitir que el operador seleccione diversos parámetros de funcionamiento; un subsistema de potencia 148 para proporcionar potencia tolerante a averías al sistema 100; y un controlador 150 para controlar el funcionamiento del sistema de cuidado de órganos 100.

35 Con referencia también a las figuras 3 y 4, el sistema 100 puede mantener el corazón 102 en dos modos de funcionamiento - un modo de flujo normal, mostrado en la figura 3 y un modo de flujo retrógrado mostrado en la figura 4. En general, en el modo de flujo normal de la figura 3, el sistema 100 hace circular el fluido de perfusión 108 hacia el corazón 102 de la misma manera que la sangre circularía en el cuerpo humano. Más particularmente, con 40 referencia a las figuras 1-3, el fluido de perfusión entra en la aurícula izquierda 152 del corazón 102 mediante la vena pulmonar 168. Se hace fluir al fluido de perfusión 108 desde el ventrículo derecho 154 mediante la arteria pulmonar 164 y desde el ventrículo izquierdo 156 mediante la aorta 158. En el modo de flujo normal, el sistema 100 bombea el fluido de perfusión hacia el corazón 102 a un caudal cercano al fisiológico de entre aproximadamente 1 litro/minuto y aproximadamente 5 litros/minuto. Este modo es útil, por ejemplo, para realizar a ensayos funcionales 45 para verificar que el corazón 102 está libre de defectos, tanto antes como después del transporte a una ubicación del donante.

Como alternativa, en el modo de flujo retrógrado, mostrado en la figura 4, el sistema 100 hace fluir el fluido de perfusión 108 al interior del corazón 102 mediante la aorta 158, a través del seno coronario 155 y otra vasculatura 50 coronaria del corazón, y fuera del ventrículo derecho 154 del corazón 102 mediante la arteria pulmonar 164. Tal como se describe en mayor detalle más adelante con respecto a las figuras 24A y 24B, el sistema 100 también proporciona un flujo por goteo 769 hacia la aurícula izquierda 152 a través de la válvula de goteo 768. El flujo por goteo se proporciona en una cantidad suficiente para humedecer la aurícula izquierda 152 y el ventrículo izquierdo 156. En ciertas aplicaciones, el flujo por goteo es menor de aproximadamente 5 ml/minuto, menor de 55 aproximadamente 1 ml/minuto o menor de aproximadamente 0,1 ml/minuto. En este modo de funcionamiento, el sistema reduce el caudal del fluido 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 figura 4, junto con el caudal reducido, reduce el daño al corazón 102 durante períodos prolongados de mantenimiento *ex vivo*. De este modo, el corazón 102 es transportado a un sitio de donante en modo de flujo retrógrado.

60

Habiendo descrito brevemente los modos de flujo normal y retrógrado, el sistema 100 será descrito a continuación con más detalle operativamente. Con referencia una vez más a las figuras 1-4, en una práctica, el corazón 102 es extraído de un donante y canulado en el conjunto de cámara de órganos 104. El fluido de perfusión 108 se prepara para su uso dentro del sistema 100 siendo cargado en el depósito 160 a través de la boquilla 774 y, opcionalmente, 5 siendo tratado con sustancias terapéuticas a través de la boquilla 762. La bomba 106 bombea el fluido de perfusión cargado 108 desde un depósito 160 al conjunto calentador 110. El conjunto calentador 110 calienta el fluido de perfusión 108 a o cerca de una temperatura fisiológica normal. De acuerdo con un ejemplo, el conjunto calentador 110 calienta el fluido de perfusión a entre aproximadamente 32°C y aproximadamente 37°C. El conjunto calentador 110 tiene un canal de flujo interno con un área de flujo transversal que es aproximadamente igual al área transversal 10 interna de los conductos de fluido que llevan el fluido de perfusión 108 al interior de y/o fuera del conjunto calentador 110, para que se minimice la perturbación del flujo de fluido. Desde el conjunto calentador 110, el fluido de perfusión 108 fluye hacia la válvula selectora de modo de flujo 112.

Inicialmente, la válvula selectora de modo de flujo 112 se posiciona en modo retrógrado para dirigir el fluido de 15 perfusión 108 desde el conjunto calentador 110 hacia el conjunto de cámara de órganos 104 mediante una primera interfaz 162. También denominada una interfaz de aorta o interfaz del ventrículo izquierdo, la interfaz 162 incluye la canulación al tejido vascular del ventrículo izquierdo mediante una abertura 228b ubicada en el conjunto de cámara de órganos 104 (como se muestra en las figuras 5A-5B). A medida que el corazón 102 se calienta, comienza a latir lo que hace que el corazón 102 bombee el fluido de perfusión 108 a través de la vasculatura coronaria 155 y fuera 20 del corazón 102 a través del ventrículo derecho 154 mediante una segunda interfaz 166. La segunda interfaz 166 también denominada interfaz de arteria pulmonar o interfaz del ventrículo derecho, incluye la canulación al tejido vascular del ventrículo derecho mediante una abertura 228c ubicada sobre el conjunto de cámara de órganos 104 (como se muestra en las figuras 5A-5B). Tal como se mencionó anteriormente, en modo de flujo retrógrado, el fluido no se bombea activamente al interior o fuera del lado izquierdo del corazón, excepto para un por goteo relativamente 25 pequeño 769 del fluido de perfusión, el cual es suministrado para humedecer la aurícula izquierda 152 y el ventrículo izquierdo 156, tal como se describe más adelante con referencia a las figuras 24A-24E.

En respuesta a que la válvula selectora de modo de flujo 112 se coloque en la posición de modo normal, ésta dirige el fluido de perfusión 108 hacia la aurícula izquierda 152 del corazón 102 mediante una tercera interfaz 170. La 30 tercera interfaz 170, también denominada una interfaz de vena pulmonar o interfaz de la aurícula izquierda, incluye la canulación al tejido vascular de la aurícula izquierda 152 mediante una abertura 228A ubicada en el conjunto de cámara de órganos 104 (como se muestra en las figuras 5A-5B). El corazón 102 expulsa entonces el fluido de perfusión 108 a través del ventrículo izquierdo 156 mediante la interfaz de aorta 162 y a través del ventrículo derecho 154 mediante la interfaz de arteria pulmonar 166.

35 Cada una de las interfaces 162, 166 y 170 puede ser canuladas hasta el corazón 102 tirando de tejido vascular (por ejemplo, una sección de aorta) sobre el extremo de la interfaz, atando entonces o asegurando de alguna otra manera el tejido a la interfaz. El tejido vascular es, preferentemente, un segmento corto de un vaso sanguíneo (por ejemplo, un segmento de aorta 158) que permanece conectado al corazón 102 después de que el corazón 102 es 40 separado y explantado del donante. Por ejemplo, la interfaz de aorta 162 es canulada a un pequeño segmento de la aorta segmentada 158 que ha sido formado segmentando la aorta 158 en una ubicación aguas abajo del seno coronario 155. En ciertas aplicaciones, los cortos segmentos vasculares pueden ser de aproximadamente 12,7 a aproximadamente 25,4 cm (de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 pulgadas) de longitud o más largos. Los segmentos también pueden ser más cortos de aproximadamente 12,7 cm (5 pulgadas). Los segmentos pueden ser 45 de aproximadamente 5,08 cm a aproximadamente 10,16 cm (aproximadamente 2 a aproximadamente 4 pulgadas) de longitud, o aproximadamente 2,54 cm a aproximadamente 5,08 cm (aproximadamente 1 a aproximadamente 2 pulgadas) de longitud; en otras aplicaciones los segmentos pueden ser menores de aproximadamente 2,27 cm (aproximadamente 1/2 pulgada), o menos de aproximadamente 0,635 cm (aproximadamente 1/4 de pulgada).

50 Como alternativa, la canulación puede producirse fijando la interfaz directamente a la aurícula o ventrículo aplicable, tal como puede preferirse en aplicaciones en las cuales el corazón 102 es preparado para explante seccionando un vaso sanguíneo completo sin dejar ninguna parte segmentada del vaso conectada al corazón 102. Por ejemplo, puede formarse una canulación de la aurícula izquierda 152 insertando la interfaz 170 directamente en la aurícula izquierda 152 y asegurando con pinzas la interfaz 170 en su lugar, sin necesidad de atar a ningún tejido de la vena 55 pulmonar 168.

Continuando con referencia a la figura 1, en ambos modos de flujo el fluido de perfusión 108 fluye desde la interfaz de arteria pulmonar 166 al interior del oxigenador 114. El oxigenador 114 recibe gas de una fuente externa o incorporada 172 a través de un regulador de gas 174 y una cámara de flujo de gas 176, la cual puede ser una 60 válvula solenoide modulada por anchura de pulso que controla el flujo de gas, o cualquier otro dispositivo de control

de gas que permita un control preciso del caudal de gas. Un medidor de presión de gas 178 proporciona una indicación visual de lo lleno que está el suministro de gas 172. El transductor 132 proporciona información similar al controlador 150. El controlador 150 puede regular automáticamente el flujo de gas al interior del oxigenador 114 dependiendo, por ejemplo, del contenido de oxígeno en el fluido de perfusión medido en el sensor 140. De acuerdo con diversos ejemplos ilustrativos, el oxigenador 114 es un oxigenador de membrana estándar, tal como el Liliput 2 fabricado por Dideco, una filial de Sorin Biomedical, o el MINIMAX PLUS™ fabricado por Medtronic, Inc. En el ejemplo ilustrativo, el gas incluye una mezcla de oxígeno y dióxido de carbono. Una composición de ejemplo de dicha mezcla contiene aproximadamente el 85% de O<sub>2</sub>, aproximadamente el 1% de CO<sub>2</sub>, siendo el resto N<sub>2</sub>. Posterior a la reoxigenación, el oxigenador 114 hace regresar el fluido de perfusión 108 al depósito 160. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el sensor 140 mide la cantidad de luz absorbida o reflejada por el fluido de perfusión 108 cuando se aplica a una longitud de onda para proporcionar una medición de base óptica de la saturación de oxígeno. Puesto que el fluido de perfusión 108 es un producto sanguíneo basado en ciertos ejemplos, puede contener glóbulos rojos (esto es, células que portan oxígeno). Por consiguiente, el sensor 140 también proporciona una señal 145 indicativa de una medición de hematocrito del fluido de perfusión 108. En ejemplos alternativos la solución 108 se forma a partir de un sustituto sanguíneo sintético, mientras que en otros ejemplos, la solución 108 puede contener un producto sanguíneo en combinación con un producto sustituto sanguíneo.

También, 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, tales como glucosa, a medida que la solución de perfusión 108 fluye a través del sistema 100, y en algunas realizaciones, mientras está en el depósito 160. Las soluciones de mantenimiento 116/118 también incluyen un suministro de sustancias terapéuticas y conservantes 118 para reducir la isquemia y otras lesiones relacionadas con la reperfusión en el corazón 102.

Tanto el modo de flujo normal como el retrógrado son descritos en mayor detalle más adelante con referencia a las figuras 24A-26B.

De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el sistema 100 es cebado antes de introducir un órgano en el conjunto de cámara de órganos 104. Durante el cebado, se inserta una solución de cebado (descrita más adelante) en la cámara de órganos 160 y se bombea a través del sistema 100. En una aplicación de ejemplo, 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 cámara de órganos 104 son evitadas para permitir el modo de flujo normal del fluido de perfusión 108 a través del sistema 100, sin que el corazón 102 del donante esté presente. La sangre (o un sustituto sanguíneo sintético) es cargada entonces en el depósito 160. La sangre puede ser la sangre exanguinada del donante durante la extracción del corazón 102 u obtenida de un banco de sangre tipificado y comparado. El sistema 100 hace circular entonces la sangre (o el sustituto sanguíneo) a través del sistema 100 para calentarla, oxigenarla y filtrarla. Los nutrientes, conservantes y/o otras sustancias terapéuticas se proporcionan a través de la bomba de infusión 182 del subsistema nutricional 115. También pueden inicializarse diversos parámetros y calibrarse a través de la interfaz del operador 146 durante el cebado. Una vez que el sistema 100 está funcionando apropiadamente, el caudal de la bomba puede ser disminuido o llevado a cero, y el corazón 102 puede ser canulado en el conjunto de cámara de órganos 104. El caudal de la bomba puede incrementarse a continuación. El cebado del sistema 100 se describe en mayor detalle más adelante con referencia al diagrama de flujo de la figura 29A.

Tal como se muestra en la figura 1, el sistema 100 también incluye una pluralidad de cámaras de distensibilidad 184, 186 y 188. Las cámaras de distensibilidad 184, 186 y 188 son esencialmente pequeños acumuladores de fluido en línea con paredes flexibles, elásticas diseñadas para simular la distensibilidad vascular del cuerpo humano ayudando al sistema a imitar de manera más exacta el flujo sanguíneo en el cuerpo humano, proporcionando contrapresión de flujo y/o filtrando/reduciendo los picos de presión de fluido debidos, por ejemplo, a cambios en el caudal y/o al bombeo de la bomba 106. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, la cámara de distensibilidad 184 está ubicada entre una salida 112a de una válvula de modo 112 y el depósito 160 y funciona en combinación con una pinza ajustable 190 durante el modo de flujo normal para proporcionar contrapresión a la aorta 158 para hacer que el fluido de perfusión fluya al interior del seno coronario 155 para alimentar el corazón 102. En el ejemplo ilustrativo, la contrapresión de fluido proporcionada a la aorta 158 está entre aproximadamente 55 mm Hg y aproximadamente 85 mm Hg, lo cual está dentro de un intervalo aceptable cercano al fisiológico de la presión sanguínea media en la aorta (la cual normalmente está entre aproximadamente 80 mm Hg y aproximadamente 100 mm Hg). La contrapresión de la aorta 158 ayuda al sistema 100 a simular las condiciones fisiológicas normales. La cámara de distensibilidad 186 está ubicada entre una salida 112b de la válvula de modo 112 y la interfaz de canulación de la vena pulmonar 170 del conjunto de cámara de órganos 104. La función primaria 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 fluido de perfusión 106, la cual suministra sangre al corazón sin causar picos de presión de fluido

sustanciales. En el ejemplo ilustrativo, la contrapresión de fluido proporcionada a la aurícula izquierda 152 está entre aproximadamente 0 mm Hg y aproximadamente 14 mm Hg, la cual es aproximadamente la misma que la presión auricular izquierda en condiciones fisiológicas normales. La cámara de distensibilidad 188 está ubicada entre una salida de una válvula de una vía 310 y una entrada 110a del calentador 110. La función primaria de la cámara de distensibilidad 188 es también suavizar los picos de presión/flujo causados por la acción de bombeo de la bomba del fluido de perfusión 106 y proporcionar contrapresión de fluido a la arteria pulmonar 164. En el ejemplo ilustrativo, la contrapresión de fluido proporcionada a la arteria pulmonar 164 está entre aproximadamente 0 mm Hg y aproximadamente 25 mm Hg, la cual está dentro de un intervalo aceptable cercano al fisiológico de la presión sanguínea arterial media (entre aproximadamente 0 mm Hg y aproximadamente 12 mm Hg).

Las cámaras de distensibilidad 188, 186 y 188 proporcionan los beneficios descritos anteriormente a través de su tamaño y forma y los materiales usados en su diseño. Las cámaras 184, 186 y 188 están dimensionadas para contener de aproximadamente 20 ml a aproximadamente 100 ml de fluido 108, y están conformadas en una configuración oval para permitirles recibir el fluido 108 y expandirse para amortiguar los picos de presión y para proporcionar contrapresión al corazón 102. En ciertas aplicaciones, el material usado para las cámaras 184, 186 y 188 incluye al menos una membrana flexible, seleccionada de modo que las cámaras tengan una dureza Shore A duramétrica (ASTM D2240 00) de aproximadamente 10 (más flexible) a aproximadamente 60 (menos flexible) con ciertas realizaciones preferidas teniendo una dureza de entre aproximadamente 30 (+/-aproximadamente 8) y aproximadamente 50 (+/-aproximadamente 8). En la realización ilustrativa, la cámara de distensibilidad 184 tiene una dureza Shore A de aproximadamente 50 (+/-aproximadamente 8) y la cámara de distensibilidad 186 tiene una dureza Shore A de aproximadamente 30 (+/-aproximadamente 8). En la realización ilustrativa, la cámara de distensibilidad 188 tiene una configuración de capa doble con una cámara interna que tiene una dureza Shore A de aproximadamente 50 (+/-aproximadamente 8) y un manguito externo que tiene una dureza Shore A de aproximadamente 30 (+/-aproximadamente 8). Como alternativa, la cámara interna puede tener una dureza inferior (por ejemplo, aproximadamente 30, +/-aproximadamente 8) y el manguito externo puede tener una dureza superior (por ejemplo, aproximadamente 50, +/-aproximadamente 8)).

Habiendo proporcionado una visión general operativa del sistema 1.00, el conjunto de cámara de órganos 104, el conjunto calentador de perfusión 110, y un conjunto de interfaz de cabezal de bomba 192 para establecer la interfaz con la bomba 106 se describen a continuación con más detalle. Las figuras 5A-5F representan diversas vistas del conjunto de cámara de órganos ilustrativo 104 de la figura 1. Tal como se muestra más claramente en las figuras 5A-5D, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye una carcasa 194, una tapa externa 196 y una tapa intermedia 198. La carcasa incluye una parte inferior 194e y una o más paredes 194a-194d para contener el corazón 102. La tapa intermedia 198 cubre una abertura 200 de la carcasa 194 para encerrar sustancialmente el corazón 102 dentro de la carcasa 194. Tal como se muestra de la forma más clara en las figuras 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, traslúcida o sustancialmente transparente. De acuerdo con una característica, la membrana flexible incluye material de membrana en exceso suficiente para entrar en contacto con el corazón 102 cuando está contenido dentro de la carcasa 194. Esta característica permite que un operador médico toque/examine el corazón 102 indirectamente a través de la membrana 198b, o aplique una sonda de ultrasonido al corazón 102 a través de la membrana 198b, a la vez que mantiene la esterilidad de la carcasa 194. La membrana 198b puede estar hecha, por ejemplo, de cualquier material plástico polimérico flexible adecuado, por ejemplo poliuretano. La membrana 198b puede tener también almohadillas/contactos conductores de la electricidad integrados 199a y 199b a través de los cuales puede medirse la actividad eléctrica del corazón mediante electrodos tales como electrodos 142 y 144, y/o a través de los cuales pueden suministrarse señales de desfibrilación o electroestimulación, como se describe más completamente más adelante. Como alternativa, los contactos 199a y 199b pueden ser electrodos que incluyen toda o una parte de la funcionalidad de los electrodos 142 y 144. Tal como se muestra en la figura 5C, la tapa externa 196 se abre y se cierra sobre la tapa intermedia 198 independientemente de la tapa intermedia 198. Preferentemente, la tapa externa 196 es lo suficientemente rígida para proteger el corazón 102 del contacto físico, directo o indirecto. La tapa externa 196 y la cámara 194 también pueden estar hechas de cualquier plástico polimérico adecuado, por ejemplo policarbonato.

De acuerdo con una implementación, la carcasa 194 incluye dos secciones de bisagra 202a y 202b, y el marco de la tapa intermedia 198a incluye dos secciones de bisagra coincidentes correspondientes 204a y 204b, respectivamente. Las secciones de bisagra 202a y 202b en la carcasa 194 encajan con las secciones de bisagra 204a y 204b en el marco de la tapa intermedia 198a para permitir la tapa intermedia 198 se abra y se cierre con respecto a la abertura 200 de la carcasa 194. Tal como se muestra más claramente en las figuras 5D y 5F, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye también dos pasadores 206a y 206b para asegurar la tapa intermedia 198 cerrada sobre la abertura 200. Tal como se muestra en las figuras 5E y 5F, los pasadores 206a y 206b, se ajustan por rotación en la sección de bisagra de pasador 208a y 208b, respectivamente, sobre la pared 194c de la

carcasa 194. Tal como se muestra de la forma más clara en las figuras 5a y 5E, el marco de la tapa intermedia 198a también incluye una sección de bisagra 210. La sección de bisagra 210 se ajusta por rotación con una sección de bisagra coincidente 212 en la tapa externa 196 para permitir que la tapa externa 196 se abra sin abrir la tapa intermedia 198. Tal como se muestra de la mejor manera en las figuras 5B, 5D y 5F, la tapa externa 196 también incluye dos muescas 214a y 214b para permitir que los pasadores 206a y 206b se asienten sobre el borde 216 del marco de la tapa intermedia 198a. Tal como se muestra en las figuras 5B, 5D y 5F, el conjunto de cámara de órganos 104 también incluye un pasador 218, el cual encaja por rotación en una parte de bisagra 220 de la pared 194c de la carcasa 194. En funcionamiento, el pestillo 218 se acopla a una pestaña 221 sobre el borde 225 de la tapa externa 196 para asegurar la tapa externa 196 cerrada sobre la tapa intermedia 198.

10 Tal como se muestra se la manera más clara en las figuras 5E y 5F, la tapa intermedia también incluye dos empaquetaduras 198c y 198d. La empaquetadura 198d se encaja entre una periferia del marco de tapa intermedia 198a y una periferia de la tapa externa 196 para formar un sello a fluidos entre la tapa intermedia 198 y la tapa externa 196 cuando la tapa externa 196 está cerrada. La empaquetadura 198c se encaja entre un reborde externo 15 194f de la carcasa 194 y el marco de la tapa intermedia 198a para formar un sello a fluidos entre la tapa intermedia 198 y la periferia 194f de la carcasa 194 cuando la tapa intermedia 198 está cerrada.

Opcionalmente, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye una almohadilla 222 o un conjunto de saco dimensionado y conformado para encajarse sobre una superficie inferior interna 194g de la carcasa 194. 20 Preferentemente, la almohadilla 222 se forma a partir de un material lo suficientemente elástico para proteger el corazón 102 de vibraciones y choques mecánicos durante el transporte, por ejemplo, una espuma de celda cerrada. De acuerdo con una característica, la almohadilla 222 incluye un mecanismo para posicionar de forma ajustable un par de electrodos, tales como los electrodos 142 y 144 de la figura 1. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el mecanismo incluye dos aberturas pasantes 224a y 224b para hacer pasar los cables eléctricos desde el lado inferior 25 de la almohadilla 222 a los electrodos correspondientes 142 y 144 sobre la superficie de contacto con el corazón de la almohadilla. 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 posicionen de forma ajustable dentro de la almohadilla 222 para adaptarse a corazones de tamaños diversos. En otros ejemplos, el mecanismo puede incluir, sin limitación, una o más ranuras, indentaciones, protrusiones, aberturas pasantes, aberturas parcialmente pasantes, ganchos, ojetes, parches 30 adhesivos, o similares orientados de forma diferente. En ciertos ejemplos, la almohadilla 222 puede estar configurada con una o más estructuras similares a manguitos que permiten que se inserte un electrodo dentro de la almohadilla 222, proporcionando de este modo una superficie similar a una membrana de la almohadilla 222 posicionada entre el electrodo y el corazón 102.

35 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, ubicados de forma ajustable en o sobre la almohadilla 222. De acuerdo con una ventaja, la configuración almohadilla/electrodo facilita el contacto entre los electrodos y el corazón 102 colocado sobre la almohadilla 222, sin suturar de forma temporal o permanente o sin 40 conectar de alguna otra forma mecánica los electrodos al corazón 102. El peso del corazón 102 por sí mismo puede ayudar a estabilizar los electrodos durante el transporte. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, los electrodos 142 y 144 incluyen uno o más sensores para monitorizar una o más señales eléctricas procedentes del corazón y/o desfibriladores para proporcionar una señal eléctrica al corazón. Tal como se muestra en las figuras 1 y 5C, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b, las cuales se montan en las aberturas 234a-234b, respectivamente, en la pared 194b de la carcasa 194. Se proporciona una cubierta 226 para 45 proteger las conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b cuando no están siendo usadas.

Tal como se describe en más detalle a continuación con referencia a la figura 15, las conexiones de interfaz 235a y 235b acoplan señales eléctricas, tales como señales de ECG, procedentes de los electrodos 142 y 144 fuera de la carcasa 194, por ejemplo, al controlador 194 y/o a la interfaz del operador 146. Tal como se describe en más detalle 50 a continuación con referencia a la figura 22A, las conexiones de interfaz 235a y 235b también pueden acoplarse a una fuente de desfibrilación, la cual puede proporcionarse bien por dotación de instrumentos externa o a través de circuitos dentro del sistema 100, y que pueden enviar una señal de desfibrilación o electroestimulación 143 a través de los electrodos 142 y 144 al corazón 102.

55 Tal como se muestra de la forma más clara en las figuras 5E y 5F, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye una interfaz de membrana resellable 230, la cual se monta en una abertura de interfaz 232. La interfaz 230 incluye un marco 230a y una membrana polimérica 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 señales de electroestimulación, cuando es necesario, al corazón 102, sin tener que abrir las tapas de 60 cámara 196 y 198. La membrana 230b se sella alrededor de los cables de electroestimulación para mantener un

entorno cerrado alrededor del corazón 102. La membrana 230b también se resella en respuesta a la retirada de los cables de electroestimulación.

5 Tal como se muestra en las figuras 5A y 5B, el conjunto de cámara de órganos 104 incluye aberturas 228a-228c para recibir la interfaz de aorta 162, la interfaz de arteria pulmonar 166 y la interfaz de vena pulmonar 170, descritas anteriormente con referencia a las figuras 1-4, y más adelante con referencia a las figuras 24A-28C. Tal como se muestra en la figura 5D, el conjunto de cámara de órganos 104 también incluye un drenaje 201 para drenar el fluido de perfusión 108 fuera de la carcasa 194 de vuelta al interior del depósito 160, y receptáculos de montaje 203a-203d para montar el conjunto de cámara de órganos 104 sobre el módulo de un solo uso (mostrado en 634 en la figura 10 19A).

Las figuras 6A-6F representan diversas vistas del conjunto calentador de fluido de perfusión 110 de la figura 1. Tal como se muestra en las figuras 6A y 6B, el conjunto calentador 110 incluye una carcasa 234 que tiene una entrada 110a y una salida 110b. Tal como se muestra tanto en la vista transversal longitudinal de la figura 6D como en la 15 vista transversal lateral de la figura 6E, el conjunto calentador 110 incluye un canal de flujo 240 que se extiende entre la entrada 110a y la salida 110b. El conjunto calentador 110 puede ser conceptualizado por tener mitades simétricas superior 236 e inferior 238. Por consiguiente, solamente la mitad superior se muestra en una vista en despiece ordenado en la figura 6F.

20 Con referencia ahora a las figuras 6D-6F, el canal de flujo 240 se forma entre una primera 242 y una segunda 244 placas de canal de flujo. La entrada 110a hace fluir el fluido de perfusión al interior del canal de flujo 240 y la salida 110b hace fluir el fluido de perfusión fuera del calentador 110. La primera 242 y segunda 244 placas de canal de flujo tienen sustancialmente superficies de contacto con el fluido de perfusión sustancialmente bioinertes 108 (que puede contener un producto sanguíneo en ciertas realizaciones) para proporcionar contacto directo con el fluido de 25 perfusión que fluye a través del canal 240. Las superficies de contacto con el fluido pueden formarse a partir de un tratamiento o revestimiento sobre la placa o puede ser la propia superficie de la placa. El conjunto calentador 110 incluye primer y segundo calentadores eléctricos 246 y 248 respectivamente. El primer calentador 246 está ubicado adyacente a y acopla calor a una primera placa calentadora 250. La primera placa calentadora 250, a su vez, se acopla en calor a la primera placa del canal de flujo 242. Análogamente, el segundo calentador 248 está ubicado 30 adyacente a y acopla calor a la segunda placa calentadora 252. La segunda placa calentadora 252 acopla el calor a la segunda placa del canal de flujo 244. De acuerdo con la realización ilustrativa, la primera 250 y segunda 252 placas de calentamiento se forman a partir de un material tal como aluminio, que conduce y distribuye el calor desde el primer y segundo calentadores eléctricos 246 y 248, respectivamente, de forma relativamente uniforme. La distribución uniforme del calor de las placas calentadoras 250 y 252 permite que las placas del canal de flujo estén 35 formadas de un material bioinerte, tal como titanio, reduciendo la preocupación relativa a sus características de distribución de calor. Con referencia particularmente a las figuras 6E y 6F el conjunto calentador 110 también incluye juntas tóricas 254 y 256 para sellar a fluidos las placas de canal de flujo respectivas 242 y 244 a la carcasa 234 para formar el canal de 40 flujo 240.

El conjunto calentador 110 incluye primeros soportes de ensamblaje 258 y 260. El soporte de ensamblaje 258 se monta sobre 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 soporte de ensamblaje 258 y la carcasa 234. Los pernos 262a-262j encajan a través de los correspondientes agujeros pasantes en la 45 carcasa 258, el calentador eléctrico 246, la placa calentadora 250 y la placa del canal de flujo 242, y se enroscan en correspondientes tuercas 264a-264j para fijar todos estos componentes a la carcasa 234. El soporte de ensamblaje 260 se monta sobre el lado inferior 238 del conjunto calentador 110 de una forma similar para fijar el calentador 248, la placa calentadora 252 y la placa del canal de flujo 244 a la carcasa 234. Una almohadilla elástica 268 se encaja dentro de una periferia del soporte 258. De forma similar, una almohadilla elástica 270 se encaja dentro de una 50 periferia del soporte 260. Un soporte 272 encaja sobre la almohadilla 268. Los pernos 278a y 278f se encajan a través de los agujeros 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 una manera similar mediante el soporte 274. 55

Tal como se mencionó con respecto a la figura 1, y también como se muestra en la figura 6A, el conjunto calentador ilustrativo 110 incluye sensores de temperatura 120 y 122 y un sensor doble 124. El sensor doble 124 en la práctica incluye un sensor termistor doble para proporcionar tolerancia a las averías, mide la temperatura del fluido de perfusión 108 que sale del conjunto calentador 110, y proporciona estas temperaturas al controlador 150. Como se 60 describe en más detalle a continuación con respecto al subsistema calentador 149 de la figura 13, las señales

- procedentes de los sensores 120, 122 y 124 pueden emplearse en un bucle de retroalimentación para controlar las señales de impulso del primer calentador 246 y/o segundo calentador 248 para controlar la temperatura de los calentadores 256 y 248. Adicionalmente, para asegurar que las placas calentadoras 250 y 252 y, por lo tanto, las superficies que entran en contacto con la sangre 242 y 244 de las placas calentadoras 250 y 252 no alcancen una
- 5 temperatura que pueda dañar el fluido de perfusión, el conjunto calentador ilustrativo 110 también incluye sensores de temperatura/alambres conductores 120 y 122 para monitorizar la temperatura de los calentadores 246 y 248, respectivamente, y proporcionar estas temperaturas al controlador 150. En la práctica, los sensores conectados a los sensores/alambres conductores 120 y 122 están basados en RTD (dispositivo de temperatura de la resistencia). Como también se describe en detalle con respecto a la figura 13, las señales procedentes de los sensores
- 10 conectados a los sensores/alambres conductores 120 y 122 pueden ser empleados en un bucle de retroalimentación para controlar adicionalmente las señales de impulso del primer calentador 246 y/o segundo calentador 248 para limitar la temperatura máxima de las placas calentadoras 250 y 252. Como una protección ante averías, hay sensores para cada uno de los calentadores 246 y 248, de manera que si uno de ellos se avería, el sistema puede continuar funcionando con la temperatura en el otro sensor.
- 15 Tal como se describe en más detalle a continuación con respecto a la figura 13, el calentador 246 del conjunto calentador 110 recibe del controlador 150 señales de impulso 281a y 281b (colectivamente 281) sobre el correspondiente cable de impulso 282a. De forma similar, el calentador 248 recibe del controlador 150 señales de impulso 283a y 283b (colectivamente 283) sobre el cable de impulso 282b. Las señales de impulso 281 y 283
- 20 controlan la corriente que va a, y de este modo el calor generado por, los respectivos calentadores 246 y 248. Más particularmente, tal como se muestra en la figura 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 es la corriente provista a través del elemento resistivo 286, más se calienta el elemento resistivo 286. El calentador 248 funciona de la misma forma con respecto al cable de impulso 282b. De acuerdo con los ejemplos ilustrativos, el elemento 286 tiene una
- 25 resistencia de aproximadamente 5 ohmios. Sin embargo, en otros ejemplos ilustrativos, el elemento puede tener una resistencia de entre aproximadamente 3 ohmios y aproximadamente 10 ohmios. Tal como se describe en más detalle más adelante con respecto a las figuras 11 y 13, los calentadores 246 y 248 pueden estar controlados independientemente por el procesador 150.
- 30 De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, los componentes de la carcasa del conjunto calentador 110 se forman a partir de un plástico moldeado, por ejemplo, policarbonato, y pesan menos de aproximadamente una libra. Más particularmente la carcasa 234 y los soportes 258, 260, 272 y 274 están formados todos a partir de un plástico moldeado, por ejemplo policarbonato. De acuerdo con otra característica, el conjunto calentador es un conjunto desechable de un solo uso.
- 35 En funcionamiento, el conjunto calentador ilustrativo 110 usa entre aproximadamente 1 Vatio y aproximadamente 200 Vatios de potencia, y está dimensionado y conformado para que la transición de fluido de perfusión 108 que fluye a través del canal 240 a un caudal entre aproximadamente 300 ml/minuto y aproximadamente 5 l/minuto desde una temperatura de menos de aproximadamente 30°C a una temperatura de al menos aproximadamente 37°C en
- 40 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 las células, o desnaturalizar las proteínas o dañar de alguna otra manera cualquier parte de producto sanguíneo del fluido de perfusión. De acuerdo con una característica, el conjunto calentador 110 incluye componentes de carcasa, tales como la carcasa 234 y los soportes 258, 260, 272 y 274, que están formados
- 45 de policarbonato y pesan menos de aproximadamente 5 libras. En otros ejemplos, el conjunto calentador puede pesar menos de aproximadamente 4 libras, menos de aproximadamente 3 libras, menos de aproximadamente 2 libras, o incluso menos de aproximadamente 1 libra. En la realización ilustrativa, el conjunto calentador 110 tiene una longitud 288 de aproximadamente 6,6 pulgadas, sin incluir los orificios de entrada 110a y de salida 110b, y una anchura 290 de aproximadamente 2,7 pulgadas. El conjunto calentador 110 tiene una altura 292 de
- 50 aproximadamente 6,604 cm (2,6 pulgadas). El canal de flujo 240 del conjunto calentador 110 tiene 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 1,778 mm (0,070 pulgadas).
- La altura 298 y la anchura 296 se seleccionan para proporcionar un calentamiento uniforme del fluido de perfusión
- 55 108 a medida que pasa a través del canal 240. La altura 298 y la anchura 296 también se seleccionan para proporcionar un área transversal dentro del canal 240 que sea aproximadamente igual al área transversal interior de conductos del fluido que llevan el fluido de perfusión 108 al interior y/o fuera del conjunto calentador 110. En una configuración, la altura 298 y la anchura 296 se seleccionan para proporcionar un área transversal dentro del canal 240 que sea aproximadamente igual al área transversal interior del conducto de fluido de entrada 792 (mostrado más
- 60 adelante con referencia a la figura 25C) y/o sustancialmente igual al área transversal interior del conducto de fluido

de salida 794 (mostrado más adelante con referencia a la figura 24E).

Las proyecciones 257a-257d y 259a-259d están incluidas en el conjunto calentador 110 y se usan para recibir un adhesivo activado por calor para unir el conjunto calentador a la unidad de usos múltiples 650 (referenciada en la figura 20A).

Las figuras 8A-8C muestran diversas vistas de un conjunto de interfaz de bomba 300. La figura 9 muestra una vista en perspectiva de un extremo impulsor de bomba del conjunto de bomba de fluido de perfusión 106 de la figura 1, y la figura 10 muestra el conjunto de interfaz de bomba 300 emparejado con el extremo impulsor de bomba del conjunto de bomba de fluido de perfusión 106. Con referencia a las figuras 8A-10, el conjunto de interfaz de bomba 300 incluye una carcasa 302 que tiene un lado externo 304 y un lado interno 306. El conjunto de interfaz 300 incluye una entrada 308 y una salida 310. También se muestra de la forma más clara en la vista inferior de la figura 8B y en la vista en despiece ordenado de la figura 8C, que el conjunto de interfaz de bomba 300 también incluye juntas tóricas interna 312 y externa 314, dos membranas deformables 316 y 318, y un soporte en forma de toroide 320, y semianillos 319a y 319b que encajan dentro de la junta tórica 314 y el soporte 320. Los semianillos 319a y 319b pueden estar hechos de espuma, plástico u otro material adecuado.

La junta tórica interna 312 encaja en una pista anular a lo largo de una periferia del lado interno 306. La primera membrana deformable 316 se monta sobre la junta tórica interna 312 en interconexión hermética a fluidos con el lado interno 306 de la carcasa 302 para formar una cámara entre el lado interior de la primera membrana deformable 316 y el lado interno 306 de la carcasa 302. Una segunda membrana deformable 318 encaja sobre la parte superior de la primera membrana 316 para proporcionar una tolerancia a averías en el caso de que la primera membrana deformable 316 se rompa o desgarré. De forma ilustrativa, las membranas deformables 316 y 318 están formadas de una película delgada de poliuretano (aproximadamente 0,0508 mm/0,002 pulgadas de espesor). Sin embargo, puede emplearse cualquier material adecuado de cualquier espesor adecuado. Con referencia a las figuras 8A y 8B, el soporte 320 se monta sobre la segunda membrana deformable 318 y los anillos 319a y 319b y se fija sobre la carcasa 302 a lo largo de una periferia del lado interno 306. Fijadores roscados 322a-322i fijan el soporte 320 a la carcasa 302 mediante respectivas aberturas roscadas 324a-324i en el soporte 320. Tal como se muestra en la figura 8B, la junta tórica externa 314 encaja en un surco anular en el soporte 320 para proporcionar una junta hermética a fluidos con el conjunto de bomba 106. Antes de insertar la junta tórica 314 en el surco anular en el soporte 320, los semianillos 319a y 319b se colocan en el surco. La junta tórica 314 es comprimida a continuación y posicionada dentro del surco anular en el soporte 320. Después de ser posicionada dentro del surco anular, la junta tórica 314 se expande dentro del surco para asegurarse a sí misma y a los semianillos 319a y 319b en su lugar.

El conjunto de interfaz de bomba 300 también incluye puntos de unión por calor 321a-321c, que se proyectan desde su lado externo 304. Tal como se describe con más detalle con referencia a las figuras 21A-21C y 24A-24C más adelante, los puntos 321a-321c reciben una cola caliente para unir con calor el conjunto de interfaz de bomba 300 a un soporte 656 en forma de C del bastidor del módulo desechable de un solo uso 635.

Tal como se muestra en la figura 8C, la salida de fluido 310 incluye una carcasa de salida 310a, una conexión de salida 310b, una bola reguladora de flujo 310c y un orificio de salida 310d. La bola 310c está dimensionada de manera que encaje dentro del orificio de salida 310d, pero no pase a través de una abertura interna 326 de la salida 310. La conexión 310b está conectada al orificio de salida 310d (por ejemplo, a través de epoxi u otro adhesivo) para capturar la bola 310c entre la abertura interna 326 y la conexión 310b. La carcasa de salida 310a está unida de forma similar a la conexión 310b.

En funcionamiento, el conjunto de interfaz de bomba 300 está alineado para recibir una fuerza de bombeo de un impulsor de bomba 334 del conjunto de bomba de fluido de perfusión 106 y trasladar la fuerza de bombeo al fluido de perfusión 108, haciendo circular de este modo el fluido de perfusión 108 al conjunto de cámara de órganos 104. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el conjunto de bomba de fluido de perfusión 106 incluye una bomba pulsátil que tiene un impulsor 334 (descrito con más detalle más adelante con respecto a la figura 9), que entra en contacto con la membrana 318. La entrada de fluido 308 extrae el fluido de perfusión 108, por ejemplo, del depósito 160, y proporciona el fluido al interior de la cámara formada entre la membrana interna 316 y el lado interno 306 de la carcasa 302 en respuesta al movimiento del impulsor de la bomba en una dirección lejos de 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 altura de presión del fluido 108 dentro del depósito 160 hace que el fluido de perfusión 108 fluya desde el depósito 160 al interior del conjunto de bomba 106. A este respecto, el conjunto de bomba 106, la válvula de entrada 191 y el depósito 160 están orientados para proporcionar una alimentación por gravedad del fluido de perfusión 108 al interior del conjunto de bomba 106. Al mismo tiempo, la bola reguladora de flujo 310c es extraída hacia la abertura 326 para evitar que el fluido de

- perfusión 108 también sea extraído hacia la cámara a través de la salida 310. Debe observarse que la válvula de salida 310 y la válvula de entrada 191 son válvulas de una vía en el ejemplo ilustrado, pero en ejemplos alternativos las válvulas 310 y/o 191 son válvulas de dos vías. En respuesta al movimiento del impulsor de bomba 334 en una dirección hacia las membranas deformables 316 y 318, la bola reguladora de flujo 310c se mueve hacia la conexión 5 310b para abrir la abertura interna 326, lo que permite que la salida 310 expulse el fluido de perfusión 108 fuera de la cámara formada entre el lado interno 306 de la carcasa 302 y el lado interno de la membrana deformable 316. Una válvula de entrada de una vía separada 191, mostrada entre el depósito 160 y la entrada 308 en la figura 1, evita que cualquier fluido de perfusión sea expulsado hacia fuera de la entrada 308 y fluya de vuelta al interior del depósito 160.
- 10 Tal como se describe con más detalle más adelante con respecto a las figuras 18A-27B, en ciertos ejemplos el sistema de cuidado de órganos 100 se divide mecánicamente en una unidad de un solo uso desechable (mostrada en 634 en las figuras 19A-19C y 24A-25C) y una unidad de usos múltiples no desechable (mostrada en 650 en la figura 20A). En dichos ejemplos, el conjunto de bomba 106 se monta de forma rígida sobre el módulo de usos múltiples 650, y el conjunto de interfaz de bomba 300 se monta de forma rígida sobre el módulo de un solo uso desechable 634. El conjunto de bomba 106 y el conjunto de interfaz de bomba 300 tienen conexiones de interbloqueo, las cuales se emparejan entre sí para formar una junta hermético a fluidos entre los dos conjuntos 106 y 300.
- 20 Más particularmente, tal como se muestra en la vista en perspectiva de la figura 9, el conjunto de bomba de fluido de perfusión 106 incluye una carcasa de impulsor de bomba 338 que tiene una superficie superior 340, y un impulsor de bomba 334 alojado dentro de un cilindro 336 de la carcasa 338. La carcasa de impulsor de bomba 338 también incluye un orificio de acoplamiento 342, el cual incluye una ranura 332 dimensionada y conformada para coincidir con una pestaña 328 que se proyecta desde el conjunto de interfaz de bomba 300. Tal como se muestra en la figura 10, la superficie superior 340 de la carcasa de impulsor de bomba 338 se monta sobre un soporte 346 en la unidad de módulo de usos múltiples no desechable 650. El soporte 346 incluye características 344a y 344b para topar con las proyecciones perforadas 323a y 323b respectivamente, del conjunto de interfaz de bomba 300. El soporte 346 también incluye una muesca 330 dimensionada y conformada para alinearse con el orificio de acoplamiento 342 y la ranura 332 en la carcasa de impulsor de bomba 338.
- 30 Operativamente, la junta entre el conjunto de interfaz de bomba 300 y el conjunto de bomba de fluido 106 se forma en dos etapas, ilustradas con referencia a las figuras 9 y 10. En una primera etapa, la pestaña 328 se posiciona dentro del orificio de acoplamiento 342, mientras que las proyecciones ahusadas 323a y 323b están posicionadas en el sentido de las agujas del reloj lateralmente junto a las características correspondientes 344a y 344b sobre el soporte 346. Una segunda etapa, tal como se muestra mediante las flechas 345, 347 y 349 en la figura 9, el conjunto de interfaz de bomba 300 y el conjunto de bomba de fluido 106 se hacen rotar en direcciones opuestas (por ejemplo, haciendo rotar el conjunto de interfaz de bomba 300 en dirección contraria a las agujas del reloj mientras que se mantiene fijo el conjunto de bomba 106) para deslizar la pestaña 328 al interior de la ranura 332 del orificio de acoplamiento 342. Al mismo tiempo, las proyecciones ahusadas 323a y 323b se deslizan bajo las características de soporte 344a y 344b, respectivamente, acoplando la superficie interna de las características de soporte 344a y 344b con las superficies externas ahusadas de las proyecciones ahusadas 323a y 323b para extraer el lado interno 306 del conjunto interfaz de bomba 300 hacia el impulsor de bomba 334 y para interbloquear la pestaña 328 con los orificios de acoplamiento 342, y las proyecciones ahusadas 323a y 323b con las características de soporte 344a y 344b para formar la junta hermética a fluidos entre los dos conjuntos 300 y 106.
- 45 Habiendo descrito el sistema de cuidado de órganos ilustrativo 100 desde un punto de vista de sistema, operativo y de componentes, se describen a continuación los sistemas y procedimientos de control ilustrativos para alcanzar el funcionamiento del sistema 100. Más particularmente, la figura 11 representa un diagrama de bloques de un esquema de control ilustrativo para el sistema 100. tal como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 1, el sistema 100 incluye un controlador 150 para controlar el funcionamiento del sistema 100. Tal como se muestra, el controlador 150 conecta de manera interoperativa con los siguientes seis subsistemas: una interfaz del operador 146 para ayudar a un operador en la monitorización y control del sistema 100, y en la monitorización del estado del corazón 102; un subsistema de adquisición de datos 147 que tiene diversos sensores para obtener datos relativos al corazón 102 y el sistema 100 y para llevar los datos al controlador 150. Un subsistema de gestión de potencia 148 para proporcionar potencia tolerante a averías al sistema 100; un subsistema de calentamiento 149 para proporcionar energía controlada al calentador 110 para calentar el fluido de perfusión 108; un subsistema de gestión de datos 151 para almacenar y mantener datos relacionados con el funcionamiento del sistema 100 y con respecto al corazón 102; y un subsistema de bombeo 153 para controlar el bombeo del fluido de perfusión 108 a través del sistema 100. Debe observarse que, aunque el sistema 100 se describe de manera conceptual con referencia a un único controlador 150, el control del sistema 100 también puede ser distribuido en una pluralidad de controladores o

procesadores. Por ejemplo, cualquiera o todos de los subsistemas descritos pueden incluir un procesador/controlador dedicado. Opcionalmente, los procesadores/controladores dedicados de los diversos subsistemas pueden comunicarse con y a través de un controlador/procesador central.

5 Las figuras 12 -17J ilustran la interoperación de los diversos subsistemas de la figura 11. Con referencia en primer lugar al diagrama de bloques de la figura 12, el subsistema de adquisición de datos 147 incluye sensores para obtener información pertinente a cómo están funcionando el sistema 100 y el corazón 102, y para comunicar esa información al controlador 150 para procesamiento y uso por parte del sistema 100. Como se describe con respecto a la figura 1, los sensores del subsistema 147 incluyen, sin limitación: sensores de temperatura 120, 122 y 124; 10 sensores de presión 126, 128 y 130; sensores de caudal 134, 136 y 138; sensor de oxigenación/hematocrito 140; y electrodos 142 y 144. El subsistema de adquisición de datos 147 también incluye: un juego de sensores Hall 388 y un codificador de eje 390 desde el conjunto de bomba de perfusión 106; sensores de batería 362a-362c para detectar si las baterías 352a-352e, respectivamente, están suficientemente cargadas; un sensor de potencia disponible externa 354 para detectar si está disponible una fuente de alimentación externa CA; un sensor de batería 15 de módulo del interfaz del operador 370 para detectar un estado de carga de la batería del módulo de interfaz del operador; y un sensor de presión de gas 132 para detectar el flujo de gases de la cámara de flujo de gas 176. Cómo usa el sistema 100 información del subsistema de adquisición de datos 147 será descrito a continuación con respecto a los subsistemas de calentamiento 149, de gestión de potencia 148, de bombeo 153, de gestión de datos 151 y de interfaz del operador 146, mostrados con mayor detalle en las figuras 13 -17J respectivamente.

20 El subsistema de calentamiento 149 está representado en el diagrama de bloques de la figura 13. Con referencia continua también a la figura 1, el subsistema de calentamiento 149 controla la temperatura del fluido de perfusión 108 dentro del sistema 100 a través de un enfoque de doble bucle de retroalimentación. En el primer bucle 251 (el bucle de temperatura de fluido de perfusión) el sensor termistor de la temperatura del fluido de perfusión 124 25 proporciona dos señales (tolerantes a averías) 125 y 127 al controlador 150. Las señales 125 y 127 son indicativas de la temperatura del fluido de perfusión 108 a medida que este sale del conjunto calentador 110. El controlador 150 regula las señales de impulso 285 y 287 a los impulsores 247 y 249, respectivamente. Los impulsores 247 y 249 convierten las señales de nivel digital correspondientes 285 y 287 procedentes del controlador 150 a señales de impulso del calentador 281 y 283, respectivamente, que tienen niveles de corriente suficientes para impulsar el 30 primer calentador 246 y el segundo calentador 248 para calentar el fluido de perfusión 108 dentro de un intervalo de temperatura seleccionado por un operador. En respuesta a que el controlador 150 detecta que las temperaturas del fluido de perfusión 125 y 127 están por debajo del intervalo de temperatura seleccionado por el operador, ajusta las señales de impulso 281 y 283 al primer calentador 246 y segundo calentador 248, respectivamente, a un nivel suficiente para continuar el calentamiento del fluido de perfusión 108. Por el contrario, en respuesta a que el 35 controlador 150 detecte que las temperaturas del fluido de perfusión 125 y 127 están por encima del intervalo de temperaturas seleccionado por el operador, hace disminuir las señales de impulso 281 y 283 al primer calentador 246 y segundo calentador 248, respectivamente. En respuesta a la detección de que la temperatura del fluido de perfusión 108 está dentro del intervalo de temperatura seleccionado por el operador, el controlador 150 mantiene las señales de impulso 281 y 283 en niveles constantes o sustancialmente constantes.

40 Preferentemente, el controlador 150 hace variar las señales de impulso 281 y 283 de sustancialmente la misma forma. Sin embargo, este no es necesariamente el caso. Por ejemplo, cada calentador 246 y 248 puede responder de manera diferente a una señal de impulso de corriente o nivel de voltaje particular. En dicho caso, el controlador 150 puede impulsar cada calentador 246 y 248 a un nivel ligeramente diferente para obtener la misma temperatura 45 de cada uno. De acuerdo con una característica, los calentadores 246 y 248 tienen, cada uno, un factor de calibración asociado, el cual almacena el controlador 150 y emplea cuando determina el nivel de una señal de impulso particular para permitir a un calentador particular alcanzar un resultado de temperatura particular. En ciertas configuraciones, el controlador 150 define uno de los termistores en el sensor doble 124 como el termistor por defecto, y usará la lectura temperatura del termistor por defecto en casos donde los termistores den dos lecturas de 50 temperatura diferentes. En ciertas configuraciones, cuando las lecturas de temperatura están dentro de un intervalo predefinido, el controlador 150 utiliza la más alta de las dos lecturas. Los impulsores 247 y 249 aplican las señales de impulso de calentamiento 281 y 283 a los correspondientes cables de impulso 282a y 282b sobre el conjunto calentador 110.

55 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. De acuerdo con el ejemplo ilustrado, se establece un umbral de temperatura para los calentadores 246 y 248 (por ejemplo, por defecto o por selección del operador), por encima del cual no se permite que las temperaturas de los calentadores 246 y 248 se eleven. A medida que las temperaturas de los 60 calentadores 246 y 248 se elevan y se aproximan al umbral de temperatura, los sensores 121 y 123 indican lo

mismo al controlador 150, el cual hace disminuir entonces las señales de impulso 281 y 283 a los calentadores 246 y 248 para reducir o detener el suministro de potencia a los calentadores 246 y 248. De este modo, a la vez que la señal de temperatura baja 125 o 127 del sensor de temperatura al fluido de perfusión 124 pueda hacer que el controlador 150 incremente la potencia a los calentadores 246 y 248, los sensores de temperatura de los calentadores 120 y 122 aseguran que los calentadores 246 y 248 no están siendo impulsados a un nivel que pudiera hacer que sus respectivas placas calentadoras 250 y 252 se calienten tanto que dañen el fluido de perfusión 108. De acuerdo con diversos ejemplos ilustrativos, el controlador 150 está ajustado para mantener la temperatura del fluido de perfusión entre aproximadamente 32°C y aproximadamente 37°C, o entre aproximadamente 34°C y aproximadamente 36°C. De acuerdo con una realización ilustrativa adicional, el controlador 150 está definido 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 anular el primer bucle 251, si es necesario, de tal manera que las lecturas de temperatura de los sensores de temperatura 120 y 122 indicativas de que los calentadores 246 y 248 se están aproximando a la temperatura permisible máxima anule el efecto de cualquier señal de temperatura baja del sensor de temperatura de fluido de perfusión 124. A este respecto, el subsistema 149 asegura que la temperatura de las placas calentadoras 250 y 252 no se elevará por encima de la temperatura permisible máxima, aún si la temperatura del fluido de perfusión 108 no ha alcanzado el valor de temperatura seleccionado por el operador. Esta característica de anulación es particularmente importante durante las situaciones de avería. Por ejemplo, si los sensores de temperatura del fluido de perfusión 124 se averían los dos, el segundo bucle 253 impide que el conjunto calentador 110 se sobrecaliente y dañe el fluido de perfusión 108 conmutando el control exclusivamente a los sensores de temperatura de los calentadores 120 y 122 y haciendo caer el punto de ajuste de la temperatura a un valor inferior. De acuerdo con una característica, el controlador 150 tiene en cuenta dos constantes de tiempo asignadas a las demoras asociadas con las mediciones de temperatura desde los calentadores 246 y 248 y el fluido de perfusión 108 para optimizar la respuesta dinámica de los controles de temperatura.

La figura 14 representa un diagrama de bloques del sistema de gestión de potencia 148 para proporcionar una potencia tolerante a averías al sistema 100. Tal como se muestra, el sistema 100 puede ser alimentado por una de cuatro fuentes - por una fuente externa de CA 351 (por ejemplo, 60 Hz, 120 VCA en Norteamérica o 50 Hz, 230 VCA en Europa) o por una de tres baterías independientes 352a-352c. El controlador 150 recibe los datos de un sensor de disponibilidad de voltaje de línea CA 354, el cual indica si el voltaje CA 351 está disponible para ser usado por el sistema 100. En respuesta a que el controlador 150 detecte que el voltaje CA 351 no está disponible, el controlador 150 envía una señal a los circuitos de conmutación de potencia 356 para proveer alta potencia al sistema 358 desde una de las baterías 352a-352c. El controlador 150 determina a partir de los sensores de carga de batería 362a-362c cuál de las baterías disponibles 352a-352c está cargada más completamente, y por lo tanto conmuta esa batería a funcionamiento por medio de la red de conmutación 356.

Como alternativa, en respuesta a que el controlador 150 detecte que el voltaje CA 351 externo está disponible, determina si usar el voltaje CA disponible 351 (por ejemplo, posterior a la rectificación) para proporcionar potencia al sistema 358 para proporcionar potencia al módulo de 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 interfaz del usuario 146, la cual tiene también su propio cargador interno y controlador de carga. Para usar el voltaje CA 351 disponible, el controlador 150 toma el voltaje CA 351 hacia la fuente de alimentación 350 enviando una señal a través del sistema de conmutación 364. La fuente de alimentación 350 recibe el voltaje CA 351 y lo convierte en corriente CC para proporcionar potencia al sistema 100. La fuente de alimentación 350 es universal y puede manejar cualquier frecuencia de línea o voltajes de línea utilizados comúnmente en todo el mundo. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, en respuesta a una indicación de batería baja de uno o más de los sensores de batería 362a-362c, el controlador 150 también envía potencia a través de la red de conmutación 364 y el circuito de carga 366 a la batería apropiada. En respuesta a que el controlador 150 reciba una señal de batería baja del sensor 370, también o como alternativa dirige un voltaje de carga 367 a la batería de interfaz del usuario 368. De acuerdo con otra característica, el subsistema de gestión de potencia 148 selecciona las baterías para alimentar el sistema 100 en el orden de primero la menos cargada, preservando las baterías más cargadas. Si la batería que está siendo usada actualmente para alimentar el sistema 100 es retirada por el usuario, el subsistema de gestión de potencia 148 conmuta automáticamente a la siguiente batería menos cargada para continuar alimentando el subsistema 100.

De acuerdo con otra característica, el subsistema de gestión de potencia 148 también emplea un mecanismo de bloqueo para evitar que una o más de las baterías 352a-352c sea retirada del sistema 100 en un momento dado. Si una batería es retirada, las otras dos baterías son bloqueadas mecánicamente en posición dentro del sistema 100. A este respecto, el sistema 148 proporciona un nivel de tolerancia a averías para ayudar a asegurar que una fuente de

potencia 358 siempre está disponible para el sistema 100.

El subsistema de bombeo 153 de la figura 11 se describirá a continuación con mayor detalle con referencia a las figuras 15 y 16. Más particularmente, la figura 15 es un diagrama de bloques conceptual que representa el subsistema de bombeo ilustrativo 153, y la figura 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 mostrado en la figura 16 tiene picos P, Q, R, S, T y U. El subsistema de bombeo 153 incluye la bomba de fluido de perfusión 106 conectada de forma interoperativa con el conjunto de interfaz de bomba 300, tal como se ha descrito en más detalle anteriormente con referencia a las figuras 8A-10. Tal como se muestra en la figura 15, el controlador 150 hace funcionar el subsistema de bombeo 153 enviando una señal de impulso 339 a un motor de bomba de tres fases sin escobillas 360 que utiliza una retroalimentación de sensor Hall. La señal de impulso 339 hace que el eje del motor de bomba 337 rote, haciendo, por lo tanto, que el tornillo de bomba 341 mueva el impulsor de bomba 334 hacia arriba y/o hacia abajo. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, la señal de impulso 339 es controlada para cambiar una dirección rotacional y la velocidad rotacional del eje del motor 337 para hacer que el impulsor de bomba 334 se mueva hacia arriba y hacia abajo cíclicamente. Este movimiento cíclico bombea el fluido de perfusión 108 a través del sistema 100.

En funcionamiento, el controlador 150 recibe una primera señal 387 de los sensores Hall 388 posicionados integralmente dentro del eje del motor de bomba 337 para indicar la posición del eje del motor de bomba 337 para fines de conmutar las corrientes de devanado del motor. El controlador 150 recibe una segunda señal de resolución más alta 389 desde un sensor codificador del eje 390 que indica una posición rotacional precisa del tornillo de bomba 341. A partir de la posición actual de fase de conmutación del motor 387 y la posición rotacional actual 389, el controlador 150 calcula la señal de impulso apropiada 339 (tanto magnitud como polaridad) para hacer el cambio rotacional necesario en el eje de motor 337 para producir el cambio de posición vertical apropiado en el tornillo de bomba 341 para alcanzar la acción de bombeo deseada. Variando la magnitud de la señal de impulso 339, el controlador 150 puede variar la velocidad de bombeo (esto es, cuán frecuentemente se repite el ciclo de bombeo) y variando los cambios de dirección rotacional, el controlador 150 puede variar el volumen de desplazamiento de bombeo (por ejemplo variando lo lejos que el impulsor de bomba 334 se mueve durante un ciclo). En términos generales, el caudal de bombeo cíclico regula el caudal pulsátil al cual el fluido de perfusión 108 es proporcionado al corazón 102, mientras (para un caudal dado) la el desplazamiento de bombeo regula el volumen de fluido de perfusión 108 proporcionado al corazón 102.

Tanto el caudal como el volumen de desplazamiento afectan al caudal, e indirectamente a la presión del fluido de perfusión 108 hacia y desde el corazón 102. Tal como se mencionó con respecto a la figura 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 figura 15, los sensores 134, 136 y 138 proporcionan señales de caudal correspondientes 135, 137 y 139 al controlador 150. De forma similar, los sensores 126, 128 y 130 proporcionan señales de presión correspondientes 129, 131 y 133 al controlador 150. El controlador 150 emplea todas estas tres señales en la retroalimentación para asegurarse que las órdenes que está proporcionando a la bomba de perfusión 106 tengan el efecto deseado sobre el sistema 100. En algunos casos, y como se describe más adelante con más detalle con referencia a las figuras 17A-17J, el controlador 150 puede generar diversas alarmas en respuesta a una señal que indique que un caudal o una presión de fluido particular está por fuera del intervalo aceptable. Adicionalmente, el emplear sensores múltiples permite que el controlador 150 distinga entre un problema mecánico (por ejemplo el bloqueo de un conducto) con el sistema 100 y un problema biológico con el corazón 102.

De acuerdo con una característica de la invención, 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 un caudal de bombeo y perfiles volumétricos finamente ajustados. Esto a su vez permite que el sistema de bombeo 153 suministre el fluido de perfusión 108 al corazón con cualquier patrón pulsátil deseado. De acuerdo con un ejemplo ilustrativo, la posición rotacional del eje 337 es detectada por el codificador de eje 390 y ajustada por el controlador 150 a al menos 100 incrementos por revolución. En otro ejemplo ilustrativo, la posición rotacional del eje 337 es detectada por el codificador de eje 390 y ajustada por el controlador 150 a al menos 1000 incrementos por revolución. De acuerdo con un ejemplo ilustrativo adicional, la posición rotacional del eje 337 es detectada por el codificador de eje 390 y ajustada por el controlador 150 a al menos 2000 incrementos por revolución. La posición vertical del tornillo de bomba 341 y, por lo tanto, el impulsor de bomba 334 es calibrada inicialmente a cero o a una posición de partida, correspondiente a una posición de referencia del tornillo de bomba 341.

De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, la precisión posicional del subsistema de bombeo 153 permite que el controlador 150 regule con precisión el bombeo del fluido de perfusión 108 a través del corazón 102. Este proceso de sincronización del flujo pulsátil del fluido de perfusión con la frecuencia natural del corazón se denomina en el

presente documento "sincronización de onda r", la cual se describe con referencia continuada a las figuras 2, 15 y 16. Un corazón que funciona normalmente tiene un ciclo de bombeo de dos fases - diástole y sístole. Durante la fase diastólica, también conocida como la "fase de reposo", las aurículas del corazón 157 y 152 se contraen, haciendo que las válvulas se abran entre las aurículas 157 y 152 y los ventrículos 154 y 156 para permitir que la sangre fluya hacia adentro y cargue los ventrículos 154 y 156. Durante la fase sistólica, los ventrículos cargados expulsan la sangre, y las aurículas 157 y 152 se abren y llenan con sangre. La expansión y contracción cíclica del corazón 102 durante este proceso puede representarse mediante una gráfica de la forma de onda ECG ventricular del corazón, mostrada en 414 en la figura 16. La figura 16 representa la forma de onda ECG 414 sincronizada con una onda ejemplo 385 representativa de una salida de bombeo por parte del subsistema 153.

10

El subsistema de bombeo 153 está configurado para proporcionar la máxima salida en un momento, lo que dará como resultado el suministro de fluido 108 al corazón 102 en el momento más beneficioso. En el ejemplo ilustrado, en modo retrógrado, el subsistema de bombeo 153 está configurado para bombear fluido 108 a través del corazón 102 de manera que la salida máxima de bombeo 382 se produzca durante la fase diastólica del corazón, la cual comienza después del pico S mostrado en la Figura 16 y es cuando el ventrículo izquierdo 156 ha terminado de expulsar el fluido a perfusión 108 a través de la aorta 158. La temporización de salida de bombeo de esta manera permite que el usuario maximice la inyección del fluido de perfusión 108 a través de la aorta 158 y al interior del seno coronario 155. El bombeo temporizado se consigue iniciando el bombeo en el punto 377 sobre la onda 385, el cual es un punto antes del punto 382 y corresponde al pico del pulso de onda r del corazón 380 y la mitad de la sístole ventricular. El punto 377 se selecciona para tener en cuenta el retraso de tiempo entre el tiempo en que se proporciona la señal del controlador 150 para iniciar el bombeo del fluido y el tiempo del suministro real del fluido bombeado a 108 al corazón 102. En otro ejemplo, durante el modo de flujo normal donde el lado izquierdo del corazón se llena y expulsa el fluido de perfusión (como se describe en más detalle con referencia a la figura 24A), el controlador 150 sincroniza el subsistema de bombeo 153 para iniciar el bombeo en un periodo fijo de tiempo después de la onda r 380, de manera que coincida con el ciclo natural de llenado de la aurícula izquierda 152. La sincronización puede ser ajustada y sintonizada finalmente por el operador a través de una rutina preprogramada en el software operativo del sistema 100 y/o manejando manualmente los controles del área de visualización de interfaz del usuario 410, como se describe en más detalle más adelante con referencia a las figuras 17A-17J.

15

20

25

30

35

40

45

Para conseguir la salida de bombeo sincronizada, el controlador 150 predice cuándo los pulsos de onda r del corazón 380 se presentarán y harán que la bomba bombee en el momento apropiado durante el ECG 414. Para hacer esta predicción, el controlador 150 mide los pulsos de onda r de longitud diversa 380 a partir de las señales eléctricas 379 y 381 proporcionadas por los electrodos 142 y 144, respectivamente. A partir de estos pulsos, el controlador 150 rastrea del tiempo que transcurre desde un pulso 380 hasta el siguiente, y usa esta información para calcular un promedio deslizante de la duración de tiempo que separa dos pulsos de onda r secuenciales. A partir de esta información, el controlador 150 proyecta el tiempo de la siguiente onda r (y a partir de la proyección determina el tiempo antes de o después de la onda r proyectada cuando el bombeo debe iniciarse para alcanzar la salida de suministro óptima) añadiendo el tiempo promedio que separa dos pulsos de onda r secuenciales al tiempo de la onda r 380 previa. Basándose en este promedio deslizante del tiempo de separación entre ondas r, el controlador 150 tiene la opción de ajustar el tiempo de salida de bombeo con respecto a las ondas r posteriores, tal como se refleja en el movimiento de la onda 385 hacia la izquierda o a la derecha a lo largo del ECG 414 tal como lo indica la flecha 383 en la figura 16. Ajustar la onda 385 de esta forma permite que el usuario ajuste y personalice el tiempo de salida por parte de la bomba 106 de manera que se optimice el llenado del corazón. Además, la bomba 106 también puede ser ajustada para incrementar o disminuir el volumen de desplazamiento de la bomba para personalizar el volumen del fluido 108 proporcionado por la bomba 106, y esto puede hacerse bien en concierto con o independientemente de la sincronización de la onda r.

50

Debe observarse que, aunque el subsistema 153 sincroniza particularmente con el ciclo de onda r 385, éste no necesariamente es el caso. En ejemplos ilustrativos alternativos, el subsistema 153 puede bombear en sincronía con cualquier característica disponible del corazón, incluyendo presiones de fluido hacia adentro o fuera de una cámara o vaso en particular. También, el subsistema 153 puede ser programado para bombear en cualquier patrón arbitrario, bien sea periódico o no.

55

Con referencia de nuevo a la figura 11, el subsistema de gestión de datos 151 recibe y almacena los datos e información del sistema de los otros diversos subsistemas. Los datos y otra información pueden ser descargados a un dispositivo de memoria portátil y organizados en una base de datos, según lo desee el operador. Se puede tener acceso a los datos e información almacenados por un operador y pueden visualizarse a través del subsistema de interfaz del operador 146.

60

Volviendo ahora al subsistema de interfaz del operador 146, las figuras 17A-17J muestran diversas pantallas de

- visualización ilustrativas del subsistema de interfaz del operador 146. La pantalla de visualización de las figuras 17A-17J permiten que el operador reciba información de y proporcione órdenes al sistema 100. La figura 17A representa una pantalla de visualización "página de inicio" de nivel superior 400 de acuerdo con una realización ilustrativa de la invención. A partir de la pantalla de visualización 400, un operador puede tener acceso a todos los datos disponibles del subsistema de adquisición de datos 147, y puede proporcionar cualquier orden deseada al controlador 150. Tal como se describe en más detalle con referencia a la figuras 17B-17J, la pantalla de visualización 400 de la figura 17A también permite que el operador tenga acceso a pantallas de visualización más detalladas para obtener la información, proporcionar órdenes y definir parámetros seleccionables por el operador.
- 10 Continuando con la referencia a la figura 1, la pantalla de visualización 400 incluye un área de visualización 402, la cual muestra un cierto número de indicaciones numéricas y gráficas pertinentes al funcionamiento del sistema. En particular, el área de visualización 402 incluye una lectura numérica de la presión de salida de la aorta (AOP) 404 del fluido de perfusión 108 que sale de la interfaz de la aorta 162 sobre el conjunto de cámara de órganos 104, una representación de la forma de onda 406 de la presión del fluido aórtico (AOP) 404, y una imagen de alarma AOP 408 que indica si la presión de fluido 404 es demasiado alta o demasiado baja (la alarma 408 se muestra como "apagada" en la figura 17A). La pantalla de visualización 400 también incluye un área de visualización 410 que tiene una indicación numérica 412 de la frecuencia a la cual está latiendo el corazón 102, un ECG 414 del corazón 102, una imagen de alarma de frecuencia cardíaca (HR) 416 que indica si el HR 412 excede o cae por debajo de los umbrales establecidos por el operador, y un registro de tiempo 418 que indica cuanto tiempo ha estado funcionando el sistema 100, incluyendo el tiempo de cebado (descrito con más detalle más adelante con referencia a la figura 29 A ). Una visualización numérica 419 muestra la cantidad de tiempo durante el cual el sistema 100 ha estado soportando el corazón 102. La alarma indicadora 413 indica cuándo se ha excedido un límite de tiempo preestablecido por el operador.
- 25 La pantalla de visualización 400 incluye un número de áreas de visualización adicionales 420, 424, 432, 438, 444, 450, 456, 460, 462, 466, 472, 484, 482. El área de visualización 420 muestra una lectura numérica de la presión de la arteria pulmonar (PAP) 422. La PAP 422 es una indicación de la presión del fluido de perfusión 108 que fluye desde la arteria pulmonar del corazón 164, según lo medido por el sensor de presión 130. El área de visualización 420 también proporciona un indicador de alarma PAP 424, que señala cuándo la PAP 422 está por fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El área de visualización 426 indica la temperatura (Temp) 428 del fluido de perfusión 108 a medida que este sale del calentador 110. El área de visualización 426 también incluye un indicador de alarma Temp 430, el cual envía una señal en respuesta a que la Temp 428 esté por 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 en el hematocrito (HCT) 434 del fluido de perfusión 108, y un indicador de alarma HCT 436 para indicar al operador si el HCT 434 cae por debajo de un umbral preestablecido por el operador. El área de visualización 438 muestra la saturación de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) 440 del fluido de perfusión 108. El área de visualización 438 también incluye una alarma SvO<sub>2</sub> para indicar si el SvO<sub>2</sub> 440 del fluido 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 (AOF) 446 del fluido de perfusión 108 a medida que este fluye fuera de la aorta 158. El AOF 446 es medido por el sensor de caudal 134. La alarma AOF 448 indica si el caudal 446 cae por 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 fluido de perfusión 108 a medida que éste sale de la cámara de órganos 104, según lo medido por el sensor de caudal 136. El área de visualización 450 también incluye un indicador de alarma CF 454, el cual envía una señal en respuesta a que el CF 454 esté fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El área de visualización 456 incluye una gráfica 458 para indicar cuándo está ocurriendo una transferencia de archivos a la tarjeta de memoria.
- El área de visualización 460 muestra una representación gráfica 459 del grado en el cual las baterías 352a-352c (descritas anteriormente con la referencia a la figura 14) están cargadas. El área de visualización 460 también proporciona una indicación numérica 461 de la cantidad de tiempo restante durante el cual las baterías 352a-352c pueden continuar haciendo funcionar al sistema 100 en un modo de funcionamiento actual. El área de visualización 462 identifica si el módulo de interfaz del operador 146 está operando en forma inalámbrica 464, junto con una representación gráfica 463 de la intensidad de la conexión inalámbrica entre el módulo de interfaz del operador 146 y el resto del sistema 100. El área de visualización 462 también proporciona indicación gráfica 467 de la carga que resta en la batería del módulo de interfaz del operador 368 (descrita anteriormente con referencia a la figura 14) y una indicación numérica 465 de la cantidad de tiempo restante durante el cual la batería del módulo de interfaz del operador 368 puede soportarlo 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 acerca de lo lleno que está el tanque de oxígeno, y una indicación numérica 470 de la cantidad de tiempo restante antes de que el tanque de oxígeno se vacíe. El área de visualización 472 muestra la frecuencia cardíaca del corazón 102, y la

cantidad de tiempo 476 durante el cual el corazón 102 ha estado canulado con el sistema 100. El campo es duplicativo del campo 419 mencionado anteriormente. Las áreas de visualización 480 y 482 muestran la hora y fecha actuales, respectivamente, de funcionamiento del sistema 100.

- 5 El accionamiento de un mando giratorio (o ratón, u otro dispositivo de control), tal como el mando giratorio 626 mostrado en la figura 18A, en la interfaz del operador 146 abre un menú de configuración 484, tal como el que se presenta en la pantalla de visualización 401 de las figuras 17B. Tal como se muestra, al acceder al menú de configuración 484 se cubren las áreas de visualización 402 y 410 de manera que ya no muestran más las representaciones gráficas de la presión 406 y la frecuencia cardíaca 414, pero continúan visualizando información
- 10 alfa/numérica crítica. También como se muestra, todas las demás áreas de visualización permanecen sin cambios. Se permite que el operador ajuste el funcionamiento del sistema 100 mientras que continúa monitorizando la información crítica. De acuerdo con una característica, el menú de configuración 484 permite que el operador preprograme parámetros operativos deseados para el sistema 100. Usando la pantalla de visualización 401, el operador puede ver/editar las alarmas, de modo de trabajo y diastólico o (retrógrado) seleccionando los campos 488
- 15 y 490, respectivamente. El operador puede definir opciones gráficas ECG y LAP particulares seleccionando los campos 492 y 494. Adicionalmente, el operador puede definir el caudal de oxígeno y la temperatura del fluido de perfusión seleccionando los campos 496 y 498, respectivamente. Al seleccionar el campo 500 se permite que el operador defina la hora y fecha, a la vez que seleccionando el campo 502 se permite que el operador seleccione el idioma en el cual se presenta la información. En la parte inferior del campo de visualización 484, el operador tiene la
- 20 opción de regresar 504 a la pantalla de visualización 400, cancelar 506 cualquier cambio hecho a los parámetros operacionales, guardar 508 los cambios como nuevos valores por defecto, o redefinir 510 los parámetros operativos a los valores de fábrica.

- Con referencia a las figuras 17C y 17D, seleccionar el campo 488 de alarmas del modo de trabajo para ver/editar
- 25 488 hace que el cuadro de diálogo de alarma de modo de trabajo 512 de la figura 17D se abra dentro del campo de visualización 484 de la figura 17C. El cuadro de diálogo de modo de trabajo 512 visualiza los parámetros asociados con el modo de flujo normal (descritos anteriormente con referencia a las figuras 1 y 3) se incluye un campo para definir umbrales numéricos para cada una de las alarmas de modo de flujo normal. Más específicamente, el cuadro de diálogo 512 incluye: campo de alarma CF 514; campo de alarma PAP 516; campo de alarma AOP 518; campo de
- 30 alarma LAP 520; campo de alarma de temperatura de fluido de perfusión 524; campo de alarma SvO<sub>2</sub> 526; Campo de alarma HCT 528; y campo de alarma HR 530. Seleccionando un campo de alarma en particular y accionando las flechas 532 hacia arriba y/o 534 hacia abajo, un operador puede ajustar los umbrales superior y/o inferior aceptables para cada uno de los parámetros asociados con cada una de las alarmas. El cuadro de diálogo 512 también incluye gráficas de alarma 536a-536i, cada una de las cuales está asociada con una alarma de modo de flujo normal en
- 35 particular. El operador puede activar/desactivar cualquiera de las alarmas de modo de flujo normales anteriores seleccionando la gráfica de alarma asociada 536a-536i. Cualquier cambio hecho utilizando el cuadro de diálogo 512 se refleja en los campos correspondientes en la pantalla de visualización 400 de la figura 17A.

- Con referencia a las figuras 17A, 17B y 17E, seleccionar el campo 490 de alarmas del modo no de trabajo para
- 40 ver/editar 488 hace que el cuadro de diálogo de alarma de modo reposo 538 de la figura 17E se abra dentro del campo de visualización 484 de la figura 17C. El cuadro de diálogo de modo reposo 538 visualiza los parámetros asociados con el modo de flujo retrógrado (descritos anteriormente con referencia a las figuras 1 y 4) se incluye un campo para definir umbrales numéricos para cada una de las alarmas de modo de flujo retrógrado. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, las alarmas disponibles para los modos de flujo normal y retrógrado son similares, pero no
- 45 necesariamente las mismas. Adicionalmente, incluso para aquellas que son las mismas, los umbrales pueden diferir. Por consiguiente, la invención permite que el operador seleccione diferentes alarmas y/o diferentes umbrales para cada modo de flujo de funcionamiento. Más específicamente, el cuadro de diálogo 538 incluye: campo de alarma CF 540; campo de alarma PAP 542; campo de alarma AOF 544; campo de alarma AOP 546; campo de alarma LAP 548; campo de alarma de temperatura de fluido de perfusión 550; campo de alarma SvO<sub>2</sub> 552; Campo de alarma
- 50 HCT 556; y campo de alarma HR 558. Seleccionando un campo de alarma en particular y accionando las flechas 560 hacia arriba y/o 562 hacia abajo, un operador puede ajustar los umbrales superior y/o inferior numéricos aceptables para cada uno de los parámetros asociados con cada una de las alarmas. El cuadro de diálogo 538 también incluye gráficas de alarma 564a-564i, cada una de las cuales está asociada con una alarma de modo de
- 55 flujo normal en particular. El operador puede activar/desactivar cualquiera de las alarmas de modo de flujo normales anteriores seleccionando la gráfica de alarma asociada 564a-564i. Como es el caso del cuadro de diálogo 512, cualquier cambio hecho utilizando el cuadro de diálogo 538 se refleja en los campos correspondientes en la pantalla de visualización 400 de la figura 17A. En una reimplementación, el sistema 100 puede estar configurado para conmutar automáticamente entre grupos de límites de alarma para un modo de flujo dado al cambiar el modo de
- 60 flujo.

Con referencia a las figuras 17A, 17B, 17F y 17G, la interfaz del operador 146 también proporciona mecanismos gráficos para ajustar los diversos parámetros. Por ejemplo, como se indicó anteriormente con referencia a la figura 16, una ventaja del área de visualización del usuario 402 es que permite que el operador monitorice (y ajuste) el bombeo del subsistema 153. El área de visualización 410 identifica la forma de onda ECG 414 del corazón 102, y la visualización 402 muestra en forma de onda 406 la presión del fluido que fluye a través de la aorta. En estas dos visualizaciones, el operador puede monitorizar el efecto del perfil de bombeo sobre el ECG 414 del corazón, lo que permite que el usuario ajuste el volumen de desplazamiento del subsistema de bombeo 153, para ajustar la frecuencia del subsistema de bombeo 153 (y así el caudal del fluido 108 que está siendo bombeado a través del sistema 100), para imponer manualmente, o ajustar un tiempo de, encendido del subsistema (por ejemplo, imponiendo un retraso fijo entre la onda r 380 y el comienzo del ciclo de bombeo), o para programar automáticamente el subsistema de bombeo 153 para bombear en un momento predeterminado a lo largo de la forma ECG 414 del corazón, según sea necesario para llenar apropiadamente el corazón de acuerdo con si el corazón está siendo perfundido en modo retrógrado o normal. Estos ajustes de bombeo pueden hacerse usando los diversos marcos gráficos de la interfaz del operador 146. A modo de ejemplo, en respuesta a que el operador seleccione la opción de marco gráfico ECG 492 ubicada en el campo de visualización 484 de la pantalla de visualización 401, la interfaz del operador 146 visualiza el cuadro de diálogo 568 de la figura 17F. El cuadro de 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 cual el subsistema de bombeo 153 iniciará un desplazamiento del bombeo de salida (es decir, la parte del ciclo de bombeo en la cual el motor de la bomba 106 empujara el fluido de perfusión 108 hacia el corazón 102) con respecto al ECG 414 del corazón 102. Al hacer rotar un botón giratorio 626 (mostrado en las figuras 18A 18B) sobre la interfaz del operador 146, el operador mueve la posición del cursor 570 para ajustar cuándo el subsistema de bombeo 153 inicia el desplazamiento de bombeo de salida con respecto a un pulso de onda r 380. Como se ha descrito anteriormente con respecto a las figuras 15 y 16, el subsistema de bombeo 153 recibe una señal de onda r 380 de los sensores ECG 142 y 144. El subsistema de bombeo 153 usa la señal de onda r 380 junto con la información de ajuste de bombeo del cursor 570 para sincronizar el bombeo de fluido de perfusión con el latido del corazón 102. En otro ejemplo, en respuesta a que el operador presione el botón de ajuste de bomba 652, la interfaz del operador 146 visualiza el cuadro de diálogo 574 de la figura 17G. A partir del cuadro de diálogo 574, el operador puede seleccionar el puntero 576 y girar el botón 626 para encender y apagar el motor de bomba 106. Adicionalmente, el operador puede seleccionar la gráfica de barras 578 y rotar el botón 626 para ajustar el volumen de fluido que está siendo bombeado, el cual se presenta en litros/minuto.

La interfaz del operador 146 también proporciona una pluralidad de mensajes de advertencia/recordatorio. A modo de ejemplo, en la figura 17H, la interfaz del operador 146 visualiza un mensaje para recordar al operador que debe conectar la potencia de CA para recargar las baterías. Este mensaje aparece, por ejemplo, en respuesta a que el controlador 150 detecta un estado limitante de baterías bajas. La interfaz del operador 146 visualiza el mensaje de la figura 17I para confirmar que el usuario desea entrar en el modo de reposo y recuerda al operador que inserte un dispositivo de memoria portátil, tal como un disco magnético u óptico, un disco portátil, una tarjeta de memoria instantánea, o cualquier otro dispositivo de memoria adecuado, para descargar y almacenar información concerniente a un uso particular del sistema 100. La interfaz del operador 146 visualiza los mensajes de error, tales como el mensaje de error de la figura 17J, en respuesta a que se produzca una avería identificable. Los mensajes de error de la figura 17J incluyen, por ejemplo, información de error 580 para ayudar a un técnico de servicio a diagnóstico y/o reparación de la avería.

Habiendo descrito un sistema de control ilustrativo y procedimientos para conseguir el funcionamiento del sistema 100, se describirán ahora características mecánicas ilustrativas del sistema 100, junto con una división ilustrativa de los componentes entre las unidades de módulo desechable de un solo uso 634 y de módulo de usos múltiples 650. Más particularmente, las figuras 18A-18B muestran una implementación mecánica 600 del sistema de la figura 1. Tal como se muestra, la implementación ilustrativa 600 incluye una carcasa 602 y un carro 604. La carcasa 602 se divide conceptualmente dos secciones superior 602a e inferior 602b de la carcasa e incluye lados frontal 606a, posterior 606b, izquierdo 606c y derecho 606d. El carro 604 incluye una plataforma 608 y ruedas 610a-610d para transportar el sistema 600 de un sitio a otro. Una pasador 603 asegura la carcasa 602 al carro 604. Para ayudar adicionalmente a la portabilidad, el sistema 600 también incluye un asa 610 montada de forma articulada sobre la sección superior 602a del lado izquierdo 606c de la carcasa 602, junto con dos asas montadas de forma rígida 612a y 612b montadas sobre la sección inferior 602b del lado izquierdo 606c y el derecho 606d de la carcasa 602.

La carcasa 602 incluye adicionalmente una parte superior 614 amovible, y un panel frontal 615 que tiene un panel superior 613, y un panel medio 616 articulado con un panel inferior 617 mediante bisagras 616a y 616b. La parte superior 614 incluye asas 614a y 614b para ayudar a retirarla. En la realización ilustrada, el panel superior 613 está atornillado, empernado o unido de alguna otra manera a la parte superior 614, de tal manera que al retirar la parte superior 614 también se retira el panel 613.

Tal como se muestra en la figura 18A, el sistema 600 incluye un cable de alimentación CA 618 junto con un marco 620 para asegurar el cable de alimentación 618, localizados ambos en la sección inferior 602b del lado izquierdo 606c de la carcasa 602. Un conmutador de reinicio del software 622, también localizado en la sección inferior 602b del lado izquierdo 602c, permite que el operador reinicie el software y la electrónica del sistema.

Tal como se muestra en las figuras 18A y 18B, la implementación 600 también incluye el módulo de interfaz del operador 146, junto con un nicho 623 para sostener el módulo de interfaz del operador 146. El módulo de interfaz del operador 146 incluye un visualizador 624 para visualizar información al operador, por ejemplo, por medio de las pantallas de visualización de las figuras 17A-17J. Tal como se ha mencionado anteriormente, el módulo de interfaz del operador 146 también incluye un botón rotatorio y oprimible 626 para seleccionar entre los diversos parámetros y pantallas de visualización de las figuras 17A-17J. El botón 626 también puede ser utilizado para establecer 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 puede ser usado para proporcionar instrucciones al controlador 150 para incrementar los caudales del fluido de perfusión, caudales de gas, etc. También como se ha descrito anteriormente con respecto a las figuras 1, 14 y 17A-17J, el módulo de interfaz del operador 146 incluye su propia batería 368 y puede ser retirado del nicho 623 y usado en un modo inalámbrico. Mientras está en el nicho 623, las conexiones de alimentación permiten que el módulo de interfaz del operador 146 sea cargado. Tal como se muestra, el módulo de interfaz del operador también incluye botones de control 625 para controlar la bomba, silenciar o desactivar alarmas, entrar o salir del modo de reposo, entrar o ajustar el modo de sincronización ECG, e iniciar el reloj de perfusión, el cual inicia la visualización de datos obtenidos durante el cuidado del órgano.

Tal como se muestra en la figura 18B, la implementación ilustrativa 600 también incluye un compartimiento de baterías 628 y un espacio para tanque de oxígeno 630, ambos ubicados en la sección inferior 602b del lado derecho 606d de la carcasa 602. Tal como se muestra, el compartimiento de baterías 628 aloja los tres sistemas de baterías 352a-352c, descritos anteriormente en relación con la figura 14. De acuerdo con una característica, el compartimiento de baterías 626 incluye tres espacios para baterías 632a-632c. Tal como se ha descrito anteriormente con respecto a la figura 14, los espacios de batería 632a-632c interoperan mecánicamente de manera que solamente una de las tres baterías 352a-352c puede ser retirada en un momento dado.

El módulo desechable 634 y la unidad de usos múltiples 650 se construyen de un material que es duradero a la vez que ligero. En algunos ejemplos ilustrativos, se usa plástico de policarbonato para formar uno o más de los componentes de las unidades 634 y 650. Para reducir adicionalmente el peso, el bastidor 635 y el bastidor del módulo de usos múltiples 602 están conformados de materiales de peso bajo, tales como por ejemplo, compuestos epóxicos de fibra de carbono, mezclas de policarbonato ABS plástico, nylon reforzado con vidrio, acetal, ABS recto, aluminio o magnesio. De acuerdo con una configuración ilustrativa, el peso del sistema completo 600 es menor de aproximadamente 38,555 kg (85 libras), incluyendo el módulo de usos múltiples, corazón, baterías, tanque de gas y fluidos cebador, nutricional, conservante y de perfusión, y menos de aproximadamente 22,680 kg (50 libras) excluyendo dichos artículos. De acuerdo con otra configuración ilustrativa, el peso del módulo desechable 634 es menor de aproximadamente 5,443 kg (12 libras), excluyendo cualquier solución. De acuerdo con una realización ilustrativa adicional, el módulo de usos múltiples 650, excluyendo todos los fluidos, baterías 352a-352c y suministro de oxígeno 172 pesa menos de aproximadamente 22,679 kg (50 libras).

Continuando con la referencia a las figuras 19A-19C, se muestran diversas vistas de la implementación 600 de las figuras 18A y 18B con la parte superior 614 y el panel frontal superior 613 retirados y el panel medio frontal 616 abierto, de acuerdo con un ejemplo ilustrativo.

Con referencia a las figuras 19A-19C, el sistema 100 está estructurado como un módulo de un solo uso desechable 634 (mostrado y descrito en detalle más adelante con referencia a las figuras 24A-25C) y un módulo de usos múltiples 650 (mostrado sin el módulo de un solo uso en la figura 20). Como se describe en más detalle más adelante, de acuerdo con una característica del ejemplo ilustrativo, todos los componentes que entran en contacto con la sangre del sistema 100 están incluidos en el módulo desechable de un solo uso 634 de manera que, después de un uso, todo el módulo de un solo uso 634 puede ser desechado, puede instalarse un nuevo módulo 634, y el sistema 100 estar disponible para su uso de nuevo en un intervalo muy corto de tiempo.

De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el módulo de un solo uso 634 incluye un bastidor 635 para soportar todos los componentes del módulo de un solo uso 634. Tal como se describe en más detalle con respecto a las figuras 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 figuras 5A-5F, el depósito del 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 periféricos 633.

Tal como se muestra en las figuras 19A-20A, con la parte superior 614 retirada y el panel frontal 616 abierto, un operador puede fácilmente tener acceso a muchos de los componentes de los módulos desechable 634 y de usos múltiples 650. Por ejemplo, el operador puede instalar, retirar y ver los niveles de suministro de nutriente 116 y conservante 118 del subsistema nutricional 115. El operador también puede controlar el funcionamiento de la bomba de infusión de nutriente 116 y de conservante 118. El operador puede también canular un órgano, tal como el corazón 102, en el conjunto de cámara de órganos 104. Tal como se describe en detalle más adelante con referencia a las figuras 21A-21C, esta configuración también proporciona al operador acceso suficiente para instalar y/o retirar el módulo de un solo uso 634 en/del módulo de usos múltiples 650.

La figura 20A muestra una vista en perspectiva frontal del módulo de usos múltiples 650 con el módulo de un solo uso 634 retirado. Tal como se muestra, el módulo de usos múltiples 650 incluye: el carro 604; la sección inferior 602b de la carcasa 602, junto con todos los componentes montados externamente a la misma, junto con todos los contenidos en la misma (descritos en más detalle más adelante, con referencia a las figuras 21A-21C y 23A-23C); la sección superior 602a de la carcasa 602 y todos los componentes montados externamente en la misma, incluyendo la cubierta superior 614, las asas 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. Tal como se describe en más detalle más adelante con referencia a las figuras 21A-21C, el módulo de usos múltiples 650 también incluye un conjunto de soporte 638 para recibir y bloquear en su lugar el módulo de un solo uso 534.

Como se muestra en la figura 20A y se describe en más detalle más adelante con referencia a las figuras 22A-22C, el módulo de usos múltiples 650 también incluye una placa de circuitos de interfaz de punto final de usuario 636 para establecer una interfaz con una placa de circuito de punto final de usuario (mostrada en la Figura 24D en 637) del módulo desechable 634. También como se describe en detalle con referencia a las figuras 22A-22C, las conexiones de alimentación y señales de impulso entre el módulo de usos múltiples 650 y el módulo desechable 634 se establecen por medio de conectores electromecánicos correspondientes 640 y 647 en la placa de circuitos de interfaz del extremo frontal 636 y la placa de circuitos del extremo frontal 637, respectivamente. A modo de ejemplo, la placa de circuitos de extremo frontal 637 recibe alimentación para el módulo desechable 634 desde la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 a través de los conectores electromecánicos 640 y 647. La placa de circuitos de extremo frontal 637 también recibe señales de impulso para diversos componentes (por ejemplo, el conjunto calentador 110, y el oxigenador 114) desde el controlador 150 mediante la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 y los conectores electromecánicos 640 y 647. La placa de circuitos de extremo frontal 637 y la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 intercambian señales de control y datos (por ejemplo entre el controlador 150 y el módulo desechable 134) por medio de conectores ópticos (mostrados en la figura 22B en 648). Tal como se describe más en detalle con referencia a las figuras 22A-22F, la configuración de conectores empleada entre las placas de circuitos del extremo frontal 637 y de interfaz de extremo frontal 636 asegura que las interconexiones críticas de alimentación y datos entre los módulos de un solo uso y usos múltiples 634 y 650, respectivamente, continúan operando aún durante el transporte sobre terreno difícil, tal como se puede experimentar durante el transporte de órganos.

Tal como se muestra en la figura 20A, de acuerdo con otra característica, la sección superior 602a de la carcasa 602 incluye una cuenca hermética a fluidos 652 el cual está configurada para capturar cualquier fluido de perfusión 108 y/o solución nutricional 116 y/o conservante 118 que pueda fugarse inadvertidamente. La cuenca 652 también evita que cualquier fluido 108 o solución 116/118 fugados pasen a la sección inferior 602b de la carcasa 602. De ésta manera, la cuenca 652 protege los componentes electrónicos del sistema 100 de cualquier fluido 108 o solución 116/118 que se hayan fugado. Los componentes protegidos incluyen, por ejemplo, la placa de alimentación 720 mostrada en y descrita en más detalle más adelante con referencia a las figuras 23C y 23D. La cuenca 652 incluye una sección 658, que se extiende sobre y protege la bomba de fluido de perfusión 106 de cualquier fluido fugado inadvertidamente. De acuerdo con otra característica, la cuenca 652 está dimensionada para alojar todo el volumen del fluido de perfusión 108 (incluyendo las soluciones de mantenimiento 116/118) contenido dentro del sistema 100 en cualquier momento en particular.

Con referencia también a la figura 20B, de acuerdo con una característica adicional del ejemplo ilustrativo, un lado externo 659 de la parte que cubre la bomba 658 de la cuenca 652 incluye una ranura 660. Tal como se describe en más detalle más adelante con referencia a las figuras 21A-21C y 24A, la ranura 660 se acopla con una proyección 662 sobre el módulo de un solo uso 634 durante la instalación del módulo de un solo uso 634 en el módulo de usos múltiples 650.

Volviendo ahora a la instalación del módulo de un solo uso 634 en el módulo de usos múltiples 650, la figura 21A

muestra una vista detallada del conjunto de soporte mencionado anteriormente 638 ubicado sobre el módulo de usos múltiples 650 para recibir y bloquear en su lugar el módulo de un solo uso 634. La figura 21B muestra una vista lateral en perspectiva del módulo de un solo uso 634 que está siendo instalado sobre el conjunto de soporte 638 y en el módulo de usos múltiples 650 y la figura 21C muestra una vista lateral del módulo de un solo uso 634 instalado dentro del módulo de usos múltiples 650. Con referencia a las figuras 21A y 21B, el conjunto de soporte 638 incluye dos soportes de montaje 642a y 642b, los cuales se montan en un lado interno de un panel posterior 654 de la sección superior de la carcasa 602a mediante agujeros de montaje 644a-644d y 646a-646d, respectivamente. Un travesaño 641 se extiende entre y se une de forma rotatoria a los soportes de montaje 642a y 642b. Los brazos de bloqueo 643 y 645 están separados a lo largo de y se extienden radialmente desde el travesaño 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 a y se extiende radialmente hacia arriba desde el travesaño 641. Al accionar la palanca 639 en la dirección de la flecha 651 se hacen rotar los brazos de bloqueo 643 y 645 hacia la parte posterior 606b de la carcasa 602. Al accionar la palanca 639 en la dirección de la flecha 653 se hacen rotar los brazos de bloqueo 643 y 645 hacia la parte frontal 606a de la carcasa 602.

15 Tal como se ha descrito anteriormente con respecto a la figura 10, el conjunto de interfaz de bomba de perfusión 300 incluye cuatro puntos de unión por calor sobresalientes 321a-321d. Tal como se muestra en la figura 24A, durante el ensamblaje, las proyecciones 321a-321d son alineadas con aberturas correspondientes 657a-657d y se unen por calor a través de las aberturas 657a-657d en las proyecciones 321a-321d para montar rígidamente el lado exterior 20 304 del conjunto de interfaz de bomba 300 sobre el soporte en forma de C 656 del bastidor del módulo de un solo uso 635.

Con referencia a las figuras 10, 20B, 21A, 21B y 24A, durante la instalación, en una primera etapa, el módulo de un solo uso 634 se hace bajar hacia el módulo de usos múltiples 650 a la vez que se inclina el módulo de un solo uso 25 634 hacia delante (mostrado en la figura 21B). Este proceso desliza la proyección 662 de la figura 24A al interior de la ranura 660 de la figura 20B. Tal como se muestra en la figura 10, también posiciona la pestaña 328 del conjunto de interfaz de bomba 300 dentro del orificio de acoplamiento 342 del conjunto de bomba de perfusión 106, y las proyecciones ahusadas 323a y 323b del conjunto de interfaz de bomba 300 en el lado en dirección a las manecillas del reloj de las correspondientes de las características 344a y 344b del soporte del conjunto de bomba 346. En una 30 segunda etapa, el módulo de un solo uso 634 se hace rotar hacia atrás hasta que los nichos de los brazos de bloqueo 672 y 674 del bastidor del módulo de un solo uso 635 se acople a las proyecciones 643 y 645 del brazo de bloqueo accionado por resorte 638, forzando las proyecciones 643 y 645 a que roten hacia arriba (dirección 651) hasta que las proyecciones de bloqueo 643a y 645a superen la altura de los nichos de brazo de bloqueo 672 y 674, punto en el cual los resortes hacen que el brazo de bloqueo 638 rote hacia abajo (dirección 653), permitiendo que 35 las proyecciones de bloqueo 643 y 645a se bloqueen de forma liberable con los nichos de brazo de bloqueo 672 y 674 del bastidor de módulo desechable 635. Este movimiento hace que la superficie curva de 668 de la proyección de bastidor de módulo desechable 662 de la figura 24A rote y se acople con un lado plano 670 de la ranura de la cuenca 660 de la figura 20B. La palanca 639 puede ser usada para hacer rotar el brazo de bloqueo 638 hacia arriba (dirección 651) para liberar el módulo de un solo uso 635.

40 Tal como se muestra en la figura 10, este movimiento también hace que el conjunto de interfaz de bomba 300 rote en una dirección en contra de las agujas del reloj con respecto al conjunto de bomba 106 para deslizar la pestaña 328 dentro de la ranura 332 del orificio de acoplamiento 342, y al mismo tiempo, para deslizar las proyecciones ahusadas 323a y 323b bajo las características de soporte respectivas 344a y 344b. A medida que las proyecciones 45 ahusadas 323a y 323b se deslizan bajo las características de soporte respectivas 344a y 344b, las superficies internas de las características de soporte 344a y 344b se acoplan con las superficies exteriores de las proyecciones ahusadas 323a y 323b para extraer el lado interno 306 del conjunto de interfaz de bomba 300 hacia el impulsor de bomba 334 para formar la junta hermética a fluidos entre el conjunto de interfaz de bomba 300 y el conjunto de bomba 106. La palanca 639 puede bloquearse en su lugar para mantener el módulo desechable 634 asegurado 50 dentro del módulo de usos múltiples 650.

Tal como se mencionó anteriormente con referencia a la figura 20A, el interbloqueo del módulo de un solo uso 374 en el módulo de usos múltiples 650 forma interconexiones tanto eléctricas como ópticas entre el la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 sobre el módulo de usos múltiples 650 la placa de circuitos de extremo frontal 637 55 en el módulo de un solo uso 634. Las conexiones eléctricas y ópticas permiten que el módulo de usos múltiples 650 alimente, controle y recopile la información del módulo individual 634. La figura 22A es un dibujo conceptual que muestra diversos acopladores ópticos y conectores electromecánicos sobre la placa de circuitos de extremo frontal 637 del módulo desechable de un solo uso 634 usado para comunicar con los acopladores ópticos correspondientes y con los conectores electromecánicos en la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 del módulo de usos 60 múltiples 650. Puesto que esta correspondencia es uno a uno, los diversos acopladores ópticos y conectores

electromecánicos se describen solamente con referencia a la placa de circuitos del extremo frontal 637, en vez de representar también la placa de circuitos del extremo frontal 650.

- De acuerdo con ejemplo ilustrativo, la placa de circuitos de extremo frontal 637 recibe señales de la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 tanto a través de acopladores ópticos como de conectores electromecánicos. Por ejemplo, la placa de circuitos de extremo frontal 637 recibe potencia 358 (también mostrada en la figura 14) de la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 mediante los conectores electromecánicos 712 y 714. La placa de circuitos de extremo frontal 637 alimenta 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 de extremo frontal 637 convierte la potencia a niveles adecuados antes de su distribución. La placa de circuitos de extremo frontal 636 también proporciona las señales de impulso del calentador 281a y 281b de la figura 13 a las conexiones aplicables 282a sobre el calentador 246 de la figura 6E mediante los conectores electromecánicos 704 y 706. De forma similar, los conectores electromecánicos 708 y 710 acoplan las señales de impulso del calentador 283a y 283b de la figura 13 a las conexiones aplicables en 282b del calentador 248. La placa de circuitos de extremo frontal 637 puede recibir una orden de desfibrilación desde la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 mediante el conector electromecánico 687. En respuesta, la placa de circuitos de extremo frontal 637 genera la señal de desfibrilación 143 que tiene niveles de corriente y voltaje adecuados, y tal como se muestra en la figura 5E, acopla la señal 143 al conjunto de cámara de órganos 104 mediante las conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b.
- En otro ejemplo ilustrativo, la orden de desfibrilación puede ser proporcionada a partir de una fuente externa (no mostrada), en vez de a través de la placa de circuitos 636. Como ejemplo, y con referencia a la figura 5E y la figura 1, puede conectarse un dispositivo externo de desfibrilación en el acoplador eléctrico 613 mostrado en la figura 24E, el cual se conecta a las conexiones de interfaz eléctrica 235a-235b. El dispositivo de desfibrilación externo 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 suministran a continuación la señal 143 al corazón 102. Este ejemplo alternativo permite al usuario proporcionar desfibrilación (y electroestimulación) sin hacer pasar la señal 143 a través de las placas de circuitos 618, 636 y 637. Un dispositivo de desfibrilación externo ejemplar incluye el Desfibrilador Portátil Zoll Serie M.
- De acuerdo con la realización ilustrativa, la placa de circuitos de extremo frontal 637 recibe señales de los sensores de temperatura, presión, caudal de fluido, oxigenación/hematocrito y ECG, amplifica las señales, convierte las señales en un formato digital y las proporciona a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 mediante acopladores ópticos. Por ejemplo, la placa de circuitos de extremo frontal 637 proporciona la señal de temperatura 121 desde el sensor 120 sobre la placa calentadora 250 (mostrada en las figuras 6A y 13) a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 por medio del acoplador óptico 676. De forma similar, la placa de circuitos de extremo frontal 637 proporciona la señal de temperatura 123 desde el sensor 122 sobre la placa calentadora 252 (mostrada en las figuras 6A y 13) a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 por medio del acoplador óptico 678. La placa de circuitos de extremo frontal 637 también proporciona las señales de temperatura del fluido de perfusión 125 y 127 desde el sensor termistor 124 (mostrado en las figuras 6A y 13) a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 mediante acopladores ópticos respectivos 680 y 682. Las señales de presión del fluido de perfusión 129, 131 y 133 son proporcionadas desde transductores de presión respectivos 126, 128 y 130 a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 mediante acopladores ópticos respectivos 688, 690 y 692. La placa de circuitos de extremo frontal 637 también proporciona señales de caudal del fluido de perfusión 135, 137 y 139 desde los respectivos sensores de caudal 134, 136 y 138 a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 mediante acopladores ópticos respectivos 694, 696 y 698. Adicionalmente, la placa de circuitos de extremo frontal 637 proporciona las señales de saturación de oxígeno 141 y de hematocrito 145 desde el sensor de saturación de oxígeno 104 a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 por medio de acopladores ópticos respectivos 700 y 702.
- En otros ejemplos ilustrativos, uno o más de los sensores anteriores están conectados directamente a la placa del sistema principal 718 (descrita más adelante con referencia a la figura 23D) para procesamiento y análisis, evitando así la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 y la placa de circuitos de extremo frontal 637 juntas. Dichos ejemplos pueden ser deseables cuando el usuario prefiere reutilizar uno o más de los sensores antes de desecharlos. En dicho ejemplo, los sensores de caudal 134, 136 y 138 y el sensor de oxígeno y hematocrito 140 están acoplados eléctricamente directamente con la placa principal del sistema 718 a través del acoplador eléctrico 611 mostrado en la figura 23C, evitando de este modo cualquier conexión con las placas de circuitos 636 y 637.

Tal como se ha descrito anteriormente con respecto a las figuras 11-16, el controlador 150 emplea las señales proporcionadas a la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 junto con otras señales, para transmitir datos y controlar de otra forma el funcionamiento del sistema 100. Tal como se describe con respecto a las figuras

17A-17J, el controlador 150 también presenta información de sensores, y también puede presentar las diversas alarmas del operador relativas a la información del sensor por medio del módulo de interfaz de operador 146.

La figura 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 forma similar, la figura 22C ilustra el funcionamiento de un par de acopladores ópticos de tipo empleado para las interconexiones acopladas ópticamente entre las placas de circuitos 636 y 637. Una ventaja de los conectores tanto eléctricos como ópticos empleados es que aseguran la integridad de la conexión, aun cuando el sistema 100 esté siendo transportado sobre un terreno difícil, por ejemplo, cuando está siendo transportado a través de una pista en un aeropuerto, o está siendo transportado en una aeronave en malas condiciones meteorológicas, o está siendo transportado en una ambulancia sobre caminos farragosos. Adicionalmente, 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 alimentación para la placa de circuitos de extremo frontal 637 se aísla en una fuente de alimentación CC ubicada en la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636.

Tal como se muestra en la figura 22B, los conectores electromecánicos, tales como el conector 704, incluyen una parte, tal como la parte 703, ubicada en la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 y una parte, tal como la parte 705, ubicada en la placa de circuitos de extremo frontal 637. La parte 703 incluye un cabezal alargado 703a montado sobre un eje sustancialmente recto y rígido 703b. El cabezal 703 incluye una superficie sustancialmente plana orientada hacia afuera 708. La parte 705 incluye una clavija rígida y sustancialmente recta 705 que incluye un extremo 705a para entrar en contacto con la superficie 708 y un extremo accionado por resorte 705b. La clavija 705 se puede mover axialmente hacia adentro y hacia afuera tal como se muestra mediante la flecha direccional 721 a la vez que mantiene contacto eléctrico con la superficie 708 del cabezal alargado 703a. Esta característica permite que el módulo de un solo uso 634 se mantenga en contacto eléctrico con el modo de usos múltiples 650 incluso cuando se experimentan perturbaciones mecánicas asociadas con el transporte por terrenos farragosos. Una ventaja de la superficie plana 708 es que permite una fácil limpieza de la superficie interior del módulo de usos múltiples 650. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el sistema 100 emplea un conector para la interconexión eléctrica entre los módulos de un solo uso 634 y de usos múltiples 650. Un conector ejemplar es la pieza No. 101342 fabricada por Interconnect Devices. Sin embargo, puede usarse cualquier conector adecuado.

Los acopladores ópticos, tales como los acopladores ópticos 684 y 687 de la placa de circuitos de extremo frontal 637 se usan e incluyen contrapartidas correspondientes, tales como los acopladores ópticos 683 y 685 de la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636. Los transmisores ópticos y las partes receptoras ópticas de los acopladores ópticos pueden estar ubicados en cualquiera de las placas de circuitos 636 o 637. Por ejemplo, en el caso de la señal ECG 379, el transmisor óptico 684 está ubicado sobre la placa de circuitos 637 para recibir la señal eléctrica 379 y acoplarla ópticamente al receptor óptico 683 sobre la placa de circuitos 636. En el caso donde la señal de desfibrilación es transmitida a través de las placas de circuitos 636 y 637 (en vez de serlo directamente a la placa principal 718), el transmisor óptico 685 sobre la placa de circuitos 636 acopla ópticamente la señal al receptor óptico 687 sobre la placa de circuitos 637.

Como en el caso de los conectores electromecánicos empleados, la tolerancia permisible en el alineamiento óptico entre los transmisores ópticos y los correspondientes receptores ópticos permite que las placas de circuitos 636 y 637 permanezcan en comunicación óptica aún durante el transporte sobre terreno farragoso. De acuerdo con la realización ilustrativa, el sistema 101 usa acopladores ópticos fabricados como las piezas No CCFH485P y/o SFH203PFA por Osram. Sin embargo, puede usarse cualquier acoplador adecuado.

Los acopladores y conectores facilitan la transmisión de datos dentro del sistema 100. La placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 y la placa de circuitos de extremo frontal 637 transmiten los datos pertinentes al sistema 100 en forma de pulsos. Tal como se muestra en la figura 22C, la placa de circuitos 636 transmite a la placa de circuitos de extremo frontal 637 una señal de reloj que está sincronizada con el reloj del controlador 150. La placa de circuitos de extremo frontal 637 recibe esta señal de reloj y la usa para sincronizar su transmisión de los datos del sistema (tales como temperaturas, presiones, ECG, detección de onda r, u otra información deseada) con el ciclo del reloj del controlador 150. Estos datos son digitalizados sobre un procesador en la placa de circuitos de extremo frontal 637 de acuerdo con la señal de reloj y en una secuencia preestablecida de tipo de datos y dirección fuente (es decir, tipo y ubicación del sensor que proporciona los datos). La placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636 recibe los datos de la placa de circuitos de extremo frontal 637 y transmite el conjunto de datos a la placa principal 618 para su uso por el controlador 150 en la evaluación, visualización, y control del sistema, tal como se ha descrito anteriormente con respecto a las figuras 11, 12 y 14. Pueden añadirse acopladores ópticos adicionales entre el módulo de usos múltiples y el módulo de un solo uso para transmisión de datos de control desde el módulo de usos múltiples al módulo de un solo uso, incluyendo dichos datos 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 de usos múltiples 650, se describirán ahora componentes adicionales del módulo de usos múltiples 650 con respecto a las figuras 23A-23D, seguidos por una descripción de la disposición mecánica de los componentes del módulo de un solo uso 634 con respecto a las figuras 24A-28C. Tal como se muestra en las figuras 23A-23D, con las paredes de la carcasa 602 retiradas, además de aquellos componentes previamente descritos, el módulo de usos múltiples 650 incluye un suministro de gas incorporado 172 ubicado en la sección inferior 602b de la carcasa 602. El suministro de gas 172 está representado en las figuras 23A-23D como un tanque, posicionado dentro del espacio para tanque 630 mediante una estructura de soporte 712, que topa con el tanque 172. Opcionalmente, el suministro de gas 172 puede ser asegurado adicionalmente dentro del espacio para tanque de gas 630 mediante un conjunto de correa y hebilla 714 u otro mecanismo adecuado. Con referencia particular a la figura 23B y tal como se describió anteriormente con referencia a la figura 1, el suministro 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 mide la presión de gas en el suministro de gas 172 y el medidor de presión de gas 178 proporciona una indicación visual del contenido del suministro 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 interior del oxigenador 114.

Tal como se muestra más claramente en la figura 23C, el espacio para baterías 628 aloja las baterías 352a-352c. Tal como se indicó anteriormente con referencia a la figura 14, se usa un mecanismo de bloqueo para impedir que más de una de las baterías 352a-352c sea retirada del espacio para baterías 628 en un momento determinado mientras el sistema 100 está funcionando.

Tal como se ha descrito anteriormente, el sistema 100 incluye una pluralidad de placas de circuitos interconectadas para facilitar la distribución de potencia y la transmisión de datos a, desde y dentro del sistema 100. Particularmente, tal como se ha descrito anteriormente con referencia a las figuras 22A-22E y tal como se muestra en la figura 23C, el módulo de usos múltiples 650 incluye una placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636, la cual se acopla óptica y electromecánicamente a la placa de circuitos de extremo frontal 637 del módulo de un solo uso 650. Como también se muestra en la figura 23C, el sistema 100 incluye adicionalmente una placa principal 718, una placa de circuitos de potencia 720 y una placa de interfaz de baterías 711 ubicada en el módulo de usos múltiples 650. La placa principal 718 está configurada para permitir que el sistema 100 sea tolerante a averías, y que si surge una avería en el funcionamiento de una placa de circuitos dada, (tal como se muestra en la figura 23D), la placa principal 718 guarda los parámetros de bombeo y calentamiento en una memoria no volátil. Cuando el sistema 100 se reinicia, pueda recuperar y continuar su funcionamiento de acuerdo con dichos parámetros.

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

Tal como se muestra en la figura 23D, la placa de circuitos de potencia 720 también proporciona potencia CC 358 y una señal de datos desde los conectores 732 y 734 respectivamente, sobre la placa de circuitos de potencia 720 a los conectores correspondientes 736 y 738 sobre la placa de circuitos principal 718 mediante los cables 733 y 735. También con referencia a las figuras 14 y 19A, el cable 737 acopla la potencia CC 358 y una señal de datos desde un conector 740 sobre la placa de circuitos principal 718 al módulo de interfaz del operador 146 mediante un conector 742 sobre el nicho del módulo de interfaz del operador 623. La placa de circuitos de potencia 720 también proporciona potencia CC 358 y una señal de datos desde los conectores 745 y 747 a través de los cables 741 y 743 a los conectores 749 y 751 sobre una placa de circuitos de interfaz de batería 711. El cable 741 transporta la señal de potencia CC y el cable 743 transporta la señal de datos. La placa de interfaz de batería 711 distribuye la potencia CC y los datos a las baterías 352a, 352b y 352c. Las baterías 352a, 352b y 352c contienen circuitos electrónicos que les permiten comunicarse entre sí para monitorizar las cargas respectivas, tal como se describió anteriormente con referencia a la figura 14, de manera que el controlador 150 pueda monitorizar y controlar la carga y descarga de las baterías 352a-352c.

De acuerdo con algunos ejemplos ilustrativos, el controlador 150 está ubicado sobre la placa de circuitos principal 718 y lleva a cabo todo el control y procesamiento requeridos por el sistema 100. Sin embargo, en otros ejemplos ilustrativos, el controlador 150 está distribuido, ubicando algunas funcionalidades de procesamiento en la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636, algunas en la placa de circuitos de potencia 720, y/o algunas en el módulo de interfaz del operador 146. Se proporciona cableado adecuado entre las diversas placas de circuitos, dependiendo del grado al cual el controlador 150 está distribuido dentro del sistema 100.

Tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 19A-19C y 23A-23C, el sistema 100 se divide mecánicamente en el módulo desechable de un solo uso 634 y el módulo de usos múltiples 650. Como también se describió anteriormente, de acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el módulo de un solo uso 634 incluye todos o sustancialmente todos los elementos/conjuntos del sistema 100 que entran en contacto con el fluido de perfusión 108, junto con diversos componentes periféricos, conductos de flujo, sensores y componentes electrónicos de soporte para hacer funcionar los componentes que entran en contacto con la sangre. Tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 22A y 23D de acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el módulo 634 no incluye un procesador, dependiendo en su lugar del controlador 150, el cual puede, a modo de ejemplo, estar distribuido entre la placa de circuitos de interfaz de extremo frontal 636, la placa de circuitos de potencia 720, el módulo de interfaz del operador 146 y la placa de circuitos principal 718, para su control. Sin embargo, en otros ejemplos ilustrativos, el módulo de un solo uso 634 puede incluir su propio controlador/procesador, por ejemplo, en la placa de circuitos de extremo frontal 637.

Con referencia a las figuras 24A-28C, el módulo de un solo uso 634 será descrito a continuación en términos de los componentes que incluye. Después de ello, se trazaran a modo de ejemplo los modos de flujo directo y retrógrado a través de los componentes descritos.

Con referencia primero a la figura 24A, el módulo desechable 634 incluye un bastidor 635 que tiene secciones superior 750a e inferior 750b. La sección superior 750a incluye una plataforma 752 para soportar diversos componentes. La sección inferior 750b soporta la plataforma 752 e incluye estructuras para conectar de forma pivotante con el módulo de usos múltiples 650. Más particularmente, la sección de bastidor inferior 750b incluye el montaje 656 en forma de C para montaje rígido del conjunto de interfaz de bomba de fluido de perfusión 300, y la proyección 662 para que se deslice y se ajuste por presión dentro de la ranura 660 de la figura 20B. La sección de bastidor inferior 750b también proporciona estructuras para montar el oxigenador 114. Tal como se muestra en las figuras 25A y 25C, la sección inferior 750b incluye además estructuras para montar el conjunto calentador 110. Adicionalmente, el depósito 160 se monta sobre el lado inferior de la plataforma 725 y se extiende dentro de la sección de bastidor inferior 750b. Diversos sensores, tales como el sensor de saturación de O<sub>2</sub> y hematocrito 140 (mostrado en la figura 24A y descrito en detalle más adelante con referencia a las figuras 28A-28C), el sensor de caudal 136 (mostrado en la figura 24A), el sensor de caudal 138 (mostrado en la figura 25B) están ubicados dentro de y/o montados sobre la sección de bastidor inferior 750b. La cámara de distensibilidad de presión de flujo 188 (mostrada en la figura 25B) también está ubicada en la sección de bastidor inferior 750b. Tal como se muestra en la figura 24D, la sección de bastidor inferior 750b también se monta sobre la placa de circuitos de extremo frontal 637. Los conductos ubicados en la sección de bastidor inferior 750 se describen en mayor detalle más adelante con referencia a las trayectorias de flujo normal y retrógrado a través del módulo de un solo uso 634.

Con referencia a las figuras 24A-25C, y tal como se mencionó anteriormente, la sección superior de bastidor 750a incluye la plataforma 752. La plataforma 752 incluye las asas 752a y 752b formadas en su interior para ayudar en la instalación y retirada del módulo de un solo uso 634 del módulo de usos múltiples 650. Como alternativa, dichas asas pueden estar ubicadas en la plataforma 757 para permitir una accesibilidad más fácil durante la instalación del módulo de un solo uso en el módulo de usos múltiples. Tal como se muestra de la forma más clara en la figura 24C, una plataforma en ángulo 757 se monta sobre la plataforma 752. El conjunto de cámara de órganos 104 se monta sobre la plataforma en ángulo 757. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, con el módulo de un solo uso 634 instalado dentro del módulo de usos múltiples 650, la plataforma 757 está en ángulo en aproximadamente 10° a 80° con respecto a la horizontal, para proporcionar un ángulo óptimo de funcionamiento para el corazón 102 cuando se coloca dentro del conjunto de cámara de órganos 104. En algunos ejemplos ilustrativos, la plataforma 757 está en ángulo a aproximadamente 20° a aproximadamente 60°, o a aproximadamente 30° a aproximadamente 50° con respecto a la horizontal. La válvula selectora de modo de flujo 112, el sensor de caudal 134 y las cámaras de distensibilidad de presión de flujo de fluido de perfusión 184 y 186 también se montan sobre la plataforma en ángulo 757.

Con referencia a la figura 24E, varios orificios de fluido se montan sobre la plataforma 752. Por ejemplo, un orificio de muestreo de fluido 754 permite que el operador tome una muestra del flujo que entra y/o sale de la aorta 158 a

través de la interfaz de canulación 162 sobre el conjunto de cámara de órganos 104. Un orificio de muestreo de fluido 755 permite que el operador tome una muestra del flujo dentro de la aurícula izquierda 152 mediante la interfaz 170 sobre el conjunto de cámara de órganos 104. Adicionalmente, un orificio de muestreo de fluido 758 permite que el operador tome una muestra del flujo coronario que sale de la arteria pulmonar 164 mediante la interfaz de arteria pulmonar 166 sobre la cámara de órganos 104. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el operador enciende la válvula respectiva 754a, 755a o 758a para obtener el flujo desde los orificios de muestreo 754, 755 y 758. El flujo procedente del orificio seleccionado en particular es proporcionado a una salida común individual 764. De acuerdo con una característica, solamente el flujo del orificio más a la izquierda seleccionado es proporcionado en la salida 764. A modo de ejemplo, si el operador abre ambos orificios 755 y 758, solamente el flujo del orificio 755 es proporcionado en la salida 764. De esta manera, el sistema 100 reduce la probabilidad de que un operador mezcle muestras de múltiples orificios.

El módulo de un solo uso 634 también incluye un orificio de inyección general 762, accionable con la válvula 762a, para permitir que el operador inyecte medicamentos en el fluido de perfusión 108, por ejemplo, mediante el depósito 160. Tanto el orificio de muestreo 764 como el de inyección 762 se montan sobre la plataforma 752. También ubicado sobre la sección de bastidor superior 750a hay un orificio de infusión 766, accionable con la válvula 766a, para hacer fluir los fluidos nutricional 116 y conservante 118 al interior del fluido de perfusión 108. La sección de bastidor superior 750a también incluye un tubo 744 para cargar la sangre exanguinada del donante en el depósito 160. Tal como se muestra en la figura 24D, el módulo de un solo uso 634 también incluye tapas no ventiladas 776 para reemplazar a las tapas ventiladas sobre los orificios de fluido seleccionados que se usan mientras se lleva a cabo una esterilización por gas a través del módulo de un solo uso 634 durante la esterilización. Preferentemente, tal esterilización tiene lugar antes del empaquetamiento del módulo de un solo uso 634 para la venta.

La sección de bastidor superior 750a también incluye la pinza de flujo 190 para regular la contrapresión aplicada a la aurícula izquierda 152 cuando el corazón 102 está canulado y está funcionando en un modo de flujo normal en el conjunto de cámara de órganos 104. La sección de bastidor 750a incluye adicionalmente una válvula de goteo 768. La válvula de goteo 768 puede ser abierta y cerrada con el asa 768a para regular un flujo de fluido pequeño a la aurícula izquierda 152 para humedecer la aurícula izquierda 152 durante el modo de flujo retrógrado. La sección de bastidor superior 750a también incluye orificios 770 para la infusión de soluciones adicionales y 772 para purgar el oxigenador 114, accionables con las válvulas respectivas 770a y 772a.

Tal como se muestra lo más claramente posible en las figuras 24A y 24D, la sección de bastidor superior 750 incluye adicionalmente las sondas de presión de flujo 126, 128 y 130. Tal como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 1, la sonda 126 mide la presión del fluido de perfusión 108 que fluye hacia adentro/afuera de la aorta 158. La sonda 128 mide la presión del fluido de perfusión 108 que fluye al interior de la aurícula izquierda 152 a través de la vena pulmonar 168. La sonda 130 mide la presión del fluido de perfusión 108 que fluye fuera de la arteria pulmonar 164. Cada sonda incluye un conector respectivo 126a, 128a y 130a (mostrado acortado en aras de la claridad) para acoplar con señal respectiva 129, 131 y 133 a la placa de circuitos de extremo frontal 637.

Con referencia particular a la vista lateral transversal de la figura 24C del módulo de un solo uso 654, el depósito 160 incluye varios componentes. Más específicamente, el depósito 160 incluye cuatro entradas: 782, 784, 786 y 788. La entrada 782 transfiere el fluido de perfusión 108 desde el drenaje 201 de la cámara de órganos 194 al interior del depósito 160. La entrada 184 recibe la sangre exanguinada desde el tubo 774. La entrada 786 recibe el fluido de perfusión oxigenado 108 desde el oxigenador 114, y la entrada 788 recibe el fluido de perfusión 108 que sale de la aorta 158 a través de la pinza de contrapresión 190. El depósito 160 también tiene una salida 790, la cual proporciona el fluido de perfusión a la válvula de entrada de una vía 191. El depósito 160 incluye adicionalmente un desespumante 778 y un filtro 780. El desespumante 778 retira las burbujas del fluido de perfusión 180 a medida que entra en el depósito 160. De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, el desespumante está hecho de espuma de poliuretano porosa con un revestimiento antiespumante. El filtro 780 es un paño de poliéster, el cual filtra residuos, partículas de sangre, trombos y burbujas de aire del fluido de perfusión a medida que entra en el depósito 160.

Tal como se mencionó anteriormente en el resumen, el sensor de saturación de O<sub>2</sub> y hematocrito 140 empleado en el módulo de un solo uso 634 incluye importantes ventajas respecto a los enfoques de la técnica anterior. Las figuras 28A-28C representan un ejemplo ilustrativo del sensor de saturación de O<sub>2</sub> y hematocrito 140 de la invención. Tal como se muestra en la figura 28A, el sensor 140 incluye una sección en forma de cubeta en línea de tubo 812 conectada con el conducto 798, que tiene al menos una ventana ópticamente transparente a través de la cual un sensor de infrarrojo puede proporcionar luz infrarroja. Los sensores ejemplares usados en el tubo en forma de cubeta en línea 812 son los fabricados por Datamed, BLOP4. Tal como se muestra en la vista transversal de la figura 28B, la cubeta 812 es una parte moldeada en una sola pieza que tiene conectores 801a y 801b. Los conectores 801a y 801b están configurados para colindar con receptáculos de conexión 803a y 803b respectivamente, de los

extremos de conductos 798a y 798b. Esta interconexión entre la cubeta 812 y los extremos de conducto 798a y 798b está configurada para proporcionar un área de flujo transversal sustancialmente constante dentro del conducto 798 y la cubeta 812. La configuración por lo tanto reduce, y en algunos ejemplos sustancialmente elimina, 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 fluido de perfusión basado en sangre 108 fluya a través de la cubeta con lisis reducida de los glóbulos rojos y turbulencia reducida, lo que permite una lectura más exacta de los niveles de oxígeno en el fluido de perfusión. Esto también reduce los daños al fluido de perfusión 108 por parte del sistema 100, lo cual reduce en última instancia el daño realizado sobre el corazón 102 durante el tiempo que está siendo sometido a perfusión por el sistema 100.

De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, la cubeta 812 está formada a partir de un material transmisor de la luz, tal como cualquier cristal o polímero transmisor de la luz adecuado. Tal como se muestra en la figura 28A, el sensor 140 también incluye un transceptor óptico 816 para dirigir las ondas de luz al fluido de perfusión 108 que pasa a través de la cubeta 812 y para medir la transmisión de la luz y/o reflectancia de la luz para determinar la cantidad de oxígeno en el fluido de perfusión 108. Tal como se ilustra en la figura 28C, en algunos ejemplos un transmisor de luz está ubicado en un lado de la cubeta 812 y un detector para medir la transmisión de la luz a través del fluido de perfusión 108 está ubicado en el lado opuesto de la cubeta 812. La figura 28C representa una vista en sección transversal superior de la cubeta 812 y el transceptor 816. El transceptor 816 encaja alrededor de la cubeta 812 de tal forma que las superficies planas interiores del transceptor 811 y 813 coincidan contra las superficies planas de la cubeta 821 y 823, respectivamente, mientras que la superficie convexa interior 815 del transceptor 816 coincide con la superficie convexa 819 de la cubeta 812. En funcionamiento, cuando se transmite la luz uv desde el transceptor 816, esta viaja desde la superficie plana 811 a través del fluido 108 hacia el interior de la cubeta 812, y es recibida por la superficie plana 813. La superficie plana 813 puede estar configurada con un detector para medir la transmisión de luz a través del fluido 108.

Se describirá ahora la trayectoria del flujo de fluido a través del módulo de un solo uso 634 tanto en modo normal como en modo retrógrado con referencia a las figuras 24A-24D y la figura 25A. Tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 1-4, el sistema 100 puede mantener el corazón 102 en dos modos de funcionamiento; un modo de flujo normal mostrado en la figura 3 y un modo de flujo retrógrado mostrado en la figura 4. Tal como se mencionó anteriormente con respecto a la figura 1, para cambiar entre los modos de flujo normal y retrógrado, el sistema 100 proporciona la válvula selectora de modo de flujo 112, mostrada en detalle en las figuras 26A y 26B. Para funcionar en modo de flujo normal, el operador ubica el asa 112e de la válvula selectora de modo de flujo en la posición indicada en la figura 24A. Esto tiene el efecto de alinear las trayectorias de flujo a través de la válvula selectora 112 tal como se muestra en la figura 26A. Específicamente, en modo de flujo normal, el fluido puede fluir al interior del orificio 112b, a través del canal de flujo 112f y hacia fuera del orificio 112c. Adicionalmente, el fluido puede fluir al interior del orificio 112d, a través del canal de flujo 112g y hacia fuera del orificio 112a. Para funcionar en modo de flujo retrógrado, el operador ubica el asa 112e de la válvula selectora de modo de flujo en la posición indicada en la figura 24B. Esto tiene el efecto de alinear las trayectorias de flujo a través de la válvula selectora 112 tal como se muestra en la figura 26B. Específicamente, en modo de flujo retrógrado, el fluido puede fluir al interior del orificio 112b, a través del canal de flujo 112h y hacia fuera del orificio 112d.

Con referencia a la figura 24A, en modo de flujo normal, el depósito 160 proporciona el fluido de perfusión 108 a la válvula de entrada de una vía 191 del conjunto de interfaz de bomba de perfusión 300. Con referencia a la figura 25A, la bomba de perfusión 106 bombea el fluido de perfusión 108 hacia fuera de la válvula de salida 310. Con referencia a la figura 25C, el fluido de perfusión 108 fluye entonces a través del conducto 792 y la cámara de distensibilidad 188 y al interior de la entrada 110a del conjunto calentador 110. El conjunto calentador 110 calienta el fluido de perfusión 108 y luego lo hace fluir hacia fuera de la salida del calentador 110b. Con referencia a la figura 24A, el fluido de perfusión 108 calentado fluye desde la salida del calentador 110b en la sección de bastidor inferior 750b a través de la placa de bastidor 752 y hacia el orificio 112b de la válvula de selección de modo 112 a través del conducto 794. Con referencia también a la figura 24D, el fluido de perfusión 108 fluye fuera del orificio 112c de la válvula de modo, a través de la cámara de distensibilidad 186, el conducto 796 y el sensor de presión 128 en la interfaz de canulación de la vena pulmonar 170 sobre el conjunto de cámara de órganos 104.

Con referencia a la figura 24A, en modo de flujo normal, el corazón 102 bombea el fluido de perfusión 108 hacia fuera de la arteria pulmonar 164 a través de la interfaz de arteria pulmonar 166 y el sensor de presión 130. El conducto 796 hace fluir a continuación el fluido de perfusión 108 desde la interfaz de arteria pulmonar 166 a través de la placa 752 y a través del sensor de saturación de O<sub>2</sub> y hematocrito 140. Con referencia también a las figuras 25A y 25C, el conducto 798 hace fluir entonces el fluido de perfusión 108 desde el sensor 140 a través del sensor de caudal 136 al interior del oxigenador 114. El conducto 800 hace fluir el fluido de perfusión 108 desde el oxigenador 114 de regreso al depósito 160 mediante la entrada del depósito 786.

Con referencia a las figuras 24A, 24D y 24E, en modo de flujo normal, el corazón 102 también bombea el fluido de perfusión 108 hacia fuera de la aorta 158 a través de la interfaz de aorta 162 y el sensor de presión 126. El conducto 802 hace fluir el fluido de perfusión 108 desde el sensor de presión 126 a través del sensor de caudal 134 y de regreso al orificio 112d en la válvula selectora de modo de flujo 112. Una pinza 804 mantiene el conducto 802 en su lugar. Un conducto 806 hace fluir el fluido de perfusión 108 fuera del orificio 112a desde la válvula selectora de modo de flujo 112 a través de la cámara de distensibilidad 184 y de la pinza de ajuste de contrapresión 190. Tal como se mencionó anteriormente, la pinza 190 puede ser ajustada para restringir el flujo a través del conducto 806 con el fin de 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, la cual puede expandirse y contraerse a medida que el fluido de perfusión 108 es bombeado dentro y fuera de ella, interopera con la pinza 190 para amortiguar los picos de presión de flujo para mejorar la simulación de las condiciones fisiológicas cercanas a la normalidad. La pinza de postcarga 190 está configurada para emular de manera muy cercana la resistencia vascular sistémica del cuerpo humano que afecta a la presión aórtica, la presión auricular izquierda y el flujo coronario. Un conducto 808 hace regresar el fluido de perfusión 108 al interior del depósito 160 mediante la entrada al depósito 788.

En modo de flujo retrógrado, la válvula selectora de modo de flujo 112 está posicionada como se muestra en la figura 24B. Con referencia a la figura 24B, el depósito 160 proporciona el fluido de perfusión 108 a la válvula de entrada 191. Tal como se muestra en la figura 25A, la bomba de perfusión 106 bombea el fluido de perfusión 108 hacia fuera de la válvula de salida 310. Tal como se muestra en la figura 25C, el fluido de perfusión 108 fluye entonces a través del conducto 792 y la cámara de distensibilidad 188 y al interior de la entrada 110a del conjunto calentador 110. El conjunto calentador 110 calienta el fluido de perfusión 108 y luego lo hace fluir hacia fuera de la salida del calentador 110b. Con referencia a la figura 24B, el fluido de perfusión 108 calentado fluye desde la salida del calentador 110b en la sección de bastidor inferior 750b a través de la placa de bastidor 752 y hacia la entrada 112b de la válvula de selección de modo 112 a través del conducto 794. También con referencia a la figura 24D, el fluido de perfusión 108 fluye fuera de la salida 112d de la válvula de modo, al interior del conducto 802, a través del sensor de caudal 134, el sensor de presión 126 y al interior de la aorta 158 a través de la interfaz de aorta 162. El fluido de perfusión 108 fluye entonces a través del seno coronario 155 y el resto de la vasculatura coronaria.

Con referencia a la figura 24B, en modo de flujo retrógrado, el corazón 102 bombea el fluido de perfusión 108 hacia fuera de la arteria pulmonar 164 a través de la interfaz de arteria pulmonar 166 y el sensor de presión 130. El conducto 796 hace fluir a continuación el fluido de perfusión desde la interfaz de arteria pulmonar 166 a través de la placa 752 y al interior del sensor de saturación de O<sub>2</sub> y hematocrito 140. Con referencia también a las figuras 25A y 25C, el conducto 798 hace fluir entonces el fluido de perfusión 108 desde el sensor 140 a través del sensor de caudal 136 al interior del oxigenador 114. El conducto 800 hace fluir el fluido de perfusión 108 desde el oxigenador 114 de regreso al depósito 160 mediante la entrada del depósito 786. En modo de flujo retrógrado, no se bombea sustancialmente fluido de perfusión hacia adentro o fuera de la aurícula izquierda 152 a través de la vena pulmonar 168 y la interfaz de vena pulmonar 170, con la excepción de una pequeña cantidad de fluido de perfusión desviado por la válvula de goteo 768 del conducto 794 alrededor de la válvula selectora de modo de flujo 112 al interior la cámara de distensibilidad 186. Tal como se mencionó anteriormente, el flujo por goteo provee suficiente fluido de perfusión 108 para mantener la aurícula izquierda 152 humedecida durante el flujo retrógrado.

Tal como se describió anteriormente, la configuración ilustrativa del sistema 100 tiene uno o más sensores o sondas para medir el flujo y presión de fluido. Las sondas y/o sensores pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales estándar. Los sensores de caudal 134, 136 y 138 son sensores de flujo ultrasónicos, convencionales, tales como los que están disponibles de Transonic Systems Inc., Ithaca, NY. Las sondas de presión de fluido 126, 128 y 130 pueden ser sensores de presión con mecanismo de deformación convencionales disponibles en MSI o G.E. Thermometrics. Como alternativa, puede embeberse un chip transductor precalibrado en los conectores de la cámara de órganos y conectarse con un sitio de recolección de datos tal como la placa de extremo frontal 637.

Habiendo descrito los componentes eléctricos y mecánicos y la funcionalidad de las configuraciones ilustrativas del sistema 100 y ciertos modos de funcionamiento de los mismos, el sistema 100 será descrito a continuación con referencia a los procedimientos ilustrativos de extracción y trasplante de órganos de las figuras 29A y 29B. Más particularmente, la figura 29A es un diagrama de flujo 900 que representa metodologías ejemplares para la extracción del corazón del donante 102 y su canulación dentro del sistema 100 en una localización del donante. La figura 29B representa puntos particulares de cuidado para la manipulación de corazón 102 en la preparación para la canulación, y la figura 30 es un diagrama de flujo 902 de las metodologías ejemplares para extraer el órgano del donante 102 del sistema 100 y trasplantarlo a un paciente en el sitio del receptor.

Tal como se muestra en la figura 29A, el proceso para obtener y preparar el corazón 102 para canulación y transporte comienza por proporcionar un donante de órganos adecuado 904. El donante de órganos se lleva a una ubicación de donante, donde el proceso de recibir y preparar el corazón del donante 102 para la canulación y el transporte transcurren a través de dos rutas que se cruzan 906 y 908. La ruta 906 principalmente implica la preparación del corazón del donante 102 para el trasplante, mientras que la ruta 908 implica principalmente preparar el sistema 100 para recibir el corazón del donante 102 y luego transportar el corazón 102 a través del sistema 100 al sitio del receptor.

Con referencia particular a la figura 29A, la primera ruta 906 incluye exanguinar al donante 910, detener el corazón del donante 914, explantar el corazón 916 y preparar el corazón 102 para la canulación 918 en el sistema 100. En particular, en la etapa de exanguinación 910, la sangre del donante es retirada y apartada de manera que pueda ser usada para perfundir el corazón 102 durante la conservación en el sistema 100. Esta etapa se lleva a cabo insertando un catéter en la vasculatura arterial o venosa del donante para permitir que la sangre del donante fluya fuera del donante y sea recogida en una bolsa de recogida de sangre. La sangre del donante se deja fluir hasta que se haya recogido la cantidad necesaria de sangre, normalmente 1,0-2,5 litros, tras lo cual se retira el catéter. La sangre extraída a través de la exanguinación es entonces filtrada y añadida a un depósito de fluido 160 del sistema 100 en preparación para su uso con el sistema 100. Como alternativa, la sangre puede ser exanguinada del donante y filtrada para eliminar leucocitos y plaquetas en una etapa sencilla que usa un aparato que tiene un filtro integrado con la cánula y bolsa de recogida de sangre. Un ejemplo de dicho filtro es un filtro Pall BC2B. Después de que la sangre del donante es exanguinada, al corazón del donante 102 se le inyecta en la etapa 914 una solución cardiopléjica para detener temporalmente el latido en preparación para la extracción del corazón 102.

Después de que el corazón 102 ha sido detenido, 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 luego retirar el corazón 102 de la cavidad torácica.

Más particularmente, tal como se muestra en la figura 29B, las arterias pulmonares derecha e izquierda 164a y 164b son seccionadas, y la arteria pulmonar derecha 164a es atada mediante una sutura quirúrgica 901a u otro mecanismo adecuado. Este atado previene que el fluido fluya a través del extremo seccionado 903a de la arteria pulmonar izquierda 164a. Tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 24A-24B, la arteria pulmonar izquierda 164b permanece sin sutura para permitir que sea canulada al conjunto de cámara de órganos 104, permitiendo por lo tanto que el fluido de perfusión 108 fluya a través de la arteria pulmonar izquierda 164b, a través de la interfaz de canulación de arteria pulmonar 170, y de regreso al depósito 160. Las venas pulmonares izquierdas 168b y 169b y las venas pulmonares derechas 168a y 169a también son seccionadas, y todas excepto una única vena pulmonar 169b son atadas con hilo quirúrgico 901b, 901c y 901d, respectivamente. Esto evita que el fluido fluya a través de los extremos seccionados 903b y 903c de las venas pulmonares derechas 168a y 169b, o a través del extremo seccionado 903d de la vena pulmonar izquierda 168b, pero permite que la vena pulmonar no atada sea canulada al conjunto de cámara de órganos 104 a través de la interfaz de vena pulmonar 170. Tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 24A-24B, esta disposición permite que el fluido de perfusión 108 fluya a través de la arteria pulmonar derecha 164b, a través de la interfaz de arteria pulmonar 166, y de regreso al oxigenador 114. Como alternativa, la sangre puede ser expulsada del ventrículo derecho a través de la canulación del tronco arterial pulmonar. El tronco arterial pulmonar no se muestra pero incluye el segmento de arteria pulmonar 164 entre las ramificaciones 164a y 164b de la arteria pulmonar 164 y el ventrículo derecho 159. La vena cava superior 161 también es seccionada y, una vez que el corazón está conectado al sistema 100 y comienza a latir, es atada con hilo 901e para prevenir que el fluido fluya a través de su extremo 903e. La vena cava inferior 163 es seccionada de la misma forma y atada con hilo 901f o sobrecosida para prevenir que el fluido fluya a través de su extremo 903f. La aorta 158 también es seccionada (en la realización ilustrada en un punto aguas abajo del seno coronario 155) pero no es atada, permitiendo que sea canulada al conjunto de cámara de órganos 104. En una realización, la aorta 158 es canulada a un conector aórtico, el cual puede ser conectado fácilmente con la interfaz de aorta 170.

Continuando con la referencia al diagrama de flujo de la figura 29A, después de que la vasculatura del corazón es seccionada y atada apropiadamente, el corazón 102 es cargado entonces en el sistema 100 insertándolo en el conjunto de cámara de órganos 104 y canulando la aorta 158, la arteria pulmonar izquierda 164b y una vena pulmonar 169b a los puntos apropiados en el conjunto de cámara de órganos 104.

Frecuentemente, los corazones obtenidos de donantes que también han donado sus pulmones carecen de parte o toda la aurícula izquierda 152. En esta situación, el corazón 102 aún puede ser dotado de instrumentos y perfundido en el modo retrógrado canulando la aorta 158 y bien la arteria pulmonar derecha 164a o un tronco arterial pulmonar

(no mostrado, pero descrito anteriormente), y permitiendo que cualquier parte restante de la aurícula izquierda 152 permanezca abierta durante el periodo de conservación.

Continuando con la referencia a la figura 29A, durante la preparación de la ruta 906 a través del corazón, el sistema 5 100 es preparado a través de las etapas de la ruta 908 de manera que es cebado y espera recibir el corazón 102 para canulación y transporte tan pronto como el corazón 102 esté preparado. Al transferir rápidamente el corazón 102 del donante al sistema 100, y posteriormente perfundir el corazón 102 con el fluido de perfusión 108, un operador médico puede minimizar la cantidad de tiempo que el corazón 102 está privado de oxígeno y otros nutrientes, y reducir así la isquemia y otros efectos nocivos que pueden surgir durante las técnicas de cuidado de 10 órganos actuales. En ciertas realizaciones, la cantidad de tiempo entre la infusión del corazón 102 con solución cardiopléjica y el comienzo del flujo del fluido perfusión 108 a través del corazón 102 mediante el sistema 100 es menos de aproximadamente 15 minutos. En otros ejemplos ilustrativos, el tiempo transcurrido es menos de aproximadamente media hora, menos de aproximadamente 1 hora, menos de aproximadamente 2 horas, o incluso menos de aproximadamente 3 horas. De forma similar, el tiempo entre trasplante del corazón hacia un sistema de 15 cuidado de órganos 100 y el llevar el corazón 102 a una temperatura cercana a la fisiológica (por ejemplo, entre aproximadamente 34 °C y aproximadamente 37 °C, ocurre dentro de un periodo breve de tiempo, de manera que se reduce la isquemia dentro de los tejidos cardiacos. En algunas ejemplos ilustrativos, el período de tiempo es menos de aproximadamente 5 minutos, mientras que en otras aplicaciones puede ser menos de aproximadamente media hora, menos de aproximadamente 1 hora, menos de aproximadamente 2 horas, o incluso menos de aproximadamente 3 20 horas. De acuerdo con algunos ejemplos ilustrativos, el corazón puede ser transferido directamente desde el donante al sistema 100, sin el uso de cardioplejia, y en dichas aplicaciones el tiempo para comenzar el flujo de fluido de perfusión tibio 108 y/o el tiempo para que el corazón alcance una temperatura cercana a la fisiológica es, de forma similar, menos de aproximadamente 5 minutos, menos de aproximadamente media hora, menos de aproximadamente 1 hora, menos de aproximadamente 2 horas, o incluso menos de aproximadamente 3 25 horas. En una implementación, el corazón del donante no es detenido antes de extirparlo del donante, y es dotado de instrumentos sobre el sistema 100 mientras que el corazón 102 está aún latiendo.

Tal como se muestra en la figura 29A, el sistema 100 es preparado en la ruta 908 a través de una serie de etapas, que incluyen preparar el módulo de un solo uso 634 (etapa 922), cebar el sistema 100 con la solución de cebado 30 (etapa 924), filtrar la sangre del donante y añadirla al depósito 160 del sistema 100 (etapa 912), y conectar el corazón 102 en el sistema 100 (etapa 904). En particular, la etapa 922 de preparar el módulo de un solo uso 634 incluye ensamblar el módulo de un solo uso 634 desechable. Los ensamblajes adecuados se muestran, por ejemplo, en las figuras 24A-24D, las figuras 25Aa-25C y la figura 26. Después de que el módulo 634 es ensamblado, o proporcionado en el ensamblaje apropiado, es insertado entonces en el módulo de usos múltiples 650 a través del 35 proceso descrito anteriormente con referencia a las figuras 21A-21C.

En la etapa 924, el sistema cargado 100 en cebado con solución de cebado, tal como se describe en detalle más particular más adelante con referencia a la tabla 1. De acuerdo con una característica, para ayudar al cebado, el sistema 100 proporciona un conducto de derivación de órgano 810 mostrado e instalado en el conjunto de cámara 40 de órganos 104 en la figura 27A. Tal como se representa, el conducto de desvío incluye tres segmentos 810a-810c. El segmento 810a se conecta con la interfaz de canulación de la arteria pulmonar 170. El segmento 810B se conecta con la interfaz de canulación de la aorta 810b, y el segmento 819c se conecta con la interfaz de canulación de la vena pulmonar 166. Usando el conducto de derivación 810 conectado/canulado de este modo al conjunto de cámara de órganos 104, un operador puede hacer que el sistema 100 haga circular el fluido de perfusión 108 a través de 45 todas las rutas usadas durante el funcionamiento real. Esto permite que el sistema 100 sea probado exhaustivamente y cebado antes de canular el corazón 102 en su lugar.

En la siguiente etapa 912, la sangre del donante es filtrada y añadida al depósito 160. El proceso de filtración ayuda a reducir el proceso inflamatorio a través de la eliminación completa o parcial de leucocitos y plaquetas. 50 Adicionalmente, la sangre del donante es mezclada con una o más soluciones nutricional 116 y/o conservante 118 para formar el fluido de perfusión 108. En la etapa 926, el sistema 100 es cebado con el fluido de perfusión 108 bombeándolo a través del sistema 100 en el modo de flujo retrógrado, tal como se describió anteriormente con referencia a la figura 24B, y con el conducto de derivación 810 en su lugar. A medida que el fluido 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 55 a través del conjunto calentador 110. El intervalo de temperatura deseado y las aplicaciones de calentamiento se han descrito anteriormente en referencia a las figuras 6A a 6E, y con respecto a la figura 13. En la etapa 920, después de que el sistema 100 es cebado con el fluido de perfusión 108, el conducto de derivación 810 es retirado, y el corazón 102 es dotado de instrumentos, tal como se ha descrito anteriormente y se muestra en la figura 27B, sobre el sistema 100.

60

Después de que el corazón 102 es dotado de instrumentos sobre el sistema 100, la bomba 104 se activa y la válvula de modo de flujo 112 se posiciona en modo de flujo retrógrado (descrito anteriormente con referencia a las figuras 1 y 4) para bombear el fluido de perfusión 108 en modo de flujo retrogrado a través de la aorta hacia la vasculatura del corazón 102. El bombeo del fluido de perfusión 108 tibio, enriquecido con oxígeno y nutrientes a través del corazón 102 permite que el corazón 102 funcione ex vivo en un estado fisiológico casi normal. En particular, el fluido de perfusión tibio 108 calienta el corazón 102 a medida que perfunde a su través, lo cual puede hacer que el corazón 102 reinicie el latido en su forma natural. En algunos casos, es deseable ayudar al corazón 102 a reiniciar su latido, lo cual puede hacerse proporcionando un masaje manual o una señal de desfibrilación 143 (mostrada en la figura 22E) al corazón 102. Esto puede hacerse tal como se describió anteriormente con referencia al conjunto de cámara de órganos de las figuras 5A-5F y la interfaz del operador 146 de las figuras 17A-17J.

Después de que el corazón es dotado de instrumentos en el sistema 100 en la etapa 920, las etapas posteriores 928 y 930 permiten que el operador pruebe el corazón 102 y el sistema 100, y evalúe sus estados respectivos. De forma ilustrativa, la etapa 928 implica la evaluación de señales ECG 379 y 381 procedentes de los sensores 142 y 144 (posicionados como se muestra en la figura 27A), respectivamente, así como los niveles de hematocrito 145 y de saturación de oxígeno 141 del fluido de perfusión 108 procedentes del sensor 140. Tal como se describe adicionalmente en referencia a la figura 12 y las figuras 17A-17I, el operador también puede monitorizar los flujos de fluido, presiones y temperaturas del sistema 100 mientras el corazón 102 es canulado. Tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 5E y 5F, la etapa de prueba 928 también puede incluir que el operador toque/examine el corazón 102 elevando una tapa externa 196 de la cámara de órganos 104 y toque/examine el corazón 102 indirectamente a través de la membrana flexible 198b. Durante la etapa de evaluación 930, basándose en los datos y otras informaciones obtenidas durante las pruebas 928, el operador determina si debe y cómo ajustar las propiedades del sistema 100 (por ejemplo flujos de fluido, presiones y temperatura) y si debe proveer desfibrilación adicional, u otros modos necesarios para el tratamiento del corazón 102. El operador realiza cualquier ajuste de esa naturaleza en la etapa 932, luego repite las etapas 928 y 930 para repetir las pruebas y evaluar de nuevo el corazón 102 y el sistema 100. En ciertos ejemplos, el operador también puede optar por llevar a cabo procedimientos quirúrgicos, terapéuticos u otros en el corazón 102 durante la etapa de ajuste 932. Por ejemplo, el operador puede llevar a cabo una evaluación del estado fisiológico del corazón, tal como por ejemplo, llevar a cabo una prueba de ultrasonido u otra prueba de imagenología, llevar a cabo un ecocardiograma o una prueba de diagnóstico sobre el corazón, midiendo los niveles de gas sanguíneo arterial y otras pruebas evaluadoras.

En otra aplicación, durante o después de la etapa 932 el sistema 100 permite que un operador médico evalúe el órgano en cuanto a su compatibilidad con un pretendido receptor después del explante pero antes de la implantación en el donante. Por ejemplo el operador puede llevar a cabo una prueba de concordancia de Antígeno Leucocitario Humano (HLA) sobre el órgano mientras el órgano esta canulado en el sistema 100. Dichas pruebas pueden requerir 12 horas o más y se llevan a cabo para asegurar la compatibilidad del órgano con el receptor pretendido. La conservación de un órgano usando el sistema 100 descrito anteriormente puede permitir tiempos de conservación por encima del tiempo necesario para completar la concordancia de HLA, dando como resultado potencialmente un resultado postrasplante mejorado. En el ejemplo de prueba de concordancia de HLA, la prueba de HLA puede llevarse a cabo sobre el corazón mientras que está bombeándose una solución de conservación al interior del corazón.

De acuerdo con un ejemplo ilustrativo adicional, después de que el corazón está funcionando como se determina en la etapa 932, el operador puede llevar a cabo cirugía sobre el corazón o proporcionar tratamiento terapéutico o de otra naturaleza, tal como tratamientos inmunosupresores, quimioterapia, pruebas y terapias genéticas, o terapia de irradiación. Puesto que el sistema 100 permite que el corazón 102 sea perfundido a una temperatura, caudal de fluido y niveles de saturación de oxígeno cercanos a los fisiológicos, el corazón 102 puede ser mantenido después de la etapa de ajuste 932 durante un largo periodo de tiempo (por ejemplo, durante un periodo de al menos 3 días o más, mayor de al menos una semana, al menos tres semanas, o un mes o más) para permitir una evaluación y tratamiento repetidos.

De acuerdo con el ejemplo ilustrativo, las etapas de prueba 928, evaluación 930 y ajuste 932 pueden llevarse a cabo con el sistema 100 en funcionamiento en modo de flujo retrógrado, o pueden ser llevadas a cabo con el sistema 100 funcionando en modo de flujo normal. En modo de flujo normal, el operador puede poner a prueba la función del corazón 102 en condiciones de flujo sanguíneo cercanas a las fisiológicas. Basándose en la evaluación 930, los parámetros del sistema 100 pueden ser ajustados en la etapa 932, si es necesario, para modificar el flujo, las características de calentamiento y/o otras para estabilizar el corazón 102 en la etapa 934 en preparación para transporte al sitio del receptor en la etapa 936. Después de que el corazón 102 y el sistema 100 es probado y evaluado para asegurar un rendimiento apropiado, el sistema 100 con el corazón cargado 102 es transportado al sitio del receptor en la etapa 936.

Con referencia ahora a la figura 30, la primera fase 942 del proceso de trasplante incluye repetir las etapas de prueba 928 y de evaluación 930 emprendidas justo antes de abandonar el sitio del donante 936. Si la función y las características del corazón 102 no son aceptables, el sistema 100 puede ser ajustado 942 según sea apropiado, por ejemplo, para proporcionar niveles de oxigenación de fluidos o nutricionales, o para incrementar o disminuir la temperatura apropiada del fluido. Tal como se indicó anteriormente, procedimientos quirúrgicos y/o otros terapéuticos/de reparación pueden llevarse a cabo en el corazón 102, junto con la prueba 928 y la evaluación 930. De acuerdo con la implementación ilustrativa, la prueba en el sitio del receptor puede ser llevada a cabo en modo de flujo retrógrado, modo de flujo normal, o una combinación de ambos.

10 En la etapa 946, después de que se termina la prueba, el sistema 100 se coloca en un modo de flujo normal/directo. En ciertas realizaciones, esta etapa 946 no se inicia hasta que la aurícula izquierda 152 y la vena pulmonar 164 estén canuladas, y haya un volumen operativo adecuado en el sistema, el corazón exhiba actividad eléctrica estable, el ABG y los electrolitos estén dentro de intervalos aceptables, SvO<sub>2</sub> sea > 80%, y la temperatura de la sangre esté  
15 entre aproximadamente 34°C y aproximadamente 36°C. La etapa 946 puede conseguirse haciendo más lento y/o deteniendo el bombeo retrógrado al sistema 100, y luego reiniciando el bombeo en modo directo. En ciertas implementaciones, antes de reiniciar en modo directo, el usuario abre el orificio de muestreo aórtico 754a, libera la pinza de control de presión 190 girándola en sentido contrario a las agujas del reloj, luego incrementa el caudal de la bomba 106 a aproximadamente 1,0 l/minuto, ajusta la válvula de control de flujo 112 a flujo normal/directo, e  
20 incrementa el caudal de la bomba 106 a aproximadamente 2,0 l/minuto para permitir que la sangre 102 desplace el aire en las vías de perfundido (por ejemplo 802) del sistema 100 y pase a través del lado izquierdo del corazón 102 y hacia abajo a la vía de retorno del depósito 808. El usuario cierra a continuación el orificio de muestreo aórtico 754a.

El caudal del fluido de perfusión 108 emitido desde la bomba 106 se incrementa entonces en la etapa 950 hasta un  
25 nivel escogido por el facultativo (normalmente entre aproximadamente 1 l/minuto y aproximadamente 5 l/minuto) para aproximarse al caudal fisiológico proporcionado por el corazón 102 mientras funciona en modo de latido normal. El corazón 102 y el sistema 100 son probados de nuevo en la etapa 952 de una forma similar a la descrita anteriormente con respecto a las etapas 928 y 930. El facultativo puede también escoger llevar a cabo otras pruebas o evaluaciones en el corazón, por ejemplo electrocardiograma, medición de electrolitos, medición de enzimas  
30 cardíacas, mediciones de metabolitos, evaluación intravascular por ultrasonido, evaluación del bucle presión-volumen y evaluación de presión según Millar.

En la tercera fase 946 en el sitio del receptor, el corazón 102 es preparado para implantación en el receptor. Esta fase incluye la etapa 956 de apagado de la bomba 106 para detener el flujo del fluido de perfusión 108. A  
35 continuación, en la etapa 958, el corazón 102 es detenido, por ejemplo inyectándole solución cardiopléjica de una forma similar a la que se hace en la etapa 914 en el sitio del donante. En la etapa 960, el corazón 102 es descanulado y retirado del conjunto de cámara de órganos 106. En la etapa 962, el corazón 102 es trasplantado en el paciente receptor retirando en primer lugar las suturas 901a-901f, insertando a continuación el corazón 102 en la cavidad torácica del receptor, y suturando los diversos vesículas del corazón (por ejemplo, 158, 164a, 164b, 168a,  
40 168b, 169a, 169b y 903a-903f) a sus correspondientes vesículas coincidentes dentro del receptor.

Aunque se han descrito dispositivos y procedimientos externos para desfibrilar el corazón, suministrar señales de electroestimulación al corazón, y la ejecución de análisis de química sanguínea de muestras tomadas del fluido de perfusión, también puede ser benéfico integrar estas características en el sistema portátil. Dichas características  
45 incluyen desfibrilación, electroestimulación, detección de ECG diagnóstico, y análisis de química sanguínea.

Tal como se ha descrito anteriormente, el sistema 100 emplea una solución de cebado, y también emplea un fluido de perfusión 108 que combina una solución de suplemento nutricional 116 y una solución conservante 118 con un producto sanguíneo o producto sanguíneo sintético para formar el fluido de perfusión 108. Las soluciones de  
50 cebado, de suplemento 116, y conservante 118 se describen a continuación.

De acuerdo con ciertos ejemplos, se seleccionan soluciones con solutos y concentraciones particulares y se proporcionan al órgano para funcionar en condiciones fisiológicas o cercanas a fisiológicas. Por ejemplo, dichas condiciones incluyen mantener la función del órgano en o cerca de una temperatura fisiológica y/o conservar un  
55 órgano en un estado que permita el metabolismo celular normal, tal como síntesis de proteínas. Soluciones ejemplares para perfundir un corazón se divulgan en la solicitud provisional de Estados Unidos N° de serie 60/793.472.

Ciertos datos experimentales están disponibles para describir ciertas realizaciones de soluciones descritas en el  
60 presente documento y su uso en perfusión de un corazón y se exponen en las figuras 31-33. La figura 31 representa

- un gráfico que demuestra estabilidad de electrolitos para un corazón que se somete a perfusión en modo directo de acuerdo con una realización del sistema 100. En la realización asociada con la figura 31, el órgano es un corazón 102 donde la perfusión se lleva a cabo en modo directo (tal como se ha descrito anteriormente) bombeando fluido de perfusión 108 que contiene la solución 116/118 a la aurícula izquierda 152 y fuera de la aorta 158. El caudal de perfusión es de aproximadamente 30 ml/h. Tal como puede verse a partir de la figura 31, los niveles de diversos electrolitos: iones sodio, potasio, calcio y cloro, así como glucosa disuelta, permanecen a niveles estables durante todo el transcurso de la perfusión, desde antes de que el órgano sea canulado al sistema de perfusión 100 hasta seis horas después de la canulación dentro del sistema 100.
- 10 La figura 32 representa un gráfico que demuestra estabilidad de electrolitos para un órgano que se somete a perfusión retrógrada de acuerdo con una implementación del sistema 100. En el ejemplo asociado con la figura 32, el órgano es un corazón donde la perfusión se produce bombeando el fluido de perfusión 108 que contiene la solución 116/118 al interior de la aorta 158 y a través del seno coronario 155. El caudal de perfusión es de aproximadamente 30 ml/h. Tal como puede verse a partir de la figura 32, los niveles de diversos electrolitos: iones sodio, potasio, calcio y cloro, así como glucosa disuelta, permanecen a niveles estables durante todo el transcurso de la perfusión, desde antes de que el órgano sea canulado al sistema de perfusión 100 hasta seis horas después de la canulación. La figura 32 también demuestra que los niveles de los electrolitos y la glucosa permanecen a niveles similares a aquellos para el estado fisiológico normal inicial (BL) para el órgano.
- 20 La figura 33 representa un gráfico que demuestra el perfil de gas sanguíneo arterial para un órgano que está experimentando perfusión de acuerdo con otra realización de la invención. Tal como puede verse a partir de la figura 33, los niveles de diversos gases sanguíneos: dióxido de carbono y oxígeno, y el pH permanecen a niveles estables durante el ciclo de perfusión de seis horas. La figura 33 también demuestra que los niveles de dióxido de carbono, oxígeno y pH permanecen a niveles similares a aquellos para dos mediciones iniciales (BL) para el estado fisiológico normal inicial para el órgano. Las figuras 31-33 demuestran la capacidad de los presentes sistemas y procedimientos de mantener un órgano en condiciones fisiológicas o cercanas a fisiológicas estables.

Los sistemas y procedimientos descritos anteriormente para uso en la perfusión de un corazón *ex vivo* también pueden adaptarse para el mantenimiento de uno o más pulmones en un entorno *ex vivo*. En general, un sistema 30 ejemplar adaptado para el mantenimiento de pulmones *ex vivo* incluye un circuito de perfusión que puede hacer circular sangre caliente u otro fluido de perfusión a través de los pulmones, y una o más fuentes de gas para ventilar y suministrar el oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno necesarios a los pulmones. Un circuito de perfusión ejemplar incluye una bomba para hacer circular el fluido de perfusión y una o más interfaces de canulación u otras para conectar los pulmones dentro del circuito de perfusión. Similar al sistema 100, el sistema de mantenimiento de 35 pulmones también puede incluir otras características tales como un dispositivo de intercambio gaseoso (por ejemplo, un oxigenador, o un respirador), un calentador de fluido para permitir al usuario controlar la temperatura del fluido de perfusión, y sistemas de control del proceso de bombeo y calentamiento del fluido. También pueden proporcionarse fuentes nutricionales para reponer carbohidratos, electrolitos y otros componentes del fluido de perfusión que son consumidos durante el funcionamiento del sistema.

40 Un sistema ejemplar para mantenimiento de pulmones se describirá a continuación, junto con una descripción de características anatómicas del pulmón que afectan a cómo se extraen los pulmones y se conectan al sistema. A continuación se describen técnicas ejemplares para mantener pulmones *ex vivo* y para evaluar pulmones para valorar su funcionalidad y sostenibilidad para trasplante. A continuación se describen con más detalle un sistema 45 ejemplar y componentes de los mismos.

En ciertas implementaciones, un sistema de mantenimiento de pulmones está configurado en un módulo portátil similar al sistema del corazón descrito anteriormente, con componentes tanto de un solo uso como de usos múltiples que permiten costes de producción óptimos y reutilización del sistema. La figura 34 representa un diagrama 50 esquemático de un sistema de cuidado de pulmones portátil ejemplar 1000. El sistema ilustrado 1000 incluye un módulo de un solo uso desechable 1002, similar al módulo de un solo uso 634, y diseñado para encajar dentro del sistema 1000 para contener al menos un pulmón durante mantenimiento *ex vivo* y para regular la composición de gas y el flujo del fluido de perfusión 108 (no mostrado) a y desde el órgano extraído. Más particularmente, tal como se muestra en las figuras 41-43, el módulo desechable 1002 incluye un conjunto de cámara del pulmón 1018, donde 55 al menos un pulmón 1004 se dota de instrumentos mediante una interfaz de arteria pulmonar 1022, una interfaz de vena pulmonar 1026, y una interfaz traqueal 1024. El módulo desechable 1002 también incluye un depósito de fluido 160 para contener el fluido de perfusión circulante 108, una interfaz de bomba de perfusión 300, un conjunto calentador 110, y una pluralidad de conductos de flujo de fluido y componentes de monitorización periféricos. El módulo de un solo uso 1002 se describe con más detalle operativo a continuación con referencia a las figuras 34 y 60 41-43. El sistema 1000 también incluye una bomba de fluido de perfusión 106, un subsistema nutricional 115, un

subsistema de potencia 148, una interfaz del operador 146, una fuente de ventilación 1003 (por ejemplo, un respirador o un circuito de respiración que incluye una bolsa), un controlador 150 y un módulo de usos múltiples 650 (no mostrado), similar a los descritos anteriormente. Además, el sistema 1000 incluye una o más fuentes de gas conectadas al módulo de un solo uso 1002, que tienen, cada una, una capacidad de controlar la presión y el caudal de los gases. El sistema ejemplar 1000 también incluye un dispositivo de intercambio gaseoso, que, en ciertas realizaciones es un oxigenador 114, para recibir y mezclar gases procedentes de una o más fuentes de gas.

La figura 35A representa un par de pulmones explantados 1004 que pueden estar conectados al sistema 1000 para mantenimiento *ex vivo* prolongado. Los pulmones explantados 1004 se extirpan de un donante junto con una parte de los circuitos pulmonares del donante 1010, tal como se ilustra en la figura 36. En particular, los pulmones extraídos 1004 se extirpan del donante cortando por la aurícula izquierda 1009 del donante, lo que permite el explante de una pluralidad de venas pulmonares 1007 que conectan pulmones respectivos 1004 al trozo de tejido auricular izquierdo extirpado, conocido como un manguito auricular izquierdo 1008. Las venas pulmonares 1007 son cuatro en número, dos desde cada pulmón, e incluyen una vena inferior derecha 1007a, una vena superior derecha 1007b, una vena inferior izquierda 1007c y una vena superior izquierda 1007d. En una implementación alternativa, múltiples trozos de tejido auricular izquierdo son extirpados de un donante, que conectan, cada uno, una o más venas pulmonares 1007 a una única agregación del manguito auricular izquierdo. La extirpación también se realiza en la arteria pulmonar principal 1012 del donante, comenzando en la base del ventrículo derecho 1014 del donante, a la que tanto la arteria pulmonar derecha 1005a como la arteria pulmonar izquierda 1005b del donante están unidas de forma confluyente. Opcionalmente, los pulmones explantados 1004 también incluyen la tráquea 1006 del donante a través de la cual es transportado aire al interior de ambos pulmones 1004.

La figura 35B presenta una vista en primer plano de un único pulmón 1004 que es explantado para uso en el sistema 1000. El pulmón izquierdo representado 1004b se extirpa de un donante cortando por la aurícula izquierda 1009 del donante, tal como se ha descrito anteriormente, lo que permite el explante de las venas superior 1007c e inferior 1007d izquierdas que están unidas en el manguito auricular izquierdo extirpado 1008. El pulmón explantado 1004b también puede incluir la arteria pulmonar izquierda 1005b del donante y, opcionalmente, la tráquea del donante 1006.

Después del explante, los pulmones 1004 se colocan en un sistema de perfusión *ex vivo* en el que se perfunden durante el transporte hasta un sitio del donante, y en el que pueden ser evaluados para valorar su funcionalidad y sostenibilidad para trasplante.

Más particularmente, el sistema 1000 de la figura 34 está adaptado para mantener los pulmones explantados 1004 en dos modos de funcionamiento -un modo de mantenimiento y un modo de evaluación. El modo de mantenimiento es usado por el sistema 1000 para conservar los pulmones 1004 *ex vivo* durante un periodo de tiempo prolongado. En general, en el modo de mantenimiento, el sistema 1000 hace circular el fluido de perfusión 108 al interior de los pulmones 1004 a través de la interfaz de arteria pulmonar 1022 y fuera de los pulmones 1004 a través de la interfaz de vena pulmonar 1026. El sistema 1000 también ventila los pulmones 1004 a través de la interfaz traqueal 1024 durante la perfusión. La ventilación se produce mecánicamente suministrando un gas a través de la interfaz traqueal 1024 en respiraciones que incluyen inspiración y espiración periódica, de una manera que se aproxima al funcionamiento mecánico normal de un pulmón *in-vivo*. En una realización alternativa, la inspiración y espiración periódica se obtiene de una manera de ventilación protectora, con lo que las respiraciones son desencadenadas por una presión de apertura crítica y una presión de cierre crítica hasta conseguir una PEEP de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 cmH<sub>2</sub>O y un volumen corriente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 ml/kg que indica el volumen de gas que fluye al interior de los pulmones con cada respiración. La frecuencia respiratoria del pulmón puede ser seleccionada por el operador. En ciertas implementaciones, el sistema 1000 proporciona 12 o menos respiraciones por minuto; en ciertas implementaciones el sistema proporciona 6 respiraciones por minuto. El número de respiraciones por minuto es determinado por el operador a través del controlador 150, que envía una o más señales eléctricas a una válvula en el conducto traqueal, que se abre y permite que el gas de la mezcla gaseosa fluya a través de la interfaz traqueal 1024 y al interior del pulmón. La ventilación puede realizarse mediante respiradores pulmonares por ejemplo, VentiPAC Modelo 200D o PneuPac.

Además, el sistema 1000 suministra un flujo de un gas respiratorio, que tiene una composición predeterminada de componentes gaseosos, a los pulmones 1004 para uso en respiración por los pulmones 1004 durante la perfusión. Tras alcanzar un estado de equilibrio del sistema 1000, el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 incluye una composición sustancialmente constante de componentes gaseosos, y el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones 1004 también incluye una composición sustancialmente constante de componentes gaseosos. Tal como se usa en el presente documento, una composición constante de un componente en un fluido se consigue en equilibrio que se produce cuando la cantidad del componente en el fluido varía a lo largo

del tiempo en una cantidad menor de aproximadamente el 5%, menor de aproximadamente el 3% o menor de aproximadamente el 1% en una ubicación de muestreo dada dentro del sistema. A este respecto, el fluido de perfusión 108 usado para perfundir los pulmones 1004 incluye composiciones en equilibrio de componentes gaseosos. Este modo de funcionamiento proporciona la cantidad de gas que es necesario suministrar a los pulmones 1004 para sostener su viabilidad durante periodos prolongados de mantenimiento *ex vivo* y economiza el transporte de los pulmones explantados 1004 a la ubicación del donante. Tal como se ilustra en las figuras 37 y 38, el modo de mantenimiento puede implementarse usando dos enfoques diferentes, ambos de los cuales proporcionan la condición de estado de equilibrio en el fluido de perfusión 108 tal como se ha descrito anteriormente. Además, la figura 39 proporciona mediciones en estado de equilibrio ejemplares de componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 obtenida durante uno de los dos enfoques de modo de mantenimiento.

El modo de mantenimiento se implementa en dos enfoques ejemplares -- un enfoque de suministro de oxígeno traqueal, y un enfoque de respiración de nuevo de volumen traqueal aislado. La figura 37 representa un diagrama de flujo 1300 de las etapas implicadas en el enfoque de suministro de oxígeno traqueal del modo de mantenimiento. En la etapa 1302, los pulmones explantados 1004 se dotan de instrumentos dentro de un circuito de perfusión del sistema 1000. En la etapa 1304, los pulmones explantados 1004 se perfunden mediante un fluido de perfusión 108 que es oxigenado a un nivel deseado antes de iniciar la perfusión de los pulmones 1004. Opcionalmente, el fluido de perfusión 108 puede ser llevado a un nivel de oxígeno elevado antes de iniciar la perfusión de los pulmones 1004 de modo que un alto nivel de oxígeno inicial sea suministrado a los pulmones explantados 1004. Durante la perfusión de los pulmones 1004, el fluido de perfusión oxigenado 108 fluye al interior de los pulmones explantados 1004 mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022 y fluye fuera de los pulmones 1004 mediante la interfaz de vena pulmonar 1026 (etapas 1306). Los pulmones explantados 1004 son ventilados a través de la interfaz traqueal 1024 mediante una mezcla gaseosa que contiene una composición predeterminada de componentes gaseosos para respiración de órganos (etapa 1308).

La ventilación se realiza en este enfoque haciendo fluir el gas de ventilación/respiratorio al interior la interfaz traqueal 1024 en respiraciones periódicas que contienen un volumen y una presión de gas predeterminadas. Cada respiración incluye una fase de compresión donde el gas es suministrado al interior del pulmón en un volumen deseado, seguido por descompresión o relajación de los pulmones 1004 (y que permite que los pulmones 1004 expulsen gas sin ayuda) de modo que los pulmones 1004 exhalen el gas a través de la interfaz traqueal 1024 en un volumen aproximadamente igual al volumen de compresión. Una válvula de salida en la interfaz traqueal 1024 puede usarse para garantizar una PEEP mínima se mantiene impidiendo que la presión caiga por debajo de un valor determinado por el usuario.

En ciertas realizaciones, la mezcla de gas respiratorio incluye de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% de oxígeno, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% de dióxido de carbono, y el resto es nitrógeno. En ciertas realizaciones, la mezcla de gas incluye aproximadamente el 14% de oxígeno, aproximadamente el 5% de dióxido de carbono, y el resto es nitrógeno. El componente de oxígeno en el gas de ventilación/respiratorio proporcionado a través de la interfaz traqueal 1024 entra en los alvéolos de los pulmones 1004 y se intercambia con dióxido de carbono procedente del fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004. El fluido de perfusión 108 que entra en los pulmones 1004 se oxigena como resultado de este intercambio y a continuación fluye al interior de la vasculatura del pulmón, donde el oxígeno se consume y se produce dióxido de carbono. Los pulmones 1004 pueden consumir oxígeno en una cantidad menor que la cantidad de oxígeno proporcionado en las respiraciones traqueales. El dióxido de carbono producido por los pulmones 1004 pasa al interior del fluido de perfusión 108, a continuación al interior de los alvéolos y es excretado desde los pulmones 1004 mediante respiraciones espiradas a través de una válvula de salida en la interfaz traqueal 1024. La válvula de salida se proporciona a través de la interfaz traqueal 1024 para permitir que las respiraciones espiradas sean expulsadas del sistema 1000 y se describe a continuación con referencia a la figura 43.

En el enfoque de suministro de oxígeno traqueal, la composición del gas de ventilación/respiratorio es predeterminada por el operador para establecer un equilibrio de componentes gaseosos en el sistema. En otras palabras, el oxígeno suministrado a los pulmones 1004 a través de la interfaz traqueal 1024 es consumido en los pulmones 1004 y el dióxido de carbono resultante es expulsado a través de la interfaz traqueal 1024 sin alterar la composición gaseosa en el fluido de perfusión 108 que entre o sale del pulmón. En equilibrio mediante este enfoque de suministro, el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 y que fluyen fuera de los pulmones 1004 tienen sustancialmente la misma composición de oxígeno y dióxido de carbono, tal como se indica en la etapa 1310. Además, en la etapa 1312, los pulmones 1004 se perfunden durante un periodo de tiempo prolongado mientras se mantiene un equilibrio de fluido y gas en el pulmón.

La figura 38 representa un diagrama de flujo 1400 de las etapas implicadas en la segunda implementación del modo

de mantenimiento. Similar al primer modo, en la etapa 1402, los pulmones explantados 1004 se dotan de instrumentos dentro del sistema de cuidado del pulmón 1000. En la etapa 1404, los pulmones dotados de instrumentos 1004, se perfunden con un fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022 y fluye fuera de los pulmones 1004 mediante la interfaz de vena pulmonar 1026.

5 Además, una o más mezclas de gas respiratorio, que contienen, cada una, una composición predeterminada de componentes gaseosos, se suministran al fluido de perfusión 108 mediante un dispositivo de intercambio gaseoso (por ejemplo, oxigenador) 1042 del sistema 1000 (etapa 1406). Más específicamente, una primera fuente de gas suministrado al oxigenador 1042 incluye una composición gaseosa de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 14% de oxígeno y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 7% de dióxido de carbono, y el resto es

10 nitrógeno. En ciertos aspectos, la primera fuente de gas incluye aproximadamente el 12% de oxígeno, aproximadamente el 5% de dióxido de carbono, y el resto es nitrógeno. Pueden usarse otros gases, por ejemplo óxido nítrico (para protección y vasodilatación endotelial) y monóxido de carbono (para proporcionar efectos anti-apoptóticos).

15 En la etapa 1408, los pulmones 1004 también están ventilados con un volumen de gas aislado suministrado a través de la interfaz traqueal 1024. El volumen de gas aislado se proporciona en una configuración que le impide comunicarse o establecer de otro modo una interfaz con otros fluidos excepto en los alvéolos del pulmón. En este enfoque, los componentes gaseosos en el volumen de gas aislado son capaces de alcanzar una composición sustancialmente constante mediante intercambio con los componentes gaseosos procedentes del fluido de perfusión

20 108 bombeado al interior de los pulmones 1004 mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022 (etapa 1408). Este intercambio gaseoso tiene lugar a través de la membrana alveolar de los pulmones 1004. El componente de dióxido de carbono espirado producido a partir del intercambio es retirado a continuación de los pulmones 1004 mediante el fluido de perfusión circulante 108. Este componente de dióxido de carbono es retirado sustancialmente del fluido de perfusión 108 por el dispositivo de intercambio gaseoso 1042.

25 Tras alcanzar el equilibrio, tal como se indica en la etapa 1410, el oxígeno y el dióxido de carbono en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 tienen una primera composición sustancialmente constante, y el oxígeno y el dióxido de carbono en el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones 1004 tienen una segunda composición sustancialmente constante. Sin embargo, a diferencia del modo de suministro de oxígeno

30 traqueal, en el modo de volumen traqueal aislado, la primera composición de componentes de oxígeno y de dióxido de carbono en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 puede diferir de la segunda composición de los componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones 1004. En realizaciones preferidas de este enfoque, dichas primera y segunda composiciones difieren en cantidades sustancialmente equivalentes a la cantidad de oxígeno consumida por los pulmones 1004 y la cantidad de dióxido de

35 carbono producida por los pulmones 1004 durante el metabolismo.

En ciertas realizaciones, la composición de oxígeno en el fluido de perfusión 108 se mantiene durante la perfusión a una presión parcial o saturación de oxígeno en estado de equilibrio que es mayor en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 que en el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones 1004. En

40 ciertas realizaciones, el componente de dióxido de carbono se mantiene durante la perfusión a una presión parcial en estado de equilibrio que es menor en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 que en el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones 1004. Este enfoque de implementación del modo de mantenimiento también se denomina un enfoque de respiración de nuevo del volumen traqueal aislado, donde el oxígeno suministrado al fluido de perfusión 108 a través del oxigenador 1042 es consumido en los pulmones 1004 y

45 el dióxido de carbono resultante es retirado de los pulmones 1004 por el fluido de perfusión 108 y eliminado a través del oxigenador 1042.

La ventilación se realiza en el segundo modo con respiraciones que se producen de forma aproximadamente tan frecuente como las proporcionadas en el primer modo. Sin embargo, la ventilación en el mismo modo se produce

50 comprimiendo en primer lugar el volumen de gas aislado, haciendo fluir de este modo el gas desde el volumen aislado y al interior de la interfaz traqueal 1024, y permitiendo a continuación que los pulmones se relajaran y espiren el gas, de manera sin ayuda, desde los alvéolos pulmonares para llenar el volumen aislado.

En el modo de mantenimiento, el sistema 1000 bombea el fluido de perfusión 108 a los pulmones 1004 a un caudal

55 de aproximadamente 500 a aproximadamente 5000 ml/min. Este modo de funcionamiento puede ayudar a reducir el daño a los pulmones 1004 durante periodos prolongados de mantenimiento *ex vivo*. Por lo tanto, de acuerdo con una característica de la invención, los pulmones 1004 son transportados a un sitio del donante en el modo de mantenimiento. Adicionalmente, las pruebas funcionales realizadas durante el modo de evaluación, descritas a continuación, también pueden llevarse a cabo durante el modo de mantenimiento para evaluar diversas capacidades

60 pulmonares. En ciertos aspectos, el reclutamiento de los pulmones 1004 puede realizarse en el modo de

mantenimiento. Por ejemplo, puede aplicarse una fuerza de succión a los pulmones 1004 mediante la interfaz traqueal 1024 para despejar los pulmones 1004 de fluido o restos de los alvéolos. Los alvéolos replegados en los pulmones 1004 pueden hincharse haciendo que los pulmones 1004 inspiren respiraciones que son de volumen variable, tal como respiración en suspiros, que hace que los pulmones 1004 inspiren una primera respiración que tiene un volumen que es mayor que los volúmenes de al menos dos respiraciones siguientes usando, por ejemplo, un respirador o un circuito de respiración que incluye una bolsa.

Habiendo descrito los dos enfoques diferentes de implementación de un modo de funcionamiento de mantenimiento con respecto a las figuras 37 y 38, a continuación se describen mediciones ejemplares de componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior y fuera de un par de pulmones 1004 en equilibrio para un enfoque de respiración de nuevo de un volumen traqueal aislado. En particular, tal como se muestra en la figura 39, los datos en la columna 4000 proporcionan mediciones en estado de equilibrio de componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones explantados 1004 a través de la interfaz de arteria pulmonar 1022. Los datos en la columna 4002 proporcionan mediciones en estado de equilibrio de componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones explantados 1004 a través de la interfaz de vena pulmonar 1026. Los datos en la figura 39 se obtuvieron usando un analizador de gas sanguíneo, tal como el Radiómetro ABL800 FLEX, para analizar muestras de fluido de perfusión 108 tomadas durante el enfoque de respiración de nuevo de volumen traqueal aislado. En referencia brevemente al sistema de mantenimiento de pulmones 1000 de las figuras 41-43, una primera muestra del fluido de perfusión 108 se tomó en el orificio 1080 sobre el flujo de fluido arterial. Esta muestra de fluido fue analizada por el analizador de gas sanguíneo para generar los datos en la columna 4000. En aras de la precisión de la medición, el radiómetro se recalibró después de realizar cada análisis en una muestra de fluido. Una segunda muestra del fluido de perfusión 108 se tomó en el orificio 1082 y fue analizada por el analizador de gas sanguíneo para generar los datos en la columna 4002. Los dos conjuntos de mediciones se separaron en el tiempo debido al requisito de recalibración.

En general, durante el modo de mantenimiento, el fluido de perfusión 108 que fluye al interior y fuera de los pulmones 1004 se mantiene a una composición de componentes gaseosos relativamente similar. Por ejemplo, la presión parcial 4000a de dióxido de carbono en el flujo de fluido arterial (43,8 mmHg) es solamente ligeramente menor que la presión parcial 4002a de dióxido de carbono en el flujo de fluido venoso (44,6 mmHg), y la presión parcial 4000b de oxígeno en el flujo de fluido arterial (84,5 mmHg) es solamente ligeramente superior que la presión parcial 4002b de oxígeno en el flujo de fluido venoso (83,9 mmHg). Estas diferencias en las presiones parciales pueden ser atribuibles a imprecisión en el sistema de medición, metabolismo pulmonar, o interacciones con el oxigenador 1042.

En ciertas realizaciones, la composición de componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 se selecciona para proporcionar presiones parciales en estado de equilibrio de los componentes gaseosos dentro del fluido circulante en un intervalo entre una composición gaseosa de sangre arterial fisiológica del cuerpo y una composición gaseosa de sangre venosa fisiológica. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 39, la composición del componente de oxígeno en el fluido de perfusión 108 está a una presión parcial que es mayor que una composición del componente de oxígeno en sangre venosa fisiológica y menor que una composición del componente de oxígeno en sangre arterial fisiológica. Más específicamente, esta presión parcial del componente de oxígeno en el fluido de perfusión 108 puede estar entre aproximadamente 75 mmHg y aproximadamente 100 mmHg, entre aproximadamente 80 mmHg y aproximadamente 90 mmHg, o entre aproximadamente 83 mmHg y aproximadamente 85 mmHg. Además, tal como se muestra en la figura 40, la composición del componente de dióxido de carbono en el fluido de perfusión 108 está a una presión parcial que es menor que una composición del componente de dióxido de carbono en sangre venosa fisiológica y mayor que una composición del componente de dióxido de carbono en sangre arterial fisiológica. Más específicamente, esta presión parcial del componente de dióxido de carbono en el fluido de perfusión 108 puede estar entre aproximadamente 40 mmHg y aproximadamente 50 mmHg, o entre aproximadamente 42 mmHg y aproximadamente 48 mmHg.

Habiendo descrito el modo de mantenimiento en detalle con respecto a las figuras 37-39, el modo de evaluación se explica a continuación. También se describirán técnicas para evaluar los pulmones 1004 para valorar su funcionalidad y sostenibilidad para trasplante.

En particular, la figura 40 proporciona un diagrama de flujo 1200 que ilustra las etapas implicadas en la implementación del modo de evaluación. Tal como se representa, el sistema 1000 perfunde los pulmones explantados 1004 con un fluido de perfusión 108. El fluido de perfusión 108 es preparado para ser similar en presiones parciales de gases sanguíneos a la sangre venosa fisiológica un cuerpo. Esta composición gaseosa venosa en el fluido de perfusión 108 puede conseguirse mezclando uno o más gases, que tienen una composición combinada de dióxido de carbono y poco o ningún oxígeno, con el fluido de perfusión 108 (etapa 1204), hasta que

se alcanza una composición venosa deseada (1206), punto en el que se puede detener opcionalmente el suministro de los gases al fluido de perfusión 108 (etapa 1208). En una realización, los gases incluyen aproximadamente el 5% de dióxido de carbono y aproximadamente el 95% de nitrógeno. El fluido de perfusión 108 está adaptado para fluir al interior de los pulmones 1004 a través de la interfaz de arteria pulmonar 1022 y fluir fuera de los pulmones 1004 a través de la interfaz de vena pulmonar 1026. tal como se indica en la etapa 1210, los pulmones explantados 1004 pueden ventilarse mediante un gas que contiene oxígeno que se hace fluir al interior de la interfaz traqueal 1024 a partir de una fuente de ventilación adecuada, tal como a partir de un respirador. Este gas puede comprender aproximadamente el 100% de oxígeno, aproximadamente menos del 100% de oxígeno, menos de aproximadamente el 75% de oxígeno, menos de aproximadamente el 50% de oxígeno o menos de aproximadamente el 25% de oxígeno. En ciertas realizaciones, este gas puede ser de la misma composición que el aire ambiente.

El modo de evaluación es útil, por ejemplo, para realizar ensayos para evaluar la capacidad de transferencia de gas de los pulmones 1004 determinando la presión parcial o saturación de oxígeno del fluido de perfusión 108 tanto antes como después de que fluya a través de los pulmones 1004. Para realizar esta prueba en el modo de evaluación, tal como se muestra en las etapas 1212 y 1214, el sistema 1000 monitoriza la composición gaseosa de la sangre del fluido de perfusión 108 después de que comienza la ventilación tomando mediciones de muestra de saturación de oxígeno o presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022 y que fluye fuera de los pulmones 1004 mediante la interfaz de vena pulmonar 1026. Las mediciones de saturación de oxígeno o presión parcial de oxígeno de la arteria pulmonar y la vena pulmonar resultantes se comparan a continuación entre sí para identificar una diferencia máxima que es representativa de la capacidad de transferencia de gas de los pulmones 1004. En un segundo enfoque para evaluar la capacidad de transferencia de gas de los pulmones, la saturación de oxígeno o la presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión que fluye al interior de los pulmones 1004 se toma antes de que comience la ventilación. En un periodo de tiempo predeterminado después de que comienza la ventilación, se toma otra medición de saturación de oxígeno o presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión que fluye fuera de los pulmones 1004 y se compara con la primera medición para evaluar la capacidad de transferencia de gas de los pulmones 1004. El operador determina si esta capacidad es suficiente y decide llevar a cabo el trasplante, o no. Además, pueden realizarse otras pruebas funcionales en los pulmones 1004, tales como broncoscopia de diagnóstico, evaluación visual y biopsia, tanto antes como posteriormente al transporte de los pulmones 1004 a una ubicación de donante.

Pruebas funcionales ejemplares realizadas en los pulmones 1004 durante el modo de evaluación incluyen pruebas que valoran la funcionalidad de intercambio gaseoso de los pulmones 1004, que pueden llevarse a cabo usando análisis de gas sanguíneo de muestras de fluido tomadas tanto del lado arterial (por ejemplo, a través del orificio 1080) como del lado venoso (por ejemplo, a través del orificio 1082) del flujo de fluido en el circuito de perfusión. Pueden llevarse a cabo pruebas para evaluar la circulación pulmonar al fluido de perfusión 108 a través de los pulmones. Esto puede implicar el cálculo de la resistencia vascular pulmonar (PVR) que es una medida de la capacidad de los pulmones 1004 de resistir el flujo de fluido. Detalles respecto al cálculo del valor de PVR se proporcionan a continuación con respecto a la figura 52. Además, las alteraciones del valor de PVR pueden monitorizarse en respuesta a una infusión de óxido nítrico al interior del fluido de perfusión 108 para detectar cualquier reversibilidad de hipertensión pulmonar. También puede realizarse angiografía pulmonar en los pulmones 1004. En ciertas implementaciones, la valoración del árbol bronquial se lleva a cabo usando broncoscopia junto con otras aplicaciones de análisis tales como inspeccionar las vías respiratorias, recoger lavados bronquiales para estudios citológicos o microbiológicos u obtener múltiples biopsias. En ciertas implementaciones, se realizan estudios de imágenes en los pulmones 1004 usando, por ejemplo, rayos x, TC, o estudios nucleares tales como exploraciones de perfusión o ventilación. Estos dispositivos de imaginología pueden ser externos a o incorporados en el sistema de cuidado de órganos 1000. En ciertos aspectos, se llevan a cabo estudios de viabilidad en tejido parenquimático o bronquial de los pulmones 1004 usando técnicas tales como biopsias o mediciones de niveles tisulares de AMP, ADP y ATP. Adicionalmente, pueden realizarse valoraciones tales como valorar la gravedad de lesión por reperfusión isquémica en los pulmones dotados de instrumentos 1004 midiendo los niveles de agentes indicadores, tales como dienos o lactato conjugados, en el fluido de perfusión 108. Además, puede realizarse una prueba de permeabilidad pulmonar en los pulmones explantados para determinar si los pulmones están lesionados o comprometidos de otro modo. Esta prueba incluye inyectar un agente, tal como un colorante, en el fluido de perfusión y, después de un periodo de tiempo de perfusión, inspeccionar visualmente los pulmones. Si el agente es visualmente detectable en el árbol endo-bronquial de los pulmones o en los alvéolos, a continuación los pulmones son lesionados dado que son permeables a la sustancia inyectada. Valoraciones adicionales incluyen usar biomarcadores basados en enfoques proteómicos o genómicos para predecir el rechazo a injertos de órganos o el desarrollo de síndrome de bronquiolitis obliterantes (BOS) en un potencial receptor del órgano. En ciertos aspectos, una o más de las pruebas mencionadas anteriormente pueden realizarse en los pulmones 1004 durante un modo de funcionamiento de mantenimiento.

60

Habiendo descrito los procesos ejemplares para implementar el modo de mantenimiento y el modo de evaluación, junto con técnicas para evaluar pulmones 1004 para valorar su funcionalidad e idoneidad para trasplante, a continuación se describirán con más detalle características del sistema de cuidado de pulmones 1000 con respecto a estos dos modos de funcionamiento. En particular, la dotación de instrumentos de los pulmones 1004 dentro del sistema 1000 se describe con más detalle. A continuación, se describe un enfoque generalizado para hacer funcionar el sistema, seguido por una descripción de características del sistema específicas que están diseñadas a medida para cada modo de funcionamiento.

Las figuras 41-43 ilustran un par de pulmones explantados 1004, tales como los pulmones explantados 1004 de la figura 35a, canulados dentro de una realización del módulo de un solo uso desechable 1002. En particular, el módulo 1002 incluye un conjunto de cámara del pulmón 1018 que contiene los pulmones explantados 1004 conectados al conjunto 1018 desde al menos una de la interfaz de arteria pulmonar 1022, la interfaz de vena pulmonar 1026 y la interfaz traqueal 1024. Los pulmones 1004 pueden descansar en posición prona o supina en el conjunto de cámara del pulmón 1018. Con referencia breve a la figura 35A, la interfaz de arteria pulmonar 1022 incluye una canulación de los pulmones 1004 en o cerca de la arteria pulmonar principal 1012. La interfaz traqueal 1024 puede incluir una canulación de los pulmones 1004 en o cerca de la tráquea 1006. En implementaciones opcionales, donde la tráquea 1006 no es extirpada con los pulmones 1004, la interfaz traqueal 1024 puede incluir un conducto que se coloca directamente en una rama bronquial de cada pulmón 1004, y los pulmones 1004 son ventilados por dicho conducto. La interfaz de vena pulmonar 1026 puede incluir canulación a los pulmones 1004 en el manguito auricular izquierdo extirpado 1008 donde al menos una de las venas pulmonares 1007 de los dos pulmones 1004 está unida. Sin embargo, en ciertas implementaciones, el manguito auricular izquierdo extirpado 1008 permanece sin canular. Detalles específicos respecto a la interfaz de vena pulmonar 1026 se describen a continuación en el contexto de procesos operativos ejemplares y con referencia a las figuras 48-51. El módulo 1002 también incluye el depósito 160 para contener el fluido de perfusión 108 y un oxigenador 1042 que proporciona al menos una mezcla gaseosa apropiada al fluido de perfusión 108.

Con referencia de nuevo a las figuras 34 y 41-43, en una realización ilustrativa de un proceso operativo general, el fluido de perfusión 108 es preparado para uso dentro del módulo 1002 (y, en última instancia, dentro del sistema 1000) siendo cargado en el depósito 160 mediante la boquilla 774 y, opcionalmente, es tratado con sustancias terapéuticas mediante la boquilla 762. El fluido de perfusión cargado 108 es bombeado posteriormente desde el depósito 160 al conjunto calentador 110 y es calentado a una temperatura cercana a la fisiológica. En esta realización ilustrada, esta acción de bombeo es proporcionada mediante un alineamiento del conjunto de interfaz de la bomba 300 con el impulsor de la bomba 334 del módulo de usos múltiples 650 que se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 8C. El conjunto de interfaz de bomba 300 recibe una fuerza de bombeo del impulsor de bomba 334 y traslada la fuerza de bombeo al fluido de perfusión 108, haciendo circular de este modo el fluido de perfusión 108 al conjunto de cámara del pulmón 1018. Sin embargo, puede usarse cualquier bomba de fluido para hacer fluir el fluido de perfusión 108 en el circuito de perfusión. El conjunto de calor 110 incluye sensores de temperatura 120 y 122 un sensor doble 124 que proporciona medición de temperatura del fluido de perfusión 108. Una pluralidad de cámaras de distensibilidad, tales como cámaras de distensibilidad 1086a-c, pueden incluirse en el sistema 1000. Hay acumuladores de fluido en línea esencialmente pequeños con paredes flexibles y elásticas diseñados para simular la distensibilidad vascular del cuerpo humano ayudando al sistema 1000 a imitar más exactamente el flujo sanguíneo en el cuerpo humano. En particular, la cámara de distensibilidad 1086a está ubicada en una salida de la bomba de fluido de perfusión 300, la cámara de distensibilidad 1086b está ubicada en una salida del conjunto calentador 110, y la cámara de distensibilidad 1086c está ubicada en una salida del oxigenador 1042. Puede usarse una cualquiera de estas cámaras de distensibilidad 1086a-c individualmente o pueden usarse una pluralidad de cámaras de distensibilidad en cualquier combinación.

El fluido de perfusión 108 procedente del conjunto calentador 110 es bombeado a continuación al dispositivo de intercambio gaseoso 1042. Dependiendo del modo de flujo seleccionado, así como del tipo de implementación elegida para ejecutar el modo de flujo seleccionado, uno o más gases de mezcla, que tienen cada uno una composición gaseosa predeterminada, pueden ser suministrados automática o manualmente al fluido de perfusión 108 a través del dispositivo de intercambio gaseoso (por ejemplo, un oxigenador) 1042. En ciertas realizaciones, la selección del tipo de modo de flujo se realiza usando un conmutador selector de modo 1020 ubicado sobre el sistema 1000 entre los suministros de gas y el oxigenador 1042. El conmutador selector de modo 1020 puede ser accionado manualmente así como mediante el controlador 150. En ciertas realizaciones, el orden del oxigenador 1042 y el conjunto calentador 110 a lo largo del circuito de perfusión ilustrado se conmuta.

Dependiendo del conmutador de modo 1020 seleccionado, el oxigenador 1042 recibe uno o más gases de mezcla, desde fuentes de gas respectivas a través de reguladores de gas 174, 1030a y 103b y cámaras de flujo de gas 172, 1028a y 1028b. Las fuentes de gas pueden ser externas a o incorporadas en el sistema de cuidado de órganos

1000. Medidores de presión de gas, tales como los medidores 178, 1036a y 1036b, proporcionan indicación visual del nivel de gas en los suministros de gas respectivos 172, 1028a y 1028b. Los transductores 132, 1032a y 1032b proporcionan información similar al controlador 150. El controlador es capaz de regular automáticamente el flujo de gas procedente de cada fuente de gas al interior del oxigenador 1042 dependiendo, por ejemplo, del contenido de oxígeno del fluido de perfusión medido en el sensor de oxigenación/hematocrito 1064, muy similar al sensor 140 descrito anteriormente. Este sensor también proporciona una señal indicativa de una medición de hematocrito del fluido de perfusión. Posteriormente a la mezcla de los gases seleccionados con el fluido de perfusión 108, el fluido de perfusión 108 es bombeado hacia los pulmones 1004 a través de la interfaz de arteria pulmonar 1022. En una realización ejemplar, un gas de mezcla suministrado al oxigenador 1042 desde una cámara de flujo de gas se premezcla para incluir una composición gaseosa deseada para infusión en el fluido de perfusión 108. Una o más fuentes de gas adicionales que contienen, por ejemplo, un alto nivel de oxígeno, dióxido de carbono o hidrógeno, pueden suministrarse adicionalmente al oxigenador 1042 desde otras cámaras de flujo de gas para modular la composición del gas de mezcla en el fluido de perfusión 108. En otra realización, gases que tienen diferentes composiciones son liberados de forma controlable desde las cámaras de fuentes de gas apropiadas al oxigenador 1042 a velocidades y volúmenes que permiten que se obtenga la composición de mezcla gaseosa deseada en el fluido de perfusión 108. Sin embargo, para ciertos modos de perfusión, el oxigenador 1042 no se activa.

En ciertas prácticas, un sensor de caudal 1056, muy similar al sensor de caudal 134, está posicionado a lo largo del flujo de fluido arterial desde el oxigenador 1042 hasta la interfaz de arteria pulmonar 1022 para medir un caudal del fluido 108. Un sensor de presión 1050, muy similar al sensor de presión 126 descrito anteriormente, también está posicionado a lo largo del flujo de fluido arterial para medir la presión del fluido de perfusión 108. Este sensor de presión 1050 puede estar sobre un borde del conjunto de cámara del pulmón 1018 o dentro del conjunto 1018 y tan cerca como sea posible a un sitio de canulación de arteria pulmonar. En ciertas implementaciones, un orificio 1080 se proporciona para permitir a un operador extraer muestras del fluido de perfusión 108 a lo largo del flujo arterial para análisis fuera de línea adicional.

El fluido de perfusión 108 es bombeado a continuación al interior del conjunto de cámara del pulmón 1018 y los pulmones 1004 canulados en su interior mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022. La interfaz de arteria pulmonar 1022 incluye canulación a la arteria pulmonar principal 1005 a través de una abertura 1040a ubicada sobre el conjunto de cámara del pulmón 1018. Los pulmones 1004 pueden estar ventilados con una mezcla de gas mediante la interfaz traqueal 1024 que incluya canulación a la tráquea 1006 (o un conducto sustituto no mostrado) mediante una abertura 1040b ubicada en el conjunto de cámara del pulmón 1018. Como alternativa, puede realizarse la canulación a una parte de una tráquea 1006 intacta en los pulmones explantados 1004. Las figuras 41-43 ilustran diversos enfoques de ventilación de los pulmones 1004 a través de la interfaz traqueal 1024. Estos enfoques son específicos de modo para los enfoques de modo de mantenimiento descritos anteriormente y tal como se describe a continuación con más detalles operativos. En ciertas realizaciones, el controlador 150 es capaz de regular una composición de componentes gaseosos suministrados a los pulmones 1004 mediante la interfaz traqueal 1024 basándose en mediciones de concentración de  $O_2$  ( $FiO_2$ ) inspirado fraccional y mediciones de concentración de  $CO_2$  espirado fraccional obtenidas en un medidor de  $FiO_2$  1030 y un medidor de  $FICO_2$  1031, respectivamente. Un sensor de caudal 1067 también puede usarse para medir el caudal al que los pulmones 1004 son ventilados mediante la interfaz traqueal 1024. Un sensor de presión 1068 puede usarse para medir la presión del gas suministrado a los pulmones 1004 mediante la interfaz traqueal 1024. En ciertas realizaciones, sensores de electrodo 1060 y 1062 están acoplados al conjunto de cámara del pulmón 1018 para medir el peso y la elasticidad, respectivamente, de los pulmones explantados 1004.

El fluido de perfusión 108 es bombeado fuera del conjunto de cámara del pulmón 1018 mediante la interfaz de vena pulmonar 1026 que incluye, en ciertas realizaciones, una canulación a las venas pulmonares 1007 a través de una abertura 1040c ubicada sobre el conjunto de cámara del pulmón 1018. En otras implementaciones, las venas pulmonares 1007 permanecen sin canular. En general, la interfaz de vena pulmonar 1026 establece una trayectoria de retorno del fluido de perfusión 108 desde las venas pulmonares 1007 hasta el depósito 160 para circulación continuada a través del circuito de perfusión. Además, está provisto un pasaje para fluido 1084 que conecta el conjunto de cámara del pulmón al depósito 160. A lo largo de una trayectoria de flujo de fluido desde la interfaz de vena pulmonar 1026 hasta el depósito 160, uno o más sensores pueden estar posicionados para proporcionar mediciones tales como caudal de fluido mediante el sensor de caudal 1058, presión del fluido mediante el sensor de presión 1052, y oxigenación y hematocrito del fluido mediante el sensor 1066. El sensor de presión 1052 puede estar sobre un borde del conjunto de cámara del pulmón 1018 o dentro del conjunto 1018 y tan cerca como sea posible al sitio de canulación de vena pulmonar. En ciertas configuraciones, un orificio 1082 se proporciona para permitir a un operador extraer muestras del fluido de perfusión 108 a lo largo del flujo venoso. En ciertas implementaciones, una pinza de flujo 1090, muy similar a la pinza 190 descrita anteriormente, se posiciona a lo largo de la trayectoria de flujo de fluido desde la interfaz de vena pulmonar 1026 hasta el depósito 160 para regular una contrapresión

aplicada a las venas pulmonares 1007 cuando los pulmones 1004 se dotan de instrumentos en el conjunto de cámara del pulmón 1018.

Habiendo descrito un proceso generalizado para hacer funcionar el sistema 1000, a continuación se describe el sistema 1000 con más detalle con referencia a modos individuales. Estos modos incluyen el modo de evaluación y el modo de mantenimiento, el último de los cuales puede implementarse usando el enfoque de suministro de oxígeno traqueal o el enfoque de respiración de nuevo del volumen traqueal aislado, tal como se ha descrito anteriormente con referencia a las figuras 37 y 38.

10 Las figuras 41 y 42 ilustran diversos ejemplos del módulo de un solo uso 1002 configurado para uso con el enfoque de respiración de nuevo traqueal aislada. En particular, la primera fuente de gas, que incluye una composición gaseosa de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 7% de dióxido de carbono, de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 14% de oxígeno, y siendo el resto nitrógeno, es suministrada al dispositivo de intercambio gaseoso (es decir, un oxigenador) 1042 para circulación a través del sistema de perfusión 1000. Durante la perfusión, el fluido de perfusión 108 es bombeado al interior de los pulmones 1004 a través de la interfaz de arteria pulmonar 1022 y es bombeado fuera de los pulmones 1004 a través de la interfaz de vena pulmonar 1026. Además, un volumen de gas aislado es suministrado a los pulmones 1004 durante la perfusión mediante la interfaz traqueal 1024 para ventilar los pulmones 1004, tal como se ha descrito anteriormente en la figura 38. En una realización representada en la figura 41, el volumen de gas aislado es proporcionado mediante una bolsa flexible 1069 que se puede contraer y expandir con cada respiración de los pulmones 1004 durante el cuidado *ex vivo*. En una realización representada en la figura 42, el volumen de gas constante es proporcionado por una manguera 1050 conectada a una fuente de gas 1052 tal como un tanque de gas o un respirador. La manguera 1050 está configurada apropiadamente para permitir que los pulmones 1004 inspiren un volumen de gas constante durante la perfusión. En otra realización más, puede usarse un respirador especializado para suministrar el volumen de gas constante a los pulmones 1004.

La figura 43 ilustra una realización del módulo de un solo uso 1002 configurado para uso con el enfoque de suministro de oxígeno traqueal descrito anteriormente con referencia a la figura 37. El fluido de perfusión 108 es oxigenado a un nivel de componentes gaseosos deseado antes de perfundir los pulmones 1004. Esto puede conseguirse haciendo circular el fluido de perfusión 108 a través del sistema 1000 antes de dotar de instrumentos el pulmón y suministrando el fluido 108 con una mezcla de gas apropiada a través, por ejemplo, del oxigenador 1042. Después de que el fluido de perfusión 108 alcanza un nivel de componentes gaseosos deseado, el oxigenador 1042 se desactiva para detener el suministro de gas respiratorio al fluido de perfusión 108. El fluido de perfusión oxigenado 108 se almacena posteriormente en el depósito 160 antes de que comience la perfusión del órgano.

35 Durante la perfusión, el fluido de perfusión 108 es bombeado desde el depósito 160 al conjunto calentador 110 y es calentado a una temperatura cercana a la fisiológica antes de ser suministrado a los pulmones 1004 en el conjunto de cámara del pulmón mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022. En la realización de la figura 43, los pulmones 1004 se ventilan con un suministro continuo de una mezcla de gas desde una fuente de gas externa a través de una válvula de entrada 1060 de la interfaz traqueal 1024. Tal como se ha descrito anteriormente, en una implementación la mezcla de gas incluye una composición de aproximadamente el 14% de oxígeno, aproximadamente el 5% de dióxido de carbono, y el resto es nitrógeno. La fuente de gas puede ser una cámara de gas 1062, tal como las cámaras de gas 172, 1028a y 1028b de la figura 34, alojadas externas a o incorporadas en el sistema 1000. Un medidor de la presión del gas 1064, tal como los medidores 178, 1036a y 1036b de la figura 34, proporcionan indicación visual de la presión del gas en la cámara 1062. Durante la perfusión, el componente de oxígeno en la mezcla de gas inspirada por los pulmones 1004 a través de la válvula de entrada 1060 se intercambia con el componente de dióxido de carbono en el fluido de perfusión 108 a través de los alvéolos de los pulmones 1004, y el componente de dióxido de carbono es expulsado posteriormente de los alvéolos en una respiración espirada mediante una válvula de salida 1066 de la interfaz traqueal 1024. Las válvulas tanto de entrada 1060 como de salida 1066 están configuradas para impedir la mezcla sustancial de componentes gaseosos entre la mezcla de gas que fluye a través de cada válvula. El fluido de perfusión 108 fluye fuera del conjunto de cámara del pulmón 1018 mediante la interfaz de vena pulmonar 1026.

Habiendo descrito el sistema 1000 en relación con el modo de mantenimiento, el sistema 1000 se describe a continuación con respecto al modo de evaluación. Tal como se ha mencionado anteriormente, al fluido de perfusión 108 en el depósito 160 se le permite alcanzar una composición gaseosa predeterminada antes de que se realicen las pruebas en los pulmones 1004 para evaluar, por ejemplo, su capacidad de transferencia de gas. La composición gaseosa predeterminada puede ser, por ejemplo, una composición gaseosa de sangre venosa fisiológica. Esta composición gaseosa de sangre venosa en el fluido de perfusión 108 puede conseguirse aplicando una mezcla de gas baja en oxígeno o libre de oxígeno al fluido de perfusión 108 a través del oxigenador 1042 después de que el

fluido de perfusión 108 fluye fuera del depósito 160. Mezclas de gas bajas en oxígeno o libres de oxígeno ejemplares incluyen una mezcla que tiene de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 11% de dióxido de carbono, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 8% de oxígeno, y el resto es nitrógeno, una mezcla que tiene aproximadamente el 5% dióxido de carbono, aproximadamente el 0% de oxígeno y el resto es nitrógeno, y una mezcla que tiene aproximadamente el 5% de dióxido de carbono, aproximadamente el 5% de oxígeno, y el resto es nitrógeno. El fluido de perfusión resultante 108 se hace pasar opcionalmente a través del conjunto calentador 110, bombeado al interior de los pulmones 1004 mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022, y fluye fuera de los pulmones 1004 mediante la interfaz de vena pulmonar 1026, volviendo seguidamente al depósito 160 para un retorno posterior a través del circuito. De esta manera, el fluido de perfusión 108 se hace circular en el sistema 1000 hasta que se alcanza una composición gaseosa de sangre venosa en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior y que fluye fuera de los pulmones 1004. Después de que el fluido de perfusión 108 alcanza la composición gaseosa venosa deseada, el oxigenador 1042 puede desactivarse para detener el flujo de mezcla de gas baja en oxígeno o sin oxígeno al fluido de perfusión 108. Los pulmones 1004 son ventilados a continuación con un gas que contiene oxígeno procedente de una fuente externa mediante la interfaz traqueal 1024. La capacidad de transferencia de gas de los pulmones 1004 puede determinarse, por lo tanto, monitorizando la saturación de oxígeno o la presión parcial de oxígeno en los flujos venoso y arterial del fluido de perfusión 108 después de que comienza la ventilación.

Hasta ahora, se ha descrito un sistema 1000 ejemplar para mantenimiento de pulmones, junto con una descripción de características anatómicas del pulmón que afectan a cómo se extraen los pulmones 1004 y se conectan al sistema 1000. Además, se han descrito técnicas ejemplares para mantener pulmones 1004 *ex vivo* durante un modo de funcionamiento de mantenimiento. También se han descrito técnicas ejemplares para evaluar pulmones 1004 para valorar su funcionalidad e idoneidad para trasplante durante el modo de evaluación. Además, se han descrito en detalle características ejemplares del sistema 1000 en relación con los diversos modos. A continuación, se describen características ejemplares adicionales del sistema 1000, incluyendo el conjunto de cámara del pulmón 1018, la interfaz de vena pulmonar 1026, controles del sistema, y módulos de adquisición y visualización de datos. A continuación se describe un procedimiento de trasplante ejemplar, junto con una descripción de soluciones ejemplares que se usan en el circuito de perfusión para el cuidado de los pulmones 1004.

Se describen diversos ejemplos del conjunto de cámara del pulmón 1018 con referencia a las figuras 44-47. Tal como se representa, el conjunto de cámara del pulmón 1018 puede ser de forma rectangular para alojar un par de pulmones explantados 1004. Como alternativa, el conjunto de cámara del pulmón 1018 puede ser de forma triangular para albergar un único pulmón explantado 1004. Con referencia breve a las figuras 41-43, el conjunto de cámara del pulmón 1018 incluye aberturas 1040a-1040c adaptadas para recibir la interfaz de arteria pulmonar 1022, la interfaz traqueal 1024 y la interfaz de vena pulmonar 1026. En general, la estructura y la composición material del conjunto de cámara del pulmón 1018 se asemeja estrechamente al conjunto de cámara de órganos 104 para la contención de un corazón descrito anteriormente y representado en las figuras 5A-5F, pero expandido a un tamaño suficiente para alojar un par de pulmones 1004. Particularmente, los pulmones explantados 1004 pueden estar contenidos en una cubierta de envuelta blanda o dura en el conjunto de cámara del pulmón 1018. En ciertas implementaciones, el conjunto 1018 descansa plano. En otras realizaciones, el conjunto 1018 está inclinado en un ángulo ajustable de modo que los pulmones explantados 1004 descansan en el mismo ángulo en su interior.

La cubierta con envuelta del conjunto de cámara del pulmón 1018 puede incluir un mecanismo de suspensión para proporcionar soporte y estabilidad a los pulmones 1004. Mecanismos de suspensión ejemplares se representan en las figuras 44 - 47. En una configuración ilustrativa del conjunto de cámara del pulmón 1018 mostrado en la figura 44, se usa una membrana flexible (por ejemplo, una malla, tela, paño u otro material adecuadamente flexible) para suspender los pulmones explantados 1004 en el conjunto de cámara del pulmón 1018 para minimizar el contacto entra una superficie de los pulmones 1004 y una o más paredes internas del conjunto de cámara del pulmón 1018. La membrana contacta con una gran parte de la superficie del pulmón para soportar el peso del pulmón de una manera que distribuye el peso por la membrana, reduciendo de este modo la presión sobre cualquier región particular de los pulmones 1004 y evitando daño alveolar. La membrana flexible 1070 en la realización representada es una estructura de malla. La estructura de malla 1070 puede ser mallada o porosa y puede impedir sustancialmente que los alvéolos en al menos una parte de los pulmones 1004 se replieguen mientras están siendo contenidos en el conjunto 1018 para mantenimiento *ex vivo*. En una configuración alternativa del conjunto de cámara del pulmón 1018 tal como se ilustra en la figura 45, los pulmones 1004 pueden estar adicionalmente o como alternativa contenidos en una segunda malla 1072 que suspende los pulmones 1004 desde una cubierta superior u otras estructuras dentro del conjunto 1018. Esta segunda malla 1072 simula los efectos que una caja torácica tiene sobre los pulmones 1004 impidiendo que los pulmones 1004 se sobreexpandan durante la respiración mientras mantienen su forma fisiológica. La segunda malla 1072 puede estar construida a partir del mismo material que la primera malla 1070 o puede estar construida a partir de un material sustancialmente diferente.

60

En ciertas configuraciones, hay una estructura de soporte para los pulmones que simula el interior de la cavidad torácica, soportando los pulmones en lados anterior y posterior, y ayudando a los pulmones a mantener su forma fisiológica. Por ejemplo, en un ejemplo ilustrativo del conjunto de cámara del pulmón 1018 tal como se muestra en la figura 46, se usa una carcasa en forma de caja torácica 1074 para sujetar los pulmones explantados 1004 en el conjunto de cámara del pulmón 1018. Esta carcasa en forma de caja torácica 1074, construida de un material flexible, simula la forma y el movimiento de una caja torácica real. En ciertas implementaciones tal como se representa en la figura 47, una característica 1076 similar al diafragma de un cuerpo está acoplada a la carcasa en forma de caja torácica 1074 (remítase a la caja torácica recortada en la figura 47 para una mejor vista) extendiéndose por una parte inferior de la carcasa 1074. Este diafragma 1076 también puede estar construido de un material flexible de modo que pueda contraerse y relajarse con cada respiración de los pulmones 1004.

Habiendo descrito características específicas del conjunto de cámara del pulmón 1018, a continuación se describen características ejemplares de la interfaz de vena pulmonar 1026 con referencia a las figuras 48-51. Más específicamente, las figuras 48-51 ilustran diversas maneras de conectar las venas pulmonares 1007 en el sistema 1000 en la interfaz de vena pulmonar 1026 tal como se ha ilustrado anteriormente con referencia a las figuras 41-43. En ciertas realizaciones las venas 1007 están canuladas en la interfaz 1026. Sin embargo, las venas pulmonares 1007 pueden permanecer sin canular, de modo que el fluido que fluye fuera de las venas pulmonares 1007 se drena libremente en el conjunto de cámara del pulmón 1018 y vuelve al depósito 160 a través del pasaje 1084, tal como se representa en el sistema de las figuras 41-43.

Las figuras 48Aa y 48B representan un aparato ejemplar para canulación en la interfaz de vena pulmonar 1026 de las figuras 41-43. Tal como se ilustra, el dispositivo de canulación 1001 incluye una cánula en forma de embudo 1100 que tiene extremos proximal 1168a y distal 1168b y un dispositivo conector 1102 que tiene patas 1102a y 1102b. Usando el dispositivo conector 1102, un operador empareja la cánula 1100 con el manguito auricular izquierdo extirpado 1008 del donante que tiene todas las venas pulmonares 1007 del donante unidas de forma confluyente. Dado que las venas pulmonares 1007 del donante también se unen a los pulmones 1004 del donante, el emparejamiento de la cánula 1100 con el manguito 1008 asegura dicho manguito 1008, las venas 1007 y los pulmones 1004 dentro del sistema 1000.

Tal como se ilustra en la figura 48B, el dispositivo conector 1102 incluye superficies de conexión 1104 y 1112 que se usan para formar la interfaz de emparejamiento entre el manguito 1008 y la cánula 1100. Tal como se muestra, las superficies 1104 y 1112 están configuradas, cada una, como un anillo con un centro hueco y unidas a patas respectivas 1102a y 1102b. El anillo 1104 es mayor que una sección transversal 1164 del extremo distal 1168b de la cánula 1100 pero menos que una sección transversal 1162 del extremo proximal 1168a de la cánula 1100 de modo que el anillo 1104 pueda fijarse detrás de la parte en embudo 1160 de la cánula 1100. Además, el anillo 1112 está configurado para ser suficientemente pequeño en comparación con el tamaño del manguito auricular izquierdo 1008 de modo que no se pueda tirar fácilmente del manguito 1008 fuera del anillo 1112 después de que el manguito 1008 ha sido empujado a través del anillo 1112.

Cuando se hace funcionar el dispositivo de canulación 1001 de acuerdo con la implementación ilustrativa, el anillo 1104 se inserta en el extremo distal 1168b de la cánula 1100 y se desliza a través de la longitud de la cánula 1100 hasta que el anillo 1104 topa y opcionalmente rodea apretadamente una sección de la cánula 1100. El manguito auricular izquierdo extirpado 1008 es empujado a continuación a través del anillo 1112, dejando una parte 1170 del manguito 1008 que se extiende más allá del perímetro del anillo 1112. Un operador comprime a continuación las asas 1118 del dispositivo conector 1102 hasta que el manguito auricular izquierdo 1008 se empareja con la abertura en embudo en el extremo proximal 1168a de la cánula 1100 de modo que los mecanismos de bloqueo 1103a y 1103b se acoplan entre sí para mantener el dispositivo conector 1102 asegurado. La cánula 1100 está configurada adecuadamente de modo que la parte de embudo 1160 de la cánula 1100 es capaz de recibir y acoplarse con el manguito auricular izquierdo 1008. En ciertas implementaciones, la cánula 1100 es maleable para permitirle doblarse según sea necesario para asegurar los pulmones 1004 y encajar dentro del sistema 1000. Una cánula 1100 es maleable, en general, si es capaz de doblarse pero mantiene un diámetro transversal generalmente uniforme independientemente de lo mucho que se doble. En ciertas implementaciones, se proporcionan cánulas y dispositivos conectores dimensionados apropiadamente para albergar un manguito auricular izquierdo extirpado de diversos tamaños.

Después de acoplar el manguito 1008, las patas 1102a y 1102b se bloquean en su lugar mediante el mecanismo de bloqueo 1103a y 1103b u otros mecanismos adecuados para mantener al dispositivo conector 1102 en la posición comprimida.

Las figuras 49A y 49B representan otro ejemplo del aparato para canulación en la interfaz de vena pulmonar 1026.

Este aparato también está diseñado para uso con un solo trozo de manguito auricular izquierdo extirpado que tiene las cuatro venas pulmonares 1007 del donante unidas de forma confluyente. Tal como se muestra en la figura 49A, el dispositivo conector 1102 incluye una primera superficie de conexión 1130 configurada como un anillo con una primera superficie periférica interna 1106 y una primera junta tórica externa 1108. La primera superficie periférica interna 1106 incluye roscas (no mostradas) que engranan con los surcos que se extienden hacia fuera 1110 que se proyectan desde la superficie periférica externa 1111 de la cánula en forma de embudo. En consecuencia, la cánula 1100 está acoplada coaxialmente al anillo 1130. El dispositivo conector 1102 también incluye una segunda superficie de conexión 1112 configurada como un anillo con una segunda superficie periférica interna 1114 y una segunda junta tórica externa 1116. En un ejemplo tal como se representa en la figura 49B, proyecciones 1120 están separadas regularmente alrededor de la circunferencia de la superficie periférica interna 1114 para acoplar firmemente una parte 1101 del manguito auricular izquierdo 1008 al anillo 1112 cuando el manguito 1008 es empujado a través del anillo 1112. Pueden usarse otros mecanismos adecuados para proporcionar la misma función de fijación al tejido. Se observa que el tamaño de la segunda junta tórica 1116 puede ser lo suficientemente pequeño en comparación con el tamaño del manguito auricular izquierdo 1008 de modo que la parte 1101 del manguito 1008 descansa de forma asegurada dentro de la junta tórica 1116. A su vez, la cánula 1100 y la primera junta tórica 1108 están configuradas en consecuencia de modo que la primera 1108 y la segunda 1116 juntas tóricas concuerden, se forme una junta hermética a fluidos alrededor de la cánula 1100 y la parte 1101 del manguito auricular izquierdo 1008. En ciertas implementaciones, se proporcionan cánulas y dispositivos conectores dimensionados apropiadamente para albergar un manguito auricular izquierdo extirpado de diversos tamaños.

20 Cuando se hace funcionar el dispositivo de canulación 1001, el anillo 1130 se enrosca en la superficie periférica externa 1111 de la cánula 1100 mediante los surcos 1110 hasta que está apretado. Una parte 1101 del manguito auricular izquierdo extirpado 1008 es empujado a continuación a través de la segunda superficie periférica interna 1114 del segundo anillo 1112 hasta que la parte 1101 se encaja firmemente dentro de la junta 1116. Un operador 25 empuja a continuación juntas las asas 1118 del dispositivo conector 1102 hasta que las primera 1108 y segunda 1116 juntas tóricas concuerdan para proporcionar una junta alrededor de la cánula 1100 y el manguito auricular izquierdo 1008. Las patas 1102a y 1102b se bloquean a continuación en su lugar mediante una clavija de bloqueo (no mostrada) u otros mecanismos adecuados tales como el mecanismo de bloqueo 1103a y 1103b de la figura 48. En ciertas implementaciones, para romper la junta alrededor de la cánula 1100 y el manguito auricular izquierdo 30 1008, el operador libera la clavija de bloqueo (no mostrada) seguida separando las asas 1118 del dispositivo conector 1102 hasta que las primera 1108 y segunda 116 juntas tóricas se separen.

Las figuras 50A y 50B representan otro ejemplo más del aparato para canulación en la interfaz de vena pulmonar 1026. Este aparato está diseñado para uso con el manguito auricular izquierdo 1008 del donante que está unido a 35 las cuatro venas pulmonares 1007 del donante. Tal como ilustra la figura 50B, el dispositivo de canulación 1001 incluye una cánula en forma de embudo 1100 que tiene un extremo proximal 1168a, una superficie de conexión 1800, un tope 1804, y patas 1102a y 1102b unidas a la cánula 1100 y la superficie de conexión 1800, respectivamente.

40 En ciertos ejemplos, el extremo proximal 1168a de la cánula 1100 y la superficie de conexión 1800 están configurados para formar una superficie de emparejamiento cuando las asas 1118 del dispositivo de canulación 1001 están en posición comprimida y el tope 1804 encaja dentro de una perforación central 1802 de la superficie de conexión 1800. Más específicamente, la superficie de conexión 1800 está configurada como una estructura cuadrada que tiene una perforación cuadrada 1802 grabada a través de una parte central de la superficie de 45 conexión 1800. El tope 1804 está adaptado para encajar dentro de la perforación cuadrada 1802 de modo que la perforación cuadrada 1802 se divida en cuatro perforaciones cuadradas pequeñas 1802a-d. Una sección transversal del extremo proximal 1168a de la cánula 1100 también es de forma cuadrada y está dimensionada de forma similar como una sección transversal de la superficie de conexión 1800. Además, el tamaño de cada una de las perforaciones cuadradas más pequeñas 1802a-d es suficientemente pequeño en comparación con el tamaño del 50 manguito auricular izquierdo 1008 de modo que no se pueda tirar fácilmente del manguito 1008 fuera de las perforaciones 1802a-d después de que el manguito 1008 ha sido empujado a través de la perforación grande 1802 y asegurado en su lugar por el tope 1804.

55 Cuando se hace funcionar el dispositivo de canulación 1001 de acuerdo con la implementación ilustrativa, el manguito auricular izquierdo extirpado 1008 es empujado a través de la perforación central grande 1802 de la superficie de conexión 1800, dejando que una parte del manguito 1008 se extienda más allá de un perímetro de la perforación 1802. Un operador encaja a continuación el tope 1804 en la perforación central 1802 para asegurar el manguito 1800 a la superficie de conexión 1800. El operador comprime a continuación las asas 1118 del dispositivo de canulación 1001 hasta que el manguito auricular izquierdo 1008 concuerde con la abertura en embudo en el 60 extremo proximal 1168a de la cánula 1100. La cánula 1100 está configurada adecuadamente de modo que es capaz

de recibir y acoplarse a todo el manguito auricular izquierdo 1008 asegurado a la superficie de conexión 1800. En ciertas configuraciones, la cánula 1100 es maleable para permitirle doblarse según sea necesario para asegurar adicionalmente los pulmones 1004 y encajar dentro del sistema 1000.

- 5 Después de acoplar todo el manguito auricular izquierdo 1008 a la cánula 1100, las patas 1102a y 1102b se bloquean en su lugar mediante una clavija de bloqueo (no mostrada) u otros mecanismos adecuados para mantener al dispositivo conector 1102 en la posición comprimida.

Con referencia de nuevo a las figuras 48-50B, en ciertos aspectos; una sección transversal de una abertura proximal  
 10 1168a de una cánula 1100 puede ser de mayor tamaño que una sección transversal del manguito auricular izquierdo 1008 canulado a la cánula 1100. Esta configuración permite que una parte del fluido de perfusión 108 que fluye a través de las venas pulmonares 1007 se drene al conjunto de cámara del pulmón 1018 en lugar de fluir al interior de la cánula 1100. En ciertos aspectos, la interfaz de emparejamiento entre la cánula 1100 y el manguito auricular izquierdo 1008 está configurada para ser semisellable de modo que al menos una parte del fluido de perfusión 108  
 15 que fluye desde las venas pulmonares 1007 a la cánula 1100 es capaz de fugarse al interior del conjunto de cámara del pulmón 1018. En ciertos aspectos, la cánula 1100 está situada en el conjunto de cámara del pulmón 1018 en una posición relativamente erguida en relación con el manguito auricular izquierdo 1008 de modo que el fluido de perfusión 108 fluye en una dirección hacia arriba desde el manguito auricular izquierdo 1008 hasta la cánula 1100. Debido a la interfaz de emparejamiento semisellable formada entre la cánula 1100 y el manguito auricular izquierdo  
 20 1008, una parte del fluido de perfusión 108 está adaptada para filtrarse fuera de la interfaz de emparejamiento y drenarse al interior del conjunto de cámara del pulmón 1018. Posteriormente una contrapresión es creada por el fluido de perfusión 108 en la cánula 1100. En un ejemplo, esta contrapresión es creada por una columna de fluido de perfusión 108 en la cánula 1100 que está entre aproximadamente 1 cm y aproximadamente 3 cm de altura.

25 La figura 51A ilustra otro ejemplo de conexión (por ejemplo, por canulación) en la interfaz de vena pulmonar 1026. Un manguito auricular izquierdo extirpado 1008, que tiene una o más venas pulmonares 1007 unidas a él, está plegado sobre sí mismo y se sella en una costura 1900 para formar una interfaz de bolsillo 1902. En particular, el manguito auricular izquierdo 1008 se pliega de tal manera que las venas pulmonares 1007 estén conectadas de forma fluida a una región interior vacía definida por la interfaz de bolsillo 1902. Además, un extremo proximal 1168a  
 30 de una cánula 1100 se sella dentro del bolsillo 1902 de modo que la abertura proximal 1168a de la cánula 1100 también esté conectada de forma fluida a la región vacía de la interfaz de bolsillo 1902. Esta conexión de dos vías entre las venas pulmonares 1007 y la cánula 1100 mediante la interfaz de bolsillo 1902 está adaptada para conducir el fluido de perfusión 108 fuera de los pulmones 1004 durante la perfusión. La interfaz de bolsillo 1902 puede estar cosida o grapada quirúrgicamente consigo misma. En ciertas implementaciones, la interfaz de bolsillo 1902 es  
 35 relativamente a prueba de fugas de modo que casi todo el fluido 108 que fluye a través de las venas pulmonares 1007 sea conducido a la abertura proximal 1168a de la cánula 1100. En ciertas implementaciones, la interfaz de bolsillo 1902 está diseñada para permitir que cierta cantidad del fluido 108 se drene al conjunto de cámara del pulmón 1018 en lugar de fluir al interior de la cánula 1100. Este fluido filtrado 108 puede devolverse al depósito 160 mediante el pasaje 1084 que conecta el conjunto de cámara del pulmón 1018 al depósito 160.

40 La figura 51B ilustra otro ejemplo más de conexión (por ejemplo, por canulación) en la interfaz de vena pulmonar 1026. Un manguito auricular izquierdo extirpado 1008 se hace descender al interior de una interfaz en forma de copa 4202 desde una abertura superior 4210 (no mostrada) de la interfaz en forma de copa 4202 que está ubicada dentro del conjunto de cámara del pulmón 1018. En una implementación ejemplar, un tamaño de la abertura superior 4210  
 45 es menor que el tamaño de los pulmones explantados 1004, pero es lo suficientemente pequeño para permitir que al manguito auricular izquierdo 1008 se le haga descender cómodamente al interior de la interfaz 4202. La interfaz en forma de copa 4202 también incluye aberturas 4203a-c situadas a alturas variables a lo largo de una pared lateral de la interfaz 4202 y en comunicación fluida con una válvula selectora 4206 mediante los conductos 4204a-c, respectivamente. La válvula selectora 4206 está acoplada adicionalmente a un conducto de salida 4208 que está  
 50 adaptado para conducir el fluido de perfusión 108 fuera del conjunto de cámara del pulmón 1018 y al interior del depósito 160. En ciertos aspectos, la válvula selectora 4206 está controlada manual o electromecánicamente por el controlador 150 y/o la interfaz del usuario 146 para realizar dispensado selectivo y controlado del fluido de perfusión 108 desde la interfaz en forma de copa 4202 a través de una seleccionada de las aberturas 4203a-c y al interior del conducto de salida 4208. Por lo tanto, la válvula selectora 4206 puede usarse para mantener un nivel deseado de  
 55 fluido de perfusión 108 en la interfaz en forma de copa 4202. En funcionamiento, a medida que el fluido de perfusión 108 sale de las venas pulmonares 1007 mediante el manguito auricular izquierdo 1008, se recoge en la interfaz en forma de copa 4204 hasta que la altura del fluido de perfusión 108 dentro de la interfaz 4202 alcanza una de las aberturas 4203a-c tal como se ajustó por la válvula selectora 4206. El fluido 108 sale a continuación de la interfaz en forma de copa 4202 mediante la abertura seleccionada, fluye a través del conducto correspondiente, entra en la  
 60 válvula selectora 4206 y es portado fuera del conjunto de cámara del pulmón 1018 mediante el conducto de salida

4208. Por lo tanto, el fluido de perfusión 108 es capaz de llenar la interfaz en forma de copa 4202 a una altura donde la una seleccionada de las aberturas 4203a-c está ubicada, con el fin de crear un nivel deseado de contrapresión sobre las venas pulmonares.

- 5 Habiendo descrito características específicas del conjunto de cámara del pulmón 1018 y procesos ejemplares para canulación en la interfaz de vena pulmonar 1026, a continuación se describen detalles respecto a módulos de adquisición y visualización de datos del sistema 1000.

10 En un aspecto, el esquema del sistema de control ilustrativo representado en el diagrama de bloques de la figura 11 se usa para hacer funcionar el sistema 1000 para el cuidado de los pulmones explantados 1004. Cada subsistema representado en los bloques funcionales de la figura 11 está configurado particularmente para mantener los pulmones 1004 en un estado óptimamente viable en o cerca de condiciones fisiológicas. Más específicamente, el subsistema de adquisición de datos 147, tal como se ilustra en el diagrama de bloques de la figura 12, está modificado para incluir sensores para obtener información pertinente a la función del sistema 1000 y los pulmones 15 1004, y para comunicar la información al controlador 150 para procesamiento y uso por parte del sistema 1000. Tal como se ha descrito anteriormente con referencia a las figuras 41-43, los sensores usados en el sistema 1000 incluyen sensores de presión 1050, 1052 y 1068, sensores de caudal 1056, 1058 y 1067, sensores de oxígeno/hematocrito 1064 y 1066, medidores de la concentración de  $\text{FiO}_2$  y  $\text{FiCO}_2$  1030 y 1031, sensor de peso 1060 y sensor de elasticidad 1062. Algunos de los sensores utilizados por el sistema 100 también pueden ser 20 utilizados por el sistema 1000. Estos sensores incluyen los sensores de temperatura 120, 122 y 124, el conjunto de sensores de Hall 388 y el sensor codificador del eje 390 del conjunto de bomba de perfusión 106, los sensores de batería 352a-352c, los sensores de potencia externa disponible 354 y el sensor de batería del módulo de interfaz el operador 370.

25 La información obtenida por los diversos sensores en el subsistema de adquisición de datos 147 es transmitida al controlador 150 y visualizada mediante el subsistema de interfaz del operador 146. El subsistema de interfaz del operador 146 incluye una pantalla de visualización 3100, tal como se representa en la figura 52, que muestra una serie de indicaciones numéricas y gráficas relativas al cuidado de los pulmones 1004. En particular, la pantalla de visualización 3100 incluye un área de visualización 3140 que muestra una representación de la forma de onda 3148 30 de la presión arterial pulmonar (PAP). El área de visualización 3140 también incluye una visualización numérica 3152 de una lectura de PAP, según lo medido por el sensor de presión 1050. El área de visualización 3142 de la pantalla de visualización 3100 muestra una representación de la forma de onda 3150 de la presión venosa auricular izquierda a pulmonar (LAP) y una lectura 3154 de la LAP, según lo medido por el sensor de presión 1052. El área de visualización 3144 incluye una representación de forma de onda 3156 de la presión de respiración-ventilación a 35 través de la interfaz traqueal 1024 (RESP) y una lectura 3158 de la RESP, según lo medido por el sensor de presión 1068. En ciertas realizaciones, los valores de PAP, LAP y RESP visualizados son lecturas instantáneas. En ciertos aspectos, los valores de PAP y LAP se visualizan como un promedio, una media o un mínimo de lecturas instantáneas recopiladas durante un periodo de tiempo que es menor de 30 segundos, menor de 20 segundos, o menor de 10 segundos. En ciertos aspectos, el valor de RESP se visualiza como un promedio o un mínimo de 40 lecturas instantáneas recopiladas durante un periodo de tiempo que es menor de 30 segundos, menor de 20 segundos, o menor de 10 segundos. Además, las formas de onda 3148, 3150 y 3156 se visualizan en tiempo real o periódicamente con cada lote de datos recopilados.

La pantalla de visualización 3100 incluye además un número de áreas de visualización adicionales 3102, 3104, 45 3106, 3108, 3110, 3112, 3114 y 3116. El área de visualización 3102 muestra una lectura numérica 3160 del flujo pulmonar (PF) del fluido de perfusión 108 al interior de los pulmones 1004 mediante la interfaz de arteria pulmonar 1022, según lo medido por el sensor de caudal 1056. El área de visualización 3104 muestra un valor numérico 3162 representativo de la resistencia vascular pulmonar (PVR). El valor de PVR 3162 indica la cantidad de resistencia que los pulmones 1004 ejercen sobre un flujo del fluido de perfusión 108 y se calcula restando un valor de LAP, tal como 50 la lectura de LAP 3154, de un valor de PAP, tal como la lectura PAP 3152, dividida por un valor de PF, tal como la lectura de PF 3160 y aplicando un factor de conversión unitaria. En general, un valor de PVR 3162 inferior es preferible dado que indica un flujo menos restringido del fluido de perfusión 108 a través de la vasculatura de los pulmones 1004. En ciertas ciertas implementaciones, valores favorables de PVR están en un intervalo entre aproximadamente 0,002 N y aproximadamente 0,004N (aproximadamente 200 dinas a aproximadamente 400 dinas). 55 El área de visualización 3106 muestra la saturación de oxígeno venosa ( $\text{SvO}_2$ ) 3164 del fluido de perfusión 108, según lo medido a partir del sensor de oxígeno/hematocrito 1066. De forma similar, el área de visualización 3108 muestra la saturación de oxígeno arterial ( $\text{SvO}_2$ ) 3166 del fluido de perfusión 108, según lo medido a partir del sensor de oxígeno/hematocrito 1064. En ciertas configuraciones, las áreas de visualización 3106 y 3108 incluyen adicionalmente una alarma de  $\text{SvO}_2$  y una alarma de  $\text{Sa O}_2$ , respectivamente, para indicar al operador si cada valor 60 de saturación de oxígeno cae por debajo de un umbral preestablecido por el operador. Dicha alarma puede

implementarse para cualquier parámetro medido, calculado o visualizado. El área de visualización 3110 incluye una lectura numérica 3168 del hematocrito (HCT) del fluido de perfusión 108, y, opcionalmente, un indicador de alarma HCT para indicar al operador si el HCT 3168 cae por debajo de un umbral preestablecido por el operador. El área de visualización 3112 indica la temperatura (Temp) 3170 del fluido de perfusión 108 a medida que este fluye fuera del conjunto calentador 110. El área de visualización 3112 también puede incluir un indicador de alarma Temp, el cual envía una señal en respuesta a que la Temp 3170 esté por fuera de un intervalo preestablecido por el operador. Un punto de ajuste de temperatura 3172 seleccionado por el operador también se muestra en el área de visualización 3112. El área de visualización 3114 muestra una lectura numérica 3174 del caudal de ventilación medido como respiraciones por minuto (BPM) e un gas suministrado a los pulmones 1004 mediante la interfaz traqueal 1024. Puede valorarse una lectura de BPM de un sensor de flujo, comunicado a partir de un respirador, u obtenida de un sensor de presión, tal como el sensor de presión 1068. El valor de BPM 3174 puede ser medido en el sensor de caudal 1067. Además, el área de visualización 3114 incluye un indicador de alarma de BPM 3176 que indica si el valor de BPM 3174 está fuera de un intervalo preestablecido por el operador. El área de visualización 3116 incluye una visualización numérica 3178 del volumen corriente (TDLV) de un flujo de gas al interior de los pulmones 1004 con cada respiración de los pulmones 1004 y un indicador de alarma de TDLV 3180 que indica si el valor de TDLV 3178 está fuera de un intervalo preestablecido por el operador.

La pantalla de visualización 3100 incluye además un indicador de bomba circulatoria 3118 que muestra un estado de la bomba circulatoria del sistema, un indicador del calentador del fluido de perfusión 3120 que muestra un estado del conjunto calentador del fluido de perfusión 110, y un indicador de tarjeta SD 3124 que muestra si se usa una tarjeta SD para almacenar datos recopilados durante la perfusión del órgano. Se proporciona un área de visualización 3126 que incluye una imagen de tanque de gas 3182 que indica gráficamente un volumen de gas restante en un suministro de gas conectado al sistema 1000. El área de visualización 3126 también incluye una o más visualizaciones numéricas 3184 que indican un caudal del gas en el suministro de gas junto con el tiempo restante durante el cual el gas es suministrado a los pulmones 1004 durante la perfusión. Este tiempo restante puede calcularse basándose en el volumen de gas restante y el caudal de gas. El área de visualización 3122 muestra un indicador del tipo de órgano 3186 que indica qué órgano está siendo perfundido y un indicador del modo de órgano 3188 que indica qué modo de funcionamiento está siendo usado para perfundir el órgano. Por ejemplo, se usa una "R" para indicar un modo de funcionamiento de mantenimiento. El área de visualización 3190 muestra una representación gráfica 3128 del grado en el cual las baterías 352a-352c del módulo de usos múltiples 650 están cargadas. El símbolo del estado de la batería 3130 indica que las baterías 352a-352c, cuyos estados están representados mediante representación gráfica 3128, son usadas para alimentar el módulo de usos múltiples 650. El área de visualización 3146 también puede proporcionar una indicación numérica de la cantidad de tiempo restante durante el cual las baterías 352a-352c pueden continuar haciendo funcionar al sistema 1000 en el modo de funcionamiento actual. El área de visualización 3192 muestra una representación gráfica 3132 del grado al cual la batería de la interfaz del usuario 368 está cargada y una indicación numérica 3194 de la cantidad de tiempo restante durante el cual la batería de interfaz del usuario 368 puede seguir haciendo funcionar el módulo de interfaz del usuario 146. El símbolo del estado de la batería 3134 indica que la batería de interfaz del usuario 368, cuyo estado está representado mediante representación gráfica 3132, se usa para alimentar la interfaz del usuario 146. El área de visualización 3136 identifica si el módulo de interfaz del operador 146 está operando de manera inalámbrica 3196, junto con una representación gráfica 3198 de la calidad de la conexión inalámbrica entre el módulo de interfaz del operador 146 y el resto del sistema 1000. La pantalla de visualización 3100 también incluye una imagen de alarma 3101 que indica si cualquier parámetro del sistema 1000 está fuera de un umbral establecido por el operador para ese parámetro (la alarma 3101 se muestra como "apagada" en la figura 52) o que comunica un mensaje de alarma relacionado con el sistema. La pantalla de visualización 3100 incluye además un área de visualización 3146 que mostraba una fecha y una hora de funcionamiento del sistema y un área de visualización 3138 que muestra la cantidad de tiempo transcurrido desde que comienza la perfusión.

En otras configuraciones, la pantalla de visualización 3100 también muestra las concentraciones de  $\text{FiO}_2$  y  $\text{FiCO}_2$ , que son concentraciones fraccionales de oxígeno y dióxido de carbono, respectivamente, medidas mediante sensores 1030 y 1031 a través de la interfaz traqueal 1024. Además, la pantalla de visualización 3100 puede mostrar adicionalmente lecturas de peso y elasticidad de los pulmones 1004, PH del fluido de perfusión 108 que circula a través de los pulmones 1004, presiones parciales de componentes gaseosos en el fluido de perfusión, y presiones positivas al final de la espiración (PEEP) de los pulmones 1004 que indican la presión en los pulmones 1004 al final de la respiración espirada.

Habiendo descrito características específicas del conjunto de cámara del pulmón 1018 y procesos ejemplares para canulación en la interfaz de vena pulmonar 1026, y los módulos de adquisición y visualización de datos del sistema 1000 a continuación se describe un procedimiento de trasplante de pulmón ejemplar con referencia a las figuras 53 y 54.

El proceso de obtención y preparación de los pulmones 1004 para canulación y transporte, tal como se muestra en la figura 53 es similar a las etapas mostradas en la figura 29A para el cuidado de un corazón. Este proceso comienza proporcionando un donante de órganos adecuado en la etapa 2000. El donante de órganos se lleva a una ubicación de donante, donde el proceso de recibir y preparar los pulmones del donante 1004 para la canulación y el transporte transcurren a través de dos rutas que se cruzan. Las rutas principalmente implican preparar el sistema 1000 para recibir los pulmones del donante 1004 y a continuación transportar los pulmones 1004 mediante el sistema 1000 a un sitio del receptor. En particular, la ruta 2002 incluye exanguinar al donante, detener el corazón del donante, y preparar los pulmones 1004 para canulación en el sistema 1000. En particular, en la etapa de exanguinación 2006, la sangre del donante es retirada y apartada de manera que pueda ser usada para perfundir los pulmones 1004 durante su mantenimiento en el sistema 1000. Las etapas implicadas en la retirada de la sangre del paciente exanguinado se han descrito anteriormente con respecto a la figura 29A. Después de que la sangre del donante es exanguinada, al corazón del donante se le inyecta en la etapa 2008 una solución cardiopléjica para detener temporalmente su latido en preparación para la extracción de los pulmones 1004.

Después de que el corazón del donante se ha detenido, se administra una solución neumopléjica a los pulmones en la etapa 2009 antes de que los pulmones 1004 sean explantados del donante en la etapa 2010 y preparados para cargarlos en el sistema 1000 en la etapa 2012. Los procesos implicados en explantar un único pulmón o un par de pulmones 1004 se han explicado anteriormente con respecto a las figuras 35 y 36.

Continuando con la referencia a la figura 53, después de que los pulmones 1004 son explantados del cuerpo del donante, se les dota de instrumentos sobre el sistema 1000 en la etapa 2021 mediante la inserción en el conjunto de cámara del pulmón 1018 y canulación en las interfaces apropiadas tal como se ha descrito anteriormente con respecto a las figuras 34 y 48-51.

De acuerdo con otras implementaciones ilustrativas, los pulmones 1004 pueden ser transferidos directamente desde el donante al sistema 1000 sin el uso de cardioplejia. En una implementación particular, los pulmones del donante 1004 se extirpan sin que el corazón del donante sea detenido y posteriormente se dotan de instrumentos en el sistema 1000 para mantenimiento.

Durante la preparación de los pulmones 1004, mediante la ruta 2002, el sistema 1000 es preparado a través de las etapas de la ruta 2004 de manera que es cebado y espera recibir los pulmones 1004 para canulación y transporte tan pronto como los pulmones 1004 estén preparados. En particular, el sistema 1000 es preparado en la ruta 2004 a través de una serie de etapas, que incluyen proporcionar el módulo de un solo uso 1002 (etapa 2014), cebar el sistema 1000 con una solución primaria (etapa 2016), filtrar la sangre del donante y añadirla al depósito 160 (etapa 2018), y cebar el sistema 1000 con una mezcla de sangre y el fluido de perfusión 108 (etapa 2020). En ciertas realizaciones, el fluido de perfusión 108 incluye sangre completa. En ciertas realizaciones, el fluido de perfusión 108 está parcial o completamente empobrecido en leucocitos. En ciertas realizaciones, el fluido de perfusión 108 está parcial o completamente empobrecido en plaquetas. Las soluciones de cebado, suplementaria y conservante utilizadas por el sistema de cuidado de órganos 100 para el mantenimiento de un corazón también pueden usarse en el sistema 1000. En ciertas realizaciones, se usan las soluciones usadas con el sistema 100, pero se añaden nuevos aditivos que incluyen prostaglandina E, Prostaciclina, dextrano, isuprel, flolan y donadores óxido nítrico mientras se retira epinefrina. Los aditivos pueden seleccionarse en general entre fármacos antimicrobianos, vasodilatadores y antiinflamatorios. Los aditivos pueden suministrarse al sistema 1000 mediante orificios 762 y 774 acoplados al depósito. 160 o mediante la interfaz traqueal 1024 a través de un nebulizador o un broncoscopio. Las diversas soluciones utilizadas por el sistema de cuidado de órganos 1000 se describirán a continuación con más detalle.

En la etapa 2022, se selecciona que el sistema 1000 funcione en el modo de mantenimiento. Diferentes enfoques de implementación del modo de mantenimiento se han descrito anteriormente con referencia a las figuras 37 y 38. En general, los pulmones explantados 1004 están conectados en el sistema 1000. El fluido de perfusión 108 es bombeado al interior de los pulmones 1004 a través de la interfaz de arteria pulmonar 1022 y es bombeado fuera de los pulmones 1004 a través de la interfaz de vena pulmonar 1026. Un suministro de gas, como un volumen aislado o un flujo continuo, es proporcionado a los pulmones 1004 mediante la interfaz traqueal 1024. Un flujo de un gas respiratorio, que tiene una composición predeterminada de componentes gaseosos, es también proporcionado a los pulmones 1004 para uso en respiración por los pulmones 1004 durante la perfusión. Además, en un estado de equilibrio del sistema 1000, una composición de componentes gaseosos en el fluido de perfusión 108 que fluye al interior de los pulmones 1004 incluye una composición sustancialmente constante de componentes, y el fluido de perfusión 108 que fluye fuera de los pulmones 1004 también incluye una composición sustancialmente constante de componentes. Además, en la etapa 2024, los pulmones dotados de instrumentos 1004 pueden monitorizarse y evaluarse usando una pluralidad de componentes de monitorización acoplados al sistema 1000.

Basándose en los parámetros monitorizados, en algunos aspectos, es deseable proporcionar reclutamiento a los pulmones 1004 durante el modo de mantenimiento (etapa 2026). Por ejemplo, los pulmones 1004 pueden ser tratados con antimicrobianos o succionados para retirar fluido y restos de alvéolos en la tráquea 1006. Los alvéolos replegados en los pulmones 1004 pueden hincharse usando respiración en suspiros, haciendo que los pulmones 1004 inspiren respiraciones que son de volumen variable, tal como haciendo que los pulmones 1004 inspiren una primera respiración que tiene un volumen que es mayor que los volúmenes de al menos dos respiraciones siguientes. En algunos aspectos, un operador puede realizar cirugía en los pulmones 1004 o proporcionar una sustancia terapéutica u otro tratamiento, tal como tratamientos inmunosupresores, quimioterapia, pruebas genéticas o terapia de irradiación. Valoraciones adicionales de los pulmones 1004 se han descrito anteriormente con respecto a las figuras 37-40.

La figura 54 proporciona un proceso ejemplar para llevar a cabo pruebas adicionales en los pulmones 1004 mientras que el sistema 1000 está en el sitio del receptor (etapa 3000). En particular, en la etapa 3002, el sistema 1000 se ajusta para funcionar en el modo de evaluación para proporcionar un estado de perfusión que es adecuado para la evaluación de los pulmones 1004 para determinar su capacidad de transferencia de gas. Puede realizarse un reclutamiento adicional durante el modo de evaluación en la etapa 3003 basándose en la valoración de los pulmones 1004 realizada en la etapa 3005. Etapas implicadas en la implementación del modo de evaluación se han descrito anteriormente en detalle con referencia a la figura 39. Después de que las pruebas se completaron en el sitio del receptor, los pulmones 1004 son preparados para implantación en el receptor. Esto incluye configurar el sistema 1000 para retirada del pulmón cortando la alimentación a la bomba 106 para detener el flujo de fluido de perfusión 108 (etapa 3004) y, opcionalmente, administrar una solución neumopléjica a los pulmones 1004. A continuación, en la etapa 3008, los pulmones 1004 son descanulados y retirados del conjunto de cámara del pulmón 1018. En la etapa 3018, los pulmones 1004 son trasplantados en el paciente receptor insertándolos en la cavidad torácica del receptor y suturando las diversas conexiones pulmonares a sus conexiones coincidentes apropiadas dentro del receptor. En ciertas implementaciones, una parte de la aurícula izquierda del receptor puede extirparse y sustituirse por uno o más del manguito auricular izquierdo 1008 del donante al que están unidas las venas pulmonares del donante.

Tal como se ha descrito anteriormente, el sistema 1000 emplea una solución de cebado, y también un fluido de perfusión 108 que combina una solución de suplemento nutricional 116 y una solución conservante 118 con un producto sanguíneo o producto sanguíneo sintético para formar el fluido de perfusión 108. Las soluciones de cebado, de suplemento 116, y conservante 118 se describen a continuación.

De acuerdo con ciertas realizaciones, se seleccionan soluciones con solutos y concentraciones particulares y se proporcionan al fluido de perfusión 108 para permitir a los pulmones 1004 funcionar en condiciones fisiológicas o cercanas a fisiológicas. Por ejemplo, dichas condiciones incluyen mantener la función del pulmón en o cerca de una temperatura fisiológica y/o conservar un pulmón en un estado que permita el metabolismo celular normal, tal como síntesis de proteínas.

En ciertas ejemplos, se forman soluciones 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 implementaciones ejemplares, las soluciones adecuadas incluyen una fuente de energía y uno o más aminoácidos seleccionados y proporcionados de manera que el órgano continúe su metabolismo celular durante la perfusión. El metabolismo celular incluye, por ejemplo llevar a cabo síntesis de proteínas mientras funciona durante la perfusión. Algunas soluciones ilustrativas tienen base acuosa mientras que otras soluciones ilustrativas tienen base no acuosa, por ejemplo, base de disolventes orgánicos, base de líquido iónico o base de ácidos grasos.

Las soluciones pueden incluir uno o más componentes ricos en energía para ayudar al órgano a llevar a cabo 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. Fuentes ejemplares de moléculas ricas en energía incluyen, por ejemplo, uno o más carbohidratos. Ejemplos de carbohidratos incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos o combinaciones de los mismos, o precursores o metabolitos de los mismos. Aunque no se pretende ser limitante, ejemplos de monosacáridos adecuados para las soluciones incluyen octosas; heptosas; hexosas tales como fructosa, alosa, altosa, 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 se pretende ser limitante, ejemplos de disacáridos adecuados para las soluciones incluyen (+)-maltosa (4-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)- $\alpha$ -D-glucopiranosil), (+)-celobiosa(4-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil) -D-glucopiranosil), (+)-lactosa-(4-O-( $\alpha$ -D-galactopiranosil)- $\alpha$ -D-glucopiranosil), sacarosa (2-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)- $\alpha$ -D-fructofuranosida). Aunque no se pretende ser limitante,

ejemplos de polisacáridos adecuados para la soluciones incluyen celulosa, almidón, amilosa, amilopeptina, sulfomucopolisacáridos (tales como sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulodexida, mesoglucanos, sulfatos de heparán, idoxanos, heparinas y heparinoides), y glucógeno. En algunas realizaciones, se usan monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tanto de aldosas como de cetosas o una combinación de los mismos. Uno o más isómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y/o tautómeros de monosacáridos disacáridos y/o polisacáridos, incluyendo los descritos y los no descritos en el presente documento pueden ser empleados en las soluciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, uno o más monosacáridos, disacáridos y/o polisacáridos pueden haber sido modificados químicamente, por ejemplo, mediante la formación de derivados y/o protección (con grupos protectores) de uno o más grupos funcionales. En ciertas realizaciones, se prefieren carbohidratos, tales como dextrosa u otras formas de glucosa.

Otras fuentes de energía posibles incluyen adenosín trifosfato (ATP), coenzima A, piruvato, flavin adenín dinucleótido (FAD), pirofosfato cloruro de tiamina (cocarboxilasa), β-nicotinamida adenín dinucleótido (NAD), β - nicotinamina adenín dinucleótido fosfato (NADPH), y derivados fosfatados de nucleósidos, por ejemplo, nucleótidos que incluyen mono, di y trifosfatos (por ejemplo, UTP, GTP, GDF Y UDP), coenzimas, u otras biomoléculas que tengan funciones metabólicas celulares similares, y/o metabolitos o precursores de los mismos. Por ejemplo, los derivados fosfatados de adenosina, guanosina, timidina (5-Me-uridina) citidina y uridina, así como otros nucleósidos modificados de forma natural y química también están contemplados.

En ciertas implementaciones, se proporcionan uno o más carbohidratos junto con una fuente de fosfato, tal como un nucleótido. Un carbohidrato ejemplar es dextrano. El carbohidrato ayuda a que el órgano produzca ATP u otras fuentes de energía durante la perfusión. La fuente de fosfato puede proporcionarse directamente a través de ATP, ADP, AMP u otras fuentes. En otras realizaciones ilustrativas, se proporciona un fosfato a través de una sal de fosfato, tal como un glicerofosfato, fosfato de sodio u otros iones fosfato. Un fosfato puede incluir cualquier forma de los mismos en cualquier estado iónico, incluyendo formas protonadas y formas con uno o más contraiones.

En algunos aspectos, se proporcionan componentes adicionales para ayudar a los pulmones 1004 a llevar a cabo su metabolismo durante la perfusión. Estos componentes incluyen, por ejemplo, formas o derivados de adenina y/o adenosina, los cuales pueden usarse para la síntesis de ATP, para mantener la función endotelial, y/o para atenuar la isquemia y/o las lecciones por reperfusión. De acuerdo con ciertas implementaciones, se proporciona una fuente de iones magnesio con un fosfato, y en ciertas realizaciones con adenosina para potenciar adicionalmente la síntesis de ATP dentro de las células de los pulmones perfundidos 1004.

Las soluciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más aminoácidos, preferentemente una pluralidad de aminoácidos, para soportar la síntesis de proteína por parte de las células del órgano. Aminoácidos adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos pueden estar, en diversas formas enantioméricas o diastereoméricas. Por ejemplo, las soluciones pueden emplear bien D-o L-aminoácidos o una combinación de los mismos, es decir 48 soluciones enantioenriquecidas en más cantidad de las soluciones D-o L-isomérica o racémicas. Los aminoácidos adecuados también pueden ser aminoácidos no de origen natural o modificados tales como citrulina, ornitina, homocisteína, homoserina, aminoácidos β tales como β-alanina, ácido aminocaproico o combinaciones de los mismos.

Ciertas soluciones ejemplares incluyen algunos pero no todos aminoácidos de origen natural. En algunos ejemplos, las soluciones incluyen aminoácidos esenciales. Por ejemplo, una solución puede prepararse con uno o más de los siguientes aminoácidos:

Glicina
Alanina
Arginina
Ácido aspártico
Ácido glutámico
Histidina
Isoleucina
Leucina
Metionina
Fenilalanina
Prolina
Serina
Treonina

Triptófano
Tirosina
Valina
Acetato de lisina

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

Las soluciones también pueden contener electrolitos, particularmente iones calcio para facilitar las reacciones enzimáticas y/o la coagulación dentro del órgano. Pueden usarse otros electrolitos tales como sodio, potasio, cloro, sulfato, magnesio y otras especies inorgánicas y orgánicas cargadas, o combinaciones de los mismos. Debe observarse que puede proporcionarse cualquier componente proporcionado en lo sucesivo, donde la valencia y la estabilidad permitan, en una forma iónica, en una forma protonada o no protonada, en forma de sal o base libre, o como sustituyentes iónicos o covalentes en combinación con otros componentes que hidrolicen y hagan que el componente este disponible en soluciones acuosas, según sea adecuado y apropiado.

En ciertos ejemplos, las soluciones contienen componentes tamponantes. Por ejemplo, los sistemas tamponantes adecuados incluyen ácido 2-morfolinoetanosulfónico monohidratado (MES), ácido cacodílico,  $H_2CO_3 / NaHCO_3$  ( $pK_{a1}$ ), ácido cítrico ( $pK_{a3}$ ), bis(2-hidroxiethyl)-imino-tris-(hidroximetil)metano (Bis-Tris), ácido N-carbamoylmetilimidino acético (ADA), 3-bis[tris(hidroximetil)metilamino]propano (Bis-Tris propano) ( $pK_{a1}$ ), piperacina-1,4-bis (ácido 2-etanosulfónico), (PIPES), ácido N-(2-Acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), imidazol, ácido N,N-bis (2-hidroxiethyl)-2-aminoetanosulfónico (BES), ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS),  $NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$  ( $pK_{a2}$ ), ácido N-tris-(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico (TES), ácido N-(2-hidroxiethyl)-piperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES), N-(2-hidroxiethyl)piperazin-N'-(ácido 2-hidroxiopropanosulfónico) (HEPPSO), trietanolamina, N-[tris(hidroximetil)metil]glicina (Tricina), tris hidroximetilaminoetano(Tris)glicinamida, N,N-bis(2-hidroxiethyl) glicina (Bicina), glicilglicina ( $pK_{a2}$ ), ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las soluciones contienen bicarbonato de sodio, fosfato de potasio o tampón TRIS.

En otro aspecto, se proporciona un producto sanguíneo con la solución para soportar al órgano durante el metabolismo. Productos sanguíneos adecuados ejemplares pueden incluir sangre completa, y/o uno o más componentes de la misma tales como suero sanguíneo, plasma, albúmina y glóbulos rojos. En realizaciones donde se usa sangre completa, la sangre puede hacerse pasar a través de un filtro para eliminar leucocitos y plaquetas para reducir los pirógenos, anticuerpos y/o otros elementos que pueden causar inflamación en el órgano. De este modo, en algunas realizaciones, la solución emplea sangre completa que ha sido al menos parcialmente empobrecida en leucocitos y/o sangre completa que ha sido al menos parcialmente empobrecida en plaquetas.

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

La Tabla 1 presenta los componentes que se usan en soluciones de cebado acuosas ejemplares. Las cantidades de los componentes en la tabla 1 son relativas una con respecto a la otra y a la cantidad del disolvente acuoso empleado en la solución (aproximadamente 500 ml, en la realización ejemplar) y pueden ser escaladas según sea apropiado. En ciertas implementaciones, la cantidad de disolvente acuoso varía  $\pm$  aproximadamente un 10%.

Componente	Cantidad	Especificación
Dextrano	20g	$\pm$ aproximadamente un 50%
Cloruro de sodio	4,8 g	$\pm$ aproximadamente un 10%
Cloruro de potasio	185 mg	$\pm$ aproximadamente un 10%
Sulfato de magnesio heptahidratado	185 mg	$\pm$ aproximadamente un 10%
Glicerofosfato de sodio	900 mg	$\pm$ aproximadamente un 10%

Con respecto a la solución de suplemento nutricional 116, en ciertas implementaciones, incluye uno o más

carbohidratos y también puede incluir una fuente de fosfato. La solución de suplemento nutricional 116 se mantiene normalmente a un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, por ejemplo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,0.

- 5 La Tabla 2 presenta componentes que se usan en una solución suplementaria nutricional ejemplar 116. En algunos ejemplos, la solución nutricional 116 incluye además glicerolfosfato de sodio. La cantidad de componentes en la Tabla 2 es relativa en cuanto a la cantidad del disolvente acuoso empleado en la solución 116 (aproximadamente 500 ml) y puede modificarse a escala según sea apropiado. En algunos ejemplos, la cantidad de disolvente acuoso varía  $\pm$  aproximadamente un 10%.

10

<b>Tabla 2: Componentes de solución nutricional ejemplar (aproximadamente 500 ml)</b>		
<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Especificación</b>
Dextrosa	40 g	$\pm$ aproximadamente un 10%

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

15

Pueden añadirse otros componentes a la solución de conservación 118, incluyendo, por ejemplo, adenosina, magnesio, fosfato, calcio y/o fuentes de los mismos. En algunos aspectos, 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, los cuales pueden usarse para la síntesis de ATP, para mantener la función endotelial, y/o para atenuar la isquemia y/o las lecciones 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 que incluyen nucleótidos de los mismos. De acuerdo con algunas implementaciones, se proporciona una fuente de iones magnesio con un fosfato, y en ciertas realizaciones con adenosina para potenciar adicionalmente la síntesis de ATP dentro de las células del órgano perfundido. También puede añadirse una pluralidad de aminoácidos para ayudar en la síntesis de proteínas por parte de las células del corazón 102. Los aminoácidos aplicables pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los aminoácidos de origen natural, así como los mencionados anteriormente.

20

25

La tabla 3 presenta los componentes que pueden usarse en las soluciones 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.

30

<b>Tabla 3: Componente de composición ejemplar para solución conservante</b>	
<b>Componente</b>	<b>Intervalos de concentración ejemplares en solución conservante</b>
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
Multivitamina Adultos	aproximadamente 1 mg/l - aproximadamente 20 mg/l o vial de 1 unidad
Ácido fólico	aproximadamente 1 ug/l - aproximadamente 10 g/l
Glutación	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 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 g/l - aproximadamente 100 g/l
NaHCO <sub>3</sub>	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Sulfato de magnesio	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Cloruro de potasio	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Glicerofosfato de sodio	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Cloruro de sodio	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Fosfato de sodio	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Insulina	- aproximadamente 1 IU - aproximadamente 150 IU
Albúmina sérica	aproximadamente 1 g/l - aproximadamente 100 g/l
Piruvato	aproximadamente 1 g/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 1mg/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 presenta componentes que se usan en una solución conservante ejemplar 118. Las cantidades proporcionadas en la Tabla 4 describen las cantidades preferidas con respecto a otros componentes en la tabla y pueden modificarse a escala para proporcionar composiciones de cantidad suficiente. En algunos ejemplos, las 5 cantidades enumeradas en la Tabla 4 pueden variar en ± aproximadamente un 10% y aún pueden usarse en las soluciones descritas en el presente documento.

<b>Tabla 4: Componente de solución conservante ejemplar</b>	
Componente	Cantidad
Adenosina	Aproximadamente 675 mg- Aproximadamente 825 mg
Cloruro de calcio dihidratado	Aproximadamente 2100 mg - Aproximadamente 2600 mg
Glicina	Aproximadamente 315 mg - Aproximadamente 3 85 mg
L-Alanina	Aproximadamente 150 mg - Aproximadamente 200 mg

L-Arginina	Aproximadamente 600 mg - Aproximadamente 800 mg
Ácido L-aspártico	Aproximadamente 220 mg - Aproximadamente 270 mg
Ácido L-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
J 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 heptahidratado	Aproximadamente 350 mg - Aproximadamente 450 mg
Cloruro de potasio	Aproximadamente 15 mg - Aproximadamente 25 mg
Cloruro de sodio	Aproximadamente 1500 mg - Aproximadamente 2000 mg
Dextrosa	Aproximadamente 25 gm - Aproximadamente 120 gm
Insulina	Aproximadamente 75 Unidades - Aproximadamente 150 Unidades
MVI-Adultos	vial de 1 unidad
SoluMedrol	aproximadamente 200 mg - 500mg
Bicarbonato de sodio	Aproximadamente 10-25 mEq

En la realización ejemplar de la solución 118, los componentes en la Tabla 4 se combinan en las cantidades relativas enumeradas en ella por aproximadamente 1 l de fluido acuoso para formar la solución 118. En algunos ejemplos, los componentes de la Tabla 4 se combinan en las cantidades relativas enumeradas en ella por aproximadamente 500 ml de fluido acuoso y luego se combinan con la solución 116, también aproximadamente 500 ml para proporcionar una solución de mantenimiento 116/118 de aproximadamente 1 l de fluido acuoso. En algunas realizaciones la cantidad de fluido acuoso en las soluciones 116, 118 y/o 116/118 puede variar  $\pm$  aproximadamente un 10%. El pH de la solución 118 puede ajustarse entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0, por ejemplo aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,6. La solución 118 puede esterilizarse, por ejemplo por autoclavado, para proporcionar una pureza mejorada.

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 combinados con un fluido acuoso, la cual puede usarse en el fluido de perfusión 108 tal como se describe en el presente documento. Las cantidades de los componentes enumerados en la Tabla 5 son relativas unas con respecto otras y a la cantidad de solución acuosas usada. En algunos aspectos, se usan aproximadamente 500 ml de fluido acuoso. En otros ejemplos, se usa aproximadamente 1 l de fluido acuoso. Por ejemplo, la combinación de aproximadamente 500 ml de solución conservante 118 con 500 ml de solución nutricional 116 produce una solución de mantenimiento 116/118 de aproximadamente 1 L. En algunas implementaciones, la cantidad de solución acuosa puede variar  $\pm$  aproximadamente un 10%. Las cantidades de componentes y la cantidad de solución acuosa pueden modificarse a escala según sea apropiado para su uso. El pH de la solución conservante 118 en este ejemplo puede ajustarse entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0, por ejemplo aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,6.

Componente de cultivo tisular	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%
Ácido L-aspártico	245 mg	$\pm$ aproximadamente un 10%
Ácido L-glutámico	258 mg	$\pm$ aproximadamente un 10%

L-Histidina	225 mg	± aproximadamente un 10%
L-Isoleucina	115,5 mg	± aproximadamente un 10%
L-Leucina	343 mg	± aproximadamente un 10%
L-Metionina	59 mg	± aproximadamente un 10%
L-Fenilalanina	52 mg	± aproximadamente un 10%
L-Prolina	126 mg	± aproximadamente un 10%
L-Serina	93 mg	± aproximadamente un 10%
L-Treonina	70 mg	± aproximadamente un 10%
L-Triptófano	35 mg	± aproximadamente un 10%
L-Tirosina	92 mg	± aproximadamente un 10%
L-Valina	171,5 mg	± aproximadamente un 10%
Acetato de lisina	225 mg	± aproximadamente un 10%
Sulfato de magnesio heptahidratado	400 mg	± aproximadamente un 10%
Cloruro de potasio	20 mg	± aproximadamente un 10%
Cloruro de sodio	1750 mg	± aproximadamente un 10%

Puesto que los aminoácidos son los bloques estructurales de las proteínas, las características únicas de cada aminoácido imparten ciertas propiedades importantes a una proteína tal como la capacidad de proporcionar estructura y de catalizar reacciones bioquímicas. La selección y concentraciones de los aminoácidos proporcionados en las soluciones conservantes proporcionan soporte de funciones fisiológicas normales tales como el metabolismo de los azúcares para proporcionar energía, regulación del metabolismo de las proteínas, transporte de minerales, síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN), regulación de la glucemia y soporte de la actividad eléctrica, además de proporcionar estructura proteica. Adicionalmente, las concentraciones de los aminoácidos específicos encontrados en las soluciones conservantes pueden usarse para estabilizar de forma predecible el pH de la solución de mantenimiento 116/118 y del fluido de perfusión 108.

En un aspecto, una solución de mantenimiento 116/118 se prepara a partir de la combinación de la solución conservante 118, que incluye uno o más aminoácidos, y la solución nutricional 116, que incluye uno o más carbohidratos, 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 del órgano. Por ejemplo, aditivos adicionales que pueden ser incluidos con la solución o añadidos en el punto de uso por el usuario incluyen hormonas y esteroides, tales como dexametasona e insulina, prostaciclina y otros miembros de la familia de prostaglandina, beta-1-agonistas (por ejemplo, albuterol, isopreternaol), vitaminas, tales como una multivitamina para adultos, por ejemplo multivitaminas para adultos para infusión, tales como la MVI-adultos. También pueden incluirse moléculas pequeñas y biomoléculas grandes adicionales con la solución o añadirse en el punto de uso por parte del usuario en el orificio 762, por ejemplo, sustancias terapéuticas y/o componentes normalmente asociados con la sangre o el plasma sanguíneo, tales como la albúmina.

Las soluciones pueden incluir componentes terapéuticos para ayudar a mantener los pulmones 1004 y los protegen contra la isquemia, lesión por reperfusión y otros efectos dañinos durante la perfusión, para ayudar a mitigar edema, o proporcionar soporte general al tejido endotelial para los pulmones 1004. En ciertas realizaciones ejemplares, estos componentes pueden incluir hormonas (por ejemplo, insulina), vitaminas (por ejemplo, un multivitaminas para adultos, tal como multivitaminas MVI-adultos), y/o esteroides (por ejemplo, dexametasona y SoluMedrol). En algunas realizaciones, las sustancias terapéuticas que se incluyen en las composiciones y soluciones para el mantenimiento de órganos para ayudar a mitigar edema, proporcionan soporte endotelial, y de otra manera proporcionan tratamiento preventivo o profiláctico a los pulmones 1004. En ciertas realizaciones, los sistemas descritos en el presente documento incluyen hormonas, tales como hormonas tiroideas, por ejemplo hormonas tiroideas T<sub>3</sub> y/o T<sub>4</sub> añadidas a la solución nutricional 116, la solución conservante 118 y/o las soluciones de mantenimiento 116/118 ya sea antes o durante la perfusión del órgano. Agentes terapéuticos ejemplares adicionales incluyen isuprel, Flolan, prostaciclina u otro de prostaglandinas, beta-1-agonistas, beta-2-antagonistas, broncodilatadores, isoproterenol, pentoxifilina, y donadores de óxido nítrico (por ejemplo, L-arginina, nitroglicerina, nitroprusiato). Las sustancias terapéuticas anteriores también pueden añadirse directamente al sistema, por ejemplo, al fluido de perfusión 108, antes o durante la perfusión del órgano. En ciertas realizaciones, se añaden coloides, tales como dextrano, albúmina, almidones de hidroxietilo, o gelatinas. Otros componentes que pueden añadirse incluyen agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, vasodilatadores, agentes tensioactivos adaptados para resistir el repliegue de los alvéolos dentro del pulmón y los fármacos antiinflamatorios.

En particular, la adición de dextrano ofrece numerosos beneficios, incluyendo la mejora de la deformabilidad de los

eritrocitos, la prevención de la agregación de eritrocitos, la inducción de disolución de células ya agregadas, mejora de la circulación pulmonar y la conservación de la membrana endotelial-epitelial. El dextrano también tiene efectos anti-trombóticos al ser capaz de revestir superficies endoteliales y plaquetas. La adición de las prostaglandinas en diversas soluciones induce efectos tales como la vasodilatación del lecho vascular pulmonar, la inhibición de la agregación plaquetaria, la broncodilatación, reduciendo la permeabilidad de los endotelios y la reducción de la adhesión de neutrófilos. Además, el óxido nítrico se usa para tratar la isquemia-lesión por reperfusión de los pulmones 1004, ya que puede mejorar la descoordinación ventilación-perfusión y disminuir la presión arterial pulmonar. El isoproterenol, como un agente terapéutico, actúa un agonista beta-adrenérgico no selectivo. Está adaptado para relajarse casi todas las variedades de los músculos lisos, previniendo o aliviando, por lo tanto, la broncoconstricción y la producción de la vasodilatación pulmonar. Por otra parte, los agentes terapéuticos tales como agentes tensioactivos previenen el repliegue de los alvéolos en los pulmones 1004 durante el ciclo de la respiración, así como protegen los pulmones 1004 de las lesiones y las infecciones causadas por los organismos y agentes patógenos extraños. La pentoxifilina, como agente terapéutico, alivia la isquemia-lesión por reperfusión, por ejemplo, inhibiendo el secuestro de leucocitos en los pulmones 1004, evitando así la liberación de radicales libres y citoquina.

Las una o más sustancias terapéuticas u otros aditivos pueden suministrarse al pulmón a través de la interfaz traqueal 1024 mediante un nebulizador, o añadirse al fluido de perfusión 108 a través de la solución de mantenimiento, o añadirse por inyección directamente al interior del depósito de fluido de perfusión en el punto de uso. En ciertas realizaciones, los agentes terapéuticos tales como el óxido nítrico se proporcionan indirectamente a los pulmones explantados 1004 a través de la administración de una molécula precursora aguas arriba, tal como L-arginina o a través de la infusión de un donador de óxido nítrico, tal como nitroglicerina o nitroprusiato. En ciertas realizaciones, los agentes terapéuticos tales como broncodilatadores se proporcionan a los pulmones 1004 en una forma inyectable en el fluido de perfusión 108 o a través de la interfaz traqueal 1024 en una forma nebulizada. En ciertas realizaciones, los tensioactivos exógenos se suministran a los pulmones 1004 a través de la interfaz traqueal 1024 o se proporcionan a las diferentes secciones de los pulmones 1004 usando broncoscopia. En ciertas realizaciones, se añade pentoxifilina al fluido de perfusión 108 en una forma inyectable.

Con referencia adicional a la Tabla 4, ciertos componentes usados en la solución conservante ejemplar 118 son moléculas, tales como moléculas orgánicas pequeñas, o biomoléculas grandes, que serían inactivadas, por ejemplo a través de descomposición o desnaturalización, si se hacen pasar a través de esterilización. De acuerdo con el sistema 100, los componentes inactivables de la solución 118 pueden prepararse por separado de los restantes componentes de la solución 118. La preparación separada involucra purificar por separado cada componente a través de técnicas conocidas. Los restantes componentes de la solución 118 se esterilizan, por ejemplo a través de un autoclave, luego se combinan con los componentes biológicos.

La Tabla 6 enumera ciertos componentes biológicos que pueden purificarse por separado y añadirse a las soluciones descritas en el presente documento después de la esterilización, de acuerdo con este proceso de dos etapas. Estos componentes adicionales o suplementarios pueden añadirse a las soluciones 118, 116, 116/118, la solución de cebado o una combinación de las mismas individualmente, en diversas combinaciones, todos de una vez como una composición, o como una solución combinada. Por ejemplo, en ciertos ejemplos, epinefrina, insulina y MVI-Adultos, enumerados en la Tabla 6, se añaden a la solución de mantenimiento 116/118. En otro ejemplo, el SoluMedrol y el bicarbonato de sodio, enumerados en la Tabla 6, se añaden a la solución de cebado. Los componentes adicionales también pueden combinarse en una o más combinaciones o todos juntos y colocarse en solución antes de añadirlos a las soluciones 116, 118, 116/118, y/o la solución de cebado. En algunas realizaciones, los componentes adicionales se añaden directamente al fluido de perfusión 108 a través del orificio 762. Las cantidades de componente enumeradas en la Tabla 6 son relativas una con respecto a otra y/o a las cantidades de componente enumeradas en una o más de las Tablas 1-5 así como la cantidad de solución acuosa usada en la preparación de las soluciones 116, 118, 116/118, y/o la solución de cebado y pueden modificarse a escala según sea apropiado para la cantidad de solución requerida.

<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Tipo</b>	<b>Especificación</b>
Insulina	aproximadamente 100 Unidades	Hormona	± aproximadamente un 10%
MVI-Adultos	vial unitario de 1 ml	Vitamina	± aproximadamente un 10%
SoluMedrol	Aproximadamente 250 mg	Eesteroide	± aproximadamente un 10%
Bicarbonato de	Aproximadamente 20 mEq	Tampón	± aproximadamente un

sodio			10%
-------	--	--	-----

En un aspecto, una composición para uso en solución de mantenimiento 116/118 se proporciona de manera que comprenda uno o más carbohidratos, uno o más estimulantes de órganos, y una pluralidad de aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina o cisteína. La composición también puede incluir otras sustancias, tales como las usadas en soluciones descritas en el presente documento.

En otro aspecto, 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 carbohidratos, uno o más estimulantes de órganos, y una pluralidad de aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina o cisteína. Los sistemas sustancialmente libres de células incluyen sistemas que son sustancialmente libres de material celular; en particular, los sistemas que no son derivados de células. Por ejemplo, sustancialmente libre de células incluye composiciones y soluciones preparadas a partir de fuentes no celulares.

En otro aspecto, pueden proporcionarse las soluciones 116 y 118 en forma de un kit que incluya una o más soluciones de mantenimiento de órganos. Una solución de mantenimiento ejemplar puede incluir componentes identificados anteriormente en una o más soluciones de fluido para su uso en un fluido de perfusión de órganos 108. En ciertos aspectos, la solución de mantenimiento 116/118 puede incluir soluciones múltiples, tales como una solución de conservación 118 y una solución nutricional 116 y/o una composición o solución de suplemento, o puede incluir componentes secos que pueden ser regenerados en un fluido para formar una o más soluciones 116/118. El kit puede también comprender componentes de las soluciones 116 y/o 118 en una o más soluciones concentradas las cuales, en dilución, proporcionan una solución de conservación, nutricional y/o suplementaria tal como se describe en el presente documento. El kit puede también incluir una solución de cebado. En un ejemplo ejemplar, la solución de mantenimiento incluye una solución de conservación 118 y una solución nutricional 116 tal como las descritas anteriormente, y una solución de cebado tal como la descrita anteriormente.

En ciertas implementaciones, se proporciona el kit en un envase individual, donde el kit incluye una o más soluciones (o componentes necesarios para formular las una o más soluciones mezclando con un fluido apropiado), e instrucciones para esterilización, control de flujo y temperatura durante la perfusión y uso y otra información necesaria o apropiada para aplicar el kit a la perfusión del órgano. En ciertas implementaciones, se proporciona un kit con solamente una solución individual 116, 118 y/o 116/118 (o un conjunto de componentes secos para su uso en una solución por mezcla con un fluido apropiado), y la solución individual 116, 118 y/o 116/118 (o un conjunto de componentes secos) se proporciona junto con un conjunto de instrucciones y otras informaciones o materiales necesarios o útiles para manejar la solución 116, 118 y/o 116/118 en el sistema 100.

En otro aspecto los sistemas, soluciones y procedimientos pueden usarse para administrar sustancias terapéuticas 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, agentes biológicos, vectores de terapia génica, u otras sustancias terapéuticas que se administran al órgano durante la perfusión. Sustancias terapéuticas ejemplares pueden incluir fármacos, agentes biológicos o ambos. Fármacos adecuados pueden incluir, por ejemplo, antifúngicos, antimicrobianos o antibióticos, antiinflamatorios, antiproliferativos, antivirales, esteroides, retinoides, AINE, vitamina D3 y análogos de la vitamina D3, bloqueadores de los canales de calcio, neutralizadores de complemento, inhibidores de ACE, inmunosupresores y otros fármacos. Los agentes biológicos adecuados pueden incluir proteínas; los agentes biológicos adecuados también pueden incluir vectores cargados con uno o más genes para la aplicación de terapia génica.

Por ejemplo, los esteroides adecuados incluyen pero no se limitan a hormonas esteroideas andrógenas y estrógenas, antagonistas del receptor de andrógenos e inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa, y corticosteroides. Ejemplos específicos incluyen pero no se limitan a alclometasona, clobetasol, flusinolona, fluocortolona, diflucortolona, fluticasona, halsinonide, mometasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona, y diversos ésteres y acetamidas de los mismos.

Retinoides adecuados incluyen pero no se limitan a retinol, retinal, isotretinoína, acitretina, adapaleno, tazaroteno y bexaroteno.

AINE adecuados incluyen pero no se limitan a naproxeno, suprofen, cetoprofen, ibuprofen, flubiprofen, diclofenaco, indometasina, celecoxib y rofecoxib.

Análogos de vitamina D3 adecuados incluyen pero no se limitan a adoxercalciferol, seocalcitol, calcipotrieno, tacalcitol, calcitriol, ergocalciferol y calcifediol.

Agentes antivirales adecuados incluyen pero no se limitan a trifluridina, cidofovir, aciclovir, penciclovir, famciclovir, valciclovir, ganciclovir y docosanol.

- 5 Inhibidores de la anhidrasa carbónica humana adecuados incluyen pero no se limitan a metazolamida, acetazolamida y dorzolamida.

Agentes antiproliferativos adecuados incluyen pero no se limitan a 5-FU, taxol, daunorrubicina y mitomicina.

- 10 Agentes antibióticos adecuados (antimicrobianos) incluyen pero no se limitan a bacitracina, clorhexidina, clorhexidina digluconato, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, lomefloxacina, metronidazol, minociclina, monifloxacina, mupiroxina, neomicina, ofloxacina, polimixina B, rifamicina, rufloxacina, tetraciclina, tobramicina, triclosan y vancomicina. Los profármacos antivirales y antibacterianos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar apropiadamente infecciones sistémicas sensibles.

15

En ciertos aspectos, un sistema de solución para uso en un fluido 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 cardioestimulantes y una pluralidad de aminoácidos que no incluyen asparagina, glutamina o cisteína, y una segunda cámara, que contiene una segunda solución, tal como una solución nutricional 116, que incluye uno o más

- 20 carbohidratos, 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 incluyen una o más sustancias terapéuticas. En algunos ejemplos, el sistema de solución incluye una tercera cámara que comprende una solución de cebado, tal como se describió anteriormente, la cual puede tener uno o más carbohidratos. En ciertos ejemplos, la primera solución 118 incluye

- 25 adenosina, insulina, uno o más inmunosupresores, una multivitamina y/o uno o más electrolitos.

Debe entenderse que, aunque la invención se ha descrito junto con las diversas realizaciones ilustrativas, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, diversos sistemas y/o procedimientos pueden implementarse basándose en

- 30 la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para mantener un pulmón (1004) *ex vivo*, que comprende:
- 5 proporcionar un sistema de cuidado de pulmones (1000) que comprende un circuito de perfusión, conectar el pulmón (1004) dentro del circuito de perfusión de fluido, conectar el pulmón (1004) a través de una interfaz traqueal (1024) a un respirador; hacer fluir un fluido de perfusión al interior del pulmón (1004) a través de una interfaz de arteria pulmonar (1022) y fuera del pulmón (1004) a través de una interfaz de vena pulmonar (1026),
- 10 ventilar el pulmón (1004) a través de la interfaz traqueal (1024) con el respirador, proporcionando de este modo un gas respiratorio al pulmón (1004) para uso en el metabolismo por el pulmón (1004), teniendo el gas respiratorio una composición de oxígeno predeterminada, medir un nivel de un gradiente de oxígeno arterio-venoso (AV) entre el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón y el que fluye fuera del pulmón,
- 15 **caracterizado por**
- después de alcanzar un estado de equilibrio del sistema (1000) donde el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) incluye un primer componente gaseoso a una primera composición sustancialmente constante y el
- 20 fluido de perfusión que fluye fuera del pulmón (1004) incluye el primer componente gaseoso a una segunda composición sustancialmente constante, seguir perfundiendo el pulmón (1004) durante un periodo de tiempo prolongado en dicho estado de equilibrio.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la ventilación se produce haciendo fluir el gas
- 25 respiratorio a través de la interfaz traqueal.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende eliminar el dióxido de carbono producido por el pulmón (1004) a través de la interfaz traqueal.
- 30 4. El procedimiento de la reivindicación 2, donde la primera composición del primer componente gaseoso es sustancialmente equivalente a la segunda composición del primer componente gaseoso.
5. El procedimiento de la reivindicación 2, donde el oxígeno se mantiene en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) a una presión parcial sustancialmente equivalente a la presión parcial del oxígeno
- 35 en el fluido de perfusión que fluye fuera del pulmón (1004).
6. El procedimiento de la reivindicación 2, donde el dióxido de carbono se mantiene en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) a una presión parcial que es sustancialmente equivalente a la presión parcial del dióxido de carbono en el fluido de perfusión que fluye fuera del pulmón (1004).
- 40 7. El procedimiento de la reivindicación 2, donde el gas respiratorio que fluye a través de la interfaz traqueal incluye una composición de oxígeno, dióxido de carbono y un gas respiratorio inerte.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, donde el gas respiratorio inerte es uno de nitrógeno y helio.
- 45 9. El procedimiento de la reivindicación 7, donde el gas respiratorio que fluye a través de la interfaz traqueal incluye al menos de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% de oxígeno y al menos de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% de dióxido de carbono.
- 50 10. El procedimiento de la reivindicación 9, donde el gas respiratorio es aproximadamente el 14% de oxígeno y aproximadamente el 5% de dióxido de carbono.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende oxigenar el fluido de perfusión a un nivel deseado antes de iniciar la perfusión del pulmón (1004).
- 55 12. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende suministrar el gas respiratorio desde una primera fuente de gas al fluido de perfusión a través de un dispositivo de intercambio gaseoso conectado dentro del circuito de perfusión.
- 60 13. El procedimiento de la reivindicación 12, que comprende eliminar el dióxido de carbono producido por

el pulmón (1004) a través del dispositivo de intercambio gaseoso.

14. El procedimiento de la reivindicación 12, donde ventilar el pulmón (1004) comprende suministrar un volumen de gas aislado a través de la interfaz traqueal.
- 5 15. El procedimiento de la reivindicación 14, donde la fuente del volumen de gas aislado se proporciona mediante una bolsa flexible.
16. El procedimiento de la reivindicación 14, donde la fuente del volumen de gas aislado se proporciona  
10 mediante una manguera.
17. El procedimiento de la reivindicación 14, donde la fuente del volumen de gas aislado incluye componentes gaseosos que alcanzan una composición sustancialmente constante dentro del volumen aislado mediante intercambio con componentes gaseosos en el fluido de perfusión.
- 15 18. El procedimiento de la reivindicación 12, donde la primera composición del primer componente gaseoso difiere de la segunda composición del primer componente gaseoso en una cantidad sustancialmente equivalente a una cantidad del primer componente gaseoso metabolizada por el pulmón (1004).
- 20 19. El procedimiento de la reivindicación 12, donde la primera fuente de gas incluye una composición de oxígeno, dióxido de carbono y un gas respiratorio inerte.
20. El procedimiento de la reivindicación 19, donde el gas respiratorio inerte es uno de nitrógeno y helio.
- 25 21. El procedimiento de la reivindicación 19, donde la primera fuente de gas incluye una composición de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 14% de oxígeno y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 7% de dióxido de carbono.
22. El procedimiento de la reivindicación 20, donde la primera fuente de gas incluye una composición de  
30 aproximadamente el 12% de oxígeno y aproximadamente el 5% de dióxido de carbono.
23. El procedimiento de la reivindicación 12, que comprende oxigenar el fluido de perfusión con una segunda fuente de gas a través del dispositivo de intercambio gaseoso.
- 35 24. El procedimiento de la reivindicación 12, donde el oxígeno se mantiene durante la perfusión a una presión parcial de equilibrio que es mayor en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) que en el fluido de perfusión que fluye fuera del pulmón (1004).
25. El procedimiento de la reivindicación 12, donde el dióxido de carbono se mantiene durante la perfusión  
40 a una presión parcial de equilibrio que es menor en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) que en el fluido de perfusión que fluye fuera del pulmón (1004).
26. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la primera composición del primer componente gaseoso es una presión parcial que es mayor que una presión parcial del primer componente gaseoso en un primer nivel  
45 predeterminado, y menor que una composición del primer componente gaseoso en un segundo nivel predeterminado.
27. El procedimiento de la reivindicación 26, donde el primer nivel predeterminado es la presión parcial del primer componente gaseoso en sangre venosa fisiológica, y el segundo nivel predeterminado es la presión parcial  
50 del primer componente gaseoso en sangre arterial fisiológica.
28. El procedimiento de la reivindicación 26, donde el primer componente gaseoso es oxígeno.
29. El procedimiento de la reivindicación 27, donde el oxígeno en el fluido de perfusión que fluye al interior  
55 del pulmón (1004) se mantiene durante la perfusión a una presión parcial de aproximadamente 75 mmHg a aproximadamente 100 mmHg.
30. El procedimiento de la reivindicación 27, donde el oxígeno en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) se mantiene durante la perfusión a una presión parcial de aproximadamente 80 mmHg a  
60 aproximadamente 90 mmHg.

31. El procedimiento de la reivindicación 30, donde el oxígeno en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) se mantiene durante la perfusión a una presión parcial de aproximadamente 83 mmHg a aproximadamente 85 mmHg.
- 5
32. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la primera composición del primer componente gaseoso es una presión parcial que es menor que una presión parcial del primer componente gaseoso en un primer nivel predeterminado, y mayor que una composición del primer componente gaseoso en un segundo nivel predeterminado.
- 10
33. El procedimiento de la reivindicación 32, donde el primer nivel predeterminado es la presión parcial del primer componente gaseoso en sangre venosa fisiológica, y el segundo nivel predeterminado es la presión parcial del primer componente gaseoso en sangre arterial fisiológica.
- 15
34. El procedimiento de la reivindicación 33, donde el primer componente gaseoso es dióxido de carbono.
35. El procedimiento de la reivindicación 33, donde el dióxido de carbono en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) se mantiene durante la perfusión a una presión parcial de aproximadamente 40 mmHg a aproximadamente 50 mmHg.
- 20
36. El procedimiento de la reivindicación 33, donde el dióxido de carbono en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004) se mantiene durante la perfusión a una presión parcial de aproximadamente 42 mmHg a aproximadamente 48 mmHg.
- 25
37. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende mantener el fluido de perfusión proporcionado al pulmón (1004) a una temperatura cercana a la fisiológica.
38. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende medir al menos uno de un nivel de saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea y una presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión que fluye al interior del pulmón (1004).
- 30
39. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende medir al menos uno de un nivel de saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea y una presión parcial de oxígeno en el fluido de perfusión que fluye fuera del pulmón (1004).
- 35
40. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el fluido de perfusión incluye sangre completa.
41. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende suministrar una o más sustancias terapéuticas al pulmón (1004) durante la perfusión.
- 40
42. El procedimiento de la reivindicación 41, donde las una o más sustancias terapéuticas se seleccionan de entre fármacos antimicrobianos, vasodilatadores y antiinflamatorios.
43. El procedimiento de la reivindicación 41, donde las una o más sustancias terapéuticas se seleccionan de entre isuprel, flolan, prostaciclina, dextrano, prostaglandinas, isoproterenol, broncodilatadores, tensioactivos, pentoxifilina y donadores de óxido nítrico.
- 45
44. El procedimiento de la reivindicación 41, donde las una o más sustancias terapéuticas se suministran a través de la interfaz traqueal a través de uno de un nebulizador y un broncoscopio.
- 50
45. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende empobrecer al menos parcialmente el fluido de perfusión en leucocitos.
46. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende empobrecer al menos parcialmente el fluido de perfusión en plaquetas.
- 55

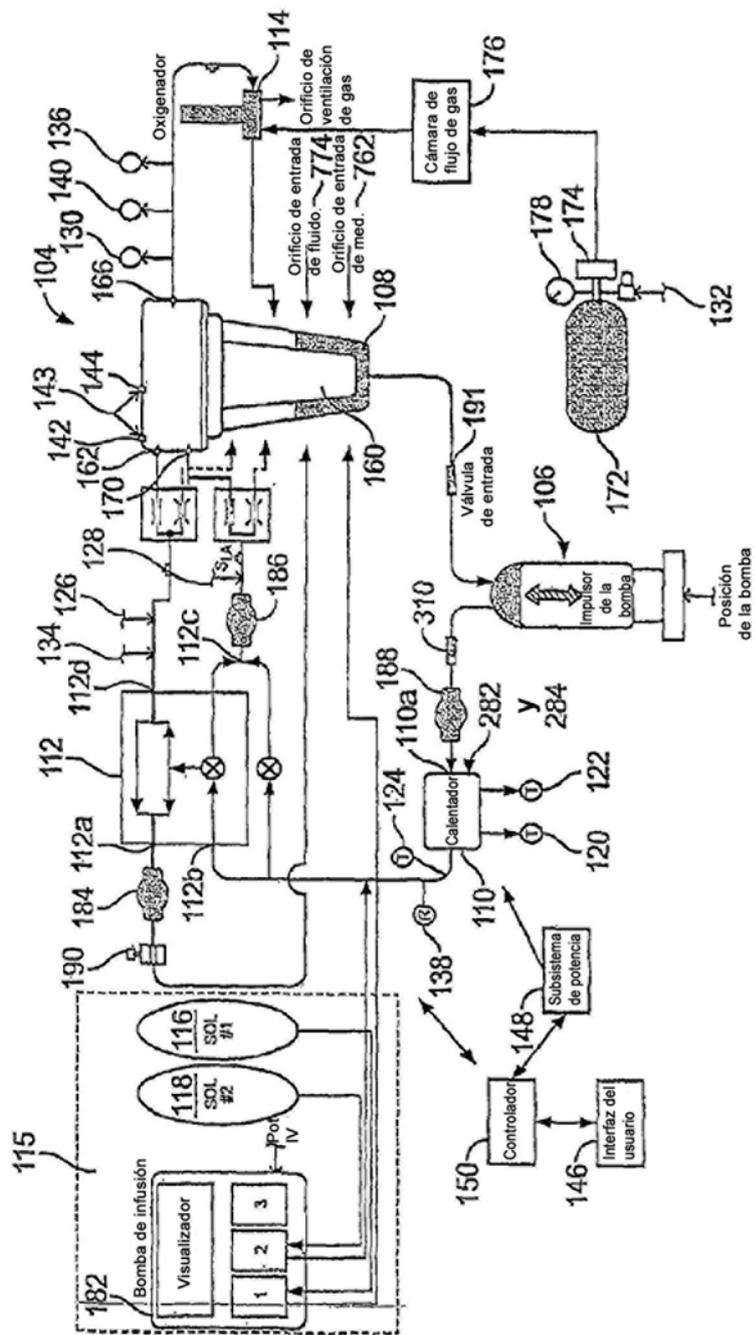


FIG. 1

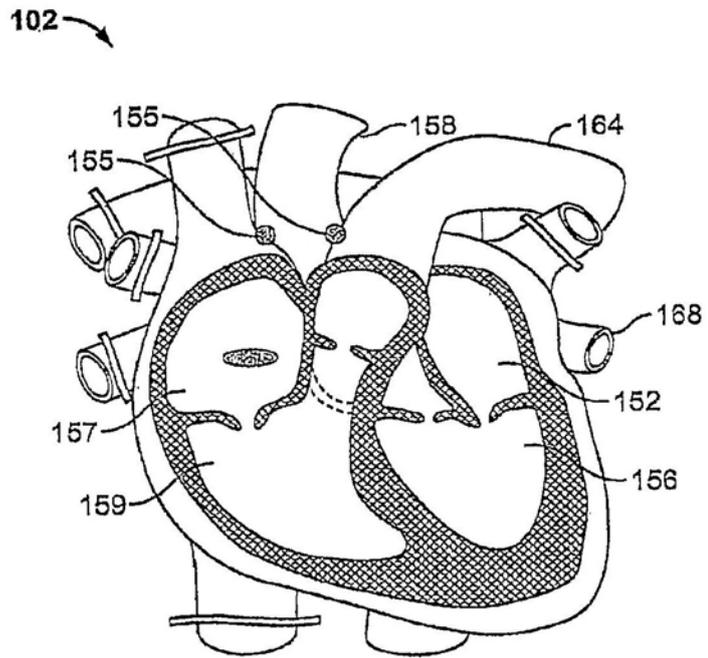


FIG. 2

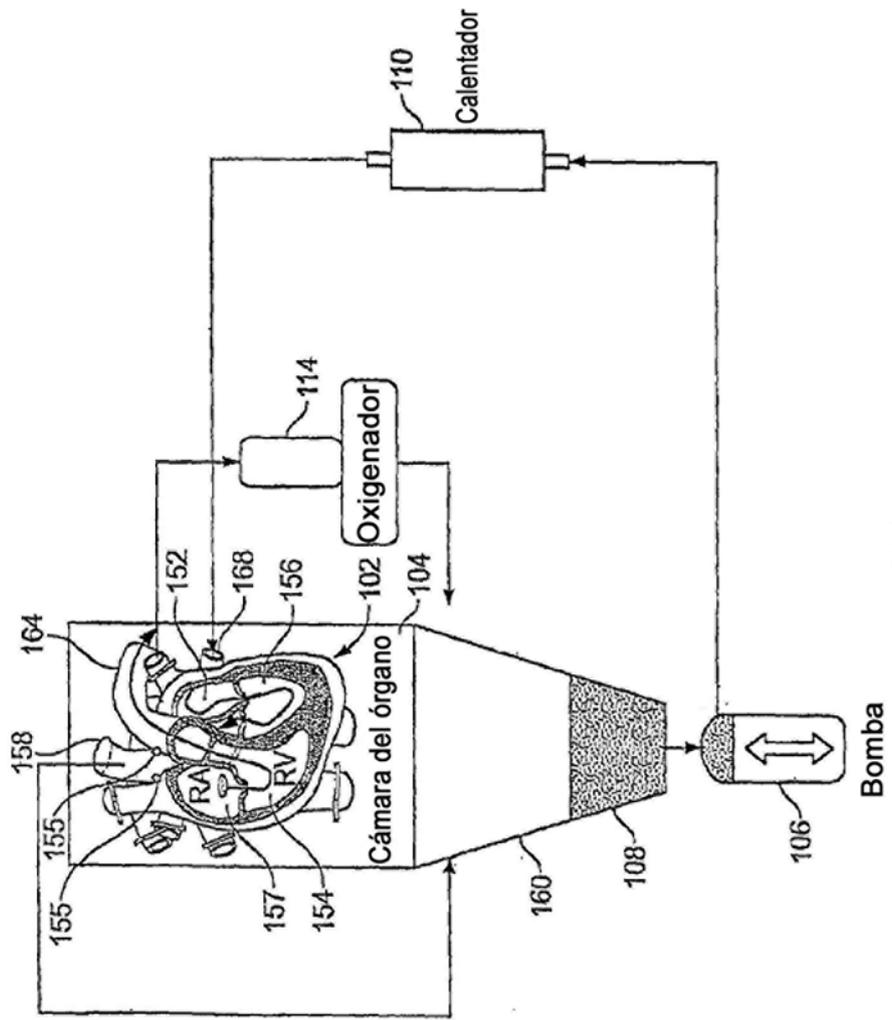


FIG. 3

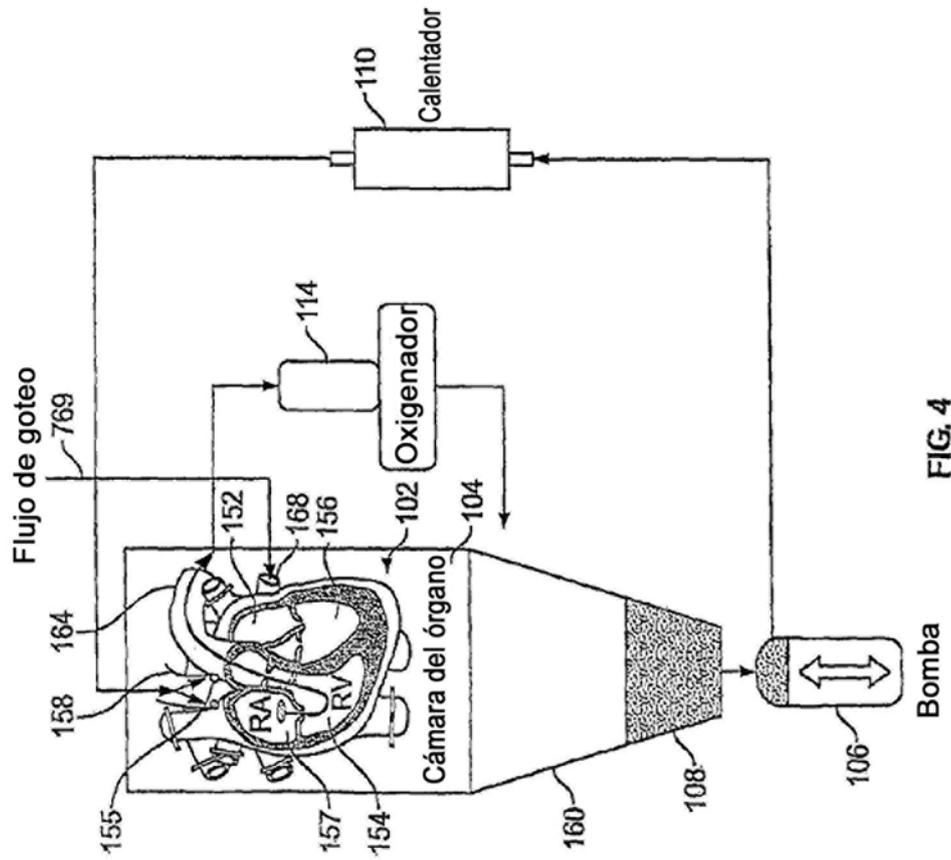


FIG. 4

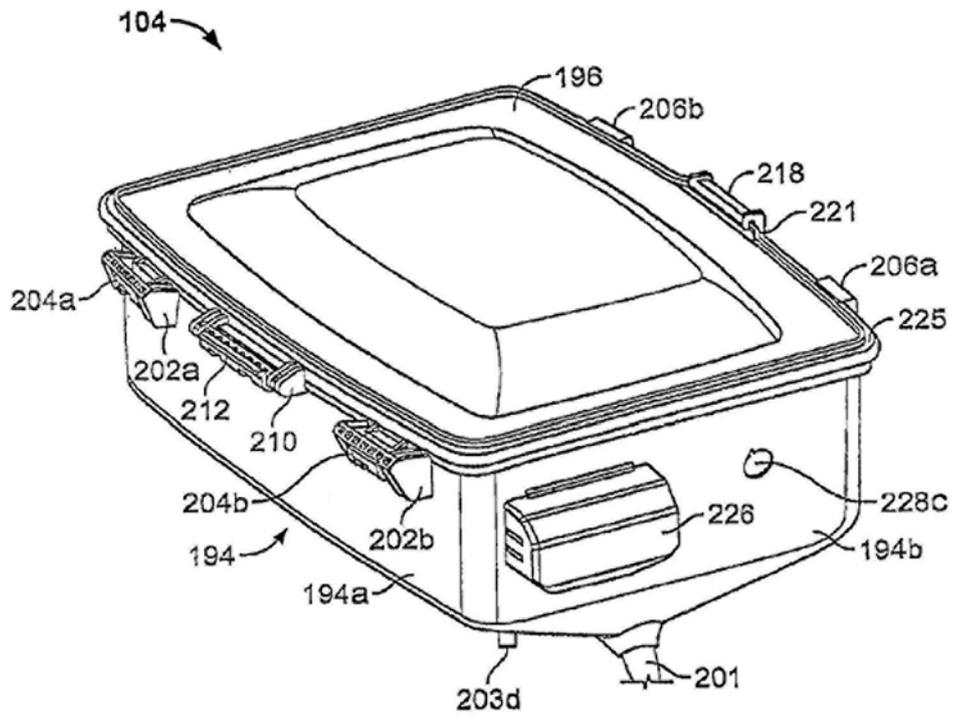


FIG. 5A

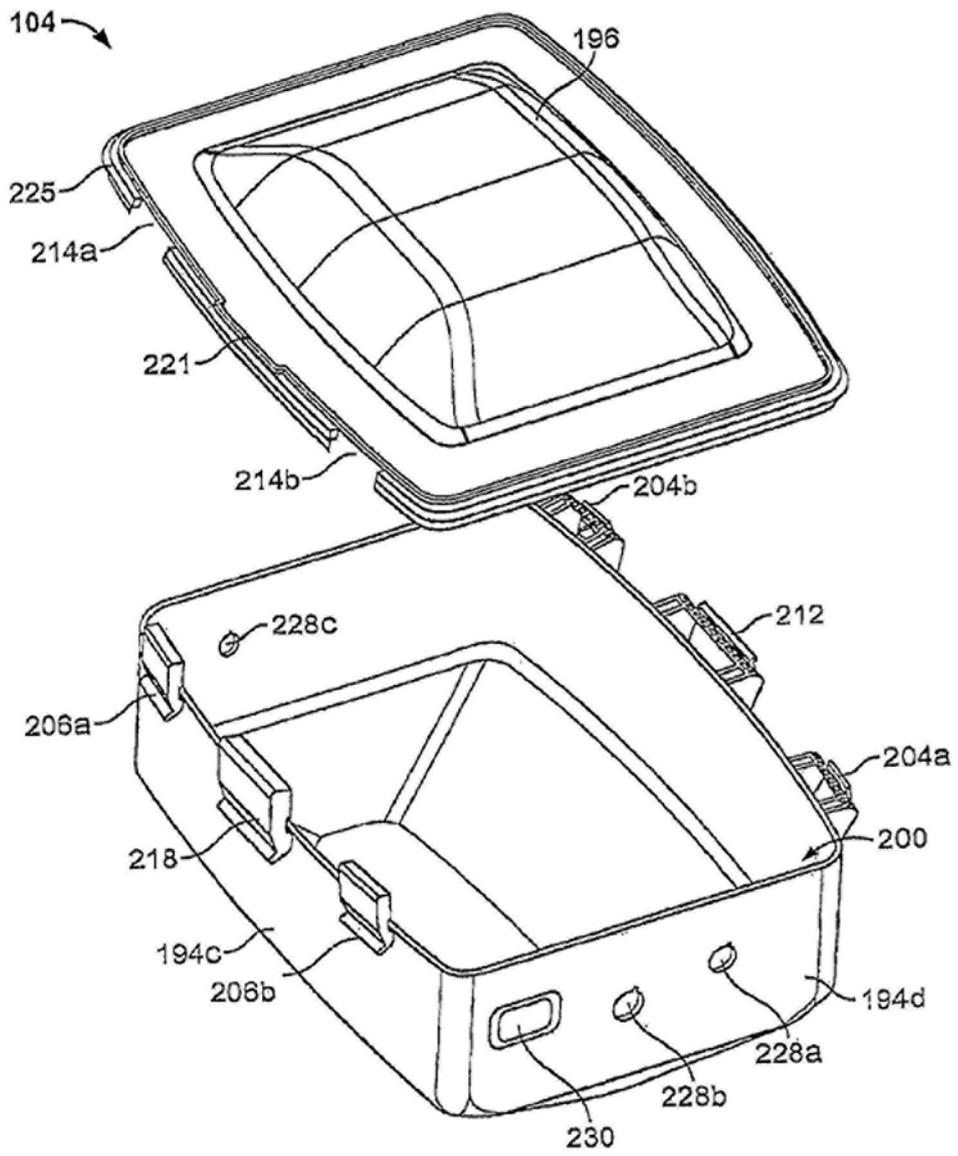


FIG. 5B

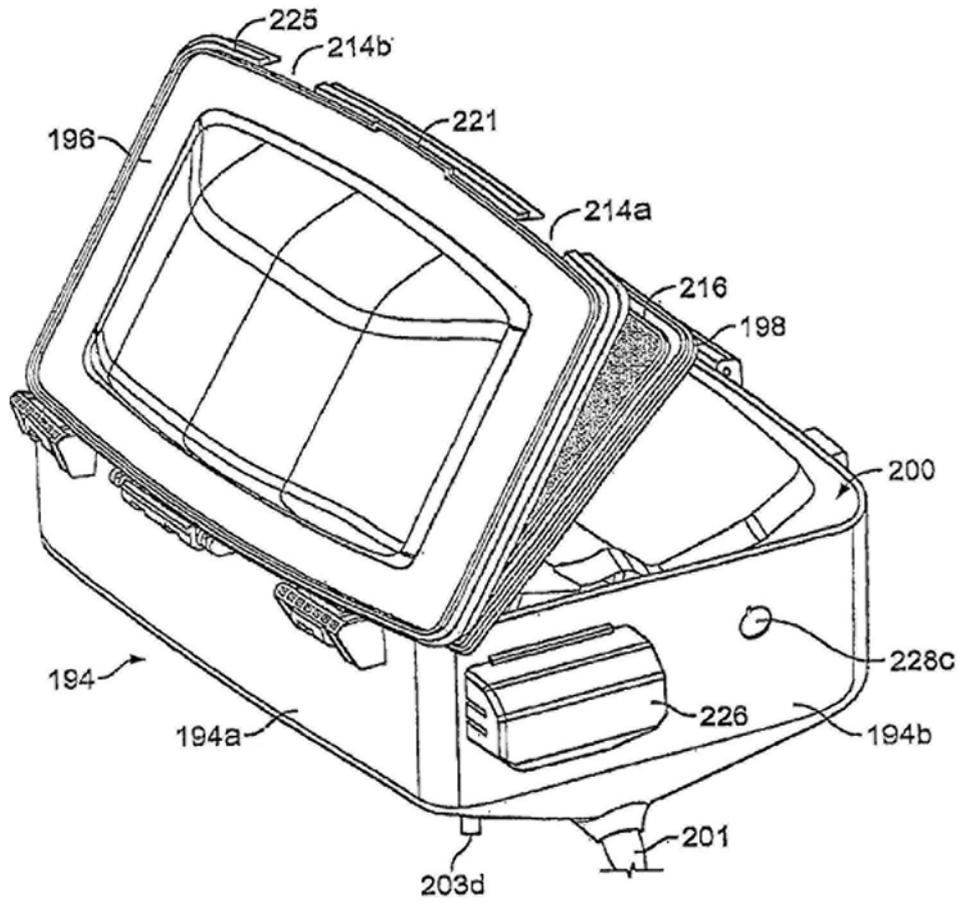


FIG. 5C

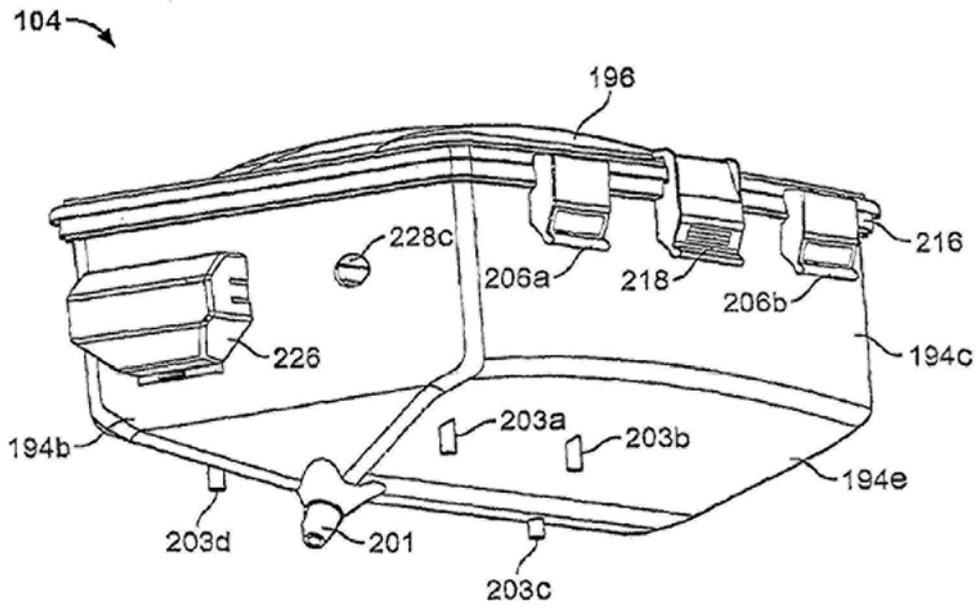


FIG. 5D

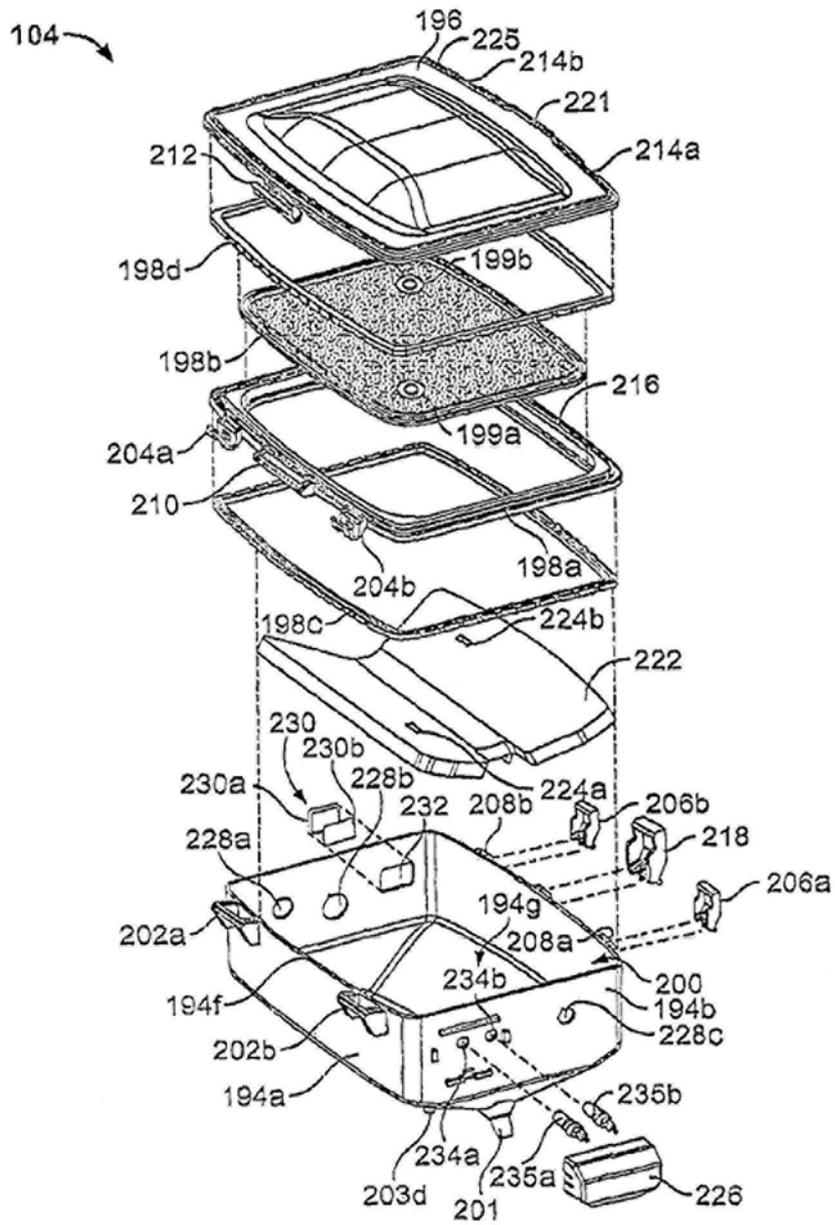


FIG. 5E

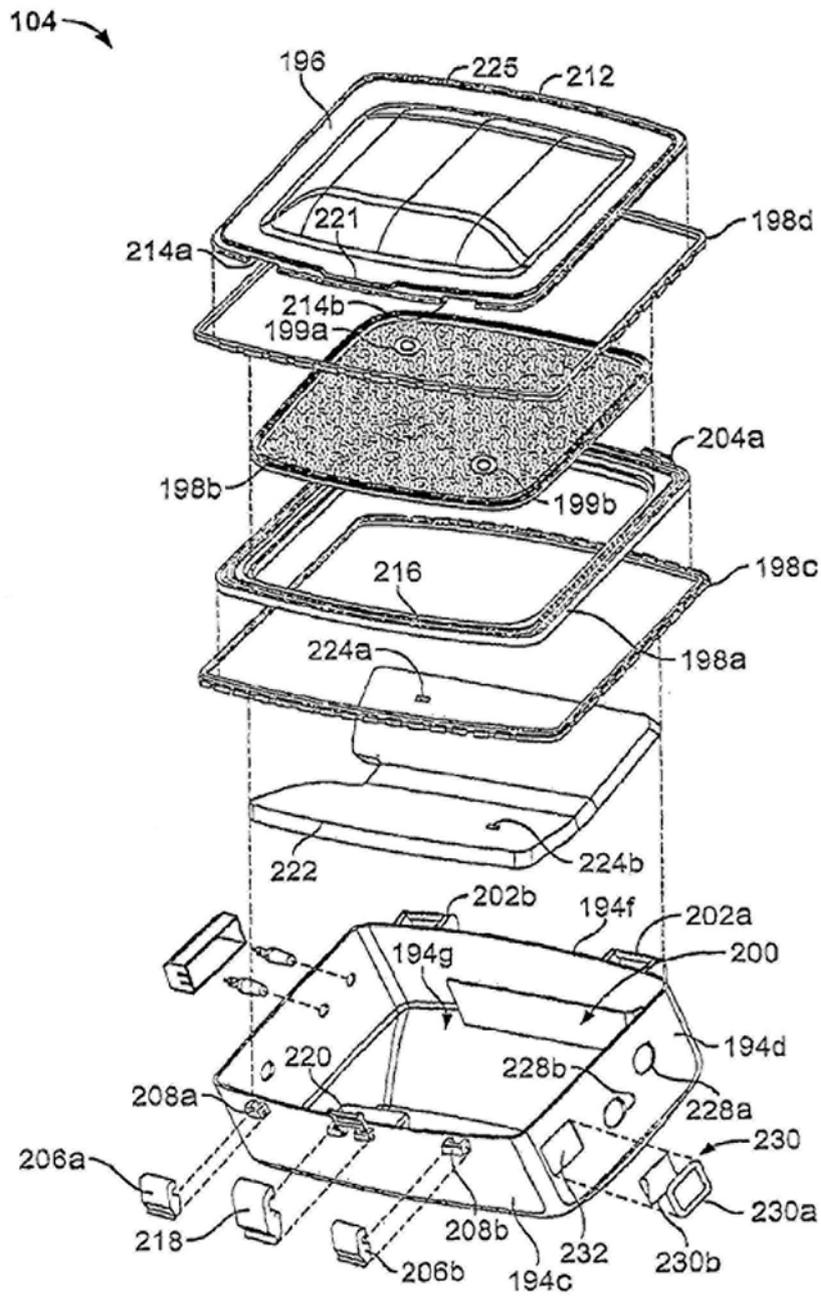


FIG. 5F

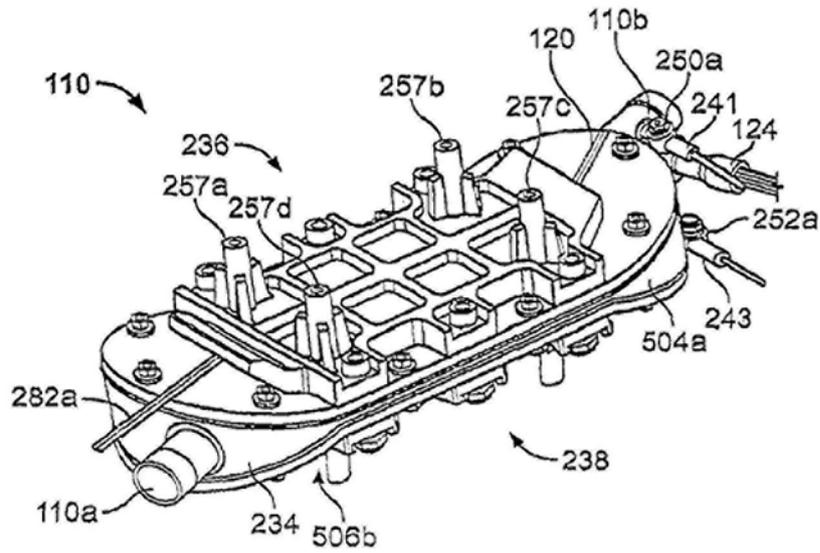


FIG. 6A

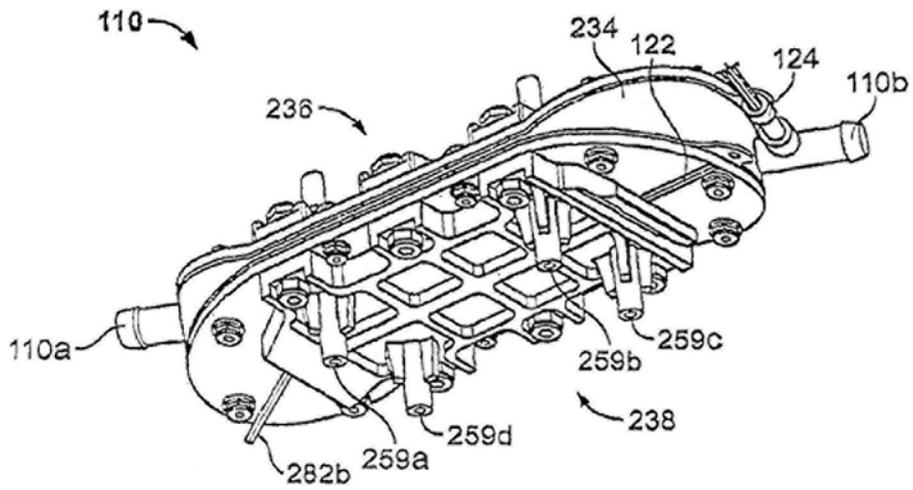


FIG. 6B

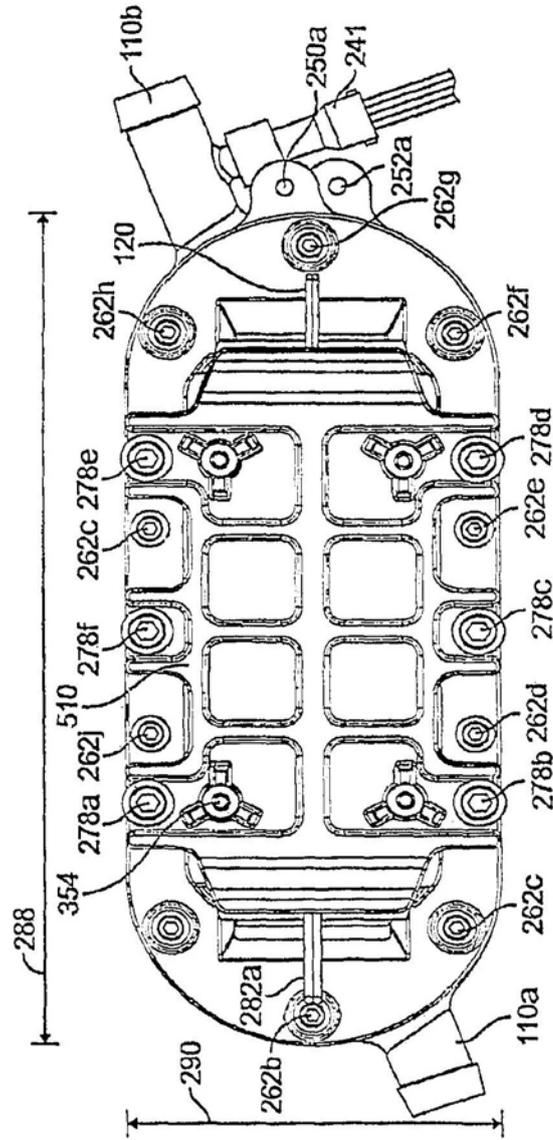
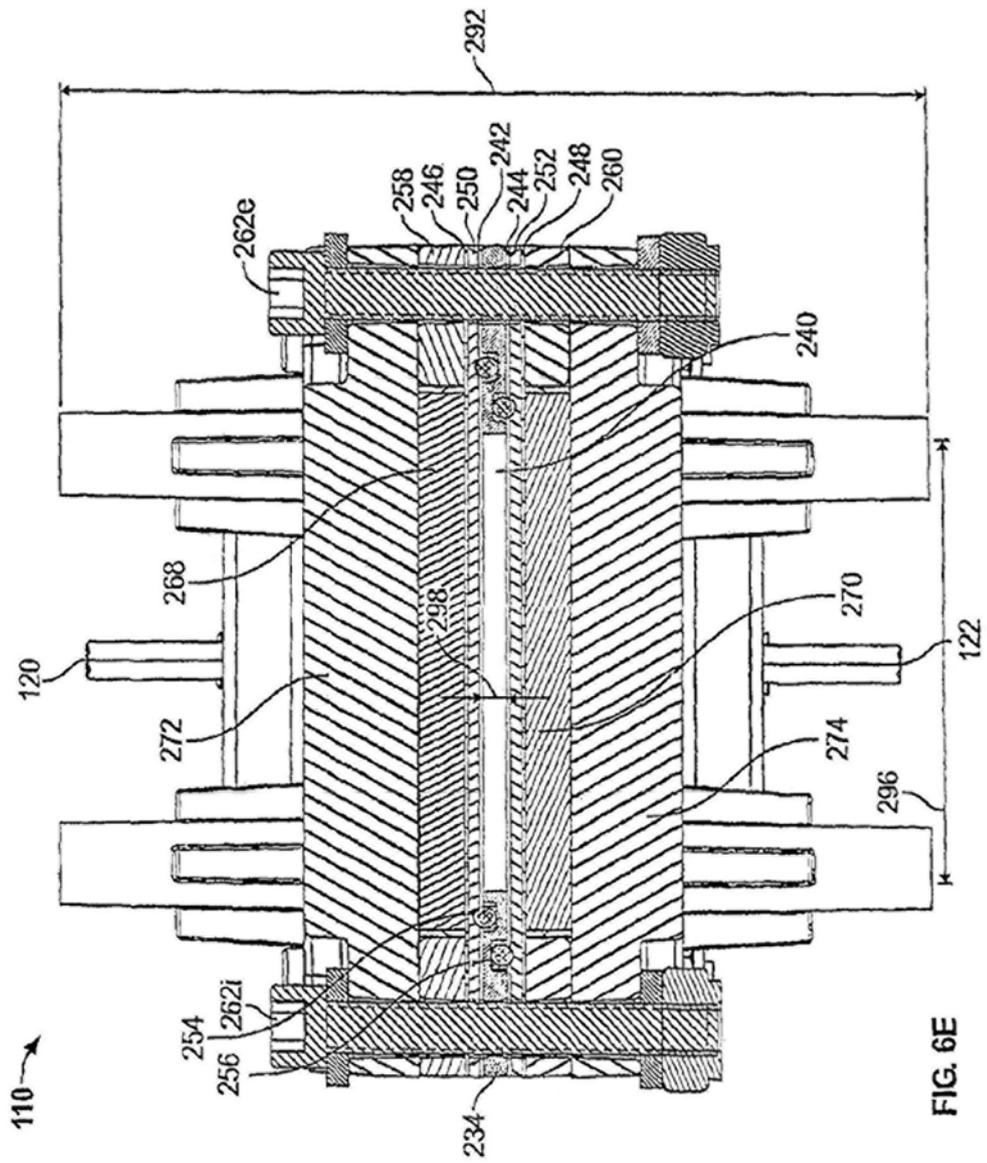


FIG. 6C





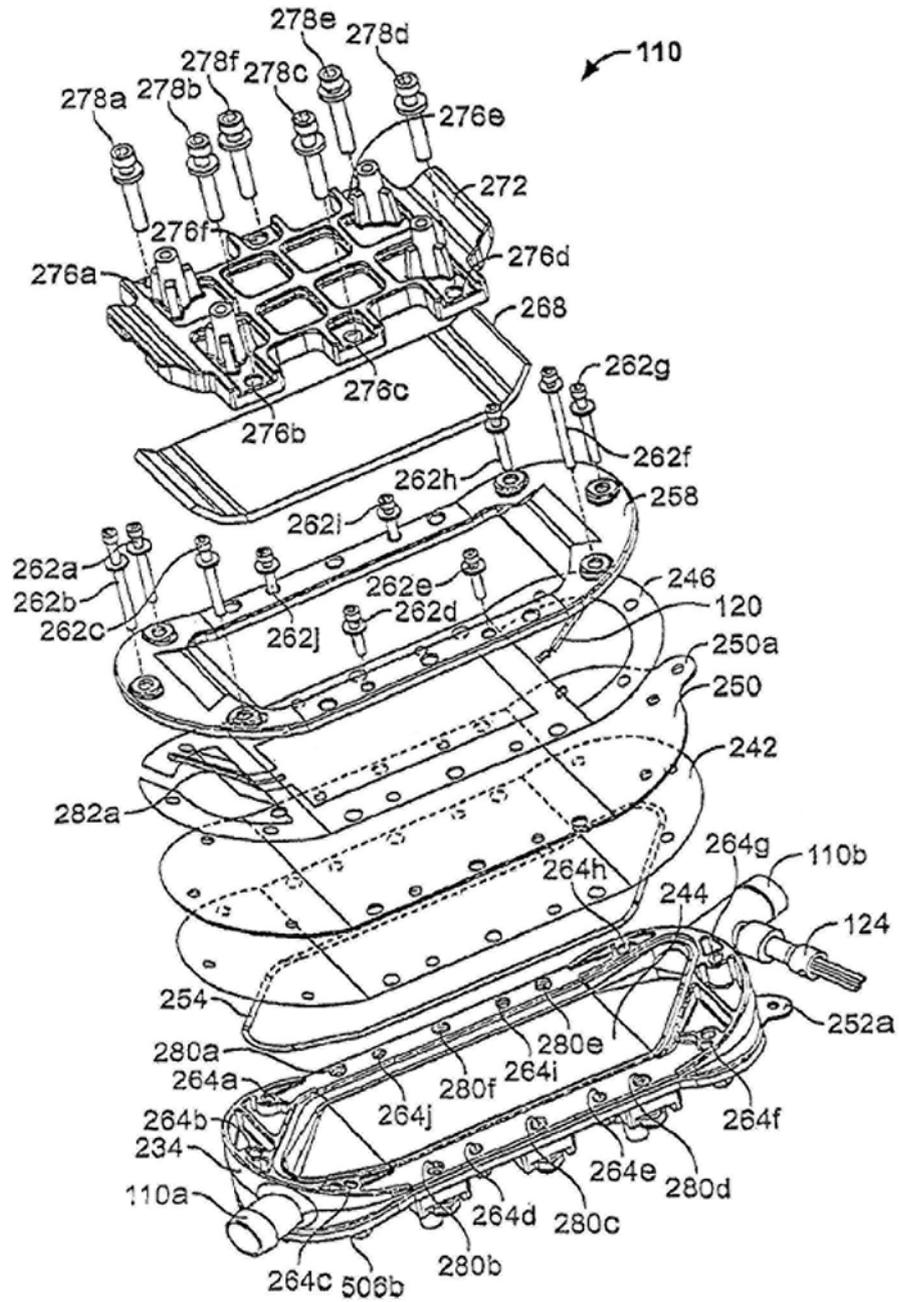


FIG. 6F

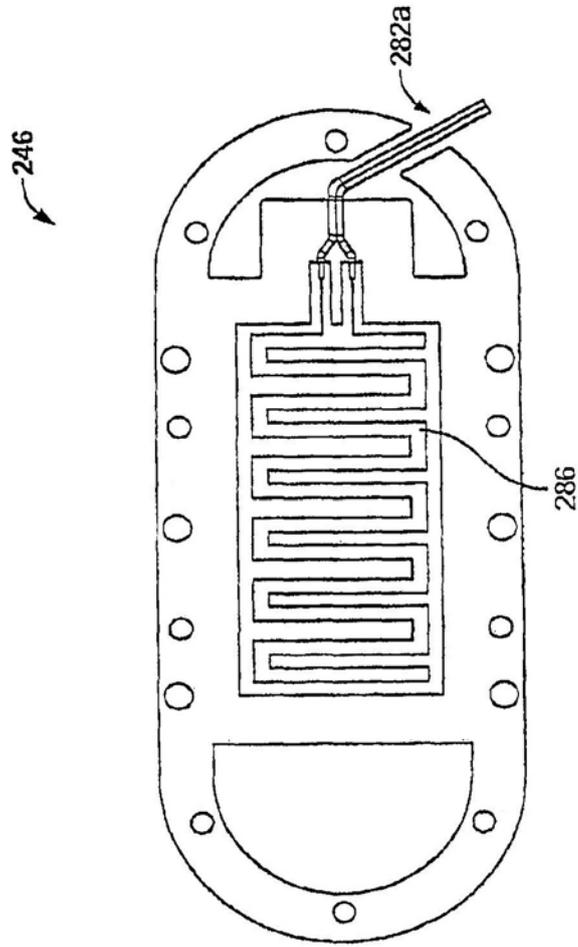


FIG. 7

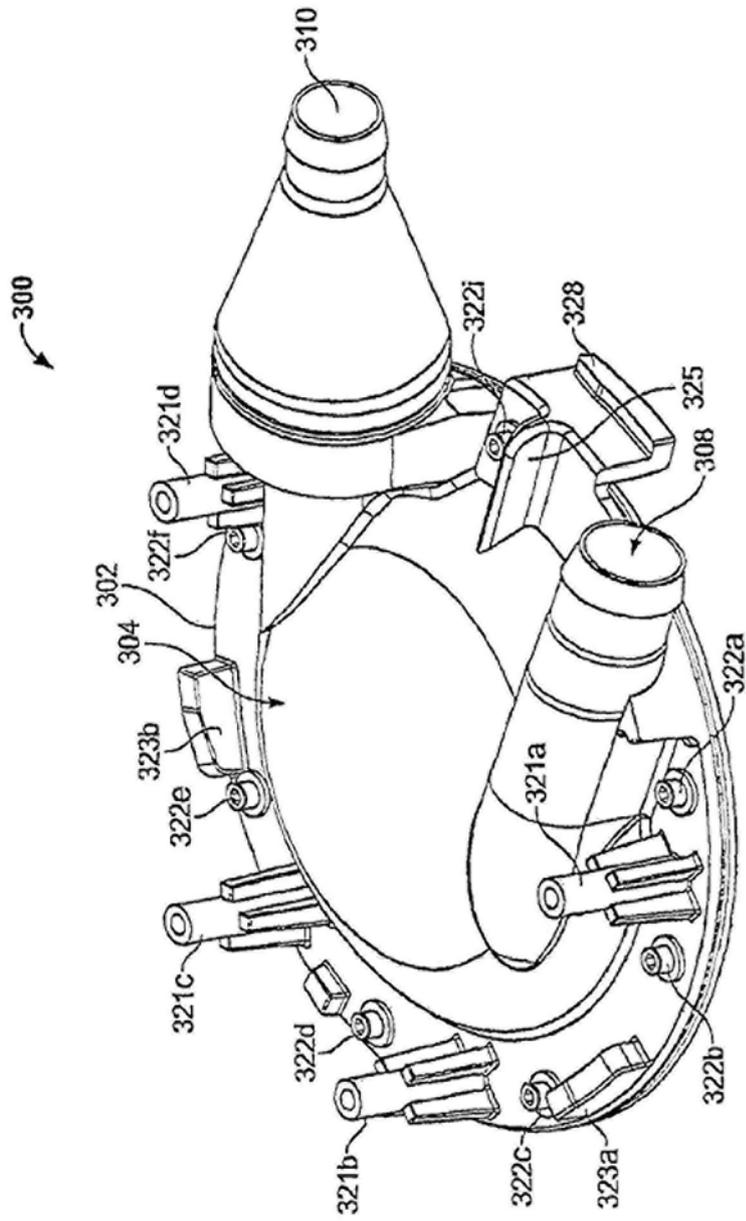


FIG. 8A

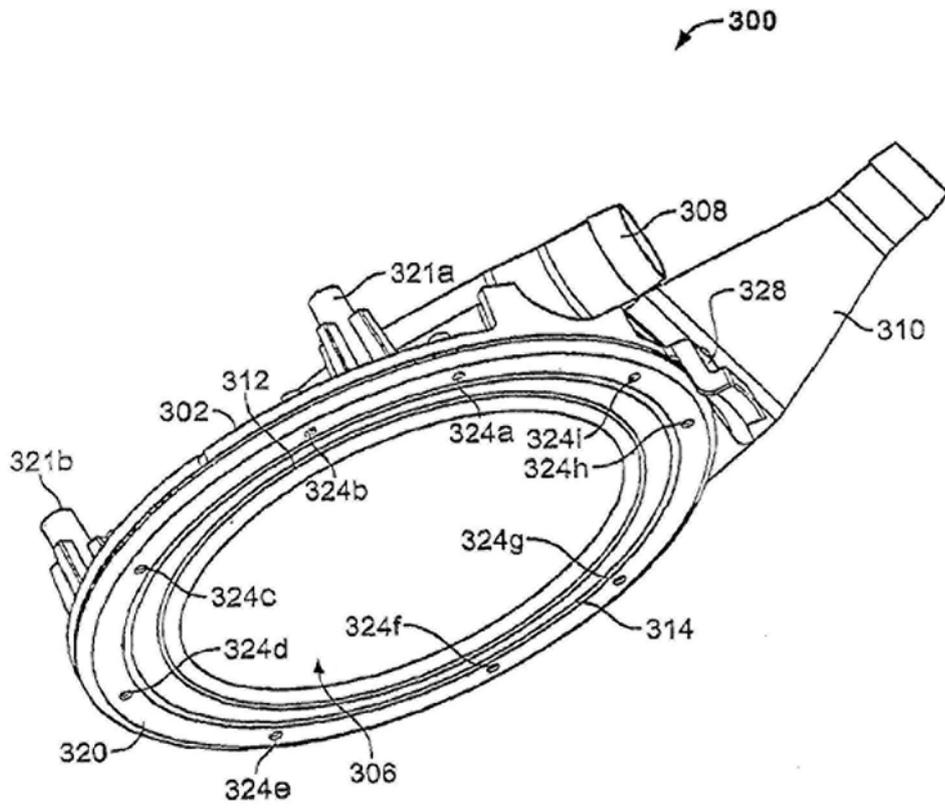


FIG. 8B

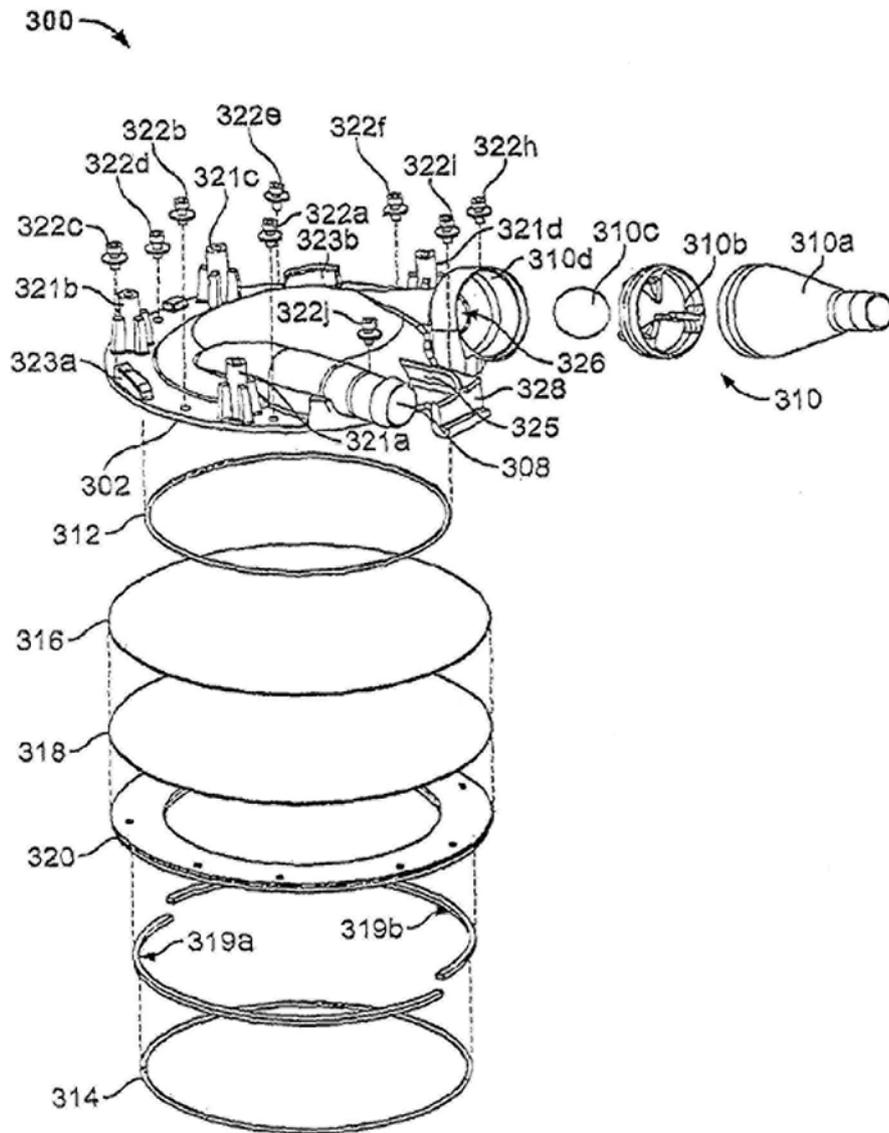


FIG. 8C

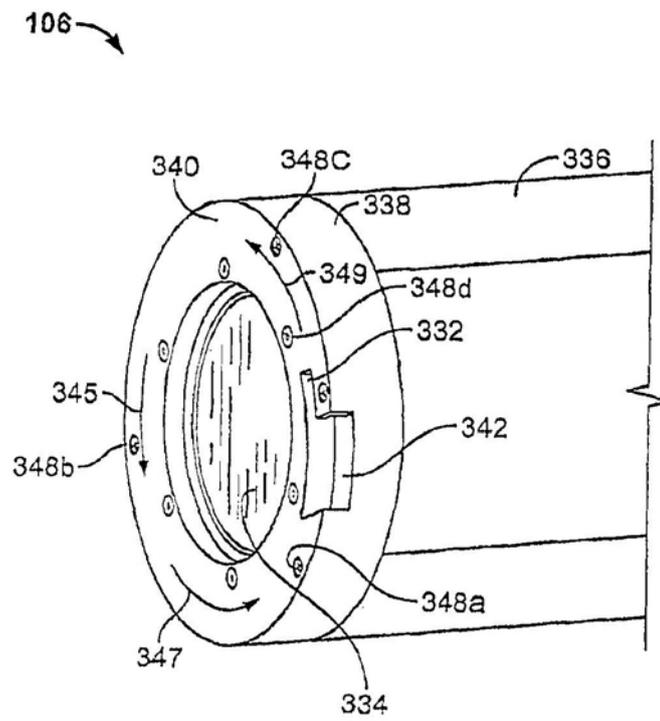


FIG. 9

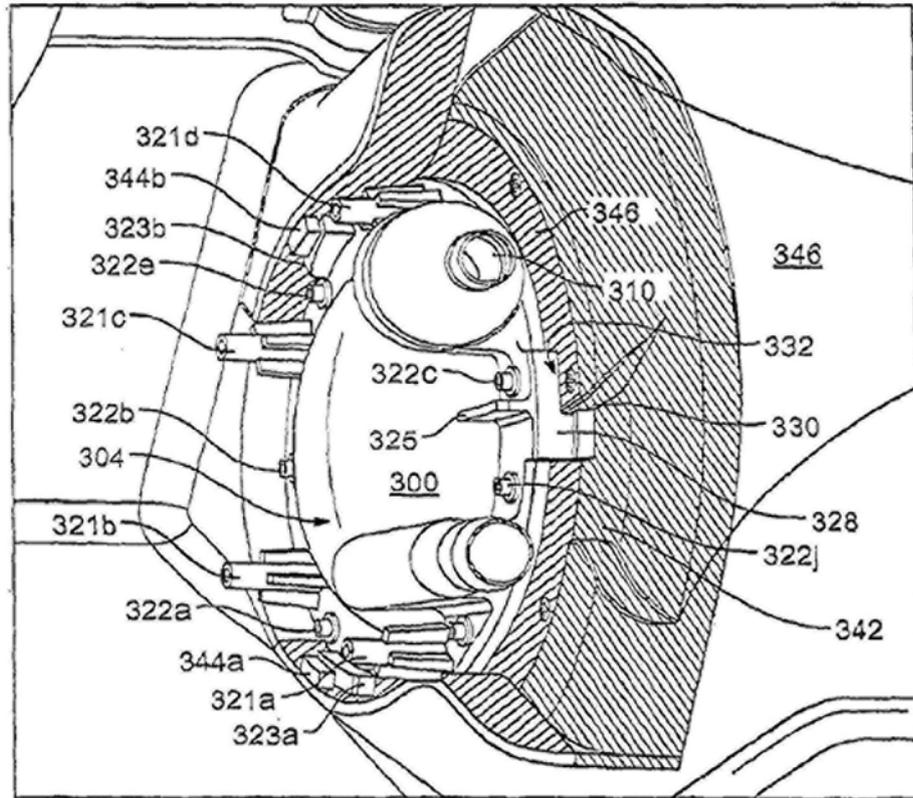


FIG. 10

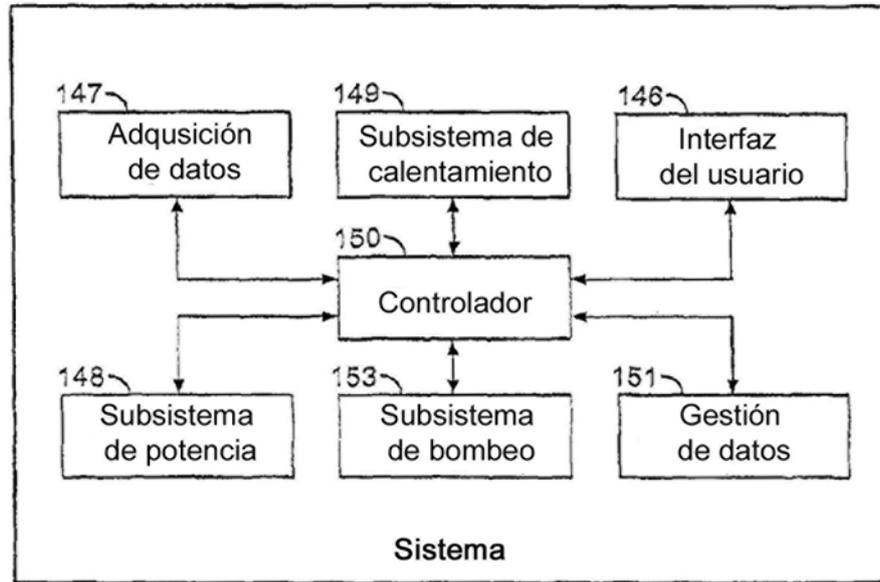


FIG. 11

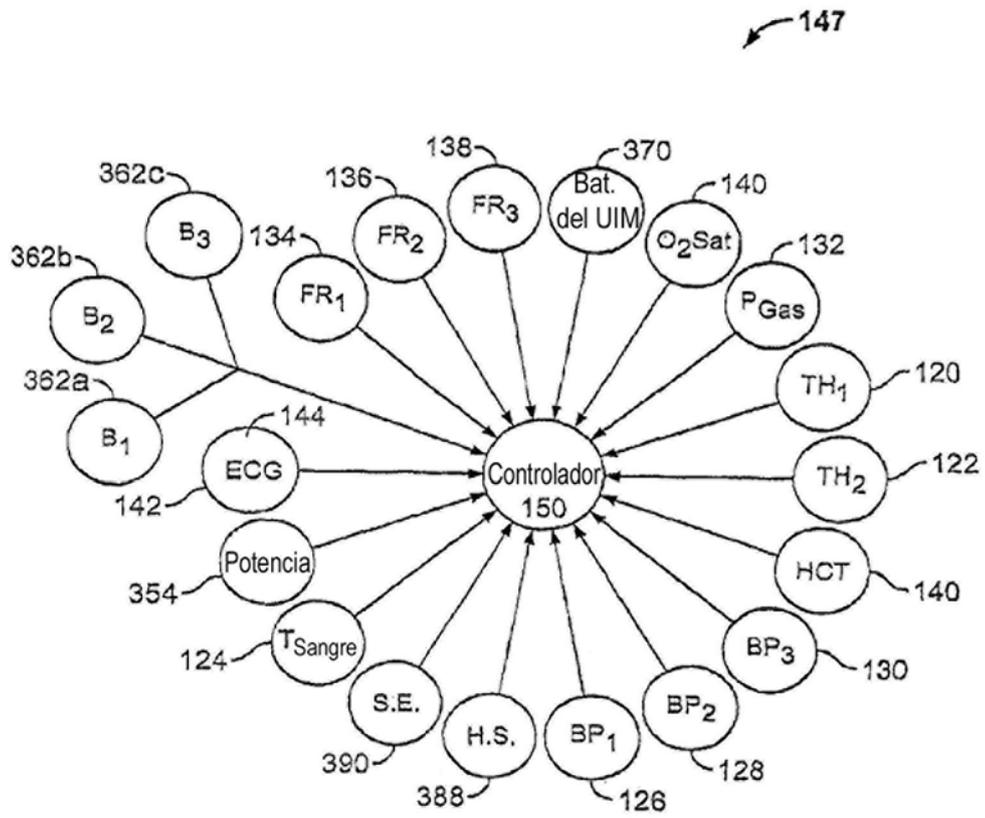
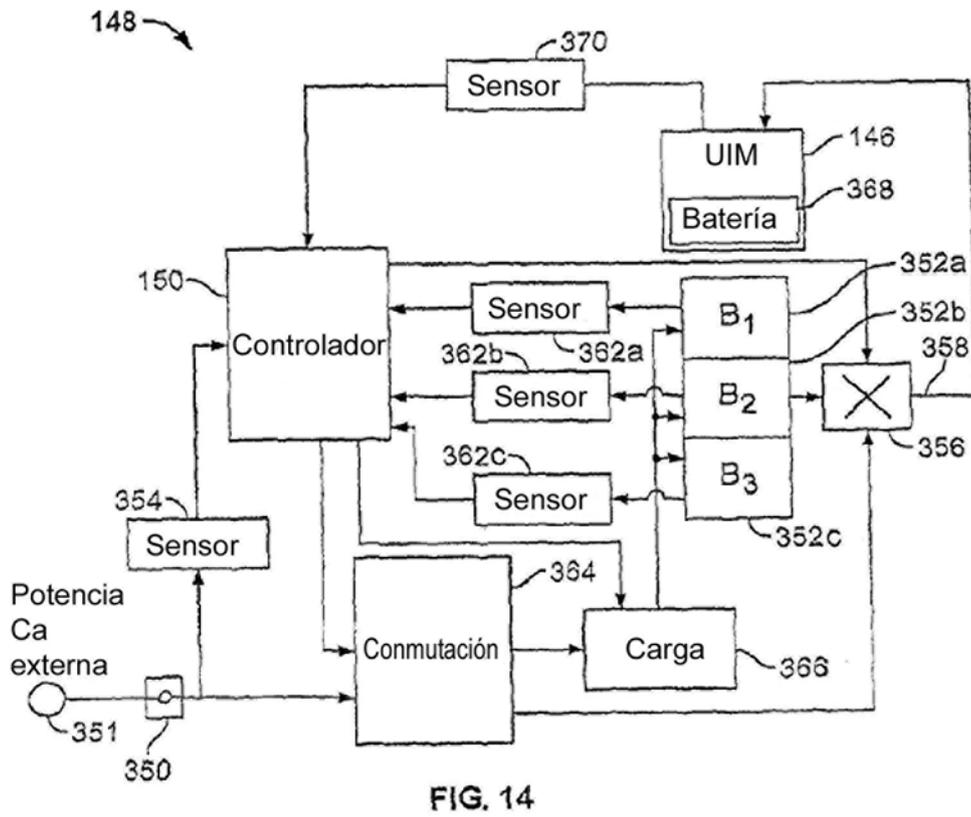
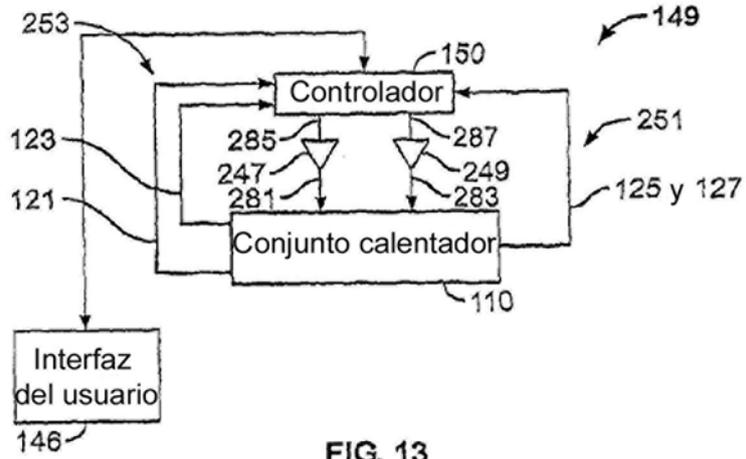


FIG. 12



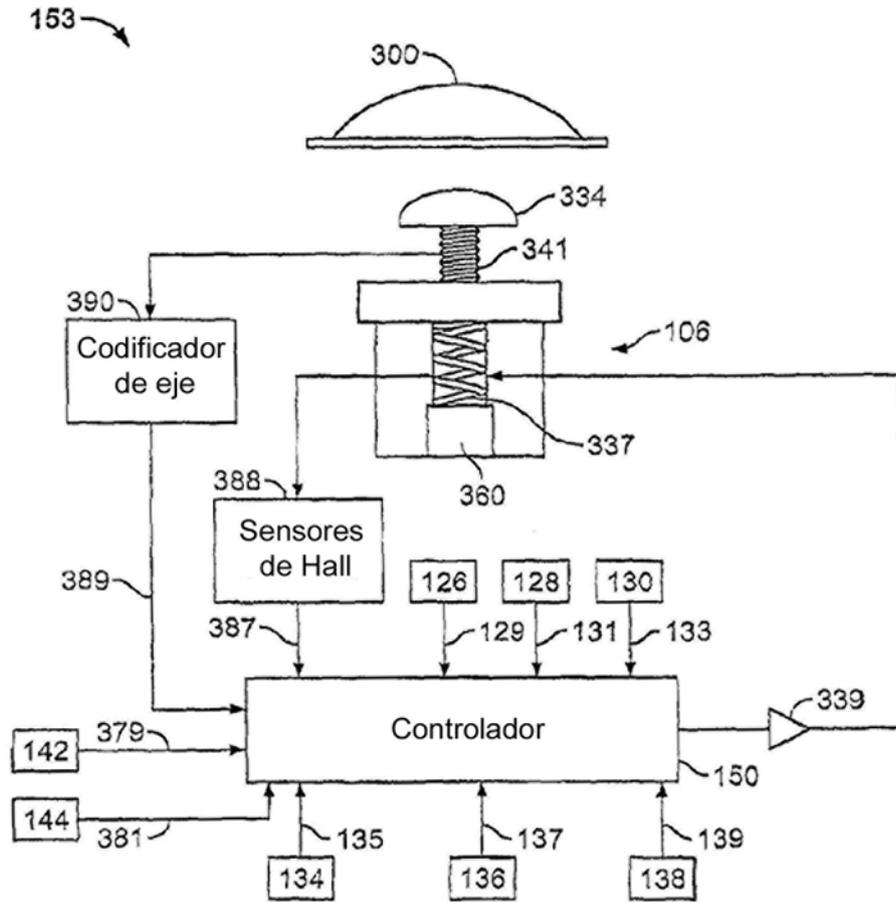


FIG. 15

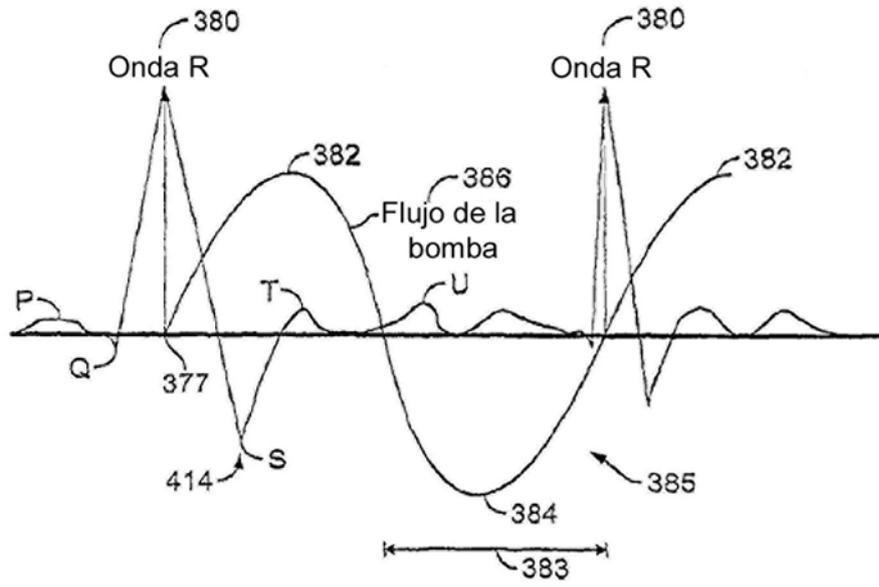


FIG. 16

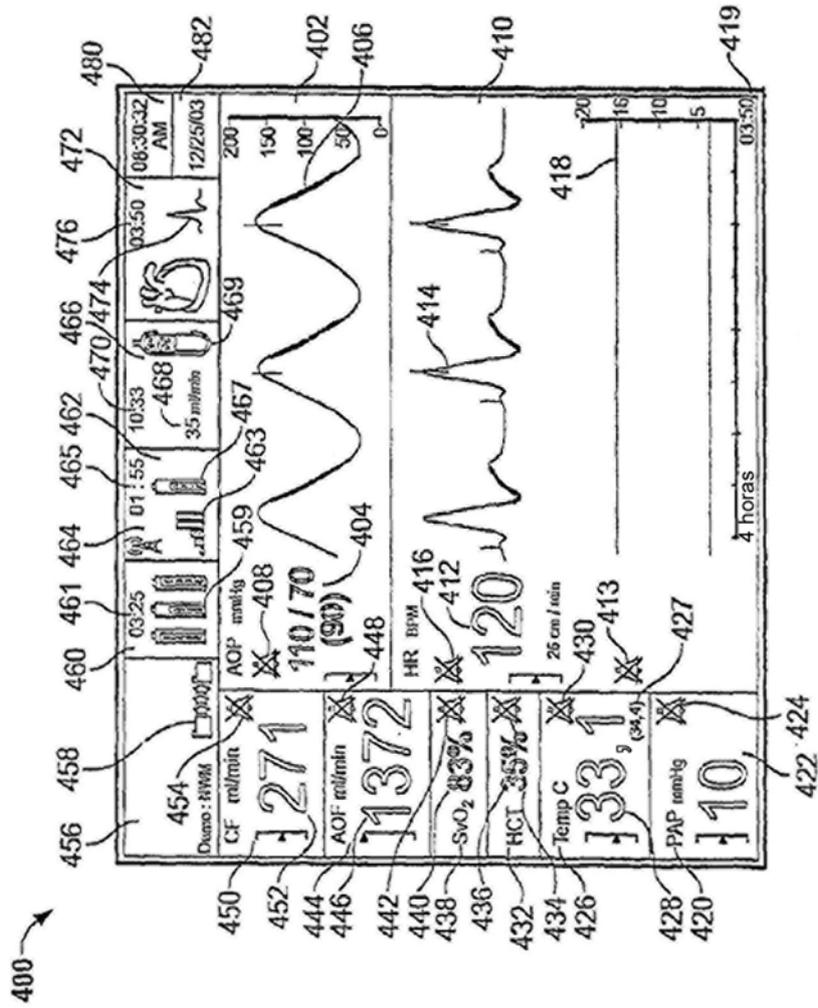


FIG. 17A

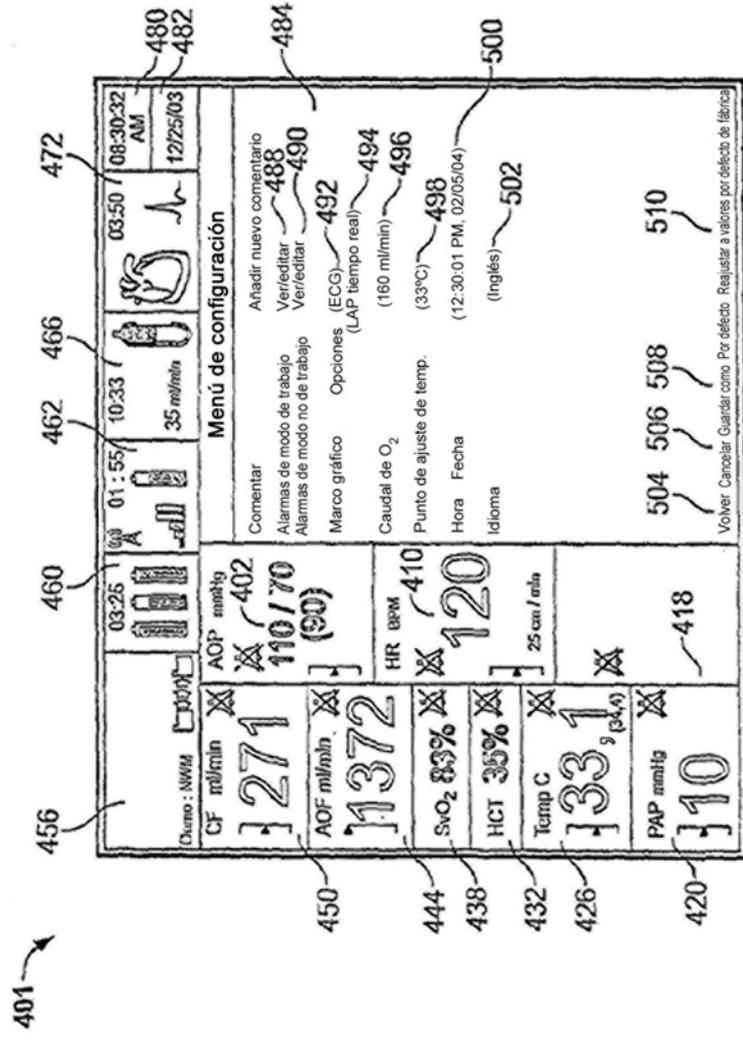


FIG. 17B

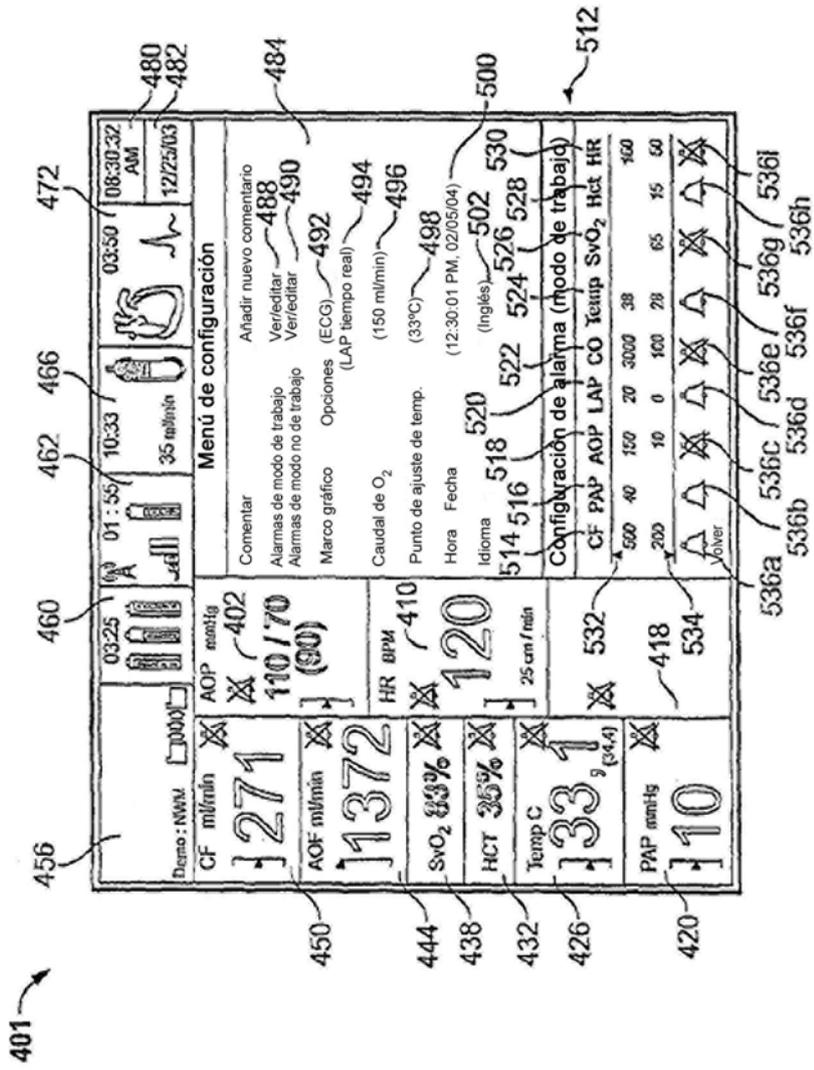


FIG. 17C

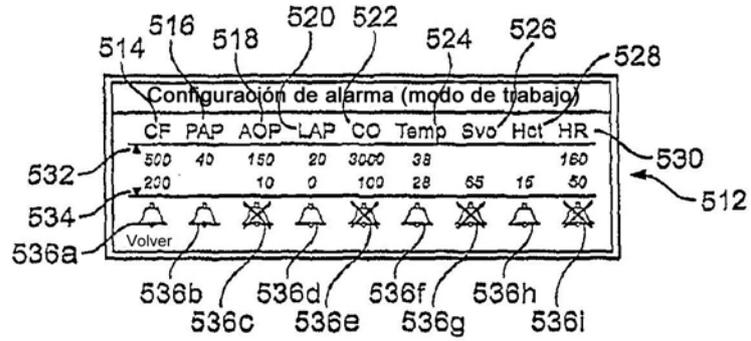


FIG. 17D

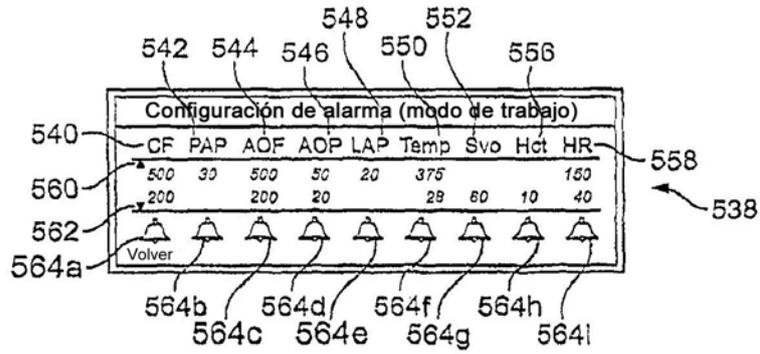


FIG. 17E

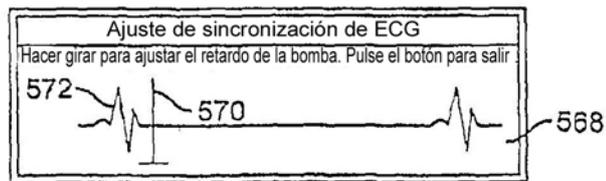


FIG. 17F

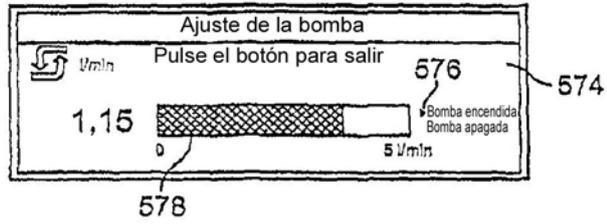


FIG. 17G

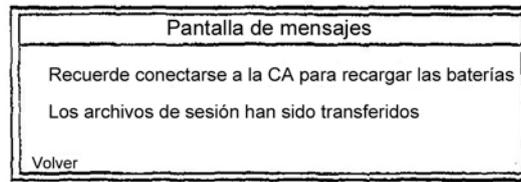


FIG. 17H

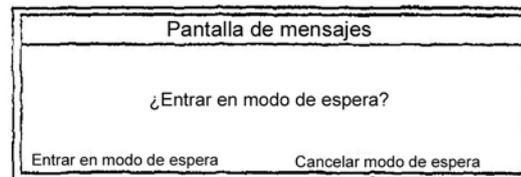


FIG. 17I

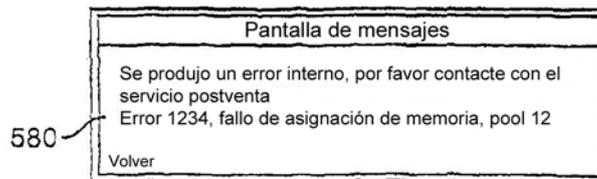


FIG. 17J

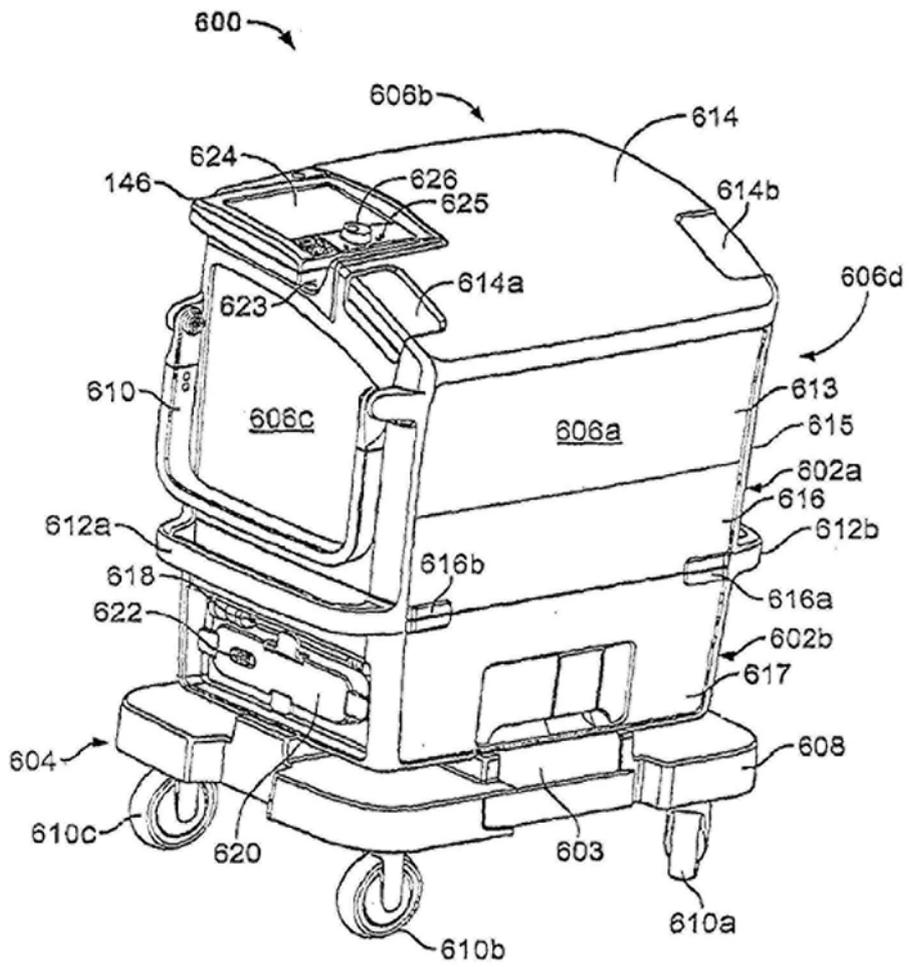


FIG. 18A

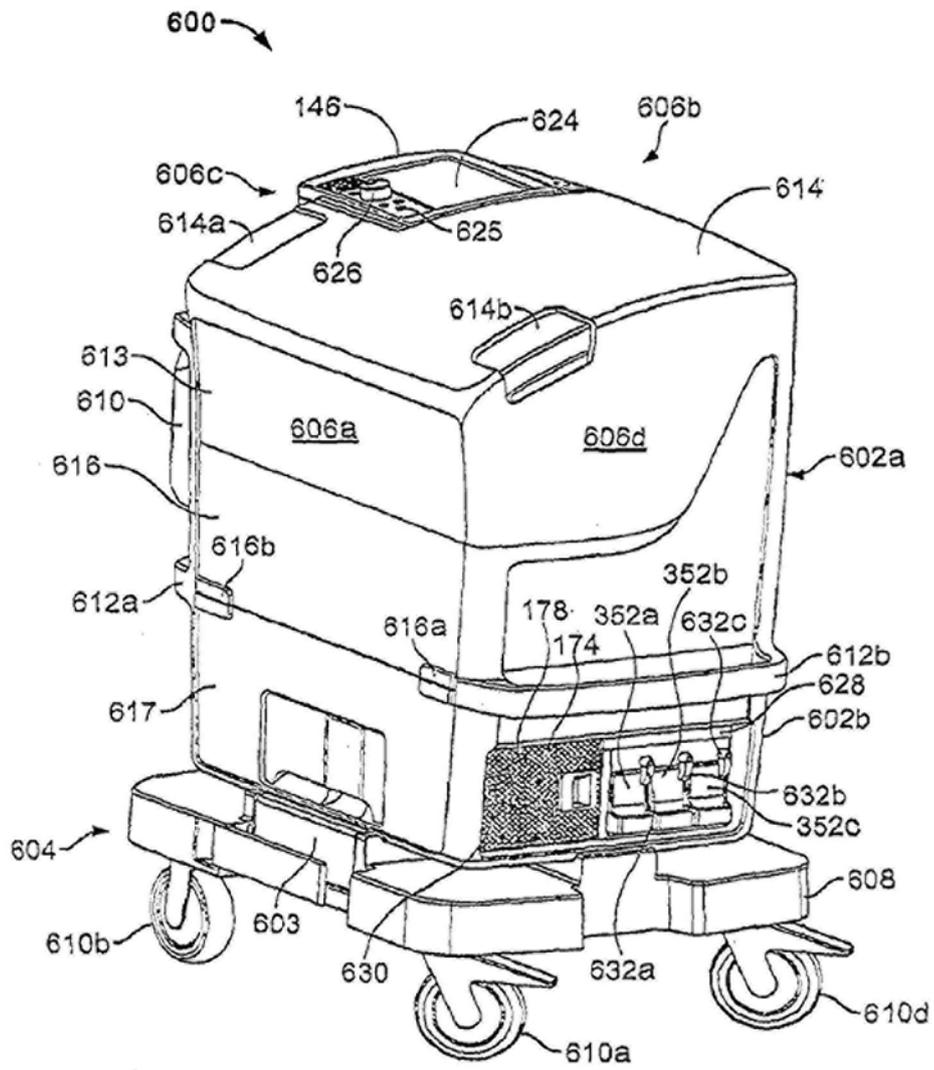


FIG. 18B

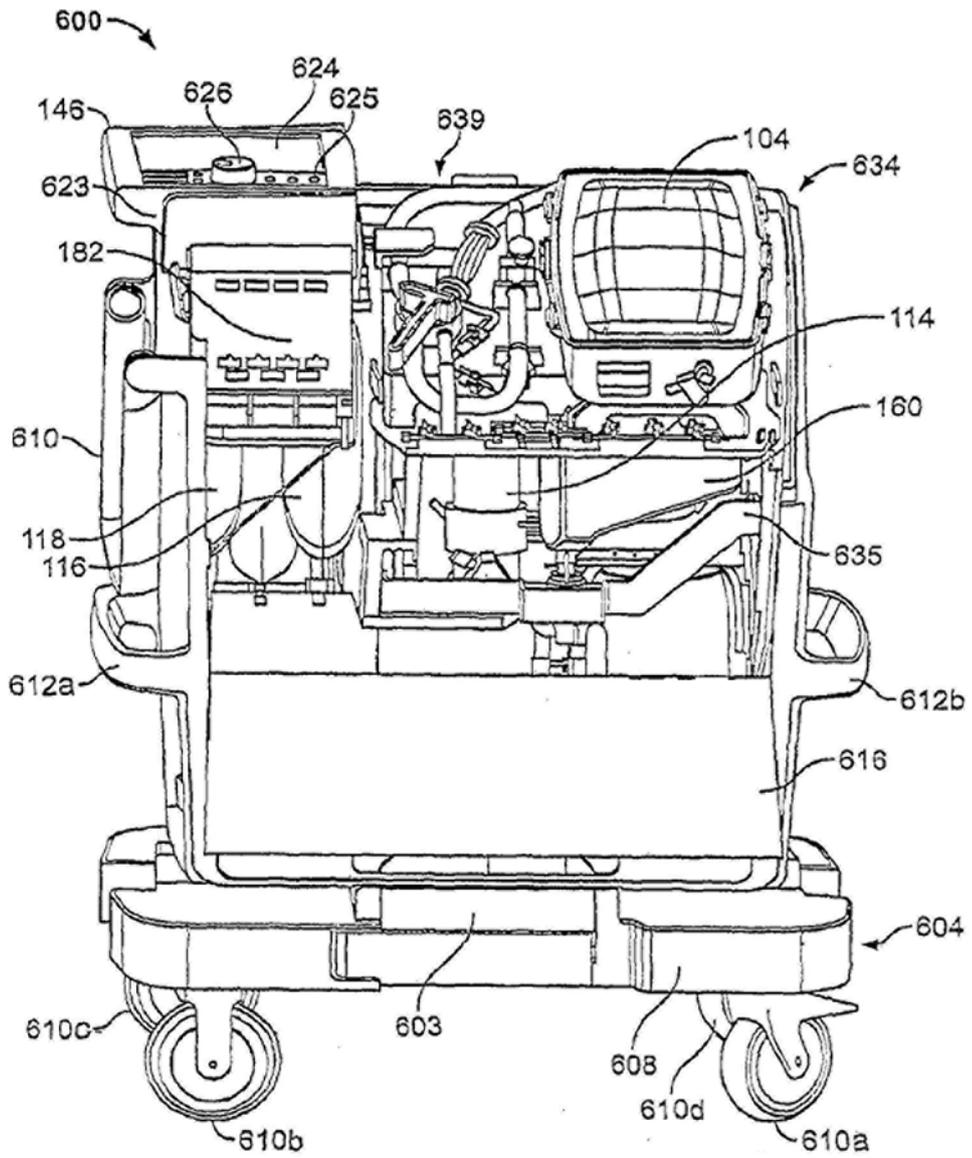


FIG. 19A

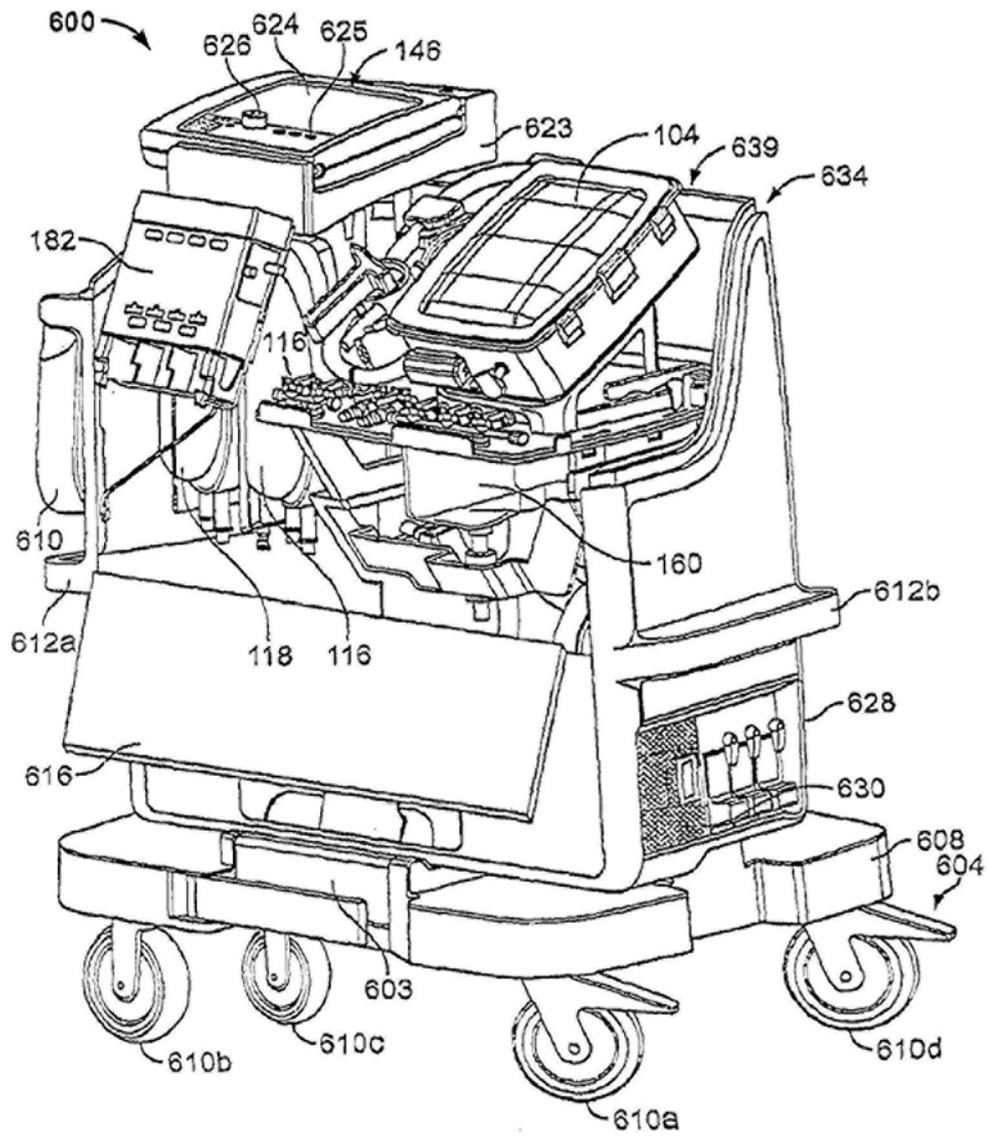


FIG. 19B

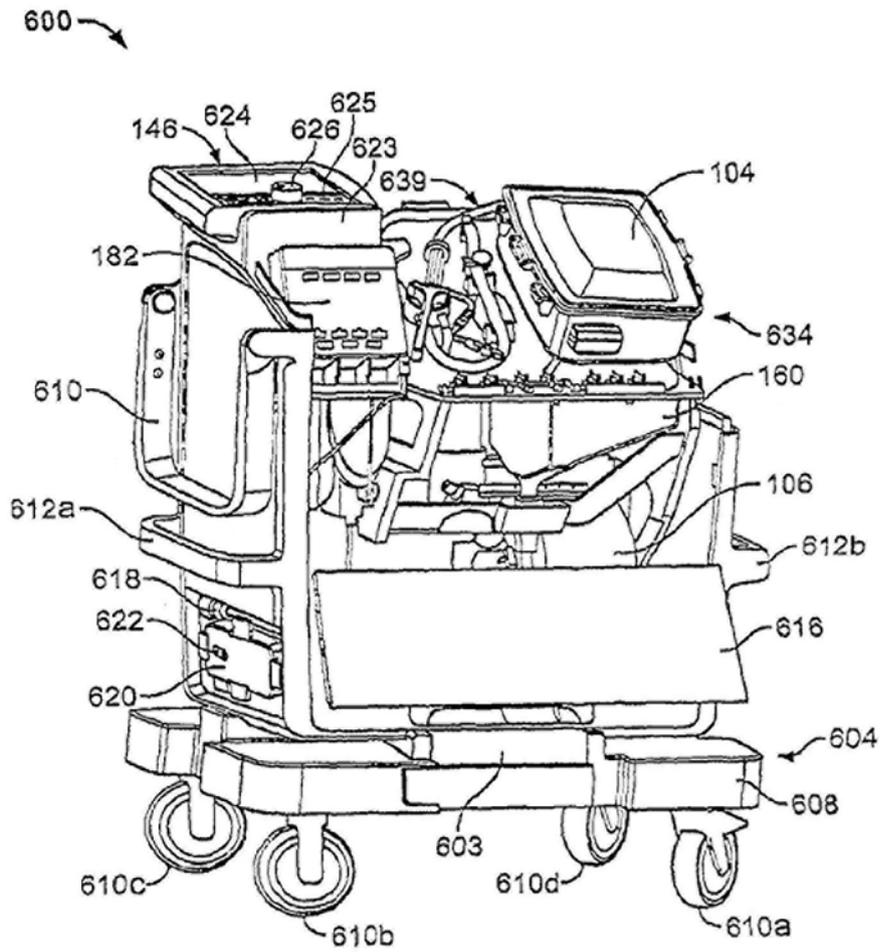


FIG. 19C

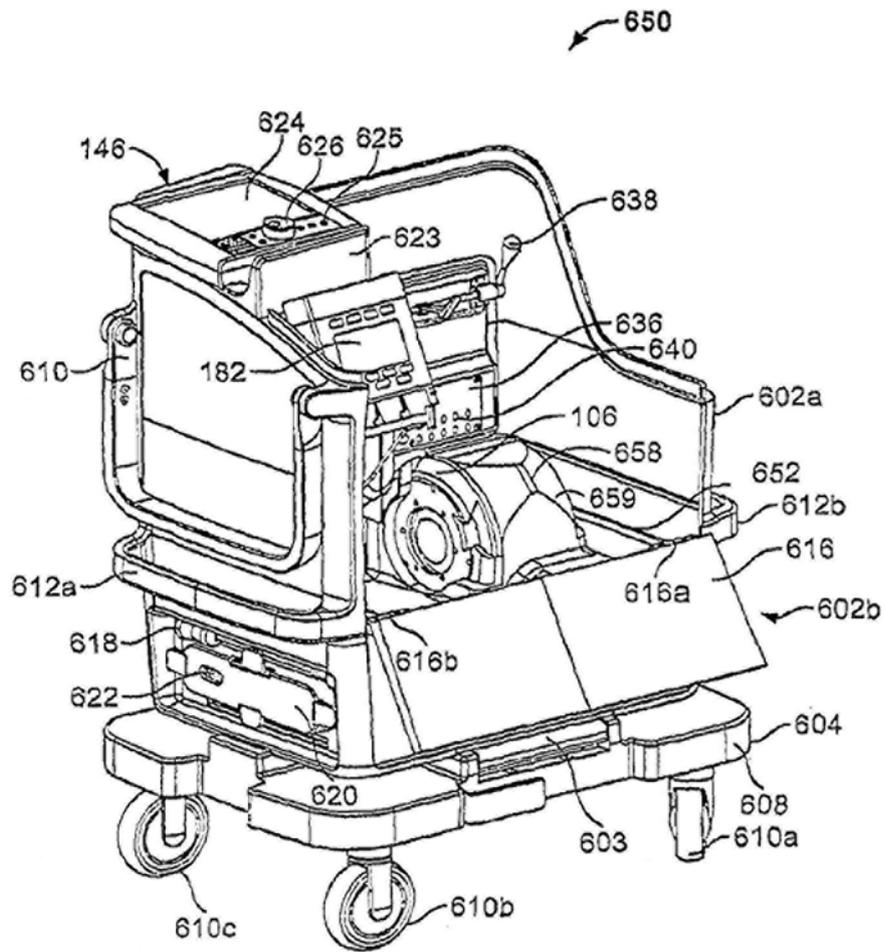


FIG. 20A

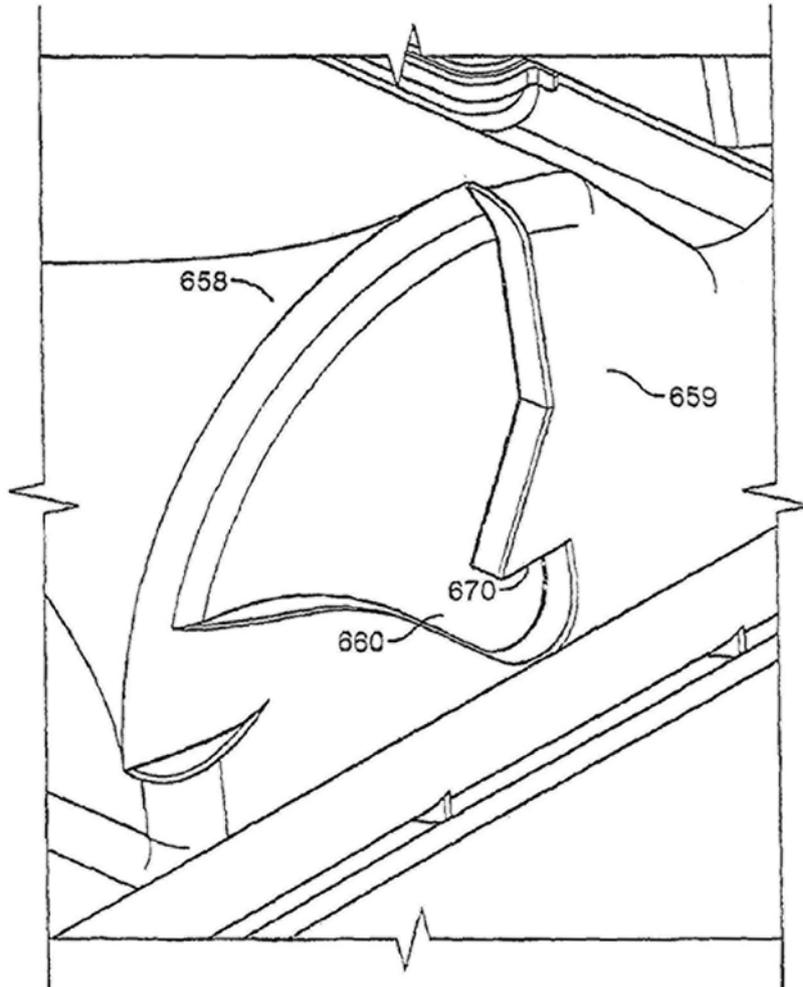


FIG. 20B

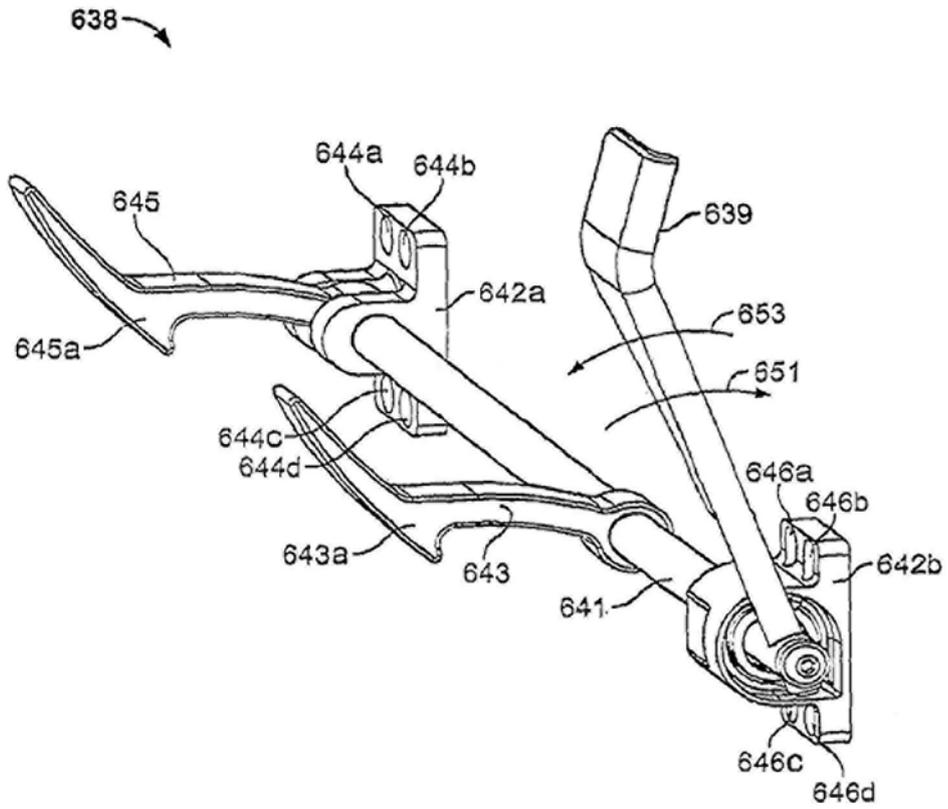


FIG. 21A

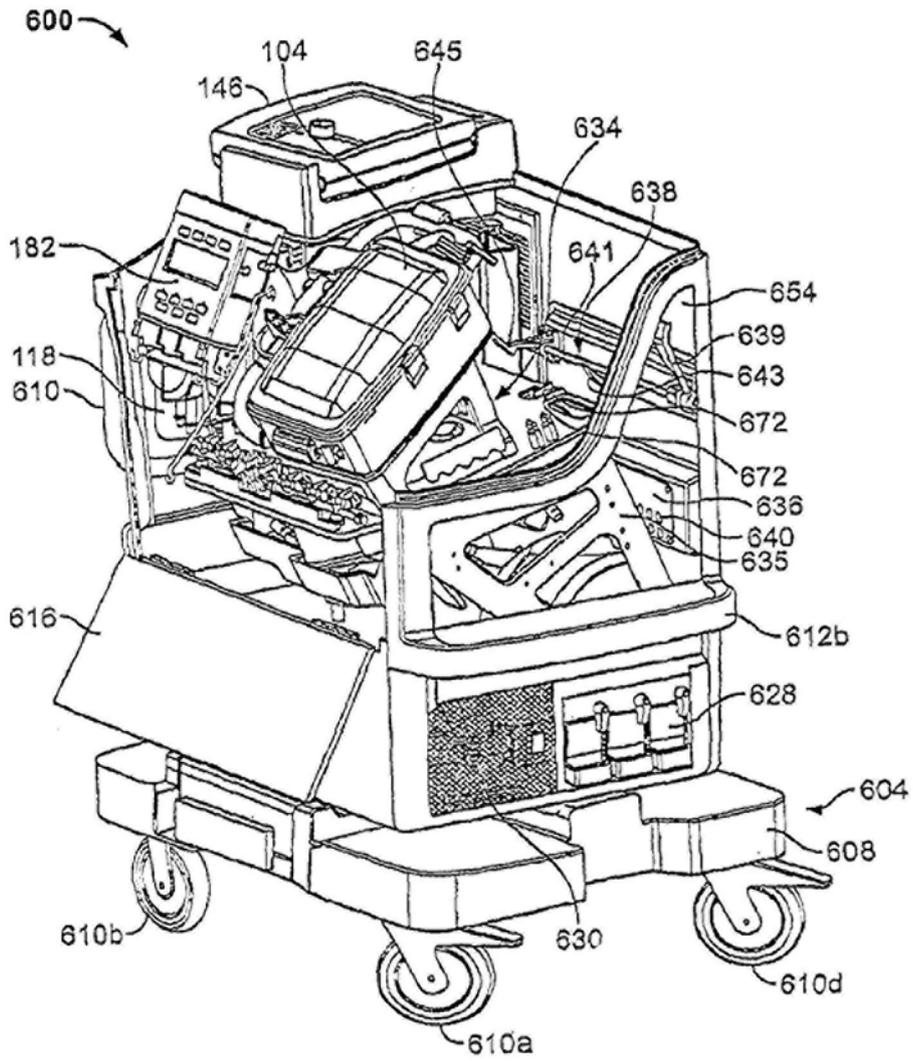


FIG. 21B

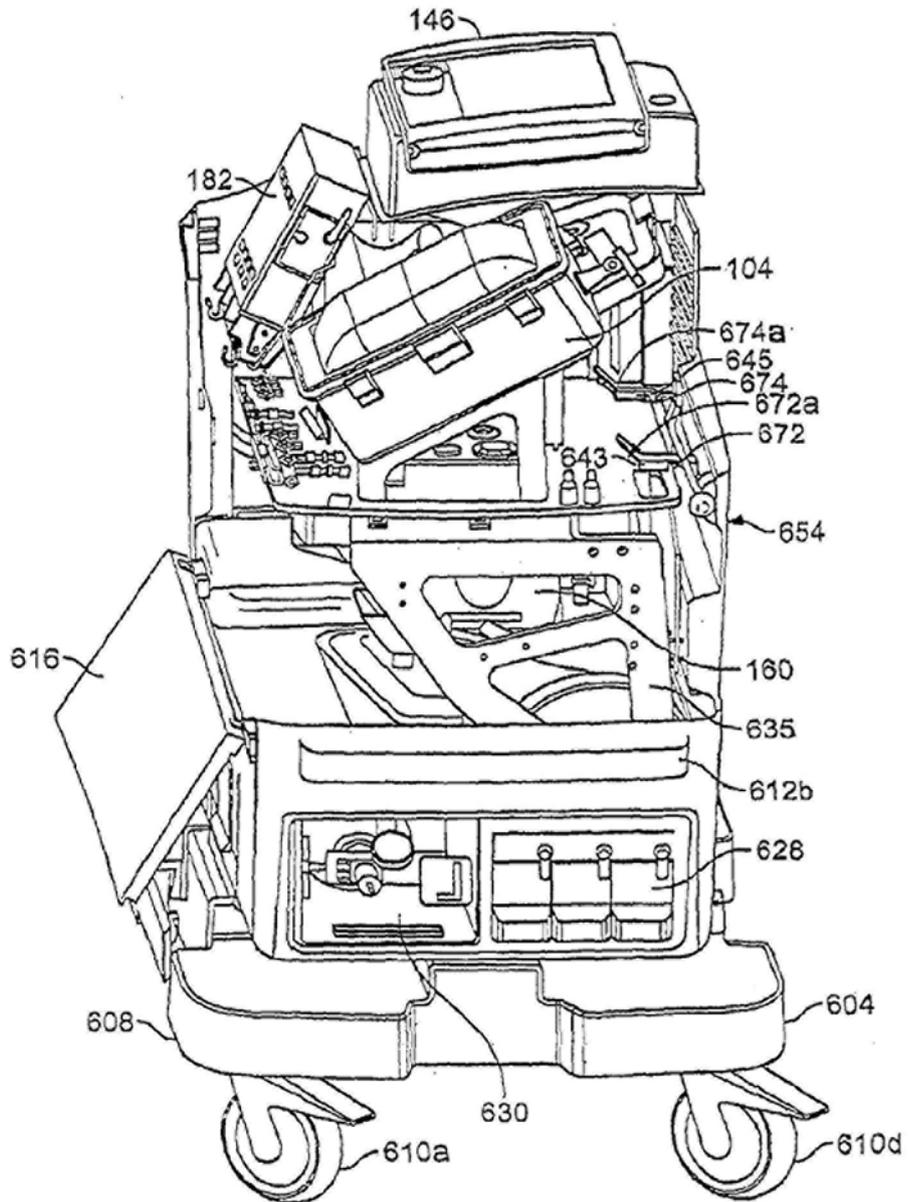


FIG. 21C

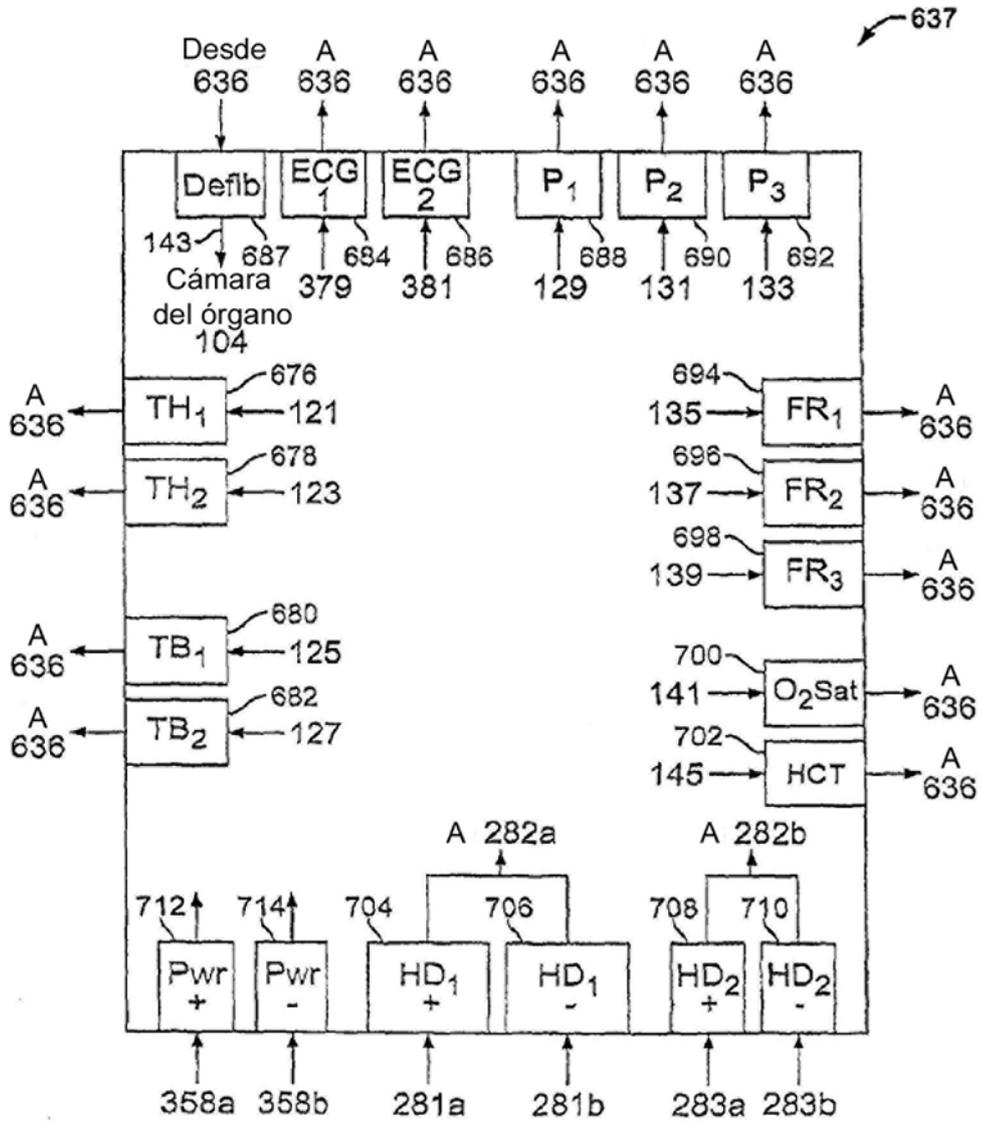


FIG. 22A

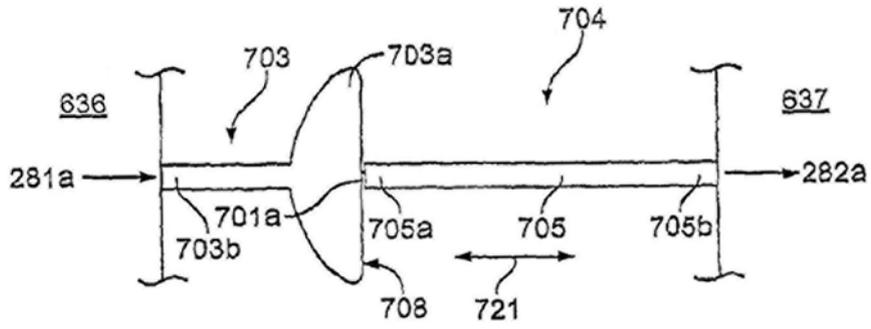


FIG. 22B

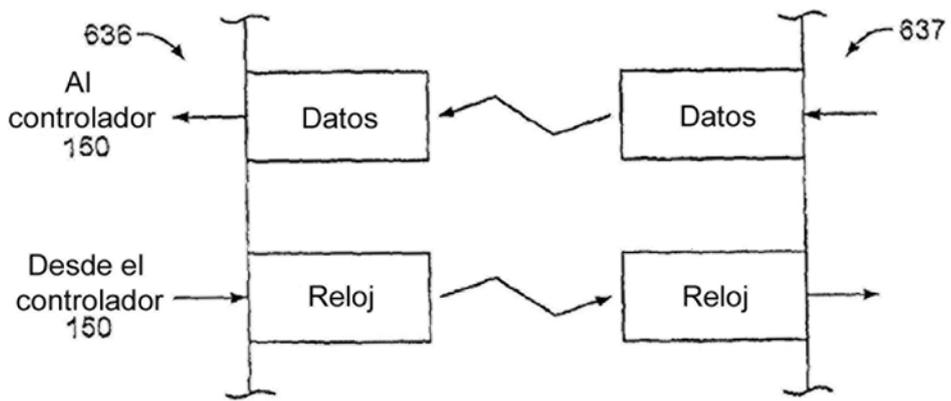


FIG. 22C

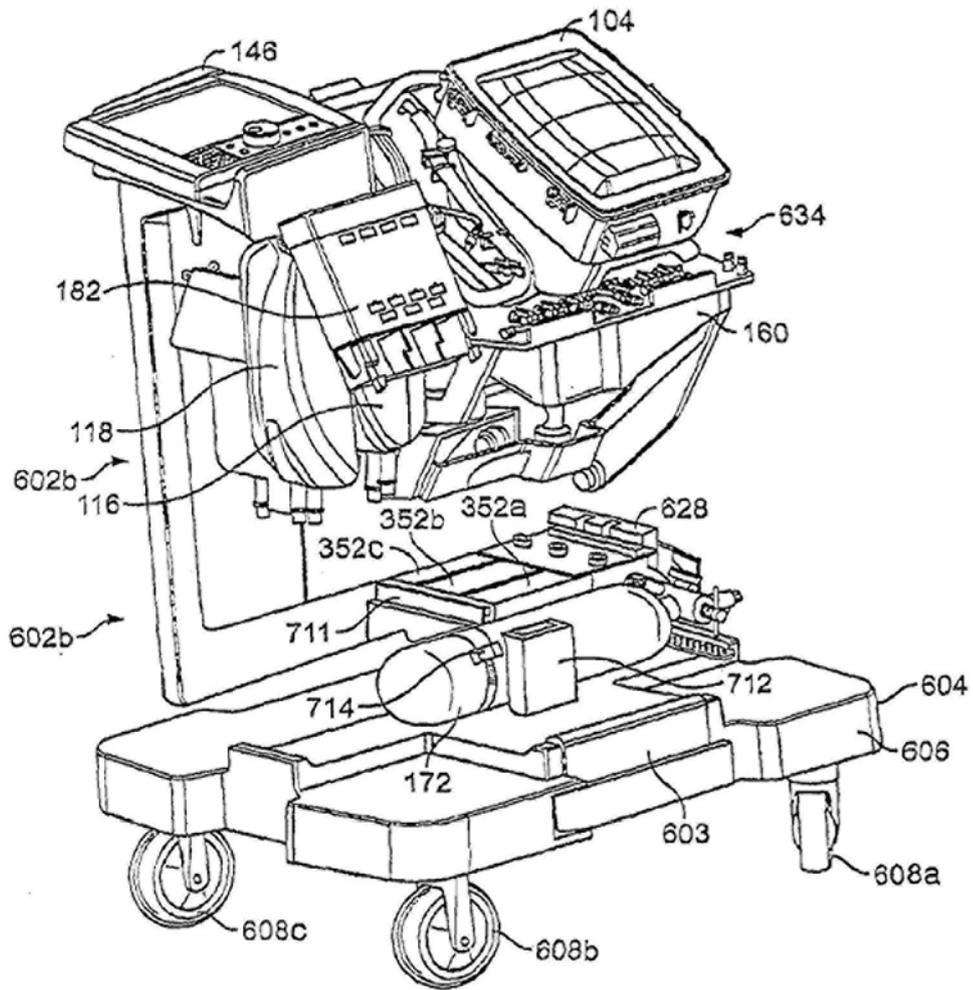


FIG. 23A

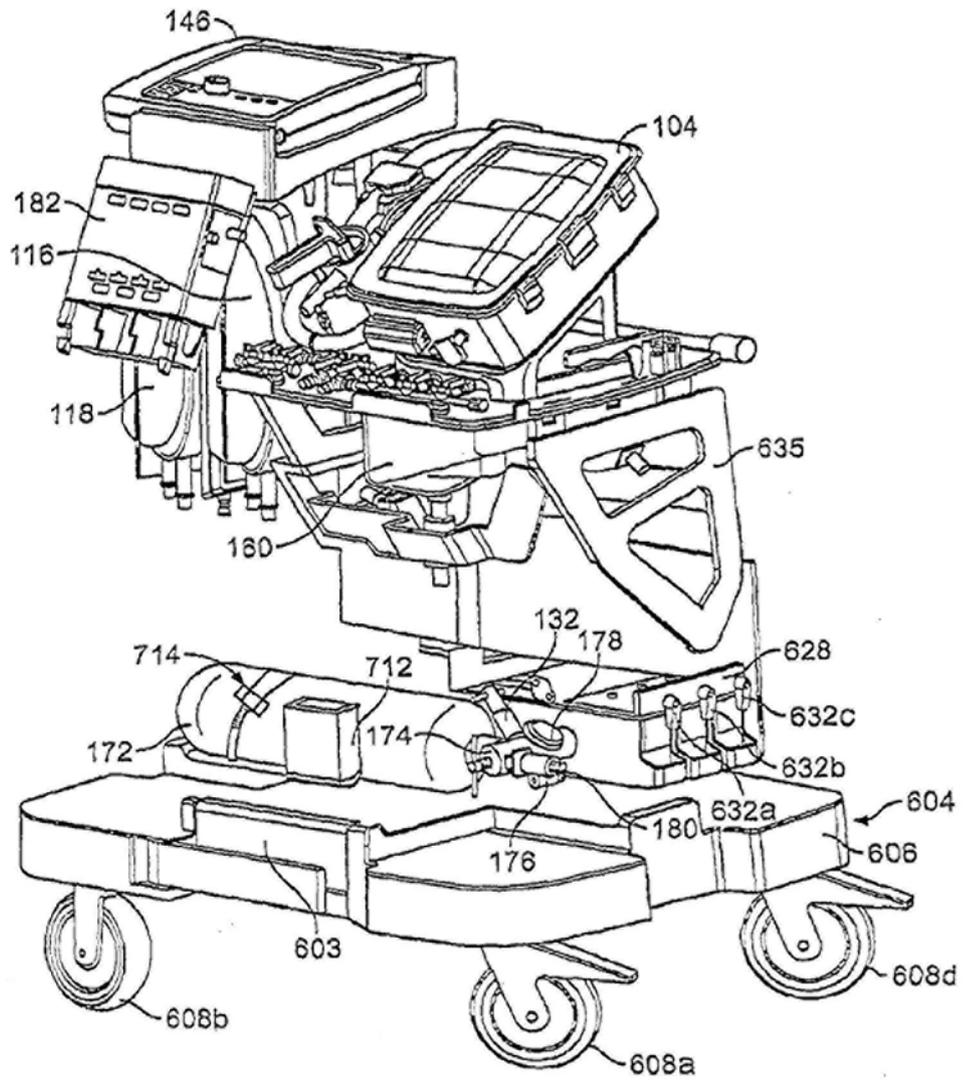


FIG. 23B

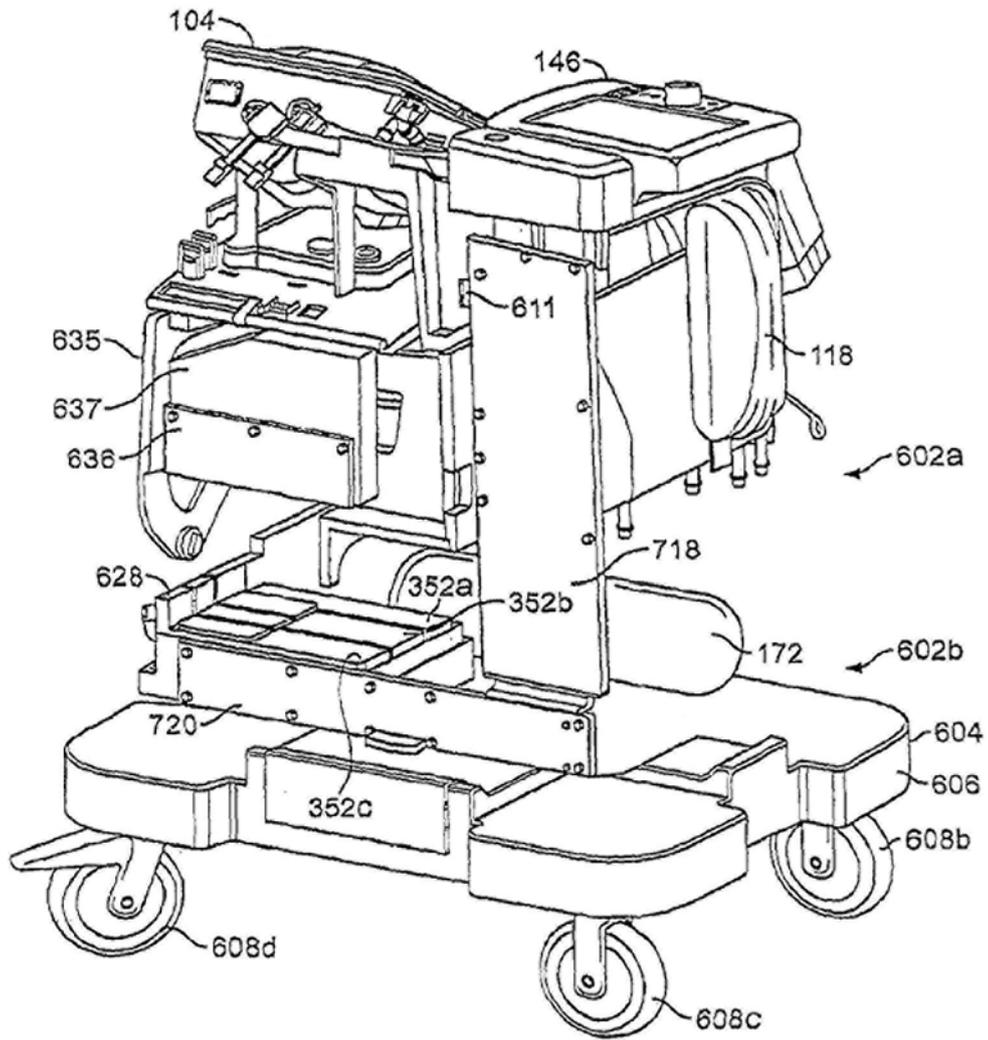


FIG. 23C

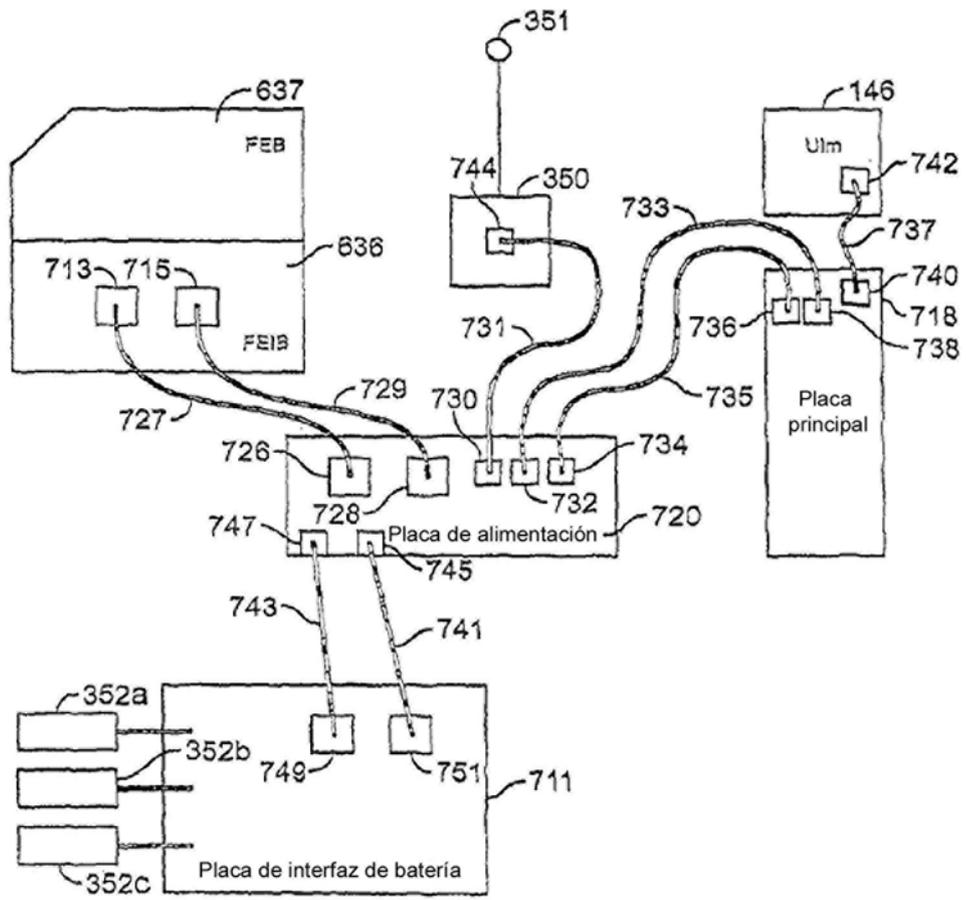


FIG. 23D

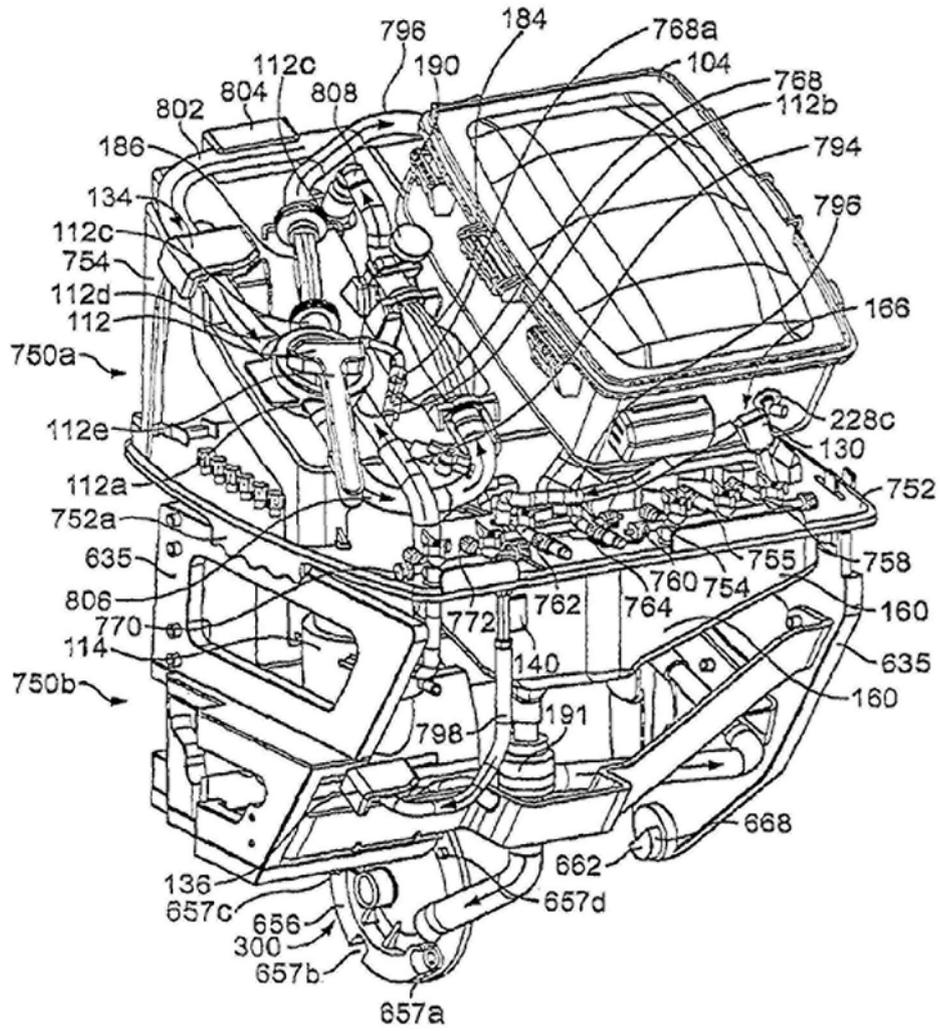


FIG. 24A

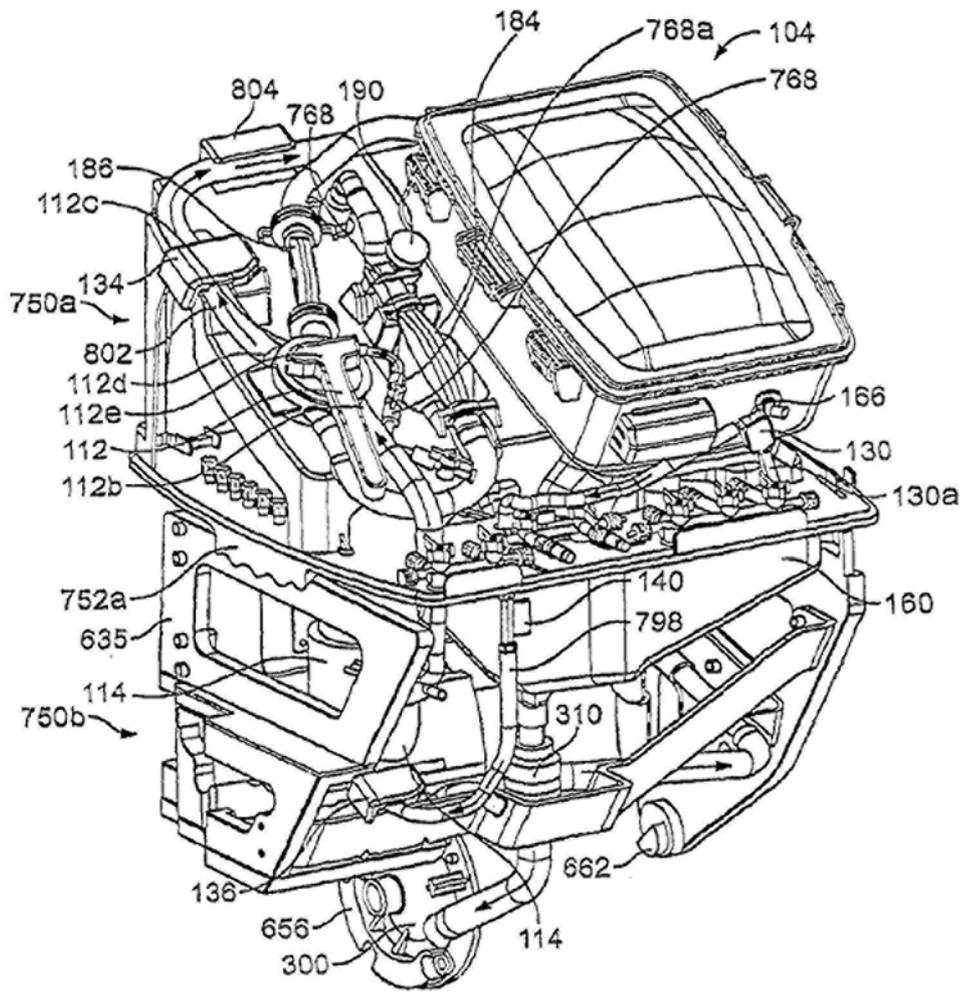


FIG. 24B

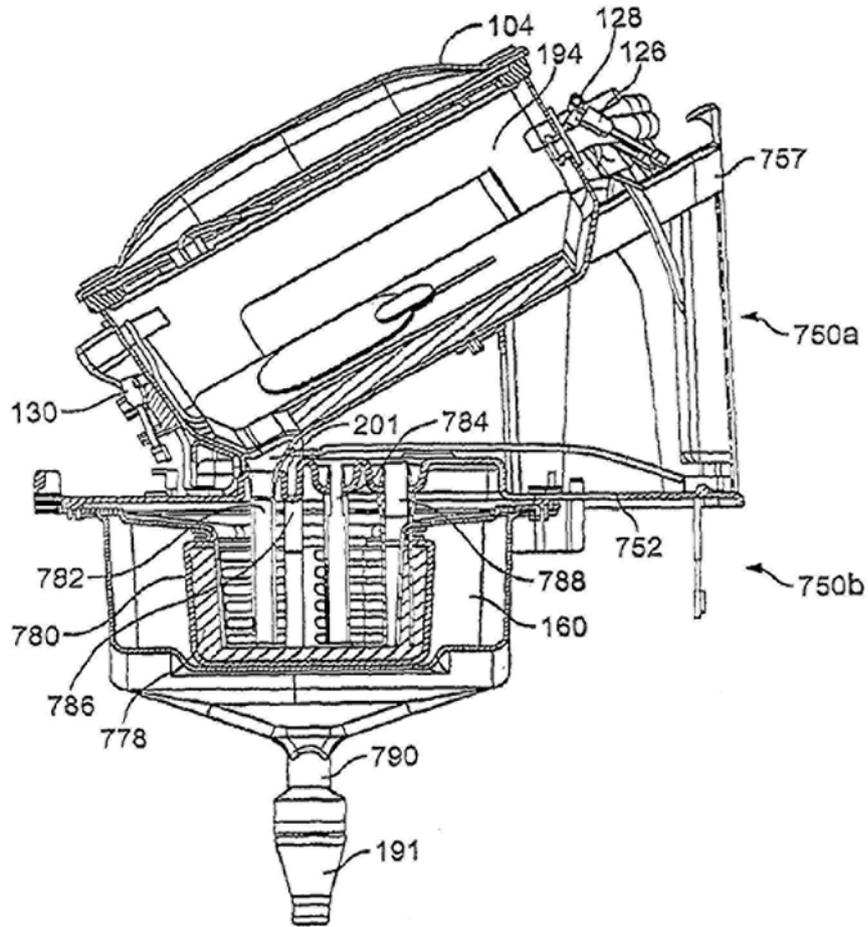


FIG. 24C

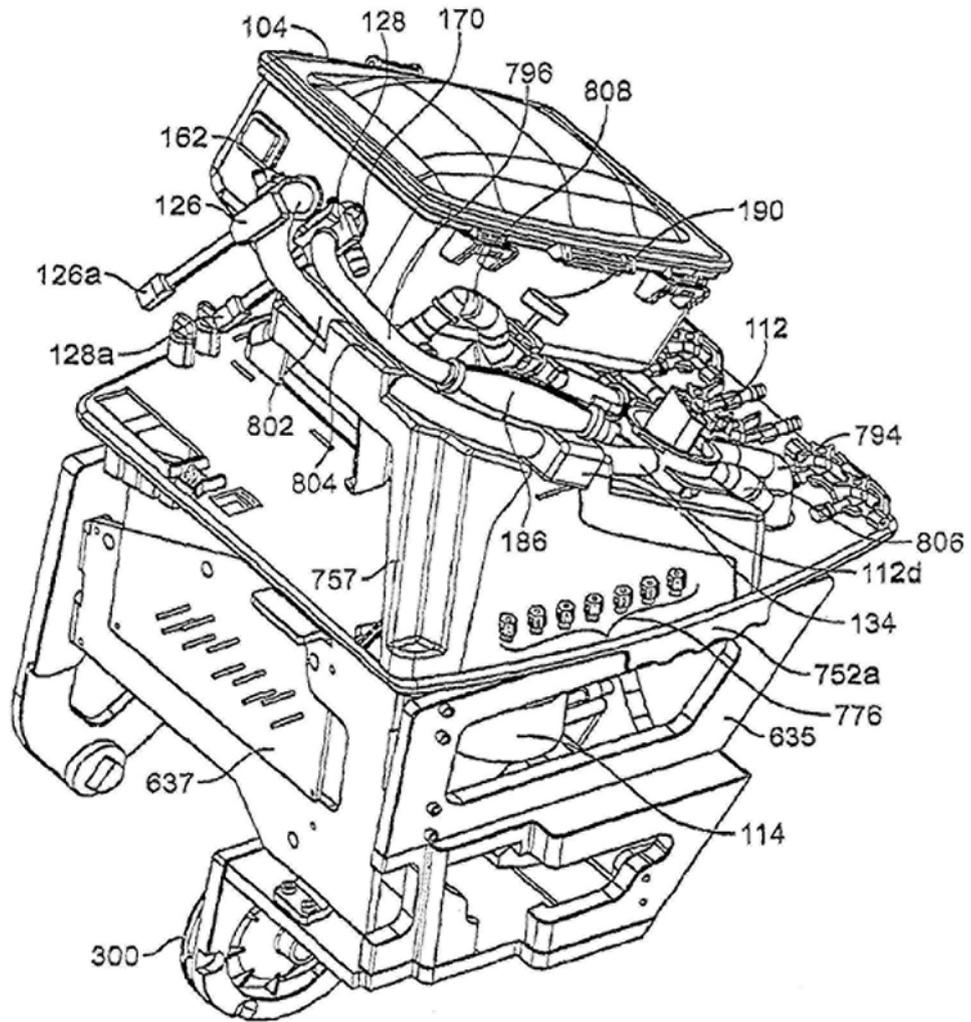


FIG. 24D

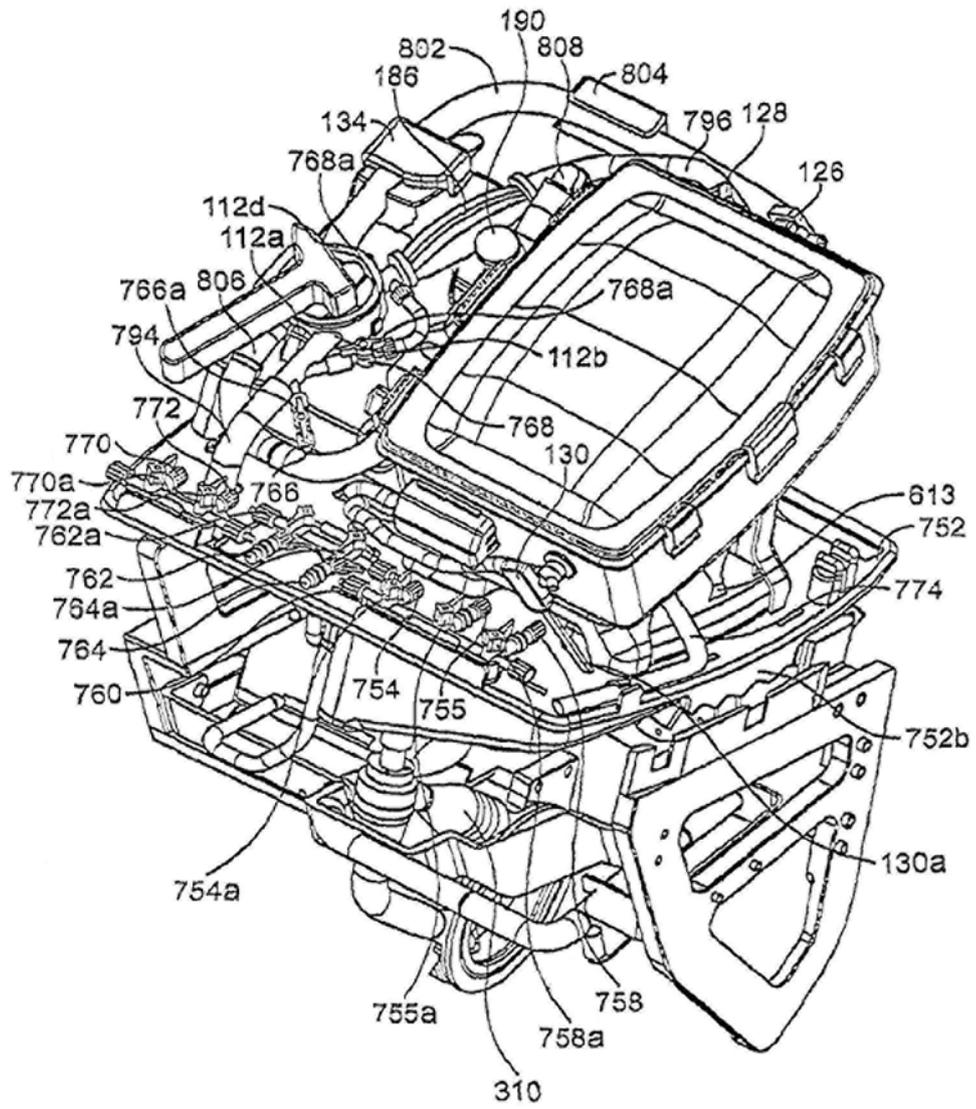


FIG. 24E

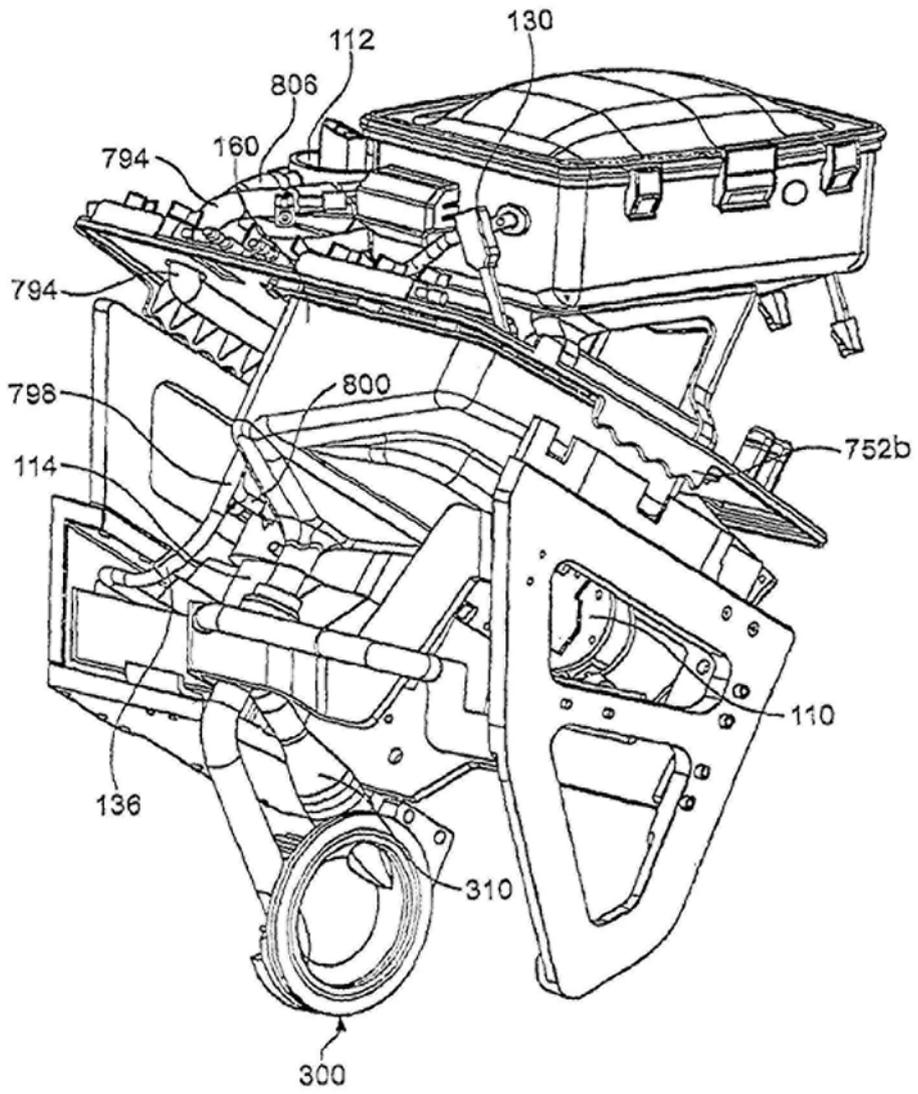


FIG. 25A

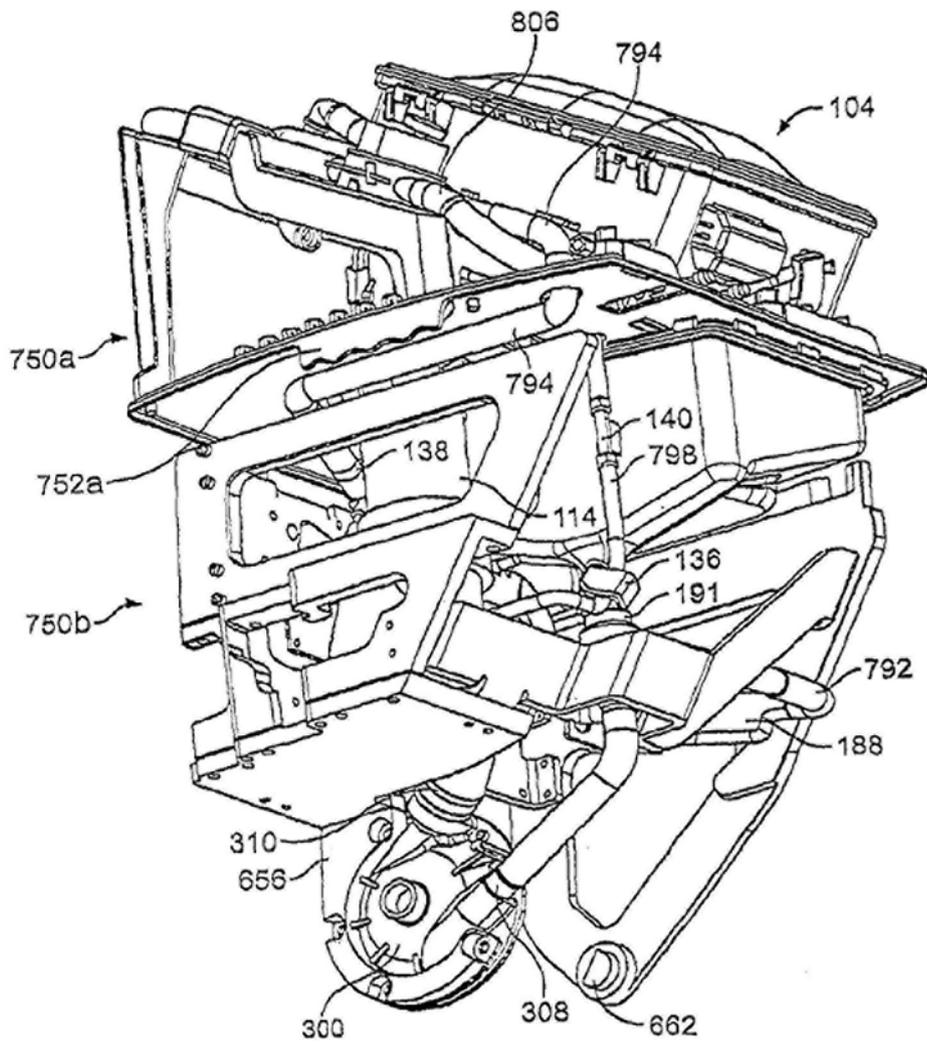


FIG. 25B

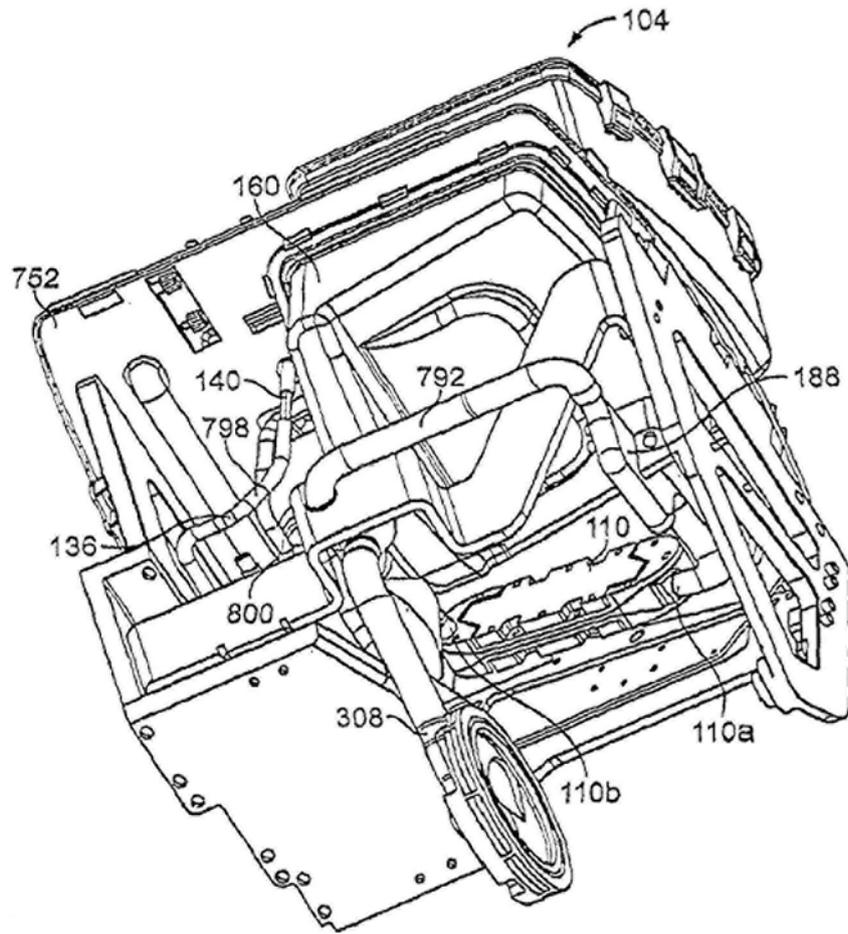


FIG. 25C

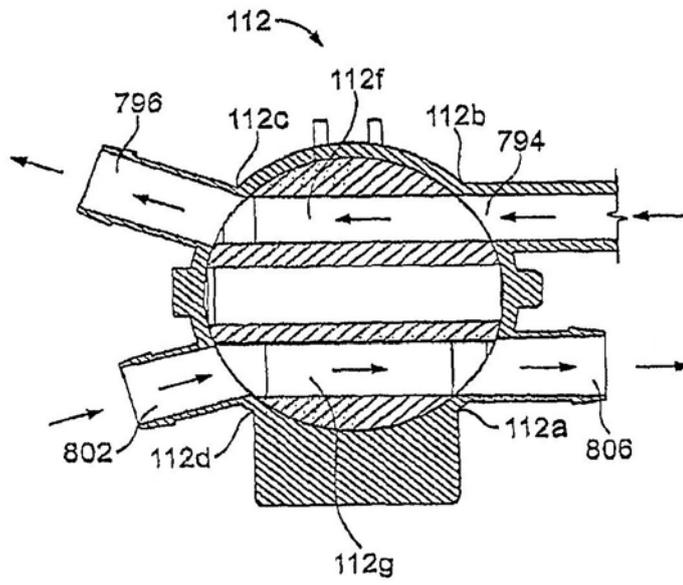


FIG. 26A

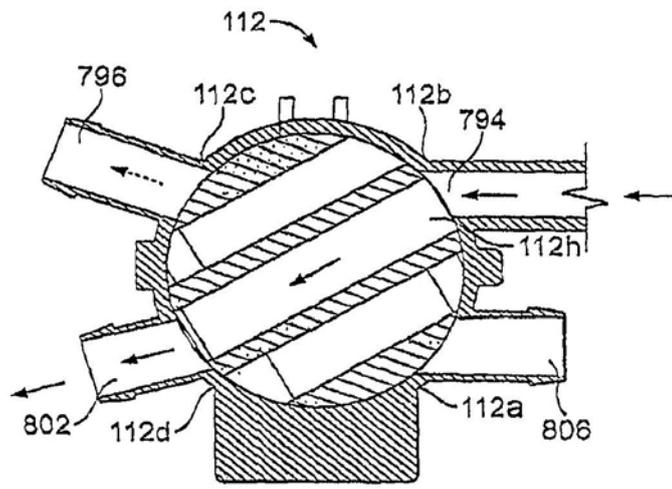


FIG. 26B

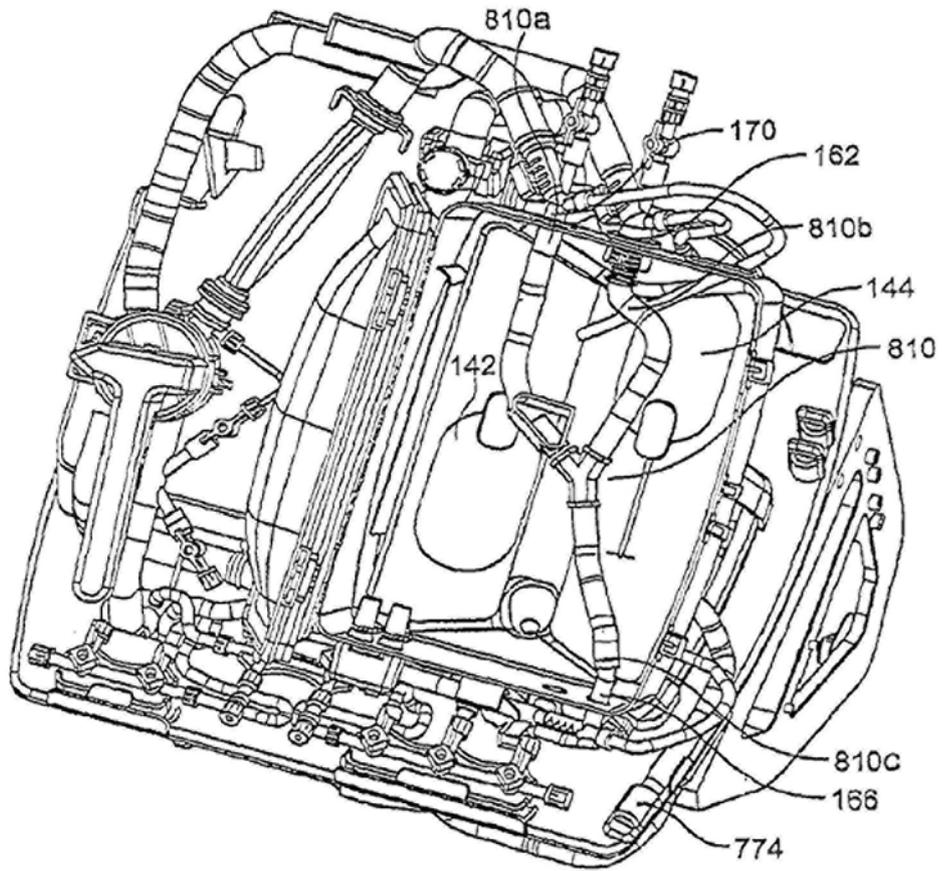


FIG. 27A

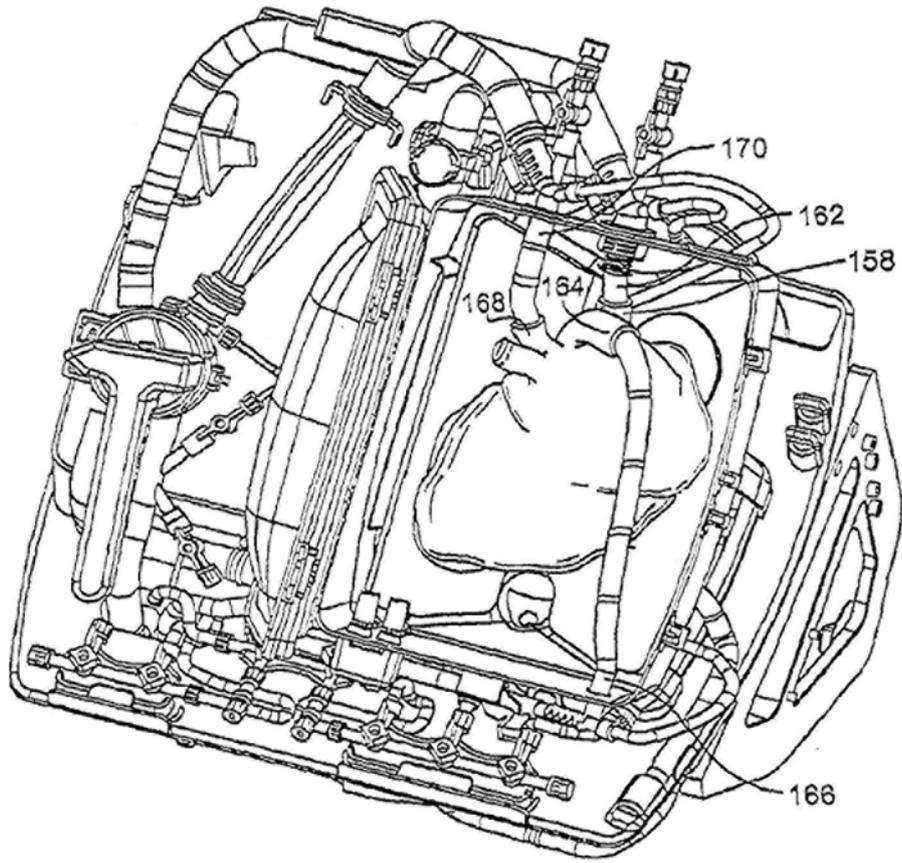


FIG. 27B

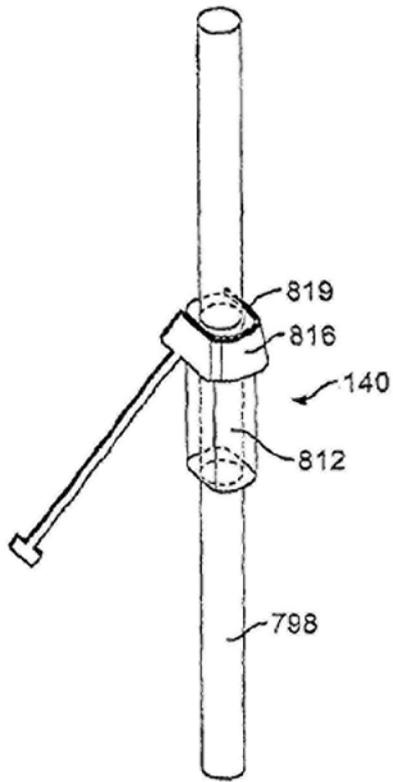


FIG. 28A

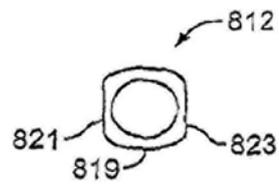
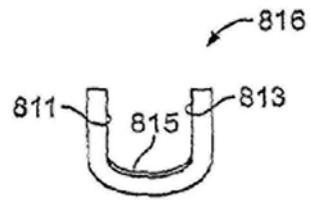


FIG. 28C

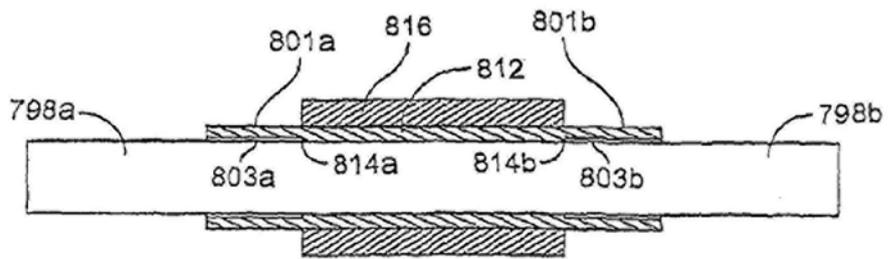


FIG. 28B

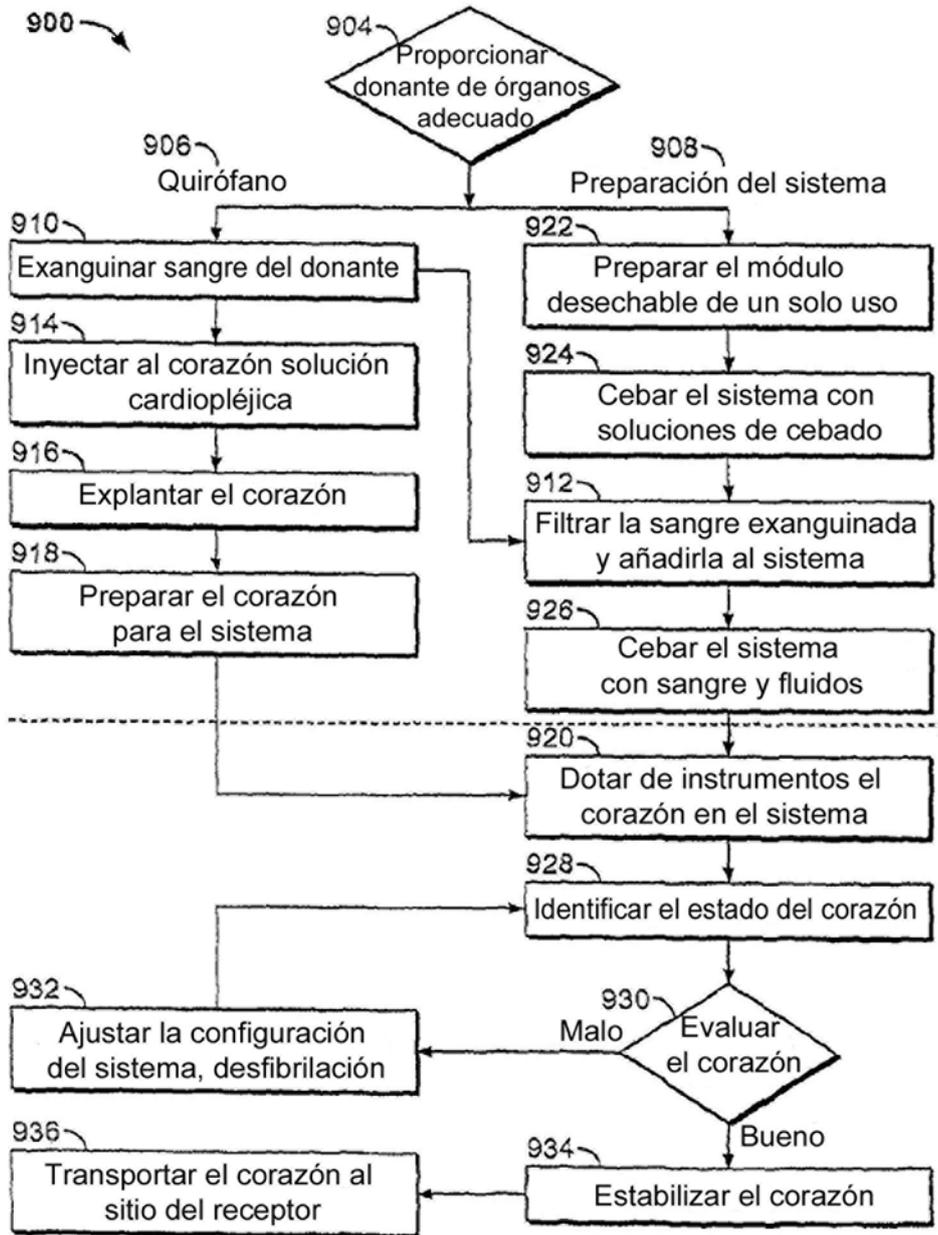


FIG. 29A

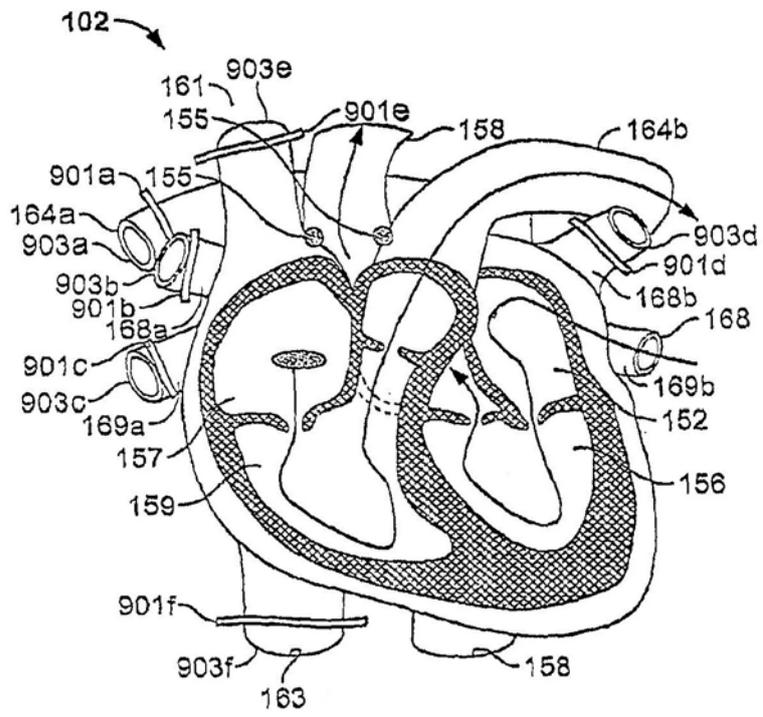


FIG. 29B

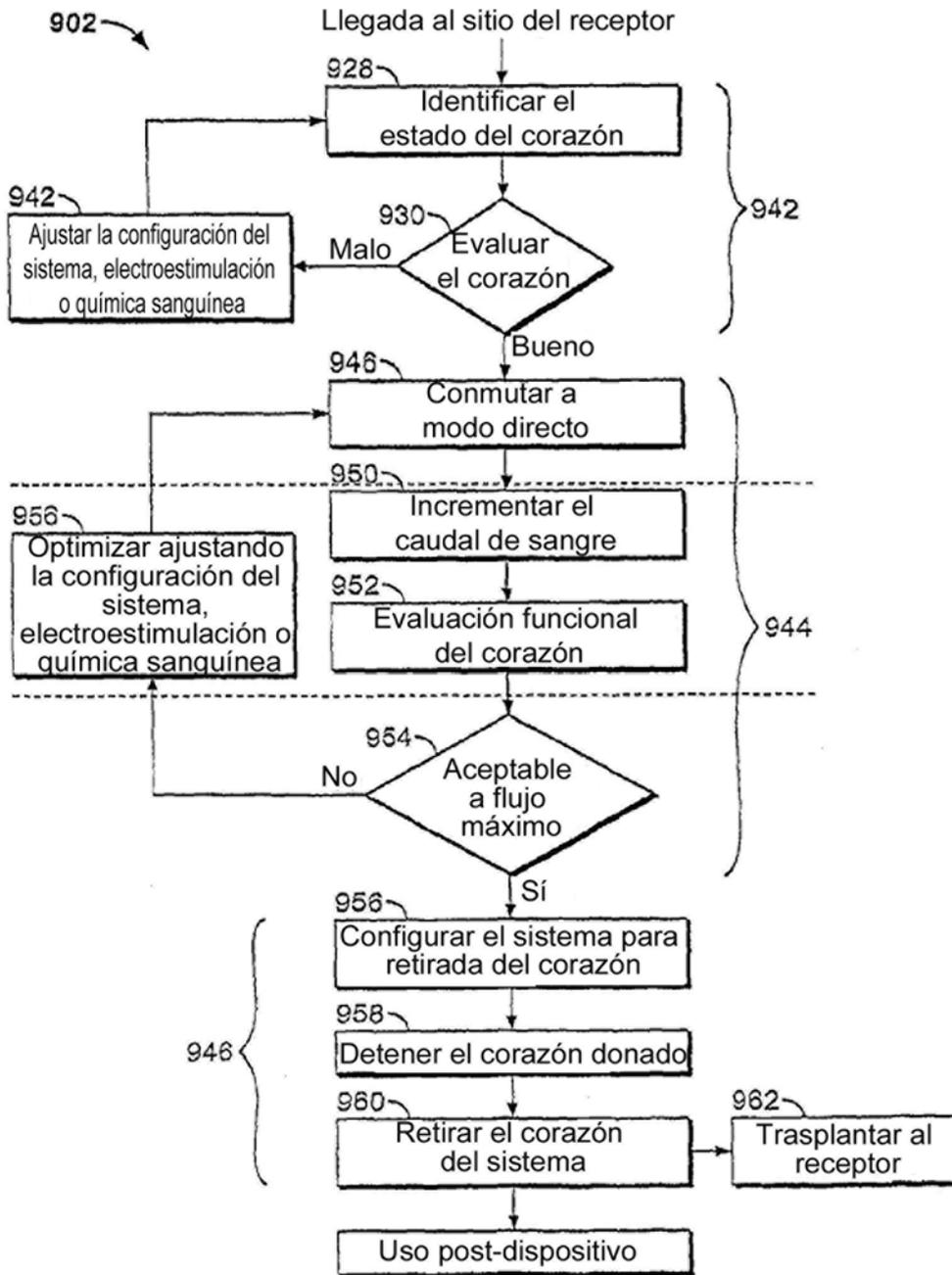


FIG. 30

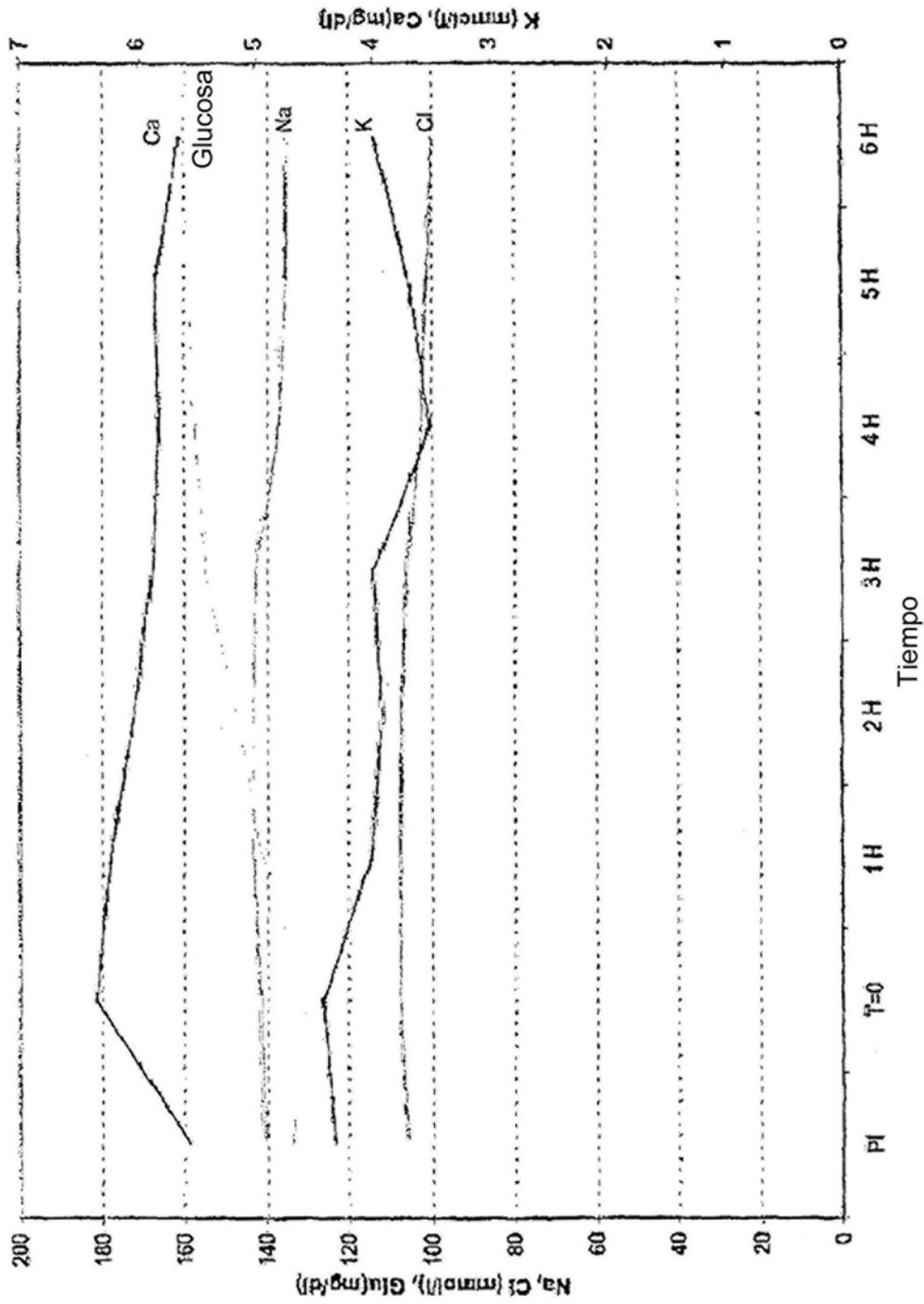


Fig. 31

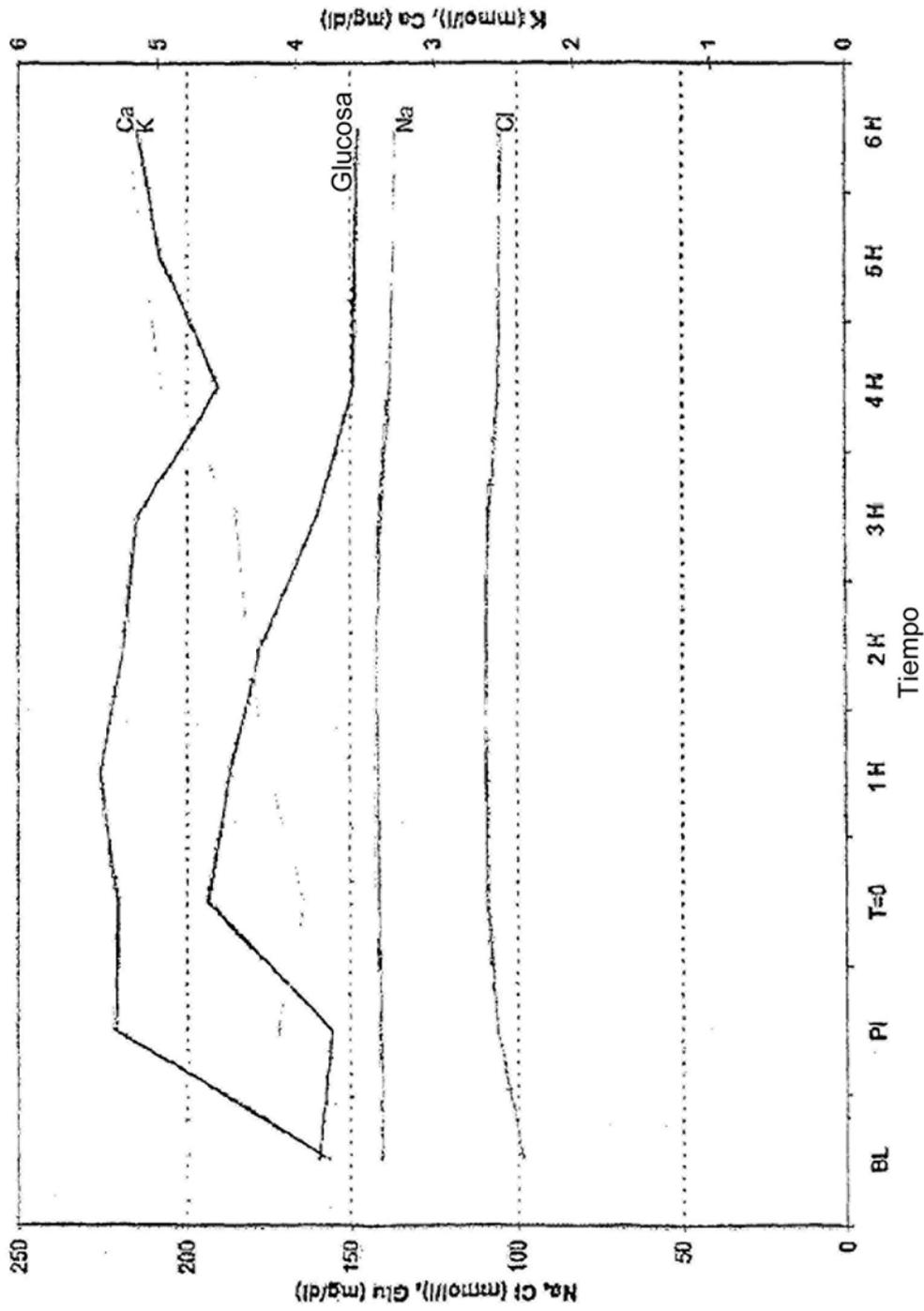


Fig. 32

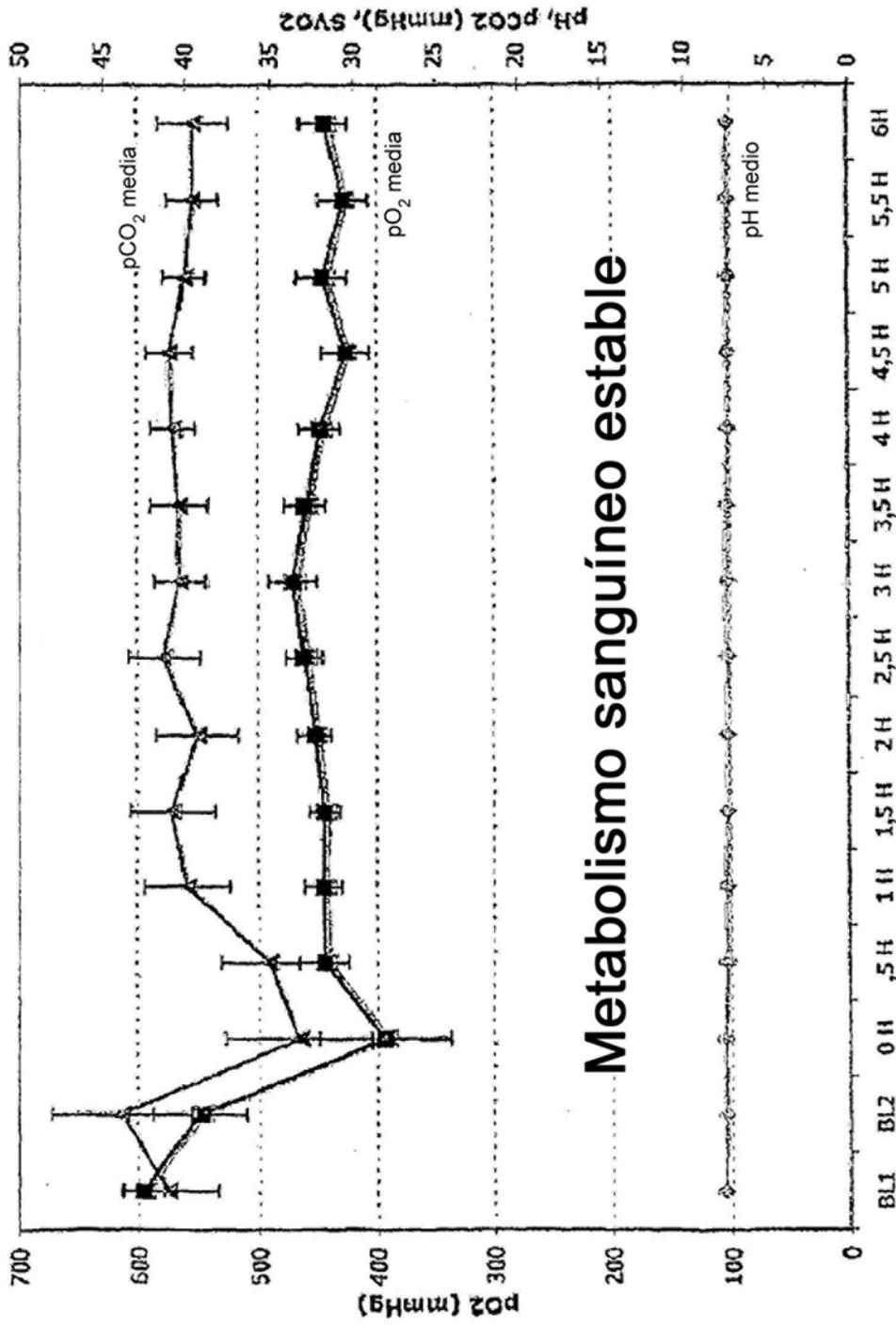


Fig. 33

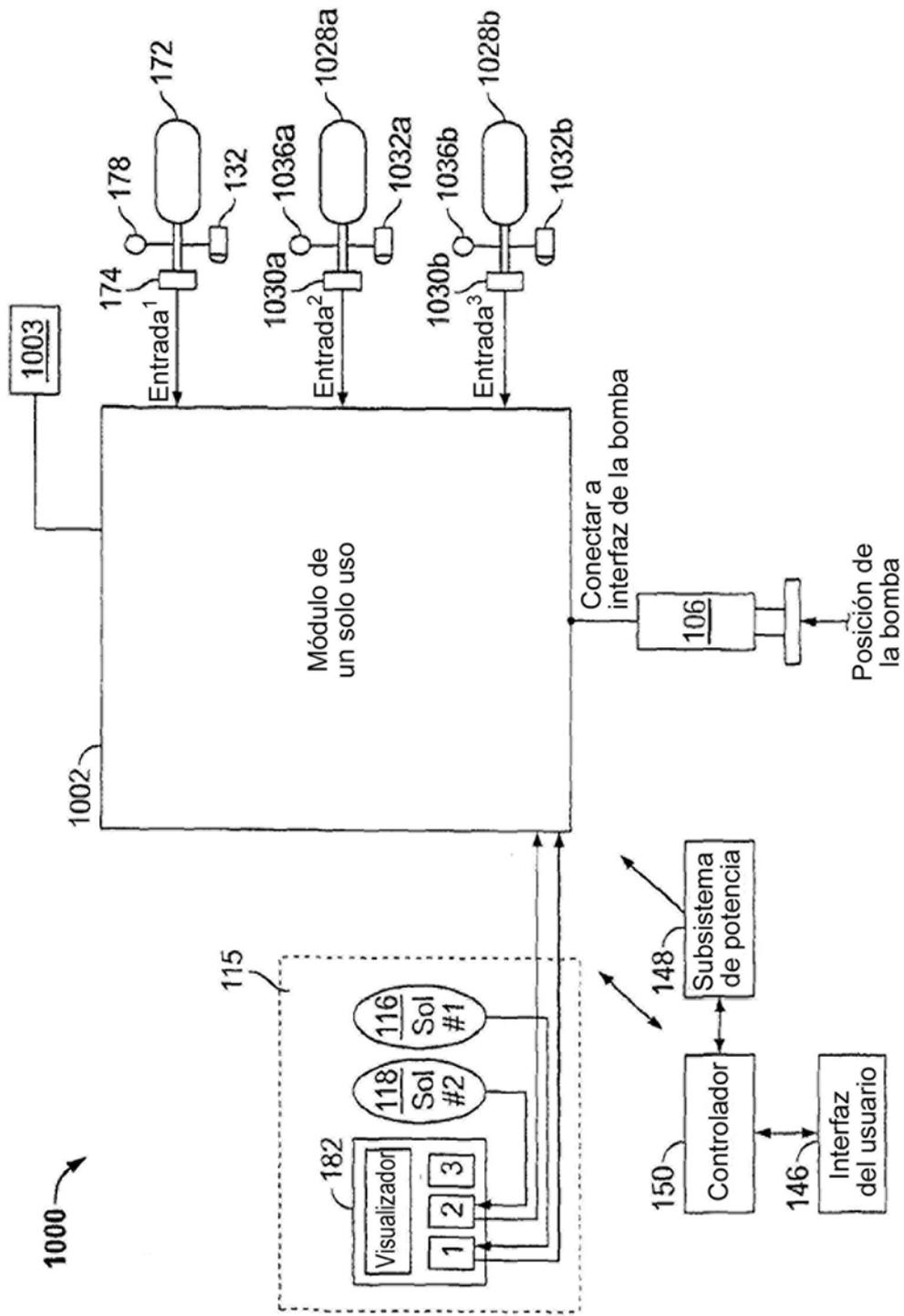
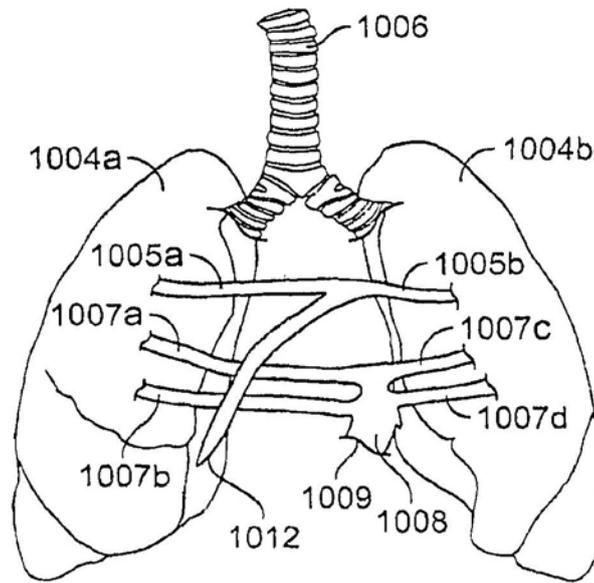
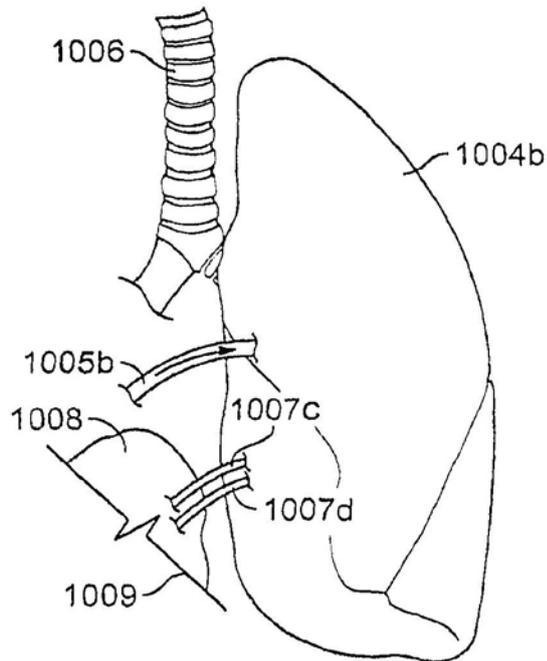


FIG. 34



**FIG. 35A**



**FIG. 35B**

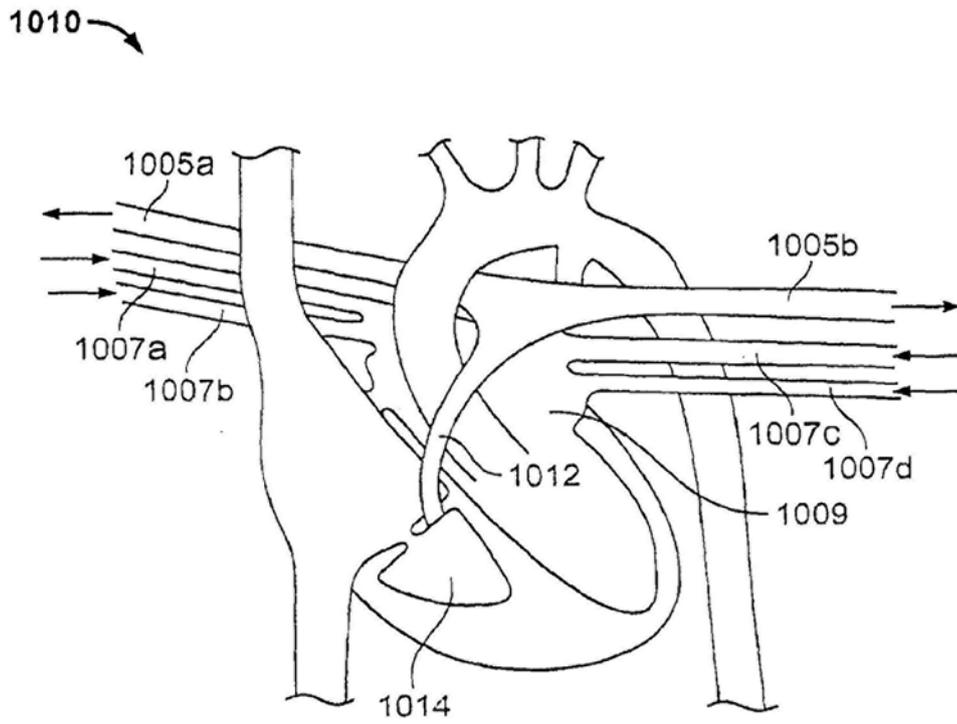


FIG. 36

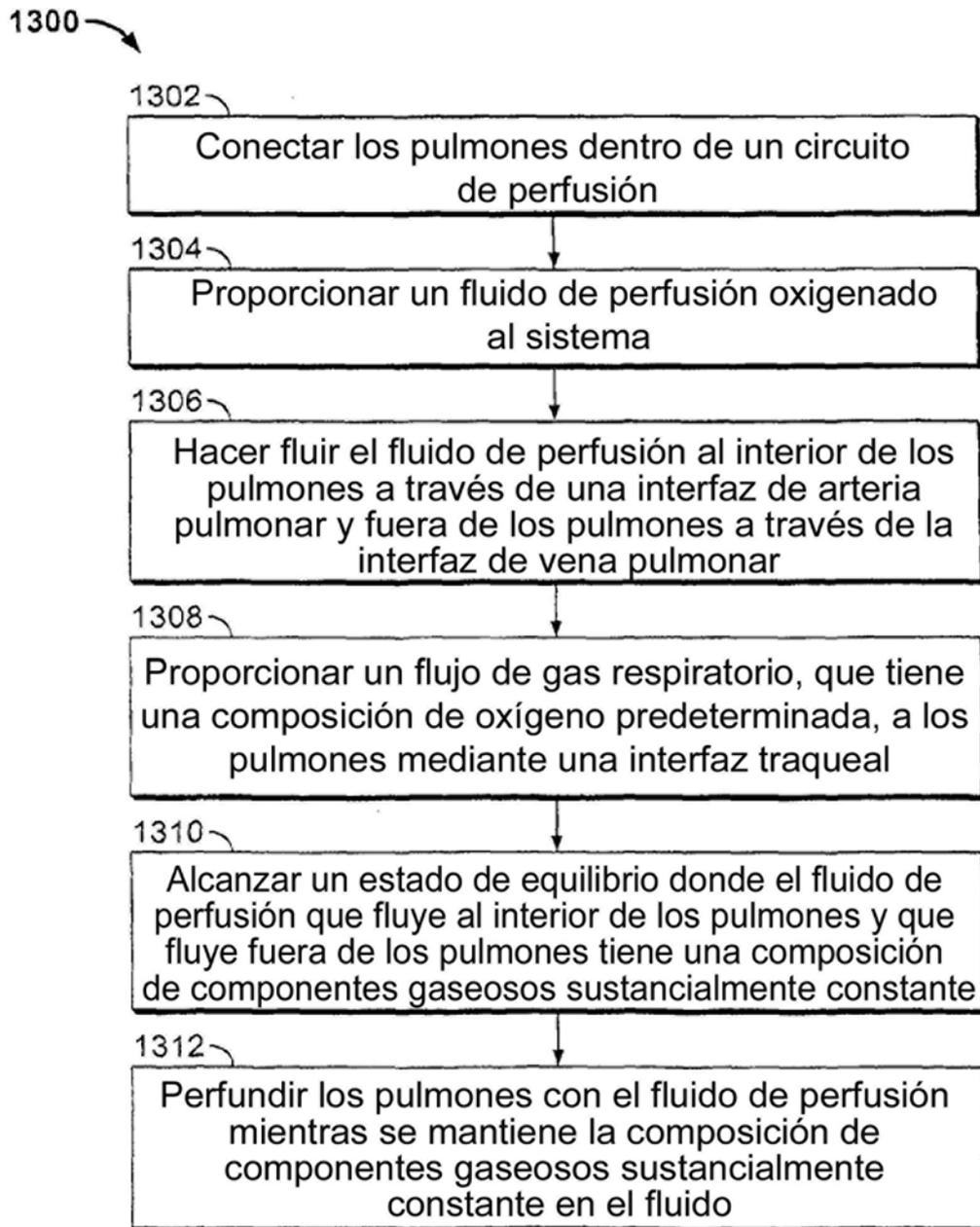


FIG. 37

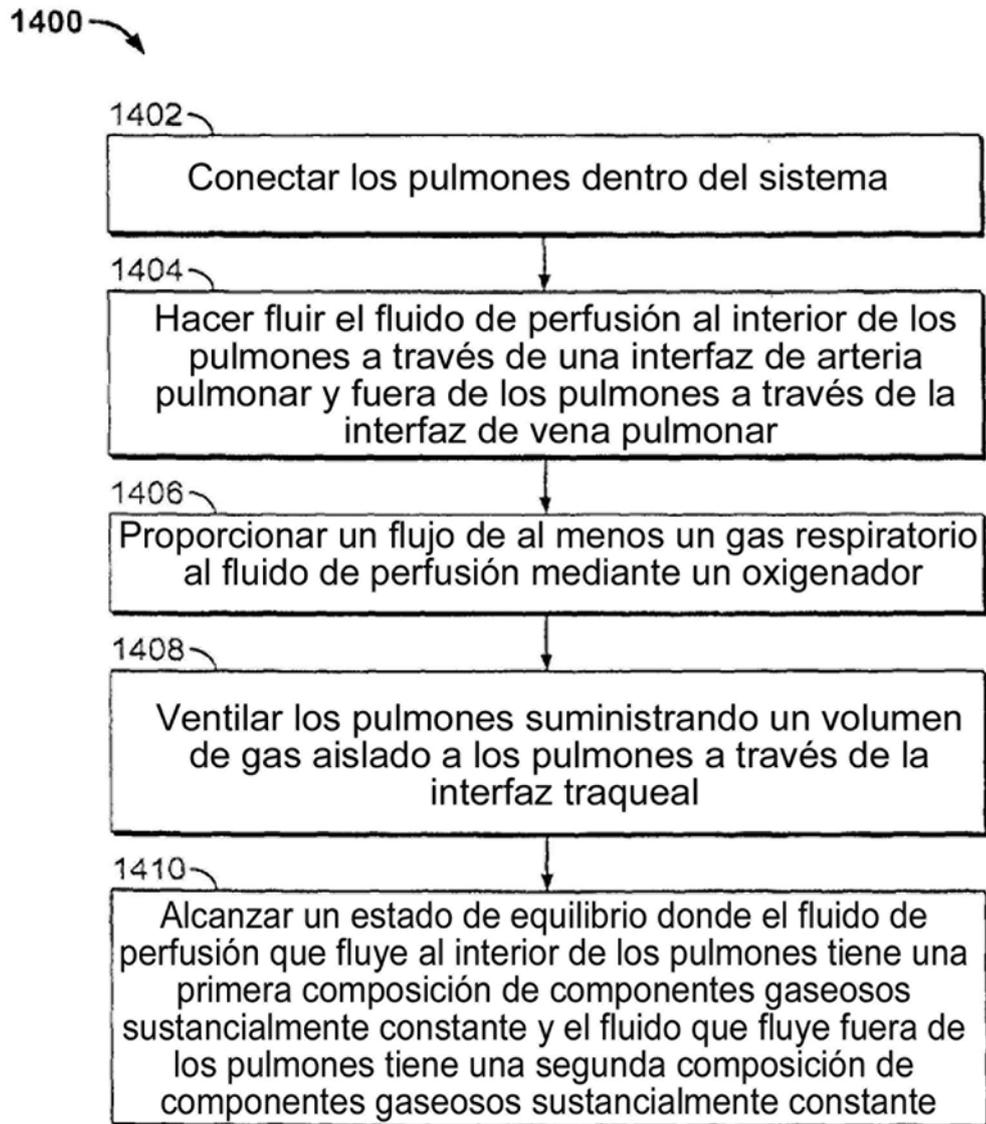


FIG. 38

4000	4002
<b>RADIÓMETRO ABL800 FLEX</b>	<b>RADIÓMETRO ABL800 FLEX</b>
ABL835 Informe del paciente Jeringa-S 95uL N° de muestra 04:39 PM 3/16/2007	ABL835 Informe del paciente Jeringa-S 95uL N° de muestra 04:43 PM 3/16/2007 2035
<b>Identificaciones</b> ID del paciente L-03-16-07 Apellidos del paciente 5:00 Nombre del paciente PF 2,15 Tipo de muestra Arterial T 36,9°C	<b>Identificaciones</b> ID del paciente L-03-16-07 Apellidos del paciente 5:00 Nombre del paciente PF 2,15 Tipo de muestra Venosa T 36,9°C
<b>Valores de gases sanguíneos</b> pH 7,247 [ - ] [pCO <sub>2</sub> 43,8 mmHg] [ - ] cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P) <sub>C</sub> 18,4 mmol/L 4000a [pO <sub>2</sub> 84,5 mmHg] [ - ] 4000b	<b>Valores de gases sanguíneos</b> pH 7,239 [ - ] [pCO <sub>2</sub> 44,6 mmHg] [ - ] cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P) <sub>C</sub> 18,4 mmol/L 4002a [pO <sub>2</sub> 83,9 mmHg] [ - ] 4002b
<b>Valores de oximetría</b> ctHb 7,6 g/dL [ - ] FO <sub>2</sub> Hb 93,5 % [ - ] Hct <sub>C</sub> 23,7 % [ - ] FCOHb 0,5 % [ - ] sO <sub>2</sub> 95,3 % [ - ] FHHb 4,6 % [ - ] FMetHb 1,4 % [ - ]	<b>Valores de oximetría</b> ctHb 7,5 g/dL [ - ] FO <sub>2</sub> Hb 93,2 % [ - ] Hct <sub>C</sub> 23,5 % [ - ] FCOHb 0,4 % [ - ] sO <sub>2</sub> 94,7 % [ - ] FHHb 5,2 % [ - ] FMetHb 1,2 % [ - ]
<b>Valores de electrolitos</b> cNa <sup>+</sup> 149 mmol/L [ - ] cK <sup>+</sup> 4,2 mmol/L [ - ] cCl <sup>-</sup> 107 mmol/L [ - ] cCa <sup>2+</sup> 3,39 mg/dL [ - ]	<b>Valores de electrolitos</b> cNa <sup>+</sup> 149 mmol/L [ - ] cK <sup>+</sup> 4,2 mmol/L [ - ] cCl <sup>-</sup> 106 mmol/L [ - ] cCa <sup>2+</sup> 3,39 mg/dL [ - ]
<b>Valores de metabolitos</b> cGlu 446 mg/dL [ - ] cLac 14,3 mmol/L [ - ] ctBil 12 μmol/L [ - ]	<b>Valores de metabolitos</b> cGlu 456 mg/dL [ - ] cLac 14,5 mmol/L [ - ] ctBil 13 μmol/L [ - ]
<b>Valores corregidos por temperatura</b> pH(T) <sub>C</sub> 7,248 pCO <sub>2</sub> (T) <sub>C</sub> 43,8 mmHg pO <sub>2</sub> (T) <sub>C</sub> 84,0 mmHg	<b>Valores corregidos por temperatura</b> pH(T) <sub>C</sub> 7,240 pCO <sub>2</sub> (T) <sub>C</sub> 44,4 mmHg pO <sub>2</sub> (T) <sub>C</sub> 83,4 mmHg
<b>Estado de oxígeno</b> ctO <sub>2</sub> C 10,1 Vol% p50 <sub>C</sub> 29,39 mmHg	<b>Estado de oxígeno</b> ctO <sub>2</sub> C 10,0 Vol% p50 <sub>C</sub> 30,78 mmHg
<b>Estado de ácido base</b> cBase(Ecf) <sub>C</sub> -7,6 mmol/L cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P.st) <sub>C</sub> 18,0 mmol/L	<b>Estado de ácido base</b> cBase(Ecf) <sub>C</sub> -7,7 mmol/L cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P.st) <sub>C</sub> 17,9 mmol/L
<b>Notas</b> C Valor(es) calculado(s) 0712: FhbF medición no posible	<b>Notas</b> C Valor(es) calculado(s) 0712: FhbF medición no posible
Impreso 4:41:24PM 07-03-16	Impreso 4:45:51PM 07-03-16

FIG. 39

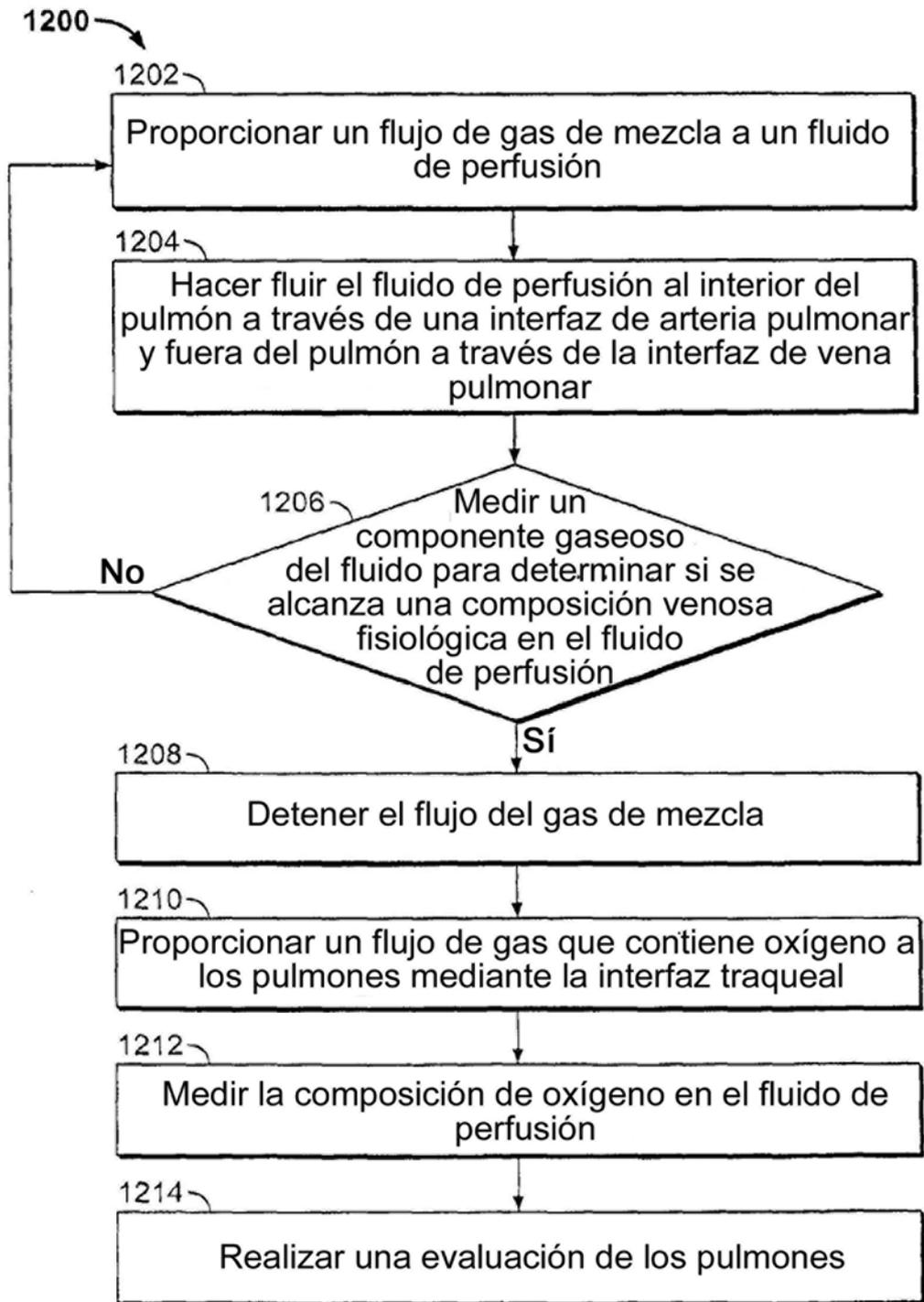


FIG. 40



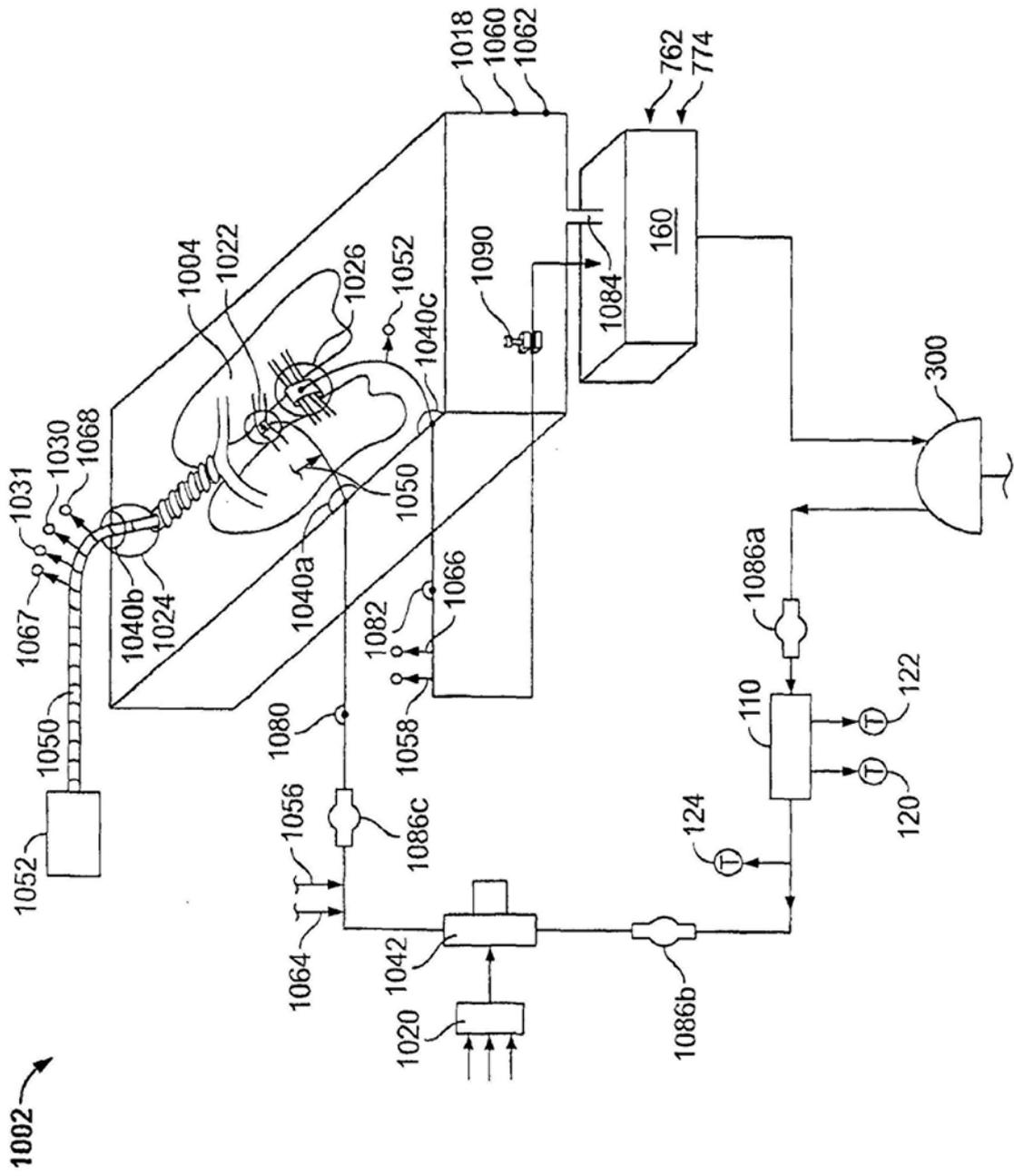


FIG. 42

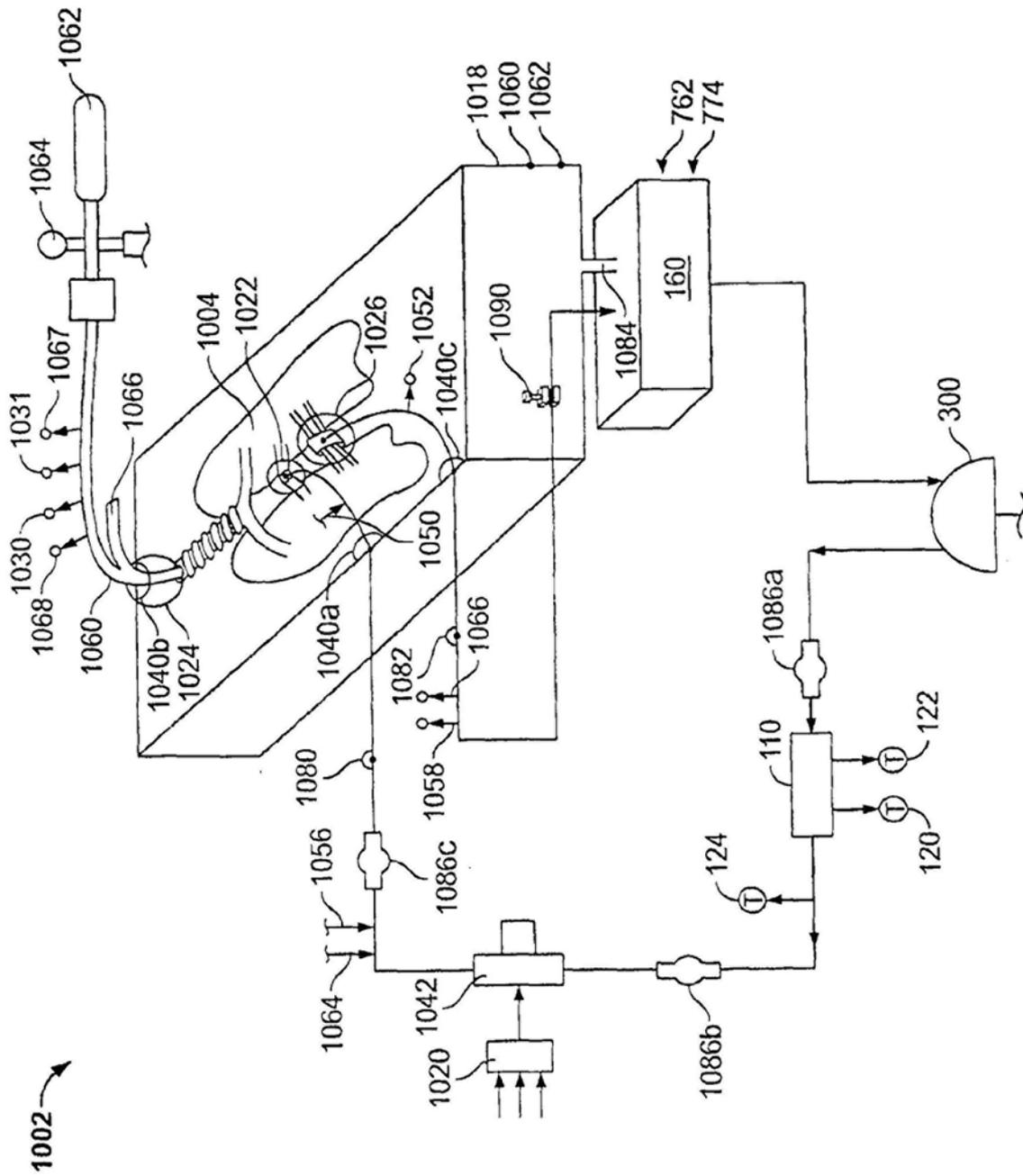


FIG. 43

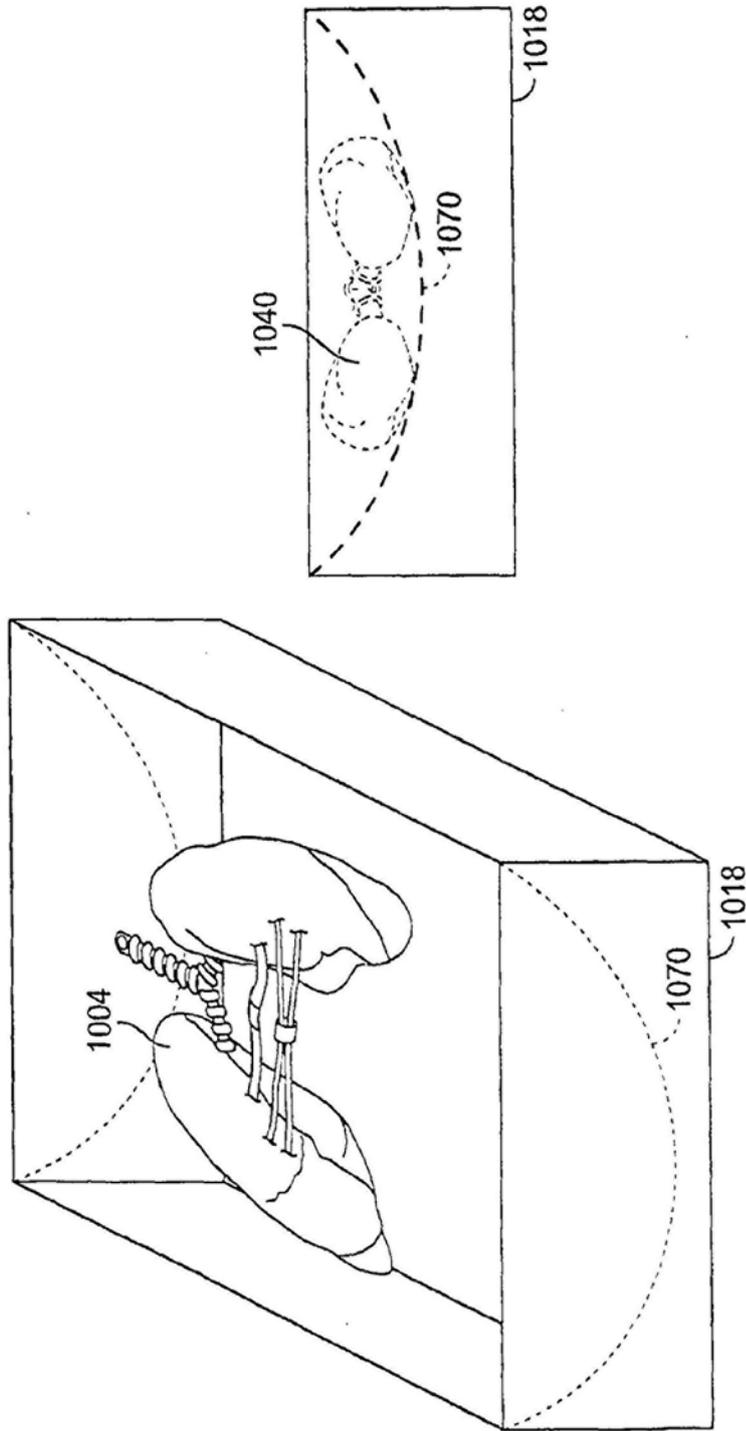


FIG. 44

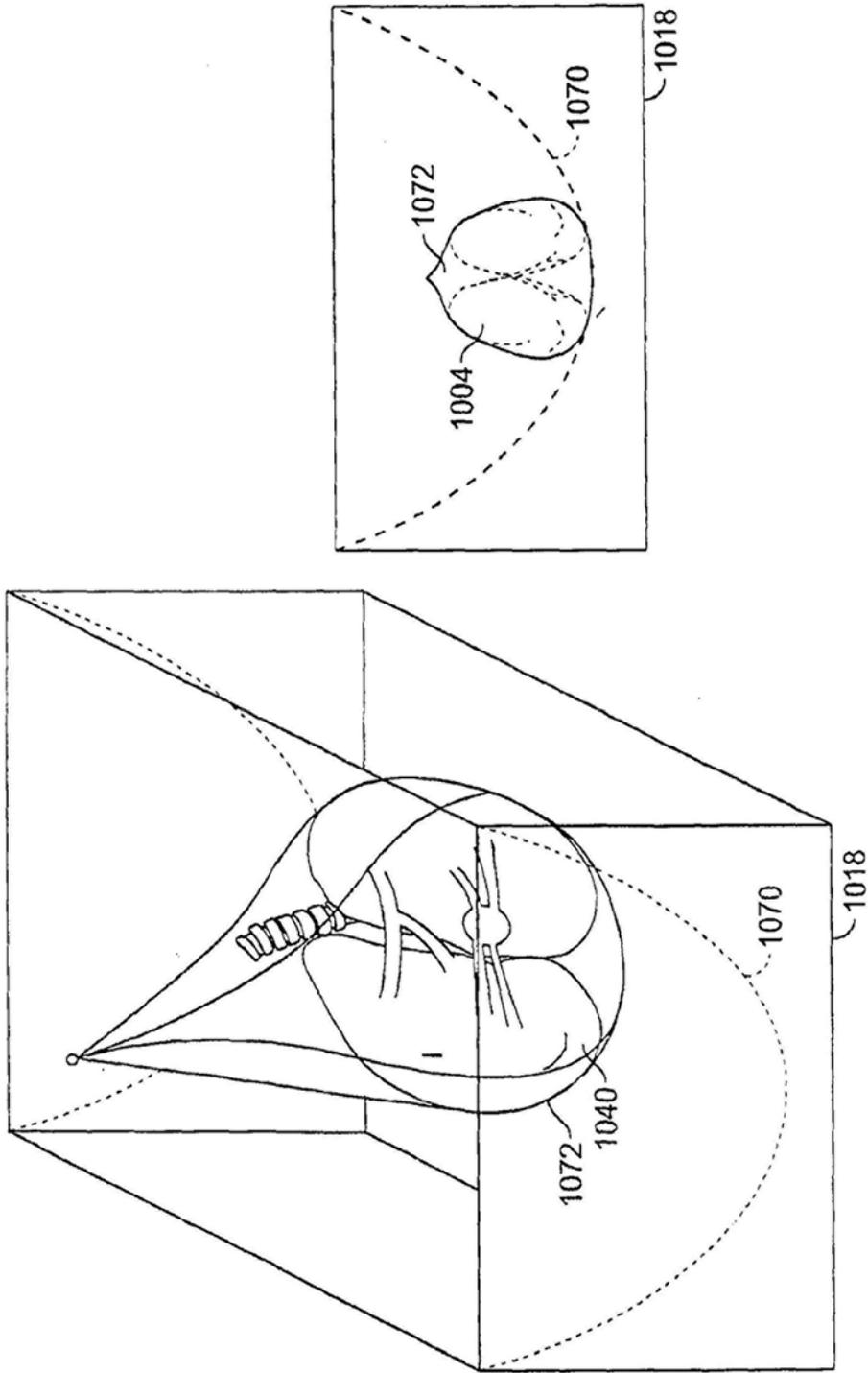


FIG. 45

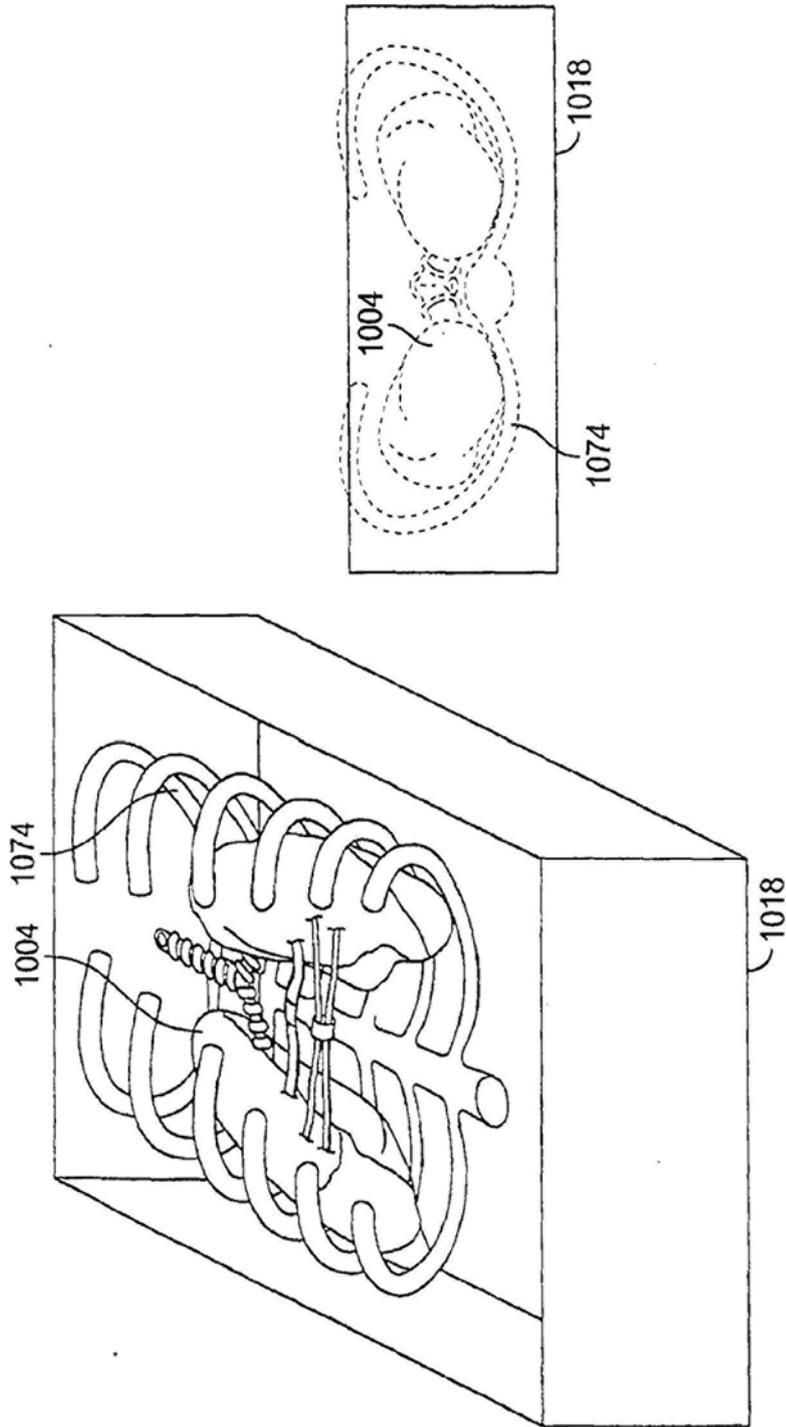


FIG. 46

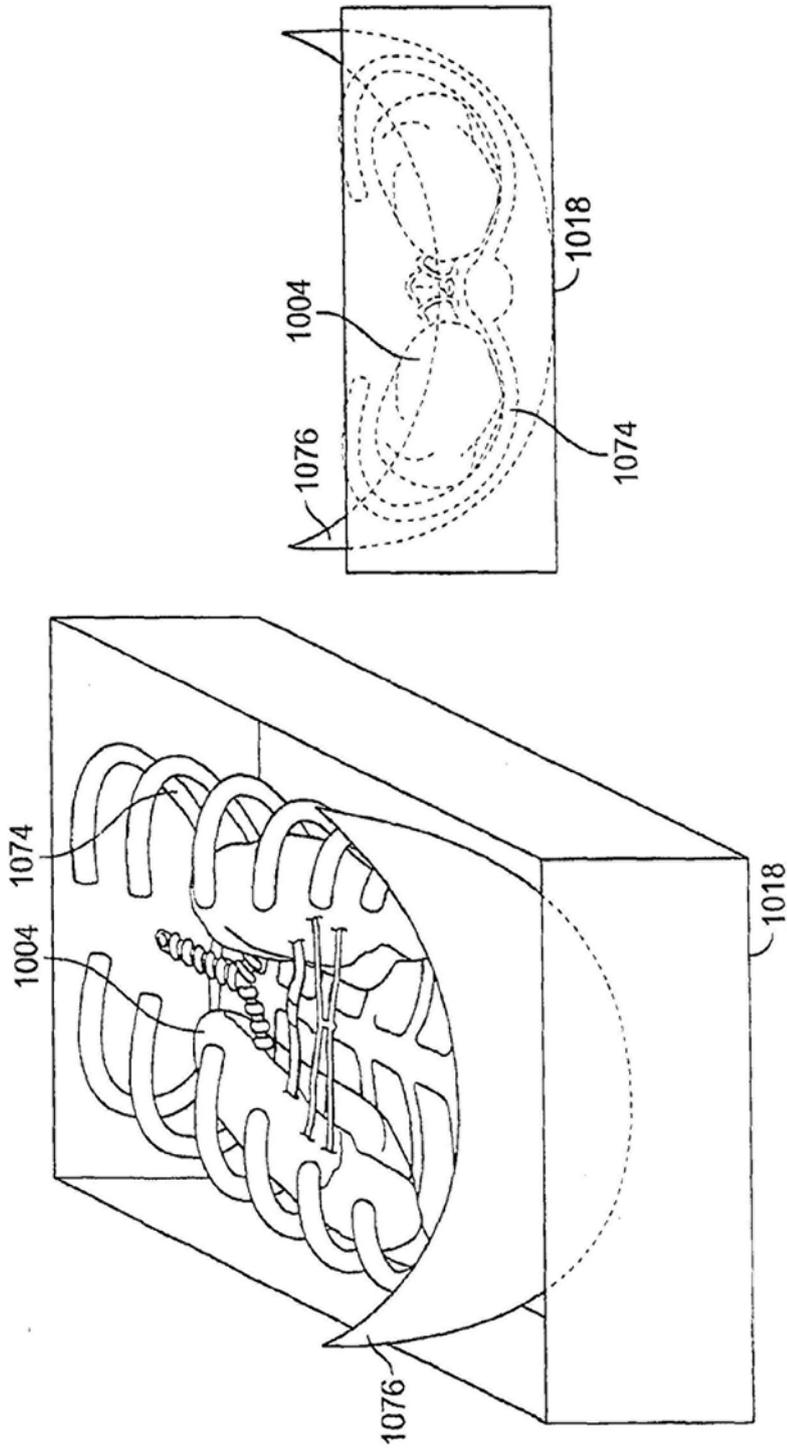


FIG. 47

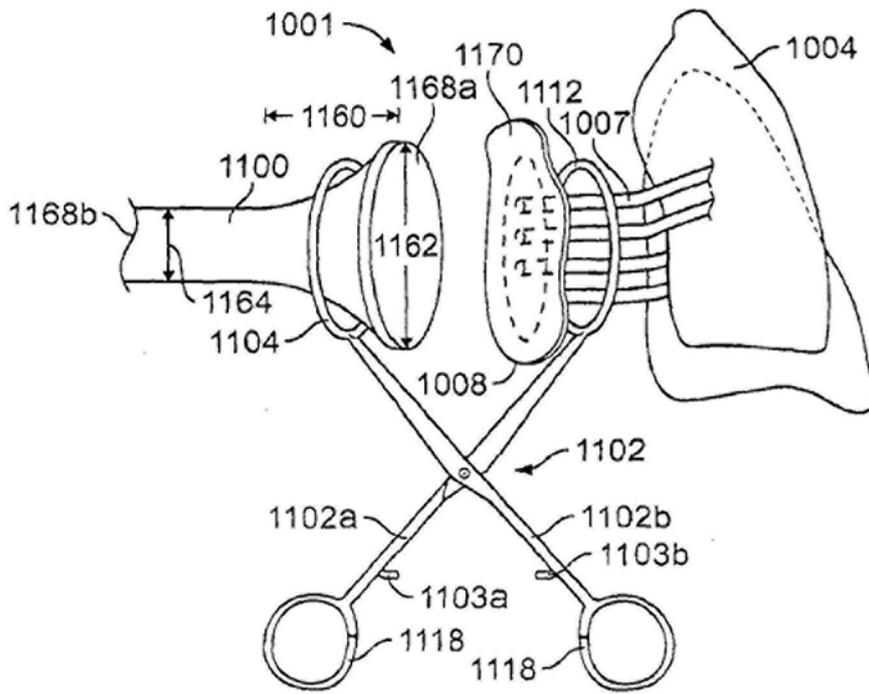


FIG. 48A

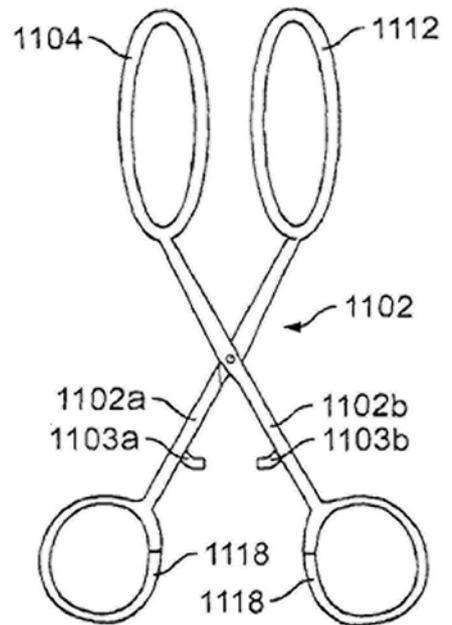


FIG. 48B

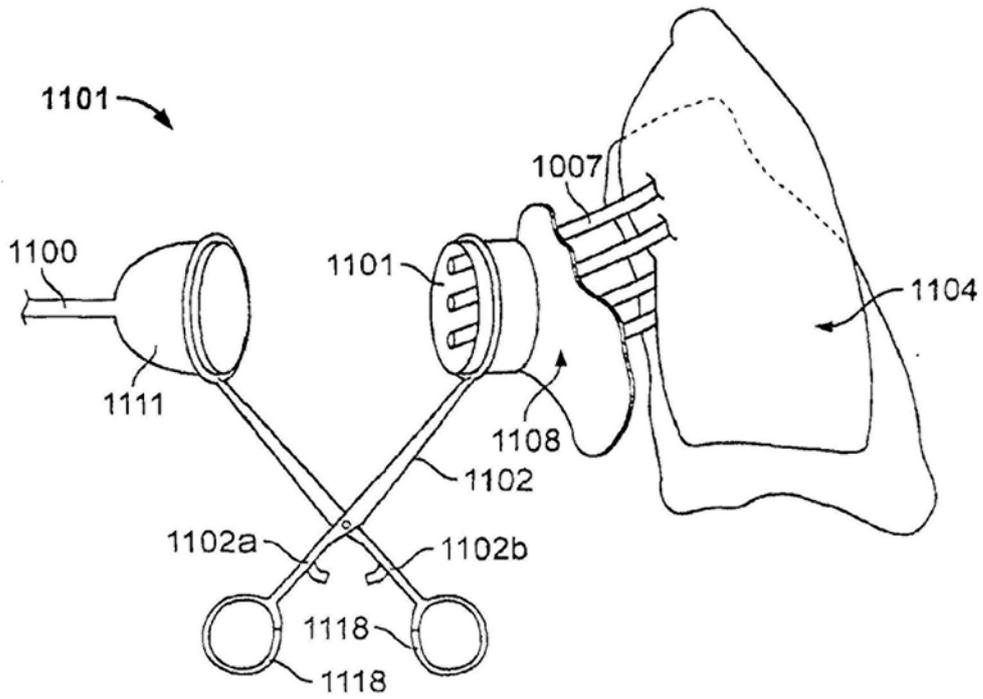


FIG. 49A

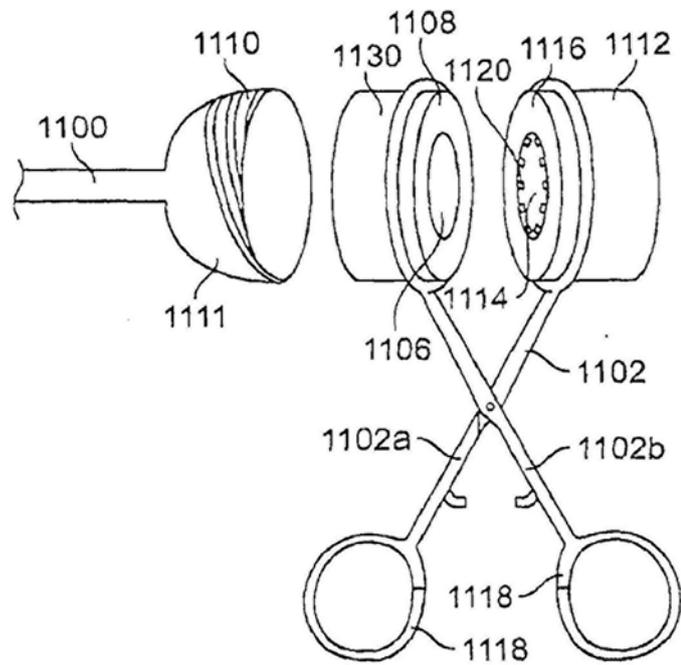


FIG. 49B

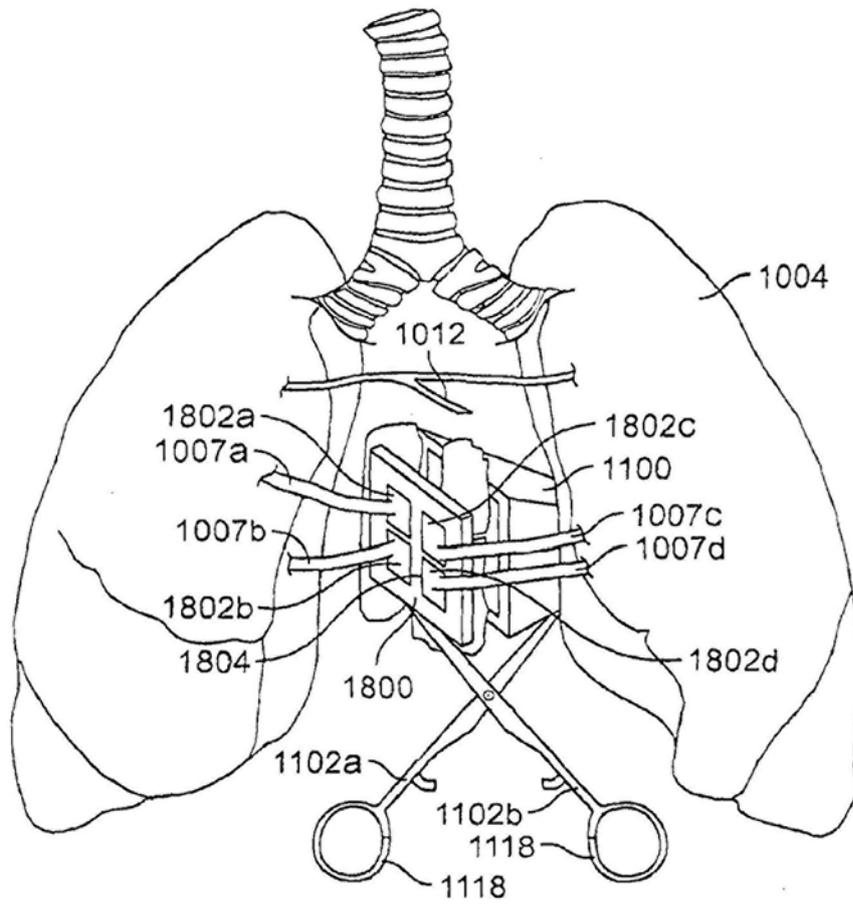


FIG. 50A

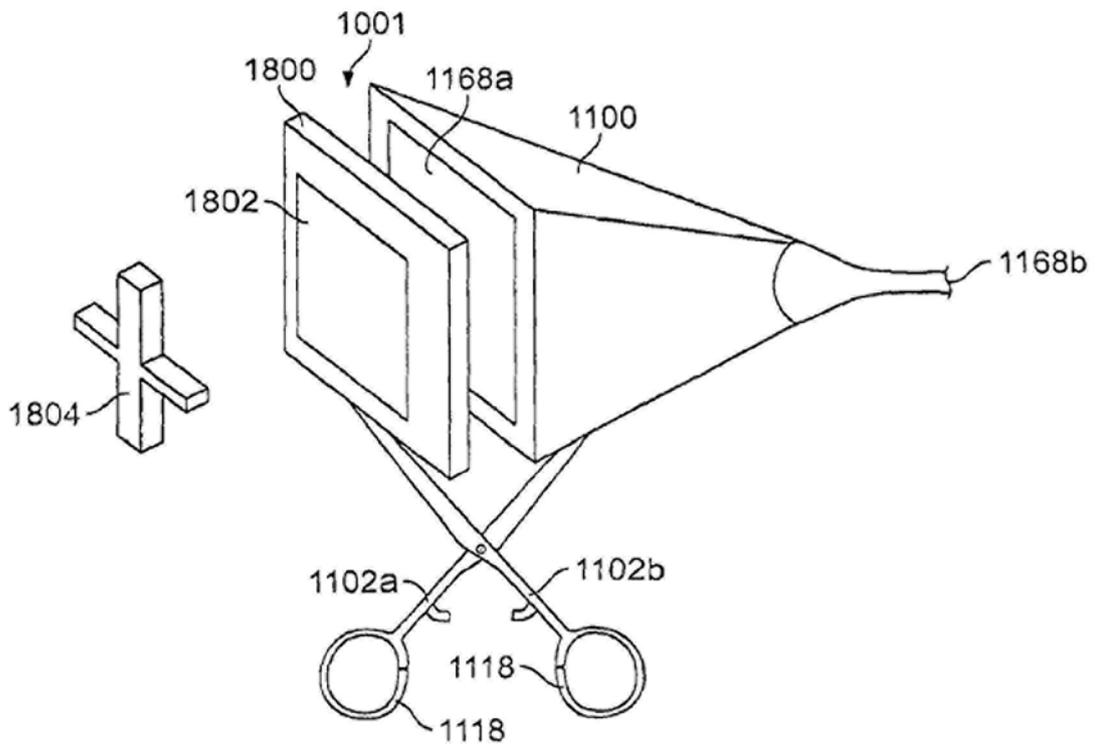


FIG. 50B

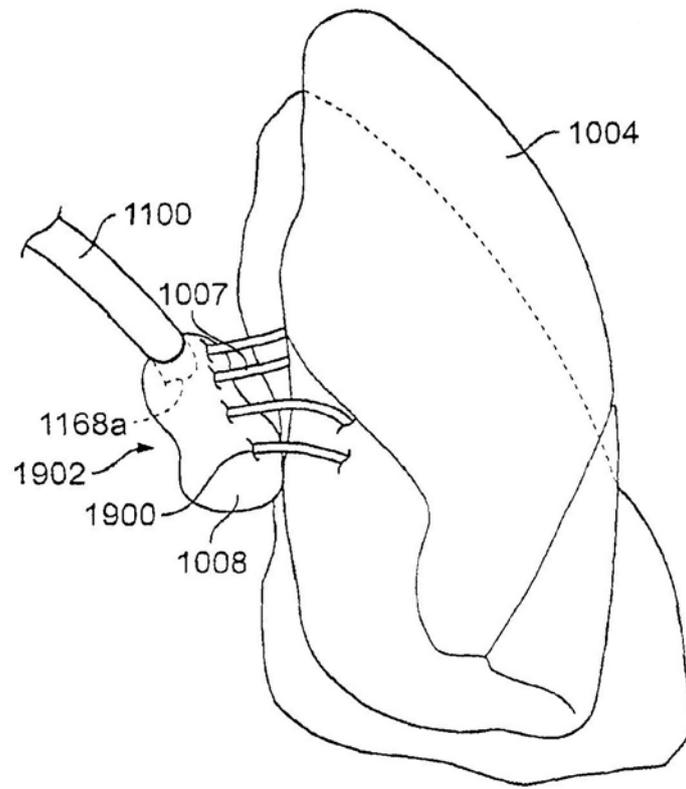


FIG. 51A

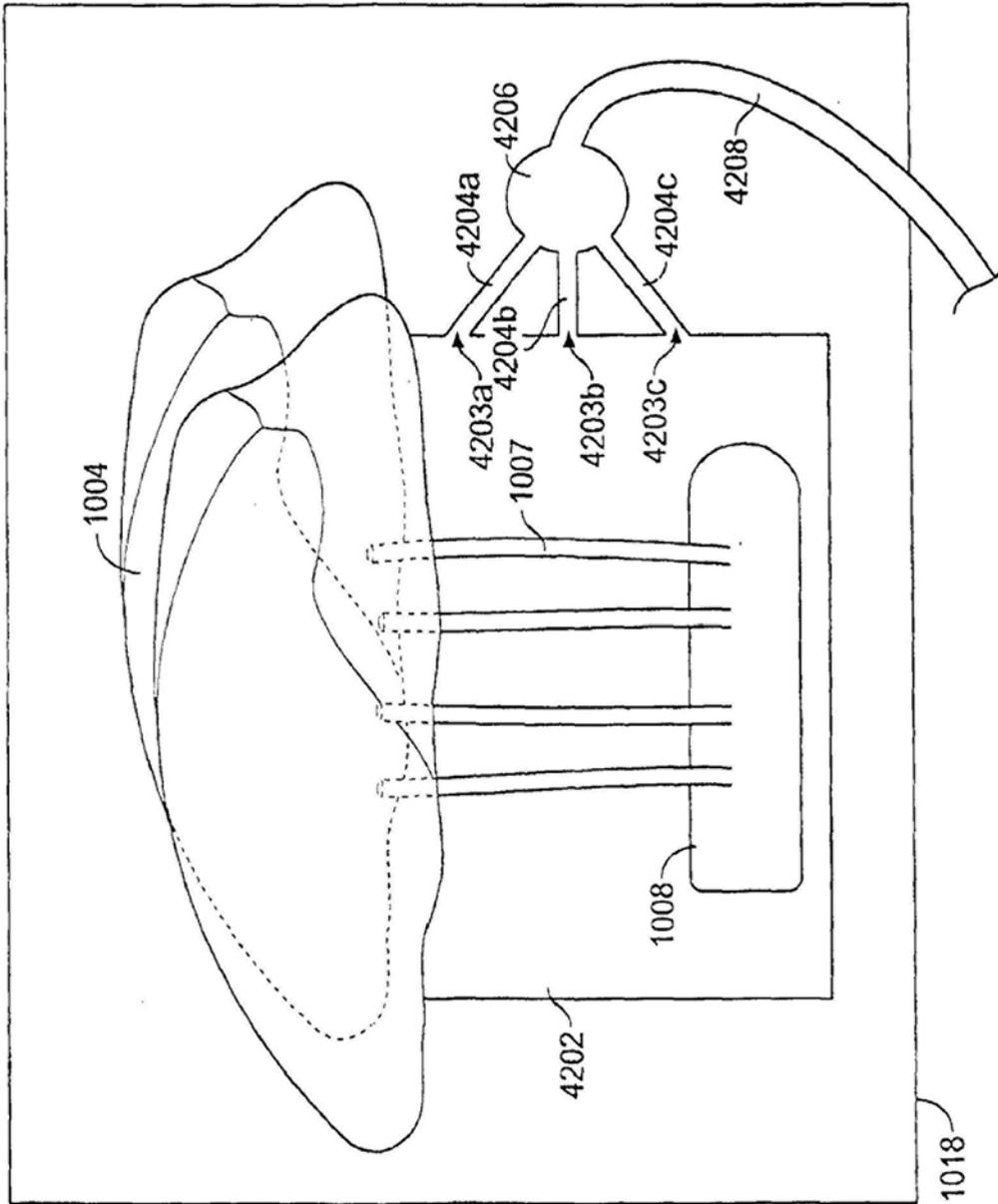


FIG. 51B

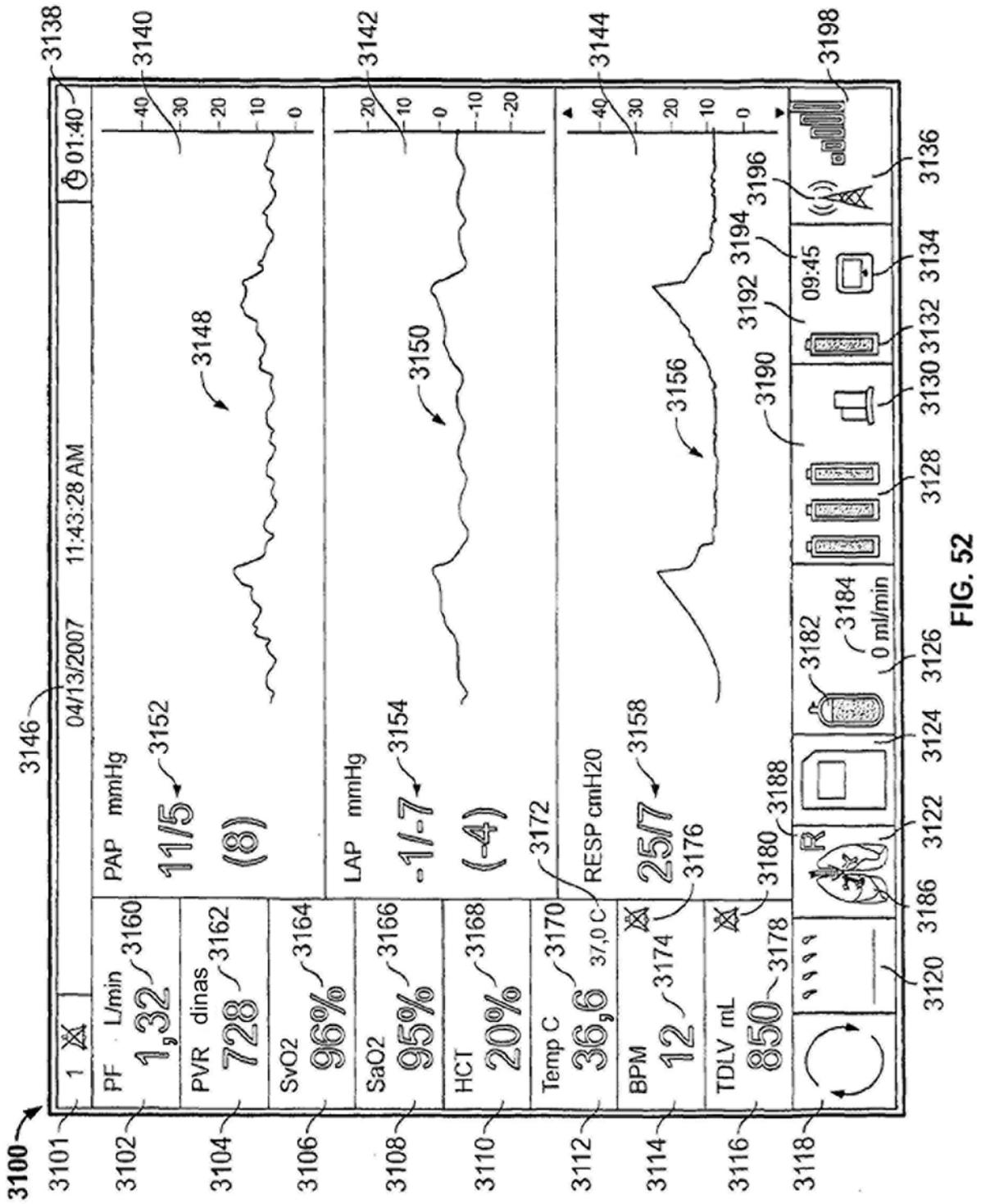


FIG. 52

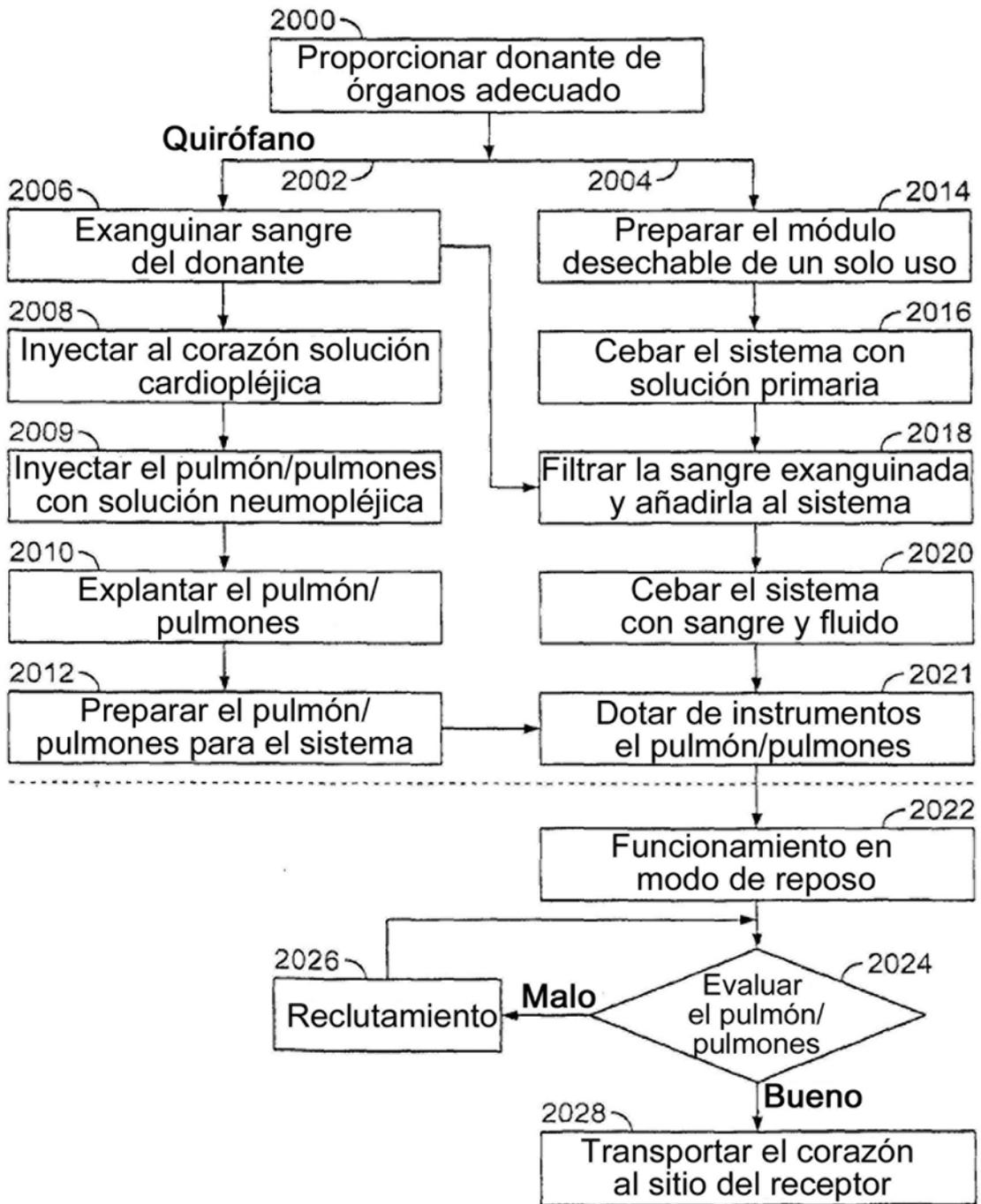


FIG. 53

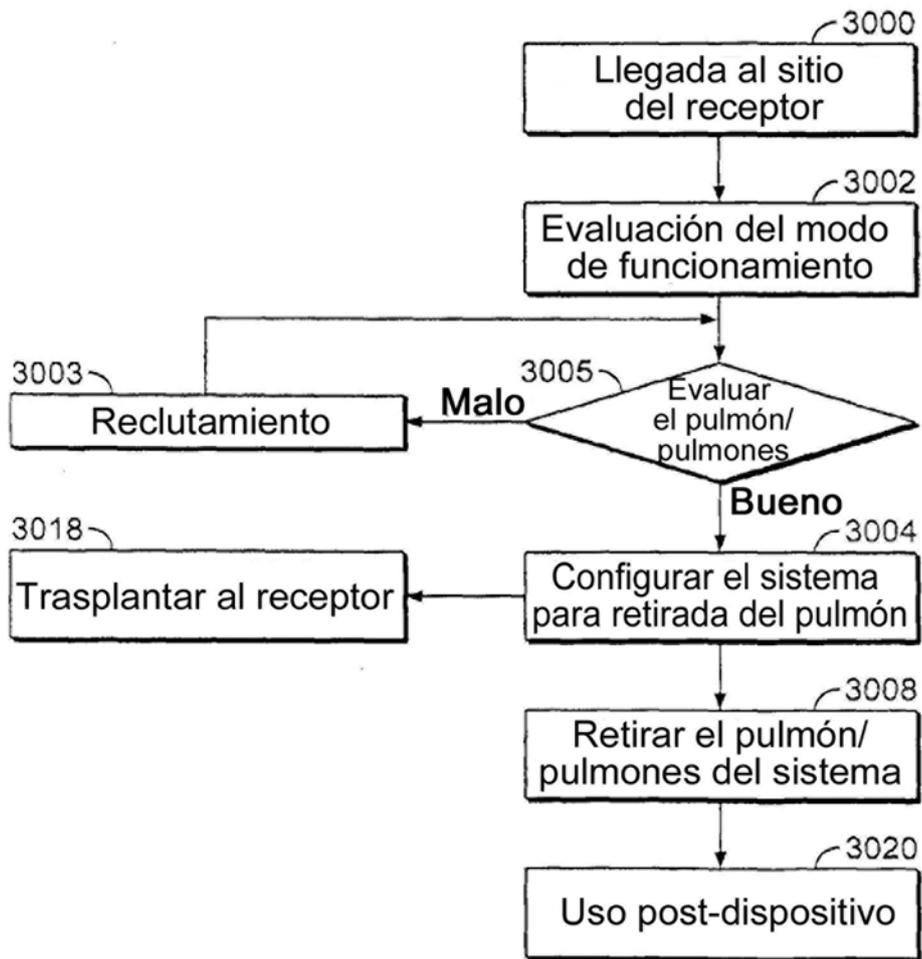


FIG. 54