

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 142**

51 Int. Cl.:

A61B 17/00 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61M 1/00 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2009 PCT/US2009/050806**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10009294**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2009 E 09798735 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2313008**

54 Título: **Aparato para la modulación de tejido cardiaco mediante la aplicación tópica de vacío para minimizar la muerte y el daño celular**

30 Prioridad:

18.07.2008 US 81997 P

13.08.2008 US 88558 P

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

19.09.2017

73 Titular/es:

**WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES
(100.0%)**

**391 Technology Way, Suite 199
Winston-Salem NC 27101, US**

72 Inventor/es:

ARGENTA, LOUIS, C.;

CARROLL, DAVID, L.;

LEVI, NICOLE, H.;

LIU, JIE;

MORYKWAS, MICHAEL, J.;

JORDAN, JAMES, E. y

WAGNER, WILLIAM, D.

74 Agente/Representante:

EBRI SAMBEAT, Ana

ES 2 633 142 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato para la modulación de tejido cardiaco mediante la aplicación tópica de vacío para minimizar la muerte y el daño celular.

5

Aplicaciones relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos 61/088.558, presentada el 13 de agosto de 2008 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/081.997, presentada el 18 de julio 2008.

10

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a un método y un aparato para tratar el tejido cardiaco y, más particularmente, pero no de forma exclusiva, a la modulación del tejido cardiaco isquémico y reperfundido con presión subatmosférica tópica para minimizar la muerte y el daño celular.

15

Antecedentes de la invención

La isquemia miocárdica se produce cuando una porción del corazón no recibe suficiente oxígeno y sustratos de energía para satisfacer su demanda. Esto ocurre generalmente debido a un bloqueo en la arteria debido a la placa aterosclerótica o a la formación de trombos. En un infarto de miocardio hay un área de lesión donde las células, debido a la falta de flujo sanguíneo, morirán inmediatamente. Hay una capa adyacente donde hay un flujo sanguíneo alterado que es equivalente a la zona de estasis y hay una zona más periférica no afectada. Desafortunadamente, el corazón infartado intentará aumentar la tasa de contractura y el trabajo general para compensar las áreas del corazón que no están funcionando adecuadamente. En consecuencia, las áreas que están en la "zona de estasis" están llamadas a hacer más trabajo lo que aumentará los requisitos energéticos impuestos en ellas y dará como resultado posteriormente una mayor progresión de la muerte. Si no se trata, esta isquemia conducirá a una zona expansiva de infarto que eventualmente se extenderá transmuralmente a través del espesor del ventrículo.

20

25

30

35

40

45

Limitar el grado de infarto resultante de la isquemia miocárdica es primordial para mejorar tanto los resultados a corto como a largo plazo en los pacientes. Por lo tanto, con el fin de salvar este tejido miocárdico, debe tener lugar la reperfusión oportuna (restablecimiento del flujo sanguíneo coronario) del tejido. La cantidad de tejido recuperable dentro de una zona isquémica depende de la puntualidad de la reperfusión. Aunque la reperfusión detiene los procesos isquémicos administrando oxígeno y nutrientes (incluyendo sustratos energéticos), este proceso también pone rápidamente en movimiento una serie de eventos y cascadas que exacerban la lesión, extendiendo el área de necrosis más allá de la que se encuentra durante la isquemia en solitario. Gran parte de esta lesión de reperfusión parece ser de naturaleza inflamatoria, pero dirigida inadecuadamente contra los tejidos del huésped en lugar de sustancias extrañas. Ser capaz de reducir esta lesión de reperfusión permite el rescate de la mayor cantidad de miocardio.

La lesión por reperfusión se manifiesta de varias maneras, incluyendo disfunción miocárdica (aturdimiento miocárdico), arritmias y una serie de eventos que dan lugar a una lesión de reperfusión letal. En la actualidad, existen terapias farmacológicas eficaces para tratar las arritmias de reperfusión, y el aturdimiento miocárdico generalmente se resuelve por sí solo en un dado tiempo, dejando a los mediadores de la lesión por reperfusión letal como dianas lógicas en un intento de preservar el tejido isquémico-reperfundido, pero viable.

Existe un gran número de mediadores potenciales de la lesión por reperfusión letal, incluyendo sobrecarga de calcio, radicales de oxígeno, cambios en los gradientes osmóticos (y posterior inflamación de las células), el poro de transición de permeabilidad mitocondrial, y la inflamación (propio de un conjunto complejo de cascadas y mediadores incluyendo la activación del complemento, infiltración de leucocitos y citocinas proinflamatorias y mediadores). Además, se conocen los efectos cardioprotectores de la inhibición selectiva de cualquiera y todos estos fenómenos, incluyendo antioxidantes, inhibidores de intercambio de sodio-hidrógeno, agentes antiinflamatorios (incluyendo adenosina, anticuerpos de moléculas de adhesión e inhibidores del complemento) en modelos animales de isquemia-reperfusión miocárdica. Sin embargo, muy pocos han demostrado algún grado de éxito clínico en las personas, probablemente debido al hecho de que estos agentes terapéuticos actúan selectivamente en un único punto dentro de una cascada de eventos, o en una única faceta de un proceso muy complejo y multifacético. Por lo tanto, aunque la aplicación de terapia de presión negativa (o subatmosférica) al tejido cutáneo y subcutáneo herido demuestra una velocidad aumentada de cicatrización en comparación con los métodos tradicionales (como se expone en las Patentes de Estados Unidos n.º 5645081, 5636643, 7198046, y 7216651, así como las Solicitudes

50

55

Publicadas n.º 2003/0225347, 2004/0039391, y 2004/0122434), sigue existiendo la necesidad en la técnica de dispositivos y métodos para tratar la isquemia miocárdica. En estos tipos de heridas de heridas cutáneas y subcutáneas, la malla/apósito puede cambiarse a menudo de forma fácil y no invasiva a intervalos predeterminados de rutina sin alteración significativa de los tejidos de cicatrización. Sin embargo, cuando se usan técnicas para tratar tejidos u órganos en los que la piel suprayacente está intacta, la piel suprayacente debe ser intervenida quirúrgicamente mediante la creación deliberada de una herida a través del tejido suprayacente para exponer el tejido u órgano que se lesionó inicialmente. Los tejidos suprayacentes originalmente sanos que se alteraron para exponer el tejido lesionado pueden cerrarse por sutura sobre la parte superior del tejido lesionado. Esto permite el tratamiento con presión negativa de los tejidos heridos con la restauración de los tejidos supraheridos. Las realizaciones actuales disponibles en el mercado de apósitos y cubierta de presión negativa no son biodegradables ni biorreabsorbibles. Esta falta de biodegradabilidad/bioresorbabilidad requiere la reapertura de la incisión suturada, la eliminación del apósito y la cubierta, la colocación de un nuevo apósito y cubierta, y de nuevo la sutura de la incisión cerrada. Esta secuencia tendrá que repetirse hasta que se cure el tejido herido original, con una reapertura final de la incisión para retirar el apósito y la cubierta. Cada vez que se abre la incisión para cambiar o quitar el apósito y la cubierta, aumenta el riesgo de que el sitio se infecte.

El documento WO 03/028786 A2 (10-04-2003) desvela un dispositivo para aplicar vacío a un órgano interno, tal como el corazón.

20 **Resumen de la invención**

La invención se define por las reivindicaciones. La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para tratar tejido cardíaco dañado, tal como infarto de miocardio en la fase isquémica o de reperfusión temprana, por tratamiento con presión subatmosférica (o negativa). El tratamiento con los dispositivos y métodos de la presente invención puede salvar las células en la zona de estasis y, por lo tanto, disminuir el tamaño del infarto. Dicho tratamiento será especialmente eficaz en la enfermedad miocárdica en estadio final donde no será posible la derivación o la endoprótesis vascular. El tratamiento también será útil como complemento de la ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) para el reposo del corazón, después de un paro cardíaco, en situaciones con lesiones de la arteria principal izquierda, etc.

Un dispositivo de terapia de presión negativa ejemplar de la presente invención puede incluir un apósito de vacío, por ejemplo, material poroso, para su colocación sobre el tejido a tratar. El apósito de vacío puede ser bioincorporable por naturaleza de manera que no se necesitará una segunda fase para la eliminación. (Como se usa en el presente documento, el término "bioincorporable" se define para describir un material que puede permanecer en el paciente indefinidamente y es capaz de ser remodelado, reabsorbido, disuelto y/o asimilado o modificado de otro modo). El dispositivo de la presente invención incluye una cubierta de recubrimiento bioincorporable para su colocación sobre el apósito de vacío para formar un recinto sellado en el que puede proporcionarse y mantenerse una presión subatmosférica en el apósito de vacío y el tejido a tratar. La cubierta de recubrimiento puede ser adherente al apósito y extenderse más allá del apósito de vacío para permitir la unión de la cubierta de recubrimiento al tejido del corazón no dañado circundante. La cubierta de recubrimiento puede ser de naturaleza gelatinosa para contornear el corazón y puede ser suficientemente flexible para no interferir con la función cardíaca. La cubierta de recubrimiento puede fijarse al miocardio con pegamento de fibrina, mini grapas o suturas.

Durante el uso, el dispositivo de la presente invención puede colocarse toracoscópicamente sobre el área del músculo que ha infartado y sobre la zona adyacente de estasis. El dispositivo puede colocarse a través de una pequeña incisión realizada en la pared torácica y perforada a través del pericardio. El apósito de vacío puede ser plegable en estructura de tal manera que pueda enrollarse o plegarse para que sea lo suficientemente pequeño para su inserción a través de un tubo de toracoscopio. El epicardio se puede perforar con un láser de CO₂ o similar u otro instrumento de corte para exponer el miocardio isquémico subyacente. El apósito de vacío puede colocarse entonces directamente sobre esta área isquémica. La cubierta de recubrimiento también se puede colocar y asegurar al tejido circundante del corazón endoscópicamente. Un tubo de vacío, por ejemplo un pequeño catéter, se puede introducir entonces de manera que el extremo distal del tubo de vacío esté en comunicación gaseosa con el recinto bajo la cubierta de recubrimiento para suministrar presión subatmosférica al recinto y al tejido a tratar. El otro extremo del tubo de vacío puede colocarse entonces en comunicación gaseosa con una fuente de vacío para producir presión subatmosférica, y la fuente de vacío puede activarse para suministrar la presión subatmosférica para realizar la terapia de presión negativa del tejido cardíaco dañado. Además, la presión subatmosférica se puede suministrar intermitentemente a una velocidad que se ajusta a la frecuencia cardíaca.

La presente invención también puede proporcionar un tratamiento retardado del infarto de miocardio donde ya existe

una zona estable de muerte celular miocárdica. De nuevo a través de un endoscopio y una pequeña incisión en la pared torácica, se puede colocar un apósito de vacío bioincorporable en el área que está infartada. De nuevo, puede ser necesaria la exposición del miocardio implicado y el miocardio adyacente y dotarse de un dispositivo de corte de CO₂ o similar para perforar el epicardio. El apósito de vacío puede ser modificado de manera que pueda incorporarse dentro de él una red de células musculares miocárdicas o periféricas. El apósito de vacío también puede incorporar un pequeño catéter con la capacidad de reinfundir células miocárdicas adicionales, células progenitoras pluripotentes, o células musculares periféricas en los siguientes tiempos seriados. En las áreas donde hay casi muerte celular completa o hay poca o ninguna contracción de las células musculares en el tejido cardíaco dañado, pueden sembrarse nuevas células contráctiles para reemplazar y restaurar la función contráctil del tejido cardíaco dañado. Inicialmente, podrían usarse músculo periférico o células musculares periféricas cultivadas a partir de cultivo. Estas células tienen un ciclo de vida finito y se espera que se fatiguen con el tiempo. El miocardio podría ser biopsiado en el momento del tratamiento del tratamiento inicial y las células miocárdicas pueden extraerse y cultivarse para crear una mayor masa de células viables. Las células miocárdicas cosechadas podrían mantenerse en cultivo y utilizarse para infusión periódica posterior para desarrollar un parche miocárdico que cubriría el área de infarto previo. Además, las células progenitoras podrían ser cosechadas e infundidas inmediatamente al área de tejido cardíaco dañado, o podrían crecer en cultivo e infundirse periódicamente al área de tejido cardíaco dañado con la expectativa de que se desarrollaran en miocitos cardíacos. Con el tiempo, las células introducidas se verán inducidas a sufrir mitosis o auto-replicación aumentando así la masa funcional del corazón. La capacidad de añadir progresivamente células que serían progresivamente vascularizadas es una etapa importante en la medicina regenerativa donde actualmente sólo se puede esperar que una capa de células sobreviva.

Más específicamente, en uno de sus aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar el tejido cardíaco dañado usando presión subatmosférica. El método comprende colocar un material poroso en contacto directo o indirecto con el tejido cardíaco dañado para proporcionar comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido cardíaco dañado. El material poroso puede comprender al menos uno de un material electrohilado, un material fundido, una espuma de celda abierta o un material impreso. Como alternativa o adicionalmente, el material poroso puede comprender un material bioincorporable. El material poroso puede incluir, por ejemplo, colágeno, quitosano, policaprolactona, ácido poliglicólico, ácido poliláctico y combinaciones de los mismos. Además, el material poroso puede ser una espuma de alcohol polivinílico que puede disponerse en contacto directo con el tejido cardíaco dañado.

El material poroso se puede sellar *in situ* sobre el tejido cardíaco dañado para proporcionar una región alrededor del tejido cardíaco dañado para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado. El material poroso puede estar operativamente conectado con una fuente de vacío para producir presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado, y la fuente de vacío activada para proporcionar presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado. La presión subatmosférica puede mantenerse en el tejido cardíaco dañado durante un tiempo suficiente para reducir el edema (restableciendo así la contractilidad y el cumplimiento), disminuir la presión intersticial, eliminar los mediadores inflamatorios, eliminar los amplificadores inflamatorios, modular los mediadores intracelulares, aumentar la perfusión y el flujo microvascular, disminuir el taponamiento microvascular, y/o disminuir la retención de células inflamatorias dentro del tejido cardíaco dañado. La micro y macrodeformación del tejido cardíaco que se está tratando aumentará la vasculoneogénesis o la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tejido isquémico. Esto aumentará la capacidad de supervivencia de los cardiocitos y, en última instancia, mejorará la función de la porción isquémica del corazón. Además, la macro y microdeformación de las arteriolas pequeñas ya existentes en el corazón dará lugar a su reorientación física en las áreas de tejido isquémico, aumentando así la perfusión y, finalmente, la función.

Por ejemplo, la presión subatmosférica puede mantenerse a aproximadamente 25-125 mm Hg por debajo de la presión atmosférica. El método también puede incluir localizar una cubierta, tal como una cubierta bioincorporable, sobre el tejido cardíaco dañado y sellar la cubierta al tejido próximo al tejido cardíaco dañado, por ejemplo, al tejido cardíaco no dañado, para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado. La cubierta se puede proporcionar en forma de una lámina autoadhesiva que puede estar situada sobre el tejido cardíaco dañado. En tal caso, la etapa de sellar la cubierta puede incluir el sellado adhesivo y la adhesión de la lámina autoadhesiva al tejido que rodea el tejido cardíaco dañado para formar un cierre hermético entre la lámina y el tejido que rodea al tejido cardíaco dañado.

En otro de sus aspectos, la presente invención proporciona un aparato para tratar el tejido cardíaco dañado. El aparato incluye un material poroso para tratar el tejido cardíaco dañado que tiene una estructura de poro configurada para permitir la comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido cardíaco a tratar. El material poroso puede incluir al menos uno de un material electrohilado, un material fundido, y un material impreso.

Como alternativa o adicionalmente, el material poroso puede comprender un material bioincorporable. En tales casos, también puede ser beneficioso que el material poroso sea formulado de tal manera que los bordes exteriores del material poroso sean reabsorbidos o degradados más rápidamente que la porción interna. La velocidad de eliminación (reabsorción/degradación) del material poroso podría ajustarse a la velocidad de formación de nuevo tejido. Una forma de controlar la velocidad de degradación o reabsorción es variando el número de reticulaciones introducidas en el material poroso.

El aparato puede incluir también una fuente de vacío para producir presión subatmosférica; la fuente de vacío puede disponerse en comunicación gaseosa con el material poroso para distribuir la presión subatmosférica al tejido cardiaco. El material poroso puede tener, al menos en una superficie seleccionada del material poroso, poros suficientemente pequeños para evitar el crecimiento de tejido en su interior. Además, el material poroso puede tener, al menos en una superficie seleccionada del material poroso, un tamaño de poro menor que el tamaño de fibroblastos y células cardíacas, y puede tener un tamaño de poro en un lugar distinto de la superficie seleccionada que es más grande que la de los fibroblastos y las células cardíacas. El tamaño de poro del material poroso puede ser lo suficientemente grande como para permitir el movimiento de proteínas del tamaño de la albúmina a través del mismo. Además, el material poroso puede incluir al menos una superficie que esté sellada para impedir la transmisión de presión subatmosférica a través de la misma. El aparato incluye una cubierta bioincorporable, configurada para cubrir el tejido cardiaco dañado para mantener la presión subatmosférica bajo la cubierta en el tejido cardiaco dañado.

El material poroso bioincorporable y/o cubierta puede estar construido a partir de materiales sintéticos tales como ácido poliglicólico, ácido poliláctico o poli-o-citrato, o pueden construirse de moléculas de origen natural tales como colágeno, elastina o proteoglicanos. Se pueden utilizar combinaciones de moléculas sintéticas, combinaciones de moléculas de origen natural o combinaciones de moléculas sintéticas con naturales para optimizar las propiedades del material poroso y la cubierta.

Un ejemplo de un material que se puede usar para fabricar el material poroso es la policaprolactona (PCL). En una formulación ejemplar, la policaprolactona se mezcla con cloruro sódico (1 parte de caprolactona a 10 partes de cloruro sódico) y se coloca en un volumen suficiente de cloroformo para disolver los componentes. La solución se vierte en un recipiente de tamaño y forma apropiados y se deja secar durante doce horas. Después, el cloruro sódico se lixivia en agua.

Una segunda formulación fundida ejemplar para el material poroso es quitosano, 1,33 % (peso/volumen) en ácido acético al 2 %. La solución (20 ml) se vierte en un recipiente de tamaño apropiado y se congela durante 2 horas a -70 °C, luego se transfiere a un liofilizador y se aplica al vacío durante 24 horas. El apósito liofilizado se reticula a continuación con 2,5 al 5 % de vapor de glutaraldehído durante 12 a 24 horas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona dispositivos y métodos para minimizar la progresión de procesos patológicos, minimizar la alteración de la integridad cardíaca fisiológica, y minimizar la interferencia con el flujo sanguíneo cardíaco y la nutrición y aumentar la revascularización de áreas isquémicas del corazón por neogénesis vascular y la reorientación de los vasos existentes. Al disminuir el edema cardíaco y la presión intersticial, el riesgo de muerte y compromiso de las células cardíacas puede minimizarse. Además, la presente invención facilita la eliminación de mediadores, productos de degradación y toxinas que mejoran la respuesta inflamatoria y fisiopatológica en el tejido cardiaco dañado.

En un aspecto de la divulgación, se puede proporcionar un método para tratar tejido cardiaco dañado usando presión subatmosférica, que comprende:

- i. Colocar un material poroso cerca del tejido cardiaco dañado para proporcionar una comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido cardiaco dañado, comprendiendo el material poroso al menos uno de un material electrohilado, un material fundido, una espuma de celda abierta, y un material impreso;
- ii. sellar el material poroso *in situ* sobre el tejido cardiaco dañado para proporcionar una región en torno al tejido cardiaco dañado para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado;
- iii. conectar operativamente una fuente de vacío en comunicación gaseosa con el material poroso para producir presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado; y
- iv. activar la fuente de vacío para proporcionar presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado.

El material poroso puede comprender un material bioincorporable.

La tasa de bioincorporación del apósito puede ser mayor en la periferia del apósito que en el centro del apósito.

El material poroso puede comprender un material de polietileno, poliuretano y/o poliéster.

5

La etapa de colocar un material poroso cerca del tejido cardiaco dañado puede comprender colocar una espuma de alcohol polivinílico en contacto directo con el tejido cardiaco dañado.

En un aspecto adicional de sus aspectos, la divulgación puede proporcionar un método para tratar el tejido cardiaco dañado usando presión subatmosférica, que comprende:

10

i. Colocar un material bioincorporable poroso cerca del tejido cardiaco dañado para proporcionar comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido cardiaco dañado;

ii. sellar el material poroso *in situ* sobre el tejido cardiaco dañado para proporcionar una región en torno al tejido cardiaco dañado para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado;

15

iii. conectar operativamente una fuente de vacío en comunicación gaseosa con el material poroso para producir presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado; y

iv. activar la fuente de vacío para proporcionar presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado.

20 La tasa de bioincorporación del apósito puede ser mayor en la periferia del apósito que en el centro del apósito.

El material poroso puede comprender células musculares miocárdicas, periféricas, o combinaciones de las mismas.

La etapa de conectar operativamente una fuente de vacío puede comprender conectar un tubo entre la fuente de vacío y el material poroso, teniendo el tubo un extremo distal en contacto con el material poroso.

25

La etapa de colocar un material poroso cerca del tejido cardiaco dañado puede comprender colocar el material poroso en contacto directo con el tejido cardiaco dañado.

30 El material poroso puede comprender una espuma de celda abierta.

La etapa de colocar un material poroso cerca del tejido cardiaco dañado puede comprender colocar el material poroso en contacto indirecto con el tejido cardiaco dañado situando un material poroso intermedio entre el material poroso y el tejido cardiaco dañado, con el material intermedio poroso dispuesto en contacto tanto con el material poroso como con el tejido cardiaco dañado.

35

La etapa de sellar material poroso *in situ* puede comprender situar una cubierta sobre tejido cardiaco dañado y sellar la cubierta al tejido cardiaco próximo al tejido cardiaco dañado para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado.

40

La cubierta puede comprender un puerto de vacío para recibir presión subatmosférica desde la fuente de vacío, y en el que la etapa de conectar operativamente una fuente de vacío en comunicación gaseosa con el material poroso comprende conectar la fuente de vacío con el puerto de vacío.

45 La etapa de sellar la cubierta al tejido que rodea el tejido cardiaco dañado puede comprender sellar y adherir adhesivamente la cubierta al tejido cardiaco que rodea al tejido cardiaco dañado.

La etapa de situar una cubierta puede comprender situar una lámina autoadhesiva sobre el tejido cardiaco dañado, y en la que la etapa de sellar la cubierta comprende sellar y adherir adhesivamente la lámina autoadhesiva al tejido cardiaco que rodea al tejido cardiaco dañado para formar un sello entre la lámina y el tejido cardiaco circundante.

50

La etapa de situar una cubierta puede comprender situar una cubierta bioincorporable sobre el tejido cardiaco dañado.

55 La cubierta puede comprender un material electrohilado.

La cubierta puede comprender un material fundido.

La cubierta puede comprender colágeno.

La cubierta puede comprender un diol citrato.

La cubierta puede comprender poli 1,8-octanodiol citrato.

5

La cubierta puede comprender quitosano.

La cubierta puede comprender ácido poliláctico.

10 El método puede comprender mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado durante un tiempo suficiente para disminuir el edema en el tejido cardíaco dañado.

El método puede comprender mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado durante un tiempo suficiente para disminuir mediadores, productos de degradación y/o toxinas que mejoran la respuesta inflamatoria y

15 fisiopatológica en el tejido cardíaco dañado.

El método puede comprender mantener una presión subatmosférica de aproximadamente 25 mm Hg por debajo de la presión atmosférica en el tejido cardíaco dañado.

20 El método puede comprender mantener una presión subatmosférica de entre aproximadamente 25 y 125 mm Hg por debajo de la presión atmosférica en el tejido cardíaco dañado.

La etapa de colocar un material poroso puede comprender la colocación de un material poroso que tiene poros suficientemente pequeños para evitar el crecimiento interno de tejido en el mismo.

25

La etapa de colocar un material poroso puede comprender colocar un material poroso que tiene un tamaño de poro menor que el tamaño de los fibroblastos.

El material poroso puede comprender colágeno.

30

El material poroso puede comprender quitosano.

El material poroso puede comprender policaprolactona.

35 El material poroso puede comprender un ácido poliglicólico y/o poliláctico.

El material poroso puede comprender un material de colágeno de celda abierta poroso.

El material poroso puede comprender un material polimérico sintético poroso.

40

El material poroso puede comprender al menos una de una lámina porosa y una malla flexible en forma de lámina.

El material poroso puede comprender dos o más capas, conteniendo la capa más próxima al tejido cardíaco dañado poros suficientemente pequeños en la interfaz entre el material poroso y el tejido cardíaco dañado para evitar el

45 crecimiento de tejido en el mismo.

El material poroso puede comprender un tamaño de poro suficientemente grande para promover la formación de tejido de granulación en otros tejidos en los espacios que rodean al tejido cardíaco dañado.

50 El material poroso puede comprender poros suficientemente pequeños en la interfaz entre el material poroso y el tejido cardíaco dañado para evitar el crecimiento de tejido en el mismo.

El material poroso puede comprender un tamaño de poro lo suficientemente grande como para permitir el movimiento de proteínas del tamaño de la albúmina a través del mismo para permitir que se eliminen compuestos no

55 deseables.

El material poroso puede sellarse para evitar la transmisión de presión subatmosférica sobre todas las superficies excepto una.

El método puede comprender infundir células musculares periféricas al tejido cardiaco dañado.

El método puede comprender la infusión de células miocárdicas en el tejido cardiaco dañado.

5 El método puede comprender infundir células progenitoras pluripotentes en el tejido cardiaco dañado.

En otro de sus aspectos, la divulgación puede proporcionar un aparato para tratar el tejido cardiaco dañado, que comprende:

10 un material poroso bioincorporable para tratar el tejido cardíaco dañado que tiene una estructura de poro configurada para permitir la comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido cardíaco a tratar; y
una fuente de vacío para producir presión subatmosférica dispuesta en comunicación gaseosa con el material poroso para distribuir la presión subatmosférica al tejido cardíaco a tratar.

15 El material poroso puede comprender una espuma de celda abierta.

La tasa de bioincorporación del apósito puede ser mayor en la periferia del apósito que en el centro del apósito.

20 La cubierta puede comprender un puerto de vacío dispuesto en comunicación gaseosa con la fuente de vacío para recibir presión subatmosférica desde la fuente de vacío.

La cubierta puede comprender un sellado adhesivo para adherir y sellar la cubierta al tejido cardiaco que rodea el tejido cardiaco dañado.

25 La cubierta puede comprender una lámina autoadhesiva.

La cubierta puede comprender un material electrohilado.

30 La cubierta puede comprender un material fundido.

La fuente de vacío puede estar configurada para mantener una presión subatmosférica de aproximadamente 50 mm Hg por debajo de la presión atmosférica en el tejido cardiaco dañado.

35 La fuente de vacío puede estar configurada para mantener una presión subatmosférica de entre aproximadamente 50 y 125 mm Hg por debajo de la presión atmosférica en el tejido cardiaco dañado.

El material poroso puede comprender al menos una de una lámina porosa y una malla flexible de tipo lámina.

40 La fuente de vacío puede comprender una bomba de vacío.

En un aspecto adicional de sus aspectos, la divulgación puede proporcionar un aparato de vacío degradable o reabsorbible para tratar tejidos lesionados o enfermos en un cuerpo, que comprende
45 un apósito configurado para ser implantado en el cuerpo, teniendo el apósito una estructura de huecos configurada para permitir la transmisión de presión subatmosférica a través del mismo; y
una cubierta bioincorporable configurada para ser implantada en el cuerpo para cubrir y encerrar el apósito para proporcionar una cámara en torno al apósito en la que puede mantenerse la presión subatmosférica.

El apósito puede comprender un material bioincorporable.

50 La tasa de bioincorporación del apósito puede ser mayor en la periferia del apósito que en el centro del apósito.

El apósito puede comprender un material electrohilado o fundido, o combinaciones de los mismos.

55 El apósito puede comprender moléculas sintéticas.

El apósito puede comprender moléculas de origen natural.

La cubierta puede comprender un material electrohilado o fundido.

La cubierta puede comprender moléculas sintéticas.

La cubierta puede comprender moléculas de origen natural.

5

El vacío puede comprender un tubo de evacuación en comunicación gaseosa con el apósito.

Un método para tratar un órgano, que comprende encerrar el órgano en una cámara estanca al aire, aplicar presión subatmosférica al órgano y mantener la presión subatmosférica durante un tiempo suficiente para aumentar la función del órgano.

10

Un método para tratar un órgano, que comprende encerrar el órgano en una cámara estanca al aire, aplicar presión subatmosférica al órgano y mantener la presión subatmosférica durante un tiempo suficiente para aumentar el tamaño del órgano.

15

La cámara es preferiblemente mayor que el órgano y en la que la presión subatmosférica se mantiene hasta que el órgano ha aumentado de tamaño para llenar la cámara.

La presión subatmosférica puede aplicarse intermitentemente a la cámara.

20

El tiempo en el que el valor absoluto de la presión subatmosférica aplicada es mayor que la presión sanguínea diastólica es inferior a cinco minutos.

El tiempo en el que el valor absoluto de la presión subatmosférica aplicada es menor que la presión sanguínea diastólica es inferior a diez minutos.

25

En un aspecto adicional, la divulgación puede proporcionar un aparato para tratar un órgano, que comprende una cámara estanca al aire configurada para rodear y contener el órgano, una fuente de vacío conectada operativamente a la cámara para aplicar y mantener la presión subatmosférica al órgano.

30

Breve descripción de los dibujos

El resumen anterior y la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la presente invención se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

35

La figura 1 ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal parcial de una configuración ejemplar de un aparato de la presente invención *in situ* antes de la aplicación de presión subatmosférica;

la figura 2 ilustra esquemáticamente la vista en sección transversal parcial de la figura 1 cuando se está aplicando una presión subatmosférica;

40

la figura 3 ilustra esquemáticamente la vista en sección transversal parcial de la figura 1 después de haber aplicado la presión subatmosférica;

la figura 4 representa esquemáticamente una vista en sección transversal de una configuración ejemplar de la presente invención *in situ* en la que los tejidos que cubren el corazón han sido cerrados alrededor del tubo para crear un espacio capaz de mantener un vacío, de modo que no se requiere cubierta de recubrimiento;

45

la figura 5 representa esquemáticamente una vista en sección transversal parcial del aparato de la presente invención *in situ* en el que el material poroso está estratificado con una capa de poro más pequeña adyacente al tejido dañado y una capa con poros más grandes por encima de la capa de poro más pequeña;

50

la figura 6 representa esquemáticamente una vista de una configuración ejemplar de un material poroso de la presente invención en el que sólo un lado del material poroso está abierto y no está sellado;

la figura 7 representa esquemáticamente una vista en sección transversal de una configuración ejemplar de la presente invención en la que se ha colocado una cubierta de recubrimiento sobre el material poroso y fugas potenciales selladas con pegamento de fibrina;

55

la figura 8 representa esquemáticamente una vista en sección transversal parcial de una configuración ejemplar de la presente invención en la que los bordes de la cubierta de recubrimiento se han vuelto hacia abajo;

la figura 9 representa esquemáticamente una vista en sección transversal de una configuración ejemplar de la presente invención en la que la cubierta de recubrimiento es autoadhesiva;

la figura 10 representa esquemáticamente una configuración ejemplar de la cubierta de la presente invención en la que el tubo pasa a través de la cubierta de recubrimiento;

la figura 11 representa esquemáticamente una vista en sección transversal parcial del tubo de vacío que se une a la cubierta de recubrimiento;

5 la figura 12 representa esquemáticamente un riñón, con arteria y vena;

la figura 13 representa esquemáticamente una cámara de bóveda o bivalva abierta para la aplicación de presión subatmosférica; y

la figura 14 representa esquemáticamente un riñón dispuesto dentro de la cámara de la figura 13.

10 Descripción detallada de la invención

Haciendo referencia ahora a las figuras, en las que los elementos similares están numerados por igual a lo largo del documento, la presente invención se refiere a dispositivos y a métodos que utilizan presión subatmosférica (o negativa) para tratar tejido cardíaco dañado, donde se define tejido "dañado" para incluir tejido que está lesionado, 15 comprometido o de cualquier otra manera deteriorado, tal como daño por traumatismo, enfermedad, infección, complicación quirúrgica u otro proceso patológico, por ejemplo. Más específicamente, los dispositivos y métodos de la presente invención pueden efectuar el tratamiento del infarto de miocardio.

Una configuración ejemplar de un dispositivo de tratamiento cardíaco subatmosférico 100 de la presente invención 20 puede incluir una fuente de vacío 30 para suministrar presión subatmosférica a través de un tubo 20 a un material poroso 10, tal como un material poroso biocompatible, dispuesto en contacto directo o indirecto con el tejido cardíaco dañado 7, figuras 1-4. Como se usa en el presente documento, se define "contacto indirecto" para referirse a la colocación de un material intermedio para transmitir presión subatmosférica en contacto tanto con el tejido cardíaco dañado 7 como con el material poroso 10. A este respecto, el material poroso 10 puede estructurarse para 25 administrar y distribuir presión subatmosférica al tejido cardíaco dañado 7. Como alternativa, el material poroso 10 puede estar constituido por un material que debe eliminarse después de administrarse una terapia subatmosférica, lo que podría requerir una segunda cirugía. El dispositivo de tratamiento cardíaco 100 puede aplicarse a un paciente situando un material poroso 10 en contacto con el tejido cardíaco dañado 7 para proporcionar comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso 10 y el tejido cardíaco dañado 7. Un tubo 20 puede conectarse al material 30 poroso 10 en un extremo distal 22 del tubo 20, y el material poroso 10 puede sellarse *in situ* por suturas 8 en la piel 1 y tejidos subcutáneos 2 para proporcionar una región alrededor del tejido cardíaco dañado 7 para mantener la presión subatmosférica, figura 4. El extremo proximal 24 del tubo 20 puede estar unido a una fuente de vacío 30 para conectar operativamente el material poroso 10 a la fuente de vacío 30 para producir presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado 7 tras la activación de la fuente de vacío 30. Opcionalmente, una cubierta de recubrimiento 35 40, tal como una cubierta de recubrimiento bioincorporable 40, puede estar situada sobre el tejido cardíaco dañado 7 y sellada cerca del tejido cardíaco dañado 7 para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado 7.

Volviendo a las figuras 1 a 4 en mayor detalle, se ilustra una configuración ejemplar de un dispositivo de tratamiento cardíaco de presión subatmosférica 100 de la presente invención en sección transversal parcial con el material 40 poroso 10 en contacto con el tejido cardíaco dañado 7. Una cubierta de recubrimiento 40 cubre el material poroso 10 y puede extenderse sobre el tejido cardíaco sano 6 creando un espacio cerrado 48. Un adhesivo 41, tal como pegamento de fibrina u otro material, puede colocarse entre la cubierta de recubrimiento 10 y el tejido cardíaco sano 6. El adhesivo 41 también puede colocarse, como alternativa, se colocará alrededor de la periferia de la cubierta de recubrimiento 10 para evitar fugas, y también se puede colocar alrededor de un puerto de paso 52 donde el tubo 45 sale de la cubierta de recubrimiento 10 para evitar fugas. La figura 1 representa el dispositivo 100 antes de la aplicación de presión subatmosférica. La figura 2 representa el dispositivo 100 a medida que se aplica presión subatmosférica, y el espacio cerrado 48 disminuye en volumen a medida que el fluido y el gas son evacuados del espacio cerrado 48 y la cubierta de recubrimiento 40 se ajusta al material poroso 10. La figura 3 representa el dispositivo 100 después de que se haya aplicado la presión subatmosférica, conformándose la cubierta de 50 recubrimiento 40 a la forma del material poroso 10.

Volviendo a la figura 4 específicamente, se ilustra una configuración ejemplar de un dispositivo de tratamiento cardíaco subatmosférico 100 de la presente invención *in situ* en un paciente con tejidos circundantes mostrados en sección transversal parcial. Los tejidos ilustrados incluyen la piel 1 y el tejido subcutáneo 2, el músculo 3, el hueso 4, 55 el pericardio 5, el tejido cardíaco sano no dañado 6, el tejido cardíaco dañado 7 y los tejidos pleurales 12. Para proporcionar acceso al tejido cardíaco dañado 7, una porción del pericardio 5 puede faltar debido a una disección quirúrgica o lesión. Un material poroso 10, tal como un material de colágeno de celda abierta, puede colocarse en el espacio subcutáneo en contacto (directo o indirecto) con el tejido cardíaco 7 a tratar con presión subatmosférica para disminuir el edema y la presión intersticial, los radicales de oxígeno, mediadores inflamatorios y otras moléculas que

- pueden afectar adversamente a la resucitación o la viabilidad celular dentro de los tejidos cardiacos dañados para mejorar la función fisiológica, por ejemplo. El extremo distal 22 del tubo 20 puede conectarse al material poroso 10 y el tubo 20 puede salir del cuerpo a través de una incisión. El tubo 20 puede tener uno o más ventanajes 23 en la porción del tubo 20 en contacto con el material poroso 10, figura 6. Los tejidos entre el tejido cardiaco 7 hasta e
- 5 incluyendo la piel 1 se cierran con, por ejemplo, unas suturas 8, para crear un cierre hermético capaz de mantener un vacío. Cuando se aplica presión subatmosférica, los bordes de los tejidos en incisión 1-5 se dibujan juntos y los tejidos pleurales 12 se estiran hacia el material poroso para ayudar a mantener el vacío. El extremo proximal del tubo 24 puede estar conectado a una fuente de vacío 30 y el nivel de presión subatmosférica se controla por un controlador 32. La fuente de vacío 30 puede incluir un recipiente para recoger cualquier fluido eliminado.
- 10 La cubierta 40 puede servir para confinar adicionalmente la región en torno al tejido cardiaco dañado 7 a la que se mantiene la presión subatmosférica. Es decir, como se ilustra en las figuras 1-3, 7-9, la cubierta 40, 50 proporciona un espacio/región cerrados 48, 58 en torno al tejido cardiaco dañado 7 bajo la cubierta 40, 50, que puede servir para aislar los tejidos exteriores a la cubierta 40, 50 de la exposición a la presión subatmosférica aplicada al tejido
- 15 cardiaco dañado 7. En contraste, como se ilustra en la figura 4, en ausencia de una cubierta de recubrimiento, la presión subatmosférica administrada al material poroso 10 y el tejido cardiaco dañado 7 puede atraer los tejidos circundantes, tales como el pericardio 5 y los tejidos pleurales 12, hacia dentro hacia el tubo 20 y el material poroso 10 a lo largo de las direcciones de las flechas mostradas en la figura 4. A este respecto, los tejidos estirados y/o desplazados, tales como el pericardio 5 y los tejidos pleurales 12, pueden ayudar a confinar la presión
- 20 subatmosférica aplicada a una región entre el pericardio 5 y el tejido cardiaco dañado 7. Además, las cubiertas 40, 50 pueden proteger adicionalmente el tejido cardiaco dañado 7 de una infección exógena y contaminación más allá de la protección ya proporcionada por el material poroso 10 y la piel suturada 1 y el tejido subcutáneo 2. Asimismo, las cubiertas 40, 50 pueden proteger adicionalmente el tejido cardiaco dañado 7 de la propagación de infecciones de los tejidos circundantes (tales como abscesos cardiacos y mediastinitis).
- 25 Para ayudar a mantener la presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado 7, se puede proporcionar una cubierta de recubrimiento flexible 40 (figura 7) o una cubierta de recubrimiento flexible autoadhesiva 50 (figura 9) sobre el tejido cardiaco dañado 7 para proporcionar una región 48, 58 en torno al tejido cardiaco dañado 7 donde puede mantenerse la presión subatmosférica, figuras 7, 8. Especialmente, con referencia a las figuras 7, 8 y 9, se
- 30 puede proporcionar una cubierta de recubrimiento 40, 50 sobre el tejido cardiaco dañado 7 y el material poroso 10 mediante la adhesión de la cubierta 40, 50 a los tejidos cardiacos próximos al tejido cardiaco dañado 7 para definir una región cerrada 48, 58 en torno al tejido cardiaco dañado 7 y el material poroso 10. Por ejemplo, la cubierta 40 puede estar pegada al tejido cardiaco usando un adhesivo 41, tal como un pegamento de fibrina. El adhesivo 41 puede comprender un adhesivo de auto-polimerización y/o puede incluir deseablemente un relleno para proporcionar
- 35 al adhesivo 41 un volumen suficiente para permitir que el adhesivo 41 se ajuste a las formas de las superficies potencialmente irregulares con las que el adhesivo 41 entra en contacto. El adhesivo 41 puede proporcionarse como un componente separado o como una porción de la cubierta 40. Para la cubierta de recubrimiento flexible 40, un borde exterior de la cubierta de recubrimiento flexible 40 puede desenrollarse de (o colocarse plana sobre) el tejido cardiaco no dañado 6 o enrollado por debajo (o hacia) el tejido cardiaco dañado 7, figuras 7, 8. El adhesivo 41 puede
- 40 colocarse entre el borde de la cubierta de recubrimiento 40 y el tejido cardiaco sano 6 para promover un sellado hermético. El adhesivo 41 puede colocarse también en torno al tubo 20, en el que sale a través de la cubierta de recubrimiento 40. Como alternativa, una cubierta de recubrimiento flexible autoadhesiva 50 puede ser enrollada fuera del tejido cardiaco dañado 7 de manera que la cara inferior de la cubierta 50 (el lado que mira hacia el material poroso 10) pueda entonces entrar en contacto con el tejido cardiaco no dañado circundante 6, figura 9.
- 45 Además de un material de colágeno de celda abierta, el material poroso 10 puede incluir también un material de ácido poliglicólico y/o poliláctico, un polímero sintético, una malla de tipo lámina flexible, una espuma de polímero de celda abierta, una sección de espuma, una lámina porosa, una espuma de alcohol polivinílico, un material de polietileno y/o poliéster, u otros materiales adecuados que se pueden fabricar por electrohilado, fundición o
- 50 impresión, por ejemplo. Dichos materiales incluyen una solución de quitosano (1,33 % en peso/volumen en ácido acético al 2 %, 20 ml de volumen total) que se puede verter en un molde del tamaño apropiado. Después la solución se congela durante 2 horas a -70 °C, y después se transfiere al liofilizador y se aplica vacío durante 24 horas. El apósito puede reticularse con vapor de glutaraldehído al 2,5 % - 5 % durante 12 - 24 horas para proporcionar un material poroso fundido.
- 55 Además, el material poroso 10 puede fabricarse fundiendo policaprolactona (PCL). La policaprolactona puede mezclarse con cloruro sódico (1 parte de caprolactona a 10 partes de cloruro sódico) y se coloca en un volumen suficiente de cloroformo para disolver los componentes. Puede verse una cantidad deseada, por ejemplo, 8 ml, de la solución en un recipiente de tamaño y forma apropiados y se deja secar durante doce horas. Después, el cloruro

sódico puede lixiviarse en agua durante 24 horas.

La cubierta de recubrimiento 40 es bioincorporable y puede consistir en una mezcla de electrohilado de colágeno tipo I y poli 1,8-octanodiol citrato (POC) (80 %:20 % en peso/peso). La concentración de la solución puede estar
5 disuelta al 15 % en hexafluoro-2 propanol (HFP) con un volumen total de 9,5 ml. La solución puede entonces expulsarse de una jeringa a través de una aguja de calibre 18 a un caudal de 1 - 3 ml/hora. La tensión puede ser de 25 KV con una distancia de trabajo de 20 - 25 cm. Después, la película puede polimerizarse por calor a 80 °C durante 48 horas (de 90 °C durante 96 horas) y reticularse en vapor de glutaraldehído al 2,5 % - 10 % durante 24 horas.

10

También es posible utilizar materiales de electrohilado para el material poroso 10 y materiales fundidos para la cubierta de recubrimiento 40. Un ejemplo de una formulación y método para fabricar un material poroso de electrohilado 10 es una combinación de colágeno Tipo I:condroitina-6-sulfato (CS):poli 1,8-octanodiol citrato (POC) en una relación del 76 %:4 %:20 % en peso. Se utilizaron dos disolventes para el colágeno/CS/POC. El CS se
15 disolvió en agua y el colágeno y POC se disolvieron en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE). Después se utilizó una solución de agua al 20 %/solución de TFE al 80 % (volumen/volumen). Para el electrohilado, la solución que contenía la mezcla de colágeno:CS:POC se puso en una jeringa de 3 ml montada en una aguja de 18 Ga. Se usó una bomba de jeringa (New Era Pump Systems, Wantaugh, NY) para suministrar la solución a la punta de la aguja a una velocidad de 2,0 ml/h. Se proporcionó una tensión de 10-20 kV por una fuente de alimentación de alta tensión (HV Power
20 Supply, Gamma High Voltage Research, Ormond Beach, FL) y se aplicó entre la aguja (ánodo) y el colector a tierra (cátodo) a una distancia de 15-25 cm. Los apósitos se reticularon después con glutaraldehído (Grado II, solución al 25 %) y se polimerizaron por calor (80 °C) durante 48 horas. También es posible electrohilar apósitos de colágeno tipo I que comienzan con una concentración inicial de 80 mg/ml de colágeno en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFP), a continuación, utilizar las mismas condiciones electrohilado que la combinación colágeno:CS:POC.

25

Los ejemplos de fórmulas de cubierta de recubrimiento moldeada incluyen el uso de 1,8 poli (octanodiol) citrato (POC) u otras combinaciones de diol citratos, que podrían ser 1,6 hexanodiol o 1,10 decanodiol, por ejemplo. Para preparar la cubierta de recubrimiento moldeada 40 se pueden combinar cantidades equimolares de ácido cítrico anhidro y el diol de elección en un matraz de fondo redondo. (A modo de ejemplo: 38,4 g de ácido cítrico y 29,2 g de
30 octanodiol). La solución se puede calentar en un baño de aceite durante 10 min a 165 °C hasta que se funde, y después se sigue calentando a 140 °C durante 45 min. El polímero se puede usar en esta forma aunque también están presentes monómeros sin reaccionar. Para eliminar el monómero sin reaccionar, se pueden añadir cantidades equivalentes en volumen de polímero y acetona al 100 % a un matraz y agitar hasta que el polímero se disuelve completamente, y después se vierte en un molde de forma apropiada. La acetona se puede evaporar durante la
35 noche en una campana química a temperatura ambiente. Las películas pueden polimerizarse a 80 °C durante 36 horas y después durante 18 horas a 110 °C.

Como alternativa, en las cubiertas de recubrimiento moldeadas 40 de quitosano, se puede añadir una solución de ácido acético al 2 % en agua a quitosano al 1 % en peso/volumen. (Por ejemplo, se pueden añadir 400 µl de ácido
40 acético a 20 ml de agua y luego se añaden 200 mg de quitosano). Las películas pueden prepararse vertiendo la mezcla directamente en el molde y dejando que la solución se seque durante la noche. También se pueden preparar cubiertas de recubrimiento moldeadas 40 de poli (ácido láctico) o poli D,L (ácido co-glicólico láctico) disuelto en cloroformo vertiendo la solución en moldes y retirando por evaporación el disolvente (cloroformo).

45 Un método adicional para crear materiales porosos 10 y cubiertas de recubrimiento 40 es utilizar tecnologías térmicas de impresión por chorro de tinta. Pueden imprimirse materiales bioincorporables tales como colágeno, elastina, ácido hialurónico, alginatos y copolímeros de ácido poliláctico/poliglicólico. Como ejemplos, se puede imprimir colágeno tipo I (Elastin Products Co., Owensville, MO) disuelto en ácido acético al 0,05 %, después diluirse a 1 mg/ml en agua, como puede ser el alginato sódico (Dharma Trading Co., San Raphael, CA) a 1 mg/ml en agua.

50 También puede imprimirse una mezcla de colágeno tipo I (2,86 mg/ml en ácido acético al 0,05 %) y ácido poliláctico/poliglicólico (PURAC America, Blair, NE) (14,29 mg/ml en tetraglicol (Sigma Aldrich, St. Louis MO)). El hardware de una impresora Hewlett Packard 660c se puede conectar a una plataforma para la cual se puede ajustar la altura para imprimir en capas. Con cambios mínimos en el hardware, no es necesario realizar cambios de software.

55

Volviendo a la figura 5, el material poroso 10 puede comprender capas, conteniendo la capa 112 más cercana al tejido cardíaco dañado poros suficientemente pequeños en la interfaz entre el material poroso 110 y el tejido cardíaco dañado 7 para evitar el crecimiento de tejido en el mismo, por ejemplo, un tamaño de poro menor que el tamaño de los fibroblastos y las células cardíacas. De lo contrario, el material poroso 110 puede pegarse al tejido

cardiaco dañado 7 y provocar sangrado o traumatismo, e incluso potencialmente la interrupción de la pared ventricular cuando se retira el material poroso 110. Además, el crecimiento de tejidos en el material poroso 110 puede dar como resultado una erosión eventual a través de la pared ventricular o tejidos pleurales con movimiento continuo y frotamiento del material poroso 110 contra estos tejidos si el material poroso 110 se deja en el paciente.

- 5 Además, el crecimiento de tejidos en el material poroso 110 puede dar lugar a una formación de cicatrices no contraíbles dentro del material poroso o la calcificación potencial de tejidos dentro del material poroso 110 si el material poroso 110 se deja dentro del paciente. Además, el tamaño de poro en la interfaz entre el material poroso 10, 110 y el tejido cardiaco dañado 7 puede ser suficientemente pequeño para evitar la producción excesiva de granulación o tejido cicatricial en el tejido cardiaco dañado 7 que puede interferir con la función fisiológica del corazón. Al mismo tiempo, el tamaño de poro del material poroso 10, 110 puede ser lo suficientemente grande como para permitir el movimiento de proteínas del tamaño de la albúmina a través del mismo para permitir la eliminación de compuestos no deseados, tales como mediadores, productos de degradación y toxinas.

- 15 El material poroso 10, 110 puede, sin embargo, tener un tamaño de poro más grande (por ejemplo, mayor que el de los fibroblastos y las células cardiacas) interior al material poroso 10, 110 o en cualquier otra ubicación del material poroso 10 que no esté en contacto con el tejido cardiaco 7. Por ejemplo, el material poroso 110 puede comprender una estructura multicapa con una capa sin crecimiento interior 112 que tiene un tamaño de poro suficientemente pequeño para impedir el crecimiento de tejido en el mismo para su colocación en el tejido cardiaco 7, y puede tener una capa adicional 114 de un material diferente que tiene un tamaño de poro relativamente mayor en contacto con la capa sin crecimiento interior 112.

- 25 Como alternativa, como se representa en la figura 6, el material poroso 210 puede ser homogéneo en composición y/o morfología. En un lugar alejado de la interfaz con el tejido cardiaco dañado, el material poroso 210 puede tener un tamaño de poro suficientemente grande para promover la formación de tejido de granulación en otros tejidos en los espacios que rodean al tejido cardiaco dañado, tal como la promoción del tejido de granulación en áreas donde se ha producido la alteración cardiaca. Además, el material poroso 210 puede tener una configuración en la que uno o más lados o superficies 212 del material poroso 210 están sellados para impedir la transmisión de presión subatmosférica a través de tal superficie sellada 212, mientras que al mismo tiempo, tiene al menos una superficie 214 a través de la cual puede transmitirse presión subatmosférica. Tal configuración del material poroso 210 puede presentar un tratamiento preferencial del tejido en un lado del material poroso 210 mientras que no trata el tejido en el otro lado. Por ejemplo, el tejido cardiaco dañado podría ser tratado con la interfaz no sellada en un lado 214 del material poroso 210.

- 35 Además, el material poroso 10 puede comprender un material no metálico de manera que puede realizarse una MRI mientras el material poroso 10 está *in situ*. El material poroso 10 puede comprender también un material que sea suficientemente compatible para que no interfiera con la función cardiaca. Al mismo tiempo, el material poroso 10 puede comprender un material que sea lo suficientemente firme para que el material poroso 10 no se pliegue tanto como para crear una tracción o distorsión del tejido cardiaco 6, 7 que pueda interferir con la función cardiaca.

- 40 Volviendo a la figura 7, para suministrar presión subatmosférica al material poroso 10 para su distribución al tejido cardiaco dañado 7, un tubo 20 puede conectarse directa o indirectamente en comunicación gaseosa con el material poroso 10 en el extremo distal 22 del tubo 20. Por ejemplo, el extremo distal 22 del tubo 20 puede incrustarse en el material poroso 10 o puede colocarse sobre el material poroso 10. El extremo distal 22 del tubo 20 también puede incluir uno o más ventanajes 23 para ayudar a suministrar la presión subatmosférica al material poroso 10 y al tejido cardiaco dañado 7. El tubo 20 puede extenderse a través de una abertura en la piel 1 y el tejido subcutáneo 2 que puede asegurarse alrededor del tubo 20 con una sutura 8 para ayudar a proporcionar un sellado en torno al tubo 20. El extremo proximal 24 del tubo 20 puede estar conectado operativamente a una fuente de vacío 30 (por ejemplo, el VAC, Modelo 30015B, Kinetic Concepts, Inc., San Antonio, TX) para proporcionar una presión subatmosférica que se transmite a través del tubo 20 al material poroso 10 y el tejido cardiaco dañado 7.

- 50 La fuente de vacío 30 puede incluir un controlador 32 para regular la producción de presión subatmosférica. Por ejemplo, la fuente de vacío 30 puede estar configurada para producir presión subatmosférica de manera continua o intermitente; por ejemplo, la fuente de vacío 30 puede encenderse y apagarse para proporcionar períodos alternos de producción y no producción de presión subatmosférica. El ciclo de trabajo entre producción y no producción puede estar entre 1 a 10 (encendido/apagado) y 10 a 1 (encendido/apagado). Además, la presión subatmosférica intermitente puede aplicarse mediante una forma de onda periódica o cíclica, tal como una onda sinusoidal, o puede ciclarse después del tratamiento inicial para imitar un estado más fisiológico, tal como la frecuencia cardiaca. La presión subatmosférica también se puede encender y apagar cuando sea necesario según se determina mediante el control de la presión en el tejido cardiaco dañado 7. En general, la fuente de vacío 30 puede configurarse para

suministrar presión subatmosférica entre la presión atmosférica y 200 mm Hg por debajo de la presión atmosférica para minimizar la probabilidad de que la presión subatmosférica pueda dar como resultado una reducción del flujo sanguíneo localizado debida a la constricción de los capilares y pequeños vasos o a la congestión (hiperemia) dentro del tejido cardíaco dañado 7 o ser perjudicial para el tejido cardíaco dañado 7. La aplicación de tal presión subatmosférica puede operar para eliminar edema del tejido cardíaco dañado 7, preservando así la función cardíaca para aumentar la probabilidad de recuperación y supervivencia en un estado más fisiológicamente preservado.

Volviendo a la figura 10, la presión subatmosférica puede ser suministrada bajo la cubierta 50 mediante la cooperación entre la cubierta 50 y el tubo 20. Específicamente, la cubierta de recubrimiento flexible 40 (o la cubierta de recubrimiento flexible autoadhesiva 50) puede incluir un puerto de paso 52 a través del cual el extremo distal 22 del tubo 20 pasa para proporcionar comunicación gaseosa entre el tubo 20 y el espacio bajo la cubierta de recubrimiento flexible 40 sobre el tejido cardíaco dañado.

En otro de sus aspectos, la presente divulgación también proporciona un método para tratar el tejido cardíaco dañado usando presión subatmosférica con, a modo de ejemplo, los dispositivos ilustrados en las figuras 1-4. En particular, el método puede comprender localizar un material poroso 10 cerca del tejido cardíaco dañado 7 para proporcionar comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso 10 y el tejido cardíaco dañado 7. El material poroso 10 puede sellarse *in situ* cerca del tejido cardíaco dañado 7 para proporcionar una región en torno al tejido cardíaco dañado 7 para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado 7. A este respecto, los músculos 3 y el hueso 4 pueden volver a aproximarse holgadamente sobre la parte superior del material poroso 10 con el tubo 20 saliendo a través de la piel 1 y el tejido subcutáneo 2 y la piel 1 y el tejido subcutáneo 2 pueden cerrarse por sutura. Un apósito hermético adicional puede colocarse opcionalmente sobre el sitio de sutura para promover un sellado hermético. El material poroso 20 puede estar operativamente conectado con una fuente de vacío 30 para producir presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado 7, y la fuente de vacío 30 activada para proporcionar presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado 7. Por ejemplo, la presión subatmosférica puede mantenerse de aproximadamente 25 a 125 mm Hg por debajo de la presión atmosférica. La presión subatmosférica puede mantenerse en el tejido cardíaco dañado 7 durante un tiempo suficiente para disminuir el edema en el tejido cardíaco dañado 7. Además, la presión subatmosférica puede mantenerse en el tejido cardíaco dañado 7 durante un tiempo suficiente para preparar el tejido cardíaco 7 para conseguir una fase de cicatrización y disminución del edema y mediadores o amplificadores inflamatorios. El método se puede utilizar durante al menos 2 horas, o se puede utilizar durante muchos días. Al final del tratamiento de vacío, las suturas 8 pueden retirarse y la piel 1, el tejido subcutáneo 2, los músculos 3 y el hueso 4 se vuelven a abrir. El material poroso 10 puede entonces retirarse y la piel 1, el tejido subcutáneo 2, y/o los músculos 3 pueden volver a cerrarse con sutura.

El método también puede incluir situar una cubierta de recubrimiento 40, 50, tal como una cubierta bioincorporable 40, 50, sobre el tejido cardíaco dañado 7 y sellar la cubierta de recubrimiento 40, 50 al tejido próximo al tejido cardíaco dañado 7 para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardíaco dañado 7. La etapa de sellar la cubierta de recubrimiento 40, 50 al tejido que rodea al tejido cardíaco dañado 7 puede comprender sellar y adherir adhesivamente la cubierta de recubrimiento 40, 50 al tejido que rodea el tejido cardíaco dañado 7. La cubierta de recubrimiento 50 se puede proporcionar en forma de una lámina autoadhesiva 50 que puede estar situada sobre el tejido cardíaco dañado 7. En tal caso, la etapa de sellado de la cubierta de recubrimiento 50 puede incluir el sellado y la adhesión adhesiva del mismo 50 al tejido cardíaco no dañado 6 que rodea el tejido cardíaco dañado 7 para formar un sello entre la cubierta de recubrimiento 50 y el tejido cardíaco no dañado 6 que rodea el tejido cardíaco dañado 7. Además, la etapa de conectar operativamente una fuente de vacío 30 en comunicación gaseosa con el material poroso 10 puede comprender conectar la fuente de vacío 30 al tubo 20 que se fija al puerto de vacío 42 de la cubierta 140, 11.

En aún otro aspecto de la presente divulgación, además de los tejidos y órganos lesionados, los dispositivos y métodos también pueden usarse para aumentar el tamaño y la función de órganos enfermos o dañados. Por ejemplo, el tamaño de un riñón parcialmente funcional puede aumentarse hasta un tamaño suficiente para devolver la capacidad de filtrado total a niveles normales, figuras 12-14, tal como el aumento de tamaño del riñón restante 301 como se observa en pacientes que sólo tienen un riñón funcionando 301. En tal situación, un recinto bivalvular rígido o semi-rígido 304 con una abertura 305 para el pedículo vascular se puede colocar alrededor del riñón 301. Cuando el recinto bivalvular 304 está cerrado, el área donde se encuentran las dos mitades crea un sello hermético. El pedículo vascular entra (arteria 302) y sale (vena 303) a través de la abertura 305. El pegamento de fibrina 306 u otro sellante biocompatible puede colocarse alrededor de la arteria 302 y la vena 303 en el sitio de la abertura 305 para crear un sello hermético. El recinto 304 puede incluir una segunda abertura 305 o un manguito de unión 308. Un tubo 309 puede insertarse a través de la segunda abertura 305 o unirse al manguito de unión 308. El tubo 309 puede salir a través de la piel, conectarse a un recipiente de recogida, y después conectarse a una fuente de vacío.

Un vacío controlado de hasta 125 mm Hg de presión subatmosférica se puede aplicar intermitentemente, con un tiempo de "encendido" de hasta cinco minutos y un tiempo de "apagado" de hasta 10 minutos. Como alternativa, el vacío se puede aplicar de forma periódica o cíclica, tal como una onda sinusoidal, en la que el valor absoluto de los valores inferiores (más cercanos a la presión atmosférica) del vacío aplicado es menor que la presión sanguínea diastólica para permitir que la sangre fluya fuera del órgano tratado. El tiempo en que el vacío aplicado es mayor (en valor absoluto) que la presión arterial diastólica puede ser de hasta cinco minutos, con el tiempo en que el vacío aplicado es menor (en valor absoluto) que la presión sanguínea diastólica, puede ser hasta diez minutos. La técnica se continúa hasta que el órgano tratado ha alcanzado el nivel deseado de función o llena el recipiente. Como ejemplo adicional, este dispositivo y técnica pueden utilizarse de manera similar en lóbulos del hígado o para aumentar el tamaño del páncreas.

Ejemplos

Ejemplo 1

El corazón porcino tiene una anatomía similar a la de los seres humanos, consistiendo la vasculatura principal en las arterias coronarias derecha e izquierda. La arteria coronaria principal izquierda se divide en la arteria coronaria circunfleja y la arteria coronaria descendente anterior (LAD). La LAD transcurre hacia abajo a lo largo del tabique anterior y perfunde la porción anterior del ventrículo izquierdo con ramificaciones diagonales. Para estos estudios se utilizó un modelo porcino de isquemia-reperfusión que incluyó la ligadura temporal de 2-3 ramificaciones diagonales de la LAD con el fin de crear un área isquémica en la porción anterior del corazón. Estas arterias coronarias se ocluyeron durante 75 minutos y después se reperfundieron durante 3 horas para permitir el desarrollo de lesión por isquemia/reperfusión. La terapia de presión negativa se aplicó solamente durante la fase de reperfusión de los experimentos para simular una ventana de tratamiento clínicamente relevante.

Para comenzar el estudio, los animales se secaron y se transportaron a la sala de operaciones. Los primeros 13 animales tuvieron el corazón expuesto a través de una toracotomía, todos los animales posteriores tuvieron el corazón expuesto a través de una esternotomía. Las 2-3 ramificaciones diagonales de la LAD fueron ligadas (ocluidas con sutura) para crear un área isquémica en la porción anterior del corazón. Estas arterias coronarias se ocluyeron durante 75 minutos y después se reperfundieron durante 3 horas para permitir el desarrollo de lesión por reperfusión. La terapia de presión negativa se aplicó solamente durante la fase de reperfusión de los experimentos para simular una ventana de tratamiento clínicamente relevante. Se crearon cinco animales de control a partir de los 13 primeros animales del estudio.

Después de la finalización satisfactoria de los animales de control para validar el diseño del estudio, los 5 animales exitosos posteriores (esternotomía) tuvieron tratamiento con terapia de presión negativa en el área isquémica del corazón durante 3 horas durante el tiempo de reperfusión. Para los primeros 5 animales tratados satisfactoriamente, el apósito de vacío incluyó el uso de un material poroso de alcohol polivinílico (Versafoam, KCI, San Antonio TX), cortado a aproximadamente 1 mm de espesor y recortado para igualar el área isquémica. El tubo de evacuación se incrustó en un corte por hendidura en el material poroso (2 animales), o se suturó a la superficie exterior del material poroso (3 animales). Este apósito de vacío se cubrió entonces con una cubierta de recubrimiento de origen biológico. Estos recubrimientos biológicos incluían: 1 animal tratado con E-Z DERM™ (apósito biosintético porcino no perforado, Brennen Medical, St. Paul, MN); 1 animal tratado con pericardio bovino; y 3 animales tratados con AlloDerm® (dermis humana) (LifeCell). Las cubiertas de recubrimiento se unieron al corazón por tres medios: sutura, pegamento de fibrina y autosellado debido a un "faldón" relativamente grande del material de cubierta alrededor de la periferia del apósito de vacío. El tubo de evacuación salió por debajo del borde del "faldón" de las cubiertas de recubrimiento. El pegamento de fibrina se utilizó en combinación con suturas y también con sellado por puntos para la aplicación auto-sellante (en las arrugas, donde salía el tubo de evacuación, etc.). Se aplicó entonces una presión negativa de 125 mm de Hg (es decir, 125 mm de Hg por debajo de la presión atmosférica) durante 3 horas durante el período de reperfusión utilizando el V.A.C., Modelo 30015B, Kinetic Concepts, Inc., San Antonio, TX.

Para determinar los efectos de la isquemia/reperfusión, las suturas se ataron de nuevo al final del período de reperfusión de 3 horas. Se inyectó tinte azul (azul patentado, Sigma-Aldrich Inc, St. Louis, MO) en la aurícula derecha. Esto tiñó las áreas del corazón que se perfundieron normalmente. El ventrículo izquierdo se diseccionó libre del resto del corazón y se pesó (LV en la Tabla). El área de isquemia (zona no azul) se diseccionó posteriormente desde el ventrículo izquierdo. A continuación se pesó el área azul del ventrículo izquierdo (Azul en la Tabla). El área isquémica (tejido no azul) se tiñó a continuación con un colorante (cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio, Sigma-Aldrich Inc., St Louis MO) que tiñe las células vivas de rojo. Las áreas rojas se diseccionaron del área de isquemia y se pesaron (Rojo en la Tabla), dejando áreas de tejido muerto pálido (área de necrosis - AN en la Tabla),

y estas muestras de tejido pálido se pesaron (Pálido en la Tabla). Las áreas combinadas de color Rojo y Pálido constituyen el área de riesgo (AAR en la Tabla). El AN/AAR es el tamaño del infarto (porcentaje de tejido que murió durante los periodos de isquemia/reperfusión).

Los resultados para los 5 animales de control fueron:

5

Tabla 1. Animales de control

	Azul	Rojo	Pálido (AN)	LV	AAR	AAR/LV (%)	AN/AAR (%)
Animal 1	75,6	5,85	2,18	83,63	8,03	9,60	27,15
Animal 2	90,5	10,63	2,44	103,57	13,07	12,62	18,67
Animal 3	85,39	12,16	4,26	101,81	16,42	16,13	25,94
Animal 4	92,45	8,17	3,47	104,09	11,64	11,18	29,81
Animal 5	81,24	9,86	4,34	95,44	14,20	14,88	30,56
			Media	97,71	12,67	12,88	26,43
			Dev. Est.	8,59	3,13	2,66	4,73
			N	5,00	5,00	5,00	5,00
			Error Est.	3,84	1,40	1,19	2,12

Los resultados para los 5 animales tratados fueron:

10

Tabla 2. Animales tratados a -125 mm Hg

Grupo	Azul	Rojo	Pálido	LV	AAR	AAR/LV (%)	AN/AAR (%)
Animal 1	73,06	10,31	1,23	84,60	11,54	13,64	10,66
Animal 2	73,2	5,9	0,61	79,71	6,51	8,17	9,37
Animal 3	75	11,15	2,05	88,20	13,20	14,97	15,53
Animal 4	54,1	4,85	0,52	59,47	5,37	9,03	9,68
Animal 5	62,12	8,63	1,42	72,17	10,05	13,93	14,13
			Media	76,83	9,33	11,95	11,87
			Dev. Est.	11,41	3,32	3,11	2,78
			N	5,00	5,00	5,00	5,00
			Error Est.	5,10	1,48	1,39	1,24

Por lo tanto, los tamaños medios del infarto (AN/AAR, porcentaje de tejido que murió durante el período de tiempo de isquemia/reperfusión) para los animales de control y tratados fueron:

Control 26,43 +/- 2,12 % (media +/- SEM) (n = 5)
 Tratados 11,87 +/- 1,24 % (media +/- SEM) (n = 5),

15

con resultados de la prueba T de P <0,001 para el tamaño del infarto y P <0,625 para el área en riesgo.

Ejemplo 2

20 Se realizó otro experimento usando vacío de 50 mm de Hg para el tratamiento para comparación con los animales de control originales del Ejemplo 1 anterior. La técnica quirúrgica en este experimento fue similar a la utilizada para los del Ejemplo 1. Estos animales se sedaron y se prepararon para la cirugía. El corazón quedó expuesto a través de una esternotomía por línea media. Las ramificaciones de la arteria descendente anterior izquierda se ligaron durante 75 minutos. Se puso un apósito de vacío de alcohol polivinílico sobre el área isquémica, se colocó una
 25 cubierta AlloDerm® sobre el apósito de vacío y se selló en su lugar con una combinación de suturas y pegamento de fibrina. Se aplicó una presión negativa de 50 mm Hg durante 3 horas. Al final de este tiempo, el corazón se tiñó para determinar el área de riesgo, se retiró y luego se tiñeron en contorno para determinar el área de necrosis. Los resultados de tamaño de infarto para estos cinco animales de terapia con presión negativa de 50 mm Hg fueron significativamente menores (P <0,001) que para los animales de control. El tamaño del infarto para los animales
 30 tratados con 50 mm de Hg era menor que el tamaño del infarto para los animales tratados con 125 mm de Hg, pero no era significativamente menor.

Grupo	AAR/LV	(%) AN/AAR
Control	12,9 ± 1,2	26,4 ± 2,1
presión negativa de 50 mm Hg	11,8 ± 2,0	9,3 ± 1,8 **
presión negativa de 125 mm Hg	11,9 ± 1,4	11,9 ± 1,2 **

** p <0,001 en comparación con los animales de control

La presión arterial media y la frecuencia cardiaca de los animales en los tres grupos (control, -125 mm Hg, -50 mm Hg) fueron comparables durante el transcurso de estos experimentos.

5

Se inyectaron microesferas activadas con neutrones de quince micrómetros (BioPAL, Inc., Worcester, MA) en la aurícula izquierda al inicio, el final de la isquemia, 30 minutos en reperusión y a los 180 minutos de reperusión (final del experimento). Se extrajo simultáneamente una muestra de referencia de sangre arterial de la arteria femoral a una velocidad de 7 ml por minuto durante noventa segundos. Después de los procedimientos de dimensionamiento del infarto, se recogieron muestras de tejido de las áreas no isquémicas (tejido azul), isquémicas no necróticas (tejido rojo) y necróticas isquémicas (tejido pálido) y se enviaron al fabricante para el análisis del flujo sanguíneo (BioPAL, Inc., Worcester, MA). El flujo sanguíneo se calculó como [(FR x CPMT)/CPMR]/peso del tejido en gramos, donde FR = caudal de muestra de referencia (7 ml/min), CPMT = recuentos por minuto en muestras de tejido y CPMR = recuentos por minuto en la muestra de sangre de referencia. El flujo sanguíneo se indica como ml/min/gramo de tejido.

10

15

El análisis del flujo sanguíneo revela que ambos grupos tratados tuvieron flujos sanguíneos iniciales similares en las 3 regiones. En la zona no isquémica normalmente perfundida, el flujo sanguíneo permaneció relativamente constante durante todo el experimento sin diferencias significativas en cuanto al grupo o al tiempo. (Tabla 3) En las zonas isquémica, no necrótica (rojo) e isquémica, necrótica (pálido), la isquemia se caracterizó por una pérdida equivalente y casi completa del flujo sanguíneo entre los tres grupos. Estas zonas también mostraron hiperemia reactiva normal (30 minutos después de la reperusión), y el flujo sanguíneo que regresó a los niveles de flujo iniciales aproximados al final del tiempo de reperusión de 3 horas. (Tabla 4).

20

Valor inicial

Animal	Control			-125 mm Hg			-50 mm Hg		
	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido
1	-	-	-	0,36	0,328	0,333	0,596	1,1	0,77
2	1,072	0,709	0,716	0,308	0,401	0,448	0,474	0,321	0,551
3	0,378	0,347	0,505	0,392	0,411	0,353	0,531	0,444	0,422
4	0,577	0,729	0,599	0,643	1,32	0,82	0,625	0,629	0,699
5	0,376	0,495	0,412	0,423	0,687	0,482	0,393	0,57	0,596
Media	0,603	0,57	0,558	0,4252	0,629	0,487	0,524	0,613	0,608
DE	0,33	0,18	0,13	0,13	0,41	0,20	0,09	0,30	0,13
N	4	4	4	5	5	5	5	5	5
SEM	0,16	0,09	0,07	0,06	0,18	0,09	0,04	0,13	0,06

25

Durante la oclusión

Animal	Control			-125 mm Hg			-50 mm Hg		
	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido
1	-	-	-	0,345	0,065	0,012	0,387	0,056	0,025
2	1,031	0,073	0,0255	0,335	0,064	0,029	0,352	0,008	0,029
3	0,3	0,016	0,022	1,196	0,06	0,051	0,714	0,024	0,041
4	0,428	0,129	0,017	0,454	0,084	0,071	0,494	0,038	0,035
5	0,4	0,024	0,011	0,509	0,054	0,029	0,441	0,037	0,1
Media	0,540	0,061	0,0189	0,568	0,065	0,038	0,478	0,033	0,046
DE	0,33	0,05	0,01	0,36	0,01	0,02	0,14	0,02	0,03
N	4	4	4	5	5	5	5	5	5
SEM	0,17	0,03	0,00	0,16	0,01	0,01	0,06	0,01	0,01

Reperusión de 30 minutos

Animal	Control			-125 mm Hg			-50 mm Hg		
	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido
1	-	-	-	0,379	1,341	1,022	0,441	1,355	2,361
2	1,102	1,522	1,872	0,37	0,559	0,692	0,402	0,628	0,708
3	0,348	0,54	0,286	0,298	0,878	0,6	0,741	1,699	1,626
4	0,439	1,054	1,225	1,439	0,909	1,288	0,603	1,126	1,477
5	0,496	1,272	1,4	-	-	-	0,676	1,866	1,147
Media	0,596	1,097	1,196	0,622	0,922	0,901	0,573	1,335	1,464
DE	0,34	0,42	0,67	0,55	0,32	0,32	0,15	0,49	0,61
N	4	4	4	4	4	4	5	5	5
SEM	0,17	0,21	0,33	0,27	0,16	0,16	0,07	0,22	0,27

Reperusión de 180 minutos

Animal	Control			-125 mm Hg			-50 mm Hg		
	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido	azul	Rojo	Pálido
1	-	-	-	0,404	0,367	0,795	0,467	0,385	0,837
2	1,102	1,522	1,872	0,291	0,365	0,6	0,593	0,186	0,649
3	0,348	0,54	0,286	0,38	0,303	0,515	0,804	0,649	0,699
4	0,439	1,054	1,225	0,513	0,449	0,845	0,912	0,803	0,946
5	0,496	1,272	1,4	0,53	0,477	0,76	0,483	0,471	0,495
Media	0,596	1,097	1,196	0,424	0,392	0,703	0,652	0,499	0,725
DE	0,34	0,42	0,67	0,10	0,07	0,14	0,20	0,24	0,17
N	4	4	4	5	5	5	5	5	5
SEM	0,17	0,21	0,33	0,04	0,03	0,06	0,09	0,11	0,08

5 **Tabla 3. Flujo sanguíneo (ml/minuto/gramo de tejido) de análisis de microesferas**

Tabla 4. Flujo sanguíneo miocárdico regional (ml/min/100 g de tejido)

	Control			-50 mm Hg			-125 mm Hg		
	Azul	Rojo	Pálido	Azul	Rojo	Pálido	Azul	Rojo	Pálido
Inicial	0,60 ± 0,16	0,57 ± 0,09	0,56 ± 0,07	0,52 ± 0,04	0,61 ± 0,13	0,61 ± 0,06	0,43 ± 0,06	0,63 ± 0,18	0,49 ± 0,09
Oclusión	0,54 ± 0,17	0,06 ± 0,03†	0,02 ± 0,00†	0,48 ± 0,06	0,03 ± 0,01†	0,05 ± 0,01†	0,57 ± 0,16	0,07 ± 0,01†	0,04 ± 0,01
R30	0,60 ± 0,17	1,10 ± 0,21	1,2 ± 0,33†	0,57 ± 0,07	1,33 ± 0,22†	1,46 ± 0,27†	0,62 ± 0,27	0,92 ± 0,16†	0,90 ± 0,16
R180	0,41 ± 0,04	1,39 ± 0,35†	0,95 ± 0,16	0,65 ± 0,09	0,50 ± 0,11	0,73 ± 0,08	0,42 ± 0,04	0,39 ± 0,03	0,70 ± 0,06

Se determinó el flujo sanguíneo regional miocárdico en 3 regiones del corazón: 1) ventrículo izquierdo no isquémico; 2) ventrículo izquierdo isquémico, no necrótico; 3) ventrículo izquierdo necrótico.

p<0,05 frente a Control dentro de un periodo de tiempo y dentro del área del tejido; † p <0,05 frente a valor inicial dentro del grupo y el área de tejido.

Ejemplo 3

10

Se realizó un estudio posterior para examinar apósitos de vacío reabsorbibles y cubiertas de recubrimiento. Un animal se sedó, se preparó para la cirugía como se describe, y el corazón quedó expuesto a través de una esternotomía por línea media. Las ramificaciones de la LAD se ligaron durante 90 minutos. El apósito se preparó por liofilización. Se vertió una solución de quitosano (1,33 % en peso/volumen en ácido acético al 2 %, 20 ml de volumen total) en un molde del tamaño apropiado. La solución se congeló durante 2 horas a -70 °C, después se transfirió al liofilizador durante 24 horas. El revestimiento se reticuló con vapor de glutaraldehído al 2,5 % durante 12 horas para proporcionar un material poroso. La cubierta de recubrimiento era una mezcla de electrohilado de colágeno tipo I y poli 1,8-octanodiol citrato (POC) (80 %:20 % en peso/peso). La concentración de la solución se disolvió al 15 % en hexafluoro-20-proponal (HFIP) con un volumen total de 9,5 ml. La solución se expulsó de una jeringa a través de una

15

20

aguja de calibre 18 a un caudal de 3 ml/hora. La tensión era de 25 KV con una distancia de trabajo de 25 cm. La película se polimerizó entonces térmicamente a 80 °C durante 48 horas y se reticuló en vapor de glutaraldehído al

2,5 % durante 24 horas. La cubierta de recubrimiento fue capaz de mantener el vacío durante la duración del experimento. Sin embargo, el apósito de vacío no distribuyó el vacío igualmente a través del apósito debido al pliegue y flujo del material bajo vacío.

5 Ejemplo 4

Se realizó un estudio adicional para ensayar las variaciones de la cubierta de recubrimiento. Se sedaron tres animales y el corazón quedó expuesto a través de una esternotomía por línea media. No se creó infarto en este estudio de materiales. La cubierta de recubrimiento se creó similar al Ejemplo 3, pero con variaciones, incluyendo cambios en la tensión, el caudal y la concentración de vapor de glutaraldehído para la reticulación. Para estos animales, el apósito de vacío de material poroso se formó a partir de una solución de colágeno de tipo I al 80 %/POC al 20 %, concentración total al 12 % en 8,5 ml de HFIP. El caudal era de 2 ml/hora, con el fluido expulsado a través de una aguja de calibre 18 a 35 KV con una distancia de trabajo de 25 cm. La película se polimerizó por calor a 80 °C durante 48 horas, después se reticuló con exposición al vapor de glutaraldehído al 5 % durante 24 horas. El tubo de evacuación se suturó a un apósito fino de alcohol polivinílico. El apósito se colocó sobre una porción del ventrículo izquierdo y se pegó en su lugar con 2-4 suturas. La cubierta de recubrimiento se colocó sobre el apósito y se puso cola de fibrina alrededor de los bordes de la cubierta de recubrimiento para asegurar un sellado al vacío. Se aplicaron 50 mm de Hg continuamente al apósito. Para dos animales se desarrolló una pequeña fuga de aire después de aproximadamente 2,5 horas, la fuente de la fuga no se identificó a pesar de una búsqueda diligente de la fuente. La fuente de la fuga podría haber sido en el sitio de una arruga en la cubierta de recubrimiento, una cola del material de sutura podría haber perforado un agujero en la cubierta de recubrimiento, la recogida de fluido en el saco pericárdico podría haber hecho "flotar" una pequeña porción de la cubierta del tejido del corazón, etc. Para el tercer animal, la presión negativa se mantuvo durante el estudio (4 horas de aplicación de presión negativa).

25 Ejemplo 5

Se utilizaron dos animales para ensayar el apósito. La técnica quirúrgica fue similar a la utilizada anteriormente. Estos animales se sedaron, se prepararon para la cirugía y el corazón se expuso a través de una esternotomía por línea media. Las ramificaciones de la arteria descendente anterior izquierda se ligaron durante 75 minutos. Se hizo un apósito fundiendo policaprolactona (PCL). La policaprolactona se mezcló con cloruro sódico (1 parte de caprolactona a 10 partes de cloruro sódico) y se puso en un volumen suficiente de cloroformo para disolver los componentes. Se vertieron 8 ml de la solución en un recipiente de tamaño y forma apropiados y se dejó secar durante doce horas. Después, el cloruro sódico se lixivió en agua durante 24 horas. El apósito se cortó al tamaño del área isquémica. El tubo de evacuación se suturó al apósito y se colocó el apósito sobre el área isquémica y se sujetó en su lugar. Al final de los 75 minutos de isquemia el tejido se reperfundió. El apósito se cubrió con AlloDerm® y se puso cola de fibrina alrededor de los bordes del AlloDerm®. Se aplicaron 50 mm Hg de vacío durante 3 horas. Al final de este tiempo, el corazón se tiñó para determinar el área de riesgo, se retiró y luego se tiñeron en contorno para determinar el área de necrosis como se ha descrito para los Ejemplos 1 y 2. Para el primer animal, el área en riesgo (área isquémica, AAR) era bastante pequeña en el 7,9 % del ventrículo izquierdo (LV). El tamaño del infarto (área de necrosis dividida por área de riesgo (AN/AAR x 100 %)) fue muy pequeño en el 2,6 % del área en riesgo. Para el segundo animal, el área en riesgo fue mayor en el 14,3 % (AAR/LV), con un tamaño de infarto (AN/AAR) del 11,52 %.

Estas y otras ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la anterior memoria descriptiva. Por consiguiente, los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse cambios o modificaciones en las realizaciones descritas anteriormente. La invención se define por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para tratar el tejido cardiaco dañado, que comprende:
 - 5 un material poroso para tratar el tejido cardíaco dañado que tiene una estructura de poro configurada para permitir la comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido cardíaco a tratar; una cubierta para la colocación sobre el tejido cardíaco dañado para el acoplamiento estanco con el tejido cardiaco próximo al tejido cardiaco dañado para mantener la presión subatmosférica en el tejido cardiaco dañado; y
 - 10 una fuente de vacío para producir presión subatmosférica dispuesta en comunicación gaseosa con el material poroso para distribuir la presión subatmosférica al tejido cardíaco a tratar, **caracterizado por que** la cubierta es bioincorporable.
2. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material poroso comprende un material
15 bioincorporable.
3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la tasa de bioincorporación del apósito es mayor en la periferia del apósito que en el centro del apósito.
- 20 4. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material poroso comprende un material de polietileno, poliuretano y/o poliéster.
5. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el material poroso comprende células musculares miocárdicas, periféricas o combinaciones de las mismas.
25
6. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un material intermedio poroso para poner en contacto el tejido cardiaco dañado, el material intermedio poroso dispuesto por debajo y en contacto con el material poroso.
- 30 7. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta comprende colágeno.
8. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta comprende un diol citrato.
35
9. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta comprende poli 1,8-octanodiol citrato.
10. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta
40 comprende quitosano.
11. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta comprende ácido poliláctico.
- 45 12. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material poroso comprende poros suficientemente pequeños para impedir el crecimiento interior del tejido en el mismo.
13. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material poroso comprende un tamaño de poro menor que el tamaño de los fibroblastos.
50
14. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material poroso comprende colágeno.
15. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende
55 quitosano.
16. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende policaprolactona.

17. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende un ácido poliglicólico y/o poliláctico.
18. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende un material poroso de colágeno de celda abierta.
19. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende un material polimérico sintético poroso.
- 10 20. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende dos o más capas, conteniendo la capa más cercana al tejido cardíaco dañado poros suficientemente pequeños en la interfaz entre el material poroso y el tejido cardíaco dañado para prevenir el crecimiento del tejido en el mismo.
21. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende un tamaño de poro suficientemente grande para promover la formación de tejido de granulación en una superficie seleccionada del material poroso.
- 15 22. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso comprende poros suficientemente pequeños en una superficie del material poroso para su colocación cerca del tejido cardíaco dañado para evitar el crecimiento de tejido en el mismo.
- 20 23. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que el material poroso comprende un tamaño de poro lo suficientemente grande para permitir el movimiento de proteínas del tamaño de la albúmina a través del mismo para permitir la eliminación de compuestos no deseables.
- 25 24. El aparato de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material poroso está sellado para evitar la transmisión de presión subatmosférica a través de todas las superficies excepto una.

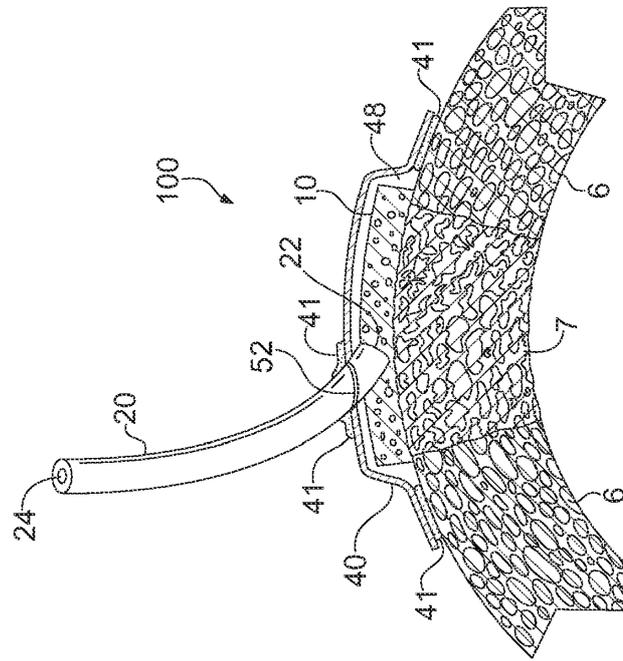


Fig. 1

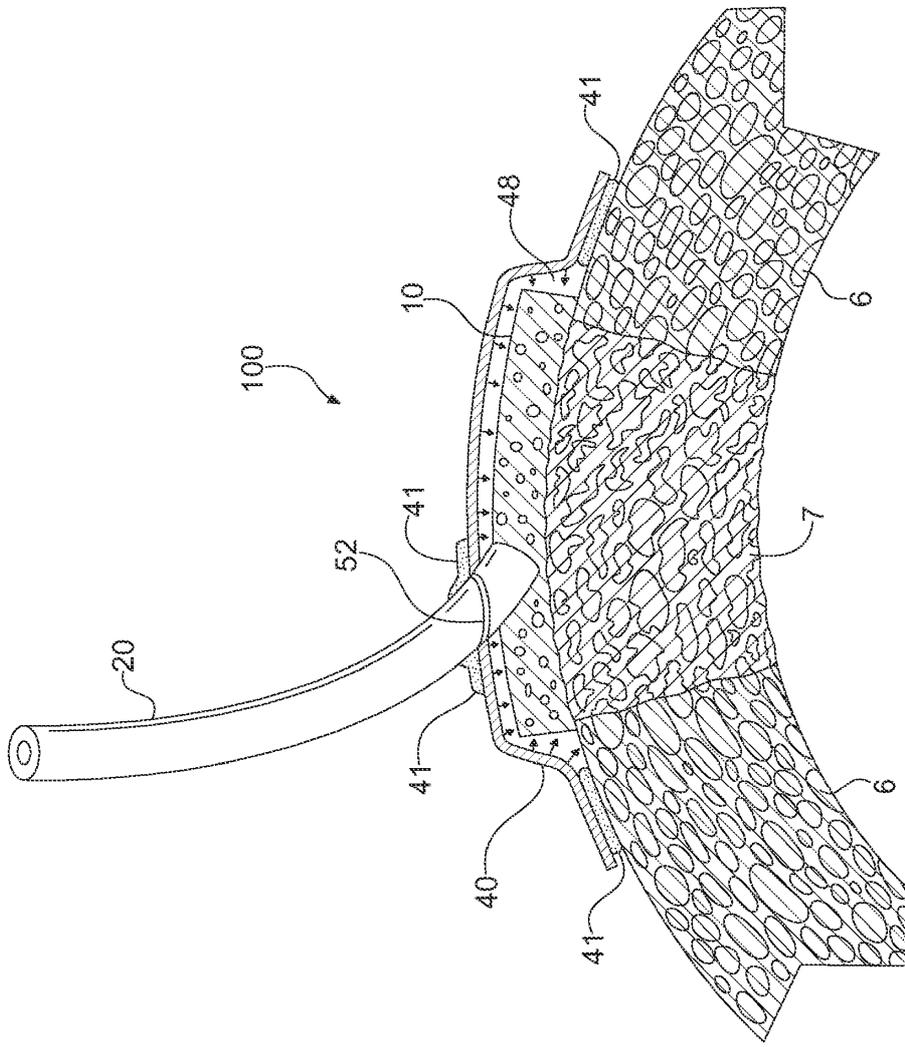


Fig. 2

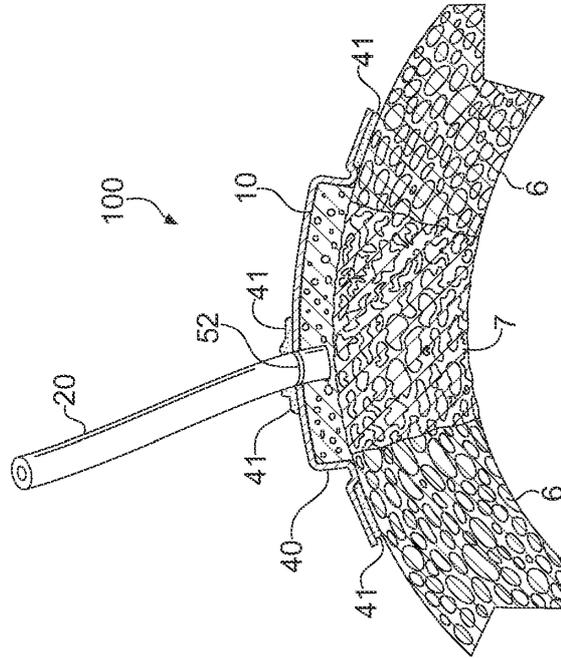


Fig. 3

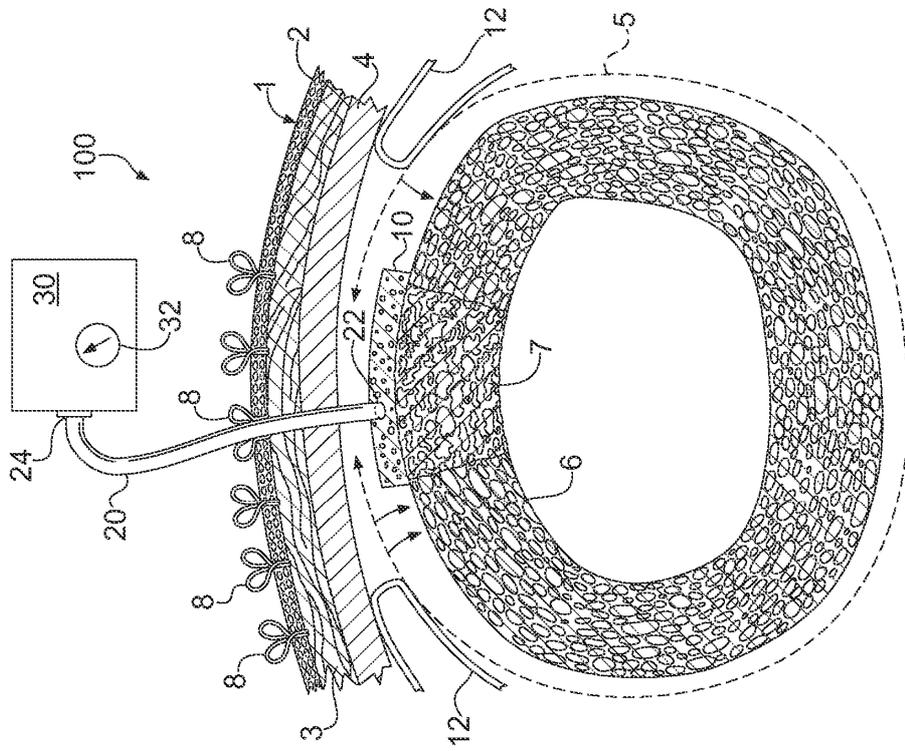


Fig. 4

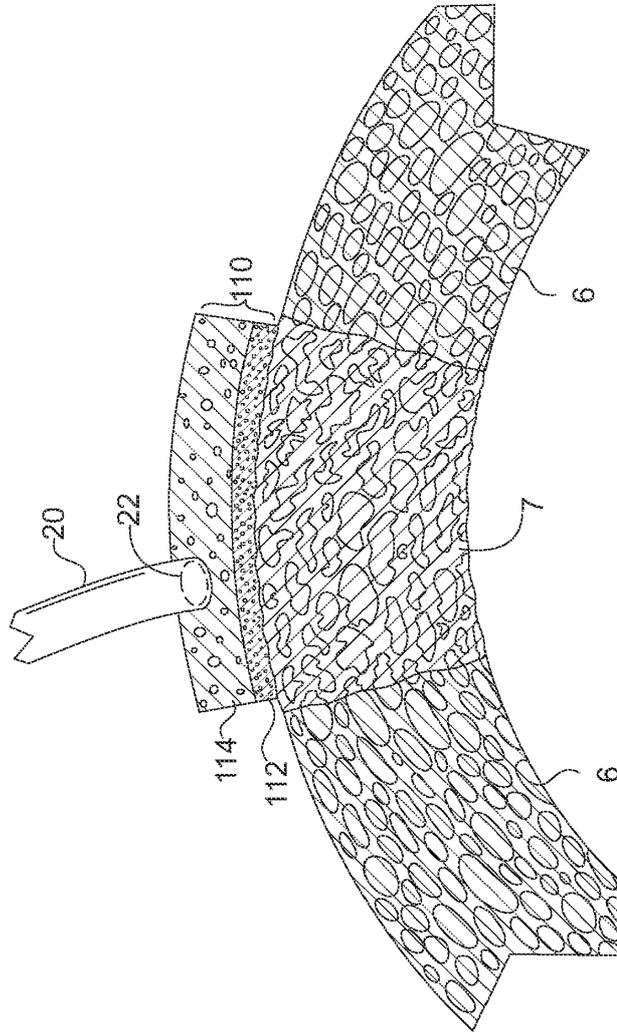


Fig. 5

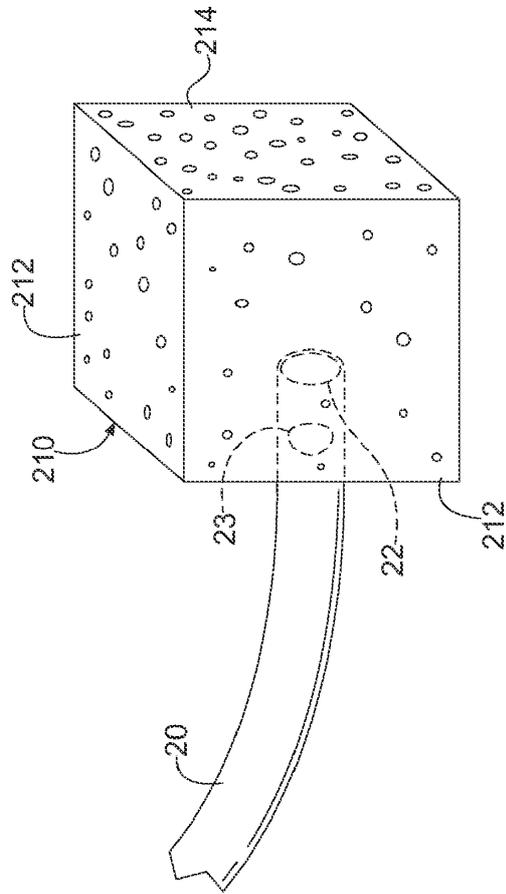


Fig. 6

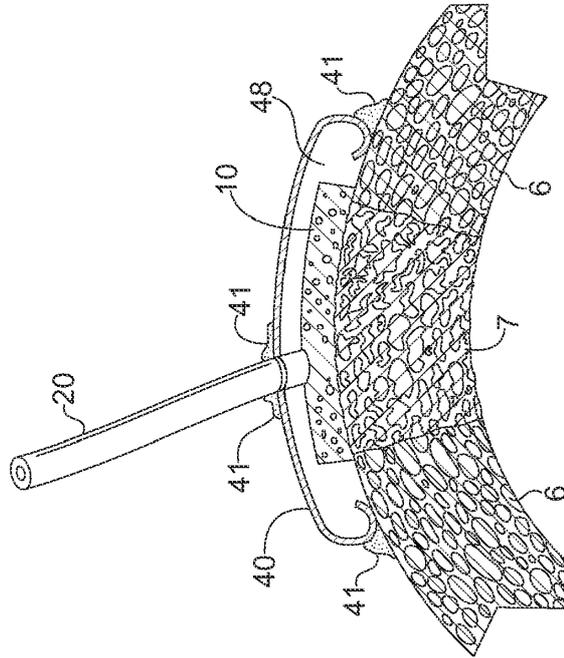


Fig. 8

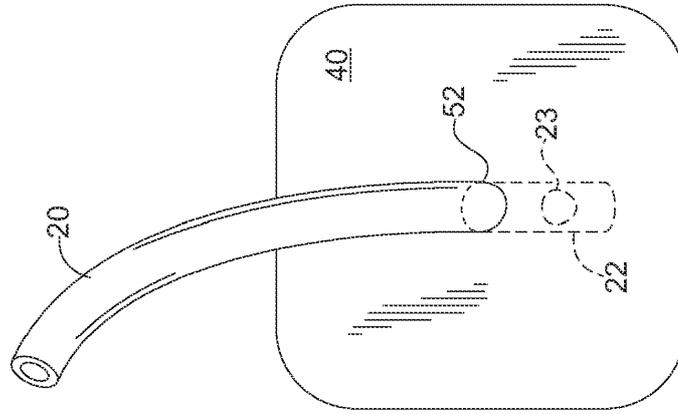


Fig. 10

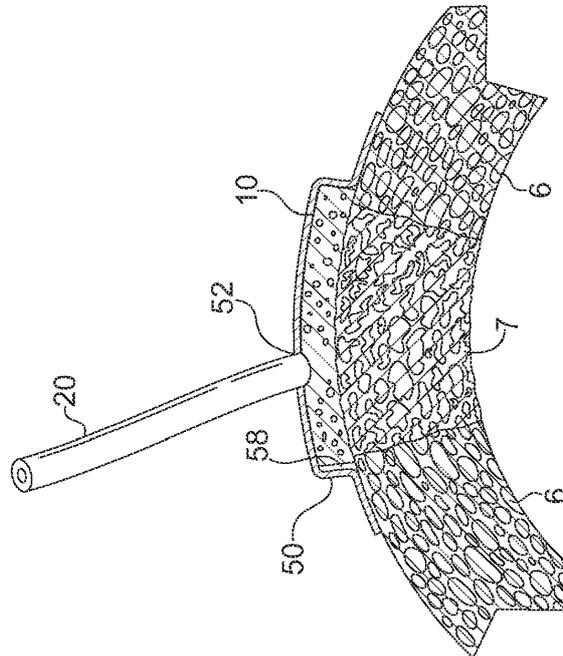


Fig. 9

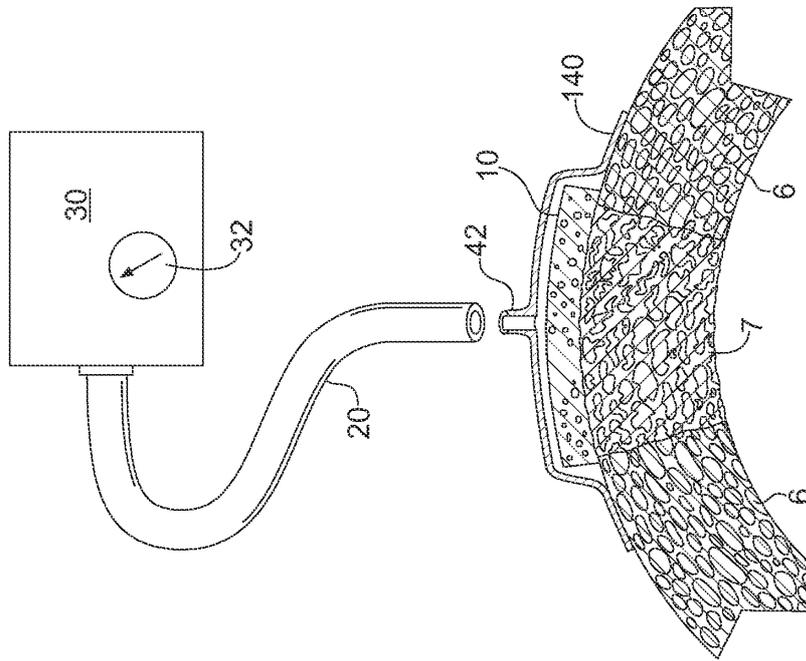


Fig. 11

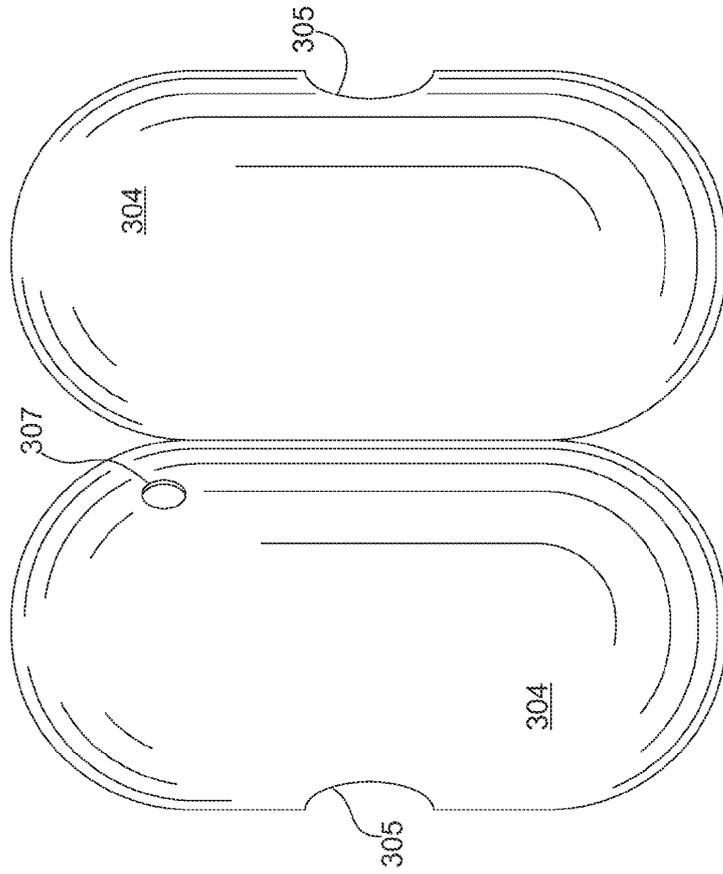


Fig. 13

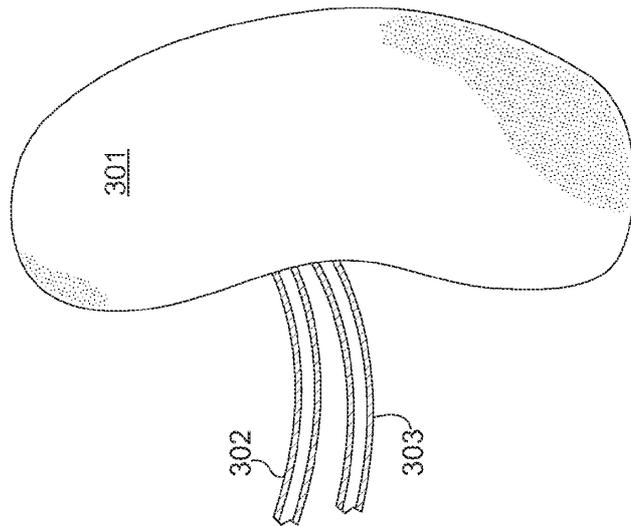


Fig. 12

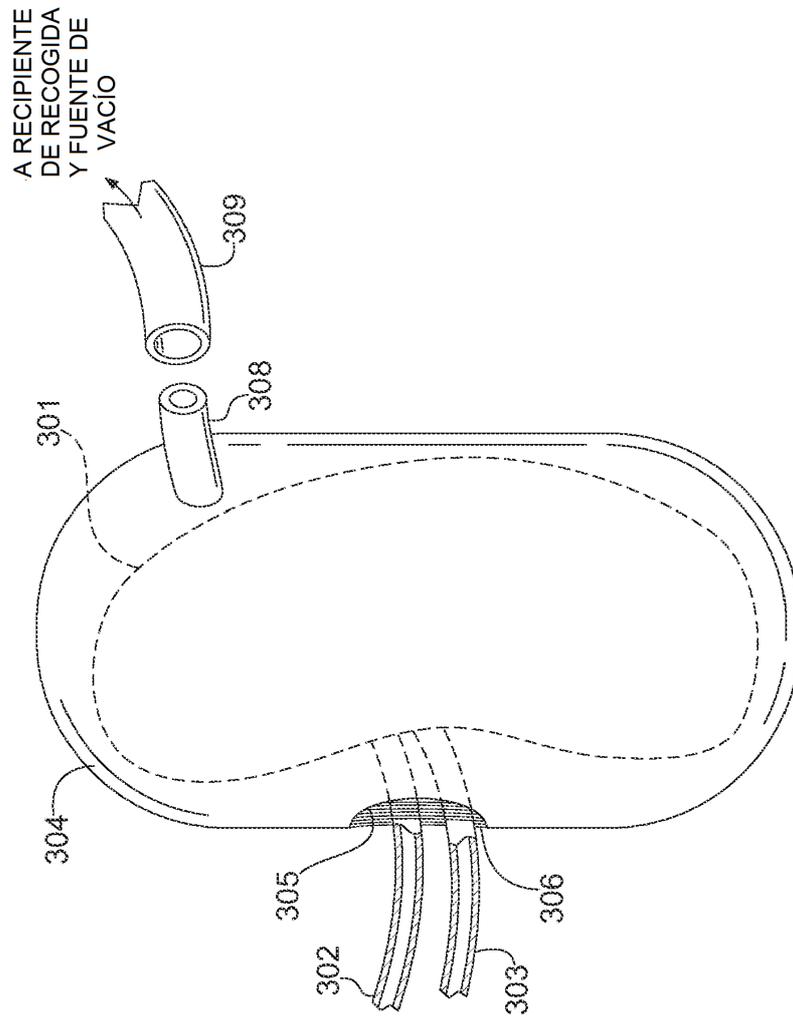


Fig. 14