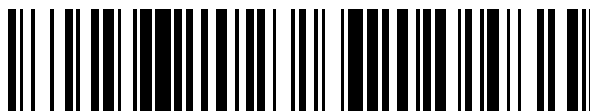


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 762**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/44** (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: **09.10.2008 PCT/US2008/079364**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2009 WO09049058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2008 E 08837309 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2205189**

54 Título: **Dispositivos para tratar el tejido de la médula espinal**

30 Prioridad:

**10.10.2007 US 978884 P**

**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:  
**03.04.2018**

73 Titular/es:

**WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES  
(100.0%)  
1834 WAKE FOREST ROAD  
WINSTON-SALEM, NC 27101, US**

72 Inventor/es:

**ARGENTA, LOUIS C.;  
CARROLL, DAVID L.;  
LEVI, NICOLE H.;  
LIU, JIE;  
MORYKWAS, MICHAEL J.;  
TATTER, STEPHEN y  
WAGNER, WILLIAM D.**

74 Agente/Representante:

**EBRI SAMBEAT, Ana**

ES 2 661 762 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

Dispositivos para tratar el tejido de la médula espinal

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a dispositivos para tratar tejido dañado o comprometido de la médula espinal usando presión subatmosférica y más particularmente, pero no exclusivamente, a dispositivos y métodos para tratar tejido de la médula espinal que ha experimentado una lesión recuperable o no recuperable.

10

### **Antecedentes de la invención**

La anatomía, la fisiología y los procesos patológicos que implican la médula espinal plantean preocupaciones especiales para el tratamiento del tejido de la médula espinal dañado o comprometido. La conservación tanto de la anatomía estructural tridimensional y las relaciones microanatómicas de las neuronas (cuya función depende de las relaciones espaciales específicas con otras neuronas y otras células de soporte), así como el mantenimiento del flujo sanguíneo oxigenado adecuadamente y la matriz de sustancia base homogénea en la que las neuronas sobreviven, son vitales para la supervivencia y la función de los tejidos de la médula espinal. Además, la incapacidad de las células de la médula espinal para regenerarse enfatiza la necesidad de maximizar la supervivencia de todas las neuronas posibles. Por razones tales como estas, el tratamiento de la patología espacial tanto abierta como cerrada en la médula espinal plantea preocupaciones especiales.

Entre los problemas clínicos que amenazan la supervivencia del tejido de la médula espinal, el control del edema, la infección y el suministro de sangre de la médula espinal son fundamentales. La médula espinal responde al trauma y la lesión mediante la recopilación de una cantidad significativa de edema intersticial. Debido a que la médula espinal está encerrada en un espacio cerrado (duramadre y canal espinal), el edema da como resultado la compresión y el compromiso del flujo sanguíneo y el rendimiento nutricional de la médula espinal, lo que perjudica en gran medida la recuperación fisiológica de la médula espinal y, a menudo, por sí misma da como resultado la progresión del compromiso y la muerte de la médula espinal. Los tratamientos actualmente disponibles para reducir el edema incluyen agentes farmacológicos, tales como glucocorticoides (dexametasona, prednisona, metil prednisolona), diuréticos y descompresión quirúrgica extensa. Sin embargo, las desventajas de estos tratamientos incluyen resultados irregulares e impredecibles, complicaciones de los fármacos, infección y complicaciones quirúrgicas.

La necesidad de un tratamiento rápido y eficaz también es vital debido a las consecuencias desastrosas y la alta probabilidad de propagación rápida de infección y edema en la médula espinal. En la actualidad existen pocos métodos exitosos disponibles para tratar patologías que afectan el espacio intraespinal, el parénquima de la médula espinal, y las estructuras circundantes. Cuando los tejidos en otras partes del cuerpo se pueden tratar con cambios en el apósito, la médula espinal no es susceptible a este tipo de tratamiento debido a su estructura precaria, propensión a la infección y la posibilidad de progresión de la lesión. Existe evidencia de que la inflamación y la respuesta inmunológica a los traumatismos de la médula espinal y otras patologías tienen consecuencias a largo plazo iguales o mayores que el traumatismo o la agresión inicial. La respuesta de la médula espinal a la disminución del flujo sanguíneo secundario al edema da como resultado hipoxia e isquemia/lesión mediada por reperfusión. Estas lesiones contribuyen a la secuela neuropatológica, que contribuyen en gran medida al resultado adverso de la lesión espinal.

45

Además, la médula espinal requiere un suministro continuo de sangre oxigenada para funcionar y sobrevivir. A los pocos minutos de la interrupción completa del flujo sanguíneo a la médula espinal, se produce un daño irreversible en la médula espinal. La médula espinal puede, sin embargo, seguir siendo viable y recuperarse de la reducción del flujo sanguíneo durante períodos más prolongados. Existe evidencia de que las áreas focales de la médula espinal pueden permanecer isquémicas y relativamente sin funciones durante días y aún así recuperarse. Este hallazgo ha conducido al concepto de una zona isquémica, denominada zona de penumbra o halo, que rodea un área de lesión irreversible. Un fenómeno secundario en la zona isquémica es la liberación de excitotoxinas que se liberan localmente por neuronas lesionadas, alteraciones en el flujo sanguíneo focal, y edema.

55 La patología vascular de la columna vertebral puede ser resultado de: flujo sanguíneo inadecuado a las células de la médula espinal debido a una disminución de la presión de perfusión, rotura de un vaso sanguíneo que daña directamente el área local de la médula espinal, o mediante compresión del tejido adyacente; enfermedad intrínseca de los vasos sanguíneos de la médula espinal tales como aterosclerosis, aneurisma, inflamación, etc.; o un trombo remoto que se aloja en los vasos sanguíneos de la médula espinal de otros lugares, tales como el corazón.

En los casos de hemorragia intraespinal, la hemorragia usualmente comienza como una pequeña masa que crece en volumen por disección de presión y da como resultado el desplazamiento y compresión del tejido de la médula espinal adyacente. El edema en el tejido adyacente comprimido en torno a la hemorragia puede provocar un efecto masivo y un empeoramiento de la condición clínica comprometiendo un área más grande del tejido de la médula espinal. El edema en la médula espinal adyacente puede causar un deterioro progresivo generalmente visto de 12 a 72 horas. La aparición de edema en la semana posterior a la hemorragia intraespinal a menudo empeora el pronóstico, particularmente en los ancianos. El tejido que rodea el hematoma se desplaza y se comprime, pero no se ve fatalmente comprometido. Puede mejorarse a medida que el hematoma se reabsorbe, disminuye el edema adyacente y el tejido afectado recupera la función.

El tratamiento de estas condiciones ha sido decepcionante. La descompresión quirúrgica de la médula espinal puede ser útil en algunos casos para prevenir la compresión irreversible. Los agentes tales como el manitol y algunos otros agentes osmóticos pueden reducir la presión intraespinal causada por el edema. Los esteroides son de valor incierto en estos casos, y recientemente se ha propuesto oxígeno hiperbárico.

Por lo tanto, aunque la aplicación de la terapia de presión negativa (o subatmosférica) al tejido cutáneo y subcutáneo dañado demuestra un índice de curación aumentado en comparación con los métodos tradicionales (como se expone en las Patentes de los Estados Unidos N.º 5645081, 5636643, 7198046, y 7216651, así como la Solicitud Publicada de Estados Unidos N.º 2003/0225347, 2004/0039391, y 2004/0122434), sigue existiendo la necesidad de dispositivos y métodos específicamente adecuados para su uso con los tejidos especializados de la médula espinal.

El documento US 2003/0109855 propone un dispositivo para reacondicionar un órgano interno del cuerpo. También se tiene conocimiento de L. Labler et al., "Wound conditioning by vacuum assisted closure (V.A.C.) in postoperative infections after dorsal spine surgery", Eur Spine J (2006) 15: 1388-1396.

### **Resumen de la invención**

La presente invención proporciona dispositivos que usan presión subatmosférica (o negativa) para tratar tejido dañado de la médula espinal, tal como tejido medular dañado por enfermedad, infección o traumatismo, por ejemplo, que puede conducir a la presencia de hinchazón, compresión y compromiso del flujo sanguíneo secundario al edema intersticial. Por ejemplo, la médula espinal puede dañarse por un traumatismo contundente que da como resultado una lesión recuperable o no recuperable.

La presente invención facilita un método para tratar tejido dañado de la médula espinal usando presión subatmosférica. El método comprende situar un material poroso próximo al tejido dañado de la médula espinal para proporcionar una comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido dañado de la médula espinal. El material poroso puede sellarse *in situ* cerca del tejido dañado de la médula espinal para proporcionar una región en torno al tejido dañado de la médula espinal para mantener la presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal. El material poroso puede estar conectado operativamente con un sistema de vacío para producir presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal, y el sistema de vacío puede estar activado para proporcionar presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal. La presión subatmosférica puede mantenerse en el tejido dañado de la médula espinal durante un tiempo suficiente para disminuir el edema en la médula espinal. Por ejemplo, la presión subatmosférica puede mantenerse a aproximadamente 25 mm Hg por debajo de la presión atmosférica. El método también puede incluir ubicar una cubierta sobre el tejido dañado de la médula espinal y sellar la cubierta con el tejido próximo al tejido dañado de la médula espinal para mantener la presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal. La cubierta puede proporcionarse en forma de una lámina autoadhesiva que puede ubicarse sobre el tejido dañado de la médula espinal. En tal caso, la etapa de sellar la cubierta puede incluir sellar de forma adhesiva y adherir la lámina autoadhesiva al tejido que rodea el tejido dañado de la médula espinal para formar un sello entre la lámina y el tejido que rodea el tejido dañado de la médula espinal.

La presente invención proporciona un aparato para tratar tejido dañado de la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye un material bio-incorporable poroso, tal como un colágeno de células abiertas, que tiene una estructura de poros configurada para permitir la comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso y el tejido de la médula espinal a tratar. La naturaleza bio-incorporable del material poroso puede obviar la necesidad de un segundo procedimiento para eliminar el material poroso. (Como se usa en el presente documento, el término "bio-incorporable" se define para describir un material que puede dejarse en el paciente indefinidamente y que puede remodelarse, reabsorberse, disolverse y/o asimilarse o modificarse de otro modo). El aparato incluye una

fuelle de vacío para producir presión subatmosférica; la fuente de vacío está dispuesta en comunicación gaseosa con el material poroso para distribuir la presión subatmosférica al tejido de la médula espinal. El material poroso tiene, al menos en una superficie seleccionada del material poroso, poros suficientemente pequeños para evitar el crecimiento de tejido en el mismo. Además, el material poroso puede tener, al menos en una superficie seleccionada  
 5 del material poroso, un tamaño de poro más pequeño que el tamaño de los fibroblastos y las células de la médula espinal, y puede tener un tamaño de poro en un lugar distinto de la superficie seleccionada que es más grande que el de los fibroblastos y las células de la médula espinal. 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 de los mismos. Además, el material bio-incorporable poroso puede incluir al menos una superficie que está sellada para  
 10 evitar la transmisión de presión subatmosférica a través de la misma. El aparato también puede incluir una cubierta configurada para cubrir el tejido dañado de la médula espinal para mantener la presión subatmosférica bajo la cubierta en el tejido dañado de la médula espinal.

Por lo tanto, la presente invención proporciona dispositivos para minimizar la progresión de procesos patológicos,  
 15 minimizar la alteración de la integridad fisiológica de la médula espinal, y minimizar la interferencia con el flujo sanguíneo de la médula espinal y la nutrición. Al disminuir el edema de la médula espinal y la presión intraespinal, se puede minimizar el riesgo de hernia y el compromiso de la médula espinal. Además, la presente invención facilita la eliminación de mediadores, productos de degradación, y toxinas que potencian la respuesta inflamatoria y neuropatológica de los tejidos en la médula espinal.

#### 20 **Breve descripción de los dibujos**

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

25 La Figura 1 ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal parcial de una configuración a modo de ejemplo 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 a medida que se aplica una presión subatmosférica;  
 30 la Figura 3 ilustra esquemáticamente la vista en sección transversal parcial de las Figuras 1 y 2 que muestra el efecto de la presión subatmosférica aplicada sobre los tejidos que rodean la médula espinal; la Figura 4 ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal parcial de una segunda configuración ejemplar de la presente invención *in situ* que comprende una cubierta rígida o semirrígida dispuesta por vía subcutánea sobre la médula espinal;  
 35 la Figura 5 ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal parcial de una tercera configuración ejemplar de la presente invención *in situ* que comprende una cubierta flexible dispuesta por vía subcutánea por la médula espinal;  
 la Figura 6 ilustra la puntuación BBB en función del tiempo para animales de control expuestos a traumatismo contundente recuperable de la médula espinal;  
 40 la Figura 7 ilustra la puntuación BBB en función del tiempo para los animales expuestos a traumatismos contundentes recuperables de la médula espinal y tratados con presión subatmosférica;  
 la Figura 8 ilustra el área en sección transversal de la médula espinal en función del tiempo para animales de control expuestos a traumatismos contundentes no recuperables de la médula espinal;  
 la Figura 9 ilustra el área en sección transversal de la médula espinal en función del tiempo para animales  
 45 expuestos a traumatismos contundentes no recuperables de la médula espinal y tratados con presión subatmosférica; y  
 la Figura 10 ilustra esquemáticamente un material poroso que tiene una estructura multicapa para su uso en un aparato de presión subatmosférica de la presente invención.

#### 50 **Descripción detallada de la invención**

Con referencia ahora a las figuras, en las que los elementos similares se numeran de manera similar en todas las figuras, la presente invención se refiere a dispositivos que usan presión subatmosférica (o negativa) para tratar tejido  
 55 dañado de la médula espinal, donde el tejido "dañado" se define para incluir tejido lesionado, comprometido o alterado de alguna otra manera, tal como daños debido a traumatismo, enfermedad, infección, complicación quirúrgica u otro proceso patológico, por ejemplo. Más específicamente, los dispositivos y métodos de la presente invención pueden realizar el tratamiento del edema del parénquima de la médula espinal secundario a cualquier causa, tal como las causas mencionadas anteriormente; el tratamiento de cualquiera de los espacios que rodean la

médula espinal, incluidos los espacios subdurales/epidurales; y el tratamiento de la presión intraespinal elevada debido a cualquier causa, tal como las causas mencionadas anteriormente.

Una configuración ejemplar de un dispositivo de tratamiento de la médula espinal subatmosférica 100 de la presente invención puede incluir una fuente de vacío 30 para suministrar presión subatmosférica a través de un tubo 20 a un material poroso 10 dispuesto cerca de la médula espinal 7, Figuras 1-3. A este respecto, el material poroso 10 puede estructurarse para administrar y distribuir la presión subatmosférica a la médula espinal 7. El dispositivo de tratamiento de la médula espinal 100 puede aplicarse a un paciente situando un material poroso 10 próximo al tejido dañado de la médula espinal 7 para proporcionar una comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso 10 y el tejido dañado de la médula espinal 7. Se puede conectar un tubo 20 al material poroso 10 en un extremo distal 22 del tubo 20, y el material poroso 10 puede sellarse *in situ* mediante suturas 8 en la piel y tejidos subcutáneos 2 para proporcionar una región en torno al tejido dañado de la médula espinal 7 para mantener la presión subatmosférica. El extremo proximal 24 del tubo 20 se puede unir a una fuente de vacío 30 para conectar operativamente el material poroso 10 al sistema de vacío 30 para producir presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal 7 después de la activación del sistema de vacío 30.

Volviendo a la Figura 1 en mayor detalle, se ilustra una configuración ejemplar de un dispositivo de tratamiento de la médula espinal 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 y el tejido subcutáneo 2, el tejido muscular, tal como el trapecio 3 y el erector de la columna 4, las vértebras 5, el proceso transversal 6, y la médula espinal 7. Para proporcionar acceso a la médula espinal 7, una porción de las vértebras 5 puede estar ausente. Por ejemplo, la apófisis espinosa puede estar ausente debido a una disección quirúrgica, enfermedad o lesión. Un material 10 poroso, tal como un material de colágeno de células abiertas, puede colocarse en el espacio subcutáneo próximo al tejido de la médula espinal 7 a tratar con presión subatmosférica para disminuir el edema en los tejidos parenquimatosos y mejorar la función fisiológica, por ejemplo. Además de un material de colágeno de células abiertas, el material poroso 10 también puede incluir un material de ácido poliglicólico y/o poliláctico, un polímero sintético, una malla de tipo malla flexible, una espuma polimérica de células abiertas, una sección de espuma, una lámina porosa, una espuma de alcohol polivinílico, un material de polietileno y/o poliéster, elastina, ácido hialurónico, alginatos, polidiolcitratos, polihidroxibutirato, polihidroxifumarato, politrimetilenocarbonato, poliglicerolsebacato, polianhídrido alifático/aromático, u otros materiales adecuados, y combinaciones de los anteriores, cualquiera de los cuales puede fabricarse mediante electrohilado, fundición o 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 apropiadamente dimensionado. Después, la solución se congela durante 2 horas a -70 °C, y luego se transfiere al liofilizador con un vacío aplicado durante 24 horas. El material puede reticularse en un 2,5 % - 5 % de vapor de glutaraldehído durante 12 - 24 horas (o por radiación ultravioleta durante 8 horas) para proporcionar un material poroso fundido 10.

Adicionalmente, el material poroso 10 se puede fabricar por fundición de policaprolactona (PCL). La policaprolactona puede mezclarse con cloruro de sodio (1 parte de caprolactona por 10 partes de cloruro de sodio) y colocarse en un volumen suficiente de cloroformo para disolver los componentes. Por ejemplo, pueden verse 8 ml de la solución en un recipiente con un tamaño y forma apropiados y se deja secar durante doce horas. El cloruro de sodio se puede lixiviar entonces en agua durante 24 horas.

También es posible usar materiales electrohilados para el material poroso 10. Un ejemplo de una formulación y un método para fabricar un material poroso electrohilado 10 se realizó usando 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 usaron dos disolventes para el colágeno/CS/POC. El CS se disolvió en agua y el colágeno y el POC se disolvieron en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE). Después, se usó una solución al 20 % de agua/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 equipada en una aguja de 18 Ga. Se usó una bomba de jeringa (New Era Pump Systems, Wantaugh, NY) para suministrar la solución en la punta de la aguja a una velocidad de 2,0 ml/h. Se suministró una tensión de 10-20 kV mediante una fuente de alimentación de alto voltaje (HV Power Supply, Gamma High Voltage Research, Ormond Beach, FL) y se aplicó entre la aguja (ánodo) y el colector conectado a tierra (cátodo) con una distancia de 15-25 cm. El material se reticuló entonces con glutaraldehído (Grado II, solución al 25 %) y se polimerizó por calor (80 °C) durante 48 horas. También es posible electrohilar materiales porosos de colágeno de tipo I 10 partiendo de una concentración inicial de 80 mg/ml de colágeno en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFP), después usar las mismas condiciones de electrohilado como la combinación de colágeno:CS:POC.

Un método adicional para crear materiales porosos 10 es usar tecnologías térmicas de impresión por chorro de tinta.

- Se pueden imprimir materiales bio-incorporables tales como colágeno, elastina, ácido hialurónico, alginatos y copolímeros de ácido poliláctico/poliglicólico. Como ejemplos, puede imprimirse colágeno de Tipo I (Elastin Products Co., Owensville, MO) disuelto en ácido acético al 0,05 %, después diluido en 1 mg/ml en agua, al igual que el alginato sódico (Dharma Trading Co., San Raphael, CA) en 1 mg/ml en agua. 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, incluidos los motores paso a paso y el carro para los cartuchos, se puede montar en una plataforma. La altura del hardware sobre la plataforma se puede ajustar entonces para imprimir en capas.
- 10 El material poroso 10 comprende poros suficientemente pequeños en la interfaz entre el material poroso 10 y la médula espinal 7 para evitar el crecimiento de tejido en el mismo, por ejemplo, un tamaño de poro más pequeño que el tamaño de fibroblastos y células de la médula espinal; de lo contrario, el material poroso 10 puede pegarse a la médula espinal 7 y provocar sangrado o traumatismo cuando al retirar el material poroso 10. Además, el tamaño de poro en la interfaz entre el material poroso 10 y la médula espinal 7 puede ser suficientemente pequeño como para evitar la producción excesiva de granulación o tejido cicatricial en la médula espinal 7 que puede interferir con la función fisiológica de la médula espinal 7. Al mismo tiempo, el tamaño de poro del material poroso 10 puede ser lo suficientemente grande para permitir el movimiento de proteínas del tamaño de la albúmina a través del mismo para permitir la eliminación de compuestos indeseables, tales como mediadores, productos de degradación y toxinas.
- 15
- 20 Sin embargo, el material poroso 10 puede tener un tamaño de poro mayor (por ejemplo, más grande que el de los fibroblastos y las células de la médula espinal) en el interior del material poroso 10 o en cualquier otra ubicación del material poroso 10 que no está en contacto con tejido de médula espinal 7. Por ejemplo, el material poroso 110 puede comprender una estructura multicapa con una capa sin crecimiento interno 112 que tiene un tamaño de poro suficientemente pequeño para evitar el crecimiento de tejido en el mismo para su colocación en la médula espinal, 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 interno 112.
- 25
- Como alternativa, el material poroso 10 puede ser homogéneo en composición y/o morfología. En un lugar alejado de la interfaz con la médula espinal 7, el material poroso 10 puede tener un tamaño de poro suficientemente grande para promover la formación de tejido de granulación en otros tejidos en los espacios que rodean la médula espinal 7, tal como la promoción del tejido de granulación en áreas donde se ha producido la alteración de la médula espinal. Además, el material poroso 10 puede tener una configuración en la que uno o más lados o superficies del material poroso 10 están sellados para evitar la transmisión de presión subatmosférica a través de tal superficie sellada, mientras que al mismo tiempo tiene al menos una superficie a través de la cual se puede transmitir la presión subatmosférica. Tal configuración del material poroso 10 puede presentar un tratamiento preferencial de tejido en un lado del material poroso 10 mientras que no se trata el otro lado. Por ejemplo, el parénquima de la médula espinal 7 podría tratarse con la interfaz no sellada en un lado del material poroso 10.
- 30
- El material poroso 10 puede estar compuesto por un material que necesita eliminarse después de que se administre terapia subatmosférica, lo que podría requerir una segunda cirugía. Como alternativa, el material poroso 10 puede estar compuesto por un material que es bioabsorbible o se degrada inofensivamente con el tiempo para evitar una segunda cirugía, tal como colágeno. Además, el material poroso 10 puede comprender un material no metálico de manera que se puede realizar una MRI mientras el material poroso 10 está *in situ*. El material poroso 10 también puede comprender un material que sea suficientemente flexible de manera que, si presiona contra la médula espinal 7, el material poroso 10 no interfiera con la función de la médula espinal. Al mismo tiempo, el material poroso 10 puede comprender un material que sea suficientemente firme de manera que el material poroso 10 no se colapse tanto como para crear un tirón, o distorsión de la "médula espinal normal" que podría interferir con la función de la espina dorsal.
- 35
- 40
- 45
- 50 Para administrar la presión subatmosférica al material poroso 10 para su distribución a la médula espinal 7, un tubo 20 puede estar conectado 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 estar incrustado en el material poroso 10 o puede colocarse sobre el material poroso 10. El extremo distal 22 del tubo 20 también puede incluir una o más fenestraciones para ayudar a administrar la presión atmosférica al material poroso 10 y la médula espinal 7. El tubo 20 puede extenderse a través de una abertura en la piel y el tejido subcutáneo 2 que puede asegurarse en torno al tubo 20 con una sutura 8 para ayudar a proporcionar un sello alrededor del tubo 20. El extremo proximal 24 del tubo 20 puede estar conectado operativamente a una fuente de vacío 30, tal como una bomba de vacío, para proporcionar una presión subatmosférica que se transmite a través del tubo 20 al material poroso 10 y la médula espinal 7.
- 55

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 configurarse para producir presión subatmosférica continua o intermitentemente; por ejemplo, la fuente de vacío 30 puede encenderse y apagarse para proporcionar períodos 5 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. La fuente de vacío 30 puede ciclarse después del tratamiento inicial para imitar un estado más fisiológico, tal como varias veces por minuto. La presión subatmosférica puede activarse/desactivarse según sea necesario 10 según se determine mediante el control de la presión en la médula espinal 7. En general, la fuente de vacío 30 puede configurarse para administrar presión subatmosférica entre la presión atmosférica y 75 mm de Hg por debajo de la presión atmosférica para minimizar la posibilidad de que la presión subatmosférica pueda dar como resultado sangrado en la médula espinal 7 o ser perjudicial de otro modo para la médula espinal 7. La aplicación de tal presión subatmosférica puede funcionar para eliminar el edema de la médula espinal 7, conservando así la función 15 neurológica para aumentar la probabilidad de recuperación y supervivencia en un estado más fisiológicamente conservado.

Para ayudar a mantener la presión subatmosférica en la médula espinal 7, se puede proporcionar una cubierta/lámina flexible 50 o cubierta rígida (o semirrígida) 40 próxima a la médula espinal 7 para proporcionar una 20 región alrededor de la médula espinal 7 donde se puede mantener la presión subatmosférica, Figuras 4, 5. Específicamente, con referencia a las Figuras 4 y 5, puede proporcionarse una cubierta 40, 50 sobre la médula espinal 7 y el material poroso 10 adhiriendo la cubierta 40, 50 a los tejidos próximos a la médula espinal 7 para definir una región cerrada 48, 58 en torno a la médula espinal 7 y el material poroso 10. Por ejemplo, la cubierta 40, 50 puede estar pegada a la vértebra 5, el tejido muscular 4 y/u otros tejidos apropiados usando un adhesivo 42, tal 25 como un pegamento de fibrina. El adhesivo 42 puede comprender una cola de autopolimerización y/o puede incluir deseablemente una carga para proporcionar al adhesivo 42 una masa suficiente para permitir que el adhesivo 42 se adapte a las formas de las superficies potencialmente irregulares con las que entra en contacto el adhesivo 42. El adhesivo 42 puede proporcionarse como un componente separado o como una porción de la cubierta 40, 50 para proporcionar una cubierta autoadhesiva 40, 50. Por ejemplo, la cubierta 50 puede comprender una lámina 30 autoadhesiva flexible que incluye un adhesivo adecuado sobre una o más de sus superficies.

Para la cubierta flexible 50, un borde exterior o borde de la cubierta flexible 50 puede enrollarse debajo (o hacia) la médula espinal 7. Como alternativa, la cubierta flexible 50 puede curvarse alejándose de la médula espinal 7 de manera que la parte inferior de la cubierta 50 (el lado orientado hacia el material poroso 10) puede entonces entrar 35 en contacto con las vértebras 5 y los músculos circundantes y el tejido blando, Figura 5. Si la cubierta flexible 50 se enrolla debajo de la médula espinal 7, entonces se puede aplicar un adhesivo 52 aplicado al exterior de la cubierta 50 entre la cubierta 50 y las vértebras 5, el músculo circundante y los tejidos blandos para ayudar a promover un sellado hermético. Si la cubierta flexible 50 está curvada alejándose de la médula espinal 7, se puede aplicar un adhesivo al lado inferior de la cubierta 50, entre la cubierta 50 y las vértebras 5 y el músculo circundante y el tejido 40 blando para crear un sello hermético.

La presión subatmosférica puede administrarse bajo la cubierta 40, 50 por cooperación entre la cubierta 40, 50 y el tubo 20. Específicamente, la cubierta 40 (o la cubierta flexible 50) puede incluir un puerto de vacío 43 al que el extremo distal 22 del tubo 20 se conecta para proporcionar comunicación una gaseosa entre el tubo 20 y el espacio 45 48 debajo de la cubierta 40 sobre la médula espinal 7, Figura 4. Como alternativa, la cubierta 50 (o cubierta 40) puede incluir un paso 52 a través del cual pasa el tubo 20, de manera que el extremo distal 22 del tubo 20 se disponga en el interior de, y en comunicación gaseosa con, el espacio 58 bajo la cubierta 50 sobre la médula espinal 7, Figura 5.

La cubierta 40, 50 puede servir para confinar adicionalmente la región subcutánea en torno a la médula espinal 7 en la que se mantiene la presión subatmosférica. Es decir, como se ilustra en las Figuras 4 y 5, la cubierta 40, 50 proporciona un espacio/región cerrada 48, 58 en torno a la médula espinal 7 debajo de la cubierta 40, 50, que puede servir para aislar los tejidos exteriores a la cubierta 40, 50 de la exposición a la atmósfera sub-atmosférica presión aplicada a la médula espinal 7. En contraste, como se ilustra en las Figuras 2 y 3, en ausencia de una cubierta, la 50 presión subatmosférica administrada al material poroso 10 y la médula espinal 7 pueden atraer los tejidos circundantes, tales como los músculos 3, 4, hacia el interior del tubo 20 y el material poroso 10 a lo largo de las direcciones de las flechas que se muestran en la Figura 2 dando como resultado la configuración de tejidos ilustrada en la Figura 3. A este respecto, los tejidos estirados y/o movidos, tales como los músculos 3, 4, pueden ayudar a limitar la presión subatmosférica aplicada a una región entre los músculos 4 y la médula espinal 7. Además, las 55

cubiertas 40, 50 pueden proteger adicionalmente la médula espinal 7 de infección exógena y contaminación más allá de la protección ya proporcionada por el material poroso 10 y la piel suturada 2. Asimismo, las cubiertas 40, 50 pueden proteger adicionalmente a los tejidos circundantes de la propagación de la infección desde la médula espinal 7, tal como abscesos de la médula espinal, meningitis e infección del tejido medular.

5

En otro de sus aspectos, la presente invención también proporciona un método para tratar tejido dañado de la médula espinal usando presión subatmosférica con, a modo de ejemplo, los dispositivos ilustrados en las Figuras 1-5. En particular, el método puede comprender situar un material poroso 10 próximo al tejido dañado de médula espinal 7 para proporcionar una comunicación gaseosa entre uno o más poros del material poroso 10 y el tejido dañado de la médula espinal 7. El material poroso 10 puede sellarse *in situ* cerca del tejido dañado de la médula espinal 7 para proporcionar una región alrededor del tejido dañado de la médula espinal 7 para mantener la presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal 7. En este sentido, los músculos 3, 4 y los tejidos subcutáneos pueden aproximarse de nuevo holgadamente sobre la parte superior del material poroso 10 con el tubo 20 que sale a través de la piel 2 y la piel 2 suturada cerrada. Opcionalmente, se puede colocar un apósito hermético adicional sobre el sitio de sutura para promover un sello hermético. El material poroso 10 puede estar conectado operativamente con un sistema de vacío 30 para producir presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal 7, y el sistema de vacío 30 puede estar activado para proporcionar presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal 7. Por ejemplo, la presión subatmosférica puede mantenerse de aproximadamente 25 a 75 mm Hg por debajo de la presión atmosférica. La presión subatmosférica puede mantenerse en el tejido dañado de la médula espinal durante un tiempo suficiente para disminuir el edema en la médula espinal 7 o para controlar las fugas del líquido espinal. Además, la presión subatmosférica puede mantenerse en el tejido dañado de la médula espinal 7 durante un tiempo suficiente para preparar el tejido de la médula espinal 7 para lograr una fase de cicatrización y disminución de los recuentos bacterianos de tal forma que aceptar tratamientos secundarios (por ejemplo, colgajos, injertos de piel) pueda ser un éxito. El método puede usarse durante al menos 4 horas, o puede usarse durante muchos días. Al final del tratamiento de vacío, las suturas 8 pueden retirarse y la piel 2 se puede abrir de nuevo. Después, el material poroso 10 se puede retirar y la piel 2 se vuelve cerrar por sutura.

El método también puede incluir situar una cubierta 40, 50 sobre el tejido dañado de la médula espinal 7 y sellar la cubierta 40, 50 al tejido próximo al tejido dañado de la médula espinal 7 para mantener la presión subatmosférica en el tejido dañado de la médula espinal 7. La etapa de sellar la cubierta 40, 50 al tejido que rodea el tejido dañado de la médula espinal 7 puede comprender sellar de forma adhesiva y adherir la cubierta 40, 50 al tejido que rodea el tejido dañado de la médula espinal 7. La cubierta 50 puede proporcionarse en forma de un hoja autoadhesiva 50 que puede situarse sobre el tejido dañado de la médula espinal 7. En tal caso, la etapa de sellar la cubierta 50 puede incluir sellar de forma adhesiva y adherir la lámina autoadhesiva 50 al tejido que rodea el tejido dañado de la médula espinal 7 para formar un sello entre la lámina 50 y el tejido que rodea el tejido dañado de la médula espinal 7. Además, la etapa de conectar operativamente un sistema de vacío 30 en comunicación gaseosa con el material poroso 10 puede comprender una conexión del sistema de vacío 30 con el puerto de vacío 42 de la cubierta 40.

### Ejemplos

40

Lesiones de la médula espinal de rata y exposición a la presión subatmosférica

#### Experimento 1

45 Se realizaron una serie de experimentos para determinar los efectos de la presión subatmosférica sobre la médula espinal en ratas después de una lesión por contusión. En un primer protocolo animal, se obtuvieron ratas Sprague Dawley de 250-300 gramos y se desarrolló y verificó el modelo de contusión espinal. El procedimiento para crear la lesión y evaluar la recuperación se basó en la descripción de la lesión por contusión de la médula espinal en Wrathall, et al., Spinal Cord Contusion in the Rat: Production of Graded, Reproducible, Injury Groups, Experimental Neurology 88, 108-122 (1985). La técnica quirúrgica se desarrolló para exponer la médula espinal en las ratas anestesiadas y la producción constante de una lesión por contusión al dejar caer un peso cilíndrico de 10 gramos a través de un tubo de vidrio desde una altura de 5 cm. La mitad de las ratas eran controles no tratados mientras que la otra mitad tenía el área de contusión expuesta a 4 horas de presión subatmosférica (25 mm Hg por debajo de la atmosférica). Sin embargo, el grado de lesión no produjo una lesión significativa en los animales de control (se recuperaron rápidamente), y por lo tanto, no fue posible comparar los animales tratados con los animales de control.

55

#### Experimento 2

Se desarrolló un segundo protocolo en el que se infligió una lesión más grave a la médula espinal (se dejó caer un



peso de 10 gramos desde una mayor altura más - 7,5 cm). Se adquirieron veintiocho ratas Sprague Dawley grandes (300 gramos) con el tiempo y se les permitió aclimatarse a las condiciones del alojamiento. El día de la cirugía, se sedaron los animales y la espalda se afeitó y se frotó para la cirugía. Se realizó una incisión en la línea media sobre la columna vertebral que se extendía a través de la piel y el tejido subcutáneo y el músculo cutáneo máximo y la fascia que exponía los músculos de la parte posterior de la espalda. Los músculos emparejados que se encuentran en la línea media (trapecio y dorsal ancho potencialmente) se separaron en la línea media y se retrajeron lateralmente. Los músculos "posturales" profundos tal como el espinotrapecio y/o los músculos sacroespinales que están unidos a las estructuras óseas de la propia columna vertebral también se dividieron en la línea media y se retrajeron lateralmente. Esto expuso la apófisis espinosa y potencialmente algunos de los procesos transversales. A nivel de T7-T9, se retiraron las apófisis espinosas y los pequeños músculos transversos espinales que se extienden entre dos vértebras consecutivas, exponiendo la superficie (duramadre) de la médula espinal. Se realizó una laminectomía en T-8. La columna vertebral se estabilizó en T-7 y T-9 y se dejó caer un peso de 10 gramos desde una altura de 7,5 cm para producir un grado moderado de lesión de la médula espinal en base al procedimiento de Wrathall, et al. Cinco animales murieron en su día respectivo de cirugía inicial (tres en el grupo de control y dos en el grupo tratado al vacío), y al comienzo del experimento un animal en el grupo de control murió dos días desde el experimento, dejando 22 animales. Al final del experimento, once animales habían sido asignados aleatoriamente a cada uno de los grupos de control y al grupo de vacío de 25 mm Hg.

Para las ratas de control, no se proporcionó tratamiento, y la herida se cerró por suturación. Para las ratas tratadas al vacío, se colocó un apósito de vacío de alcohol polivinílico (Vacuseal Plus, Polymedics, Bélgica) en la médula y la piel se cerró por suturación, extendiéndose el tubo de vacío a través de la incisión. Después de 1 hora de espera, se aplicó un vacío (presión subatmosférica) de 25 mm Hg por debajo de la presión atmosférica durante 4 horas a cada animal en el grupo de tratamiento al vacío. Al final de este tiempo, los animales se volvieron a sedar, se retiraron los apósitos de vacío y la incisión de la piel se volvió a suturar con una sutura de monofilamento.

Los sitios de incisión se inspeccionaron diariamente. Los animales se examinaron en busca de signos de la capacidad de auto-vaciar sus vejigas. Cualquier animal incapaz de evacuar recibió asistencia manual tres veces al día a intervalos de 8 horas. Los animales fueron examinados diariamente para determinar signos de autocanibalismo, úlceras por presión y para determinar el grado de hidratación (prueba de pellizco). Los animales se alojaron en virutas suaves para minimizar el potencial de desarrollo de úlceras por presión. La comida se puso en el fondo de las jaulas para facilitar el comer. Los animales fueron examinados diariamente para determinar la recuperación de la función motora de las extremidades traseras usando un sistema modificado de puntuación de Tarlov para cada extremidad posterior. (0 = sin movimiento, sin soporte de peso; 1 = movimiento ligero, sin soporte de peso; 2 = movimiento frecuente, sin soporte de peso; 3 = soporte de peso, 1-2 pasos; 4 = caminar con déficit; 5 = caminar sin déficit). Los animales se evaluaron a diario en un plano inclinado (ángulo al que ya no pueden sostenerse y se resbalan fuera del plano), y para determinar la fuerza de agarre de las patas traseras. Los animales se sacrificaron 14 días después de la cirugía, y las columnas vertebrales se extrajeron y se examinaron histológicamente.

Los resultados del experimento se proporcionan en las Tablas 1 y 2, siendo el día "0" el día de la cirugía. Varios animales presentaron una lesión/déficit mínimo y es posible que no tuvieran una lesión adecuada durante la caída de peso. (Animales de control 1, 2, 11 y animales tratados 3, 9, 10. Véanse las Tablas 1 y 2). Dos animales presentaron una lesión grave/total y no se recuperaron. (Animal de control 5 y animal tratado 2. Véanse las Tablas 1 y 2). Esto dejó un total de siete animales de control y siete tratados que se cree que tienen una lesión adecuada pero no una lesión grave/total.

Para fines de análisis, un animal se consideró "recuperado" a partir del día en el que alcanzó una puntuación de al menos "4/4". De los siete animales de control, tres no se habían recuperado hasta al menos a una puntuación de 4/4 (pata derecha/pata izquierda - caminar con déficit) el día ocho después de la cirugía. (Animales 3, 6, 7. Tabla 1). De los cuatro animales de control restantes (animales 4, 8, 9, 10), tres animales alcanzaron una puntuación de 4/4 los días 4, 6 y 13, y uno alcanzó una puntuación de 4/5 el día 7. Por lo tanto, los cuatro animales de control alcanzaron una puntuación de al menos 4/4 en una media de 7,5 +/- 3,35 días. Para los animales tratados, los siete (animales 1, 4, 5, 6, 7, 8, 11) alcanzaron una puntuación de al menos 4/4 en una media de 5,14 +/- 1,24 días. Por lo tanto, es evidente que la aplicación de un vacío de 25 mm Hg a la columna lesionada fue capaz de aumentar la tasa de recuperación funcional ( $p = 0,059$ ).

Tabla 1. Control

Animal	Tiempo después de la cirugía (días)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	13
1	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
2	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4
3	0/0	0/0	1/1	1/1	2/1	2/1	2/2	3/2	3/2	
4	2/2	2/2	3/3	3/3	<u>4/4</u>	4/4	4/4	5/4	5/4	
5	1/0	1/0	1/0	1/0	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	
6	0/0	0/0	1/0	1/0	1/1	2/1	2/2	3/2	3/2	
7	0/1	0/1	1/1	1/2	1/2	2/2	2/3	3/3	3/3	
8	0/0	0/0	1/1	1/1	2/2	2/2	3/3	3/3	3/3	<u>4/4</u>
9	0/0	0/0	0/1	0/1	1/2	2/2	3/4	<u>4/5</u>		
10	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1	<u>4/4</u>	4/4		
11	4/4	4/4	5/4	5/5	5/5					

Tabla 2. Tratamiento al vacío

Animal	Tiempo después de la cirugía (días)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	13
1	1/1	1/2	1/2	2/2	3/4	<u>4/4</u>	4/4	4/4	4/4	
2	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	1/0	1/1	1/1	1/1	
3	4/4	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	
4	0/0	2/0	2/1	3/2	3/3	4/3	<u>4/4</u>	5/4	5/5	
5	2/1	2/1	3/2	3/3	<u>4/4</u>	5/5	5/5	5/5	5/5	
6	2/3	3/3	3/4	<u>4/4</u>	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	
7	1/0	1/0	1/1	2/3	3/4	<u>4/5</u>	5/5	5/5	5/5	
8	1/0	1/0	2/1	3/2	3/2	3/2	4/3	<u>5/4</u>	5/4	5/4
9	3/4	5/5	4/4	5/5	5/5					
10	4/4	4/4	4/4	5/5	5/5					
11	0/0	0/0	1/1	2/2	3/3	3/3	<u>4/4</u>	4/4		

5 Experimento 3

Se desarrolló un protocolo adicional en el que se creó una lesión aún más grave que daría lugar a un déficit funcional no recuperable (permanente). El paradigma de contusión se basó en técnicas desarrolladas en W.M. Keck Center for Collaborative Neuroscience - El Proyecto sobre lesiones de la médula espinal utilizando el sistema de contusión de la médula espinal de la NYU. Estos sistemas (actualmente denominados "MASCIS") están hechos a medida y están disponibles comercialmente a través del Departamento de Biología en la Rutgers University (W. M. Keck Center for Collaborative Neuroscience, Piscataway, Nueva Jersey).

En los experimentos anteriores, los animales se operaron dependiendo del peso, pero en este experimento, los animales se operaron dependiendo de la edad. Se operaron ratas encapuchadas Long Evans a los 77 días de edad para estandarizar la gravedad de la lesión. Entre uno y seis días antes de la cirugía, algunos de los animales fueron sedados y transportados a la instalación de imágenes de resonancia magnética de animales pequeños (*Small Animal MRI Imaging Facility*) de la Wake Forest University School of Medicine, y la médula espinal se exploró al nivel de T9-T10 usando un escáner para pequeños animales Bruker Biospin Horizontal Bore 7 Tesla (Ettlingen, Alemania). Después, se dejó que los animales se recuperasen de la anestesia en una jaula calentada. El día de la cirugía los animales fueron anestesiados, las espaldas de los animales se afeitaron y se usó una crema depilatoria. Usando una técnica aséptica, se realizó una laminectomía a nivel de T9-T10. Se usó el impactador del sistema de contusión de la médula espinal de la NYU, y la médula se impactó en T9-T10 con una varilla de 10 gramos caída desde una altura de 25 mm. En los animales en el grupo de control la incisión se les cerró por suturación, y se dejó que los animales se recuperaran en una jaula calentada. Para animales tratados, se colocó un apósito de vacío de alcohol polivinílico (VersaFoam, Kinetic Concepts, Inc., San Antonio, TX) sobre la médula, se cerró por suturación la incisión, y se aplicó un vacío de 25 mm Hg, es decir, 25 mm Hg por debajo de la presión atmosférica, durante 8 horas. Después de este tiempo, los animales tratados se volvieron a sedar, se abrió la incisión, se retiró el apósito de vacío y la incisión se cerró por suturación de nuevo. Si los animales recibieron una MRI postoperatoria, el animal se exploró 8 horas después del impacto.

La recuperación funcional se evaluó con la escala BBB, una escala de 22 puntos de W.M. Keck Center for Collaborative Neuroscience. (Tabla 3). Los animales se monitorizaron durante 21 días, y después se sacrificaron mediante exposición letal a CO<sub>2</sub>. Las vejigas se expresaron diariamente, y los animales fueron monitoreados en busca de signos de auto-cannibalismo, úlceras por presión, lesiones en la piel, etc. Se retiró del estudio y se sacrificó cualquier animal que presentara signos de autocannibalización. Las úlceras por presión y las lesiones cutáneas se trataron según fue apropiado y con la consulta del personal veterinario de ARP. A pesar de este cuidado, en el transcurso de este experimento, algunos animales murieron, mientras que otros fueron excluidos por otros problemas.

10

**Tabla 3. Escala de calificación locomotora BBB**

Valor	Condición
0	Ningún movimiento observable de la extremidad posterior (HL)
1	Movimiento leve de una o dos articulaciones, generalmente la cadera y/o la rodilla
2	Movimiento extenso de una articulación o movimiento extenso de una articulación y ligero movimiento de otra articulación
3	Movimiento extenso de dos articulaciones
4	Ligero movimiento de las tres articulaciones de la HL
5	Ligero movimiento de dos articulaciones y movimiento extenso de la tercera
6	Movimiento extenso de dos articulaciones y ligero movimiento de la tercera
7	Movimiento extenso de las tres articulaciones de la HL
8	Arrastre sin soporte de peso o colocación plantar de la pata sin soporte de peso
9	Colocación plantar de la pata con soporte de peso en postura solamente (es decir, al estar parado) o paso dorsal con soporte de peso ocasional, frecuente o constante y sin paso plantar
10	Plantar con soporte de peso ocasional; sin coordinación de la extremidad delantera (FL)-HL
11	Pasos plantares con soporte de peso frecuentes a constantes y sin coordinación de FL-HL
12	Pasos plantares con soporte de peso frecuentes a constantes y coordinación de FL-HL ocasional
13	Pasos plantares con soporte de peso frecuentes a constantes y coordinación de FL-HL frecuente
14	Pasos plantares con soporte de peso constante, coordinación constante de FL-HL y la posición predominante de la pata durante la locomoción se gira (interna o externamente) cuando hace contacto inicial con la superficie y justo antes de levantarla al final de la postura o paso plantar frecuente; coordinación de FL-HL constante; y paso dorsal ocasional
15	Paso plantar constante y coordinación de FL-HL constante; y Sin rango de movimiento para los dedos o rango de movimiento para los dedos ocasional durante el avance de la extremidad delantera; La posición predominante de la pata es paralela al cuerpo en el contacto inicial
16	Paso plantar constante y coordinación de FL-HL constante durante la marcha; y hay rango de movimiento de los dedos con frecuencia durante el avance de la extremidad delantera; la posición predominante de la pata es paralela al contacto inicial y se gira en el ascenso
17	Paso plantar constante y coordinación de FL-HL constante durante la marcha; y hay rango de movimiento de los dedos con frecuencia durante el avance de la extremidad delantera; la posición predominante de la pata es paralela al contacto inicial y en el ascenso
18	Paso plantar constante y coordinación de FL-HL constante durante la marcha; y hay rango de movimiento de los dedos constantemente durante el avance de la extremidad delantera; la posición predominante de la pata es paralela al contacto inicial y se gira en el ascenso
19	Paso plantar constante y coordinación de FL-HL constante durante la marcha; y hay rango de movimiento de los dedos constantemente durante el avance de la extremidad delantera; la posición predominante de la pata es paralela al contacto inicial y en el ascenso; y la cola está baja parte o todo el tiempo
20	Paso plantar constante y marcha coordinada constante; rango de movimiento de los dedos constante; la posición predominante de la pata es paralela al contacto inicial y en el ascenso; e inestabilidad del tronco; cola constantemente arriba
21	Paso plantar constante y marcha coordinada consistente; rango de movimiento de los dedos constante; la posición predominante de la pata es paralela en toda la postura; estabilidad constante del tronco; cola constantemente arriba

Para estos estudios de una lesión permanente, 36 ratas con la duramadre intacta completaron el estudio y se analizaron. Once (11) animales tratados al vacío comenzaron el estudio, con un animal retirado a las cinco semanas y uno a las ocho semanas debido a infecciones del tracto urinario e insuficiencia renal. Por lo tanto, 9 animales tratados al vacío completaron el estudio de 12 semanas. Veintisiete animales de control comenzaron y completaron el estudio. Los animales tratados al vacío presentaron una recuperación funcional mayor ( $p < 0,072$ ) a las 3 semanas después de la lesión: Puntuación BBB = 12,818 +/- 1,401 (n = 11) tratados al vacío frente a 11,704 +/- 2,391 (n = 27)

15

de control. Los animales tratados al vacío presentaron una recuperación funcional significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) a las 4 semanas después de la lesión: Puntuación BBB = 13,625  $\pm$  1,303 ( $n = 11$ ) tratados al vacío frente a 11,500  $\pm$  0,707 de control ( $n = 27$ ). Figuras 6 y 7. La recuperación de los animales tratados al vacío se estabilizó, y los niveles de recuperación de los animales de control se acercaron gradualmente al nivel de los animales tratados al vacío. Figuras 6 y 7. (Obsérvese que algunos animales se estudiaron durante tres semanas (generalmente al principio del estudio) mientras que algunos se observaron durante 12 semanas para determinar la recuperación funcional).

Además de las evaluaciones de BBB, se analizaron dos animales con duramadre intacta para detectar un cambio en el área en sección transversal (por ejemplo, en  $\text{mm}^2$ ) de la médula espinal mediante resonancias magnéticas antes y después de la lesión (con la exploración posterior a la lesión realizada después del tratamiento de los animales tratados al vacío) usando los procedimientos enumerados anteriormente para este experimento. De los cuatro animales producidos para este análisis, solo un animal tratado al vacío no tuvo ningún error técnico o de impacto y pudo usarse. De los animales de control, uno tenía un pequeño error de altura que se produjo cuando el pasador de liberación del sistema de contusión medular se sacó de su alojamiento; todos los otros animales de control tuvieron errores de impacto significativos que impedían el análisis del área en sección transversal de la médula espinal. La altura registrada de la máquina desde la cual se dejó caer el peso para la rata tratada al vacío fue de 24,8 mm y para la rata control fue de 25,782 mm.

Volviendo a la figura 8, el animal de control mostró un ligero aumento en el área en sección transversal a medida que las exploraciones descendían (hacia la cola) la columna vertebral. Esto fue evidente tanto para la exploración anterior al impacto como para la exploración posterior al impacto. Tanto en los sitios por encima de la lesión como por debajo de la lesión, el área en sección transversal no fue significativamente diferente entre la exploración anterior al impacto y la exploración posterior al impacto. La media anterior al impacto por encima de la lesión fue de 5,49  $\text{mm}^2 \pm 0,2$  ( $n = 5$ ) frente a una media posterior al impacto de 5,32  $\text{mm}^2 \pm 0,23$  ( $n = 4$ ):  $p < 0,211$  (La media anterior al impacto por debajo de la lesión) fue de 6,81  $\text{mm}^2 \pm 0,25$  ( $n = 3$ ) frente a una media posterior al impacto de 6,46  $\text{mm}^2 \pm 0,78$  ( $n = 4$ ):  $p < 0,464$ ). Sin embargo, en el sitio del impacto, la sección en sección transversal posterior al impacto para el animal de control fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que el área en sección transversal anterior al impacto: media del área anterior al impacto de 5,63  $\text{mm}^2 \pm 0,24$  ( $n = 5$  exploraciones) frente al área media posterior al impacto de 6,43  $\text{mm}^2 \pm 0,32$  ( $n = 4$  exploraciones). Esto probablemente se debió a la hinchazón de la médula debido a los límites de la duramadre, ya que el hueso que sería el factor limitante del diámetro de la médula se había eliminado.

A diferencia del animal de control, el animal tratado al vacío *no* mostró un aumento en el diámetro medio de la médula en el sitio de la lesión después del tratamiento al vacío, Figura 9. El área media anterior al impacto al nivel de la lesión fue de 7,28  $\text{mm}^2 \pm 0,73$  ( $n = 4$  exploraciones) frente a un área media posterior al tratamiento de 7,03  $\text{mm}^2 \pm 0,99$  ( $n = 4$  exploraciones) ( $p < 0,73$ ). La similitud en el tamaño de la médula espinal anterior al impacto y después del tratamiento en el sitio de la lesión probablemente se debió a la retirada de líquido dentro de la duramadre, manteniendo de este modo el diámetro inicial de la médula.

Las exploraciones anteriores al impacto y posteriores al tratamiento en el área por encima de la lesión fueron similares (no significativamente diferentes). El área anterior al impacto por encima de la lesión fue de 7,79  $\pm 0,64$  ( $n = 3$  exploraciones) frente a posterior al tratamiento de 8,33  $\pm 1,11$  ( $n = 5$  exploraciones) ( $p < 0,48$ ). Para las exploraciones del animal tratado al vacío por debajo de la lesión, el área en sección transversal de la médula después del tratamiento fue significativamente mayor que el área en sección transversal anterior al impacto: Área anterior al impacto de 7,61  $\pm 0,43$  ( $n = 4$  exploraciones) frente al área posterior al tratamiento de 10,76  $\pm 0,35$  ( $n = 4$  exploraciones),  $p < 0,001$ . Una posible explicación del aumento en el área en sección transversal por debajo de la lesión puede ser atribuible a la congestión venosa. Como alternativa, el vacío aplicado puede haber extraído activamente líquido cefalorraquídeo de alrededor de la médula, permitiendo que la médula se expanda para llenar el área del canal espinal dentro de los cuerpos vertebrales. Esta expansión actuaría para minimizar la presión dentro de la duramadre y ayudar a conservar la viabilidad celular.

Estas y otras ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la memoria descriptiva anterior. Por consiguiente, los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse cambios o modificaciones en las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse de los amplios conceptos inventivos de la invención. Por lo tanto, debe entenderse que esta invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (100) para tratar tejido dañado de la médula espinal, que comprende:
  - 5 un material poroso bio-incorporable (10) que tiene una estructura de poros configurada para permitir la comunicación gaseosa entre uno o más poros del material bio-incorporable poroso y el tejido de la médula espinal (7) a tratar; y
  - 10 una fuente de vacío (30) para producir presión subatmosférica dispuesta en comunicación gaseosa con el material bio-incorporable poroso para distribuir la presión subatmosférica al tejido de la médula espinal a tratar;
  - 15 **caracterizado por que** el material bio-incorporable poroso tiene, al menos en una superficie seleccionada del material bio-incorporable poroso para su colocación cerca del tejido dañado de la médula espinal, poros suficientemente pequeños para evitar el crecimiento de tejido en el mismo, y el material bio-incorporable poroso tiene un tamaño de poro suficientemente grande para promover la formación de tejido de granulación en una superficie distinta de la superficie seleccionada.
2. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material bio-incorporable poroso comprende colágeno de células abiertas.
- 20 3. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso comprende polidiolcitrato, y preferiblemente comprende polidiolcitrato y colágeno.
4. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso comprende elastina, ácido hialurónico o alginatos, y combinaciones de los mismos.
- 25 5. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso comprende un material electrohilado.
6. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso comprende un material fundido.
- 30 7. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso comprende un material impreso.
- 35 8. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso tiene, al menos en una superficie seleccionada del material bio-incorporable poroso para su colocación cerca del tejido dañado de la médula espinal, un tamaño de poro más pequeño que el tamaño de los fibroblastos y las células de la médula espinal.
- 40 9. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso tiene un tamaño de poro en el interior del material bio-incorporable que es mayor que el de los fibroblastos y las células de la médula espinal.
10. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso tiene un tamaño de poro, en una ubicación distinta a la superficie seleccionada, que es mayor que la de los fibroblastos y las células de la médula espinal.
- 45 11. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tamaño de poro del material bio-incorporable poroso es lo suficientemente grande como para permitir el movimiento de proteínas del tamaño de la albúmina a través del mismo.
- 50 12. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material bio-incorporable poroso comprende al menos una superficie que está sellada para evitar la transmisión de presión subatmosférica a través de la misma.
- 55 13. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de vacío comprende una bomba de vacío.
14. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una

cubierta (40, 50) configurada para cubrir el tejido dañado de la médula espinal para mantener la presión subatmosférica bajo la cubierta en el tejido dañado de la médula espinal, comprendiendo preferiblemente la cubierta una lámina autoadhesiva (50).

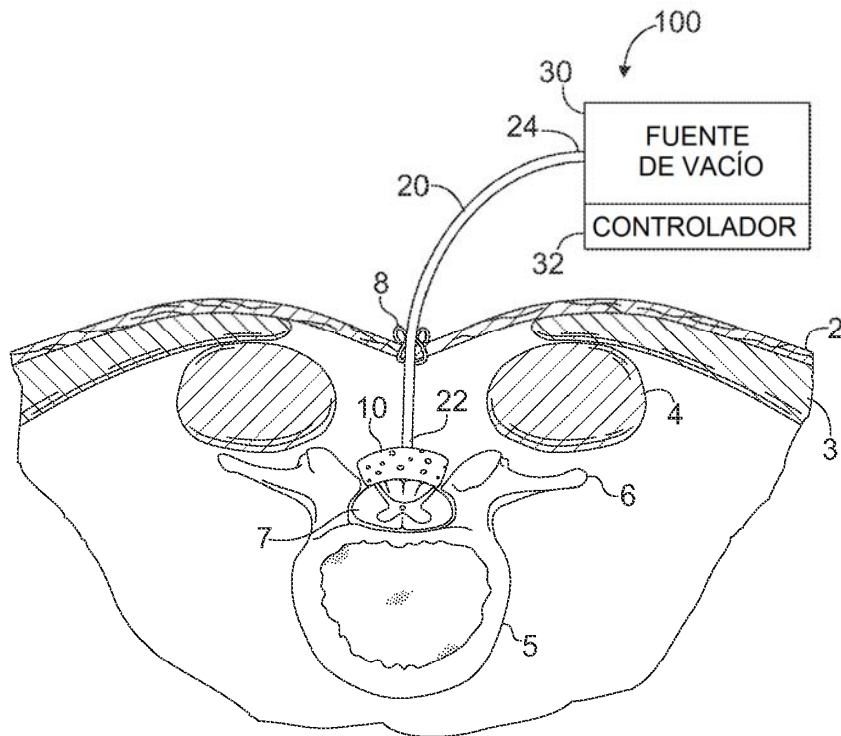


Fig. 1

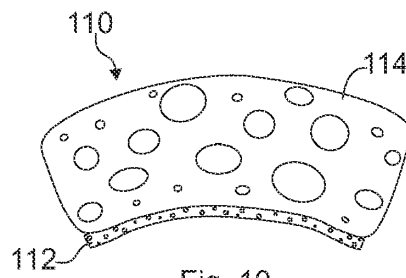


Fig. 10

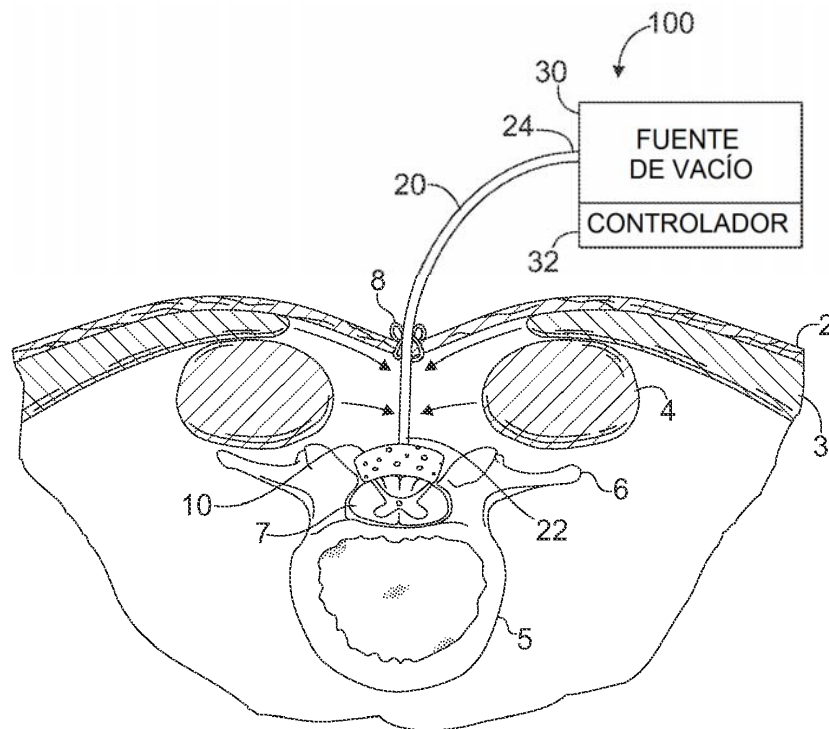


Fig. 2



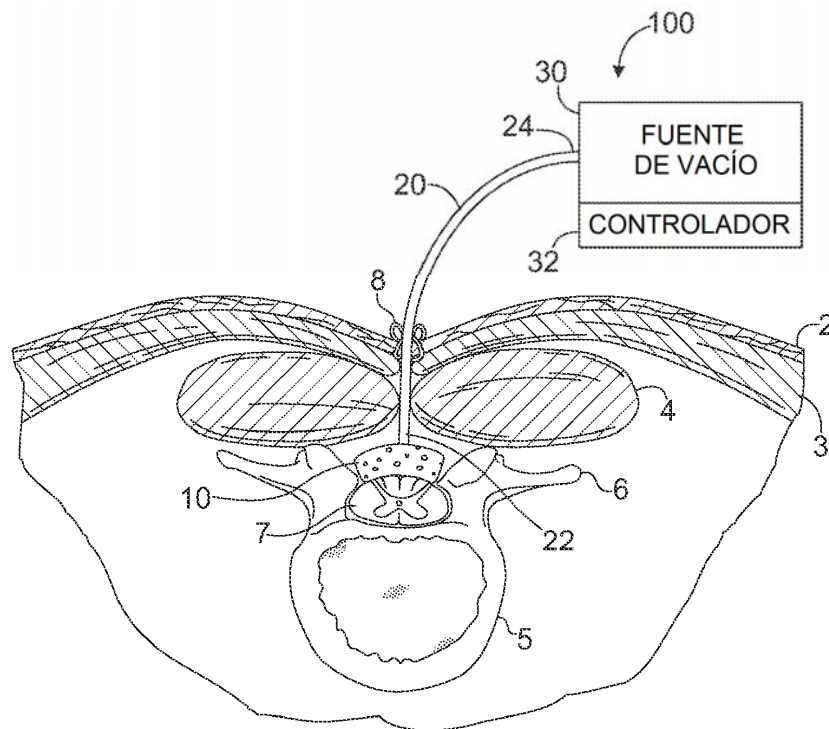


Fig. 3

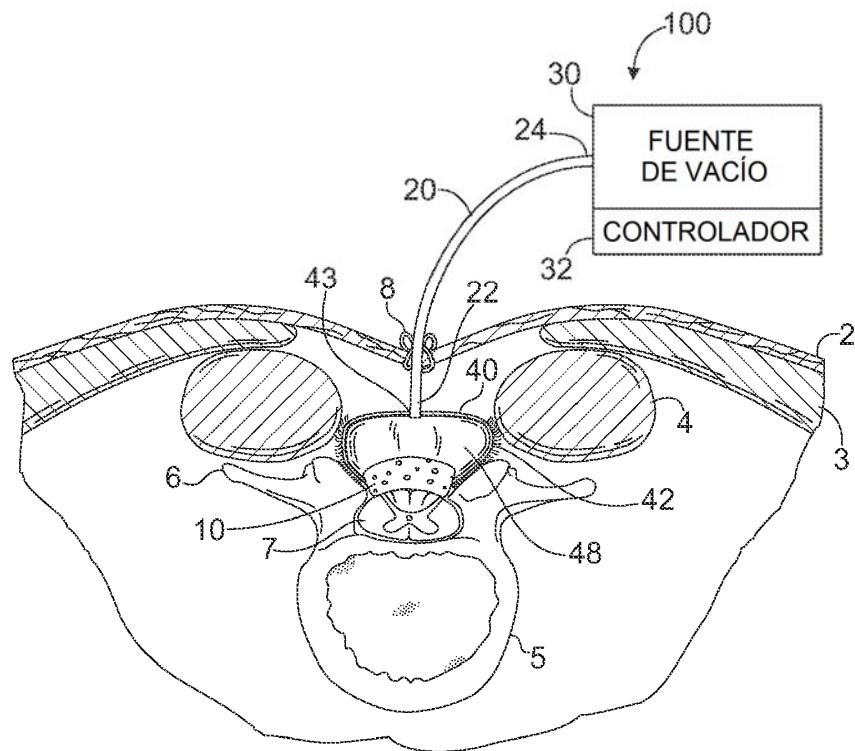


Fig. 4

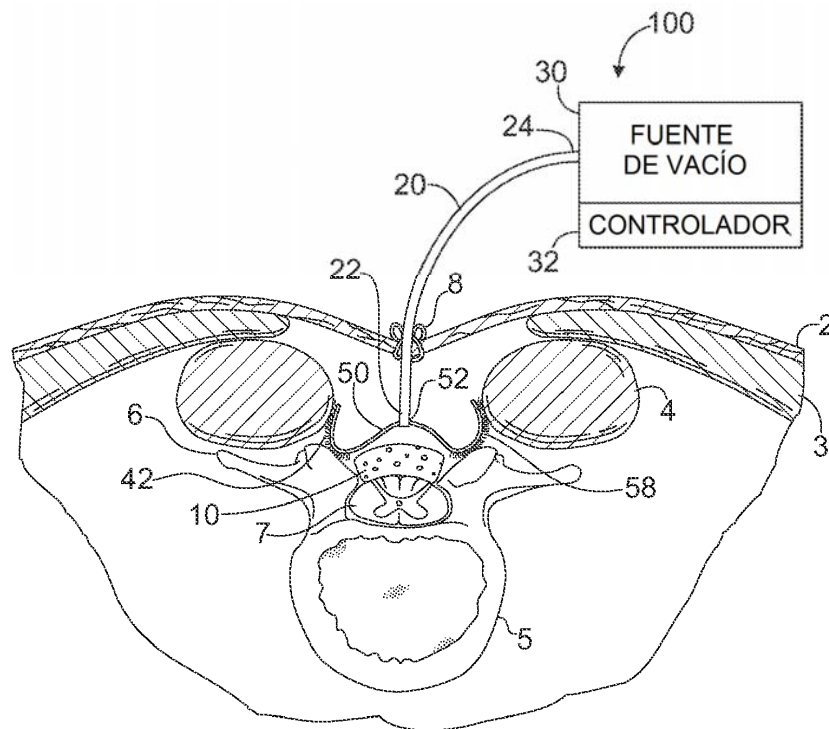


Fig. 5

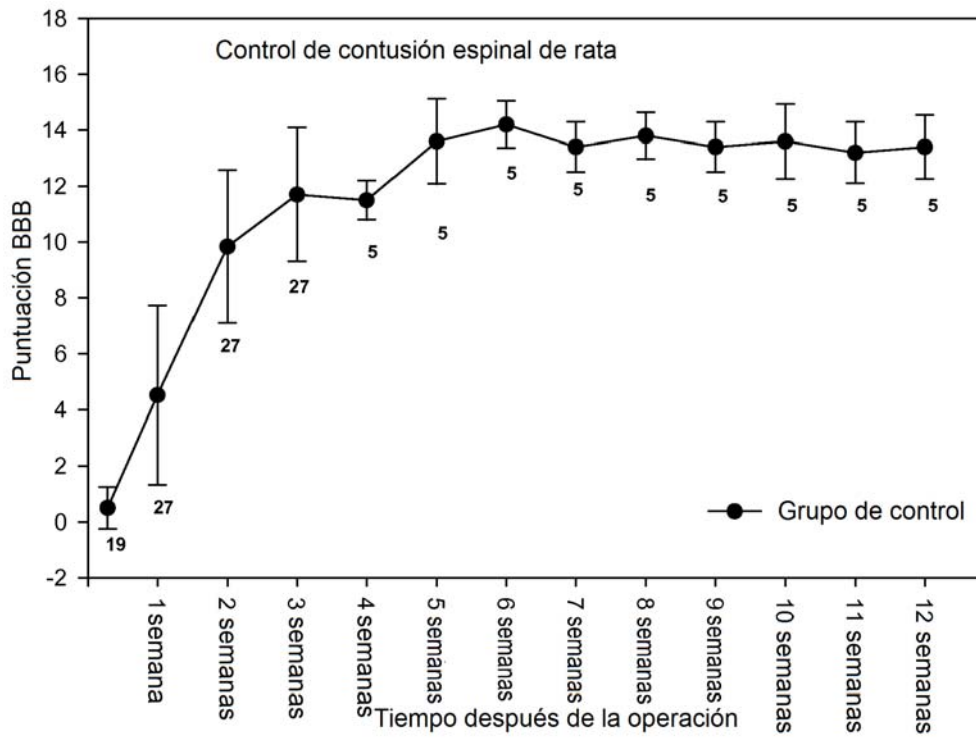


FIG. 6

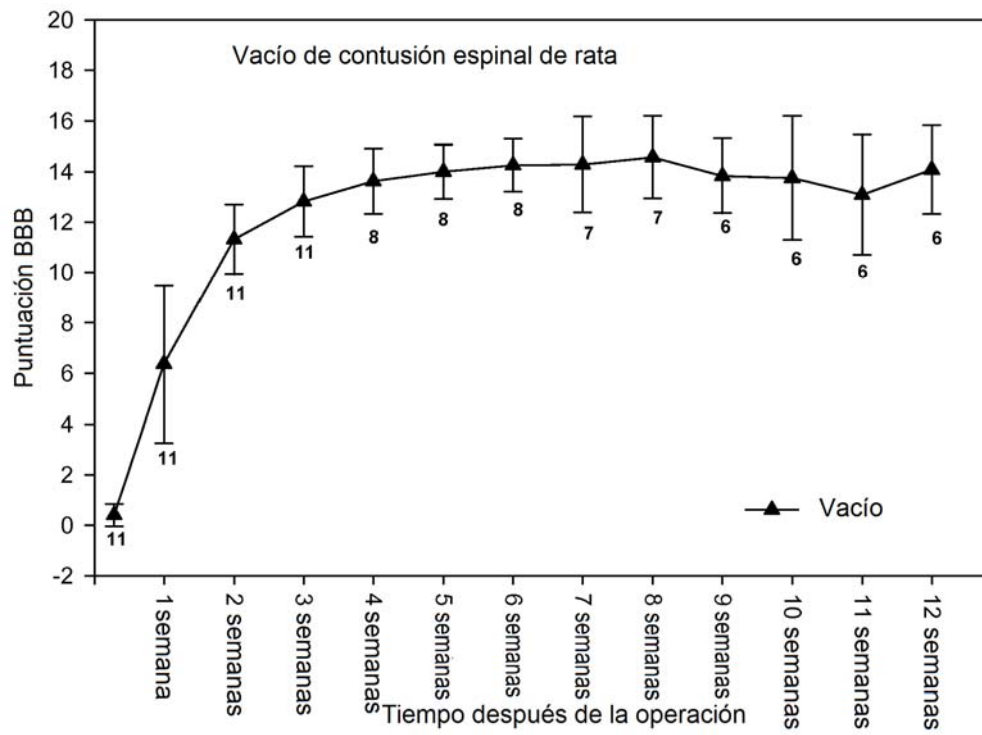


FIG. 7

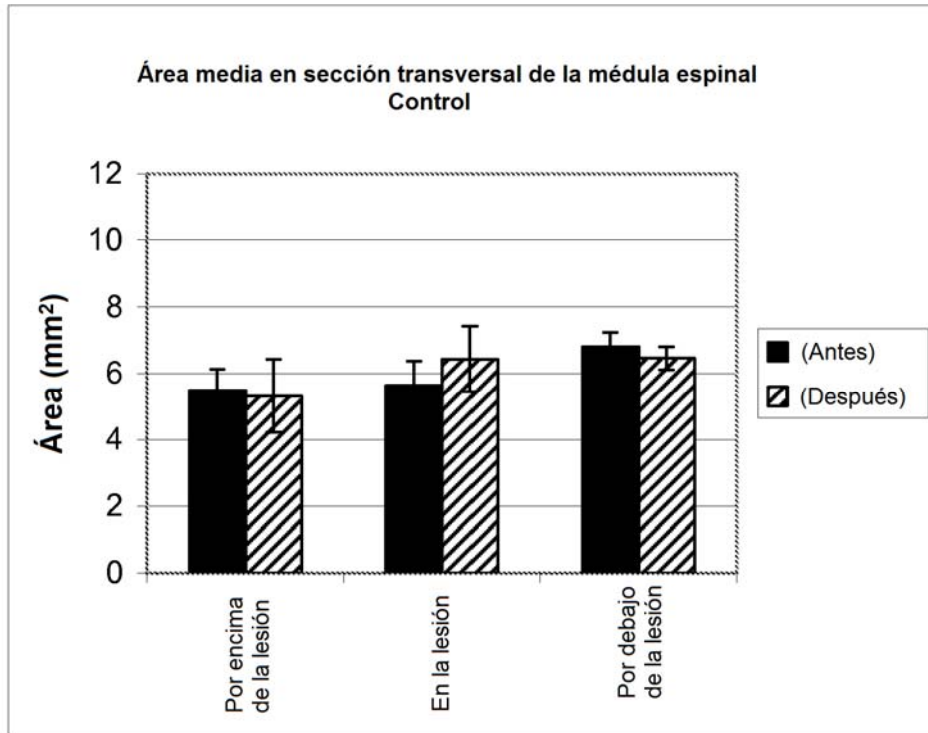


FIG. 8

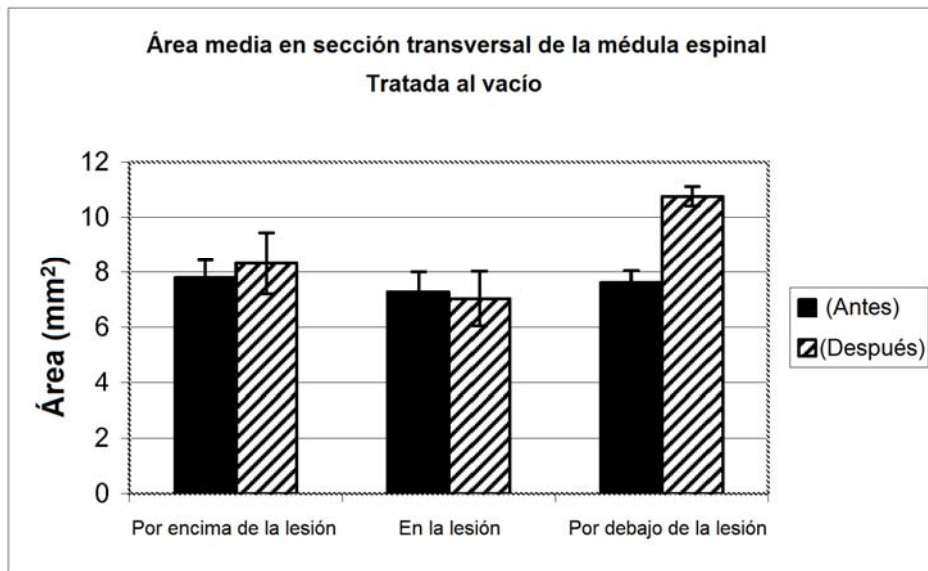


FIG. 9