

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 724**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/132** (2006.01)

**A41D 13/05** (2006.01)

**A63B 71/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2011 PCT/US2011/055783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO12054262**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011 E 11834865 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2637927**

54 Título: **Dispositivo para reducir los efectos de la absorción de energía por agitación mediante la reducción del flujo sanguíneo desde el cráneo**

30 Prioridad:

**01.02.2011 US 931415**

**29.04.2011 US 201161518117 P**

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

**16.04.2018**

73 Titular/es:

**THORNHILL RESEARCH INC (50.0%)**

**210 Dundas St. W, Suite 200**

**Toronto, ON M5G 2E8, CA y**

**TBI INNOVATIONS, LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SMITH, DAVID y**

**FISHER, JOSEPH, ARNOLD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 663 724 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

Dispositivo para reducir los efectos de la absorción de energía por agitación mediante la reducción del flujo sanguíneo desde el cráneo

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere en general a procedimientos y dispositivos para restringir el flujo sanguíneo desde la cabeza, reduciendo así la absorción de la energía por agitación SLOSH y el daño del tejido nervioso.

10 Antecedentes

15 La lesión cerebral traumática (LCT) sigue siendo una de las causas más comunes de muerte y morbilidad en personas de menos de 45 años, incluso en las sociedades occidentales. Solamente en los Estados Unidos 1,7 millones de personas sufren una LCT cada año, dando como resultado un coste total anual estimado de más de 60 mil millones de dólares. Históricamente, la prevención de la lesión craneal y cerebral se ha centrado en el uso de cascos como protección craneal externa. Este enfoque es fundamentalmente erróneo en el sentido de que, independientemente de los beneficios, los cascos han proporcionado beneficios sólo para fracturas craneales y lesiones cerebrales importantes por penetración. Éstas se producen en una fracción muy pequeña de lesiones en la cabeza en el ámbito civil. Las estadísticas militares han mostrado que incluso en el campo de batalla, menos del 0,5% de las LCT se produce por un objeto penetrante. Sin embargo, tanto el personal militar como los atletas están sometidos a mecanismos de aceleración-desaceleración a alta velocidad que no se mitigan con cascos y llevan a lesión cerebral por conmoción. En gran parte, la libertad de movimiento relativa del cerebro humano dentro de la cavidad craneal predispone a vectores de fuerza lineal y de rotación, dando como resultado la absorción de energía resultante una disfunción y alteración celular, a veces con muerte celular retardada.

20 El cráneo y el canal espinal contienen sólo tejido nervioso, tejido conjuntivo y células adiposas y su intersticio, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Este contenido fluido no llena por completo el contenedor rígido delimitado por el cráneo y el canal espinal óseo, dejando un "volumen de reserva". El cambio en el volumen dentro de un contenedor con un cambio dado de presión se denomina "distensibilidad". Los aumentos en el volumen del contenido del cráneo y el canal espinal óseo, dentro del margen del volumen de reserva, se producen a bajas presiones del contenedor (debido a la elevada distensibilidad del sistema). En presencia del volumen de reserva, como ocurre en un estado fisiológico normal, la aceleración en el cráneo puede dar como resultado una aceleración diferencial entre el cráneo y su contenido. Como consecuencia, el cerebro y los fluidos colisionan entre sí y con el interior del cráneo. Considerando las propiedades semisólidas del cerebro de un mamífero, este efecto se denomina "agitación".

30 Aunque los cascos son eficaces para prevenir la penetración poco frecuente o fractura en el cráneo, tienen poca capacidad para limitar los efectos por agitación. Por tanto, mitigar la agitación llenando el volumen de reserva (disminuir la distensibilidad) puede reducir significativamente la tendencia a un movimiento diferencial entre el cráneo y su contenido, y entre los diversos contenidos del cráneo. Al mitigar la agitación, una fuerza de aceleración en el cráneo tendería a mover el cráneo y su contenido al unísono, evitando colisiones entre el contenido intracraneal y, por tanto, evitando la absorción de la energía cinética, acústica, térmica y vibratoria del cerebro.

40 En un intento por mitigar la agitación intracraneal se reconoce que el único compartimento intracraneal que es más susceptible de un cambio rápido y reversible del volumen y la presión es el espacio sanguíneo. El modo más sencillo y más rápido de aumentar el compartimento sanguíneo es evitar su vaciado obstruyendo mecánicamente las venas de drenaje a nivel del cuello.

50 Las medidas profilácticas convencionales diseñadas para proteger el cerebro frente a lesiones en el caso de un traumatismo en la cabeza han incluido hasta ahora sólo diversos cascos. Los cascos están diseñados principalmente para proteger el cráneo de fracturas y lesiones por penetración, pero en menor medida de movimientos patológicos del cerebro, por ejemplo la conmoción cerebral clásica. Se ha demostrado que inmovilizar el cerebro dentro del cráneo aumentando el volumen sanguíneo intracraneal y así el margen de distensibilidad, reducía el daño neuronal producido por un impacto craneal convencional. La analogía con los automóviles sería la diferencia entre colocar una armadura adicional en el exterior del coche y ponerse un cinturón de seguridad. La armadura externa adicional del vehículo mejora la integridad externa del vehículo pero ignora por completo el compartimento interior en el que los pasajeros todavía estarían sometidos a fuerzas extremas debidas a una aceleración diferencial rápida. El cinturón de seguridad disminuye en gran medida estas fuerzas puesto que ahora el vehículo y sus pasajeros se mueven en la misma dirección.

60 La patente estadounidense 2.676.586 da a conocer un dispositivo para evitar la pérdida de conocimiento de pilotos durante cambios repentinos en la dirección de un avión que se desplaza a gran velocidad. El dispositivo incluye un collarín que lleva almohadillas inflables que están colocadas de tal modo que están adaptadas para aplicar presión a las venas que llevan sangre desde la cabeza.

65

5 La patente estadounidense 5.643.315 da a conocer un sistema para aplicar presión a un sitio de herida para evitar un sangrado. El sistema comprende una unidad que principalmente está realizada a partir de una unidad de soporte flexible, no extensible realizada de material textil, y que soporta un dispositivo que produce presión tal como un sistema de resorte o palanca y particularmente un balón o una unidad expandible para presionar el sitio de herida para proporcionar un tratamiento de la herida y evitar un sangrado.

10 La solicitud PCT WO 98/46144 da a conocer un dispositivo de hemostasia y un procedimiento para cerrar heridas mediante la aplicación de presión. El dispositivo incluye una o varias cámaras inflables que pueden acoplarse a una parte del cuerpo de un paciente para aplicar presión a un sitio de herida tras inflarse.

15 La patente estadounidense 2.271.927 da a conocer un torniquete adecuado para retardar el flujo de sangre y las secreciones linfáticas en los troncos tubulares y superficiales y las cadenas de los pequeños vasos ubicados adyacentes a la superficie del cuerpo.

20 La patente francesa n.º 719.730 da a conocer un dispositivo de compresión para el mareo en forma de banda de caucho que tiene dos bolas redondas que se llevará alrededor del cuello para regular el flujo de sangre en los centros nerviosos superiores.

25 La solicitud de patente estadounidense US 2011/0028934 A1 da a conocer dispositivos y procedimientos para conseguir una hemostasia en pacientes que han sufrido heridas por penetración en la piel en el cuerpo en zonas tales como el hombro, la pelvis, el cuello o la ingle, en las que es difícil aplicar vendajes convencionales y en las que existen vasos sanguíneos grandes que pueden dar lugar a una hemorragia grave. Los dispositivos utilizan almohadillas empaquetadas que se mantienen en su sitio mediante estructuras rígidas que pueden hacer que las almohadillas empaquetadas se coloquen en las heridas y se mantengan en su sitio mientras se inflan las almohadillas empaquetadas para rellenar las heridas, evitar un sangrado y taponar la hemorragia de los grandes vasos sanguíneos expuestos en su interior.

30 Hasta la fecha no se ha descubierto ningún tratamiento farmacológico eficaz para la LCT. Aunque se está sometiendo a nuevos compuestos, tales como la progesterona, a ensayos clínicos, la capacidad para intervenir en y mitigar la cascada de lesiones secundarias de la LCT es poco precisa. Las medidas preventivas frente a la LCT algún día podrán proporcionar cierto grado de protección, pero hasta ahora conceptualmente sólo se han centrado en fuerzas y factores externos. Existe la posibilidad de reducir el daño neuronal mediante la administración de ácidos grasos omega-3, incluyendo el ácido docosahexaenoico (DHA) tanto de manera profiláctica como tras la LCT.

35 Sumario

40 La lesión cerebral traumática (LCT) sigue siendo una afección devastadora para la que normalmente se ha utilizado protección extracraneal en forma de cascos. Aunque los cascos son eficaces para evitar la mayoría de lesiones intracraneales devastadoras, lesiones por penetración y fracturas craneales, están limitados en su capacidad para evitar conmociones. La presente invención tal como se reivindica se refiere a un dispositivo de collarín como se indica en las reivindicaciones independientes. Mediante el uso del dispositivo de collarín reivindicado, se ocluye ligeramente la vena yugular interna (UN) para aumentar el volumen de sangre cerebral y disminuir la distensibilidad intracraneal. Esto da como resultado la reducción de la aceleración diferencial entre el cráneo y su contenido, una menor tendencia al movimiento del cerebro y el fluido dentro del cráneo, dando como resultado menos fuerzas de cizallamiento y desgarro y menos absorción de energía por el contenido, dando como resultado todo ello menos lesión traumática axonal y glial.

50 Un aspecto de la divulgación engloba formas de realización de un dispositivo para reducir la absorción de energía por agitación en un sujeto humano o animal reduciendo el flujo de una o varias venas del cuello comprimiendo al menos uno de dichos vasos, en el que el dispositivo puede comprender un collarín configurado para rodear al menos en parte el cuello de un sujeto humano o animal, y al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello cuando se rodea por el collarín, aplicando así una presión localizada a una vena del cuello.

55 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello puede seleccionarse del grupo que consiste en: un saliente, un resalto y una zona engrosada del collarín, y en el que el saliente, el resalto y la zona engrosada del collarín pueden ser rígidos, semirrígidos o inflables.

60 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello puede estar dispuesta en dicho collarín para ejercer presión en el área de una vena yugular interna cuando el cuello de un sujeto humano o animal se inserta en dicho collarín.

En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el collarín puede ser elástico.

65 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el tamaño del collarín y su tensión pueden ser ajustables.

En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además uno o varios mecanismos de liberación por separación.

5 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además un dispositivo de monitorización, un dispositivo de registro, un dispositivo de comunicación, o cualquier combinación de los mismos.

10 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, al menos una zona del dispositivo dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello de un sujeto puede formarse mediante inflado de una zona del collarín, y en el que el dispositivo comprende además opcionalmente una bomba para inflar el saliente inflable, o cualquier zona de dicho dispositivo, y opcionalmente una fuente de fluido o gas a presión para su inflado.

15 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además una válvula de descarga para regular la presión en dicho collarín.

Otro aspecto de la divulgación engloba formas de realización de un procedimiento para aumentar la presión intracraneal de un sujeto humano o animal que comprende: (i) rodear el cuello de un sujeto humano o animal con un collarín, teniendo dicho collarín al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello de un sujeto humano o animal; (ii) colocar la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello en una zona del cuello situada sobre una vena del cuello que lleva sangre desde la cavidad intracraneal del sujeto; y (iii) aplicar presión a la vena del cuello presionando la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello sobre la superficie del cuello, restringiendo así el flujo sanguíneo que sale de la cavidad intracraneal del sujeto, aumentando así la presión y/o el volumen intracraneal del sujeto.

20 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el procedimiento puede comprender además la etapa de aumentar la pCO<sub>2</sub> de la cavidad intracraneal, reduciendo así el efecto de la agitación intracraneal sobre la sangre del sujeto humano o animal.

30 Breve descripción de los dibujos

Resultarán evidentes más fácilmente aspectos adicionales de la presente divulgación tras la revisión de la descripción detallada de sus diversas formas de realización, descritas a continuación, tomadas junto con los dibujos adjuntos.

35 La figura 1 es un gráfico que ilustra el cambio en la presión intracraneal (PIC) como consecuencia de la compresión de la VYI, valor p <0,01.

40 La figura 2 es un gráfico que ilustra el cambio en la presión intraocular (PIO) como consecuencia de la compresión de la VYI, valor p 0,01.

45 La figura 3 es un gráfico que muestra un seguimiento representativo del cambio fisiológico observado en la presión intracraneal (PIC) y la presión intraocular (PIO) durante un periodo de quince minutos provocado por la aplicación (flecha a la izquierda) y la retirada de la compresión de la VYI (flecha a la derecha). Cabe destacar la rápida respuesta observada tanto en la IP como la PIO tras la compresión de la VYI así como la duración en la que se mantienen estos cambios.

50 La figura 4A es una imagen digital de tractos corticoespinales marcados con color para detectar la PPA tras una lesión sin aplicación del dispositivo de compresión de la VYI según la divulgación.

La figura 4B es una imagen digital de tractos corticoespinales marcados con color para detectar la PPA tras una lesión con aplicación del dispositivo de compresión de la VYI según la divulgación.

55 La figura 5 es un gráfico que ilustra el efecto de compresión de la VYI sobre la lesión axonal como se indica mediante coloración de PPA, valor p <001.

60 La figura 6 es un gráfico que ilustra los valores en sangre de LDH en muestras de sangre 0, 1, 12, 24 y 48 horas tras la exposición a un chorro de gas. Se sometieron viales que contenían 8 ml (control, a la mitad) y 16 ml (llenos) de sangre heparinizada a un único chorro de CO<sub>2</sub> de 15 ml y se sometió un vial a la mitad que contenía 8 ml de sangre heparinizada a un chorro de CO<sub>2</sub> de 15 ml doble.

65 La figura 7 es un gráfico que ilustra los niveles de potasio en sangre en muestras de sangre 0, 1, 12, 24 y 48 horas tras la exposición al chorro de gas. Se sometieron viales que contenían 8 ml (control, a la mitad) y 16 ml (llenos) de sangre heparinizada a un único chorro de CO<sub>2</sub> de 15 ml y se sometió un vial a la mitad que contenía 8 ml de sangre heparinizada a un chorro de CO<sub>2</sub> de 15 ml doble.

La figura 8 es un gráfico que ilustra los niveles de metahemoglobina en sangre en muestras de sangre 0, 1, 12, 24 y 48 horas tras la exposición al chorro de gas. Se sometieron viales que contenían 8 ml (control, a la mitad) y 16 ml (llenos) de sangre heparinizada a un único chorro de CO<sub>2</sub> de 15 ml y se sometió un vial a la mitad que contenía 8 ml de sangre heparinizada a un chorro de CO<sub>2</sub> de 15 ml doble.

5 Los dibujos se describirán en más detalle en la descripción y los ejemplos a continuación.

En la descripción a continuación se exponen los detalles de algunas formas de realización a modo de ejemplo de los procedimientos y sistemas de la presente divulgación.

10 Descripción detallada

15 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior y el inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, está englobado dentro de la divulgación. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también se engloban dentro de la divulgación, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de estos límites incluidos también se incluyen en la divulgación.

20 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entenderá comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Aunque en la puesta en práctica o el ensayo de la presente divulgación también puede utilizarse cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación se describirán los procedimientos y materiales preferidos.

30 Como resultará evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta divulgación, cada una de las formas de realización individuales descritas e ilustradas en el presente documento tiene componentes y características distintos que pueden separarse fácilmente de o combinarse con las características de cualquiera de las otras diversas formas de realización sin apartarse del alcance de la presente divulgación. Cualquier procedimiento indicado puede llevarse a cabo en el orden de eventos indicado o en cualquier otro orden lógicamente posible.

35 Las formas de realización de la presente divulgación emplearán, a menos que se indique lo contrario, técnicas de medicina, química orgánica, bioquímica, biología molecular, farmacología, y similares, que se encuentran dentro de los conocimientos de la técnica. Estas técnicas se explican por completo en la bibliografía.

40 Cabe indicar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un soporte” incluye una pluralidad de soportes. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para tener los siguientes significados salvo que se indique lo contrario.

45 Tal como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados asignados a los mismos a menos que se especifique lo contrario. En esta divulgación, “comprende”, “comprender”, “contener” y “tener” y similares pueden tener el significado asignado a los mismos en la ley de patentes de los Estados Unidos y pueden significar “incluye”, “incluir”, y similares; “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente” o similar, cuando se aplican a los procedimientos y las composiciones englobados por la presente divulgación, se refieren a composiciones como las dadas a conocer en el presente documento, pero que pueden contener grupos estructurales, componentes de composición o etapas de procedimiento adicionales (o análogos o derivados de los mismos como se comentó anteriormente). Sin embargo, tales grupos estructurales, componentes de composición o etapas de procedimiento adicionales, etc. no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de las composiciones o los procedimientos, en comparación con los de las composiciones o procedimientos correspondientes dados a conocer en el presente documento. “Que consiste esencialmente en o “consiste esencialmente” o similar, cuando se aplican a los procedimientos y composiciones englobados por la presente divulgación tienen el significado asignado en la ley de patentes de los Estados Unidos y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se indica siempre que no se cambien las características básicas o novedosas de lo indicado por la presencia de más de lo que se indica, aunque excluye las formas de realización de la técnica anterior.

60 Descripción

65 Cuando un líquido en un depósito o recipiente experimenta una aceleración o desaceleración dinámica, se desarrollarán una diversidad de movimientos de onda en el líquido. La oscilación de un fluido provocada por una fuerza externa, denominada “agitación”, se produce en los recipientes en movimiento que contienen masas líquidas, tales como camiones, aviones y cohetes de combustible líquido. Este efecto de agitación puede ser un problema grave en la absorción de energía, y la estabilidad y el control del vehículo. La presente divulgación engloba

procedimientos y aparatos para reducir los efectos por agitación en seres vivos, y en particular en las zonas intracraneales del sujeto humano o animal.

La mitigación del daño por colisión y ondas expansivas se basa en su mayor parte en el principio de la absorción de energía de contenedores llenos de fluido. A medida que hay más espacio para el movimiento del fluido dentro de un recipiente, puede absorberse más energía (agitación) en lugar de transmitirse a través del recipiente. Para reducir esta absorción de energía, debe intentarse aproximarse lo más posible a las colisiones elásticas. Las colisiones elásticas son aquellas que dan como resultado ninguna transferencia neta de energía, principalmente acústica, cinética, vibratoria o térmica (también indicado como coeficiente de restitución ( $r$ ) que se aproxima a 1,0). Diversas formas de realización descritas a continuación pueden modificar localmente, elevar o mantener temporalmente una fisiología alterada de un organismo para reducir la probabilidad de absorción de energía mediante agitación, con lo que se aumenta el coeficiente de restitución ( $r$ ). El coeficiente de restitución ( $r$ ) indica la varianza de un objeto de impacto que se aleja de una colisión elástica total completa (un ( $r$ ) de 1,0 = no se produce transferencia de energía). La absorción de energía u onda expansiva en un organismo puede considerarse como una colisión de cuerpos y por tanto definirse por una transferencia de energías mediante colisiones elásticas o inelásticas. Por tanto, pueden identificarse los mecanismos para que las moléculas y los fluidos biológicos absorban energía y los medios resultantes para mitigar esa absorción pueden conseguirse mediante diversas técnicas de reducción de la agitación. La disipación de energías tras la onda expansiva también se potencia con estas técnicas.

El esfuerzo por reducir el espacio disponible para el movimiento del cerebro aumentando el volumen de sangre cerebral puede servir para mitigar la lesión cerebral traumática (LCT), la afectación de los glóbulos rojos o aumentar la tolerancia ortostática o gravitacional mediante la mitigación de la agitación a nivel celular (microagitación) o a nivel de los órganos (macroagitación). Los glóbulos rojos (GR) o eritrocitos son muy distensibles y tienen un volumen que "puede sufrir agitación" con respecto al área de superficie de sólo el 60 por ciento. La distensión o el endurecimiento de estos eritrocitos pueden reducir la agitación dentro de las células individuales a un nivel celular (microagitación) y por tanto reducir la absorción de energía tras la colisión. Las moléculas en sí mismas tienen una tridimensionalidad y pueden carecer de puentes transversales proporcionando cambios de conformación flexibles que pueden favorecer la agitación. Diversos mecanismos dados a conocer pueden modificar de manera segura y reversible el estado de conformación de determinadas estructuras, células y moléculas en el sistema circulatorio que entonces reducirán la absorción de energía mediante agitación a nivel molecular (agitación molecular).

La elevación conjunta del  $\text{CO}_2$  local y por tanto, la reducción del entorno del pH de un organismo también puede servir para mitigar la agitación. La elevación del  $\text{CO}_2$  inspirado (hipercapnia) puede mitigar la LCT mediante la reducción de la macroagitación dentro del cráneo, aunque también tiene la capacidad de reducir la microagitación dentro de cada GR individual y reducir la agitación molecular de cada molécula de hemoglobina individual. Cada uno de estos cambios fisiológicos permite un mejor paso de las fuerzas transmitidas a través de la sangre y los tejidos cerebrales absorbiéndose menos energía. En los más de 150 cc de sangre cerebral dentro del cerebro hay más de  $10^{12}$  eritrocitos (1 billón de células) que puede potenciar la hipercapnia para aproximarse más a las colisiones elásticas de las células y reducir así la absorción de energía de colisión u onda expansiva. Además, un estado de hipercapnia también puede potenciar las colisiones de todas las moléculas de hemoglobina presentes en el cráneo y el cuerpo para una mayor elasticidad, reduciendo así la absorción de energía de colisión u onda expansiva. Hay  $8 \times 10^{12}$  GR en el cuerpo humano, más de un billón en el espacio cerebral en cualquier momento. Todas estas células son susceptibles de sufrir una absorción de energía por agitación y esta absorción se reduciría al producirse hipercapnia. Además, hay aproximadamente  $2,4 \times 10^8$  moléculas de hemoglobina dentro de cada GR. Por consiguiente, hay  $1,9 \times 10^{22}$  moléculas de hemoglobina que pueden absorber las energías de una onda expansiva. La absorción de energía por agitación de estas moléculas puede reducirse significativamente mediante hipercapnia modificando las moléculas para que se aproximen más a las colisiones elásticas.

La hemoglobina está constituida por cuatro componentes hemo que contienen hierro y cuatro globinas que rodean (envuelven) cada hemo, y esencialmente los hacen impermeables. Si las energías de onda expansiva se absorben por los fluidos y las células sanguíneas, preferiblemente se absorben por la hemoglobina que a continuación modifica su conformación para permitir la entrada de agua en la envoltura formada por los componentes hemo lo que lleva a una oxidación catalítica rápida para dar metahemoglobina y superóxido. El superóxido es oxígeno con un electrón adicional; la metahemoglobina es meramente una oxihemoglobina sin un superóxido. Sin este electrón adicional, la metahemoglobina no puede llevar o transferir oxígeno (por tanto, el cerebro sufre una falta de oxígeno), y en el caso de lesión pulmonar por onda expansiva, se han registrado niveles muy grandes de metahemoglobina. Los eritrocitos pueden reducir muy lentamente la metahemoglobina para dar hemoglobina funcional aunque si esta reacción de la metahemoglobina reductasa no puede desviar los electrones adecuados para oponerse a esta reacción química de tipo redox, se produce el efecto secundario de la formación dañina oxidativa de superóxido, óxido nítrico, peroxinitrito, etc. Por tanto, cuando un electrón se mueve de una molécula a otra, la molécula donante se oxida mientras que la molécula receptora sufre una reducción (de ahí el término "redox"). Durante décadas se ha utilizado azul de metileno como antídoto seguro y bien tolerado para la intoxicación por cianuro (y las metahemoglobinemias). Facilita de manera segura y drástica las vías reductoras de la metahemoglobina a hemoglobina.

La hipercapnia no sólo empuja el azul de metileno a los eritrocitos donde puede ser funcional, sino que también parece que realmente hace que la metahemoglobina reductasa convierta más rápidamente la metahemoglobina en hemoglobina. Además, los antioxidantes (donantes de electrones) ácido ascórbico (vitamina C) y riboflavina también se llevan al eritrocito mediante hipercapnia; estos antioxidantes no son útiles para la absorción de energía o posterior a una onda expansiva fuera de los eritrocitos. Un soldado o atleta puede recibir dosis diarias fisiológicas de vitamina C, riboflavina y azul de metileno (no es una vitamina) y cuando sea necesario, la hipercapnia llevará a estos cofactores al eritrocito donde pueden mitigar los efectos de la absorción de energía de la onda expansiva.

La presente divulgación engloba formas de realización de un procedimiento para reducir la absorción de energía por agitación mediante la reducción de las colisiones inelásticas en un organismo que contiene fluido, en el que el procedimiento consiste en uno o varios de aumentar de manera reversible la presión o el volumen dentro de los órganos o células, o modificar de manera reversible la configuración o rigidez de la pared celular, molecular o vascular dentro de dicho organismo. Una forma de realización de un procedimiento para aumentar el volumen y/o la presión dentro del cráneo puede ser aumentando temporalmente la  $pCO_2$  en el cuerpo del organismo modificando el porcentaje fraccional del  $CO_2$  inspirado por el organismo o reduciendo su eliminación de  $CO_2$  por debajo de la producción de  $CO_2$  por el cuerpo. Tal procedimiento puede mantener los niveles de  $CO_2$  inspirado por la hipercapnia anterior hasta superar los niveles de referencia. El  $CO_2$  se bombea de manera activa e instantánea a los eritrocitos y después de que pare el suministro de  $CO_2$  externo, los niveles de  $CO_2$  intracelular pueden necesitar horas para volver a su estado normal. Estos niveles pueden alcanzarse y mantenerse con un circuito respiratorio aplicado externamente que puede modular el porcentaje fraccional del  $CO_2$  inspirado por el organismo o reducir la tasa de eliminación de  $CO_2$  por debajo de la producción de  $CO_2$  por el cuerpo. El circuito puede ser uno o varios de un circuito no respiratorio, una máscara de circuito respiratorio o un circuito respiratorio que pueda organizar el gas exhalado para modular el porcentaje fraccional del  $CO_2$  inspirado por el organismo (podría utilizarse un intervalo de desde el 0,05 hasta el 100%) o una reducción neta de la eliminación de  $CO_2$  por debajo de la producción de  $CO_2$  por el cuerpo. El circuito puede incluir un circuito de reinspiración adaptable cuyo espacio muerto puede ajustarse basándose en el peso de un individuo y un volumen estimado de ventilación pulmonar, y un nivel deseado u optimizado de hipercapnia (sería óptimo un aumento de la  $pCO_2$  de al menos 2 mmHg por encima de los niveles de referencia). La máscara o el recipiente pueden incorporar uno o varios tubos o canales de espacio muerto que proporcionan una vía de inhalación y exhalación que se superponen entre sí y de este modo crean una mezcla de gases inspirados y espirados. Alternativamente, puede añadirse una fuente de gas nuevo, que potencialmente contiene  $CO_2$  cuando lo indique la capnografía (medición del  $CO_2$  espiratorio final), si se utiliza. Un circuito respiratorio de reinspiración puede tener uno o varios de los siguientes: una máscara o recipiente colector que actúa como interfaz entre el circuito respiratorio y los pasos respiratorios que tiene uno o múltiples canales o tubos cuya longitud o cuyo volumen puede ajustarse rápidamente para regular la cantidad de espacio muerto que contiene el gas exhalado previamente que volverá a respirar un individuo con el fin expreso de elevar o modular su nivel de  $CO_2$  local dentro de su flujo sanguíneo. El circuito también puede contener una cantidad fisiológicamente poco significativa de  $CO_2$  en comunicación con una válvula para su suministro al paciente, un depósito de gas nuevo en comunicación con la fuente de flujo de gas nuevo para recibir gas nuevo durante la exhalación y un suministro de gas de reserva que contiene  $CO_2$  en comunicación con el orificio de salida a través de la válvula. Alternativamente, un circuito de no reinspiración puede estar constituido por uno o varios de los siguientes: una válvula de no reinspiración que evita que el gas exhalado del sujeto fluya hacia el circuito, una fuente de gas nuevo operativa para suministrar un gas nuevo que contiene una cantidad fisiológicamente poco significativa de dióxido de carbono al sujeto a través de la válvula de no reinspiración y una fuente de gas reservado operativa para suministrar un gas reservado que tiene una presión parcial predeterminada de dióxido de carbono al sujeto, también a través del orificio de inspiración de la válvula de no reinspiración.

La sangre venosa vuelve al corazón desde los músculos y los órganos parcialmente sin oxígeno y conteniendo una cantidad total de dióxido de carbono. La sangre procedente de diversas partes del cuerpo se mezcla en el corazón (sangre venosa mezclada) y se bombea a los pulmones a través de la arteria pulmonar. En los pulmones, los vasos sanguíneos se dividen en una red de pequeños vasos capilares que rodean sacos pulmonares diminutos (alveolos). Los vasos que rodean los alveolos proporcionan un área de superficie grande para el intercambio de gases por difusión por sus gradientes de concentración. Después de inhalar una bocanada de aire a los pulmones, diluye el  $CO_2$  que queda en los alveolos al final de la exhalación. Entonces se establece un gradiente de concentración entre la presión parcial de  $CO_2$  ( $pCO_2$ ) en la sangre venosa mezclada ( $pVCO_2$ ) que llega a los alveolos y la  $pCO_2$  alveolar. El  $CO_2$  difunde a los alveolos desde la sangre venosa mezclada desde el principio de la inspiración (momento en el cual se establece el gradiente de concentración para el  $CO_2$ ) hasta que se alcanza un equilibrio entre la  $pCO_2$  en sangre desde la arteria pulmonar y la  $pCO_2$  en los alveolos en algún momento durante la respiración. Entonces la sangre vuelve al corazón a través de las venas pulmonares y se bombea al sistema arterial por el ventrículo izquierdo del corazón. La  $pCO_2$  en la sangre arterial, denominada  $pCO_2$  arterial ( $p_ACO_2$ ), es entonces igual que en equilibrio con los alveolos. Cuando el sujeto exhala, se considera que el final de su exhalación procede de los alveolos y por tanto refleja la concentración de  $CO_2$  en equilibrio entre los capilares y los alveolos. La  $pCO_2$  en este gas es la  $pCO_2$  al final de la exhalación ( $p_{ET}CO_2$ ). La sangre arterial también tiene una  $pCO_2$  igual a la  $pCO_2$  en equilibrio entre los capilares y alveolos.

Con cada aire exhalado se elimina algo de  $CO_2$  y con cada inhalación, se inhala aire fresco que contiene muy poco  $CO_2$  (actualmente un 0,04%) y diluye la  $pCO_2$  alveolar equilibrada residual, estableciendo un nuevo gradiente para

que el CO<sub>2</sub> difunda fuera de la sangre venosa mezclada a los alveolos. La frecuencia respiratoria, o ventilación (V<sub>E</sub>), habitualmente expresada en L/min, es exactamente la requerida para eliminar el CO<sub>2</sub> llevado a los pulmones y establecer un equilibrio entre la PCO<sub>2</sub> alveolar (p<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>) y la de la sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>) de aproximadamente 40 mmHg (en humanos normales). Cuando se produce más CO<sub>2</sub> (por ejemplo como resultado de fiebre o ejercicio), se lleva más CO<sub>2</sub> a los pulmones y entonces ha de respirarse más profundamente para eliminar el CO<sub>2</sub> adicional de los alveolos, y así mantener la misma p<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> de equilibrio, pero si la producción de CO<sub>2</sub> permanece normal, y se hiperventila, entonces se elimina el CO<sub>2</sub> en exceso de los alveolos y disminuye la p<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>. Existen muchas situaciones en las que se desea que el CO<sub>2</sub> inspirado sea mayor de lo que sería normalmente de forma fisiológica. Este estado de CO<sub>2</sub> aumentado en el sistema tiene muchos beneficios protectores. A menudo da como resultado una incomodidad proporcional al aumento en la PaCO<sub>2</sub>, sin embargo, existe un intervalo de seguridad muy grande con lo que la PaCO<sub>2</sub> en el cuerpo puede duplicarse sin producir un daño conocido. Cuando la PaCO<sub>2</sub> aumenta intensamente hasta más de aproximadamente 80 mmHg, puede afectar a la consciencia aunque este efecto es reversible al disminuir la PaCO<sub>2</sub>. Se reconocen algunos otros efectos nocivos.

Una manera de contribuir a los niveles de pCO<sub>2</sub> del organismo puede ser mediante la administración de uno o varios medicamentos que se sabe que modifican el pH del organismo tal como los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Algunos ejemplos de inhibidores de la anhidrasa carbónica son topiramato, metazolamida, dorzolamida o acetazolamida. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden actuar como diuréticos suaves reduciendo la reabsorción de bicarbonato y NaCl en el túbulo proximal del riñón. Por tanto, la bicarbonaturia producirá acidosis metabólica. Esta ligera acidosis tiene muchos beneficios potenciales para mitigar la agitación tal como se describe. Cambios anticipados del pH ácido que demostrarían un beneficio se encontrarían entre aproximadamente 7,30 y 7,40.

Otra forma de realización para elevar la pCO<sub>2</sub> en el cuerpo de un organismo puede ser un circuito respiratorio que mantiene una pCO<sub>2</sub> elevada. Un circuito puede mantener una pCO<sub>2</sub> al final de la exhalación estimada y ya elevada interponiendo uno o varios canales o tubos a través de los cuales respira el individuo produciendo una reinspiración de su aire exhalado previamente. Estos canales permiten que se mezcle el gas ambiente inhalado y el gas alveolar exhalado. La cantidad óptima de gas que vuelve a inspirarse puede determinarse estimando el peso del individuo en kilogramos y multiplicándolo por un factor, tal como 7, para llegar a un volumen estimado de ventilación pulmonar en cm<sup>3</sup>. En una forma de realización puede añadirse una tercera parte de este volumen al circuito respiratorio como espacio muerto. Este volumen determina el nivel previsto de CO<sub>2</sub> al final de la exhalación con el que se equilibrará el dispositivo. Alternativamente podría interponerse una fuente externa de CO<sub>2</sub> para aumentar rápidamente, y a demanda, el porcentaje de CO<sub>2</sub> inspirado.

Con respecto a añadir un espacio muerto para aumentar la reinspiración del gas exhalado previamente, varios canales o tubos de pared delgada o de papel pueden extenderse desde la parte de la nariz y boca cerrada del dispositivo y/o pueden colocarse varias zonas de manera secuencial a lo largo de los canales o tubos como perforaciones o puntos de debilitamiento de modo que el individuo pueda rasgar, cortar o romper una cantidad predeterminada del tubo y así modificar con precisión el espacio muerto restante del circuito. Unas marcas e identificadores colocados a lo largo de los canales/tubos pueden ayudar al individuo a decidir en qué perforación o zona debilitada realizar el rasgado, corte o retirada. De nuevo, pueden determinarse de la siguiente manera: el volumen de ventilación pulmonar puede estimarse midiendo el peso en kilogramos y multiplicándolo por 7, el resultado sería en cm<sup>3</sup> del volumen de ventilación pulmonar. Para determinar la cantidad de espacio muerto que va a añadirse al tramo de salida de la máscara, sólo es necesario tomar el volumen de ventilación pulmonar resultante y añadir un porcentaje correspondiente del volumen de ventilación pulmonar (por ejemplo el 33%) al tramo de salida de la máscara. Cada aumento incremental en el espacio muerto añadido al tramo de salida provocaría un aumento incremental en la pCO<sub>2</sub> final. Por ejemplo, si el peso del individuo es de 120 kg, entonces el volumen estimado de ventilación pulmonar sería de 840 cm<sup>3</sup>. Sería deseable que el individuo volviera a inspirar una parte de ese volumen de ventilación pulmonar igual al 33% de éste, que es igual a 277 cm<sup>3</sup>. Se espera que este volumen añadido de espacio muerto aumente la pCO<sub>2</sub> en aproximadamente 7-8 mmHg.

Además del espacio muerto ajustable, puede utilizarse la monitorización del CO<sub>2</sub> al final de la exhalación y hacer que la válvula de exportación se abra o cierre para modificar la fuente de la siguiente bocanada inspirada en situaciones en las que puede ser necesario conocer con precisión el CO<sub>2</sub> al final de la exhalación. Por ejemplo, si un intervalo deseado de CO<sub>2</sub> al final de la exhalación es de 45 mmHg, entonces tras observar que el CO<sub>2</sub> al final de la exhalación es sólo de 35 mmHg, la válvula se cerraría para lo cual sería necesario que el individuo tomara la siguiente bocanada del tubo/depósito de espacio muerto ajustable donde previamente se había introducido una bocanada. Esta espiración tiene normalmente un 4-5% de CO<sub>2</sub>, lo que permite un CO<sub>2</sub> inspirado mayor en la siguiente bocanada. Un depósito puede actuar como depósito intermedio para almacenar gas CO<sub>2</sub> adicional. Aunque aumente la ventilación, el sujeto respira el gas acumulado con un CO<sub>2</sub> elevado lo que permite que aumente la pCO<sub>2</sub> hasta el nivel deseado.

Un circuito para mantener el CO<sub>2</sub> normal puede incluir una válvula de no reinspiración, una fuente de gas nuevo, un depósito de gas nuevo y una fuente de gas para su inhalación, tal como desde la zona de espacio muerto aumentado o un depósito de mayor concentración de CO<sub>2</sub>. El procedimiento para controlar la pCO<sub>2</sub> en un paciente a un nivel deseado predeterminado puede proporcionarse de modo que comprenda una máscara/circuito respiratorio

que pueda aumentar el CO<sub>2</sub> para permitir un aumento en el flujo sanguíneo cerebral y el volumen y la presión sanguínea cerebral resultante. Con un aumento del flujo sanguíneo cerebral, la velocidad sanguínea cerebral y la presión y el volumen intracraneal queda menos espacio para que los tejidos intracraneales se muevan uno en relación con otro, así disminuye la agitación y la pulsatilidad del cerebro. Esto requeriría minimizar el volumen intracraneal de las estructuras de tejido/fluido/aire desplazables o compresibles. Aunque se piensa que el tejido cerebral es incompresible y que el fluido/sangre también es relativamente incompresible, los fluidos pueden desplazarse a través de los vasos y entre el cráneo y el canal espinal, permitiendo el movimiento de un lado a otro del contenido dentro del cráneo y así fuerzas de cizallamiento entre células, fuerzas de conmoción aplicadas a estructuras y la absorción de energías de onda expansiva. Si se implementa una elevación del CO<sub>2</sub> con un aumento resultante del volumen de sangre cerebral y/o se aumenta la presión intracraneal con cualquier medio antes de un evento traumático, el cerebro y sus componentes son menos susceptibles de agitación dentro del cráneo y en relación con cada componente individual (aproximándose así mejor a las colisiones elásticas). Además, si fuera a producirse una LCT a pesar de los efectos de restricción anteriores del flujo sanguíneo cerebral aumentado, incluso serviría un aumento del CO<sub>2</sub> para optimizar el entorno de curación del propio tejido cerebral reduciendo la respuesta inflamatoria sistémica y maximizando el flujo de oxígeno rico en hemoglobina que es más capaz de proporcionar su oxígeno debido a los altos niveles de CO<sub>2</sub> mediante la reducción de la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina.

El eritrocito humano es muy distensible y, como tal, es particularmente capaz de absorber energías transmitidas al mismo sufriendo colisiones inelásticas. El análisis matemático del péndulo de Newton muestra que las colisiones inelásticas absorben la energía como energía acústica, vibratoria, térmica y cinética, mientras que las colisiones elásticas sirven para permitir que las fuerzas pasen a través sin transmitir tanta energía. Sin embargo, el provocar un aumento de la pCO<sub>2</sub> en la sangre y el suero (lo que da como resultado que los eritrocitos bombeen el CO<sub>2</sub> al citoplasma), puede servir para producir casi un aumento inmediato del bicarbonato creado dentro del eritrocito creando un hinchamiento osmótico de fluido a la célula y reduciendo la absorción por agitación. Además, se ha demostrado que las paredes de los eritrocitos que se han expuesto a mayores niveles de CO<sub>2</sub> son menos distensibles; y aun en caso de hinchamiento, facilitarán las colisiones más elásticas cuando se les apliquen fuerzas. Sin querer estar limitado por ninguna teoría, es probable que los cambios del cloruro en respuesta al movimiento del bicarbonato y CO<sub>2</sub> también sirvan para reforzar la conformación de la molécula de hemoglobina, reduciendo la absorción de energía, y mitigando así mejor el daño producido por la agitación en los glóbulos rojos y los tejidos. Incluso después de que se haya retirado el mecanismo que suministra CO<sub>2</sub> adicional, serán necesarias horas para que las células se equilibren de nuevo hasta los niveles anteriores a la hipercapnia. Esto serviría además para reducir la transmisión de fuerzas al cerebro o cualquier estructura con perfusión de eritrocitos. El hinchamiento reversible de las células y la distensibilidad alterada de la membrana de los glóbulos rojos también servirían para reducir la capacidad de adelgazamiento por cizalladura que normalmente muestra la sangre y de nuevo, esto serviría para aproximarse mejor a las colisiones elásticas cuando se transmiten las fuerzas.

Además de aumentar el volumen dentro de la célula también es posible modificar de manera reversible la configuración vascular, molecular o de pared celular dentro del organismo para reducir la absorción de energía por agitación. La configuración de la pared celular puede modificarse de manera reversible para aumentar la estabilidad de la membrana y disminuir la fluidez de la membrana. Puede utilizarse la adición de uno o más de DHA y óxido de magnesio para modificar la configuración de la pared celular de los eritrocitos. Los suplementos de DHA típicos estarían en el orden de 50-3000 mg al día por vía oral y MgO de 50-1000 mg al día por vía oral. La configuración de la hemoglobina también puede modificarse de manera reversible modificando uno o varios del pH (hasta un pH de aproximadamente 7,0 a 7,5), pCO<sub>2</sub> (hasta una pCO<sub>2</sub> de aproximadamente 25 a 80 mmHg) o niveles en sangre de 2,3-difosfoglicerato (hasta aproximadamente 6,0 a 1000 μmol/mL) dentro del organismo para disminuir la elasticidad y fluidez de la hemoglobina. Los niveles de 2,3-difosfoglicerato pueden aumentarse con procedimientos tales como la ingesta de fosfato.

La absorción por agitación también puede reducirse aumentando de manera reversible la presión o el volumen dentro de los órganos o células del organismo. El volumen y la presión intracraneal pueden aumentarse de manera reversible mediante un dispositivo que reduce el flujo de uno o varios vasos de salida del cráneo de dicho organismo. Una forma de realización de tal dispositivo comprimiría lo suficiente los vasos de salida para producir un aumento de la resistencia venosa, pero sin sobrepasar la presión arterial de aproximadamente 80 mmHg. También es posible aumentar de manera reversible el volumen intracraneal aumentando la pCO<sub>2</sub> en la sangre arterial o mediante la administración de uno o varios medicamentos para facilitar un aumento del volumen o la presión intracraneal incluyendo pero sin limitarse a minociclina, factor 1 de crecimiento similar a la insulina, Provera y vitamina A.

Por tanto, un aspecto de la divulgación engloba formas de realización de un dispositivo de compresión que cuando se aplica al cuello de un sujeto humano o animal reduce la probabilidad de absorción de energía del cerebro aumentando el volumen y la presión intracraneal e intraocular aplicando presión a la vasculatura de salida y/o el fluido espinal cerebral del cerebro. El resultado sería un aumento en el coeficiente de restitución (r) de la estructura fijando una cincha o collarín alrededor del cuello del individuo u organismo. El dispositivo de compresión puede tener cualquier diseño incluyendo, pero sin limitarse a, una cinta o cordón. Tal dispositivo de compresión podría llevarse preferiblemente antes, anticipándose a y durante eventos con riesgo de lesión cerebral traumática y agitación. El

dispositivo de compresión de la divulgación incluye además al menos un saliente o zona engrosada del dispositivo que puede colocarse sobre una vena del cuello subyacente para aplicar una presión localizada a la misma.

Por tanto, las formas de realización del collarín de la divulgación comprenden un collarín que puede rodear completa o parcialmente el cuello de un sujeto humano o animal, y está dimensionado de modo que el collarín puede aplicar una presión externa sobre las zonas del cuello situadas sobre las venas yugulares internas. Se contempla que esta presión puede deberse a que la dimensión interna del collarín es menor que el diámetro del cuello que resulta del tamaño del collarín o su elasticidad, o el resultado de disminuir el diámetro interno del collarín con cualquier procedimiento tal como inflar el collarín, una zona del mismo, o al menos un saliente del mismo. La presión externa aplicada a la vena yugular interna dará como resultado una restricción del flujo sanguíneo a través de la vena.

Por tanto, en particular, el collarín del dispositivo según la divulgación incluye al menos un saliente, resalto, zona engrosada o expandible que se dirige hacia dentro y se dispone sobre la superficie del collarín proximal a la piel cuando se aplica al cuello, para colocarse directamente sobre una zona de una vena del cuello. Se contempla que el al menos un saliente, resalto, zona engrosada o expandible puede ser un saliente o resalto fijo resistente a la deformación cuando se aplica presión al cuello, o puede aumentarse mediante inflado de un dispositivo de inflado conectado al mismo. Puede colocarse un salientes inflable sobre una vena del cuello y a continuación inflarse para aplicar presión al vaso sanguíneo subyacente. Alternativamente, el al menos un saliente puede no ser inflable pero estar dispuesto sobre un collarín inflable.

Se contempla además que el collarín de la divulgación y/o el/los salientes inflable(s) dispuesto(s) sobre el mismo pueden estar conectados de manera operativa a unos medios de inflado tal como, pero sin limitarse a, una bomba alimentada, o una bomba compresible manual, con lo que puede aplicarse un líquido, aire o a gas al collarín. En determinadas formas de realización el collarín puede comprender además un sensor de presión unido de manera operativa a los medios de inflado, con lo que puede regularse el grado de inflado del collarín y/o su(s) saliente(s) con respecto a la extensión y duración de la presión aplicada a una vena del cuello subyacente.

También se contempla que el/los saliente(s) del collarín de la divulgación pueda(n) estar configurado(s) para aplicar presión a un área de aproximadamente el diámetro de una vena yugular interna, mayor que dicho diámetro, y pueda(n) ser de cualquier forma que pueda proporcionar una restricción parcial del flujo sanguíneo a través de la vena del cuello, incluyendo un saliente en punta, un resalto, una zona engrosada del collarín, y similares.

El dispositivo de compresión puede ser de cualquier material incluyendo, pero sin limitarse a, materiales elásticos. Materiales elásticos pueden ser cualquier material que cuando se estira intentará volver al estado natural y pueden incluir uno o varios de materiales textiles, películas (tejidas, no tejidas y redes), espumas y caucho (sintético y natural), policloropreno (por ejemplo Neopreno, marca registrada), elastano y otros copolímeros de poliuretano-poliurea (por ejemplo Spandex, marca registrada, Lycra, marca registrada), velo de fibra, tejidos de punto con urdimbre o materiales textiles elásticos estrechos, tejidos raschel, de punto, tejido de tipo milanesa, raso, sarga, nailon, tweed de algodón, hilo, rayón, poliéster, piel, lona, poliuretano, materiales de goma, elastómeros y vinilo. También existen diversos materiales elásticos que son transpirables o absorben la humedad que pueden ser preferibles durante periodos de uso prolongados o cuando se utilizan durante periodos en los que se practica ejercicio. Además el dispositivo de compresión puede construirse parcialmente, recubrirse o construirse a partir de uno o varios materiales de protección tales como Kevlar (fibras sintéticas de para-aramida), Dyneema (polietileno de peso molecular ultraalto), cerámica o fluidos de engrosamiento por cizalladura.

El dispositivo puede rodear circunferencialmente todo el cuello o sólo parcialmente el cuello, proporcionando todavía una oclusión parcial o total de uno o varios de los vasos de salida en el cuello, específicamente, pero sin limitarse a las venas yugulares interna y externa, las venas vertebrales y la circulación espinal cerebral. El dispositivo puede rodear horizontalmente todo el cuello o sólo parcialmente la parte superior e inferior del cuello.

Una forma de realización del dispositivo de compresión puede estar preformada para el usuario con una construcción circular. Este estilo único puede tener una cincha con tipos que permite la adaptación del dispositivo a cualquier tamaño de cuello. Alternativamente el dispositivo de compresión puede tener un primer extremo y un segundo extremo conectados con un fijador. Un fijador puede ser una unión de tipo gancho y elemento escalonado, una unión de tipo gancho y bucle, un ajuste a presión, un botón o cualquiera de una serie de mecanismos de unión conocidos para un experto en la técnica. Un dispositivo de compresión con un fijador podría tener un mecanismo de liberación por separación, con lo que el dispositivo puede abrirse o separarse con una fuerza predeterminada para evitar que el collarín se quede enganchado o aplique una compresión demasiado elevada de manera involuntaria. Una forma de realización de liberación rápida o liberación automática sería la aplicación de pequeñas cantidades de uniones de tipo gancho y elemento escalonado dentro del anillo circunferencial que se separarían después de aplicar demasiada fuerza al dispositivo de compresión. Otra forma de realización del dispositivo podría presentar una fijación de modo que el usuario podría tirar de un extremo del collarín (como un collar tipo gargantilla para un perro) y la fuerza ejercida por el usuario disminuiría de manera eficaz la longitud o circunferencia del dispositivo. Cuando ya no es necesaria la compresión deseada del cuello (tal como entre partidos de fútbol), entonces el usuario podría liberar la compresión mediante una segunda tracción ligera o mediante un mecanismo de liberación independiente también colocado en el dispositivo.

- 5 En una forma de realización del dispositivo de collarín según la presente invención, los salientes que pueden aplicar una presión compresiva a una vena yugular interna son almohadillas compresibles o formas sólidas dimensionadas para aplicar una presión sustancialmente sólo a la vena yugular interna. Se contempla que al menos una almohadilla o forma rígida puede estar conectada a uno o ambos extremos opuestos de un conector arqueado resiliente que se adapta a una configuración predeterminada de modo que los extremos opuestos del conector puedan desplazarse para permitir que la(s) almohadilla(s) o forma(s) rígida(s) encima se disponga(n) sobre el cuello para aplicar presión a la vena yugular interna subyacente.
- 10 El dispositivo de compresión puede tener uno o varios salientes, o de otro modo no ser de grosor o anchura consistente. Una forma de realización de este tipo puede tener zonas sobresalientes más gruesas para su alineación con las venas yugulares internas para aplicar preferiblemente una presión compresiva a estas venas al apretar el collarín. Otra forma de realización puede utilizar salientes inflables como se describirá adicionalmente a continuación.
- 15 El dispositivo de compresión también puede tener uno o varios dispositivos de monitorización, registro y/o comunicación unidos o integrados. Una forma de realización de este tipo de la invención sería integrar un transceptor y/o receptor para permitir las comunicaciones entre soldados en un campo de batalla o incluso entre entrenadores y jugadores. Además, los monitores cardíacos podrían incluir monitores de frecuencia cardíaca o pletismografía cardíaca que podrían proporcionar una evaluación en tiempo real de la fisiología cardíaca mientras que el dispositivo de compresión está en su sitio.
- 20 El dispositivo de compresión también puede tener una cavidad o bolsa unida dependiendo de la altura del dispositivo de compresión utilizado. Evidentemente, sobre el dispositivo puede imprimirse publicidad o decorarse con la misma. Una forma de realización de este tipo de la invención tendría un segmento más amplio del collarín sobre el que imprimir un diseño comercial o marca.
- 25 Otro medio para restringir el flujo sanguíneo dentro de la vasculatura del cuello sería incorporar uno o varios segmentos de cámaras inflables dentro del collarín para modificar la circunferencia o presión que ejerce el collarín. Una forma de realización de este tipo podría utilizar una bomba de bulbo en conexión con las cámaras, con lo que el usuario comprimiría el bulbo una o varias veces hasta que la presión deseada de aire o fluido se retenga dentro de la cámara del collarín. Otra forma de realización puede utilizar gas o fluido a presión conectado a las cámaras. Otra forma de realización tendría una válvula de descarga de presión en comunicación con las cámaras de modo que una vez alcanzada una presión predeterminada dentro de la cámara, cualquier acción de bombeo sucesiva simplemente desviaría la presión de aire o fluido al aire ambiente o la propia bomba simplemente ya no se inflaría (un ejemplo correlacionado existente sería la histórica "bomba de Reebok"). Una forma de realización con una válvula de descarga de presión podría evitar un inflado excesivo de las cámaras y permitir un grado muy preciso de suministro de presión a la vasculatura.
- 30 El aumento seguro y reversible del volumen de sangre cerebral en una cantidad de hasta  $10 \text{ cm}^3$  y de la presión en una cantidad de hasta 70 mmHg serviría para llenar la capacidad del árbol vascular cerebral y así reducir la capacidad para absorber energías externas mediante absorción de energía por agitación. Con la aplicación de una presión medida al cuello, el volumen de sangre craneal aumenta rápidamente y se estabiliza a un nivel superior nuevo. Moyer *et al.* ((1954) *Applied Physiol.* 7: 245) indicaron que el flujo sanguíneo arterial cerebral no se veía afectado por la obstrucción de la salida de sangre venosa del cerebro. La relación de presión venosa-volumen de sangre muestra un aumento decreciente del volumen a medida que aumenta la presión del cuello por el intervalo de 40 a 70 mmHg. El volumen de sangre craneal aumenta del 10 al 30 por ciento con esta presión en el cuello (Kitano *et al.*, (1964) *J. Nuc. Med.* 5: 613-625). La presión de fluido espinal cerebral responde a la compresión de las venas yugulares individuales. La compresión yugular aumenta el flujo de sangre cerebral hasta un nivel nuevo en sólo 0,5 segundos (Kitano *et al.*, (1964) *J. Nuc. Med.* 5: 616; Gilland *et al.*, (1969) *Am. J. Roet.* 106: 369).
- 35 Este grado de aumento del volumen y la presión de sangre craneal es ventajoso para mitigar la agitación. Aunque aumentos menores del volumen y la presión craneal pueden seguir teniendo efectos beneficiosos, un aumento de  $3 \text{ cm}^3$  del volumen y 5 mmHg es un objetivo de referencia. Sin embargo, si la presión se distribuye por la longitud de las venas, es suficiente mucha menos presión, por ejemplo, tan sólo 1-10 mmHg para aumentar la resistencia al flujo en las venas.
- 40 La seguridad de tal procedimiento de compresión venosa refleja la maniobra de Queckenstedt de más de 100 años. En esta maniobra "la compresión del cuello no interfiere con el flujo arterial al cráneo. Aunque el flujo yugular venoso bajo el esfigmomanómetro puede detenerse temporalmente, la salida venosa procedente del cráneo nunca se detiene por completo, particularmente por la anastomosis entre la vena espinal y el plexo basilar y los senos occipitales que son incompresibles. (Batson O. V., (1944) *Fed. Proc.* 3: 139; Gregg & Andshipley (1944) *Fed. Proc.* 3: 144). De hecho, no había correlación entre los cambios del electroencefalograma (EEG) o cambios en la presión sanguínea arterial sistólica durante la compresión yugular. Por tanto, la compresión del cuello de hasta 70 mmHg no afecta al rendimiento cardíaco, la presión sanguínea arteriolar, la frecuencia del pulso o el flujo de orina.
- 45  
50  
55  
60  
65

- 5 Por tanto, un aspecto de la divulgación engloba formas de realización de un dispositivo para reducir la absorción de energía por agitación en un sujeto humano o animal reduciendo el flujo de una o varias venas del cuello comprimiendo al menos uno de dichos vasos, en el que el dispositivo puede comprender un collarín configurado para rodear al menos en parte el cuello de un sujeto humano o animal, y al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello cuando se rodea por el collarín, aplicando así una presión localizada a una vena del cuello.
- 10 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello puede seleccionarse del grupo que consiste en: un saliente, un resalto y una zona engrosada del collarín, y en el que el saliente, el resalto y la zona engrosada del collarín pueden ser rígidos, semirrígidos o inflables.
- 15 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello puede estar dispuesta en dicho collarín para ejercer presión en el área de una vena yugular interna cuando el cuello de un sujeto humano o animal se inserta en dicho collarín.
- 20 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el collarín puede ser elástico.
- En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el tamaño del collarín y su tensión pueden ser ajustables.
- 25 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además uno o varios mecanismos de liberación por separación.
- 30 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además un dispositivo de monitorización, un dispositivo de registro, un dispositivo de comunicación, o cualquier combinación de los mismos.
- 35 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, la al menos una zona del dispositivo dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello de un sujeto puede formarse mediante inflado de una zona del collarín, y en el que el dispositivo comprende además opcionalmente una bomba para inflar el saliente inflable, y opcionalmente una fuente de fluido o gas a presión para su inflado.
- 40 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además una válvula de descarga para regular la presión en dicho collarín.
- 45 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además una almohadilla compresible o forma rígida dimensionada para aplicar presión sustancialmente sólo a una vena yugular interna cuando se dispone contra la superficie del cuello, en el que dicha almohadilla o forma se dispone en un extremo de un conector arqueado resiliente.
- 50 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo puede comprender además una pluralidad de almohadillas compresibles o formas rígidas dimensionadas para aplicar presión sustancialmente sólo a una vena yugular interna, en el que al menos una almohadilla o forma se dispone en cada extremo opuesto del conector arqueado resiliente.
- 55 Otro aspecto de la divulgación engloba formas de realización de un procedimiento para aumentar la presión intracraneal de un sujeto humano o animal que comprende: (i) rodear el cuello de un sujeto humano o animal con un collarín, en el que dicho collarín tiene al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello de un sujeto humano o animal; (ii) colocar la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello en una zona del cuello situada sobre una vena del cuello que lleva sangre desde la cavidad intracraneal del sujeto; y (iii) aplicar presión a la vena del cuello presionando la al menos una zona dirigida hacia dentro para entrar en contacto con el cuello sobre la superficie del cuello, restringiendo así el flujo sanguíneo que sale de la cavidad intracraneal del sujeto, aumentando así la presión intracraneal del sujeto.
- 60 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el procedimiento puede comprender además la etapa de aumentar la pCO<sub>2</sub> de la cavidad intracraneal, reduciendo así el efecto de la agitación intracraneal sobre la sangre del sujeto humano o animal.
- 65 En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el procedimiento puede comprender además aplicar al sujeto humano o animal un dispositivo configurado para recibir el aire exhalado del sujeto y para hacer recircular el aire exhalado de nuevo hacia el sujeto, aumentando así la pCO<sub>2</sub> de la cavidad intracraneal.
- En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el dispositivo configurado para recibir el aire exhalado del sujeto y para hacer recircular el aire exhalado de nuevo hacia el sujeto puede comprender una fuente de CO<sub>2</sub> y unos medios para suministrar el CO<sub>2</sub> al aire inhalado del sujeto.

En algunas formas de realización de este aspecto de la divulgación, el procedimiento puede comprender además aumentar la concentración de CO<sub>2</sub> en el aire inhalado del sujeto proporcionando un suministro externo de CO<sub>2</sub> al aire de recirculación del sujeto.

5 Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo realizar los procedimientos y utilizar las composiciones y compuestos dados a conocer y reivindicados en el presente documento. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), aunque deberán considerarse algunos errores y desviaciones.  
10 A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C y la presión es la presión atmosférica o está próxima a la misma. La temperatura y presión estándar se definen como 20°C y 1 bar (1 atmósfera).

15 Cabe indicar que las razones, concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse en el presente documento en forma de intervalo. Se entenderá que tal forma de intervalo se utiliza por motivos de conveniencia y brevedad, y por tanto, se interpretará de una manera flexible incluyendo no sólo los valores numéricos indicados explícitamente como los límites del intervalo, sino también incluyendo todos los valores numéricos individuales o subintervalos englobados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se indicara explícitamente. A modo de ilustración, un intervalo de concentración de “aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%” se interpretará incluyendo no sólo la concentración indicada explícitamente de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 5% en peso, sino también incluyendo las concentraciones individuales (por ejemplo, 1%, 2%, 3% y 4%) y los subintervalos (por ejemplo, 0,5%, 1,1%, 2,2%, 3,3% y 4,4%) dentro del intervalo indicado. El término “aproximadamente” puede incluir  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 7\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 9\%$  o  $\pm 10\%$ , o más del/de los valor(es) numérico(s) que se modifica(n).

25 Ejemplos

#### Ejemplo 1

30 Materiales y procedimientos: se utilizaron dos grupos de diez (total de 20) ratas Sprague-Dawley macho con un peso entre 350 y 400 gramos. Los animales estaban en condiciones de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad con comida para ratas y agua disponibles a voluntad.

35 Modelo de lesión por aceleración por impacto de Marmarou en ratas: se indujo una anestesia y se mantuvo con isoflurano utilizando una máquina de anestesia médica modificada. Se controló la temperatura corporal durante los procedimientos de aproximadamente 10 min utilizando una manta eléctrica de temperatura constante con sonda rectal, y se confirmó la sedación adecuada mediante evaluación de la respuesta al pinchazo en el tendón de Aquiles. Los animales se afeitaron y se prepararon de manera estéril para la cirugía, tras una inyección subcutánea de anestésico local de lidocaína al 1% en el sitio de incisión planificado. Se practicó una incisión en la línea media del  
40 cuero cabelludo de 3 cm y se separaron las membranas del periostio dejando al descubierto los puntos bregma y lambda. Se fijó un disco de metal de 10 mm de diámetro y 3 mm de grosor al cráneo con cianoacrilato y se centró entre los puntos bregma y lambda.

45 Se colocó al animal en decúbito prono sobre una cama de espuma con el disco de metal directamente por debajo de un tubo de plexiglás. Se dejó caer un peso de latón de 450 gr una sola vez a través del tubo desde una altura de 2 metros, golpeando el disco. A continuación se aplicó ventilación al animal con oxígeno al 100% mientras se inspeccionaba el cráneo, se retiró el disco y se reparó la incisión. Cuando el animal recuperó las respiraciones espontáneas, se interrumpió la anestesia y se devolvió al animal a su jaula para la observación posquirúrgica. Se utilizó buprenorfina para la analgesia posquirúrgica.

50 Ejemplo 2

55 Protocolo experimental: este trabajo implicó dos grupos, consistiendo cada uno en 10 animales de un total de 20 animales. Se utilizaron dos grupos, un grupo de lesión de control y un grupo de lesión experimental. En el grupo de lesión experimental se colocó a las ratas un collarín con un tamaño de 15 mm, estando diseñados dos cordones compresivos para situarse sobre las VVI y se apretó lo suficiente para proporcionar una ligera compresión de las venas sin comprometer la vía respiratoria. Entonces se fijó el collarín en la circunferencia con un fijador de velcro. Se dejó el collarín en su posición durante tres minutos antes de provocar la lesión cerebral experimental.

60 Evaluación de la medición de la presión intracraneal (PIC) en el volumen de reserva intracraneal: se midió la PIC en cinco animales utilizando el sensor de presión FOP-MIV (FISO Technologies, Quebec, Canadá) como describen Chavko, *et al.* Se afeitó la cabeza de la rata y se preparó de manera estéril para la cirugía. Se fijó a la rata en un aparato estereotáxico (modelo 962; instrumento estereotáxico para animales pequeños ultrapreciso dual, Kopf Instruments, Alemania) y se practicó una incisión en la línea media del cuero cabelludo de 3 cm. Se separaron las  
65 membranas del periostio dejando al descubierto los puntos bregma y lambda. Se taladró un orificio de 2 mm a

0,9 mm en sentido caudal del punto bregma y 1,5 mm de la línea media. Entonces se insertó la sonda de fibra óptica a una profundidad de 3 mm en el parénquima cerebral.

Medición de la presión intraocular (PIO): se midió la PIO en todos los animales utilizando el tonómetro de rebote TonoLab (Colonial Medical Supply, Franconia, NH) como se describe en la bibliografía. Se tomaron mediciones de PIO tras la inducción de la anestesia en todos los animales y una segunda vez en el grupo experimental tras la aplicación del dispositivo novedoso de compresión de la VYI. Tras la aplicación del dispositivo de compresión de la VYI en el grupo de lesión experimental, se tomaron lecturas de PIO cada 30 s mientras el dispositivo de compresión estaba en su sitio

Preparación del tejido y marcado inmunohistoquímico: a los 7 días tras la lesión todos los animales (n=20) fueron anestesiados e inmediatamente se realizó una perfusión transcardiaca con 200 ml de solución salina fría al 0,9% para eliminar toda la sangre. A continuación se realizó una infusión de paraformaldehído al 4% en tampón de Millings durante 40 min. Se retiró todo el cerebro, el tronco cerebral y la médula espinal rostral e inmediatamente se colocaron en paraformaldehído al 4% durante 24 horas. Tras una fijación de 24 horas, se bloqueó el cerebro cortando el tronco cerebral por encima del puente, cortando los pedúnculos cerebelosos y realizando a continuación cortes sagitales en sentido lateral a las pirámides. El tejido resultante, que contenía los tractos corticoespinales y las áreas de los lemniscos mediales mostraron anteriormente axones con lesión traumática, se cortó entonces de manera sagital sobre un vibratomo en secciones con un grosor de 50 micras.

El tejido se sometió a recuperación de antígenos con microondas con control de la temperatura utilizando las técnicas descritas anteriormente. Se preincubó el tejido en una disolución que contenía suero normal al 10% y Tritón X al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato durante 40 min. Para el marcado de la proteína precursora amiloide (PPA), se incubó el tejido en anticuerpo polioclonal de conejo contra PPA beta (n.º 51-2700, Zymed, Inc., San Francisco, CA) con una dilución de 1:200 en suero normal de cabra al 1% en solución salina tamponada con fosfato durante la noche. Tras la incubación en anticuerpo primario, se lavó el tejido 3 veces en suero normal de cabra al 1% en solución salina tamponada con fosfato, a continuación se incubó en un anticuerpo IgG anti-conejo secundario conjugado con fluoróforo Alexa 488 (Molecular Probes, Eugene, OR), diluido a 1:200 durante dos horas. El tejido se sometió a un lavado final en tampón de fosfato 0,1 M y a continuación se montó utilizando un agente que evita la disminución de la fluorescencia y se cubrió. Se sellaron las láminas con acrílico y se almacenaron en la oscuridad en un frigorífico de laboratorio.

Microscopía fluorescente y análisis de imágenes: se examinó el tejido y se obtuvieron imágenes utilizando un sistema de microscopía de fluorescencia Olympus AX70 (Olympus; Tokio, Japón). Se obtuvieron diez imágenes digitales del tejido de cada animal y a continuación se distribuyeron las imágenes al azar. Se contaron los axones lesionados individuales de manera independiente y se almacenaron los datos en una hoja de cálculo (Microsoft Corp., Redmond, WA). Se determinaron las diferencias entre medias de grupo utilizando pruebas t por pares y se consideró significativo si el valor de probabilidad era inferior a 0,05. Cuantificación estereológica de lesión axonal: se utilizó un procedimiento estereológico para determinar una estimación imparcial del número de axones positivos para PPA por mm cúbico en el tracto corticoespinal y el lemnisco medial. Se realizó la técnica de fraccionador óptico utilizando un Stereoinvestigator 9.0 (MBF Bioscience, Inc., Williston, VT) y un microscopio Olympus AX70 con objetivos 4x y 40x. Se examinaron muestras marcadas con color con PPA sagitales con baja magnificación y se dibujaron las regiones de interés incorporando el tracto corticoespinal y lemnisco medial. Entonces el software seleccionó aleatoriamente marcos de recuento de 50 micras con una profundidad de 15 micras y se marcaron los axones positivos para PPA. Se determinó el volumen de la región de interés (ROI) utilizando el procedimiento de Cavalieri, se calculó el volumen de la suma de los marcos de recuento, se calculó la suma total de axones lesionados dentro de los marcos de recuento y se calculó una estimación del número de axones positivos para PPA por mm cúbico.

### Ejemplo 3

#### Evaluación de reserva intracraneal

Medición del volumen presión intracraneal (PIC): se evaluó la PIC antes y después de la aplicación del dispositivo de compresión de la VYI. La PIC de referencia fue de  $10,23 \pm 1,68$  mmHg y se aumentó hasta  $16,63 \pm 2,00$  mmHg tras la compresión de la VYI (figura 1:  $p < 0,01$ ). Principalmente, este aumento de más del 30% con respecto a la referencia se produjo en segundos tras la compresión de la VYI. Medición de la presión intraocular (PIO): se tomaron mediciones de la PIO antes y después de la aplicación del dispositivo de compresión de la VYI, de manera similar a los registros de la PIC. La PIO de referencia fue de  $11,18 \pm 2,27$  mmHg y se elevó hasta  $16,27 \pm 3,20$  mmHg tras la compresión de la VYI (figura 2:  $p < 0,01$ ).

El aumento del 31% observado en la PIO tras la compresión de la VYI es sorprendentemente similar al observado en la PIC tras la compresión de la VYI, tanto en cuanto a magnitud como en rapidez de respuesta (figura 3).

Modelo de aceleración por impacto-LCT: ninguno de los animales murió por el traumatismo en la cabeza. Los animales toleraron la aplicación del collarín sin ningún efecto inapropiado observado durante el experimento.

Específicamente, no hubo ningún signo manifiesto o visible de incomodidad, intolerancia o dificultad respiratoria. Todos se recuperaron sin ninguna complicación y mostraron un comportamiento normal y hábitos de alimentación normales hasta el día en que se sacrificaron. Al realizarse la autopsia, el aspecto de los cerebros era en su mayor parte normal.

5  
10  
15  
Análisis estereológico de axones positivos para PPA: para determinar la densidad de los axones lesionados en los tractos corticoespinales y los lemniscos mediales, se utilizó el procedimiento de fraccionador óptico estereológico. En comparación con la anatomía normal encontrada en experimentos anteriores con animales de simulación, los animales de control sin el collarín mostraron un marcado focal de PPA en muchos segmentos de axones terminales y contiguos inflamados, a consecuencia de un transporte axoplásmico dañado en lesión axonal traumática. Tras la adquisición de imágenes digitales por microscopio de múltiples áreas dentro del tracto corticoespinal y los lemniscos mediales de múltiples láminas de tejido, el recuento de axones positivos para PPA en animales que recibieron el collarín de compresión de la VYI demostró muchos menos axones positivos para PPA, a una frecuencia mucho más similar a los animales de simulación, en comparación con aquellos sometidos a lesión sin compresión de la VYI (figuras 4A y 4B). Estos axones anómalos mostraron características morfológicas típicas de lesión traumática, principalmente inflamación y desconexión. Mediante un análisis cualitativo, el grupo experimental mostró ( $m \pm sd$ )  $13.540 \pm 9808$  frente a  $77.474 \pm 25.325$  ( $p < 0,01$ ) axones positivos para PPA/mm<sup>3</sup> en el grupo de control (figura 5).

20 Ejemplo 4

25 Se sometió a dos grupos de 10 ratas Sprague-Dawley macho adultas a una lesión cerebral traumática de aceleración por impacto. Antes de la lesión, al grupo experimental se le aplicó un collarín cervical de 15 mm de tamaño, que tenía dos cordones compresivos sobre las venas yugulares internas (VYI). El grupo de control tenía la lesión experimental sólo. Se midieron la presión intracraneal (PIC) y la presión intraocular (PIO) antes y después de la compresión de la VYI para evaluar la eficacia del collarín. Todas las ratas se sacrificaron tras un periodo de recuperación de 7 días y se sometió a los tractos de la sustancia blanca del tronco cerebral a procesamiento de inmunohistoquímica fluorescente y marcado de proteína precursora beta-amiloide (PPA), un marcador de lesión axonal. Se utilizaron análisis estadísticos y formación de imágenes digitales para determinar si la compresión de la VYI daba como resultado una disminución en el número de axones lesionados.

30 Ejemplo 5

35 Todos los animales sobrevivieron al método experimental y no se observaron reacciones adversas tras la aplicación del collarín. En el grupo experimental, la compresión de la VYI dio como resultado una elevación inmediata y reversible de la PIC y PIO, en aproximadamente un 30%, demostrando cambios fisiológicos secundarios a la aplicación del collarín. En particular, el análisis cuantitativo mostró 13.540 axones positivos para PPA en el grupo experimental frente a 77.474 en el grupo de control, una reducción notable de más del 80%.

40 El uso de un modelo de laboratorio de impacto por aceleración-desaceleración estándar de LCT ligera se demostró una reducción de la lesión axonal tras la compresión de la VYI tal como indica la coloración de PPA inmunohistoquímica. La compresión de la VYI reduce la lesión cerebral producida por agitación aumentando el volumen de sangre intracraneal y reduciendo la distensibilidad y la posibilidad de movimiento del cerebro dentro de los límites del cráneo.

45 Ejemplo 6

50 Protección cerebral interna frente a externa: la compresión de la VYI durante 3 min antes de un traumatismo en la cabeza llevó a alteraciones fisiológicas en la distensibilidad intracraneal, como reflejan los aumentos moderados de la PIC y PIO, mientras que al mismo tiempo y de manera notable se reduce el índice patológico de lesión neuronal primaria en el modelo de ratas normalizado de LCT. La reducción en la distensibilidad del volumen cerebral podría evitar los movimientos diferenciales entre el cráneo y el cerebro que llevan a la absorción de energía y a lesiones neuronales primarias y secundarias. Estos cambios patológicos incluyen desgarro axonal que interrumpen el transporte axoplásmico dando como resultado una inflamación axonal y la activación de las cascadas apoptóticas, como se refleja en este modelo mediante una reducción estadísticamente significativa de los recuentos de PPA de axones lesionados.

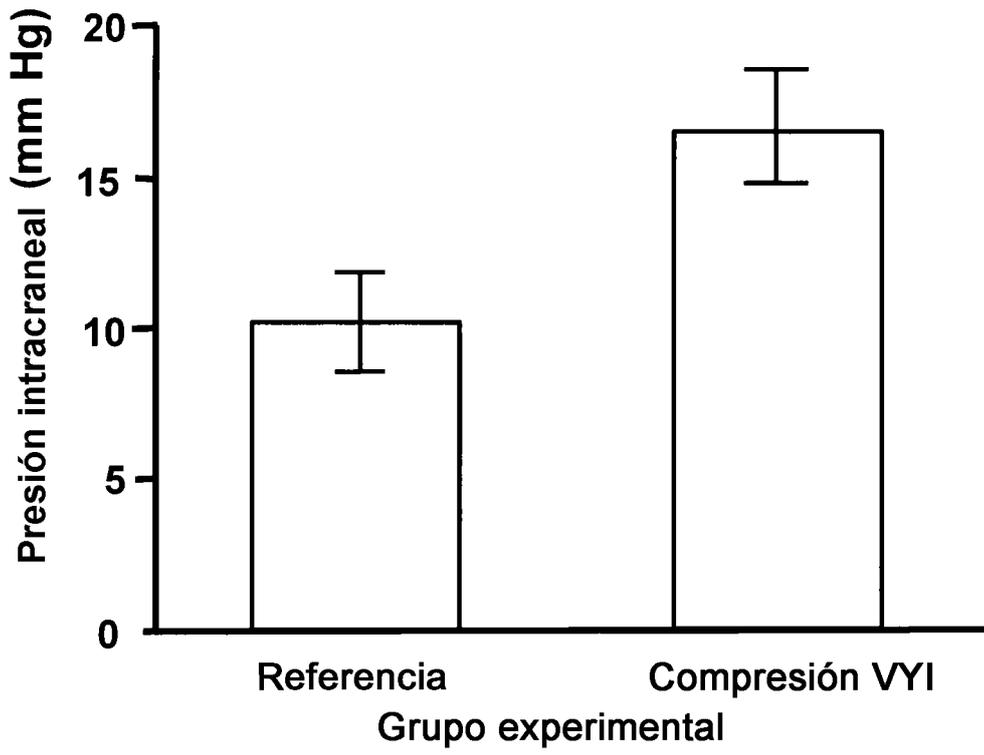
55  
60  
65 En el modelo con animales de la presente divulgación, la aplicación del collarín aumentó la PIC y PIO en un 30% y 31%, respectivamente. El efecto de compresión de las venas yugulares sobre la PIC se conoce muy bien desde el punto de vista clínico. La prueba de Queckenstedt se utiliza para indicar la continuidad del LCR entre el cráneo y la médula espinal. En esta prueba, se aumenta la PIC mediante compresión de las VYI mientras se mide la presión del LCR en la médula a través de una punción lumbar. También se ha demostrado que se producen aumentos de la PIC con la colocación de collarines de estabilización del cuello muy ajustados que probablemente compriman las VYI. También se ha demostrado que la compresión de las VYI, que puede producirse cuando se utilizan camisetas con cuellos apretados o corbatas apretadas, aumenta la PIO. Principalmente, sólo es necesaria una ligera presión compresiva para ocluir parcialmente las VYI puesto que se trata de un sistema de baja presión. A medida que continúa la entrada de sangre arteria cerebral tras la obstrucción de la salida venosa cerebral parcial, aumenta la

presión intracerebral y venosa hasta que se supera la resistencia venosa yugular o se redirige el drenaje de sangre a otros canales venosos. En cualquier caso existe una reducción de la distensibilidad intracraneal y un aumento moderado de la PIC.

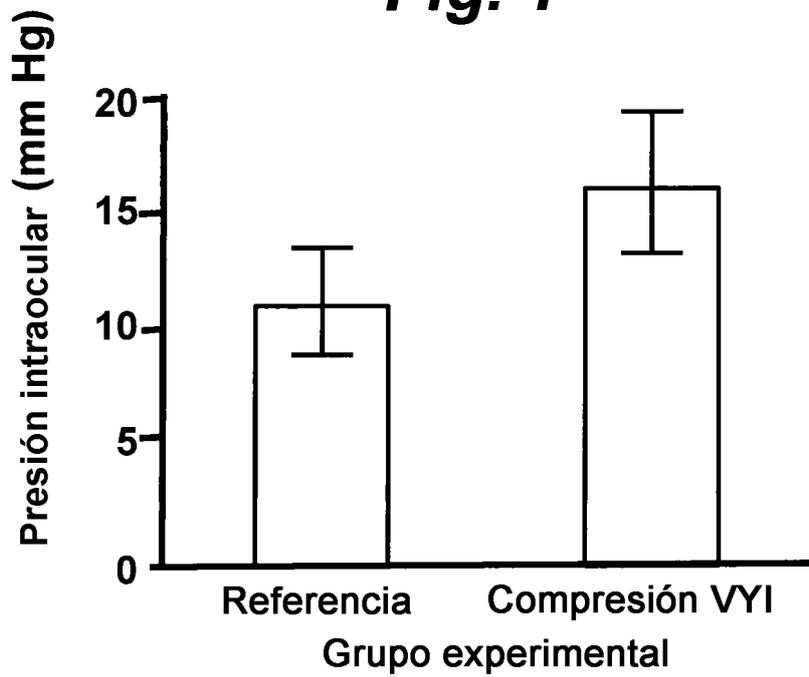
- 5 El ensayo inmunohistológico utilizado en los estudios de la presente divulgación es específico para el daño axonal y da como resultado un intervalo fiable de neuronas dañadas medibles. Además, el modelo de Marmarou de lesión por aceleración-desaceleración es una metodología aceptada y muy conocida con la que cuantificar la extensión de la LCT. La reducción de los axones dañados, como refleja una reducción marcada de los recuentos de PPA, en el grupo experimental con el dispositivo de compresión de la VVI es estadísticamente muy significativa ( $p < 0,01$ ).
- 10 Adicionalmente, el cambio de la PIC se midió tras aplicar el collarín en cinco ratas. Los resultados mostraron que cada rata de estudio tenía una reducción de la lesión axonal mayor del 95% en el intervalo de confianza del grupo de control.

**REIVINDICACIONES**

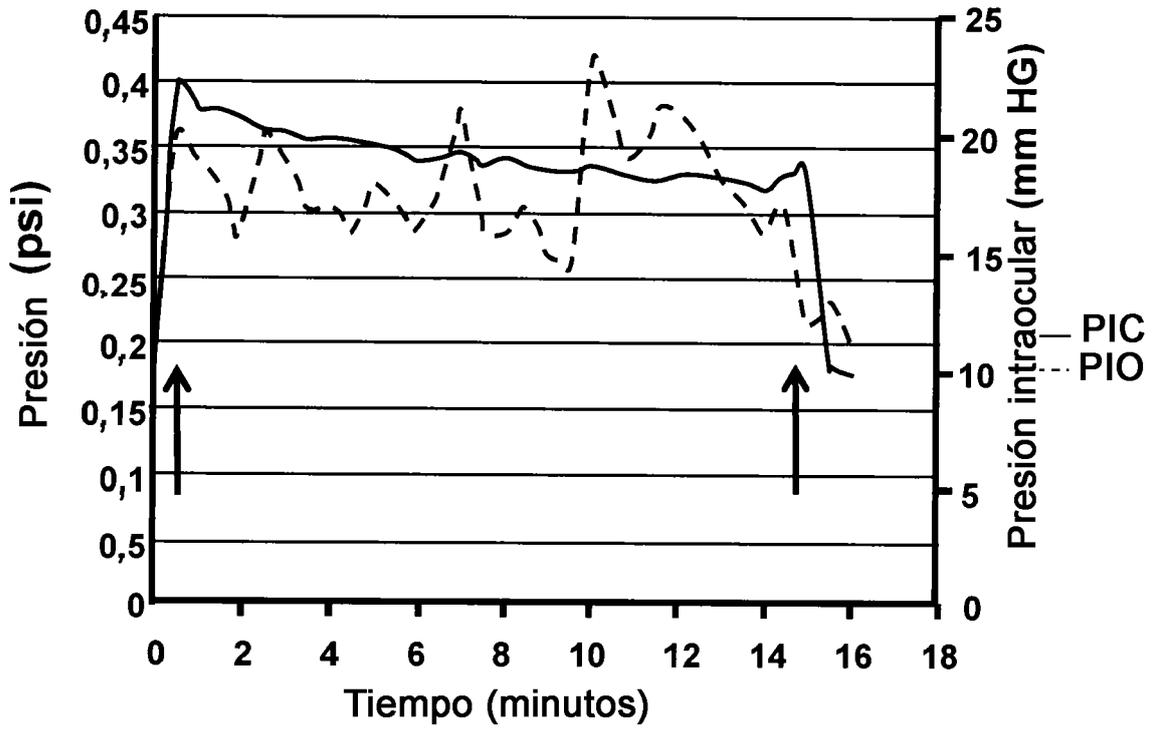
1. Un dispositivo de collarín que comprende una pluralidad de formas rígidas en un conector arqueado resiliente;
- 5 en el que el dispositivo de collarín está dimensionado para rodear parcialmente el cuello de un sujeto humano,
- en el que al menos una de la pluralidad de formas rígidas está dispuesta en cada extremo opuesto del conector arqueado resiliente para ocluir parcial o totalmente uno o varios de los vasos de salida del cráneo cuando se coloca el dispositivo alrededor del cuello en el sujeto; y
- 10 en el que uno o varios de los vasos de salida es una vena yugular interna, y
- 15 en el que la al menos una de la pluralidad de formas rígidas está dimensionada para aplicar presión sustancialmente sólo a la vena yugular interna.



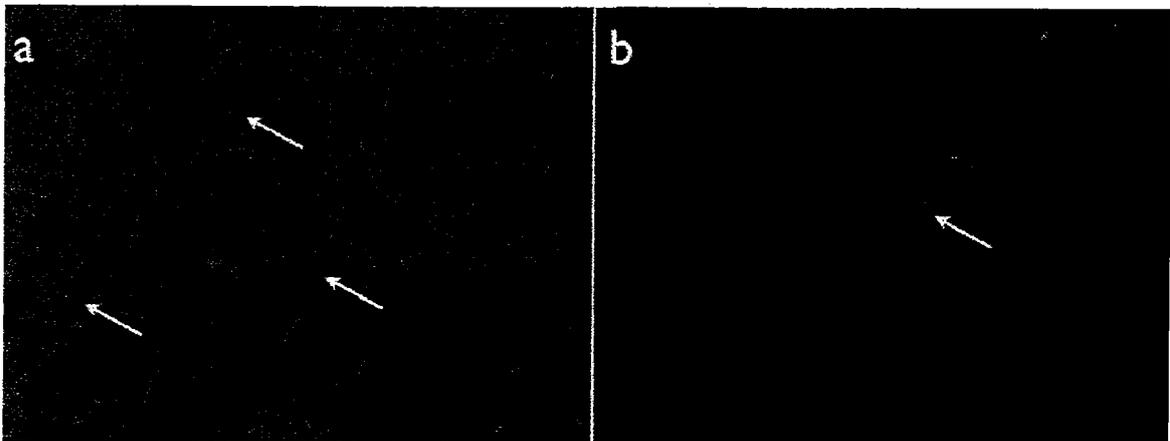
**Fig. 1**



**Fig. 2**

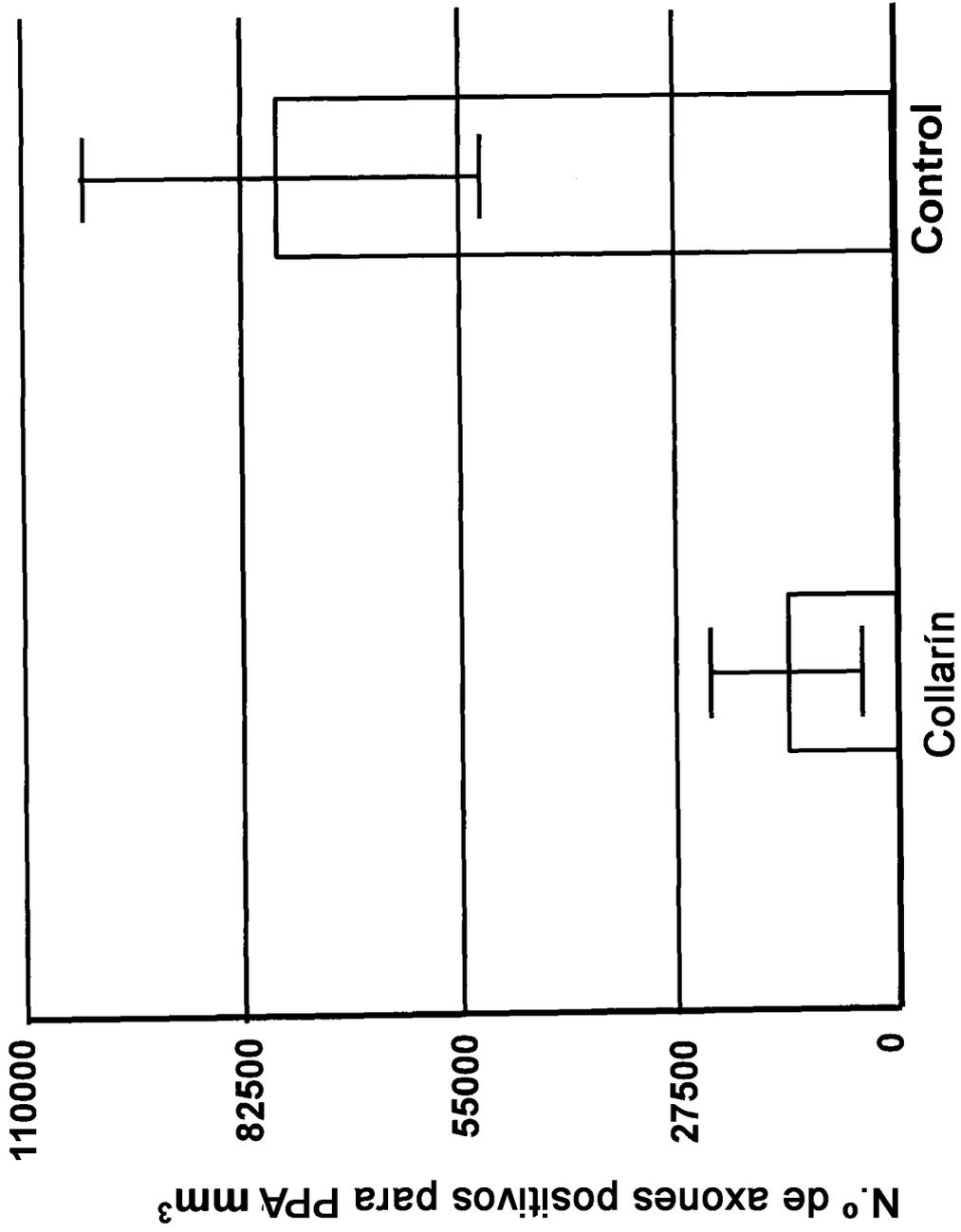


**Fig. 3**



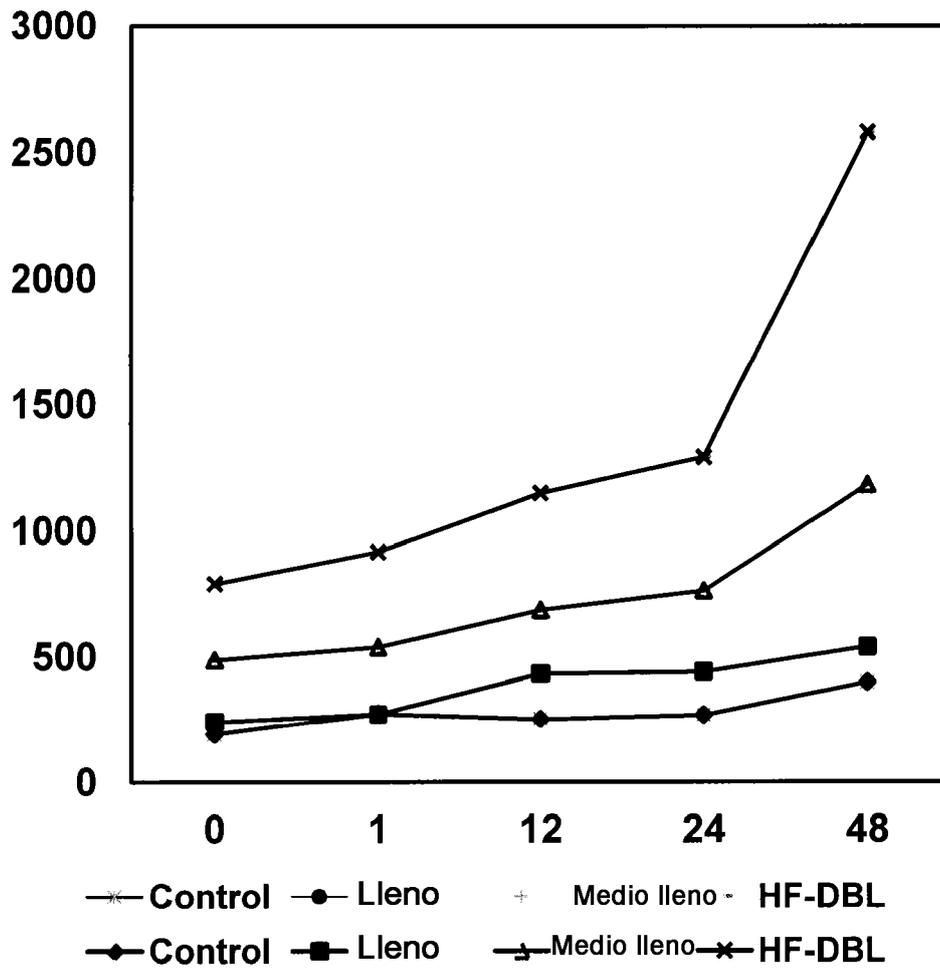
**Fig. 4A**

**Fig. 4B**

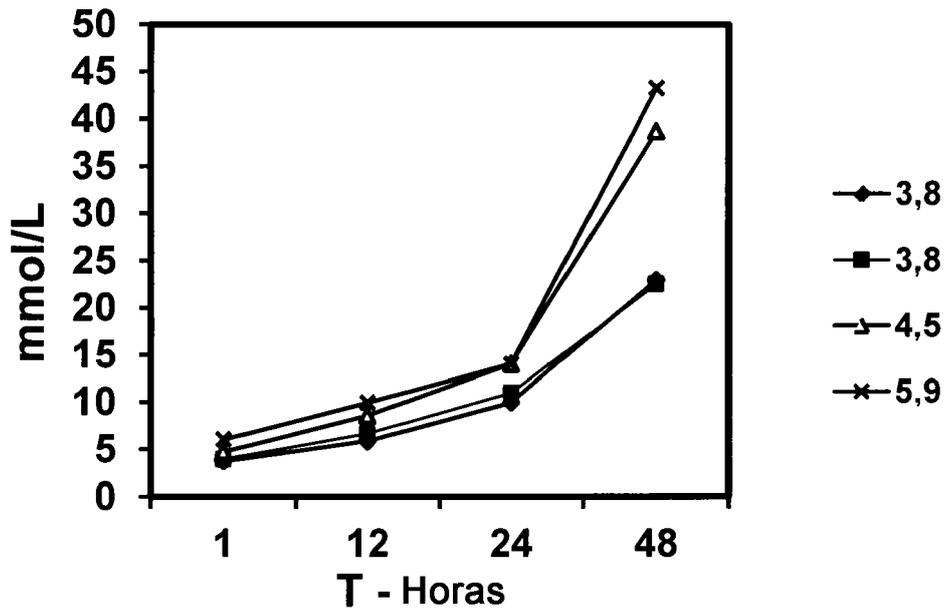


Grupo de tratamiento

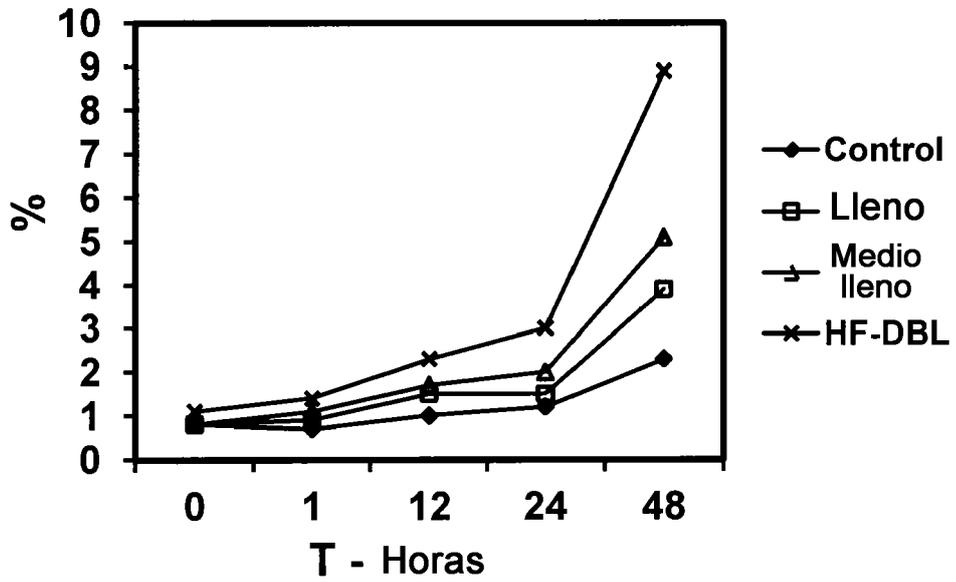
**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**



**Fig. 8**