

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 408**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2006** **PCT/US2006/033365**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2007** **WO07025215**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2006** **E 06802406 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 1937060**

54 Título: **Perfusión mecánica de injertos tisulares para trasplante**

30 Prioridad:

25.08.2005 US 710881 P
24.08.2006 US 509017

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.03.2020

73 Titular/es:

ORGAN RECOVERY SYSTEMS, INC. (100.0%)
One Pierce Place, Suite 475W
Itasca IL 60143, US

72 Inventor/es:

ARRINGTON, BEN, O'MAR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 745 408 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

Perfusión mecánica de injertos tisulares para trasplante

Campo de la invención

5 La invención se refiere al campo de la preservación de órganos y tejidos biológicos. En particular, La invención se refiere a la perfusión mecánica para la preservación de órganos y tejidos biológicos para el implante y/o trasplante.

Antecedentes

10 El trasplante de órganos es la única opción de tratamiento para las personas con trastornos orgánicos en fase terminal. Si bien los trasplantes de órganos siguen siendo más comunes y exitosos, la falta de órganos de donantes utilizables impide que un gran número de personas tengan un trasplante. Por ejemplo, uno de los órganos de donantes que es más difícil de obtener es el hígado. Según el Registro Científico de Trasplante de Órganos, a finales de 2004, más de 17.000 personas en Estados Unidos estaban en la lista de espera para recibir un trasplante de hígado. Por el contrario, en el mismo año, se realizaron menos de 6.000 trasplantes de hígado y aproximadamente 1.800 personas de la lista de espera fallecieron sin un trasplante. El desarrollo de mejores métodos para preservar y preparar los órganos de los donantes para el trasplante, a fin de aumentar al máximo la cantidad de órganos disponibles para su uso, es una preocupación primordial en el campo.

15 Los procesos mejorados para la preservación y preparación de los órganos de los donantes permitirán que una selección más amplia de órganos disponibles sean susceptibles de trasplante. Es importante aumentar el tiempo durante el que se puede preservar un órgano, ya que permite compartir órganos entre centros de trasplante, la cuidadosa preparación preoperatoria del receptor, tiempo para que los resultados preliminares del cultivo del donante estén disponibles y tiempo para las reparaciones vasculares del órgano antes de la implantación. Además, Se necesita un método que no solo aumente el tiempo de almacenamiento de un órgano, sino que, en realidad, proporcione una manera de hacer que el órgano sea más susceptible al trasplante. Hay muchos órganos de donantes que se consideran marginales, en general, porque sus donantes son ancianos o tienen ciertas afecciones médicas. Los órganos marginales suelen mostrar una función de injerto retardada que puede conducir al fracaso de un trasplante.

20 El almacenamiento en frío (AF) es la técnica de preservación convencional para la mayoría de los procedimientos de trasplante de órganos. La preservación de AF es un procedimiento sencillo que consiste en lavar abundantemente el órgano con una solución de preservación en frío, seguido de la inmersión y el almacenamiento del órgano en una solución de preservación en frío. Si bien la preservación de AF es adecuada para muchos órganos, muchos centros de trasplante han recurrido al uso más agresivo de hígados marginales en respuesta a la creciente lista de espera (véase Rocha *et al. Transplant Proc.*, mayo de 2004; 36 (4): 914-5, por ejemplo).

25 La lesión por preservación es un mecanismo principal de disfunción del injerto, especialmente, en injertos marginales o lesionados. Los eventos de isquemia y reperfusión que ocurren durante la preservación representan solo una parte de este daño. Para los órganos vasculares, tales como el hígado y los riñones, El daño procedente del metabolismo en curso también puede ser agudo. La mayoría de los métodos actuales de preservación de órganos, tales como el AF, están diseñados para enfriar rápidamente el órgano y mantenerlo en un estado estático. El enfriamiento del órgano tiene el efecto de ralentizar enormemente el metabolismo, pero no lo detiene. De este modo, todavía se están consumiendo sustratos celulares y se están produciendo metabolitos. Para los órganos vasculares, el proceso del metabolismo puede ser especialmente perjudicial, ya que estos órganos funcionan de manera natural en presencia de flujo sanguíneo que proporciona los sustratos necesarios y elimina los productos de desecho del sistema.

30 Hay varias pruebas que se pueden realizar en el efluente de un órgano extraído para predecir su idoneidad para el trasplante. Las pruebas de una actividad enzimática específica o concentración de un metabolito pueden ayudar a determinar si un órgano tiene daño interno que podría conducir a una función deficiente del injerto. Durante el AF, no fluye perfundido a través del órgano, haciendo imposible controlar periódicamente su estado. Para que los órganos marginales se utilicen con éxito, se desea poder controlar el estado del órgano desde el momento en que se extrae del donante hasta que se trasplanta al receptor. De esta manera, el equipo de trasplante sabrá si un órgano tiene una probabilidad razonable de mostrar una buena función de injerto.

35 Otra técnica que ha crecido en popularidad debido a la gran escasez de órganos es la división de órganos. La división de órganos implica separar el órgano en dos o más partes funcionales y trasplantar cada parte en un paciente diferente. De esta manera, un órgano de un donante se puede convertir en dos o más injertos. Si bien la división de órganos ha demostrado ser muy prometedora para cubrir a más pacientes que necesitan un trasplante, las técnicas actuales de división de órganos tienen varias desventajas que impiden su uso generalizado. En la actualidad, la división de órganos se realiza *ex situ* durante el AF *in situ* o durante la obtención del órgano.

40 La división de órganos *ex situ* realizada durante el AF tiene varias desventajas distintas. Como el órgano necesita ser manipulado, existe el riesgo de que se caliente con las luces de la sala de operaciones y las manos del cirujano. Como se describió anteriormente, el calentamiento del órgano aumenta la velocidad de los procesos metabólicos del órgano, causando daño a las células y los tejidos. Además, dado que no fluye fluido de almacenamiento a través del órgano, no hay forma de saber si sus vasos están intactos. Los vasos con fugas que no se reparan pueden causar pérdida de

sangre y dificultar la función del injerto tras el trasplante.

Si bien la división de órganos *in situ* evita los problemas asociados con la división *ex situ*, se trata de un procedimiento complicado que requiere gran mano de obra y muchos gastos. Debido a sus complejidades, la división de órganos *in situ* puede añadir hasta cuatro horas al proceso de obtención de órganos. La división de órganos *in situ* suele ser realizada por el cirujano más experimentado de la unidad de trasplantes, lo que suele requerir que el cirujano se traslade al sitio en el que se encuentra el donante lejos del sitio donde se realizará el trasplante. Esto deja al equipo de trasplantes sin su miembro más veterano a quien poder consultar. Además, dado que la división *in situ* debe realizarse en presencia de un bajo flujo sanguíneo, otros órganos que podrían obtenerse del donante pueden dañarse durante el procedimiento.

En general, las mejoras en la preservación, evaluación previa al trasplante, reanimación *ex vivo* y división de órganos tienen el potencial de aumentar al máximo de forma segura la utilización del conjunto de donantes. Dado que la escasez de órganos de calidad es el principal problema que afecta a la eficiencia global del trasplante, los resultados de un mejor método para preparar los órganos para el trasplante se apreciarán casi de inmediato.

El documento US-A-2005/0153271 describe un sistema de preservación de órganos transportable que aumenta sustancialmente el tiempo durante el que el órgano puede mantenerse viable para una implantación exitosa en un receptor. Se puede bombear una solución nutritiva oxigenada enfriada a través del lecho vascular del órgano tras la escisión del órgano del donante durante el transporte.

El documento US-A-2004/0224298 se refiere a un aparato y a un método de perfusión de órganos que controla, mantiene y/o restablece la viabilidad de los órganos, y que preserva los órganos para su almacenamiento y/o transporte.

Otros ejemplos de sistemas de perfusión para la preservación de órganos se describen en los documentos US-A-4186565 y US-A-2005/0026132.

El documento CA-A-2112952 describe la preservación de órganos extraídos para trasplante, en particular, el hígado humano extraído para trasplante, y en especial, métodos, aparatos y soluciones de perfusión para preservar estos órganos, conteniendo las soluciones de perfusión una emulsión grasa acuosa y, como fuente de oxígeno, una emulsión perfluorocarbonada.

Hayashi *et al.*, "Combination splitting using both *in situ* and *ex situ* techniques in triple split liver transplantation in pigs", *Transplant International* (1998) 11: 408-412 describen la aplicación del trasplante de hígado dividido (SLT), examinando los efectos de una técnica que combina las divisiones tanto *ex situ* como *in situ* en SLT triple en cerdos y comparándola con la división *ex situ* sola. En el grupo de división de combinación, se realizó la división entre los lóbulos derecho e izquierdo *in situ* con perfusión del lóbulo izquierdo con solución de Ringer con lactato fría; y entre los lóbulos lateral y derecho médico se realizó *ex situ* en la mesa de operaciones.

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, un método para dividir un hígado *ex situ* usando un aparato de perfusión mecánica comprende:

- (a) recibir en el aparato de perfusión mecánica un hígado que necesite preservación o tratamiento;
- (b) introducir en el aparato de perfusión mecánica una solución de perfusión;
- (c) dividir el hígado entero *ex situ* en dos o más injertos para trasplantarlos mediante un método quirúrgico mientras está en curso la perfusión mecánica del hígado, mediante lo que la perfusión y división del hígado entero se realiza de manera que:

- las estructuras hiliares quedan intactas para que cada uno de los injertos resultantes siga sometándose a una perfusión mecánica con la solución de perfusión; y
- las estructuras hiliares se separan para completar la división al finalizar la preservación de la perfusión mecánica.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es un diagrama esquemático de un ejemplo de un aparato para la perfusión mecánica de injertos de hígado humano;

la FIGURA 2 es una vista lateral de un segundo ejemplo de un aparato portátil de perfusión mecánica;

la FIGURA 3 es un esquema de un aparato portátil de perfusión mecánica con construcción en una pieza, en donde la temperatura del sistema se regula mediante enfriamiento por convección y calentamiento por convección;

la FIGURA 4 es un esquema de un aparato portátil de perfusión mecánica con construcción en una pieza, en donde la temperatura del sistema se regula mediante enfriamiento por conducción y calentamiento por convección;

la FIGURA 5 es un esquema de un aparato portátil de perfusión mecánica con construcción en dos piezas, en donde la temperatura del sistema se regula mediante enfriamiento por conducción y calentamiento por convección;

la FIGURA 6 es una vista lateral en sección transversal del aparato portátil de perfusión mecánica que se muestra en general en la Figura 2 y se esquematiza además en la Figura 4;

5 la FIGURA 7 es una vista en sección transversal despiezada del compartimento de órganos del aparato portátil de perfusión mecánica mostrado en las Figuras 2 y 6 que detallan el patrón de circulación de fluido;

la FIGURA 8 es una vista lateral en sección transversal general del compartimento de órganos del aparato portátil de perfusión mecánica mostrado en las Figuras 2 y 6;

10 la FIGURA 9 es un diagrama de flujo para el aparato portátil de perfusión mecánica, en donde la electrónica y los transductores del aparato son desechables;

la FIGURA 10 es un diagrama de flujo para el aparato portátil de perfusión mecánica, en donde solo son desechables los transductores del aparato;

la FIGURA 11 es un diagrama de bloques del control de sistemas del aparato portátil de perfusión mecánica, que muestra las señales de entrada y de salida del ordenador de control;

15 la FIGURA 12 es un diagrama de circuito del amplificador de señales personalizado usado en el aparato de perfusión; y

las FIGURAS 13A y 13B ilustran las tendencias de las pruebas de función hepática posteriores al trasplante en cerdos en miniatura, comparando la preservación mecánica y el almacenamiento en frío. 13A muestra la cantidad de actividad de aspartato transaminasa presente después del trasplante. 13B muestra la concentración de bilirrubina presente después del trasplante.

Descripción detallada de la invención y de ejemplos comparativos

En la presente memoria, se describe un método y un aparato para desangrar o reemplazar sangre con medio de tratamiento acuoso en tejidos corporales tales como órganos vasculares. Un aspecto descrito en la presente memoria es que el desangrado o el reemplazo de sangre se realiza de una manera que daña poco el órgano o tejido y preserva todas las células funcionales.

El método y el aparato descritos en la presente memoria tienen usos variados, cuyos ejemplos no limitantes se establecen en la presente memoria descriptiva. Para los fines de la presente memoria descriptiva, los usos del aparato y del método descritos en la presente memoria para el reemplazo de sangre, a menos que se indique lo contrario, son también los usos del aparato y del método descritos en la presente memoria para el desangrado, y los términos se pueden usar indistintamente en la presente memoria. Además, para los fines de la presente memoria descriptiva, el uso del aparato y del método descritos en la presente memoria con un tejido u órgano puede significar el uso del sistema con un solo órgano, una pluralidad de órganos, o un tejido o tejidos corporales, a menos que se indique lo contrario.

En la presente memoria, se describen métodos y aparatos para desangrar o reemplazar la sangre con medio conservante o de tratamiento en órganos vascularizados y tejido vascular, mientras se preservan todas las células funcionales. En un ejemplo, la invención se usa para preservar un órgano para trasplante u otro uso usando perfusión mecánica. A continuación, se exponen ejemplos específicos usando el hígado como órgano ilustrativo de un donante. No se debe interpretar que estos ejemplos se limitan a los aparatos y métodos descritos en la presente memoria para su uso con hígados de donantes. Debería ser evidente para un experto en la técnica que los aparatos y métodos descritos en la presente memoria pueden usarse con otros órganos y tejidos, por ejemplo, corazones, riñones, páncreas y pulmones.

A lo largo de la presente descripción, los elementos similares se denominan con números similares como se muestra en los dibujos con incrementos de 100 entre figuras.

En un ejemplo, el aparato de perfusión mecánica descrito en la presente memoria es una modificación del Portable Bypass System® (PBS) de Medtronic comercializado por Medtronic, Inc., que se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.823.986. Este ejemplo es como el mostrado en el esquema de la Figura 1.

En este ejemplo, el aparato de perfusión perfunde de manera continua el injerto tisular con solución de preservación mecánica en frío. El aparato, a diferencia de los dispositivos de preservación de órganos disponibles en el mercado, utiliza una bomba centrífuga que puede proporcionar un flujo constante de solución de preservación con un flujo de cizalla baja, laminar. El flujo se ajusta usando el controlador 10 de bomba, y la temperatura es mantenida por el controlador 11 de temperatura de la sangre. El aparato se configura y se usa como se describe en el manual del PBS de Medtronic para el aparato como un circuito de derivación extracorpóreo, excepto que las conexiones serán con el recipiente de acero inoxidable quirúrgico 4 que contiene el injerto de hígado en lugar del paciente, y no se usará oxigenación.

Durante la extracción del órgano del donante, el cirujano obtiene un segmento de aorta del donante desde el diafragma hasta la arteria mesentérica superior *en bloque* con el injerto hepático. Este segmento de aorta no interfiere con la obtención de ningún otro órgano. El cirujano canulará la aorta proximal usando una cánula metálica reutilizable unida al tubo del PBS. Esta técnica de canulación arterial en la que se usa un segmento de aorta del donante es idéntica a la técnica usada para la canulación de la arteria renal para la perfusión mecánica de los riñones.

Luego, el cirujano fija una segunda cánula metálica a la unión mesentérica/vena porta superior. Durante la obtención del injerto, se obtendrá una longitud excesiva de la vena mesentérica y porta superior, lo que permite la inserción de la cánula sin dañar la vena porta principal, que se usa para la reconstrucción vascular durante el trasplante.

Luego se coloca el injerto hepático en un recipiente de acero quirúrgico cerrado **4**, que se cubre con una tapa de vidrio templado estéril, **1**. Las cánulas están conectadas al tubo de derivación del circuito a través de conectores de fijación rápida **3**. El aparato tiene una bomba centrífuga que suministra solución de preservación en frío al injerto a través de las cánulas **2** de la aorta y de la vena mesentérica, y vuelve a hacer circular la solución de efluente recogida de las venas hepáticas. El efluente también forma un baño de solución de preservación alrededor del hígado, enfriando por vía tópica la superficie del injerto. Por lo tanto, el PBS cumple dos funciones en su superficie de contacto con el injerto: suministra de manera continua sustratos al tejido y enfría el núcleo del tejido a través del intercambiador de calor **8** incorporado de la consola. El protocolo de este ejemplo específico no utiliza oxigenación ni hay un oxigenador de membrana formando parte del circuito, pero dichos elementos podrían estar presentes en otros ejemplos.

En un segundo ejemplo, el aparato de perfusión mecánica está contenido en una unidad portátil como se muestra esquemáticamente en la Figura 2. En general, el aparato portátil de perfusión mecánica **220** comprende un recipiente de tejido **222**, un recipiente de hielo extraíble para enfriar **224** y el ordenador **226** de control del sistema, para controlar la velocidad de la bomba y la temperatura del sistema.

La temperatura del aparato portátil puede mantenerse mediante varios métodos. En un ejemplo, la temperatura del aparato se mantiene mediante un método de convección, como se muestra en el esquema de la Figura 3. En el modelo de convección **330**, la temperatura del sistema está controlada por una ventilación de descarga **332**, un ventilador de circulación **334** y un ventilador de calentamiento **336**. El aire frío que rodea el recipiente de hielo extraíble **324** se hace circular por el ventilador de circulación **334** o es descargado por la ventilación de descarga **332** de aire. El ventilador de calentamiento **336** introduce aire caliente en el sistema. La velocidad de los ventiladores está regulada por el ordenador **326** de control del sistema para mantener la temperatura deseada del tejido y del fluido de perfusión. El fluido de perfusión se hace circular por una bomba que comprende un motor **338** y un impulsor **340** controlados por el ordenador **326** de control del sistema que bombea el fluido de manera controlada a través de un filtro **342**, una cámara de burbujas **344** y, finalmente, a través del tubo que conecta la cámara de burbujas con el tejido canulado en el tejido. Tras pasar a través del tejido, el efluente pasa a través de un tamiz **346** situado en el suelo del recipiente de tejido **322** y entra por la entrada de la bomba para volver a circular a través del sistema. Todo el alojamiento del sistema, a excepción del ordenador **326** de control del sistema, está encerrado en un recinto aislado **348**. En un ejemplo, todos los componentes, excepto el ordenador **326** de control del sistema, son desechables, como se indica en la Figura 3.

En otro ejemplo **430**, La temperatura se regula mediante enfriamiento por conducción y calentamiento por convección como se muestra en el esquema de la Figura 4. La circulación de perfundido en este sistema es similar a la descrita en el modelo de convección de la Figura 3. El fluido de perfusión se hace circular por una bomba que comprende un motor **438** y un impulsor **440** controlados por los controles **426** del sistema que bombean el fluido de manera controlada a través de un filtro **442**, una cámara de burbujas **444** y, finalmente, a través del tubo que conecta la cámara de burbujas con el tejido canulado en el tejido. Tras pasar a través del tejido, el efluente pasa a través de un tamiz **446** situado en el suelo del recipiente de tejido **422** y es arrastrado por una segunda bomba que comprende un segundo motor **450** y un segundo impulsor **452** para pasar por el recipiente de hielo extraíble **424**. El fluido de perfusión se enfría luego por conducción y se bombea nuevamente dentro del recipiente de tejido **422**. El calentamiento se sigue realizando por convección, a medida que el ventilador de calentamiento **436** introduce aire caliente en el sistema y este circula por la ventilación de descarga **432**. En un ejemplo, todos los componentes, excepto el ordenador **426** de control del sistema, son desechables, como se indica en la Figura 4. En otro ejemplo, las partes del aparato que entran en contacto con el tejido, el hielo o el fluido de perfusión están contenidas en un casete desechable **560**, como se muestra en la Figura 5. En el ejemplo esquematizado en la Figura 5, todos los componentes realizan la misma función que se describe en la Figura 4 y se numeran como tales con un incremento de 100.

La Figura 6 muestra una sección transversal del ejemplo del aparato portátil de perfusión mecánica que se muestra en general en la Figura 2 y se esquematiza mediante el esquema de la Figura 4. Todos los componentes mostrados realizan la misma función que se describe en la Figura 4 y están numerados como tales con un incremento de 100.

La Figura 7 es un primer plano esquemático en sección transversal de un ejemplo del recipiente de tejido que muestra el sistema de circulación de fluido. El motor **738** de bomba acciona el impulsor **740** para bombear el perfundido a través de la cámara de burbujas **744** y dentro del tejido como se describe en las Figuras 3 y 4. Tras pasar a través del tejido, el efluente pasa a través de un tamiz **746** en el suelo del recipiente de tejido y se recoge en el retorno de fluido **770** y se introduce en el impulsor de la bomba **740** a través de la entrada de fluido **772**.

En la Figura 8, se muestra un esquema de sección transversal más general de un ejemplo del recipiente de tejido para

el aparato esquematizado en la Figura 4. Tras pasar a través del tejido como se describe en la Figura 7, se vuelve a hacer circular el efluente del tejido pasando a través de un tamiz **846** y siendo arrastrado a través de la entrada **872** de fluido de la bomba. El fluido de perfusión que rodea el tejido circula para el enfriamiento por conducción a través del impulsor **452** como se describe en la Figura 4 a través de las aberturas de circulación **874** y **876**.

- 5 Con referencia a la bomba que se usará, en un ejemplo, la bomba que se va a usar es una bomba centrífuga. En un ejemplo, la bomba es una bomba centrífuga que permite el suministro de un flujo constante de perfundido con flujo laminar, de baja cizalla. Se prefiere el flujo laminar, de baja cizalla, ya que permite que el tejido se perfunda con poco o ningún daño a los tejidos vasculares, en contraste con el aparato de preservación de riñones actualmente disponible. Este tipo de flujo también reduce la turbulencia intravascular, que puede conducir a daños por perfusión. Un ejemplo
- 10 no limitativo de una bomba para la realización preferida de la invención es la bomba centrífuga Bio-Pump® Plus de Medtronic, Inc. (http://www.medtronic.com/cardsurgery/arrested_heart/centrifugal_pump.html). Bio-Pump Plus tiene un diseño de salida de agua de corte vertical que reduce las fuerzas de cizalla en un 40 %. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden usar varias bombas centrífugas con varios diseños de impulsor que suministran flujo laminar de baja cizalla en los aparatos y métodos descritos en la presente memoria.
- 15 En un ejemplo, el aparato portátil de perfusión mecánica está alimentado por una fuente de alimentación de batería. Un ejemplo de una batería preferida es una batería recargable ácida de plomo sellada. La batería ácida de plomo sellada es segura de manejar, tiene una larga vida útil y un intenso ciclo de trabajo. Es fácil de recargar, tiene una alta densidad de carga y una alta vida útil. En un ejemplo, el aparato de perfusión mecánica contiene al menos dos ranuras de batería para realizar un intercambio en caliente de la batería. Como uno de los objetos de la presente descripción
- 20 es un aparato portátil de perfusión mecánica, el peso total del aparato debe mantenerse al mínimo. Al permitir que se cambien las baterías, aún se pueden usar baterías más pequeñas y livianas mientras se permite que el sistema funcione durante largos períodos de tiempo, tal como durante horas o días.

En un ejemplo, la bomba es controlada por los controles del sistema usando el control de modulación del ancho de pulso. El control de modulación del ancho de pulso funciona al encender y apagar la energía suministrada al motor muy rápidamente. La tensión de CC se convierte en una señal de onda cuadrada, que alterna entre completamente encendida (casi 12 V) y cero, dando al motor una serie de pulsos de potencia. Si la velocidad de conmutación de dicho sistema es lo suficientemente alta, el motor funciona a una velocidad constante debido al impulso de su volante. La velocidad del motor de un sistema de modulación de ancho de pulso se puede variar ajustando el ciclo de trabajo del sistema. Este tipo de control es ventajoso para usar en los aparatos y métodos descritos en la presente memoria,

25 porque el transistor de salida está encendido o apagado, no parcialmente encendido como ocurre en la regulación normal, por lo que se desperdicia menos energía en forma de calor y se pueden usar disipadores de calor de menor tamaño. El uso de disipadores de calor de menor tamaño permite la construcción de un aparato de perfusión portátil y, al mismo tiempo, permite la regulación crítica de la temperatura.

En un ejemplo del aparato portátil de perfusión mecánica, los componentes electrónicos del sistema son desechables y están conectados a controles de sistema reutilizables o a un ordenador externo. En la Figura 9, se muestra un diagrama de flujo de este ejemplo, usando la perfusión hepática como un ejemplo no limitante. Una batería recargable **974** envía corriente a través de un convertidor de CC/CC **976** de 12 V a 5 V para accionar un motor **938** que haga girar el impulsor de la bomba **940** para bombear fluido a través de los tubos de los lóbulos izquierdo **978** (vena porta) y derecho **979** (arteria hepática). En cada tubo, el flujo perfundido pasa a través de un transductor de flujo **980**, **981** y un transductor de presión **982**, **983**, mientras que la temperatura del perfundido se mide con un transductor de temperatura **984**, **985**. Las señales de los transductores de flujo y presión **980**, **981**, **982**, **983** se amplifican con un amplificador de señal personalizado **986** y son recibidas por la placa de entrada analógica **988**. La señal de los transductores de temperatura **984**, **985** es recibida por el convertidor de T/C a digital **990**. Todas las señales recibidas se comunican a un ordenador con pantalla táctil **991** a través de un componente **992** de comunicaciones en serie. El ordenador **991** está alimentado bien por baterías recargables **993**, **994** intercambiables en caliente o por la corriente doméstica que fluye a través de un transformador de pared de **995** de CC de 12 V. La tensión es convertida por un segundo convertidor **996** de CC de 12 V a 5 V.

35

40

45

En otro ejemplo, la electrónica del aparato portátil de perfusión mecánica es reutilizable, y solo es desechable la parte del transductor del sistema. En la Figura 10, se muestra un diagrama de flujo de este ejemplo, usando la perfusión hepática como un ejemplo no limitante. Los componentes tienen la misma función que en la Figura 9, y están numerados como tales en un incremento de 100. En el ejemplo de la Figura 10, el motor **1038** no es desechable y es accionado por la fuente de energía de los componentes no desechables. En este ejemplo, la velocidad del motor está controlada por una placa **1097** controladora del servomotor, que recibe información del ordenador **1091**.

50

La Figura 11 es un diagrama de bloques que describe adicionalmente el sistema de control esquematizado en la Figura 10. Todos los componentes están numerados de la misma manera, en un incremento de 100. En la Figura 11, el motor de enfriamiento **1150** también está controlado por la placa **1197** controladora del servomotor.

55

En la Figura 12, se muestra un ejemplo de una tarjeta amplificadora para el amplificador de señal personalizado **986**, **1086**, **1186** de las Figuras 9, 10 y 11 como un dibujo esquemático.

La preservación efectiva del tejido se puede obtener a una variedad de temperaturas del perfundido, incluyendo un

intervalo de temperaturas hipotérmicas (aproximadamente -10 °C) a la temperatura normal del cuerpo humano (aproximadamente 37 °C). En un ejemplo, la temperatura del perfundido se mantiene entre 0 °C y 4 °C. Igualmente, el caudal del perfundido puede ser eficaz en un amplio intervalo de velocidades, de aproximadamente 0,5 centímetros cúbicos por minuto (cm³/min) a aproximadamente 5.000 cm³/min.

- 5 Con referencia a la obtención de un órgano, todos los donantes de cadáveres deben cumplir con los criterios convencionales para la muerte cerebral y la obtención, y pueden ser coordinados a través de una organización de obtención de órganos. El hígado del donante podría obtenerse mediante cualquier técnica común en la técnica. En un ejemplo, la técnica quirúrgica usada para la hepatectomía del donante es una obtención rápida *en bloque*, esencialmente como describió originalmente Starzl (*Ann Surg* 1989; 210:374-386). Como se describió anteriormente,
- 10 se obtiene un segmento de aorta del donante *en bloque* con el injerto, que no interferirá con la obtención de otros órganos. De manera similar, se obtendrá una longitud extra de la vena mesentérica/porta superior si no se extraen el páncreas y el intestino delgado. Se realiza una biopsia central (corte tru) del injerto hepático. La biopsia no se interpreta en el momento de la obtención (no se realizarán cortes congelados) a menos que el cirujano lo solicite por razones clínicas, tales como el aspecto del hígado, hallazgos inesperados, etc.
- 15 A continuación, se resume un compendio de una posible técnica quirúrgica para la obtención de un hígado que se puede usar con los métodos descritos en la presente memoria:

Técnica quirúrgica de obtención *en bloque* rápida de injertos hepáticos:

1. Laparotomía de larga línea media y esternotomía mediana.
2. Exploración del tórax y el abdomen para excluir malignidad.
- 20 3. Movilización del hígado a lo largo de los ligamentos cardinales.
4. Maniobra de Kattell para dejar al descubierto el retroperitoneo.
5. Exposición de la aorta distal.
6. Exploración del saco menor y de la posible arteria hepática izquierda reemplazada.
7. Exploración del hiato de Winslow e identificación de una arteria derecha reemplazada.
- 25 8. Exposición de la aorta supracelíaca.
9. Exposición y canulación de la vena mesentérica inferior.
10. Exposición del conducto biliar común e irrigación del tracto biliar.
11. Se identifican la arteria gástrica y esplénica izquierda y se ligan (esto se puede realizar detrás de la pinza transversal a juicio del cirujano especialista).
- 30 12. Movilización del páncreas para su obtención *en bloque* con el hígado, si se va a utilizar el páncreas.
13. Heparinización del donante.
14. Canulación de la aorta distal.
15. Colocación de pinza transversal, ventilación de la VCI, inicio del lavado abundante *in situ* con solución de preservación y enfriamiento tóxico del abdomen con granizado de hielo (véase el protocolo que se presenta a continuación).
- 35 16. Eliminación *en bloque* del hígado y pedículo vascular tras el lavado abundante: incluye la división de la VCI, diafragma que rodea la VCI y disección de la arteria hepática proximalmente para incluir la arteria celíaca. La aorta del donante se extraerá *en bloque* con el hígado desde el diafragma proximalmente hasta la arteria mesentérica superior distalmente.
- 40 17. Se pesa el hígado. Se lava el hígado abundantemente de nuevo en la mesa posterior con una solución adicional hasta que el efluente es transparente, y luego se acondiciona en un recipiente estéril de acuerdo con los protocolos UNOS convencionales para almacenamiento y transporte.

- Se lava abundantemente el órgano y se prepara para su preservación como en el siguiente ejemplo no limitante. Debería ser evidente para un experto en la técnica que se podría usar cualquier posible protocolo que preparase el
- 45 órgano para su preservación dentro de los aparatos y métodos descritos en la presente memoria, independientemente de las soluciones de preservación o los volúmenes de solución usados. En un protocolo, el órgano puede lavarse abundantemente con una solución de preservación de órganos, tal como la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), que es comercializada por Barr Laboratories como ViaSpan®, y que se describe en las patentes de EE.UU. n.º 4.798.824 y 4.879.283. Como alternativa, el órgano se puede lavar abundantemente con la solución de preservación Vasosol, como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2002/0064768.
- 50

Compendio del protocolo de preservación del hígado.

1. Obtención quirúrgica rápida *en bloque* de múltiples órganos según lo descrito por Starzl *et al.* (*Ann Surg* 1989; 210:374-386)
2. Lavado abundante de la aorta *in situ*: 3 litros de solución UW.
- 55 3. Lavado abundante de la vena porta *in situ*: 1 litro de solución UW.
4. Lavado abundante de la arteria hepática en la mesa posterior: 300 cm³ de solución UW.
5. Lavado abundante de la vena porta en mesa posterior: 650 cm³ de solución UW.
6. Conducto biliar: 50 cm³ de solución UW.
7. Acondicionado en 500 cm³ de solución UW.
- 60 8. Acondicionamiento triple en bolsas estériles en un recipiente de almacenamiento en frío aprobado por UNOS,

lleno de hielo.

9. Los hígados se devuelven a la unidad de preservación para la perfusión mecánica.

En un ejemplo, el método de perfusión del órgano u otro tejido tiene lugar según el siguiente protocolo. Se ha de entender que se pueden usar variaciones del protocolo que se presenta a continuación con los aparatos y métodos descritos en la presente memoria.

Protocolo para la canulación y trabajo en banco de hígado de donante o perfusión mecánica

Todo el trabajo realizado en el hígado del donante se realizará en una sala de operaciones estéril de clase 100, que está dotada de un sistema de ventilación de flujo laminar.

La canulación de la vena porta y la arteria hepática del injerto es indirecta y, por lo tanto, atraumática, preservando los vasos del injerto para la anastomosis en el receptor. El protocolo de perfusión mecánica para la obtención y canulación se diseñó para perfundir el órgano usando segmentos de vasos que están lejos de las anastomosis vasculares realizadas en el procedimiento del receptor. El cirujano donante realiza estos procedimientos con ayuda del conservacionista.

Preparación de la vena cava inferior (VCI)

Se disecciona la VCI y se limpia. Se ligan doblemente las pequeñas venas hepáticas cortas y se dividen. Se ligan las ramas frénicas y se disecciona el manguito diafragmático del área desnuda del lóbulo derecho y se desecha.

Preparación y canulación del conducto aórtico

Se despeja el segmento aórtico y se ligan las pequeñas ramas lumbares con nudos finos de seda. Se disecciona el eje celíaco en la arteria hepática común. Se atan cerca de su origen las arterias gástricas de la izquierda y las esplénicas. Se sigue la arteria hepática hasta la arteria hepática adecuada. Se liga la arteria gastroduodenal con un nudo de seda 3-0. Se ligan las pequeñas ramas frénicas y linfáticas según sea necesario. Se introduce una cánula estéril reutilizable de acero inoxidable del tamaño adecuado (Waters Medical, Rochester, MN) en el segmento proximal de la aorta y se fija con cinta umbilical. Se cierra el segmento distal de la aorta con una pinza bulldog. Si hay una pequeña distancia de aorta debajo del eje celíaco, entonces se realiza una sobresutura en la aorta distal de manera continua con una sutura de Prolene 5-0.

Preparación y canulación del conducto de la vena porta

Se diseccionan la vena mesentérica superior y la vena porta. Se ligan ramas pequeñas con nudos de seda. Se introduce un Angiocath de calibre 22 en el orificio de la vena esplénica, y se ensarta a la vena porta y se fija con un nudo de seda. Una cánula estéril reutilizable de acero inoxidable del tamaño adecuado (Waters Medical, Rochester, MN) se introduce en el segmento proximal de la vena mesentérica superior y se fija con un nudo de seda 0.

Iniciación de la perfusión

Se dispone el hígado en un recipiente quirúrgico y se unen las cánulas aórtica y porta a las líneas de entrada del aparato de perfusión mecánica mediante conectores de fijación rápida. Se coloca una sonda de temperatura en cada lóbulo (segmentos 2 y 8). Se introducen angiocatéteres de calibre veintidós en el conducto aórtico proximal y en la vena mesentérica para controlar la presión. Se conectan los catéteres de presión aórtica y porta al dispositivo de perfusión mecánica, que tiene un transductor de presión incorporado.

La perfusión se inicia a un caudal de 0,66 cm³/g/minuto. Se recogen los primeros 500 cm³ de efluente y desechan, para eliminar la solución residual de almacenamiento en frío de dentro del injerto. El cebado del circuito con una solución de preservación mecánica en exceso permite que el efluente se acumule en la cuenca y enfríe la superficie tópica del hígado, además del enfriamiento del núcleo realizado por la perfusión vascular. El caudal aumentará durante los siguientes 15 minutos hasta el caudal diana (véase la Tabla 1) en función del tamaño del injerto. Los caudales se ajustarán en un valor inferior si las presiones de la vena porta se elevan por encima de 1.066 Pa (8 mm Hg).

TABLA 1

Caudales basados en el peso del injerto para perfusión hepática		
Peso del hígado (g)	Intervalo de flujo (cm ³ /g/min)	Flujo diana (cm ³ /minuto)
1.100-1.249	0,64-0,72	800
1.250-1.399	0,62-0,72	900
1.400-1.549	0,65-0,71	1000
1.550-1.700	0,64-0,71	1100
>1.700	0,7	1200+

Intervalos de presión del injerto

El caudal diana se calculará de antemano en función del tamaño del injerto (0,6-0,7 cm³/g/min), y la velocidad de la bomba (RPM) se ajustará para alcanzar los caudales diana en lugar de una presión específica. Se observarán tendencias en las presiones del injerto, y el caudal se ajustará a un valor inferior si la presión porta supera los 1.066 Pa (8 mm Hg), para evitar cualquier daño por presión en el endotelio sinusoidal hepático. En el trabajo preclínico con hígados humanos descartados, las presiones arteriales en los intervalos de caudales diana nunca fueron superiores a 4.000 Pa (30 mm Hg), por lo tanto, es poco probable el traumatismo por perfusión en el sistema arterial hepático.

Cambio de la solución de preservación

Por consiguiente, la solución de preservación se cambia aproximadamente cada cuatro horas. El límite de cuatro horas está destinado a proteger el injerto y garantizar la máxima preservación. En los estudios de hígados descartados no hubo cambios en las características del perfundido durante cuatro horas de observación. Con fines comparativos, en otros métodos de perfusión clínica del riñón, la solución de perfundido nunca cambia durante el período de preservación, que puede durar hasta 24 horas en algunos casos. Sin embargo, dado que se trata de una técnica novedosa, y debido al mayor tamaño físico del hígado, se ha creado un protocolo que proporciona perfundido fresco cada cuatro horas. Este marco temporal está diseñado para garantizar las máximas características de preservación del perfundido. Si bien también se pueden poner en práctica intervalos más largos entre los cambios de perfundido, en la actualidad, no se han probado períodos de tiempo más largos.

Evaluación de la perfusión y la calidad del injerto

Se realizarán evaluaciones de treinta minutos del hígado durante la MP, incluyendo variables cuantitativas y cualitativas:

- Temperatura
- Flujo
- Presión de la vena porta
- Presión arterial
- Bioquímica: sodio, potasio, bicarbonato, calcio, glucosa, calcio ionizado
- Osmolaridad
- Lactato y pH

Las muestras por hora también se guardarán para los análisis posteriores de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH), como se conoce bien en la técnica. Se pueden tomar biopsias del injerto, tales como biopsias con aguja o con cuña, para análisis tanto antes como después de la perfusión. Las muestras podrían analizarse para detectar cambios en la expresión génica y usar otros análisis de laboratorio médico comunes.

Una vez completada la perfusión, el injerto se acondicionará en un recipiente de almacenamiento en frío aprobado por UNOS para su transporte a la sala de operaciones.

En lo que respecta al líquido de preservación que se usará para la perfusión del tejido, en un ejemplo, el líquido de preservación usado es Vasosol, una nueva solución de preservación descrita en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2002/0064789. Se ha demostrado que HMP con Vasosol mejora la función temprana del injerto en el trasplante renal. (Guarrera *et al.* "Transplantation". 27 de abril de 2004; 77(8): 1264-8). Debería ser evidente para los expertos en la técnica que se pueden usar otras soluciones de preservación con los aparatos y métodos descritos en la presente memoria, tales como la solución UW (Belzer) y similares.

En un ejemplo, la invención se usa para el tratamiento *ex vivo* y la preservación de un tejido para trasplante. Como se describió anteriormente, el tejido puede perfundirse usando el aparato de la presente invención de una manera que proporcione sustratos metabólicos y elimine los productos de desecho. Durante la perfusión, el efluente del tejido se analiza periódicamente para detectar diversos indicadores de la salud del tejido. Si un tejido se considerara adecuado para el trasplante mediante dichas pruebas, luego se podría trasplantar al receptor. Además, se pueden añadir agentes terapéuticos seleccionados al perfundido. Dichos agentes terapéuticos tendrían el efecto de mejorar el estado del tejido o mejorar su capacidad de funcionar en el receptor. Los aparatos y métodos descritos en la presente memoria pueden usarse no solo para preservar tejidos para trasplantes humanos, sino que también tienen utilidad para preservar tejidos para procedimientos de trasplante veterinario en animales de compañía, ganado y otros seres vivos para los que se realizan trasplantes.

De acuerdo con la invención, se proporciona un método para dividir tejidos a fin de obtener múltiples injertos para el trasplante a partir de un hígado entero, que puede dividirse de acuerdo con el siguiente protocolo. Se ha de entender que las variaciones del protocolo que se presenta a continuación representan realizaciones de la presente invención solo si están dentro del alcance de la reivindicación 1.

Protocolo para la división del hígado durante la perfusión mecánica

Se obtiene el hígado y se inicia la perfusión de acuerdo con los protocolos anteriores. Se diseccionan las estructuras hiliares del lóbulo derecho e izquierdo y se identifican. Se marca el parénquima del injerto cortando con unas tijeras

de metzenbaum y se continúa con una disección roma en el plano de división deseado. Se recortan o se ligan los vasos cruzados que se encuentran según el tamaño y la preferencia del cirujano. Las estructuras hiliares se dejan intactas para que ambos segmentos del injerto puedan seguir sometidos a la perfusión mecánica. Se separan las estructuras hiliares para completar la división al finalizar la preservación de la perfusión mecánica. Las dos posibles técnicas para dividir el hígado en dos injertos incluyen:

El hígado entero se puede dividir en un injerto de lóbulo derecho (segmentos 1, 5, 6, 7, 8) para un adulto y un injerto de lóbulo izquierdo (segmentos 2, 3, 4) para un segundo adulto pequeño o un niño grande.

El hígado entero se puede dividir en un lóbulo derecho extendido para un adulto (incluyendo el segmento 4) y un injerto del segmento lateral izquierdo (segmento 2 y 3) para un niño. Una variación es el descarte del segmento 4 con un lóbulo derecho resultante y un injerto lateral izquierdo restante.

Se pueden realizar otros métodos de división del hígado descritos en la técnica durante la perfusión mecánica (véase Noujaim *et al. Am J Transplant* 3: 318-323 (2003), Yan *et al. World J. Gastroenterol* 11:4220-4224 (2005), Malago *et al. World J. Surg.* 26: 275-282 (2002) y Renz *et al. Ann Surg* 239: 172-181 (2004) para ejemplos no limitantes). Los métodos resultantes representan realizaciones de la invención solo si están dentro del alcance de la reivindicación 1.

La división del hígado durante la perfusión mecánica tiene varias ventajas frente a los métodos de división del hígado realizados en la actualidad, que incluyen la división *ex situ* (mesa posterior) y la división *in situ* durante la obtención del órgano. Debido a que el hígado se perfunde de manera constante, puede manipularse sin el problema de que el injerto se caliente con las luces de la sala de operaciones y las manos del cirujano, porque se enfría a través de la solución de perfusión en frío en la vasculatura. Se cree que el calentamiento del injerto hepático durante la división aumenta el metabolismo anaeróbico y la lesión producida por los radicales libres. Si el hígado se divide durante la perfusión mecánica, la temperatura central de cada segmento del hígado no cambia significativamente.

Otra ventaja de la división del hígado durante la perfusión mecánica es que los vasos del órgano se someten a una distensión con una solución de perfusión, facilitando su corte y ligadura. Además, dado que el fluido de perfusión fluye a través de los vasos, el cirujano puede detectar y reparar los vasos con fugas antes de trasplantar el órgano. Esto mejora la hemostasia del órgano y debería permitir una mejor función y estabilidad del injerto. La división del hígado durante la perfusión mecánica es rápida y puede realizarse en condiciones de flujo controlado lejos del sitio donante. Además, como se realiza *ex situ*, no hay riesgo de la necesidad de extraer otros tejidos del mismo donante.

En un ejemplo comparativo, la presente invención puede usarse para el tratamiento *ex vivo* de un tejido que se vaya a reimplantar en el donante. Usando dicho método, se pueden añadir agentes terapéuticos seleccionados al perfundido para tratar un trastorno del tejido o para mejorar la función del tejido una vez reimplantado.

En otro ejemplo comparativo, la presente invención se usa para modelos de pruebas farmacológicas. Como ejemplo no limitante, se podría probar un agente terapéutico en un tejido aislado, mediante lo que el agente terapéutico es administra y perfunde en el tejido en la sangre, un reemplazo de sangre u otra solución de perfusión. Se pueden controlar los efectos del agente terapéutico en el tejido a lo largo del tiempo.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Protocolo de descarte humano

Entre mayo de 2001 y marzo de 2002, se obtuvieron 10 hígados humanos no trasplantables de acuerdo con la Organización local de Obtención de Órganos. Se diseñó un modelo de perfusión mecánica hipotérmica centrífuga (HMP) atraumática de la vena porta (VP) y la arteria hepática (AH). Durante la obtención, junto con el injerto, se obtuvo un exceso de longitud de la aorta y la vena porta/mesentérica superior del donante; esto permitió la canulación lejos de la zona de las anastomosis del receptor. La preparación en banco convencional del injerto, la canulación y la perfusión se realizaron en una sala estéril de clase 100.

Los hígados se perfundieron hipotérmicamente con solución de Vasosol durante de 5 a 10 h usando el aparato representado en la Figura 1. La técnica implicaba un sistema de flujo controlado con un flujo diana incluyendo el registro de la temperatura, del flujo y de la presión de la AH y VP cada 30 minutos. Los electrolitos de perfundido se midieron usando un analizador automático de gases en sangre AVL.

El tiempo medio de la HMP fue de $6,7 \pm 1,8$ horas. El flujo diana fue de 0,7 ml/g de hígado/mg. La presión de la VP y la AH varió de 400 a 667 y de 1.600 a 2.400 Pa (3 a 5 y de 12 a 18 mm Hg), respectivamente. Todos los injertos mantuvieron una hipotermia homogénea adecuada (de 3 °C a 6 °C) durante la HMP. Esto se verificó midiendo en serie las temperaturas en profundidad y superficiales de cada segmento hepático. No hubo fallos técnicos ni del equipo que hicieran necesaria la finalización de la HMP. Se midió la AST del efluente en los tres últimos hígados descartados. Los valores se correlacionaron enormemente con la calidad del hígado y el tiempo de isquemia en frío al inicio de la HMP.

Ejemplo 2

Protocolo para animales

Para la prueba de concepto, se usó un modelo de trasplante de hígado de animales de gran tamaño. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de cuidado de animales de laboratorio (Publicación NIH n.º 85-23, revisado en 1985).

5 Se usaron seis cerdos en miniatura (de 24 a 32 kg) como donantes. Se realizó la obtención del hígado convencional con lavado abundante aórtico *in situ* con solución UW. Los cerdos donantes fueron asignados al azar a 12 horas de preservación AF (n = 3) en ViaSpan (solución UW, Laboratorios Barr, Inc. Pomona, NY, EE. UU.) o a 12 horas de HMP usando el aparato representado en la Figura 1 (n = 3) con solución de Vasosol.

10 Tras el período de preservación, se trasplantaron los hígados de los donantes ortotópicamente en seis cerdos (de 26 a 31 kg) sin derivación venovenosa usando el método descrito por Oike (Oike *et al.*, "Transplantation", 71:328, 2001). Los cerdos receptores recibieron infusión intravenosa de dextrosa durante las 48 horas posteriores al trasplante. Los animales también recibieron tacrolimus por vía oral y amoxicilina PO. Se midieron la aspartato aminotransferasa en suero y la bilirrubina total para evaluar la lesión por preservación. Los animales supervivientes fueron sacrificados y necropsiados el día 5 después de la operación.

15 Todos los cerdos receptores sobrevivieron al procedimiento de trasplante de hígado y despertaron de la anestesia. Todos los cerdos tuvieron una buena función hepática inicial después del trasplante y sobrevivieron hasta el día 5 después de la operación. Ambos grupos tuvieron una normalización similar de la AST en suero (Figura 13A) y bilirrubina (Figura 13B) cuando se controlaron después del trasplante. En la necropsia, hubo una trombosis arterial en el grupo de AF. No se observaron otras complicaciones relacionadas con la preservación en el momento del sacrificio.

REIVINDICACIONES

1. Un método para dividir un hígado *ex situ* usando un aparato de perfusión mecánica (220, 320, 430, 630), comprendiendo el método las etapas de:

- 5 (a) recibir en el aparato de perfusión mecánica un hígado entero que necesite preservación o tratamiento;
 (b) introducir en el aparato de perfusión mecánica una solución de perfusión;
 (c) dividir el hígado entero *ex situ* en dos o más injertos para trasplantarlos mediante un método quirúrgico mientras está en curso la perfusión mecánica del hígado entero,

en donde la perfusión y división del hígado entero se realiza de manera que:

- 10 - las estructuras hiliares quedan intactas para que cada uno de los injertos resultantes siga sometándose a una perfusión con la solución de perfusión; y
 - las estructuras hiliares se separan para completar la división al finalizar la preservación de la perfusión mecánica.

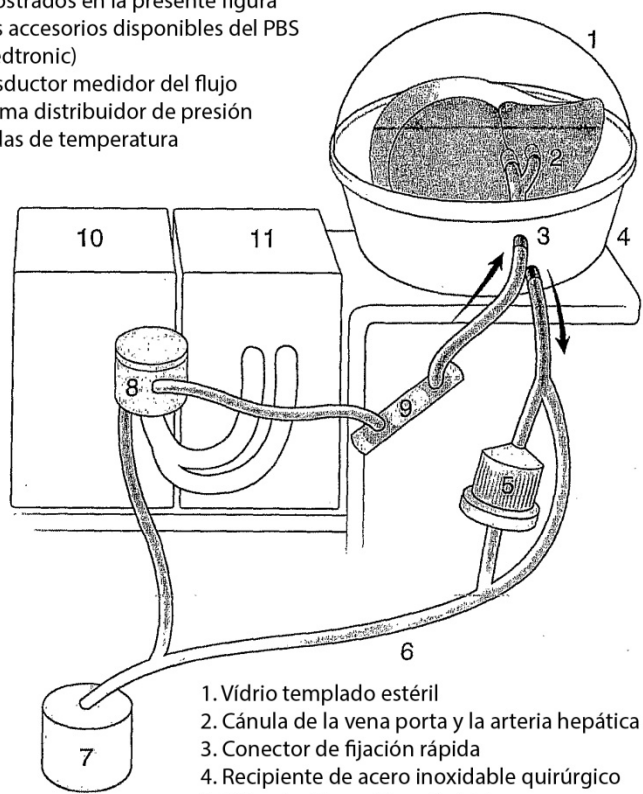
2. El método según la reivindicación 1, en donde el caudal de salida de la solución de perfusión es de 0,5 centímetros cúbicos por minuto (cm³/min) a 5.000 cm³/min.

15 3. El método según la reivindicación 1, en donde la solución de perfusión se mantiene a una temperatura de -10 °C a 37 °C.

4. El método según la reivindicación 1, en donde la solución de perfusión es una solución de preservación.

No mostrados en la presente figura
(todos accesorios disponibles del PBS
de Medtronic)

- Transductor medidor del flujo
- Sistema distribuidor de presión
- Sondas de temperatura

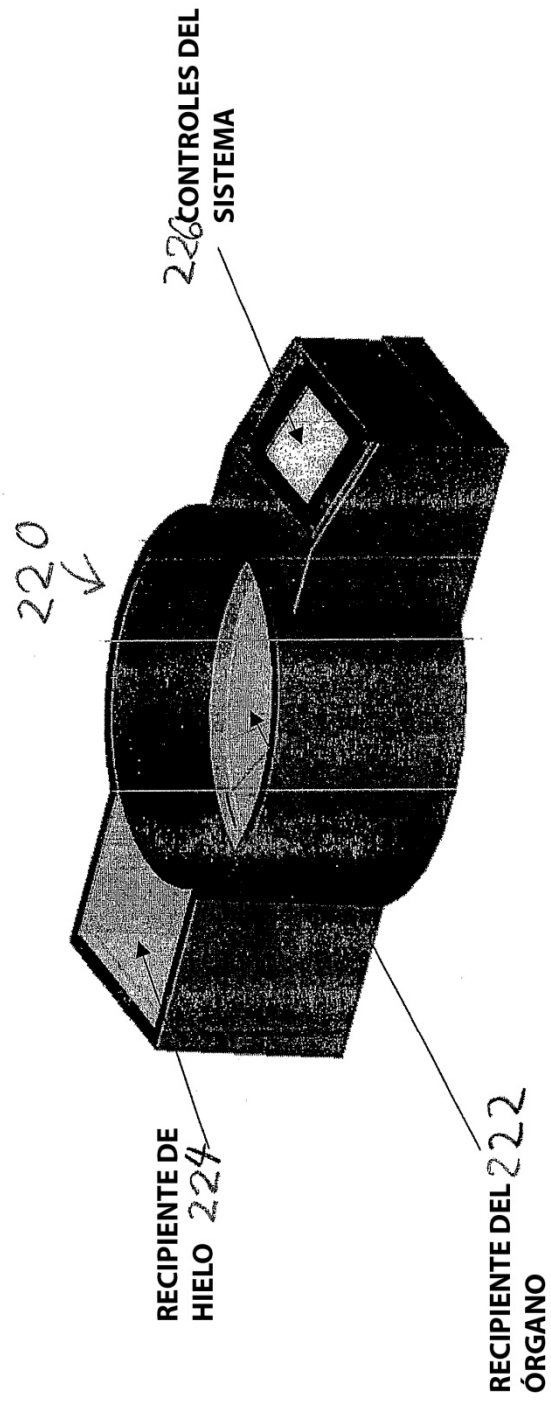


1. Vidrio templado estéril
2. Cánula de la vena porta y la arteria hepática
3. Conector de fijación rápida
4. Recipiente de acero inoxidable quirúrgico
5. Filtro de 40 µm (desechable)
6. Tubo de circuito cerrado
7. Cabeza de la bomba auxiliar (desechable)
8. Intercambiador térmico
9. Cámara de burbujas
10. Controlador de bomba de bioconsola
11. Módulo de control de la temperatura

FIGURA 1

VISIÓN DE CONJUNTO DEL MODELO

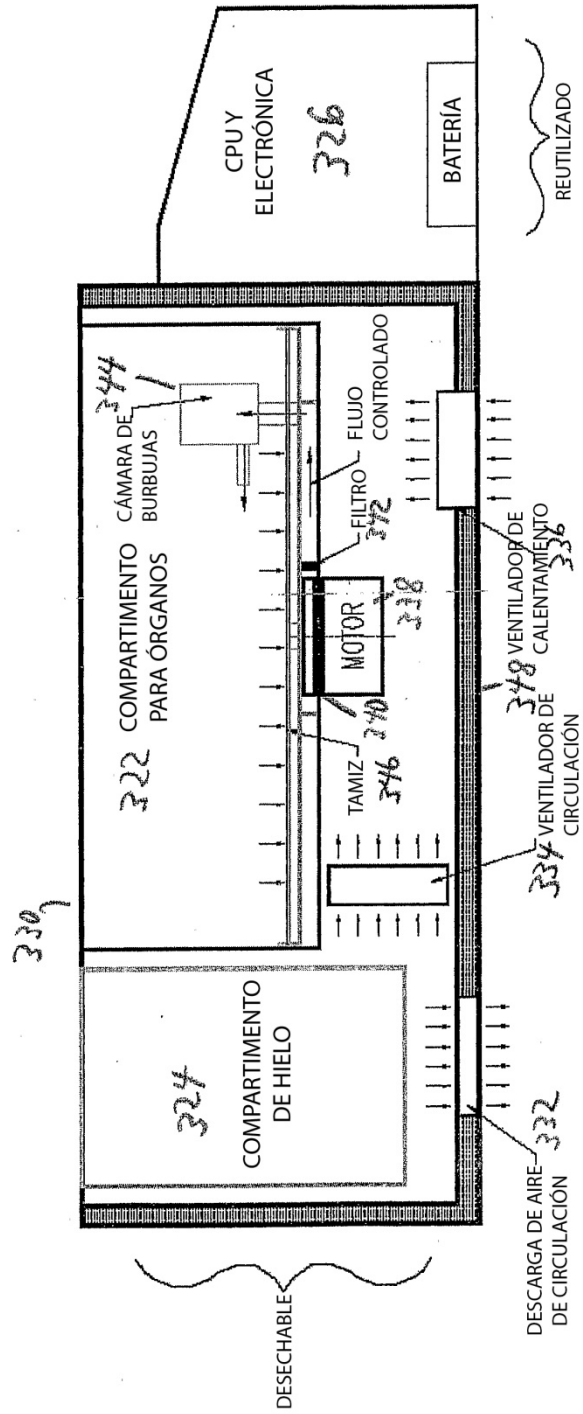
Fig. 2



RECIPIENTE DESECHABLE INDIVIDUAL CON ENFRIAMIENTO POR CONVECCIÓN Y CONTROLES EXTRAÍBLES

Fig.3

CONSTRUCCIÓN EN UNA SOLA PIEZA
ENFRIAMIENTO POR CONVECCIÓN
CALENTAMIENTO POR CONVECCIÓN



RECIPIENTE DESECHABLE INDIVIDUAL CON ENFRIAMIENTO POR CONDUCCIÓN Y CONTROLESE EXTRAÍBLES

Fig. 4

CONSTRUCCIÓN EN UNA SOLA PIEZA
ENFRIAMIENTO POR CONDUCCIÓN
CALENTAMIENTO POR COVECCIÓN

430

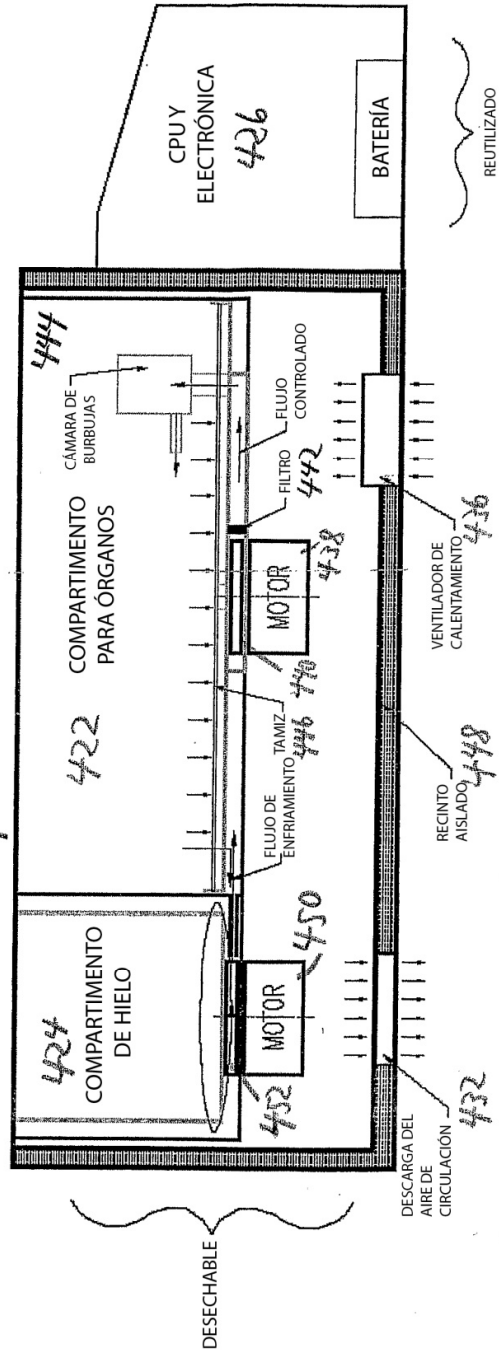


Fig.5

RECIPIENTE REUTILIZADO Y CONTROLES CON CASSETE DESECHABLE PARA PARTES HUMECEDICAS

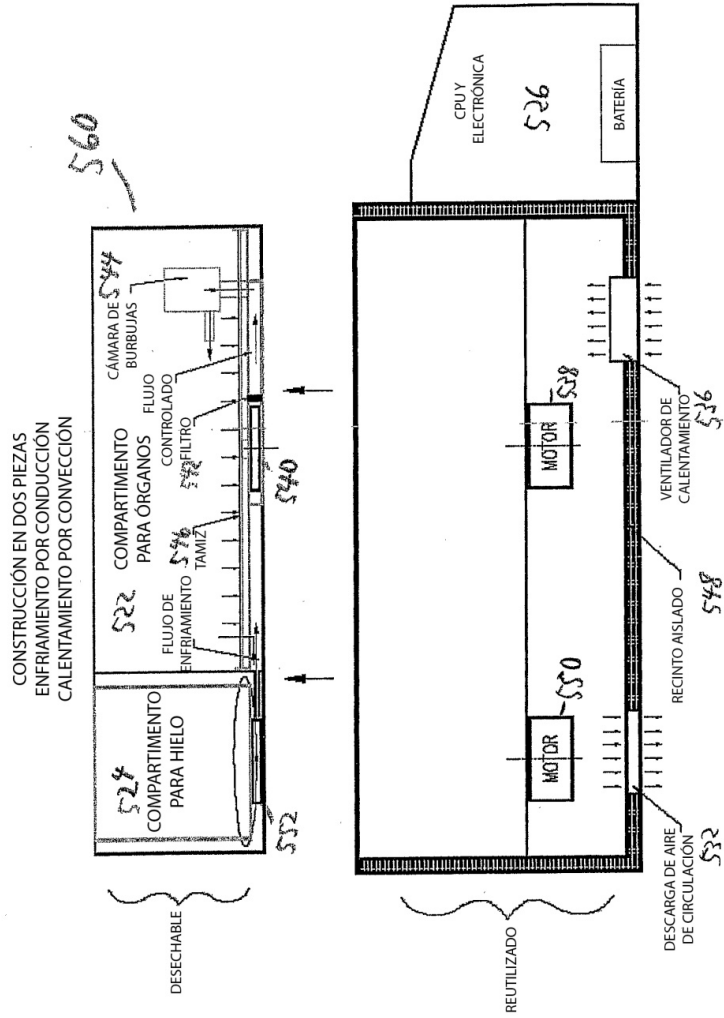


Fig. 6

VISIÓN DE CONJUNTO TRANSVERSAL

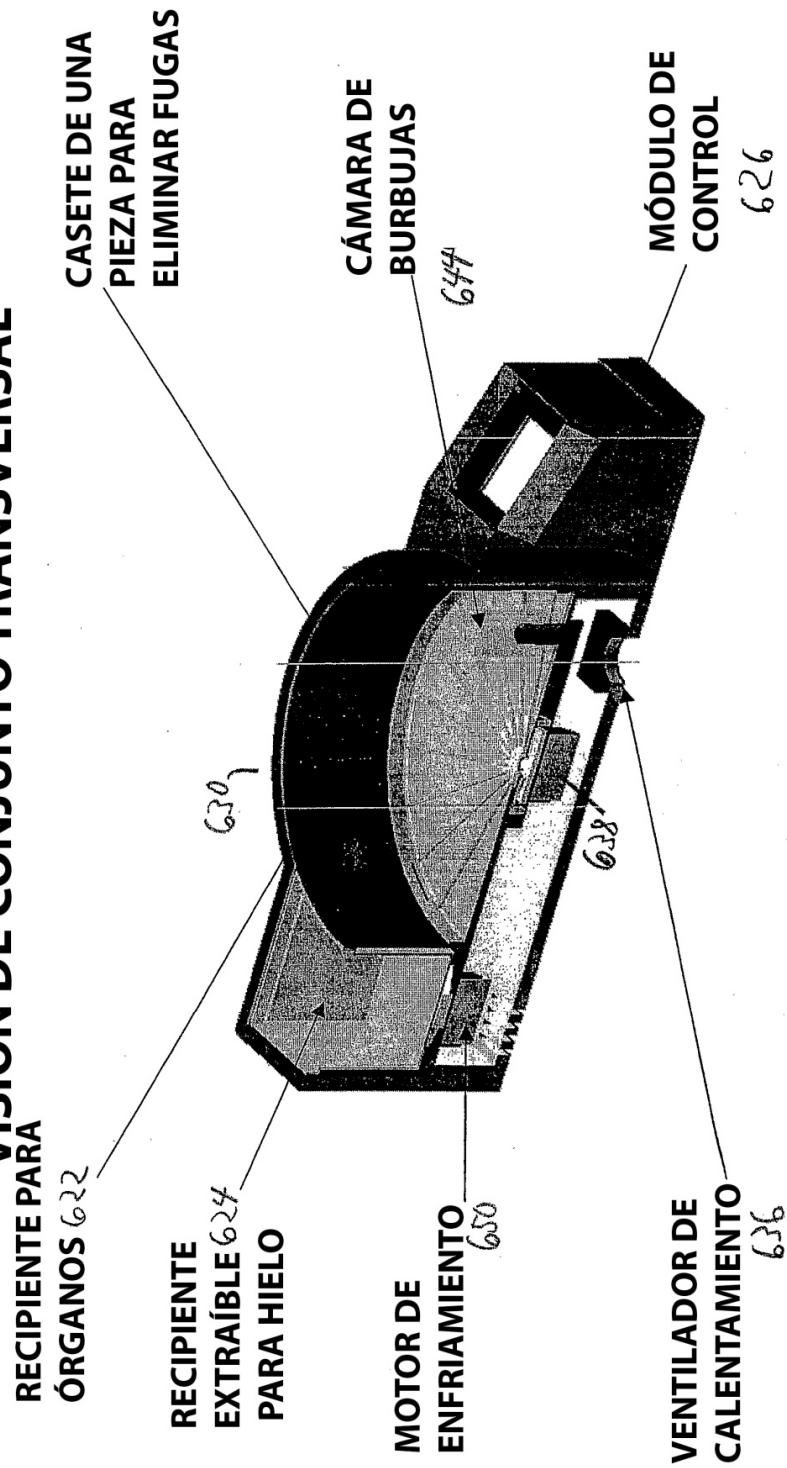


Fig. 7

CONCEPTO N.º 2 (cont.)

CIRCULACIÓN DE FLUIDO

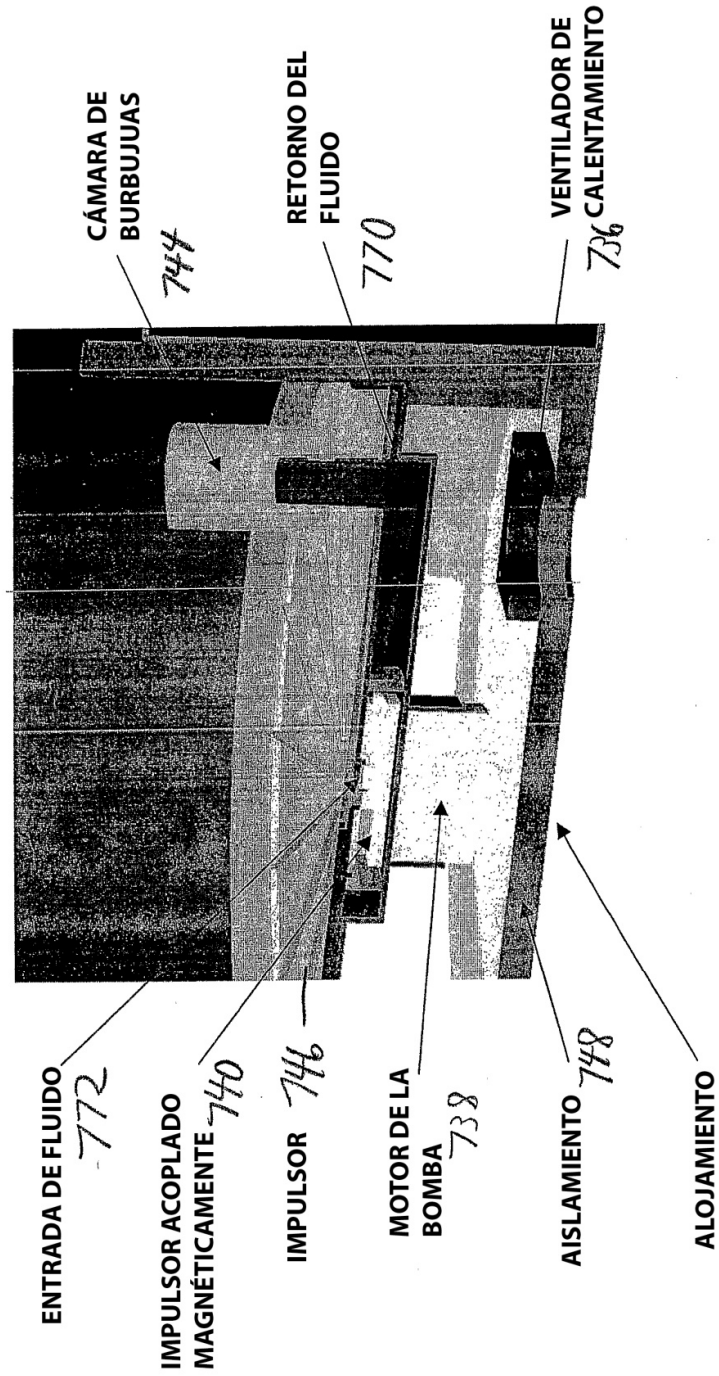
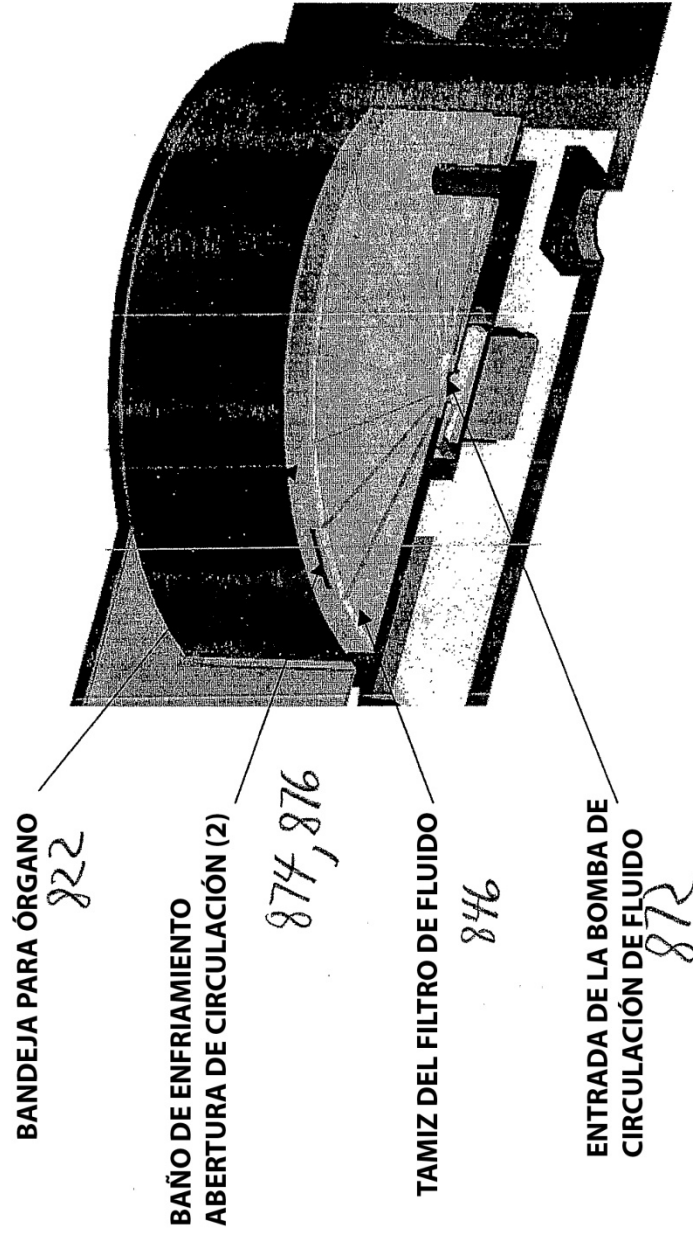


Fig.8

CONCEPTO N.º 2 (cont.)



9

DIAGRAMA DE FLUJO: CONCEPTO 1

ELECTRÓNICA DESECHABLE...ACOPLABLE AL PC

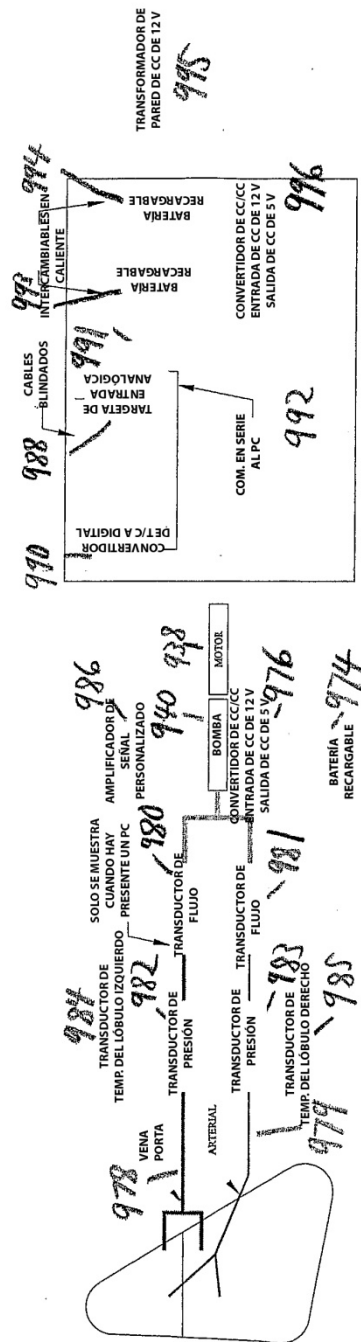


Fig. 9.

DIAGRAMA DE FLUJO: CONCEPTO 2

TRANSDUCTORES DESECHABLES...ELECTRÓNICA REUTILIZABLE

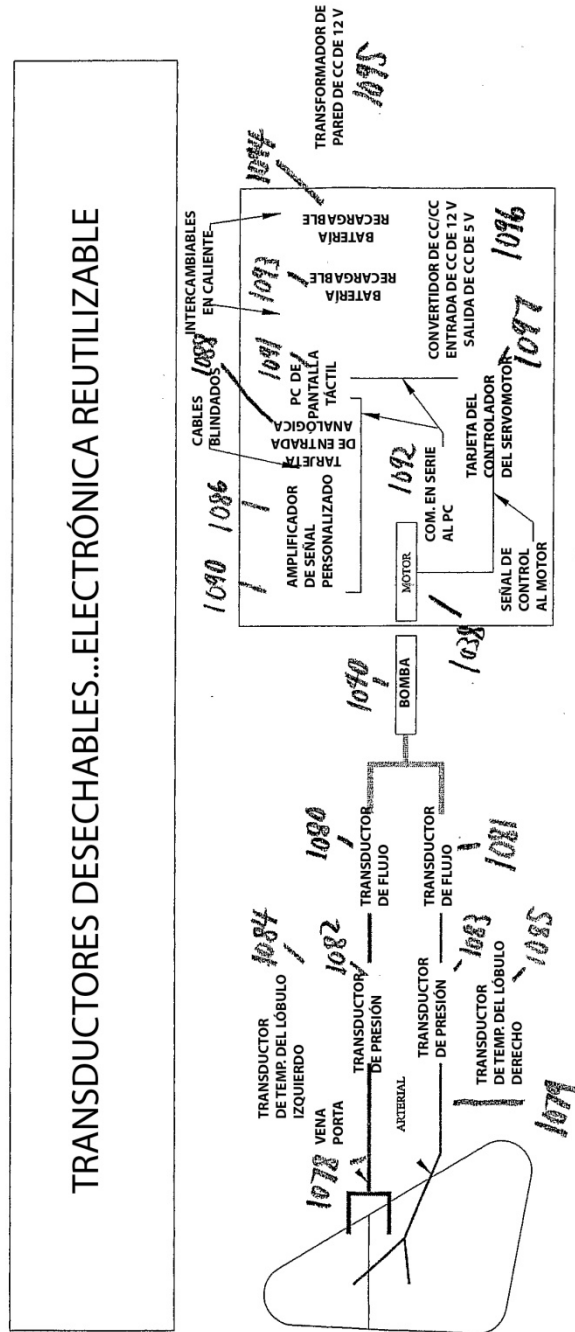


Fig. 11

DIAGRAMA DE BLOQUES

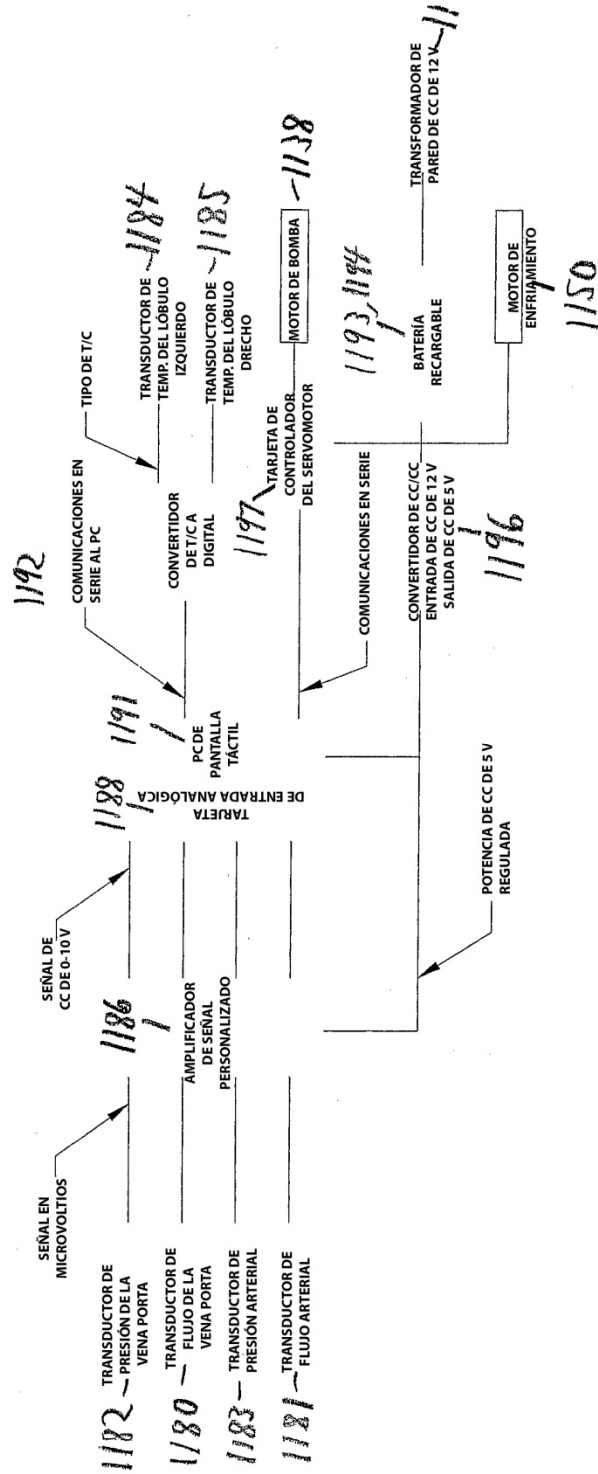
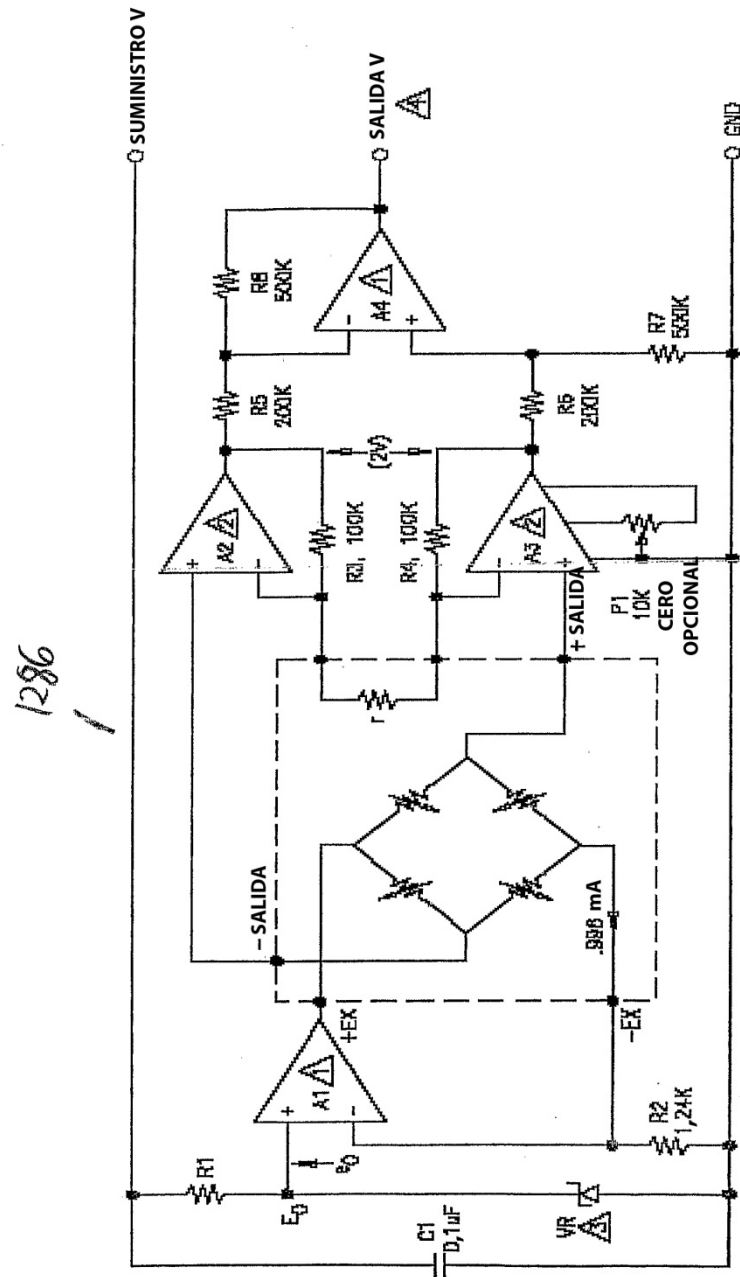


Fig. 12

TARJETA AMPLIFICADORA PERSONALIZADA



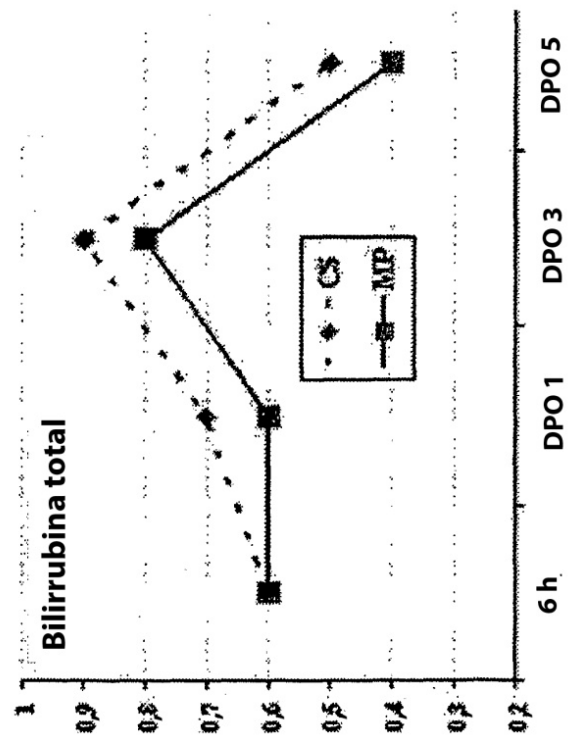


Figura 13B

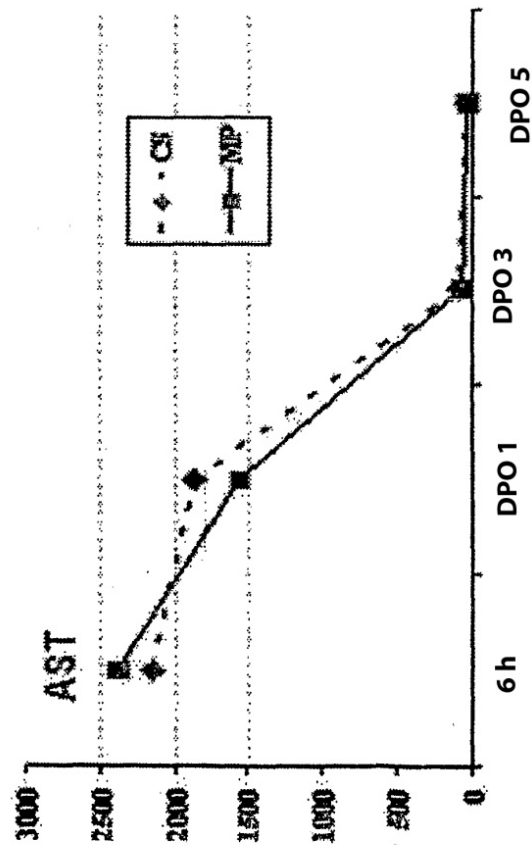


Figura 13A