
Innovaciones biotecnológicas

12 de julio de 2022

Disolución del diseño de marcapasos "inteligente" para la estimulación cardíaca temporal

Howard D Larkin

JAMA. 2022;328(2):122. doi:10.1001/jama.2022.11440

Se ha diseñado un marcapasos cardíaco "inteligente" implantable que se disuelve para pacientes que necesitan un marcapasos temporal después de una cirugía cardiovascular, según un [informe publicado](#) en *Science*. El dispositivo podría eliminar las hospitalizaciones prolongadas y los riesgos de infección asociados con los marcapasos temporales que mantienen a los pacientes atados a monitores externos y fuentes de alimentación con cables conductores percutáneos.

El implante, que consiste en un marcapasos cardíaco implantado, estirable y sin batería, y 4 módulos externos flexibles que se adhieren a la piel, se probó in vivo en corazones de ratas y caninos y ex vivo en un corazón humano. El dispositivo proporciona estimulación a pedido y se disuelve lenta e inofensivamente cuando ya no se necesita. Libera un fármaco antiinflamatorio para prevenir reacciones de cuerpo extraño.

Los 4 módulos suaves realizan un seguimiento de las funciones fisiológicas, incluido el ritmo cardíaco, el nivel de oxígeno en la sangre y las respiraciones. Un módulo colocado en el pecho puede registrar electrocardiogramas en tiempo real. Los módulos también se comunican con el paciente mediante vibraciones que indican mal funcionamiento, frecuencia cardíaca y baterías bajas en los módulos externos.

Al comunicarse de forma inalámbrica como un sistema de circuito cerrado, el marcapasos y los módulos deciden cuándo y cómo estimular el corazón en función de algoritmos sin entradas externas. Los componentes interactúan con un teléfono inteligente o tableta, que actúa como un módulo de control y permite a los médicos monitorear a los pacientes de forma remota.

“Introduce un concepto interesante”, dijo en una entrevista Jim Cheung, MD, profesor de medicina en Weill Cornell Medicine y presidente del Consejo de Liderazgo de la Sección de Electrofisiología del Colegio Estadounidense de Cardiología. Sin embargo, el diseño es preliminar y se necesitan más pruebas en animales y, en última instancia, en pacientes. "Parece ser potencialmente útil

para el marcapasos temporal después de una cirugía de válvula o derivación", dijo Cheung, que no participa en la investigación.

[Nat Biotechnol.](#) Manuscrito del autor; disponible en PMC el 8 de julio de 2022.

Publicado en forma editada final como:

[Nat Biotechnol. 2021 octubre; 39\(10\): 1228–1238.](#)

Publicado en línea el 28 de junio de 2021. doi: [10.1038/s41587-021-00948-x](https://doi.org/10.1038/s41587-021-00948-x)

IDPM: PMC9270064

NIHMSID: NIHMS1816498

PMID: [34183859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183859/)

Marcapasos cardíacos totalmente implantables y biorreabsorbibles sin cables ni baterías

[Yeon Sik Choi](#) , ^{1, 2, 3, 24} [Rose T. Yin](#) , ^{4, 24} [Anna Pfenniger](#) , ^{5, 24} [Jahyun Koo](#) , ^{1, 2, 24} [Raudel Avila](#) , ⁶ [K. Benjamin Lee](#) , ⁷ [Sheena W. Chen](#) , ⁷ [Geumbee Lee](#) , ^{1, 2, 3} [Gang Li](#) , ⁸ [Yun Qiao](#) , ⁴ [Alejandro Murillo-Berlitz](#) , ⁹ [Alexi Kiss](#) , ^{10, 11} [Shuling Han](#) , ^{12, 13} [Seung Min Lee](#) , ¹ [Chenhang Li](#) , ⁶ [Zhaoqian Xie](#) , ¹⁴ [Yu-Yu Chen](#) , ¹⁵ [Amy Burrell](#) , ⁵ [Beth Geist](#) , ⁵ [Hyoyoung Jeong](#) , ^{1, 2} [Joohee Kim](#) , ^{1, 2} [Hong-Joon Yoon](#) , ^{1, 2, 3, 16} [Anthony Banks](#) , ^{1, 2} [Seung-Kyun Kang](#) , ^{17, 18} [Zheng Jenny Zhang](#) , ^{12, 13} [Chad R. Haney](#) , ^{19, 20} [Alan Varteres Sahakian](#) , ^{19, 21} [David Johnson](#) , ⁵ [Tatiana Efimova](#) , ^{10, 11} [Yonggang Huang](#) , ^{1, 3, 6, 22} [Gregory D. Trachiotis](#) , ⁹ [Bradley P. Knight](#) , ⁵ [Rishi K. Arora](#) , ^{5, ✉} [Igor R. Efimov](#) , ^{4, ✉} y [John A. Rogers](#) ^{1, 2, 3, 6, 19, 23, ✉}

Resumen

Los marcapasos cardíacos temporales utilizados en períodos de necesidad durante la recuperación quirúrgica implican cables percutáneos y hardware externo que conllevan riesgos de infección, restringen la movilidad del paciente y pueden dañar el corazón durante la extracción del cable. Aquí informamos sobre un marcapasos cardíaco totalmente implantable, sin plomo y sin batería para el control posoperatorio de la frecuencia y el ritmo cardíacos que se disuelve y elimina por completo mediante procesos biológicos naturales después de un período de

funcionamiento definido. Mostramos que estos dispositivos proporcionan estimulación efectiva de corazones de varios tamaños en modelos cardíacos de ratones, ratas, conejos, caninos y humanos, con geometrías personalizadas y escalas de tiempo de operación, alimentados por transferencia de energía inalámbrica.

Los marcapasos cardíacos implantables son la piedra angular del tratamiento de las bradiarritmias. Como complemento a los marcapasos tradicionales diseñados como implantes permanentes, los sistemas temporales proporcionan estimulación auricular y/o ventricular esencial basada en la demanda para pacientes en los que se espera que las bradiarritmias sean de corta duración, como del orden de días o semanas ¹. Dichos dispositivos actúan como un puente para la terapia de estimulación permanente ² o se implementan temporalmente después de la cirugía cardíaca ³ cuando se encuentra con frecuencia bradicardia posquirúrgica. Los sistemas de marcapasos temporales constan de un generador externo con uno o dos cables de marcapasos transcutáneos que se colocan, según el contexto clínico, epicárdica o transvenosamente ([Datos extendidos Fig. 1a](#)). Este hardware, sin embargo, conlleva un riesgo sustancial de complicaciones. En primer lugar, las bacterias pueden formar biopelículas en materiales/dispositivos extraños, como los cables de marcapasos ⁴⁻⁸, [y el acceso](#) transcutáneo puede servir como foco de ^{infecciones} ⁹⁻¹². En segundo lugar, debido a que el dispositivo no está totalmente implantado, el suministro de energía y el sistema de control externos se pueden desalojar inadvertidamente al cuidar o movilizar al paciente. En tercer lugar, la extracción de dispositivos transcutáneos temporales después de finalizar la terapia puede causar laceración y perforación del miocardio, ya que los cables de marcapasos pueden quedar envueltos en tejido fibrótico en la interfaz electrodo-miocardio. [Datos extendidos Fig. 1a](#)) ¹³⁻¹⁵. Estas circunstancias crean una necesidad única de una tecnología de marcapasos temporal alternativa que pueda administrar la electroterapia necesaria mientras aborda las complicaciones fisiológicas asociadas.

Aquí presentamos un marcapasos cardíaco sin cables, totalmente biorreabsorbible, implantable, que funciona sin batería y es programable y controlado externamente. El dispositivo se basa

exclusivamente en materiales que se reabsorben cuando se exponen a biofluidos de manera controlada en el tiempo a través de la acción metabólica y la hidrólisis. Las opciones de materiales y diseño crean una forma delgada, flexible y liviana que mantiene una biocompatibilidad excelente y una función estable durante el período de uso deseado. Durante un período de tiempo posterior a la finalización de la terapia, los dispositivos desaparecen por completo a través de procesos biológicos naturales. La transferencia de energía inalámbrica a través del acoplamiento inductivo resonante entrega energía al sistema de una manera que elimina la necesidad de baterías y permite el control externo sin cables transcutáneos. Estas características, junto con una geometría miniaturizada, facilitan la implantación completa en el cuerpo para eliminar la necesidad de hardware percutáneo, minimizando así el riesgo de infecciones y desplazamientos asociados con el dispositivo. Un conjunto de estudios sistemáticos en animales destaca aspectos de biorreabsorción, biocompatibilidad y funcionalidad eléctrica de este tipo de tecnología de marcapasos temporal. El dispositivo puede capturar y mantener con eficacia los ritmos cardíacos en diferentes especies y plataformas, incluidos cortes cardíacos humanos y corazones de ratón, rata, conejo y canino. Las demostraciones en modelos de ratón ilustran las capacidades en el tratamiento del bloqueo del nódulo auriculoventricular (AV), una indicación común para la terapia con marcapasos. Las pruebas in vivo con modelos caninos sugieren la viabilidad de este sistema de marcapasos para pacientes humanos adultos. La implantación del dispositivo en ratas destaca la funcionalidad durante varios días sin degradación seguida de una reabsorción completa dentro de los 3 meses. En conjunto, estos resultados establecen las bases para una tecnología electrónica biorreabsorbible diseñada para abordar las necesidades no satisfechas en áreas importantes de atención para pacientes cardíacos.

[lr:](#)

Resultados

Diseño de marcapasos cardíacos biorreabsorbibles sin batería.

La ilustración esquemática en [Figura 1a](#) (izquierda) muestra un marcapasos cardíaco delgado, flexible, biorreabsorbible y sin cables en la superficie de un corazón. Como parte del proceso de implantación quirúrgica, se adhiere al miocardio una almohadilla de contacto integrada que contiene dos electrodos metálicos solubles (es decir, canales bipolares). Como se muestra en [Figura 1a](#) (centro), la parte del sistema de recolección de energía inalámbrica incluye una antena de cuadro con una configuración de doble bobina de dos capas (magnesio recubierto de tungsteno (W/Mg); espesor ~ 700 nm/ ~ 50 μ m), una película de un poli(láctido-co-glicólido) (PLGA) 65:35 (láctido:glicólido) como una capa intermedia dieléctrica (espesor ~ 50 μ m) y un diodo PIN de radiofrecuencia (RF) basado en una nanomembrana de silicio monocristalino dopado (Si NM; espesor ~ 320 nm). Una tira de electrodo de doble capa (W/Mg; espesor ~ 700 nm/ ~ 50 μ m) con una abertura en el extremo sirve como extensión eléctrica y conector para enviar estímulos eléctricos desde esta antena receptora (Rx) al miocardio. Este diseño de electrodo W/Mg permite la compatibilidad con la tomografía computarizada (TC) para el control no invasivo del proceso de biorresorción. [Nota complementaria 1](#)). Estas dos características representan avances clave sobre estimuladores de nervios periféricos análogos informados anteriormente [16,17](#). El par de electrodos expuestos ($2,0 \times 1,4$ mm²) incluye orificios adyacentes (diámetro 700 μ m) como puntos de fijación al corazón con sutura biorreabsorbible (Ethicon, n.º MV-J451-V) ([Figura 1a](#), recuadro). Una pasta compuesta de cera de Candelilla y micropartículas W proporciona interconexiones eléctricas [18](#). Dos capas de PLGA 65:35 definen una estructura de encapsulación superior e inferior (grosor de 100 μ m) alrededor de todo el sistema para aislar los materiales activos de los biofluidos circundantes durante el período de implantación. Todo el sistema es pequeño, delgado ($\sim 0,05$ mm; ancho ~ 16 mm; largo >15 mm; grosor ~ 250 μ m) y liviano ($\sim 0,3$ g) ([Datos extendidos Fig. 2](#)).

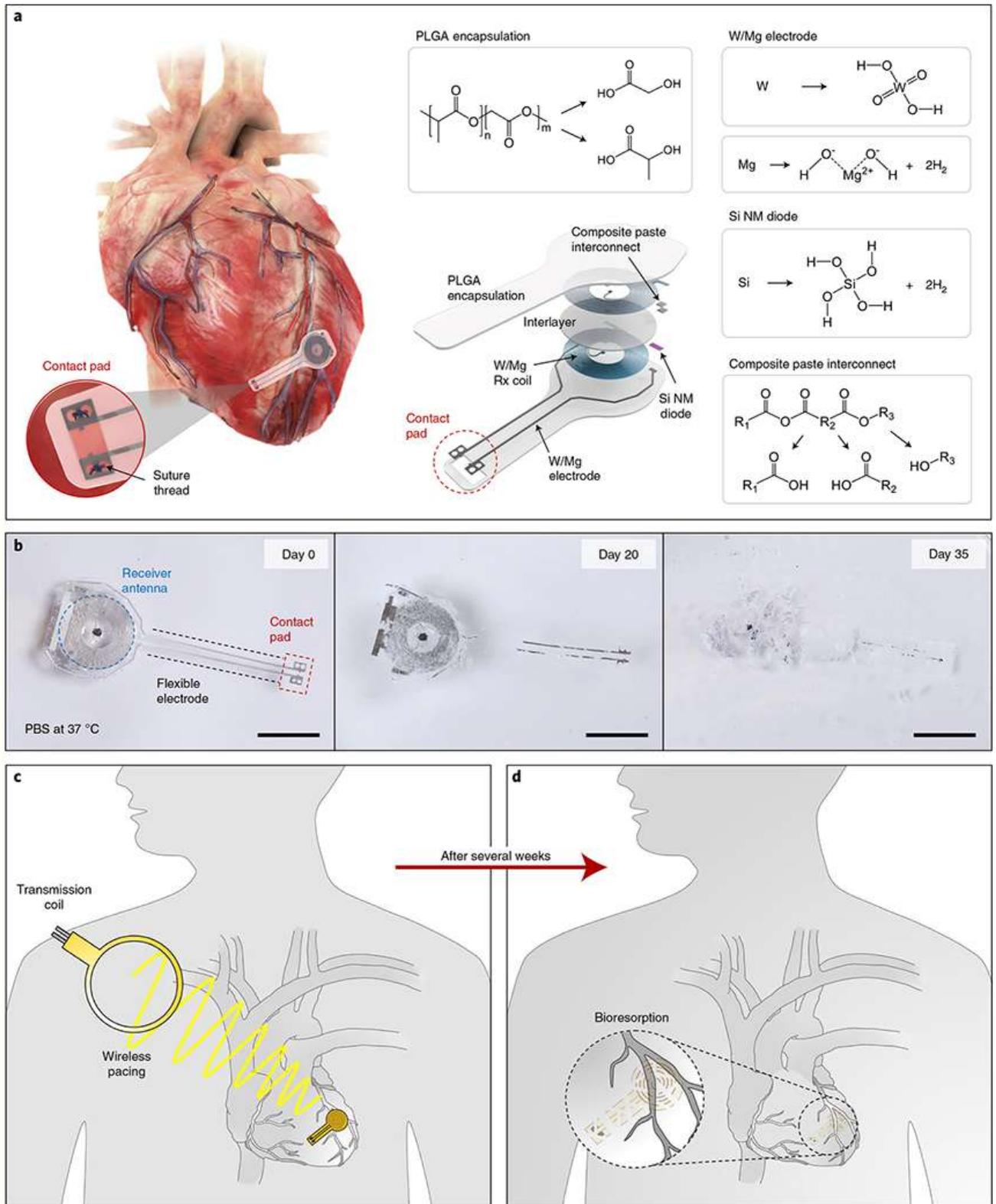


Figura 1 |

Materiales, características de diseño y utilización propuesta de un marcapasos cardíaco biorreabsorbible, implantable, sin cables y sin batería.

a, Izquierda: ilustración esquemática del dispositivo montado en tejido miocárdico. Medio: el componente electrónico consta de tres partes funcionales: (1) un receptor inalámbrico, que consta de una bobina inductiva (W/Mg; grosor ~700 nm/~50 μm), un diodo RF PIN (capa activa Si NM, espesor 320 nm) y una capa

intermedia dieléctrica (PLGA, espesor 50 μm) que actúa como colector de energía e interfaz de control; (2) electrodos de extensión flexibles (W/Mg; espesor ~ 700 nm/ ~ 50 μm); y (3) una almohadilla de contacto con electrodos expuestos en los extremos para interactuar con el tejido miocárdico (recuadro). Una pasta compuesta de micropartículas W en cera de Candelilla sirve como interconexión eléctrica. Todo el sistema, excluyendo la almohadilla de contacto, descansa entre dos capas de encapsulación de PLGA (espesor ~ 100 μm). Derecha: todos los componentes del dispositivo se biorresorben naturalmente a través de la hidrólisis y la acción metabólica en el cuerpo. PLGA se degrada en sus monómeros, ácido glicólico y láctico, y el electrodo W/Mg se degrada en WO_x y $\text{Mg}(\text{OH})_2$, respectivamente; el Si NM se degrada en $\text{Si}(\text{OH})_4$ no tóxico. La disolución de la cera de Candelilla se produce por la escisión del éster, el anhídrido y los restos mediante hidrólisis. **b**, Imágenes de disolución de un dispositivo asociado a inmersión en PBS (pH 7,4) a temperatura fisiológica (37 °C). Barras de escala, 10 mm. **c**, Ilustración esquemática del funcionamiento inalámbrico y sin batería de un dispositivo implantado mediante acoplamiento inductivo entre una bobina de transmisión externa (Tx) y la bobina receptora (Rx) del dispositivo. **d**, la bioresorción elimina posteriormente el dispositivo después de un período de terapia para evitar la necesidad de retirar el dispositivo.

La característica clave que define a este sistema es que todos los materiales constituyentes son biorreabsorbibles. Los diseños respaldan una función estable durante un período de tiempo relevante con una eventual desaparición completa en los biofluidos circundantes y, finalmente, del cuerpo mismo mediante procesos químicos/bioquímicos naturales de hidrólisis y acción metabólica ([Figura 1a](#), derecha) ¹⁹. Por ejemplo, PLGA se disuelve por hidrólisis en sus monómeros, ácido glicólico y láctico ²⁰. El Mg, Si NM y W desaparecen en productos no tóxicos ($\text{Mg} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{H}_2$), ($\text{Si} + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Si}(\text{OH})_4 + 2\text{H}_2$) y ($2\text{W} + 2\text{H}_2\text{O} + 3\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{WO}_4$), respectivamente ²¹⁻²³. La cera de candelilla, que contiene ésteres poliinsaturados y monoinsaturados de cadena larga, ácidos grasos, anhídridos, hidrocarburos de cadena corta y resinas, sufre hidrólisis y se reabsorbe en el organismo ^{18,24}. [Figura 1b](#) muestra fotografías de un marcapasos biorreabsorbible típico en varios momentos después de la inmersión en una solución de PBS (pH 7,4) a temperatura fisiológica (37 °C). Los materiales constituyentes se disuelven en gran medida en 5 semanas y los residuos restantes desaparecen por completo después de 7 semanas.

[Figura 1c, d](#) ilustra el modo de uso propuesto para esta tecnología bioabsorbible. El dispositivo implantado administra estimulación

eléctrica para estimular el corazón a varias frecuencias, intensidades de estimulación y períodos de tiempo mediante transferencia de energía inalámbrica de acuerdo con la necesidad clínica a lo largo del período posoperatorio ([Figura 1c](#)). Después de la resolución de la bradicardia o la inserción de un dispositivo permanente, ya no es necesaria la estimulación temporal. Aquí, los procesos de bioresorción eliminan naturalmente el dispositivo por completo sin necesidad de extracción quirúrgica ([Figura 1d](#)). [Datos extendidos Fig. 1](#) compara la implementación clínica de los marcapasos temporales estándar actuales y la tecnología presentada aquí. El dispositivo clínico actualmente en uso presenta complicaciones asociadas al hardware externo y percutáneo, así como el riesgo relacionado con su remoción. En comparación, nuestro dispositivo se puede implantar por completo debido a su geometría sin plomo y sin batería, y se autoelimina por bioresorción.

Los diseños mecánicos optimizados aseguran un contacto conformado contra la superficie curva del corazón para una estimulación efectiva y confiable. El modelado tridimensional de elementos finitos (FEM) revela distribuciones de deformación principal para pandeo inducido por compresión perpendicular a la longitud de las interconexiones, como se muestra en [Datos extendidos Fig. 3a](#). En base a los diseños y módulos mecánicos, las deformaciones máximas en los electrodos de Mg y encapsulado PLGA son $<0,6\%$ para una compresión del 20%, correspondiente al régimen elástico lineal para cada uno de estos materiales. Las imágenes del dispositivo durante la torsión (180°) y la flexión (radio de curvatura, 4 mm) destacan características adicionales de la mecánica flexible ([Datos extendidos Fig. 3a-d](#)). Las mediciones eléctricas inalámbricas antes y después de la torsión, la compresión (es decir, el pandeo) y la flexión muestran diferencias insignificantes en el voltaje de salida, de acuerdo con las expectativas basadas tanto en FEM como en los resultados del modelo analítico ([Datos extendidos Fig. 3e](#)).

[Datos extendidos Fig. 4](#) resume las características electromagnéticas del dispositivo biorreabsorbible para un funcionamiento inalámbrico y sin pilas. Las corrientes alternas

(onda sinusoidal) generadas por un generador de funciones proporcionan una fuente de potencia de RF monofásica a una antena de transmisión (Tx) (es decir, bobina primaria) colocada cerca del componente recolector de potencia del dispositivo. La bobina Rx (es decir, la bobina secundaria) transforma la forma de onda recibida en una salida de corriente aproximadamente continua a través del diodo RF y la envía a la interfaz con el miocardio ([Datos extendidos Fig. 4a](#)) como un pulso de corriente continua catódica a través de los electrodos. Un estímulo eléctrico aplicado por encima de un valor umbral inicia la excitación cardíaca como resultado de la despolarización del potencial transmembrana (es decir, la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la célula). Este tipo de esquema inductivo es común para la transferencia de energía inalámbrica en dispositivos médicos implantados [25, 26](#), debido al acoplamiento magnético que se produce en este régimen de frecuencia de megahercios ($\sim 13,5$ MHz; [Datos extendidos Fig. 4b, CC, F\)F](#)) evita la absorción por biofluidos o tejidos biológicos [27](#). [Datos extendidos Fig. 4d, mimi](#) ilustra la potencia de RF (~ 7 voltaje pico a pico (V_{pp}) a una distancia de acoplamiento de 1 mm) aplicada a la antena Tx y la salida monofásica resultante (13,2 V) en la almohadilla de contacto.

Estimulación eléctrica ex vivo en varios sistemas cardíacos.

Varias pruebas ex vivo establecen las características operativas del dispositivo y su eficacia en la estimulación. Tres sistemas cardíacos diferentes con grosores transmural variables (ratón, $\sim 0,7$ mm; conejo, $\sim 5,0$ mm; humano, ~ 10 mm) [28-30](#) reflejan la amplitud de las diferentes impedancias observadas en los corazones humanos según el tamaño y el estado de salud [31, 32](#). Las simulaciones de análisis de elementos finitos (FEA) revelan distribuciones de campo eléctrico cerca de la interfaz electrodo-miocardio después de la estimulación eléctrica (espaciado entre electrodos, 2 mm; voltaje aplicado, 0,75 V) en tres dimensiones (3D) y dos dimensiones (ejes x, z).) espacio ([Fig. 2a, b complementaria](#), respectivamente). Los resultados muestran que este diseño de electrodo bipolar induce un fuerte campo eléctrico en el tejido cardíaco y que diferentes voltajes de transmisión y distancias entre electrodos influyen en el rango y, por lo tanto, en la fuerza del

campo eléctrico generado por el marcapasos ([Fig. 2c complementaria](#)). En la práctica, el punto de operación deseado está en la potencia mínima que puede estimular el corazón para minimizar el daño de electroporación inducido por voltaje al miocardio y para limitar la degradación electroquímica de los electrodos biorreabsorbibles. Por esta razón, las opciones de espaciado de los electrodos (1 a 5 mm) dependen de la impedancia y, por lo tanto, del tamaño del tejido cardíaco objetivo ([Nota complementaria 2](#)).

Las imágenes en [Figura 2a,d](#) muestran las almohadillas de contacto (espaciado de electrodos, ~ 2 mm) de dispositivos colocados en el miocardio anterior de corazones de conejo y ratón perfundidos con Langendorff ex vivo, respectivamente. La activación del dispositivo mediante el paso de potencia de RF (voltaje de transmisión, $1 V_{pp}$) a través de una antena Tx cercana (diámetro de 12 mm; tres vueltas) genera impulsos catódicos suficientes para iniciar la estimulación. Grabaciones de electrocardiograma (ECG) de campo lejano de ratón ([Figura 2b](#)) y conejo ([Figura 2e](#)) los corazones muestran una transición de complejos QRS estrechos a complejos ensanchados de gran amplitud compatibles con la captura ventricular por el marcapasos. El mapeo óptico produce mapas de potencial de acción ([Figura 2c,F](#)) que muestran una activación anisotrópica del potencial de membrana que se origina en el sitio de colocación de la almohadilla de electrodos que claramente se propaga por todo el miocardio ventricular, como se esperaba (Video complementario 1). [La Fig. 4 complementaria](#) resume los potenciales de acción ópticos y los datos del mapa de activación obtenidos al estimular el corazón de un ratón a diferentes velocidades. Los resultados indican una captura ventricular efectiva en un rango de frecuencias. [Figura 2g](#) muestra un corte de corazón ventricular humano (grosor, $\sim 400 \mu\text{m}$) en un sistema de perfusión de temperatura controlada y flujo constante. Estos potenciales de acción ópticos y mapas de activación demuestran la estimulación y activación exitosas del tejido cardíaco humano ([Figura 2h,i](#)). En conjunto, estas pruebas ex vivo indican que esta tecnología de marcapasos cardíaco biorreabsorbible, sin plomo y sin batería es

fácilmente aplicable en una variedad de tamaños de tejidos cardíacos de mamíferos, incluido el corazón humano.

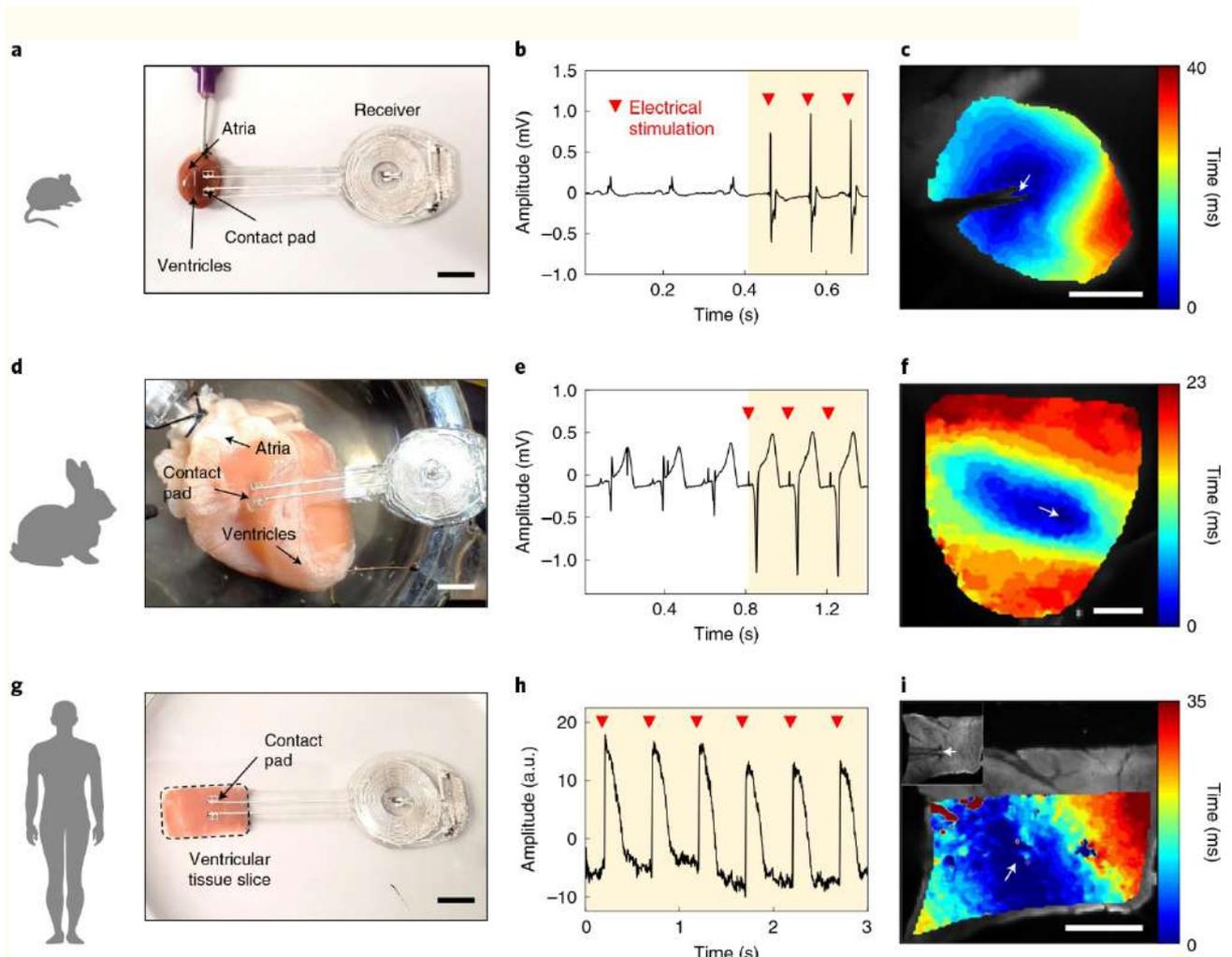


Figura 2 |

Demostraciones ex vivo de marcapasos cardíacos bioabsorbibles en corazones de ratones y conejos y tejido cardíaco humano.

a-g, marcapasos cardíacos bioabsorbibles. Imágenes de corazones de ratón (**a**) y conejo (**d**) y un corte de tejido cardíaco ventricular humano (**g**). Posicionamiento del electrodo del marcapasos biorreabsorbible en el miocardio ventricular anterior (**a,d**) y en la superficie de la rebanada de tejido cardíaco ventricular humano (**g**). Barras de escala, 10 mm. **b, e, h,** Registros de ECG de campo lejano (**b,e**) y mapas de potencial de acción ópticos (**h**) antes (fondo liso) y durante (fondo sombreado; las puntas de flecha rojas indican estímulos eléctricos administrados) estimulación eléctrica usando marcapasos biorreabsorbibles. **c, f, i,** Mapas de activación del potencial de membrana para el miocardio de ratón (**c**), conejo (**f**) y humano (**i**) que muestran la activación que se origina en la ubicación de la almohadilla de electrodos del dispositivo, como lo indican las flechas blancas. Barras de escala, 5 mm.

Tratamiento del bloqueo AV en un modelo de ratón ex vivo.

El bloqueo AV de alto grado corresponde a una interrupción en la transmisión de un impulso de las aurículas a los ventrículos debido a un compromiso anatómico o funcional en el sistema de conducción cardíaco ³³. Esta conducción AV intermitente o ausente puede ser transitoria o permanente. Durante las últimas seis décadas, los marcapasos eléctricos han sido críticos en el tratamiento de pacientes con bloqueo AV. El marcapasos cardíaco biorreabsorbible sin cables presentado aquí es una alternativa potencial atractiva a los marcapasos convencionales para estos pacientes, especialmente si el bloqueo AV parece transitorio. [Figura 3a](#) ilustra el tratamiento del bloqueo AV con este tipo de dispositivo. La demostración comienza con la reperfusión isquémica para inducir un bloqueo AV de segundo grado en un corazón de ratón perfundido con Langedorff ex vivo. Los corazones sanos exhiben una asociación 1:1 entre la onda P (despolarización auricular) y el complejo QRS (despolarización ventricular). En el ECG de campo lejano que se muestra en [Figura 3b](#), la primera y la tercera onda P no van seguidas de un complejo QRS asociado. Este comportamiento es compatible con la bradicardia ventricular que surge del bloqueo de conducción 2:1 entre las aurículas y los ventrículos. [Figura 3b](#)). La estimulación ventricular con el marcapasos biorreabsorbible (voltaje de transmisión, $1 V_{pp}$; frecuencia, 10 Hz) genera rápidamente complejos QRS ampliados y amplificados a una frecuencia cardíaca de ratón normal de 10 Hz (600 latidos por minuto (bpm)) en el ECG, que es consistente con estimulación ventricular efectiva y prevención de bradicardia. Las mediciones de los potenciales de acción ópticos también confirman la eficacia para el tratamiento del bloqueo AV. [Figura 3c](#) (izquierda) muestra la ubicación de los electrodos en la superficie del miocardio en relación con la posición de las aurículas y los ventrículos durante el registro óptico. Los resultados en [Figura 3c](#) (centro) muestran claramente el bloqueo de conducción entre las aurículas y los ventrículos, con conducción AV 2:1. La estimulación eléctrica de los ventrículos con el dispositivo restablece la activación ventricular que es fundamental para la función mecánica ventricular y el gasto cardíaco. El mapa de activación muestra una clara activación anisotrópica que se origina en el electrodo de contacto y la propagación del potencial de acción

por todo el miocardio ventricular ([Figura 3c](#), derecha), compatible con la activación de los ventrículos por el marcapasos.

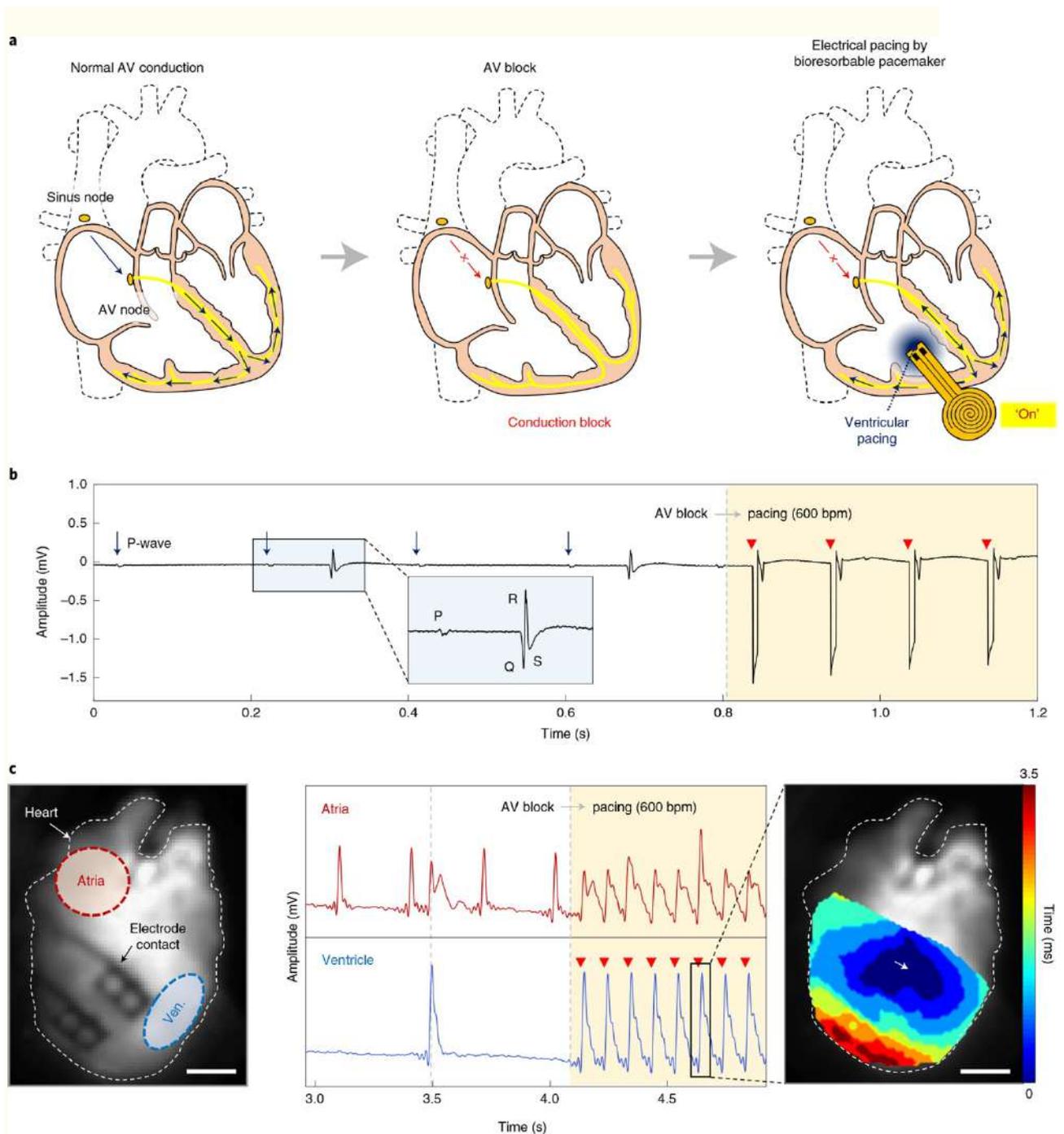


Figura 3 |

Tratamiento del bloqueo AV con un marcapasos cardíaco biorreabsorbible sin cables en un modelo de ratón perfundido con Langendorff ex vivo.

a, Ilustración esquemática de la naturaleza del bloqueo AV y su tratamiento. En el bloqueo AV completo, la señal de conducción no se propaga correctamente desde las aurículas a los ventrículos. El marcapasos proporciona un impulso eléctrico para restablecer la activación de los ventrículos. **b**, Monitorización de ECG de campo

lejano del corazón de un ratón con bloqueo AV de segundo grado (fondo liso). Captura ventricular a través de estimulación eléctrica con un dispositivo bioabsorbible, como se muestra en la señal de ECG de campo lejano (fondo sombreado; las puntas de flecha rojas indican estímulos eléctricos administrados). Los recuadros ampliados ilustran una onda P y un complejo QRS representativos observados durante el bloqueo AV de segundo grado. **C**, Izquierda: imagen de campo claro del corazón de un ratón. El electrodo del marcapasos biorreabsorbible se coloca sobre la superficie miocárdica anterior. Los círculos rojos y azules indican las ubicaciones en las aurículas y los ventrículos (ven.), respectivamente, correspondientes a los potenciales de acción ópticos presentados. Medio: las mediciones simultáneas de los potenciales de acción ópticos auricular y ventricular antes de la estimulación (fondo liso) muestran una activación asíncrona entre las aurículas y los ventrículos, lo que indica un bloqueo AV de segundo grado. Cuando el marcapasos administra estimulación eléctrica (fondo sombreado; las puntas de flecha rojas indican estímulos eléctricos administrados), el dispositivo restablece la activación de los ventrículos. Derecha: el mapa de activación del potencial de membrana durante la estimulación eléctrica por el dispositivo presenta una activación que se origina en la ubicación de la almohadilla de contacto, como lo indica la flecha blanca. Barras de escala, 2 mm.

La colocación del electrodo en la aurícula derecha (RA) cerca del nódulo sinoauricular (SA) permite la estimulación eléctrica de las aurículas en un modo que se asemeja mucho al sistema de conducción fisiológico del corazón para la conducción AV nativa. La ilustración esquemática en [la figura complementaria 5a](#) muestra la almohadilla de electrodos del marcapasos biorreabsorbible conectado a la AR. Las señales de ECG antes y después de la estimulación eléctrica confirman la captura de la onda P ([Fig. 5b complementaria](#)). Este resultado indica que la estimulación auricular también puede impulsar el ritmo del corazón para el tratamiento del bloqueo AV.

Marcapasos in vivo en un modelo de animal grande.

Los estudios in vivo con un modelo canino de corazón completo a una escala que recapitula la fisiología humana son de gran relevancia para la implementación clínica prevista, ya que el sistema cardiovascular canino se parece mucho al de un ser humano. Aquí, las pruebas in vivo en un modelo canino (perros de caza adultos, hembras, 27–36 kg) durante una cirugía a tórax abierto demuestran la viabilidad de este marcapasos bioabsorbible, sin cables y sin batería en un animal grande. La ilustración en [Figura 4a](#) muestra la configuración. Los impulsos

eléctricos generados mediante un controlador de potencia y estimulación, incluido un generador de forma de onda y un amplificador, pasan a través de una bobina Tx a la bobina Rx del dispositivo. Usando electrodos adhesivos adheridos a las extremidades, un sistema de ECG de seis derivaciones monitorea la actividad cardíaca durante todo el período de los experimentos. las fotografías en [Figura 4b](#) muestre el dispositivo suturado a la superficie miocárdica del ventrículo derecho y la incisión suturada después del cierre torácico. [Figura 4c](#) presenta registros de ECG del ritmo intrínseco (fondo simple, ~120 lpm) y captura ventricular (fondo sombreado, 200 lpm) con picos de estimulación claros y morfologías de estimulación ventricular del complejo QRS después de colocar la bobina Tx cerca de la bobina Rx. [Figura 4d](#) muestra el voltaje aplicado (arriba) al electrodo de contacto (es decir, el voltaje de salida) y la señal de ECG correspondiente (abajo). Después de la estimulación catódica (voltaje de salida, 30 V; ancho de pulso, 5 ms; período de ráfaga, 300 ms), la captura ocurre al inicio del impulso (es decir, el borde de ataque). Aquí aparece un complejo QRS ensanchado y de gran amplitud siguiendo el estímulo de estimulación epicárdica, lo que indica captura ventricular. Existe una latencia de 50 a 60 ms entre el estímulo de estimulación ventricular y el complejo QRS, así como una onda delta de baja amplitud al inicio de cada complejo QRS. [figura 4c](#)). La latencia indica que se requieren ~50 ms para que la excitación epicárdica atraviese la pared ventricular y acceda al sistema de Purkinje endocárdico. La onda delta de baja amplitud también se debe a la estimulación epicárdica. Una onda delta representa una preexcitación en la que los ventrículos se excitan antes de lo esperado en la vía de conducción cardíaca normal. Debido a que estamos realizando estimulación epicárdica a una frecuencia más rápida que el ritmo sinusal intrínseco, la estimulación epicárdica excesiva provoca una preexcitación en los ventrículos, de modo que se observa una inflexión de onda delta al inicio de cada complejo QRS. Por lo tanto, estas observaciones de una latencia de 50 a 60 ms y una onda delta al inicio de cada complejo QRS confirman que el marcapasos biorreabsorbible está administrando con éxito estímulos epicárdicos para la estimulación en un modelo de animales grandes.

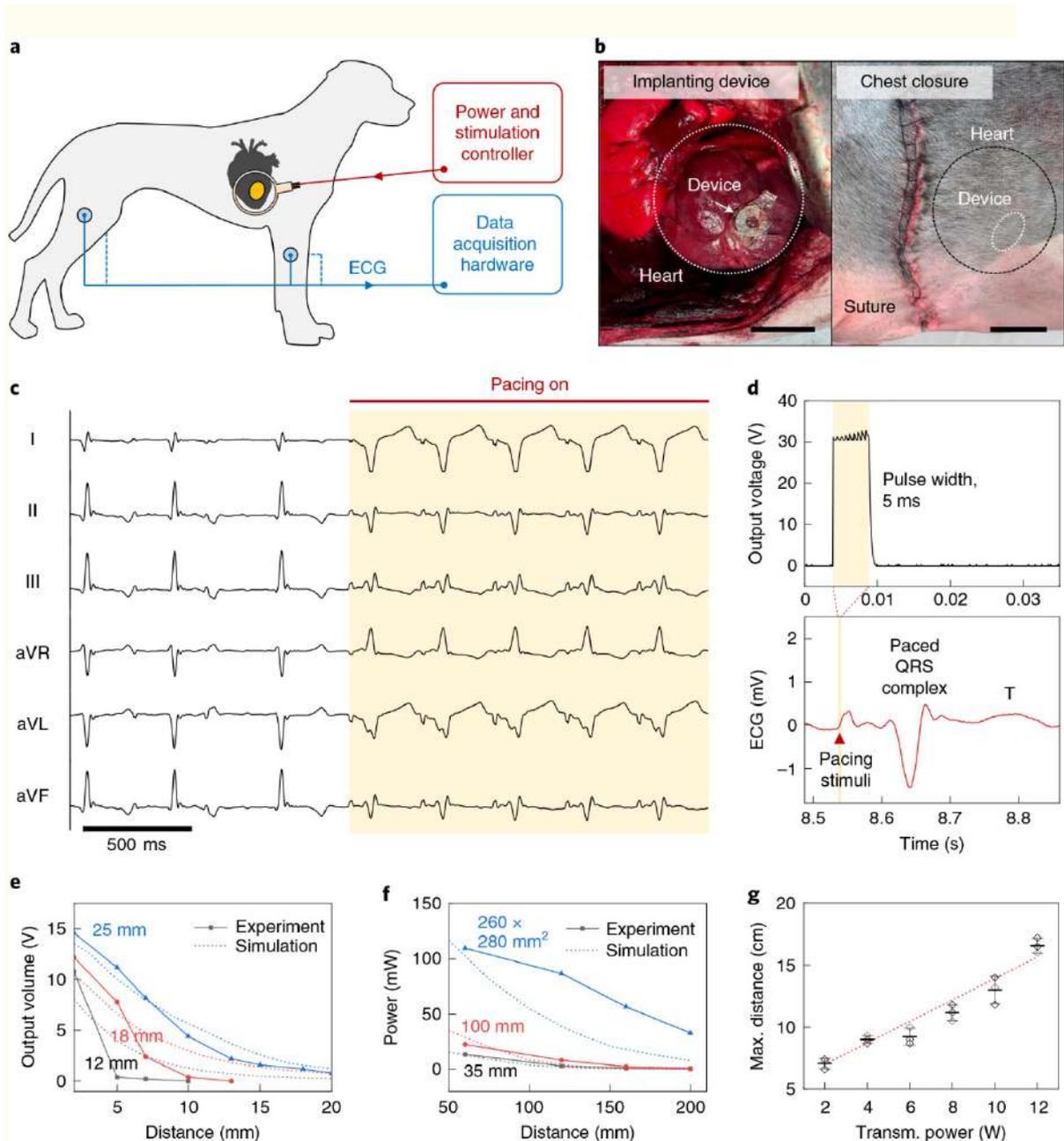


Figura 4 |

Demstración de un marcapasos cardíaco biorreabsorbible sin cables en un modelo canino in vivo.

a, diagrama esquemático de la configuración de prueba. **b**, Fotografías de un procedimiento a tórax abierto con el dispositivo suturado al epicardio ventricular (izquierda) y una incisión suturada después del cierre del tórax (derecha). Barras de escala, 5 cm. **c**, Registro de ECG de seis derivaciones del ritmo intrínseco (fondo simple, ~120 lpm) y captura ventricular (fondo sombreado, ~200 lpm) usando el dispositivo. $n = 3$ animales biológicamente independientes por grupo. **d**, Dependencia del tiempo del voltaje de salida generado por el dispositivo (30 V, 5 ms) y registros de ECG correspondientes del corazón canino. **e**, Tensión de salida en función de la distancia entre las bobinas Rx y Tx (tensión de transmisión, 3,6 V). Los diferentes colores indican tres tamaños diferentes de bobina Rx: negro, 12 mm; rojo, 18 mm; azul, 25 mm. **f**, Potencia de salida en función de la distancia entre

las bobinas Rx y Tx (diámetro de la bobina Rx, 25 mm; frecuencia de entrada, 13,56 MHz; potencia de entrada, 12 W; resistencia de carga, 5000 Ω). Diferentes colores indican tres diseños diferentes para las bobinas Tx: negro (tipo solenoide, cuatro vueltas, 35 mm de diámetro); rojo (tipo solenoide, cuatro vueltas, 100 mm de diámetro); azul (cuadrado, una vuelta, 260 \times 280 mm²). **gramo**, Estudios de modelos caninos de tórax cerrado in vivo de la distancia máxima de estimulación (es decir, la mayor distancia entre las dos bobinas que permite una captura ventricular constante) en función de la potencia transmitida (transm.) (frecuencia de entrada, 13,56 MHz). Las pruebas utilizaron bobinas Tx III (cuadrada, una vuelta, 260 \times 280 mm²) y una bobina Rx con un diámetro de 25 mm. $n = 3$ animales biológicamente independientes por condición. \bar{g} , los datos se presentan como media \pm sem

La transferencia de potencia para el funcionamiento del dispositivo depende de la inductancia mutua entre las bobinas Rx y Tx. Esta relación está representada por $M = k\sqrt{L_{Tx}L_{Rx}}$, donde las inductancias de las bobinas individuales son L_{Rx} y L_{Tx} . El coeficiente de acoplamiento k define el enlace del flujo magnético; su valor depende principalmente de la distancia y el ángulo relativo entre las bobinas ^{34,35}. Las elecciones de diseño adecuadas aseguran la operación para una distancia promedio entre la piel y el corazón en pacientes adultos (paraesternal, 32 \pm 8 mm; apical, 31 \pm 10 mm; subcostal, 71 \pm 20 mm) ³⁶. [Figura complementaria 6](#) muestra la distribución de la intensidad del campo magnético para el acoplamiento entre una bobina Rx en espiral plana (25 mm de diámetro) y una bobina Tx en espiral 3D (64 mm de diámetro, cuatro vueltas, potencia 1 W). A medida que la distancia entre las bobinas aumenta de 3 a 20 mm, el coeficiente de acoplamiento disminuye, lo que en consecuencia reduce la fuerza del campo magnético en la bobina receptora, lo que da como resultado una tensión de salida reducida ([Datos extendidos Fig. 4g](#)). De acuerdo con la ley de inducción de Faraday, la tasa de cambio en el tiempo del flujo magnético a través de la bobina Rx se escala con su área encerrada para inducir un voltaje de salida. Por lo tanto, las bobinas Rx de diámetro <25 mm no alcanzan los umbrales de voltaje de salida requeridos para estimular el corazón canino a 20 mm ([Figura 4e](#)). La intensidad del campo magnético aumenta con la raíz cuadrada de la potencia de transmisión. El uso de mayor potencia (2–12 W) y geometrías de bobina Rx y Tx optimizadas (es decir, mayor área y alto coeficiente de acoplamiento) aumentan la distancia de trabajo a >200 mm, como lo demuestran las pruebas in vitro ([Figura 4f](#) y [la Fig. 8 complementaria](#)). Las pruebas de estimulación in vivo en un

modelo canino validan la capacidad de transferencia de energía inalámbrica de largo alcance del sistema de estimulación bioabsorbible. Aquí, la distancia máxima de estimulación (es decir, la distancia entre la piel y la bobina Tx) es de 17 cm, sin incluir la distancia entre la bobina Rx y la piel ([Figura 4g](#), [Figura complementaria 9](#) y [Nota complementaria 3](#)). Los experimentos de estimulación continua en un quirófano completamente equipado para cirugías cardíacas también confirman la ausencia de efectos de interferencia con el equipo electrónico estándar debido al sistema de estimulación biorreabsorbible inalámbrico o que se origina en él ([Fig. 9c complementaria](#)). Los mecanismos de transferencia de energía inalámbrica de campo cercano (~13,56 MHz) dan como resultado cambios insignificantes en las señales de estimulación durante el funcionamiento continuo con una distancia entre la piel y la bobina Tx de 10 cm. En general, estas pruebas in vivo sugieren que el sistema de transferencia de energía inalámbrica empleado en el modelo canino puede lograr la transferencia de energía necesaria para el funcionamiento de marcapasos biorreabsorbibles en pacientes humanos adultos (escenario de caso clínico proporcionado en [Nota complementaria 4](#)).

Capacidad de estimulación crónica.

[Figura 5a](#) resume el procedimiento quirúrgico para la implantación de un marcapasos biorreabsorbible sin cables en un modelo de animal pequeño (rata) para estudios crónicos. Aquí, el marcapasos se inserta a través de una incisión en el espacio intercostal para acceder a la cavidad torácica y la interfaz con los ventrículos del corazón. La parte Rx del sistema permanece en el espacio subcutáneo. Las almohadillas de electrodos se laminan a la superficie anterior del miocardio del ventrículo izquierdo y se fijan mediante sutura. La operación se basa en una antena Tx (diámetro de 12 mm, tres vueltas) que se aplica y activa antes y después del cierre del tórax para confirmar el funcionamiento y la ubicación adecuados. El funcionamiento continuo controlado por el usuario se produce a través de un sistema de alimentación de RF ([Figura 5b](#)) y una antena grande que brinda cobertura en una ubicación de interés (por ejemplo, la jaula de la casa o el campo de pruebas) con

intensidades de campo por debajo de las pautas del Instituto de Ingenieros Eléctricos y Electrónicos y la Comisión Federal de Comunicaciones (FCC) ³⁷. Aquí, el sistema de RF (es decir, el controlador de potencia y estimulación) se conecta a dos antenas de bucle Tx equipadas en la superficie exterior de una jaula de plástico para suministrar energía al dispositivo implantado ([Fig. 10 complementaria](#)). Esta configuración de RF, con una potencia de entrada de 2 W (frecuencia de entrada, 13,56 MHz), proporciona voltajes de salida que superan el umbral de estimulación (~ 1 V con una resistencia de carga de 5 k Ω) en cualquier ubicación (posición y altura) dentro de la jaula ([figura 5c](#)). En estas condiciones, la tasa de absorción específica (SAR; una medida de la tasa a la que el cuerpo absorbe la energía de radiofrecuencia) se mantiene por debajo de las pautas de seguridad ([Figura complementaria S11](#)) ³⁷.

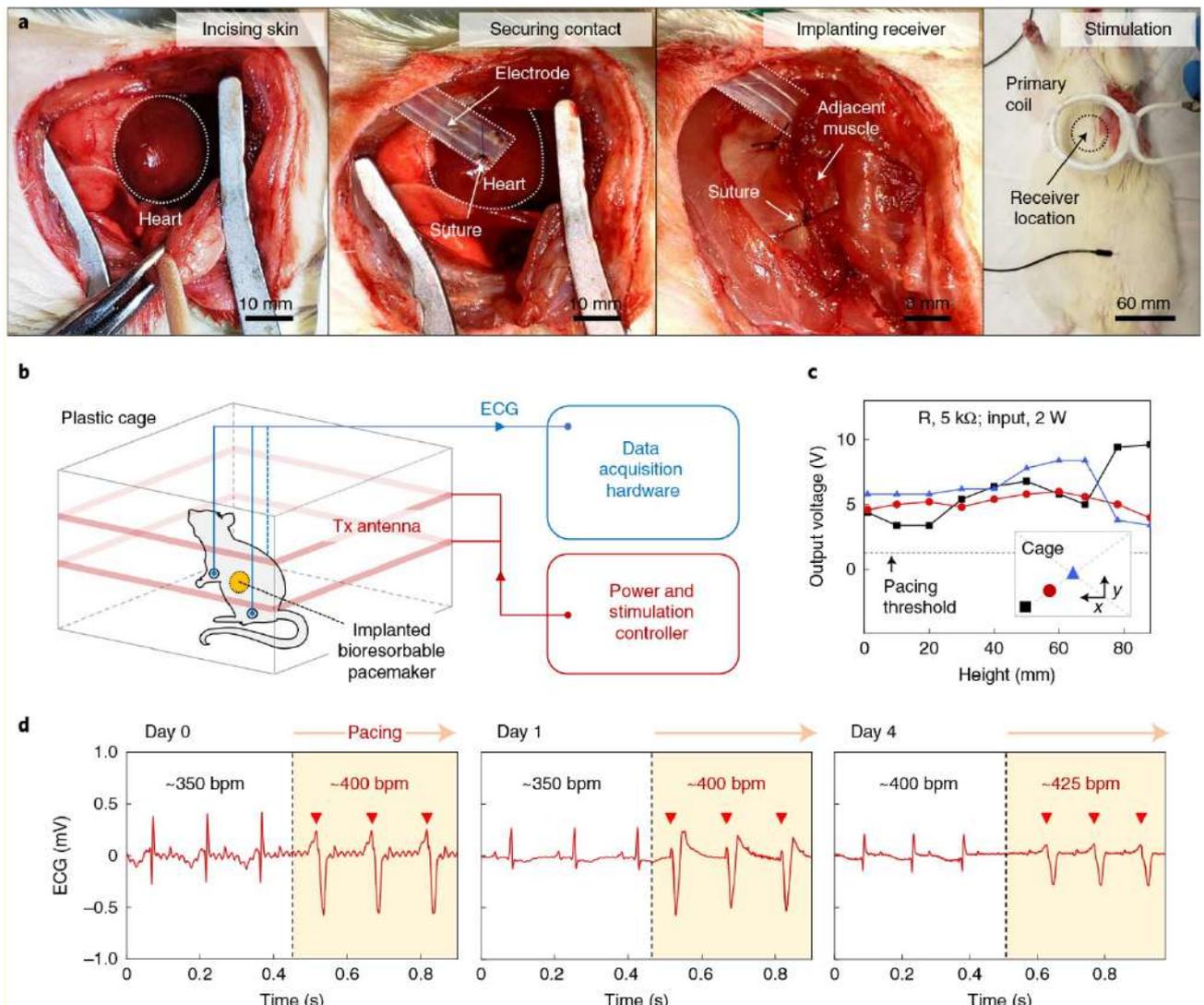


Figura 5 |

Implantación y operación de un marcapasos cardíaco biorreabsorbible sin cables en un modelo crónico de rata in vivo.

a, Procedimiento quirúrgico para la implantación del dispositivo. Los electrodos se laminan sobre la superficie del tejido cardíaco, donde se suturan sobre el miocardio anterior del ventrículo izquierdo. Una pequeña bobina primaria facilita la prueba rápida de la funcionalidad del dispositivo. **b**, Diagrama esquemático de la configuración de un sistema de marcapasos inalámbrico que admite el funcionamiento en un entorno de jaula. **c**, tensión de salida inalámbrica resuelta espacialmente en una jaula con una potencia de RF de 2 W aplicada a las bobinas alrededor del perímetro de la jaula (resistencia de carga (R), 5 kΩ; frecuencia de entrada, 13,56 MHz). El voltaje de salida del marcapasos bioabsorbible supera un umbral de 1 V independientemente de la altura y la posición del dispositivo. **d**, señales de ECG antes (fondo liso) y durante la estimulación eléctrica (fondo sombreado; las puntas de flecha rojas indican estímulos eléctricos administrados) con el marcapasos cardíaco biorreabsorbible implantado durante 4 días. $n = 5$ animales biológicamente independientes.

Se realizaron pruebas de estimulación diaria en todos los animales mientras estaban despiertos o bajo sedación ligera usando parámetros optimizados (potencia de transmisión, ~ 6 W; ancho de pulso, 7 ms; frecuencia cardíaca, 400–430 lpm). El hardware de adquisición de datos monitorea la señal de ECG a través de electrodos de aguja subdérmicos colocados en la configuración de derivación I (electrodo positivo en la pata delantera derecha, electrodo negativo en la pata delantera izquierda, electrodo de tierra en la pata trasera). Como antes, el marcapasos induce una transición de las señales del ECG desde un complejo QRS estrecho, consistente con un ritmo sinusal de frecuencia normal (350–400 lpm), a un complejo QRS ampliado y amplificado con un intervalo R-R acortado, consistente con un ritmo estimulado (400–450 lpm). Este cambio en la morfología de la señal de ECG indica una captura ventricular exitosa ([figura 5d](#), día 0). Los ensayos con parámetros de marcapasos programables (voltaje de transmisión, ~ 10 V_{pp}; ancho de pulso, 7 ms; frecuencia cardíaca, 400–430 lpm) respaldan la capacidad de marcapasos in vivo a largo plazo ([figura 5d](#)). Estos estudios se basan en una pequeña antena Tx (12 mm de diámetro, tres vueltas) para marcar el ritmo de los animales durante la sedación ligera. El umbral de estimulación (es decir, el voltaje de transmisión mínimo para la estimulación) aumenta de 1 V_{pp} a una tasa de 1 a 2 V_{pp} día⁻¹ ([Fig. 12a complementaria](#)). La operación exitosa del dispositivo de marcapasos en este modelo de animal pequeño se extiende hasta el día 4 postoperatorio ([figura 5d](#), día 4). En el día 5, la energía suministrada por el dispositivo es lo suficientemente fuerte como para producir picos de estimulación en el ECG, pero es insuficiente para capturar el miocardio ventricular ([Fig. 12b complementaria](#)). En el día 6, el dispositivo no marca el ritmo del corazón incluso con voltajes de transmisión >10 V_{pp}. La vida útil funcional depende de los materiales y espesores de encapsulación, junto con el diseño general del dispositivo ^{17, 38, 39} ([Nota complementaria 5](#)). Estas características se pueden ajustar para cumplir con los requisitos específicos de cada caso clínico.

Biorreabsorción y biocompatibilidad in vivo.

Aquí, los procesos de bioresorción se pueden monitorear de forma no invasiva y en alta resolución usando CT. Por lo general, las características de Mg bioabsorbible tienen poca visibilidad en la imagen de TC debido al bajo radiocontraste de Mg ⁴⁰. Sin embargo, como se describió anteriormente, una capa adicional de metal biorreabsorbible de alto radiocontraste (W, espesor ~ 700 nm) en el Mg (espesor, ~ 50 μm) hace posible la visualización. Dado que la velocidad de disolución de W es mucho más baja (96 nm día⁻¹) que la de Mg (7200 nm día⁻¹) ¹⁹, esta fina capa permite obtener imágenes en un período de tiempo similar al de la biorreabsorción in vivo del dispositivo. [Figura 6a](#) presenta los resultados de la monitorización no invasiva de la biorreabsorción, indicando la reabsorción gradual del dispositivo hasta su completa desaparición de la imagen de TC en la semana 7. [Figura 6b](#) confirma estos procesos de bioresorción en ratas. A la semana del implante el dispositivo mantiene su forma y el contacto con el corazón también permanece intacto. Se produce cierta reducción de tamaño debido a la reabsorción, como se ve en la imagen tomada a las 2 semanas, pero el dispositivo mantiene su conexión con el corazón. A las 4 semanas, el tejido fibrótico envuelve la bobina Rx disminuida y el electrodo de extensión y el dispositivo se desacopla por completo del corazón. Este tejido fibrótico limita el acceso por difusión de los biofluidos a la superficie de los materiales biorreabsorbibles, lo que reduce las tasas de reacciones químicas que conducen a [la biorreabsorción 41-43](#). Las imágenes de dispositivos explantados a las semanas 1, 3, 5 y 7 brindan información adicional sobre la reabsorción de la bobina Rx implantada a lo largo del tiempo ([Figura complementaria 15](#)). El dispositivo se disuelve en gran medida en 3 semanas y los residuos restantes desaparecen por completo después de 12 semanas. En general, la estructura del marcapasos se encoge y colapsa con el tiempo para reabsorberse en los tejidos y biofluidos circundantes como mecanismo de autoeliminación del dispositivo.

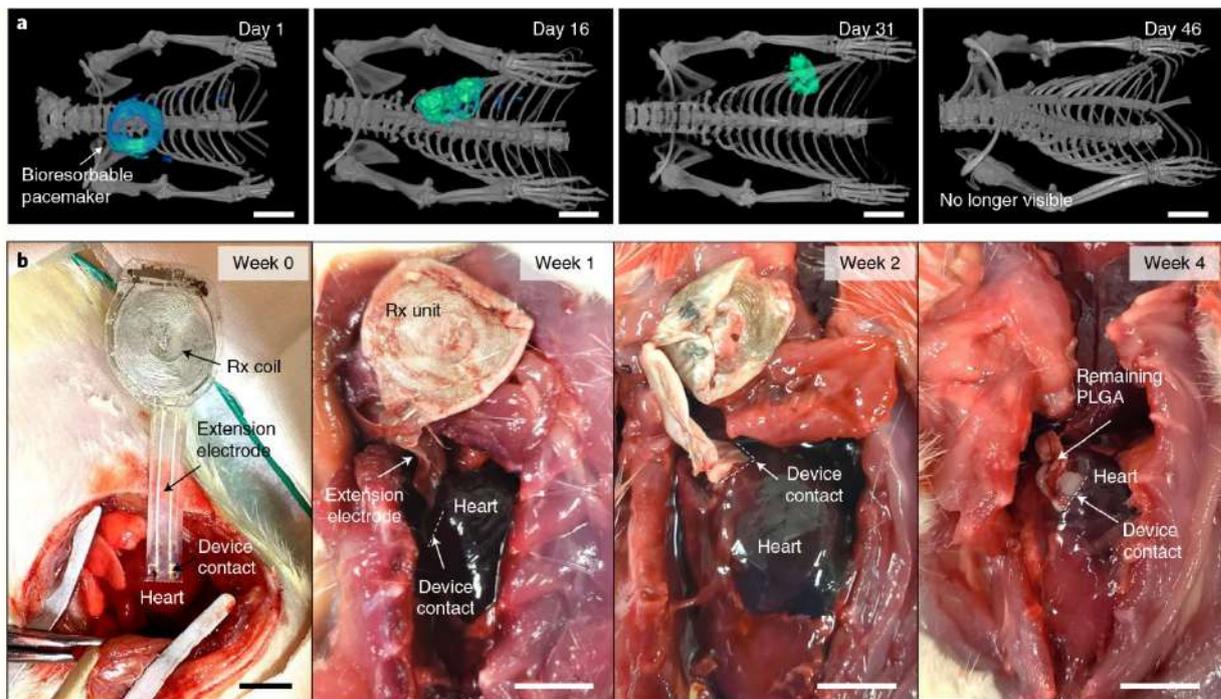


Figura 6 |

Estudios de biorreabsorción del marcapasos cardíaco sin cables.

a, Imágenes de TC renderizadas en tres dimensiones de ratas recolectadas durante 7 semanas después de la implantación de marcapasos cardíacos biorreabsorbibles. Las imágenes indican la desaparición paulatina de los dispositivos hasta una etapa en la que ya no son visibles el día 46. Barras de escala, 10 mm. $n = 3$ animales biológicamente independientes. **b**, Imágenes de dispositivos implantados en un modelo de rata en diferentes etapas de biorreabsorción en el transcurso de 4 semanas. Los resultados revelan los mecanismos de biorreabsorción del dispositivo tras un periodo terapéutico. Barras de escala, 5 mm. $n = 3$ animales biológicamente independientes.

El examen histológico del tejido miocárdico cerca del sitio de inserción del marcapasos hasta 6 semanas después de la implantación proporciona evidencia de la naturaleza biocompatible del dispositivo, sus materiales constituyentes y los productos de su disolución. En los puntos finales de 0, 3 y 6 semanas después de la implantación, el análisis histológico mediante la tinción tricrómica de Masson cuantifica el volumen de miocardio, tejido fibrótico y espacio intersticial en el tejido ventricular transmural cerca del sitio de conexión del dispositivo ([Figura 7a](#)). Las imágenes de secciones transversales teñidas revelan una estructura de tejido cardíaco normal con fibrosis restringida a los límites exteriores del epicardio en el punto de contacto del dispositivo, como se esperaba. El análisis cuantitativo no revela cambios significativos en la composición de la pared

miocárdica 3 semanas después del implante ($P < 0,05$) (Figura 7b). Seguimiento de los pesos de los animales después de la implantación (figura 7c) muestra reducciones inmediatas en el postoperatorio, como se prevé para cualquier cirugía mayor. Posteriormente, los pesos se normalizan a los valores preoperatorios y aumentan gradualmente con el tiempo, también como se esperaba. Estos resultados, junto con los hallazgos informados anteriormente, proporcionan una fuerte evidencia de la biocompatibilidad del sistema.

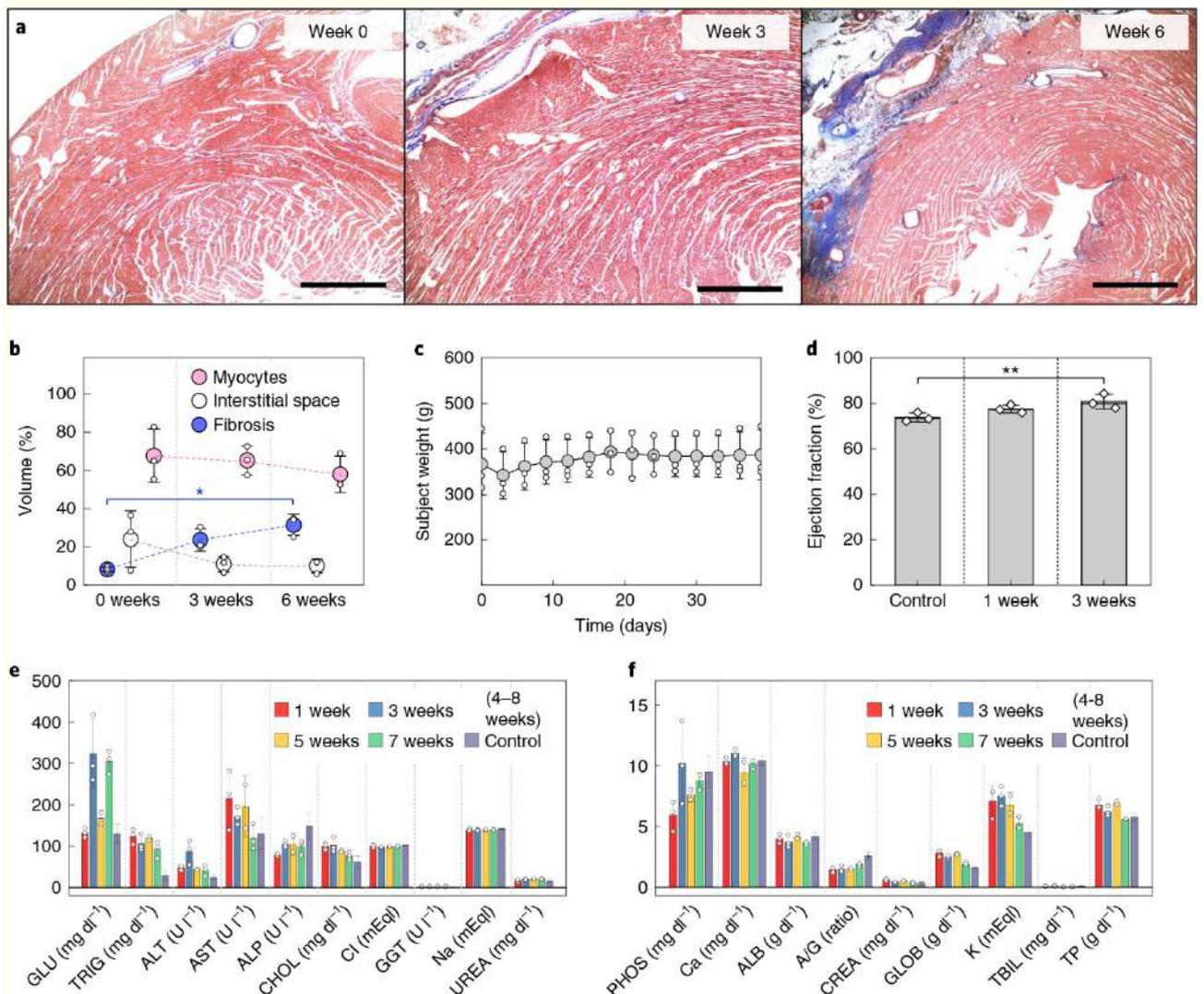


Figura 7 |

Estudios de biocompatibilidad y toxicidad de un marcapasos cardíaco bioabsorbible sin cables.

a, Imagen representativa de la tinción tricrómica de Masson de un área transversal del ventrículo izquierdo anterior de una rata (izquierda) sin (0 semanas) y con un dispositivo implantado después de (medio) 3 semanas y (derecha) 6 semanas cerca

del sitio de implantación. $n = 3$ animales por grupo examinados en tres experimentos independientes. Barras de escala, 1 mm. **b**, Volumen porcentual de miocitos (rosa), espacio intersticial (blanco) y fibrosis (azul) en cortes transversales cardíacos transmural de ratas sin implante, 3 semanas y 6 semanas después de la implantación. Prueba de Kruskal-Wallis: espacio intersticial: $H(2)$, 0,08889, $P = 0,9929$; fibrosis: $H(2)$, 6,489, $P = 0,0107$; miocitos: $H(2)$, 5,956, $P = 0,0250$. Prueba de comparación múltiple de Dunn a un nivel de significación de 0,05, $P = 0,0338$. $n = 3$ animales biológicamente independientes por grupo. **c**, Los pesos de los animales medidos cada 3 días después de la cirugía muestran una disminución inicial, como se esperaba después de una cirugía mayor, pero aumentan apropiadamente con la edad, como se esperaba en animales sanos. $n = 3$ animales biológicamente independientes por grupo. **d**, la ausencia de cambios significativos en la fracción de eyección en ratas antes de la implantación del dispositivo (control) y 1 y 3 semanas después de la implantación demuestra la preservación de la función cardíaca mecánica (datos apareados; prueba de Friedman: $\chi^2(2) = 2.667$, $p = 0,3611$. Prueba de comparación múltiple de Dunn a un nivel de significación de 0,05). $n = 3$ animales biológicamente independientes. **e,f**, El análisis de los recuentos sanguíneos completos y la química sanguínea de ratas con y sin implante de dispositivo revela el mantenimiento de una fisiología saludable general en los animales. *norte* = 3 animales biológicamente independientes. Los datos de control fueron proporcionados por Charles River Laboratories. GLU, glucosa; TRIG, triglicéridos; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato transaminasa, ALP, fosfatasa alcalina; CHOL, colesterol; Cl, cloruro; GGT, gamma-glutamyl transferasa; Na, sodio; UREA, urea; PHOS, fósforo; Ca, calcio; ALB, albúmina; A/G, albúmina/globulina; CREA, creatinina; GLOB, globulina; K, potasio; TBIL, bilirrubina total; TP, proteína total. **b-f**, Los datos se presentan con barras de error como medias \pm sd

Los ecocardiogramas producen contornos dinámicos en tiempo real de las paredes del corazón para medir la morfología del miocardio y varios parámetros hemodinámicos. Los ecocardiogramas recolectados a las 0, 1 y 3 semanas después de la implantación del dispositivo no muestran evidencia de diferencias en la fracción de eyección ([figura 7d](#)) u otros parámetros hemodinámicos (volumen diastólico, diámetro diastólico, acortamiento fraccional, volumen sistólico, diámetro sistólico, gasto cardíaco) ([Fig. 16 complementaria](#)) entre estos puntos de tiempo. Los resultados indican que el dispositivo implantado afecta insignificamente la función mecánica nativa del corazón. Para evaluar el nivel de inflamación en el corazón después de la cirugía a tórax abierto y la implantación de un marcapasos, empleamos inmunohistoquímica para visualizar la inmunorreactividad del marcador de panleucocitos CD45 en el miocardio en los puntos finales de 0 (control), 3 y 6 semanas ([Suplementario figura 17](#)). La cuantificación de la inmunorreactividad de CD45 en el tejido

ventricular transmural cerca del sitio de conexión del dispositivo no muestra una diferencia significativa en la frecuencia de CD45 +después de la implantación del marcapasos, lo que indica que el marcapasos y la cirugía de implantación asociada no provocan una respuesta inflamatoria.

Los resultados de las pruebas de serología brindan una comprensión integral del estado de salud de las ratas con marcapasos implantados a medida que los dispositivos se reabsorben ([figura 7e,F](#)). Los niveles sanguíneos de enzimas y electrolitos, como indicadores de enfermedades específicas de órganos, se encuentran dentro de los intervalos de confianza de los valores de control. Específicamente, los niveles normales de alanina aminotransferasa, colesterol y triglicéridos, fósforo y nitrógeno ureico, calcio, albúmina y proteínas totales respectivamente indican la ausencia de trastornos en el tejido hepático, cardíaco, renal, óseo y nervioso, así como una buena salud general. En conjunto, estos resultados histológicos, ecocardiográficos, inmunohistoquímicos y serológicos ilustran que la implantación y la reabsorción de nuestro marcapasos biorreabsorbible no afectan la fisiología natural del sistema corporal.

[lr:](#)

Discusión

Los estudios informados aquí establecen una clase de marcapasos cardíaco temporal biorreabsorbible y sin cables y demuestran su eficacia en una serie completa de modelos de animales pequeños y grandes. Las composiciones de materiales y las opciones de diseño respaldan las características de rendimiento eléctrico necesarias para las aplicaciones de estimulación cardíaca temporal en una plataforma delgada y flexible. Los plazos para un funcionamiento estable y una biorresorción completa se pueden adaptar a plazos terapéuticos específicos. Este dispositivo miniaturizado recibe comandos de control y potencia a través de transferencia de potencia inductiva inalámbrica. Este esquema evita la necesidad de baterías y su masa, volumen físico y materiales constituyentes

peligrosos asociados. Estos dispositivos completamente implantados también minimizan las complicaciones asociadas con infecciones al eliminar cualquier hardware percutáneo, y requisitos de derivación para la eliminación del dispositivo secundario por autoeliminación mediante biorresorción. Aunque la aplicación evaluada en esta serie de experimentos aborda principalmente la necesidad de estimulación epicárdica temporal sin cables, las versiones futuras tienen el potencial para aplicaciones transvenosas de estimulación temporal sin cables en pacientes con bloqueo AV debido a miocarditis, o estimulación antitaquicárdica en pacientes con fibrilación auricular asociada. con cirugía cardíaca. Las direcciones prometedoras para futuras investigaciones también incluyen la incorporación de capacidades de marcapasos multisitio utilizando diferentes frecuencias de RF, la introducción de materiales sensibles al estímulo para el control activo de los procesos de degradación Aunque la aplicación evaluada en esta serie de experimentos aborda principalmente la necesidad de estimulación epicárdica temporal sin cables, las versiones futuras tienen el potencial para aplicaciones transvenosas de estimulación temporal sin cables en pacientes con bloqueo AV debido a miocarditis, o estimulación antitaquicárdica en pacientes con fibrilación auricular asociada. con cirugía cardíaca. Las direcciones prometedoras para futuras investigaciones también incluyen la incorporación de capacidades de marcapasos multisitio utilizando diferentes frecuencias de RF, la introducción de materiales sensibles al estímulo para el control activo de los procesos de degradación Aunque la aplicación evaluada en esta serie de experimentos aborda principalmente la necesidad de estimulación epicárdica temporal sin cables, las versiones futuras tienen el potencial para aplicaciones transvenosas de estimulación temporal sin cables en pacientes con bloqueo AV debido a miocarditis, o estimulación antitaquicárdica en pacientes con fibrilación auricular asociada. con cirugía cardíaca. Las direcciones prometedoras para futuras investigaciones también incluyen la incorporación de capacidades de marcapasos multisitio utilizando diferentes frecuencias de RF, la introducción de materiales sensibles al estímulo para el control activo de los procesos de degradación o estimulación antitaquicárdica en pacientes con fibrilación auricular asociada a

cirugía cardíaca. Las direcciones prometedoras para futuras investigaciones también incluyen la incorporación de capacidades de marcapasos multisitio utilizando diferentes frecuencias de RF, la introducción de materiales sensibles al estímulo para el control activo de los procesos de degradación o estimulación antitaquicárdica en pacientes con fibrilación auricular asociada a cirugía cardíaca. Las direcciones prometedoras para futuras investigaciones también incluyen la incorporación de capacidades de marcapasos multisitio utilizando diferentes frecuencias de RF, la introducción de materiales sensibles al estímulo para el control activo de los procesos de degradación⁴⁴ y la integración de sensores para operación en lazo cerrado.

[Ir:](#)

Métodos

Preparación de componentes biorreabsorbibles e integración en marcapasos cardíacos sin plomo y sin batería.

El corte por láser definió las estructuras de la bobina de RF de Mg (grosor de 50 μm , materiales de la solución) sobre sustratos temporales de poli(dimetilsiloxano) (PDMS, 9:1). Una capa pulverizada de W (grosor, 700 nm) depositada en la bobina de Mg mejora el contraste en las imágenes de TC para permitir la obtención de imágenes no invasivas del proceso de biorresorción. La bobina de RF W/Mg de doble capa se transfirió a un sustrato de PLGA (láctido:glicólido 65:35, Sigma-Aldrich) para servir como antena receptora para la unidad de recolección de energía. Difusión en estado sólido de boro (horno tubular a 1050 °C con flujo de N_2) y fósforo (horno tubular a 1000 °C con flujo de N_2) a través de una máscara fotolitográficamente definida de SiO_2 formado por deposición de vapor químico mejorado con plasma produjo diodos PIN RF con NM de Si monocristalino derivados de una oblea aislante de Si-on (silicio superior, espesor ~ 320 nm, tipo p; Soitec). La eliminación del óxido enterrado por inmersión en ácido fluorhídrico permitió la liberación y transferencia de impresión de Si NM en una capa de sacrificio de poli(dianhídrido piromelítico co-4,4'-oxidianilina) diluido (DPI,

~200 nm) en una película de poli(metacrilato de metilo) (~ 300 nm) en una oblea de silicio. El patrón fotolitográfico y el grabado de iones reactivos determinaron las dimensiones laterales de los NM de Si dopados para su integración en los diodos PIN. Los procedimientos de despegue aplicados con Mg depositado por evaporación de haz de electrones (espesor, ~300 nm; Kurt J. Lesker Co.) definieron los contactos eléctricos. La fundición por rotación de una capa superior de DPI y el grabado en seco a través del DPI subyacente y el poli(metacrilato de metilo) para definir un diseño de malla abierta, seguido de la inmersión en acetona, liberó los diodos PIN y permitió su transferencia al sustrato PLGA (espesor, ~50 micras). El grabado iónico reactivo con oxígeno eliminó las capas de DPI durante y después de la impresión por transferencia. Finalmente, los componentes biorreabsorbibles (bobina de RF y diodo PIN) se recolectaron en un sustrato de PLGA y se interconectaron eléctricamente con una pasta W conductora biodegradable.¹⁸ _ Cubrir las bobinas con PLGA y apilar el sistema produjo una estructura compacta de doble bobina con aberturas para interconexiones. Finalmente, cortar con láser un trozo de lámina de Mg (grosor, 50 μm) en electrodos de 150 μm de ancho e incrustarlos en PLGA produjo una extensión eléctrica a las almohadillas para la interfaz del tejido cardíaco.

Distribución del campo eléctrico en el tejido cardíaco.

El análisis de elementos finitos se implementó en el software comercial COMSOL 5.2a utilizando el módulo de corriente eléctrica (Guía del usuario del módulo AC/DC) para determinar la distribución del campo eléctrico en el tejido cardíaco para voltajes aplicados a electrodos de Mg de 50 μm de espesor. La ecuación diferencial parcial para la corriente es

$$\nabla \cdot J = q_j$$

(1)

donde Q_j es la fuente de corriente y J es la corriente definida como $J = \sigma E$. El campo eléctrico viene dado por $E = -\nabla V$, donde σ es la conductividad eléctrica y V es el potencial eléctrico en

los electrodos. El volumen efectivo, es decir, el volumen con un campo eléctrico $>100 \text{ mV mm}^{-1}$ ([Figura 2b,c](#))—eraC—se determinó a partir de una integral triple (integración de volumen) sobre tejido cardíaco en el estudio paramétrico para la separación de electrodos (0,1–5,0 mm) y el voltaje aplicado (0,5–2,5 V). Las almohadillas de electrodos y el tejido cardíaco se modelaron utilizando elementos tetraédricos de cuatro nodos. Se realizaron pruebas de convergencia en el tamaño de la malla para garantizar la precisión. El número total de elementos en los modelos fue de ~ 400.000 . Las propiedades del material utilizadas en la simulación fueron $\epsilon_{\text{Mg}} = 1$, $\sigma_{\text{Mg}} = 2,25 \times 10^7 \text{ S m}^{-1}$ para Mg y $\epsilon_{\text{corazón}} = 8 \times 10^6$, $\sigma_{\text{corazón}} = 0,1 \text{ S m}^{-1}$ para tejido cardíaco [45-47](#).

Simulación de características mecánicas.

Se utilizó el software comercial FEA (ABAQUS, Analysis User's Manual 2016) para estudiar los comportamientos mecánicos de los electrodos de Mg flexibles después de deformaciones de relevancia fisiológica, es decir, aquellas asociadas con la superficie del corazón. El electrodo puede sufrir una compresión de hasta $\sim 20\%$ antes de que la tensión en la capa de metal alcance la tensión de fluencia ($0,6\%$) e inicie la deformación plástica ([Datos extendidos Fig. 3](#)). El PLGA fue modelado por elementos de hexaedro (C3D8R) mientras que la capa delgada de Mg ($50 \mu\text{m}$) fue modelada por elementos de capa (S4R). El tamaño mínimo del elemento fue $1/8$ del ancho de los cables de Mg ($300 \mu\text{m}$), lo que aseguró la convergencia de la malla y la precisión de los resultados de la simulación. El módulo de elasticidad (E) y la relación de Poisson (ν) utilizados en el análisis fueron $E_{\text{Mg}} = 45 \text{ GPa}$, $\nu_{\text{Mg}} = 0,35$, $E_{\text{PLGA}} = 16 \text{ MPa}$ y $\nu_{\text{PLGA}} = 0,5$.

Simulación electromagnética.

El paquete de software comercial ANSYS HFSS (ANSYS) se utilizó para realizar FEA electromagnético para (1) determinar la inductancia, el factor Q y los parámetros de dispersión S_{11} y S_{21} de las bobinas Rx implantables biorreabsorbibles de doble capa de diámetro exterior 8, 12, 18 y 25 mm y su correspondiente bobina Tx correspondiente del mismo diámetro; y (2) cuantificar la influencia del tamaño de la bobina Rx y Tx en la eficiencia de

transferencia de energía y el voltaje de salida. Las bobinas del receptor de 8, 12, 18 y 25 mm de diámetro exterior están sintonizadas para operar a una frecuencia resonante f de 17,3, 13,91, 8,03 y 4,24 MHz, respectivamente, donde el factor Q es máximo ([Datos extendidos Fig. 4](#) y [la figura complementaria 7b](#)). Se usaron puertos agrupados para obtener el parámetro de dispersión S_{nm} ([Fig. 7a complementaria](#)) y la impedancia del puerto Z_{nm} de las bobinas Rx y Tx. Se adoptaron una malla adaptativa (elementos de tetraedro) y un límite de radiación esférico (radio, 1000 mm) para garantizar la precisión computacional. Inductancia (L) y Q ([Datos extendidos Fig. 4](#) y [la Fig. 7b complementaria](#)), se obtuvieron para todas las bobinas como $L_n = \text{Im}\{Z_{nm}\}/(2\pi f)$ y $Q_n = |\text{Im}\{Z_{nm}\}/\text{Re}\{Z_{nm}\}|$, donde $\text{Re}\{Z_{nm}\}$, $\text{Im}\{Z_{nm}\}$ y f representan las partes real e imaginaria de Z_{nm} y la frecuencia de trabajo, respectivamente. La eficiencia de transferencia de potencia η está relacionada con la magnitud del parámetro de dispersión S_{21} como ⁴⁸

$$\eta = |S_{21}|^2 \times 100 \% \quad (2)$$

y el voltaje de salida V se puede calcular como

$$V = S_{21} V_s \sqrt{\frac{R_L}{R_s + R_L}} \quad (3)$$

donde V_s y R_s son el voltaje de entrada y la resistencia, respectivamente, en la fuente y R_L es la resistencia de la carga en la bobina Rx. La relación entre la eficiencia de transferencia de energía y la distancia de trabajo se calculó para una separación de 1 a 30 mm ([Fig. 7d complementaria](#)) entre las bobinas Rx y Tx en los cuatro escenarios; de manera similar, la relación entre el voltaje/potencia de salida y la distancia de trabajo obtenida se muestra en [Figura 4e, F.F.](#) La constante dieléctrica (ϵ) y la conductividad eléctrica (σ) utilizadas en el modelo son $\epsilon_{Mg} = 1$, $\sigma_{Mg} = 2,25 \times 10^7 \text{ S m}^{-1}$ para trazas de bobina de Mg en las bobinas Rx; y $\epsilon_{Cu} = 1$, $\sigma_{Cu} = 5,8 \times 10^7 \text{ S m}^{-1}$, $\delta_{Cu} = 0$ para trazas de Cu en las

bobinas Tx. Por último, se calculó el SAR, una medida de la absorción de energía de radiofrecuencia en el cuerpo, para un ratón con un implante Rx de 25 mm de diámetro en una jaula de plástico con una antena Tx de alambre de cobre de doble bucle (AWG 12) que funciona a 13,56 MHz ([Figura complementaria 10](#)). El cuerpo elipsoide de malla de ratón simplificado con ejes principales (medios) de 8, 14 y 52 mm ([Fig. 11 complementaria](#)) se utilizó para demostrar que SAR estaba muy por debajo de las pautas de seguridad de exposición a RF ³⁷. Los parámetros ϵ , σ y densidad (ρ) utilizados en el modelo de ratón son $\epsilon_{\text{Mouse}} = 40$, $\sigma_{\text{Mouse}} = 0,5 \text{ S m}^{-1}$ y $\rho_{\text{Mouse}} = 1000 \text{ kg m}^{-3}$.

animales

Todos los procedimientos con animales se realizaron de acuerdo con los estándares y protocolos éticos (ratón: A367; rata: A364; conejo: A327) aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad George Washington, y de conformidad con las sugerencias del panel de Eutanasia de la Asociación Médica Veterinaria Estadounidense y Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. El mapeo óptico se realizó en ratones ex vivo (15–30 semanas de edad; cepa de fondo C57BL/6; macho y hembra; $n = 3$) y corazones de conejo (12–24 meses de edad; cepa de Nueva Zelanda; hembra; $n = 2$). Para los estudios in vivo, se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos y hembras adultas ($n = 25$) (Hilltop Animals).

Preparación de corazones de ratón y conejo para mapeo óptico.

Los ratones fueron anestesiados con vapores de isoflurano. Los conejos fueron anestesiados usando una mezcla de 50 mg kg^{-1} de ketamina y 10 mg kg^{-1} de xilazina. Se realizó el siguiente procedimiento para corazones de ratón y de conejo: se confirmó el cese del dolor mediante un pellizco en el dedo del pie, se extirpó rápidamente el corazón y se canuló la aorta en solución cardiopléjica. Luego, el corazón se colocó en un sistema Langendorff de presión constante donde la solución perfundida era una solución de Tyrode modificada (NaCl 128,2 mM, KCl 4,7 mM, MgCl_2 1,05 mM, CaCl_2 1,3 mM, NaH_2PO_4 1,19 mM, NaHCO_3 ,

glucosa 11,1 mM), que se mantuvo a 37 °C y se burbujeó con 95 % O₂ / 5 % CO₂. La presión del corazón se mantuvo entre 60 y 80 mmHg durante todo el experimento. Las señales de ECG de campo lejano se adquirieron utilizando el software LabChart (ADInstruments) con dos electrodos de detección y un electrodo de tierra colocados en el baño alrededor del corazón.

Preparación de cortes de corazón ventricular humano para mapeo óptico.

Toda la adquisición, preparación y experimentos de tejido se realizaron de acuerdo con los protocolos aprobados por la Junta de Revisión Institucional (IRB) de la Universidad George Washington y las pautas internacionales para el bienestar humano. Los corazones humanos de donantes rechazados para trasplante de órganos se adquirieron de la Comunidad Regional de Trasplantes de Washington como tejido descartado no identificado con la aprobación del IRB de la Universidad George Washington. Se crearon cortes de corazón ventricular humano de acuerdo con los métodos descritos previamente ⁴⁹. A continuación, los cortes de corazón se transfirieron y se colocaron en un sistema perfundido con solución de Tyrode modificada (NaCl 140 nM, KCl 4,5 mM, glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, pH 7,4), que se mantuvo a 37°C. °C y se burbujeó con O₂.

Mapeo óptico.

El mapeo óptico se realizó como se detalló previamente ⁴⁹. En resumen, los métodos de mapeo óptico involucraron lo siguiente: el movimiento mecánico de la rebanada se detuvo usando blebbistatina (5–10 μM), un desacoplador electromecánico. El tejido se tiñó con di-4-ANEPPS (125 nM), un tinte fluorescente sensible al voltaje, para el mapeo óptico de los cambios de voltaje en el potencial de membrana. Las señales se registraron a 1–2 kHz usando una cámara CMOS de alta velocidad con un sistema de adquisición MICAM Ultima (SciMedia). El electrodo del marcapasos bioabsorbible se colocó encima del corte en la zona central. Usando un generador de funciones, la frecuencia (~ 10 MHz) y la duración de la estimulación (1–5 ms) se configuraron para que coincidieran

con la configuración del dispositivo para la transferencia de energía inductiva inalámbrica. Para corazones de ratón y conejo, la captura del latido del corazón se verificó mediante medición de ECG de campo lejano y la dinámica espaciotemporal de la activación del potencial transmembrana se registró mediante mapeo óptico. Para la inducción del bloqueo AV en el corazón del ratón, se realizó una reperfusión isquémica hasta la confirmación del bloqueo AV de segundo grado por ECG. Para cortes de corazón humano, la captura se verificó mediante potenciales de acción ópticos evocados.

Procesamiento de datos de mapeo óptico.

Las señales ópticas se procesaron utilizando el software MATLAB personalizado (RHYTHM) que está disponible gratuitamente en <https://github.com/optocardiography>. Cada píxel se filtró espacialmente con un contenedor promedio uniforme de 3×3 . Se utilizó un filtro de respuesta de impulso finito para filtrar cada secuencia temporal con una frecuencia de corte de 100 Hz. La desviación de la línea de base se eliminó mediante la resta de polinomios y se normalizó la magnitud de la señal. Los tiempos de activación a través de la membrana se determinaron por el tiempo en el que se produjo el cambio positivo máximo de voltaje (dV/dt_{max}) para los potenciales de acción ópticos registrados.

Implantación de marcapasos en ratas.

Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general utilizando vapor de isoflurano inhalado (1-3%). Durante la cirugía, la ventilación de las ratas fue proporcionada por un ventilador para animales pequeños VentElite (aparato de Harvard). El corazón se expuso mediante toracotomía izquierda y los electrodos del marcapasos se implantaron en la superficie miocárdica del ventrículo izquierdo con sutura de polipropileno monofilamento no absorbible 6-0 (Ethicon, 8705H). El receptor del marcapasos se colocó dentro del bolsillo subcutáneo en la superficie ventral de la rata. La cavidad torácica y el músculo se cerraron con sutura PGA absorbible 4-0 (Oasis, MV-J451-V) y, posteriormente, se cerró la piel con sutura de nailon no absorbible 4-0 (Oasis, MV-1629-V). Los marcapasos se probaron al final del procedimiento para verificar su función y confirmar la colocación adecuada. A

continuación, se quitó la anestesia general a los animales y se les permitió recuperarse. Después de la cirugía se brindó un control y atención postoperatorios apropiados. Para la analgesia, una dosis intraperitoneal de buprenorfina ($0,5-1,0 \text{ mg kg}^{-1}$) se administró antes de la incisión y una vez cada 12 h durante las 48 h posteriores a la cirugía.

Estimulación crónica in vivo.

Los marcapasos en todos los animales se probaron diariamente después del procedimiento. Cada día, los animales fueron anestesiados con vapor de isoflurano inhalado (2-3%). La antena Tx se colocó paralela al receptor del dispositivo implantado, para alimentar el marcapasos y estimular el corazón. Las frecuencias de estimulación del marcapasos se ajustaron de manera que la frecuencia de estimulación fuera mayor que la del ritmo intrínseco del corazón. El ECG de tres derivaciones se monitorizó mediante electrodos de aguja subdérmicos en la configuración de la derivación I (electrodo positivo en la extremidad anterior derecha, electrodo negativo en la extremidad anterior izquierda, electrodo de tierra en la extremidad posterior) utilizando un sistema de adquisición de datos PowerLab con el software LabChart (ADInstruments). La frecuencia cardíaca se calculó a partir del intervalo R-R asociado al ECG. Las pruebas diarias continuaron de la misma manera hasta que el marcapasos no pudo capturar el corazón.

Funcionamiento inalámbrico del marcapasos bioabsorbible.

Se utilizó un sistema RF comercial (Neurolux, Inc.) para suministrar energía de forma inalámbrica al marcapasos cardíaco biorreabsorbible para la estimulación de todo el corazón. El sistema incluía lo siguiente: (1) una computadora portátil con software personalizado (Neurolux, Inc.) para controlar y comandar el centro de datos, (2) una caja de control de distribución de energía para suministrar energía inalámbrica y comunicarse con los dispositivos a través de entradas TTL interactivas, (3) una caja sintonizadora de antena para maximizar la transferencia de energía y hacer coincidir la impedancia de la fuente y la antena y

(4) una jaula cerrada con diseños de antena de cuadro personalizables para el funcionamiento in vivo de los dispositivos.

Control de peso, tinción tricrómica de Masson e inmunohistoquímica.

Los dispositivos se implantaron en ratas adultas Sprague-Dawley machos y hembras. Los animales se pesaron cada 3 días para controlar su peso después de la cirugía ($n = 3-6$ animales independientes). Se analizaron los corazones de animales sin dispositivos implantados (control) y con dispositivo implantado durante 3 y 6 semanas ($n = 3$ animales biológicamente independientes por grupo). Los animales fueron sacrificados usando vapor de isoflurano al 5% a 2 ml min^{-1} flujo de oxígeno con una máquina de anestesia EZ (EZ Systems, Inc.) hasta la pérdida del conocimiento. Una vez que se confirmó el cese del dolor mediante un pellizco en el dedo del pie, se extirpó el corazón para la eutanasia mediante exanguinación. Los corazones extirpados se canularon inmediatamente y se perfundieron retrógradamente, primero con solución cardiopléjica y luego con formalina tamponada neutra. Después de 24 h, los corazones se transfirieron a una solución de etanol al 70 % y se incluyeron en parafina. Las secciones transversales se sometieron a tinción tricrómica de Masson para evaluar la fibrosis o tinción inmunohistoquímica para visualizar la localización de CD45 + en el miocardio.

Para las muestras teñidas con tricrómico de Masson, se tomaron imágenes de las secciones transversales del ventrículo izquierdo anterior con un aumento de $\times 4$ usando un microscopio de luz EVOS XL (Thermo Fisher Scientific). Se utilizó un código MATLAB personalizado para cuantificar el porcentaje de volumen de miocitos, colágeno y espacio intersticial en estas imágenes. La región de interés se seleccionó a lo largo de la pared libre del ventrículo izquierdo cerca del sitio de implantación del dispositivo. Se realizó desconvolución de color para identificar píxeles rosas, azules y blancos, que representan miocitos, colágeno y espacio intersticial, respectivamente. El volumen porcentual que abarca cada una de estas estructuras se cuantificó calculando el

número relativo de píxeles por color en la región de interés seleccionada.

Para la inmunohistoquímica, las secciones se tiñeron utilizando el método complejo de peroxidasa/avidina-biotina. Brevemente, el procedimiento se realizó de la siguiente manera: las secciones se desparafinizaron con xileno y se deshidrataron con un gradiente de concentración de etanol. La recuperación del antígeno se realizó utilizando tampón citrato (pH 6,0) en una olla a presión durante 10 min. Los portaobjetos se lavaron tres veces con agua desionizada ultrapura (3 min por lavado). La actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó con solución BLOXALL (SP-6000, Vector Laboratories) durante 10 min. Los portaobjetos se lavaron nuevamente tres veces con H₂O desionizada ultrapura (3 min por lavado). Las muestras se bloquearon durante 30 minutos más con tampón de bloqueo de cabra normal (PBS, Triton X-100 al 0,15 %, BSA al 1 %, suero de cabra al 3 % (n.º 005000121, Jackson ImmunoResearch)) y se incubaron con el anticuerpo primario CD45 durante la noche a 4°C. °C (1:50; n.º ab10558, Abcam). A continuación, las muestras se lavaron una vez en PBS con Triton X-100 al 0,5 % y dos veces en PBS (3 min por lavado). Los portaobjetos se incubaron a temperatura ambiente con un anticuerpo secundario IgG anti-conejo de cabra biotinilado (1:500; n.º 65-6140, Invitrogen) durante 60 min y con un reactivo de complejo de avidina-biotina (ABC) (n.º PK-6100, Laboratorios de vectores) durante 30 min. Las muestras se enjuagaron tres veces en PBS (3 min por lavado) antes y después de la aplicación del reactivo ABC. El desarrollo cromogénico se logró utilizando el kit de sustrato de peroxidasa DAB (n.º SK-4100, Vector Laboratories). Las muestras se contrastaron con hematoxilina (n.º 6765007, Thermo Scientific) durante 10 min, se enjuagaron con agua del grifo hasta que quedaron incoloras y se deshidrataron en un gradiente creciente de etanol seguido de xileno. Los portaobjetos se montaron con medio de montaje DPX (n.º 13512, Electron Microscopy Sciences), y se tomaron imágenes cerca del sitio de implantación del marcapasos con un microscopio de campo claro (n.º DMi8, Leica Microsystems) en forma de mosaico a ×20 y ×40 aumento utilizando el software Leica Application Suite (LAX) X (Leica Microsystems). CD45 y las imágenes cerca del sitio de implantación del marcapasos se

tomaron con un microscopio de campo claro (n.º DMi8, Leica Microsystems) en forma de mosaico con un aumento de $\times 20$ y $\times 40$ utilizando el software Leica Application Suite (LAX) X (Leica Microsystems). CD45 y las imágenes cerca del sitio de implantación del marcapasos se tomaron con un microscopio de campo claro (n.º DMi8, Leica Microsystems) en forma de mosaico con un aumento de $\times 20$ y $\times 40$ utilizando el software Leica Application Suite (LAX) X (Leica Microsystems). CD45⁺ las células se cuantificaron manualmente de manera ciega utilizando ImageJ (v.2.1.0, Institutos Nacionales de Salud). Cada celda contada se marcó de modo que ninguna celda se contara dos veces. Un código personalizado de MATLAB cuantificó el volumen del miocardio en cada imagen mediante desconvolución de color y calculó la frecuencia de células CD45⁺ mm⁻². Para determinar las diferencias estadísticas, se realizó un análisis de varianza unidireccional no paramétrico de Kruskal-Wallis con la prueba de Dunn para la comparación por pares en cada condición entre los criterios de valoración de 0 (control), 3 y 6 semanas con un nivel de significación de $P < 0,05$.

Evaluación de hematología y química sanguínea de ratas.

Todos los procedimientos siguieron los protocolos aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales de la Institución de la Universidad George Washington (IACUC). Se recolectó sangre de ratas adultas (hembras Sprague-Dawley, $n = 3$) con marcapasos biorreabsorbibles implantados mediante los procedimientos quirúrgicos mencionados anteriormente. En los puntos finales de 1, 3, 5 y 7 semanas, se recolectó sangre de los animales a través de la vena de la cola en K-EDTA y tubos de gel para hemogramas y análisis de química sanguínea, respectivamente. Charles River Laboratories realizó los ensayos.

Estudio de modelo canino in vivo.

Las perras sabuesas reproductoras jubiladas (de 1,2 a 3,5 años de edad, con un peso de 27 a 36 kg) utilizadas en este estudio se mantuvieron de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio publicada por los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH Publication no. 85-23, revisado en 1996) aprobado por la IACUC de la Universidad Northwestern. Antes de

la cirugía, todos los animales fueron premedicados con acepromazina ($0,01-0,02 \text{ mg kg}^{-1}$) e inducidos con propofol ($3-7 \text{ mg kg}^{-1}$). La anestesia general (inhhalada) se consiguió con isoflurano (1-3%) tras la intubación. La idoneidad de la anestesia se evaluó mediante pellizco del dedo del pie y reflejo palpebral. Se aplicaron electrodos de superficie a las extremidades y se registró un ECG continuo de seis derivaciones a una frecuencia de muestreo de 977 Hz (Prucka CardioLab). Se realizó una toracotomía lateral y se expuso el corazón mediante pericardiectomía. Los electrodos de marcapasos biorreabsorbibles implantados se suturaron a la superficie miocárdica del ventrículo derecho con suturas no reabsorbibles de monofilamento 4-0. Para las pruebas in vivo de operación inalámbrica de largo alcance, la toracotomía se cerró en cuatro capas (caja torácica, fascia profunda y músculos, tejido subcutáneo y piel). Se colocó un tubo torácico antes del cierre. Se evacuó el tórax de aire y líquido y se volvieron a expandir los pulmones. El tubo de tórax fue pinzado. La antena se aplicó a varias distancias del receptor y la duración del ciclo de estimulación seleccionada fue de 30 a 60 ms más corta que la duración del ciclo ventricular intrínseco. La captura ventricular efectiva fue confirmada por ECG de superficie. Al terminar la parte in vivo del estudio y después de confirmar un plano muy profundo de anestesia, se extrajo el corazón y se logró la eutanasia por desangrado.

Estudio de bioresorción in vivo.

Las ratas se anestesiaron durante la obtención de imágenes con un sistema de imágenes microCT preclínico (nanoScan PET/CT, Mediso-USA). Los datos se adquirieron con un aumento de $\times 2,2$ con un punto focal de $<60 \mu\text{m}$, agrupamiento de 1×4 y 720 vistas de proyección en un círculo completo, utilizando 70 kVp/240 μA y un tiempo de exposición de 300 ms. Los datos de proyección se reconstruyeron con un tamaño de vóxel de $68 \mu\text{m}$ (en todas las direcciones) y utilizando el software de retroproyección filtrado (filtro Butterworth) de Mediso. Se utilizó Amira 2020.1 (FEI Co.) para segmentar el dispositivo y el esqueleto, seguido de una representación 3D.

Análisis estadístico.

Los resultados se informan como media \pm 6 sd, a menos que se indique lo contrario. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando software estadístico (v.6.0, Statsoft) seguido de una prueba *t*. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$. Todos los experimentos se realizaron con al menos tres réplicas biológicas por condición. Para la histología cuantitativa y el análisis inmunohistoquímico, la significancia en las comparaciones de columnas se calculó con una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis junto con la prueba de comparación múltiple de Dunn a un nivel de significación de $P < 0,05$. Para los datos de ecocardiografía, la significación en las comparaciones de columna se calculó mediante una prueba de Friedman junto con la prueba de comparación múltiple de Dunn a un nivel de significación $dep < 0,05$.

Resumen de informes.

Más información sobre el diseño de la investigación está disponible en el Resumen de informes de investigación de Nature vinculado a este artículo.

[Ir:](#)

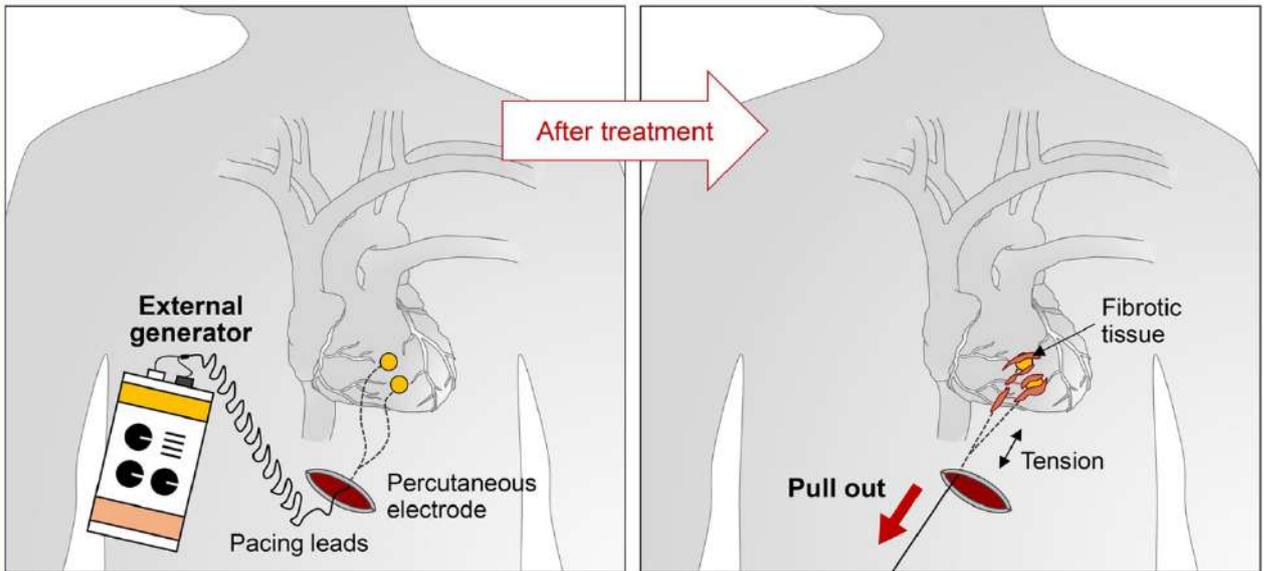
Datos extendidos

Datos extendidos Fig. 1 |

(a) Current clinical device

(i) Pacing via transcutaneous hardware

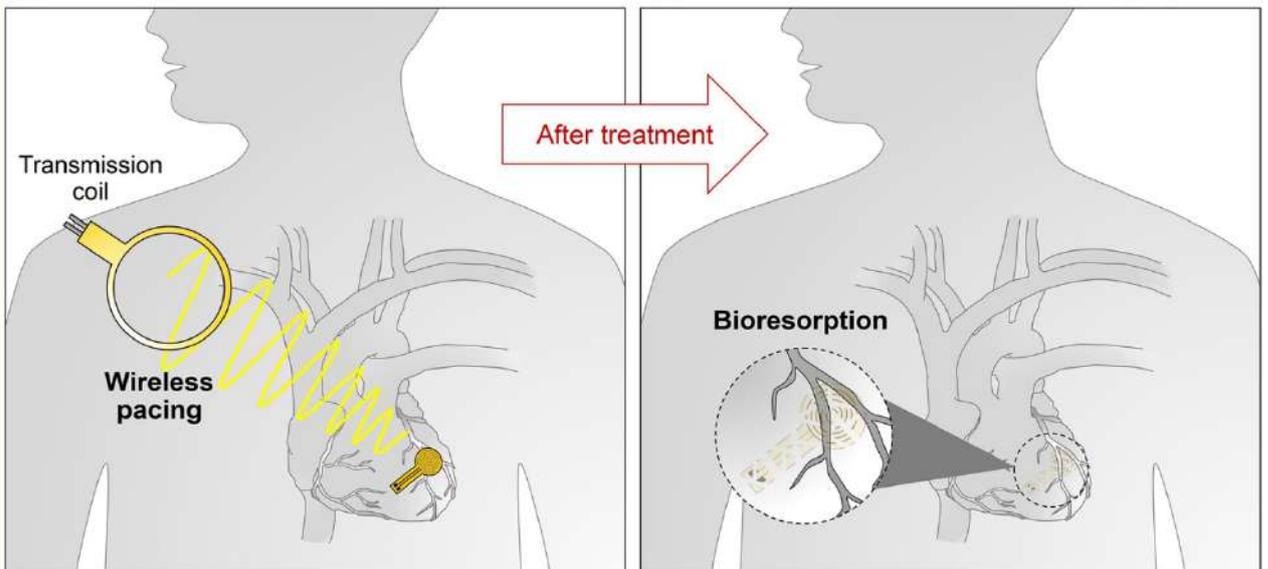
(ii) Risky removal surgery



(b) New device

(i) Wireless pacing

(ii) Bioresorption without removal surgery

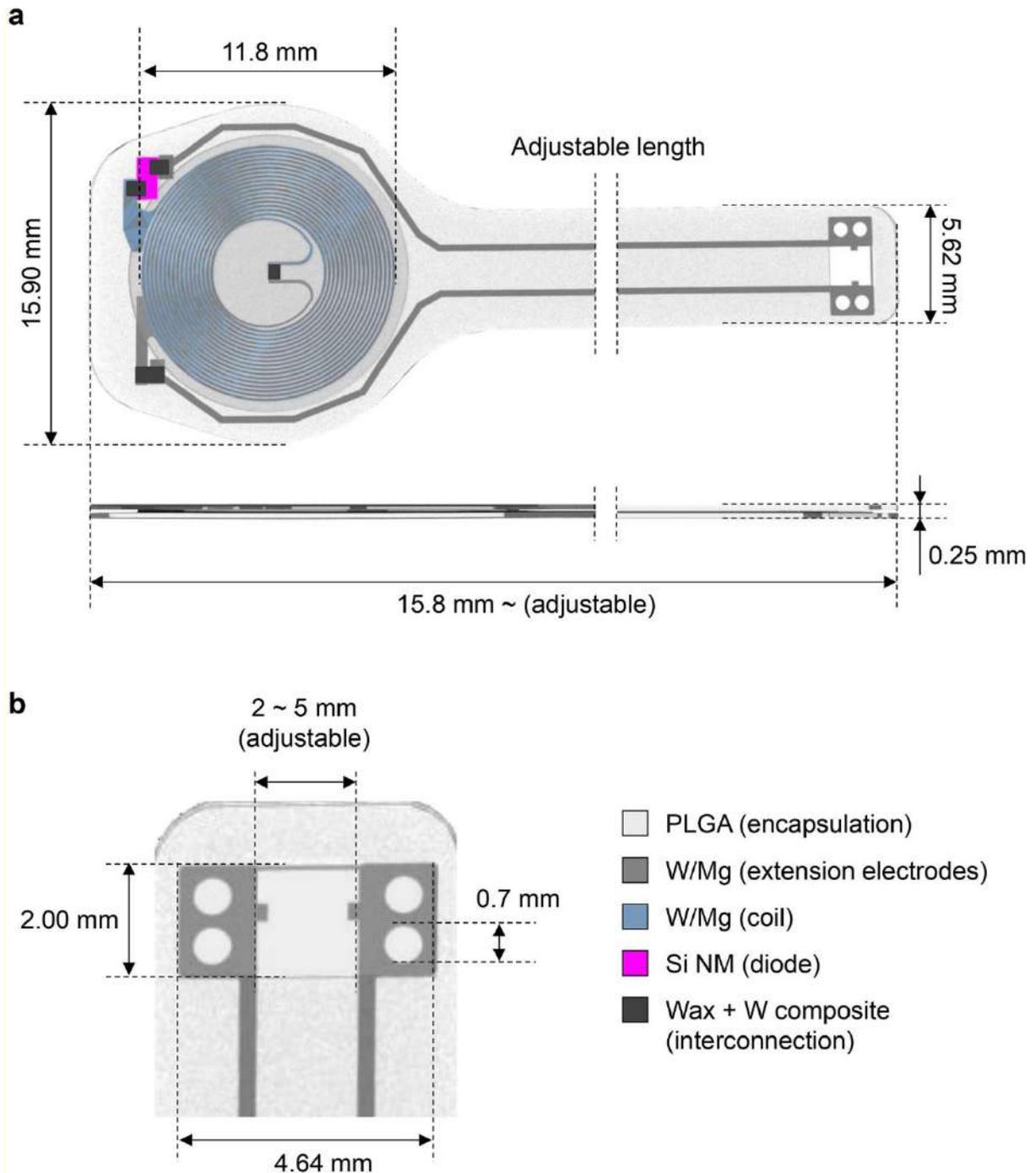


Ilustraciones que comparan escenarios de uso de marcapasos temporales convencionales y los dispositivos biorreabsorbibles, implantables, sin cables y sin batería que se informan aquí.

a, Ilustración esquemática que demuestra el enfoque clínico existente para el uso de marcapasos temporales convencionales. (i) Un generador externo se conecta a través de interfaces percutáneas cableadas a electrodos de marcapasos conectados al miocardio. Los cables transvenosos temporales se fijan al miocardio de forma

pasiva con dientes o de forma activa con tornillos extensibles/retráctiles. (ii) Los cables de estimulación pueden quedar envueltos en tejido fibrótico en la interfaz entre el electrodo y el miocardio, lo que aumenta el riesgo de daño y perforación del miocardio durante la extracción del cable. Como resultado, los cables epicárdicos temporales colocados en el momento de la cirugía a corazón abierto a menudo se cortan y se les permite retraerse para evitar el riesgo de extracción por tracción. **b**, El enfoque propuesto está habilitado únicamente por el dispositivo biorreabsorbible sin cables que se presenta aquí. (i) La estimulación eléctrica marca el ritmo del corazón a través de la transferencia de energía inalámbrica inductiva, según sea necesario durante el período posoperatorio. (ii) Después de la resolución de las necesidades de marcapasos o la inserción de un dispositivo permanente, el dispositivo implantado se disuelve en el cuerpo, eliminando así la necesidad de extracción.

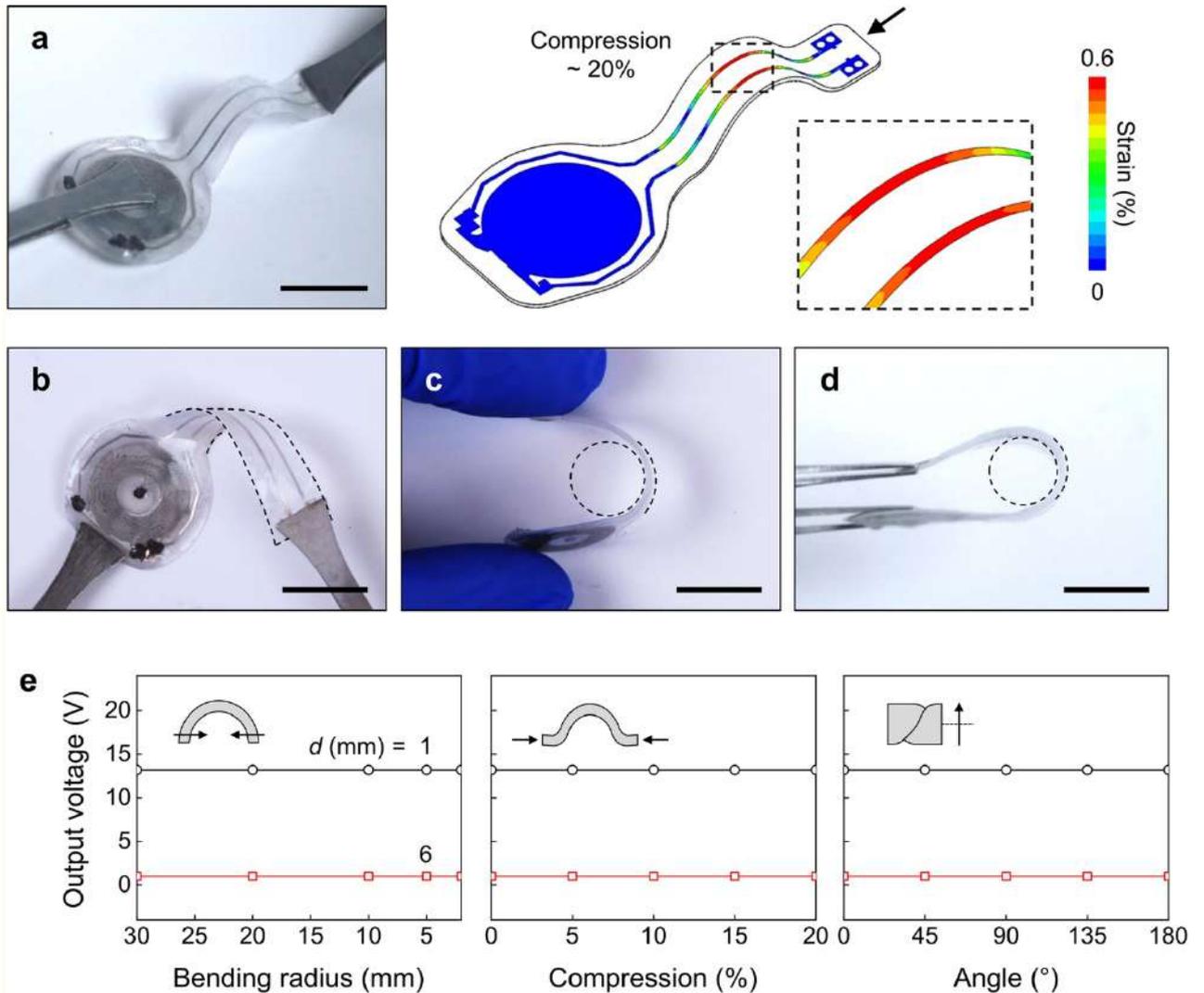
Datos extendidos Fig. 2 |



Diseño de marcapasos cardíaco biorreabsorbible, implantable, sin cables y sin batería.

a, Dimensiones del dispositivo: (superior) vista x,y; (abajo) vista x, z. La longitud mínima del dispositivo es de 15,8 mm. La longitud total se puede modificar para cumplir con los requisitos de la aplicación objetivo, simplemente cambiando la longitud del electrodo de extensión. **b**, Dimensiones de la almohadilla de contacto. El encapsulado PLGA cubre la superficie superior del electrodo de contacto para dejar expuesta solo la parte inferior del electrodo de contacto.

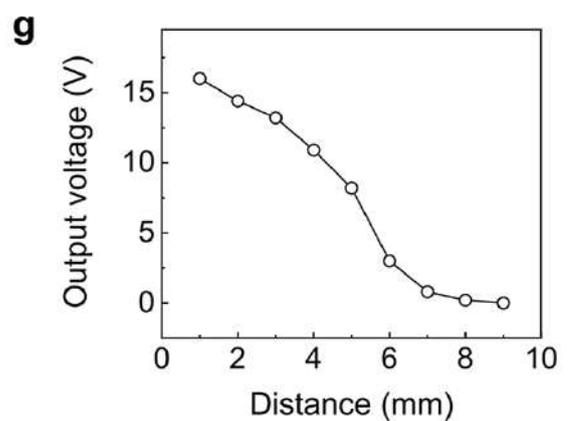
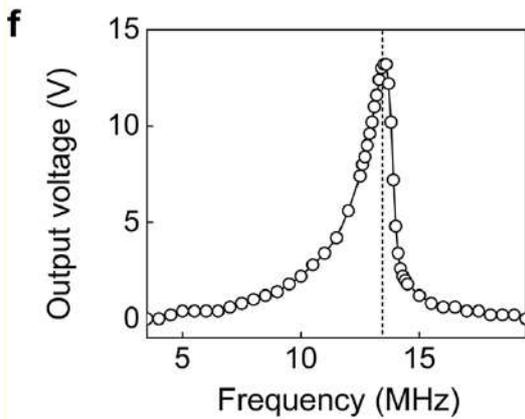
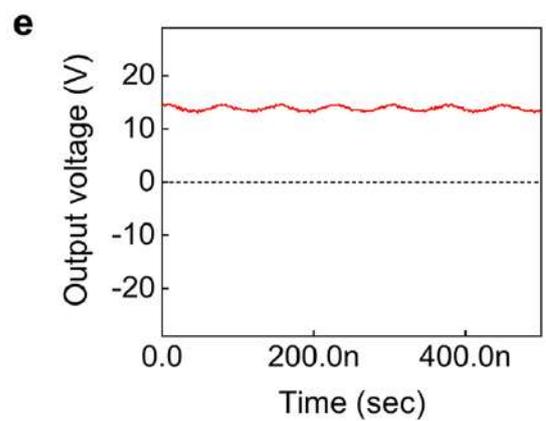
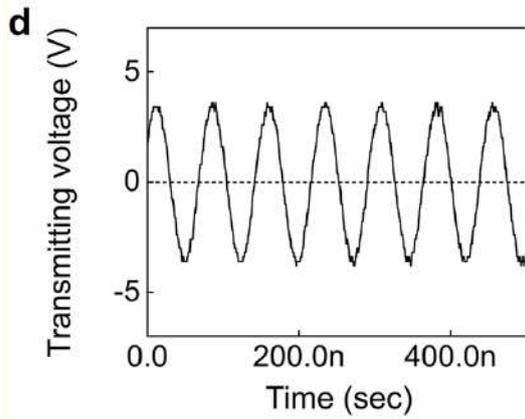
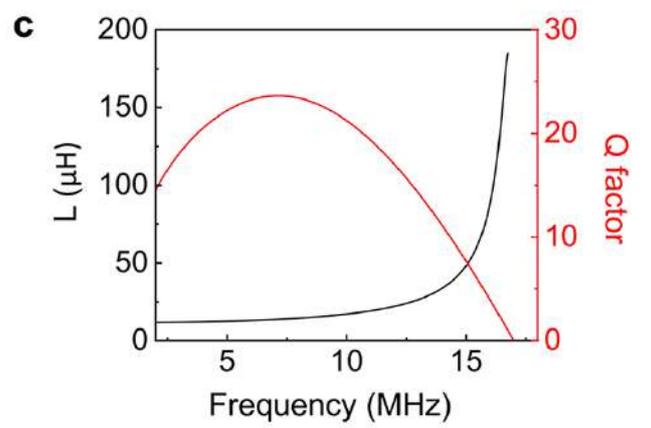
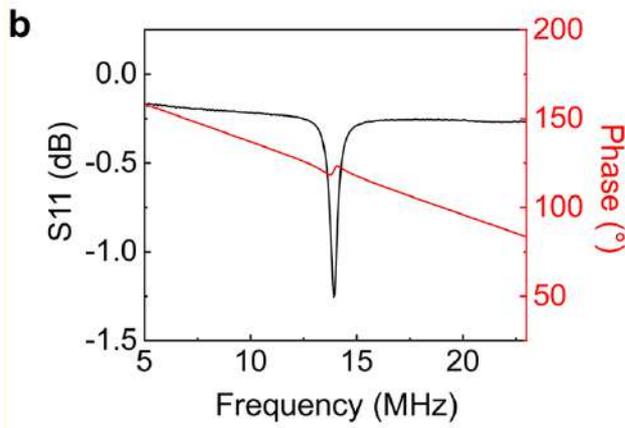
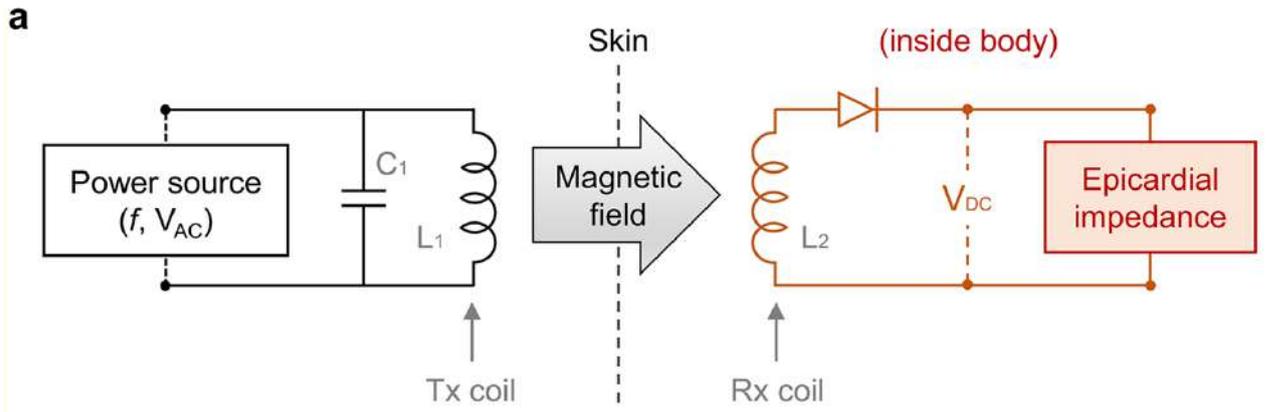
Datos extendidos Fig. 3 |



Modelado y estudios experimentales de la fiabilidad mecánica del marcapasos cardíaco biorreabsorbible sin cables.

a, Fotografía (izquierda) y resultados FEA (derecha) para dispositivos durante el pandeo por compresión (20%). Barra de escala, 10 mm. **b**, **c**, **d**, Fotografía de dispositivos torcidos (180°) y doblados (radio de curvatura = 4 mm). Barra de escala, 10 mm. **e**, Voltaje de salida de un dispositivo en función del radio de curvatura (izquierda), la compresión (centro) y el ángulo de giro (derecha) a diferentes distancias entre las bobinas Rx y Tx (negro, 1 mm; rojo, 6 mm). $n = 3$ muestras independientes.

Datos extendidos Fig. 4 |



Características de rendimiento eléctrico del sistema inalámbrico de transferencia de energía.

a, Ilustración esquemática del diagrama del circuito para la transmisión de potencia de RF. Los pulsos eléctricos monofásicos (duración programada; corriente alternativa) son generados por un generador de forma de onda a $\sim 13,5$ MHz (Agilent 33250 A, Agilent Technologies, EE. UU.). El voltaje se puede aumentar aún más con un amplificador (210 L, Electronics & Innovation, Ltd., EE. UU.). Las formas de onda generadas (es decir, la potencia de entrada) se entregan a la bobina Tx (3 vueltas, 20 mm de diámetro). Esta potencia de RF se transfiere a la bobina Mg Rx (17 vueltas, 12 mm de diámetro) de un marcapasos cardíaco bioabsorbible implantado. La forma de onda recibida se transforma en una salida de corriente continua a través del diodo RF para estimular el tejido objetivo. **b**, Comportamiento de RF medido del estimulador (negro, S11; rojo, fase). La frecuencia de resonancia es de $\sim 13,5$ MHz. **c**, Resultados de la simulación para la inductancia (L) y el factor Q en función de la frecuencia. **d**, Una corriente alterna (onda sinusoidal) aplicada a la bobina Tx. La frecuencia de resonancia y el voltaje de entrada (es decir, el voltaje de transmisión) son $\sim 13,5$ MHz y 7 Vpp, respectivamente. **e**, Ejemplo de salida de corriente continua de $\sim 13,2$ V generada de forma inalámbrica a través de la bobina Rx del dispositivo biorreabsorbible. **f**, Voltaje de salida en función de la frecuencia de transmisión. A la frecuencia de resonancia ($\sim 13,5$ MHz) de la bobina receptora (tensión de transmisión = 7 V), el dispositivo produce una tensión de salida máxima de $\sim 13,2$ V. **g**, Tensión de salida en función de la distancia entre las bobinas Tx y Rx (tensión de transmisión = 10 Vpp; frecuencia de transmisión = $\sim 13,5$ MHz).

[lr:](#)

Material suplementario

Información suplementaria

[Haz clic aquí para ver.](#) (2.2M, pdf)

[lr:](#)

Agradecimientos

Este trabajo hizo uso de las instalaciones NUFAB del Centro NUANCE de la Universidad Northwestern, que recibió el apoyo del Recurso Experimental de Nanotecnología Híbrida y Blanda (NSF no. ECCS-1542205); el programa MRSEC (NSF no. DMR-1720139) en el Centro de Investigación de Materiales; el Instituto Internacional de Nanotecnología (IIN); la Fundación Keck; y el Estado de Illinois, a través del IIN. Este trabajo también se realizó en parte en el Centro de Imágenes y Nanofabricación de la Universidad George Washington. Agradecemos el apoyo de los proyectos de la Fundación Leducq RHYTHM y R01-HL141470 (a

IRE y JAR). RTY agradece el apoyo de la beca predoctoral de la American Heart Association (n.º 19PRE34380781). RA reconoce el apoyo de la Beca de Investigación de Graduados de la Fundación Nacional de Ciencias (NSF no. 1842165) y la Beca Predoctoral de la Fundación Ford. ZX reconoce el apoyo de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (subvención n.º 12072057) y los Fondos de Investigación Fundamental para las Universidades Centrales (subvención n.º DUT20RC(3)032). BPK y DJ agradecen el apoyo de una donación de investigación del Sr. y la Sra. Ronald y JoAnne Willens. Agradecemos a NU Comprehensive Transplant Center Microsurgery Core por su ayuda con los procedimientos quirúrgicos de implantación cardíaca. También agradecemos a la Comunidad Regional de Trasplantes de Washington, a los donantes de órganos del corazón ya las familias de los donantes; nuestra investigación no habría sido posible sin sus generosas donaciones y apoyo. DUT20RC(3)032). BPK y DJ agradecen el apoyo de una donación de investigación del Sr. y la Sra. Ronald y JoAnne Willens. Agradecemos a NU Comprehensive Transplant Center Microsurgery Core por su ayuda con los procedimientos quirúrgicos de implantación cardíaca. También agradecemos a la Comunidad Regional de Trasplantes de Washington, a los donantes de órganos del corazón ya las familias de los donantes; nuestra investigación no habría sido posible sin sus generosas donaciones y apoyo. DUT20RC(3)032). BPK y DJ agradecen el apoyo de una donación de investigación del Sr. y la Sra. Ronald y JoAnne Willens. Agradecemos a NU Comprehensive Transplant Center Microsurgery Core por su ayuda con los procedimientos quirúrgicos de implantación cardíaca. También agradecemos a la Comunidad Regional de Trasplantes de Washington, a los donantes de órganos del corazón ya las familias de los donantes; nuestra investigación no habría sido posible sin sus generosas donaciones y apoyo.

[lr:](#)

notas al pie

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

