

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 366**

51 Int. Cl.:
A61N 1/362 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07837051 .7**
96 Fecha de presentación: **20.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2073896**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

54 Título: **SISTEMA PARA ESTIMULACIÓN NEUROLÓGICA.**

30 Prioridad:
29.08.2006 US 468135

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
**CARDIAC PACEMAKERS, INC.
4100 HAMLIN AVENUE NORTH
ST. PAUL MN 55112-5798, US**

72 Inventor/es:
**LIBBUS, Imad;
KRAMER, Andrew, P.;
CAPARSO, Anthony V.;
JAMES, Kristofer J.;
RUBLE, Stephen y
ZHAO, Weiyang**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 366 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema para estimulación neurológica.

Reivindicación de prioridad

5 Se reivindican aquí beneficios de la prioridad de la solicitud de Patente de los Estados Unidos No. De serie 11/468,135, presentada el 29 de agosto de 2006.

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud se relaciona con la solicitud de Patente de los Estados Unidos serie No. 11/087,935 presentada el 23 de marzo de 2005, y de la solicitud de Patente de los Estados Unidos serie No. 11/468,143

Campo técnico

10 Esta solicitud se relaciona en general con dispositivos médicos y, más particularmente, con sistemas, dispositivos y métodos para proporcionar estimulación del miocardio y neurológica.

Antecedentes

15 Se conoce la implantación de un estimulador eléctrico crónico, tal como un estimulador cardiaco, para impartir terapias médicas. Ejemplos de estimuladores cardiacos incluyen dispositivos para el manejo del ritmo cardiaco (CRM) implantables tales como marcapasos, desfibriladores cardiacos implantables (ICD), y dispositivos implantables capaces de llevar a cabo funciones de marcapasos y desfibrilación. Los dispositivos de CRM implantables proporcionan la estimulación eléctrica a porciones seleccionadas del corazón con el fin de tratar desordenes del ritmo cardiaco, en general denominados aquí como funciones/terapia CRM. Un marcapasos implantable, por ejemplo, es un dispositivo de CRM que regula el corazón con pulsos de pasos cronometrados. Los pulsos de pasos pueden cronometrarse a partir de otros pulsos de pasos o de actividad eléctrica detectada. Si funciona apropiadamente, el marcapasos compensa la incapacidad del corazón para regularse así mismo a un ritmo apropiado con el fin de satisfacer la demanda metabólica forzando una rata cardiaca mínima. Algunos dispositivos de CRM sincronizan los pulsos de pasos administrados a diferentes áreas en el corazón con el fin de coordinar las contracciones. Las contracciones coordinadas permiten que el corazón bombee eficientemente a la vez que provee suficiente salida cardiaca. Los datos clínicos han mostrado que la resincronización cardiaca, lograda a través de marcapasos biventriculares sincronizados, da como resultado una mejora significativa en la función cardiaca. La terapia de resincronización cardiaca mejora la función cardiaca en pacientes con fallo del corazón.

20 Los pacientes con fallo del corazón tienen balance autonómico anormal, el cual está asociado con la disfunción LV y una mortalidad incrementada. La modulación de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático tiene beneficios clínicos potenciales en la prevención, remodelación y muerte en pacientes con fallo cardiaco y post MI. La estimulación eléctrica directa puede activar los barorreflejos, induciendo una reducción de la actividad del nervio simpático y reduciendo la presión sanguínea disminuyendo la resistencia vascular. La inhibición simpática y la activación parasimpática se han asociado con una vulnerabilidad reducida a la arritmia después de un infarto del miocardio, presumiblemente incrementando la perfusión colateral del miocardio agudamente isquémico y disminuyendo el daño del miocardio.

35 La US-A-5 097 833 divulga un nervio eléctrico transcutáneo y un estimulador muscular que tiene un generador de pulsos que produce un tren de pulsos sinusoidales alrededor de una línea de referencia de cero voltios en la cual los pulsos tienen un orden alternativo de polaridad. La amplitud y anchura de las excursiones positivas y negativas de los pulsos, respectivamente, pueden controlarse independientemente para cada pulso sinusoidal; además, las excursiones positivas y negativas respectivas pueden separarse por un retardo de tiempo de duración seleccionada.

40 La US 2003/0195582 se relaciona con un estimulador neurológica implantable. Los parámetros eléctricos de los estímulos (tales como amplitud, anchura de pulso, ciclo de duración, rata de repetición de pulso) pueden ser ajustados y programados. Los pulsos de estimulación son pulsos bifásicos que tienen una primera polaridad seguida inmediatamente por un pulso de la misma magnitud pero de polaridad opuesta ofreciendo por lo tanto la ventaja de balancear la carga eléctrica que fluye a través de los tejidos corporales.

Resumen

50 El alcance de la presente invención se define en la reivindicación 1. Se describen realizaciones ventajosas en las reivindicaciones dependientes. Diversos aspectos del presente asunto proporcionan un dispositivo implantable. En diversas realizaciones, el dispositivo comprende al menos un puerto, donde cada puerto está adaptado para conectar un cable con un electrodo al dispositivo. El dispositivo incluye adicionalmente una plataforma de estimulación, incluyendo un circuito de detección conectado a al menos un puerto para detectar una señal cardiaca intrínseca y un circuito de estimulación conectado a él al menos un puerto a través de un canal de estimulación para suministrar una señal de estimulación a través del canal de estimulación al electrodo. El circuito de estimulación se

adapta para suministrar señales de estimulación a través del canal de estimulación tanto para terapia de estimulación neural como terapia CRM. Los circuitos de detección y estimulación están adaptados para llevar a cabo funciones CRM. El dispositivo incluye adicionalmente un controlador conectado al circuito de detección y al circuito de estimulación para controlar a la terapia de estimulación neurológica y la terapia de CRM.

5 También se divulga un método para operar un dispositivo implantable para suministrar una señal de estimulación deseada a través de un canal de estimulación a un electrodo. Se determina una terapia deseada para administrarse a través del canal de estimulación al electrodo. Al determinar que se desea una terapia de manejo del ritmo cardiaco (CRM), se suministra una señal de estimulación CRM a través del canal de estimulación al electrodo para capturar un musculo del corazón. Al determinar que se desea una terapia de estimulación neurológica, se suministra una
10 señal de estimulación neurológica a través del canal de estimulación al electrodo para desencadenar una respuesta neurológica.

Adicionalmente, se divulga un método para hacer un dispositivo médico implantable. Se conecta un controlador a una memoria, a un modo de detección adaptado para detectar señales cardiacas intrínsecas sobre un canal de detección desde un electrodo, y a un módulo de estimulación adaptado para generar señales de estimulación sobre
15 un canal de estimulación al electrodo. Las instrucciones de ordenador que van a ser seguidas por el controlador se almacenan en la memoria. Las instrucciones del ordenador incluyen instrucciones para llevar a cabo una terapia de estimulación neurológica utilizando el módulo de estimulación y llevar a cabo una terapia de manejo de ritmo cardiaco (CRM) usando el módulo de detección y el módulo de estimulación. Las instrucciones de ordenador incluyen adicionalmente instrucciones para recibir una entrada de selección de terapia, para generar una señal de estimulación neurológica sobre el canal de estimulación al electrodo si se selecciona la terapia de estimulación neural, y para generar una señal de estimulación de CRM sobre el canal de estimulación al electrodo si se
20 selecciona la terapia de CRM neurológica.

Este resumen es una visión general de algunas de las divulgaciones de la presente solicitud y no pretende ser un
25 tratamiento exclusivo o exhaustivo de la presente materia. En la descripción detallada y reivindicaciones anexas se encontraran detalles adicionales acerca de la presente materia. Otros aspectos serán evidentes para personas experimentadas en la técnica al leer y entender la siguiente descripción detallada y observar los dibujos que forman parte de la misma, cada uno de los cuales no debe tomarse en un sentido limitante. El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones anexas.

Breve descripción de los dibujos

30 Las FIGS. 1A y 1B ilustran mecanismos neurológicos para control vascular periférico.

La FIG. 2 ilustra un corazón.

La FIG.3 ilustra barorreceptores en el área del seno carótido, arco aórtico y arteria pulmonar.

La FIG. 4 ilustra barorreceptores en y alrededor de una arteria pulmonar.

35 La FIG.5 ilustra campos de barorreceptores en el arco aórtico, cerca del ligamentum arteriosum y la conexión de la arteria pulmonar.

La FIG. 6 ilustra la adaptación de barorreflejos utilizando una relación entre la presión del seno carótido, la actividad de los nervios simpáticos (SNA) y la presión arterial media (MAP).

40 La FIG. 7 ilustra un diagrama que representa parámetros de estimulación, una región que representa parámetros capaces de ser utilizados para llevar a cabo la estimulación de CRM, una región que representa parámetros capaces de ser utilizados para llevar a cabo estimulación neurológica, y una región que representa parámetros capaces de ser utilizados para llevar a cabo tanto estimulación neurológica como estimulación CRM.

La FIG. 8 es una ilustración gráfica de la relación entre un cambio en la presión sanguínea y una rata de una señal de estimulación.

45 La FIG. 9A ilustra un dispositivo médico implantable con cables que se extienden hacia un corazón; y las FIGS. 9B y 9C ilustran un dispositivo médico implantable con cables para el endocardio y epicardio, respectivamente.

Las FIGS. 10A y 10B ilustran el lado derecho y lado izquierdo del corazón, respectivamente, e ilustran adicionalmente los depósitos de grasa cardiaca que proporciona objetivos neurológicos para algunas terapias de estimulación neurológica.

La FIG. 11 ilustra una realización de un dispositivo médico implantable.

50 La FIG. 12 es una ilustración esquemática simplificada de un módulo de pasos para la plataforma de *hardware* ilustrada en la FIG. 11.

La FIG. 13 ilustra una realización multicanal de un dispositivo médico implantable.

Las FIGS. 14A, 14B y 14C ilustran ejemplos de formas de onda utilizadas para proporcionar estimulación al miocardio y neurológica.

5 La FIG. 15 ilustra un método para proveer selectivamente estimulación al miocardio y/o neurológica sobre un canal de estimulación al dispositivo médico implantable.

La FIG. 16 ilustra una forma de onda constituida de trenes de pulsos monofásicos con polaridad alternada y que serían generados por un circuito de salida de pulsos de fuente de corriente.

La FIG. 17 ilustra una forma de onda bifásica con polaridad alternante y sería generada por un circuito de salida de pulsos de fuente de corriente.

10 La FIG. 18 ilustra una forma de onda hecha de trenes de pulsos monofásicos con polaridad alternada tal como sería generada por un circuito de salida de pulsos de descarga capacitiva.

La FIG. 19 ilustra una forma de onda bifásica con polaridad alternada tal como sería generada por un circuito de salida de pulsos de descarga capacitiva.

15 La FIG. 20 ilustra una realización de circuitería para suministrar trenes de pulsos de estimulación utilizando un circuito de salida de pulsos de fuente corriente.

La FIG. 21 ilustra una realización de circuitería para suministrar trenes de pulso de estimulación utilizando un circuito de salida de pulsos de descarga capacitiva.

La FIG. 22 es un diagrama de sistema de un estimulador neurológico de ejemplo.

Descripción detallada

20 La siguiente descripción detallada de la presente materia se refiere a los dibujos acompañantes los cuales muestran, a manera de ilustración, aspectos específicos y realizaciones en las cuales puede practicarse la presente materia. Estas realizaciones se describen en detalle suficiente para permitir a los experimentados en la técnica poner en práctica la presente materia. Pueden utilizarse otras realizaciones y pueden hacerse cambios estructurales, lógicos y eléctricos sin apartarse del alcance de la presente materia. Referencias a "un", "uno" o "diversas" realizaciones en
25 esta divulgación no son necesariamente a la misma divulgación, y tales referencias contemplan más de una realización. La siguiente descripción detallada por lo tanto no debe tomarse en un sentido limitante, y el alcance está definido solamente por las reivindicaciones anexas, junto con el alcance completo de los equivalentes legales en los cuales están enmarcadas dichas reivindicaciones.

30 Se divulga aquí un dispositivo en el cual se utiliza una plataforma de *hardware* común para proveer tanto estimulación neurológica como estimulación CRM, también denominada aquí como estimulación al miocardio, reduciendo así los requerimientos de *hardware* para llevar a cabo ambas terapias CRM y NS. Los requerimientos de *hardware* reducidos pueden reducir el coste y el tamaño del dispositivo. Diversas realizaciones del dispositivo incluyen *hardware* capaz de alternar entre estimulación del miocardio y estimulación neurológica, y diversas realizaciones del dispositivo incluyen *hardware* para proveer una forma de onda de estimulación común capaz de
35 activar simultáneamente el miocardio y los nervios. Por ejemplo, una realización conmuta entre los modos de estimulación, en la cual el dispositivo suministra una forma de onda estimulante adecuada para marcar los pasos cardiacos, estimulación neurológica, o tanto marca los pasos cardiacos como la estimulación neurológica. Estas diferentes formas de onda de estimulación pueden suministrarse en diferentes sitios (a través de los cables de CRM o a través de los cables de estimulación neurológica). En algunas realizaciones, las formas de onda de estimulación neurológica se suministran a través de cables dedicados y las formas de onda para el paso cardiaco son suministradas a través de cables dedicados; y en algunas realizaciones, las formas de onda de estimulación neurológica y de paso cardiaco son suministradas en tiempo alternantes a través de los mismos cables.

Algunos dispositivos de CRM tienen la capacidad en *hardware* de proveer simulación eléctrica en la amplitud y frecuencia apropiada para estimulación neurológica tal como marcación brusca de pasos a frecuencias hasta 50 Hz.
45 Ejemplos de cables de estimulación neurológica incluyen un cable de estimulación expandible colocado en la arteria pulmonar en la proximidad de una alta concentración de barorreceptores, un cable insertado por vía intravascular colocado cerca de y adaptado para estimular transvascularmente un depósito de grasa cardiaca, un cable epicardiaco colocado en un depósito de grasa cardiaca, un electrodo de aprisionamiento colocado alrededor de una conexión neurológica tal como el nervio aórtico, carótido o vagus, y un cable insertado intravascularmente colocado
50 cerca a y adaptado para estimular transvascularmente una conexión de nervio tal como el nervio aórtico, carótido o vagus.

En diversas realizaciones, el dispositivo implantable utiliza un cable posicionado para proveer bien sea estimulación al miocardio, para proveer estimulación neurológica, o para proveer simultáneamente tanto estimulación al miocardio

como estimulación neurológica suministrando una forma de onda a través del cable de estimulación apropiadamente colocado que estimula el miocardio y el nervio. Así, a través de una selección juiciosa de las formas de onda de estimulación, esta realización no conmuta entre los módulos, sino que cumple estimulación cardiaca y neurológica simultánea. Otras formas de onda se amplifican si se desean para proveer solamente marcación de pasos cardiacos o estimulación neurológica, pero no ambas.

El dispositivo de estimulación de la presente materia utiliza una plataforma de *hardware* común o compartido para proveer tanto terapia CRM (pasos, CRT, etc.) y estimulación neurológica a través de un cable bien sea común o uno independiente. Algunas realizaciones del dispositivo conmutan entre modos de salida, utilizando el mismo *hardware* para proveer marcación de pasos cardiacos y estimulación neurológica. Típicamente, la marcación de pasos cardiacos ocurre a una frecuencia relativamente más baja y con una amplitud más grande que la estimulación neurológica.

La terapia de CRM (tal como marcación bradical de pasos y/o CRT) puede ser provista en conjunción con estimulación neurológica (tal como terapia de antirremodeladora) sin requerir *hardware* adicional al que ya existe en el *hardware* de CRM. Diversas realizaciones utilizan canales de salida de CRM existentes adaptados para proveer exclusivamente estimulación neurológica, utiliza canales de salida de CRM existentes adaptados para alternar entre estimulación cardiaca y neurológica, y usar canales de salida de CRM adaptados para proveer simultáneamente estimulación cardiaca y neurológica.

La plataforma de estimulación para un dispositivo de CRM existente retiene el generador de pulso existente, algoritmos de marcación de pasos, y circuitería de salida. En una realización, el dispositivo suspende intermitentemente la marcación de pasos cardiacos y suministra estimulación neurológica utilizando una plataforma compartida. En otras realizaciones, se coloca un cable de CRM existente en una ubicación de tal manera que provea estimulación cardiaca o neurológica, o ambas, dependiendo de la forma de onda de estimulación.

La siguiente divulgación proporciona una discusión de la fisiología y ejemplos de terapias que pueden ser llevadas a cabo mediante el presente objeto, y proporciona adicionalmente una discusión de un dispositivo médico implantable y métodos de acuerdo con la presente materia.

Fisiología

Fallo cardiaco

El fallo cardiaco se refiere a un síndrome clínico en el cual la función cardiaca produce una salida cardiaca por debajo de la normal que puede caer por debajo de un nivel adecuado para satisfacer la demanda metabólica de los tejidos periféricos. Los fallos cardiacos pueden presentarse por sí mismos como fallos cardiacos congestivos (CHF) debido a una congestión venosa y pulmonar acompañante. Los fallos cardiacos pueden deberse a una variedad de etiologías tales como enfermedad cardiaca isquémica.

Hipertensión

La hipertensión es una causa de enfermedad cardiaca y otras con morbilidades cardiacas relacionadas. La hipertensión se presenta cuando los vasos sanguíneos se constriñen. Como resultado, el corazón trabaja más fuerte para mantener el flujo a una presión sanguínea más alta, lo cual puede contribuir al fallo cardiaco. La hipertensión en general se relaciona con alta presión sanguínea, tal como una elevación transitoria o sostenida de la presión sanguínea arterial sistémica hasta un nivel que probablemente induzca un daño cardiovascular u otras consecuencias adversas. La hipertensión ha sido definida arbitrariamente como una presión sanguínea sistólica por encima de 140 mm de Hg o una presión sanguínea diastólica por encima de 90 mm Hg. Las consecuencias de la hipertensión no controlada incluyen, pero no se limitan a, enfermedad y apoplejía vascular retinal, hipertrofia y fallo del ventrículo izquierdo, infarto del miocardio, aneurisma diseccionante y enfermedad renovascular.

Un gran segmento de la población en general, así como un gran segmento de pacientes que tienen implantación de marcapasos o desfibriladores, sufren de hipertensión. La mortalidad a largo plazo así como la calidad de vida pueden mejorarse para esta población si la presión sanguínea y la hipertensión pueden reducirse. Muchos pacientes que sufren de hipertensión no responden a tratamientos, tales como tratamientos relacionados con cambios de estilo de vida y fármacos contra la hipertensión.

Remodelación cardiaca

Después de un infarto del miocardio (MI) otras causas de rendimiento cardiaco disminuido, se presenta un proceso complejo de remodelación de los ventrículos que involucra factores estructurales, bioquímicos, neurohormonales y electrofisiológicos. La remodelación ventricular es disparada por un mecanismo de compensación fisiológica que actúa para incrementar el rendimiento cardiaco debido a un así llamado fallo de retroceso que incrementa la presión de llenado diastólico de los ventrículos y por lo tanto incrementa la llamada precarga (esto es, el grado al cual los ventrículos son estirados por el volumen de sangre en los ventrículos y el final de la diástole). Un incremento en la precarga produce un incremento en el volumen de golpeo durante la sístole, un fenómeno conocido como principio

de Frank-Starling. Cuando los ventrículos son tensionados debido a la precarga incrementada durante un periodo de tiempo, sin embargo, los ventrículos se dilatan. El agrandamiento del volumen ventricular produce una tensión en la pared ventricular incrementada a una presión sistólica dada. Junto con la presión-volumen incrementados el trabajo hecho por el ventrículo, este actúa como un estímulo para la hipertrofia del miocardio ventricular. La desventaja de la dilatación es la carga de trabajo extra impuesta sobre un miocardio normal residual, y el incremento en la tensión en las paredes (ley de Laplace's) que representa el estímulo para la hipertrofia. Si la hipertrofia no es adecuada para compensar la tensión incrementada, se inicia un círculo vicioso que produce dilatación adicional y progresiva.

A medida que el corazón comienza a dilatarse, las señales de los barorreceptores aferentes y el receptor cardiopulmonar se envían a un centro de control del sistema nervioso central vasomotor, el cual responde con secreción hormonal y descarga simpática. Es la combinación del sistema nervioso simpático termodinámico y alteraciones hormonales (tales como presencia o ausencia de angiotensina que convierte la actividad enzimática (ACE)) la que finalmente cuenta para las alteraciones nocivas en la estructura celular involucrada en la remodelación ventricular. Las tensiones sostenidas que producen hipertrofia inducen apoptosis (esto es, muerte celular programada) de células del músculo cardíaco y eventualmente un adelgazamiento de la pared que produce un deterioro adicional en la función cardíaca. Así, aunque la dilatación ventricular y la hipertrofia pueden ser al principio rendimientos cardíacos compensatorios y de incremento, el proceso resulta al final en una disfunción tanto sistólica como diastólica. Se ha demostrado que el grado de remodelación ventricular esta correlacionado positivamente con la mortalidad incrementada en pacientes post MI y fallo cardíaco.

Sistema nervioso

Sistema nervioso automático (ANS) regula los órganos "involuntarios", mientras que la contracción de los músculos voluntarios (de esqueleto) es controlada por nervios motores somáticos. Ejemplos de órganos involuntarios incluyen los órganos respiratorios y digestivos, y también incluyen los vasos sanguíneos y el corazón. Frecuentemente la función ANS es una forma involuntaria, refleja de regular glándulas, de regular músculos en la piel, ojos, estómago, intestinos y vejiga, y para regular el músculo cardíaco y el músculo alrededor de los vasos sanguíneos, por ejemplo.

El ANS incluye el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. El sistema nervioso simpático está relacionado con el estrés y "la lucha o respuesta a la lucha" frente a las emergencias. Entre otros efectos, la "lucha o respuesta a la lucha" incrementa la presión sanguínea y la rata cardíaca para incrementar el flujo de sangre en los músculos estructurales y disminuye la digestión para proveer energía para "luchar o huir". El sistema nervioso parasimpático está relacionado con la relajación y la "respuesta al descanso y digestión" que entre otros efectos, disminuye la presión sanguínea y la rata cardíaca, e incrementa la digestión para conservar energía. El ANS mantiene una función interna normal y trabaja con el sistema nervioso somático.

La rata y fuerza cardíaca se incrementan cuando el sistema nervioso simpático es estimulado, y disminuye cuando el sistema nervioso simpático es individual (el sistema nervioso parasimpático es estimulado). Las FIGS 1A y 1B ilustran mecanismos neurológicos para control vascular periférico. La FIG. 1A ilustra en general nervios aferentes a los centros vasomotores. Un nervio aferente lleva impulsos a través de un centro nervioso. Un centro vasomotor se relaciona con nervios que dilatan y constriñen los vasos sanguíneos para controlar el tamaño de los vasos sanguíneos. FIG. 1B ilustra en general nervios eferentes a partir de centros vasomotores. Un nervio eferente transporta impulsos desde un centro de medios.

La estimulación de los sistemas nerviosos sistemático y parasimpático puede tener efectos diferentes al ritmo cardíaco y la presión sanguínea. Por ejemplo, la estimulación del sistema nervioso simpático dilata la pupila, reduce la producción de saliva y mucus, relaja los músculos bronquiales, reduce las ondas sucesivas de contracción involuntaria (peristalsis) del estómago y la motilidad del estómago, incrementa la conversión de glicógeno a glucosa por el hígado, disminuye la secreción urinaria por los riñones, y relaja la pared y cierra el esfínter de la vejiga. La estimulación del sistema nervioso parasimpático (inhibición del sistema nervioso simpático) constriñe la pupila, incrementa la producción de saliva y mucus, contrae el musculo bronquial, incrementa las secreciones y la motilidad en el estómago y el intestino grueso, e incrementa la digestión en el intestino delgado, incrementa la secreción de orina, y contrae la pared y relaja el esfínter de la vejiga. Las funciones asociadas con los sistemas nerviosos simpático y parasimpático son muchas y pueden integrarse de forma compleja una con otra.

Un barorreflejo es un reflejo disparado por la estimulación de un barorreceptor. Un barorreceptor incluye cualquier sensor de cambios de presión, tales como las terminales nerviosas sensoriales en la pared de las aurículas del corazón, vena cava, arco aórtico y seno carótido, que es sensible al estiramiento de la pared resultante de la presión incrementada desde dentro, y que funciona como receptor del mecanismo reflejo central que tiende a reducir esa presión. Las aglomeraciones de células nerviosas pueden denominarse como ganglios autonómicos. Estas células nerviosas también pueden ser estimuladas eléctricamente para inducir un barorreflejo, el cual inhibe la actividad del nervio simpático y estimula la actividad del nervio parasimpático. Los ganglios autonómicos forman así parte de una ruta de barorreflejos. Los troncos de nervios aferentes, tales como los nervios vagus, aórtico y carótido, que conducen desde las terminales nerviosas sensoriales también forman parte de la ruta de los barorreflejos. La estimulación de una ruta de barorreflejos y/o barorreceptores inhibe la actividad del nervio simpático (estimula el sistema nervioso parasimpático) y reduce la presión arterial sistémica disminuyendo la resistencia vascular periférica

y la contractibilidad cardiaca. Los barorreceptores se estimulan de forma natural por la presión interna y el estiramiento de la pared de los vasos (por ejemplo, pared arterial).

Algunos aspectos del presente asunto estimulan localmente terminales nerviosas específicas en paredes arteriales en vez de estimular troncos de nervios aferentes en un esfuerzo por estimular una respuesta deseada (por ejemplo, hipertensión reducida) a la vez que reduce los efectos no deseados de la estimulación indiscriminada del sistema nervioso. Por ejemplo, algunas realizaciones estimulan los sitios de barorreceptores en la arteria pulmonar. Algunas realizaciones de la presente materia involucran la estimulación de sitios barorreceptores o terminales nerviosos en la aorta y en las cámaras del corazón, y algunas realizaciones del presente asunto involucran la estimulación de un tronco de nervios aferentes, tal como los nervios vagus, carótido y aórtico. Algunas realizaciones estimulan troncos de nervios aferentes utilizando un electrodo de pinza y algunas realizaciones estimulan troncos de nervios aferentes utilizando un cable intravascular posicionado en un vaso sanguíneo próximo al nervio, de tal forma que la estimulación eléctrica pase a través de la pared del vaso para estimular el tronco de nervios aferentes.

La FIG. 2 ilustra un corazón 201, una vena cava superior 202, un arco aórtico 203 y una arteria pulmonar 204 para proveer una relación contextual con las ilustraciones en las FIG. 3 – 5. Como se describe en más detalle más adelante, la arteria pulmonar 204 incluye barorreceptores. Un cable puede ser insertado por vía intravascular a través de una vena periférica y a través de la válvula tricúspide en el ventrículo izquierdo del corazón (no mostrado expresamente en la figura) similar a un cable de un marcapasos cardiaco, y continuar desde el ventrículo derecho a través de la válvula pulmonar hacia la arteria pulmonar. Una porción de la arteria pulmonar y la aorta son próximas entre sí. Diversas realizaciones estimulan los barorreceptores en la aorta utilizando un cable posicionado por vía intravascular en la arteria pulmonar. Así, de acuerdo con diversos aspectos del presente asunto, el valor reflejo se estimula en o alrededor de la arteria pulmonar por al menos un electrodo insertado intravascularmente en la arteria pulmonar. Alternativamente, un dispositivo de estimulación inalámbrico, con o sin capacidad de detección de presión, puede posicionarse a través de un catéter en la arteria pulmonar. El control de estimulación y/o energía para la estimulación puede suministrarse mediante cualquier otro dispositivo implantable o externo ultrasónico, electromagnético o una combinación de los mismos. Aspectos del presente asunto proporcionan una técnica quirúrgica relativamente no invasiva para implantar un estimulador de barorreflejos intravascularmente en la arteria pulmonar.

La FIG.3 ilustra barorreceptores en el área del seno carótido 305, arco aórtico 303 y arteria pulmonar 304. El arco aórtico 303 y la arteria pulmonar 304 se ilustraron previamente con respecto al corazón en la FIG. 2. Como se ilustra en FIG. 3, el nervio vagus 306 se extiende y proporciona terminales nerviosas sensoriales 307 que funcionan como barorreceptores en el arco aórtico 303, en el seno carótido 305 y en la arteria carótida común 310. El nervio gasofaríngeo 308 proporciona terminales nerviosas 309 que funcionan como barorreceptores en el seno carótido 305. Estos terminales nerviosos 307 y 309, por ejemplo, son sensibles al estiramiento de la pared resultante de la presión incrementada desde dentro. La activación de estos terminales nerviosos reduce la presión. Aunque no se ilustra en las figuras, las cámaras atriales y ventriculares del corazón también incluyen barorreceptores. Se han colocado pinzas alrededor de troncos de nervios aferentes, tales como el nervio vagal, que lleva desde los barorreceptores a los centros vasomotores para estimular el barorreflejo vasomotor. De acuerdo con diversas realizaciones del presente asunto, los troncos de nervios aferentes pueden estimularse utilizando una pinza o un cable alimentado intravascularmente posicionado en un vaso sanguíneo próximo a los nervios aferentes.

La FIG. 4 ilustra barorreceptores en y alrededor de una arteria pulmonar. La vena cava superior 410 y el arco aórtico 403 también están ilustrados. Como se ilustra, la arteria pulmonar 404 incluye un cierto número de barorreceptores 411, tal como se indica en general por el área oscura. Adicionalmente, una aglomeración de barorreceptores espaciados cercanamente se sitúa cerca de la unión del ligamentum arteriosum 412. La FIG. 4 también ilustra el ventrículo derecho 413 del corazón, y la válvula pulmonar 414 que separa el ventrículo derecho 413 de la arteria pulmonar 404. De acuerdo con diversas realizaciones del presente asunto, se inserta un cable a través de una vena periférica y se enrosca a través de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho, y desde el ventrículo derecho 413 a través de la válvula pulmonar 414 y hacia dentro de la arteria pulmonar 404 para estimular los barorreceptores en y/o alrededor de la arteria pulmonar. En diversas realizaciones, por ejemplo, el cable se posiciona para estimular la aglomeración de barorreceptores cerca al ligamentum arteriosum 412. La FIG. 5 ilustra campos de barorreceptores 511 en el arco aórtico 503, cerca del ligamentum arteriosum 512 y el tronco de la arteria pulmonar 504. Algunas realizaciones posicionan el cable en la arteria pulmonar para estimular los sitios barorreceptores en la aorta.

Los nervios pueden adaptarse a la estimulación, de tal forma que la efectividad de la estimulación continua disminuye con el tiempo. Las realizaciones del presente asunto proporcionan estimulación neurológica que cuenta para la adaptación neurológica. La FIG. 6 ilustra la adaptación de valor reflejos utilizando una relación entre la presión del seno carótido 615, la actividad del nervio simpático (SNA) 616 y la presión arterial media (MAP) 617. La presión interna y el estiramiento de la pared arterial, tal como la que se presenta en el seno carótido, activan naturalmente el barorreflejo y el barorreflejo inhibe la SNA. La presión en el seno carótido, la SNA y la MAP se ilustran mediante los siguientes cuatro segmentos de tiempo: (1) presión del seno carótido relativamente baja y constante 615 indicada en 618; (2) presión de seno carótido relativamente alta y constante 615 indicada en 619; (3) presión de seno carótido relativamente alta y pulsada 615 indicada en 620; y (4) un regreso a una presión de seno

carótido relativamente alto y constante 615 indicada en 621. Cuando la presión del seno carótido es relativamente baja y constante, tal como se ilustra en 618, la SNA es relativamente alta y constante y la MAP pulsante es relativamente alta. Cuando la presión del seno carótido se incrementa a una presión relativamente alta y constante en la transición 622, la SNA y MAP disminuyen inicialmente debido al barorreflejo y luego se incrementan debido a la adaptación rápida de los barorreflejos a la presión aumentada del seno carótido. Sin embargo, cuando la presión del seno carótido pulsa de forma similar a los pulsos de presión sanguínea de origen natural, como se ilustra en 620, la SNA y la MAP disminuyen a niveles relativamente bajos y se mantienen en esos niveles relativamente bajos. Cuando la presión del seno carótido cambia desde una presión pulsada a constante en la transición 623, la SNA y la MAP se incrementan juntas nuevamente debido a la adaptación del barorreflejo. Diversas realizaciones modulan la estimulación neurológica para imitar los efectos de la presión de pulso de origen natural y evitar la adaptación. Por ejemplo, la amplitud, frecuencia, morfología de onda, frecuencia de explosión y/o duración pueden ajustarse para evitar la adaptación.

Terapias

La estimulación neurológica puede ser suministrada por un dispositivo implantable con o sin la administración de otras terapias. Por ejemplo, una combinación de estimulación neural y estimulación del miocardio mediante un dispositivo de manejo del ritmo cardíaco (CRM) puede utilizarse en un cierto número de terapias, algunas de las cuales se discuten más adelante. Por ejemplo, al combinar la estimulación neurológica con terapia de CRM se proporcionan beneficios en el tratamiento de la hipertensión, y al combinar la estimulación neurológica con terapia para el ritmo cardíaco (CRT) se proporcionan beneficios en el tratamiento de la remodelación cardíaca.

Los parámetros asociados con las señales de estimulación neurológica incluyen amplitud, frecuencia, frecuencia de explosión, anchura de pulso y morfología/forma de onda. La FIG. 7 ilustra un diagrama, que representa los parámetros de estimulación 724, una región 725 que representa parámetros capaces de ser utilizados para llevar a cabo la estimulación del CRM, una región 726 que representa parámetros capaces de ser utilizados para llevar a cabo estimulación neurológica, y una región 727 que representa parámetros capaces de ser usados para llevar a cabo tanto estimulación neurológica como estimulación CRM. Así, la FIG. 7 ilustra que algunas combinaciones de valores para estos parámetros dará como resultado estimulación tanto del miocardio como neurológica, otras combinaciones de valores para estos parámetros darán como resultado estimulación del miocardio y no estimulación neurológica, y otras combinaciones de valores de estos parámetros darán como resultados estimulación neural y no estimulación del miocardio. Las realizaciones del presente asunto se ajustan a los parámetros de estimulación para estimular selectivamente el miocardio, el sistema nervioso, o tanto el miocardio como el sistema nervioso.

Por ejemplo, los nervios se despolarizan en general con una señal de frecuencia más alta de la que se usa típicamente para capturar tejido del miocardio. La FIG. 8 es una ilustración gráfica de la relación entre un cambio de la presión sanguínea y una rata de señal de estimulación. La figura ilustra que la frecuencia de la señal de estimulación afecta significativamente el descenso en presión sanguínea, lo cual es un parámetro de valor reflejo subrogado que indica la inhibición de SNA. La figura ilustra que un descenso máximo en la presión sanguínea se presenta en una frecuencia de estimulación dentro de un rango de aproximadamente 64 hasta aproximadamente 256 Hz, y ocurre aproximadamente a 128 Hz. Algunos dispositivos de CRM conocidos son capaces de proveer marcapasos capaces de capturar tejido del miocardio y a una frecuencia (por ejemplo 50 Hz) suficiente para desencadenar la despolarización de los nervios. Diversas realizaciones ajustan la frecuencia, la amplitud y/o morfología del marcador de pasos de acuerdo con un modo de estimulación bien sean para estimular el miocardio y no el sistema nervioso, para estimular tanto el miocardio como el sistema nervioso, y para estimular el sistema nervios pero no del miocardio.

Diversas realizaciones de módulos de pasos o estimuladores utilizados en el dispositivo médico implantable del presente asunto modulan la frecuencia de señal de estimulación para modular la presión sanguínea para imitar los efectos de un pulso de origen natural. Diversas realizaciones estimulan con una frecuencia entre aproximadamente 8 Hz y aproximadamente 512 Hz, o diversos rangos dentro de este rango tales como aproximadamente 16 Hz hasta aproximadamente 128 Hz, aproximadamente 32 Hz hasta aproximadamente 128 Hz, por ejemplo. Otras realizaciones modulan otros parámetros de la señal de estimulación para imitar los efectos del pulso de origen natural, y evitar así o reducir la adaptación a la estimulación neurológica. Evitando que el barorreflejo se adapte a una actividad de valor reflejo incrementada, por ejemplo, puede utilizarse una estimulación de barorreflejo a largo plazo para alcanzar una reducción de reflejo en la hipertensión. La variación en la estimulación del valor reflejo mantiene la inhibición del reflejo de SNA y anula (esto es, cancela o reduce en grado de intensidad) la adaptación a la actividad incrementada de barorreflejos que se presenta durante la estimulación constante.

Terapia de CRM

Un ejemplo de terapia de CRM es la terapia de resincronización cardíaca (CRT). Sin embargo, la CRM no se limita a CRT, e incluye un cierto número de módulos de pasos y modos de desfibrilación. Los datos clínicos han mostrado que la terapia de resincronización cardíaca (CRT), alcanzada a través de los pasos biventriculares sincronizados, da como resultado una mejora significativa en la función cardíaca. También se ha reportado que la CRT puede ser benéfica en la prevención y/o reversión del remodelamiento ventricular que se presenta frecuentemente en post MÍ y

en pacientes con fallo cardiaco. La aplicación combinada de la terapia de control de remodelación (RCT) controlando la activación ventricular con pasos de resincronización cardiaca y terapia antirremodelación (ART) estimulando el barorreflejo con el fin de inhibir la actividad simpática proporciona un beneficio terapéutico mayor que cualquiera de ellos individualmente. El dispositivo controla la activación ventricular a través de los pasos sincronizados de los ventrículos derecho e izquierdo. Además, el dispositivo puede proveer una combinación de estimulación parasimpática e inhibición simpática. La estimulación parasimpática puede alcanzarse a través de un electrodo de pinzas de nervios colocado alrededor del haz del nervio vagus cervical, mientras que la inhibición simpática puede alcanzarse a través de la estimulación de barorreflejos, bien sea a través de un electrodo de pinza de nervios colocado alrededor del nervio aórtico o de seno carótido o a través de un cable de estimulación diseñado para estimular barorreceptores en la arteria pulmonar. El dispositivo controla la administración de RCT y ART independientemente en una forma de circuito abierto o de circuito cerrado, basada esta última en una definición de fusión cardiaca llevada a cabo por el dispositivo.

Los dispositivos cardiacos implantables que proporcionan estimulación eléctrica a cámaras seleccionadas del corazón se han desarrollado con el fin de tratar un cierto número de trastornos cardiacos. Un marcapasos, por ejemplo, es un dispositivo que sincroniza el corazón con pulsos de paso temporizados, más comúnmente para el tratamiento de bradicardia donde la rata ventricular es demasiado lenta. Los defectos de conducción atrio ventricular (esto es, bloque AV) y el síndrome de seno enfermo representan las causas más comunes de bradicardia para los cuales pueden ser indicados los marcapasos. Si funcionan adecuadamente, el marcapasos trabaja la incapacidad del corazón para ajustar su ritmo por sí mismo a un ritmo apropiado con el fin de satisfacer la demanda metabólica reforzando una rata cardiaca mínima. Los dispositivos implantables también pueden utilizarse para tratar ritmos cardiacos que son demasiados rápidos, bien sea con los pasos antitaquicardia o la administración de choques eléctricos para terminar la fibrilación atrial o ventricular.

También se han desarrollado dispositivos implantables que afectan la forma y grado en el cual las cámaras del corazón se contraen durante un ciclo cardiaco con el fin de promover el bombeo eficiente de sangre. El corazón bombea más efectivamente cuando las cámaras se contraen en una forma coordinada, un resultado provisto normalmente por las rutas de conducciones especializadas tanto en los atrios como en los ventrículos que permiten la conducción rápida de la excitación (esto es, despolarización) a través del miocardio. Estas rutas conducen impulsos excitadores desde el nódulo sino-atrial al miocardio atrial, al nódulo atrio-ventricular y por lo tanto al miocardio ventricular para dar como resultado una contracción coordinada tanto de ambos atrios como de ambos ventrículos. Esto sincroniza tanto las contracciones de las fibras musculares de cada cámara y sincroniza la contracción de cada atrio o ventrículo con el atrio o ventrículo contralateral. Sin la sincronización permitida mediante las rutas de conducción especializadas de funcionamiento normal, la eficiencia del bombeo del corazón se disminuye grandemente. La patología de estas rutas de conducción y otros déficit de conducción interventricular o intraventricular puede ser un factor causante de fallo cardiaco, lo que se denomina como un síndrome clínico en el cual una anomalía de la función cardiaca produce que el rendimiento cardiaco caiga por debajo de un nivel adecuado para satisfacer la demanda metabólica de los tejidos periféricos. Con el fin de tratar estos problemas, se han desarrollado dispositivos cardiacos implantables que proporcionan apropiadamente estimulación eléctrica temporizada a una o más cámaras del corazón en un intento para mejorar la coordinación de las contracciones atriales y/o ventriculares, denominada terapia de resincronización cardiaca (CRT). La resincronización ventricular es útil en el tratamiento del fallo cardiaco, porque aunque no es directamente inotrópica, la resincronización puede dar como resultado una contracción más coordinada de los ventrículos con una eficiencia de bombeo mejorada y un rendimiento cardiaco incrementado. Actualmente, una forma común de CRT aplica pulsos de estimulación a ambos ventrículos, bien sea simultánea o separadamente mediante un intervalo de desplazamiento biventricular especificado, y después de un intervalo de retardo atrio ventricular especificado con respecto a la detección de una contracción atrial intrínseca o la administración de un paso atrial.

También se ha encontrado que la CRT puede ser beneficiosa en la reducción de remodelación ventricular nociva que puede presentarse en pacientes post MÍ y de fallo cardiaco. Presumiblemente, esto ocurre como resultado de cambios en la distribución de las tensiones en las paredes experimentadas por los ventrículos durante el ciclo de bombeo cardiaco cuando se aplica la CRT. El grado al cual la fibra de músculo cardiaco se estira antes de que se contraiga se denomina la precarga, y la tensión y velocidad máximas de acortamiento de una fibra muscular se incrementa con el incremento de la precarga. Cuando una región del miocardio se contrae tarde con respecto a otras regiones, la contracción de esas regiones opuestas estira la última región en contracción e incrementa la precarga. El grado de tensión o presión sobre una fibra de músculo cardiaco a medida que se contrae se denomina la postcarga. Puesto que la presión dentro de los ventrículos se eleva rápidamente desde un valor diastólico a uno sistólico a medida que la sangre es bombeada hacia afuera en la aorta y arteria pulmonar, la parte del ventrículo que se contrae primero debido a un pulso de estimulación excitadora lo hace contra una postcarga inferior que hace parte del ventrículo que se contrae posteriormente. Así una región del miocardio que se contrae después de otras regiones está sometida tanto a una precarga como a una postcarga incrementadas. Esta situación se crea frecuentemente por retardos en la conducción ventricular asociados con fallo cardiaco y disfunción ventricular debida a un MÍ. La presión incrementada sobre las paredes en las regiones del miocardio de activación tardía es lo más probablemente el disparador de la remodelación ventricular. Ajustando los pasos en uno o más sitios en un ventrículo en una forma que produzca una contracción más coordinada, la CRT proporciona una preexcitación de

regiones del miocardio que podrían de otra forma ser activadas más adelante durante la sístole y experimentar presiones incrementadas sobre las paredes. La preexcitación de la región remodelada con respecto a otras regiones descarga las regiones de la presión mecánica y permite que se presente la reversión o prevención de la remodelación.

5 Terapias de estimulación neurológica

Una terapia de estimulación neurológica involucra el tratamiento de la hipertensión estimulando el valor reflejo por periodos sostenidos de tiempo suficientes para reducir la hipertensión. Otras terapias involucran la prevención y/o tratamiento de remodelación ventricular. La actividad del sistema nervioso autónomo es responsable al menos parcialmente de la remodelación ventricular que se presenta como consecuencia de una MI o debido a un fallo cardiaco. Se ha demostrado que la remodelación puede ser afectada por intervención farmacológica con el uso de, por ejemplo, inhibidores de ACE y beta-bloqueadores. El tratamiento farmacológico lleva consigo el riesgo de efectos laterales, sin embargo, es también difícil de modular los efectos de los fármacos de una forma precisa. Las realizaciones del presente asunto emplean medios electroestimuladores para modular la actividad autónoma, denominada como terapia anti remodelación o ART. Cuando se administra en conjunto con los pasos de resincronización ventricular, tal modulación de la actividad autónoma actúa de forma sinérgica para revertir o evitar la remodelación cardiaca.

La actividad del sistema nervioso simpático incrementada después de la isquemia da como resultado frecuentemente una exposición incrementada del miocardio a epinefrina y norepinefrina. Estas catecolaminas activan las rutas intercelulares dentro de los monocitos, lo que lleva a la muerte y fibrosis del miocardio. La estimulación de los nervios parasimpáticos (vagus) inhibe este efecto. De acuerdo con diversas realizaciones, el presente asunto activa selectivamente los nervios cardiacos vágales además del CRT en pacientes de fallo cardiaco para proteger el miocardio de posteriores remodelaciones y arritmogénesis. Otros beneficios potenciales de la estimulación de los nervios cardiacos vágales además del de CRT incluyen la reducción de la respuesta inflamatoria que sigue al infarto del miocardio y reducir el umbral de estimulación eléctrica para la desfibrilación. Por ejemplo, cuando se experimenta un ataque cardioventricular, se aplica la estimulación de los nervios vágales, y por lo tanto se aplica un choque de desfibrilación. La estimulación de los nervios vágales permite que el choque de desfibrilación se aplique con menos energía.

La FIG.9A ilustra un dispositivo médico implantable (IMD) con cables que se extienden hacia un corazón; y las FIG.9B y 9C ilustran un dispositivo médico implantable con cables endocárdicos y epicárdicos, respectivamente. La FIG. 9A ilustra el IMD 928, que incluye un generador de impulsos 929 y un calentador 930. Los cables 931 están conectados al calentador y se guían apropiadamente para colocar electrodos sobre el cable en posición para proveer la respuesta de estimulación deseada.

Como se ilustra en las FIGS. 9B y 9C, el corazón 932 incluye una vena cava superior 933, un arco aórtico 934, y una arteria pulmonar 935. La CRM lleva sitios de nervios de paso 936 que pueden ser estimulados de acuerdo con el presente asunto. La FIG. 9B ilustra cables de alimentación transvasculares, y la FIG. 9C ilustra cables epicárdicos. Ejemplos de posiciones de electrodos se proporcionan en los dibujos mediante el símbolo "X". Por ejemplo, los cables CRM pueden ser insertados intravascularmente a través de una vena periférica y en el seno coronario, y pueden ser insertados intravascularmente a través de una vena periférica y a través de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho del corazón (no mostrado expresamente en la figura) de forma similar a un cable de un marcapasos cardiaco, y continuar desde el ventrículo derecho a través de la válvula pulmonar hacia la arteria pulmonar. El seno coronario y la arteria pulmonar se proporcionan como ejemplos de vasculaturas próximas al corazón en las cuales puede insertarse intravascularmente un cable para estimular los nervios dentro de o en proximidad de la vasculatura. Así, de acuerdo con diversos aspectos del presente asunto, los nervios estimulan en o alrededor de la vasculatura localizada próxima al corazón por al menos un electrodo insertado intravascularmente en la misma.

Las FIGS. 10A y 10B ilustran el lado derecho y el lado izquierdo del corazón, respectivamente, e ilustran adicionalmente los depósitos de grasa cardiaca que proporcionan objetivos neurológicos para algunas terapias de estimulación neurológica. La FIG. 10A ilustra el atrio de hechos 1037, el ventrículo derecho 1038, el nódulo sinuatrial 1039, la vena cava superior 1033, la vena cava inferior 1040, la aorta 1041, las venas pulmonares derecha 1042 y la arteria pulmonar derecha 1043. La FIG. 10A también ilustra un depósito de grasa cardiaco 1044 entre la vena cava superior y la aorta. Los efectivos neurológicos en el depósito de grasa cardiaco 1044 se estimulan en algunas realizaciones utilizando un electrodo atornillado dentro de o de alguna otra forma colocado en el depósito de grasa, y se estimulan en algunas realizaciones utilizando un cable de alimentación intravenoso posicionado en la proximidad del primer depósito de grasa en un vaso tal como la arteria pulmonar derecha o la vena cava superior, por ejemplo. La FIG. 10B ilustra el atrio izquierdo 1045, el ventrículo izquierdo 1046, el atrio derecho 1037, el ventrículo derecho 1038, la vena cava superior 1033, la vena cava inferior 1040, la aorta 1041, las venas pulmonares derechas 1042, la vena pulmonar izquierda 1047, la arteria pulmonar derecha 1043 y el seno coronario 1048. La FIG. 10B también ilustra un depósito de grasa cardiaco 1049 localizado en la proximidad de las venas cardiacas derechas y un depósito de grasa cardiaco 1050 localizado en la proximidad de la vena cava inferior y el atrio izquierdo: los objetivos neurológicos en el depósito de grasa 1049 se estimulan en algunas realizaciones utilizando un electrodo atornillado

en el depósito de grasa 1049, y se estimulan en algunas realizaciones utilizando un cable alimentado por vía intravenosa posicionado en la proximidad del depósito de grasa en un vaso tal como la arteria pulmonar derecha 1043 o la vena pulmonar derecha 1042, por ejemplo. Los objetivos neurológicos en el depósito de grasa 1050 se estimulan en algunas realizaciones utilizando un electrodo atornillado en el depósito de grasa, y se estimulan en algunas realizaciones utilizando un cable alimentado por vía intravenosa posicionado en la proximidad del depósito de grasa en un vaso tal como la vena cava inferior 1040 o en seno coronario o un cable en el atrio izquierdo 1045, por ejemplo.

En diversas realizaciones un canal de estimulación neurológica utiliza un cable adaptado para ser dispuesto intravascularmente para estimular transvascularmente un nervio apropiado, por ejemplo, cerca a un barorreceptor para proveer una inhibición simpática o cerca a un nervio parasimpático para proveer una simulación parasimpática. Algunos dispositivos de CRT incluyen un cable atrial para definir los pasos y/o detectar el atrio derecho, un cable de ventrículo izquierdo para dar los pasos y/o detectar el ventrículo derecho, y un cable de ventrículo izquierdo alimentado a través del seno coronario a una posición para marcar los pasos y/o detectar el ventrículo izquierdo, tal como se ilustra en las FIGS. 9B y 9C. Un cable dentro del seno coronario puede usarse para estimular intravascularmente los medios objetivos parasimpáticos localizados anatómicamente en la superficie extravascular del seno coronario a una fuerza suficiente para desencadenar la despolarización de los nervios adyacentes, y también puede usarse para administrar terapia de resincronización cardiaca con pulsos de pasos temporizados en un sitio próximo al ventrículo izquierdo, por ejemplo.

Diversas realizaciones de cables implementan un número de diseños, incluyendo un electrodo similar a una cánula expandible con una superficie de malla dimensionada para soportar una pared de un vaso sanguíneo predeterminada, un electrodo embobinado, un electrodo tipo tornillo fijo, y similares. Diversas realizaciones colocan el electrodo o electrodos dentro del vaso sanguíneo, en la pared del vaso sanguíneo, o una combinación de al menos un electrodo dentro del vaso sanguíneo y al menos un electrodo en la pared del vaso sanguíneo. Los electrodos de estimulación neurológica pueden ser integrados dentro del mismo cable utilizado para CRT o en otro cable además de los cables de CRT.

Los cables alimentados intravascularmente adaptados para estimular transvascularmente un objetivo por fuera del vaso sanguíneo, también denominados aquí como cables transvasculares, pueden utilizarse para estimular otros sitios nerviosos. Por ejemplo, una realización alimenta un cable de estimulación transvascular en la vena azigos derecha para estimular el nervio vagus; y una realización alimenta un cable de estimulación transvascular en la vena yugular interna para estimular el nervio vagus. Diversas realizaciones utilizan al menos un cable alimentado intravascularmente a lo largo de un camino de cable para aplicar transvascularmente estimulación neurológica y estimular eléctricamente un músculo cardiaco, tal como una marcación de pasos ventricular, como parte de CRT.

Otras localizaciones transvasculares han sido mencionadas con respecto a las FIGS. 10A y 10 B. dependiendo de la localización intravascular del electrodo o electrodos de estimulación neural, se pueden estimular la rama derecha vagal, la rama izquierda vagal o una combinación de las ramas derecha e izquierda vágaes. Las ramas izquierda y derechas vágaes inervan diferentes áreas del corazón, y así proporcionan diferentes resultados cuando se estimulan. De acuerdo con el conocimiento actual, el nervio vagus derecho parece inervar el lado derecho del corazón, incluyendo el atrio derecho y el ventrículo derecho, y el nervio vago izquierdo parece inervar el lado izquierdo del corazón, incluyendo el atrio izquierdo y el ventrículo izquierdo. La estimulación del vagus derecho tiene más efectos cronotrópicos porque el nódulo sinusoidal está en el lado derecho del corazón. Así, diversas realizaciones estimulan selectivamente el nervio vagus derecho y/o el nervio vagus izquierdo para controlar selectivamente la contractibilidad, excitabilidad y respuesta inflamatoria sobre el lado derecho y/o izquierdo del corazón. Puesto que el sistema venoso es en su mayor parte simétrico, los cables pueden alimentarse en un vaso apropiado para estimular transvascularmente el nervio vago derecho o izquierdo. Por ejemplo, un cable en la vena yugular interna derecha puede ser utilizado para estimular el nervio vago derecho y un cable en la vena yugular interna izquierda puede ser utilizado para estimular el nervio vago izquierdo.

El electrodo o electrodos de estimulación no están en contacto neurológico directo cuando se utiliza la aproximación transvascular a la estimulación del nervio periférico. Así, los problemas asociados con la inflamación neurológica y las lesiones asociadas comúnmente con los electrodos de contacto directo se reducen.

En una realización de la invención, un dispositivo implantable para suministrar terapia cardiaca a pacientes post-MI incluye uno o más canales de marcación para suministrar pulsos de marcación a uno o más sitios ventriculares y un canal de estimulación neurológica para estimular nervios. El controlador está programado para administrar terapia de control de remodelación (RCT) administrando marcación ventricular en un modo de resincronización cardiaca que preexcita una región del miocardio ventricular de tal forma que se descargue mecánicamente la región durante la sístole. La terapia de resincronización cardiaca puede suministrarse como una marcación biventricular cuando uno de los ventrículos está preexcitado con respecto al otro según lo determina un intervalo de suspenso biventricular programado. En una realización en la cual los pacientes sufren de activación retardada del ventrículo izquierdo, se emplea un modo de marcación por resincronización únicamente del ventrículo izquierdo. En otra realización, la terapia de marcación puede suministrarse como la marcación ventricular multisitios donde al menos uno de los ventrículos está marcado en una pluralidad de sitios de tal manera que preexcite uno o más de los sitios con

respecto a los otros sitios. En cualquier caso, la marcación ventricular puede suministrarse en el modo de seguimiento no atrial cuando se define un intervalo de escape ventricular entre marcaciones ventriculares, o en un modo de seguimiento atrial cuando los pasos ventriculares son suministrados después de un intervalo de escape atrio ventricular definido que sigue un sentido atrial. En un paciente que es cronotrópicamente incompetente, un canal de marcación atrial también puede proveerse para marcar los atrios, con las marcaciones ventriculares suministradas una vez haya expirado el intervalo de escape atrio ventricular que sigue a la marcación atrial.

El controlador programado adicionalmente para suministrar terapia antirremodelación (ART) junto con el RCT utilizando un cable que incorpora un electrodo adaptado para disposición cerca de un barorreceptor arterial o un nervio aferente de un arco barorreflejo. La estimulación del arco barorreflejo da como resultado la inhibición de la actividad simpática. El electrodo puede estar posicionado intravascularmente en un vaso sanguíneo o en otro lugar próximo a un barorreceptor o a un nervio aferente tal como una arteria pulmonar o un depósito de grasa cardiaco. En otra realización, el dispositivo suministra la terapia de antirremodelación estimulando la actividad de los nervios parasimpáticos. El electrodo puede ser un electrodo de pinza de nervio adaptado para disposición alrededor de un nervio parasimpático o un electrodo intravascular para estimulación transvascular de un nervio parasimpático adyacente a un vaso sanguíneo.

El dispositivo puede ser programado para suministrar RCT y ART en una forma de circuito abierto, donde el RCT y ART se suministran simultánea o separadamente en intervalos programados. En otra realización, el dispositivo está programado para suministrar RCT y ART en forma de circuito cerrado, donde las intensidades de RCT y ART se modulan de acuerdo con el establecimiento de una función cardiaca llevado a cabo por el controlador.

El dispositivo también puede modular separadamente las intensidades de la estimulación parasimpática y la inhibición simpática que se suministran como parte de la ART de acuerdo con el establecimiento de la función cardiaca. La función cardiaca puede establecerse mediante el dispositivo utilizando varias modalidades diferentes, bien solo o en combinación. En una realización, el dispositivo incorpora un sensor para medir el rendimiento cardiaco, y el controlador se programa para modular la administración de RCT y ART de acuerdo con el rendimiento cardiaco medido. Como se describió anteriormente, tal sensor de rendimiento cardiaco puede ser un circuito de medición de la impedancia transtorácica. Un medio para establecer la función cardiaca es un sensor de presión sanguínea arterial, donde el controlador está programado para modular la administración de RCT y ART de acuerdo con la presión sanguínea medida. El sensor de presión sanguínea puede tomar la forma de un transductor de presión y cable adaptado para la disposición dentro de una arteria. Una medida de la actividad respiratoria del paciente tomada a través de un sensor de ventilación diminuto puede utilizarse como un subrogado para la presión sanguínea. La función cardiaca también puede establecerse midiendo el nivel de acción del paciente (por ejemplo, utilizando bien sea un sensor de ventilación diminuto o un acelerómetro) junto con una medida del rendimiento cardiaco y/o la presión sanguínea, cuando el controlador se programa entonces para modular el suministro de RCT y ART de acuerdo con las mediciones combinadas.

En una realización, el establecimiento de la función cardiaca incluye un establecimiento del balance autonómico del paciente. El balance autonómico puede establecerse directamente con un canal de detección para medir la actividad eléctrica en nervios simpáticos y parasimpáticos con electrodos de detección posicionados apropiadamente, o si el paciente es competente cronotrópicamente, midiendo el ritmo cardiaco intrínseco. Tal como se describió anteriormente, la medición de la variabilidad del ritmo cardiaco proporciona un medio para establecer el balance autonómico. Así, el dispositivo puede incluir circuitería para la medición y recolección de intervalos de tiempo entre latidos intrínsecos sucesivos, denominado como un intervalo BB, donde el intervalo BB puede ser un intervalo entre detecciones atriales o ventriculares sucesivas. El dispositivo almacena los intervalos recolectados en forma de una señal de intervalo BB discreta, filtra la señal de intervalo BB en bandas definidas de alta y baja frecuencia y determina la potencia de señal de la señal de intervalo BB en cada una de las bandas de baja y alta frecuencia, denominadas como LF y HF respectivamente. El dispositivo calcula entonces una relación LF/HF y establece el balance autonómico comparando la relación LF/HF con un valor de umbral especificado.

Dispositivo médico implantable

La estimulación neurológica tal como se describe aquí puede suministrarse mediante un dispositivo médico implantable configurado para suministrar solamente estimulación neurológica o para suministrar otras terapias tales como marcación de pasos para bradicardia y/o resincronización cardiaca, terapias antiataquiarritmia tales como cardioversión/desfibrilación, y/o marcación antiataquicardia, y/o otras terapias. Un dispositivo implantable para suministrar estimulación neural puede incorporar también uno o más canales de detección para detectar actividad eléctrica cardiaca y/o otros parámetros fisiológicos. La FIG. 11 ilustra una realización de un dispositivo médico implantable 1128 para suministrar estimulación neurológica. El dispositivo ilustrado incluye un generador de pulsos 1129 y el generador de pulsos incluye un controlador 1151 para comunicarse con una memoria 1152, una interfaz de telemetría 1153 para uso en la comunicación con un programador (no ilustrado) del dispositivo médico implantable, y una plataforma de *hardware* de estimulación/detección 1154. La plataforma de *hardware* ilustrada incluye un módulo de detección 1155, un módulo de marcación 1156 y conmutadores 1157 para uso con el fin de conectar operativamente el módulo de detección y el módulo de marcación con los electrodos 1158A y 1158B. Los electrodos ilustrados pueden ser dos electrodos en un cable, tal como un electrodo de punta y anillo o pueden estar en cables

separados. Adicionalmente, uno de los electrodos puede ser una porción conductora, también denominada como un "can" del dispositivo médico implantable. El controlador ilustrado 1151 incluye un módulo de control marcación/detección 1159 para controlar los conmutadores y habilitar selectivamente el módulo de detección para conectarse operativamente con los electrodos y detectar un potencial a través de los electrodos o en módulo de marcación para conectar operativamente con los electrodos y aplicar una señal de marcación para generar un potencial de marcación entre los electrodos con el fin de proporcionar un estímulo eléctrico deseado a un paciente.

El controlador 1151 ilustrado incluye un módulo en modo de estimulación 1160, y el módulo de marcación ilustrado incluye parámetros ajustables 1161, tales como, por ejemplo, amplitud, frecuencia, forma de onda y modo de marcación. Los parámetros del módulo de marcación pueden ser ajustados para proveer selectivamente una señal de estimulación neurológica a los electrodos o una señal de estimulación del miocardio a los electrodos. En algunas realizaciones, los parámetros pueden ajustarse para aplicar selectivamente una señal de estimulación neurológica adaptada para proveer simultáneamente estimulación del miocardio y neurológica. De acuerdo con diversas realizaciones, el módulo de modo de estimulación está adaptado para aplicar selectivamente CRM o estimulación al miocardio utilizando los electrodos, estimulación neurológica utilizando los electrodos, alternar selectivamente entre estimulación del miocardio y neurológica utilizando los electrodos de acuerdo con una terapia deseada, y/o aplicar simultáneamente tanto estimulación del miocardio como neurológica utilizando los electrodos. El módulo de marcación ilustrado incluye parámetros ajustables.

La FIG. 12 es una ilustración esquemática simplificada de un módulo de marcación 1256 para la plataforma de *hardware* ilustrada en FIG. 11. El módulo de marcación ilustrado incluye una conexión a una fuente de potencia 1261 (por ejemplo, a la batería del dispositivo médico implantable), un capacitor de marcación 1262, un conmutador de carga 1263 y un conmutador de descarga 1264. El conmutador de carga se cierra y el conmutador de descarga se abre cuando está siendo almacenada una carga de la fuente de potencia sobre el capacitor de marcación, y el conmutador de carga se abre y el conmutador de descarga se cierra para descargar el capacitor de marcación como una señal de marcación a través de los electrodos 1258A y 1258B. Algunas realizaciones incluyen un capacitor de descarga 1265 en serie con el circuito de descarga para atenuar los voltajes de polarización o después de que los potenciales que siguen a la aplicación de un pulso de estimulación con el fin de permitir que el módulo de detección detecte un potencial intrínseco entre los electrodos. Puede agregarse circuitería adicional para controlar y ajustar selectivamente el potencial a través de un capacitor cargado para ajustar la duración y atenuación de una señal de descarga, para ajustar la forma de onda o morfología de la señal de descarga, para ajustar la frecuencia de la señal de descargue y para proveer marcación repentina por ejemplo. Para las personas experimentadas en la técnica de forma normal, al leer y entender esta divulgación, se entenderá como diseñar un módulo de marcación para proveer estos parámetros ajustables e incorporar los módulos de marcación en un diseño de un dispositivo médico implantable que permita que el controlador aplique selectivamente una señal para estimular el músculo cardíaco, una señal para estimular una respuesta neurológica y en algunas realizaciones una señal de estimulación para proveer estimulación tanto del miocardio como neurológica.

El dispositivo ilustrado en FIG. 12 muestra un dispositivo simplificado con rutas de señal 1266A y 1266B a dos electrodos. Cada ruta de señal utilizada para aplicar una señal de estimulación y utilizada para detectar una señal de estimulación puede denominarse como canal. El dispositivo médico implantable puede ser diseñado con dos conmutadores para conectar selectivamente uno o más electrodos a cada canal, o el electrodo implantable puede ser diseñado de tal forma que cada canal esté conectado a electrodos predeterminados. Cada canal es capaz de ser controlado individualmente para enviar una señal de estimulación a un electrodo o electrodos predeterminados.

La FIG. 13 ilustra una realización de canales múltiples de un dispositivo médico implantable. El dispositivo ilustrado 1328 incluye un generador de pulso 1329, y el generador de pulsos incluye un controlador 1351 para comunicar con una memoria 1352, una interfaz de telemetría 1353 para uso en comunicación con un programador del dispositivo médico implantable, y una plataforma de *hardware* 1354. La plataforma de *hardware* ilustrada incluye un módulo detector 1355, un módulo de estimulación o marcación 1356 y conmutadores 1357 para uso con el fin de conectar operativamente el módulo de detección y el módulo de marcación a un controlador 1330. El controlador incluye uno o más puertos 1367 para recibir un cable 1368. Cada cable puede incluir uno o más electrodos. Los conmutadores proporcionan selectivamente conexiones deseadas entre los módulos de detección y marcación y los puertos en el controlador para proveer canales de marcación deseados entre el módulo de marcación y los electrodos deseados sobre los cables, y para proveer canales de detección deseados entre el módulo de detección y el electrodo deseado sobre los cables. En diversas realizaciones, el can del dispositivo médico implantable se utiliza como electrodo. Algunas realizaciones del módulo de marcación 1356 incluyen circuitería para proveer independiente y simultáneamente señales de estimulación en canales múltiples.

El controlador incluye un módulo de control marcación/detección para controlar los conmutadores y permitir selectivamente que el módulo de detección se conecte operativamente con los electrodos y detecte un potencial a través de los electrodos o el módulo de marcación se conecte de forma operativa a los electrodos y aplique una señal de marcación para generar un potencial de marcación entre los electrodos para proveer un estímulo eléctrico deseado a un paciente.

El controlador ilustrado incluye un módulo de modo de estimulación 1360 y el módulo de marcación ilustrado 1356 incluye parámetros de estimulación ajustables, incluyendo parámetros de marcación repentina. Los parámetros del módulo de marcación pueden ser ajustados para proveer selectivamente una señal de estimulación neurológica a electrodos seleccionados o una señal de estimulación al miocardio a electrodos seleccionados. En algunas realizaciones, los parámetros de estimulación del módulo de marcación pueden ser ajustados para aplicar selectivamente una señal de estimulación neurológica adaptada para proveer simultáneamente estimulación al miocardio y neurológica. De acuerdo con diversas realizaciones, el módulo del modo de estimulación se adapta para aplicar selectivamente CRM o estimulación al miocardio utilizando los electrodos, estimulación neurológica utilizando los electrodos, alternar selectivamente entre estimulación del miocardio y neurológica utilizando los electrodos de acuerdo con una terapia deseada, y/o aplicar simultáneamente tanto estimulación del miocardio como neurológica utilizando los electrodos.

El presente asunto puede proveer terapias de estimulación neurológica y CRM en un canal de estimulación. Algunas realizaciones involucran la operación de una plataforma de *hardware* CRM, diseñada para capturar el músculo cardiaco, en un modo con parámetros de estimulación seleccionados para despolarizar los nervios. Por ejemplo, la plataforma de *hardware* de CRM puede operarse en un modo de marcación repentina con una amplitud relativamente baja y una frecuencia relativamente alta para proveer estimulación neurológica.

Ciertos canales de estimulación pueden programarse para ser dedicados o bien de marcación CRM o estimulación neurológica. En algunas realizaciones, los canales de estimulación son capaces de llevar a cabo intermitente y distintivamente marcación CRM y estimulación neurológica. Los diferentes modos de estimulación se llevan a cabo en tiempos diferentes, de tal forma que puede hacerse con un dominio de tiempo multiplex del canal de estimulación. En algunas realizaciones, los canales de estimulación son capaces de transmitir una señal de estimulación para estimular simultáneamente el músculo cardiaco y una respuesta neurológica deseada. Por ejemplo, puede modularse una señal de estimulación neurológica de frecuencia más alta sobre una señal de estimulación de CRM de frecuencia más baja.

La FIG. 15 ilustra un método para proporcionar selectivamente estimulación del miocardio y/o neurológica en un canal de estimulación del dispositivo médico implantable. En el método ilustrado, la estimulación deseada se determina en 1575. Si se desea estimulación CRM, el proceso procede a 1576 y el dispositivo entra en un modo de estimulación de CRM. Como se representa en 1577, los parámetros de estimulación de CRM se utilizan para aplicar CRM de acuerdo con algoritmos de CRM apropiados utilizando una plataforma de *hardware* de marcación. Si en 1575, se determina que se desea proveer terapia de estimulación neurológica, el proceso procede a 1578 para entrar a estimulación neurológica. Tal como se representa en 1579, los parámetros de estimulación neurológica se utilizan para aplicar estimulación neurológica de acuerdo con algoritmos apropiados utilizando la plataforma de *hardware* de marcación, la cual es la misma plataforma utilizada para proveer estimulación de CRM. De acuerdo con algunas realizaciones, si en 1575 se desea proveer simultáneamente tanto estimulación CRM como neurológica, el proceso procede a 1580 donde el dispositivo introduce un modo de CRM y NS. Como se representa en 1581, se utilizan parámetros para aplicar una señal de estimulación para proveer marcación tanto CRM como NS utilizando la plataforma de marcación del dispositivo.

Disposiciones de cables

Los cables pueden colocarse en un cierto número de localizaciones fisiológicas. Se han provisto algunos ejemplos anteriormente. Una realización de dispositivo implantable contiene uno o más cables de estimulación del miocardio, así como uno o más cables neurológicos. Ejemplos de cables de estimulación neurológicos incluyen un cable de estimulación expandible, tal como un cable en forma de cánula, colocado en la arteria pulmonar en la proximidad de una alta concentración de barorreceptores; un cable transvascular colocado en la proximidad de uno de los depósitos de grasa cardiacos, o un cable del epicardio colocado en el depósito de grasa cardiaco; y un electrodo de pinza colocado alrededor de un tronco de nervios, tal como el nervio aórtico, carótido o vagus.

En una realización, la estimulación del miocardio y la estimulación neurológica se proporcionan utilizando los mismos cables utilizando diferentes electrodos sobre los cables o utilizando los mismos electrodos sobre los cables. En algunas realizaciones, el mismo cable puede ser utilizado para proveer simultáneamente estimulación neurológica y estimulación del miocardio o para proveer estimulación neurológica y para proveer estimulación del miocardio en tiempos diferentes que la estimulación neural. En algunas realizaciones, los cables están dedicados bien sea a estimulación neurológica o estimulación del tejido del miocardio. En realizaciones que usan cables dedicados, el controlador del dispositivo médico implantable es capaz de seleccionar el modo de estimulación para el canal de marcación al cable deseado, y no alterna entre los modos CRM y de estimulación neurológica.

Circuitería y formas de onda de la estimulación neurológica

El presente asunto proporciona una plataforma de *hardware* que es capaz de proveer estimulación neurológica sola o en combinación con CRM/estimulación del miocardio. La terapia de CRM utiliza típicamente señales de marcación con una amplitud relativamente más grande y una frecuencia más baja que las señales de estimulación neurológica, y los parámetros de estimulación pueden ajustarse apropiadamente para un modo de estimulación deseado.

Algunas señales de estimulación tienen parámetros suficientes para la estimulación tanto de CRM/miocardio como la estimulación neurológica. Así, algunas realizaciones del presente asunto proporcionan un modo para proveer CRM y estimulación neurológica simultáneos. Por ejemplo, puede diseñarse una forma de onda de estimulación de CRM para obtener frecuencias armónicas capaces de estimular el sistema nervioso.

5 Las FIG. 14A, 14B y 14C ilustran ejemplos de formas de onda usadas para proveer estimulación al miocardio y neurológica. La FIG. 14A estimula una forma de onda aplicada entre al menos dos electrodos que alterna entre un pulso de estimulación de CRM 1470 y una estimulación neurológica 1471 la cual se ilustra como una señal de frecuencia más alta. La estimulación CRM y la estimulación neurológica necesitan no alternar, como algunas realizaciones aplican la estimulación de CRM y/o estimulación neural solamente como bases necesarias de acuerdo con la alimentación en circuito cerrado de parámetros fisiológicos detectados (por ejemplo, demandan la marcación para estimulación de CRM y presión sanguínea detectada para estimulación neural). En tales realizaciones, se utiliza un esquema de dominio de tiempo multiplex, donde cualquier estimulación CRM que se va a aplicar se provee en una porción de un periodo de tiempo y cualquier estimulación neurológica que se va a aplicar se provee en otra porción del periodo de tiempo.

15 La FIG. 14B ilustra otra forma de onda de estimulación aplicada entre al menos dos electrodos. La forma ilustrada ilustra un ejemplo de estimulación simultánea del miocardio y neurológica. La forma de onda tiene una señal de frecuencia suficiente para desencadenar la despolarización de los nervios. La amplitud de la señal se incrementa hasta un potencial suficiente para capturar el músculo cardiaco, tal como se ilustra en 1472.

20 La FIG. 14C ilustra otra forma de onda aplicada entre al menos dos electrodos. La forma de onda ilustrada proporciona pulsos de estimulación CRM con una amplitud suficiente para capturar el músculo cardiaco. La señal de estimulación de CRM se atenúa después de que se captura el músculo cardiaco en 1473 para proveer estimulación neurológica 1474 sobre los mismos electrodos.

25 En algunas realizaciones, el canal de estimulación está diseñado durante la programación para proveer bien sea estimulación CRM o neurológica. En algunas realizaciones, el canal de estimulación está diseñado para proveer bien sea CRM o estimulación neurológica durante el ensamblaje del dispositivo implantable a través de cableado, *software* o circuitos lógicos.

En una realización particular, la circuitería de estimulación está configurada para suministrar una forma de onda para estimulación neurológica con los siguientes parámetros aproximados:

Frecuencia = 20 HZ

30 Anchura de pulso = 300 μ s

Amplitud = 1.5 - 2.0 mA

35 Esta forma de onda puede suministrarse como un tren de pulsos aplicado bien sea continua o intermitentemente (por ejemplo, con un ciclo obligado = 10 segundos ON, 50 segundos OFF) con el fin de proveer, por ejemplo, terapia antirremodelación a pacientes post-MI o con fallo cardiaco. Tal estimulación puede aplicarse bien sea de forma crónica o periódica de acuerdo con los intervalos de tiempo transcurridos o las condiciones fisiológicas detectadas. Esta forma de onda ha demostrado en estudios preclínicos que es una terapia antirremodelación particularmente efectiva cuando se aplica al nervio vagus en la región cervical, donde la estimulación puede aplicarse bien sea a través de una pinza de nervios o de un cable transvascular. La configuración estimulante para suministrar la forma de onda puede ser una cualquiera de las configuraciones descritas en este documento tal como una configuración bipolar o una configuración unipolar con un electrodo de retornos subcutáneo de campo lejano. La circuitería de estimulación puede estar dedicada a suministrar estimulación neurológica o puede configurarse para suministrar también formas de onda adecuadas para CRM.

45 De acuerdo con la invención, una forma de onda de una estimulación neurológica tal como se describe en el párrafo precedente o en otros lugares en este documento se administra con fases de polaridad alternante, denominadas aquí como primeras y segunda fases. Por ejemplo, la forma de onda se suministra como pulsos monofásicos con una configuración estimuladora bipolar y un "conmutador bipolar" de tal manera que la fase de los pulsos monofásicos se alterne en cada tren de pulsos consecutivo. Esto es, un tren de pulsos con pulsos monofásicos que tienen primeras fases de una polaridad es seguido entonces por un tren de pulsos con pulsos monofásicos que tiene segundas fases de la polaridad opuesta. Las FIG. 16 y 17 muestran formas de onda de ejemplo que serian producidas registrando el potencial entre los electrodos de estimulación. La FIG. 16 muestra un ejemplo de tal forma de onda en el cual un tren de pulsos monofásico MPT1 que tiene primeras fases FP1 de polaridad positiva es seguido por un tren de pulsos monofásico MPT2 que tiene segundas fases FP1 de polaridad negativa. En otra realización que no se reivindica, la circuitería de estimulación puede configurarse para suministrar un tren de pulsos con pulsos bifásicos de manera que la primera fase alterne con la segunda fase (esto es, cada pulso consecutivo en el tren alterna en polaridad). La FIG. 17 muestra un ejemplo de un tren de pulsos bifásico BPT1 que tiene primeras fases FP2 y segundas fases SP2 que alterna en polaridad. Tales trenes de pulsos bifásicos

con polaridades alternas o una serie de trenes de pulsos monofásicos que tiene polaridades alternas pueden aplicarse de forma continua o en una base periódica o intermitente para un periodo especificado de tiempo.

Las FIG. 20 y 21 ilustran diferentes realizaciones de circuitería para suministrar trenes de pulsos de estimulación como se describió anteriormente. En la FIG. 20, un circuito de salida de pulsos de fuente corriente 2003 produce pulsos de corriente entre electrodos de estimulación 1258A y 1258B de acuerdo con entradas de comando del controlador 1351. Las entradas de comando del controlador especifican la periodicidad de los pulsos, la anchura de pulso, la amplitud de la corriente y la polaridad. La FIG. 21 ilustra otra realización en la cual un circuito de salida de pulsos de descarga capacitiva 2001 se utiliza para producir pulsos de voltaje entre electrodos de estimulación 1258 A y 1258B de acuerdo con entradas de comando del controlador 1351. En esta realización, las entradas de comando del controlador especifican la periodicidad de los pulsos, la anchura de pulso, la amplitud del voltaje y la polaridad del pulso. Con el fin de que el controlador especifique una amplitud de voltaje que dé como resultado una amplitud de corriente deseada para los pulsos, la impedancia del cable puede medirse mediante un circuito de medición de impedancia de cable 2002. El capacitor de salida del circuito de salida de pulso puede cargarse al voltaje apropiado para cada pulso. Con el fin de monitorizar la impedancia del cable, el controlador se programa para cargar periódicamente, o por comando desde un usuario mediante telemetría, el capacitor de salida hasta un nivel de voltaje conocido, conectar el capacitor de salida a los cables de estimulación para suministrar un pulso de estimulación y medir el tiempo que toma para que el voltaje del capacitor decaiga en una cantidad determinada (por ejemplo, a la mitad del valor inicial). Con el fin de minimizar la incomodidad del paciente, el procedimiento de impedancia del cable se llevaría a cabo utilizando un voltaje tan bajo como sea posible. En una realización, el controlador se programa para usar primero una primera amplitud de voltaje (por ejemplo, 1 voltio) y luego comparar el conteo de medición (esto es, el tiempo de decaimiento del capacitor) a un valor mínimo especificado $CntZMin$. Si el conteo de medición está por debajo de $CntZMin$, la corriente suministrada no durante la prueba se considera demasiado pequeña para que la medición sea exacta. Se suministra entonces un segundo pulso de medición a un segundo voltaje más alto (por ejemplo, 2 voltios). Si este conteo de nuevo está por debajo de $CntZmin$, se suministra un tercer pulso de medición a un tercer voltaje aún más alto (por ejemplo, 4 voltios). Con un cable de estimulación típico, este procedimiento limita la corriente de medición a entre escasamente 1 mA y 0.6 mA.

Las FIGS. 18 y 19 muestran formas de onda de ejemplo tal como serian producidas por el circuito de salida de pulsos de descarga capacitiva, que corresponden a las formas de onda de las FIGS. 16 y 17, respectivamente. Con un circuito de salida de pulso de descarga capacitiva, la amplitud de voltaje de cada pulso no es constante como en el caso de un circuito de salida de pulsos de fuente de corriente. Las FIGS 18 y 19 muestran así pulsos en los cuales el voltaje se eleva a un valor inicial y luego decae a medida que el capacitor de salida se descarga. También la circuitería puede incorporar una recarga pasiva entre los pulsos monofásicos con el fin de disipar los potenciales posteriores de los electrodos de estimulación. La FIG. 18 muestra tales ciclos de recarga pasiva donde la circuitería de salida está conmutada de una forma que hace que el voltaje entre los pulsos se sobredispare ligeramente en una dirección opuesta a los pulsos y decaiga a cero en los potenciales posteriores entre la descarga de los electrodos de estimulación. La recarga pasiva no se requiere en el caso de pulsos bifásicos puesto que de cada pulso descarga el potencial posterior producido por el pulso precedente. La FIG. 19 muestra un decaimiento de interfase IPD de pulsos bifásicos. En ciertas realizaciones, puede ser deseable minimizar o incluso eliminar este decaimiento.

De acuerdo con la invención, bien sea con un tren de pulsos bifásicos o con una serie de trenes de pulsos monofásicos que tienen polaridades alternas, los parámetros de estimulación para la primera y segunda fase son ajustables separadamente. Por ejemplo, las anchuras y amplitudes de pulso para la primera y segunda fases de un tren de pulsos bifásicos pueden seleccionarse para ser iguales o diferentes. En el caso de una serie de trenes de pulsos monofásicos que tienen polaridades alternas, la anchura de pulso, amplitudes de pulso, ciclo obligatorio y frecuencia para cada una de la primera y segunda fases sea seleccionable para que sean iguales o diferentes.

En otra realización, se toma ventaja de un hallazgo empírico de que la estimulación del nervio vagus con pulsos de diferentes polaridades puede tener diferentes efectos. Se ha encontrado que para la estimulación vagal con polaridades alternas, suministradas bien sea como trenes de pulsos bifásicos o mediante trenes de pulsos monofásicos con polaridades alternas, da como resultado no solamente el efecto terapéutico deseado para prevenir o invertir remodelación cardiaca tal como se describió anteriormente, sino también con una reducción de efectos colaterales deseados. Tales efectos colaterales de la estimulación vagal pueden incluir, por ejemplo, ronquera y tos debido a una inervación vagal de la laringe. Con el fin de alcanzar un balance óptimo entre los efectos terapéuticos y los efectos laterales indeseados, puede aplicarse una forma de onda de estimulación neurológica con polaridades alternas con el tiempo a la vez que se varían las amplitudes de pulso y las anchuras de pulso para cada polaridad. A medida que las amplitudes y anchuras de pulso se varían, puede hacerse una determinación clínica en cuanto al beneficio terapéutico provisto y el grado de cualquier efecto colateral indeseado. Por ejemplo, un tren de pulsos bifásicos o una serie de trenes de pulsos monofásicos con polaridades alternas pueden aplicarse de tal forma que la amplitud de pulso y la anchura del pulso para una polaridad se titulan a una dosis terapéutica. La amplitud del pulso y la anchura del pulso para la polaridad opuesta se ajustan entonces para controlar la presencia de efectos colaterales. Empíricamente puede determinarse cuál de las dos polaridades del tren de pulsos es responsable para la producción de beneficios terapéuticos y cual polaridad es responsable para reducir los efectos colaterales. Tal procedimiento de titulación puede llevarse a cabo mediante por un médico después de la implantación del

dispositivo, cuando los parámetros de estimulación tales como anchura y amplitud de pulso se ajustan a través de telemetría. El dispositivo también puede configurarse para titular automáticamente la dosis terapéutica a una amplitud objetivo con un periodo de tiempo especificado. Por ejemplo, tal titulación puede llevarse a cabo rápidamente durante las primeras 1 – 2 semanas después de un MI, el cual ha mostrado en estudios preclínicos ser el tiempo donde se alcanza el máximo beneficio terapéutico.

La FIG. 22 es un diagrama del sistema de un estimulador neurológica de ejemplo. Una batería 220 provee potencia a los componentes del circuito electrónico del dispositivo. Un controlador electrónico programable 200 se pone en interfaz con la circuitería de generación de pulsos 205 y controla la salida de los pulsos de estimulación neurológicos. El controlador también puede ponerse en interfaz con la circuitería de detección para detectar la actividad cardíaca u otras variables fisiológicas. El controlador 200 puede estar constituido de un microprocesador que se comunica con una memoria, donde la memoria puede comprender una ROM (memoria solo para lectura) para programar el almacenamiento y una RAM (memoria de acceso aleatorio) para almacenamiento de datos. El controlador también podría implementarse mediante otros tipos de circuitería lógica (por ejemplo, componentes discretos o disposiciones lógicas programables utilizando una maquinaria de diseño. El controlador incluye circuitería para generar señales de reloj utilizadas para mantener el seguimiento de los intervalos de tiempo transcurridos y suministrar estimulación neurológica de acuerdo con una programación definida. La circuitería de generación de pulsos 205 puede ser similar a la usada en marcapasos cardiacos o la descrita con referencia a las FIG. 21 y 22. La circuitería de generación de pulsos suministra pulsos de estimulación eléctrica a un electrodo de estimulación neurológica 215 (o electrodos en el caso de un cable bipolar) a través del cable 210. El electrodo de estimulación neurológica puede ser, por ejemplo, un electrodo de pinza o transvascular que puede estar dispuesto para estimular el nervio vagus o un barorreceptor. Un conmutador 240 accionado magnética o táctilmente en interfaz con el controlador 200 permite que el paciente inicie y/o detenga el suministro de pulsos de estimulación neurológica. Una vez que se inicia, los pulsos de estimulación neurológica pueden continuar siendo administrados durante una longitud de tiempo predeterminada a o de acuerdo con una programación predeterminada. La frecuencia de pulso, la anchura de pulso, la amplitud de pulso, la polaridad del pulso y la configuración de la estimulación bipolar/unipolar en esta realización son parámetros programables, cuyas definiciones óptimas dependen del sitio de estimulación y del tipo de electrodo de estimulación. El dispositivo también puede estar equipado con diferentes modalidades de detección para detectar variables fisiológicas afectadas por la estimulación neurológica. El dispositivo puede entonces programarse para utilizar estas variables en el control del suministro de la estimulación neurológica. El dispositivo en la FIG. 22 incluye circuitería de detección 305 conectada con un electrodo 315 (o electrodos en el caso de un cable bipolar) a través del cable 310 que puede ser dispuesto intravenosamente en el corazón para detectar la actividad eléctrica cardíaca. El circuito de detección 305 permite que el dispositivo mida el ritmo cardíaco y calcule parámetros derivados del mismo tales como variabilidad del ritmo cardíaco o turbulencia del ritmo cardíaco para uso en el control del suministro de estimulación neurológica. Pueden proveerse canales de detección separados para detectar los latidos tanto arterial como ventricular. Por ejemplo, la estimulación vagal hace disminuir el ritmo cardíaco, y el dispositivo puede programarse para titular el nivel de estimulación neurológica suministrado en respuesta a un cambio detectado en el ritmo cardíaco. Como la estimulación neurológica también puede afectar el ritmo respiratorio, el dispositivo incluye también un detector de ventilación diminuto 250 y puede programarse para titular de la misma forma el nivel de estimulación neurológica suministrado en respuesta a un cambio detectado en el ritmo respiratorio. También se pone en interfaz un acelerómetro 260 con el controlador el cual permite que el dispositivo detecte los sonidos del corazón, cuya intensidad puede ser el reflejo de contractibilidad del miocardio. Un sensor de presión también puede ser utilizado para este propósito. El acelerómetro 260 también puede utilizarse para detectar tos producida por estimulación vagal. El dispositivo puede programarse de tal manera que se incremente la estimulación neurológica o se detenga si se detecta una tos persistente en el paciente.

Una persona de experiencia normal en la técnica entenderá que los módulos y cualquier otra circuitería mostrados y descritos aquí pueden implementarse utilizando software, hardware y combinaciones de software y hardware. Como tal, el término módulo pretende abracar implementaciones de software de hardware e implementaciones de software y hardware.

Los métodos ilustrados en esta divulgación no pretenden ser exclusivos de otros métodos dentro del alcance del presente asunto. Las personas de experiencia normal en la técnica entenderán al leer y comprender esta divulgación, que otros métodos estarán dentro del alcance del presente asunto. Las realizaciones antes identificadas, y porciones de las realizaciones ilustradas no necesariamente son exclusivas de forma mutua. Estas realizaciones o porciones de las mismas pueden combinarse. Por ejemplo, diversas realizaciones combinan dos o más de los procesos ilustrados. En diversas realizaciones, los métodos previstos anteriormente están implementados como una señal de dato de ordenadores incorporada en una onda portadora o en una señal propagada, que representa una secuencia de instrucciones la cual, cuando se ejecuta mediante un proceso hace que el procesador lleve a cabo el método respectivo. En diversas realizaciones, los métodos provistos anteriormente se implementan como un conjunto de instrucciones contenidas en un medio accesible por un ordenador capaz de dirigir un procesador para ejecutar el método respectivo. En diversas realizaciones, el medio es un medio magnético, un medio electrónico o un medio óptico.

5 Aunque se han ilustrado y descrito aquí realizaciones específicas, será evidente para una persona de conocimiento normal en la técnica que cualquier disposición que se calcule para alcanzar el mismo propósito puede sustituir la realización específica mostrada. Esta aplicación pretende cubrir adaptaciones o variaciones del asunto presente. Debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Las combinaciones de las realizaciones anteriores así como combinaciones de porciones de las realizaciones anteriores en otras realizaciones serán evidentes para una persona de experiencia normal en la técnica al revisar la descripción anterior. El alcance del presente asunto está determinado por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable, que comprende:
- uno o más electrodos adaptados para estimular el nervio vagus;
- 5- circuitería de estimulación para suministrar estimulación eléctrica a uno o más electrodos;
- un controlador conectado a la circuitería de estimulación para controlar el suministro de estimulación eléctrica mediante la circuitería de estimulación; y, donde el controlador está configurado de tal forma que la circuitería de estimulación suministra una serie de trenes de pulso monofásicos donde la polaridad de cada tren de pulsos consecutivo alterna con primera y segunda fases y adicionalmente donde la anchura de pulso, amplitud de pulso, ciclo obligatorio y frecuencia para cada una de las primera y segunda fases son ajustables separadamente.
- 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1 donde la primera fase es titulada para alcanzar un beneficio terapéutico deseado y la segunda fase es titulada para alcanzar una reducción deseada en efectos laterales.
3. El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes donde el controlador está configurado de tal forma que la circuitería de estimulación suministra un tren de pulsos con los siguientes parámetros aproximados:
- 15 Frecuencia = 20 HZ
Anchura de pulso = 300 microsegundos
Amplitud = 1.5 - 2.0 mA
4. El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes donde el uno o más electrodos adaptados para estimular el nervio vagus están en una configuración bipolar.
- 20 5. El dispositivo de una de las reivindicaciones 1 a 3 donde el uno o más electrodos adaptados para estimular el nervio vagus están en una configuración unipolar que incluye un electrodo de retorno subcutáneo de campo lejano.
6. El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes donde el controlador está configurado para suministrar el tren de pulsos de forma continua.
- 25 7. El dispositivo de una de las reivindicaciones 1 a 5 donde el controlador está configurado para suministrar el tren de pulsos intermitentemente durante periodos especificados de tiempo.
8. El dispositivo de la reivindicación 7 donde el controlador está configurado para suministrar el tren de pulsos intermitentemente con un ciclo obligatorio de 10 segundos ON y 50 segundos OFF.
- 30 9. El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes donde la circuitería de estimulación comprende adicionalmente un circuito de salida de pulsos de fuente de corriente para generar pulsos a una amplitud de corriente especificada por el controlador.
10. El dispositivo de una de las reivindicaciones 1 a 9 donde la circuitería de estimulación comprende adicionalmente un circuito de salida de pulsos de descarga capacitiva y un circuito de medición de impedancia del cable para generar pulsos a una amplitud de corriente especificada por el controlador.
- 35 11- El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes, donde uno o más electrodos están adaptados para estimular un músculo cardiaco.
12. El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes, donde la circuitería de estimulación está adaptada para suministrar señales de estimulación tanto para terapia de estimulación neurológica como para terapia de manejo del ritmo cardiaco.
- 40 13. El dispositivo de la reivindicación 12, donde las señales de la terapia de manejo del ritmo cardiaco tienen una amplitud relativamente más grande y una frecuencia más pequeña que las señales de terapia de estimulación neurológica.
- 14- El dispositivo de una de las reivindicaciones precedentes, donde la estimulación neurológica se suministra utilizando la serie de trenes de pulso monofásicos.

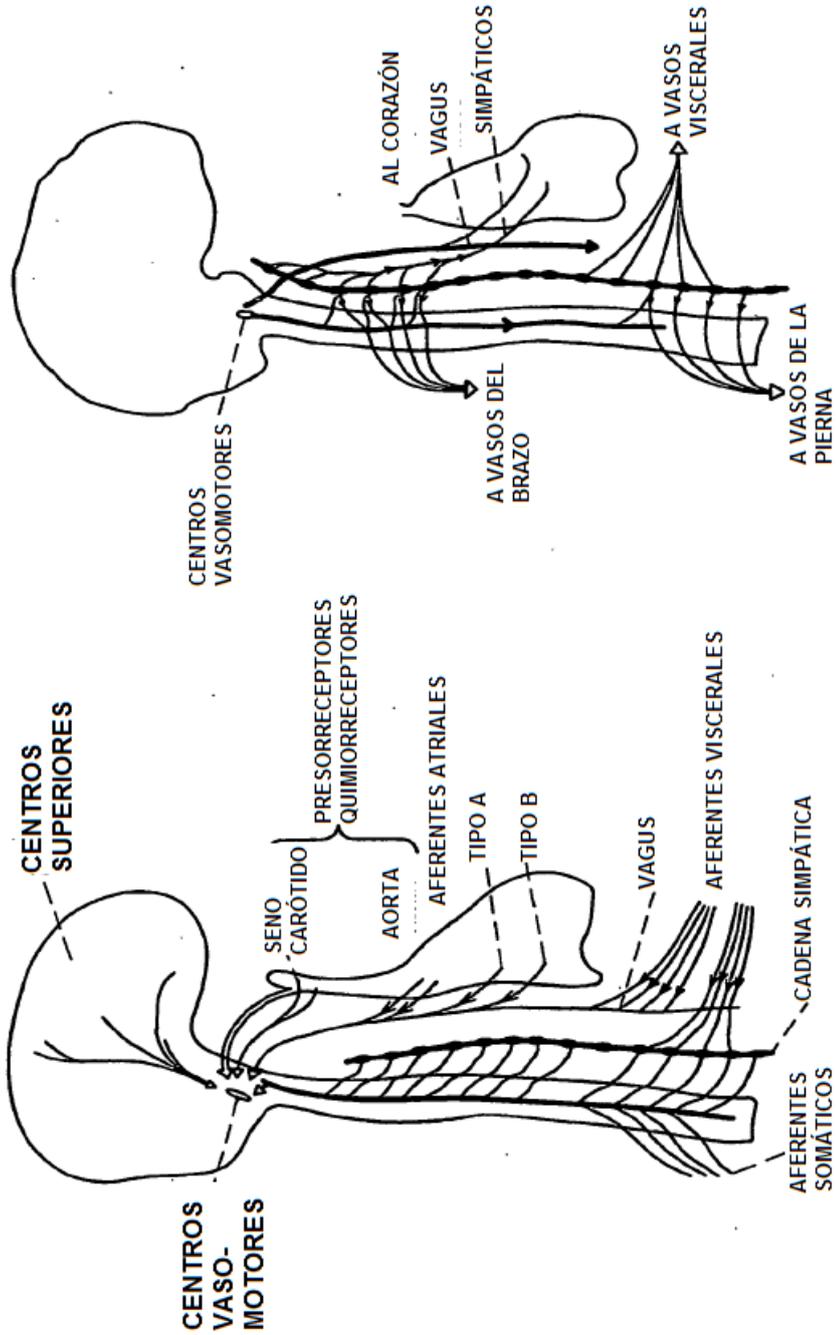


FIG. 1B

FIG. 1A

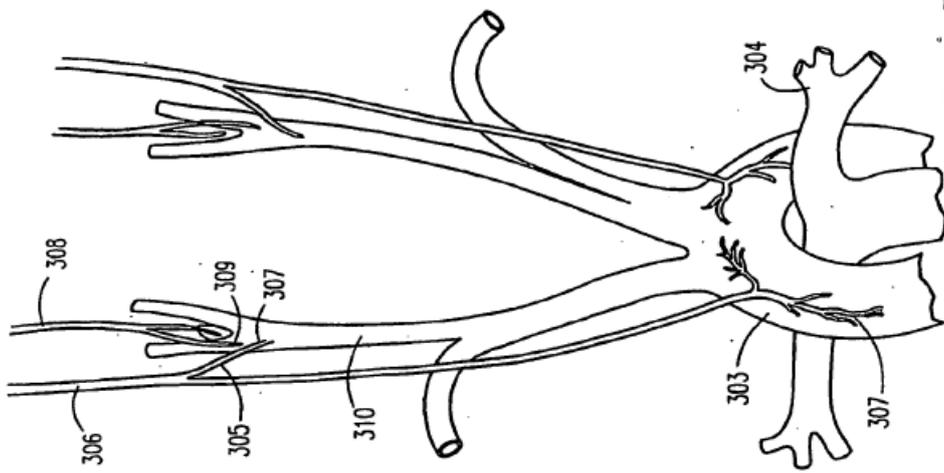


FIG. 3

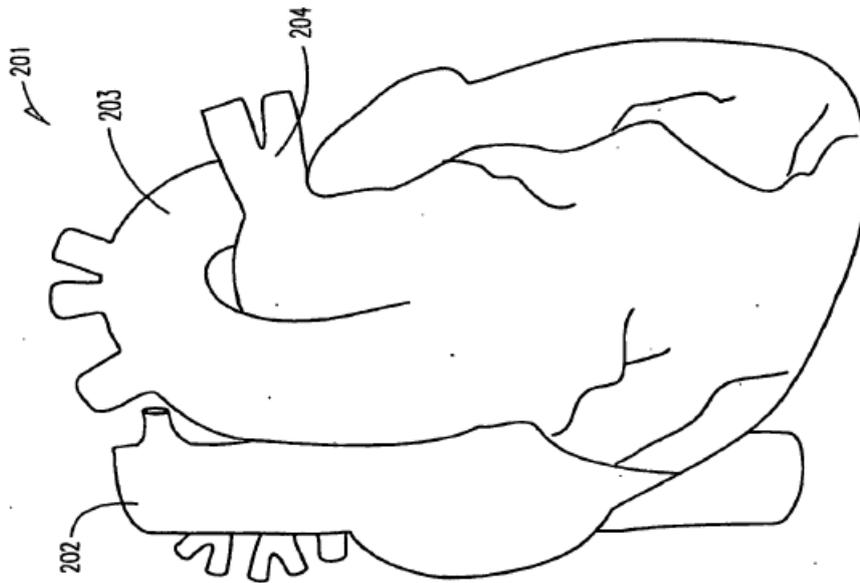


FIG. 2

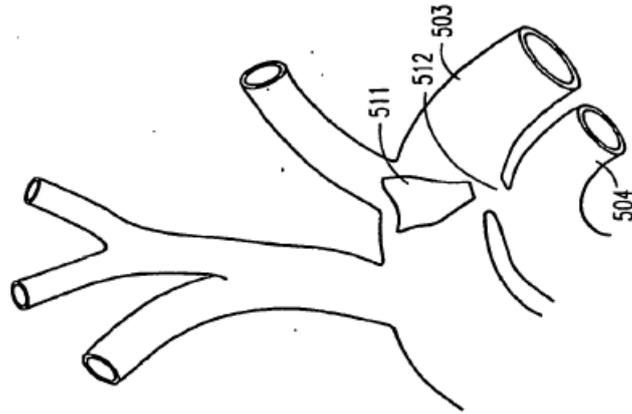


FIG. 5

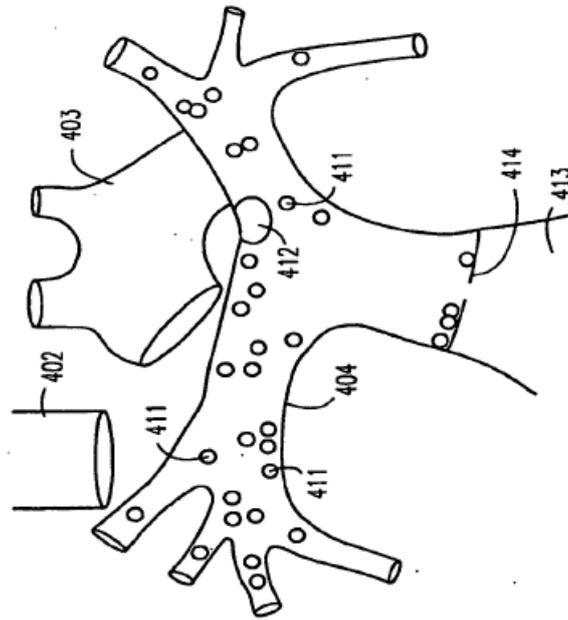


FIG. 4

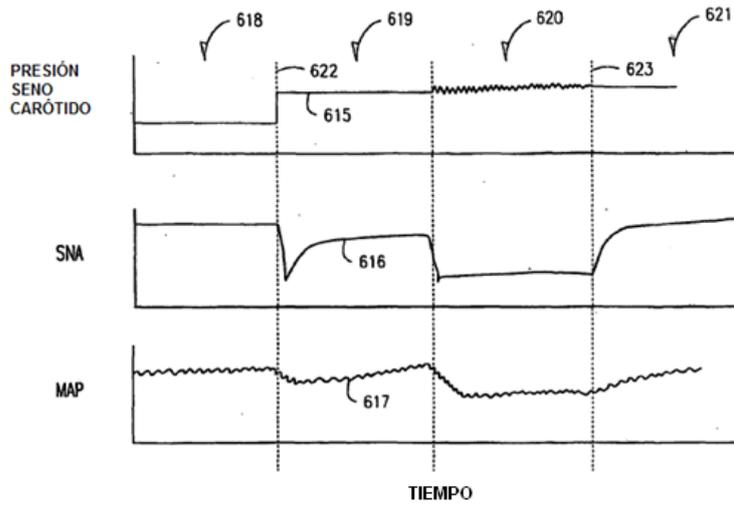


FIG. 6

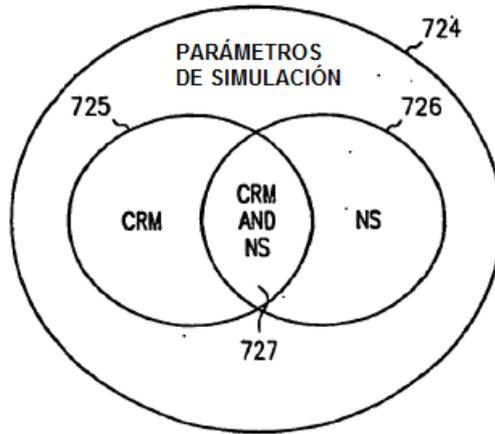


FIG. 7

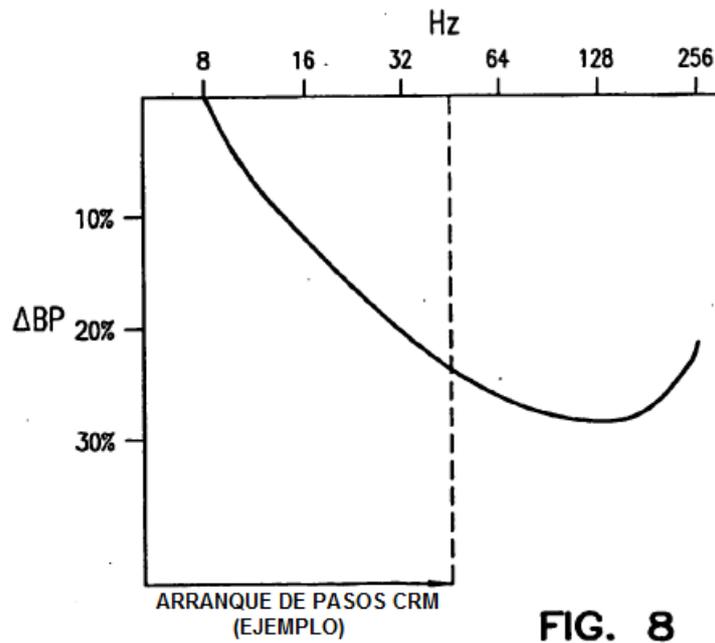


FIG. 8

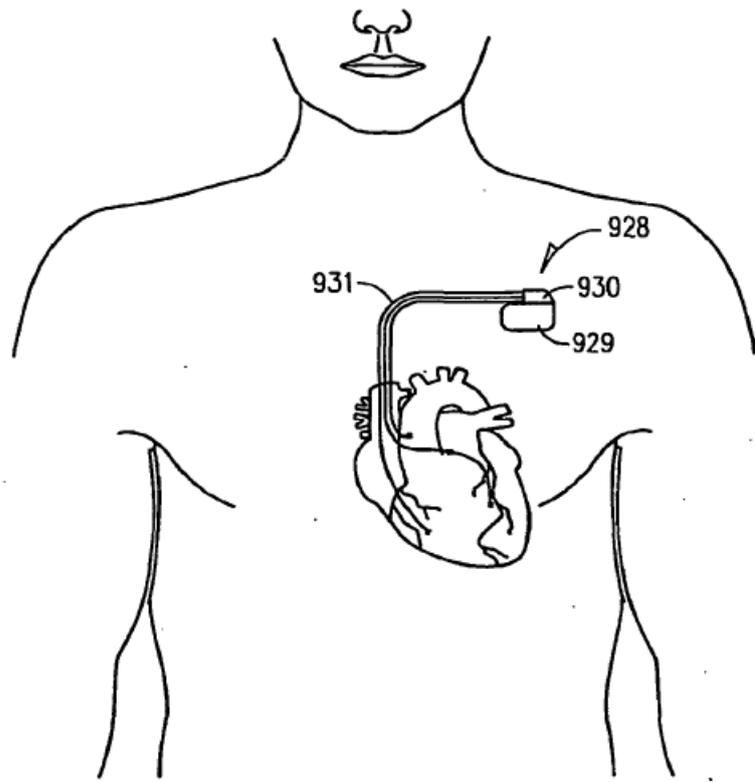


FIG. 9A

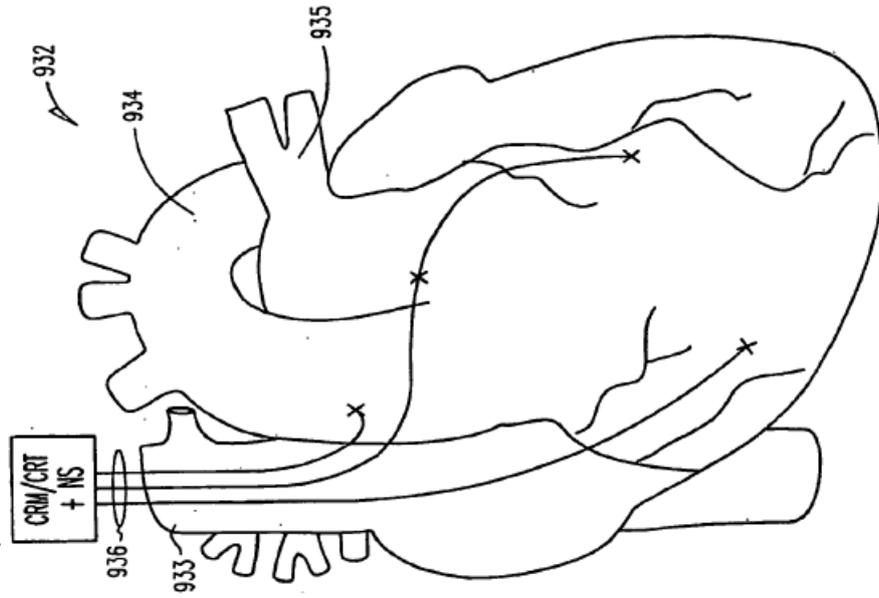


FIG. 9C

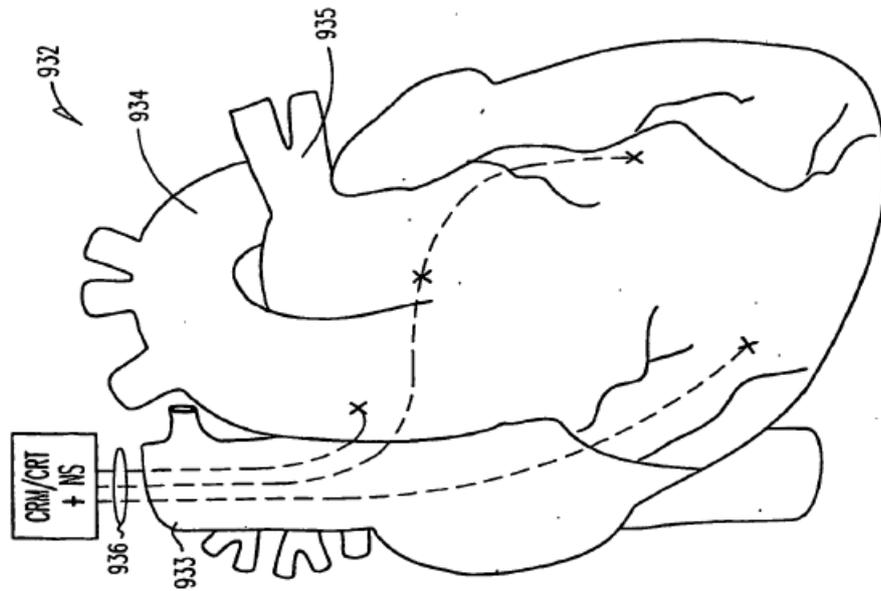


FIG. 9B

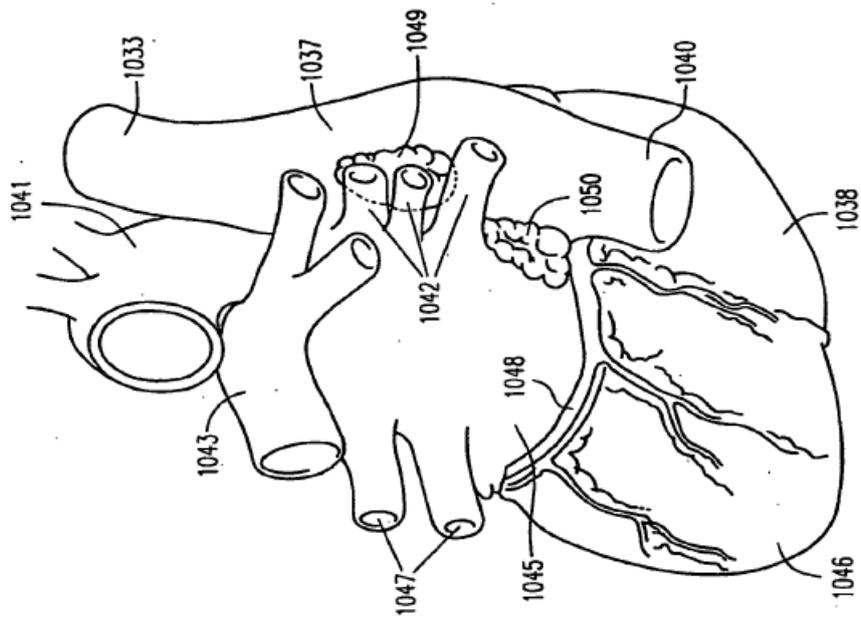


FIG. 10B

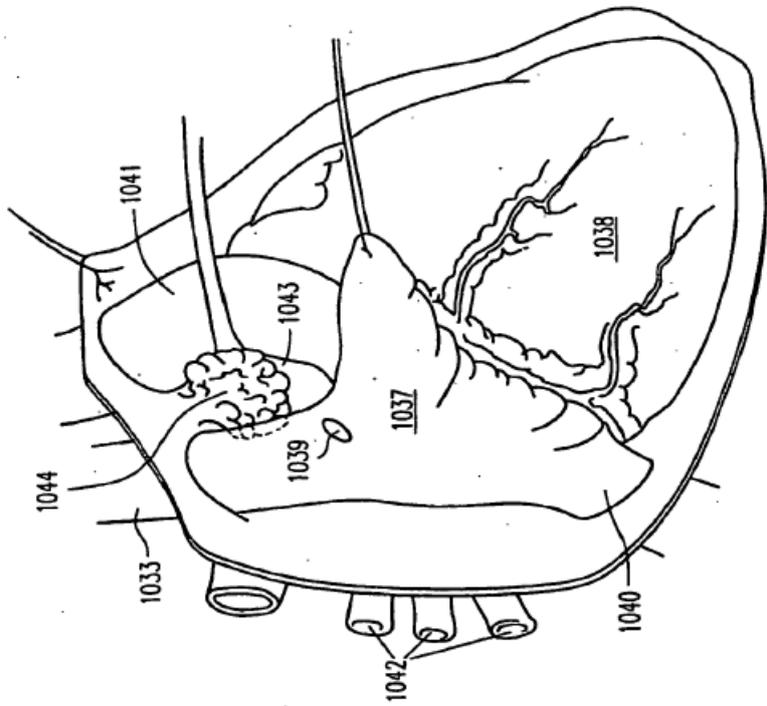


FIG. 10A

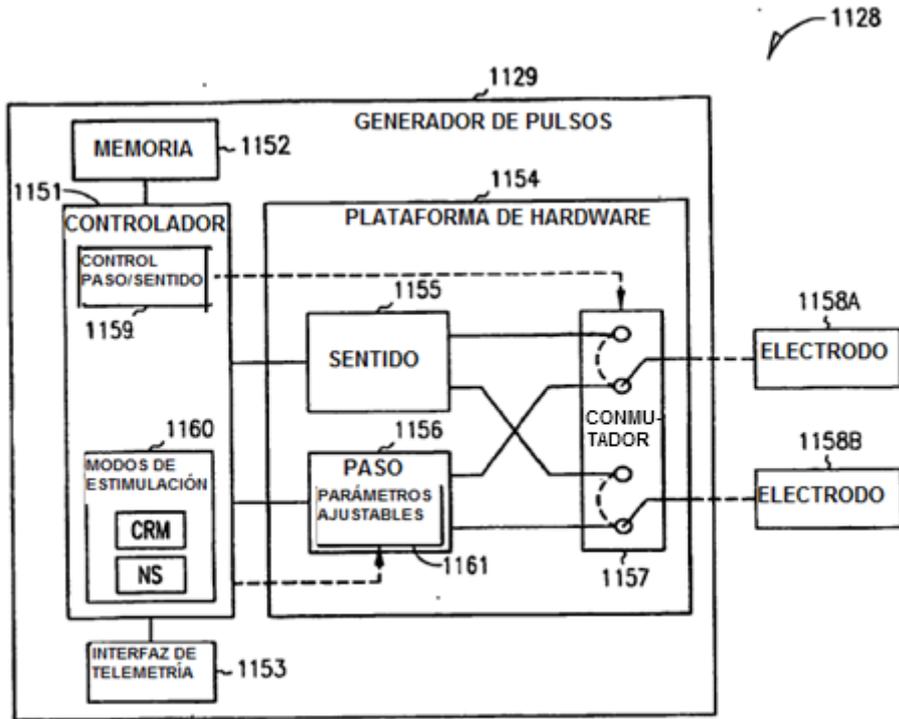


FIG. 11

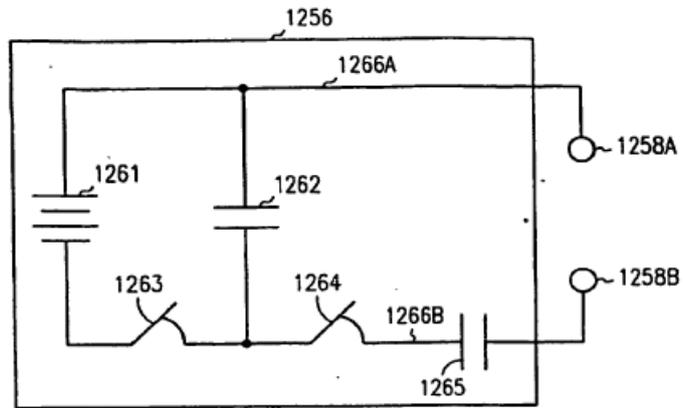


FIG. 12

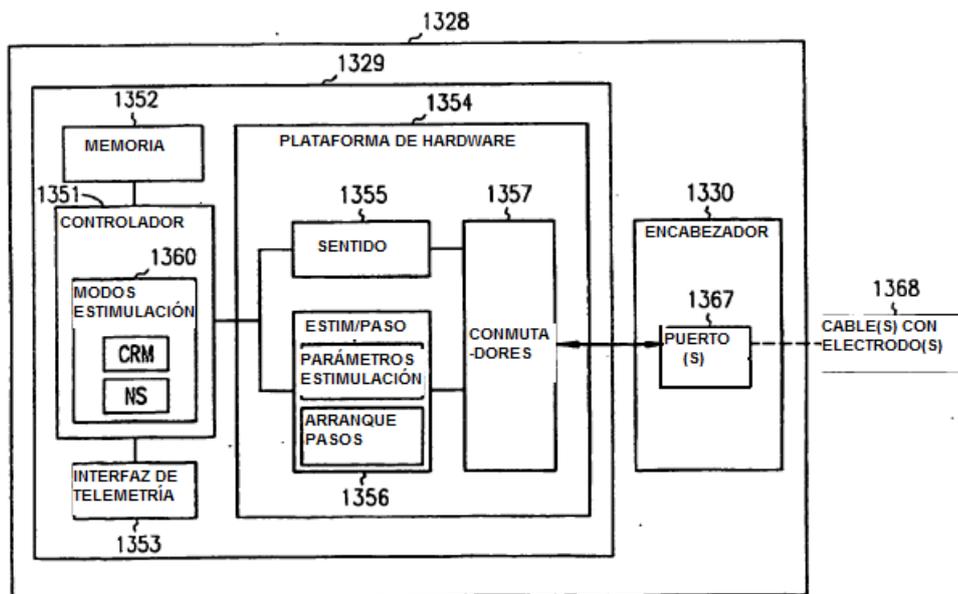


FIG. 13

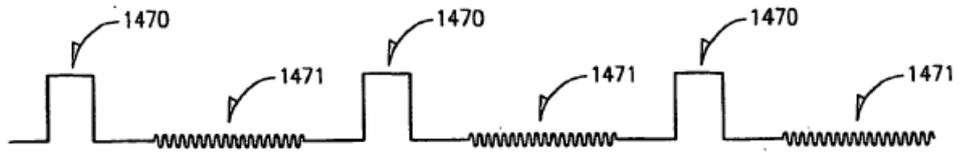


FIG. 14A

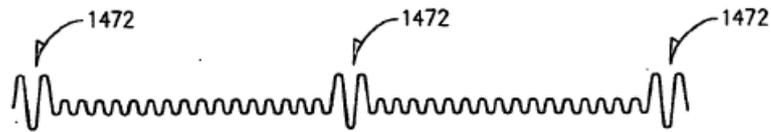


FIG. 14B

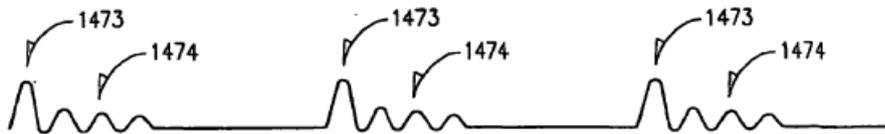


FIG. 14C

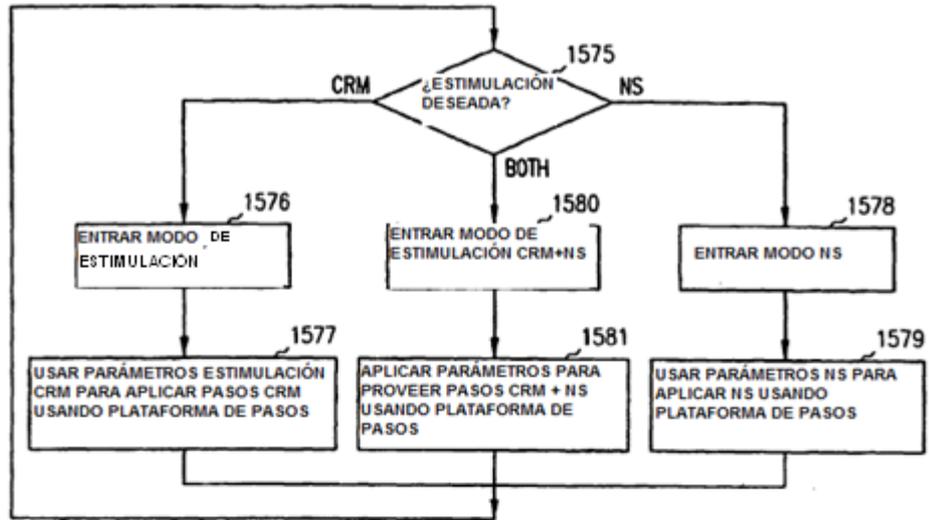


FIG. 15

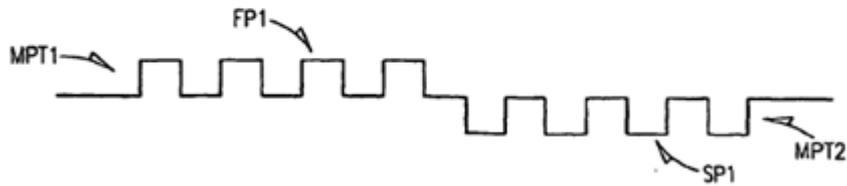


FIG. 16

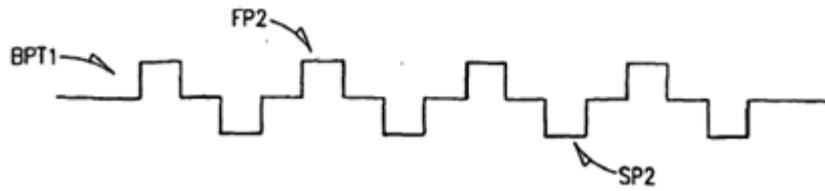


FIG. 17

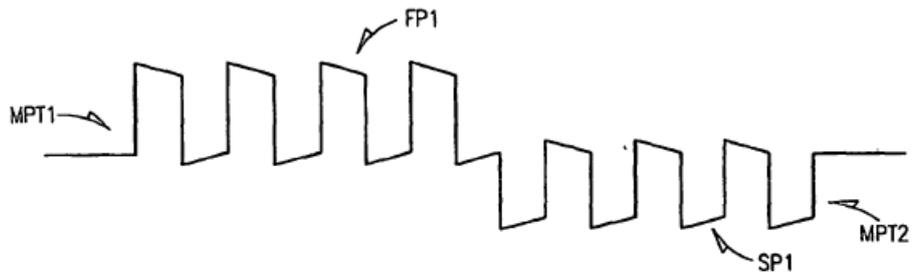


FIG. 18

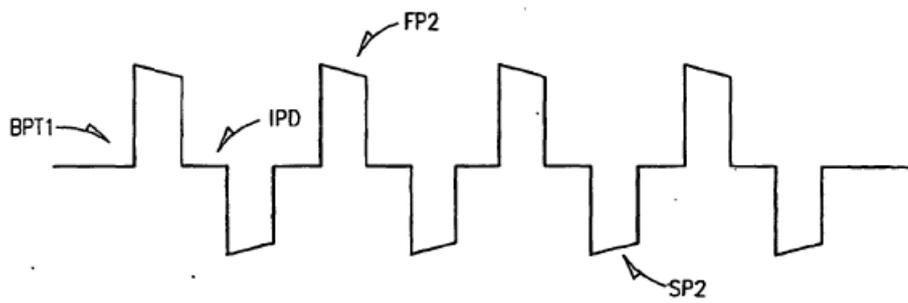


FIG. 19

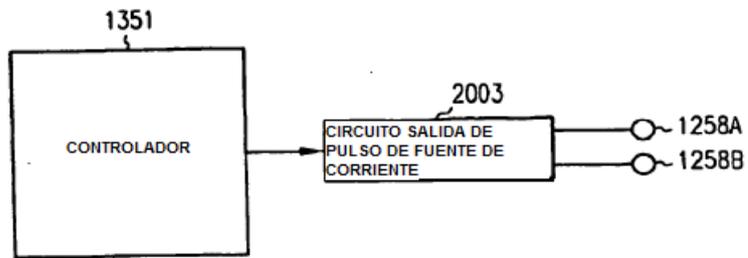


FIG. 20

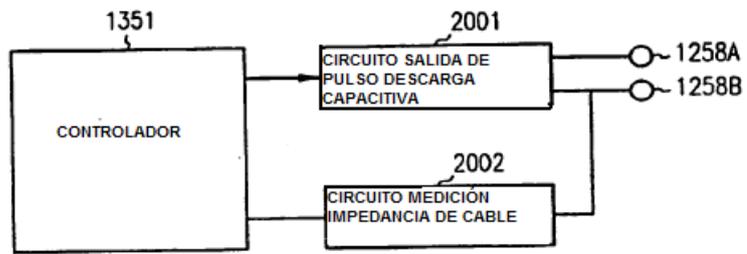


FIG. 21

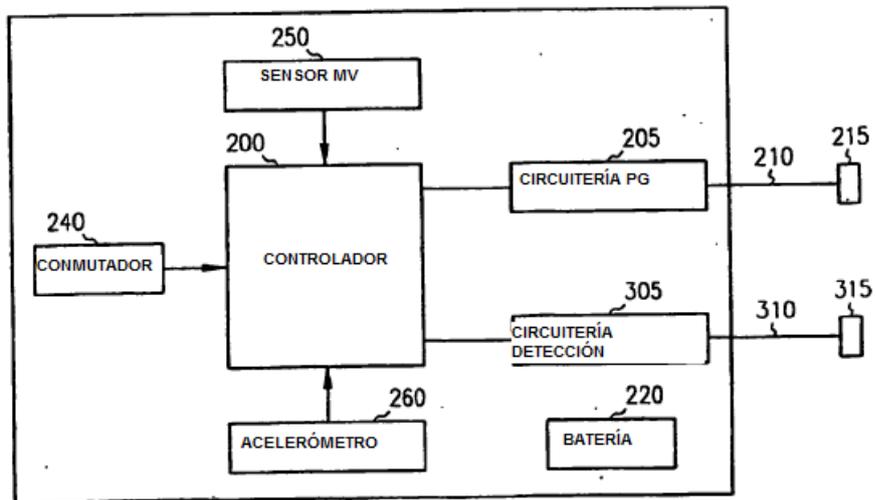


FIG. 22