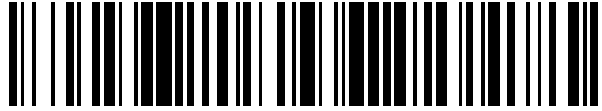


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 985**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61N 1/372** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08858734 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2231263**

54 Título: **Dispositivo de terminación de taquiarritmias auriculares con baja energía**

30 Prioridad:

**11.12.2007 US 12861 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.06.2016**

73 Titular/es:

**WASHINGTON UNIVERSITY IN ST. LOUIS  
(100.0%)  
SCHOOL OF MEDICINE CAMPUS BOX 1127  
ST. LOUIS, MO 63130, US**

72 Inventor/es:

**EFIMOV, IGOR;  
RIPPLINGER, CRYSTAL, M.;  
FEDOROV, VADIM, V.;  
FOYIL, KELLEY, V. y  
AMBROSI, CHRISTINA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 574 985 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de terminación de taquiarritmias auriculares con baja energía

### SECTOR TÉCNICO

5 La presente invención se refiere, en general, al tratamiento de arritmias auriculares, tales como la fibrilación auricular (AF, atrial fibrillation) y el aleteo auricular (AFI, atrial flutter). Más particularmente, la presente invención se refiere a dispositivos que suministran terapia de campo lejano de desbloqueo en fase para desestabilizar y terminar mecanismos de reentrada que mantienen la AF y el AFI.

### ANTECEDENTES

10 Las taquiarritmias auriculares son las arritmias auriculares más comunes, que se estima afectan actualmente aproximadamente a 2,3 millones de americanos. Existe en dos formas principales de taquiarritmias auriculares, la AF y el AFI, con una incidencia relativa de sus formas crónicas de aproximadamente 10:1, respectivamente. Las estimaciones actuales sugieren que hacia el año 2050, sufrirán AF entre aproximadamente doce y aproximadamente quince millones de americanos. La magnitud de este problema se agrava debido a sus consecuencias clínicas bien descritas: accidente tromboembólico, insuficiencia cardíaca congestiva ("CHF", congestive heart failure), disfunción  
15 cognitiva y posiblemente una mayor mortalidad.

Muchos factores diferentes pueden fomentar la iniciación y el mantenimiento de AF y AFI. Varios trastornos cardíacos pueden predisponer a los pacientes a la AF, incluyendo enfermedad arterial coronaria, pericarditis, insuficiencia mitral, cardiopatía congénita, CHF, cardiopatía tirotóxica e hipertensión. Se considera que muchos de éstos fomentan la AF aumentando la presión auricular y/o provocando la dilatación auricular. La AF se produce  
20 asimismo en individuos sin ninguna evidencia de patología cardíaca o sistémica, una situación conocida como "AF aislada", que involucra principalmente el sistema nervioso autónomo.

Tanto la AF como la AFI se mantienen mediante un mecanismo de reentrada. Específicamente, el tejido auricular se excita a sí mismo continuamente, creando una reentrada, es decir patrones de excitación circulares o de tipo  
25 tornado. El AFI se define en general como un circuito macro-reentrante, que puede rotar en torno a una línea funcional o anatómica de bloqueo. Normalmente están involucradas estructuras anatómicas principales en la definición de uno o varios circuitos de reentrada simultáneos, que incluyen la zona entre las venas cavas superior e inferior en la aurícula derecha, y la zona de la vena pulmonar en la aurícula izquierda. Si la duración del ciclo (CL, cycle length) de la reentrada se mantiene relativamente larga, se puede observar que puede mantenerse una conducción uno a uno entre toda la aurícula y el AFI. Sin embargo, si las CL de los circuitos de reentrada son lo  
30 suficientemente cortas, las ondas de excitación producidas por el circuito reentrante se rompen en el tejido auricular circundante y puede surgir AF. La morfología de los electrogramas durante AFI o AF depende de la posición anatómica y de la frecuencia de los circuitos reentrantes que provocan la arritmia.

Existen claras interacciones entre AF y AFI. El AFI se define como la presencia de un único circuito reentrante constante y estable. La AF, por otra parte, puede estar debida a una activación aleatoria en la que múltiples  
35 ondulaciones reentrantes de tipo circuito guía (rotor madre) circulan continuamente en direcciones determinadas por la excitabilidad local, la refractariedad y la estructura anatómica. La AF se puede transformar en AFI, y viceversa, espontáneamente o como resultado de una intervención, tal como la administración de fármacos, la cardioversión de CC o la estimulación auricular.

La AF es la arritmia clínica más frecuente en el mundo y, con el envejecimiento de la población, tiene el potencial de convertirse en una causa cada vez más frecuente de morbilidad y mortalidad. Aunque existen diversas opciones de  
40 tratamiento farmacéutico, para algunos pacientes, en particular para los que padecen AF paroxística, la terapia farmacológica puede ser ineficaz. Además, los fármacos antiarrítmicos pueden tener importantes efectos secundarios proarrítmicos. Por lo tanto, son necesarios tratamientos no farmacológicos de la AF.

Una alternativa al tratamiento farmacológico de la AF es un procedimiento de ablación cardíaca. Aunque se han  
45 producido muchos avances en las técnicas ablativas, estos procedimientos no carecen de riesgos. Dichos riesgos pueden incluir perforación cardíaca, lesiones esofágicas, embolia, lesiones del nervio frénico y estenosis de la vena pulmonar. Asimismo, en el mercado existen actualmente dispositivos implantables para el tratamiento de taquiarritmias auriculares. Algunos de estos dispositivos aplican sobreestimulación de campo cercano, conocida asimismo como estimulación antitaquicardia (ATP, antitachycardia pacing); choques de desfibrilación convencional  
50 de campo lejano de alta energía; o una combinación de los mismos. La ATP funciona suministrando una ráfaga de estímulos de estimulación a una frecuencia escogida empíricamente en un único punto de estimulación para estimular el intervalo excitable de un circuito reentrante, interrumpiendo y terminando el circuito. Aunque la ATP puede ser eficaz para AFI más lentos, la eficacia de la ATP puede disminuir para CL por debajo de aproximadamente doscientos milisegundos ("ms") y puede ser ineficaz para AFI y AF más rápidas. Se produce un  
55 fallo de ATP cuando el cable de estimulación está situado a cierta distancia del circuito reentrante y el frente de ondas inducido por la estimulación se aniquila antes de llegar al circuito. Éste puede ser un escenario muy probable para arritmias rápidas.

Otra manera de la que se han tratado las arritmias auriculares es con desfibriladores externos estándar, con el paciente sedado durante el suministro de un choque de desfibrilación. Han existido asimismo sistemas de desfibrilación externos, tal como el que se da a conocer en la patente U.S.A. número 5.928.270, diseñado específicamente para su utilización con arritmias auriculares. Sin embargo, para proporcionar un choque externo que pueda terminar de manera efectiva arritmias con un electrodo colocado externamente al cuerpo, dichos sistemas tienen que proporcionar choques de energía superior a la que sería necesaria con dispositivos implantables. Además, los choques aplicados externamente involucran necesariamente más musculatura esquelética, lo que tiene como resultado, potencialmente, más dolor e incomodidad para el paciente.

Otro procedimiento de tratamiento para pacientes con AF persistente recurrente es el desfibrilador auricular implantable (IAD, implantable atrial defibrillator), tal como el descrito en las patentes U.S.A. números 3.738.370 de Charms, 3.942.536 de Mirowski y 5.265.600 de Adams. Aunque los ensayos clínicos iniciales han demostrado que los IADs tienen una especificidad y sensibilidad a la AF elevadas, y que suministran choques seguros y eficaces, el nivel de energía necesario para la cardioversión satisfactoria puede superar el umbral del dolor. Las energías de choque de cardioversión endocárdica mayores de 0,1 J se perciben como incómodas (Ladwig, K.H., Marten-Mittag, B., Lehmann, G., Gundel, H., Simon, H., Alt, E., Absence of an Impact of Emotional Distress on the Perception of Intracardiac shock Discharges (Ausencia de impacto de estrés emocional sobre la percepción de descarga de choque intracardiaco), International Journal of Behavioral Medicine, 2003, 10(1): 56-65), y los pacientes pueden no distinguir niveles de energía mayores que estos. El umbral del dolor depende de muchos factores, que incluyen el tono autonómico, la presencia de fármacos, la posición de los electrodos y las formas de onda de choque. Además, los umbrales del dolor pueden ser diferentes entre pacientes.

Diversos enfoques han intentado reducir el nivel de energía necesario para una fibrilación auricular eficaz. Una serie de sistemas, tales como, por ejemplo, las patentes U.S.A. números 5.797.967 de KenKnight, las patentes U.S.A. números 6.081.746, 6.085.116 y 6.292.691 de Pendekanti et al. y las patentes U.S.A. números 6.556.862 y 6.587.720 de Hsu et al. dan a conocer la aplicación de pulsos de estimulación auricular para reducir el nivel de energía necesario para los choques de desfibrilación auricular. La energía suministrada por los pulsos de estimulación es relativamente testimonial en comparación con los choques de desfibrilación. La patente U.S.A. número 5.620.468 de Mongeon et al., da a conocer ciclos de aplicación de ráfagas de pulsos de baja energía a la aurícula para terminar arritmias auriculares. La patente U.S.A. número 5.840.079 de Warman et al. da a conocer la aplicación de estimulación ventricular de baja frecuencia antes de suministrar pulsos de desfibrilación auricular. Las patentes U.S.A. números 6.246.906 y 6.526.317, de Hsu et al., dan a conocer el suministro de pulsos de estimulación tanto auricular como ventricular antes de suministrar un pulso de desfibrilación auricular. La patente U.S.A. número 6.327.500, de Cooper et al., da a conocer el suministro de dos pulsos de desfibrilación secuenciales, de energía reducida, en lugar de un pulso de desfibrilación, de energía mayor.

Otros sistemas han intentado reducir la percepción, por parte del paciente, del dolor asociado con los choques de desfibrilación auricular. Por ejemplo, la patente U.S.A. número 5.792.187, de Adams, aplica estimulación la electromagnética de estructuras nerviosas en el área del choque para bloquear la transmisión de la señal del dolor resultante del choque. Las patentes U.S.A. números 6.711.442 de Swerdlow et al. y 7.155.286 de Kroll et al. dan a conocer la aplicación de un "pulso previo" antes de la aplicación de un pulso de choque de alta tensión, para reducir el dolor percibido y la alarma provocada por el pulso de choque. La patente U.S.A. número 5.925.066 de Kroll et al. da a conocer un sistema de suministro de fármacos en combinación con estimulación antitaquicardia para inhibir el dolor tras la detección de una fibrilación auricular. La patente U.S.A. número 7.142.927, de Benser, mide el desplazamiento físico de un paciente inconsciente en respuesta a varios niveles de choque, y programa un dispositivo de tratamiento de arritmias para proporcionar choques que no provoquen un excesivo nivel de incomodidad.

La patente US2006/0161206, de Efimov et al, describe un procedimiento de terminación con baja tensión de arritmias ventriculares desbloqueando eficazmente reentradas anatómicas.

A pesar de estos esfuerzos, sigue existiendo una necesidad de dispositivos mejorados de tratamiento de arritmias auriculares que permitan un tratamiento eléctrico satisfactorio sin exceder el umbral del dolor de un paciente dado y sin depender de tratamientos farmacológicos o ablativos.

## RESUMEN

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un aparato de tratamiento de arritmias auriculares, que comprende un generador de terapia implantable adaptado para su implantación en un paciente, que incluye medios para detectar una arritmia auricular, medios para generar una terapia de campo lejano de desbloqueo en fase que tiene un nivel de energía por encima de un pulso de estimulación y por debajo del umbral del dolor del paciente, medios para controlar el suministro de terapia de campo lejano de desbloqueo en fase en respuesta a la detección de la arritmia auricular, y por lo menos dos cables conectados operativamente al generador de terapia implantable, teniendo cada cable por lo menos dos electrodos adaptados para ser colocados cerca de una aurícula del corazón del paciente, a través de los cuales se suministra selectivamente la terapia de campo lejano de desbloqueo en fase a la aurícula del corazón.

El dispositivo de tratamiento de arritmias auriculares puede estar programado con el conjunto de parámetros terapéuticos y la configuración de campo lejano de los electrodos como una configuración inicial, y el dispositivo de tratamiento de arritmias auriculares se puede programar además con conjuntos adicionales de parámetros terapéuticos y con las configuraciones de campo lejano de los electrodos, a utilizar por el dispositivo de tratamiento de arritmias auriculares como parte de un algoritmo de aprendizaje heurístico que modifica dinámicamente configuraciones del dispositivo de tratamiento de arritmias auriculares en el paciente.

Los dispositivos de la presente invención pueden explotar una polarización de electrodo virtual (VEP, virtual electrode polarization) que permite el tratamiento satisfactorio de AF y AFI con un sistema implantable sin superar el umbral del dolor de un paciente dado. Esto es posible mediante la excitación de campo lejano de múltiples áreas de tejido auricular al mismo tiempo, en lugar de solamente un área pequeña cerca de un electrodo de estimulación, lo cual puede ser más eficaz tanto para AFI como para AF. Los procedimientos pueden apartarse de la terapia convencional de desfibrilación, que utiliza habitualmente solamente un choque monofásico o bifásico de alta energía (aproximadamente de uno a siete julios) o dos choques monofásicos secuenciales a partir de dos vectores diferentes de estímulos eléctricos de campo lejano. Para tener en cuenta las diferencias del umbral del dolor en los pacientes, se puede proporcionar una retroalimentación del paciente en tiempo real al estimar el umbral del dolor durante la calibración y funcionamiento del dispositivo implantable.

Los dispositivos de las realizaciones de la presente invención pueden utilizar una terapia de campo lejano de desbloqueo en fase de baja tensión para desestabilizar o terminar el núcleo del rotor madre, que está anclado en una heterogeneidad miocárdica tal como la zona intercaval o áreas fibróticas. Con este procedimiento de desbloqueo se puede conseguir una reducción de 20 veces la energía de desfibrilación en comparación con la desfibrilación convencional de alta energía, permitiendo por lo tanto una cardioversión satisfactoria sin superar el umbral del dolor de un paciente.

Aplicar una estimulación de campo eléctrico de baja energía de campo lejano en un intervalo adecuado de dominios de tiempo y frecuencia puede interrumpir y terminar el circuito reentrante excitando selectivamente el intervalo excitable cerca del núcleo de reentrada. Al estimular el intervalo excitable cerca del núcleo del circuito, la reentrada puede ser interrumpida y terminada. El circuito reentrante está anclado en una zona funcional o anatómicamente heterogénea, que constituye el núcleo de reentrada. Las áreas próximas a las zonas heterogéneas (incluyendo la zona del núcleo de reentrada) experimentarán una polarización mayor en respuesta a un campo eléctrico aplicado en comparación con el tejido circundante, más homogéneo. Por lo tanto, la zona próxima al núcleo de reentrada puede ser excitada preferentemente con campos eléctricos muy pequeños para desestabilizar o terminar circuitos reentrantes anclados. Una vez desestabilizados, los choques posteriores pueden terminar más fácilmente la arritmia y restablecer el ritmo sinusal normal.

La excitación de electrodo virtual puede ser utilizada en heterogeneidades resistivas locales, para despolarizar una parte crítica del trayecto de reentrada o del intervalo excitable cerca del núcleo de reentrada. Se contemplan diversos protocolos de choque para que una terapia de campo lejano de desbloqueo en fase termine arritmias auriculares, de acuerdo con aspectos de la presente invención. En un aspecto, la reentrada se termina directamente o bien se desestabiliza y a continuación se termina mediante estímulos adicionales. La estimulación de baja energía puede estar por debajo del umbral del dolor y, por lo tanto, puede no provocar ansiedad y efectos secundarios incómodos al paciente. En otro aspecto, se puede suministrar una terapia de campo lejano de desbloqueo en fase en respuesta a una arritmia auricular detectada, administrándose estimulación postratamiento como una terapia de seguimiento para la terapia de campo lejano de desbloqueo en fase.

Para optimizar adicionalmente este procedimiento de terminación de baja energía, pueden ser utilizadas múltiples configuraciones de campo eléctrico para excitar de manera óptima el intervalo excitable cerca del núcleo de reentrada e interrumpir el circuito reentrante. Estas configuraciones del campo se pueden conseguir colocando varios electrodos/cables de desfibrilación en el seno coronario (con ambos electrodos distal y proximal), el apéndice auricular derecho y la vena cava superior. Alternativamente, se puede colocar un electrodo en el tabique auricular. Los campos eléctricos se pueden suministrar entre cualesquiera dos o más de estos electrodos, así como entre uno de estos electrodos y el propio dispositivo (configuración de bote caliente). En otro aspecto, pueden ser utilizados electrodos segmentados con la capacidad de excitar selectivamente uno o varios de los segmentos de electrodo. La modulación del vector del campo eléctrico puede ser utilizada entonces para conseguir una cobertura máxima de las aurículas dentro de un conjunto de aplicaciones de choque, o en un esquema ensayo a ensayo. Se pueden explorar asimismo los campos eléctricos óptimos utilizados y la secuencia correcta de campos en un esquema de ensayo y error para cada paciente.

Es posible asimismo implementar un protocolo de umbral del dolor para el tratamiento. El dispositivo y una serie de cables de desfibrilación se implantan en un paciente que está sedado o bajo anestesia. Cuando el paciente está completamente libre de los efectos de la sedación o la anestesia, se ordena al dispositivo que interroge individualmente los cables implantados, activándose estimulación entre ambos cables y asimismo entre el bote y los cables. Se solicita al paciente que indique el nivel de incomodidad para cada estimulación. La energía de estimulación se ajusta inicialmente a valores bajos y a continuación se aumenta en modo rampa, y se solicita al paciente que indique cuándo se alcanza su umbral del dolor. Los niveles de energía de estimulación máxima por defecto almacenados previamente en el dispositivo se sustituyen por valores personalizados determinados por

medio de este protocolo, y el dispositivo se programa para limitar la terapia a niveles de energía que estén por debajo de estos valores personalizados.

Para facilitar ciertos aspectos del tratamiento se puede utilizar información externa anterior al tratamiento a partir de varias fuentes, por ejemplo un electrocardiograma o una imagen de resonancia magnética del paciente, en relación con la posición probable de un bucle de reentrada. Dicha información externa puede ser utilizada para determinar la idoneidad de un paciente para el procedimiento, frente a tratamientos alternativos tales como ablación o terapia farmacológica, y para determinar la selección y colocación de los cables, o para determinar el patrón inicial de excitación de los cables.

La morfología de un electrograma de una arritmia puede ser documentada, almacenada y comparada con morfologías almacenadas previamente. La posición o posiciones anatómicas del circuito o circuitos de reentrada se pueden determinar mediante la anatomía específica y la remodelación fisiológica de las aurículas, que son únicas para cada paciente. La realización se beneficia de la observación de que varias morfologías de arritmias auriculares tienden a producirse con mayor frecuencia que otras. La optimización de la secuencia de pulsos de la terapia se puede realizar independientemente para cada morfología de electrograma y almacenarse en memoria para futuras terminaciones de arritmia. Cuando se detecta una arritmia, se determinará si la morfología del electrograma de una arritmia es conocida. En caso afirmativo, la terapia optimizada almacenada en la memoria puede ser aplicada para transformar dicha arritmia.

En otro aspecto de la presente invención, un dispositivo de terapia cardíaca implantable para tratar una aurícula que requiere desfibrilación auricular incluye uno o varios sensores que comprenden uno o varios electrodos implantados, situados en diferentes posiciones para generar señales de electrograma, uno o varios electrodos de estimulación implantados, situados en diferentes posiciones para estimulación de campo cercano de diferentes puntos auriculares, uno o varios electrodos de desfibrilación implantados, situados en diferentes posiciones para el suministro de campo lejano de corriente eléctrica, y un dispositivo implantable o externo que puede ser apto para suministrar un tren de pulsos de choques eléctricos. Se puede disponer un conjunto de parámetros terapéuticos y un electrodo de campo lejano para generar una serie rotatoria de choques de cardioversión sin estímulo, individuales, teniendo cada choque una energía comprendida entre aproximadamente 0,02 y 0,1 julios y siendo aplicado desde una combinación de electrodos diferente a la de un choque anterior.

El dispositivo implantable se puede implantar inmediatamente por debajo de la clavícula izquierda. Esta ubicación sitúa el dispositivo en alineamiento aproximado con el eje anatómico longitudinal del corazón (un eje a través del centro del corazón que cruza el vértice y el tabique interventricular). Cuando los electrodos se implantan de este modo, la disposición del dispositivo y de los electrodos es de configuración similar a la parte superior de un paraguas: el dispositivo constituye la virola de un paraguas, y los electrodos constituyen los rayos del paraguas. Los electrodos del dispositivo son excitados en orden secuencial para conseguir campos eléctricos de estimulación, de manera similar a "estimular" los triángulos de tejido del paraguas, uno después de otro, en sentido horario o antihorario, o en una secuencia personalizada. En un aspecto, un cable ventricular derecho está situado como parte de la implementación. En otro aspecto, no se coloca ningún cable ventricular, eliminando la necesidad de que un cable atravesase una válvula cardíaca durante la implantación del cable. Los cables pueden ser de fijación activa o pasiva. En otro aspecto, el dispositivo puede ser completamente automático; suministrando automáticamente un protocolo de choque cuando se detectan arritmias auriculares. En otro aspecto, el dispositivo puede tener un suministro manual de choques; solicitando el dispositivo al paciente que un médico autorice al dispositivo suministrar un protocolo de choque, o bien el dispositivo puede solicitar al propio paciente que dirija por sí mismo el dispositivo para suministrar un protocolo de choque con el fin de terminar una arritmia detectada. En otro aspecto, el dispositivo puede ser semiautomático; una estación de monitorización de "cabecera" puede ser utilizada para permitir la autorización remota al dispositivo para la iniciación de un protocolo de choque cuando se detectan arritmias auriculares.

Además, la invención incluye asimismo un aparato implantable para suministrar una terapia de desbloqueo de campo lejano en fase, de acuerdo con los procedimientos detallados en la presente memoria.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se puede comprender de manera más completa considerando la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones de la invención, en relación con los dibujos adjuntos, en los cuales:

La figura 1A representa una vista posterior esquemática de un corazón humano y posiciones anatómicas de cables de desfibrilación y electrodos de detección implantables.

La figura 1B representa una vista posterior esquemática de un corazón humano y posiciones anatómicas de cables de desfibrilación y electrodos de detección implantables, con un cable opcional situado en el ventrículo derecho.

La figura 2 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de tratamiento de un ejemplo de la presente invención.

La figura 3A es una fotografía de una preparación de mapeo óptico fluorescente de las aurículas posteriores durante AFI y AF inducidos por ACh en un corazón de conejo perfundido según la técnica de Langendorff con un campo visual de mapeo óptico de matriz de fotodiodos.

5 La figura 3B representa mapas de activación y potenciales de acción ópticos (OAP, optical action potentials) durante AFL y AF de la figura 3A.

La figura 4A es una fotografía de una preparación de mapeo óptico fluorescente del endocardio auricular derecho durante AFI y AF inducidos por ACh en las aurículas caninas aisladas con un campo de visión de mapeo óptico de matriz de fotodiodos.

La figura 4B representa mapas de activación y OAPs durante AFL y AF de la figura 4A.

10 La figura 5A representa una vista posterior esquemática simplificada de un corazón humano, posiciones anatómicas de cables y electrodos de desfibrilación implantables, y la dirección de un primer choque/tren de pulsos.

15 La figura 5B representa una vista posterior esquemática simplificada de un corazón humano, posiciones anatómicas de cables y electrodos de desfibrilación implantables, y la dirección de un segundo choque/tren de pulsos.

La figura 5C representa una vista posterior esquemática simplificada de un corazón humano, posiciones anatómicas de cables y electrodos de desfibrilación implantables, y la dirección de un tercer choque/tren de pulsos.

20 La figura 6 representa un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de tratamiento de un ejemplo de la presente invención.

La figura 7 representa una vista esquemática simplificada de un corazón humano que muestra posiciones potenciales de arritmias.

La figura 8 proporciona un resumen de amplitudes de choque para seis experimentos de aurículas derechas caninas.

25 La figura 9 proporciona un listado de secuencias potenciales de campos eléctricos para terapia proporcionada a las zonas de la figura 7 mediante electrodos situados tal como se muestra en las figuras 5A, 5B y 5C.

30 Aunque la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, se han mostrado en los dibujos y se describirán en detalle formas específicas de la misma a modo de ejemplo. Sin embargo, se debe entender que no se tiene la intención de limitar la invención a las realizaciones particulares descritas. Por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que caen dentro del alcance de la invención, tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

35 Los procedimientos de desfibrilación de los ejemplos de la presente invención están basados en el suministro de polarización de electrodos virtuales como terapia de campo lejano de desbloqueo en fase, a partir de un dispositivo implantable y un procedimiento de desestabilización y posterior terminación de taquiarritmias reentrantes anatómicas. Este procedimiento incluye un choque de baja tensión para desestabilizar o terminar el núcleo del rotor madre, que está anclado en una heterogeneidad miocárdica tal como la zona intercaval o áreas fibróticas. Se puede conseguir una reducción de 20 veces la energía de desfibrilación con este procedimiento en comparación con la desfibrilación de alta energía convencional. En taquicardia ventricular, se observó una reducción hasta 0,3 +- 0. U desde 6,1 +- 1,0J,  $p < 0,001$ .

45 La estructura anatómica del tejido cardiaco puede ser intrínsecamente heterogénea. Estas heterogeneidades sincitiales incluso de proporciones modestas pueden representar un mecanismo significativo que contribuye al proceso de excitación de campo lejano. Fishier, M.G., Vepa K., Spatiotemporal Effects of Syncytial Heterogeneities on Cardiac Far- Field Excitations during Monophasic and Biphasic shocks (Consecuencias espacio temporales de heterogeneidades sincitiales en excitaciones cardiacas de campo lejano durante choques monofásicos y bifásicos), Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 1998, 9 (12): 1310-24.

50 Para los efectos de la presente solicitud, el término "campo cercano" se puede referir a efectos que están en estrecha proximidad con uno o varios electrodos de estimulación, es decir, distancias que están limitadas por varias constantes espaciales ( $\lambda$ ) de tejido cardiaco, que son habitualmente de hasta varios milímetros. Los efectos de campo cercano pueden tener una fuerte dependencia de la distancia a los electrodos. El término "campo lejano", por otra parte, se puede referir a efectos que son generalmente independientes o menos dependientes de la distancia a los electrodos. Esto puede ocurrir a distancias que son mucho mayores que la constante espacial ( $\lambda$ ).

Aplicar una estimulación de campo eléctrico de baja energía de campo lejano en un intervalo de dominios de tiempo y frecuencia puede interrumpir y terminar el circuito reentrante excitando selectivamente el intervalo excitable cerca del núcleo de reentrada. La estimulación eléctrica de campo lejano de alta frecuencia tiene un éxito de desfibrilación sustancialmente mayor comparada con la ATP de campo cercano. El circuito reentrante puede estar anclado en una zona funcional o anatómicamente heterogénea, que constituye el núcleo de reentrada. La teoría de electrodos virtuales de la excitación miocárdica por campo eléctrico predice que las áreas próximas al núcleo experimentarán mayor polarización en respuesta a un campo eléctrico aplicado, comparadas con el tejido más homogéneo, circundante. Se contemplan diversos protocolos de choque para terminar arritmias auriculares. De este modo, en un aspecto, la zona próxima al núcleo de reentrada puede ser excitada preferentemente con campos eléctricos muy pequeños para desestabilizar o terminar circuitos reentrantes anclados. Una vez desestabilizados, los choques posteriores pueden terminar más fácilmente la arritmia y restablecer el ritmo sinusal normal.

En la terapia de desfibrilación de alta tensión tradicional, una forma de onda bifásica exponencial truncada tiene una energía de desfibrilación menor comparada con los choques monofásicos. Sin embargo, en el caso de la terapia de campo lejano de desbloqueo en fase (PUFFT, phased unpinning far field therapy), se ha descubierto recientemente que la utilización de formas de onda monofásicas múltiples frente a bifásicas múltiples es más eficaz en la terminación de arritmias ventriculares en un modelo de conejo. Esta diferencia se debe a que las formas de onda de desfibrilación bifásica óptimas no producen VEPs debido a un efecto asimétrico de inversión de fase en la polarización de la membrana. Efimov, I.R., Cheng, Y., Van Wagoner, D. R., Mazgalev, T., Tchou, P. J., Virtual Electrode-Induced Phase Singularity: A Basic Mechanism of Defibrillation Failure (Singularidad de fase inducida por electrodos virtuales: un mecanismo básico de fallo de desfibrilación), *Circulation Research*, 1998, 82(8): 918-25. VEP se discute además en Efimov, LR. , Cheng, Y.N., Biermann, M., Van Wagoner, D. R., Mazgalev, T.N., Tchou, P. J., Transmembrane Voltage Changes Produced by Real and Virtual Electrodes During Monophasic Defibrillation shock delivered by an Implantable Electrode (Cambios de tensión transmembrana producidos por electrodos reales y virtuales durante choques de desfibrilación monofásicos suministrados por un electrodo implantable), *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 1997, 8(9): 1031- 45; Cheng, Y.N., Mowrey, K.A., Van Wagoner, D.R., Tchou, P.J., Efimov, I.R., Virtual Electrode-Induced Reexcitation: A Mechanism of Defibrillation (Reexcitación inducida por electrodos virtuales: un mecanismo de desfibrilación), *Circulation Research*, 1999, 85(11): 1056-66; y Fishier, M.G., Syncytial Heterogeneity as a Mechanism Underlying Cardiac Far field Stimulation During Defibrillation-Level shocks (Heterogeneidad sincitial como mecanismo subyacente a la estimulación cardíaca de campo lejano durante choques a nivel de desfibrilación), *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 1998, 9(4): 384-94.

El umbral de desfibrilación ventricular (DFT, ventricular defibrillation threshold) se puede reducir significativamente mediante un campo de corriente rotatorio ortogonalmente. Tsukerman, B. M., Bogdanov, Klu, Kon, M.V., Kriukov, V.A., Vandiaev, G.K., Defibrillation of the Heart by a Rotating Current Field (Desfibrilación del corazón mediante un campo de corriente rotatorio), *Kardiologija*, 1973, 13(12): 75-80. Combinando dos choques secuenciales con un vector de campo eléctrico rotatorio, el umbral de desfibrilación auricular (ADFT, atrial defibrillation threshold) de la configuración estándar de cables (aurícula derecha a seno coronario distal) se puede reducir significativamente cuando está seguido por un segundo choque a lo largo del tabique auricular, suministrado entre electrodos en el seno coronario proximal y la SVC o bien el haz de Bachmann. Zheng, X., Benser, M.E., Walcott, G.P., Smith, W.M., Ideker, R.E., Reduction of the Internal Atrial Defibrillation Threshold with Balanced Orthogonal Sequential Shocks (Reducción del umbral de desfibrilación auricular interna con choques secuenciales ortogonales compensados), *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2002; 13(9): 904-9. El ADFT se puede reducir adicionalmente con choques secuenciales compensados.

La excitación de electrodo virtual puede ser utilizada en heterogeneidades resistivas locales, para despolarizar una parte crítica del trayecto de reentrada o del intervalo excitable cerca del núcleo de reentrada. De este modo, la reentrada puede ser terminada directamente o desestabilizada y a continuación la reentrada puede ser terminada mediante estímulos adicionales. Esta técnica puede ser explotada en un dispositivo implantable o externo que, tras detectar una taquiarritmia auricular, puede aplicar la estimulación de baja energía en diversos intervalos de sincronización diferentes hasta que se pueda conseguir la sincronización correcta y la arritmia pueda ser terminada. Se puede utilizar este enfoque de "ensayo y error", dado que las arritmias auriculares no suponen un peligro inmediato para la vida. Asimismo, se puede esperar que la estimulación de baja energía esté por debajo del umbral del dolor y por lo tanto no pueda provocar en el paciente efectos secundarios de ansiedad e incomodidad.

Para optimizar adicionalmente el procedimiento de terminación con baja energía, pueden ser utilizadas múltiples configuraciones de campo eléctrico para excitar de manera óptima el intervalo excitable cerca del núcleo de reentrada e interrumpir el circuito reentrante. Haciendo referencia a las figuras IA y IB, estas configuraciones de campo se pueden conseguir colocando diversos electrodos de desfibrilación implantables 11 en el seno coronario (CS, coronary sinus) proximal 12 y distal 13, el apéndice de auricular derecho (RAA, right atrial appendage) 14 y la vena cava superior (SVC, superior vena cava) 15. En un aspecto, se sitúa un cable ventricular derecho como parte de la implantación (figura IB). En otro aspecto, no se sitúa ningún cable ventricular (figura IA), eliminando la necesidad de atravesar una válvula cardíaca durante la implantación del cable. Los cables pueden ser de fijación activa o pasiva. Tal como se puede ver por la figura 1, no hay cables situados en el lado izquierdo del corazón, reduciendo por lo tanto el tiempo necesario para la implantación.

Se pueden suministrar campos eléctricos entre cualesquiera dos de estos electrodos, así como entre uno de estos electrodos y el propio dispositivo 16 (configuración de bote caliente). Se puede utilizar una modulación del campo eléctrico para conseguir una cobertura máxima de las aurículas completas y para mantener una polarización de electrodo virtual óptima durante todo el ciclo de arritmia. Los campos eléctricos óptimos utilizados y la secuencia correcta de campos pueden ser explorados asimismo en un esquema de ensayo y error para cada paciente, o pueden ser estimados en base a información externa relacionada con potenciales puntos de circuitos reentrantes, o puede estar basada en una combinación de ambos.

Se hace referencia a continuación a las figuras 5A, 5B y 5C, que representan conjuntamente una rotación en sentido horario de los vectores de una serie de tres choques consecutivos de desbloqueo de campo lejano. Cada choque se puede componer de un tren de pulsos eléctricos. En este ejemplo, múltiples choques, monofásicos, se pueden aplicar con intervalos en función de la duración del ciclo de arritmia. En un ejemplo, los choques de desbloqueo de campo lejano pueden ser ondas cuadradas, de 10 ms de duración, donde la tensión y los vectores variarán para determinar la tensión de terminación mínima. En otras realizaciones, los choques o pulsos de desbloqueo de campo lejano pueden ser redondeados, escalonados, ascendentes, descendentes, bifásicos, multifásicos o variaciones de los mismos.

En la figura 5A, se aplica un primer choque 40 de desbloqueo de campo lejano, entre el electrodo situado en el apéndice auricular derecho (b) y el dispositivo (a). En la figura 5B, se aplica un segundo choque 42 de desbloqueo de campo lejano entre el electrodo en posición distal en el seno coronario (e) y el electrodo situado en la vena cava superior (c). En la figura 5C, se aplica un tercer choque 44 de desbloqueo de campo lejano entre el dispositivo (a) y el electrodo en posición proximal en el seno coronario (d).

Se puede utilizar un algoritmo para el tratamiento del AFI y de la AF. Para determinar si las aurículas están en aleteo o fibrilación, el dispositivo puede estimar en primer lugar la CL de la arritmia. Por ejemplo, si la CL cardíaca auricular promedio es menor de 250 ms pero mayor que 150 ms, entonces se considera que las aurículas están en AFI. Las características distintivas de la AF y del AFI varían de un paciente a otro, y por lo tanto estos parámetros de CL pueden ser programables en base a la necesidad del paciente. Se describe en ejemplos de diferenciación entre AF y AFI en la patente U.S.A. número 5.814.081. Además, se puede utilizar un algoritmo para caracterizar y categorizar morfologías de electrograma auricular con el fin de utilizar esta información para una optimización específica por pacientes y específica por morfologías de la terapia de campo lejano de desbloqueo en fase.

Se puede determinar un tiempo óptimo para aplicar la terapia de campo lejano de desbloqueo en fase con respecto al ciclo cardíaco, a partir de los electrodos de detección ventricular incluyendo detección de onda R de campo lejano o RV. Se describen asimismo ejemplos de encuentro de tiempos no seguros para choque de campo lejano en la patente U.S.A. número 5.814.081.

Pueden utilizarse asimismo algoritmos de aprendizaje para optimizar la terapia en terminaciones subsiguientes. Una vez se han conseguido las configuraciones óptimas de sincronización y de campos para un paciente a efectos de terminar una taquiarritmia auricular, estas configuraciones son el punto inicial para la terminación del siguiente ataque de AFI/AF.

Debido a que los AFI/AF no son arritmias que amenacen inmediatamente a la vida, la terapia se puede optimizar utilizando un enfoque de ensayo y error combinado con algoritmos de aprendizaje para personalizar la terapia para cada paciente. La optimización incluye dos objetivos: (a) terminar la arritmia y (b) evitar intensidades asociadas con dolor.

Tal como se ha descrito anteriormente, el umbral del dolor depende de muchos factores que incluyen el tono autonómico, la presencia de fármacos, la posición de los electrodos y las formas de onda de choque. Ladwig, K.H., Marten-Mittag, B., Lehmann, G., Gundel, H., Simon, H., Alt, E., *Absence of an Impact of Emotional Distress on the Perception of Intracardiac Shock Discharges* (op. cit.), *International Journal of Behavioral Medicine*, 2003, 10(1): 56-65, han informado de un valor de 0,1 J como el valor de energía en el que se experimenta generalmente en primer lugar dolor y/o incomodidad. Sin embargo, éste puede ser diferente de un paciente a otro. Por lo tanto, se puede proporcionar una retroalimentación en tiempo real para el paciente al estimar el umbral del dolor durante la implantación o la calibración del dispositivo, o bien durante la ejecución de algoritmos de aprendizaje para optimización.

Haciendo referencia a continuación a la figura 6, se describe un protocolo 200 de umbral del dolor. Un dispositivo de tratamiento de arritmia auricular se implanta en un paciente, que está sedado o bajo anestesia, durante un procedimiento quirúrgico 202. El dispositivo implantable incluye un generador de terapia implantable y por lo menos dos cables conectados operativamente al generador de terapia implantable, teniendo cada cable por lo menos dos electrodos adaptados para estar situados cerca de la aurícula del corazón del paciente. En un momento posterior a la finalización del procedimiento quirúrgico, cuando el paciente está plenamente consciente y completamente exento de los efectos de la sedación o la anestesia, se configura 204 el dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular. Se ordena al dispositivo que aplique, mediante una configuración de campo lejano de los electrodos, un tratamiento PUFFT 206 al paciente en respuesta a la detección de una arritmia auricular, teniendo el tratamiento PUFFT un primer conjunto de parámetros terapéuticos. El paciente proporciona a continuación una indicación de sensación de dolor en respuesta a la PUFFT 208. Se realiza un análisis de la eficacia del tratamiento PUFFT de la arritmia



auricular 210. Se realiza una evaluación en relación con la eficacia del tratamiento PUFFT y la indicación de la sensación de dolor 212. En respuesta tanto a la indicación de dolor como al análisis de la eficacia del tratamiento, se realiza un ajuste a por lo menos uno del conjunto de parámetros terapéuticos y la configuración de campo lejano de los electrodos 214. Se repiten las etapas 206 a 212 hasta que se ha determinado un conjunto de parámetros terapéuticos y una configuración de campo lejano de los electrodos, que proporcionan un tratamiento eficaz de la arritmia auricular para el paciente, con una sensación de dolor que es tolerable para el paciente. El dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular se programa a continuación con el conjunto de parámetros terapéuticos y la configuración de campo lejano de los electrodos 216 determinados a partir de las etapas 206 a 214, para su utilización por el dispositivo en el tratamiento automático de una arritmia auricular detectada por el dispositivo.

Haciendo referencia a la figura 2, tras la implantación del dispositivo, se realizan en primer lugar varias mediciones (P101 a P103). Se miden los umbrales de excitación de campo para la excitación tanto auricular como ventricular a partir de cada combinación de cables tal como se ha descrito anteriormente (P101). Estos valores sirven como las intensidades mínimas de estimulación y pueden ser verificados periódicamente por el dispositivo en busca de cambios. Se pueden aumentar asimismo las intensidades de estimulación hasta que el paciente detecta el choque y siente dolor. Puede ser utilizado un mecanismo de retroalimentación del paciente para registrar esta amplitud de choque máxima, que corresponde al umbral del dolor para este punto particular. Estos valores mínimo y máximo describen el rango de funcionamiento del dispositivo.

Después de la implantación, el dispositivo entra en un modo de detección (21) para detectar taquiarritmias auriculares. Cuando se detecta una arritmia, se puede determinar la CL de AFI/AF mínima a partir de todos los electrodos de detección. La CL de AFI/AF mínima puede ser utilizada a continuación para calcular la frecuencia de estímulos (23b), que puede variar entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 99% de la CL de AFI/AF mínima. El dispositivo determina a continuación si la arritmia es el primer ataque de AFI/AF después de la implantación (24). En caso afirmativo, se puede utilizar para el primer ensayo de desfibrilación (P103) y (26) una combinación por defecto de parámetros de estímulo combinados con las intensidades de estimulación mínimas que se han medido previamente. La combinación de parámetros de estímulo (23) puede incluir: el número de estímulos (23a), la frecuencia de los estímulos (23b), el número de configuraciones del campo eléctrico (23c), la secuencia de configuraciones del campo eléctrico (23d), la intensidad del campo (23e), la morfología de la forma de onda (23f). La combinación por defecto de los parámetros puede estar basada en evidencia experimental encontrada en modelos animales de AFI/AF, en experiencia anterior con esta tecnología o en resultados de pruebas específicas con el paciente en el momento de la implantación. Si no se trata del primer ataque de AFI/AF después del implante, pueden ser utilizados parámetros almacenados a partir de la aplicación anterior de estímulos, para el primer ensayo de desfibrilación (25) a (26). Para evitar inducir una arritmia ventricular, el dispositivo espera a continuación a la siguiente onda R detectada para suministrar la terapia de desfibrilación auricular. A continuación se suministran (28) los parámetros de estímulo adecuados.

Después del primer ensayo de desfibrilación, se puede utilizar de nuevo detección para determinar si el ensayo ha sido satisfactorio (29). Si el ensayo no ha sido satisfactorio, y la duración del AFI/AF no ha superado la duración máxima permitida (30), se modifican los parámetros de estímulo (23) y se puede llevar a cabo otro ensayo de desfibrilación (25)-(29). Debido al gran número de parámetros de estímulo (23), se puede utilizar una red neuronal en el interior del dispositivo para controlar la secuencia y la optimización de los parámetros. Los ensayos de desfibrilación continúan (25)-(29) hasta que la arritmia se termina o hasta que se alcanza la duración máxima del AFI/AF (30). Debido a que un AFI/AF prolongado puede fomentar la formación de coágulos y aumentar el riesgo de derrame en el paciente junto con otras complicaciones, se puede suministrar si es necesario un choque de salvamento de energía mayor (31) y la optimización de baja energía puede proseguir con el siguiente ataque de AFI/AF.

Si se encuentra una combinación satisfactoria de parámetros, los parámetros de estímulo se pueden guardar (36), (25) y utilizar con el siguiente ataque de AFI/AF. Si se descubre que una combinación particular de parámetros de estímulo es satisfactoria para muchos ataques de AFI/AF (es decir, > 5 terminaciones satisfactorias) (33), el dispositivo puede entrar en un "algoritmo de optimización continua" (34) para determinar si la energía se puede reducir adicionalmente. Los parámetros de estímulo se pueden modificar a una energía menor (35), (23) para intentar encontrar otra combinación satisfactoria. Si no se determina dicha otra combinación, el dispositivo puede volver a utilizar la combinación satisfactoria.

En una realización, la morfología de un electrograma de arritmia puede ser documentada, almacenada y comparada con morfologías almacenadas previamente. La posición o posiciones anatómicas del circuito o circuitos de reentrada se determinan mediante la anatomía específica y la remodelación fisiológica de las aurículas, que son únicas para cada paciente. Por lo tanto, las morfologías pueden revelar las posiciones anatómicas específicas de los circuitos de reentrada. La optimización de la secuencia de pulsos de la terapia se puede realizar independientemente para cada morfología de electrograma y almacenarse en memoria para futuras terminaciones de arritmia.

Haciendo referencia a la figura 7, se representan varias posiciones 302 en las que pueden estar anclados circuitos de reentrada. Las posiciones 302 se han dividido en cinco zonas 310, 320, 330, 340 y 350 indicadas mediante líneas de trazos. En una realización, se puede iniciar una secuencia de terapia por defecto para circuitos de reentrada situados en cada zona. Por ejemplo, si la morfología de la arritmia indica que el circuito de reentrada está situado en

la zona 310, la secuencia de campos eléctricos aplicada puede comenzar entre el electrodo (b) y el electrodo (a) (en el dispositivo) representados en la figura 5A. La secuencia puede continuar a continuación con un campo eléctrico entre el electrodo (e) y el electrodo (c) (figura 5B), seguido por uno entre el electrodo (a) y el electrodo (b) (figura 5C). La tabla de la figura 9 proporciona un ejemplo de secuencias potenciales de terapia por defecto para cada zona 310, 320, 330, 340 y 350 en la figura 7. Si la secuencia de terapia por defecto en una zona dada no consigue terminar la arritmia, se pueden aplicar a continuación secuencias de terapia adicionales.

Dado que este dispositivo, en algunas realizaciones, puede tener que suministrar una serie de estímulos de campo eléctrico en rápida sucesión, los generadores de pulsos implantables tradicionales, tal como los que se utilizan normalmente en ICDs, pueden en general ser inadecuados para el dispositivo. Los generadores de pulsos implantables tradicionales utilizan un periodo de carga (del orden de segundos) para cargar un condensador, descargando a continuación rápidamente el condensador para aplicar el choque. Antes de la siguiente aplicación de choque, puede ser necesario tener que cargar de nuevo el condensador. En este dispositivo, pueden ser aplicados varios choques de desbloqueo de campo lejano de baja energía (de dos a diez) en rápida sucesión (separados solamente de 10 a 300 ms) para cada tratamiento. Por lo tanto, el generador de pulsos implantable de este dispositivo puede incluir varios condensadores menores que se cargan simultáneamente antes de cada ensayo de desfibrilación. Para cada estímulo suministrado, se descarga un único condensador con la cantidad de energía adecuada, seguido secuencialmente por una descarga de otro condensador, hasta que se suministra el número adecuado de estímulos. A continuación, se cargan todos los condensadores antes del siguiente ensayo de desfibrilación. Para producir estímulos apropiados a través de la configuración de cables adecuada, se puede utilizar una red de conmutación rápida para conmutar la energía descargada entre los diferentes condensadores, así como para conmutar a los electrodos correctos la energía aplicada. El pretratamiento de los pulsos se describe adicionalmente en las patentes U.S.A. números 5.366.485 y 5.314.448.

#### RESULTADOS EXPERIMENTALES

Haciendo referencia a las figuras 3A y 3B, se realizaron una serie de experimentos en los que el epicardio posterior de las aurículas derecha e izquierda (RA y LA) y la zona de la vena pulmonar (PV) de corazones de conejo perfundidos según la técnica de Langendorff ( $n = 9$ ) se mapearon ópticamente de manera simultánea bajo control y durante la perfusión de ACh (2,5 a 100  $[\mu\text{M}]$ ). En la figura 3A, se muestra el mapeo óptico fluorescente de las aurículas posteriores durante AFI y AF inducidas por ACh en un corazón de conejo perfundido según la técnica Langendorff con un campo visual de mapeo óptico de matriz de fotodiodos, donde (1) la posición del origen de un latido cardiaco de ritmo sinusal normal se indica mediante un círculo azul/morado, (2) el óvalo gris estrecho indica la línea del bloqueo de conducción intercaval, identificada durante ritmo sinusal normal y durante estimulación, el punto de heterogeneidad resistiva, que muy probablemente sirve como un punto de bloqueo para un circuito de reentrada durante aleteo auricular o fibrilación auricular, (3) las líneas negras de trazos con flechas indican la posición y dirección de circuitos reentrantes y (4) las líneas blancas de trazos indican vasos que han sido ligados. En la figura 3B, se muestran los mapas de activación y los potenciales de acción óptica (OAP) durante AFL y AF de la figura 3A, donde (1) el óvalo gris estrecho indica la línea de bloqueo de conducción intercaval, el punto de heterogeneidad resistiva, y (2) las líneas blancas de trazos con flechas indican la posición y dirección de los circuitos reentrantes, y donde los mapas isócronos están representados en etapas de 4,0 ms.

Se provocaron arritmias mediante un único estímulo prematuro o estimulación de ráfaga. Se suministraron choques de baja energía desde dos electrodos de malla grande situados a ambos lados del corazón, orientados en paralelo al eje vertical del corazón. Para impedir o inhibir artefactos de movimiento, se utilizó Blebbistatin (BB). BB es un inhibidor muy específico de isoformas de miosina II. En condiciones de control, no se indujo AF, y se indujo AFI sostenida solamente en 1 corazón. ACh atenuó el ritmo sinusal y provocó latidos prematuros auriculares ("APBs", atrial premature beats) con un intervalo de acoplamiento de  $93 \pm 7$  ms un desde el apéndice RA, las PVs superiores y zonas de la vena cava inferior. Los APBs tuvieron como resultado AF espontánea en 3 corazones. En 8 corazones, un único estímulo prematuro o estimulación por ráfaga indujeron AFI y AF sostenidas ( $> 10$  min) a  $7 \pm 2$   $[\mu\text{M}]$  y  $20 \pm 8$   $[\mu\text{M}]$  ACh, respectivamente.

Haciendo referencia de nuevo a la figura 3B, el AFI y la AF se mantuvieron mediante un único circuito macroreentrante en torno a una zona de bloqueo de conducción entre SVC y IVC ( $CL = 79 \pm 10$  ms) o múltiples circuitos de reentrada ( $CL = 48 \pm 6$  ms), respectivamente. En la mayor parte de los casos, la AF estaba asociada con microreentrada del rotor madre en los músculos pectíneos de RA (75%) y/o LA (25%). La figura 3B representa un ejemplo de activación durante AF. AF estuvo asociada con un rotor madre estable (forma de ocho) en el apéndice RA. Excepcionalmente, se observaron varias rotaciones completas de un rotor adicional en la LA, pero generalmente este rotor no se mantuvo.

Para terminar las arritmias, se suministraron choques monofásicos de cinco milisegundos desde electrodos de malla externos. Se aplicó un único choque a lo largo de varias fases de AFI o bien se aplicaron múltiples choques (de tres a cinco) dentro de una CL de AFI. Se aplicó asimismo estimulación antitaquicardia (ATP, 8 pulsos, 50-100% de CL de AFI) desde el electrodo del apéndice de RA o el electrodo de la zona de la IVC.

Se descubrió una ventana de fase estadísticamente significativa en la que choques individuales terminaron AFI con un umbral de desfibrilación (DFT) de  $0.9 \pm 0.4$  V/cm. La terminación de AF1 estuvo precedida por una carrera corta

( $< 1$  s) de AF en el 30% de los casos, que son ejemplos probados de desestabilización de reentrada antes de su terminación completa. Los choques múltiples tuvieron una intensidad de terminación menor de  $0.7 \pm 0.1$  V/cm. La ATP aislada terminó AFI en solamente 4 de los 6 corazones en los que se aplicó, con el 15% de terminaciones precedida por AF y el 11% de aplicaciones teniendo como resultado AF mantenida. Los choques monofásicos independientes del tiempo convencionales terminaron AF sostenida solamente con una intensidad mínima  $4.7 \pm 0.9$  V/cm. La menor eficacia del ATP sugiere que la estimulación de campo de baja energía puede ser una alternativa al ATP para el tratamiento del AFI.

Se transfirieron protocolos experimentales del modelo de conejo al modelo de AF canino. Se indujo eléctricamente AFI o AF en aurículas derechas caninas con perfusión coronaria ( $n=7$ ) en presencia de acetilcolina ( $3.8 \pm 3.2$   $[\mu\text{M}]$ ). La CL del AFI y de la AF fue de  $130.7 \pm 30.7$  ms y  $55.6 \pm 7.9$  ms, respectivamente. Haciendo referencia a las figuras 4A y 4B, utilizando mapeo óptico (matriz de  $16 \times 16$  fotodiodos), se determinó el mantenimiento de AFI y AF mediante circuitos macro-reentrantes individuales en torno a la zona del nodo sinoauricular o múltiples circuitos de reentrada, respectivamente. La figura 4A muestra una preparación de mapeo óptico fluorescente del endocardio auricular derecho durante AFI y AF inducidas por ACh en las aurículas caninas aisladas con un campo visual de mapeo óptico de matriz de fotodiodos, donde (1) el nodo sinoauricular, que es una heterogeneidad resistiva, y sirve a menudo como una posición de bloqueo para un circuito de reentrada durante aleteo auricular está indicado mediante un óvalo azul oscuro/morado, (2) líneas blancas de trazos con flechas indican un circuito de reentrada durante aleteo auricular y (3) líneas negras de trazos con flechas indican un circuito de reentrada durante fibrilación auricular (que está bloqueado en otra heterogeneidad resistiva). La figura 4B muestra mapas de activación y OAPs durante AFL y AF, donde (1) las líneas blancas de trazos con flechas indican un circuito de reentrada durante aleteo auricular y (2) las líneas negras de trazos con flechas indican un circuito de reentrada durante fibrilación auricular (que está bloqueado en otra heterogeneidad resistiva). Se puede observar que los núcleos de reentrada de AF estuvieron situados en heterogeneidades funcionales y anatómicas en los músculos pectíneos y en las zonas de SVC/IVC. Se aplicaron choques monofásicos de 10 ms individuales o múltiples desde electrodos de malla paralelos en el baño de tejido utilizando la configuración experimental de conejo.

El umbral diastólico de campo lejano de excitación se alcanzó a  $0.14 \pm 0.12$  V/cm ( $0.005 \pm 0.0001$  J) cuando se indujeron cátodos virtuales por encima del umbral en heterogeneidades resistivas locales. El ADFT de choque individual fue significativamente menor para AFI frente a AF ( $0.2 \pm 0.06$  vs.  $7.44 \pm 3.27$  V/cm, ó  $0.018 \pm 0.001$  vs.  $2.6 \pm 0.78$  J;  $p < 0.05$ ). Sin embargo, la aplicación de 2 ó 3 pulsos suministrados en un intervalo de acoplamiento óptimo entre pulsos permitió una reducción significativa del ADFT para AF:  $3.11 \pm 0.74$  V/cm y  $3.37 \pm 0.73$  V/cm, o  $0.44 \pm 0.04$  y  $0.48 \pm 0.03$  J para 2 y 3 pulsos, respectivamente ( $p < 0.05$  frente a 1 pulso). La optimización del intervalo de acoplamiento se llevó a cabo en el intervalo del 20% al 190% de la CL de AF. El intervalo de acoplamiento óptimo fue de  $87.3 \pm 18.6\%$  y  $91.3 \pm 17.9\%$  para dos y tres pulsos, respectivamente. La tabla de la figura 8 proporciona el resumen de estos resultados recogidos en seis preparaciones auriculares caninas.

Además, los choques de baja tensión ( $0.1$  a  $1$  V/cm) transformaron AF en AFI. Por lo tanto, la desfibrilación auricular se consigue mejor mediante un proceso de dos etapas: (a) transformación de AF en AFL y (b) terminación del AFI. Ambas etapas se consiguen con múltiples pulsos con energía comprendida en el intervalo de  $0.02$  a  $0.1$  J.

Se encontraron valores similares de ADFT para AF y AFI en ambos modelos, demostrando la relevancia del modelo de conejo para experimentos en perros y otras aplicaciones. Se tuvieron ADFTs menores cuando se utilizaron múltiples direcciones de campo, así como cuando se utilizaron choques sincronizados adecuadamente o múltiples choques.

El procedimiento descrito anteriormente es un ejemplo de un procedimiento de acuerdo con un ejemplo de la presente invención. Los procedimientos anteriores se pueden conseguir mediante un dispositivo interno, implantado. Los procedimientos anteriores se pueden conseguir utilizando cualquier cantidad y configuración de disposiciones de electrodos, tales como endocárdica, epicárdica, intravenosa, implantable o externa, o cualquier combinación de las mismas, para suministrar estimulación cardíaca eléctrica de acuerdo con la presente invención. Se muestran configuraciones de electrodos con múltiples trayectorias tal como se contempla para su utilización con algunas realizaciones de la presente invención, por ejemplo, en las patentes U.S.A. números 5.306.291 y 5.766.226.

Se contempla que el procedimiento puede ser utilizado junto con otras terapias de estimulación y desfibrilación, o independientemente de las mismas. Por ejemplo, la presente invención se puede implementar como parte de un ICD, donde se puede suministrar un choque de desfibrilación de alta tensión en caso de que el procedimiento sea inadecuado para transformar satisfactoriamente una arritmia cardíaca. Alternativamente, la presente invención se podría implementar como parte de un marcapasos convencional para proporcionar una respuesta de emergencia a una situación de VT/VF en el paciente, que podría aumentar las probabilidades de supervivencia del paciente.

Los procedimientos contemplan asimismo la utilización de cualquier número de disposiciones y configuraciones de formas de onda y perfiles de onda para el pulso o pulsos de estimulación eléctrica. Pueden ser utilizados pulsos conocidos de estimulación monofásica, bifásica, trifásica y de fase cruzada. En una realización, la presente invención contempla la utilización de una forma de onda de rampa ascendente tal como se describe en el artículo de Qu, F., Li, L., Nikolski, V.P., Sharma, V., Efimov, L.R., Mechanisms of Superiority of Ascending Ramp Waveforms: New Insights into Mechanisms of Shock-induced Vulnerability and Defibrillation (Mecanismos de superioridad de

formas de onda de rampa ascendente: nuevas perspectivas sobre mecanismos de vulnerabilidad y desfibrilación inducidas por choque) American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2005, 289: H569-H577.

5 Los procedimientos contemplan asimismo la utilización de cualquier número de disposiciones y configuraciones para la generación de uno o varios pulsos de estimulación eléctrica de campo lejano de desbloqueo en fase. Si bien los circuitos de descarga de condensador de alta tensión convencionales pueden ser utilizados para generar el pulso o pulsos de estimulación de baja energía de acuerdo con la presente invención, se espera asimismo que puedan ser utilizadas disposiciones alternativas que involucren disposiciones de condensadores de baja tensión, tales como condensadores apilados, conmutados o secundarios, baterías recargables, bomba de carga y circuitos de aumentador de tensión tal como se describe, por ejemplo, en las patentes U.S.A. números 5.199.429, 5.334.219, 10 5.365.391, 5.372.605, 5.383.907, 5.391.186, 5.405.363, 5.407.444, 5.413.591, 5.620.464 y 5.674.248. La generación de la terapia de campo lejano de desbloqueo en fase de acuerdo con realizaciones de la presente invención se puede conseguir mediante cualquier número de procedimientos, incluyendo procedimientos conocidos para la generación de pulsos de estimulación. Análogamente, pueden ser utilizadas cualquier número de técnicas conocidas para la detección de arritmia cardíaca, de acuerdo con la presente invención.

15 Las realizaciones anteriores están destinadas a ser ilustrativas y no limitativas. En las reivindicaciones hay realizaciones adicionales. Además, aunque se han descrito aspectos de la presente invención haciendo referencia a realizaciones particulares, los expertos en la materia reconocerán que se pueden realizar cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define mediante las reivindicaciones.

20 Los expertos en la materia reconocerán que la invención puede comprender menos características de las mostradas en cualquier realización individual descrita anteriormente. Las realizaciones descritas en la presente memoria no pretenden ser una presentación exhaustiva de las maneras de las que se pueden combinar las diversas características de la invención. Por consiguiente, las realizaciones no son combinaciones mutuamente excluyentes de características; por el contrario, la invención puede comprender una combinación de diferentes características individuales seleccionadas a partir de diferentes realizaciones individuales, tal como comprenden los expertos en la materia.  
25

## REIVINDICACIONES

1. Un aparato de tratamiento de la arritmia auricular que comprende un generador de terapia implantable (16) adaptado para estar implantado en un paciente, incluyendo el generador medios para detectar una arritmia auricular, medios para generar un choque de campo lejano de desbloqueo en fase con un nivel de energía por encima del de un pulso de estimulación y por debajo del correspondiente a un umbral del dolor del paciente, y medios para controlar el suministro del choque de campo lejano de desbloqueo en fase en respuesta a la detección de la arritmia auricular, y por lo menos dos cables conectados operativamente al generador de terapia implantable (16), teniendo cada cable por lo menos dos electrodos (11) adaptados para estar situados cerca de una aurícula del corazón del paciente, electrodos a través de los cuales se suministra selectivamente a la aurícula del corazón el choque de campo lejano de desbloqueo en fase.
2. Aparato según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el generador de terapia implantable (16) está configurado para excitar selectivamente los electrodos (11) a efectos de crear una serie de diferentes campos eléctricos entre los electrodos, y entre los electrodos y el dispositivo, para suministrar un conjunto rotatorio de campos eléctricos de campo lejano de desbloqueo en fase.
3. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** el aparato está configurado de tal modo que el choque de campo lejano de desbloqueo en fase se suministra por medio de la activación manual del aparato de tratamiento de la arritmia auricular.
4. Aparato según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado porque** el aparato está configurado de tal modo que el choque de campo lejano de desbloqueo en fase es suministrado automáticamente por el aparato de tratamiento de la arritmia auricular tras la detección de una arritmia auricular.
5. Aparato según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el aparato de tratamiento de la arritmia auricular está dispuesto para estar programado con un conjunto de parámetros terapéuticos y una configuración de campo lejano de los electrodos como configuración inicial, y está dispuesto para ser programado con conjuntos adicionales de parámetros terapéuticos y configuraciones de campo lejano de los electrodos para su utilización por el aparato de tratamiento de la arritmia auricular como parte de un algoritmo de aprendizaje heurístico que modifica dinámicamente configuraciones del aparato de tratamiento de la arritmia auricular en el paciente.
6. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** los electrodos (11) están situados en una parte cerca del seno coronario (12), en una parte distal respecto del seno coronario (13), en una parte del apéndice auricular derecho (14) y en una parte de la vena cava superior (15).
7. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** los cables se sitúan en el interior de la aurícula del corazón sin hacer que los cables atraviesen la válvula tricúspide del corazón.
8. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** los cables se sitúan en posiciones determinadas, por lo menos en parte, en base a información conocida anteriormente relativa a la posición de una arritmia auricular en el paciente.
9. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** el generador de terapia implantable (16) incluye por lo menos un electrodo situado en un receptáculo del generador de terapia implantable (16), estando dispuesto el generador para excitar selectivamente los electrodos (11) con el fin de crear una serie de diferentes campos eléctricos entre los electrodos de los cables y dicho por lo menos un electrodo en el receptáculo, para suministrar un conjunto rotatorio de campos eléctricos de campo lejano de desbloqueo en fase.
10. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** los electrodos (11) están dispuestos para ser excitados selectivamente con el fin de crear una serie de polarizaciones de electrodo virtual como parte del choque eléctrico de campo lejano de desbloqueo en fase.
11. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** está dispuesto un conjunto de parámetros terapéuticos y una configuración de electrodos de campo lejano para generar una serie rotatoria de pulsos individuales de cardioversión, sin estimulación, estando dispuesto cada pulso para ser aplicado desde una combinación de electrodos (11) diferente a la del pulso anterior.
12. Aparato según la reivindicación 11, **caracterizado porque** cada pulso tiene una energía de entre 0,02 y 0,1 julios.
13. Aparato según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** incluye además medios para generar y suministrar choques de estimulación auricular, siendo suministrables los choques de estimulación auricular con una duración de ciclo de entre el 20% y el 99% de la duración de ciclo mínima de la arritmia, y después del suministro del choque eléctrico de campo lejano de desbloqueo en fase.
14. Aparato según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el generador de terapia implantable (16) incluye un circuito de retroalimentación para determinar el umbral del dolor del paciente.



*Fig. 1B*

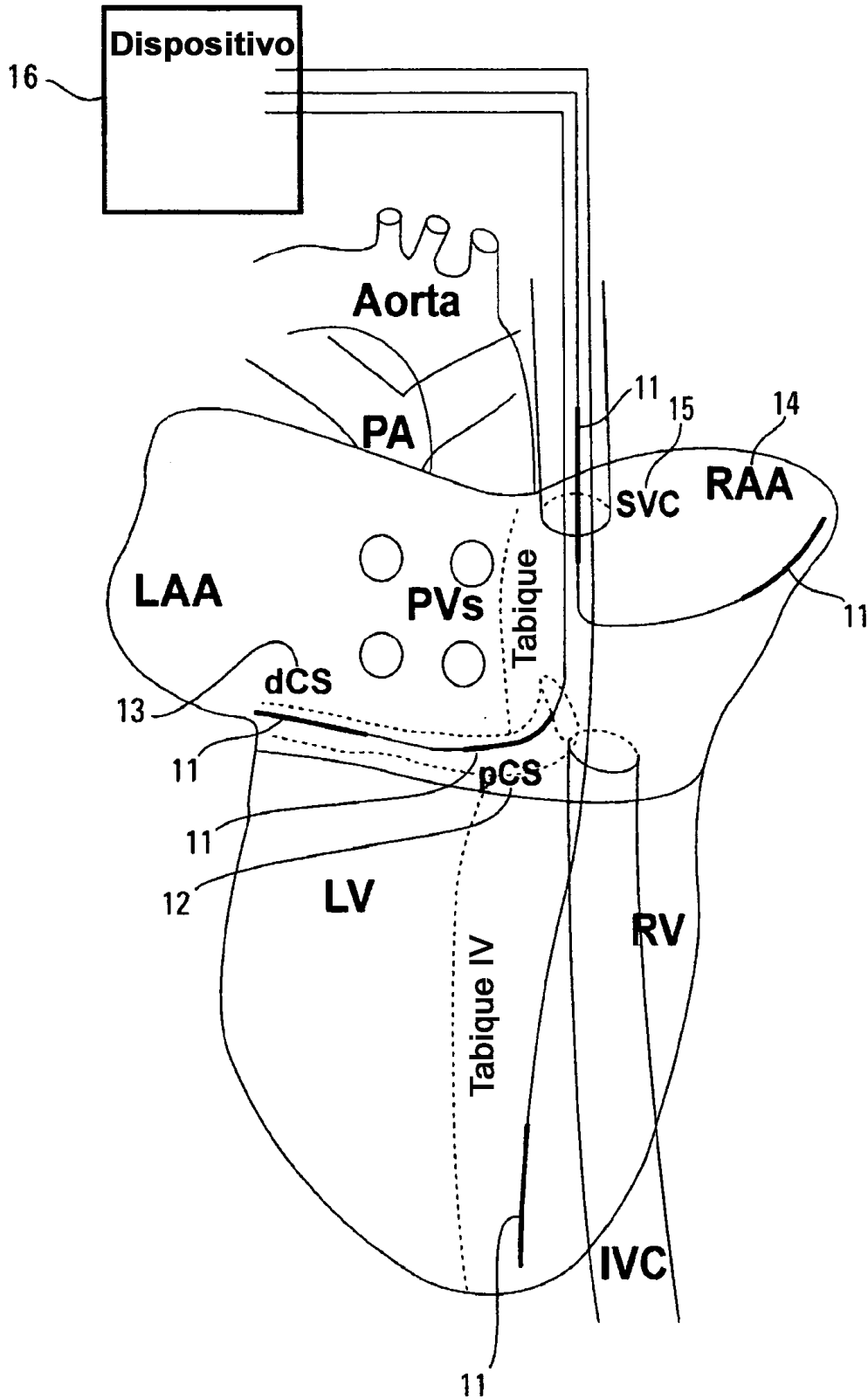
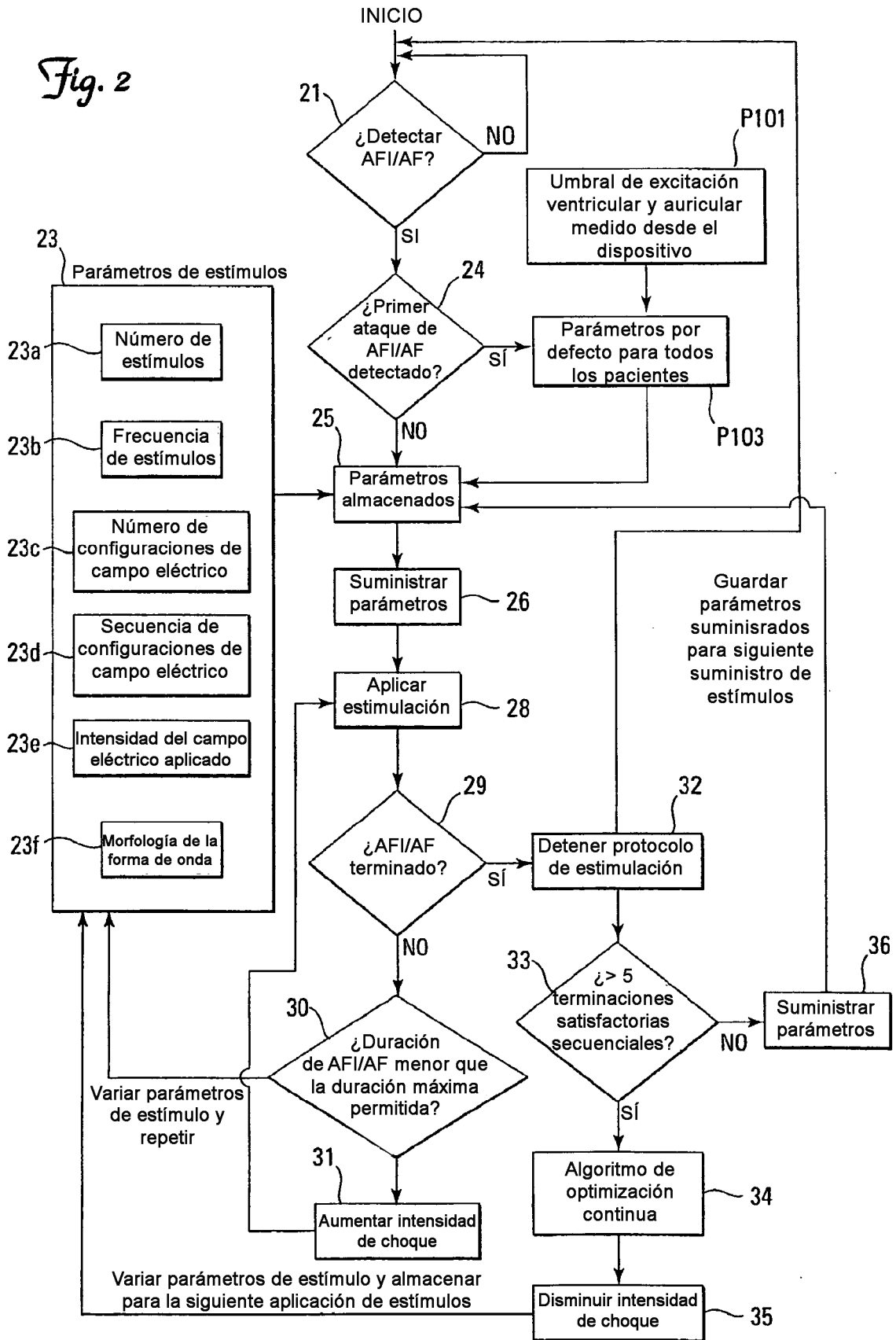
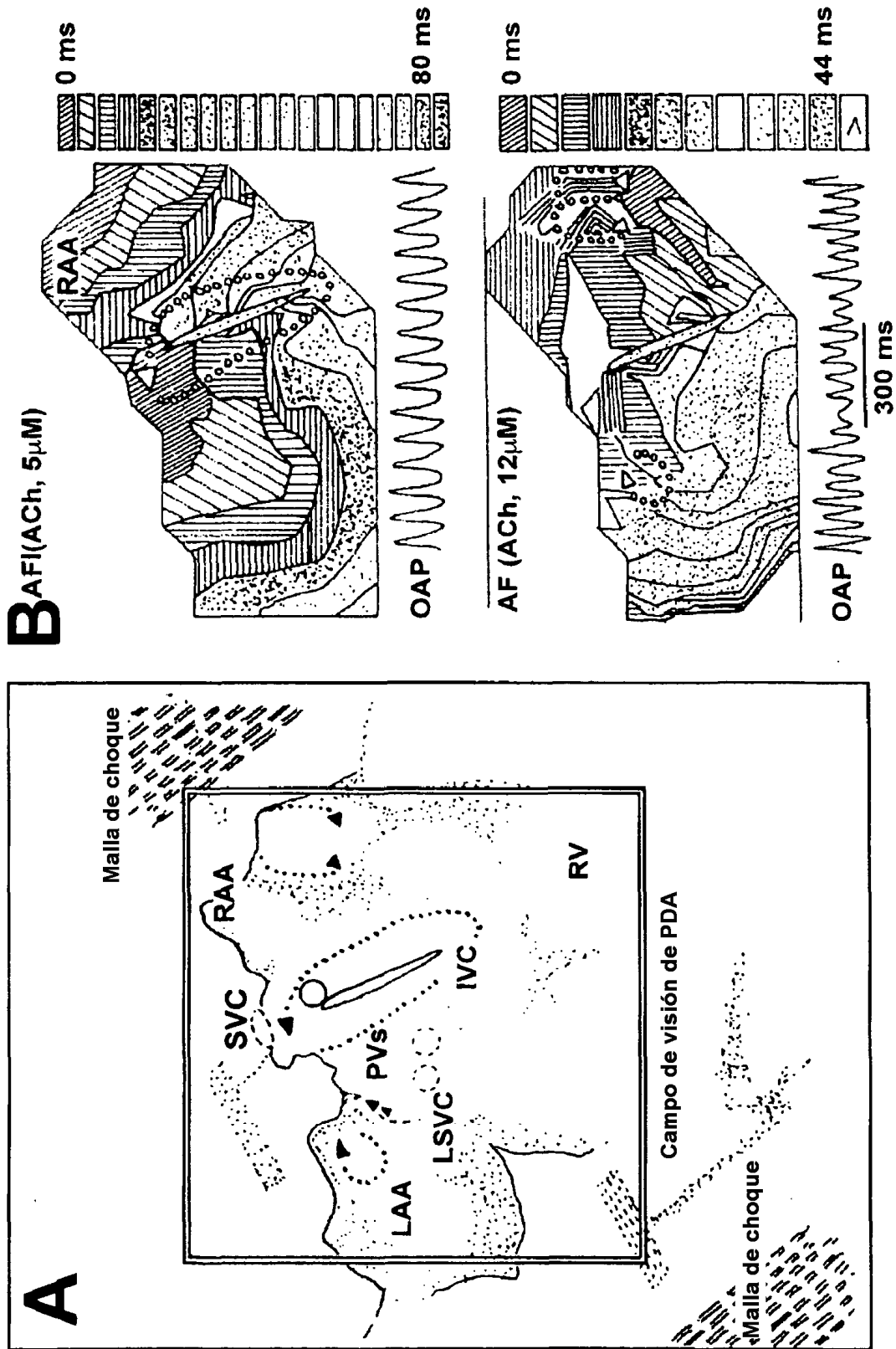


Fig. 2







*Fig. 3*

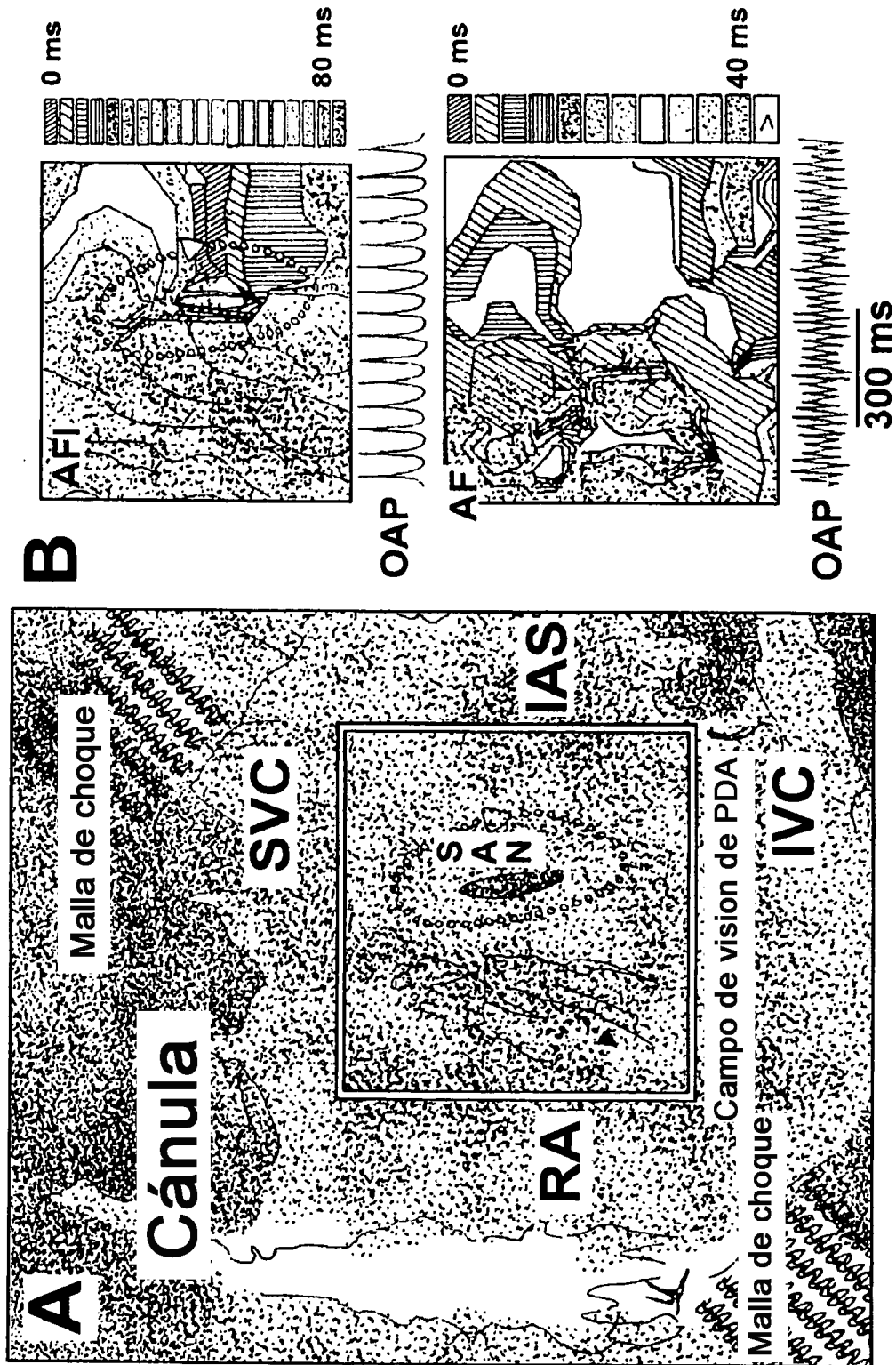


Fig. 4

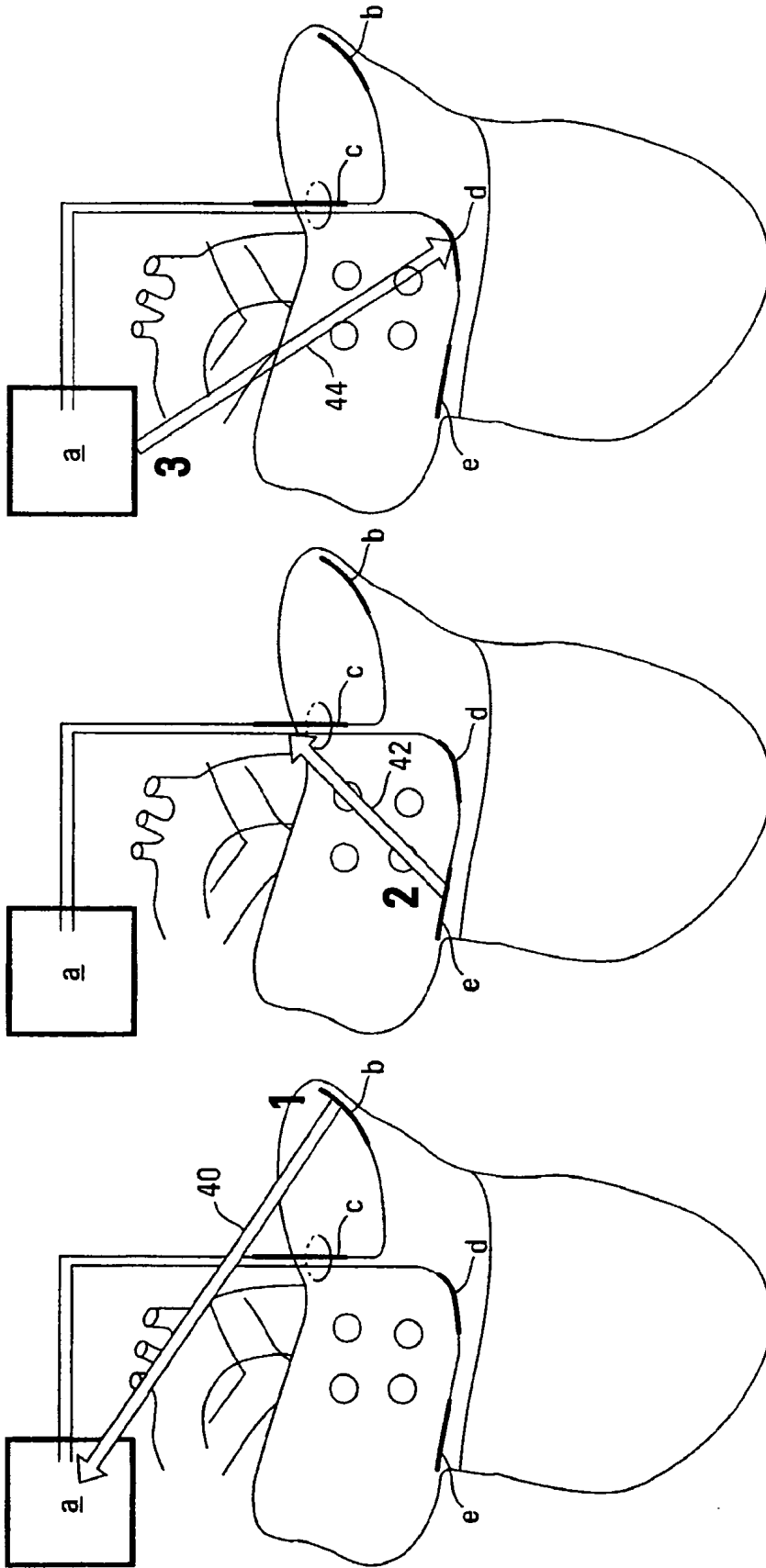


Fig. 5C

Fig. 5B

Fig. 5A

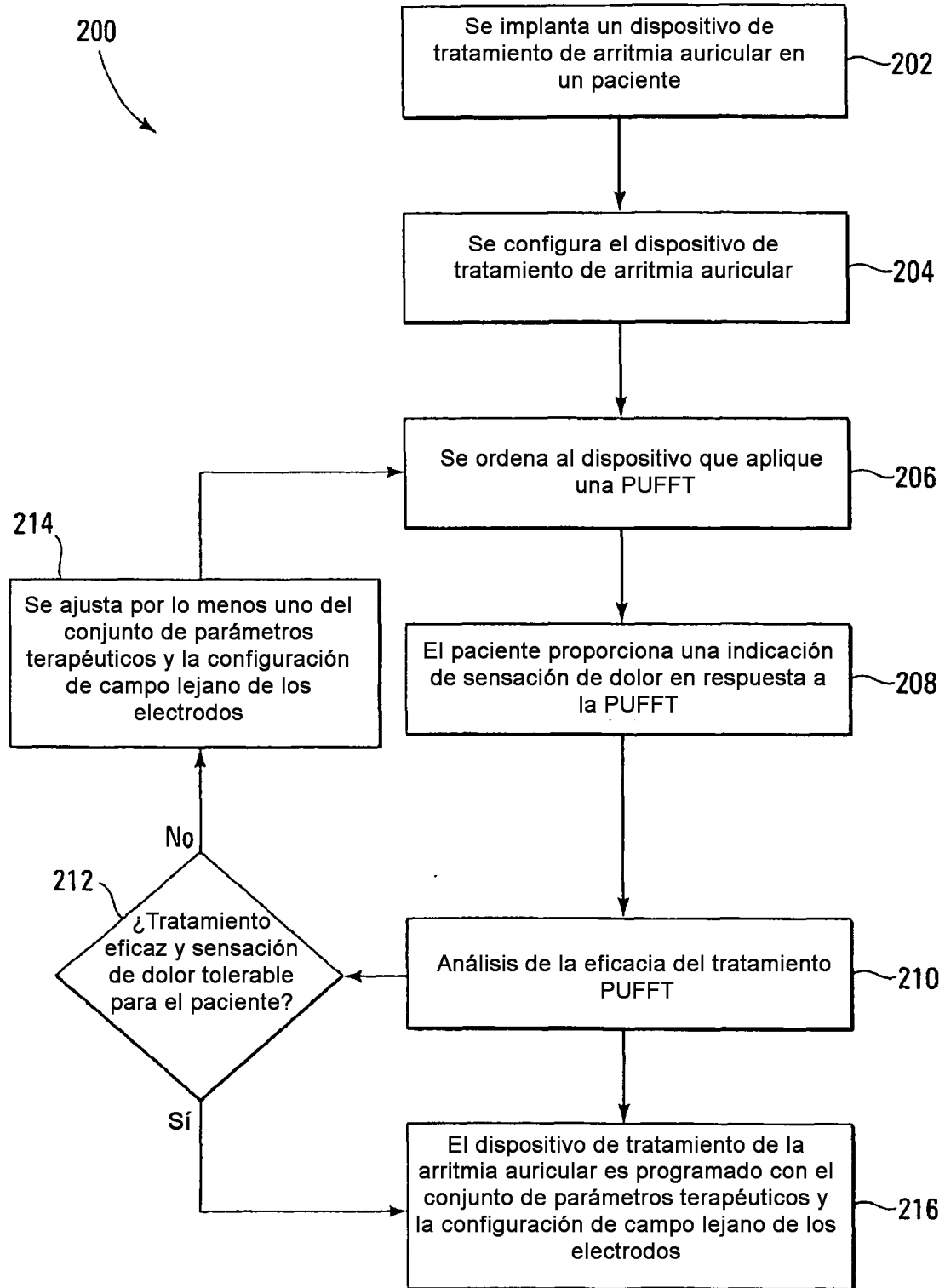
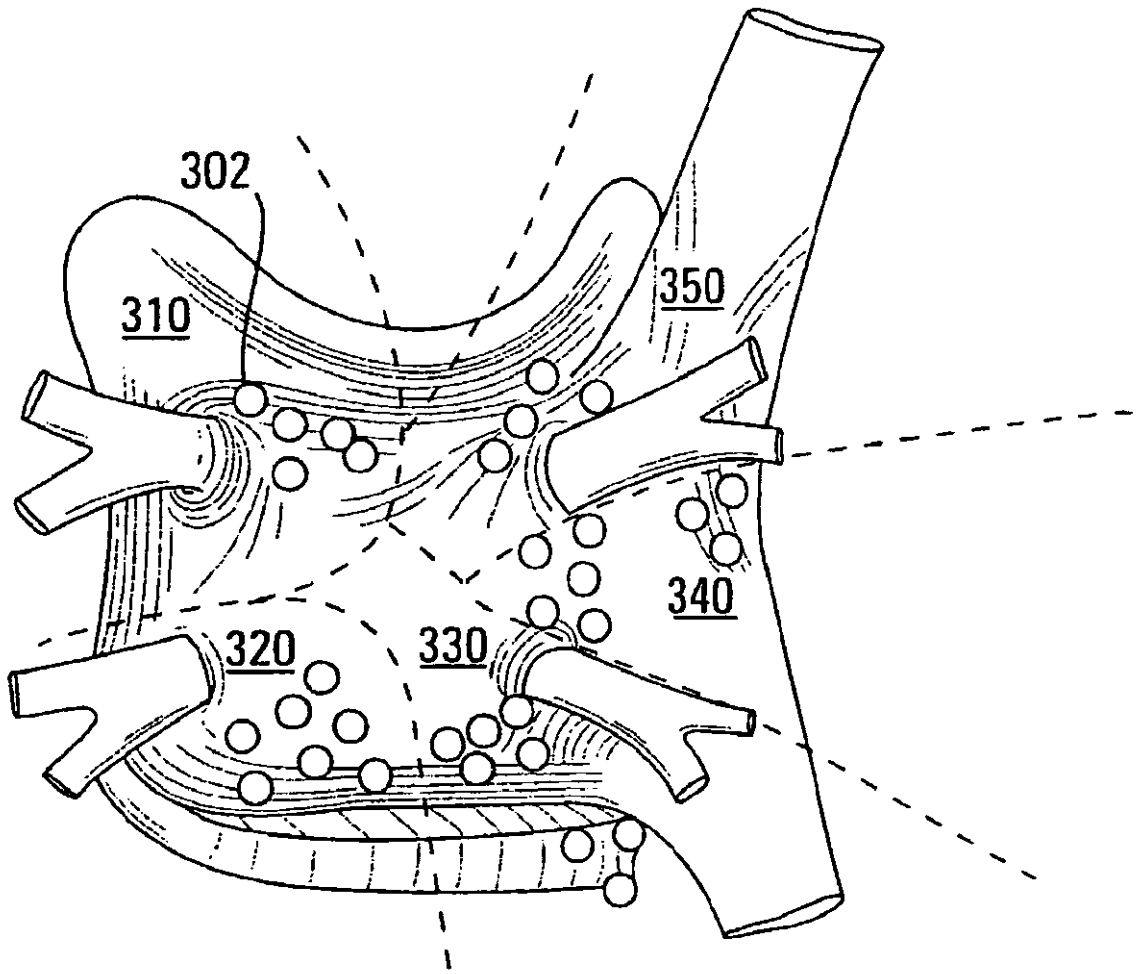


Fig. 6



*Fig. 7*

Resumen de amplitud de choques para experimentos en aurícula derecha canina (n = 6)

Choques	Tensión (V/cm)	Energía (Julios).
Umbral de excitación de campo	$0.14 \pm 0.12$	$0.005 \pm 0.0001$
En terminación mínima	$0.2 \pm 0.06$	$0.018 \pm 0.001$
Terminación mínima AF 1 pulso	$7.44 \pm 3.27$	$2.6 \pm 0.78$
2 pulsos	$3.11 \pm 0.74$	$0.44 \pm 0.04$
3 pulsos	$3.37 \pm 0.73$	$0.48 \pm 0.03$

Otros parámetros de experimentos

Concentración de acetilcolina	$4.55 \pm 2.95 \mu\text{M}$
Duración del ciclo de AF terminado	$53.32 \pm 3.98 \text{ ms}$
% de duración del ciclo de AF terminado	
2 pulsos	$101.25 \pm 26.39$
3 pulsos	$99.48 \pm 19.06$

*Fig. 8*

Secuencia de terapia de campo eléctrico por defecto basada en la posición del circuito de reentrada			
Zona (ver figura 7)	Primer campo eléctrico aplicado (ver figuras 5A-C)	Segundo campo eléctrico aplicado (ver figuras 5A-C)	Tercer campo eléctrico aplicado (ver figuras 5A-C)
Zona 310	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)
Zona 320	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)
Zona 330	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)
Zona 340	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)
Zona 350	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)

*Fig. 9*