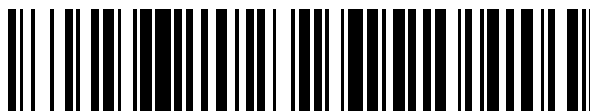


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 570**

51 Int. Cl.:

A61N 1/38 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01)
A61N 1/372 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/39 (2006.01)
A61N 1/362 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2011 PCT/US2011/033547**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11139596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2011 E 11777847 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2566578**

54 Título: **Dispositivo para terapia de cardioconversión auricular de tres etapas**

30 Prioridad:

07.05.2010 US 776196

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

02.04.2018

73 Titular/es:

**THE WASHINGTON UNIVERSITY (100.0%)
One Brookings Drive
St. Louis, MO 63130, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 661 570 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para terapia de cardioversión auricular de tres etapas

5 Campo

La presente divulgación se refiere, en general, al tratamiento de arritmias auriculares, tales como la fibrilación auricular ("FA") y el aleteo auricular ("AA"). Más en particular, la presente divulgación se refiere a dispositivos para usar estímulos eléctricos de baja energía a partir de un dispositivo implantable, que administra una terapia de cardioversión auricular en tres etapas para desestabilizar y extinguir los mecanismos de reentrada que mantienen la FA y el AA.

Antecedentes

15 Las taquiarritmias auriculares son el tipo de arritmia auricular más común, estimándose que en la actualidad afectan aproximadamente a 2,3 millones de estadounidenses. Existen dos formas primarias de taquiarritmia auricular, la FA y el AA, cuyas formas crónicas se producen relativamente en una relación aproximada de 10:1, respectivamente. Las proyecciones actuales sugieren que para el año 2050 entre doce y quince millones de estadounidenses, aproximadamente, sufrirán de FA. La gran magnitud del problema se ve aumentada por sus consecuencias clínicas, bien conocidas: el accidente cerebrovascular tromboembólico, la insuficiencia cardíaca congestiva ("ICC"), la disfunción cognitiva y, posiblemente, un aumento de la mortalidad.

Muchos factores diferentes pueden promover el inicio y el mantenimiento del FA y del AA. Varios trastornos cardíacos pueden predisponer a los pacientes a sufrir FA, incluyendo la enfermedad arterial coronaria, la pericarditis, la enfermedad de la válvula mitral, la enfermedad cardíaca congénita, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cardíaca tiorotóxica y la hipervoltaje. Se cree que muchos de estos trastornos estimulan la FA al aumentar la presión auricular y/o causar dilatación auricular. La FA también se produce en individuos que no presentan señales de enfermedad cardíaca o sistémica, una dolencia conocida como "FA solitaria", que principalmente implica el sistema nervioso autónomo.

Tanto la FA como el AA se mantienen debido a un mecanismo de reentrada. Específicamente, el tejido auricular se excita continuamente a sí mismo, creando patrones de excitación reentrantes, es decir, circulares o de tipo remolino. El AA generalmente se define como un circuito macro-reentrante, que puede girar alrededor de una línea de bloque funcional o anatómica. En la definición de uno o varios circuitos simultáneos de reentrada habitualmente se ven implicadas las principales estructuras anatómicas, incluyendo la región entre la vena cava superior e inferior en la aurícula derecha, y la región de la vena pulmonar en la aurícula izquierda. Si la longitud de ciclo ("LC") de la reentrada permanece relativamente larga, puede mantenerse una conducción exclusiva a través de la totalidad de la aurícula y puede observarse un AA. sin embargo, si las LC de los circuitos de reentrada son suficientemente cortas, las ondas de excitación producidas por el circuito reentrante se rompen en el tejido auricular circundante y esto puede resultar en una FA. La morfología de los electrogramas durante el AA o la FA depende de la localización anatómica y de la frecuencia de los circuitos reentrantes que provocan la arritmia.

Existen claras interacciones entre la FA y el AA. El AA se define como la presencia de un circuito de reentrada único, constante y estable. La FA, por otro lado, puede deberse a una activación aleatoria en la que circulen continuamente ondas múltiples reentrantes de tipo circuito guía (rotor madre), en direcciones determinadas por la excitabilidad local, la refractariedad y la estructura anatómica. La FA puede convertirse a AA, y viceversa, de forma espontánea o como resultado de una intervención, tal como la administración de fármacos, la cardioversión eléctrica o la estimulación auricular.

La FA es la arritmia clínica más prevalente en el mundo y, ante el envejecimiento de la población, tiene el potencial de convertirse en una causa creciente de morbilidad y mortalidad. Aunque existen varias opciones para el tratamiento farmacéutico, para algunos pacientes la terapia con medicamentos puede resultar ineficaz, en particularmente para aquellos con FA paroxística. Además, los medicamentos antiarrítmicos pueden tener graves efectos secundarios proarrítmicos. Por lo tanto, se necesitan tratamientos no farmacológicos para la FA.

Una alternativa al tratamiento farmacológico de la FA es un procedimiento de ablación cardíaca. Si bien ha habido muchos avances en las técnicas ablativas, estos procedimientos no están exentos de riesgos. Dichos riesgos pueden incluir la perforación cardíaca, la lesión esofágica, una embolia, la lesión del nervio frénico y la estenosis de la vena pulmonar. En la actualidad también hay dispositivos implantables en el mercado para el tratamiento de taquiarritmias auriculares. Algunos de estos dispositivos aplican la estimulación rápida de campo cercano, también conocida como estimulación antitaquicardia ("EAT"); choques de desfibrilación de campo lejano de alta energía convencionales; o una combinación de los mismos. Tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de estados unidos n.º 5.562.708 de Combs y otros, la EAT funciona suministrando una ráfaga de estímulos de estimulación a una frecuencia elegida empíricamente, en un único sitio de estimulación, con el fin de estimular la brecha excitable de un circuito de reentrada, interrumpiendo y terminando el circuito.

Se ha propuesto el uso de un tipo alternativo de EAT, suministrada desde electrodos de campo lejano y conocido como estimulación rápida de campo lejano para dispositivos implantables, como se describe, por ejemplo en la patente estadounidense n.º 5.265.600 de Adams y otros, en la patente estadounidense n.º 5.676.687 de Ayers, en la patente estadounidense n.º 6.510.342 de Park y otros, en la patente estadounidense n.º 6.813.516 de Ujhelyi y otros, y en las patentes estadounidenses n.º 7.079.891 y 7.113.822 de Kroll. Tanto la patente estadounidense n.º 5.676.687 de Ayers como la patente estadounidense n.º 6.185.459 de Mehra y otros describen una disposición de estimulación rápida, que se suministra desde electrodos de campo cercano en lugar de electrodos de campo lejano. La disposición de estimulación rápida descrita en estas patentes se utiliza junto con los tipos convencionales de terapia de desfibrilación, en los que se utiliza la estimulación rápida para evitar la recurrencia de una FA.

Aunque la EAT puede ser efectiva para los AA más lentos, la eficacia de la EAT puede disminuir para las LC por debajo de doscientos milisegundos ("ms") aproximadamente, y puede ser ineficaz para los AA y FA más rápidos. Puede producirse un fallo de la EAT si el conductor de estimulación está ubicado a cierta distancia del circuito de reentrada y se anula el frente de onda, inducido por estimulación, antes de que llegue al circuito. La probabilidad de que esto suceda es elevada en las arritmias más rápidas. Adicionalmente, se sabe que la aplicación continuada de EAT de campo lejano puede inducir la fibrilación ventricular, aunque la temporización del suministro de EAT puede reducir la posibilidad de inducir la fibrilación ventricular, así como la potencial recurrencia de la FA, tal como se describe por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.091.991 de Warren, en la patente estadounidense n.º 6.847.842 de Rodenhiser y otros, en la patente estadounidense n.º 7.110.811 de Wagner y otros, y en la patente estadounidense n.º 7.120.490 de Chen y otros.

Otra forma en que se han tratado las arritmias auriculares es mediante desfibriladores externos estándar, con el paciente sedado durante el suministro de un choque de desfibrilación. También se han dado sistemas de desfibrilación externa, como el dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.928.270 de Ramsey, diseñado específicamente para su uso con arritmias auriculares. Sin embargo, para proporcionar un choque externo que pueda terminar eficazmente las arritmias con un electrodo colocado externamente en el cuerpo, dichos sistemas deberán proporcionar mayores choques de energía de los que requerirían los dispositivos implantables. Adicionalmente, los choques aplicados externamente afectan a una mayor parte de la musculatura esquelética, lo que puede generar más dolor e incomodidad para el paciente.

Otro método de tratamiento para pacientes con FA persistente recurrente es un desfibrilador auricular implantable ("DAI"), tal como se describe en la patente estadounidense n.º 3.738.370 de Charms y en la patente estadounidense n.º 3.942.536 de Mirowski. Aunque los ensayos clínicos iniciales han demostrado que los DAI tienen una alta especificidad y sensibilidad a la FA, y que brindan choques seguros y efectivos, el nivel de energía necesario para una cardioversión exitosa puede exceder el umbral del dolor. Las energías de choque de cardioversión endocárdica superiores a 0,1 J se perciben como incómodas (Absence of an Impact of Emotional Distress on the Perception of Intracardiac Shock Discharges, de Ladwig, KH, Marten-Mittag, B., Lehmann, G., Gundel, H., Simon, H., Alt, E., International Journal of Behavioral Medicine, 2003, 10 (1): 56-65), y puede ser que los pacientes no distingan los niveles de energía superiores y les parezcan igualmente dolorosos. El umbral del dolor depende de muchos factores, incluyendo el tono autonómico, la presencia de drogas, la ubicación de los electrodos y las formas de onda de choque. Además, los umbrales del dolor pueden ser diferentes en un paciente y en otro.

Diversos acercamientos han tratado de reducir el nivel de energía requerido para una fibrilación auricular efectiva. Una cantidad de sistemas, como por ejemplo los de la Patente estadounidense n.º 5.282.836 de Kreyenhagen y otros, la Patente estadounidense n.º 5.797.967 de Ken Knight, las Patentes estadounidenses n.º 6.081.746, 6.085.116 y 6.292.691 de Pendekanti y otros, y las Patentes estadounidenses n.º 6.556.862 y 6.587.720 de Hsu y otros, dan a conocer la aplicación de impulsos de estimulación auricular para reducir el nivel de energía necesario para los choques de desfibrilación auricular. La energía suministrada mediante impulsos de estimulación es relativamente nominal en comparación con la de los choques de desfibrilación. La Patente estadounidense n.º 5.620.468, de Mongeon y otros, da a conocer la aplicación de ciclos de ráfagas de impulsos de baja energía en la aurícula, para terminar arritmias auriculares. La Patente estadounidense n.º 5.840.079, de Warman y otros, da a conocer la aplicación de estimulación ventricular de baja velocidad antes de administrar impulsos de desfibrilación auricular. Las Patentes estadounidenses n.º 6.246.906 y 6.526.317, de Hsu y otros, dan a conocer la administración de impulsos de estimulación auricular y ventricular antes de administrar un impulso de desfibrilación auricular. La Patente estadounidense n.º 5.813.999, de Ayers y otros, da a conocer el uso de choques bifásicos para desfibrilación auricular. Las Patentes estadounidenses n.º 6.233.483 y 6.763.266, de Kroll, da a conocer el uso de forma de onda de desfibrilación de varios pasos, mientras que la Patente estadounidense n.º 6.327.500, de Cooper y otros, da a conocer la administración de dos impulsos de desfibrilación secuenciales de energía reducida, en lugar de un impulso de desfibrilación de energía más elevada.

Otros sistemas han tratado de reducir la percepción del paciente del dolor asociado con los choques de desfibrilación auricular. Por ejemplo, la Patente estadounidense n.º 5.792.187, de Adams, aplica estimulación electromagnética a las estructuras nerviosas en el área del choque, para bloquear la transmisión de la señal del dolor resultante del choque. La Patente estadounidense n.º 6.711.442, de Swerdlow y otros, y las Patentes estadounidenses n.º 7.155.286 y 7.480.351, de Kroll y otros, dan a conocer la aplicación de un "impulso previo" antes de aplicar un impulso de choque de alto voltaje, para reducir el dolor percibido y la respuesta de sobresalto

provocada por el impulso de choque. La Patente estadounidense n.º 5.925.066, de Kroll y otros, da a conocer un sistema de administración de fármacos en combinación con la estimulación antitaquicardia, para inhibir el dolor al detectar la fibrilación auricular. La Patente estadounidense n.º 7.142.927, de Benser, mide el desplazamiento físico de un paciente inconsciente en respuesta a diversos niveles de choque, y programa un dispositivo de tratamiento de la arritmia para proporcionar choques que no causen un nivel excesivo de incomodidad.

A pesar de estos esfuerzos, sigue existiendo la necesidad de dispositivos mejorados de tratamiento de la arritmia auricular, que permitan un tratamiento eléctrico exitoso sin exceder el umbral del dolor de un paciente dado, y sin depender de tratamientos farmacológicos o ablativos.

Sumario

Las realizaciones del aparato de acuerdo con la presente divulgación proporcionan una terapia de cardioversión auricular en tres etapas, para tratar las arritmias auriculares dentro de los umbrales de tolerancia al dolor de un paciente. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un aparato de tratamiento de la arritmia auricular como el descrito en la Reivindicación 1. Un tratamiento de la arritmia auricular de acuerdo con diversas realizaciones incluye un generador de terapia implantable, adaptado para generar y administrar selectivamente una terapia de cardioversión auricular en tres etapas, y al menos dos conductores conectados operativamente al generador de terapia implantable, teniendo cada conductor al menos un electrodo adaptado para su posicionamiento cerca de la aurícula del corazón de un paciente. El dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular se programa con un conjunto de parámetros de terapia, para administrar una terapia de cardioversión auricular en tres etapas a un paciente, mediante una configuración de campo lejano y una configuración de campo cercano de los electrodos, al detectar una arritmia auricular mediante el dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular.

La terapia de cardioversión auricular en tres etapas incluye una primera etapa para desentrañar una o más singularidades asociadas con una arritmia auricular, una segunda etapa para la antiresincronización de la una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular, y una tercera etapa para acabar con la una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular. La primera etapa presenta al menos dos y menos de diez impulsos de cardioversión auricular bifásica, de más de 10 voltios y menos de 100 voltios, con una duración del impulso de menos de 10 milisegundos y un intervalo de acoplamiento de impulsos de entre 20 y 50 milisegundos, y la primera etapa tiene una duración total de menos de dos longitudes de ciclo de la arritmia auricular, y se activa en relación con una onda R y se administra dentro de un período refractario ventricular, siendo la energía de cada impulso de cardioversión auricular bifásica inferior a 0,1 julios. La segunda etapa presenta al menos cinco y menos de diez impulsos de campo lejano, de menos del umbral de excitación de campo lejano ventricular (aproximadamente 10 voltios), con una duración de los impulsos superior a 5 e inferior a 20 milisegundos, y un intervalo de acoplamiento de impulsos de entre el 70-90 % de la longitud de ciclo de la arritmia auricular. La tercera etapa presenta al menos cinco y menos de diez impulsos de campo cercano, de menos de 10 voltios con una duración de los impulsos superior a 0,2 e inferior a 5 milisegundos, y un intervalo de acoplamiento de impulsos de entre el 70-90% de la longitud de ciclo de la arritmia auricular. La terapia de cardioversión auricular en tres etapas se administra en respuesta a la detección de la arritmia auricular, teniendo cada etapa un retardo entre las etapas de entre 100 y 400 milisegundos, y sin confirmarse la conversión de la arritmia auricular hasta después de la administración de la tercera etapa.

En diversas realizaciones, un aparato de tratamiento de la arritmia auricular incluye al menos un electrodo adaptado para su implantación cerca de la aurícula del corazón de un paciente, para administrar impulsos de campo lejano, y al menos un electrodo adaptado para su implantación cerca de la aurícula del corazón del paciente, para administrar impulsos de campo cercano y detectar señales cardíacas. Un generador de terapia implantable está conectado operativamente a los electrodos e incluye un sistema de batería, acoplado operativamente y que proporciona alimentación a la circuitería de detección, la circuitería de detección, la circuitería de control y la circuitería de terapia del generador de terapia implantable. La circuitería de detección detecta las señales cardíacas representativas de la actividad auricular y la actividad ventricular. La circuitería de detección evalúa las señales cardíacas representativas de la actividad auricular, para determinar una longitud de ciclo auricular y detectar una arritmia auricular basándose, al menos en parte, en la longitud de ciclo auricular. La circuitería de control, en respuesta a la arritmia auricular, controla la generación y la administración selectiva de una terapia de cardioversión auricular de tres etapas, a los electrodos, teniendo cada etapa un retardo entre las etapas de 100 a 400 milisegundos, y sin confirmarse la conversión de la arritmia auricular durante la terapia de cardioversión auricular en tres etapas. La circuitería de terapia está operativamente conectada a los electrodos y la circuitería de control, e incluye al menos un circuito de almacenamiento de carga de primera etapa, acoplado selectivamente al al menos un electrodo de campo lejano, que almacena selectivamente energía para una primera etapa de la terapia de cardioversión auricular de tres etapas, al menos un circuito de almacenamiento de carga de segunda etapa, acoplado selectivamente al al menos un electrodo de campo lejano, que almacena selectivamente una segunda etapa de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, y al menos un circuito de almacenamiento de carga de tercera etapa, acoplado selectivamente al electrodo de campo cercano, que almacena selectivamente una tercera etapa de la terapia de cardioversión en tres etapas.

Los dispositivos de la presente divulgación pueden explotar la polarización de electrodo virtual ("PEV"), lo que permite tratar con éxito la FA y el AA con un sistema implantable sin exceder el umbral de dolor de un paciente dado. Esto se habilita mediante la excitación de campo lejano de múltiples áreas de tejido auricular a la vez, en lugar de solo una pequeña área cerca de un electrodo de estimulación, lo que puede resultar más eficaz tanto para el AA como para la FA. Los métodos pueden diferir de la terapia de desfibrilación convencional, que habitualmente solo utiliza 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, el paciente puede proporcionar información de retorno a tiempo real para estimar su umbral del dolor durante la calibración y el funcionamiento del dispositivo implantable.

Los dispositivos de las realizaciones de la presente divulgación pueden utilizar una terapia de desincronización en fase de campo lejano con bajo voltaje, junto con una terapia de campo cercano, que forme la terapia de cardioversión auricular de tres etapas para desestabilizar o terminar el núcleo del rotor madre, que se ancla a una heterogeneidad miocárdica tal como la región intercaval o las áreas fibróticas. Con esta técnica de desincronización, antiresincronización y posterior extinción puede obtenerse una reducción significativa en la energía requerida para convertir una arritmia auricular, en comparación con la desfibrilación de alta energía convencional, permitiendo así una cardioversión exitosa sin exceder el umbral de dolor de un paciente.

La aplicación de estimulación de campo lejano con campos eléctricos de baja energía en un intervalo apropiado de dominios de tiempo y frecuencia puede interrumpir y terminar el circuito de reentrada, mediante la excitación selectiva de la brecha excitable cerca del núcleo de reentrada. Al estimular la brecha excitable cerca del núcleo del circuito, puede interrumpirse y finalizarse la reentrada. El circuito de reentrada está anclado en una región funcional o anatómicamente heterogénea, que constituye el núcleo de reentrada. Las áreas cercanas a las regiones heterogéneas (incluyendo la región del núcleo de reentrada) experimentarán una mayor polarización en respuesta a un campo eléctrico aplicado, en comparación con el tejido circundante más homogéneo. Así, la región cercana al núcleo de reentrada puede excitarse de manera preferente con campos eléctricos muy pequeños, para desestabilizar o terminar circuitos de reentrada anclados. Una vez desestabilizados, los subsiguientes choques pueden terminar más fácilmente la arritmia y restablecer el ritmo sinusal normal.

En heterogeneidades resistentes locales puede utilizarse la excitación de electrodo virtual, para despolarizar una parte crítica de la vía de reentrada o la brecha excitable cerca del núcleo de reentrada. Para una terapia de cardioversión auricular en tres etapas se contemplan diversos protocolos de impulso. En un aspecto, se termina la reentrada directamente o bien se desestabiliza mediante impulsos de campo lejano, administrados en una primera y segunda etapas, y a continuación se termina mediante estímulos adicionales, mediante impulsos de campo cercano administrados en una tercera etapa de la terapia de cardioversión auricular de tres etapas. La estimulación con baja energía puede estar por debajo del umbral del dolor y, por lo tanto, no causará ansiedad ni efectos secundarios incómodos para el paciente. En otro aspecto, puede administrarse una terapia de desincronización en fase de campo lejano en respuesta a una arritmia auricular detectada, administrándose estimulación posterior al tratamiento a modo de terapia de seguimiento para la terapia de desincronización en fase de campo lejano.

Para optimizar adicionalmente este método de terminación con baja energía, pueden utilizarse múltiples configuraciones de campos eléctricos para excitar de manera óptima la brecha excitable cerca del núcleo de reentrada e interrumpir el circuito de reentrada. Estas configuraciones de campos pueden obtenerse colocando varios conductores/electrodos de desfibrilación en el seno coronario (con electrodos tanto distales como proximales), en el apéndice auricular derecho y en la vena cava superior. En otro ejemplo, puede colocarse un electrodo en el tabique auricular. Pueden administrarse campos eléctricos entre dos o más de estos electrodos, así como entre uno de estos electrodos y el propio dispositivo (configuración de carcasa activa). En otro aspecto pueden utilizarse electrodos segmentados, con la capacidad de energizar selectivamente uno o más de los segmentos de electrodo. Puede utilizarse la modulación del vector de los campos eléctricos para lograr la cobertura máxima de todas las aurículas, dentro de un conjunto de aplicaciones de choque o en una serie de pruebas sucesivas. También pueden explorarse los campos eléctricos óptimos utilizados, y la secuencia correcta de los campos, en un modo de prueba y error para cada paciente.

Se implementa un protocolo de umbral del dolor para el tratamiento. Se implantan el dispositivo y una pluralidad de conductores en un paciente que esté sedado o anestesiado. Cuando el paciente ya no presente efecto alguno de la sedación o la anestesia, se instruye al dispositivo para que cuestione individualmente a los conductores implantados, activándose la estimulación entre los conductores y también entre la carcasa y los conductores. Se le pide al paciente que indique su nivel de incomodidad ante cada estimulación. Inicialmente se establecen valores bajos de energía de estimulación y luego se incrementan de modo progresivo, y se le pide al paciente que indique cuándo llega a su umbral de dolor. Se reemplazan los niveles máximos predeterminados de energía de estimulación, previamente almacenados en el dispositivo, por los valores personalizados determinados a través de este protocolo, y se programa el dispositivo para restringir la terapia a niveles de energía que estén por debajo de estos valores personalizados.

Para facilitar ciertos aspectos del tratamiento puede utilizarse información externa previa al tratamiento, procedente de diversas fuentes, por ejemplo un electrocardiograma o una imagen de resonancia magnética del paciente, relativa

a la ubicación más probable de un ciclo de reentrada. Dicha información externa puede utilizarse para determinar la idoneidad de un paciente para el procedimiento, con relación a tratamientos alternativos tales como la ablación o la terapia farmacológica, y para determinar la selección y colocación de los conductores, o determinar el patrón inicial de activación de electrodos. La morfología de un electrograma de una arritmia puede documentarse, almacenarse y compararse con las morfologías almacenadas previamente. La una o más ubicaciones anatómicas del uno o más circuitos de reentrada pueden determinarse mediante la anatomía específica y la remodelación fisiológica de las aurículas, que son únicas para cada paciente. Este acercamiento aprovecha la observación de que varias morfologías de arritmias auriculares tienden a producirse con mayor frecuencia que otras. La optimización de la configuración de campos eléctricos y la secuencia de impulsos de la terapia puede efectuarse por separado para cada morfología de electrograma, y almacenarse en la memoria para futuras terminaciones de arritmia. Cuando se detecta una arritmia, se determinará si se conoce la morfología del electrograma de una arritmia. Si es así, puede aplicarse la terapia optimizada almacenada en la memoria, para convertir esa arritmia. Un método ejemplar para la desestabilización y terminación de la taquiarritmia auricular incluye detectar una iniciación de taquiarritmia auricular, a partir de la detección de actividad eléctrica auricular, estimar una longitud de ciclo de arritmia (LC) mínima o dominante, detectar actividad eléctrica ventricular para detectar una onda R ventricular, administrar estimulación/choques eléctricos auriculares de campo lejano a modo de un conjunto de impulsos, de entre dos y diez impulsos, durante uno o varios ciclos de FA/AA sincrónicamente con una onda R detectada, administrando opcionalmente estimulación auricular con LC, en general de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 99 % del valor mínimo de la longitud de ciclo de fibrilación auricular ("LCFA") detectada, y (a) determinar el período ventricular vulnerable utilizando la detección de onda R para prevenir o inhibir la inducción de la fibrilación ventricular por choque auricular, (b) determinar el umbral de excitación auricular mediante la aplicación de un choque eléctrico a través de diferentes conductores de desfibrilación auricular implantados, y posteriormente detectar la activación auricular, (c) determinar el umbral de dolor mediante un circuito de retroalimentación que utiliza información proporcionada por el paciente durante el procedimiento de implantación y calibración, y durante la ejecución de los algoritmos de aprendizaje del dispositivo, (d) determinar el umbral de excitación ventricular de campo lejano mediante la aplicación de un choque eléctrico a través de diferentes conductores de desfibrilación auricular implantados, y posteriormente detectar la activación ventricular, (e) administrar estímulos de campo lejano a las aurículas mediante la administración secuencial de varios impulsos a energías superiores al umbral de excitación auricular.

En otro aspecto de la presente invención, un dispositivo de terapia cardíaca implantable para tratar una aurícula que necesite desfibrilación auricular incluye uno o más sensores, que comprenden uno o más electrodos implantados colocados en diferentes ubicaciones para generar señales de electrograma, uno o más electrodos de estimulación implantados, situados en diferentes ubicaciones para la estimulación de campo cercano de diferentes ubicaciones auriculares, uno o más electrodos de desfibrilación implantados, situados en diferentes ubicaciones para la administración de campo lejano de corriente eléctrica, y un dispositivo implantable o externo que puede suministrar un conjunto de impulsos.

En un ejemplo, el dispositivo implantable se implanta justo debajo de la clavícula izquierda. Esta ubicación sitúa el dispositivo en una alineación aproximada con el eje anatómico longitudinal del corazón (un eje que atraviesa el centro del corazón, que cruza la punta del corazón y el tabique interventricular). Cuando se implantan los electrodos de esta manera, la configuración de la disposición del dispositivo y los electrodos será similar a la parte superior de un paraguas: el dispositivo constituye la contera de un paraguas, y los electrodos constituyen la punta de las varillas del paraguas. Los electrodos del dispositivo se energizan en orden secuencial, para lograr campos eléctricos de estimulación de manera similar a la "estimulación" de los triángulos de la tela del paraguas, uno tras otro, ya sea en sentido horario o antihorario o en una secuencia personalizada. En un aspecto, se posiciona un conductor de ventrículo derecho como parte de la implantación. En otro aspecto, no se posiciona conductor ventricular alguno, lo que elimina la necesidad de hacer pasar un conductor a través de una válvula cardíaca durante la implantación de los conductores. La fijación de los conductores puede ser activa o pasiva.

En otro aspecto, el dispositivo puede ser completamente automático; administrando automáticamente un protocolo de choque cuando se detecten arritmias auriculares. En otro aspecto, el dispositivo puede contar con la administración manual de choques; pudiendo el dispositivo solicitar la autorización de un médico para administrar un protocolo de choque, o bien pudiendo solicitarle al paciente que dirija automáticamente el dispositivo para administrar un protocolo de choque, para terminar una arritmia detectada. En otro aspecto, el dispositivo puede ser semiautomático; puede utilizarse una estación de monitoreo "de cama" para permitir la autorización remota del dispositivo, para iniciar un protocolo de choque cuando se detecten arritmias auriculares.

Breve descripción de los dibujos

La invención puede comprenderse de manera más completa si se tiene en cuenta la siguiente descripción detallada, de diversas realizaciones de la invención y de ejemplos de uso, en conexión con los dibujos adjuntos, en los cuales:

La FIG. 1A representa una vista posterior esquemática de un corazón humano y de las ubicaciones anatómicas de conductores de desfibrilación y electrodos de detección implantables;

La FIG. 1B representa una vista posterior esquemática de un corazón humano y de las ubicaciones anatómicas de conductores de desfibrilación y electrodos de detección implantables, con un conductor opcional colocado en el ventrículo derecho;

La FIG. 2 es un diagrama de flujo, que ilustra un método de tratamiento t ejemplar de la presente divulgación;

5 La FIG. 3A es una fotografía de la preparación de mapeo óptico fluorescente de las aurículas posteriores, durante el AA y la FA inducidos con acetilcolina (ACh) en un corazón de conejo perfundido con el sistema Langendorff, con un campo de visión de mapeo óptico con matriz de fotodiodos;

La FIG. 3B representa mapas de activación y potenciales de acción óptica (PAO) durante el AA y la FA de la FIG. 3A;

10 La FIG. 4A es una fotografía de la preparación de un mapeo óptico fluorescente del endocardio de la aurícula derecha, durante el AA y la FA inducidos con ACh, en aurículas aisladas caninas, con un campo de visión de mapeo óptico con matriz de fotodiodos;

La FIG. 4B representa mapas de activación y PAO durante el AA y la FA de la FIG. 4A;

La FIG. 5A representa una vista esquemática posterior simplificada de un corazón humano, ubicaciones anatómicas de conductores y electrodos de desfibrilación implantables, y la dirección de un primer conjunto de choques/impulsos;

15 La FIG. 5B representa una vista esquemática posterior simplificada de un corazón humano, ubicaciones anatómicas de conductores y electrodos de desfibrilación implantables, y la dirección de un segundo conjunto de choques/impulsos;

La FIG. 5C representa una vista esquemática posterior simplificada de un corazón humano, ubicaciones anatómicas de conductores y electrodos de desfibrilación implantables, y la dirección de un tercer conjunto de choques/impulsos; y

La FIG. 6 representa un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo de un método de tratamiento de la presente divulgación;

20 La FIG. 7 representa una vista esquemática simplificada de un corazón humano, que muestra ubicaciones potenciales de arritmias;

La FIG. 8 proporciona un resumen de las amplitudes de choque para seis experimentos de aurícula derecha canina aislada, *in vitro*;

La FIG. 9 proporciona una lista de secuencias potenciales de campo eléctrico para la terapia proporcionada en las regiones de la FIG. 7, mediante electrodos posicionados tal como se muestra en las FIGS. 5A, 5B y 5C;

30 La FIG. 10 representa un ejemplo de la etapa de la FIG. 2 para aplicar estimulación en forma de terapia de cardioversión de tres etapas;

La FIG. 11 representa una realización de una forma de onda de estimulación de la terapia de cardioversión de tres etapas de la FIG. 10;

35 La FIG. 12 representa una realización de una primera etapa, de desincronización, de la forma de onda de la FIG. 11;

La FIG. 13 representa una realización de una segunda etapa, de antiresincronización, de la forma de onda de la FIG. 11;

La FIG. 14 representa una realización de una tercera etapa, de extinción, de la forma de onda de la FIG. 11;

40 La FIG. 15 representa otro ejemplo de la etapa de la FIG. 2 para aplicar estimulación en forma de terapia de cardioversión en tres etapas;

La FIG. 16 representa una realización de una forma de onda de estimulación de la terapia de cardioversión de tres etapas de la FIG. 15;

La FIG. 17 representa otro ejemplo más de la etapa de la FIG. 2 para aplicar estimulación en forma de terapia de cardioversión en tres etapas;

45 La FIG. 18 representa otra realización más de una forma de onda de estimulación de la terapia de cardioversión en tres etapas de la FIG. 17;

Las FIGS. 19A y 19B son diagramas de bloques, que representan una realización de un dispositivo de terapia de cardioversión de tres etapas, y de su circuitería de terapia, respectivamente;

50 Las FIGS. 20A-20H representan diversas porciones de la circuitería de terapia del dispositivo de las FIGS. 19A y 19B, en mayor detalle, de acuerdo con varios ejemplos;

La FIG. 21 representa una forma de onda de ECG, de un sujeto canino que recibe la terapia de cardioversión en tres etapas de la FIG. 10;

La FIG. 22 representa una forma de onda de ECG, de un sujeto canino que recibe la terapia de cardioversión en tres etapas de la FIG. 16; y

55 La FIG. 23 representa cuatro gráficos de barras, que resumen la energía aplicada durante diversas aplicaciones de terapia de una, dos y tres etapas.

Aunque la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, en los dibujos se han mostrado detalles de la misma a modo de ejemplo, y se describirá con mayor precisión. Sin embargo, debe comprenderse que la intención no es limitar la invención a las realizaciones particulares descritas. Por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que estén dentro del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

65

Descripción detallada

Las realizaciones de la presente divulgación se basan en una terapia de desincronización en fase de campo lejano de bajo voltaje, junto con una terapia de campo cercano, que forma la terapia de cardioversión auricular en tres etapas para desestabilizar y posteriormente interrumpir taquiarritmias de reentrada anatómica. Con esta técnica de desincronización, antiresincronización, y posteriormente extinción puede obtenerse una reducción significativa de la energía requerida para convertir una arritmia auricular, en comparación con la desfibrilación convencional con alta energía, permitiendo así una cardioversión exitosa sin exceder el umbral de dolor de un paciente.

La estructura anatómica del tejido cardíaco puede ser intrínsecamente heterogénea. Estas heterogeneidades sincitiales, incluso en proporciones modestas, pueden representar un mecanismo significativo a la hora de contribuir al proceso de excitación de campo lejano. Spatiotemporal Effects of Syncytial Heterogeneities on Cardiac Far-field Excitations during Monophasic and Biphasic Shocks, de Fishler, M. G., Vepa K., Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 1998, 9(12): 1310-24.

Para los fines de la presente solicitud, el término "campo cercano" puede referirse a efectos que estén muy próximos a uno o más electrodos de estimulación, es decir, las distancias están restringidas por varias constantes espaciales (λ) de tejido cardíaco, siendo habitualmente de hasta varios milímetros. Los efectos de campo cercano pueden depender en gran medida de la distancia de los electrodos. El término "campo lejano", por otro lado, puede referirse a efectos que sean generalmente independientes o menos dependientes de la distancia con respecto a los electrodos. Pueden producirse a distancias mucho mayores que la constante espacial (λ).

La aplicación de estimulación de campo lejano con campos eléctricos de baja energía en un intervalo de dominios de tiempo y frecuencia puede interrumpir y terminar el circuito de reentrada, mediante la excitación selectiva de la brecha excitable cerca del núcleo de reentrada. La estimulación eléctrica de campo lejano con alta frecuencia presenta un éxito de la desfibrilación significativamente mayor en comparación con la EAT de campo cercano. El circuito de reentrada puede anclarse en una región funcional o anatómicamente heterogénea, que constituya el núcleo de reentrada. La teoría de electrodo virtual de excitación del miocardio por campo eléctrico predice que las áreas cercanas al núcleo experimentarán una mayor polarización, en respuesta a un campo eléctrico aplicado, en comparación con el tejido circundante más homogéneo. Se contemplan diversos protocolos de choque para terminar arritmias auriculares. Así, en un aspecto, la región cercana al núcleo de reentrada puede excitarse preferentemente con campos eléctricos muy pequeños, para desestabilizar o terminar circuitos de reentrada anclados. Una vez desestabilizados, los choques subsiguientes podrán accionar más fácilmente los rotores alejándolos de los límites del tejido auricular y restablecer el ritmo sinusal normal.

En la terapia de desfibrilación con alto voltaje tradicional, una forma de onda bifásica exponencial truncada tendrá una menor energía de desfibrilación en comparación con los choques monofásicos. Sin embargo, en el caso de la terapia de desincronización en fase de campo lejano ("TDFCL"), recientemente se observó que el uso de múltiples formas de onda monofásicas, frente a múltiples formas de onda bifásicas, resulta más efectivo en la terminación de taquicardias ventriculares en un modelo de conejo. Se creía que esta diferencia existe porque, debido a un efecto asimétrico de la inversión de fase en la polarización de la membrana, puede ser que las formas de onda bifásicas óptimas de desfibrilación no produzcan la PEV. Virtual Electrode-Induced Phase Singularity: A Basic Mechanism of Defibrillation Failure, de Efimov, I. R., Cheng, Y., Van Waggoner, D. R., Mazgalev, T., Tchou, P. J., Circulation Research, 1998, 82(8): 918-25. La PEV se analiza adicionalmente en los documentos Transmembrane Voltage Changes Produced by Real and Virtual Electrodes During Monophasic Defibrillation Shock Delivered by an Implantable Electrode, de Efimov, I. R., Cheng, Y. N., Biermann, M., Van Waggoner, D. R., Mazgalev, T. N., Tchou, P. J., Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 1997, 8(9): 1031-45; Virtual Electrode-Induced Reexcitation: A Mechanism of Defibrillation, de Cheng, Y. N., Mowrey, K. A., Van Waggoner, D. R., Tchou, P. J., Efimov, I. R., Circulation Research, 1999, 85(11): 1056-66; y Syncytial Heterogeneity as a Mechanism Underlying Cardiac Far-Field Stimulation During Defibrillation-Level Shocks, de Fishler, M. G., Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 1998, 9(4): 384-94,.

El umbral de desfibrilación ventricular ("UD") puede reducirse significativamente mediante un campo de corriente ortogonalmente rotativo. Defibrillation of the Heart by a Rotating Current Field, de Tsukerman, B. M., Bogdanov, Klu, Kon, M. V., Kriukov, V. A., Vandiaev, G. K., Kardiologiia, 1973, 13(12): 75-80. Al combinar dos choques secuenciales con un vector de campo eléctrico giratorio, puede reducirse significativamente el umbral de desfibrilación auricular ("UDA") de la configuración estándar de conductores (aurícula derecha a seno coronario distal), cuando vayan seguidos por un segundo choque a lo largo del tabique auricular, administrado entre electrodos situados en el seno coronario proximal y la vena cava superior, o el haz de Bachmann. Reduction of the Internal Atrial Defibrillation Threshold with Balanced Orthogonal Sequential Shocks, de Zheng, X., Benser, M. E., Walcott, G. P., Smith, W. M., Ideker, R. E., Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2002; 13(9): 904-9. El UDA puede reducirse adicionalmente con descargas secuenciales equilibradas.

Puede utilizarse la excitación de electrodo virtual en heterogeneidades resistentes locales para despolarizar una parte crítica de la vía de reentrada, o la brecha excitable cerca del núcleo de la reentrada. Así, puede finalizarse directamente la reentrada, o desestabilizarse la reentrada y luego terminar la misma mediante estímulos adicionales.

Esta técnica puede explotarse en un dispositivo implantable o externo, el cual, al detectar una taquiarritmia auricular, puede aplicar la estimulación de baja energía en diferentes intervalos de tiempo, hasta que pueda obtenerse una correcta temporización y pueda terminarse la arritmia. Este acercamiento de "prueba y error" puede utilizarse debido a que las arritmias auriculares no son una amenaza inmediata de vida o muerte. Además, es previsible que la estimulación de baja energía estará por debajo del umbral del dolor y, por lo tanto, no causará ansiedad ni efectos secundarios incómodos para el paciente.

Para optimizar adicionalmente el método de terminación con baja energía pueden utilizarse múltiples configuraciones de campos eléctricos, para excitar de manera óptima la brecha excitable cerca del núcleo de reingreso e interrumpir el circuito de reentrada. Con referencia a las FIGS. 1A y 1B, estas configuraciones de campos pueden obtenerse mediante la colocación de varios electrodos implantables 11 de desfibrilación en el seno coronario ("SC") proximal 12 y distal 13, en el apéndice auricular derecho ("AAD") 14 y en la vena cava superior ("VCS") 15. En un aspecto, se coloca un conductor del ventrículo derecho como parte de la implantación (FIG. 1B). En otro aspecto, no se coloca conductor ventricular alguno (FIG. 1A), eliminando la necesidad de tener que atravesar una válvula cardíaca durante la implantación del conductor. La fijación de los conductores puede ser activa o pasiva. Como puede observarse en la FIG. 1, no se colocan conductores en el lado izquierdo del corazón, lo que reduce el tiempo requerido para la implantación.

Los campos eléctricos pueden suministrarse entre cualquiera de estos dos electrodos, así como entre uno de estos electrodos y el propio dispositivo 16 (configuración de tipo carcasa activa). Puede utilizarse la modulación del vector de los campos eléctricos para lograr una cobertura máxima de todas las aurículas y mantener un patrón óptimo de polarización de electrodo virtual, a lo largo de todo el ciclo de la arritmia, para despolarizar el área máxima posible de brechas excitables. También pueden explorarse los campos eléctricos óptimos utilizados, y la secuencia correcta de los campos, mediante prueba y error en cada paciente, o pueden estimarse basándose en información externa con respecto a ubicaciones potenciales de los circuitos de reentrada, o mediante una combinación de ambos.

Con referencia ahora a las FIGS. 5A, 5B y 5C, que juntas representan una rotación en sentido horario de los vectores de una serie de tres choques de desincronización de campo lejano consecutivos, cada choque puede estar compuesto por un conjunto de impulsos eléctricos. En este ejemplo, pueden aplicarse múltiples choques monofásicos a intervalos, en función de la duración del ciclo de arritmia. En un ejemplo, los choques de desincronización de campo lejano pueden ser ondas cuadradas, con una duración de 10 ms, variándose su voltaje y vectores para determinar el voltaje de terminación mínimo. En otras realizaciones, los choques o impulsos de desincronización de campo lejano pueden ser redondeados, escalonados, ascendentes, descendentes, bifásicos, multifásicos, o variaciones de los mismos.

En la FIG. 5A se aplica un primer choque 40 de desincronización de campo lejano, entre el electrodo situado en el apéndice auricular derecho (b) y el dispositivo (a). En la FIG. 5B se aplica un segundo choque 42 de desincronización de campo lejano, entre el electrodo localizado distalmente en el seno coronario (e) y el electrodo ubicado en la vena cava superior (c). En la FIG. 5C se aplica un tercer choque 44 de desincronización de campo lejano, entre el dispositivo (a) y el electrodo situado proximalmente en el seno coronario (d).

Puede utilizarse un algoritmo para el tratamiento del AA y la FA. Para determinar si las aurículas sufren aleteo o fibrilación, el dispositivo puede estimar primero la LC de la arritmia. Por ejemplo, si la longitud del ciclo cardíaco auricular promedio es inferior a 250 ms, pero mayor de 150 ms, se considera que las aurículas sufren AA. Las características distintivas de la FA y el AA varían de paciente a paciente y, por lo tanto, estos parámetros de la LC pueden programarse según las necesidades del paciente. En la patente estadounidense n.º 5.814.081 se describen ejemplos de distinción entre FA y AA. Adicionalmente, puede utilizarse un algoritmo para caracterizar y categorizar las morfologías del electrograma auricular, con el fin de utilizar esta información para la optimización específica del paciente y de la morfología de la terapia de desincronización en fase de campo lejano.

Puede determinarse un tiempo óptimo para aplicar la terapia de desincronización en fase de campo lejano en relación con el ciclo cardíaco, a partir de los electrodos de detección ventricular, incluyendo la detección de RV o de ondas R de campo lejano. En la patente estadounidense n.º 5.814.081 también se describen ejemplos de veredicto de tiempos no seguros para choques de campo lejano.

También pueden utilizarse algoritmos de aprendizaje para optimizar la terapia en posteriores terminaciones. Una vez que se obtienen los ajustes óptimos de temporización y de los campos para terminar una taquiarritmia auricular de un paciente determinado, estos ajustes serán el punto de partida para la terminación del próximo episodio de AA/FA.

Debido a que el AA y la FA no son arritmias con un riesgo inmediato de vida o muerte, la terapia puede optimizarse utilizando un acercamiento de prueba y error combinado con algoritmos de aprendizaje, para adaptar la terapia a cada paciente. La optimización incluye dos objetivos: (a) terminar una arritmia y (b) evitar intensidades asociadas con el dolor.

Como se describió anteriormente, el umbral del dolor depende de muchos factores, incluyendo el tono autonómico, la presencia de drogas, la ubicación de los electrodos y las formas de onda de choque. En el documento *Absence of*

an Impact of Emotional Distress on the Perception of Intracardiac Shock Discharges, International Journal of Behavioral Medicine, 2003, 10 (1): 56-65, Ladwig, KH, Marten-Mittag, B., Lehmann, G., Gundel, H., Simon, H., Alt, E., informan de un valor de 0,1 J como el valor energético en el que generalmente se experimentan dolor y/o incomodidad por primera vez. Sin embargo, esto puede variar entre un paciente y otro. Así, el paciente puede proporcionar información contrastada a tiempo real para estimar el umbral de dolor durante la implantación o la calibración del dispositivo, o durante la ejecución de los algoritmos de aprendizaje de optimización.

Con referencia ahora a la FIG. 6, se describe un protocolo 200 para el umbral de dolor. Se implanta un dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular en un paciente, que esté sedado o anestesiado, durante un procedimiento quirúrgico 202. El dispositivo implantado incluye un generador de terapia implantable y al menos dos conductores conectados operativamente al generador de terapia implantable, teniendo cada conductor al menos dos electrodos adaptados para su colocación cerca de una aurícula del corazón del paciente. Tras finalizar el procedimiento quirúrgico, cuando el paciente esté completamente consciente y no presente ningún efecto de la sedación o la anestesia, se configura en 204 el dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular. Se dan instrucciones al dispositivo para que aplique al paciente un tratamiento 206 de TDFCL, mediante la configuración de campo lejano de los electrodos, en respuesta a la detección de una arritmia auricular, presentando el tratamiento de TDFCL un primer conjunto de parámetros de terapia. El paciente proporciona entonces indicaciones sensoriales relativas al dolor en respuesta al TDFCL, en 208. En 210 se efectúa una evaluación de la efectividad del tratamiento de TDFCL de la arritmia auricular. En 212 se efectúa una evaluación con respecto a la efectividad del tratamiento de TDFCL y la indicación sensorial del dolor. En respuesta tanto a la indicación del dolor como a la evaluación de la efectividad del tratamiento, se lleva a cabo en 214 un ajuste de al menos uno de los parámetros de la terapia, y de la configuración de campo lejano de los electrodos. Se repiten las etapas 206 a 212 hasta que se haya determinado un conjunto de parámetros de la terapia, y una configuración de campo lejano de los electrodos, que proporcionen al paciente un tratamiento efectivo de la arritmia auricular con una sensación de dolor tolerable por el mismo. El dispositivo de tratamiento de la arritmia auricular se programa entonces con el conjunto de parámetros de terapia y la configuración de campo lejano de los electrodos, en 216, determinados a partir de las etapas 206-214, para que el dispositivo los utilice en el tratamiento automático de una arritmia auricular detectada por el mismo.

Con referencia a la FIG. 2, tras la implantación del dispositivo, se efectúan varias mediciones (P101-P103). Se miden los umbrales de excitación de campo, tanto para la excitación auricular como para la ventricular, a partir de cada combinación de conductores tal como se describió anteriormente (P101). Estos valores sirven como las intensidades de estimulación mínima y máxima, respectivamente, y el dispositivo puede comprobarlos periódicamente en busca de cambios. También pueden aumentarse las intensidades de estimulación, hasta que el paciente sienta el choque y experimente dolor. Puede emplearse un mecanismo de reacción del paciente para registrar esta amplitud de choque máxima, que corresponda al umbral de dolor para una ubicación particular. Estos valores mínimo y máximo delimitan el intervalo operativo del dispositivo.

Tras la implantación, el dispositivo pasa a un modo de detección (21) para detectar taquiarritmias auriculares. Cuando se detecta una arritmia, puede determinarse la LC mínima de AA/FA a partir de todos los electrodos de detección. El valor mínimo de la LC de AA/FA puede utilizarse para calcular la frecuencia de estímulo (23b), que puede oscilar entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 99 % de la LC mínima de AA/FA. A continuación, el dispositivo determina si la arritmia es el primer episodio de AA/FA tras la implantación (24). Si es así, puede utilizarse una combinación predeterminada de parámetros de estímulo, combinados con las intensidades mínimas de estimulación previamente medidas, para la primera prueba de desfibrilación (P103) y (26). La combinación de parámetros de estímulo (23) puede incluir: el número de estímulos (23a), la frecuencia de estímulos (23b), el número de configuraciones de campo eléctrico (23c), la secuencia de configuraciones de campo eléctrico (23d), la intensidad de campo (23e), la morfología de forma de onda (23f), y la demora entre etapas. La combinación predeterminada de parámetros puede basarse en pruebas experimentales observadas en AA/FA de modelos animales, la experiencia previa con esta tecnología, o resultados de pruebas específicas del paciente en el momento del implante. En caso de que no sea el primer episodio de AA/FA tras la implantación, pueden utilizarse los parámetros almacenados de la anterior aplicación de estímulos, para la primera prueba de desfibrilación (25)-(26). Para evitar inducir una arritmia ventricular, el dispositivo espera entonces a que la siguiente onda R detectada administre la terapia de desfibrilación auricular. A continuación se suministran (28) los parámetros de estímulo apropiados.

Tras la prueba de desfibrilación, puede emplearse nuevamente detección para determinar si la prueba ha sido exitosa (29). Si la prueba no ha sido exitosa, y la duración de AA/FA no ha excedido la duración máxima permitida (30), se varían los parámetros de estímulo (23) y puede llevarse a cabo otra prueba de desfibrilación (25)-(29). Debido a la gran cantidad de parámetros de estímulo (23), puede emplearse una red neuronal dentro del dispositivo para controlar la secuencia y la optimización de los parámetros. Las pruebas de desfibrilación continúan (25)-(29), hasta que se termine la arritmia o hasta que se alcance la duración máxima de AA/FA (30). Debido a que un AA o una FA prolongados pueden promover la remodelación patológica de las aurículas (la fibrilación auricular genera fibrilación auricular), la coagulación de la sangre, y aumentar el riesgo de un accidente cerebrovascular del paciente junto con otras complicaciones, puede administrarse un choque de urgencia con una cantidad más elevada de energía (31), si fuera necesario, y puede continuarse con una optimización de baja energía en el siguiente episodio de AA/FA.

Si se obtiene una combinación exitosa de parámetros, pueden guardarse (36), (25) los parámetros de estímulo y emplearse en el siguiente episodio de AA/FA. Si se observa que una combinación particular de parámetros de estímulo resulta exitosa para muchos episodios de AA/FA (es decir, > 5 terminaciones exitosas) (33), el dispositivo puede ingresar un "algoritmo de optimización continua" (34) para determinar si puede disminuirse aún más la energía. Los parámetros de estímulo pueden variarse a una energía más baja (35), (23), para tratar de encontrar otra combinación exitosa. Si no se determina otra combinación de este tipo, el dispositivo puede volver a utilizar la combinación correcta.

En una realización, puede documentarse y almacenarse la morfología del electrograma de una arritmia, y compararse con las morfologías almacenadas previamente. La una o más ubicaciones anatómicas del uno o más circuitos de reentrada vienen determinadas por la anatomía y la remodelación fisiológica específicas de las aurículas, que son únicas para cada paciente. Así, las morfologías pueden revelar las ubicaciones anatómicas específicas para los circuitos de reentrada. La optimización de la secuencia de impulsos de la terapia puede llevarse a cabo por separado para cada morfología de electrograma, y puede almacenarse en la memoria para futuras terminaciones de arritmia.

Con referencia a la FIG. 7, se representan varias ubicaciones 302 en las que pueden anclarse los circuitos de reentrada. Las ubicaciones 302 se han dividido en cinco zonas 310, 320, 330, 340 y 350, indicadas por líneas discontinuas. En una realización, puede iniciarse una secuencia de terapia predeterminada para los circuitos de reentrada ubicados en cada zona. Por ejemplo, si la morfología de la arritmia indica que el circuito de reentrada está ubicado en la zona 310, la secuencia de campos eléctricos aplicada podría comenzar entre el electrodo (b) y el electrodo (a) (en el dispositivo), como se representa en la FIG. 5A. La secuencia puede entonces continuar con un campo eléctrico entre el electrodo (e) y el electrodo (c) (FIG. 5B), seguido por uno entre el electrodo (a) y el electrodo (d) (FIG. 5C). La tabla de la FIG. 9 proporciona un ejemplo de posibles secuencias de terapia predeterminadas para cada zona 310, 320, 330, 340 y 350 de la FIG. 7. Si la secuencia predeterminada de terapia en una zona determinada no termina la arritmia, pueden aplicarse posteriormente secuencias de terapia adicionales.

Debido a que el presente dispositivo, en ciertas realizaciones, puede suministrar una serie de estímulos de campo eléctrico en rápida sucesión, los generadores de impulsos implantables tradicionales, tales como los que normalmente se utilizan en los DCI, generalmente pueden resultar inadecuados para el dispositivo. Los generadores de impulsos implantables tradicionales emplean un período de carga (del orden de segundos) para cargar un condensador, luego descargan rápidamente el condensador para aplicar el choque. Antes de la siguiente aplicación de choque, es posible que sea necesario volver a cargar el condensador. En este dispositivo pueden aplicarse varios choques de desincronización de campo lejano (dos-diez) en rápida sucesión (separados solo por 10-100 ms), para cada choque de desincronización.

El generador de impulsos implantable, de acuerdo con un tipo de realización del presente dispositivo, puede incluir varios condensadores más pequeños que se carguen antes o durante las pruebas de desfibrilación. Por cada estímulo administrado se descargará la cantidad apropiada de energía de un solo condensador, a lo que sigue secuencialmente una descarga de otro condensador hasta que se administre la cantidad apropiada de estímulos. Todos los condensadores pueden cargarse simultáneamente antes de la prueba de desfibrilación completa o, alternativamente, los condensadores pueden cargarse secuencialmente en grupos, o individualmente. En una implementación a modo de ejemplo, se cargan los condensadores que vayan a utilizarse para choques de desincronización a administrar más adelante en la prueba de desfibrilación, mientras que otros choques de desincronización, a aplicar previamente en la prueba, se administran mediante otros condensadores que se han cargado previamente. En un ejemplo relacionado, vuelve a cargarse un condensador que se haya utilizado para un choque de desincronización previo, durante uno o más choques posteriores de la prueba, y se reutiliza posteriormente para un posterior choque de desincronización de la misma prueba. Este último ejemplo se facilita en realizaciones en las que la fuente de alimentación sea capaz de un impulso de corriente suficiente como para cargar los condensadores con el tiempo suficiente para permitir su reutilización dentro de la misma prueba.

En una realización relacionada, el dispositivo utiliza múltiples condensadores para almacenar la energía de electroterapia, excepto que, a diferencia de la realización ejemplar descrita anteriormente, cada condensador presenta un almacenamiento de energía suficiente como para proporcionar más de un único choque en la secuencia.

Para producir los estímulos apropiados a través de la configuración de conductores apropiada, puede emplearse una red de conmutación rápida para conmutar la energía descargada entre los diferentes condensadores, así como para conmutar la energía aplicada a los electrodos correctos. El pretratamiento de impulsos se describe adicionalmente en la Patente estadounidense n.º 5.366.485 y 5.314.448.

Resultados Experimentales

Con referencia a las FIGS. 3A y 3B, se llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se mapearon ópticamente el epicardio posterior de las aurículas derecha e izquierda (AD y AI) y la zona de la vena pulmonar (VP) de corazones de conejo perfundidos mediante el sistema Langendorff (n=9), de forma simultánea y controlada, y

5 durante la perfusión con ACh (2,5-100 μ M). En la FIG. 3A se muestra el mapeo óptico fluorescente de las aurículas posteriores durante el AA y la FA inducidos con ACh, en un corazón de conejo perfundido con el sistema Langendorff, con un campo de visión de mapeo óptico por matriz de fotodiodos, en las que (1) la ubicación del origen de un ritmo cardíaco sinusal normal está indicada por un círculo azul/morado, (2) el óvalo gris y estrecho indica la línea de bloqueo de conducción intercaval, que se identifica durante el ritmo sinusal normal y durante la electroestimulación, la ubicación de heterogeneidad resistente que muy probablemente servirá como sitio de fijación para un circuito de reentrada, durante el aleteo auricular o la fibrilación auricular, (3) las líneas discontinuas negras con flechas indican la ubicación y la dirección de los circuitos de reentrada, y (4) las líneas blancas discontinuas indican los vasos que se han ligado. En la FIG. 3B se muestran los mapas de activación y los potenciales de acción óptica (PAO) durante el AA y la FA de la FIG. 3A, en la que (1) el óvalo gris y estrecho indica la línea de bloqueo de conducción intercaval, la zona de heterogeneidad resistente, y (2) las líneas blancas discontinuas con flechas indican la ubicación y dirección de los circuitos de reentrada, y en la que los mapas isocrónicos se representan en etapas de 4,0 ms

15 Las arritmias se provocaron con un solo estímulo prematuro o mediante estimulación en ráfaga. Se administraron choques de baja energía desde dos electrodos de malla grande, ubicados a cada lado del corazón y orientados en paralelo al eje vertical del corazón. Para prevenir o inhibir los artefactos de movimiento, se utilizó blebistatina (BB). La BB es un inhibidor altamente específico de las isoformas TI de miosina. En condiciones controladas no se indujo la FA, y el AA sostenido se indujo solo en 1 corazón. La ACh deprimió el ritmo sinusal y provocó latidos auriculares prematuros ("AIP"), con un intervalo de acoplamiento de 93 ± 7 ms con respecto al apéndice AD, las zonas de la VP superior y la vena cava inferior. Los AIP dieron como resultado una FA espontánea en 3 corazones. En 8 corazones, el único estímulo prematuro o la estimulación en ráfagas indujo un AA y una FA sostenidos (> 10 min), con 7 ± 2 μ M y 20 ± 8 μ M de ACh, respectivamente.

25 Con referencia de nuevo a la FIG. 3B, el AA y la FA se mantuvieron mediante un solo circuito macrorreentrante, alrededor de una región de bloqueo de conducción entre la VCS y la VCI ($LC = 79 \pm 10$ ms), o múltiples circuitos de reentrada ($LC = 48 \pm 6$ ms), respectivamente. En la mayoría de los casos, la FA estaba asociada con la microreentrada del rotor madre en los músculos pectíneos de la AD (75 %) y/o la AI (25 %). La FIG. 3B representa un ejemplo de activación durante la FA. La FA estaba asociada con un rotor madre estable (forma de ocho) en el apéndice AD. En raras ocasiones, se observaron varias rotaciones completas de un rotor adicional en la AI, pero este rotor no se sostuvo en términos generales.

35 Para terminar las arritmias, se administraron choques monofásicos de cinco ms desde electrodos de malla externos. Se aplicó un único choque a lo largo de varias fases de AA o bien se aplicaron múltiples choques (tres-cinco) dentro de una LC de AA. También se aplicó estimulación antitaquicardia (EAT, 8 impulsos, 50-100 % de LC del AA), desde el electrodo del apéndice AD o el electrodo de la región de la VCI.

40 Se observó una ventana de fase estadísticamente significativa en la que los choques individuales terminaron el AA, con un umbral de desfibrilación (UD) de $0,9 \pm 0,4$ V/cm. La terminación del AA estuvo precedida por una serie corta (< 1 seg) de FA, en el 30 % de los casos, que son ejemplos demostrados de desestabilización de la reentrada antes de su finalización completa. Los choques múltiples presentaron una menor intensidad de terminación de $0,7 \pm 0,1$ V/cm. La EAT solo terminó con el AA en 4 de los 6 corazones en los que se aplicó la misma, estando precedidas por FA un 15 % de las terminaciones y resultando un 11 % de las aplicaciones en una FA sostenida. Los choques monofásicos convencionales independientes del tiempo terminaron con la FA sostenida con una intensidad mínima de solo $4,7 \pm 0,9$ V/cm. La menor eficacia de la EAT sugiere que la estimulación con campos de baja energía puede ser una alternativa a la EAT para el tratamiento del AA.

50 Los protocolos experimentales se transfirieron del modelo de conejo al modelo canino de FA. Se indujo eléctricamente el AA o la FA en aurículas derechas caninas aisladas ($n=7$) con perfusión coronaria, en presencia de acetilcolina ($3,8 \pm 3,2$ μ M). La LC del AA y la FA fue de $130,7 \pm 30,7$ ms y $55,6 \pm 7,9$ ms, respectivamente. Con referencia a las FIGS. 4A y 4B, usando mapeo óptico (matriz de 16×16 fotodiodos), se determinó que el AA y la FA se mantenían por circuitos macrorreentrantes únicos alrededor de la región del nódulo sinoauricular, o por circuitos de reentrada múltiples, respectivamente. La FIG. 4A muestra la preparación de un mapeo óptico fluorescente del endocardio de la aurícula derecha, durante el AA y la FA inducidos con ACh en las aurículas aisladas caninas, con un campo de visión de mapeo óptico con matriz de fotodiodos, en la que (1) el nodo sinoauricular, que es una heterogeneidad resistente y a menudo sirve como ubicación de anclaje para un circuito de reentrada durante el aleteo auricular, está indicado por un óvalo azul oscuro/púrpura, (2) las líneas blancas discontinuas con flechas indican un circuito de reentrada durante el aleteo auricular, y (3) las líneas negras discontinuas con flechas indican un circuito de reentrada durante la fibrilación auricular (que está anclado a otra heterogeneidad resistente). La FIG. 4B muestra mapas de activación y PAO durante el AA y la FA, en la que (1) las líneas blancas discontinuas con flechas indican un circuito de reentrada durante el aleteo auricular, y (2) las líneas negras discontinuas con flechas indican un circuito de reentrada durante la fibrilación auricular (que está anclado a otra heterogeneidad resistente). Puede observarse que los núcleos de reentrada de FA se localizaron en heterogeneidades funcionales y anatómicas, en los músculos pectíneos y en las regiones de la VCS/VCI. Se aplicaron choques monofásicos únicos o múltiples de 10 ms, desde electrodos de malla paralelos, en el baño de tejido utilizando la configuración experimental de conejo.

El umbral de excitación diastólica de campo lejano se alcanzó a $0,14 \pm 0,12$ V/cm ($0,005 \pm 0,0001$ J), cuando se indujeron cátodos virtuales supraumbrales en heterogeneidades resistentes locales. El UDA de choque único fue significativamente menor para el AA que para la FA ($0,2 \pm 0,06$ frente a $7,44 \pm 3,27$ V/cm, o $0,018 \pm 0,001$ frente a $2,6 \pm 0,78$ J; $p < 0,05$). Sin embargo, la aplicación de 2 o 3 impulsos administrados en un intervalo de acoplamiento óptimo entre los impulsos permitió una reducción significativa de la UDA para la FA: $3,11 \pm 0,74$ 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 impulsos, respectivamente ($p < 0,05$ frente a 1 impulso). La optimización del intervalo de acoplamiento se efectuó en el intervalo del 20-190 % de la LC de la FA. El intervalo óptimo de acoplamiento fue del $87,3 \pm 18,6$ % y el $91,3 \pm 17,9$ % para dos y tres impulsos, respectivamente. La tabla de la FIG. 8 proporciona el resumen de estos resultados, recopilados a partir de seis preparaciones auriculares caninas.

Además, los choques de bajo voltaje ($0,1-1$ V/cm) convirtieron la FA a AA. Así, la desfibrilación auricular se logra mejor mediante un proceso de dos etapas: (a) conversión de la FA a AA, y (b) terminación del AA. Ambas etapas se logran mediante impulsos múltiples con una energía que varía entre $0,02$ y $0,1$ J.

Se observaron valores similares de UDA para la FA y el AA en ambos modelos, lo que demuestra la relevancia del modelo de conejo para los experimentos con perros y otras aplicaciones. Puede obtenerse UDA más bajos cuando se usan múltiples direcciones de campo, así como cuando se usan choques cronometrados de manera apropiada o choques múltiples.

Los métodos anteriores pueden lograrse mediante un dispositivo interno implantado. Los métodos anteriores pueden lograrse utilizando cualquier número y configuración de disposiciones de electrodos, tales como electrodos endocárdicos, epicárdicos, intravenosos, implantables o externos, o cualquier combinación de los mismos, para proporcionar estimulación cardíaca eléctrica. Se contemplan configuraciones de electrodos de ruta múltiple para su uso con algunas realizaciones de la presente invención, como se muestra por ejemplo en las Patentes estadounidenses n.º 5,306,291 y 5,766,226.

Se contempla que el método puede utilizarse junto con otras terapias de estimulación y desfibrilación, o por separado de las mismas. Por ejemplo, puede implementarse como parte de un DCI con el que pueda administrarse un choque de desfibrilación de alto voltaje, en caso de que el método descrito anteriormente no pueda convertir con éxito una arritmia cardíaca. Alternativamente, podría implementarse como parte de un marcapasos convencional, para proporcionar una respuesta de emergencia a una dolencia de TV/FV en el paciente, aumentando las posibilidades de supervivencia del paciente.

También es posible utilizar cualquier cantidad de disposiciones y configuraciones de formas de onda para el uno o más impulsos de estimulación eléctrica. Pueden utilizarse impulsos de estimulación monofásicos, bifásicos, trifásicos y de fase cruzada conocidos. En un ejemplo, la presente invención contempla el uso de una forma de onda de rampa ascendente, como se describe en el artículo Mechanisms of Superiority of Ascending Ramp Waveforms: New Insights into Mechanisms of Shock-induced Vulnerability and Defibrillation, de Qu, F., Li, L., Nikolski, VP, Sharma, V., Efimov, I. R., American Journal of Physiology - Heart y Circulatory Physiology, 2005, 289: H569-H577.

Los métodos descritos en la presente memoria también contemplan el uso de cualquier cantidad de disposiciones y configuraciones para la generación del uno o más impulsos de estimulación eléctrica de desincronización en fase de campo lejano. Aunque puede utilizarse circuitería convencional de condensador de descarga de alto voltaje para generar el uno o más impulsos de estimulación de energía más baja, también pueden utilizarse disposiciones alternativas que impliquen disposiciones de condensadores de menor voltaje, tales como condensadores apilados, conmutados o secundarios, baterías recargables, circuitos de bombeo de carga y de refuerzo de voltaje, tal como se describe por ejemplo en las Patentes de estados unidos n.º 5,199,429, 5,334,219, 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 desincronización en fase de campo lejano puede lograrse mediante cualquier cantidad de métodos, incluyendo métodos conocidos para generar impulsos de estimulación. De forma similar, puede utilizarse cualquier número de técnicas conocidas para la detección de arritmias cardíacas.

Terapia de Cardioversión Auricular de Tres Etapas

La terapia TDFCL puede administrarse como parte de una terapia de cardioversión auricular en tres etapas. Como se muestra en la FIG. 10, en un ejemplo, la terapia (28) que se administra mediante el método mostrado en la FIG. 2 comprende una terapia de cardioversión auricular en tres etapas, administrada al paciente en respuesta a la detección de una arritmia auricular, teniendo la terapia de cardioversión auricular en tres etapas un conjunto de parámetros de terapia y teniendo una primera etapa (400) y una segunda etapa (402), a administrar mediante una configuración de campo lejano de los electrodos, y una tercera etapa (404) a administrar mediante una configuración de campo cercano de los electrodos.

Con referencia a la FIG. 11, se muestra una representación combinada de las tres etapas de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas. Se aplica una primera etapa (400), para la desincronización de una o más singularidades asociadas con una arritmia auricular. Se aplica una segunda etapa (402), para la anti-desincronización

de la una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular. Se aplica una tercera etapa (404), para extinguir la una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular. En varios ejemplos, la primera etapa (400) presenta al menos dos y menos de diez impulsos bifásicos de cardioversión auricular, superiores a 10 voltios e inferiores a 100 voltios, con una duración de los impulsos de aproximadamente 3-4 milisegundos en algunos ejemplos, o, más generalmente, de menos de 10 milisegundos en varios ejemplos adicionales, y un intervalo de acoplamiento de los impulsos de entre 20 y 50 milisegundos. En algunos ejemplos, la primera etapa (402) tiene una duración total de menos de dos longitudes de ciclo de la arritmia auricular y se administra dentro de un período refractario ventricular, siendo la energía de cada impulso bifásico de cardioversión auricular inferior a 0,1 julios. Un retardo intercausal (11) de entre 100 y 400 milisegundos precede a la segunda etapa (402). En algunos ejemplos, la segunda etapa (402) presenta al menos cinco y menos de diez impulsos de campo lejano inferiores al umbral de excitación de campo lejano ventricular (10 voltios), con una duración de los impulsos de más de 5 y menos de 20 milisegundos, y un intervalo de acoplamiento de los impulsos de entre el 70-90 % de la longitud de ciclo de la arritmia auricular. Un retardo entre las etapas (12), de entre 100 y 400 milisegundos, precede a la tercera etapa (404). En algunos ejemplos, la tercera etapa (404) presenta al menos cinco y menos de diez impulsos de campo cercano, inferiores a 10 voltios, con una duración de los impulsos de más de 0,2 y menos de 5 milisegundos, y un intervalo de acoplamiento de los impulsos de entre el 70-90 % de la longitud de ciclo de la arritmia auricular. La terapia de cardioversión auricular en tres etapas se administra en respuesta a la detección de la arritmia auricular, sin que en cada etapa (400, 402 y 404) se dé confirmación de la conversión de la arritmia auricular hasta después de la administración de la tercera etapa (404).

Con referencia a la FIG. 12, se muestra un ejemplo de la primera etapa (400). En este ejemplo, se administra cada uno de cuatro impulsos bifásicos de cardioversión mediante una disposición separada de condensadores de salida, en la que una disposición de conmutadores de salida de puente H invierte la polaridad de los electrodos de campo lejano, en algún momento durante la descarga de la disposición de condensadores de salida. En ejemplos alternativos, pueden utilizarse menos disposiciones de condensadores de salida, en las que los impulsos de cardioversión posteriores se administrarán desde la misma disposición de condensadores de salida que se haya utilizado para administrar un impulso de cardioversión anterior, y que se haya recargado antes del impulso de cardioversión posterior. En otros ejemplos, cada fase del impulso bifásico de cardioversión puede suministrarse desde una disposición separada de condensadores de salida. En otros ejemplos, puede utilizarse una red de condensadores de conmutación para combinar disposiciones de condensadores de salida, para suministrar los impulsos de cardioversión de la primera etapa (400). Debe comprenderse que el voltaje de salida inicial, el voltaje de inversión, la duración y el intervalo de acoplamiento entre los impulsos pueden ser iguales o diferentes para todos o para algunos de los impulsos, dentro del intervalo de parámetros de impulso a proporcionar para la primera etapa (400). También debe comprenderse que todos los impulsos mostrados en la FIG. 12 de la primera etapa (400) pueden administrarse a través de la misma configuración de electrodos de campo lejano, y en otros ejemplos los impulsos pueden administrarse como parte de un conjunto giratorio de impulsos de TDFCL administrados a través de diferentes configuraciones de electrodos de campo lejano.

Con referencia a la FIG. 13, se muestra un ejemplo de la segunda etapa (402). En este ejemplo, cada uno de seis impulsos monofásicos de bajo voltaje de campo lejano se administra desde la misma disposición de condensadores de salida, que se recarga entre impulsos sucesivos, aunque cada uno de los impulsos puede administrarse desde disposiciones separadas de condensadores de salida o desde un número de disposiciones de condensadores de salida inferior al número total de impulsos en la segunda etapa (402). Alternativamente, los impulsos pueden administrarse directamente desde una bomba de carga, un amplificador de voltaje u otro tipo similar de disposición de almacenamiento de carga alimentada por un sistema de batería. Al igual que en la primera etapa (400), debe comprenderse que el voltaje de salida inicial, la duración y el intervalo de acoplamiento entre impulsos de la segunda etapa (402) pueden ser iguales o diferentes para todos o para algunos de los impulsos, dentro del intervalo de parámetros de impulsos a proporcionar para la segunda etapa (402). También debe comprenderse que todos los impulsos de la segunda etapa (402), mostrados en la FIG. 13, pueden administrarse a través de la misma configuración de electrodos de campo lejano, y que en otros ejemplos los impulsos pueden administrarse como parte de un conjunto giratorio de impulsos de TDFCL administrados a través de diferentes configuraciones de electrodos de campo lejano. La configuración de electrodos de campo lejano para la segunda etapa (402) puede ser la misma, o diferente, de la configuración de electrodos de campo lejano utilizada para la primera etapa (400).

Con referencia a la FIG. 14, se muestra un ejemplo de la tercera etapa (404). En este ejemplo, cada uno de los ocho impulsos monofásicos de bajo voltaje de campo cercano se administra desde la misma disposición de condensadores de salida, que se recarga entre impulsos sucesivos, aunque cada uno de los impulsos puede administrarse desde disposiciones separadas de condensadores de salida o desde un número de disposiciones de condensadores de salida inferior al número total de impulsos en la tercera etapa (404). Alternativamente, los impulsos pueden administrarse directamente desde una bomba de carga, un amplificador de voltaje u otro tipo similar de disposición de almacenamiento de carga alimentada por un sistema de batería. En un ejemplo, se utiliza la misma disposición de condensadores de salida para suministrar los impulsos de la segunda etapa y los impulsos de la tercera etapa. Al igual que en la primera etapa (400) y la segunda etapa (402), debe comprenderse que el voltaje de salida inicial, la duración y el intervalo de acoplamiento entre los impulsos de la tercera etapa (404) pueden ser iguales o diferentes para todos o para algunos de los impulsos dentro del intervalo de parámetros de impulso, a proporcionar para la tercera etapa (404). También debe comprenderse que todos los impulsos de la tercera

etapa (404) mostrados en la FIG. 14 pueden administrarse a través de la misma configuración de electrodos de campo cercano, y que en otros ejemplos los impulsos pueden administrarse como parte de un conjunto giratorio de impulsos de TDFCL, administrados a través de diferentes configuraciones de electrodos de campo cercano. En algunos ejemplos, la configuración de electrodos de campo cercano puede ser una disposición de electrodos monopolares, y en otros ejemplos, la configuración de electrodos de campo cercano puede ser una disposición de electrodos bipolares.

Con referencia a las FIGS. 15 y 16, se muestra un ejemplo alternativo de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas. En este ejemplo, se repite cada una de la etapa 1 de desincronización (400) y la etapa 2 de antiresincronización (402), en secuencia, como parte de la terapia de cardioversión auricular general (28) antes de administrar la etapa 3 de extinción (404). Al igual que en el ejemplo mostrado en la FIG. 11, los parámetros para cada una de las etapas, y cada uno de los impulsos dentro de cada etapa, pueden ser iguales o diferentes para diferentes etapas y/o para diferentes impulsos dentro de cada etapa.

Con referencia a las FIGS. 17 y 18, se muestra un ejemplo alternativo de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas. En este ejemplo, se repite cada una de la etapa 1 de desincronización (400) y la etapa 2 de antiresincronización (402), así como la etapa 3 de extinción (404), en secuencia, como parte de la terapia de cardioversión auricular global (28), a lo que sigue la administración repetida de las tres etapas antes de completar la terapia de cardioversión auricular (28). Al igual que en el ejemplo mostrado en la FIG. 11, los parámetros para cada una de las etapas, y cada uno de los impulsos dentro de cada etapa, pueden ser iguales o diferentes para diferentes etapas y/o para diferentes impulsos dentro de cada etapa.

Con referencia ahora a las FIGS. 19A-19B y 20, se describe una descripción detallada de la construcción de una realización del sistema de cardioversión auricular en tres etapas. En la realización ejemplar representada a nivel general en la FIG. 19A, un aparato 500 de tratamiento de la arritmia auricular incluye una pluralidad de electrodos 502, adaptados para su implantación cerca de una aurícula del corazón de un paciente para administrar impulsos de campo lejano, y una pluralidad de electrodos 504 adaptados para su implantación cerca de la aurícula del corazón del paciente para administrar impulsos de campo cercano, y para detectar señales cardíacas. La carcasa del aparato 500 puede servir como uno de los electrodos 502 de campo lejano o los electrodos 504 de campo cercano. Adicionalmente, los electrodos 502 de campo lejano y los electrodos 504 de campo cercano pueden compartir al menos un electrodo común, en algunas realizaciones. Un generador implantable 506 de terapia está conectado operativamente a los electrodos, e incluye un sistema de batería 508 (u otra fuente integrada de energía adecuada, tal como supercondensadores, por ejemplo) y uno o más circuitos 510 de suministro de energía, acoplados operativamente y que proporcionan energía a una circuitería sensible 512, una circuitería de detección 514, una circuitería de control 516 y una circuitería de terapia 518 del generador implantable de terapia. En un tipo de realización, la circuitería de terapia 518 incluye una fuente de alimentación especializada, que se alimenta directamente desde el sistema de batería 508, pasando por alto una circuitería de suministro de energía 510. La circuitería sensible 512 detecta señales cardíacas, representativas de la actividad auricular y la actividad ventricular. La circuitería de detección 514 evalúa las señales cardíacas representativas de la actividad auricular, para determinar la longitud de ciclo auricular y para detectar una arritmia auricular, basándose, al menos parcialmente, en la longitud de ciclo auricular. La circuitería de control 516, en respuesta a la arritmia auricular, controla la generación y administración selectiva de una terapia de cardioversión auricular de tres etapas a los electrodos 502 y 504, presentando cada etapa un retardo entre etapas de entre 100 y 400 milisegundos, y sin que se produzca confirmación de la conversión de la arritmia auricular durante la terapia de cardioversión auricular en tres etapas. En diversas realizaciones, la circuitería de detección 514, la circuitería de control 516 y la circuitería de terapia 518 pueden compartir componentes. Por ejemplo, en una realización, un microcontrolador común puede ser parte de la circuitería de detección 514, la circuitería de control 516 y la circuitería de terapia 518.

La circuitería de terapia 518 está operativamente conectada a los electrodos 502 y 504 y a la circuitería de control 516. La FIG. 19B ilustra una disposición ejemplar de la circuitería de terapia 518, de acuerdo con un tipo de realización. La circuitería de terapia 518 puede incluir su propio circuito de suministro de energía 602, que se alimenta desde el sistema de batería 508. El circuito de suministro de energía 602 puede ser un simple regulador de voltaje, o puede ser un circuito limitador de corriente que funcione para impedir que la circuitería de terapia (que presenta la mayor demanda de potencia de todas las circuiterías del dispositivo) consuma demasiada potencia y, en consecuencia, cause una caída en el suministro de voltaje por debajo de un nivel suficiente para alimentar el controlador, y otros componentes principales. Alternativamente, el circuito de suministro de energía 602 puede implementarse en el circuito de suministro de energía 510; o, en un tipo de realización, el circuito de suministro de energía 602 puede omitirse por completo, de manera que el circuito de carga 604 se alimente directamente desde el sistema de batería 508.

El circuito de carga 604 es un circuito convertidor de voltaje que produce voltajes a los niveles necesarios para la forma de onda de estimulación. La entrada al circuito de carga utiliza el mismo voltaje que el sistema de batería 508, o un voltaje cercano al mismo, que en una realización está entre 3 y 12 voltios. Dado que la forma de onda de estimulación, en particular en la primera etapa, presenta un voltaje mucho mayor, de hasta aproximadamente 100 voltios, se utiliza una topología de refuerzo para el circuito de carga 604. Para este fin, puede emplearse cualquier tipo de circuito amplificador adecuado, incluyendo un regulador de conmutación que utilice uno o más

elementos inductivos (por ejemplo, un transformador, inductor, etc.), o un regulador de conmutación que utilice elementos capacitivos (por ejemplo, una bomba de carga).

Las FIGS. 20A-20F ilustran varias topologías conocidas para circuitos amplificadores de voltaje, que pueden utilizarse como parte del circuito de carga 604 de acuerdo con diversas realizaciones. La FIG. 20A ilustra una topología de convertidor amplificador básico. El convertidor amplificador de la FIG. 20A utiliza un único inductor, que se indica con L1, para almacenar energía en cada ciclo del conmutador CMT. Cuando el conmutador CMT se cierra, el inductor L1 se energiza y desarrolla un campo magnético autoinducido. Cuando el conmutador CMT se abre, se incrementa el voltaje en el nodo L1-CMT-D1 a medida que el campo magnético en el inductor L1 se colapsa. La corriente asociada pasa a través del diodo de bloqueo D1 y carga el condensador de almacenamiento de energía, C_{salida} , a un voltaje mayor que el voltaje de entrada V_{entrada} .

La FIG. 20B ilustra una topología de convertidor de retorno. El convertidor de retorno utiliza el transformador T1 como un dispositivo de almacenamiento de energía, así como un transformador amplificador. Cuando se cierra el conmutador CMT, se energiza la bobina primaria del transformador T1 de manera similar al inductor L1 de la FIG. 20A. Cuando se abre el conmutador CMT, se invierte el voltaje a través de la bobina primaria y se aumenta el mismo, debido al campo magnético colapsado en el lado primario. Los voltajes cambiantes de la bobina primaria se acoplan magnéticamente a la bobina secundaria, que habitualmente cuenta con un número mayor de devanados para amplificar adicionalmente el voltaje en el lado secundario. En ciertas realizaciones, una relación habitual de devanados para aplicaciones de señales de desfibrilador es aproximadamente 1:15 para $N_p:N_s$, siendo N_p el número de espiras primarias y N_s el número de espiras secundarias. El alto voltaje que atraviesa la bobina secundaria se rectifica mediante el diodo, y se almacena en el condensador C_{salida} .

La FIG. 20C ilustra un convertidor de inductancia primaria de un solo extremo ("SEPIC"), que ofrece ciertas ventajas frente a otras topologías de convertidores de energía. Por ejemplo, el convertidor SEPIC ofrece la ventaja de que no requiere un almacenamiento de energía significativo en el transformador. Dado que la mayor parte de la energía en un transformador se almacena en su entrehierro, esto reduce el requisito de longitud del entrehierro en el transformador. El voltaje de la batería se aplica en el V_{entrada} , y el elemento de conmutación se conmuta a una frecuencia fija y a un ciclo de trabajo que varía según la realimentación de la corriente de la batería hacia el convertidor de potencia y el voltaje de salida. El diodo D1 rectifica el voltaje de la salida del transformador amplificador (T1), para generar un voltaje de salida en C_{salida} .

La FIG. 20D ilustra una variación del convertidor SEPIC de la FIG. 20C. La topología SEPIC de la FIG. 20D presenta un componente inductivo adicional (L1). El inductor adicional L1 puede implementarse discretamente, o bien puede acoplarse magnéticamente con el transformador de alto voltaje en una única estructura magnética, como se representa en la FIG. 20D.

La FIG. 20E ilustra una topología de convertidor Cuk. Un convertidor Cuk comprende dos inductores, L1 y L2, dos condensadores, C1 y C_{salida} , un conmutador CMT y un diodo D1. El condensador C se utiliza para transferir energía y se conecta alternativamente a la entrada y a la salida del convertidor, a través de la conmutación del transistor y el diodo. Los dos inductores L1 y L2 se utilizan para convertir, respectivamente, la fuente de voltaje de entrada (V_{entrada}) y el voltaje de salida en el condensador C_{salida} , a fuentes de corriente. De manera similar a los circuitos del convertidor de voltaje descritos anteriormente, la relación entre voltaje de salida y voltaje de entrada es dependiente del ciclo de trabajo del conmutador CMT. Opcionalmente, pueden acoplarse magnéticamente los inductores L1 y L2 tal como se indica en T1*.

La FIG. 20F ilustra una topología de bomba de carga básica, para multiplicar el voltaje de entrada. El ejemplo mostrado es un circuito multiplicador Cockcroft-Walton. Tres condensadores (C_A , C_B , y C_C), cada uno con una capacidad C, están conectados en serie, y el condensador C_A está conectado a el voltaje de alimentación, V_{DD} . Durante la fase ϕ , el condensador C_1 está conectado a C_A y se cargará el mismo con un voltaje V_{DD} .

Cuando los conmutadores cambian de posición durante el siguiente ciclo, ϕ_b , el condensador C_1 compartirá su carga con el condensador C_B , y se cargarán ambos con un $V_{DD}/2$, si tienen la misma capacidad. En el siguiente ciclo, se conectarán C_2 y C_B y ambos compartirán un potencial $V_{DD}/4$, mientras que C_1 se cargará una vez más con V_{DD} . Dado que este proceso continúa durante unos cuantos ciclos, la carga se transferirá a todos los condensadores hasta que se desarrolle un potencial $3V_{DD}$ a través del V_{salida} de salida. Pueden agregarse etapas adicionales para aumentar la multiplicación del voltaje.

Con referencia de nuevo a la FIG. 19B, el circuito 606 de almacenamiento de energía de impulsos puede adoptar diversas formas. Generalmente, el circuito de almacenamiento de energía de impulsos cuenta con una capacidad de almacenamiento suficiente como para almacenar las tres etapas de la terapia de cardioversión auricular, o parte de la energía de la terapia, siempre que la disposición del circuito 606 de almacenamiento de energía y el circuito 604 de carga permitan recargar partes del circuito 606 de almacenamiento de energía mientras que se estén descargando otras partes del mismo, o estén a punto de descargarse, durante la aplicación de la electroterapia. La FIG. 20G ilustra un ejemplo básico de circuito 606 de almacenamiento de energía, en el que hay tres depósitos de almacenamiento separados para cada una de las tres etapas de la electroterapia. Un depósito de

almacenamiento 606a almacena la energía para la primera etapa; un depósito de almacenamiento 606b para la segunda; y un depósito de almacenamiento 606c para la tercera. Cada depósito de almacenamiento puede tener uno o una pluralidad de elementos de almacenamiento. En un tipo de realización, cada depósito de almacenamiento tiene una pluralidad de grupos de elementos de almacenamiento, pudiendo conmutarse individualmente cada grupo de elementos de almacenamiento de manera selectiva para su carga y descarga. Los elementos de almacenamiento pueden adoptar cualquier forma adecuada, incluyendo condensadores de tecnología adecuada, por ejemplo, con película electrolítica, de tántalo, con chip cerámico, supercondensadores, o similares.

Los depósitos de almacenamiento 606a-606c se acoplan al circuito de carga 604 a través del conmutador selector 607. El conmutador selector 607 puede implementarse con un multiplexor analógico, puertas de transmisión o cualquier otra disposición de conmutación electrónica adecuada. El conmutador selector 607 está controlado por el circuito controlador 614, en este ejemplo.

Con referencia de nuevo a la FIG. 19B, el circuito 608 de conformación de ondas regula la aplicación de la electroterapia mediante la selección y control de la descarga de la energía almacenada en el circuito 606 de almacenamiento de energía. En una realización, el circuito 608 de conformación de ondas presenta la forma de una topología de puente H, como se ilustra en la FIG. 20G. Los conmutadores S1-S4 están controlados individualmente por el circuito controlador 614. La topología de puente H facilita el direccionamiento, o invierte la polaridad, de las señales de electroterapia, permitiendo aplicar un choque bifásico desde un depósito de almacenamiento de energía de polaridad única. También se contemplan otras formas de acoplamiento conmutable, para otras realizaciones. Por ejemplo, puede utilizarse un conjunto de puertas de transmisión analógica, de modo que cada depósito de almacenamiento 606a-606c sea seleccionable individualmente. En este último ejemplo, se utilizan condensadores separados de polaridad opuesta para almacenar la carga, para cada fase de la forma de onda de desincronización bifásica de la primera fase de electroterapia.

Con referencia de nuevo a la FIG. 19B, el circuito 610 de acoplamiento de electrodos opera para seleccionar cuál de los múltiples conjuntos de electrodos 612 de paciente se acoplará a la salida del circuito 608 de conformación de ondas. En una realización ejemplar, el circuito 610 de acoplamiento de electrodos puede implementarse utilizando un conjunto de multiplexores analógicos, que estén controlados por el circuito controlador 614.

En varias otras realizaciones, la funcionalidad del circuito de carga 604 y la del circuito 606 de almacenamiento de energía de impulsos pueden combinarse en un único circuito 620, tal como una disposición de bomba de carga, en la que algunos de los condensadores se utilicen también para ambos, acumulando la carga y almacenando la energía de impulsos para la electroterapia. En otra variación, el circuito 606 de almacenamiento de energía de impulsos y el circuito 608 de conformación de ondas pueden ser un mismo circuito, representado con el número 622, por ejemplo cuando se utilicen múltiples condensadores diferentes para almacenar cada impulso individual, y cuando el circuito de acoplamiento de electrodos tenga la capacidad de seleccionar individualmente qué condensadores conectar a qué electrodos. Además, en otra variación más, el circuito 604 de carga, el circuito 606 de almacenamiento de energía de impulsos y el circuito 608 de conformación de ondas pueden combinarse como una implementación de circuito único 624, que puede implementarse como una combinación de los circuitos 620 y 622.

Con referencia ahora a las FIGS. 21 y 22, se muestran salidas de ECG ejemplares, con las tres etapas de la terapia de cardioversión auricular superpuestas, para demostrar cómo la terapia de cardioversión auricular en tres etapas convierte con éxito una arritmia auricular. La FIG. 21 ilustra dos curvas, la curva superior muestra la señal medida con el electrodo de ECG; y la curva inferior muestra la señal medida con otro conductor en la aurícula. La electroterapia se aplica desde el AAD al AAI. Como se muestra, en la primera etapa se aplican dos choques bifásicos de desincronización, de 30 V con un intervalo de 40 ms. A continuación, en la segunda etapa se aplican ocho choques monofásicos de antiresincronización, de 3 V con un intervalo de 100 ms, utilizando los mismos electrodos que en la primera etapa. Posteriormente, en la tercera etapa se aplican ocho estímulos de estimulación con un intervalo de 100 ms. La tercera etapa se aplica a través de un electrodo de estimulación epicárdica de AD. Como se muestra en la curva inferior, la fibrilación auricular se restablece a un ritmo sinusal normal después de la administración de la terapia. La FIG. 22 representa un par de curvas similares, excepto porque la electroterapia de tres etapas se aplica en tres pruebas. En la primera prueba, la primera etapa aplicada presenta cinco choques bifásicos de desincronización, de 20 V con un intervalo de 20 ms. En la segunda etapa de la primera prueba, se aplican ocho choques monofásicos de antiresincronización, de 3 V con un intervalo de 100 ms, desde los mismos electrodos que en la primera etapa. En la tercera etapa de la primera prueba, se aplican ocho estímulos de estimulación con un intervalo de 100 ms, desde el electrodo de estimulación epicárdica de la AD.

La segunda y la tercera pruebas de la terapia en tres etapas se aplican de manera similar, excepto porque en la primera etapa de las pruebas 2 y 3 se aplican cinco choques monofásicos de desincronización, de 30 V con un intervalo de 20 ms. Como puede observarse en la curva inferior de la FIG. 22, el ECG auricular indica la restauración de un ritmo sinusal normal después de la administración de las tres pruebas.

Con referencia ahora a la FIG. 23, se muestran resultados experimentales de una comparación de los resultados, en términos de la energía requerida para una conversión exitosa de FA para tres vectores de configuración de

electrodos diferentes, para un protocolo de choque único, un choque seguido por EAT, y para la terapia de cardioversión auricular en tres etapas.

5 En la primera parte del estudio, se utilizaron ocho perros mestizos. Se colocaron dos electrodos de disco con un diámetro de 2,54 cm en el apéndice de aurícula derecha (AAD) y el apéndice de aurícula izquierda (AAI), respectivamente. Se indujo la FA mediante la estimulación auricular rápida en presencia estimulación del nervio vago bilateral, a una frecuencia de 4~20 Hz. La FA que duró más de 5 min se definió como FA sostenida. Se aplicaron de 1 a 4 choques monofásicos (MF, 10 ms) o bifásicos (BF, 6-4 ms) desde los electrodos de disco, a lo que siguió o no la aplicación de EAT desde un electrodo de estimulación epicárdica auricular. Todos los choques se activaron por la onda R del ventrículo derecho, y se aplicaron dentro de un lapso de 80-100 ms para evitar la inducción de la FV. En seis perros se observó una FA principalmente sostenida, con una frecuencia dominante de 11,0±1,7 Hz utilizando estimulación vagal a 12,0±4,4 Hz. Para la FA (en el 95 % de los casos), el UD de 1BF fue menor que el de 1MF (0,73±0,43 frente a 1,68±0,98 J, p=0,008). El UD de 2BF fue menor que el de 2MF (0,37±0,14 frente a 0,93 ± 0,59 J, p=0,01). El UD de 2BF fue menor que el de 1BF (0,37±0,14 frente a 0,73±0,43 J, p=0,04). No existe una diferencia significativa entre los UD de 2BF, 3BF y 4BF, mientras que el UD de 4BF es más alto que el de 3BF (0,53±0,41 frente a 0,39±0,36 J, ns). 2BF seguidos de 6 impulsos de EAT disminuyen significativamente el UD de 2BF (0,23±0,05 frente a 0,5±0,08 J, p=0,001). El aleteo auricular (en el 5 % de los casos, que tenía una frecuencia dominante de 7,7±0,4 Hz) puede convertirse fácilmente mediante múltiples choques de 0,0003±0,0001 J, o solo con EAT.

20 En la segunda parte del estudio se utilizaron ocho perros mestizos. Se colocaron tres electrodos de disco con un diámetro de 1,27 cm en el AAD, el AAI y la vena cava superior (VCS). Se insertó un conductor 3F con dos bobinas de 2,54 cm en el seno coronario. La bobina distal se denomina seno coronario distal (SCd) y la bobina proximal se denomina seno coronario proximal (SCp). Comprobamos el UD de los choques aplicados a partir de tres vectores: 25 VCS a SCd, AAI a SCp y AAI a AAD. Se evaluaron tres combinaciones diferentes de las tres etapas, de forma aleatoria: la primera etapa solamente, la primera etapa seguida de la segunda etapa, y las tres etapas juntas, denominadas terapia 1, terapia 2 y terapia 3, respectivamente. En seis de los ocho perros, se indujo una FA sostenida con una frecuencia dominante de 9,77±0,88 Hz. En los tres vectores, la terapia 3 presentó el UD más bajo de las tres terapias. La terapia 1 presentó el UD más alto de las tres terapias. En el vector VCS a SCd, los UD de la terapia 1, la terapia 2 y la terapia 3 fueron 0,53±0,14 frente a 0,35±0,26 frente a 0,12±0,070 J. En el vector AAI a SCp, los UD de la terapia 1, la terapia 2 y la terapia 3 fueron 0,52±0,14 frente a 0,27±0,27 frente a 0,12±0,074 J. En el vector AAD a AAI, los UD de la terapia 1, la terapia 2 y la terapia 3 fueron 0,37±0,13 frente a 0,27±0,26 frente a 0,097±0,070 J. No hubo diferencias significativas entre los UD de tres vectores.

35 Las realizaciones y ejemplos anteriores están destinados a ser ilustrativos, y no limitativos. Las realizaciones adicionales están dentro de las reivindicaciones. Adicionalmente, aunque se han descrito aspectos de la presente invención con referencia a realizaciones particulares, los expertos en la materia reconocerán que pueden efectuarse cambios en su forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones.

40 Los expertos en las materias pertinentes reconocerán que la invención puede comprender menos características de las ilustradas en cualquier realización individual, descrita anteriormente. Las realizaciones descritas en el presente documento no pretenden ser una presentación exhaustiva de las formas en que pueden combinarse las diversas características de la invención. En consecuencia, las realizaciones no son combinaciones mutuamente excluyentes de características; más bien, la invención puede comprender una combinación de diferentes características individuales, seleccionadas a partir de diferentes realizaciones individuales, tal como comprenderán los expertos en la materia.

45

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (16) de tratamiento de la arritmia auricular, que comprende:

5 al menos dos conductores adaptados para su conexión operativa con el generador implantable de terapia, comprendiendo cada conductor:

al menos un electrodo (11) adaptado para su implantación cerca de una aurícula del corazón de un paciente, para administrar impulsos de campo lejano;

10 al menos un electrodo (11) adaptado para su implantación cerca de la aurícula del corazón del paciente, para administrar impulsos de campo cercano y detectar señales cardíacas; y un generador implantable (506) de terapia, adaptado para su implantación en un paciente y su conexión operativa a los electrodos, caracterizado por que incluye:

15 circuitería sensible (512), que detecta señales cardíacas representativas de la actividad auricular y la actividad ventricular;

20 circuitería de detección (514), conectada operativamente a la circuitería sensible para evaluar las señales cardíacas representativas de la actividad auricular, para determinar la longitud de ciclo auricular y detectar una arritmia auricular basándose al menos parcialmente en la longitud de ciclo auricular;

25 circuitería de control (516), conectada operativamente a la circuitería sensible, la cual, en respuesta a la arritmia auricular, controla la generación y la administración selectiva de una terapia de cardioversión auricular de tres etapas a los electrodos, presentando cada etapa un retardo entre etapas de entre 100 y 400 milisegundos, y sin confirmación de la conversión de la arritmia auricular durante la terapia de cardioversión auricular en tres etapas; y

30 circuitería de terapia (518), conectada operativamente a los electrodos y a la circuitería de control (516), que incluye:

35 al menos un circuito (606, 606a) de almacenamiento de carga de primera etapa, acoplado selectivamente al al menos un electrodo de campo lejano, que almacena selectivamente energía para una primera etapa de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, que presenta al menos dos y menos de diez impulsos bifásicos de cardioversión auricular de más de 10 voltios y menos de 100 voltios, con una duración de los impulsos de menos de 10 milisegundos y un intervalo de acoplamiento de los impulsos de entre 20 y 50 milisegundos, en el que la primera etapa tiene una duración total de menos de dos de las longitudes de ciclo de la arritmia auricular y se administra dentro de un período refractario ventricular, siendo la energía de cada impulso bifásico de cardioversión auricular inferior a 0,1 julios para desincronizar una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular;

40 al menos un circuito (606a) de almacenamiento de carga de segunda etapa, acoplado selectivamente al al menos un electrodo de campo lejano, que almacena selectivamente una segunda etapa de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, que presenta al menos cinco y menos de diez impulsos de campo lejano inferiores a un umbral de excitación ventricular de campo lejano, con una duración de los impulsos de más de 5 y menos de 20 milisegundos y un intervalo de acoplamiento de los impulsos de entre un 70-90 % de la duración de ciclo de la arritmia auricular, en el que la segunda etapa impide la resincronización de una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular, que se han desincronizado en la primera etapa; y

45 al menos un circuito (606c) de almacenamiento de carga de tercera etapa acoplado selectivamente al electrodo de campo cercano, que almacena selectivamente una tercera etapa de la terapia de cardioversión en tres etapas, que presenta al menos cinco y menos de diez impulsos de campo cercano inferiores a 10 voltios, con una duración de los impulsos de más de 0,2 y menos de 5 milisegundos y un intervalo de acoplamiento de los impulsos de entre un 70-90 % de la duración de ciclo de la arritmia auricular, en el que la tercera etapa extingue la una o más singularidades asociadas con la arritmia auricular, que se han desincronizado en la primera etapa y de las cuales se ha evitado su resincronización en la segunda etapa; y

50 un sistema de batería (508) acoplado operativamente a la circuitería sensible (512), la circuitería de detección (514), la circuitería de control (516) y la circuitería de terapia (518), y que proporciona energía a las mismas.

55 2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el primer circuito (606a) de almacenamiento de carga incluye al menos una configuración de condensador de salida (C) y un transformador de alto voltaje (T1), acoplados eléctricamente al sistema de batería (508) para cargar la al menos una configuración de condensador de salida.

60 3. El aparato de la reivindicación 1, en el que el primer circuito (606a) de almacenamiento de carga incluye al menos una configuración de condensador de salida (C) y una bomba de carga, acoplados eléctricamente al sistema de batería (508) para cargar la al menos una configuración de condensador de salida.

4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el segundo circuito (606b) de almacenamiento de carga y el tercer circuito (606c) de almacenamiento de carga incluyen una configuración de único condensador de salida de bajo voltaje y circuitería de conmutación, entre la configuración de único condensador de salida (C) de bajo voltaje y los electrodos de campo lejano y los electrodos de campo cercano.
5. El aparato de la reivindicación 1, en el que la circuitería de control (516) incluye un circuito de conmutación de puente en H, conectado operativamente a los electrodos para permitir la administración de impulsos bifásicos.
6. El aparato de la reivindicación 1, en el que la circuitería de control (516) controla la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, mediante un circuito (606) de almacenamiento de carga, para administrar en secuencia una de la primera etapa, una de la segunda etapa y una de la tercera etapa.
7. El aparato de la reivindicación 1, en el que la circuitería de control (516) controla la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, mediante un circuito (606) de almacenamiento de carga, para administrar en secuencia una de la primera etapa, una de la segunda etapa, una de la primera etapa, una de la segunda etapa y una de la tercera etapa.
8. El aparato de la reivindicación 1, en el que el aparato (16) y los al menos dos conductores (11) incluyen al menos cuatro electrodos de campo lejano, y la circuitería de control está configurada para excitar selectivamente combinaciones de los electrodos de campo lejano para crear una pluralidad de diferentes campos eléctricos entre diferentes electrodos de campo lejano, para administrar un conjunto giratorio de campos eléctricos a modo de terapia de desincronización en fase de campo lejano, generada por el al menos un circuito de almacenamiento de carga de primera etapa y el al menos un circuito de almacenamiento de carga de segunda etapa.
9. El aparato de la reivindicación 1, en el que la circuitería de control (516) administra cada una de la primera etapa, la segunda etapa y la tercera etapa mediante un circuito (606) de almacenamiento de carga, de acuerdo con un conjunto de parámetros de terapia para los impulsos de cada etapa, que se programan en respuesta a la información de retorno de un paciente en el que se haya implantado el aparato, para proporcionarle al paciente un tratamiento efectivo de la arritmia auricular con una sensación de dolor que sea tolerable por el mismo.
10. El aparato de la reivindicación 9, en el que la circuitería de control (516) comprende un microprocesador programado con un algoritmo de aprendizaje heurístico, que modifica dinámicamente los ajustes del conjunto de parámetros de terapia para los impulsos de cada etapa, en respuesta a la efectividad de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas.
11. El aparato (16) de tratamiento de la arritmia auricular de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:
 medios para controlar la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas en respuesta a la detección de la arritmia auricular, presentando cada etapa un retardo entre etapas de entre 100 y 400 milisegundos, y sin que haya confirmación de la conversión de la arritmia auricular hasta después de la administración de la tercera etapa; y
 de manera que los medios para generar la primera etapa y los medios para generar la segunda etapa sean acoplados selectivamente a una configuración de electrodos de campo lejano por los medios de control de administración, y los medios para generar la tercera etapa sean acoplados selectivamente a una configuración de electrodos de campo cercano por los medios de control de administración.
12. El aparato de la reivindicación 11, que comprende circuitería de control (516) para controlar la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, que administra en una secuencia una de la primera etapa, una de la segunda etapa y una de la tercera etapa.
13. El aparato de la reivindicación 11, que comprende circuitería de control (516) para controlar la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, que administra en una secuencia una de la primera etapa, una de la segunda etapa, una de la primera etapa, una de la segunda etapa y una de la tercera etapa.
14. El aparato de la reivindicación 11, en el que el aparato (16) y los al menos dos conductores (11) incluyen al menos cuatro electrodos de campo lejano, y los medios para controlar la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas están configurados para excitar selectivamente combinaciones de los electrodos de campo lejano, para crear una pluralidad de diferentes campos eléctricos entre diferentes electrodos de campo lejano, para administrar un conjunto giratorio de campos eléctricos a modo de terapia de desincronización en fase de campo lejano, generada por los medios de generación de la primera etapa y los medios de generación de la segunda etapa.
15. El aparato de la reivindicación 11, que comprende circuitería de control (516) para controlar la administración de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas, que administra cada una de la primera etapa, la segunda etapa y la tercera etapa de acuerdo con un conjunto de parámetros de terapia para los impulsos de cada etapa, que se

programan en respuesta a la información de retorno de un paciente en el que se haya implantado el aparato, para proporcionarle al paciente un tratamiento efectivo de la arritmia auricular con una sensación de dolor que sea tolerable por el mismo.

- 5 16. El aparato de la reivindicación 15, en el que la circuitería de control (516) comprende adicionalmente un algoritmo de aprendizaje heurístico que modifica dinámicamente los ajustes del conjunto de parámetros de terapia, para los impulsos de cada etapa, en respuesta a la eficacia de la terapia de cardioversión auricular en tres etapas.
- 10 17. El aparato de la reivindicación 11, en el que los medio para generar la terapia de cardioversión auricular en tres etapas incluyen un sistema de batería (508) y los medios para generar la primera etapa incluyen al menos una configuración de condensador de salida (C) y un transformador (T1) de alto voltaje, acoplados eléctricamente al sistema de batería para cargar la al menos una configuración de condensador de salida.
- 15 18. El aparato de la reivindicación 11, en el que los medios para generar la terapia de cardioversión auricular en tres etapas incluyen un sistema de batería (508) y los medio para generar la primera etapa incluyen al menos una configuración de condensador de salida (C) y una bomba de carga, acoplados eléctricamente al sistema de batería para cargar la al menos una configuración de condensador de salida.
- 20 19. El aparato de la reivindicación 18, en el que los medios para generar la primera etapa incluyen una pluralidad de configuraciones de condensador de salida (CA, CB, CC), una para cada impulso bifásico de cardioversión auricular, y la bomba de carga, de manera alternativa, carga lenta y continuamente cada una de la pluralidad de configuraciones de condensador de salida.
- 25 20. El aparato de la reivindicación 11, en el que al menos dos conductores (11) incluyen un primer conductor que tiene al menos un electrodo de campo lejano y un segundo conductor que tiene al menos un electrodo de campo cercano, y en el que el generador implantable de impulsos incluye al menos una porción de una carcasa del generador implantable de impulsos, que sirve como un electrodo de campo lejano.

Fig. 1A

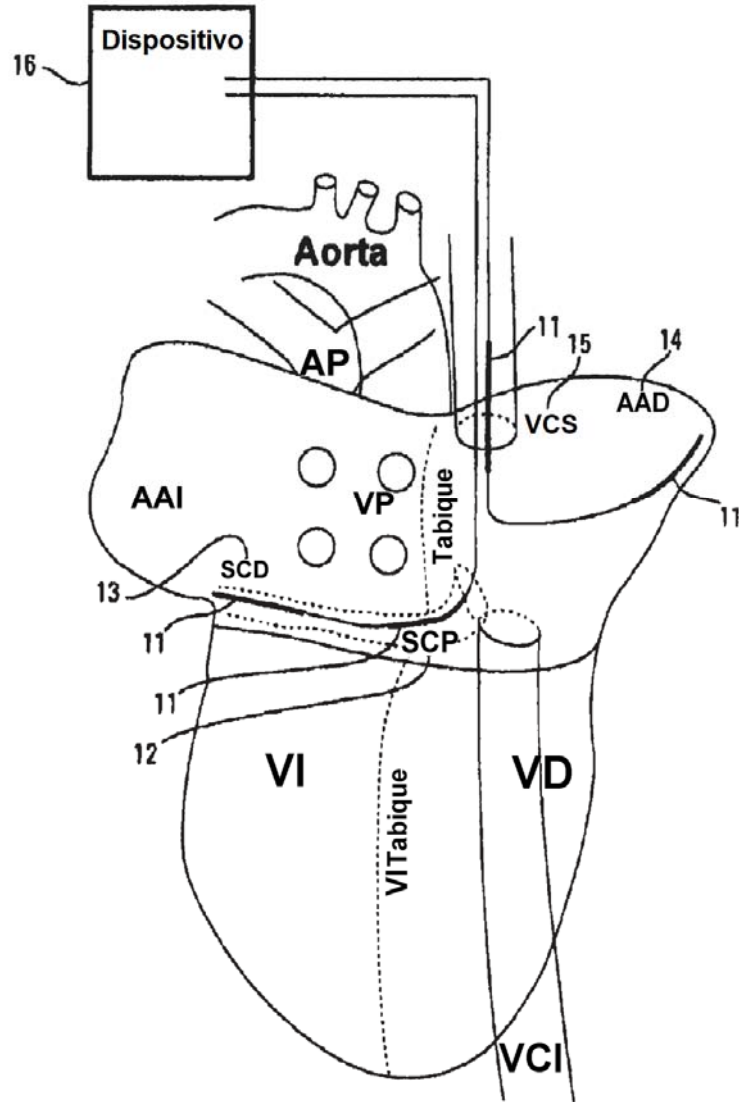


Fig. 1B

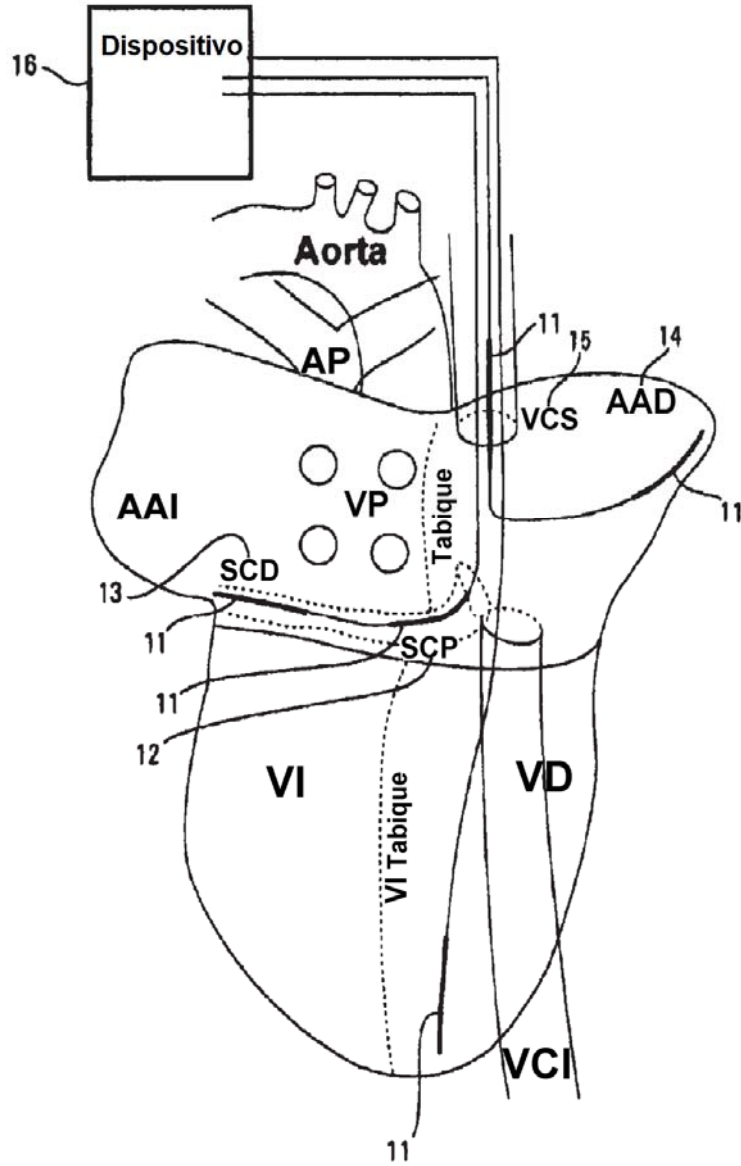
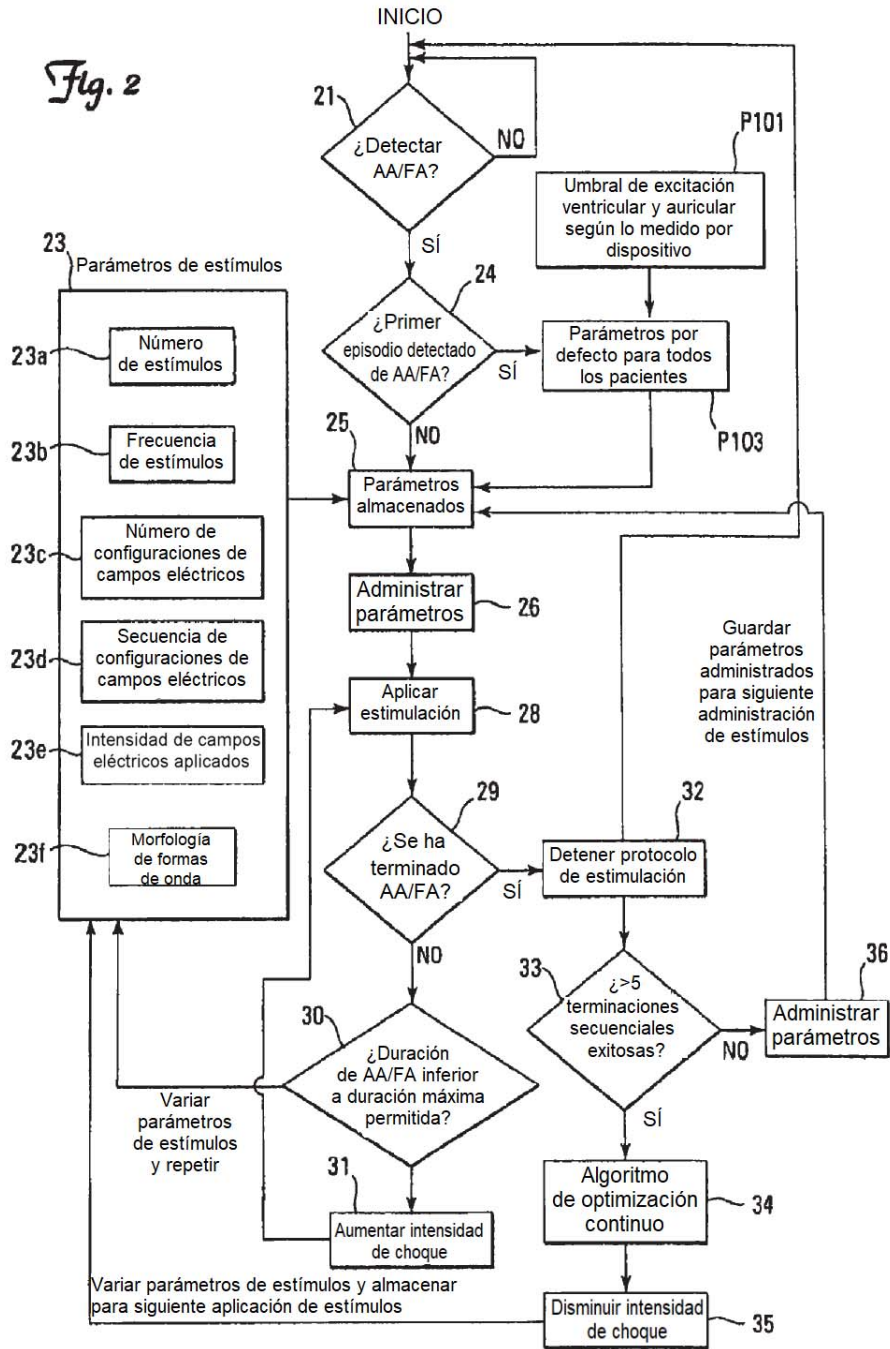


Fig. 2



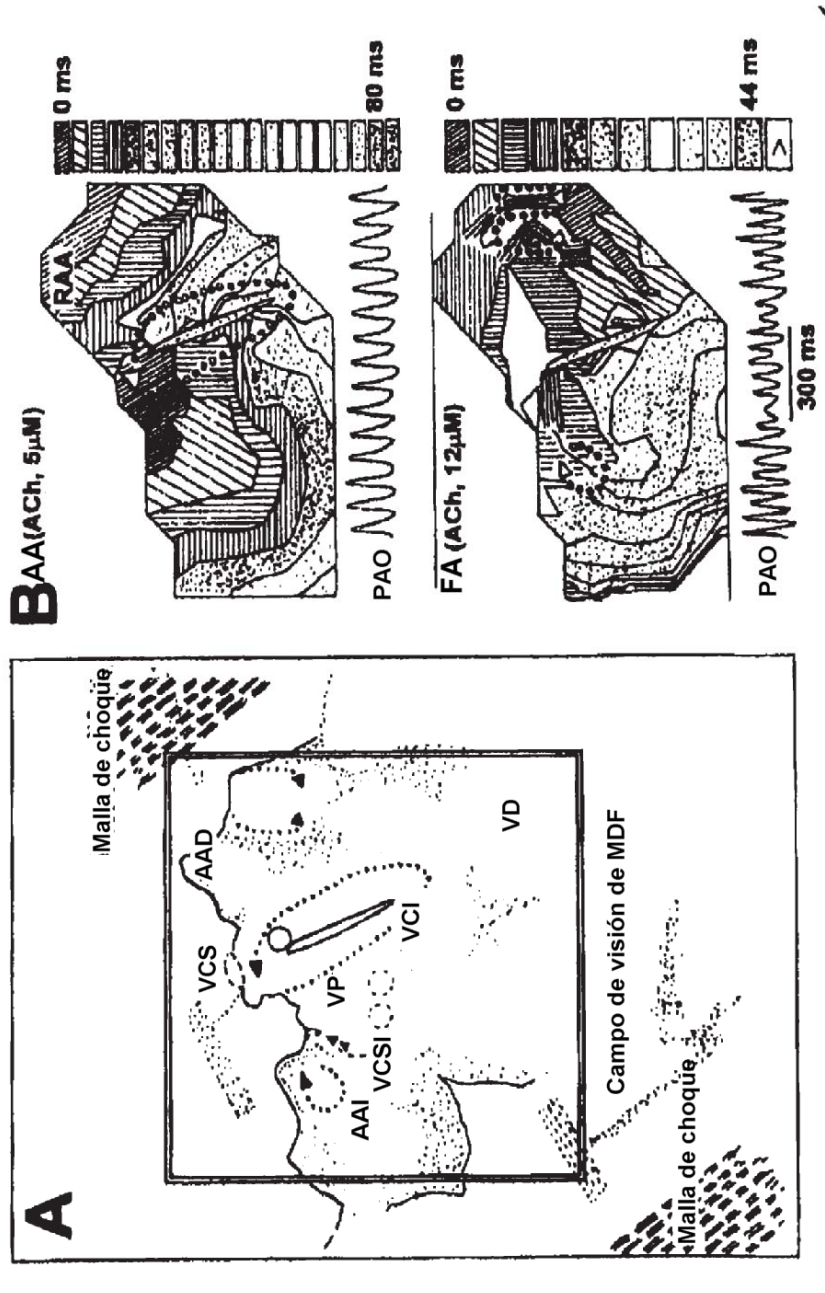


Fig. 3

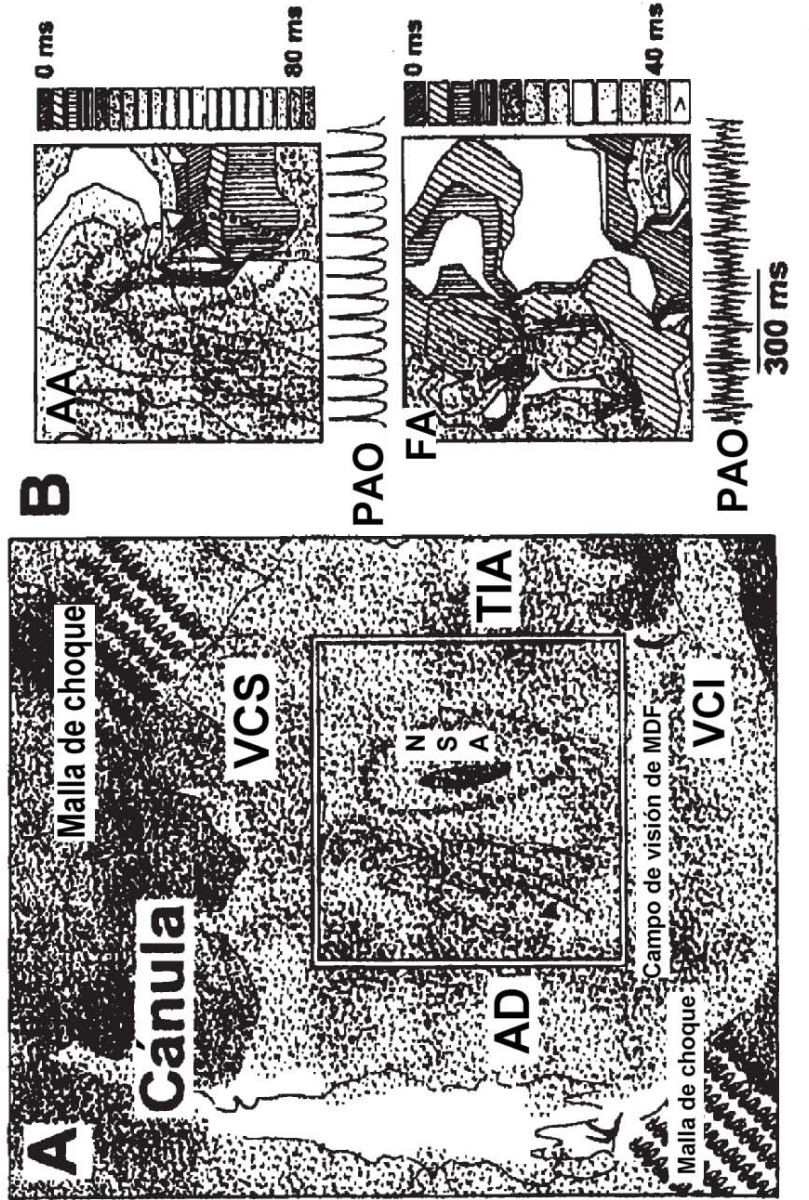


Fig. 4

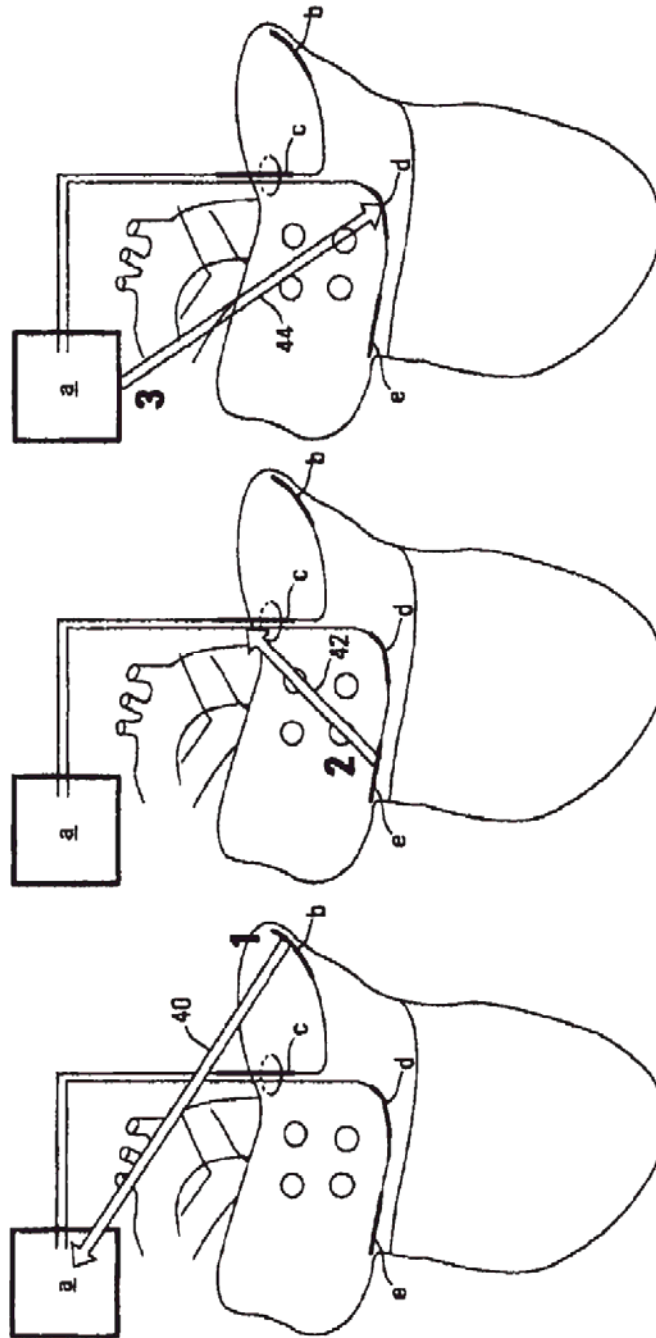


Fig. 5C

Fig. 5B

Fig. 5A

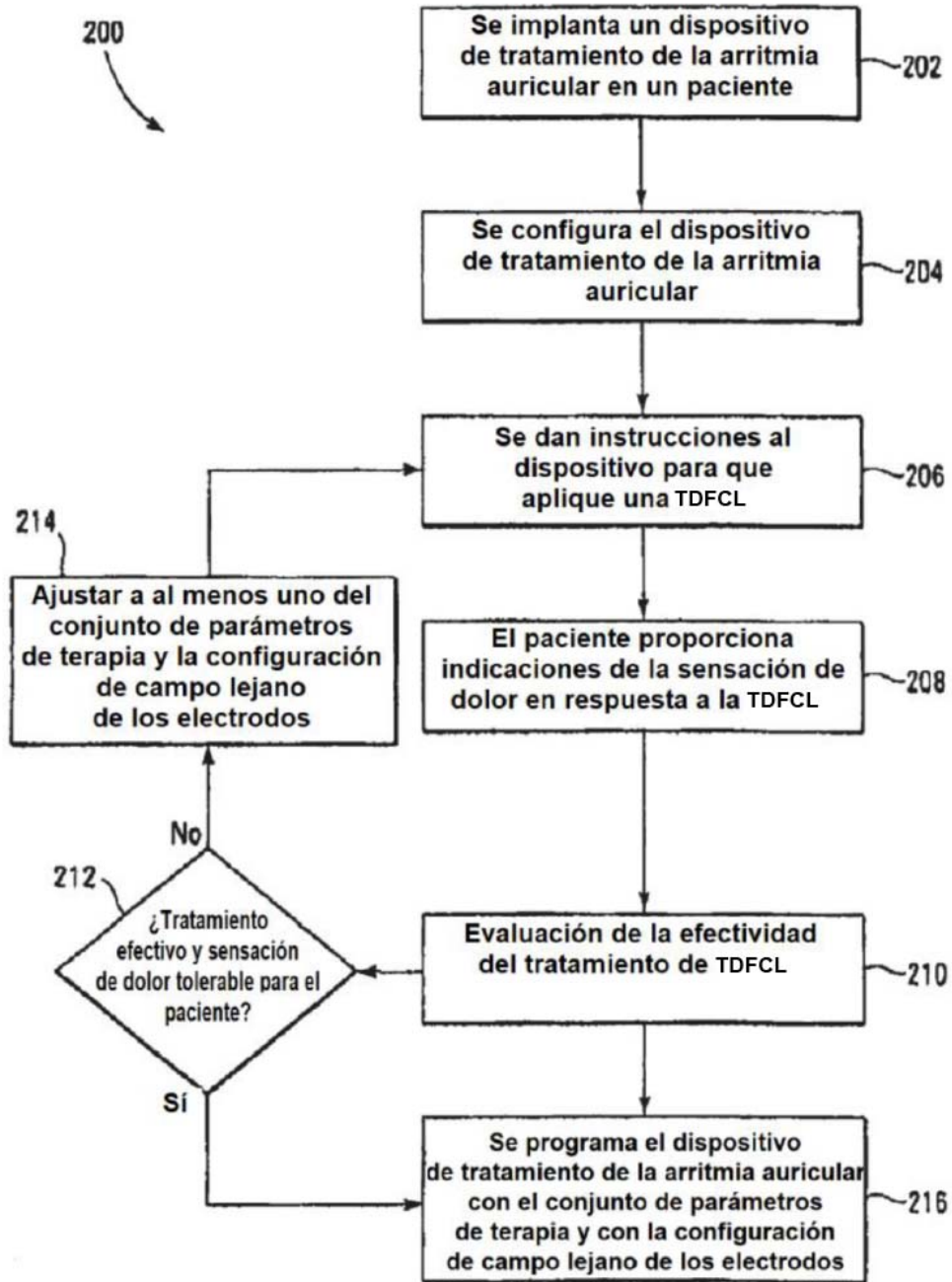


Fig. 6

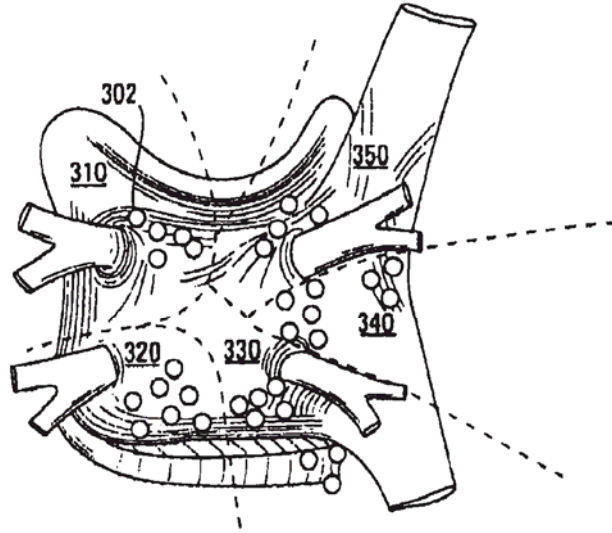


Fig. 7

**Sumario de amplitudes de choque en experimentos con aurículas
derechas caninas (n=6)**

Choques	Voltaje (V/cm)	Energía (julios)
Umbral de excitación de los campos	$0,14 \pm 0,12$	$0,005 \pm 0,0001$
En terminación mínima	$0,2 \pm 0,06$	$0,018 \pm 0,001$
Terminación mínima de FA con 1 impulso	$7,44 \pm 3,27$	$2,6 \pm 0,78$
2 impulsos	$3,11 \pm 0,74$	$0,44 \pm 0,04$
3 impulsos	$3,37 \pm 0,73$	$0,48 \pm 0,03$

Otros parámetros de los experimentos

Concentración de acetilcolina	$4,55 \pm 2,95 \mu\text{M}$
Longitud de ciclo de FA terminada	$53,32 \pm 3,98 \text{ ms}$
% de terminación de longitud de ciclo de FA	
2 impulsos	$101,25 \pm 26,39$
3 impulsos	$99,48 \pm 19,06$

Fig. 8

Secuencia por defecto de la terapia con campos eléctricos basándose en la ubicación de los circuitos de reentrada	Zona (vease la Figura 7)	Primer campo eléctrico aplicado (veanse las Figuras 5A-C)	Segundo campo eléctrico aplicado (veanse las Figuras 5A-C)	Tercer campo eléctrico aplicado (veanse las Figuras 5A-C)
Zona 310	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (e) a electrodo (c)
Zona 320	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)
Zona 330	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)
Zona 340	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)
Zona 350	Electrodo (a) a electrodo (d)	Electrodo (b) a electrodo (a)	Electrodo (e) a electrodo (c)	Electrodo (a) a electrodo (d)

Fig. 9

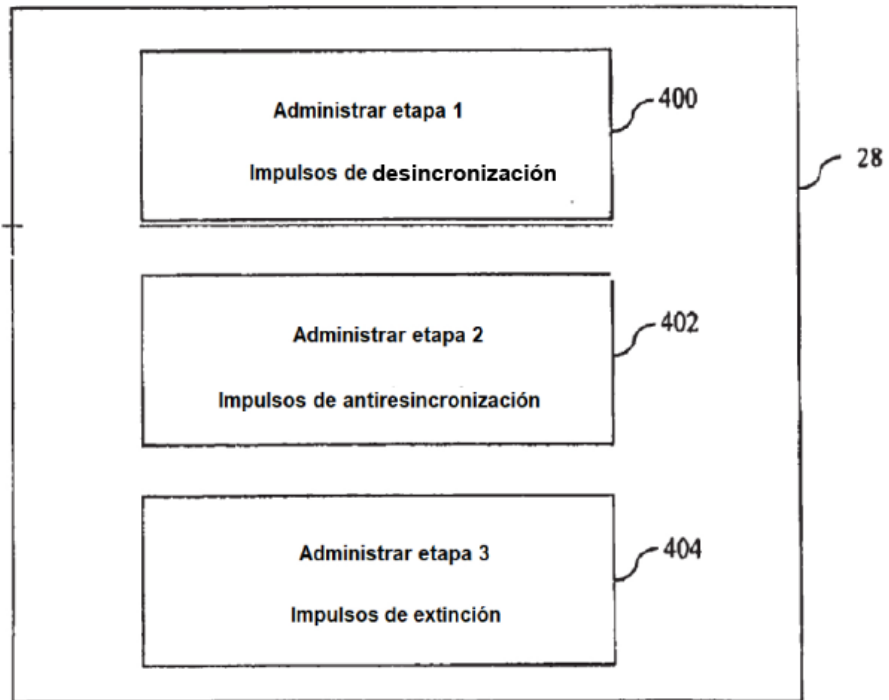


FIG. 10

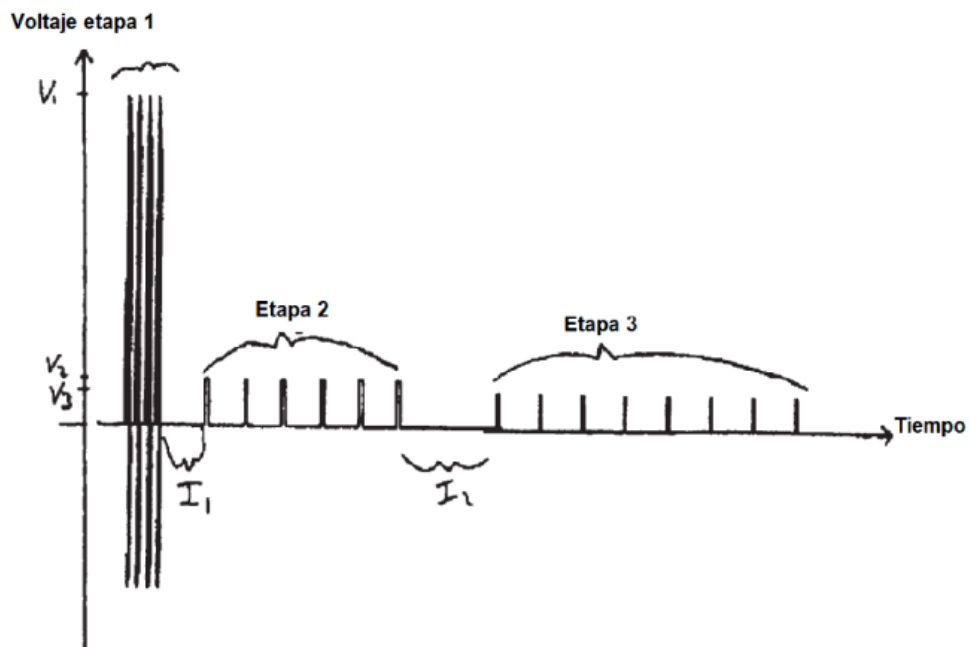


FIG. 11



FIG. 12



FIG. 13



Fig. 14

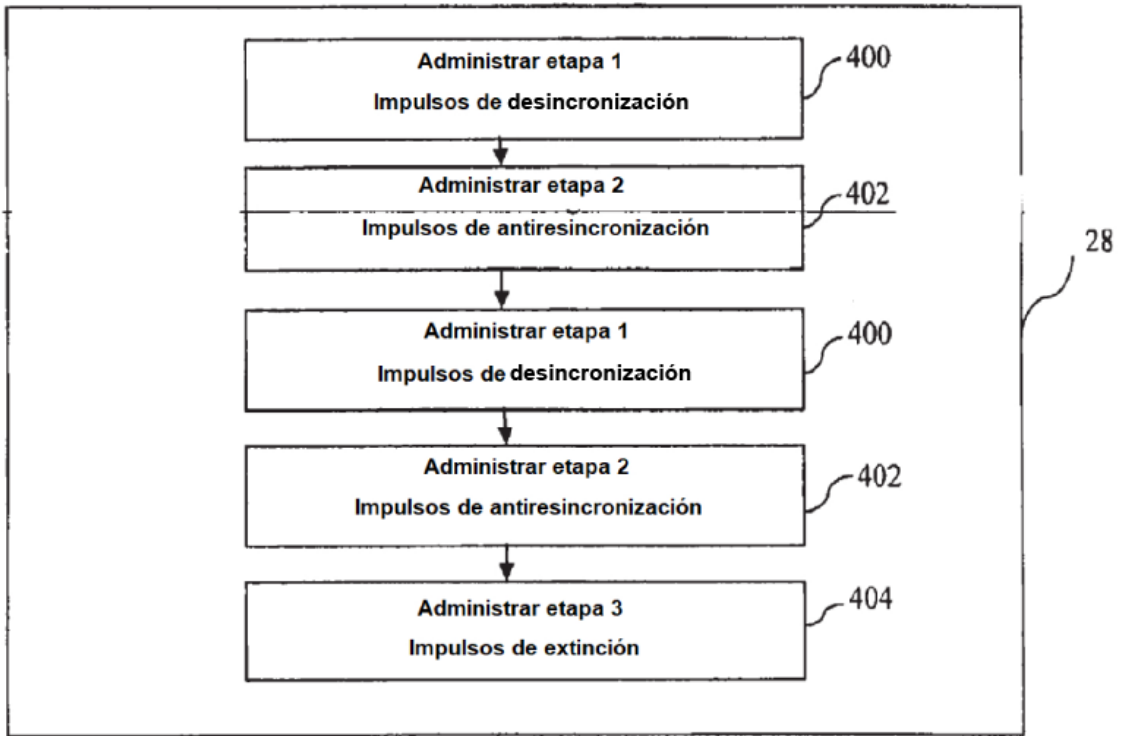


FIG. 15

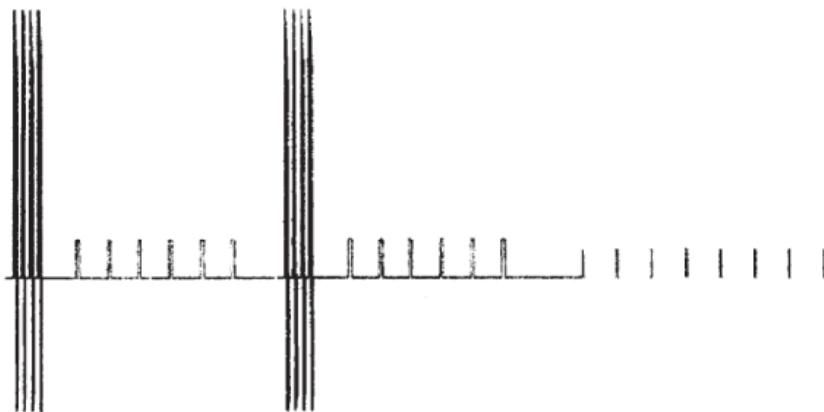


FIG. 16

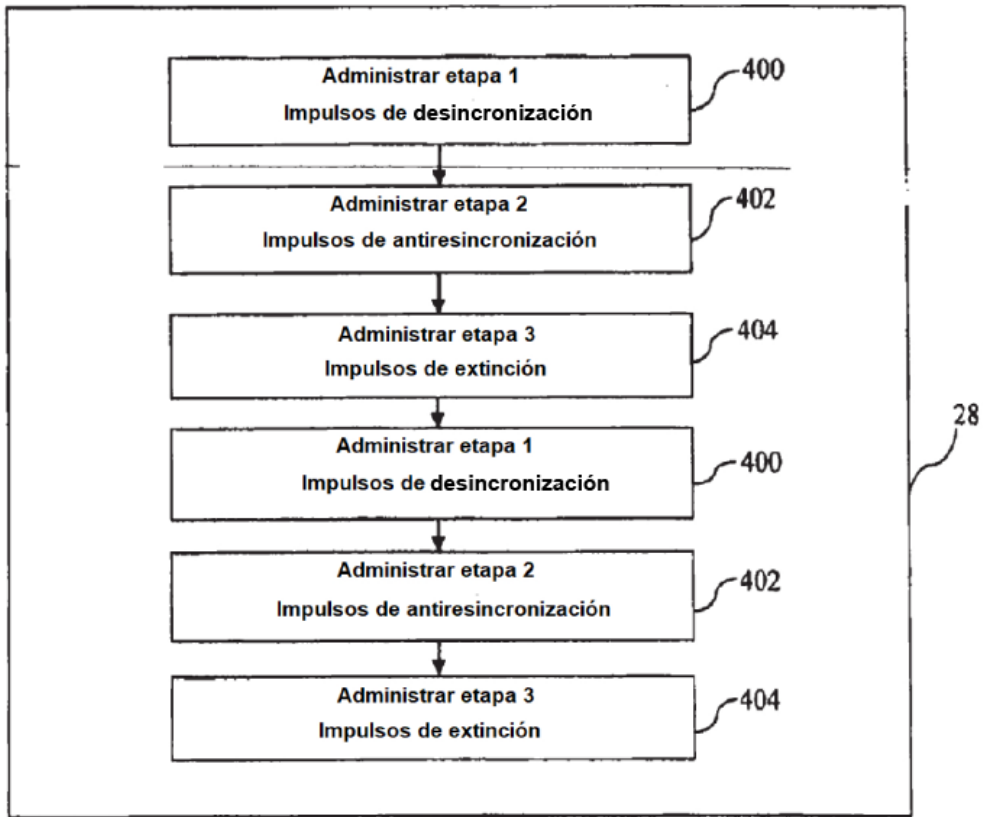


FIG. 17

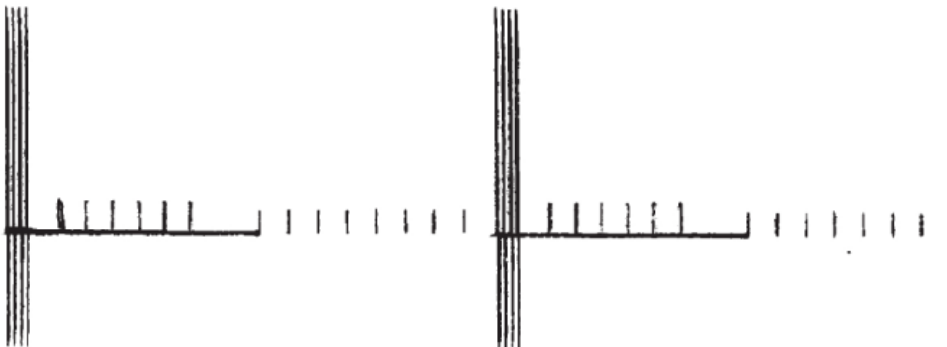


FIG. 18

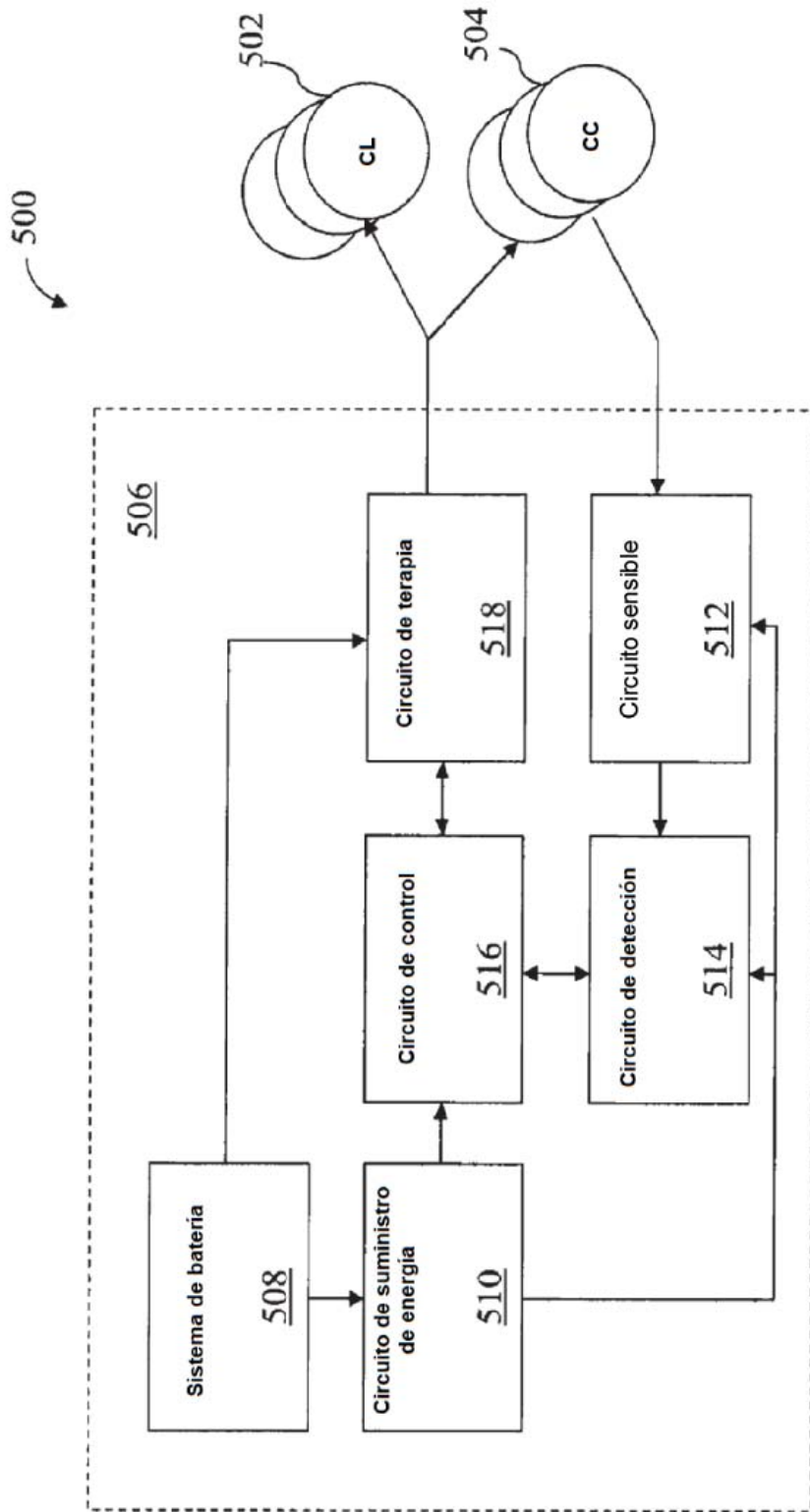
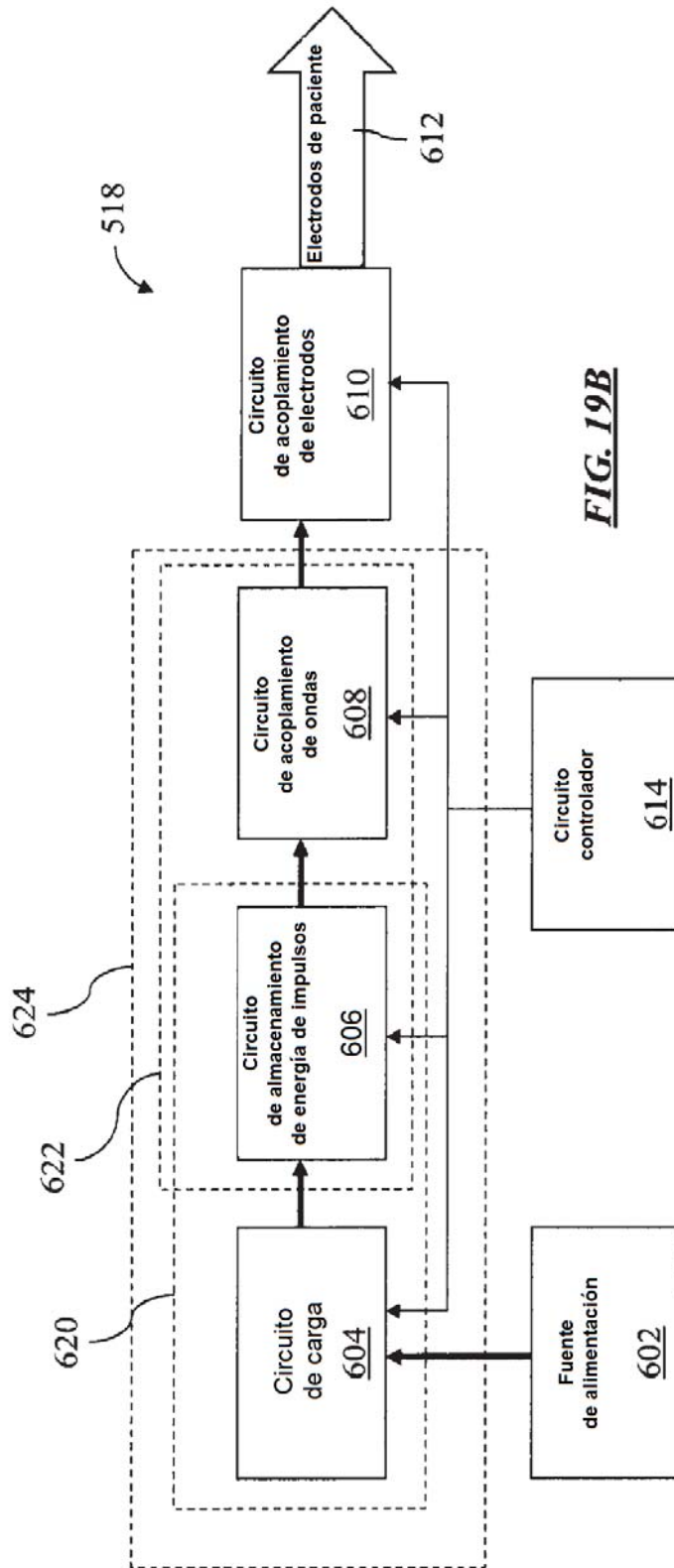


FIG. 19A



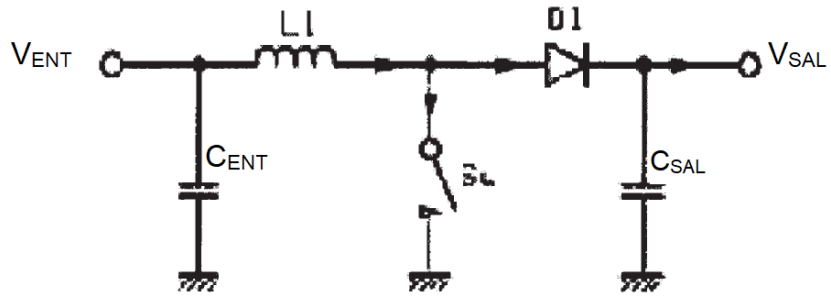


FIG. 20A
(TÉCNICA ANTERIOR)

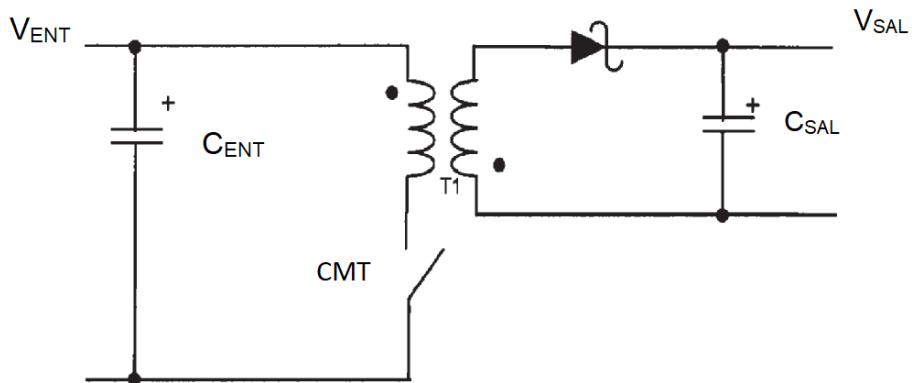


FIG. 20B
(TÉCNICA ANTERIOR)

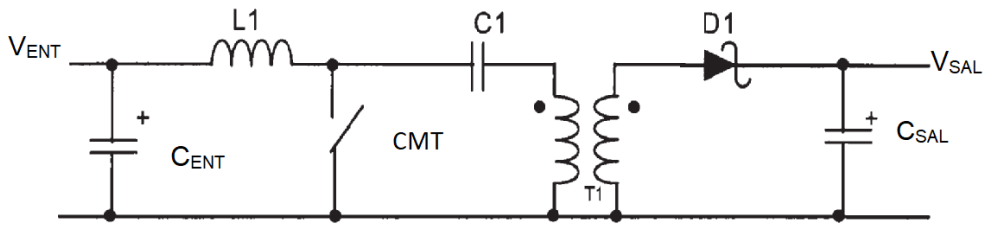


FIG. 20C
(TÉCNICA ANTERIOR)

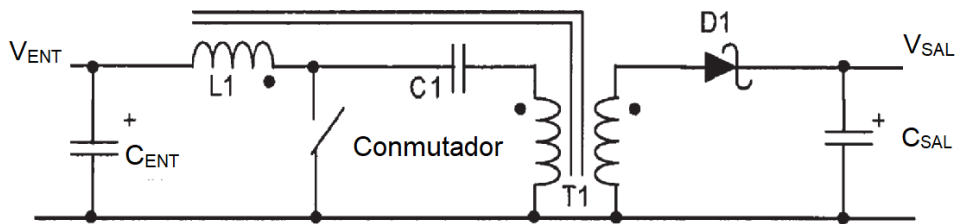


FIG. 20D
(TÉCNICA ANTERIOR)

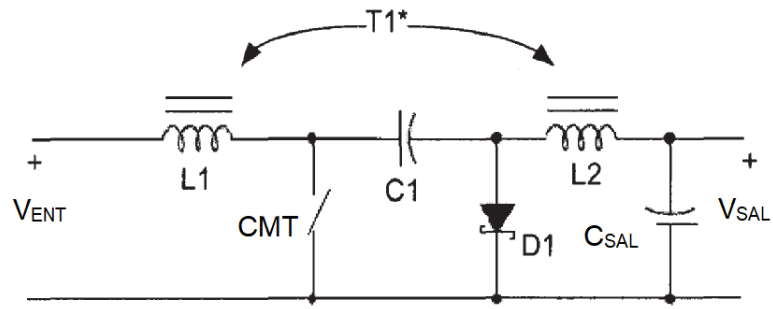


FIG. 20E
(TÉCNICA ANTERIOR)

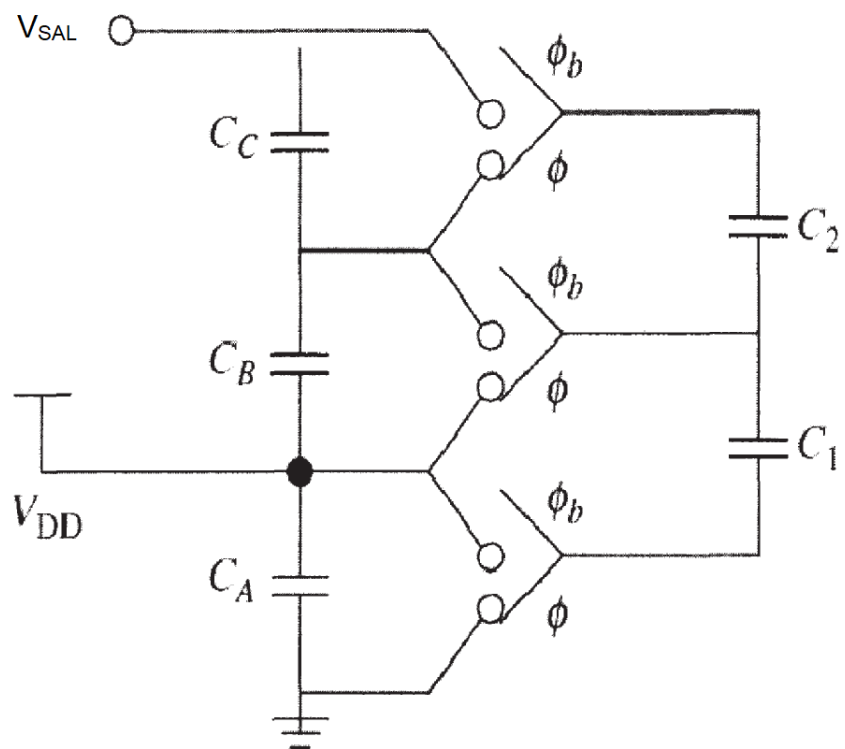


FIG. 20F
(TÉCNICA ANTERIOR)

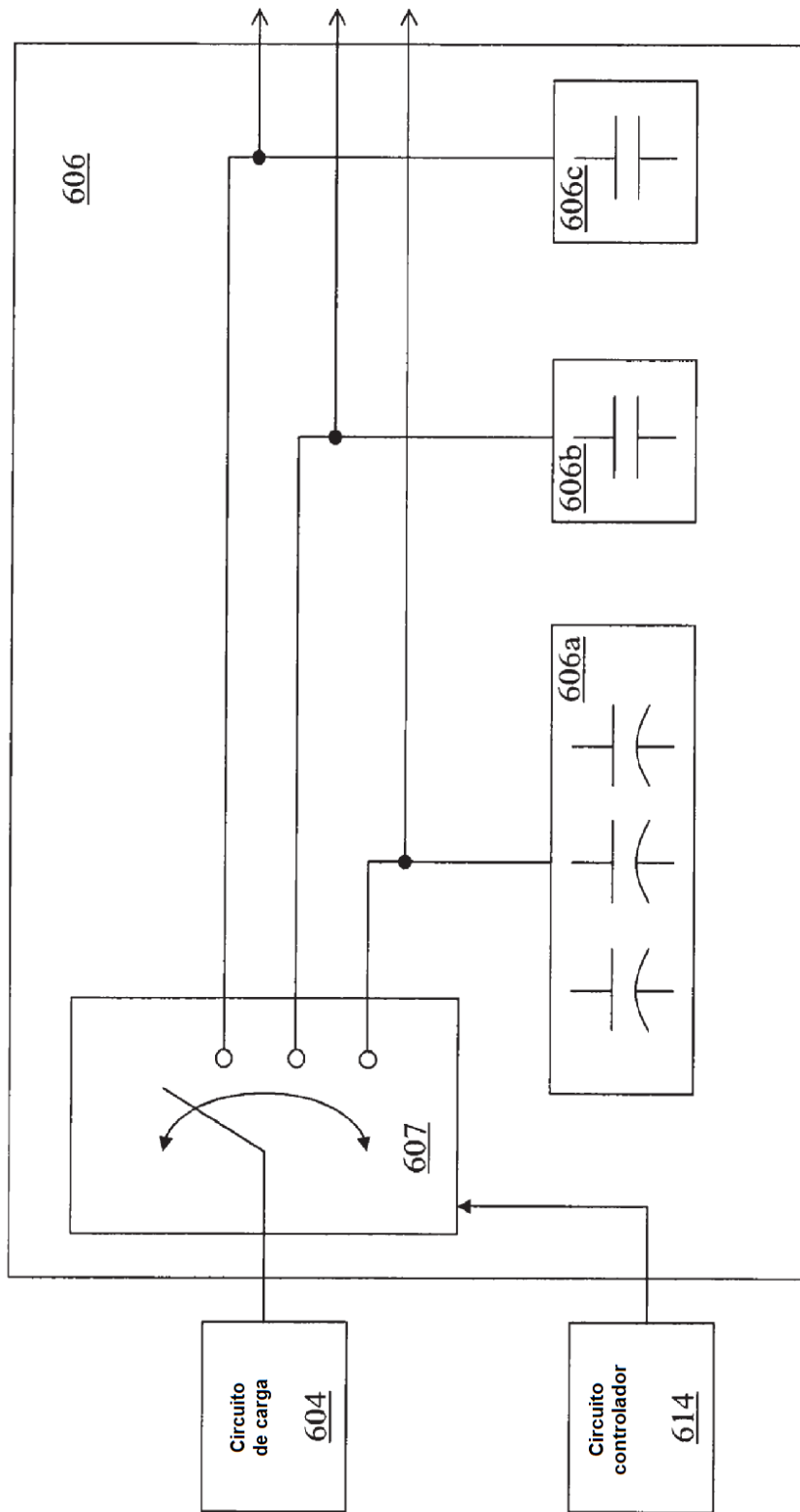


FIG. 20G

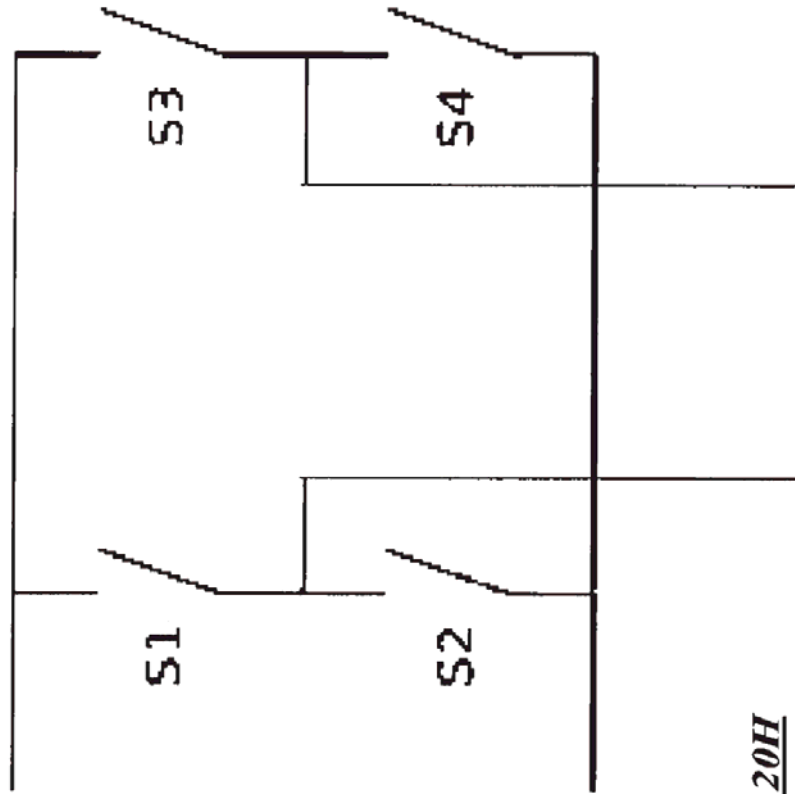
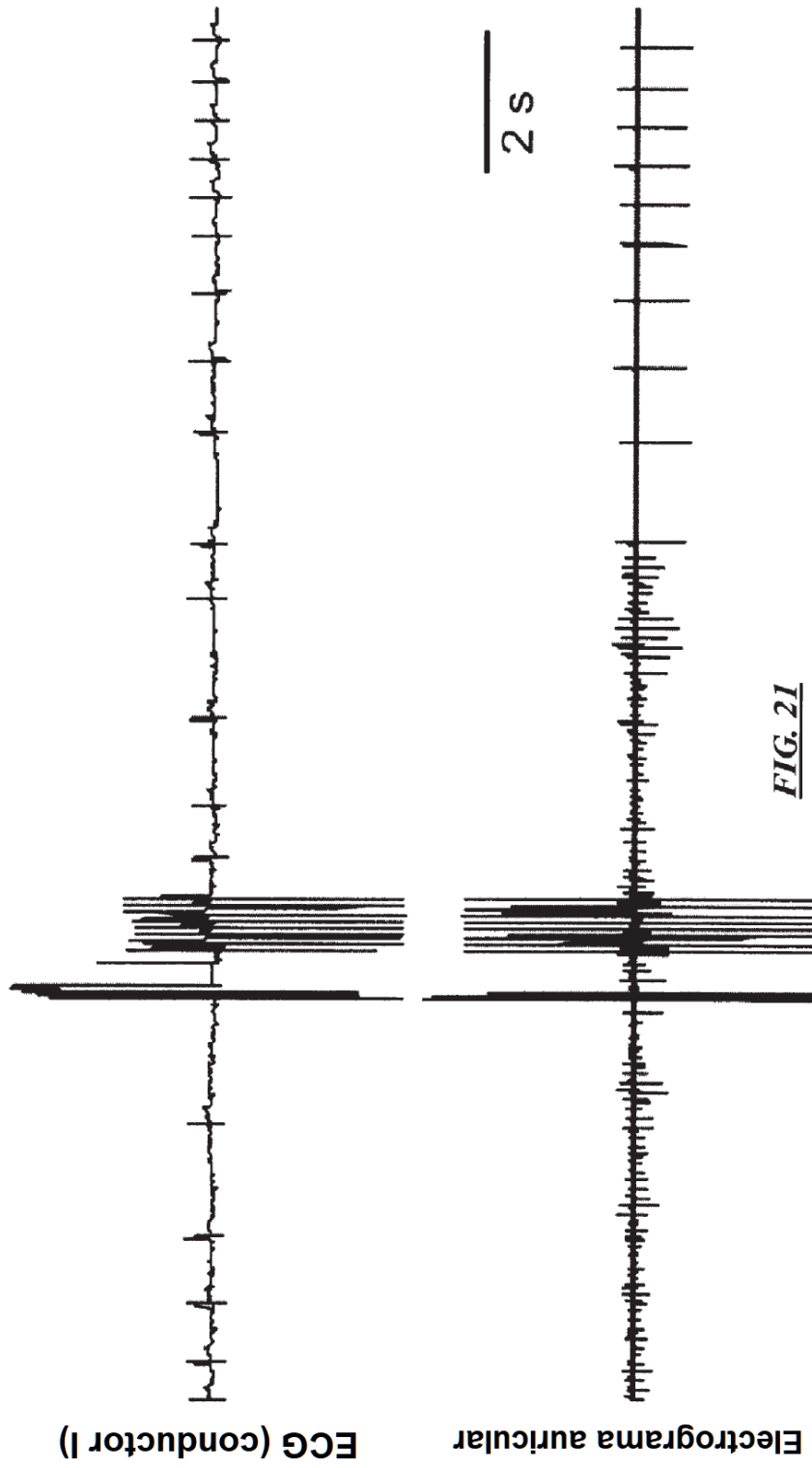


FIG. 20H



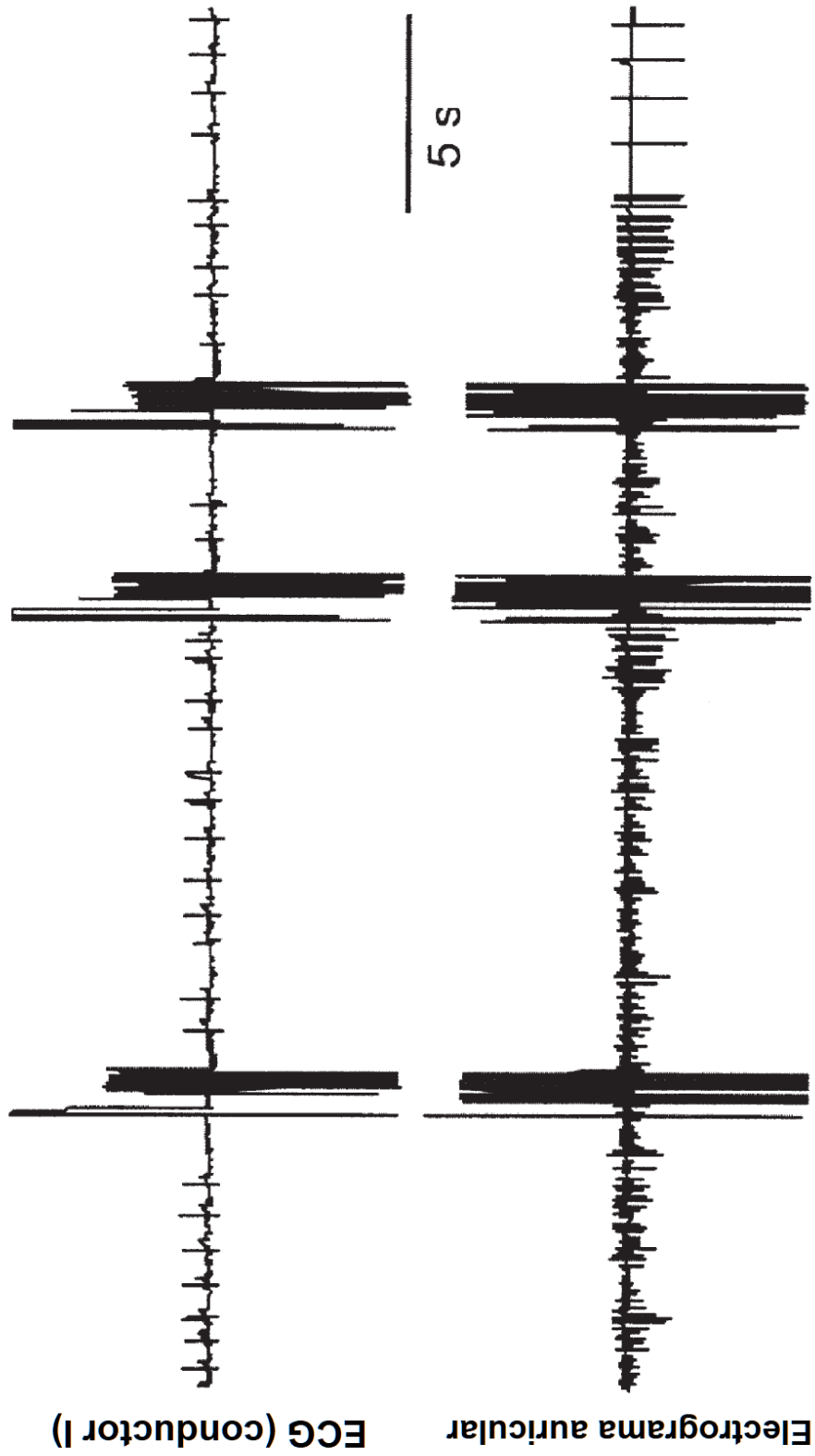


FIG. 22

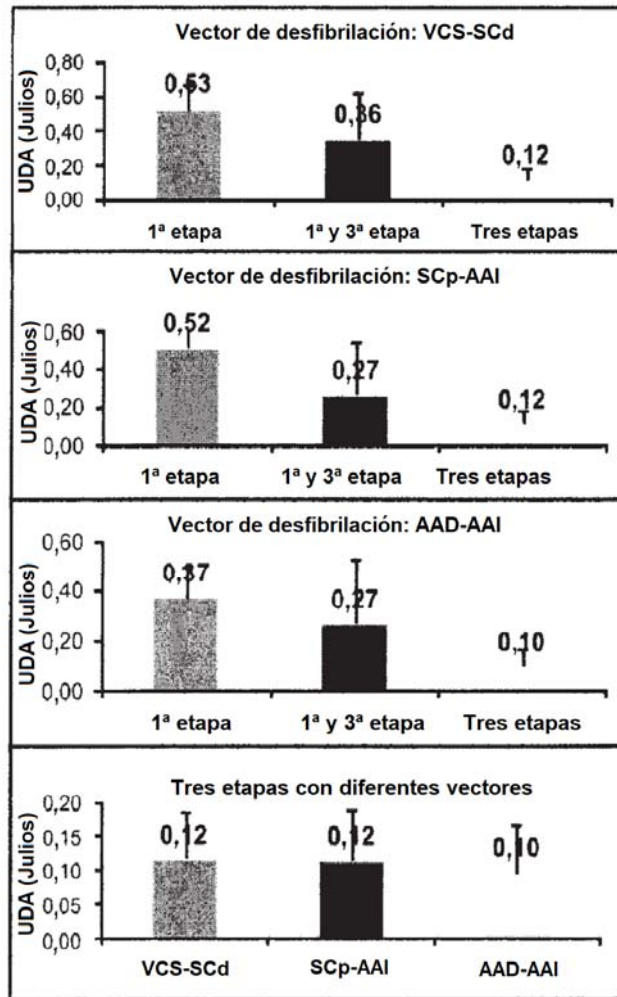


FIG. 23