

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 310**

51 Int. Cl.:

A61B 5/024 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 16168072 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3088041**

54 Título: **Dispositivo implantable para evaluar el control cardiovascular autónomo en un paciente que sufre una disfunción cardíaca crónica**

30 Prioridad:

07.12.2011 US 201113314133

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

21.06.2018

73 Titular/es:

**CYBERONICS, INC. (100.0%)
100 Cyberonics Boulevard
Houston TX 77058, US**

72 Inventor/es:

**LIBBUS, IMAD;
AMURTHUR, BADRI y
KENKNIGHT, BRUCE, H**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 673 310 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 implantable para evaluar el control cardiovascular autónomo en un paciente que sufre una disfunción cardíaca crónica

5

Campo técnico

Esta solicitud se refiere en general a una terapia de una disfunción cardíaca crónica y, en particular, a un dispositivo implantable para evaluar el control cardiovascular autónomo en un paciente que padece una disfunción cardíaca crónica.

10

Técnica anterior

La insuficiencia cardíaca congestiva es una afección médica crónica progresiva y físicamente debilitante en la que el corazón no puede suministrar suficiente flujo sanguíneo para satisfacer las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca congestiva es una forma de disfunción cardíaca crónica que afecta a casi cinco millones de personas cada año solo en los Estados Unidos y continúa siendo la principal causa de hospitalización para las personas mayores de 65 años. La insuficiencia cardíaca congestiva requiere atención médica oportuna.

15

Patológicamente, la insuficiencia cardíaca congestiva se caracteriza por un estado neuroexcitador elevado que se acompaña de una función arterial y barorreceptora alterada a nivel cardiopulmonar y una actividad reducida del nervio vago. La insuficiencia cardíaca congestiva empieza por una disfunción cardíaca que inicia activaciones compensatorias de los sistemas nervioso simpatoadrenal (simpático) y hormonal renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, estos dos mecanismos ayudan al corazón a compensar el deterioro de la función de bombeo. Con el tiempo, sin embargo, la activación simpática sobrecargada y el aumento de la frecuencia cardíaca promueven la disfunción y remodelación progresiva del ventrículo izquierdo y, en última instancia, presagian un resultado deficiente del paciente a largo plazo.

20

25

Anatómicamente, el corazón está innervado por nervios simpáticos y parasimpáticos que se originan a través del nervio vago y que surgen de las regiones cervical y torácica superior del cuerpo. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, aunque son aspectos diferenciados del sistema nervioso autónomo, interactúan dinámicamente a través de señales parcialmente moduladas por mensajeros secundarios AMPc y GMPc. En condiciones de equilibrio, cada sistema nervioso puede inhibir pre sinápticamente la activación del tráfico nervioso del otro sistema nervioso. Sin embargo, durante la insuficiencia cardíaca congestiva, el cuerpo sufre un desequilibrio autónomo de estos dos sistemas nerviosos, lo que conduce a una arritmogénesis cardíaca, un empeoramiento progresivo de la función cardíaca y una eventual mortalidad.

30

35

En la actualidad, el estándar de atención para el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica, tal como la insuficiencia cardíaca congestiva, incluye la prescripción de medicamentos y cambios obligatorios en la dieta y el estilo de vida del paciente, para contrarrestar la disfunción cardíaca. Estos medicamentos incluyen diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de aldosterona, que causan vasodilatación, reducen la secreción de vasopresina, reducen la producción y secreción de aldosterona, disminuyen la resistencia arteriolar, aumentan la capacidad venosa, aumentan el gasto, índice y volumen cardíaco, disminuyen la resistencia reno vascular, y causan un aumento de la natriuresis, entre otros efectos. La efectividad de estos medicamentos es paliativa, pero no curativa. Además, los pacientes suelen sufrir efectos secundarios y comorbilidades, tal como edema pulmonar, apnea del sueño e isquemia miocárdica. Es posible que se requiera una re-evaluación de la terapia farmacológica después de una crisis, y no se garantiza la eficacia continuada del fármaco ni la supervivencia del paciente.

40

45

Más recientemente, la terapia de re-sincronización cardíaca está disponible para pacientes que presentan un deterioro de la función sistólica, tal como la causada por un retraso de la conducción intra-ventricular o un bloqueo de la rama del haz de his que obliga a los ventrículos del corazón a contraerse de manera asincrónica. Típicamente, los dispositivos de terapia de re-sincronización cardíaca implantables usan un conjunto de cables bi-ventriculares para estimular tanto el tabique ventricular como la pared lateral del ventrículo izquierdo. La terapia de re-sincronización cardíaca restablece el latido sincrónico del corazón a través del ritmo coordinado de ambos ventrículos. Sin embargo, la terapia de re-sincronización cardíaca solo es útil para tratar la disfunción sistólica y no está indicada en pacientes que presentan fracción de eyección preservada. Por lo tanto, la terapia de re-sincronización cardíaca se limita a pacientes que presentan un complejo QRS ancho y asincronía mecánica, mientras que los pacientes que presentan disfunción sistólica o fracción de eyección alterada y un QRS estrecho tienen opciones terapéuticas limitadas.

50

55

60

Los medicamentos y la terapia de re-sincronización cardíaca son solo soluciones parciales para controlar la disfunción cardíaca crónica, y se ha propuesto la estimulación neural como una forma alternativa de tratar afecciones de disfunción cardíaca crónica, tal como la insuficiencia cardíaca congestiva, corrigiendo el desequilibrio autónomo subyacente de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El corazón contiene un sistema nervioso

intrínseco que incluye neuronas aferentes sensoriales distribuidas espacialmente, que interconectan neuronas de circuitos locales, y neuronas eferentes adrenérgicas y colinérgicas motoras. Las estaciones celulares periféricas de estas neuronas se activan bajo la influencia tónica de la médula espinal y reflejos medulares y las catecolaminas circulantes para influir en regiones superpuestas del corazón. La supresión de la activación neural excesiva mediante la modulación eléctrica de fibras nerviosas vagales seleccionadas puede ayudar a mejorar la función mecánica del corazón, así como a reducir la propensión del sistema nervioso intrínseco del corazón a inducir arritmias auriculares durante el desequilibrio autónomo.

La estimulación eléctrica del nervio vago (VNS - *Electrical vagus nerve stimulation*) en la actualidad se usa clínicamente para el tratamiento de la epilepsia refractaria a fármacos y la depresión, y se está investigando para aplicaciones en la enfermedad de Alzheimer, ansiedad, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria y obesidad. En particular, la estimulación del nervio vago se ha propuesto como una terapia a largo plazo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, como se describe en *Sabbah et al., "Vagus Nerve Stimulation in Experimental Heart Failure," Heart Fail. Rev., 16: 171-178 (2011)*. El documento de *Sabbah* discute estudios caninos usando un dispositivo de estimulación vago, fabricado por *BioControl Medical Ltd., Yehud, Israel*, que incluye un generador de señales, un cable sensor ventricular derecho y un cable de estimulación de manguito del nervio vago derecho. Los cables sensores permiten que la estimulación del nervio vago derecho se sincronice con el ciclo cardíaco a través del control de la frecuencia cardíaca a demanda como respuesta. Se implantó quirúrgicamente un electrodo de manguito del nervio bipolar en el nervio vago derecho en la posición media cervical. La estimulación eléctrica al nervio vago cervical derecho fue suministrada solo cuando la frecuencia cardíaca aumentó más allá de un nivel preestablecido para reducir la frecuencia cardíaca basal en un diez por ciento. La auto-graduación usando el "modo de imán" fue impracticable ante el sujeto de prueba, un sujeto canino en este caso. Se proporcionó estimulación a un ritmo e intensidad de impulso con el fin de mantener la frecuencia cardíaca dentro de un intervalo deseado mediante la estimulación preferencial de fibras nerviosas eferentes que conducen al corazón mientras se bloqueaban los impulsos neuronales aferentes al cerebro. Se empleó un electrodo de manguito multi-contacto bipolar asimétrico para proporcionar inducción catódica de potenciales de acción mientras se aplicaban simultáneamente bloques anódicos asimétricos que se esperaba que condujeran a una activación preferencial, pero no exclusiva, de fibras eferentes vagales. Aunque fue eficaz para restablecer la sensibilidad baro-refleja y, en el modelo canino, aumentar significativamente la fracción de eyección ventricular izquierda y disminuir los volúmenes diastólico final y sistólico final del ventrículo izquierdo, no se abordó el restablecimiento del equilibrio autónomo.

Se describen otros usos de la estimulación eléctrica nerviosa para el tratamiento terapéutico de diversas afecciones fisiológicas. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.600.954, concedida el 29 de julio de 2003 a *Cohen et al.*, describe un procedimiento y aparato para el control selectivo de fibras nerviosas. Se aplica al menos un dispositivo de electrodo a un haz de nervios capaz, una vez activado, de generar potenciales de acción unidireccionales para su propagación a través de fibras sensoriales tanto de diámetro pequeño como de diámetro grande en el haz nervioso, y lejos del sistema nervioso central. El dispositivo es particularmente útil para reducir las sensaciones de dolor, tal como su propagación a través de las piernas y los brazos.

El documento US 2007/255320 A1 describe un neuro-estimulador del nervio vago que comprende un generador de pulsos y un sensor de frecuencia cardíaca. El documento US 2006/253161 A1 divulga un neuro-estimulador del nervio vago que comprende un generador de pulsos, unos electrodos helicoidales y un sensor de frecuencia cardíaca. El documento US 2008/183258 A1 también divulga el uso de electrodos helicoidales para la estimulación nerviosa. El documento WO 03/099377 A1 describe un aparato para tratar un sujeto que incluye un dispositivo de electrodo, adaptado para su acoplamiento a un nervio vago del sujeto, un sensor de frecuencia cardíaca, configurado para detectar una frecuencia cardíaca del sujeto y generar una señal de frecuencia cardíaca sensible a la misma.

La Patente de Estados Unidos N° 6.684.105, concedida el 27 de enero de 2004 a *Cohen et al.*, describe un aparato para el tratamiento de trastornos por medio de estimulación nerviosa unidireccional. Un aparato para tratar una afección específica incluye un conjunto de uno o más dispositivos de electrodo que se aplican a puntos seleccionados del sistema nervioso central o periférico del paciente. Para algunas aplicaciones, se aplica una señal a un nervio, tal como el nervio vago, para estimular las fibras eferentes y tratar los trastornos de la motilidad, o a una parte del nervio vago que inerva el estómago para producir una sensación de saciedad o hambre. Para otras aplicaciones, se aplica una señal al nervio vago para modular la actividad eléctrica en el cerebro y despertar a un paciente comatoso, o para tratar la epilepsia y trastornos del movimiento involuntario.

La patente de Estados Unidos N° 7.123.961, concedida el 17 de octubre de 2006 a *Kroll et al.*, divulga la estimulación de nervios autónomos. Se estimula un nervio autónomo para que afecte a la función cardíaca utilizando un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón por medio de tres cables adecuados para suministrar una estimulación multi-cámara y una terapia de choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en o cerca del corazón, o cerca de un nervio autónomo remoto con respecto al

corazón. Se suministra una potencia a los electrodos a un nivel de potencia establecido. La potencia se suministra a un nivel reducido si la función cardíaca se vio afectada.

5 La patente de los Estados Unidos N° 7.225.017, concedida el 29 de mayo de 2007 a *Shelchuk*, describe la terminación de taquicardia ventricular. Se suministra una estimulación de cardioversión al detectar una taquicardia ventricular. Se suministra un pulso de estimulación a un cable que tiene uno o más electrodos situados cerca de una vía parasimpática. Opcionalmente, el pulso de estimulación se suministra después de la inspiración o durante un período refractario para causar una liberación de acetilcolina.

10 La patente de los Estados Unidos N° 7.277.761, concedida el 2 de octubre de 2007 a *Shelchuk*, describe la estimulación vagal para mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca o con insuficiencia cardíaca congestiva. Se estimula un nervio autónomo para que afecte a la función cardíaca utilizando un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón por medio de tres cables adecuados para suministrar estimulación multi-cámara y terapia de choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en o cerca del corazón, o cerca de un nervio autónomo remoto con respecto al corazón. Se detecta una necesidad de aumento del gasto cardíaco y se suministra un pulso de estimulación a través de un electrodo, por ejemplo, próximo al tronco o rama vago simpática izquierda para estimular, de este modo, un nervio parasimpático. Si la estimulación ha causado un aumento suficiente en el gasto cardíaco, se puede iniciar un ritmo ventricular a una frecuencia reducida apropiada.

20 La Patente de Estados Unidos N° 7.295.881, concedida el 13 de noviembre de 2007 a *Cohen et al.*, describe la activación, inhibición y monitorización del potencial de acción específico de una rama nerviosa. Dos configuraciones de electrodos, preferiblemente unidireccionales, flanquean una unión nerviosa de la que sale una rama nerviosa preseleccionada, proximal y distalmente en relación a la unión, con respecto al cerebro. Se puede usar la estimulación selectiva de la rama nerviosa junto con la estimulación específica de la rama nerviosa para conseguir la estimulación selectiva de un intervalo específico de diámetros de fibra, sustancialmente restringido a una rama nerviosa preseleccionada, que incluye el control de la frecuencia cardíaca, en la que puede ser deseable la activación de solo fibras nerviosas vagales B en el corazón, y fibras nerviosas no vagales A que inervan otros músculos.

30 La patente de Estados Unidos N° 7.778.703, concedida el 17 de agosto de 2010 a *Gross et al.*, describe la estimulación selectiva de una fibra nerviosa para tratar afecciones cardíacas. Un dispositivo de electrodo está adaptado para acoplarse a un nervio vago de un sujeto y una unidad de control controla el dispositivo de electrodo aplicando al nervio vago una corriente de estimulación y también una corriente inhibitoria, que son capaces respectivamente de inducir potenciales de acción en una dirección terapéutica en un primer conjunto y en un segundo conjunto de fibras nerviosas del nervio vago y de inhibir potenciales de acción en la dirección terapéutica solo en el segundo conjunto de fibras nerviosas. Las fibras nerviosas del segundo conjunto tienen diámetros más grandes que las fibras nerviosas del primer conjunto. La unidad de control normalmente controla el dispositivo de electrodo para aplicar señales al nervio vago para inducir la propagación de potenciales de acción eferentes hacia el corazón y suprimir potenciales de acción aferentes inducidos artificialmente hacia el cerebro.

45 La Patente de Estados Unidos N° 7.813.805, concedida el 12 de octubre de 2010 a *Farazi*, y la Patente de Estados Unidos N° 7.869.869, concedida el 11 de enero de 2011 a *Farazi*, describen la estimulación del nervio vago en un umbral sub-cardíaco. Un estimulador de nervio vago está configurado para generar pulsos eléctricos por debajo de un umbral cardíaco del corazón, que son transmitidos a un nervio vago, a fin de inhibir o reducir una lesión debida a isquemia. El umbral cardíaco es un umbral para la energía suministrada al corazón por encima de la cual hay una disminución de la frecuencia cardíaca o de la velocidad de conducción. En funcionamiento, el estimulador de nervio vago genera pulsos eléctricos por debajo del umbral cardíaco, de modo que la frecuencia cardíaca no se ve afectada.

50 Finalmente, la patente de los Estados Unidos N° 7.885.709, concedida el 8 de febrero de 2011 a *Ben-David*, describe la estimulación nerviosa para tratar trastornos. Una unidad de control se puede configurar para controlar un dispositivo de electrodo para estimular el nervio vago, a fin de modificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, o para reducir la frecuencia cardíaca, mediante la supresión del sistema adrenérgico (simpático). La estimulación vagal reduce la liberación de catecolaminas en el corazón, lo que reduce el tono adrenérgico en su origen. Para algunas aplicaciones, la unidad de control sincroniza la estimulación con el ciclo cardíaco del sujeto, mientras que para otras aplicaciones, la estimulación se puede aplicar, por ejemplo, en una serie de pulsos. Para reducir la frecuencia cardíaca, la estimulación se aplica utilizando una frecuencia cardíaca objetivo inferior a la frecuencia cardíaca media normal del sujeto.

60 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de un enfoque para tratar terapéuticamente la disfunción cardíaca crónica, que incluye insuficiencia cardiaca congestiva, a través de una forma de estimulación eléctrica del nervio

vago cervical para confirmar el control cardiovascular pre-terapéutico y posteriormente restablecer el equilibrio autónomo.

Resumen

5 Una activación sostenida excesiva del sistema nervioso simpático tiene un efecto perjudicial en el rendimiento cardíaco a largo plazo y, en última instancia, en la supervivencia de pacientes con disfunción cardíaca crónica. Una estimulación neural bidireccional aferente y eferente a través del nervio vago puede restablecer de forma beneficiosa el equilibrio autónomo y mejorar el resultado a largo plazo del paciente. El suministro de estímulos se puede proporcionar a través de un neuro-estimulador vagal según una programación especificada en unos parámetros de estimulación almacenados o en base a unos iniciadores de terapia basados en sensores proporcionados por medio de un sensor integrado de frecuencia cardíaca.

15 Un ejemplo proporciona un neuro-estimulador del nervio vago para evaluar el control cardiovascular autónomo. Un neuro-estimulador implantable incluye un generador de pulsos configurado para controlar la estimulación eléctrica terapéutica ajustada para restablecer el equilibrio autónomo a través de pulsos eléctricos suministrados continuamente y periódicamente en ambas direcciones aferente y eferente del nervio vago cervical a través de un par de electrodos helicoidales a través de un cable de terapia de estimulación nerviosa acoplado eléctricamente. El neuro-estimulador implantable también incluye un sensor de frecuencia cardíaca sin cables configurado para monitorizar continuamente la frecuencia cardíaca frente a una frecuencia cardíaca basal almacenada.

20 Un ejemplo adicional proporciona un dispositivo implantable para evaluar el control cardiovascular autónomo. Un dispositivo neuro-estimulador implantable incluye un generador de pulsos configurado para suministrar una estimulación eléctrica terapéutica tanto aferente como eferente a un nervio vago cervical en ciclos alternantes continuos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos. Un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical está acoplado eléctricamente al generador de pulsos y termina con un par de electrodos helicoidales a través de los cuales se suministra la estimulación eléctrica terapéutica al nervio vago cervical. Un sensor integrado de frecuencia cardíaca sin cable configurado para monitorizar continuamente la frecuencia cardíaca frente a una frecuencia cardíaca basal almacenada en una memoria del generador de pulsos.

30 Otro ejemplo adicional proporciona un dispositivo implantable para evaluar el control cardiovascular autónomo en un paciente que padece una disfunción cardíaca crónica. Un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical incluye un par de electrodos helicoidales configurados para ajustarse a un diámetro externo de una vaina del nervio vago cervical de un paciente y un conjunto de pines de conexión conectados eléctricamente a los electrodos helicoidales por medio de un cuerpo de cable eléctrico aislado. Un neuro-estimulador es alimentado por una batería primaria y está encerrado en una carcasa sellada herméticamente. El neuro-estimulador incluye un receptáculo eléctrico incluido en una superficie exterior de la carcasa en el que los pines de conexión están acoplados eléctricamente y de forma segura. El neuro-estimulador también incluye un generador de pulsos configurado para estimular terapéuticamente el nervio vago cervical a través de los electrodos helicoidales en ciclos alternantes de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos que se ajustan tanto para activar eferentemente el sistema nervioso intrínseco del corazón como para activar los reflejos centrales del paciente activando potenciales de acción bidireccionales. El neuro-estimulador incluye además una memoria grabable dentro de la cual se almacena una frecuencia cardíaca basal para el paciente antes del inicio de la terapia de estimulación. Finalmente, el neuro-estimulador incluye un sensor integrado de frecuencia cardíaca sin cable configurado para monitorizar continuamente la frecuencia cardíaca del paciente según la frecuencia cardíaca basal.

45 Restableciendo el equilibrio autónomo, la estimulación eléctrica terapéutica del nervio vago opera de forma aguda para disminuir la frecuencia cardíaca, aumentar la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el flujo coronario, reducir la carga de trabajo cardíaca a través de vasodilatación y mejorar la relajación del ventrículo izquierdo. A largo plazo, la estimulación eléctrica del nervio vago proporciona los beneficios crónicos de la disminución de la producción negativa de citocinas, el aumento de la sensibilidad baro-refleja, el aumento de la eficiencia del intercambio gaseoso en la respiración, la expresión genética favorable, la regulación descendiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los efectos anti-aritmico, anti-apoptótico y antiinflamatorio reductor de ectopía.

55 Formas de realización de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la que se describen formas de realización a modo de ilustración del mejor modo contemplado para realizar la invención. Como se entenderá, la invención es capaz de otras formas de realización diferentes y sus detalles diversos son susceptibles de modificaciones en diversos aspectos obvios, todo ello sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención. En consecuencia, los dibujos y la descripción detallada deben considerarse como de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

60 La invención se define en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se definen aspectos y formas de realización adicionales. Los aspectos, formas de realización y ejemplos de la presente divulgación que no caen

dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y solo se proporcionan con fines ilustrativos.

Descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo implantable de estimulación del vago en un paciente masculino, de acuerdo con una forma de realización. La figura 2 es un diagrama que muestra el neuro-estimulador implantable y el cable de terapia de estimulación de la figura 1 con el cable de terapia desconectado.
- 10 La figura 3 es un diagrama que muestra un programador externo para uso con el neuro-estimulador implantable de la figura 1.
- La figura 4 es un diagrama que muestra los electrodos helicoidales proporcionados como en el cable de terapia de estimulación de la figura 2 en su lugar en un nervio vago in situ.
- La figura 5 es un gráfico que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica objetivo y el alcance de los posibles efectos secundarios resultantes del uso del neuro-estimulador implantable de la figura 1.
- 15 La figura 6 es un gráfico que muestra, a modo de ejemplo, el intervalo de ciclo de operación óptimo basado en la intersección representada en la figura 5.
- La figura 7 es un diagrama de tiempos que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de estimulación eléctrica del nervio vago tal como proporcionados por el neuro-estimulador implantable de la figura 1.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

El sistema nervioso simpático afecta a la fisiología cardiovascular en una respuesta neurológica de "todo o nada", mientras que el sistema nervioso parasimpático modula selectivamente regiones específicas del corazón en diversos niveles de activación. A través de estos dos sistemas nerviosos, el sistema nervioso autónomo controla directamente el corazón afectando a la conducción, la refractariedad, la formación de impulsos y las propiedades electrofisiológicas del tejido cardíaco e influyendo indirectamente en la homodinámica, flujo sanguíneo y metabolismo del corazón, además de ejercer el control sobre otras funciones corporales que dependen del corazón.

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático interactúan dinámicamente por medio de señales moduladas parcialmente por los mensajeros secundarios cAMP y cGMP para influir pre-sinápticamente en la activación del tráfico nervioso entre uno y otro. Cambios en un sistema nervioso pueden afectar indirectamente a la activación nerviosa del otro. Por ejemplo, durante un desequilibrio autónomo, aumenta la actividad neuronal simpática mientras que desaparece la activación vagal cardíaca, y por lo tanto la inervación simpática. En vista de su influencia colaborativa sobre la función cardíaca, el restablecimiento del equilibrio autónomo entre estos sistemas nerviosos es crucial para controlar la disfunción cardíaca crónica.

La alteración terapéutica convencional de la activación eferente vagal cardíaca a través de estimulación eléctrica de las fibras del nervio vago simpático puede producir bradicardia beneficiosa y modificar la función contráctil auricular y ventricular. Sin embargo, dicho objetivo que incluye solo los nervios eferentes del sistema nervioso simpático es clínicamente insuficiente para restablecer el equilibrio autónomo, ya que cualquier efecto en la activación parasimpática simplemente se produce debido a la incorporación incidental de fibras nerviosas parasimpáticas. Por el contrario, la propagación de potenciales de acción bidireccionales a través de fibras nerviosas aferentes y eferentes parasimpáticas en el nervio vago como resultado de la estimulación neuronal involucra componentes de control reflejo tanto cardíaco como medular y sirve para restablecer directamente el equilibrio autónomo mediante la participación de ambos componentes de ambos sistemas nerviosos. Además, muchos de los enfoques convencionales de estimulación eléctrica del nervio vago monitorizan la frecuencia cardíaca a través de un cable intra-cardíaco, implantado normalmente en el ventrículo derecho y adaptado a partir de cables sensores utilizados en marcapasos y desfibriladores. La implantación de estos cables es quirúrgicamente compleja y aumenta el riesgo de lesión del paciente y de complicaciones post operatorias.

Un estimulador del nervio vago implantable con sensor integrado de frecuencia cardíaca, tal como el usado para tratar la epilepsia y la depresión refractarias al fármaco, se puede adaptar para usar en el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica a través de la estimulación vagal bidireccional terapéutica. Además, un sensor integrado de frecuencia cardíaca puede permitir que se determine la frecuencia cardíaca del paciente antes del inicio de la administración de la terapia, o se puede proporcionar la frecuencia cardíaca al estimulador desde una fuente externa. La figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo implantable de estimulación del nervio vago 11 en un paciente masculino 10. La estimulación eléctrica del nervio vago proporcionada a través del dispositivo de estimulación 11 opera bajo diversos mecanismos de acción. Estos mecanismos incluyen aumentar el flujo parasimpático de salida e inhibir los efectos simpáticos bloqueando la liberación de norepinefrina. Lo que es más importante, la estimulación eléctrica del nervio vago desencadena la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica, que tiene efectos beneficiosos antiinflamatorios anti-arrítmicos, anti-apoptóticos y reductores de la ectopia.

El dispositivo implantable de estimulación del nervio vago 11 incluye tres componentes principales, un neuro-estimulador implantable 12, un cable de terapia 13 y unos electrodos helicoidales 14. Además, la operación del neuro-estimulador 12 se puede verificar, descargar, diagnosticar y programar a distancia de forma remota por parte de profesionales de la salud usando un programador externo (tal y como se describe más adelante con referencia a la FIGURA 3). El dispositivo implantable de estimulación del nervio vago 11 y el programador externo forman en conjunto un sistema de administración terapéutica de estimulación eléctrica del nervio vago.

El neuro-estimulador 12 se implanta en la región pectoral derecha o izquierda del paciente generalmente en el mismo lado del cuerpo del paciente que el nervio vago 15, 16 a estimular. Se forma una bolsa subcutánea en la región sub-clavicular en la que se coloca el neuro-estimulador 12. Los electrodos helicoidales 14 generalmente se implantan en el nervio vago 15, 16 aproximadamente a mitad de camino entre la clavícula 19a-b y el proceso mastoideo. El cable de terapia 13 y los electrodos helicoidales 14 se implantan primero exponiendo la vaina carotídea y el nervio vago elegido 15, 16 a través de una incisión latero-cervical en el lado ipsilateral del cuello del paciente 18. Los electrodos helicoidales 14 se colocan entonces sobre la vaina del nervio expuesto y se fijan. Se forma un túnel subcutáneo entre los respectivos puntos de implantación del neuro-estimulador 12 y los electrodos helicoidales 14, a través del cual el cable de terapia 13 discurre hacia el neuro-estimulador 12 y se conecta de forma segura.

Anatómicamente, el nervio vago incluye un par de haces de fibras nerviosas 15, 16 que discurren lateralmente a través del cuello, tórax y abdomen, e inervan distalmente el corazón 17 y otros órganos principales y tejido corporal. El dispositivo de estimulación 11 estimula bidireccionalmente el nervio vago 15, 16 por medio de la aplicación de estímulos eléctricos continuos y periódicos. Tanto las fibras nerviosas simpáticas como las parasimpáticas se estimulan a través de los electrodos helicoidales 14 del dispositivo de estimulación 11. La estimulación del nervio vago cervical produce como resultado la propagación de potenciales de acción tanto en la dirección aferente como la eferente desde el punto de estimulación. Los potenciales de acción aferentes se propagan hacia el origen del sistema nervioso parasimpático en la médula del núcleo ambiguo, núcleo del tracto solitario y núcleo motor dorsal, así como hacia el origen del sistema nervioso simpático en la columna celular intermedia lateral de la médula espinal.

Los potenciales de acción eferentes se propagan hacia el corazón para inervar los componentes del sistema nervioso intrínseco del corazón. Intra-cardialmente, el sistema nervioso cardíaco se concibe como dos ramas principales de flujo de salida que ejercen un control recíproco sobre los índices cardíacos bajo la influencia exclusiva del comando neuronal central. Las ramas de flujo de salida regulan respectivamente la actividad neuronal pre-ganglionar adrenérgica (simpática) y colinérgica (parasimpática). La inervación del corazón 17 se regionaliza y muestra un alto grado de asimetría. Dentro del corazón 17, la mayor concentración de nervios vagales se encuentra primero en el nódulo sinusal y luego en el nódulo atrio-ventricular. Los eferentes cardíacos del nervio vago izquierdo 15 regulan la contractilidad cardíaca a través de su influencia sobre la conducción en el nódulo atrio-ventricular (AV). Los eferentes cardíacos del nervio vago derecho 16 afectan a la automaticidad del nódulo sinusal y regulan la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, la estimulación vagal cervical del lado derecho tiende a producir bradicardia sinusal, mientras que la estimulación vagal cervical del lado izquierdo tiende a producir bloqueo del nódulo atrio-ventricular.

El nervio vago izquierdo o derecho 15, 16 puede ser estimulado por el dispositivo de estimulación 11, aunque se prefiere la estimulación del nervio vago izquierdo 15 porque es menos probable que la estimulación del nervio vago izquierdo 15 sea arritmogénica. El nervio vago izquierdo 15 tiene menos proyecciones al nódulo sino-auricular y, por lo tanto, es menos probable que reduzca severamente la frecuencia cardíaca. La estimulación eléctrica del nervio vago izquierdo aumenta el tiempo de conducción del nódulo atrio-ventricular y el periodo refractario. En su forma actual, la estimulación eléctrica del nervio vago provoca la activación bidireccional de fibras nerviosas tanto aferentes como eferentes. El equilibrio entre la consecución de los beneficios terapéuticos (aferentes) y los efectos secundarios (eferentes) es determinado en gran medida por las diferencias de umbral entre la activación de las diferentes fibras del nervio vago.

La terapia de estimulación eléctrica del nervio vago se suministra de manera autónoma al nervio vago del paciente 15, 16 a través de tres componentes implantados, un neuro-estimulador 12, un cable de terapia 13 y unos electrodos helicoidales 14. La FIGURA 2 es un diagrama que muestra el neuro-estimulador implantable 12 y el cable de terapia de estimulación 13 de la FIGURA 1 con el cable de terapia desconectado 20. En un ejemplo, el neuro-estimulador 12 se puede adaptar a partir de un generador de estimulación eléctrica del nervio vago Modelo *Therapy AspireSR* 106, fabricado y comercializado por *Cyberonics, Inc., Houston, TX*, aunque también se pueden utilizar otros fabricantes y tipos de neuro-estimuladores de estimulación eléctrica del nervio vago implantables con un receptáculo de un solo pin con sensores integrados de frecuencia cardíaca sin cable. El cable de terapia de estimulación 13 y los electrodos helicoidales 14 se fabrican generalmente como un conjunto/kit combinado y se pueden adaptar a partir de un cable Modelo 302, un cable Modelo *PerenniaDURA* 303 o un cable Modelo *PerenniaFLEX* 304, todos los cuales también son fabricados y comercializados por *Cyberonics, Inc.*, en dos tamaños en base al diámetro interno del electrodo

helicoidal, aunque también se podrían utilizar otros fabricantes y tipos de cables y electrodos de terapia con receptáculo de un solo pin compatibles.

El neuro-estimulador 12 proporciona ciclos continuos alternantes de ON-OFF (encendido-apagado) de la estimulación vagal que, cuando se aplican al nervio vago a través de los electrodos 14, producen potenciales de acción en los nervios subyacentes que se propagan bidireccionalmente; los potenciales de acción de propagación aferente activan los puntos medulares medios responsables del control reflejo central y los potenciales de acción de propagación eferente activan el sistema nervioso intrínseco del corazón. Las neuronas motoras cardíacas, cuando se activan, influyen en la frecuencia cardíaca, la conducción nodular atrio-ventricular y la inotropía auricular y ventricular, lo que proporciona efectos terapéuticos en la disfunción cardíaca crónica. Además, los ciclos alternantes se pueden ajustar para activar la respuesta parasimpática fásica en el nervio vago 15, 16 estimulada por el tono vagal de modulación bidireccional.

El neuro-estimulador 12 incluye un generador de pulsos eléctricos que controla la estimulación eléctrica terapéutica, que se ajusta para restablecer el equilibrio autónomo, a través de impulsos eléctricos que se administran de manera continua y periódica en ambas direcciones aferente y eferente del nervio vago 15, 16. El neuro-estimulador 12 está encerrado en una carcasa cerrada herméticamente 21 construida de un material bio-compatible, de implantación segura, tal como el titanio. La carcasa 21 contiene una circuitería electrónica 22 alimentada por una batería primaria 23, tal como una batería de mono-fluoruro de carbono y litio. La circuitería electrónica 22 se implementa utilizando circuitos integrados de semiconductores de óxido metálico complementarios que incluyen un microprocesador que ejecuta un programa de control de acuerdo con los parámetros de estimulación almacenados según se han programado en el neuro-estimulador 12; un regulador de voltaje que regula la potencia del sistema; circuitos de lógica y control, que incluyen una memoria grabable 29 dentro de la cual se almacenan los parámetros de estimulación, que controlan la función general del generador de pulsos, reciben e implementan comandos de programación procedentes del programador externo u otra fuente externa, y recopilan y almacenan información telemétrica, procesan inputs sensoriales, y controlan los outputs de terapias programadas y sensoriales; un transceptor que se comunica de forma remota con el programador externo usando señales de radio frecuencia; una antena, que recibe instrucciones de programación y transmite la información de telemetría al programador externo; y un conmutador Reed 30 que proporciona un mecanismo accionable de forma manual para colocar el neuro-estimulador en un modo de estimulación bajo demanda o para inhibir la estimulación, también conocido como "modo de imán". Otros circuitos y componentes electrónicos, tales como un sensor integrado de frecuencia cardíaca, son posibles.

El neuro-estimulador 12 suministra estimulación eléctrica del nervio vago bajo control de la circuitería electrónica 22, en particular la circuitería lógica y de control, que controla la administración de estímulos según una programación especificada en los parámetros de estimulación almacenados, en base a iniciadores de terapia basados en sensores (tal y como se describe adicionalmente más adelante) o bajo demanda en respuesta al modo de imán, una instrucción de varita de programación u otra fuente externa. Los parámetros de estimulación almacenados son programables (tal y como se describe con más detalle a continuación con referencia a la FIGURA 7). Además, los conjuntos de parámetros de estimulación pre-seleccionados se pueden proporcionar a los médicos a través del programador externo y se pueden ajustar a los requisitos fisiológicos del paciente antes de su programación en el neuro-estimulador 12, tal y como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos asignada comúnmente, titulada *"Computer-Implemented System and Method for Selecting Therapy Profiles of Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction,"* N° de serie 13/314.138, presentada el 7 de diciembre de 2011, y publicada como US 2013/0158618 A1. El paciente 10 puede usar el modo de imán para ejercer un control manual bajo demanda sobre la administración de la terapia y graduación del neuro-estimulador, tal y como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos asignada comúnmente, titulada *"Implantable Device for Facilitating Control of Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction,"* Número de Serie 13/314.130, presentada el 7 de diciembre de 2011, y publicada como US2013/0158622 A1. Los parámetros de estimulación también incluyen los niveles de estimulación para los potenciales de acción bidireccionales.

Externamente, el neuro-estimulador 12 incluye un cabezal 24 para recibir y conectarse de forma segura al cable de terapia 13. En un ejemplo, el cabezal 24 encierra un receptáculo 25 en el que se puede recibir un solo pin para el cable de terapia 13, aunque también se podrían proporcionar dos o más receptáculos, junto con la circuitería electrónica adicional requerida 22. El cabezal 24 incluye internamente un bloque conector de cable (no mostrado) y un conjunto de tornillos de fijación 26.

El cable de terapia 13 suministra una señal eléctrica desde el neuro-estimulador 12 al nervio vago 15, 16 a través de los electrodos helicoidales 14. En un extremo proximal, el cable de terapia 13 tiene un conector de cable 27 que pasa de un cuerpo de cable eléctrico aislado a un pin de conexión de metal 28. Durante la implantación, el pin de conexión 28 es guiado a través del receptáculo 25 dentro del cabezal 24 y sujetado de forma segura en su sitio usando los tornillos de fijación 26 para acoplar eléctricamente el cable de terapia 13 al neuro-estimulador 12. En un

extremo distal, el cable de terapia 13 termina con el electrodo helicoidal 14, que se bifurca en un par de electrodos anódico y catódico 62 (tal y como se describe adicionalmente a continuación con referencia a la FIGURA 4). En un ejemplo, el conector de cable 27 se fabrica usando silicona y el pin de conexión 28 está hecho de acero inoxidable, aunque también se podrían usar otros materiales adecuados. El cuerpo de cable aislado 13 utiliza un material conductor de aleación aislado con silicona.

La carcasa 21 también contiene un sensor de frecuencia cardíaca 31 que está interconectado eléctricamente con la circuitería lógica y de control, que recibe la frecuencia cardíaca detectada del paciente como inputs sensoriales. El sensor de frecuencia cardíaca 31 monitoriza la frecuencia cardíaca usando un electrodo de tipo ECG. A través del electrodo, se puede detectar el latido del corazón del paciente detectando la despolarización ventricular. En un ejemplo adicional, se puede usar una pluralidad de electrodos para detectar los diferenciales de voltaje entre los pares de electrodos, que se pueden procesar por señal y se pueden combinar en forma de otras medidas fisiológicas cardíacas, por ejemplo, complejos P, QRS y T. Estos artefactos cardíacos se pueden usar para derivar otras medidas fisiológicas y diagnosticar trastornos e indicios de ritmo anormal, incluyendo apnea del sueño, índice de hipopnea, disautonomias (síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), síncope vaso-vagal, taquicardia sinusal inapropiada (IST) y similares), y detección de arritmias (fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco, etc.). Otros usos directos e indirectos del sensor de frecuencia cardíaca 31 son posibles. En un ejemplo, el sensor de frecuencia cardíaca 31 se puede ajustar para sensibilidad y es capaz de detectar latidos cardíacos en el intervalo de 20 a 240 lpm. Son posibles otros niveles e intervalos de sensibilidad a latidos del corazón.

Antes del inicio de la graduación y eventual estimulación terapéutica, el neuro-estimulador 12 permanece inactivo, aunque el período de tiempo entre la implantación y el inicio de la terapia proporciona una oportunidad de monitorizar pasivamente la frecuencia cardíaca u otra fisiología del paciente, dependiendo de las capacidades del neuro-estimulador. 12. Ordinariamente, el sensor de frecuencia cardíaca 31 proporciona la frecuencia cardíaca detectada al circuito lógico y de control como inputs sensoriales, que se pueden almacenar como datos en la memoria grabable 29. En la detección antes del inicio de la terapia, los inputs sensoriales del sensor de frecuencia cardíaca 31 se pueden usar como frecuencia cardíaca basal (de referencia), que refleja la condición pre-terapéutica del control cardiovascular del paciente. La frecuencia cardíaca detectada se puede elegir como una medición directa de la frecuencia cardíaca, o tomando estadísticamente una frecuencia cardíaca promedio, mínima, máxima o media a lo largo del tiempo. Son posibles otras formas de determinar una frecuencia cardíaca basal (de referencia) mediante el uso del sensor de frecuencia cardíaca 31 u otras fuentes o dispositivos de inputs sensoriales integrados en el neuro-estimulador 12.

Una vez que se ha iniciado la terapia, los inputs sensoriales del sensor de frecuencia cardíaca 31 sirven como iniciadores de la terapia con base sensorial para graduar de forma autónoma la administración de la estimulación eléctrica del nervio vago según la frecuencia cardíaca basal (o de referencia). El circuito lógico y de control puede determinar si se debe ajustar o se debe inhibir la estimulación. Alternativamente, la frecuencia cardíaca basal se puede programar en el neuro-estimulador 12 usando, por ejemplo, un programador externo. Es importante destacar que la frecuencia cardíaca de referencia no se debe basar necesariamente en la frecuencia cardíaca del paciente per se; se podrían usar, por ejemplo, mediciones de ECG sin frecuencia cardíaca para derivar la frecuencia cardíaca basal y luego programarla en el neuro-estimulador 12. Son posibles otras formas de determinar una frecuencia cardíaca basal desde una fuente externa al neuro-estimulador 12.

La terapia se puede ajustar siempre que la frecuencia cardíaca detectada se encuentre fuera de límites con respecto a la frecuencia cardíaca basal, tal como fuera de un intervalo de frecuencia cardíaca predeterminado. Un límite inferior, almacenado en la memoria grabable 29, se puede configurar para que indique bradicardia o una afección cardíaca asistólica. El límite inferior se puede expresar como una relación, percentil o función de la frecuencia cardíaca basal, o como valores discretos independientes (absolutos) con respecto a la frecuencia cardíaca basal. Si la frecuencia cardíaca detectada por el sensor de frecuencia cardíaca 31 cae por debajo del límite inferior en la frecuencia cardíaca basal, se pueden dar instrucciones al neuro-estimulador 12, a través de los parámetros de estimulación, para suspender la activación de los potenciales de acción bidireccionales. La terapia también se puede programar para que se reanude automáticamente después de un período de tiempo fijo. Alternativamente, se pueden dar instrucciones al neuro-estimulador 12 para que gradúe descendientemente la terapia de evaluación ajustando gradualmente los parámetros de estimulación descendientemente hasta que desaparezca la bradicardia o la asistolia. La terapia también se puede programar para una graduación ascendente progresiva ajustando los parámetros de estimulación ascendientemente después de inhibir por primera vez la estimulación durante un período de tiempo fijo. Tanto la graduación descendiente como la graduación ascendente pueden producirse paso a paso, de modo que los cambios en los parámetros de estimulación se producen en pequeños incrementos distribuidos a lo largo del tiempo, en lugar de todos a la vez. La terapia de estimulación eléctrica del nervio vago se puede graduar ajustando los parámetros de estimulación almacenados, incluida la corriente de salida, el ancho del pulso y la frecuencia de la señal, hacia diferentes ajustes terapéuticos de la estimulación eléctrica del nervio vago que son menos intensos (graduación descendente) o más intensos (graduación ascendente). Un límite superior, almacenado

en la memoria grabable 29, también se puede ajustar para que indique una administración de terapia insuficiente. El límite superior se puede expresar como una relación, un percentil o una función de la frecuencia cardíaca basal, o como valores (absolutos) discretos independientes con respecto a la frecuencia cardíaca basal (de referencia). Si la frecuencia cardíaca detectada por el sensor de frecuencia cardíaca 31 se eleva por encima de un límite superior de la frecuencia cardíaca basal, se pueden dar instrucciones al neuro-estimulador 12, de nuevo a través de los parámetros de estimulación, para graduar ascendentemente los potenciales de acción bidireccionales y por lo tanto disminuir la frecuencia cardíaca.

Preferiblemente, el neuro-estimulador 12 es interrogado antes de la implantación y durante todo el período terapéutico para verificar el funcionamiento apropiado, descargar datos grabados, diagnosticar problemas y programar parámetros operativos. La FIGURA 3 es un diagrama que muestra un programador externo 40 para uso con el neuro-estimulador implantable 12 de la FIGURA 1. El programador externo 40 incluye un ordenador (o sistema informático) de programación operable por el proveedor de servicios de atención médica 41 y una varita de programación 42. Generalmente, el uso del programador externo 40 está restringido a proveedores de atención médica, mientras que se proporciona un control manual más limitado al paciente a través del "modo de imán".

En un ejemplo, el sistema informático de programación 41 ejecuta un software de aplicación especialmente diseñado para interrogar al neuro-estimulador 12. El sistema informático de programación 41 se conecta con la varita de programación 42 a través de una conexión de datos cableada estandarizada, que incluye una interfaz de datos en serie, por ejemplo, un puerto en serie EIA RS-232 o USB. Alternativamente, el sistema informático de programación 41 y la varita de programación 42 podrían interactuar de forma inalámbrica. La varita de programación 42 se puede adaptar a partir de una varita de programación Modelo 201, fabricada y comercializada por *Cyberonics, Inc.* De modo similar, el software de aplicación se puede adaptar a partir del paquete de software de programación Modelo 250, con licencia de *Cyberonics, Inc.* Otras configuraciones y combinaciones del sistema informático 41, la varita de programación 42 y el software de aplicación 45 son posibles.

El sistema informático de programación 41 se puede implementar usando un sistema informático programable de propósito general y puede ser un sistema informático personal, un sistema informático portátil, un sistema informático de tipo *netbook*, un sistema informático de mano u otra forma de dispositivo informático. En un ejemplo, el sistema informático de programación es un sistema informático asistente personal digital de mano que funciona bajo los sistemas operativos *Pocket-PC* o *Windows Mobile*, con licencia de *Microsoft Corporation, Redmond, WA*, tales como los asistentes de datos personales *Dell Axim X5* y *X50*, comercializados por *Dell, Inc., Round Top, TX*, el asistente de datos personales HP Jornada, comercializado por *Hewlett-Packard Company, Palo Alto, TX*. El sistema informático de programación 41 funciona por medio de los componentes encontrados convencionalmente en dichos dispositivos, que incluyen, por ejemplo, una unidad de procesamiento central, una memoria volátil y persistente, una pantalla sensible al tacto, botones de control, puertos de input y output de periféricos e interfaz de red. El sistema informático 41 funciona bajo el control del software de aplicación 45, que es ejecutado como un código de programa como una serie de módulos o etapas de proceso o procedimiento por el hardware informático programado. Otros ensamblajes o configuraciones de hardware, firmware y software informáticos son posibles.

Operativamente, el sistema informático de programación 41, cuando está conectado a un neuro-estimulador 12 a través de telemetría inalámbrica utilizando la varita de programación 42, puede ser utilizado por un proveedor de servicios de atención médica para interrogar de forma remota al neuro-estimulador 12 y modificar los parámetros de estimulación almacenados. La varita de programación 42 proporciona la conversión de datos entre los datos digitales aceptados por y outputs del sistema informático de programación y el formato de la señal de radio frecuencia que se requiere para la comunicación con el neuro-estimulador 12.

El proveedor de atención médica opera el sistema informático de programación 41 a través de una interfaz de usuario que incluye un conjunto de controles de input 43 y una pantalla de visualización 44, que podría ser sensible al tacto, para monitorizar el progreso, ver la telemetría descargada y la fisiología grabada, y revisar y modificar los parámetros de estimulación programables. La telemetría puede incluir informes sobre el historial del dispositivo que proporcionan un identificador del paciente, una fecha de implante, un número de modelo, un número de serie, activaciones de imán, tiempo total de activación, tiempo de funcionamiento total, fecha de fabricación y configuración del dispositivo y estadísticas de estimulación y diagnósticos del dispositivo que incluyen el identificador del paciente, identificador del modelo, número de serie, número de compilación del firmware, fecha del implante, estado de la comunicación, estado actual del output, corriente entregada medida, impedancia del cable y estado de la batería. Otros tipos de telemetría o informes de telemetría son posibles.

Durante la interrogación, la varita de programación 42 se sujeta por su mango 46 y la superficie inferior 47 de la varita de programación 42 se coloca en el pecho del paciente sobre la ubicación del neuro-estimulador implantado 12. Un conjunto de luces indicadoras 49 puede ayudar con el posicionamiento apropiado de la varilla y un conjunto de controles de input 48 permiten que la varita de programación 42 sea operada directamente, en lugar de requerir que el proveedor de atención médica coordine inadecuadamente la manipulación física de la varilla con inputs de

control a través del sistema informático de programación 41. El envío de instrucciones de programación y la recepción de información de telemetría se produce de forma inalámbrica a través de la interfaz de señal de radio frecuencia. Es posible otra programación informática y programación de operaciones de la varita.

- 5 Preferiblemente, los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago cervical 15, 16 en la ubicación por debajo de donde las ramas cardíacas superior e inferior se separan del nervio vago cervical. La FIGURA 4 es un diagrama que muestra los electrodos helicoidales 14 provistos como en el cable de terapia de estimulación 13 de la FIGURA 2 en una posición sobre un nervio vago 15, 16 in situ 50. Aunque se describe con referencia a una manera y orientación específicas de implantación, los detalles de selección de la ubicación de implantación y del enfoque quirúrgico específico pueden variar, dependiendo de la discreción del médico y de la estructura física del paciente.

Los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago 61 del paciente orientados con el extremo de los electrodos helicoidales 14 mirando hacia la cabeza del paciente. En el extremo distal, el cuerpo de conductor eléctrico aislado 13 se bifurca en un par de cuerpos de cable 57, 58 que están conectados a un par de electrodos apropiados 51, 52. La polaridad de los electrodos 51, 52 se podría configurar en un cátodo mono-polar, un ánodo proximal y un cátodo distal, o un cátodo proximal y un ánodo distal. Además, se establece una fijación de anclaje 53 sobre los cuerpos de cable 57, 58 que mantiene la posición de los electrodos helicoidales sobre el nervio vago 61 después del implante. En un ejemplo, los conductores de los electrodos 51, 52 se fabrican usando una aleación de platino e iridio, mientras que los materiales helicoidales de los electrodos 51, 52 y la fijación de anclaje 53 son un elastómero de silicona.

Durante la cirugía, los electrodos 51, 52 y la fijación de anclaje 53 se enrollan alrededor del nervio vago 61 proximal con respecto a la cabeza del paciente, cada uno con la ayuda de un par de suturas 54, 55, 56, hechas de poliéster u otro material adecuado, que ayuda al cirujano a separar las respectivas hélices. Los cuerpos de cable 57, 58 de los electrodos 51, 52 están orientados distalmente con respecto a la cabeza del paciente y alineados paralelamente entre sí y con respecto al nervio vago 61. Se puede formar un recodo de alivio de tensión 60 en el extremo distal con el cuerpo de cable eléctrico aislado 13 alineado en paralelo a los electrodos helicoidales 14 y acoplado a la fascia adyacente mediante una pluralidad de sujeciones 59a-b.

En un ejemplo, el protocolo de estimulación requiere un período de graduación de seis semanas. Durante las primeras tres semanas, las incisiones quirúrgicas pueden sanar y no se produce ninguna terapia de estimulación eléctrica del nervio vago. Durante las segundas tres semanas, el neuro-estimulador 12 se enciende por primera vez y se prueba operacionalmente. La frecuencia de pulsos y la intensidad de la estimulación eléctrica del nervio vago se aumentan gradualmente cada tres o cuatro días hasta que se alcanzan niveles terapéuticos completos de estimulación o se alcanza la máxima tolerancia del paciente, lo que ocurra primero. La tolerancia del paciente se puede medir por la incomodidad física o el dolor, así como en base a la presencia de efectos secundarios conocidos de la estimulación eléctrica del nervio vago, tal como ataxia, tos, ronquera o disnea.

Terapéuticamente, la estimulación eléctrica del nervio vago se suministra a través de ciclos alternantes continuos de pulsos eléctricos y reposo (inhibición), lo cual se especifica al neuro-estimulador 12 a través de los parámetros de estimulación almacenados. El neuro-estimulador 12 puede operar con o sin un sensor integrado de frecuencia cardíaca, tal y como se describe respectivamente en la solicitud de patente de los Estados Unidos asignada comúnmente, titulada *"Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Leadless Heart Rate Monitoring,"* Núm. de serie 13/314.126, presentada el 7 de diciembre de 2011, publicada como US 8.577.458 B1 y la solicitud de patente de los Estados Unidos, titulada *"Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction,"* Núm. de serie 13/314.119, presentada el 7 de diciembre de 2011, pendiente, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia. Además, cuando está disponible un sensor integrado de frecuencia cardíaca sin cable, el neuro-estimulador 12 puede proporcionar una graduación auto-controlada, tal y como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos asignada comúnmente, titulada *"Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Bounded Titration,"* Núm. de serie 13/314.135, presentada el 7 de diciembre de 2011, publicada como US 2013/0158617 A1.

Un "ciclo de operación" es el porcentaje de tiempo que el neuro-estimulador 12 está estimulando, es decir, el porcentaje de tiempo que está ON (activado). La estimulación eléctrica del nervio vago se puede suministrar con un ciclo de operación periódico en el intervalo de alrededor 5% - 30%. La selección del ciclo de operación es una compensación entre consideraciones médicas en competencia. La FIGURA 5 es un gráfico 70 que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los efectos secundarios potenciales 74 que resultan del uso del neuro-estimulador implantable 12 de la FIGURA 1. El eje x representa el ciclo de operación 71. El ciclo de operación se determina dividiendo el tiempo de estimulación por la suma de los tiempos ON (encendido) y OFF (apagado) del neuro-estimulador 12. Sin embargo, el tiempo de estimulación también puede incluir el tiempo de activación (*ramp-up time*) y el tiempo de desactivación (*ramp-down time*), en los que la frecuencia de estimulación excede un umbral mínimo (tal y como se describe con más detalle a continuación con referencia a la

FIGURA 7). El eje y representa la respuesta fisiológica 72 a la terapia de estimulación eléctrica del nervio vago. La respuesta fisiológica 72 se puede expresar cuantitativamente para un determinado ciclo de operación 71 como una función de la eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los posibles efectos secundarios 74, tal y como se describe más adelante. El nivel máximo de respuesta fisiológica 72 ("max") significa el punto más alto de la eficacia terapéutica objetivo 73 o efectos secundarios potenciales 74.

La eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los efectos secundarios potenciales 74 se pueden expresar como funciones del ciclo de operación 71 y la respuesta fisiológica 72. La eficacia terapéutica objetivo 73 representa la eficacia prevista de la estimulación eléctrica del nervio vago para provocar una respuesta fisiológica beneficiosa para un determinado ciclo de operación y se puede cuantificar asignando valores a los diversos factores agudos y crónicos que contribuyen a la respuesta fisiológica 72 del paciente 10 debido a la administración de la estimulación eléctrica terapéutica del nervio vago. Los factores agudos que contribuyen a la eficacia terapéutica objetivo 73 incluyen el aumento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el flujo coronario, la reducción de la carga de trabajo cardíaca a través de la vasodilatación y la mejora en la relajación del ventrículo izquierdo. Los factores crónicos que contribuyen a la eficacia terapéutica específica 73 incluyen la activación parasimpática reducida y la activación simpática aumentada, así como la producción reducida negativa de citoquinas, el aumento de la sensibilidad baro-refleja, la eficiencia aumentada del intercambio gaseoso respiratorio, la expresión genética favorable, la regulación descendente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y los efectos anti-arritmicos, anti-apoptóticos y antiinflamatorios reductores de la ectopia. Estos factores contribuyentes se pueden combinar de cualquier manera para expresar el nivel relativo de eficacia terapéutica objetivo 73, incluyendo la ponderación de efectos particulares más intensamente que otros o aplicar funciones estadísticas o numéricas basadas directamente en o derivadas de cambios fisiológicos observados. Empíricamente, la eficacia terapéutica objetivo 73 aumenta bruscamente comenzando en torno a un ciclo de operación del 5%, y se nivela en una meseta cercana al nivel máximo de respuesta fisiológica en torno a un ciclo de operación del 30%. A continuación, la eficacia terapéutica objetivo 73 comienza a disminuir en torno a un ciclo de operación del 50% y continúa en una meseta cercana a una respuesta fisiológica del 25% a través del ciclo de operación máximo del 100%.

El alcance de los posibles efectos secundarios 74 representa la aparición de un posible efecto fisiológico, ya sea adverso o terapéutico, que es secundario en relación al beneficio perseguido, que se presenta en el paciente 10 en respuesta a la estimulación eléctrica del nervio vago y se puede cuantificar asignando valores a los efectos fisiológicos presentados debido a la administración de la estimulación eléctrica terapéutica del nervio vago. El grado en que un paciente 10 puede mostrar efectos secundarios depende en gran parte de la condición del paciente, incluyendo el grado de disfunción cardíaca, tanto aguda como crónica, cualquier tipo de comorbilidad, problemas cardíacos anteriores, antecedentes familiares, salud en general y consideraciones similares. Además, el tipo y la gravedad de un efecto secundario dependen del paciente. Para la estimulación eléctrica del nervio vago en general, los efectos adversos más comunes relacionados con la cirugía y la estimulación incluyen infección, asistolia, bradicardia, síncope, pensamiento anormal, neumonía por aspiración, reacción en la ubicación del dispositivo, insuficiencia renal aguda, parálisis nerviosa, hiperestesia, paresia facial, parálisis de cuerdas vocales, parálisis facial, parálisis hemidiafragmática, lesión recurrente de laringe, retención urinaria y fiebre baja. Los efectos secundarios no adversos más comunes incluyen ronquera (alteración de la voz), aumento de la tos, faringitis, parestesia, disnea, dispepsia, náuseas y laringismo. Los efectos secundarios menos comunes, que incluyen efectos adversos, incluyen ataxia, hiperestesia, aumento de la tos, insomnio, movimientos musculares o espasmos asociados con la estimulación, náuseas, dolor, parestesia, faringitis, vómitos, aspiración, coagulación sanguínea, sensación de ahogo, daños en nervios, daños en vasculatura, migración o extrusión del dispositivo, mareo, disfagia, úlcera duodenal o gástrica, dolor de oído, rubor facial, parálisis o paresia facial, rechazo de implantes, formación de tejido fibroso, formación de bolsas de líquido, hipo, dolor en el lugar de la incisión, irritabilidad, irritación laríngea, parálisis hemidiafragmática, parálisis de cuerdas vocales, dolor muscular, dolor de cuello, estimulación dolorosa o irregular, seroma, reacción cutánea o de tejidos, malestar estomacal, acúfeno, dolor de dientes, cicatrices inusuales en el lugar de la incisión, parálisis del nervio vago, cambio de peso, empeoramiento del asma o bronquitis. Estos efectos fisiológicos cuantificados pueden combinarse de cualquier manera para expresar el nivel relativo del alcance de efectos secundarios potenciales 74, incluyendo la ponderación de efectos particulares más intensamente que otros o la aplicación de funciones estadísticas o numéricas basadas directamente en o derivadas de cambios fisiológicos observados. Empíricamente, el alcance de posibles efectos secundarios 74 es inicialmente bajo hasta en torno a un ciclo de operación del 25%, momento en el que el potencial comienza a aumentar de manera abrupta. El alcance de posibles efectos secundarios se nivela en una meseta cercana al nivel máximo de respuesta fisiológica en torno a un ciclo de operación del 50% hasta el ciclo de operación máximo del 100%.

La intersección 75 de la eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los efectos secundarios potenciales 74 representa el intervalo de ciclo de operación óptimo para la estimulación eléctrica del nervio vago. La FIGURA 6 es un gráfico 80 que muestra, a modo de ejemplo, el intervalo óptimo de ciclo de operación 83 basado en la intersección 75 representada en la FIGURA 5. El eje x representa el ciclo de operación 81 como un porcentaje del tiempo de estimulación sobre el tiempo de inhibición. El eje y representa la conveniencia 82 de operar el neuro-estimulador 12 en un determinado ciclo de operación 81. El intervalo de operación óptimo 83 es una función 84 de la

intersección 74 de la eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los posibles efectos secundarios 74. La deseabilidad 82 se puede expresar cuantitativamente para un determinado ciclo de operación 81 como una función de los valores de eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los posibles efectos secundarios 74 en su punto de intersección en el gráfico 70 de la FIGURA 5. El nivel máximo de deseabilidad 82 ("max") significa una
 5 compensación que se produce en el punto de mayor eficacia terapéutica objetivo 73 frente a los efectos secundarios menos potenciales 74 y ese punto se encontrará normalmente dentro del intervalo de un ciclo de operación 81 del 5% al 30%. Son posibles otras expresiones de ciclos de operación y factores relacionados.

El neuro-estimulador 12 suministra estimulación eléctrica del nervio vago según los parámetros de estimulación
 10 almacenados, que se programan usando un programador externo 40 (mostrado en la FIGURA 3). Cada parámetro de estimulación se puede programar independientemente para definir las características de los ciclos de estimulación e inhibición terapéutica para asegurar una estimulación óptima para un paciente 10. Los parámetros de estimulación programables que afectan a la estimulación incluyen corriente de salida, frecuencia de señal, ancho de pulso, tiempo de encendido (ON) de la señal, tiempo de apagado (OFF) de la señal, activación de imán (para la
 15 estimulación eléctrica del nervio vago activada específicamente mediante "modo de imán"), activación de "Auto-estimulación" (suministrada al detectar una señal biológica indicativa de condiciones fisiológicas, tales como bradicardia o asistolia) y parámetros de reinicio. Otros parámetros programables son posibles.

La estimulación eléctrica del nervio vago se suministra en ciclos alternantes de aplicación de estímulos e inhibición
 20 de estímulos que se ajustan tanto para activar de forma eferente el sistema nervioso intrínseco del corazón y el tejido cardíaco como para activar de manera aferente los reflejos centrales del paciente. La FIGURA 7 es un diagrama de tiempos que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de la estimulación eléctrica del nervio vago 90 proporcionado por el neuro-estimulador implantable 12 de la FIGURA 1. Los parámetros de estimulación permiten que el output del pulso de estimulación eléctrica por parte del neuro-
 25 estimulador 12 varíe tanto en amplitud (corriente de salida 96) como en duración (ancho de pulso 94). El número de pulsos de output suministrados por segundo determina la frecuencia de señal 93. En una forma de realización, un ancho de pulso en el intervalo de 100 a 250 μ seg suministra entre 0,02 y 50 mA de corriente de salida a una frecuencia de señal de aproximadamente 20 Hz, aunque se podrían utilizar otros valores terapéuticos según
 corresponda.

30 En el caso más simple, el tiempo de estimulación es el período de tiempo durante el cual el neuro-estimulador 12 está encendido (ON) y suministra pulsos de estimulación. El tiempo de apagado (OFF) 95 es siempre el período de tiempo que se produce entre los tiempos de estimulación 91 durante los cuales el neuro-estimulador 12 está apagado (OFF) e inhibido de suministrar estimulación. En un ejemplo, el neuro-estimulador 12 implementa un tiempo
 35 de activación (*ramp-up time*) 97 y un tiempo de desactivación (*ramp-down time*) 98 que preceden y suceden respectivamente al tiempo de encendido (ON) 92 durante el cual el neuro-estimulador 12 está ON y suministra pulsos de estimulación a un nivel máximo de corriente de salida 96. El tiempo de activación (*ramp-up time*) 97 y el tiempo de desactivación (*ramp-down time*) 98 se usan cuando la frecuencia de estimulación es de al menos 10 Hz, aunque se podrían utilizar otros umbrales mínimos, y ambos tiempos duran dos segundos, aunque también se
 40 podrían usar otros períodos de tiempo. El tiempo de activación (*ramp-up time*) 97 y el tiempo de desactivación (*ramp-down time*) 98 permiten que la intensidad de la corriente de salida 96 de cada pulso de salida aumente y disminuya gradualmente, evitando así un trauma innecesario al nervio vago debido a un suministro o inhibición repentina de la estimulación a máxima intensidad.

45 Aunque la invención se ha mostrado y descrito referenciada en particular a las formas de realización de la misma, los expertos en la técnica comprenderán que los cambios anteriores y otros cambios en forma y detalle se pueden realizar en la misma sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable (11) para evaluar el control cardiovascular autónomo, que comprende:
 un neuro-estimulador implantable (12) que comprende un generador de pulsos configurado para suministrar una
 5 estimulación eléctrica terapéutica ajustada para restablecer el equilibrio autónomo a través de pulsos eléctricos de
 ciclo continuo, intermitentes y periódicos suministrados de manera que se provoca la creación y propagación (en
 direcciones tanto aferentes como eferentes) de potenciales de acción dentro de fibras neuronales que comprenden
 un nervio vago cervical (15, 16, 61) de un paciente (10) en ciclos alternantes continuos de aplicación de estímulos e
 inhibición de estímulos (90) y configurados para suministrar la estimulación eléctrica terapéutica según unos
 10 parámetros de estimulación almacenados que comprenden un ancho de pulso que está dentro del intervalo de 100 a
 250 μ seg, una corriente de salida (96) que está dentro del intervalo de 0,02 a 50 mA, y una frecuencia de señal (93)
 que al menos es de 10 Hz a alrededor de 20 Hz;
 un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical (13) acoplado eléctricamente al generador de pulsos
 y que termina en al menos un electrodo a través del cual se suministra la estimulación eléctrica terapéutica al nervio
 15 vago cervical del paciente (15, 16, 61).
2. Un dispositivo implantable (11) según la reivindicación 1, que comprende además
 un sensor integrado de frecuencia cardíaca sin cable (31) configurado para monitorizar continuamente la
 frecuencia cardíaca del paciente frente a una frecuencia cardíaca basal que, en particular, se almacena en una
 20 memoria grabable (29) del generador de pulsos.
3. Un dispositivo implantable (11) según la reivindicación 2 o 3, en el que el generador de pulsos está configurado
 además para suspender la estimulación eléctrica terapéutica durante un período de tiempo fijo en respuesta a la
 caída de la frecuencia cardíaca monitorizada del paciente por debajo de un límite inferior de frecuencias cardíacas
 25 aceptables almacenadas en una memoria grabable (29) del generador de pulsos que, en particular, es indicativa de
 al menos una de entre bradicardia y asistolia, después de lo cual se reanuda la estimulación eléctrica terapéutica.
4. Un dispositivo implantable (11) según la reivindicación 2, 3 o 4, en el que el generador de pulsos está configurado
 además para graduar descendentemente de forma gradual la estimulación eléctrica terapéutica en respuesta a la
 30 caída de la frecuencia cardíaca monitorizada por debajo de un límite inferior de frecuencias cardíacas aceptables
 almacenadas en una memoria grabable (29) del generador de pulsos que es, en particular, indicativa de al menos
 una de entre bradicardia y asistolia.
5. Un dispositivo implantable (11) según la reivindicación 4, en el que el generador de pulsos está configurado
 35 además para suspender la estimulación eléctrica terapéutica durante un período de tiempo fijo y graduar
 ascendentemente de forma gradual la estimulación eléctrica terapéutica después de la graduación descendente.
6. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el generador de pulsos está
 configurado además para graduar ascendentemente de forma gradual la estimulación eléctrica terapéutica en
 40 respuesta a la subida de la frecuencia cardíaca monitorizada por encima de un límite superior de frecuencias
 cardíacas aceptables almacenadas en la memoria grabable (29) que es indicativa de una administración de terapia
 insuficiente.
7. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:
 45 un pin de conexión (28) y un cuerpo de cable eléctrico aislado (13) que comprende además el cable de terapia
 (13) y que están conectados eléctricamente a electrodos helicoidales (14); y
 un receptáculo eléctrico (25) comprendido en una superficie externa del neuro-estimulador (12) en el que el pin de
 conexión (28) está conectado eléctricamente y de forma segura al generador de pulsos.
- 50 8. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el sensor integrado de
 frecuencia cardíaca sin cable (31) está configurado además para detectar la frecuencia cardíaca basal durante un
 período de tiempo anterior al inicio de la terapia de estimulación.
9. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el generador de pulsos está
 55 configurado además para determinar la frecuencia cardíaca basal como al menos una de entre una medición directa
 de la frecuencia cardíaca del paciente, una frecuencia cardíaca promedio a lo largo del tiempo, una frecuencia
 cardíaca mínima a lo largo del tiempo, una frecuencia cardíaca máxima a lo largo del tiempo y una frecuencia
 cardíaca media a lo largo del tiempo, según detección realizada por el sensor integrado de frecuencia cardíaca sin
 cables (31).
- 60 10. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 9, en el que la frecuencia cardíaca basal es
 programada en una memoria grabable (29) del generador de pulsos antes del inicio de la terapia de estimulación.

11. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 10, en el que la frecuencia cardíaca basal se determina por medio de mediciones de ECG distintas a la frecuencia cardíaca del paciente antes del inicio de la terapia de estimulación y se programa posteriormente en una memoria grabable (29) del generador de pulsos.

5 12. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 11, en el que un límite inferior de frecuencias cardíacas aceptables, que es indicativo de al menos una de entre bradicardia y asistolia, definido por debajo de la frecuencia cardíaca basal, se almacena en una memoria grabable (29) del generador de pulsos y el generador de pulsos está configurado además para suspender la creación y propagación de los potenciales de acción durante un período de tiempo fijo en respuesta a la caída de la frecuencia cardíaca detectada por debajo del
10 límite inferior de las frecuencias cardíacas aceptables, después de lo cual se reanuda la creación y propagación de los potenciales de acción; y en el que, en particular, el límite inferior de las frecuencias cardíacas aceptables se expresa como al menos uno de entre una relación, un percentil, una función y unos valores discretos independientes con respecto a la frecuencia cardíaca basal.

15 13. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 12, en el que un límite inferior de frecuencias cardíacas aceptables, que es indicativo de al menos una de entre bradicardia y asistolia, definido por debajo de la frecuencia cardíaca basal, se almacena en una memoria grabable (29) del generador de pulsos y el generador de pulsos está configurado además para graduar descendentemente de forma gradual la creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la caída de la frecuencia cardíaca detectada por debajo del
20 límite inferior de las frecuencias cardíacas aceptables.

14. Un dispositivo implantable (11) según la reivindicación 13, en el que el generador de pulsos está configurado además para suspender la creación y propagación de los potenciales de acción durante un período de tiempo fijo y graduar ascendentemente de forma gradual la creación y propagación de los potenciales de acción después de la
25 graduación descendente.

15. Un dispositivo implantable (11) según una de las reivindicaciones 2 a 14, en el que un límite superior de frecuencias cardíacas aceptables, que es indicativo de una administración de terapia insuficiente, definido por encima de la frecuencia cardíaca basal, se almacena en una memoria grabable (29) del generador de pulsos y el
30 generador de pulsos está configurado además para graduar ascendentemente de forma gradual la creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la subida de la frecuencia cardíaca detectada por encima del límite superior de las frecuencias cardíacas aceptables, en el que, en particular, el límite superior de las frecuencias cardíacas aceptables se expresa como al menos uno de entre una relación, un percentil, una función y unos valores discretos independientes con respecto a la frecuencia cardíaca basal.

35

Fig. 1.

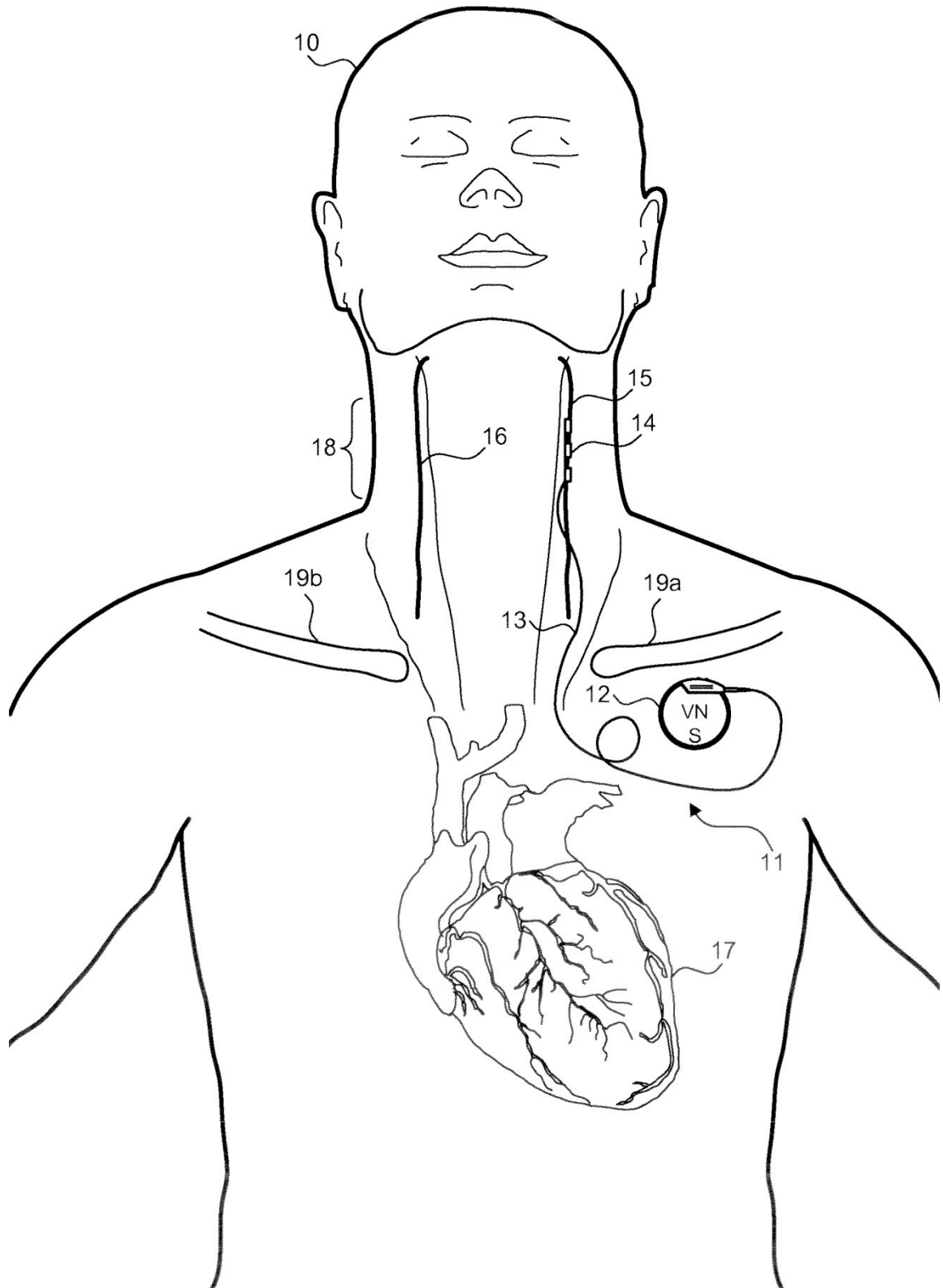


Fig. 2.

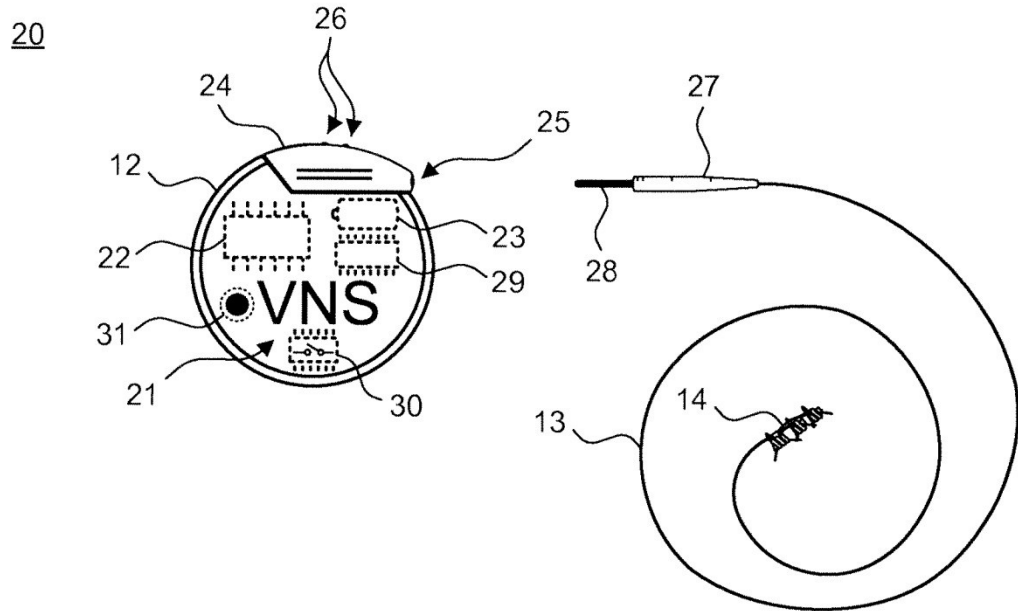


Fig. 3.

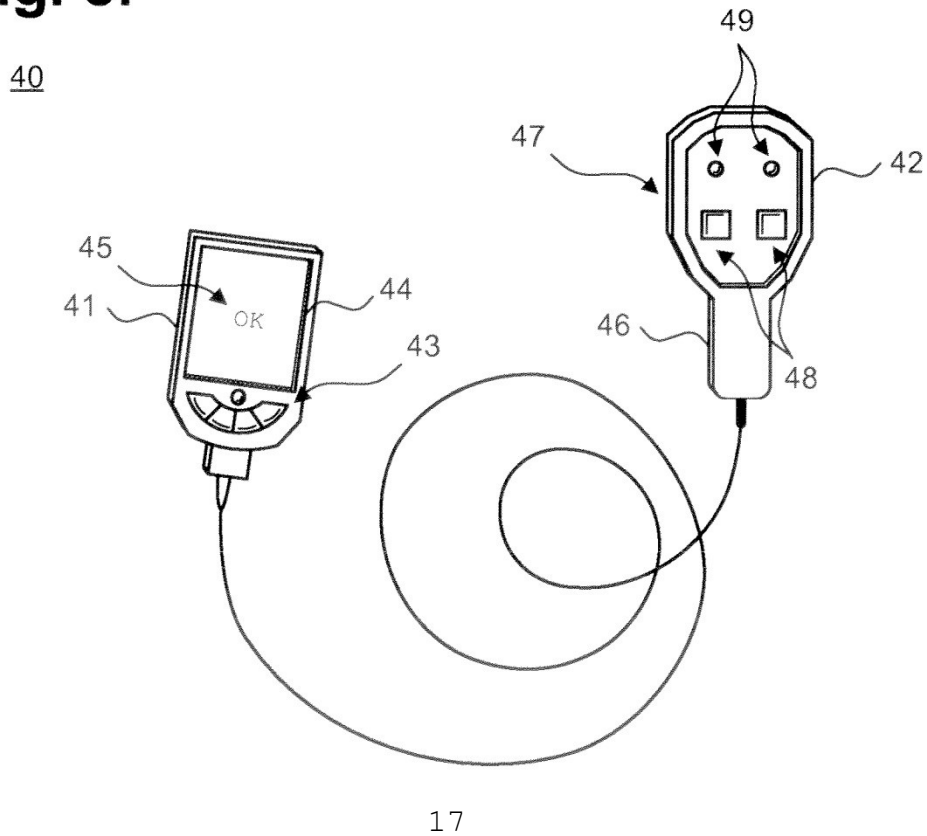


Fig. 4.

50

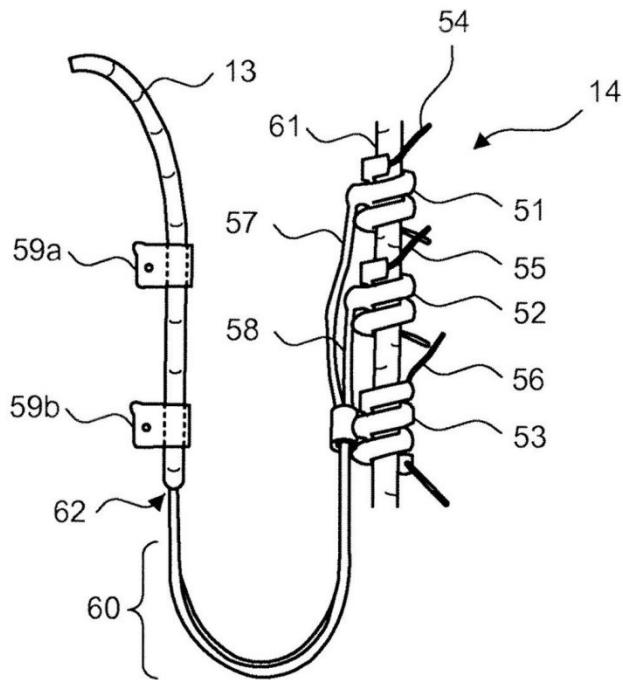


Fig. 5.

70

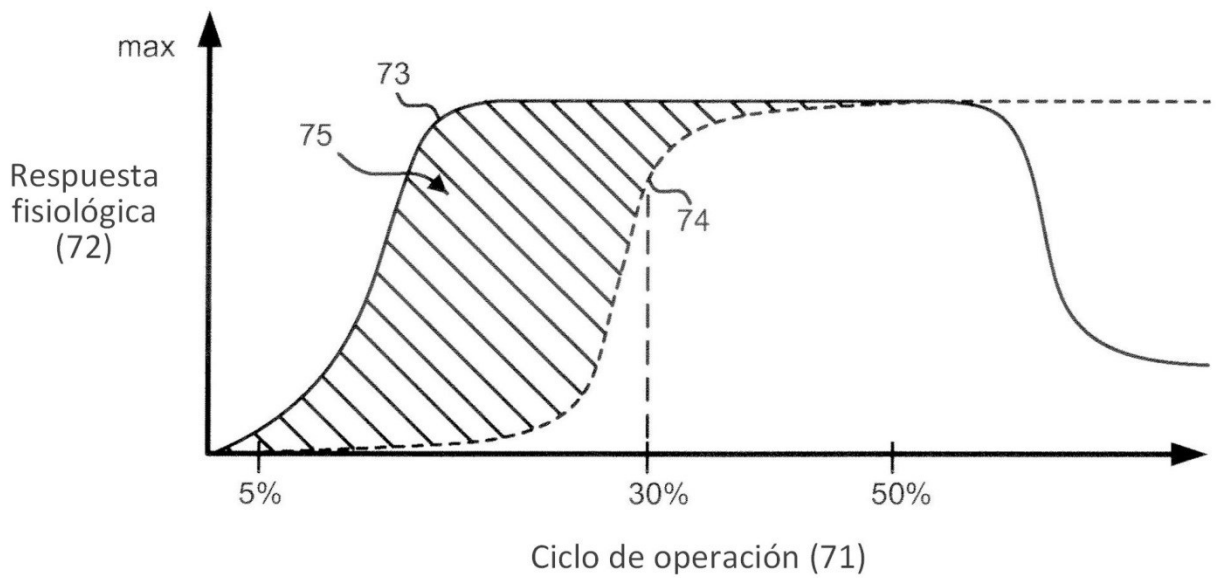


Fig. 6.

80

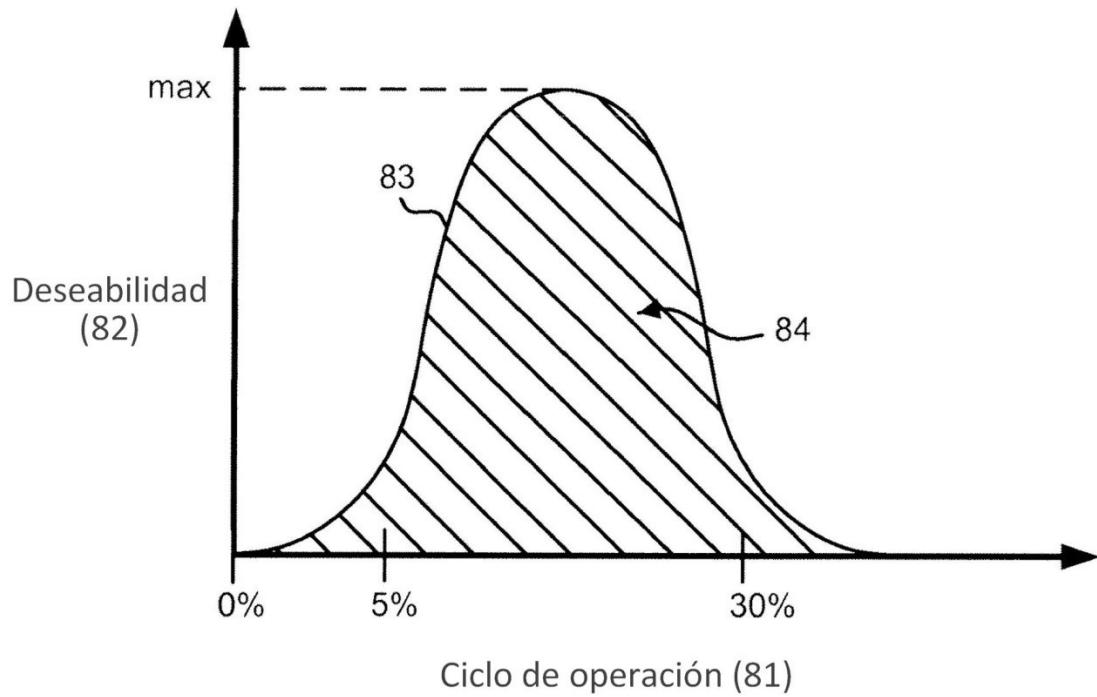


Fig. 7.

90

