

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 959**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/US2012/068223**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13086175**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12809423 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2788080**

54 Título: **Dispositivo implantable para proporcionar estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para el tratamiento de disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado**

30 Prioridad:

07.12.2011 US 201113314135

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

26.06.2018

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 2 673 959 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 proporcionar estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para el tratamiento de disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado

5 CAMPO TÉCNICO

Esta solicitud se refiere, en general, a terapia de disfunción cardíaca crónica y, en particular, a un dispositivo implantable para proporcionar estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para el tratamiento de disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado.

TÉCNICA ANTERIOR

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

20 Patológicamente, la ICC se caracteriza por un estado neuroexcitador elevado que va acompañado de una función barorrefleja arterial y cardiopulmonar deteriorada y una actividad vagal reducida. La ICC se inicia por una disfunción cardíaca, que desencadena activaciones compensatorias del sistema 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, pronostican un pobre resultado del paciente a largo plazo.

30 Anatómicamente, el corazón está inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos que se originan a través del nervio vago y que surgen de las zonas cervical y torácica superior del cuerpo. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, aunque son sistemas independientes del sistema nervioso autónomo, interactúan dinámicamente a través señales parcialmente moduladas por segundos mensajeros AMPc y GMPc. Si están equilibrados, cada sistema nervioso puede inhibir presinápticamente la activación del tráfico nervioso del otro sistema nervioso. Sin embargo, durante una ICC, el cuerpo sufre un desequilibrio autonómico de estos dos sistemas nerviosos, lo que conduce a una arritmogénesis cardíaca, un empeoramiento progresivo de la función cardíaca, y eventual mortalidad.

35 Actualmente, el estándar de atención para el manejo de la disfunción cardíaca crónica, como la ICC, 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 y aumentan el rendimiento, índice y volumen cardíaco, reducen la resistencia renovascular, y conducen a 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, tales como edema pulmonar, apnea de sueño e isquemia miocárdica. Puede requerirse un nuevo ajuste de la terapia farmacológica después de la crisis, y no se garantiza la eficacia continuada del fármaco ni la supervivencia del paciente.

50 Más recientemente, la terapia de resincronización cardíaca (TRC) está disponible para pacientes que presentan un deterioro de la función sistólica, tal como la provocada por un retraso de la conducción intraventricular o un bloqueo de la rama que obliga a los ventrículos del corazón a contraerse de manera asincrónica. Típicamente, los dispositivos de TRC implantables utilizan un conjunto de cables biventriculares para estimular tanto el tabique ventricular como la pared lateral del ventrículo izquierdo. La TRC restablece el latido sincrónico del corazón a través del ritmo coordinado de ambos ventrículos. Sin embargo, la TRC sólo es útil para tratar la disfunción sistólica y no está indicada en pacientes que presentan fracción de eyección preservada. Por lo tanto, la TRC se limita a pacientes que presentan un complejo QRS ancho y una asincronía mecánica, mientras que los pacientes que presentan disfunción sistólica o fracción de eyección alterada y un QRS estrecho tienen unas opciones terapéuticas limitadas.

60 La medicación y la TRC son solamente soluciones parciales para controlar la disfunción cardíaca crónica, y se ha propuesto la estimulación neuronal como forma alternativa para tratar las disfunciones cardíacas crónicas, tal como la ICC, 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 de células periféricas de estas neuronas se activan bajo la influencia tónica de la médula

espinal y los reflejos medulares y las catecolaminas circulantes para influir en regiones superpuestas del corazón. La supresión de una activación neural excesiva por 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 autonómico.

5 La estimulación eléctrica del nervio vago (ENV) se utiliza clínicamente en la actualidad para el tratamiento de epilepsia resistente a medicamentos y depresión, y se está investigando para aplicaciones en la enfermedad de Alzheimer, ansiedad, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria y obesidad. En particular, se ha propuesto la estimulación del nervio vago como terapia a largo plazo para el tratamiento de la ICC, tal como se describe en Sabbah y otros "*Vagus Nerve Stimulation in Experimental Heart Failure*" Heart Fail. Rev., 16:171-178 (2011)). El documento de Sabbah describe unos estudios caninos utilizando un dispositivo de estimulación del nervio vago, fabricado por BioControl Medical Ltd., Yehud, Israel, que incluye un generador de señal, un cable de detección del ventrículo derecho y un cable de estimulación de brazaletes del nervio vago derecho. Los cables de detección permiten sincronizar la estimulación del nervio vago derecho con el ciclo cardíaco a través del control de la frecuencia cardíaca bajo demanda. Se implantó quirúrgicamente un electrodo de brazaletes del nervio bipolar en el nervio vago derecho en la posición media del cuello uterino. La estimulación eléctrica al nervio vago cervical derecho se administró sólo cuando la frecuencia cardíaca aumentaba más allá de un nivel preestablecido para reducir la frecuencia cardíaca basal en un diez por ciento. El auto-ajuste utilizando un "modo imán" fue impracticable a la luz del sujeto de prueba, aquí canino. Se administró estimulación a un ritmo y una intensidad de impulso destinados a mantener la frecuencia cardíaca dentro de un rango deseado mediante la estimulación preferencial de fibras nerviosas eferentes que conducen al corazón mientras se bloquean los impulsos neuronales aferentes al cerebro. Se empleó un electrodo de brazaletes de múltiples conectores bipolar asimétrico para proporcionar una inducción catódica de potenciales de acción mientras se aplicaban simultáneamente bloques anódicos asimétricos que se esperaba que dieran lugar a una activación preferencial, pero no exclusiva, de fibras eferentes vagales. Aunque es eficaz para restablecer la sensibilidad barorrefleja y, en el modelo canino, aumentar significativamente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y disminuir los volúmenes diastólico final y sistólico final del ventrículo izquierdo, no se atendió a la restauración del equilibrio autónomo.

30 Se han descrito otros usos de la estimulación eléctrica nerviosa para el tratamiento terapéutico de diversas afecciones fisiológicas. Por ejemplo, la patente americana nº 6.600.954, concedida el 29 de Julio de 2003 a Cohen y otros describe un procedimiento y un aparato para el control selectivo de fibras nerviosas. Se aplica por lo menos un dispositivo de electrodos a un conjunto de nervios capaz, tras la activación, de generar potenciales de acción unidireccionales para propagarse a través de fibras sensoriales de diámetro pequeño y diámetro grande en el conjunto de nervios, y alejándose del sistema nervioso central. El dispositivo es particularmente útil para reducir las sensaciones de dolor, tal como la propagación a través de las piernas y los brazos.

40 La patente americana nº 6.684.105, concedida el 27 de Enero de 2004 a Cohen y otros describe un aparato para el tratamiento de trastornos mediante estimulación nerviosa unidireccional. Un aparato para tratar una afección específica incluye un conjunto de uno o más dispositivos de electrodos que se aplican a sitios 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 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 en coma, o para tratar epilepsia y trastornos del movimiento involuntario.

45 La patente americana nº 7.123.961, concedida el 17 de Octubre de 2006 a Kroll y otros describe la estimulación de los nervios autónomos. Se estimula un nervio autónomo para que afecta a la función cardíaca utilizando un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón por medio de tres cables adecuados para administrar una estimulación a múltiples cámaras y una terapia de choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en el corazón o cerca del mismo, o cerca de un nervio autónomo alejado del corazón. Se suministra energía a los electrodos a un nivel de energía establecido. La energía se administra a un nivel reducido si la función cardíaca se vio afectada.

55 La patente americana nº 7.225.017, concedida el 29 de Mayo de 2007 a Shelchuk describe taquicardia ventricular de terminación. Al detectar una taquicardia ventricular se administra una estimulación por cardioversión. Se administra 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 administra después de la inspiración o durante un período refractario para provocar una liberación de acetilcolina.

60 La patente americana nº 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 ICC. 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 administrar una estimulación de múltiples cámaras y terapia de

choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en el corazón o cerca del mismo, o cerca de un nervio autónomo alejado del corazón. Se detecta la necesidad de un aumento del rendimiento cardíaco y se administra un pulso de estimulación a través de un electrodo, por ejemplo, próximo al tronco o rama vagosimpático izquierdo para estimular, de este modo, un nervio parasimpático. Si la estimulación ha provocado un aumento del rendimiento cardíaco suficiente, la estimulación ventricular puede iniciarse a un ritmo reducido apropiado.

La patente americana nº 7.295.881, concedida el 13 de Noviembre de 2007 a Cohen y otros describe la activación, inhibición y monitorización de potencial de acción específico de la rama nerviosa. Dos configuraciones de electrodos, preferiblemente unidireccionales, flanquean una unión nerviosa desde la cual sale una rama nerviosa preseleccionada, proximal y distal a la unión, respecto al cerebro. La estimulación selectiva de rama nerviosa puede utilizarse junto con estimulación específica de la rama nerviosa para lograr una estimulación selectiva de un rango de diámetros de fibra específicos, sustancialmente restringido a una rama nerviosa preseleccionada, incluyendo el control de la frecuencia cardíaca, donde puede ser deseable la activación de sólo las fibras nerviosas B vagales en el corazón, y fibras la nerviosas A no vagales que inervan otros músculos.

La patente americana nº 7.778.703, concedida el 17 de Agosto de 2010 a Gross y otros describe estimulación selectiva de la fibra nerviosa para tratar afecciones cardíacas. Un dispositivo de electrodos está adaptado para conectarse a un nervio vago de un sujeto y una unidad de control acciona el dispositivo de electrodos aplicando al nervio vago una corriente estimulante y también una corriente inhibidora, que son capaces respectivamente de inducir potenciales de acción en una dirección terapéutica en un primer conjunto y un segundo conjunto de fibras nerviosas en el nervio vago e inhibir potenciales de acción en la dirección terapéutica sólo en el segundo conjunto de fibras nerviosas. Las fibras nerviosas del segundo conjunto presentan diámetros mayores que las fibras nerviosas del primer conjunto. La unidad de control típicamente acciona el dispositivo de electrodos para aplicar señales al nervio vago para inducir la propagación de potenciales de acción eferentes hacia el corazón y suprimir los potenciales de acción aferentes inducidos artificialmente hacia el cerebro.

La patente americana nº 7.813.805, concedida el 12 de Octubre de 2010 a Farazi y la patente americana nº 7.869.869, concedida el 11 de Enero de 2011 a Farazi ambas describen la estimulación del nervio vago de umbral subcardíaco. Un estimulador de nervio vago está configurado para generar pulsos eléctricos por debajo de un umbral cardíaco del corazón, los cuales se transmiten a un nervio vago, con el fin de inhibir o reducir una lesión resultante de isquemia. El umbral cardíaco es un umbral para la energía suministrada al corazón por encima del cual hay una disminución de la frecuencia cardíaca o de la velocidad de conducción. En funcionamiento, el estimulador de nervio vago genera impulsos eléctricos por debajo del umbral cardíaco, de modo que la frecuencia cardíaca no se ve afectada.

Además, el documento US 2010/010556 A1 describe, en general, sistemas, dispositivos y procedimientos para suministrar una estimulación del nervio vago.

Finalmente, la patente americana nº 7.885.709, concedida el 8 de Febrero de 2011 a Ben-David describe estimulación nerviosa para tratar trastornos. Una unidad de control puede configurarse para accionar un dispositivo de electrodos para estimular el nervio vago, con el 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 puede aplicarse, 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.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de un enfoque para tratar terapéuticamente la disfunción cardíaca crónica, incluyendo ICC, a través de una forma de estimulación eléctrica del nervio vago cervical para restablecer el equilibrio autónomo con el dispositivo ajustando automáticamente la administración de la terapia según se requiera.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Una activación sostenida excesiva del sistema nervioso simpático tiene un efecto nocivo sobre el rendimiento cardíaco a largo plazo y, en última instancia, sobre la supervivencia de los pacientes con disfunción cardíaca crónica. Una estimulación neural bidireccional aferente y eferente a través del nervio vago puede restaurar beneficiosamente el equilibrio autonómico y mejorar el resultado del paciente a largo plazo. El suministro del estímulo puede proporcionarse a través de un neuroestimulador vagal según un programa especificado en parámetros de estimulación almacenados o en base a activadores de terapia basados en sensores dispuestos a través de un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado.

- Una realización dispone un neuroestimulador del nervio vago para tratar la disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado. Un neuroestimulador implantable incluye un generador de impulsos configurado para accionar una estimulación terapéutica eléctrica ajustada para restablecer el equilibrio autónomo a través de pulsos eléctricos continuamente y periódicamente tanto en dirección aferente como eferente del nervio vago cervical a través de un par de electrodos helicoidales por medio de un cable de terapia de estimulación nerviosa conectado eléctricamente.
- Otra realización presenta un dispositivo implantable para tratar una disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado. Un dispositivo neuroestimulador implantable incluye un generador de impulsos configurado para administrar una estimulación eléctrica terapéutica tanto aferente como eferente a un nervio vago cervical en ciclos alternos continuos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos. Un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical está conectado eléctricamente al generador de impulsos y termina en un par de electrodos helicoidales a través de los cuales se administra una estimulación eléctrica terapéutica al nervio vago cervical. Un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado está configurado para alterar la estimulación eléctrica terapéutica en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada que se encuentra fuera de un rango predeterminado almacenado en una memoria en el generador de impulsos.
- Otra realización presenta un dispositivo implantable para proporcionar una estimulación eléctrica de los nervios vagos cervicales para el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado. Un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical incluye un par de electrodos helicoidales configurados para adaptarse a un diámetro exterior de una vaina del nervio vago cervical de un paciente y un conjunto de patillas conectoras conectadas eléctricamente a los electrodos helicoidales a través de un cuerpo eléctrico aislado. Un neuroestimulador es alimentado por una batería principal y queda encerrado en una carcasa herméticamente sellada. El neuroestimulador incluye un receptáculo eléctrico incluido en una superficie exterior de la carcasa en la que las patillas conectoras están conectadas de manera segura y eléctrica. El neuroestimulador también incluye un generador de pulsos configurado para estimular terapéuticamente el nervio vago cervical a través de los electrodos helicoidales en ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos que están ajustados tanto para activar eferentemente el sistema nervioso intrínseco del corazón como para activar aferentemente los reflejos centrales del paciente activando potenciales de acción bidireccional. Finalmente, el neuroestimulador incluye un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente y valorar de manera autónoma la activación de los potenciales de acción bidireccional en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada que se encuentra fuera de un rango predeterminado.
- Otra realización presenta un neuroestimulador del nervio vago para tratar una disfunción cardíaca crónica con ajuste autónomo. Un neuroestimulador implantable incluye un generador de impulsos configurado para accionar la estimulación terapéutica eléctrica ajustada para restablecer el equilibrio autónomo a través de pulsos eléctricos continuamente y periódicamente tanto en dirección aferente como eferente del nervio vago cervical a través de un par de electrodos helicoidales por medio de un cable de terapia de estimulación nerviosa conectado eléctricamente. El neuroestimulador implantable también incluye un sensor de frecuencia cardíaca sin cables configurado para activar el ajuste automático de la estimulación terapéutica eléctrica en un conjunto de parámetros de estimulación almacenado progresivamente durante un período de tiempo fijo.
- Otra realización presenta un dispositivo implantable para tratar disfunción cardíaca crónica con ajuste autónomo. Un dispositivo neuroestimulador implantable incluye un generador de impulsos configurado para suministrar una estimulación eléctrica terapéutica tanto aferente como eferente a un nervio vago cervical en ciclos alternos continuos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos. Un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical está conectado eléctricamente al generador de impulsos y termina en un par de electrodos helicoidales a través de los cuales se administra una estimulación eléctrica terapéutica al nervio vago cervical. Un sensor de frecuencia cardíaca sin cables está configurado para activar el ajuste automático de la estimulación eléctrica terapéutica en un conjunto de parámetros de estimulación almacenados en una memoria en el generador de impulsos progresivamente durante un período de tiempo fijo.
- Todavía otra realización presenta un dispositivo implantable para proporcionar estimulación eléctrica de los nervios vagos cervicales para el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica con ajuste autónomo. Un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical incluye un par de electrodos helicoidales configurados para adaptarse al diámetro exterior de una vaina de nervio vago cervical de un paciente, y un conjunto de patillas conectoras conectadas eléctricamente a los electrodos helicoidales a través de un cuerpo de cable eléctrico aislado. Un neuroestimulador es alimentado a través de una batería principal y queda encerrado en una carcasa herméticamente sellada. El neuroestimulador incluye un receptáculo eléctrico incluido en una superficie exterior de la carcasa en la que las patillas conectoras están conectadas de manera segura y eléctrica. El neuroestimulador también incluye un generador de pulsos configurado para estimular terapéuticamente el nervio vago cervical a través

de los electrodos helicoidales en ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos que están ajustados tanto para activar eferentemente el sistema nervioso intrínseco del corazón como para activar aferentemente los reflejos centrales del paciente activando potenciales de acción bidireccional. Finalmente, el neuroestimulador incluye un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente y para activar el ajuste automático de los potenciales de acción bidireccional en un conjunto predeterminado de parámetros de estimulación progresivamente durante un periodo de tiempo fijo.

Restableciendo el equilibrio autonómico, la ENV terapéutica opera de manera 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 ENV proporciona los beneficios crónicos de una disminución de la producción negativa de citoquinas, un aumento de la sensibilidad barorrefleja, un aumento de la eficiencia del intercambio gaseoso respiratorio, expresión genética favorable, una subregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y efectos antiarrítmicos, antiapoptóticos, y antiinflamatorios y reductores de ectopia.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo de estimulación del nervio vago implantable en un paciente macho, de acuerdo con una realización.

La figura 2 es un diagrama que muestra el neuroestimulador implantable y el cable de terapia de estimulación de la figura 1 con el cable de terapia desconectado.

La figura 3 es un diagrama que muestra un programador exterior para utilizarse con el neuroestimulador implantable de la figura 1.

La figura 4 es un diagrama que muestra los electrodos helicoidales dispuestos como en el cable de terapia de estimulación de la figura 2 en lugar en un nervio vago in situ.

La figura 5 es una gráfica que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica específica y la extensión de posibles efectos secundarios que resultan del uso del neuroestimulador implantable de la figura 1.

La figura 6 es una gráfica que muestra, a modo de ejemplo, el intervalo de ciclo de trabajo óptimo en base a 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 ENV tal como se proporciona mediante un neuroestimulador implantable de la figura 1.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

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

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático interactúan dinámicamente a través de señales parcialmente moduladas por segundos mensajeros AMPc y GMPc para influir presinápticamente en la activación del tráfico nervioso entre sí. Los cambios en un sistema nervioso pueden afectar indirectamente a la activación nerviosa en el otro. Por ejemplo, durante un desequilibrio autonómico, la actividad neuronal simpática aumenta, mientras que la activación vagal cardíaca y, por lo tanto, la inervación simpática, se cancela. En vista de su influencia colaborativa sobre la función cardíaca, la restauración 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 la estimulación eléctrica de las fibras nerviosas vagues simpáticas puede producir bradicardia y una modificación de la función contráctil auricular y ventricular beneficiosas. Sin embargo, dicha focalización de sólo los nervios eferentes del sistema nervioso simpático es clínicamente insuficiente para restaurar el equilibrio autónomo, puesto que cualquier efecto en la activación parasimpática simplemente se produce debido a una selección incidental de fibras nerviosas parasimpáticas. Al contrario, la propagación de potenciales de acción bidireccional a través de fibras nerviosas aferentes y eferentes parasimpáticas en el nervio vago como resultado de la estimulación neuronal activa los

componentes del control reflejo tanto medular como cardíaco y trabaja para restaurar directamente el equilibrio autonómico mediante la participación de ambos componentes de ambos sistemas nerviosos. Además, muchos de los enfoques convencionales de ENV monitorizan la frecuencia cardíaca a través de un cable intracardiaco, típicamente implantado en el ventrículo derecho y adaptado a partir de cables de detección utilizados en marcapasos y desfibriladores. La implantación de estos cables es quirúrgicamente compleja y aumenta el riesgo de lesión del paciente y complicaciones postoperatorias.

Un estimulador del nervio vago implantable con sensor de frecuencia cardíaca integrado, como el utilizado para tratar epilepsia resistente a medicamentos y depresión, puede adaptarse para utilizarse en el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica a través de estimulación vagal bidireccional terapéutica. Un "modo imán" de funcionamiento manual integrado puede permitir el ajuste de la terapia bajo demanda por parte del paciente o del profesional médico. Además, un sensor de frecuencia cardíaca integrado puede proporcionar un ajuste autónomo cuando la fisiología del paciente justifica un cambio en la administración de la terapia. La figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo de estimulación del nervio vago implantable 11 en un paciente macho 10, de acuerdo con una realización. La ENV administrada a través del dispositivo de estimulación 11 opera bajo distintos mecanismos de acción. Estos mecanismos incluyen aumentar el flujo parasimpático e inhibir efectos simpáticos bloqueando la liberación de norepinefrina. Más importante aún, la ENV activa la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica, lo cual tiene efectos antiarrítmicos, antiapoptóticos y antiinflamatorios y reductores de la ectopia beneficiosos.

El dispositivo de estimulación del nervio vago 11 incluye tres componentes principales, un neuroestimulador implantable 12, un cable de terapia 13 y unos electrodos helicoidales 14. Además, el funcionamiento del neuroestimulador 12 puede comprobarse, descargarse, diagnosticarse y programarse a distancia por profesionales médicos utilizando un programador exterior (tal como se describe con más detalle a continuación con referencia a la figura 3). Juntos, el dispositivo de estimulación del nervio vago implantable 11 y el programador exterior forman un sistema de administración terapéutica ENV.

El neuroestimulador 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 que se estimula. En la región subclavicular en la que se coloca el neuroestimulador 12 se forma una bolsa subcutánea. Los electrodos helicoidales 14 se implantan generalmente en el nervio vago 15, 16 aproximadamente en un punto intermedio entre la clavícula 19a-b y la apófisis mastoides. El cable de terapia 13 y los electrodos helicoidales 14 se implantan primero exponiendo la vaina carótida y el nervio vago elegido 15, 16 a través de una incisión laterocervical 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. Entre los respectivos sitios de implantación del neuroestimulador 12 y los electrodos helicoidales 14 se forma un túnel subcutáneo, a través del cual el cable de terapia 13 es guiado al neuroestimulador 12 y se conecta de manera segura.

Anatómicamente, el nervio vago incluye un par de conjuntos de fibras nerviosas 15, 16 que proceden ambos lateralmente a través del cuello, el tórax y el abdomen e inervan distalmente el corazón 17 y otros órganos importantes y el tejido corporal. El dispositivo de estimulación 11 estimula bidireccionalmente el nervio vago 15, 16 mediante la aplicación de estímulos eléctricos continuos y periódicos. Tanto las fibras nerviosas simpáticas como parasimpáticas se estimulan a través de los electrodos helicoidales 14 del dispositivo de estimulación 11. La estimulación del nervio vago cervical produce la propagación de potenciales de acción tanto en dirección aferente como eferente desde el sitio de estimulación. Los potenciales de acción aferente se propagan hacia el origen del sistema nervioso parasimpático en la médula en el núcleo ambiguo, *nucleus tractus solitarius*, y núcleo motor dorsal, así como hacia el origen del sistema nervioso simpático en la columna celular intermediolateral de la médula espinal.

Los potenciales de acción eferentes se propagan hacia el corazón para inervar los componentes del sistema nervioso intrínseco del corazón. Intracardialmente, 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 sola influencia del comando neuronal central. Las ramas de flujo de salida regulan respectivamente la actividad neuronal preganglionar 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 auriculoventricular. Los eferentes cardíacos del nervio vago izquierdo 15 regulan la contractilidad cardíaca a través de su influencia sobre la conducción en el nódulo auriculoventricular (AV). Los eferentes cardíacos del nervio vago derecho 16 afectan la automatización del nodo 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 nodal AV.

Mediante el dispositivo de estimulación 11 puede estimularse el nervio vago izquierdo o derecho 15, 16, aunque se prefiere la estimulación del nervio vago izquierdo 15 dado que es menos probable que la estimulación del nervio vago izquierdo 15 sea arritmogénica. El nervio vago izquierdo 15 tiene menos proyecciones al nódulo sinoauricular

y, por lo tanto, es menos probable que reduzca severamente la frecuencia cardíaca. La ENV izquierda aumenta el tiempo de conducción nodal AV y el período refractario. En su forma actual, la ENV provoca la activación bidireccional de fibras nerviosas tanto aferentes como eferentes. El equilibrio entre la obtención de los beneficios terapéuticos (aferentes) y los efectos secundarios (eferentes) viene determinado en gran medida por las diferencias umbrales entre la activación de las diferentes fibras del nervio vago.

La terapia ENV se administra de manera autónoma al nervio vago del paciente 15, 16 a través de tres componentes implantados, un neuroestimulador 12, un cable de terapia 13 y unos electrodos helicoidales 14. La figura 2 es un diagrama que muestra el neuroestimulador implantable 12 y el cable de terapia de estimulación 13 de la figura 1 con el cable de terapia desconectado 20. En una realización, el neuroestimulador 12 puede ser adaptado de un generador ENV Therapy AspireSR Modelo 106, fabricado y comercializado por Cyberonics, Inc., Houston, TX, aunque también podrían utilizarse otros fabricantes y tipos de neuroestimuladores de ENV implantables de receptáculo de una sola patilla con sensores de frecuencia cardíaca integrados sin cables. El cable de terapia de estimulación 13 y los electrodos helicoidales 14 generalmente se fabrican como un conjunto combinado y pueden adaptarse a partir de un cable Modelo 302, un cable PerenniaDURA Modelo 303 o un cable PerenniaFLEX Modelo 304, todos los cuales también los fabrica y comercializa Cyberonics, Inc., en dos tamaños en base al diámetro interior del electrodo helicoidal, aunque también podrían utilizarse otros fabricantes y tipos de cables y electrodos de terapia compatibles con receptáculos de una sola patilla.

El neuroestimulador 12 proporciona ciclos continuos alternos de activación y desactivación de 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 aferentes activan los sitios medulares mediales responsables del control reflejo central y potenciales de acción de propagación eferentes activan el sistema nervioso intrínseco del corazón. Las neuronas motoras cardíacas, cuando se activan, influyen en la frecuencia cardíaca, la conducción nodal AV y la inotropía auricular y ventricular, lo que proporciona efectos terapéuticos de disfunción cardíaca crónica. Además, los ciclos alternos pueden ajustarse para activar la respuesta parasimpática fásica en el nervio vago 15, 16 que es estimulada por el tono vagal modulador bidireccional.

El neuroestimulador 12 incluye un generador de impulsos eléctricos que acciona la estimulación terapéutica eléctrica, el cual se ajusta para restablecer el equilibrio autónomo, a través de impulsos eléctricos que se administran de manera continua y periódica tanto en dirección aferente como eferente del nervio vago 15, 16. El neuroestimulador 12 se encuentra encerrado en una carcasa herméticamente sellada 21 construida en un material biocompatible, seguro para la implantación, tal como titanio. La carcasa 21 contiene una circuitería electrónica 22 alimentada por una batería principal 23, tal como una batería de monofluoruro 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 que han sido programados en el neuroestimulador 12; un regulador de voltaje que regula la potencia del sistema; circuito lógico y de control, incluyendo una memoria grabable 29 en la cual se almacenan los parámetros de estimulación, que controla la función global del generador de impulsos, recibe e implementa comandos de programación del programador exterior u otra fuente exterior y recopila y almacena información telemétrica, procesa la entrada sensorial, y controla resultados de terapias programadas y sensoriales; un transceptor que se comunica remotamente con el programador exterior utilizando señales de radiofrecuencia; una antena, que recibe instrucciones de programación y transmite la información de telemetría al programador exterior; y un interruptor de láminas 30 que proporciona un mecanismo accionable manualmente para disponer el neuroestimulador en un modo de estimulación bajo demanda o para inhibir la estimulación, también conocido como "modo imán". Son posibles otros circuitos y componentes electrónicos, tales como un sensor de frecuencia cardíaca integrado.

El neuroestimulador 12 administra ENV bajo el control de la circuitería electrónica 22, particularmente el circuito lógico y de control, que controla la administración de estímulos según un programa especificado en los parámetros de estimulación almacenados, en base a activadores de terapia basados en sensores (tal como se describe más adelante) o bajo demanda en respuesta al modo imán, una instrucción de una varilla de programación u otra fuente exterior. Los parámetros de estimulación almacenados son programables (tal como se describe con más detalle a continuación con referencia a la figura 7). Además, pueden proporcionarse conjuntos de parámetros de estimulación preseleccionados a los médicos a través del programador exterior y ajustarse a los requisitos fisiológicos de un paciente antes de programarse en el neuroestimulador 12, tal como se describe en la solicitud de patente americana de titularidad compartida, 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. El paciente 10 puede utilizar el modo imán para ejercer un control manual bajo demanda sobre la administración de la terapia y el ajuste del neuroestimulador, tal como se describe en la solicitud de patente americana de titularidad compartida, titulada "*Implantable Device for Facilitating Control of Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction*", n° de serie

13/314.130, presentada el 7 de diciembre, 2011. Los parámetros de estimulación también incluyen los niveles de estimulación para los potenciales de acción bidireccional.

Exteriormente, el neuroestimulador 12 incluye un cabezal 24 para alojar y conectarse de manera segura al cable de terapia 13. En una realización, el cabezal 24 encierra un receptáculo 25 en el cual puede alojarse una única patilla para el cable de terapia 13, aunque también podrían disponerse dos o más receptáculos, junto con la circuitería electrónica adicional 22 requerida. El cabezal 24 incluye internamente un bloque conector del cable (no mostrado) y un conjunto de tornillos de fijación 26.

El cable de terapia 13 entrega una señal eléctrica desde el neuroestimulador 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 en el que un cuerpo de cable eléctrico aislado pasa a una patilla conectora metálica 28. Durante el implante, la patilla conectora 28 es guiada a través del receptáculo 25 hacia el cabezal 24 y queda fijada de manera segura utilizando los tornillos de fijación 26 para conectar eléctricamente el cable de terapia 13 al neuroestimulador 12. En un extremo distal, el cable de terapia 13 termina en el electrodo helicoidal 14, que se bifurca en un par de electrodos anódicos y catódicos 62 (tal como se describe con más detalle a continuación con referencia a la figura 4). En una realización, el conector principal 27 está fabricado utilizando silicona y la patilla conectora 28 está realizada de acero inoxidable, aunque también podrían utilizarse otros materiales adecuados. El cuerpo del 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 el circuito lógico y de control, que recibe la frecuencia cardíaca detectada por el paciente como entradas sensoriales. El sensor de frecuencia cardíaca 31 controla la frecuencia cardíaca utilizando un electrodo de tipo ECG. A través del electrodo puede detectarse el latido del corazón del paciente detectando la despolarización ventricular. En otra realización, puede utilizarse una pluralidad de electrodos para detectar diferenciales de voltaje entre pares de electrodos, los cuales pueden procesarse por señal y combinarse en otras medidas fisiológicas cardíacas, por ejemplo, complejos P, QRS y T. Estos artefactos cardíacos pueden utilizarse para derivar otras medidas fisiológicas y diagnosticar trastornos e indicios de ritmo anormal, incluyendo apnea del sueño, índice de hipopneas, disautonomias (síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), síncope vasovagal, taquicardia sinusal inapropiada (IST) y similares), y detección de arritmias (fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco, etc.). Son posibles otros usos directos e indirectos del sensor de frecuencia cardíaca 31. En una realización, el sensor de frecuencia cardíaca 31 puede ajustarse para la sensibilidad y es capaz de detectar latidos cardíacos en el intervalo entre 20 y 240 lpm. Son posibles otros niveles y rangos de sensibilidad del latido del corazón.

El sensor de frecuencia cardíaca 31 envía la frecuencia cardíaca detectada al circuito lógico y de control como entradas sensoriales, que actúan como activadores de la terapia sensorial para valorar de manera autónoma la administración de la ENV cada vez que se superan los límites del ritmo cardíaco o para permitir que se produzca un ajuste progresivamente de una manera a un ritmo propio y autocontrolado. El circuito lógico y de control puede determinar si la estimulación debe ajustarse o inhibirse, así como también almacenar la frecuencia cardíaca detectada como datos en la memoria grabable 29.

La terapia puede ajustarse siempre que la frecuencia cardíaca detectada se salga de los límites, tal como fuera de un rango de frecuencia cardíaca predeterminado. Puede establecerse un límite inferior, almacenado en la memoria grabable 29, para indicar bradicardia o una afección cardíaca asistólica. El límite inferior puede expresarse como una relación, un percentil o una función de la frecuencia cardíaca detectada, o como valores discretos independientes (absolutos) respecto a la frecuencia cardíaca de referencia. Si la frecuencia cardíaca detectada por el sensor de frecuencia cardíaca 31 cae por debajo del límite inferior en la frecuencia cardíaca detectada, puede darse instrucciones al neuroestimulador 12, a través de los parámetros de estimulación, para que suspenda la activación de potenciales de acción bidireccional por completo. La terapia también puede programarse para reanudarse automáticamente después de un período de tiempo fijo. Alternativamente, puede darse instrucciones al neuroestimulador 12 para que disminuya la terapia de ajuste regulando gradualmente descendente los parámetros de estimulación hasta que la bradicardia o la asistolia ya no estén presentes. La terapia también puede programarse para realizar un ajuste ascendente de manera progresiva regulando los parámetros de estimulación después de inhibir primero la estimulación durante un período de tiempo fijo. Tanto el ajuste ascendente como el ajuste descendente puede producirse paso a paso, donde los cambios en los parámetros de estimulación se producen en pequeños incrementos distribuidos en el tiempo, en lugar de todos a la vez. La terapia de ENV puede ajustarse regulando los parámetros de estimulación almacenados, incluyendo corriente de salida, ancho de pulso, y frecuencia de la señal, a diferentes ajustes terapéuticos de ENV que son menos intensos (ajuste descendente) o más intensos (ajuste ascendente). Un límite superior, almacenado en la memoria grabable 29, también puede establecerse para indicar una administración de terapia insuficiente. El límite superior puede expresarse como una relación, percentil o función de la frecuencia cardíaca detectada, o como valores discretos independientes (absolutos) respecto a la frecuencia cardíaca de referencia. Si la frecuencia cardíaca detectada por el sensor de frecuencia cardíaca 31 se

eleva por encima de un límite superior en la frecuencia cardíaca detectada, pueden enviarse instrucciones al neuroestimulador 12, nuevamente a través de los parámetros de estimulación, para realizar un ajuste ascendente de la activación de los potenciales de acción bidireccional y, por lo tanto, disminuir ritmo cardíaco.

5 La terapia también puede ajustarse de manera autónoma mediante el neuroestimulador 12 en el que al ajuste se produce progresivamente de una manera a un ritmo propio y autocontrolado. Durante el período de ajuste tras la cicatrización posterior a la implantación, la intensidad de la ENV aumenta progresivamente de manera gradual hasta que se alcanza un objetivo terapéutico, el paciente siente dolor o molestia, o se detecta bradicardia o asistolia. Habitualmente, se espera que el paciente 10 visite a su médico para tener los parámetros de estimulación almacenados por el neuroestimulador 12 en la memoria grabable 29 reprogramados utilizando un programador exterior. El neuroestimulador 12 puede programarse para valorar automáticamente la terapia aumentando el ajuste de la ENV mediante aumentos progresivos periódicos a los parámetros de estimulación distribuidos a lo largo del tiempo. El ajuste ascendente continuará hasta alcanzar el objetivo terapéutico final. Sin embargo, si se encuentra un umbral de bradicardia o asistolia, el neuroestimulador 12 descenderá a un nivel por debajo del umbral. El paciente 15 también podría controlar la estimulación terapéutica, tal como se describe en la solicitud de patente americana de titularidad compartida, titulada "*Implantable Device for Facilitating Control of Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction*", citada anteriormente. Todavía son posibles otros usos del sensor de frecuencia cardíaca 31 y los datos de frecuencia cardíaca detectados.

20 El neuroestimulador 12 es interrogado preferiblemente 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 exterior 40 para utilizarse con el neuroestimulador implantable 12 de la figura 1. El programador exterior 40 incluye un ordenador de programación operable por el médico 41 y una varilla de programación 42. Generalmente, el uso del programador exterior 40 está restringido a médicos, mientras que al paciente se le proporciona un control manual más limitado a través del "modo imán".

En una realización, el ordenador de programación 41 ejecuta un software de aplicación especialmente diseñado para interrogar al neuroestimulador 12. El ordenador de programación 41 se conecta a la varilla de programación 42 a través de una conexión de datos por cable estandarizada, que incluye una interfaz de datos en serie, por ejemplo, un EIA RS-232 o un puerto serie USB. Alternativamente, el ordenador de programación 41 y la varilla de programación 42 podrían interactuar de manera inalámbrica. La varilla de programación 42 puede adaptarse de una varilla de programación Modelo 201, fabricada y comercializada por Cyberonics, Inc. Del mismo modo, el software de aplicación puede adaptarse del paquete de software de programación Modelo 250, con licencia de Cyberonics, Inc. Son posibles otras configuraciones y combinaciones de ordenador 41, varilla de programación 42 y software de aplicación 45.

El ordenador de programación 41 puede implementarse utilizando un ordenador programable de uso general y puede ser un ordenador personal, un ordenador portátil, un *netbook*, un ordenador de bolsillo u otra forma de dispositivo informático. En una realización, el ordenador de programación es un ordenador de bolsillo asistente personal digital que opera bajo los sistemas operativos Pocket-PC o Windows Mobile, con licencia de Microsoft Corporation, Redmond, WA, tal 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 ordenador de programación 41 funciona a través de los componentes que se encuentran convencionalmente en tales dispositivos, incluyendo, por ejemplo, una unidad de procesamiento central, memoria volátil y persistente, pantalla táctil, botones de control, puertos de entrada y salida periféricos, e interfaz de red. El ordenador 41 opera bajo el control del software de aplicación 45, que se ejecuta como código de programa como una serie de módulos o etapas de proceso o procedimiento mediante el hardware de ordenador programado. Son posibles otros ensamblajes o configuraciones de hardware, firmware y software.

Operativamente, el ordenador de programación 41, cuando está conectado a un neuroestimulador 12 a través de telemetría inalámbrica utilizando la varilla de programación 42, puede utilizarse por un profesional médico para interrogar de manera remota al neuroestimulador 12 y modificar parámetros de estimulación almacenados. La varilla de programación 42 proporciona conversión de datos entre los datos digitales aceptados por el ordenador de programación y enviados por el mismo y el formato de señal de radiofrecuencia que se requiere para la comunicación con el neuroestimulador 12.

El profesional médico opera el ordenador de programación 41 a través de una interfaz de usuario que incluye un conjunto de controles de entrada 43 y una pantalla visual 44, que podría ser táctil, para controlar el progreso, ver telemetría descargada y fisiología grabada, y revisar y modificar parámetros de estimulación programables. La telemetría puede incluir informes sobre el historial del dispositivo que proporcionan un identificador de paciente, fecha de implante, número de modelo, 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 identificador del paciente , identificador del modelo, número de serie, número de compilación del firmware, fecha de implante, estado de la comunicación, estado actual de la salida, corriente suministrada medida, impedancia del cable y estado de la batería. Son posibles otros tipos de telemetría o informes de telemetría.

5 Durante la interrogación, la varilla de programación 42 se sujeta con su mango 46 y la superficie inferior 47 de la varilla de programación 42 se coloca en el pecho del paciente en la posición del neuroestimulador implantado 12. Un conjunto de luces indicadoras 49 puede ayudar a un posicionamiento apropiado de la varilla y un conjunto de controles de entrada 48 permiten operar directamente la varilla de programación 42, en lugar de requerir que el profesional médico coordine torpemente la manipulación de varitas físicas con las entradas de control a través del ordenador de programación 41. El envío de instrucciones de programación y la recepción de información de telemetría se produce de manera inalámbrica a través de la interfaz de señal de radiofrecuencia. Son posibles otras operaciones del ordenador de programación la varilla de programación.

15 Preferiblemente, los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago cervical 15, 16 en el lugar 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 dispuestos como en el cable de terapia de estimulación 13 de la figura 2 en posición sobre un nervio vago 15, 16 in situ 50. Aunque se describe con referencia a una manera y orientación de implantación específicas, los detalles de selección del sitio de abordaje quirúrgico e implantación pueden variar, dependiendo de la discreción del médico y la estructura física del paciente.

20 Los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago del paciente 61 orientado con el extremo de los electrodos helicoidales 14 frente a la cabeza del paciente. En el extremo distal, el cuerpo del cable eléctrico aislado 13 se bifurca en un par de cuerpos de cable 57, 58 que se conectan a un par de electrodos 51, 52 propiamente dichos. La polaridad de los electrodos 51, 52 podría configurarse en un cátodo monopolar, un ánodo proximal y un cátodo distal, o un cátodo proximal y un ánodo distal. Además, se sujeta 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 una realización, los conductores de los electrodos 51, 52 se fabrican utilizando 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.

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

35 En una realización, el protocolo de estimulación requiere un período de ajuste de seis semanas. Durante las primeras tres semanas, se dejan cicatrizar las incisiones quirúrgicas y no se produce ninguna terapia de ENV. Durante las segundas tres semanas, el neuroestimulador 12 se enciende primero y se prueba operacionalmente. La velocidad de impulso y la intensidad de la ENV se aumenta gradualmente cada tres o cuatro días hasta que se alcanzan niveles terapéuticos de estimulación completos o se alcanza la máxima tolerancia del paciente, lo que ocurra primero. La tolerancia del paciente puede medirse por malestar físico o dolor, así como por la presencia de efectos secundarios conocidos de ENV, tal como ataxia, tos, ronquera o disnea.

40 Terapéuticamente, la ENV se administra a través de ciclos alternos continuos de pulsos eléctricos y reposo (inhibición), lo cual se especifica al neuroestimulador 12 a través de los parámetros de estimulación almacenados. El neuroestimulador 12 puede funcionar con o sin un sensor de frecuencia cardíaca integrado, tal como se describe respectivamente en la solicitud de patente americana de titularidad compartida, titulada "*Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Leadless Heart Rate Monitoring*" número de serie 13/134.126, presentada el 7 de Diciembre de 2011, pendiente, y la solicitud de patente de americana titulada "*Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction*" n° de serie 13/134.119, presentada el 7 de diciembre de 2011. Además, si hay disponible un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado, el neuroestimulador 12 puede proporcionar una evaluación de accionamiento cardiovascular autónomo, tal como se describe en la solicitud de patente americana de titularidad compartida, titulada "*Implantable Device for Evaluating Autonomic Cardiovascular Drive in a Patient Suffering from Chronic Cardiac Dysfunction*" número de serie 13/134.133, presentada el 7 de Diciembre de 2011.

60 Un "ciclo de trabajo" es el porcentaje de tiempo que el neuroestimulador 12 está estimulando, es decir, el porcentaje de tiempos en que está activado. La ENV puede administrarse con un ciclo de trabajo periódico en el rango de

aproximadamente entre un 5% y un 30%. La selección del ciclo de trabajo es un equilibrio entre consideraciones médicas contrapuestas. La figura 5 es una gráfica 70 que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica específica 73 y la extensión de efectos secundarios potenciales 74 que resultan del uso del neuroestimulador implantable 12 de la figura 1. El eje x representa el ciclo de trabajo 71. El ciclo de trabajo se determina dividiendo el tiempo de estimulación entre la suma de los tiempos activado y desactivado del neuroestimulador 12. Sin embargo, el tiempo de estimulación también puede incluir el tiempo de subida y el tiempo de bajada, donde la frecuencia de estimulación excede un umbral mínimo (tal 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 ENV. La respuesta fisiológica 72 puede expresarse cuantitativamente para un ciclo de trabajo 71 determinado como una función de la eficacia terapéutica específica 73 y el alcance de potenciales efectos secundarios 74, tal como se describe más adelante. El nivel máximo de respuesta fisiológica 72 ("máx") significa el punto más alto de eficacia terapéutica específica 73 o potenciales efectos secundarios 74.

La eficacia terapéutica específica 73 y el alcance de potenciales efectos secundarios 74 pueden expresarse como funciones del ciclo de trabajo 71 y la respuesta fisiológica 72. La eficacia terapéutica específica 73 representa la eficacia prevista de la ENV para provocar una respuesta fisiológica beneficiosa para un ciclo de trabajo determinado y puede cuantificarse 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 ENV terapéutica. Los factores agudos que contribuyen a la eficacia terapéutica específica 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 vasodilatación y una mejora en la relajación del ventrículo izquierdo. Los factores crónicos que contribuyen a la eficacia terapéutica específica 73 incluyen una menor activación parasimpática y una mayor activación simpática, así como una menor producción negativa de citoquinas, una mayor sensibilidad barorrefleja, un aumento de la eficiencia del intercambio gaseoso respiratorio, una expresión genética favorable, una subregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, efectos antiarrítmicos, antiapoptóticos, y antiinflamatorios y reductores de ectopia. Estos factores contribuyentes pueden combinarse de cualquier manera para expresar el nivel relativo de eficacia terapéutica específica 73, incluyendo ponderar efectos particulares más intensamente que otros o aplicar funciones estadísticas o numéricas basadas directamente en cambios fisiológicos observados o derivadas de los mismos. Empíricamente, la eficacia terapéutica específica 73 aumenta bruscamente empezando a aproximadamente un ciclo de trabajo del 5%, y se nivela en una meseta cercana al nivel máximo de respuesta fisiológica a aproximadamente un ciclo de trabajo del 30%. A continuación, la eficacia terapéutica específica 73 comienza a disminuir a aproximadamente un ciclo de trabajo del 50% y continúa en una meseta cercana a una respuesta fisiológica del 25% a través del ciclo de trabajo máximo del 100%.

La extensión de efectos secundarios potenciales 74 representa la aparición de un posible efecto fisiológico, ya sea adverso o terapéutico, que es secundario al beneficio pretendido, que se presenta en el paciente 10 en respuesta a la ENV y puede cuantificarse asignando valores a los efectos fisiológicos presentados debido a la administración de una ENV terapéutica. El grado en que un paciente 10 puede presentar efectos secundarios depende, en gran parte, del estado del paciente, incluyendo el grado de disfunción cardíaca, tanto aguda como crónica, cualquier tipo de comorbilidad, problemas cardíacos previos, antecedentes familiares, salud general y consideraciones similares. Además, el tipo y la gravedad de un efecto secundario dependen del paciente. Para ENV en general, los efectos adversos más comunes relacionados con cirugía y estimulación incluyen infección, asistolia, bradicardia, síncope, pensamiento anormal, neumonía por aspiración, reacción en el sitio del dispositivo, insuficiencia renal aguda, parálisis nerviosa, hiperestesia, paresia facial, parálisis de las cuerdas vocales, parálisis facial, parálisis hemidiafragmática, lesión de laringe recurrente, 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, incluidos los efectos adversos, incluyen ataxia, hiperestesia, aumento de la tos, insomnio, movimiento muscular o espasmos asociados a estimulación, náuseas, dolor, parestesia, faringitis, vómitos, aspiración, coagulación sanguínea, sensación de ahogo, lesiones nerviosas, daño a la vasculatura, migración o extrusión del dispositivo, mareo, disfagia, úlcera duodenal o gástrica, dolor de oído, rubor facial, parálisis facial o paresia, 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 las cuerdas vocales, dolor muscular, dolor de cuello, estimulación dolorosa o irregular, seroma, reacción cutánea o tisular, malestar estomacal, tinnitus, dolor de dientes, cicatrices inusuales en el sitio 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 de la extensión de potenciales efectos secundarios 74, incluyendo ponderar efectos particulares más intensamente que otros o aplicar funciones estadísticas o numéricas basadas directamente en cambios fisiológicos observados o derivadas de los mismos. Empíricamente, la extensión de posibles efectos secundarios 74 es inicialmente baja hasta alrededor de un ciclo de trabajo del 25%, momento en el cual el potencial comienza a aumentar de manera abrupta. La magnitud de posibles efectos secundarios se nivela en una meseta cerca del nivel máximo de respuesta fisiológica en torno a un ciclo de trabajo del 50% hasta el ciclo de trabajo máximo del 100%.

5 La intersección 75 de la eficacia terapéutica específica 73 y la extensión de posibles efectos secundarios 74 representa el intervalo de ciclo de trabajo óptimo para ENV. La figura 6 es una gráfica 80 que muestra, a modo de ejemplo, el intervalo de ciclo de trabajo óptimo 83 basado en la intersección 75 representada en la figura 5. El eje x representa el ciclo de trabajo 81 como un porcentaje del tiempo de estimulación sobre el tiempo de inhibición. El eje y representa la conveniencia 82 de operar el neuroestimulador 12 en un ciclo de trabajo 81 determinado. El rango de trabajo óptimo 83 es una función 84 de la intersección 74 de la eficacia terapéutica específica 73 y el alcance de los posibles efectos secundarios 74. La conveniencia 82 puede expresarse cuantitativamente para un ciclo de trabajo 81 determinado en función de los valores de la eficacia terapéutica específica 73 y la extensión de potenciales efectos secundarios 74 en su punto de intersección en la gráfica 70 de la figura 5. El nivel máximo de conveniencia 82 ("máx") significa una compensación que se produce en el punto de mayor eficacia terapéutica específica 73 a la vista de los efectos secundarios más bajos 74 y ese punto se encontrará típicamente dentro del rango de un ciclo de trabajo entre un 5% y un 30% 81. Son posibles otras expresiones de los ciclos de trabajo y los factores relacionados.

15 El neuroestimulador 12 administra ENV según los parámetros de estimulación almacenados, los cuales se programan utilizando un programador exterior 40 (mostrado en la figura 3). Cada parámetro de estimulación puede programarse independientemente para definir las características de los ciclos de estimulación e inhibición terapéutica para garantizar una estimulación óptima para un paciente. Los parámetros de estimulación programables que afectan a la estimulación incluyen corriente de salida, frecuencia de señal, ancho de pulso, tiempo de activación de señal, tiempo de desactivación de señal, activación de imán (para ENV específicamente activada por "modo imán"), activación "AutoStim" (se administra al detectar una señal biológica indicativa de condiciones fisiológicas, tal como bradicardia o asistolia) y parámetros de restablecimiento. Son posibles otros parámetros programables.

25 La ENV se administra en ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos que están ajustados tanto para activar de manera eferente el sistema nervioso intrínseco del corazón y el tejido cardíaco como 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 ENV 90 administrada por el neuroestimulador implantable 12 de la figura 1. Los parámetros de estimulación permiten variar el impulso de estimulación eléctrica por el neuroestimulador 12 tanto por amplitud (corriente de salida 96) como duración (ancho de pulso 94). El número de pulsos de salida que se administran por segundo determina la frecuencia de señal 93. En una realización, un ancho de pulso en el rango de 100 a 250 μ seg administra entre 0,02 y 50 mA de corriente de salida a una frecuencia de señal de aproximadamente 20 Hz, aunque podrían utilizarse otros valores de frecuencia terapéutica según corresponda.

35 En el caso más simple, el tiempo de estimulación es el período de tiempo durante el cual el neuroestimulador 12 está activado y administra pulsos de estimulación. El tiempo de desconexión 95 es siempre el período de tiempo que se produce entre tiempos de estimulación 91 durante el cual el neuroestimulador 12 está desactivado y se impide que suministre estimulación. En una realización, el neuroestimulador 12 implementa un tiempo de subida 97 y un tiempo de bajada 98 que preceden y siguen respectivamente al tiempo de activación 92 durante el cual el neuroestimulador 12 está activado y administra pulsos de estimulación a la corriente de salida total 96. El tiempo de subida 97 y el tiempo de bajada 98 se utilizan cuando la frecuencia de estimulación es de por menos 10 Hz, aunque podrían utilizarse otros umbrales mínimos, y ambos tiempos duran dos segundos, aunque también podrían utilizarse otros períodos de tiempo. El tiempo de subida 97 y el tiempo de bajada 98 permiten que la intensidad de la corriente de salida 96 de cada impulso de salida aumente y disminuya gradualmente, evitando de este modo un trauma innecesario al nervio vago debido a una administración o inhibición de la estimulación repentina a plena potencia.

45

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo implantable (11) para el tratamiento de disfunción cardíaca crónica con ajuste limitado, que comprende:

5 un neuroestimulador implantable (12) alojado en una carcasa sellada herméticamente (21) y que comprende un generador de impulsos configurado para administrar una estimulación terapéutica eléctrica ajustada para restablecer un equilibrio autónomo a través de impulsos eléctricos cíclicos continuos, intermitentes y periódicos administrados de manera que resulta en la creación y propagación (tanto en dirección aferente como eferente) de potenciales de acción dentro de fibras neuronales que comprenden un nervio vago cervical (15, 16, 61) de un paciente (10) en ciclos alternos continuos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos (90);

10 un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical (13) conectado eléctricamente al generador de impulsos y que termina en un par de electrodos helicoidales (14) a través de los cuales se administra estimulación eléctrica terapéutica al nervio vago cervical del paciente (15, 16, 61); y

15 un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado (31) contenido dentro de la carcasa (21) y configurado para detectar y registrar una frecuencia cardíaca del paciente en respuesta (72) a la estimulación terapéutica eléctrica, en la que el generador de impulsos está configurado, además, para a) alterar la estimulación eléctrica terapéutica en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada, tal como es detectada por el sensor de frecuencia cardíaca sin cables (31), que se encuentra fuera de un rango predeterminado de frecuencias cardíacas aceptables almacenadas en una memoria grabable (29) en el generador de impulsos o b) activar un ajuste automático de la estimulación eléctrica terapéutica en un conjunto de parámetros de estimulación almacenados en una memoria grabable (29) en el generador de impulsos progresivamente durante un período de tiempo fijo.

2. Dispositivo implantable (11) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el generador de impulsos está configurado, además, para suspender la estimulación eléctrica terapéutica durante un período de tiempo fijo en respuesta a la frecuencia cardíaca monitorizada, tal como es detectada por el sensor de frecuencia cardíaca sin cables (31), que se encuentra por debajo de un límite inferior en el rango predeterminado almacenado de las frecuencias cardíacas aceptables que es indicativo de por lo menos uno de bradicardia y asistolia, después de lo cual se reanuda la estimulación eléctrica terapéutica.

3. Dispositivo implantable (11) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el generador de impulsos está configurado, además, para realizar gradualmente un ajuste descendente de la estimulación eléctrica terapéutica en respuesta a la frecuencia cardíaca monitorizada, tal como es detectada por el sensor de frecuencia cardíaca sin cables (31), que se encuentra por debajo de un límite inferior en el intervalo predeterminado almacenado de las frecuencias cardíacas aceptables que, en particular, es indicativo de por lo menos uno de bradicardia y asistolia.

4. Dispositivo implantable (11) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el generador de impulsos está configurado, además, para suspender la estimulación eléctrica terapéutica durante un período de tiempo fijo y realizar gradualmente un ajuste ascendente de la estimulación eléctrica terapéutica después del ajuste descendente.

5. Dispositivo implantable (11) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el generador de impulsos está configurado, además, para realizar gradualmente un ajuste ascendente de la estimulación eléctrica terapéutica en respuesta a la frecuencia cardíaca monitorizada, tal como es detectada por el sensor de frecuencia cardíaca sin cables (31), elevándose por encima de un límite superior en el intervalo de frecuencias cardíacas aceptables predeterminado almacenado que, en particular, es indicativo de una administración de terapia insuficiente.

6. Dispositivo implantable (11) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además:

50 una patilla conectora (28) y un cuerpo de cable eléctrico aislado (13) que comprende, además, el cable de terapia (13) y que están conectados eléctricamente a los electrodos helicoidales (14); y

un receptáculo eléctrico (25) comprendido en una superficie exterior del neuroestimulador (12) en la cual está conectado la patilla conectora (28) de manera segura y eléctrica al generador de impulsos.

Fig. 1.

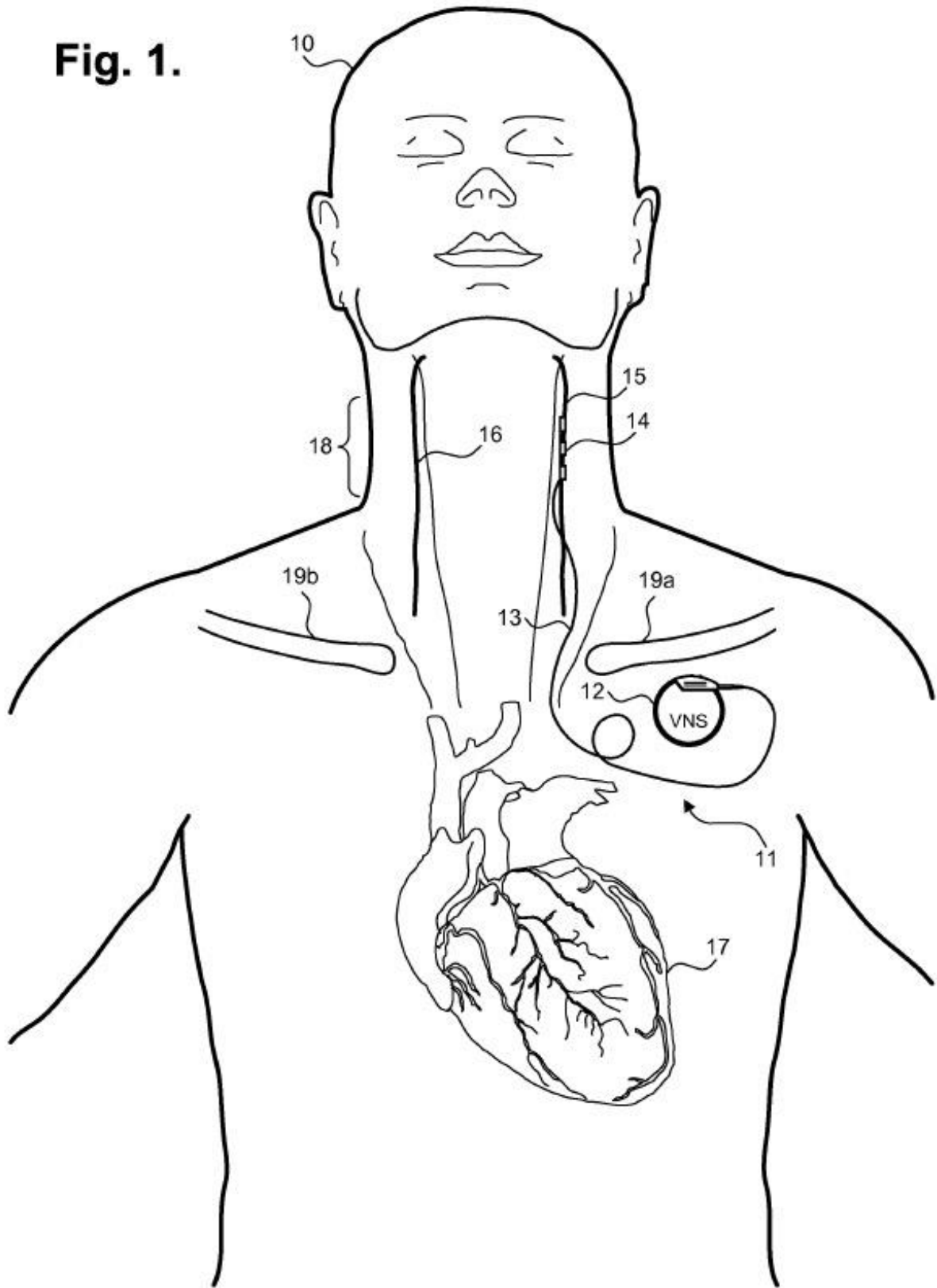


Fig. 2.

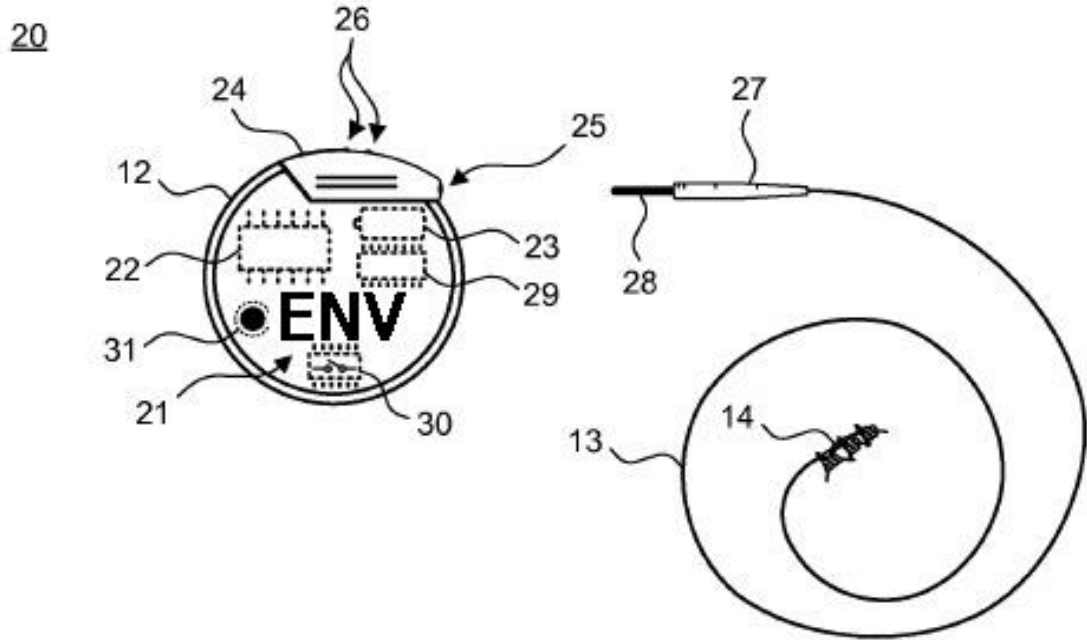


Fig. 3.

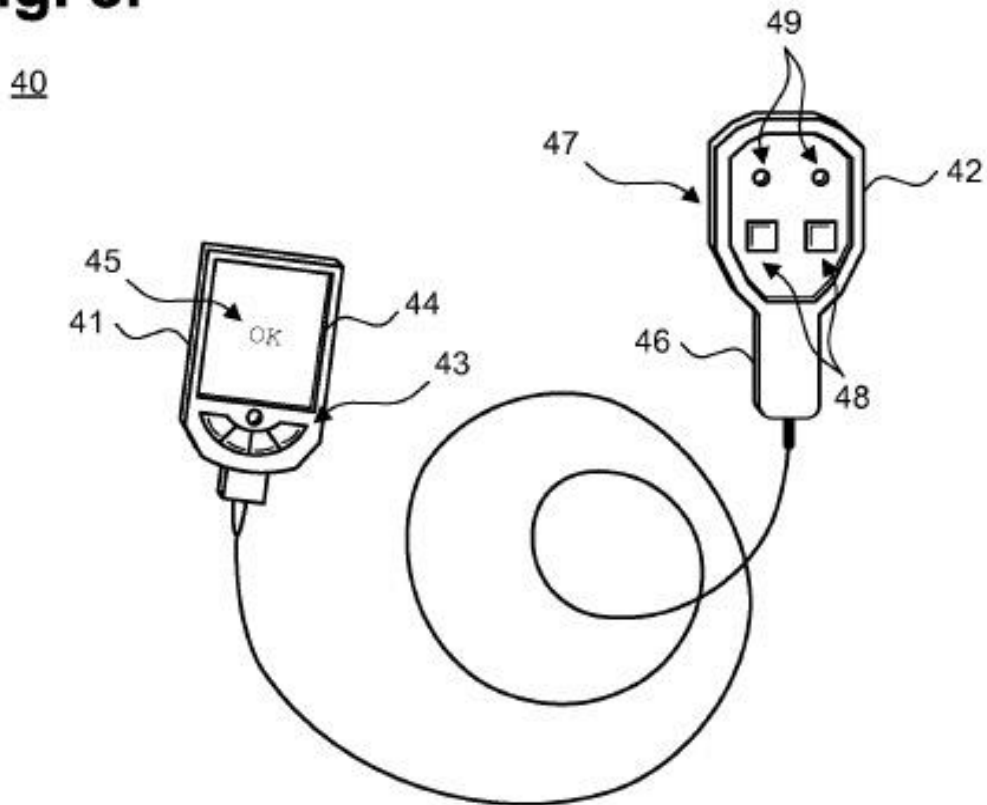


Fig. 4.

50

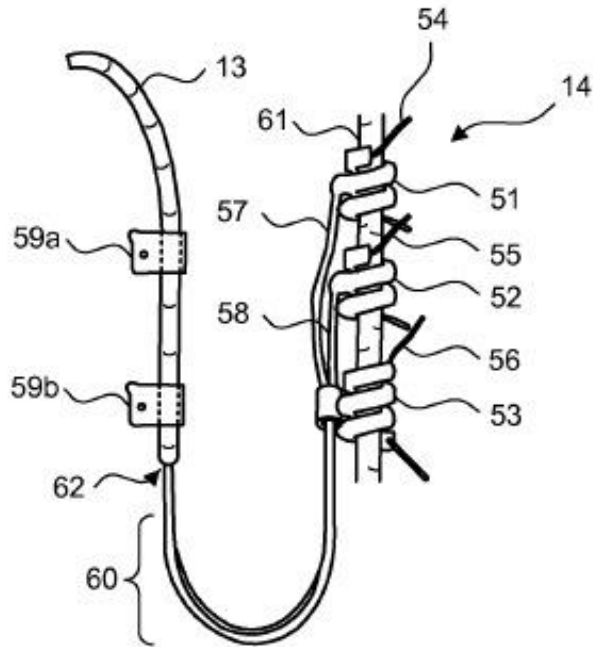


Fig. 5.

70

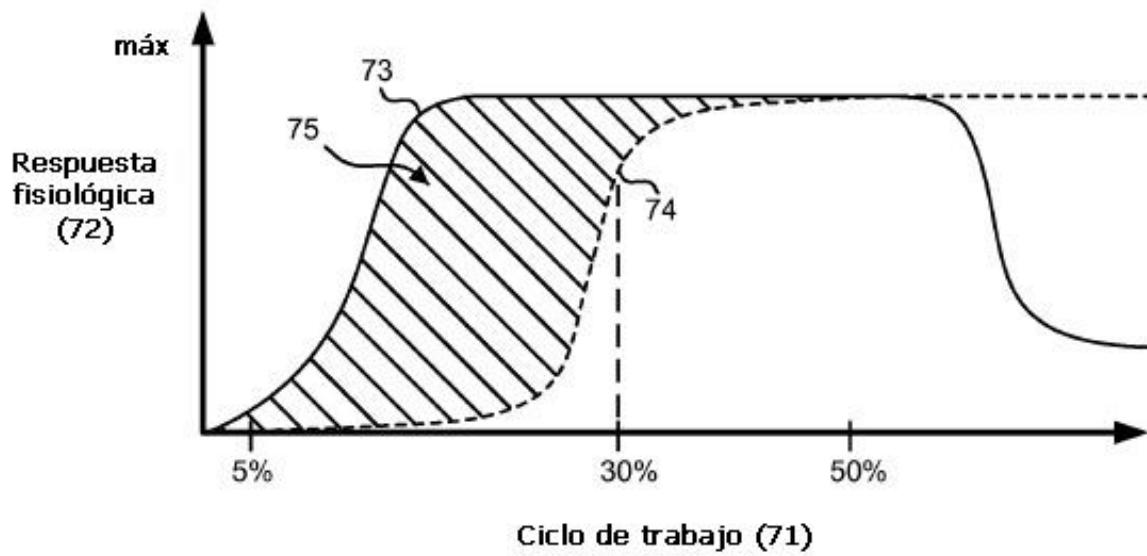


Fig. 6.

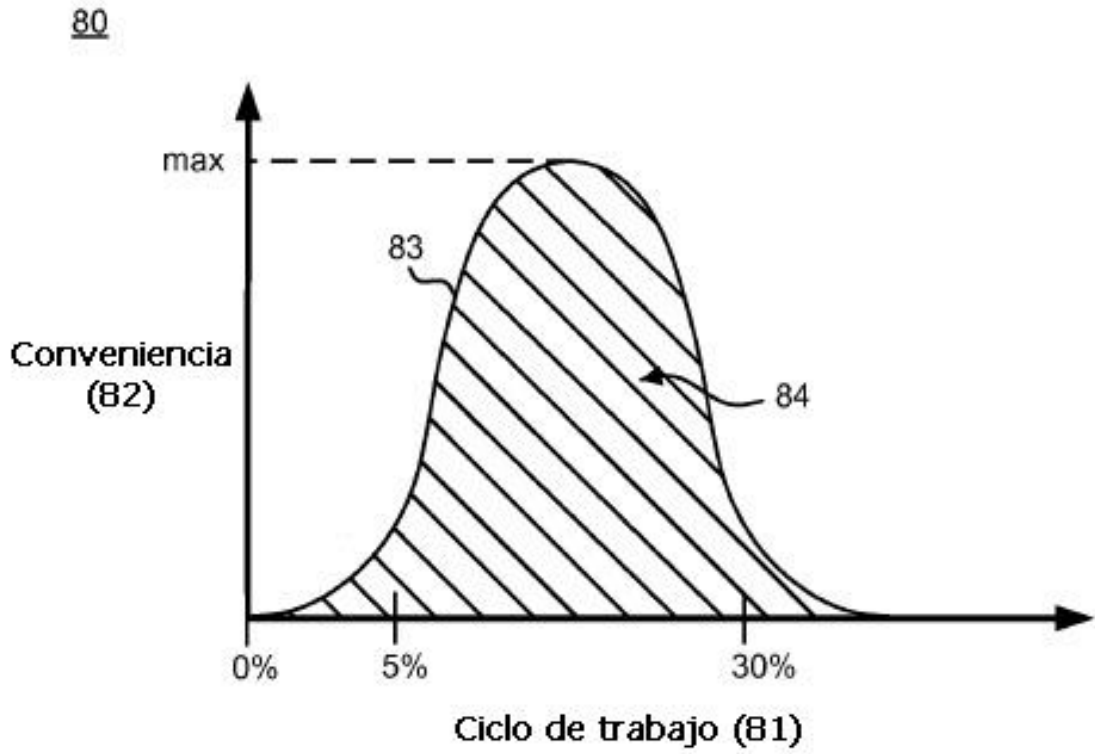


Fig. 7.

