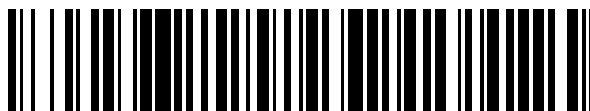


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 453**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 1/372** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/US2012/068205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13086163**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12809005 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2788079**

54 Título: **Sistema implementado por ordenador para seleccionar perfiles de terapia de estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para tratamiento de disfunción cardiaca crónica**

30 Prioridad:  
**07.12.2011 US 201113314138**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.09.2019**

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 2 724 453 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Sistema implementado por ordenador para seleccionar perfiles de terapia de estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para tratamiento de disfunción cardíaca crónica

5

## CAMPO TÉCNICO

Esta solicitud se refiere, en general, a terapia de disfunción cardíaca crónica y, en particular, a un sistema y un método implementados por ordenador para seleccionar perfiles de terapia de estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para tratamiento de disfunción cardíaca crónica.

10

## TÉCNICA ANTERIOR

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una afección médica crónica progresiva y físicamente debilitante en la que el corazón no puede suministrar suficiente flujo de sangre 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 sólo en los Estados Unidos y sigue siendo la principal causa de hospitalización para personas mayores de 65 años. La ICC requiere la búsqueda de atención médica oportuna.

15

20

Patológicamente, la ICC se caracteriza por un estado neuroexcitatorio elevado que va acompañado de una función de barorreflejo arterial y cardiopulmonar dañada y una actividad vagal reducida. La ICC se inicia por una disfunción cardíaca, que desencadena activaciones compensatorias de los sistemas nervioso simpático-adrenal (simpático) y hormonal renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, estos dos mecanismos ayudan al corazón a compensar el deterioro de la función de bombeo. Sin embargo, con el tiempo, la activación simpática sobrecargada y el aumento de la frecuencia cardíaca promueven la disfunción y remodelación progresivas del ventrículo izquierdo y, en última instancia, predicen un mal resultado a largo plazo del paciente.

25

Anatómicamente, el corazón está inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos que se originan a través del nervio vago y que surgen de las regiones cervical superior y torácica superior. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, aunque son aspectos separados del sistema nervioso autónomo, interactúan dinámicamente con señales parcialmente moduladas por mensajeros secundarios cAMP y cGMP. Cuando está en equilibrio, cada sistema nervioso puede inhibir presinápticamente la activación del tráfico nervioso del otro sistema nervioso. Sin embargo, durante la ICC, el cuerpo sufre un desequilibrio autónomo de estos dos sistemas nerviosos, lo que conduce a arritmogénesis cardíaca, empeoramiento progresivo de la función cardíaca y eventual mortalidad.

30

35

Actualmente, el estándar de atención para tratar la disfunción cardíaca crónica, tal como la ICC, incluye la prescripción de medicamentos y cambios obligatorios en la dieta y el estilo de vida de un paciente, para contrarrestar la disfunción cardíaca. Estos medicamentos incluyen diuréticos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, beta bloqueadores, y antagonistas de aldosterona, que causan vasodilatación, reducen la secreción de vasopresina, reducen la producción y la secreción de aldosterona, disminuyen la capacidad arterial y aumentan la capacidad venosa y aumentan el gasto, el índice y el volumen cardíaco, reducen resistencia renovascular, y aumentan la natriuresis, entre otros efectos. La efectividad de estos medicamentos es paliativa, pero no curativa. Además, los pacientes a menudo sufren efectos secundarios y comorbilidades, como edema pulmonar, apnea del sueño e isquemia miocárdica. Es posible que se requiera una nueva valoración del tratamiento farmacológico después de una crisis, y no se garantiza la eficacia del fármaco ni la supervivencia del paciente.

40

45

Más recientemente, hay disponible la terapia de resincronización cardíaca (TRC) para pacientes que presentan un deterioro de la función sistólica, tal como el provocado por un retardo en la conducción intraventricular o un bloqueo de rama que obliga a los ventrículos del corazón a contraerse de manera asincrónica. Por lo general, 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 de la estimulación coordinada de ambos ventrículos. Sin embargo, la TRC sólo es útil para el tratamiento de la disfunción sistólica y no está indicada para pacientes que presentan fracción de eyección preservada. Por lo tanto, la TRC se limita a pacientes que presentan un amplio complejo QRS y disincronía mecánica, mientras que los pacientes con disfunción sistólica o fracción de eyección deteriorada y un estrecho QRS tienen opciones terapéuticas limitadas.

50

55

La medicación y la TRC son sólo soluciones parciales para controlar la disfunción cardíaca crónica, y se ha propuesto la estimulación neural como una forma alternativa de tratar las afecciones de disfunción cardíaca crónica, 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, neuronas de circuito local interconectadas y neuronas eferentes adrenérgicas motoras y

60

colinérgicas. Las estaciones celulares periféricas de estas neuronas se activan bajo la influencia tónica de la médula espinal y reflejos medulares y catecolaminas circulantes para influir en las regiones superpuestas del corazón. La supresión de una activación neural excesiva mediante la modulación eléctrica de ciertas fibras nerviosas vagales 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 (*Vagus Nerve Stimulation*, VNS) actualmente se utiliza clínicamente para el tratamiento de la epilepsia y la depresión resistente al tratamiento farmacológico, y se encuentra bajo investigación 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: 171-17 (2011). El artículo de Sabbah describe estudios en caninos con un dispositivo de estimulación del vago, fabricado por BioControl Medical Ltd., Yehud, Israel, que incluye un generador de señales, un cable de detección del ventrículo derecho y un cable de estimulación del manguito del nervio vago derecho. Los cables de detección permiten que la estimulación del nervio vago derecho se sincronice con el ciclo cardíaco a través del control de frecuencia cardíaca por realimentación bajo demanda. Se implantó quirúrgicamente un electrodo de manguito de nervio bipolar en el nervio vago derecho en la posición cervical media y se implantó un electrodo ventricular bipolar de marcapasos estándar en el ventrículo derecho del corazón del animal. La estimulación eléctrica del nervio vago cervical derecho se administró sólo cuando la frecuencia cardíaca detectada a través del cable de detección ventricular derecho aumentó más allá de un nivel preestablecido para reducir la frecuencia cardíaca basal en un diez por ciento. Se proporcionó estimulación a una velocidad e intensidad de pulsos destinadas a mantener la frecuencia cardíaca dentro de un rango deseado mediante la estimulación preferencial de las fibras nerviosas eferentes que conducen al corazón mientras que bloquean los pulsos neurales aferentes al cerebro. Se empleó un electrodo de manguito asimétrico bipolar de múltiples contactos 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 las fibras eferentes vagales. Aunque resulta eficaz en la restauración de la sensibilidad barorrefleja y, en el modelo canino, el aumento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la disminución de los volúmenes diastólicos y sistólicos finales del ventrículo izquierdo, no permitió el restablecimiento del equilibrio autónomo.

Se describen otros usos de la estimulación nerviosa eléctrica 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 método y un aparato para el control selectivo de fibras nerviosas. Se aplica por lo menos un dispositivo de electrodo a un conjunto de nervios que es capaz, al activarse, de generar potenciales de acción unidireccionales que se propagan a través de fibras sensoriales tanto de diámetro pequeño como de diámetro grande en el conjunto de nervios, y lejos 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.

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 por estimulación nerviosa unidireccional. Un aparato para tratar una afección específica incluye un conjunto de uno o más dispositivos de electrodo 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 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 de movimiento involuntario.

La patente americana nº 7.123.961, concedida el 17 de octubre de 2006 a Kroll y otros, describe estimulación de nervios autónomos. Se estimula un nervio autónomo para que afecte la función cardíaca mediante un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón mediante tres derivaciones adecuadas para administrar estimulación multicámara y terapia de choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en corazón o cerca del mismo, o cerca de un nervio autónomo alejado del corazón. Se suministra corriente a los electrodos a un nivel de potencia establecido. La corriente se suministra a un nivel reducido si se veía afectada la función cardíaca.

La patente americana nº 7.225.017, concedida el 29 de mayo de 2007 a Shelchuk, describe taquicardia ventricular terminal. Se administra estimulación de cardioversión al detectarse una taquicardia ventricular. Se suministra un pulso de estimulación a un cable que tiene uno o más electrodos colocados cerca de una vía parasimpática. Opcionalmente, el pulso de estimulación se administra después de la inspiración o durante un período refractario para causar una liberación de acetilcolina.

La patente americana nº 7.277.761, concedida el 2 de octubre de 2007 a Shelchuk, describe 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 mediante un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón mediante tres cables adecuados para administrar 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 gasto cardíaco y se administra un pulso de estimulación a través de un electrodo, por ejemplo, próximo al tronco o rama vagosimpático izquierdo para estimular así un nervio parasimpático. Si la estimulación ha causado un aumento suficiente en el gasto cardíaco, la estimulación ventricular puede iniciarse a una frecuencia reducida apropiada.

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

La patente americana nº 7.778.703, concedida el 17 de agosto de 2010 a Gross y otros describe la estimulación selectiva de fibra nerviosa para tratar afecciones cardíacas. Un dispositivo de electrodo está adaptado para conectarse a un nervio vago de un sujeto y una unidad de control acciona el dispositivo de electrodo aplicando al nervio vago una corriente estimulante y también una corriente inhibidora, que son capaces de inducir respectivamente 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 en el segundo conjunto de fibras nerviosas solamente. Las fibras nerviosas del segundo conjunto tienen diámetros más grandes que las fibras nerviosas del primer conjunto. La unidad de control normalmente activa 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.

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 a un umbral subcardíaco. Un estimulador del nervio vagal está configurado para generar pulsos eléctricos por debajo del umbral cardíaco del corazón, que se transmiten a un nervio vagal, para inhibir o reducir una lesión resultante de isquemia. El umbral cardíaco es un umbral para la energía suministrada al corazón por encima del cual existe una reducción de la frecuencia cardíaca o la velocidad de conducción. En funcionamiento, el estimulador del nervio vago genera los pulsos eléctricos por debajo del umbral cardíaco, de manera que la frecuencia cardíaca no se ve afectada.

Finalmente, la patente americana nº 7.885.709, concedida el 8 de febrero de 2011 a Ben-David, describe estimulación nerviosa para tratar trastornos. Puede configurarse una unidad de control para accionar un dispositivo de electrodo para estimular el nervio vago con el fin de modificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, o para reducir la frecuencia cardíaca, suprimiendo el sistema adrenérgico (simpático). La estimulación vagal reduce la liberación de catecolaminas en el corazón, disminuyendo así 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 promedio 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.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención se define en las reivindicaciones 1, 8. En las reivindicaciones que se adjuntan se definen otros aspectos y realizaciones preferidas. Aspectos, realizaciones y ejemplos de la presente descripción que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones que se acompañan no forman parte de la invención y se dan simplemente para fines ilustrativos.

Una excesiva activación sostenida del sistema nervioso simpático tiene un efecto perjudicial sobre el rendimiento cardíaco a largo plazo y, en última instancia, sobre la supervivencia de pacientes con disfunción cardíaca crónica. Una estimulación neural aferente y eferente bidireccional a través del nervio vago puede restablecer beneficiosamente el equilibrio autónomo y mejorar el resultado a largo plazo del paciente. Puede proporcionarse un suministro de estímulos a través de un neuroestimulador vagal según un programa especificado en conjuntos

almacenados de parámetros de estimulación que un médico puede seleccionar y ajustar a las necesidades fisiológicas particulares de un paciente.

5 Una realización presenta un sistema y un método implementados por ordenador para seleccionar perfiles de terapia de estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales para el tratamiento de disfunción cardíaca crónica. Un programador externo incluye un ordenador de programación configurado para ejecutar, utilizando un procesador, código de programa que se encuentra almacenado en una memoria. El ordenador de programación incluye una pluralidad de perfiles de terapia almacenados en la memoria. Los perfiles de terapia incluyen diferentes conjuntos de parámetros de estimulación que definen de manera cooperativa ciclos alternativos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos para un neuroestimulador que están ajustados tanto para activar de manera eficiente el sistema nervioso intrínseco del corazón como para activar de manera aferente los reflejos centrales del paciente. El ordenador de programación también incluye una interfaz de usuario, que tiene controles de entrada y una pantalla visual. La interfaz de usuario está configurada para mostrar a un usuario los perfiles de terapia y para seleccionar el conjunto de parámetros de estimulación en el perfil de terapia elegido por el usuario. Un lápiz lector de programación está conectado al ordenador de programación y está configurado para proporcionar el conjunto de parámetros de estimulación seleccionado al neuroestimulador a través de telemetría inalámbrica. Finalmente, un dispositivo neuroestimulador implantable incluye un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical que termina en un par de electrodos helicoidales y está conectado eléctricamente al neuroestimulador. El neuroestimulador implantable está configurado para estimular terapéuticamente el nervio vago cervical a través de los electrodos helicoidales mediante la activación de potenciales de acción bidireccionales según especifica el conjunto de parámetros de estimulación seleccionado.

25 Todavía otra realización presenta un dispositivo implantable para el tratamiento de disfunción cardíaca crónica utilizando perfiles de terapia seleccionados. 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 de conexión conectadas eléctricamente a los electrodos helicoidales mediante un cuerpo de conexión eléctrico aislado. Una batería principal alimenta un neuroestimulador 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 de conexión están conectadas eléctricamente de manera segura. El neuroestimulador también incluye una memoria grabable en la que un programador externo ha almacenado un perfil de terapia. El perfil de terapia incluye un conjunto de parámetros de estimulación que definen cooperativamente ciclos alternativos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos que están ajustados para activar de manera eficiente el método nervioso intrínseco del corazón y activar de manera aferente los reflejos centrales del paciente. Finalmente, el neuroestimulador incluye un generador de pulsos configurado para estimular terapéuticamente el nervio vago cervical a través de unos electrodos helicoidales en función del conjunto de parámetros de estimulación en el perfil de la terapia.

40 Restableciendo el equilibrio autónomo, la VNS terapéutica actúa agudamente para disminuir la frecuencia cardíaca, aumentar la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el flujo coronario, reducir la carga de trabajo cardíaco a través de vasodilatación y mejorar la relajación del ventrículo izquierdo. A largo plazo, la VNS proporciona los beneficios crónicos de una reducción de la producción negativa de citoquinas, un aumento de la sensibilidad al barorreflejo, un aumento de la eficiencia del intercambio de gases respiratorios, una expresión génica favorable, una regulación decreciente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y efectos antiarrítmicos, antiapoptóticos antiinflamatorios reductores de ectopia.

45 Otras realizaciones de la presente invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada, en la cual se describen unas realizaciones que ilustran el mejor modo contemplado para llevar a cabo la invención. Tal como se comprenderá, la invención es capaz de otras y diferentes realizaciones y sus diversos detalles son susceptibles de modificaciones en varios aspectos obvios, todo sin apartarse del alcance de la presente invención. Por consiguiente, los dibujos y la descripción detallada deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

#### DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

55 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 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.

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

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

5 La figura 5 es una gráfica 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 neuroestimulador implantable de la figura 1.

La figura 6 es una gráfica que muestra, a modo de ejemplo, el rango óptimo del ciclo de trabajo en base a la intersección representada en la figura 5.

10 La figura 7 es un diagrama de temporización que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de VNS tal como lo proporciona el neuroestimulador implantable de la figura 1.

La figura 8 es una captura de pantalla que muestra, a modo de ejemplo, un conjunto de perfiles de terapia tal como se muestra en el ordenador de programación de la figura 3.

15

### MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

20 El sistema nervioso simpático afecta a la fisiología cardiovascular en forma de 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, refractoriedad, la formación de pulsos, y las propiedades electrofisiológicas del tejido cardíaco e, indirectamente, influyendo en la homodinámica, el flujo sanguíneo, y el metabolismo del corazón, así como también ejerciendo un control sobre otras funciones corporales que dependen del corazón.

25 Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático interactúan dinámicamente con señales parcialmente moduladas por mensajeros secundarios cAMP y cGMP para influir de manera presináptica en la activación del tráfico nervioso de cada uno. Cambios en un sistema nervioso pueden afectar indirectamente activación nerviosa en el otro. Por ejemplo, durante un desequilibrio autónomo, la actividad neuronal simpática aumenta mientras se retira 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.

35 La alteración terapéutica convencional de la activación eferente vagal cardíaca a través de la estimulación eléctrica de fibras nerviosas vagas simpáticas puede producir una bradicardia beneficiosa y una modificación de la función contráctil auricular y ventricular. Sin embargo, tal selección de sólo los nervios eferentes del sistema nervioso simpático es clínicamente insuficiente para restablecer el equilibrio autónomo, ya que cualquier efecto en la activación parasimpática se produce simplemente debido a una regeneración incidental de fibras nerviosas parasimpáticas. En cambio, una propagación de potenciales de acción bidireccional a través de fibras nerviosas aferentes y eferentes parasimpáticas en el nervio vago que resultan de la estimulación neural implica componentes de control tanto de reflejo tanto medular como cardíaco y funciona para restablecer directamente el equilibrio autónomo implicando ambos componentes de ambos sistemas nerviosos. Además, muchos de los enfoques convencionales para VNS controlan la frecuencia cardíaca a través de un cable intracardíaco, típicamente implantado en el ventrículo derecho y adaptado a partir de unos cables de detección utilizados en marcapasos y desfibriladores. La implantación de estos cables es compleja desde el punto de vista quirúrgico y aumenta el riesgo de lesiones en el paciente y complicaciones postquirúrgicas.

45 Un estimulador de nervio vago implantable con sensor de frecuencia cardíaca integrado, tal como el que se utiliza para tratar epilepsia y depresión resistentes al tratamiento farmacológico, puede adaptarse para utilizarse para tratar la disfunción cardíaca crónica a través de la estimulación vagal bidireccional terapéutica. La figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo implantable de estimulación del vago 11 en un paciente varón 10, de acuerdo con una realización. La VNS que se proporciona a través del dispositivo de estimulación 11 opera bajo diversos mecanismos de acción. Estos mecanismos incluyen aumentar el flujo parasimpático e inhibir los efectos simpáticos bloqueando la liberación de norepinefrina. Más importante aún, la VNS desencadena la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica, que tiene efectos antiinflamatorios antiarrítmicos, antiapoptóticos y reductores de ectopia beneficiosos.

50 El dispositivo implantable de estimulación del 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 verificarse, descargarse, diagnosticarse y programarse de manera remota mediante un programador externo (tal como se describe más adelante con referencia a la figura 3). Juntos, el dispositivo implantable de estimulación del vago 11 y el programador externo forman un sistema de administración terapéutica de VNS.

60

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 para ser estimulado. En la región subclavicular en la cual se coloca el neuroestimulador 12 se forma una bolsa subcutánea. Los electrodos helicoidales 14 generalmente se implantan en el nervio vago 15, 16 aproximadamente a medio camino entre la clavícula 19a-b y la apófisis mastoides. El electrodo de terapia 13 y los electrodos helicoidales 14 se implantan exponiendo primero la vaina carotídea y el nervio vago seleccionado 15, 16 a través de una incisión latero-cervical en el lado ipsilateral del cuello del paciente 18. Después se colocan los electrodos helicoidales 14 sobre la vaina nerviosa expuesta y se atan. Entre los sitios de implantación respectivos del neuroestimulador 12 y los electrodos helicoidales 14 se forma un túnel subcutáneo a través del cual el cable de terapia 13 se guía hacia el neuroestimulador 12 y se conecta de manera segura.

Anatómicamente, el nervio vago incluye un par de haces de fibras nerviosas 15, 16 que avanzan ambas lateralmente a través del cuello, el tórax y el abdomen, e inervan distalmente el corazón 17 y otros órganos principales y tejido corporal. El dispositivo de estimulación 11 estimula de manera bidireccional el nervio vago 15, 16 mediante la aplicación de estímulos eléctricos periódicos y continuos. Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas se estimulan a través de los electrodos helicoidales 14 del dispositivo de estimulación 11. La estimulación del nervio vago cervical resulta en la propagación de potenciales de acción en direcciones aferentes y eferentes desde el sitio de estimulación. Los potenciales de acción aferentes se propagan hacia el origen del sistema nervioso parasimpático en la médula en el núcleo ambiguo, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal, así como hacia el origen del sistema nervioso simpático en la columna de células intermediolaterales 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 salida que ejercen un control recíproco sobre los índices cardíacos bajo la única influencia del comando neuronal central. Las ramas de flujo de salida regulan, respectivamente, la actividad neuronal pregangliónica eferente adrenérgica (simpática) y colinérgica (parasimpática). La inervación del corazón 17 se regionaliza y presenta un alto grado de asimetría. Dentro del corazón 17, la mayor concentración de nervios vagales se encuentra primero en el nódulo sinusal y después en el nódulo atrioventricular. Los eferentes cardíacos del nervio vago izquierdo 15 regulan la contractilidad cardíaca a través de su influencia en la conducción en el nodo atrioventricular (AV). Los eferentes cardíacos del nervio vago derecho 16 afectan a la automaticidad 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 un bloqueo nodal AV.

El dispositivo de estimulación 11 puede estimular el nervio vago izquierdo o derecho 15, 16, aunque se prefiere la estimulación del nervio vago izquierdo 15 ya 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 VNS izquierda aumenta el tiempo de conducción nodal AV y el período refractario. En la forma actual, la VNS provoca una activación bidireccional de fibras nerviosas tanto aferentes como eferentes. El equilibrio entre la obtención de beneficios terapéuticos (aferentes) y efectos secundarios (eferentes) viene determinado en gran medida por las diferencias de umbral entre la activación de las diferentes fibras nerviosas vagas.

La terapia VNS 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 20 desconectado. En una realización, el neuroestimulador 12 puede adaptarse de un generador VNS Therapy AspireSR Modelo 106, fabricado y comercializado por Cyberonics, Inc., Houston, TX, aunque también podrían utilizarse otros fabricantes y tipos de neuroestimuladores de VNS implantables en receptáculos de una sola patilla con sensores de frecuencia cardíaca sin cables integrados. El electrodo de terapia de estimulación 13 y los electrodos helicoidales 14 generalmente se fabrican como un conjunto combinado y pueden adaptarse a partir del cable Modelo 302, el cable PerenniaDURA Modelo 303, o el cable PerenniaFLEX Modelo 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 podrían utilizarse otros fabricantes y tipos de cables y electrodos de terapia compatibles con receptáculos de una sola patilla.

El neuroestimulador 12 proporciona ciclos de activación-desactivación alternativos continuos 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 de manera bidireccional; los potenciales de acción de propagación aferencial activan los sitios medulares mediales responsables del control del reflejo central y los potenciales de acción de propagación eferencial 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 para la disfunción cardíaca crónica. Además, los ciclos alternativos pueden ajustarse para

activar la respuesta parasimpática fásica en el nervio vago 15, 16, siendo estimulados por el tono vagal de modulación bidireccional.

5 El neuroestimulador 12 incluye un generador de pulsos eléctricos que acciona la estimulación terapéutica eléctrica, que están ajustados para restablecer un equilibrio autónomo, a través de pulsos eléctricos que se envían de manera continua y periódica en direcciones aferentes y eferentes del nervio vago 15, 16. El neuroestimulador 12 queda encerrado en una carcasa herméticamente sellada 21 construida con un material biocompatible y seguro para la implantación, tal como titanio. La carcasa 21 contiene un circuito electrónico 22 alimentado por una batería principal 23, tal como una batería de monofluoruro de litio y carbono. El circuito electrónico 22 se implementa utilizando circuitos integrados semiconductores complementarios de óxido metálico que incluyen un microprocesador que ejecuta un programa de control de acuerdo con los parámetros de estimulación almacenados según lo programado en el neuroestimulador 12; un regulador de voltaje que regula la alimentación del sistema; circuitos lógicos y de control, incluyendo una memoria grabable 29 en la cual se almacenan parámetros de estimulación, que controla la función general del generador de pulsos, recibe e implementa comandos de programación del programador externo u otra fuente externa, recopila y almacena información de telemetría, procesa entradas sensoriales, y controla resultados de la terapia programada sensorial; un transceptor que se comunica de manera remota con el programador externo mediante señales de radiofrecuencia; una antena, que recibe instrucciones de programación y transmite la información de telemetría al programador externo; y un interruptor Reed 30 que proporciona un mecanismo de accionamiento manual para colocar el neuroestimulador en un modo de estimulación bajo demanda o para inhibir estimulación, también conocido como "modo imán". Son posibles otros circuitos electrónicos y componentes.

25 El neuroestimulador 12 suministra VNS bajo el control del circuito electrónico 22, particularmente los circuitos de lógica y control, que controlan el suministro de estímulos de acuerdo con un programa especificado en los parámetros de estimulación almacenados o bajo demanda en respuesta al modo imán, una instrucción de lápiz lector de programación, u otra fuente externa. Los parámetros de estimulación almacenados son programables (tal como se describe más adelante con referencia a la figura 7). Además, a los médicos se les puede proporcionar conjuntos de parámetros de estimulación preseleccionados a través del programador externo y ajustarlos a los requisitos fisiológicos de un paciente antes de ser programados en el neuroestimulador 12 (tal como se describe más adelante con referencia a la figura 8). El paciente 10 puede utilizar el modo imán para ejercer un control manual bajo demanda sobre la administración de la terapia y la valoración del neuroestimulador. Los parámetros de estimulación también incluyen los niveles de estimulación para los potenciales de acción bidireccionales.

35 Externamente, el neuroestimulador 12 incluye un cabezal 24 para recibir 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 los circuitos electrónicos 22 adicionales necesarios. El cabezal 24 incluye internamente un bloque de conector de cables (no mostrado) y un conjunto de tornillos de fijación 26.

40 El cable de terapia 13 envía 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 cable conector 27 que hace la transición de un cuerpo de cable eléctrico aislado a una patilla de conexión metálica 28. Durante la implantación, la patilla de conexión 28 es guiada a través del receptáculo 25 hacia el cabezal 24 y se sujeta firmemente en posición 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 con el electrodo helicoidal 14, que se bifurca en un par de electrodos anódicos y catódicos 62 (tal como se describe adicionalmente más adelante con referencia a la figura 4). En una realización, el cable conector 27 se fabrica utilizando silicona y la patilla de conexión 28 está realizada en acero inoxidable, aunque también pueden utilizarse otros materiales adecuados. El cuerpo del cable aislado 13 utiliza un material conductor de aleación aislado con silicona.

50 La carcasa 21 también contiene un sensor de frecuencia cardíaca 31 que está interconectado eléctricamente con los circuitos de lógica y control, que recibe la frecuencia cardíaca detectada del 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 una realización adicional, puede utilizarse una pluralidad de electrodos para detectar diferenciales de voltaje entre pares de electrodos, que pueden procesarse por señal y combinarse en otras medidas fisiológicas cardíacas, por ejemplo, complejos P, QRS y T. Estos dispositivos cardíacos pueden utilizarse para derivar otras medidas fisiológicas y diagnosticar trastornos e indicios de ritmo anormal, incluyendo apnea del sueño, índice de hipopnea, disautonomías (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, la sensibilidad del sensor de frecuencia cardíaca 31 puede ajustarse y es capaz de detectar latidos



cardíacos en el intervalo entre 20 y 240 bpm. Son posibles otros niveles y rangos de sensibilidad de los latidos del corazón.

5 El neuroestimulador 12 es interrogado preferiblemente antes de la implantación y durante todo el período terapéutico para verificar el funcionamiento correcto, descargar datos registrados, diagnosticar problemas, y programar parámetros operativos. La figura 3 es un diagrama que muestra un programador externo 40 para utilizarse con el neuroestimulador implantable 12 de la figura 1. El programador externo 40 incluye un ordenador de programación operativo por un profesional médico 41 y un lápiz lector de programación 42. En general, el uso del programador externo 40 está restringido a profesionales médicos, mientras que el paciente recibe un control manual más limitado a través del "modo imán".

10 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 interconecta con el lápiz lector de programación 42 a través de una conexión de datos por cable estandarizada, que incluye una interfaz de datos en serie, por ejemplo, un puerto serie EIA RS-232 o USB. Alternativamente, el ordenador de programación 41 y el lápiz lector de programación 42 podrían interconectarse de manera inalámbrica. El lápiz lector de programación 42 puede adaptarse a partir de un lápiz lector de programación Modelo 201, fabricado y comercializado por Cyberonics, Inc. Del mismo modo, el software de aplicación puede adaptarse a partir del paquete de software de programación Modelo 250, con licencia de Cyberonics, Inc. Son posibles otras configuraciones y combinaciones del ordenador 41, el lápiz lector de programación 42, y el software de aplicación 45.

15 El ordenador de programación 41 puede implementarse utilizando un ordenador programable de uso general y puede ser un ordenador personal, ordenador portátil, netbook, ordenador de mano, u otra forma de dispositivo informático. En una realización, el ordenador de programación es un ordenador de mano asistente digital personal 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 ordenador de programación 41 funciona a través de los componentes que se encuentran convencionalmente en dichos 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 funciona 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 método por el hardware del ordenador de programación. Son posibles otros conjuntos o configuraciones de hardware de ordenador, firmware y software.

20 Operativamente, el ordenador de programación 41, cuando está conectado con el lápiz lector de programación 42, lo puede utilizar un profesional médico para interrogar de manera remota el neuroestimulador 12 y modificar los parámetros de estimulación almacenados. El lápiz lector de programación 42 proporciona conversión de datos entre los datos digitales aceptados y emitidos desde el ordenador de programación y el formato de la señal de radiofrecuencia que se requiere para la comunicación con el neuroestimulador 12.

25 El profesional médico acciona 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 puede ser táctil, para controlar el progreso, ver la telemetría descargada y la fisiología registrada, incluyendo los datos o estadísticas de frecuencia cardíaca detectados, y revisar y modificar parámetros de estimulación programables. La telemetría puede incluir informes sobre el historial del dispositivo que proporcionan identificador del paciente, fecha del implante, número de modelo, número de serie, activaciones del imán, tiempo total activado, tiempo total de funcionamiento, fecha de fabricación, y configuración y estadísticas de estimulación del dispositivo y diagnósticos del dispositivo activado que incluyen identificador del paciente, identificador del modelo, número de serie, número de compilación del firmware, fecha de implantación, estado de la comunicación, estado de corriente de salida, corriente medida suministrada, impedancia del cable, y estado de la batería. Son posibles otros tipos de telemetría o informes de telemetría.

30 Durante la interrogación, el lápiz lector de programación 42 se sujeta por su asa 46 y la superficie inferior 47 del lápiz lector de programación 42 se coloca sobre el pecho del paciente en la posición del neuroestimulador implantado 12. Un conjunto de luces indicadoras 49 puede ayudar al posicionamiento correcto del lápiz lector y un conjunto de controles de entrada 48 permite operar directamente el lápiz lector de programación 42, en lugar de requerir que el profesional médico coordine incómodamente la manipulación física del lápiz lector con entradas de control a través del ordenador de programación 41. El envío de instrucciones de programación y la recepción de información de telemetría se producen de manera inalámbrica a través de una interconexión de señal de radio frecuencia. Son posibles otras funciones del ordenador de programación y del lápiz lector de programación.

35 Preferiblemente, los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago cervical 15, 16 en la posición 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 dispuestos como en el cable de terapia de estimulación 13 de

la figura 2 en posición en un nervio vago 15, 16 in situ 50. Aunque se describe con referencia a una manera y orientación específica de implantación, los detalles específicos de selección del enfoque quirúrgico y el lugar de implantación pueden variar, dependiendo de la discreción del médico y la estructura física del paciente.

5 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 están conectados a un par de electrodos propiamente dichos 51, 52. 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, una correa de anclaje 53 se sujeta sobre los cuerpos  
10 de cable 57, 58 que mantienen la posición de los electrodos helicoidales en 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 correa de anclaje 53 son un elastómero de silicona.

15 Durante la cirugía, los electrodos 51, 52 y la correa 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 ayuda al cirujano a separar las respectivas hélices. Los cuerpos de cable 57, 58 de los electrodos 51, 52 quedan orientados de manera distal a la cabeza del paciente y quedan alineados paralelos entre sí y con el nervio vago 61. Puede formarse una curva de alivio de tensión 60 en el extremo distal con el cuerpo del  
20 cable eléctrico aislado 13 alineado paralelamente a los electrodos helicoidales 14 y unirse a la fascia adyacente mediante una pluralidad de amarres 59a-b.

En una realización, el protocolo de estimulación requiere un período de valoración de seis semanas. Durante las primeras tres semanas, se deja que las incisiones quirúrgicas se curen y no se realiza terapia VNS. Durante las  
25 segundas tres semanas, el neuroestimulador 12 primero se activa y se prueba operativamente. La tasa de pulsos y la intensidad de la VNS se incrementan gradualmente cada tres o cuatro días hasta que se alcanzan niveles de estimulación terapéutica completos, o se llega a la tolerancia máxima del paciente, lo que ocurra primero. La tolerancia del paciente puede medirse por malestar físico o dolor, así como en función de la presencia de efectos secundarios conocidos de la VNS, tales como ataxia, tos, ronquera, o disnea.

30 Terapéuticamente, la VNS 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. Además, si se dispone un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado, el neuroestimulador 12 puede proporcionar una evaluación  
35 autónoma del pulso cardiovascular y una valoración autocontrolada.

Un "ciclo de trabajo" es el porcentaje de tiempo que el neuroestimulador 12 está estimulando, es decir, el porcentaje de tiempos de activación. La VNS puede suministrarse con un ciclo de trabajo periódico en el rango de  
40 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 objetivo 73 y el alcance de los posibles efectos secundarios 74 resultantes 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 de activación y desactivación del neuroestimulador 12. Sin embargo, puede ser también necesario que el tiempo de estimulación incluya el tiempo de aceleración y el tiempo de  
45 desaceleración, donde la frecuencia de estimulación excede un umbral mínimo (tal como se describe más adelante con referencia a la figura 7). El eje y representa la respuesta fisiológica 72 a la terapia VNS. La respuesta fisiológica 72 puede expresarse cuantitativamente para un ciclo de trabajo 71 determinado en función de la eficacia terapéutica objetivo 73 y el alcance de los posibles efectos secundarios 74, tal como se describe a continuación. El nivel máximo de respuesta fisiológica 72 ("máx") significa el punto más alto de eficacia terapéutica dirigida 73 o posibles efectos  
50 secundarios 74.

La eficacia terapéutica dirigida 73 y el alcance de posibles efectos secundarios 74 pueden expresarse como funciones del ciclo de trabajo 71 y la respuesta fisiológica 72. La eficacia terapéutica dirigida 73 representa la  
55 efectividad prevista de VNS para provocar una respuesta fisiológica beneficiosa para un ciclo de trabajo dado y puede cuantificarse asignando valores a los diversos factores agudos y crónicos que contribuyen a la respuesta fisiológica 72 del paciente 10 debido al suministro de VNS terapéutica. Los factores agudos que contribuyen a la eficacia terapéutica dirigida 73 incluyen un aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el flujo coronario, una reducción de la carga de trabajo cardíaca por vasodilatación, y una mejora de la relajación del ventrículo izquierdo. Los factores crónicos que contribuyen a la eficacia terapéutica dirigida 73 incluyen un aumento de la  
60 activación parasimpática y un aumento de activación simpática, así como una disminución de la producción de citoquinas negativa, un aumento de la sensibilidad barorrepleja, un aumento de la eficacia del intercambio de gases respiratorios, una expresión genética favorable, una regulación decreciente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y efectos anti-arritmicos, anti-apoptóticos y antiinflamatorios que reducen la ectopia. Estos factores

- contribuyentes pueden combinarse de cualquier manera para expresar el nivel relativo de la eficacia terapéutica dirigida 73, incluyendo ponderación de unos efectos particulares más fuertemente que otros o la aplicación de funciones estadísticas o numéricas basadas directamente o derivadas de los cambios fisiológicos observados. Empíricamente, la eficacia terapéutica dirigida 73 aumenta abruptamente en aproximadamente un ciclo de trabajo de un 5%, y se estabiliza en una meseta cerca del nivel máximo de respuesta fisiológica en un ciclo de trabajo de un 30%. A partir de entonces, la eficacia terapéutica dirigida 73 comienza a disminuir a aproximadamente un ciclo de trabajo de un 50% y continúa en una meseta cerca de una respuesta fisiológica de un 25% a través del ciclo de trabajo 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 al beneficio deseado, que se presenta en el paciente 10 en respuesta a VNS y puede cuantificarse asignando valores a los efectos fisiológicos presentados debido al suministro de VNS terapéutico. El grado en que un paciente 10 puede ser propenso a presentar efectos secundarios depende en gran medida del estado del paciente, incluyendo el grado de disfunción cardíaca, tanto aguda como crónica, 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 VNS en general, los efectos secundarios adversos más comunes relacionados con la cirugía y la estimulación incluyen infección, asistolia, bradicardia, síncope, pensamiento anormal, neumonía por aspiración, reacción en el sitio del dispositivo, insuficiencia renal aguda, parálisis nerviosa, hipestesia, parálisis facial, parálisis de cuerdas vocales, parálisis facial, parálisis de hemidiafragma, lesión laríngea recurrente, retención urinaria y fiebre de grado bajo. 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, incluyendo los eventos adversos, incluyen ataxia, hipestesia, aumento de la tos, insomnio, movimiento muscular o espasmos asociados a la estimulación, náuseas, dolor, parestesia, faringitis, vómitos, aspiración, coagulación de la sangre, sensación de asfixia, daño neurológico, daño vascular, migración o extrusión del dispositivo, mareos, disfagia, úlcera duodenal o gástrica, dolor de oído, enrojecimiento facial, parálisis facial o paresis, rechazo de implantes, formación de tejido fibroso, formación de bolsas de líquido, hipo, dolor en el sitio de incisión, irritabilidad, irritación de la laringe, parálisis hemiafragmática, parálisis de las cuerdas vocales, dolor muscular, dolor de cuello, estimulación dolorosa o irregular, seroma, reacción de la piel o los tejidos, malestar estomacal, tinnitus, dolor de dientes, cicatrización inusual en el sitio de la incisión, parálisis del nervio vago, variación 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 los posibles efectos secundarios 74, incluyendo la ponderación de unos efectos particulares más intensamente que otros o la aplicación de funciones estadísticas o numéricas basadas directamente o derivadas de cambios fisiológicos observados. Empíricamente, el alcance de los posibles efectos secundarios 74 es inicialmente bajo hasta aproximadamente de un ciclo de trabajo de un 25%, en cuyo momento el potencial comienza a aumentar abruptamente. El alcance de los posibles efectos secundarios 74 se estabiliza en una meseta cerca del nivel máximo de respuesta fisiológica en aproximadamente un ciclo de trabajo de un 50% a través del ciclo de trabajo máximo de un 100%.
- La intersección 75 de la eficacia terapéutica dirigida 73 y el alcance de posibles efectos secundarios 74 representa el rango óptimo del ciclo de trabajo para VNS. La figura 6 es una gráfica 80 que muestra, a modo de ejemplo, el rango de ciclo de trabajo óptimo 83 en base a 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 ciclo de trabajo óptimo 83 es una función 84 de la intersección 74 de la eficacia terapéutica dirigida 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 dirigida 73 y la extensión de los posibles 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 estabilización que se produce en el punto de mayor eficacia terapéutica específica 73 a la luz de los posibles efectos secundarios 74 más bajos y ese punto se encontrará normalmente dentro del rango de un ciclo de trabajo 81 entre un 5% y un 30%. Son posibles otras expresiones de ciclos de trabajo y factores relacionados.
- El neuroestimulador 12 suministra VNS de acuerdo con parámetros de estimulación almacenados, los cuales se programan utilizando un programador externo 40 (que se muestra en la figura 3). Cada parámetro de estimulación puede programarse de manera independiente para definir las características de los ciclos de estimulación terapéutica e inhibición para garantizar una estimulación óptima para un paciente 10. Los parámetros de estimulación programables que afectan la estimulación incluyen corriente de salida, frecuencia de señal, ancho de pulso, tiempo de activación de la señal, tiempo de desactivación de la señal, activación del imán (para VNS activada específicamente por el "modo imán"), activación "AutoStim" (administrada al detectar una señal biológica indicativa de afecciones fisiológicas, tales como bradicardia o asistolia), y parámetros de restablecimiento. Son posibles otros parámetros programables.

La VNS se administra en ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos que están ajustados para activar de manera eficiente el sistema nervioso intrínseco del corazón y el tejido del corazón y activar aferentemente los reflejos centrales del paciente. La figura 7 es un diagrama de temporización que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de VNS 90 proporcionado por el neuroestimulador implantable 12 de la figura 1. Los parámetros de estimulación permiten que la salida de pulsos de estimulación eléctrica por el neuroestimulador 12 varíe tanto por amplitud (corriente de salida 96) como por duración (ancho de pulso 94). El número de pulsos de salida suministrados por segundo determina la frecuencia de la señal 93. En una realización, un ancho de pulso en el rango de entre 100 y 250  $\mu$ s, suministra una corriente de salida de entre 0,02 y 50 mA a una frecuencia de señal de aproximadamente 20 Hz, aunque podrían utilizarse otros valores terapéuticos según sea apropiado.

En el caso más simple, el tiempo de estimulación es el período de tiempo durante el cual el neuroestimulador 12 está activado y envía pulsos de estimulación. El tiempo de activación 95 es siempre el período de tiempo que ocurre entre tiempos de estimulación 91 durante los cuales el neuroestimulador 12 está desactivado y se le impide administrar estimulación. En una realización, el neuroestimulador 12 implementa un tiempo de aceleración 97, y un tiempo desaceleración 98 que preceden y siguen respectivamente el tiempo de activación 92 durante el cual el neuroestimulador 12 está activado y envía pulsos de estimulación a la corriente de salida total 96. El tiempo de aceleración 97 y el tiempo de desaceleración 98 se utilizan cuando la frecuencia de estimulación es de por lo menos 10 Hz, aunque podrían utilizarse otros umbrales mínimos, y ambos tiempos duran dos segundos, aunque podrían utilizarse también otros períodos de tiempo. El tiempo de aceleración 97 y el tiempo de desaceleración 98 permiten que la intensidad de la corriente de salida 96 de cada pulso de salida aumente y disminuya gradualmente, evitando de este modo traumas innecesarios en el nervio vago debido a un suministro o inhibición repentino de la estimulación a plena potencia.

Se ha propuesto en la literatura rangos de configuración de la terapia VNS. Sin embargo, los ajustes de la terapia invariablemente necesitan una adaptación durante la valoración o terapia en base a la respuesta y tolerancia del paciente. La administración terapéutica puede hacerse más eficaz proporcionando "perfiles" preseleccionados de parámetros de estimulación, que pueden ajustarse después a un nivel terapéutico adecuado por un médico, quien puede elegir el perfil que mejor se adapte a las necesidades del paciente. La figura 8 es una captura de pantalla 100 que muestra, a modo de ejemplo, un conjunto de perfiles de terapia 102a-c tal como se muestra en el ordenador de programación 41 de la figura 3. El ordenador de programación 41, u otro dispositivo similar que sea capaz de interactuar con un neuroestimulador 12 a través de telemetría inalámbrica, ejecuta un programa de aplicación 101. Un médico u otra persona formada adecuadamente puede utilizar el programa de aplicación 101 para proporcionar interrogación remota y programación de neuroestimuladores implantados 12.

Los parámetros de estimulación programable pueden combinarse de numerosas maneras para optimizar la estimulación para un paciente 10. Recordar y aplicar sistemáticamente cuáles de las muchas combinaciones de ajustes de parámetros de estimulación funciona mejor para un tipo particular de paciente 10 en un modelo específico de neuroestimulador 12 puede ser inviable, especialmente para médicos con sus exigentes horarios y necesidades contrapuestas del paciente. El seguimiento manual de los parámetros de estimulación eficaces es a menudo ineficaz, ya que las "chuletas" ("cheat sheets") de configuraciones preferidas pueden perderse y las recomendaciones del fabricante que se encuentran enterradas en gruesos tomos de manuales de médicos pueden pasarse por alto.

En cambio, un ordenador de programación 41 proporciona una plataforma adecuada para presentar, aplicar y almacenar conjuntos predeterminados y personalizables de parámetros de estimulación. A través de la interfaz de usuario del ordenador de programación 41 pueden mostrarse perfiles 102a-c que agrupan conjuntos de ajustes de parámetros de estimulación 103. Utilizando un menú u otro control de selección de entrada, un médico puede examinar y seleccionar el perfil 102a-c que agrupe los conjuntos de parámetros de estimulación 103 que coincidan más estrechamente con las necesidades de su paciente.

Dependiendo de las características operativas del neuroestimulador 12, es posible que otros conjuntos de parámetros de estimulación deban estar "integrados" lógicamente en un perfil existente 102a-c. Por ejemplo, los parámetros de estimulación que establecen "activación de imán" y "activación de AutoStim", según corresponda, ambos especifican los parámetros de estimulación que tienen efecto respectivamente cuando se aplica un imán del paciente o se produce una señal biológica indicativa de estados fisiológicos específicos. El conjunto de parámetros de estimulación 103 que se aplican en esas circunstancias puede especificarse utilizando un perfil 102a-c. Por ejemplo, "Igual" puede significar que el conjunto actual de parámetros de estimulación 103 se aplicará cuando se aplique un imán para el paciente, o que debe utilizarse un conjunto diferente de parámetros de estimulación 103, tales como los parámetros aplicables a un paciente con fracción de eyección preservada. Son posibles otras formas de definir conjuntos de parámetros de estimulación integrados.

- 5 Los perfiles individuales 102a-c pueden asignarse a tipos específicos de usos, tales como tipo de disfunción cardíaca crónica o comorbilidades presentadas, fisiología del paciente, etc. Los perfiles de muestra incluyen un perfil básico de disfunción cardíaca crónica ("CCD") 102a, un perfil de fracción de eyección deteriorada 102b y un perfil de fracción de eyección preservada 102c, aunque son posibles muchos otros tipos de perfiles. Los ajustes de parámetros de estimulación 103 en cualquiera de los perfiles 102a también pueden modificarse y guardarse en nuevos perfiles. Por conveniencia, al médico se le puede presentar un diálogo de búsqueda 106 para examinar los perfiles de parámetros de estimulación almacenados 102a-c. Son posibles otras formas de agrupar, organizar y utilizar los perfiles de parámetros de estimulación.
- 10 Además, al médico se le puede ofrecer la opción de establecer un nivel terapéutico 104 que varíe la intensidad u otro atributo de la VNS. Por ejemplo, un menú 105 podría ofrecer selecciones discretas, tales como "Alto-Medio-Bajo"; selecciones graduadas en un rango, por ejemplo, en una escala de uno a diez, o un conjunto no lineal de opciones, tal como '1', '2', '5' o '10'. El nivel terapéutico seleccionado 106 puede mostrarse como parte del perfil 102a-c. Son posibles todavía otros tipos de controles sobre niveles terapéuticos.
- 15 Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente en referencia a las realizaciones de la misma, los expertos en la materia entenderán que los cambios anteriores y otros en la forma y el detalle pueden realizarse sin apartarse del alcance.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema implementado por ordenador para seleccionar perfiles de terapia (102a-c) de estimulación eléctrica de nervios vagos cervicales (15, 16, 61) para tratamiento de disfunción cardíaca crónica, que comprende:
- 5 un programador externo (40), que comprende:  
 un ordenador de programación (41) configurado para ejecutar, utilizando un procesador, código de programa (45) que está almacenado en una memoria grabable (29), que comprende:  
 una pluralidad de perfiles de terapia (102a-c) almacenados en la memoria grabable (29), cada uno de los  
 10 cuales comprende diferentes conjuntos de parámetros de estimulación (103) que cooperativamente definen ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos (90) para un neuroestimulador que están ajustados para restablecer el equilibrio autónomo mediante pulsos eléctricos intermitentes y continuamente en ciclo que se administran en un ciclo de trabajo en un rango entre un 5% y un 30%, en direcciones tanto aferente como eferente dentro de fibras neuronales que comprenden el nervio vago cervical (15, 16, 61) de un paciente (10) para activar eferentemente el sistema nervioso intrínseco del  
 15 corazón y activar aferentemente los reflejos centrales del paciente; y  
 una interfaz de usuario que comprende controles de entrada (43) y una pantalla visual (44) y configurada para mostrar los perfiles de terapia (102a-c) al paciente (10) y para seleccionar el conjunto de parámetros de estimulación (103) en el perfil de terapia (102a-c) elegido por el paciente (10);  
 un lápiz lector de programación (42) interconectado al ordenador de programación (41) y configurado para proporcionar el conjunto seleccionado de parámetros de estimulación (103) al neuroestimulador a través  
 20 de telemetría inalámbrica; y  
 un neuroestimulador implantable (12) que comprende un cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical (13) que termina en un par de electrodos helicoidales (14) y conectado eléctricamente al neuroestimulador (12), que está configurado para estimular terapéuticamente el nervio vago cervical del  
 25 paciente (15, 16, 61) con una frecuencia de estimulación mayor o igual que una frecuencia de estimulación mínima a través de los electrodos helicoidales (14) creando y propagando los potenciales de acción con un generador de pulsos según se especifica por el conjunto seleccionado de parámetros de estimulación (103) almacenados en la memoria grabable (29); y en el que  
 30 el ciclo de trabajo se determina dividiendo el tiempo de estimulación entre la suma de los tiempos de activación y desactivación del neuroestimulador y en el que el tiempo de estimulación incluye un tiempo de aceleración y un tiempo de desaceleración y en el que una corriente de salida de los pulsos eléctricos aumenta gradualmente durante el tiempo de aceleración y disminuye gradualmente durante el tiempo de desaceleración.
- 35 2. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la frecuencia de estimulación mínima es 10 Hz.
3. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el ordenador de programación (41) comprende, además:  
 una pluralidad de niveles terapéuticos (104) almacenados en la memoria grabable (29), cada uno de los  
 40 cuales comprende una pluralidad de ajustes de intensidad para el conjunto de parámetros de estimulación (103) en cada uno de los perfiles de terapia (102a-c),  
 estando configurada la interfaz de usuario para mostrar los niveles terapéuticos (104) al paciente (10) a través de la pantalla visual (44) y para modificar el conjunto seleccionado de parámetros de estimulación (103) en base al ajuste de intensidad en el nivel terapéutico (104) seleccionado por el paciente (10),  
 en el que el generador de pulsos está configurado, además, para operar bajo los parámetros de estimulación  
 45 (103) almacenados en la memoria grabable (29).
4. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical (13) comprende una patilla de conexión (28) conectada eléctricamente a los electrodos helicoidales (14) mediante un cuerpo de cable eléctrico aislado (13) y el neuroestimulador (12) está alimentado por una batería principal (23) y encerrado en una carcasa herméticamente sellada (21), que comprende, además:  
 50 un receptáculo eléctrico (25) comprendido en una superficie exterior de la carcasa (21) al cual está conectada firmemente y eléctricamente la patilla de conexión (28); y  
 el generador de pulsos configurado para suministrar estimulación terapéutica eléctrica al nervio vago cervical del paciente (15, 16, 61).
- 55 5. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el neuroestimulador (12) comprende, además, un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado (31) configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente durante los ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos (90) y para registrar la frecuencia cardíaca detectada en la memoria grabable (29).
- 60 6. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo además el neuroestimulador (12):  
 un ordenador programable (30) configurado para alterar la creación y propagación de los potenciales de acción por el generador de pulsos en respuesta a una señal magnética recibida desde el exterior de la carcasa (21); y

estando configurado el generador de pulsos, además, para activar diferentes modos almacenados en una memoria grabable (29) que comprende, además:

un modo de imán de estimulación configurado para activar el suministro de estimulación terapéutica eléctrica por el generador de pulsos durante un período de tiempo fijo en respuesta a la señal magnética;

y

un modo de imán de inhibición configurado para suspender el suministro de la estimulación terapéutica eléctrica por el generador de pulsos durante un período de tiempo fijo en respuesta a la señal magnética.

7. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el generador de pulsos está configurado, además, para ajustar la corriente de salida (96), la frecuencia de estimulación (93), el ancho de pulso (94), el tiempo de activación de la señal (92) y el tiempo de desactivación de la señal (95).

8. Método implementado por ordenador para seleccionar perfiles de terapia (102a-c) de estimulación eléctrica de los nervios vagos cervicales (15, 16, 61) para el tratamiento de una disfunción cardíaca crónica, que comprende:

almacenar una pluralidad de perfiles de terapia (102a-c) en una memoria grabable (29) de un ordenador de programación (41), comprendiendo cada perfil de terapia (102a-c) diferentes conjuntos de parámetros de estimulación (103) que definen cooperativamente ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos (90) para un neuroestimulador (12) que están ajustados para activar de manera eferente el método nervioso intrínseco del corazón y activar de manera aferente los reflejos centrales de un paciente;

mostrar los perfiles de terapia (102a-c) al paciente (10) y recuperar el conjunto de parámetros de estimulación (103) en el perfil de terapia (102a-c) seleccionado por el paciente (10); y

proporcionar el conjunto seleccionado de parámetros de estimulación (103) al neuroestimulador (12) a través de telemetría inalámbrica,

en el que el neuroestimulador (12) está configurado para estimular terapéuticamente un nervio vago cervical (15, 16, 61) del paciente (10) con una frecuencia de estimulación mayor o igual que una frecuencia de estimulación mínima a través de un par electrodos helicoidales (14) creando y propagando los potenciales de acción con el generador de pulsos configurado para suministrar pulsos eléctricos en un ciclo de trabajo periódico en un rango entre un 5% y un 30% y según se especifica por el conjunto seleccionado de parámetros de estimulación (103) almacenado en la memoria grabable (29) y en direcciones tanto aferente como eferente dentro de fibras neuronales que comprenden el nervio vago cervical (15, 16, 61) del paciente (10); y en el que el ciclo de trabajo se determina dividiendo el tiempo de estimulación entre la suma de los tiempos de activación y desactivación del neuroestimulador y en el que el tiempo de estimulación incluye un tiempo de aceleración y un tiempo de desaceleración y en el que la corriente de salida de los pulsos eléctricos aumenta gradualmente durante el tiempo de aceleración y disminuye gradualmente durante el tiempo de desaceleración.

9. Método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la frecuencia de estimulación mínima es 10 Hz.

10. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que comprende, además:

almacenar una pluralidad de niveles terapéuticos (104) en la memoria grabable (29), comprendiendo cada nivel terapéutico (104) una pluralidad de ajustes de intensidad para el conjunto de parámetros de estimulación (103) en cada uno de los perfiles de terapia (102a-c); y

mostrar los niveles terapéuticos (104) al paciente (10) en la pantalla visual (44) y modificar el conjunto de parámetros de estimulación seleccionado (103) en base al ajuste de intensidad en el nivel terapéutico (104) seleccionado por el paciente (10),

en el que el generador de pulsos está configurado, además, para operar bajo los parámetros de estimulación (103) almacenados en la memoria grabable (29).

11. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el cable de terapia de estimulación del nervio vago cervical (13) comprende una patilla de conexión (28) conectada eléctricamente a los electrodos helicoidales (14) mediante un cuerpo de cable eléctrico aislado (13) y el neuroestimulador (12) está alimentado por una batería principal (23) y encerrado en una carcasa herméticamente sellada (21), comprendiendo además, un receptáculo eléctrico (25) comprendido en una superficie exterior de la carcasa (21) a la cual la patilla de conexión (28) está conectada firmemente y eléctricamente y el generador de pulsos está configurado para suministrar estimulación terapéutica eléctrica al nervio vago cervical del paciente (15, 16, 61).

12. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el neuroestimulador (12) comprende, además, un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado (31) configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente durante los ciclos alternos de aplicación de estímulos e inhibición de estímulos (90) y para registrar la frecuencia cardíaca detectada como datos en la memoria grabable (29).

13. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el neuroestimulador (12) comprende, además:

un interruptor programable (30) configurado para alterar la creación y propagación de los potenciales de acción por el generador de pulsos en respuesta a una señal magnética recibida desde el exterior de la carcasa (21); y

estando configurado el generador de pulsos, además, para activar diferentes modos almacenados en una memoria grabable (29) que comprende, además:

un modo de imán de estimulación configurado para activar el suministro de estimulación terapéutica eléctrica por el generador de pulsos durante un período de tiempo fijo en respuesta a la señal magnética; y

un modo de imán de inhibición configurado para suspender el suministro de la estimulación terapéutica eléctrica por el generador de pulsos durante un período de tiempo fijo en respuesta a la señal magnética.

14. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el generador de pulsos está configurado, además, para ajustar la corriente de salida (96), la frecuencia de estimulación (93), el ancho de pulso (94), el tiempo de activación de la señal (92) y el tiempo de desactivación de la señal (95).

15. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende, además:

un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado (31) configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente en respuesta (72) a la estimulación terapéutica eléctrica, en el que el generador de pulsos está configurado, además, para alterar la creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada,

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 en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada, según detectan los sensores de frecuencia cardíaca sin cables (31), que se encuentran por debajo de un límite inferior de frecuencias cardíacas aceptables definidas en el conjunto de parámetros de estimulación (103), después de lo cual se reanuda la creación y propagación de los potenciales de acción, en el que, en particular, el límite inferior de las frecuencias cardíacas aceptables se expresa como por lo menos uno de una proporción, un percentil, una función, y valores independientes discretos respecto a la frecuencia cardíaca detectada, según se detecta por los sensores de frecuencia cardíaca sin cables (31).

16. Sistema (11) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende, además:

un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado (31) configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente y para alterar la creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada,

en el que el generador de pulsos está configurado, además, para realizar gradualmente una valoración descendente para creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada, tal como se detecta mediante los sensores de frecuencia cardíaca sin cables (31), que se encuentran por debajo de un límite inferior de las frecuencias cardíacas aceptables definidas en el conjunto de parámetros de estimulación (103), en el que, en particular, 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 realizar gradualmente una valoración ascendente para creación y propagación de los potenciales de acción después de la valoración descendente.

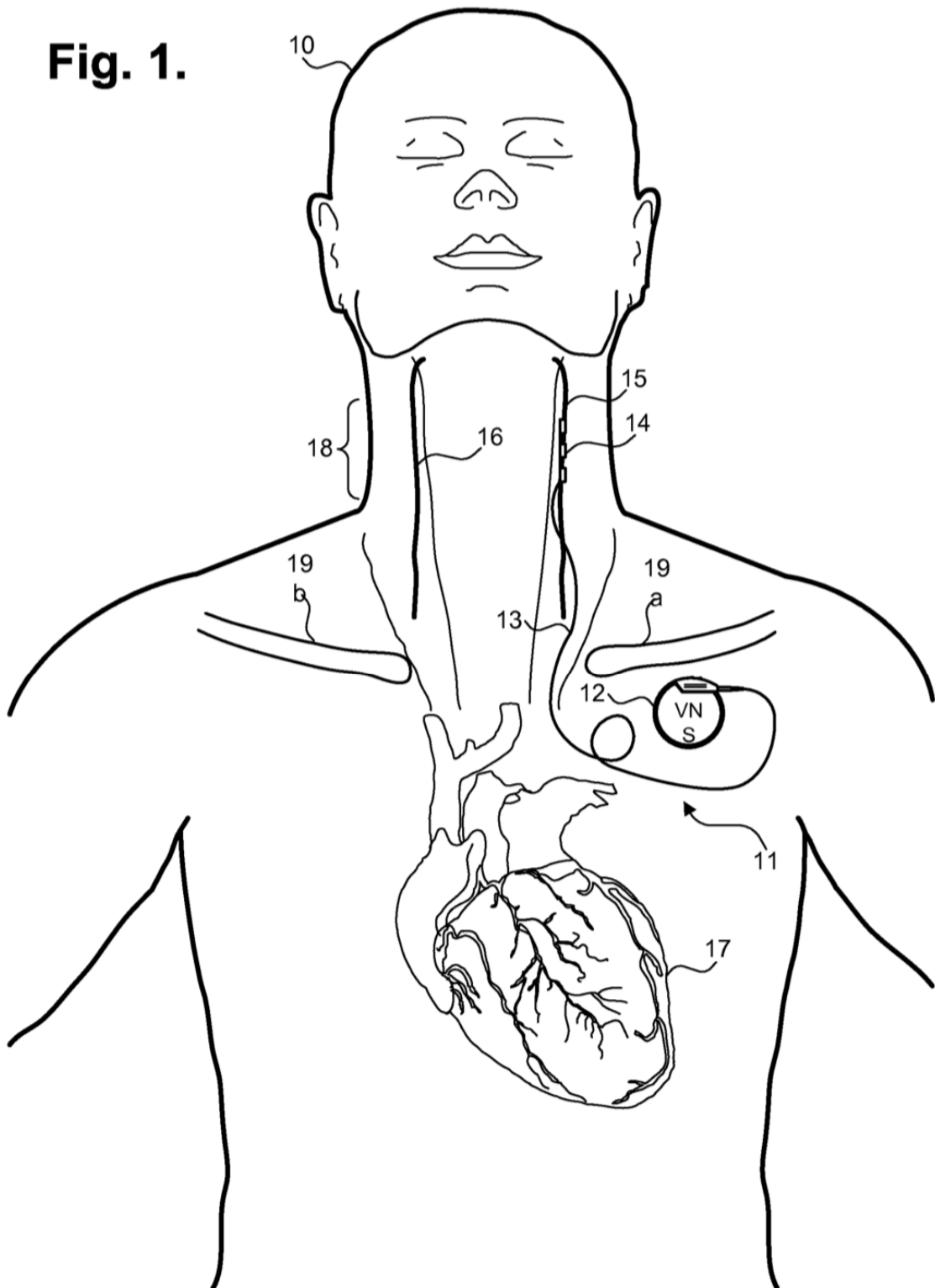
17. Sistema (11) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende, además:

un sensor de frecuencia cardíaca sin cables integrado (31) configurado para detectar la frecuencia cardíaca del paciente en respuesta (72) a la estimulación terapéutica eléctrica, en el que el generador de pulsos está configurado, además, para alterar la creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada,

en el que el generador de pulsos está configurado, además, para realizar gradualmente una valoración ascendente para creación y propagación de los potenciales de acción en respuesta a la frecuencia cardíaca detectada, tal como se detecta mediante los sensores de frecuencia cardíaca sin cables (31), que se encuentran por encima de un límite superior de las frecuencias cardíacas aceptables definidas en el conjunto de parámetros de estimulación (103), en el que, en particular, límite superior de las frecuencias cardíacas aceptables se expresa como por lo menos uno de una proporción, un percentil, una función, y valores independientes discretos respecto a la frecuencia cardíaca detectada, según se detectan mediante los sensores de frecuencia cardíaca sin cables (31).

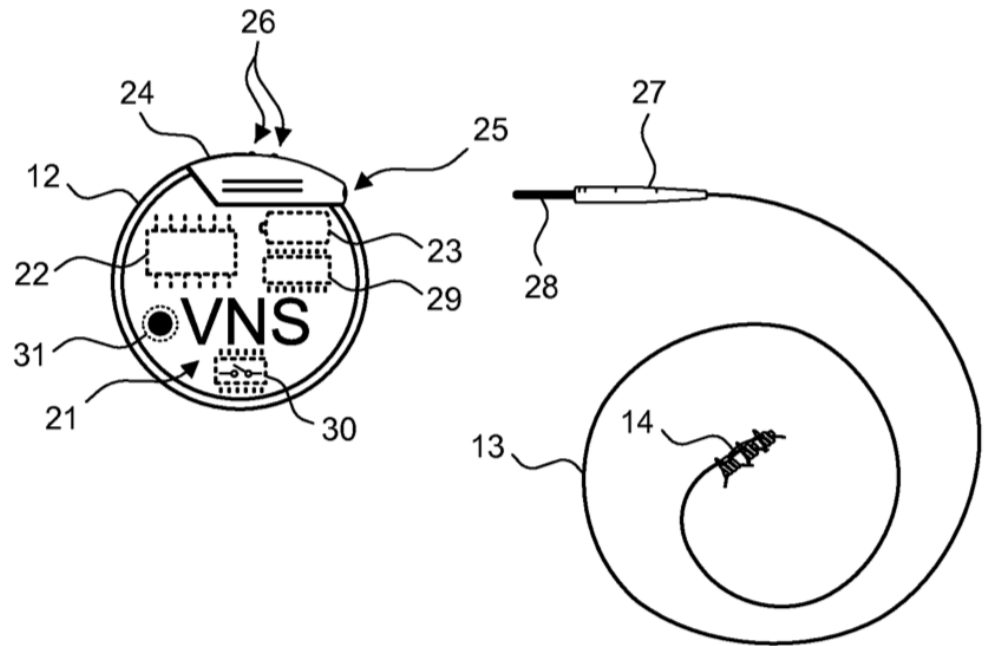


**Fig. 1.**



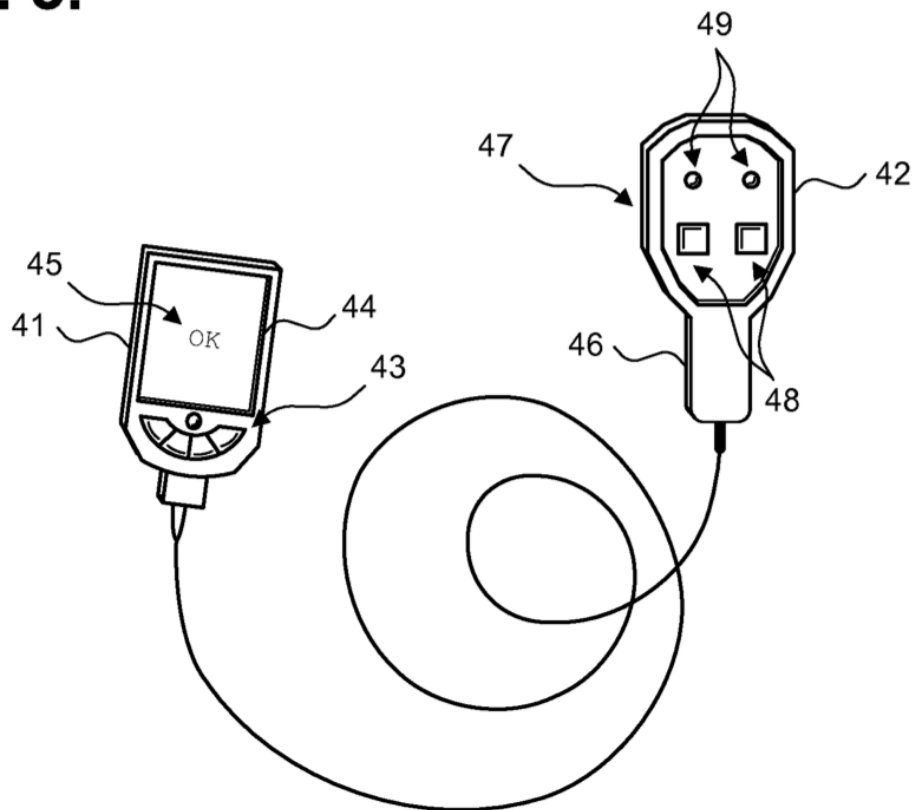
**Fig. 2.**

20



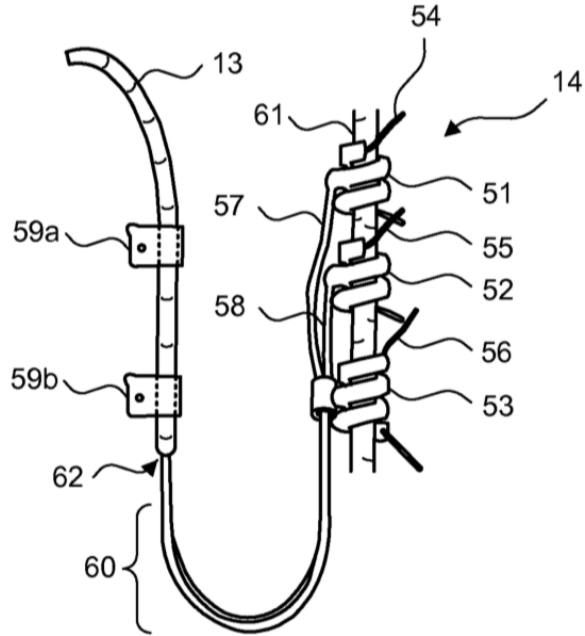
**Fig. 3.**

40



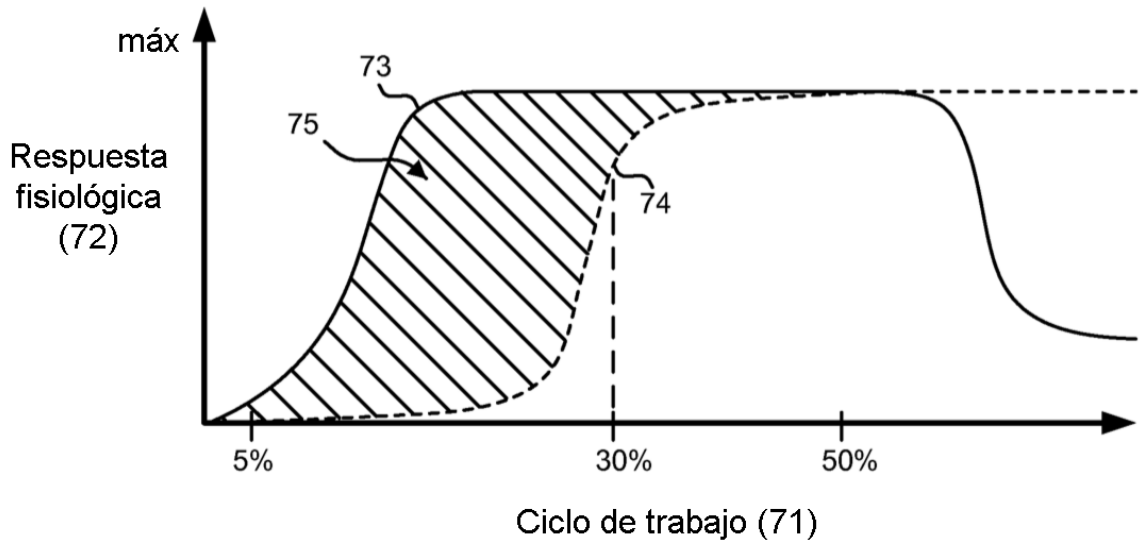
**Fig. 4.**

50



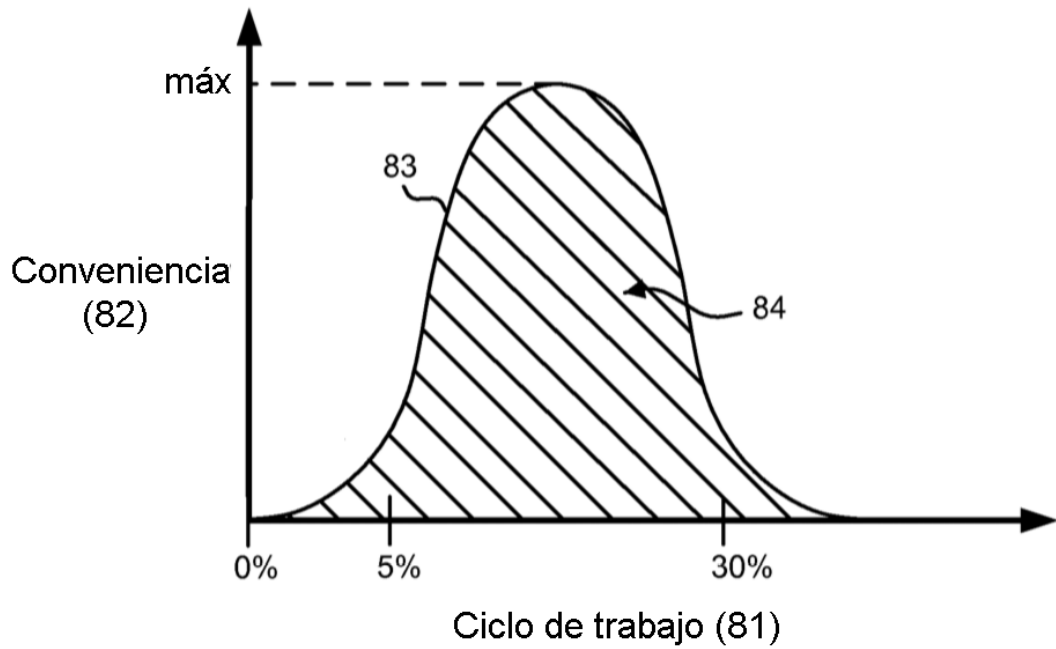
**Fig. 5.**

70



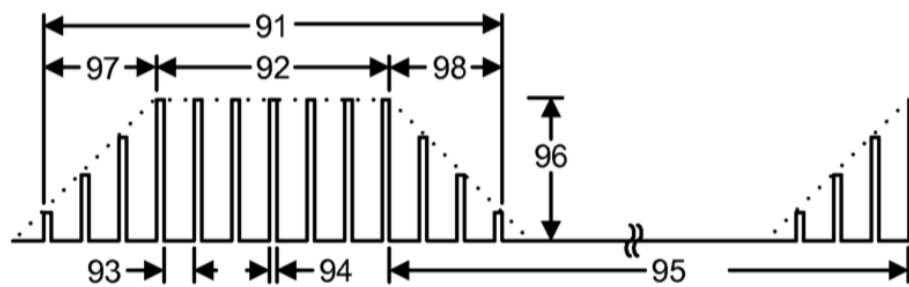
**Fig. 6.**

80



**Fig. 7.**

90



**Fig. 8.**

100

